

により省いたが、ヒトでは2型、1型糖尿病ともに、エキセナチドによる明らかな β 細胞の増量効果は見出せていないにしても、すでに小規模ながら海外の一部の施設では膵移植時や膵島移植時のプロトコルに組み込まれ、その有用性を示唆させる報告もなされている。これまでの治療法で血糖コントロール不十分であった患者に対して有力な追加手段が登場したことになり、糖尿病治療戦略を変える可能性がある。皮下注射を要するものの、糖尿病専門医のみならず広く一般の実地医家にも使用される可能性を有しているが、GLP-1そのものはホルモンあるいはニューロトランスミッターとして生体内で様々な生理作用を発揮し、インクレチン作用のみならず食行動やエネルギーバランスの制御に重要な役割を果たしており、そのことも念頭において注意深く処方していくべきであろう。

文献

- 1) Holst JJ et al: The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Moll Cell Endocrinol* 297: 127-136, 2009
- 2) Madsbad S: Exenatide and liraglutide: different approaches to develop GLP-1 receptor agonists (incretin mimetics) - preclinical and clinical results. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23: 463-477, 2009
- 3) DeFronzo RA et al: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1092-1100, 2005
- 4) Buse JB et al: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 2628-2635, 2004
- 5) Kendall DM et al: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and sulfonylurea. *Diabetes Care* 28: 1083-1091, 2005
- 6) Zinman B et al: The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes. A randomized trial. *Ann Intern Med* 146: 477-485, 2007
- 7) Buse JB et al: Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther* 29(1): 139-153, 2007
- 8) Sheffield CA et al: Safety and efficacy of exenatide in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Pract* 14(3): 285-292, 2008
- 9) Heine RJ et al: Exenatide versus Insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes a randomized trial. *Ann Int Med* 143: 559-569, 2005
- 10) Nauck MA et al: A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 50: 259-267, 2006
- 11) Kim D et al: Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1487-1493, 2007
- 12) Drucker DJ et al: Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomized open-label, non-inferiority study. *Lancet* 372: 1240-1250, 2008
- 13) Kadowaki T et al: Exenatide exhibits dose-dependent effects on glycemic control over 12 weeks in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Endocrine J* 56(3): 415-424, 2009

Profile

宮川 潤一郎 みやがわ じゅんいちろう

1979年広島大学医学部卒業，解剖学第二（広島大学），解剖学第三（大阪大学）助手を経て，1983年大阪大学第二内科（現 内分泌・代謝内科）入局，1992年同助手，2000年同講師。2005年兵庫医科大学内科学糖尿病科准教授，2010年より同教授。
糖尿病の発症機構および治療法の開発といった観点から， β 細胞の傷害機構や分化・再生機構について研究を行っている。

膵島、インクレチンの 基礎と臨床

Islet & Incretin Research

第4回

インクレチン関連薬と 低血糖

インクレチン関連薬と 低血糖

はじめに

新たな糖尿病治療薬として最近我が国でも上市されたインクレチン治療薬、すなわち、dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬および glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬は、食物摂取後に分泌される消化管ホルモン GLP-1 の生理作用を利用したものである。その生理作用は多面的であり、膵島に対しては、インクレチン作用として知られる食後血糖上昇に対するインスリン分泌増強作用の他に、グルカゴン分泌抑制作用、膵島構造維持作用などが知られる。これらに加えて、既存膵β細胞の増殖促進およびアポトーシス抑制作用、組織幹細胞ないし内分泌前駆細胞からのβ細胞分化・新生作用が実験動物で確認されていることから、膵β細胞

胞量 (β cell mass) を増加させる可能性があり、インクレチン治療薬がさらに期待される所以となっている (図1)。GLP-1 の有するインクレチン (インスリン分泌増強) 作用やグルカゴン分泌抑制作用はグルコース濃度依存性であり、4 mmol/L 前後になると両作用は起こらなくなる。したがって、インクレチン治療薬の単独投与では低血糖を起こさないと言われているが、糖尿病患者にインクレチン治療薬を投与すると単独使用でも低血糖を起こす場合がある。さらに、併用糖尿病治療薬が存在する場合 [特にスルホニル尿素 (SU) 薬への追加または併用投与の場合] には、インクレチン治療薬以外の薬剤が血糖値の如何にかかわらず作用するため、また、組み合わせの如何によっては相乗的な効果を発揮する可能性

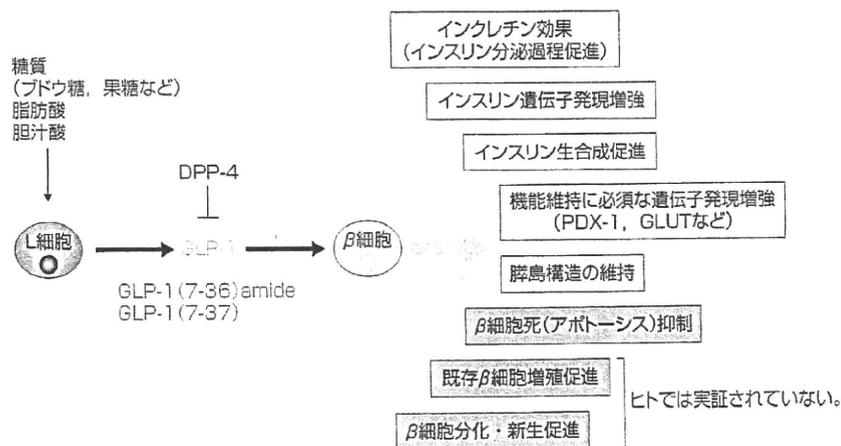


図1 GLP-1 の膵β細胞・膵島に対する作用

兵庫医科大学
内科学糖尿病科 教授
宮川潤一郎

があるため、インクレチン治療薬処方患者は低血糖を起こしにくいという先入観は危険である。本稿ではインクレチン治療における低血糖について考えてみたい。

欧米の臨床成績からみた低血糖

1. DPP-4 阻害薬

DPP-4 は GLP-1 および glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) の主要な不活性化酵素であり、DPP-4 阻害薬は本分解酵素を阻害することにより内因性 GLP-1 (および GIP) の血中濃度を高め、インクレチンホルモンの作用を増強する。欧米の 2 型糖尿病における DPP-4 阻害薬 2 種の主要な臨床成績を集めたメタ解析によると、重症低血糖は 4,072 名中 2 名と稀である。中等度～軽度の低血糖については、1 つの DPP-4 阻害薬では 1.8% にみられ、対照群 (ないし非インクレチン治療薬群) の 1.5% と有意差はなく、危険率 (risk ratio) は 0.92 であった。別の DPP-4 阻害薬では 1.4% の頻度で発生し、対照群 (ないし非インクレチン治療薬群) の 1.2% と有意差はなく、危険率は 0.84 であった。両 DPP-4 阻害薬を合わせた全 20 報告を総合すると、それぞれ 16%, 14%, 危険率は 0.97 となり、DPP-4 阻害薬は他の糖尿病治療薬に比して低血糖の頻度には差がないと言えるが、低血糖症状が全く出現しない訳ではない¹⁾。欧米における第 II b～III 相における 12 件の検討 (実薬群 3,415 名, 18～52 週) でも、単剤および併用全体で DPP-4 阻害薬投与の有無で比較すると低血

糖症状の出現は DPP-4 阻害薬, DPP-4 阻害薬 (-) でそれぞれ 3.4%, 10.9% と DPP-4 阻害薬非投与群のほうが出現率はむしろ高い。後方で低血糖症状のみられた患者の 80% は SU 薬が処方されており、SU 薬処方例を除外して比較すると、それぞれ 2.6%, 2.3% となりほとんど差はなくなる²⁾。しかし、個々の検討をみると、単剤投与における低血糖症状の頻度は 1～2% 程度と偽薬ないしコントロール群と有意な差はみられないが、SU 薬であるグリメピリド (glimepiride) との併用では 7.5%, グリメピリド (+メトホルミン), glipizide (+メトホルミン) との併用の場合は、それぞれ 16.4%, 32% と SU 薬との併用で低血糖症状の出現頻度は明らかに増加している^{3,4)}。

2. GLP-1 受容体作動薬

GLP-1 受容体作動薬は DPP-4 阻害薬と異なり、皮下注射後の血中濃度は薬理的な濃度 (100 pmol/L 前後) に達するため、インクレチン作用のみをみても DPP-4 阻害薬より強力であり、中枢作用としての満腹感増強 (食欲低下) および摂食量減少、胃排泄運動低下作用も有している。欧米の 2 型糖尿病における臨床成績は、エキセナチドおよびリラグルチドによるものである。我が国では、現在、エキセナチドは申請中であり、リラグルチドのみが使用可能である。

1 つの GLP-1 受容体作動薬における低血糖の副作用については、経口薬との併用を含めて偽薬群と比較すると、重症低血糖は 2,875 例中 5 例

にみられたが、すべて SU 薬併用患者であった。中等度～軽度の低血糖の発生率については、GLP-1 受容体作動薬投与群 16% に対して偽薬群 7% と有意に高くなり (危険率 2.3), 特に SU 薬併用時に多い¹⁾。GLP-1 受容体作動薬またはインスリン (持効型) を経口薬にて治療中の血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者に追加して比較した場合、低血糖発生率は約 2% で、両者に差はみられない。

別の GLP-1 受容体作動薬では、2 型糖尿病患者で様々な治療群に対する治療効果の検討が行われている。血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者に GLP-1 受容体作動薬中用量、高用量または SU 薬 (グリメピリド) を投与した場合、HbA1c はそれぞれ 0.84%, 1.14%, 0.51% の改善がみられたが、逆に低血糖の頻度は SU 薬より有意に低く、重症低血糖の発生はなかった。単独処方の場合、低血糖発生はみられるがその頻度は SU 薬追加症例より低い⁵⁾。別の検討では 2 型糖尿病における SU 薬 (グリメピリド) との併用効果を検討するとともに、チアゾリジンに対する非劣性度を評価したものである。HbA1c は GLP-1 受容体作動薬 + SU 薬群では、高用量群、中用量群、低容量群で -1.13%, -1.06%, -0.60% 変化、SU 薬単独群では +0.23% 変化し、GLP-1 受容体作動薬 + SU 薬群は SU 薬単独群に比して有意に血糖コントロールを改善している。中等度以下の低血糖は GLP-1 受容体作動薬 + SU 薬各群で 8.1%, 9.1%, 5.2%,

SU薬単独群では2.6%の頻度で見られ、併用するとGLP-1受容体作動薬が低血糖の頻度を増加させる傾向が見られ、GLP-1受容体作動薬高用量+SU薬群では重症低血糖が1例みられている⁶⁾。

国内の治験成績、DPP-4阻害薬の市販後調査からみた低血糖

国内の治験成績を概観すると、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬ともに、血糖改善作用は欧米に比して効果的かつ低血糖も起こしにくいといった成績であった。しかし、DPP-4阻害薬が発売されて以来、我が国では重症低血糖をきたす患者が相次ぎ、急速に、糖尿病学会の委員会が設置され勧告文(Recommendation)が発表された。資料1にその内容を示す⁷⁾。

1. DPP-4阻害薬

2010年7月現在、我が国ではシタグリブチン、ビルダグリブチン、アログリブチンが処方可能となっている。DPP-4阻害薬の治験成績(第II相)においては、食事・運動療法のみないし経口糖尿病薬単剤投与中の2型糖尿病患者に対し(処方中の薬剤はwashout)、DPP-4阻害薬を単剤投与(monotherapy)し12週間観察しているが、低血糖症状は出現していない⁸⁾。同様な患者群で、用量反応性を中心に検討した報告(第II相)では、様々な用量(および偽薬群)において12週間観察されている。冷汗、動悸といった自覚症状を中心に調査された低血糖症状の頻度は、各群でそれぞれ0.0~4.3%にみられたが重症低

血糖は認められず、偽薬群でも1.4%に認められたことからDPP-4阻害薬との因果関係は否定されている⁹⁾。したがって、治験段階ではDPP-4阻害薬投与による明らかな低血糖は認められなかったといえるが、あくまでも限られた人数での単剤投与(monotherapy)における結果である。一方、グリメピリド(1~6mg)との併用試験(第III相)では、低血糖症状発現率は5.3%と増加しているものの、軽度~中等度のもののみで重症低血糖の報告はない(医薬品インタビューフォームより)¹⁰⁾。

ところが、DPP-4阻害薬が2009年12月に発売されて以来、同薬の処方による重症低血糖の出現が相次いだ。これに対し、日本糖尿病学会では「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」が立ち上げられ「Recommendation」が発表され(資料1)、注意が喚起されるとともにこれに関連した症例報告もなされている^{7,11)}。この勧告によると、このような症例の特徴として、高齢者、軽度腎機能低下、SU薬の高用量内服、SU薬ベースで他剤併用中の患者があげられている。シタグリブチンの適応が食事・運動療法のみ、またはこれに加えてSU薬またはチアゾリジン薬またはビグアナイド薬の使用においても十分血糖コントロールが得られない2型糖尿病とされており、重症低血糖出現例はSU薬を相当量処方されている患者で追加投与された症例が多くを占めたようである。DPP-4阻害薬市販後調査によると、この注意喚起以後、重症

低血糖に至った症例は明らかに減少している。単剤処方では低血糖をほとんど起こさないものの欧米でもSU薬投与例への追加や併用では低血糖出現頻度が増加することから低血糖の危険性についての認識を十分持つべきであったと考えられるが、我が国においてはSU薬と併用した場合に低血糖を誘発しやすい独自の理由があるのかもしれない(後述)。

2. GLP-1受容体作動薬

GLP-1受容体作動薬については、食事・運動療法ないし経口糖尿病薬単剤で治療中の2型糖尿病患者に対して、それまでの経口糖尿病薬を中止しGLP-1受容体作動薬を様々な用量にて14週間投与し、血糖コントロール改善作用を評価した報告がある。最少用量から効果が認められ、かつ用量依存的な薬効が得られている(偽薬群とのHbA1cの差は、-0.79~-1.85%)。重症低血糖はもとより低血糖症状あるいは3.1mmol/L未満の低血糖などは出現していない(N=226)¹²⁾。一方、SU薬(グリベンクラミド、グリメピリド、グリクラジド)単独処方患者へのGLP-1受容体作動薬追加処方(低用量、中用量)による検討(24週)では、低血糖の出現が認められている。GLP-1受容体作動薬低用量、中用量、偽薬、各群ベースラインからのHbA1cの変化は、それぞれ-1.46%、-1.36%、-0.40%であったが、その間に、重症低血糖は認められなかったものの中等~軽度の低血糖が各群それぞれで2.17、1.96、1.01回/人/年の頻

度でみられ、GLP-1 受容体作動薬追加処方群のほうが有意に高率である。しかし、これらの多くはSU薬の減量によりみられなくなり、同様の海外における治験と同様、偽薬群との差はなくなる¹³⁾。

別のGLP-1 受容体作動薬については、食事/運動療法に加え種々の経口糖尿病薬においても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に対するGLP-1 受容体作動薬追加併用療法の治験成績が報告されている。欧米と異なり、より少量からの用量設定になっている(低用量, 中用量, 高用量)が、すべての群で偽薬群よりHbA1cを改善し、用量依存的な血糖コントロール改善効果が得られている。各群ベースラインからのHbA1cの変化(12週)は、低用量, 中用量, 高用量, 偽薬群それぞれ、-0.90%, -1.20%, -1.40%, +0.02%となる一方で、重症低血糖はみられなかったものの、それ以外の低血糖の頻度は、それぞれ27.0%, 43.2%, 54.1%, 10.0%と、偽薬群に比してすべての用量群で増加しており、用量依存的である¹⁴⁾。

GLP-1 受容体作動薬はインクレチン作用という点では明らかにDPP-4 阻害薬に勝っており、 β 細胞に対するその他の作用も発揮されやすいと考えられる。これまでの国内におけるGLP-1 受容体作動薬の治験においてはSU薬併用時にも重症低血糖はみられていないがあくまで小人数の治験であり、市販後は他の副作用とともにその危険性には十分注意して投与すべきである。「インク

レチンとSU薬の適正使用に関する委員会」によるRecommendationでは、GLP-1 受容体作動薬にSU薬を併用する場合には、当面糖尿病専門医が行うよう勧告している⁷⁾。

我が国におけるインクレチン治療薬とSU薬の併用について

2型糖尿病の病態には、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性という2つの基本病態が存在する。我が国における2型糖尿病では、肥満を伴う欧米型の2型糖尿病患者が増加しつつあるものの、肥満をほとんど伴わずインスリン抵抗性よりも分泌不全が病態形成の多くを占めているという特徴が存在する。これに加えて、十分な血糖コントロールが達成できていないにもかかわらず(2次無効?), SU薬の長期, 高用量処方が行われている症例が少なからず存在することも特徴の1つといえる(SU薬の使用は減少している)。もともと、日本人(アジア人?)では、健常(非糖尿病患者)のインスリン分泌能力($\equiv \beta$ 細胞量 = β cell mass)が欧米人(白人)に比してかなり少ないとも言われている。

また、近年、2型糖尿病においては糖尿病と診断された時点で β 細胞量が半減しており、その後も徐々に β 細胞量は減少していくということが示唆されているが、検討方法からみて β 細胞量 = β 細胞数? という疑問が存在する。この点について、日本人2型糖尿病患者(10年程度の病歴を有する剖検例)の膵組織を詳細に検討してみると、少なくとも日本

人2型糖尿病においては、膵臓の β 細胞量は減少しているがその原因は個々の β 細胞の大きさの減少によるものであり、 β 細胞数そのものは減少していないし、 α 細胞では数やサイズの増大傾向がみられる¹⁵⁾。すなわち、 β 細胞量 \neq β 細胞数を意味しており、この程度の病歴を有する日本人2型糖尿病患者(我が国の2型糖尿病患者でインスリンの導入が行われる場合の平均罹病期間は10~12年と言われている)では、高血糖状態の持続やSU薬の高用量使用などで β 細胞は過大な負担を強いられる(ハトハトになっている?)にもかかわらず、かろうじて生き延びていると言ってもよいのではなからうか?

周知の如く、GLP-1は「インクレチン作用」以外にも β 細胞に対してインスリン分泌能力を高める様々な作用を有している(図1)¹⁶⁾。このような作用が十分発揮されるためにはある程度の β 細胞自体が存在することが必要条件となる。科学的根拠は乏しいものの、もし上述のような状況下の2型糖尿病患者にインクレチン治療薬の投与を開始した場合、「かろうじて生き延びている」 β 細胞のインスリン合成・分泌能のみならず、これに関連した代謝機構が回復したり、正常以上に高められる状況が生まれれば、SU薬の作用も増強されるはずである(図2)。一方、 α 細胞に対してはGLP-1ないしGLP-1受容体作動薬のグルカゴン分泌抑制作用が効果的に発揮される。これに加えて、最近、SU薬の一部(グリベン

クラミドを含むがグリクラジドは含まず、グリメピリドは不明)がβ細胞のグルコース刺激によるインスリン分泌機構において惹起経路におけるK_{ATP}チャンネルの開鎖→細胞膜脱分極の機構のみならず, guanine nucleotide exchange factorであるEpac2(cAMP-GEF II)に結合してインスリン分泌機構における増幅経路をさらに増強することが明らかにされている(図2)¹⁷⁾。すなわち, グ

リベンクラミドとインクレチン治療薬の併用時に, GLP-1受容体刺激によるcAMP依存性のインスリン分泌機構をさらに高める可能性を示している。この点においても, グリベンクラミド処方中にインクレチン治療薬を追加した場合, インスリン分泌を相加的以上に高める可能性がある。実証すべきことは多いが, 以上のように推論すると, 日本人2型糖尿病患者ではインクレチン治療薬

が効きやすい(感受性が高い)し, その半面, SU薬への追加・併用で低血糖(症状)が出現しやすいといった現象を理解しやすいのではないだろうか?

終わりに

インクレチン治療薬であるDPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬が既存の糖尿病治療戦略の中でいかなるポジショニングを得て, どのように糖尿病治療に変革をもたらすかは今後の展開を待たねばならない。はじめてのインクレチン治療薬の発売後低血糖をきたした患者が頻発したということは, 日本人ではそれだけ血糖改善に対して有効に働く可能性を秘めていることの裏返しでもあろう。

今後続々と登場してくるインクレチン治療薬の投与に際しては, GLP-1の多彩な生理・薬理作用を理解したうえで, 「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」によるRecommendation等を参考にして慎重に使用していくことが, 糖尿病患者のためだけでなく, 糖尿病治療において同薬が確固たる地位を確立していくためにも重要である。

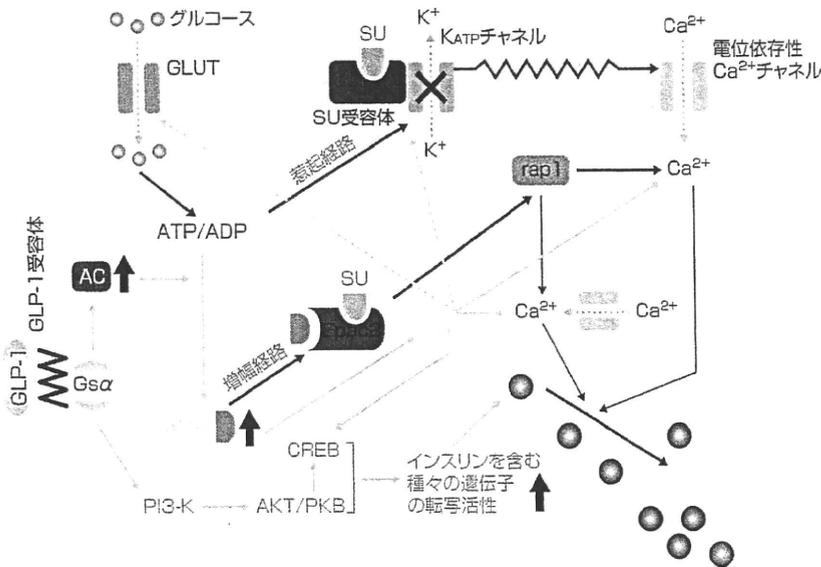


図2 グルコースによるインスリン分泌機構とGLP-1のインスリン分泌およびその他の作用にかかわるシグナル伝達

AC : adenylate cyclase, PKA : protein kinase A, PI3-K : phosphatidylinositol3-kinase, CREB : cAMP response element-binding protein

インクレチン関連薬と他剤との併用

Author みやかわじゅんいちろう 宮川潤一郎*, なんばみつよし 難波光義*

◎インクレチン (incretin)
◎GLP-1 (グルカゴン様ペプチド-1)
◎DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)
◎エキセナチド
◎リラグルチド
◎シタグリブチン
◎ビルダグリブチン
◎アログリブチン

*兵庫医科大学内科学糖尿病科

Headline

1. インクレチン治療薬はGLP-1やGIPの多面的な生理作用を利用したものであり、従来にない糖尿病治療薬として期待されている。
2. インクレチン治療薬にはGLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬が存在する。
3. 保健適用の有無を問わないのであれば、インクレチン治療薬は既存経口糖尿病治療薬やインスリンとの併用が可能と考えられる。
4. GLP-1受容体作動薬はグルコース濃度依存性にインスリン分泌を増強するため低血糖をほとんど起こさないが、他剤との併用（特にSU薬およびインスリン）では低血糖に注意を要する。

はじめに

経口摂取によりブドウ糖が消化管に流入すると、消化管から膵β細胞のインスリン分泌を促進する因子が放出されることが古くから知られており、そのような作用を有する因子を総称してインクレチン (incretin) と称している。その本態が消化管内分泌細胞に属するK細胞およびL細胞がそれぞれ産生する消化管ホルモンGIP (gastric inhibitory polypeptide) またはglucose-dependent insulinotropic polypeptide) およびGLP-1 (glucagon-like peptide-1) であることが、それぞれ1973年、1987年に明らかにされ、糖尿病治療への応用が模索されてきた。しかし、両ホルモンとも、蛋白分解酵素の一種、DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) により速やかに分解されるため、血中半減期が極めて短く (静注後の血中半減期はGIPで約5分、GLP-1で1~2分)、そのままの形では薬剤として不適切であった。最近、血中半減期の長いGLP-1受容体作動薬が開発され、GLP-1がインクレチン作用以外に

も有用な薬理作用を有することから、新しい糖尿病治療薬として注目されている。一方、DPP-4を阻害することにより内因性GLP-1濃度を増加させるDPP-4阻害薬も開発され、GLP-1エンハンサーとして糖尿病における治療効果が期待されており、わが国においてもシタグリブチンが承認されている。わが国の糖尿病治療におけるこれらのインクレチン治療薬のポジショニングは今後の臨床における評価を待たなければならないが、既存糖尿病治療薬との併用における治療成績が海外を中心に報告されている。本稿においては、GLP-1受容体作動薬を中心に他剤との併用 (同時あるいは追加投与) における知見について概説する。

GLP-1受容体作動薬の他剤との併用

すでにアメリカあるいはEUで承認されているエキセナチドおよびリラグルチドは2009年にわが国でも申請されており、後者は2010年1月に承認され、わが国においても

GLP-1受容体作動薬が使用可能となった。エキセナチドは1日2回、リラグルチドは1日1回の皮下注射が必要である。後発の同剤の多くは半減期がさらに長いものであり、1週間に1回の皮下注射による治療が可能である。これまでの臨床上の知見の多くはエキセナチドおよびリラグルチドによるものであるが、現在、GLP-1受容体作動薬は10種類近くが開発中である。

1. エキセナチド (exenatide = 合成 exendin-4, Byetta®)

エキセナチド (Amylin Pharmaceuticals, Inc. and Eli Lilly and Co.) はアメリカ毒トカゲ (Gila monster) の唾液腺から見出された exendin-4 という GLP-1 受容体刺激活性を有するペプチドを人工合成したもので、GLP-1 受容体に結合して GLP-1 活性を発揮、かつ DPP-4 抵抗性を示して、半減期は皮下注射で 3.5~4 時間に延長する。2005 年に FDA により承認され、2 型糖尿病患者においてメトホルミン (MET)、スルホニル尿素 (SU) 薬、チアゾリジン (TZD) 薬、あるいは MET + SU、MET + TZD の併用療法によっても十分な血糖コントロールの得られない場合に適応とされ、約 4 年の臨床使用実績があり、糖尿病治療効果に関する多くの報告がなされている。

Fineman MS らは MET、SU あるいは MET + SU の加療にても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 ($n = 109$, 平均年齢 50~55 歳 <18~65 歳>, BMI おおよそ 32~33 (27~40) kg/m^2 , HbA_{1c} 平均 9.1~9.4 <8.0~11.0> %) に対してエキセナチド (0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 1 日 2 回 (BID) 朝夕食前 (bd) または朝食前・眠前 (bs) あるいは 1 日 3 回 (TID) 朝夕食前および眠前 (bds), 4 週間投与して HbA_{1c} , 空腹時血糖 (FPG), 食後血糖 (PPG), 体重, β 細胞機能 (homeostasis model assessment- β ; HOMA- β) 等について評価してい

るが、各群で HbA_{1c} を -1.1%, -0.7%, -1.0% (偽薬群 -0.3%) 変化させている (表 1)。空腹時血糖値の改善 (20~30 mg/dL) は有意ではなく、食後血糖上昇抑制のほうが HbA_{1c} 改善作用に貢献しているようである。1 日 2 回投与では朝食前・眠前投与よりも朝夕食前のほうが効果的で、1 日 3 回朝夕食前および眠前投与と同等の HbA_{1c} 改善効果がみられ、HOMA- β についても同様の結果が得られているのは興味深い。おもな副作用は悪心 (31%) と低血糖 (15%) であり、前者は投与開始時に多く 3.7% の中止例がみられているが、4 週間には 13% に低下している。また、低血糖 (軽~中等度) は SU 薬併用者のみにみられているが、回復に他者の介助を要する重症低血糖はみられていない。前記投与量による 4 週間の検討では、偽薬群に対して有意な体重減少作用は認められていない (-0.8~0.1 kg vs. +0.1 kg)¹⁾。

大規模かつ比較的長期にわたる第 3 相試験としての併用療法の検討に AMIGO (Diabetes Management for Improving Glucose Outcome) trial があり、MET 単独に対する併用、SU 薬との併用、MET + SU 群における併用効果が検討されている (表 1)。MET 単独 ($\geq 1,500$ mg/day) にて加療中の 2 型糖尿病患者 ($n = 336$, 53 ± 10 <19~78> 歳, BMI 34.2 ± 5.9 <27~45> kg/m^2 , HbA_{1c} 8.2 ± 1.1 <7.1~11.0> %) に対して、エキセナチド 5 μg および 10 μg 1 日 2 回朝夕食 15 分前に 30 週にわたり皮下注射すると (10 μg 群は 4 週間 5 μg 1 日 2 回の後増量), HbA_{1c} はそれぞれ -0.40 \pm 0.11%, -0.78 \pm 0.10% 変化し (偽薬群 +0.08 \pm 0.10%), $\text{HbA}_{1c} \leq 7\%$ 達成率はそれぞれ 32%, 46% に達している (偽薬群 13%)。100 kg 前後の体重を有する対象患者であるが経時的な体重減少もみられ、5 μg および 10 μg 1 日 2 回でそれぞれ -1.6 \pm 0.4 kg , -2.8 \pm 0.5 kg 変化し、偽薬群に比して有意な

表1 エキセナチドにおけるおもな併用療法

臨床研究 (文献)	使用薬剤	投与量 (day)	患者数	投与期間 (週)	併用糖尿病薬	HbA _{1c} の変化	空腹時血糖値に対する効果 (mmol/L)	体重に対する効果 (kg)
Fineman, et al. (1)	エキセナチド	0.08 μg/kg BID (bd)	109	4	SU and/or MET	-1.1%	-1.2~-1.7	-0.8~+0.1 kg
	エキセナチド	0.08 μg/kg BID (bs)	4			-0.7%		
	エキセナチド	0.08 μg/kg TID (bds)	4			-1.0%		
	プラセボ		4			-0.3%		
Defronzo, et al. (2)	エキセナチド	5 μg BID	336	30	MET	-0.40%	-0.4	-1.6 kg
	エキセナチド	10 μg BID	30	30	MET	-0.78%	-0.6	-2.8 kg
	プラセボ		30	30	MET	+0.08%	+0.8	-0.3 kg
Buse, et al. (3)	エキセナチド	5 μg BID	377	30	SU	-0.48%	-0.3 (NS vs. P)	-0.9 kg
	エキセナチド	10 μg BID	30	30	SU	-0.86%	-0.6	-1.6 kg
	プラセボ		30	30	SU	+0.12%	+0.4	-0.6 kg
Kandall, et al. (4)	エキセナチド	5 μg BID	733	30	MET+SU	-0.60%	-0.5	-1.6 kg
	エキセナチド	10 μg BID	30	30	MET+SU	-0.80%	-0.6	-1.6 kg
	プラセボ		30	30	MET+SU	+0.20%	+0.8	-0.9 kg
Zinman, et al. (5)	エキセナチド	10 μg BID	233	16	TZD+MET (77%)	-0.90%	-1.6	-1.8 kg
	プラセボ				TZD+MET (80%)	+0.10%	-0.1	-0.2 kg

体重減少が認められた (偽薬群 -0.3 ± 0.3 kg). β 細胞機能の指標である空腹時プロインスリン/インスリン比はエキセナチド $5\mu\text{g}$ および $10\mu\text{g}$ で改善 (低下) し, $10\mu\text{g}$ 1日2回投与群で顕著であった. 消化器系副作用である悪心は $5\mu\text{g}$ および $10\mu\text{g}$, 偽薬群でそれぞれ, 36%, 45%, 23%にみられ, 投与開始数週以内に多い. 低血糖 (軽~中等度) の低血糖は, $5\mu\text{g}$ および $10\mu\text{g}$, 偽薬群で, 4.5%, 5.3%, 5.3%にみられ, エキセナチド追加による有意な増加はみられない. エキセナチドでは抗エキセナチド抗体の出現が高頻度にみられ, 本検討でも30週で43%に認められたが抗体価は低く ($\leq 1/125$), 血糖改善作用に明らかな影響は認められていない²⁾.

SU薬を最大量処方 (glimepiride 4 mg/day, glipizide 20 mg/day, glyburide 10 mg/day など) しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 ($n=377$, 55 ± 11 (22~76) 歳, BMI 33.0 ± 6.0 (27~45) kg/m^2 , HbA_{1c} 8.6 ± 1.2 (7.1~11.0) %) に対して同様のプロトコルで行った検討では, 30週後, HbA_{1c} はエキセナチド $5\mu\text{g}$ 群および $10\mu\text{g}$ 群 (1日2回朝夕食前皮下注) でそれぞれ $-0.46 \pm 0.12\%$, $-0.86 \pm 0.11\%$ 変化し, エキセナチドは偽薬群 ($+0.12 \pm 0.09\%$) に比して有意に血糖コントロールを改善している. 空腹時血糖は30

週後, $10\mu\text{g}$ 群でのみ偽薬群に比して有意に改善した (-0.6 ± 0.3 mmol/L vs. 0.4 ± 0.3 mmol/L). 平均95~100 kgの体重は $5\mu\text{g}$ 群および $10\mu\text{g}$ 群でそれぞれ -0.9 ± 0.3 kg, -1.6 ± 0.3 kgと変化し, 偽薬群 (-0.6 ± 0.3 kg) に比して $10\mu\text{g}$ 群でのみ有意な経時的体重減少が認められ, 頭打ちにはなっていない. 空腹時プロインスリン/インスリン比も $10\mu\text{g}$ 群でのみ改善 (低下) した. 副作用では悪心が最も多く, $5\mu\text{g}$ 群, $10\mu\text{g}$ 群および偽薬群で39%, 51%, 7%にみられている. 重篤な低血糖はみられていないが, 軽度~中等度の低血糖は $5\mu\text{g}$ 群, $10\mu\text{g}$ 群および偽薬群でそれぞれ14%, 36%, 3%にみられた. 抗エキセナチド抗体の出現率は30週で41%であるが, 血糖改善作用に明らかな影響は認められていない³⁾.

AMIGO trialでは, MET+SU群の2型糖尿病患者に対するエキセナチド併用の効果も検討されている (表1). MET ($\geq 1,500$ mg/day) および最大有効投与量のSU薬 (glimepiride 4 mg/day, glipizide 20 mg/day, glibenclamide 10 mg/day, tolbutamide 1,500 mg/day など) にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 ($n=733$, 55 ± 10 (22~77) 歳, BMI 33.6 ± 5.7 (27~45) kg/m^2 , HbA_{1c} 8.5 ± 1.0 (7.5~11.0) %) におけるエキセナチド $5\mu\text{g}$

または10 μ g (1日2回朝夕食前皮下注) 追加投与の効果を検討している。併用SU薬については低血糖発現リスクについて評価するため、そのままの処方量 (MAX群) と最少有効投与量的な処方量 (glimepiride 1 mg/day, glipizide 5 mg/day, glibenclamide 1.25 mg/day, tolbutamide 250 mg/day など) から漸増していく場合 (MIN群) に分けて検討された。30週後、HbA_{1c}は5 μ g群、10 μ g群および偽薬群でそれぞれ $-0.55 \pm 0.07\%$ 、 $-0.77 \pm 0.08\%$ 、 $+0.23 \pm 0.07\%$ と有意な改善を示し、開始時のHbA_{1c}が9%以上のコントロール不良群では10 μ g群で -1.5% の改善が得られている。体重減少作用については、エキセナチド群は経時的に減少、30週で5 μ g群、10 μ g群ともに、 -1.6 ± 0.2 kgと変化し、偽薬群 (-0.9 ± 0.2 kg) に比して有意な低下を示した。副作用の悪心は治療開始1週で頻度が高く、軽～中等度の悪心は5 μ g群、10 μ g群および偽薬群で39.2%、48.5%、20.6%であり、強い悪心による処方中止例は2%、4%および<1%であった。エキセナチド抗体の出現率は49%にみられたが、抗体出現後の明らかな耐糖能悪化は認められていない。SU薬の処方量に関しては、MAX群のほうがMIN群に比して5 μ g群、10 μ g群ともにHbA_{1c}改善度は大きかったが ($-0.7 \pm 0.1\%$ 、 $-0.9 \pm 0.1\%$ vs. $-0.4 \pm 0.1\%$ 、 $-0.6 \pm 0.1\%$)、低血糖の頻度はMAX群で増加し (22%、35% vs. 16%、21%)、SU薬処方例に対するエキセナチド追加投与 (併用) 時の十分な低血糖への配慮が必要であることが明らかにされている⁴⁾。

TZDにて加療中 (\pm MET) の2型糖尿病に対するエキセナチドの効果も検討されている。このような治療で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 ($n = 233$, 56 ± 10 <21~75> 歳, BMI 34.0 ± 5 <25~45> kg/m², HbA_{1c} 7.9 ± 0.1 <7.1~10.0> %) に対してエ

キセナチド10 μ g 1日2回朝夕食前15分前に皮下注射すると、HbA_{1c}は $-0.89 \pm 0.09\%$ 変化、偽薬群 ($+0.09 \pm 0.10\%$) に比して有意に低下し両群の差は0.98%となった。空腹時血糖はエキセナチド群で -1.59 ± 0.22 mmol/L変化し偽薬群 ($+0.10 \pm 0.21$ mmol/L) に比して有意に低下し、両群の差は -1.69 mmol/L (-30.4 mg/dL) となった。平均約97~98 kgの体重は -1.75 ± 0.25 kg変化し (偽薬群は体重不変)、有意な経時的体重減少が認められた。悪心、嘔吐は39.7%、13.2%に出現 (偽薬群で15.2%、0.9%)、低血糖はそれぞれ10.7%、7.1%にみられ、主として消化器系副作用なため16%が治療中断に至っており、他の併用薬に比して中断率が高いように思われる。抗エキセナチド抗体は40%にみられたが抗体価は低く、耐糖能改善効果に明らかな影響はみられない⁵⁾。

その他、これまでにSU+METにより加療中の2型糖尿病患者に対し、エキセナチド投与による検討等がなされ (vs. 持効型インスリングルルギン投与群 <26週>、混合型インスリン30ミックス投与群 <52週>)、HbA_{1c}、空腹時血糖値、食後血糖値などの改善の他、体重減少作用も認め、糖尿病治療薬としての有用性が確認されている^{6,7)} (表1)。最近では、インスリン (+経口薬) にて加療中の2型糖尿病患者におけるエキセナチド長期併用 (1年) 症例についての検討もなされている。病歴が長く (15.5 ± 8.3 年)、SUを含む経口薬にインスリンを併用しても血糖コントロールの不十分な2型糖尿病患者 ($n = 76$, HbA_{1c} $8.39 \pm 1.54\%$, BMI 38.97 ± 6.94 kg/m²) にエキセナチドを追加投与した場合、食前インスリン注射量は減少 (-9 単位/day)、45%で食前のインスリン注射が不要となり、59%でSU薬の中止が行われたにもかかわらず、HbA_{1c}は0.87%改善している。インスリンの導入により体重増加をきたすことが多いが、

エキセナチドの追加で5.2 kg (4.8%) の体重減少、脂質代謝の改善も認められた⁹⁾。以上の結果は、経口糖尿病薬にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者でインスリン注射の導入を余儀なくされている患者においても、インスリン量の減少～離脱、注射回数の減少やSU薬の減少～中止を可能にし、より膵庇護 (β cell massの温存) 的な糖尿病治療ができることを示している。

現在、エキセナチドは徐放型エキセナチドLAR (exenatide Long-acting release) の開発が進められている。単剤ないし複数の経口糖尿病薬で治療中および食事・運動療法のための2型糖尿病患者に対し、エキセナチド (10 μ g \times 2回 皮下注/day) に対して、エキセナチドLAR (2.0 mg \times 1回 皮下注/week) を30週にわたり投与し、耐糖能、脂質代謝、体重等の変化や副作用等を比較した成績が報告されている。対象は比較的病歴が短く、肥満を伴う2型糖尿病患者 (年齢55 \pm 10歳、罹病歴7 \pm 6年、BMI 35 \pm 5 kg/m²、HbA_{1c} 8.3 \pm 1.0%) で、食事・運動療法のみ21%、ピグアナイド薬 (MET) 服用77%、SU薬服用55%、TZD服用22% (いずれも重複処方を含む) といった患者群 ($n = 148$) であるが、エキセナチドLAR群はエキセナチド (10 μ g \times 2回 皮下注/day) 群よりも有意にHbA_{1c}を改善しており (-1.9 \pm 0.1% vs -1.5 \pm 0.1%)、HbA_{1c} 7.0%以下への血糖コントロール達成率も有意に高く (77% vs. 61%)、空腹時血糖の改善度や体重減少作用も強い (-4.0 \pm 0.5 kg vs. -3.8 \pm 0.5 kg)。一方、副作用で最も多くみられる悪心 (nausea) はエキセナチドLARのほうが出現率は低い (26.4% vs. 34.5%)⁹⁾。2型糖尿病患者に対して1週間に1回の皮下注射により以上のような血糖改善作用が可能となれば、患者のQOL (quality of life) はかなり改善され、糖尿病の治療戦略を変える可能性がある。

最近、わが国において食事・運動療法に加えて種々の経口糖尿病薬にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に対するエキセナチド追加併用療法の治験成績 (12週) が報告されている¹⁰⁾。欧米と異なりより少量からの用量設定になっている (2.5 μ g, 5 μ g, 10 μ g BID) が、すべての群で偽薬群よりHbA_{1c}を改善し、用量依存的な効果が得られており、現在申請中である。

2. リラグルチド (liraglutide, Victoza[®]) の他剤との併用

リラグルチド (Lira) は1日1回投与 (皮下注射) 用ヒトGLP-1アナログで、GLP-1の26位のアミノ酸 (リジン) にグルタミンを介して脂肪酸 (パルミチン酸) を付加し、34位のリジンをアルギニンに置換した構造を有している。同薬はN末端の二つのアミノ酸がGLP-1と不変であるのにもかかわらず、脂肪酸の付加、自己凝集性 (皮下注射後7量体 heptamerを形成しやすい)、組織液および血中のアルブミンとの結合能 (アルブミン1分子に7個のLiraが結合可能) などによりDPP-4抵抗性を示す他、腎臓でのクリアランスも低下して、血中半減期は13 (10~18) 時間 (皮下注射) と延長し、1日1回投与が可能である。アミノ酸配列においてヒトGLP-1と97%の相同性を有しているため、エキセナチドと異なり、Liraに対する抗体出現頻度は低い。Liraと他剤との併用効果については臨床試験LEADにおける6種類の検討のうち、LEAD-1, 2, 4~6における評価に代表される。LEADとはLiraglutide Effect and Action in Diabetesの略であり、ノボノルディスクファーマ (Novo Nordisk A/S) による、リラグルチドの国際共同試験 (第3相) である。

a) LEAD-1

2型糖尿病におけるSU (glimepiride) との併用効果を検討するとともにTZD (rosiglitazone) に対する非劣性を評価したものであ

表2 リラグルチドにおけるおもな併用療法

臨床研究 (文献)	使用薬剤	投与量	患者数	投与期間 (週)	併用糖尿病薬	HbA _{1c} の変化	空腹時血糖値に対する効果 (mmol/l)	体重に対する効果 (kg)
Nauck M, et al. (11)	リラグルチド	0.5~1.2 mg/day	144	5	MET+SU	-0.8%	-2.8	-1.5 kg
Marre M, et al. (12) (LEAD-1)	リラグルチド	0.6 mg/day	1,041	26	glimepiride	-0.6%	-0.6	+0.7 kg
	リラグルチド	1.2 mg/day		26	glimepiride	-1.1%	-1.6	+0.3 kg
	リラグルチド	1.8 mg/day		26	glimepiride	-1.1%	-1.6	-0.2 kg
	プラセボ			26	glimepiride	+0.2%	+1.0	-0.1 kg
	rosiglitazone	8 mg/day		26	glimepiride	-0.4%	-0.4	+2.1 kg
Nauck M, et al. (13) (LEAD-2)	リラグルチド	0.6 mg/day	1,041	26	MET	-0.7%	-0.7	-1.8 kg
	リラグルチド	1.2 mg/day		26	MET	-1.0%	-1.6	-2.6 kg
	リラグルチド	1.8 mg/day		26	MET	-1.0%	-1.6	-2.8 kg
	プラセボ			26	MET	+0.1%	+1.0	-1.5 kg
	glimepiride	8 mg/day		26	MET	-1.0%	-0.9	+1.0 kg
Zinman B, et al. (14) (LEAD-4)	リラグルチド	1.2 mg/day	533	26	MET+TZD	-1.5%	-2.2	-1.0 kg
	リラグルチド	1.8 mg/day		26	MET+TZD	-1.5%	-2.4	-2.0 kg
	プラセボ			26	MET+TZD	-0.5%	-0.4	+0.6 kg
Russell-Jones D, et al. (15) (LEAD-5)	リラグルチド	1.8 mg/day	733	26	MET+SU	-1.3%	-1.6	-1.8 kg
	プラセボ			26	MET+SU	-0.2%	-0.6	-0.4 kg
	glargine			26	MET+SU	-1.1%	-1.8	+1.6 kg

る。経口薬1~2剤で治療中の血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 ($n=1,026$, 年齢 56 ± 10 歳, 体重 87 ± 17 kg, HbA_{1c} $8.4 \pm 1.0\%$) に対して, SU (glimepiride, 4 mg/day <低血糖出現にて2 mgまで減量可>) を2~4週間投与後, 26週にわたりLira 0.6, 1.2, 1.8 mg 1回/dayを追加して評価したものである (対照: SU単独群およびTZD <rosiglitazone 4 mg/day> +SU群)。HbA_{1c}はLira +SU群では, 1.8 mg群, 1.2 mg群, 0.6 mg群で-1.13%, -1.06%, -0.60%変化, SU +TZD群, SU単独群では, それぞれ, -0.440%, +0.23%変化し, Lira +SU群はSU単独群に比して有意に血糖コントロールを改善し, かつ, Lira 1.8 mg, 1.2 mg群はSU +TZD群に対しても有意な改善が得られた。空腹時血糖値はSUに加えLira 1.8 mg群, 1.2 mg群, 0.6 mg群およびSU +TZD群, SU単独群で, それぞれ-28.6, -28.3, -13.0, -15.8, +15.8 mg/dL変化し, Lira +SU群はSU単独群に比して, またLira 1.8 mg, 1.2 mg群はSU +TZD群に対しても有意な改善が得られた。平均食後血糖値 (1.5h) も同様の変化がみられ, SU +Lira 1.8 mg群, 1.2 mg群, 0.6 mg群, SU +TZD群, SU単独群で, それぞれ-48.6, -45.0, -32.4, -

32.4, -7.2 mg/dL変化した。すなわち, SU薬による加療に加え, Lira 1.8 mg, 1.2 mg/day追加投与 (26週) により, HbA_{1c}は1.1%改善, 空腹時血糖値は約30 mg/dL, 平均食後血糖値 (1.5h) は約50 mg/dL改善し, すべてTZDの併用よりも効果が強い。体重の変化については, SU +Lira 1.8 mg群, 1.2 mg群, 0.6 mg群, SU +TZD群, SU単独群で, それぞれ-0.2, +0.3, +0.7, +2.1, -0.1 kg変化し, SU薬との併用であるためか顕著ではないが, Lira +SU群はSU +TZD群より有意に体重増加が抑制されている。Liraの併用によりβ細胞機能)の指標 (HOMA-β) の改善傾向はみられるが, インスリン抵抗性の指標 (HOMA-IR) は変化がみられない。副作用ではLiraの併用により消化器系症状である悪心, 下痢, 嘔吐, 便秘など, 神経系症状と考えられる頭痛, 眩暈などがみられた。悪心は10%以下で投与開始4週間の間が多いが, 12~15週のあたりでほぼ消失する。Liraに対する自己抗体は9~13%に検出されているが, 明らかな血糖コントロールに対する影響は認められない¹²⁾。

b) LEAD-2

2型糖尿病におけるMETとの併用効果を検討するとともにSU (glimepiride) に対する非

劣性度を評価したものである。経口薬1~2剤で治療中の血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 ($n=1,091$, 年齢およそ 57 ± 9 歳, 病歴 8 ± 5 年程度, BMI 31 ± 5 kg/m²程度, HbA_{1c} $8.4 \pm 1\%$ 程度) に対して, MET (<1,500~> 2,000 mg/day <分2>) を3週間投与後, 26週にわたりLira 0.6, 1.2, 1.8 mg 1回/dayを追加して評価したものである (対照: MET単独群およびSU (glimepiride 4 mg/day) + MET群). HbA_{1c}は, Lira + MET群ではLira 1.8 mg, 1.2 mg群, 0.6 mg群で $-1.0 \pm 0.1\%$, $-1.0 \pm 0.1\%$, $-0.7 \pm 0.1\%$ 変化, MET + SU群, MET単独群ではそれぞれ $-1.0 \pm 0.1\%$, $+0.1 \pm 0.1\%$ 変化し, Lira + MET群はMET単独群に比して有意に血糖コントロールを改善, Lira 1.8 mg, 1.2 mg群はMET + SU群と同様な改善が得られた (非劣性). 空腹時血糖値はMETに加えてLira 1.8 mg群, 1.2 mg群, 0.6 mg群, MET + SU群, MET単独群で, それぞれ -30.6 , -28.3 , -13.0 , -23.4 , $+7.2$ mg/dL変化し, Lira + MET群はMET単独群に比して有意な改善が得られ, MET + SU群に対して同等の改善が得られた. 平均食後血糖値 (1.5h) も同様の変化がみられ, Lira + SU 1.8 mg群, 1.2 mg群, 0.6 mg群, MET + SU群, MET単独群で, それぞれ -46.8 , -41.4 , -30.6 , -45.0 , -10.8 mg/dL変化した. すなわち, METによる加療に加え, Lira 1.8 mg, 1.2 mg/day追加投与 (26週) により, HbA_{1c}は1.0%改善, 空腹時血糖値は約30 mg/dL, 平均食後血糖値 (1.5h) は約45 mg/dL改善し, Lira + MET群はSU (glimepiride 4 mg/day) + MET群と同等に血糖コントロールを改善しえた. 一方, 体重の変化についてはLira 1.8 mg群, 1.2 mg群, 0.6 mg群, MET + SU群, MET単独群で, それぞれ -2.8 ± 0.2 , -2.6 ± 0.2 , -1.8 ± 0.2 , $+1.0 \pm 0.2$, -1.5 ± 0.3 kg変化し, 体重減少作用は

METとの併用により, Lira + MET群はMET + SU (glimepiride) 群より体重増加が有意に抑制されている¹³⁾.

c) LEAD-4

LEAD-4においては, アメリカおよびカナダにおけるMETおよびTZD併用による2型糖尿病患者に対するLiraの効果について検討された. 経口薬単~多剤で治療中の血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 ($n=533$, 年齢 55 ± 10 歳, 罹病歴 9 ± 6 年, BMI $33 \sim 34$ 程度, HbA_{1c}およそ $8.5 \pm 1.2\%$) に対し, 6~9週かけてMETおよびTZD (roshiglitazone) の未投与患者への導入 (それぞれ2,000 mg/day分2, 8 mg/day分2まで増量) および他の経口薬のwash-out (run-in period) を行った後, 26週にわたりLira 1.2, 1.8 mg 1回/dayを追加 (0.6 mg/dayより1週ごとに漸増) して評価したものである (対照: 偽薬群TZD + MET群). MET + TZDによる加療に加え, Lira 1.8 mg, 1.2 mg/day追加投与 (26週) により, HbA_{1c}は両群とも $-1.5 \pm 0.1\%$ 変化 (偽薬群 $-0.5 \pm 0.1\%$), 12週までに有意に改善した. 空腹時血糖値はLira 1.8 mg, 1.2 mg投与群でそれぞれ -44 mg/dL, -40 mg/dL変化 (偽薬群 -8 mg/dL), 平均食後血糖値 (1.5h) は -49 mg/dL, -47 mg/dL変化 (偽薬群 -14 mg/dL) し, 両群で有意な血糖コントロールが得られた. Lira 1.8 mg, 1.2 mg, Lira + MET群はSU (glimepiride 4 mg/day) + MET群と同等に血糖コントロールを改善しえた. 体重の変化については, Lira 1.8 mg群, 1.2 mg群, 偽薬 (MET + TZD) 群で, それぞれ -2.0 ± 0.3 , -1.0 ± 0.3 , $+0.6 \pm 0.3$ kg変化し, 体重は両群とも偽薬群より有意に, また, Lira 1.8 mg群は1.2 mg群より有意に減少した. その他, 収縮期血圧, 脂質 (FFA <遊離脂肪酸>, LDL-C <LDL-コレステロール>, TG <中性脂肪>) の低下が確認され, 長期投与により心血管イベントリ

スクの低下も期待される結果が得られた¹⁴⁾。

d) LEAD-5

LEAD-5は17か国による国際共同試験であり、METおよびSU併用による2型糖尿病患者に対するLiraの効果を持効型インスリングルルギンと比較検討（非劣性）したものである。2型糖尿病患者（ $n=581$ ，以下Lira群において、年齢 57.6 ± 9.5 歳，罹病歴 9.2 ± 5.8 年， HbA_{1c} $8.3 \pm 0.9\%$ ，BMI 30.4 ± 5.3 kg/m^2 ，体重 85.5 ± 19.4 kg ）に対し，6週間かけてMET（2,000 mg/day 分2）およびSU（glimepiride 4 mg/day）の未投与患者への導入（run-in period）した後（空腹時血糖値140～230 mg/dL），Lira群では26週にわたりLira 1.8 mg 1回/dayを追加（0.6 mg/dayより2週間かけて漸増）する一方，グルルギン群では空腹時血糖が100 mg/dL以下を目標に8週間かけて一定の方法で投与量を調整（2回/week）して維持量とし，両群を比較したものである（対照：Liraに対する偽薬群〈MET+SU群〉）。26週後， HbA_{1c} はLira群，偽薬群，グルルギン群それぞれ-1.33%，-0.24%，-1.09%変化し，Lira群は偽薬群，グルルギン群に対して有意に HbA_{1c} を改善した。空腹時血糖値はそれぞれ-27.9 mg/dL，+9.5 mg/dL，-32.2 mg/dL変化，食後血糖値（1.5h）は-32.6 mg/dL，-0.5 mg/dL，-30.0 mg/dL変化して，空腹時血糖値，食後血糖値（1.5h）ともにLira群は偽薬群（MET+SU群）に対して有意に低下させるとともに，グルルギン群に対して非劣性であることが確認された。その間，体重はLira群，偽薬群，グルルギン群でそれぞれ-1.8 kg，+0.42 kg，+1.6 kg変化し，Lira群は有意に体重を減少させるが，グルルギン群では逆に体重の増加がみられた。β細胞機能については，Lira群ではプロインスリン/Cペプチド比が他の群に比して有意に改善，心血管系機能についてはLira群でのみ収縮期血圧が体重変化に

先立って有意に低下している。副作用については，MET+SU治療群に対するリラグルチドの併用により，悪心が初期に14%出現するが1～3週で減少，14週後には1.5%程度となる。軽～中等度の低血糖（ <56 mg/dLないし低血糖症状）はLira群，偽薬群，グルルギン群でそれぞれ27.4%，16.7%，28.9%にみられ，Lira群は偽薬群に比して有意に頻度が上昇する。グルルギン群と比較すると同程度となるが，重症低血糖が2.2%でみられ，併用薬にSU薬が存在する場合にはリラグルチドの開始にあたってインスリン導入と同様に低血糖に対する注意が必要であることを示唆している。リラグルチドにより9.8%で抗体が出現するものの血糖コントロールに対する明らかな影響はみられない¹⁵⁾。

わが国においては，食事・運動療法ないし経口糖尿病薬単剤で治療中の2型糖尿病患者に対して，それまでの経口糖尿病薬を中止してリラグルチドを14週間投与（0.1 mg，0.3 mg，0.6 mg，0.9 mg 1日1回夜皮下注）し，血糖コントロール改善作用を評価した報告がある。最少用量から効果が認められ，かつ用量依存的な薬効が得られている（第2相用量-反応性試験）が，偽薬群に対する単剤投与（monotherapy）であり詳細は省く¹⁶⁾。

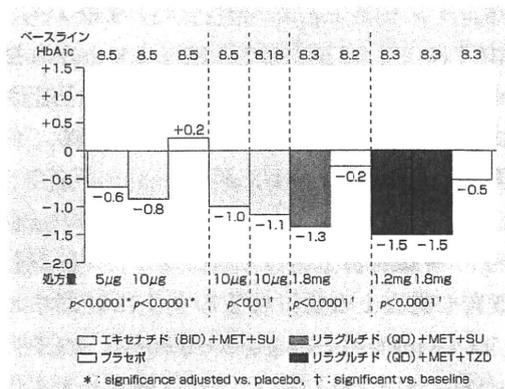


図1 経口糖尿病薬2剤にGLP-1受容体作動薬を追加投与した場合のHbA_{1c}の変化

GLP-1受容体作動薬は注射薬でもあり、おそらくSU薬を含む既存の糖尿病治療薬による処方にも血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に併用されていく場合が多いのではないかと考えられる。図1に経口薬2剤と併用した場合のHbA_{1c}の改善度について示した¹⁷⁾。

DPP-4阻害薬における他剤との併用

DPP-4はペプチド性の種々の因子やホルモンなど、多くの基質の分解・不活化にかかわっている。したがって、DPP-4阻害薬はGLP-1のみならず、GIPなどの他の基質の血中濃度も上昇させ、グルカゴン分泌を間接的に抑制するなど、糖尿病治療薬としての作用は単に内因性GLP-1濃度を上昇させるだけで発揮されるわけではない。また、動物実験ではGLP-1やGLP-1受容体作動薬と同様に、 β 細胞量（いわゆる「 β cell mass」）を増加させる可能性も示され、膵 β 細胞保護的な作用（アポトーシスの抑制）の存在も証明されている。ヒトにおける長期使用例ではインスリン分泌能の改善が認められるものの、 β cell massとの関連性は明らかではない。

1. シタグリプチン (sitagliptin, ジャヌビア[®], Merck) の他剤との併用

シタグリプチンはヨーロッパおよびアメリカにおいて、2型糖尿病患者における単独投与あるいはMETとの併用療法として承認されている。最近、わが国における初めてのDPP-4阻害薬として、同薬（ジャヌビア[®]〈万有製薬/Merck Co.〉、グラクティブ[®]〈小野薬品/Merck Co.〉）が承認された。1日1回、50～200 mgの経口投与により24時間にわたってDPP-4活性を約80%抑制する。血中半減期は12～14時間で75%が腎臓より未変化体で排泄される。そのため、腎機能の低下した患者では用量に注意（減量）が必要とされ

ている。単独投与（monotherapy）の成績では、経口糖尿病薬を服用していない2型糖尿病患者（HbA_{1c} 8.0%）にシタグリプチン1日1回、100～200 mg経口投与（24週）するとHbA_{1c}は約0.8%改善し、血糖コントロールの悪い患者ほどHbA_{1c}の改善度が大きい。朝食後血糖値（2h）を50 mg/dL前後低下させるのに加えて、早朝空腹時血糖も20 mg/dL前後低下させる。

他剤との併用における評価については、①METにて加療中の2型糖尿病患者における追加投与（add-on therapy to metformin）：欧米においては2型糖尿病患者における経口糖尿病薬を使用する際の第一選択薬としてMETが推奨されている。このような患者に対して、シタグリプチン1日1回、100 mg追加投与の比較（約6か月）においては、HbA_{1c}を0.65%低下させ、食後血糖値（2h）および早朝空腹時血糖をそれぞれ約70 mg/dL、30 mg/dL低下させている。その他、②シタグリプチン（100 mg 1回/day）+TZD（pioglitazone）とTZD単独処方の比較（24週）では、Hb1cを0.7%低下させ、③METにて加療中の2型糖尿病患者に対するシタグリプチンとSU薬（glipizide）の比較（52週）ではHbA_{1c}を0.67%させており、④SU薬（glipepride）で治療中の血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に対するシタグリプチンの追加投与の効果なども検討され、有意な血糖改善効果が確認されている^{18, 19)}。

2. ビルダグリプチン (vildagliptin, Galvus[®], Novartis) の他剤との併用

ビルダグリプチンはヨーロッパにおいて、2型糖尿病患者における単独あるいはMETとの併用療法として承認されており、わが国でも2010年1月に承認された（エクア[®]）。50 mg 1日2回の経口投与であるが、シタグリプチンと異なり肝臓で代謝（加水分解）された後、不活性化された代謝産物は85%が腎臓で

排泄され、薬物動態は年齢、性差、体重の影響をほとんど受けないが、肝機能に対する注意を要し、重症肝機能障害を有する患者に対しては禁忌となる。単独療法 (monotherapy) では、2型糖尿病患者 (HbA_{1c} 8.4%) にビルダグリプチンを50 mg 2回/dayまたは100 mg 1回/day投与した場合、それぞれHbA_{1c}を0.7%、0.9%低下させており、両投与方法にあまり差はみられていない。

併用療法の成績については、①MET投与例への追加投与の成績報告が多いが、②経口糖尿病薬を服用していない2型糖尿病患者における α -グルコシダーゼ阻害薬 (acarbose) との比較、③TZD (pioglitazone) 処方例への追加投与、④SU薬 (glimepiride) 処方例への追加投与の効果などの他、⑤インスリン使用中の2型糖尿病患者で血糖コントロール不十分な症例への追加投与の成績の報告もみられる。glimepiride服用症例への追加投与 (50 mg 1日2回、24週) においてもHbA_{1c}は0.6%低下しているが、低血糖の頻度は増加していない^{20, 21)}。インスリン使用中の2型糖尿病患者においても、ビルダグリプチン追加投与 (50 mg 1日2回、24週) によりHbA_{1c}は約0.5%低下している。興味深いことに重症低血糖の頻度は逆に減少しており、インスリン治療中の2型糖尿病患者におけるDPP-4阻害薬併用の有用性の一端を示している²¹⁾。

3. アログリプチン (Alogliptin, Takeda) の他剤との併用

アログリプチンはわが国およびアメリカで申請中であり、12.5 mgあるいは25 mg 1回/dayの投与であるが、2型糖尿病患者における単剤投与においては、空腹時血糖値を偽薬群に対し12.5~25 mg/dL、有意に低下させ、HbA_{1c}を0.56~0.59%改善させている。他剤との併用療法については、①METへの追加、②SU薬への追加、③インスリン+METへの追加などの報告があり、HbA_{1c}を0.39~0.80%改善させている²²⁾。

おわりに

GLP-1受容体作動薬、DPP-4阻害薬ともに重篤な副作用はみられず、従来の経口糖尿病治療薬との併用においては相加的あるいは相補的に血糖コントロールを改善しうる。しかし、SU薬やインスリンとの併用 (後者については現状では禁忌とされる) においては低血糖の頻度が増加する傾向があることから、併用・追加処方にあたっては注意を要する。これらの新しい薬剤が糖尿病治療薬のなかでどのようなポジショニングを獲得するのかは今後の臨床成果を待つ必要があるが、これまでの治療法で血糖コントロール不十分であった患者に対して有力な追加手段が登場したことになり、糖尿病治療戦略を変える可能性がある。

- 文献 1) Fineman MS, et al.:Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26 (8) : 2370-2377, 2003
- 2) DeFronzo RA, et al.:Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1092-1100, 2005
- 3) Buse JB, et al.:Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2628-2635, 2004
- 4) Kendal DM, et al.:Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and sulfonylurea. *Diabetes Care* 28:1083-1091, 2005

- 5) Zinman B, et al.:The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes. A randomized trial. *Ann Intern Med* 146:477-485, 2007
- 6) Heine RJ, et al.:Exenatide versus Insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Int Med* 143:559-569, 2005
- 7) Nauck MA, et al.:A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin:a non-inferiority study. *Diabetologia* 50:259-267, 2006
- 8) Sheffield CA, et al.:Safety and efficacy of exenatide in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Pract* 14 (3) : 285-292, 2008
- 9) Drucker DJ, et al.:Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes:a randomized open-label, non-inferiority study. *Lancet* 372:1240-1250, 2008
- 10) Exenatide exhibits dose-dependent effects on glycemic control over 12 weeks in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Endocrine J* 56 (3) : 413-424, 2009
- 11) Nauck MA, et al.:Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114:427-423, 2005
- 12) Marre M, et al.:Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulfonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding resigliptazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diab Med* 26:268-278, 2009
- 13) Nauck M, et al.:Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus (LEAD-2 Met). *Diabetes Care* 32 (1) : 84-90, 2009
- 14) Zinman G, et al.:Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met + TZD). *Diabetes Care* 32:1224-1230, 2009
- 15) Russel-Jones D, et al.:Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met + SU) : a randomized controlled trial. *Diabetologia* DOI 10.1007/s00125-009-1472-y
- 16) Seino Y, et al.:Dose-dependent improvement in glycemia with once-daily liraglutide without hypoglycemia or weight gain:a double-blind, randomized, controlled trial in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 81:161-168, 2008
- 17) Girbert MP, et al.:Efficacy and safety of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Europ J Intern Med* 20:5309-5318, 2009
- 18) Doupis J, et al.:DPP4 inhibitors:a new approach in diabetes treatment. *Adv Ther* 25 (7) : 627-643, 2008
- 19) Gallwitz B:Sitagliptin. Profile of a novel DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs of Today* 43 (1) : 13-25, 2007
- 20) Mikhail N:Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in clinical trials for the treatment of type2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 17 (6) : 845-853, 2008
- 21) Fonseca V, et al.:Addition of vildagliptin to insulin improves glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 50:1148-1153, 2007
- 22) Pratley RE:Overview of glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes. *Medscape J Med* 10 (7) : 171-183, 2008

著者連絡先 (〒663-8501) 兵庫県西宮市武庫川町 1-1 兵庫医科大学内科学糖尿病科 宮川潤一郎

新しい糖尿病治療薬 2—GLP-1 製剤

宮川潤一郎 Miyagawa, Jun-ichiro
兵庫医科大学内科学糖尿病科



1. エキセナチド (exenatide=合成 exendin-4, Byetta[®])
2. リラグルチド (liraglutide, Victoza[®])

はじめに

糖尿病，特に2型糖尿病は国内外を問わず増加の一途をたどっており，最近ではわが国においても40歳以上の3.3人に1人で糖尿病の存在が疑われるほどの事態に至っている。ほとんどは飢餓との戦いであったであろう100万年以上ともいわれる人類の歴史が，最後の数十年ほど，幸か不幸か飽食（特に動物性脂肪の摂取増加）と運動量の減少という状況を迎え，生物学的な対応が困難になっていることによるのであろう。結果として不必要に上昇した血中ブドウ糖濃度を正常化しようと（血糖コントロール），さまざまな経口糖尿病薬やインスリンのラインナップが開発されてきた。しかし，これにより糖尿病が治癒するわけではなく，残念なことに最新の治療法によっても患者の血糖値をまったく正常化するのには困難であるといわれている。

移植医療や再生医療が広く一般的治療法として確立されていない状況のなか，最近，インクレチン治療薬といわれる新しい糖尿病治療が登場し，従来の糖尿病治療に変革をもたらすのではないかと期待されている。インクレチン治療薬の薬理作用には糖尿病によってもたらされるさまざまな病

態を複数の機序により改善しようといわれており，そのなかには少しでも「糖尿病の治癒」への期待を抱かせる作用も存在する可能性を有しているからである（図1）。インクレチン治療には，いわゆる「インクレチン作用」を有するGLP-1 (glucagon-like peptide-1) の生理作用に基づく，GLP-1受容体作動薬と，DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬が存在するが，本稿ではGLP-1受容体作動薬について概説する。

現在，両治療薬とも10種類前後の薬剤が開発されており，GLP-1受容体作動薬も海外では先行2剤，エキセナチド (Amylin Pharmac., Inc. and Eli Lilly & Co.) およびリラグルチド (Novo Nordisk A/S) が承認，販売に至っており，将来的には1週間に1回の皮下注射で血糖コントロールが可能となる（表1）。

1. エキセナチド (exenatide=合成 exendin-4, Byetta[®])

エキセナチドは，アメリカ毒トカゲ (Gila monster) の唾液腺から見出された exendin-4 という GLP-1 受容体刺激活性を有するペプチドを人工

Main Theme

特集：インクレチンによる新しい糖尿病治療

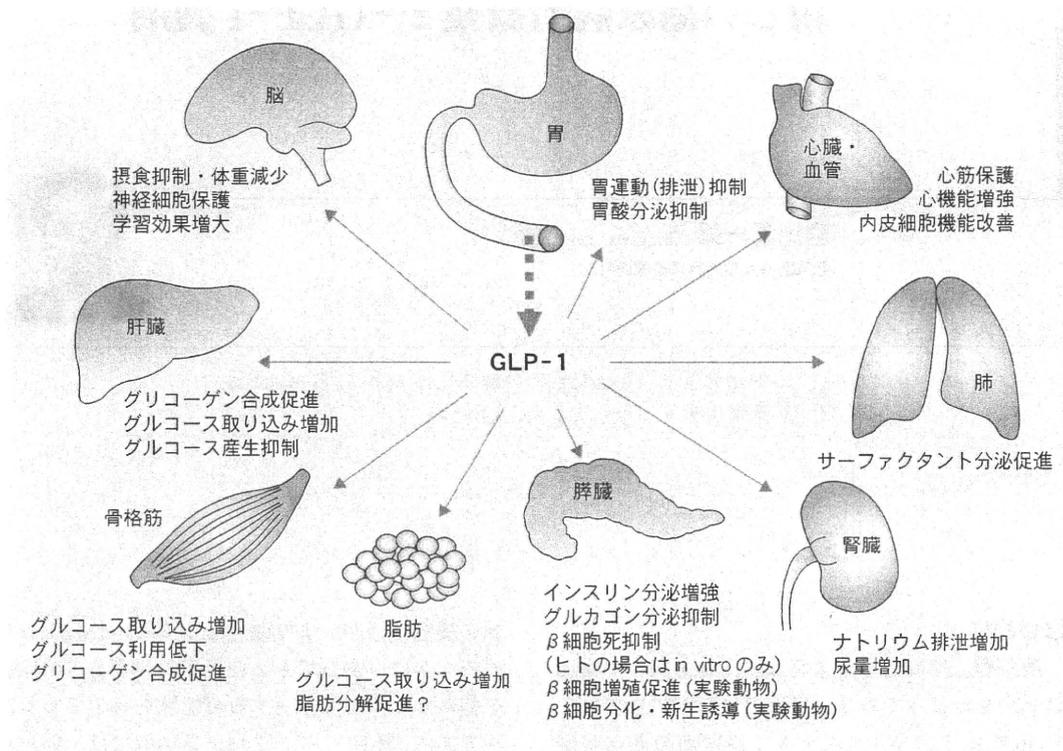


図1 GLP-1の多彩な生理ないし薬理作用（実験動物における知見を含む）

表1 開発中および承認、販売されているGLP-1受容体作動薬

- Exenatide (Byetta[®]) (Amylin Pharmac./Eli Lilly & Co.)
- Liraglutide (Victoza[®], ビクトーザ注[®] 18 mg) (Novo Nordisk)
- Exenatide LAR (long-acting release) (Amylin Pharmac./Eli Lilly & Co.)
- CJC-1134-PC (ConjuChem)
- R1583/ITM-077/BIM 51077 (Taspoglutide) (Roche)
→ rec. [Alb 8-35] human GLP-1 (7-36 amide)
- Albiglutide (Syncria[®]) (HGS/GSK)
→ rec. GLP-1/albumin conjugate
- Semaglutide (Novo Nordisk)
- AVE 0010 (Lixisenatide) (Sanofi Aventis)
- CNTO 736 (Centocor R&D, Inc.)
→ rec. GLP-1/IgG-Fc
- GLP-1/Technosphere Inhalation Powder (J&J)

合成したもので、GLP-1受容体に結合してGLP-1活性を発揮、かつDPP-4抵抗性を示して、半減期は皮下注射で3.5~4時間に延長する(図2)。2005年にFDAにより承認され、2型糖尿病患者において、メトホルミン(Met)、スルホニル尿素薬(SU)、チアゾリジン薬(TZD)、あるいはMet+SU、Met+TZDの併用療法によっても十分な血糖コントロールの得られない場合に適応とされ、約4年の臨床使用実績があり、糖尿病治療効果に関する多くの報告がなされている。

大規模かつ比較的長期にわたる第3相試験としての併用療法の検討にAMIGO (Diabetes Management for Improving Glucose Outcome) trialがあり、Met単独に対する併用、SUとの併用、Met+SU群における併用効果などが検討され

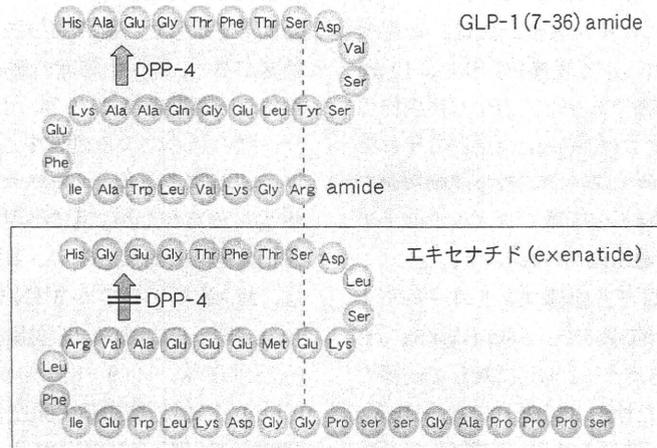


図2 GLP-1およびエキセナチド (exenatide) の構造

表2 AMIGO trialにおけるエキセナチドによる2型糖尿病患者治療成績

臨床研究 (文献)	使用薬剤	投与量 (/日)	患者数	投与期間 (週)	併用糖尿病薬	HbA _{1c} の変化 (%)	空腹時血糖値に対する効果 (mmol/l)	体重に対する効果 (kg)
DeFronzo, et al. ¹⁾	exenatide	5 μg BID	336	30	metformin	-0.40	-0.4	-1.6
	exenatide	10 μg BID		30	metformin	-0.78	-0.6	-2.8
	placebo			30	metformin	+0.08	+0.8	-0.3
Buse, et al. ²⁾	exenatide	5 μg BID	377	30	SU	-0.48	-0.3(NS vs. P)	-0.9
	exenatide	10 μg BID		30	SU	-0.86	-0.6	-1.6
	placebo			30	SU	+0.12	+0.4	-0.6
Kendall, et al. ³⁾	exenatide	5 μg BID	733	30	metformin+SU	-0.55	-0.5	-1.6
	exenatide	10 μg BID		30	metformin+SU	-0.77	-0.6	-1.6
	placebo			30	metformin+SU	+0.23	+0.8	-0.9
Zinman, et al. ⁴⁾	exenatide	10 μg BID	233	16	TZD+metformin (77%)	-0.89	-1.6	-1.8
	placebo				TZD+metformin (80%)	+0.09	-0.1	-0.2

ている(表2)。Met単独にて加療中の2型糖尿病患者(53±10歳, BMI 34.2±5.9 kg/m², HbA_{1c} 8.2±1.1%)に対して,エキセナチド5μgおよび10μg 1日2回朝夕食15分前に皮下注射(10μg群は4週間5μg 1日2回の後増量)して評価したものである。HbA_{1c}はそれぞれ-0.40±0.11

%, -0.78±0.10%変化し(偽薬群+0.08±0.10%), HbA_{1c} ≤ 7%達成率はそれぞれ32%, 46%に達している(偽薬群13%)。経時的な体重減少もみられ, 5μgおよび10μg 1日2回でそれぞれ-1.6±0.4 kg, -2.8±0.5 kg変化し, 偽薬群に比して有意な体重減少が認められた(偽薬