No.17

経口糖尿病薬の使い方⑨

福井県糖尿病対策推進会議　副会長　**笈　田　耕　治**

アクトスと心血管イベント

少し堅苦しい内容ですが、ピオグリタゾンの心血管イベント抑制にまつわるエビデンスについて、検証してみます。主な臨床成績として以下の３つの試験をあげることができます。

PROactive 試験（Lancet,366,1279,2005）

PROactive 試験は、心筋梗塞や脳卒中などの大血管障害の既往がある２型糖尿病患者を対象として、糖尿病および循環器疾患の標準治療にピオグリタゾン（アクトス）を追加投与することによって、心血管イベントの進展を抑制できるかどうかを検討した大規模臨床試験です。アクトス群（2,605例）とプラセボ群（2,633例）とに無作為に割り付けた段階で、メトホルミン、SU 薬がそれぞれ60％以上の患者に投与されており、30％がインスリン治療を受けていました。また心血管疾患治療薬は約95％に投与されており、そのほか抗血小板薬、高脂血症治療薬も多く使用されていました。つまり、“best possible treatment”がなされている症例に、アクトスによる効果が認められるかが検討されました。その結果、主要評価項目（総死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中、下肢切断、急性冠症候群、心インターベンション、下肢血行再建術のいずれかの発症）は、アクトス群514例、プラセボ群572例で、有意差はありませんでした。一方､ハードエンドポイント（総死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中）では、ピオグリタゾン群で16％と有意に低下しました。さらに、心筋梗塞既往2,445例におけるサブグループ解析では、アクトス群はプラセボ群に比し、心筋梗塞再発が28％の減少、急性冠症候群の発症も37％減少とそれぞれ有意な低下を示しました。また脳卒中既往984例のサブグループ解析では、アクトス３年間の投与で脳卒中の再発を47％有意に低下させました。

CHICAGO 試験（JAMA,296,2572,2006）

CHICAGO 試験の対象は多施設共同二重盲検無作為化試験で、心血管疾患を伴わない２型糖尿病患者をアクトス群あるいはSU 薬であるアマリール群に分け、18カ月追跡しました。両群ともに空腹時血糖値≦140mg/dL を達成するように漸増投与し、達成されなかった場合、メトホルミンまたはインスリンを併用しました。主要評価項目は頸動脈内膜肥厚（IMT）の変化量（絶対値）でした。投与72週後の平均 IMT は､アクトス群（175例）では0.771mmから0.001mm 低下、アマリール群（186例）では逆に、0.779mm から0.012mm 増加し、両群間で0.013mm の有意な差が認めらました。

PERISCOPE 試験（JAMA,299,1561,2008）

PERISCOPE 試験は、北米と南米で実施された多施設共同二重盲検無作為化試験で、冠動脈疾患を有する2型糖尿病患者543例をアクトス群とアマリール群に分け18カ月追跡し、冠動脈プラークの進展を冠動脈血管内超音波（IVUS）で評価しました。その結果、冠動脈プラークの変化率（％）は、アマリール群では増加しましたが、アクトス群では減少し、アクトスはアマリールと比較して有意に動脈硬化の進展抑制効果を有することが認められました。

これに対して、アメリカ糖尿病学会は心血管イベントを抑制することが確固として証明さ

れた血糖降下薬は未だ存在しないとの立場であり、毎年初めに発表される clinical practice recommendations の2008年版の中でも、心血管イベント予防のために特別な糖尿病薬を使用するようにとのコメントは見あたりません。確かに、スタチンや ARB などの広範なエビデンスと対比してみると、まだ物足りないのかもしれません。

アクトスは糖尿病の発症も抑制する

６月に開催された今年のアメリカ糖尿病学会では、アクトスの糖尿病発症予防効果についての発表がありました。ACTNOW と呼ばれるこの臨床試験では、２型糖尿病に移行しやすい耐糖能障害（IGT）を対象に実施され、平均2.6年の追跡においてアクトスが IGT から２型糖尿病への移行率を81％抑制したことが明らかにされました。以前にも述べましたが、これまでもビグアナイド薬であるメトホルミン（メルビン、メデット）やα-グルコシダーゼ阻害薬であるアカルボース（グルコバイ）にも糖尿病発症予防効果があることが明らかにされていますが、これらの成績を凌駕するような立派な成績です。一方、今年の日本糖尿病学会では、やはりα-グルコシダーゼ阻害薬であるボグリボース（ベイスン）が、IGT から糖尿病の発症を約４割抑制することが発表されています。武田薬品は、2007年12月にベイスン錠 0.2mg について、厚生労働省に「耐糖能異常における２型糖尿病の発症抑制」にかかる効能追加申請をしています。現時点では、２型糖尿病の発症予防にこうした薬剤を使用することは認められてはいませんが、こうした薬剤（ビグアナイド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、ピオグリタゾン）は、少なくとも糖尿病発症間もない早期から投与した方がより効果的であることを物語っています。

今月のニュース

ヒト GLP-1アナログ「リラグルチド」を日本で承認申請

ノボ ノルディスク ファーマは７月14日、２型糖尿病治療薬「リラグルチド」の承認申請を行ったと発表しました。リラグルチドは、GLP-1の構造の一部を変更し、長時間作用する１日１回投与のヒト GLP-1アナログ製剤として開発されました。リラグルチドはヒトの GLP-1と97％の相同性を有し、GLP-1受容体を介して血糖値が高い場合にのみインスリン分泌作用を発揮し、血糖値を下げる作用があるので、低血糖の発現リスクが低い薬剤です。日本人による第３相臨床試験では、重大な低血糖を起こさずに治療成果を得られることが確かめられた。また SU 薬との併用療法で、約半数の患者が HbA1c 値6.5％未満を達成しました。インスリン分泌の改善に加えて、β細胞の機能にも改善がみられることも認められました。