No. 29

番外編(4)

福井県糖尿病対策推進会議幹事番度行弘

Q. これから発売されるインクレチン関連薬の 糖尿病治療における位置づけについて教えてく ださい。

A. 以前から「ブドウ糖を静注した場合よりも経口で摂取した場合のほうが、膵臓からのインスリン分泌量が明らかに多い」ことが知られていました。そこで食物による刺激で腸から分泌され、インスリン分泌を高める働きをもつ物質は secretion of insulin を短縮してインクレチン(incretin)と総称され、現在では主に小腸上部より分泌される glucose-dependent insulin releasing polypeptide(GIP)と主に小腸下部より分泌される Glucagon-like peptide 1(GLP-1)の2つが主要なインクレチンと考えられています。これらのインクレチンは食事により血中へと放出され、膵 β 細胞膜上の受容体に作用することにより、ブドウ糖濃度依存的にインスリン分泌を促進させます。また、特に GLP-1は

グルカゴン分泌抑制、食欲や胃排泄の抑制、さらには膵 β 細胞数の増加(動物実験のみ)、インスリン抵抗性改善にも関与していることが知られています。ここで今回の話題であるインクレチン関連薬は以下の2系統の薬物に分けることができます。

DPP-4阻害薬:

GLP-1や GIP などのインクレチンは dipeptidyl peptidase four (DPP-4) と呼ばれる分解酵素によって数分で急速に分解されます。DPP-4 阻害薬は両ペプチドの DPP-4による分解を抑え、血中半減期を延ばすことにより血中濃度を高め、GLP-1と GIP によるインクレチン作用を高める物質です。結果としてブドウ糖濃度依存的にインスリン分泌を高め、グルカゴン分泌を抑える薬理作用を有します(図1)。最初に開発された経口 DPP-4阻害薬シタグリプチン(万有、小野 海外商品名:ジャヌビア)は

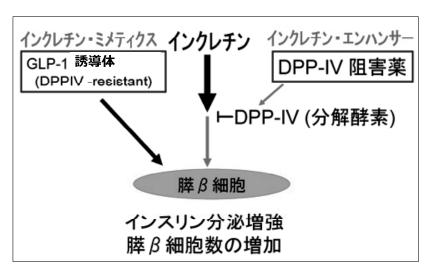


図1 インクレチン関連薬を用いた治療戦略

2006年10月、単独投与またはメトホルミンやチアゾリジン薬との併用療法薬としてFDAの承認を得ました。わが国でも本年12月頃の市場参入が見込まれています。その他、2番目のDPP-4阻害薬ビルダグリプチン(ノバルティス)は2008年2月にヨーロッパで承認され、同年4月にわが国での製造承認申請を行い、3番目のDPP-4阻害薬アログリプチン(武田薬品工業)は2008年9月に国内製造承認申請を行っています。現在までに行われた臨床試験において、これらのDPP-4阻害薬はHbA1cを0.6-0.9%低下させ、体重は不変で、単独使用では低血糖を起こさず、比較的忍容性は良好でした。

GLP-1受容体作動薬:

GLP-1受容体作動薬は、ヒト GLP-1受容体との親和性を有し、アゴニストとして GLP-1と同様なインクレチン作用が得られる薬剤であり、トカゲ唾液腺由来の蛋白(エクセナチド 海外商品名:バイエッタ)とヒト GLP-1アナログ製剤(リラグルチド 海外商品名:ビクトーザ)が代表として挙げられます。前者は、GLP-1と分子構造が大きく異なるものの(相同性53%)、N端の受容体結合部位の相同性をもち、DPP-4による切断部位のアミノ酸配列が異なるため分解を受けにくいので(DPP-4 resistant)血中半

減期が長く(血中半減期2.4時間) 1日2回の 投与が可能な薬剤です。後者のリラグルチドは、 ヒト GLP-1と高い相同性を保ち (97%)、脂肪 酸を付加することでアルブミンとの親和性を獲 得し、皮下からの吸収遅延に加え、血中でもア ルブミンと結合することで DPP-4からの分解 を免れるため、より長い血中半減期(13時間) を有し、1日1回投与が可能になった薬剤です。 ともに受容体に強力に結合し、ブドウ糖濃度依 存性のインスリン分泌を高めることが知られて います (図1)。 先発のエクセナチド (イーラ イリリー)は2005年にアメリカで使用を許可 され、後発のリラグルチド(ノボ・ノルディス ク) は本邦で既に第3相試験を終え、承認申請 中です。本薬のうちエクセナチドは、血中半減 期が短いこともあり、主に食後過血糖の改善に より HbA1c を0.5~1.3% 低下させる一方、リ ラグルチドは長い血中半減期により、早朝空腹 時および食後血糖をともに改善させ HbA1c を 1.2~1.6%(日本人2相試験で1.85%)低下さ せ、共にグルカゴン分泌を抑え、さらに胃の蠕 動をゆるやかにし、食欲低下作用を有します。 単独投与では低血糖は誘発しませんが、吐き気、 嘔吐や下痢といった消化器系の副作用を引き起 こすことが知られています。エクセナチドは、 投与毎に血中濃度の変動が著しく消化器症状は

表1 インクレチン関連薬の特徴と問題点

| | DPPⅣ阻害薬 | GLP-1誘導体 |
|-----|--|--|
| 特徴 | 1、1日1回(または2回)内服投与 2、主に食後過血糖を改善する 3、低血糖を来たしにくい 4、肥満を来たしにくい 5、インスリン抵抗性改善作用あり 6、他剤(特に非分泌系薬)との併用可 | 1、1日1回皮下投与 2、HbA1cの低下が1.0%程度 3、低血糖を来たしにくい 4、体重減少をもたらす 5、インスリン抵抗性改善作用あり 6、膵β細胞数を増やす可能性あり 7、他剤(非分泌系薬)との併用可 |
| 問題点 | 1、HbA1cの低下が0.5-0.8%程度 (ADAガイドライン) 2、長期安全性と有効性が確立 されていない 3、高コスト | 1、注射薬である 2、消化器系の副作用が高頻度 (30-45%) 3、長期安全性と有効性が確立 されていない 4、高コスト |

比較的高頻度(30~45%)に認められますが、 リラグルチドは血中半減期が長く、最低血中濃 度(トラフ値)が一定に保たれ、血中濃度の日 内変動が少なく抑えられるため、消化器症状は 投与初期にのみ10~15%程度認められ、その 後多くの場合消失します。本薬投与は胃排泄の 抑制や中枢神経における食欲中枢の抑制作用も 手伝って、半年間で2~3kgの体重減少をも たらします。

表1にインクレチン関連薬の特徴と問題点を独断も交えてまとめてみました。本系統薬の最大の特徴は「インスリン分泌系薬であるにも係わらず、単独投与では低血糖になりにくい」という点です。更に、作用点は主に食後血糖の低下であり、体重は食欲低下作用等もあり不変~低下させ、インスリン抵抗性改善作用も有し、特にGLP-1 作用の増強は「膵β細胞数を増加させる可能性をもつ」という点です。尚、GLP-1誘導体は現在週1回投与が可能な週1回投与型エクセナチド(Amylin社、イーライリリー社、Alkermes社)も開発中であり、もしこれが市販されれば正しく「2型糖尿病患者に対する夢の新薬」になる可能性もあります。

一方、問題点としては、特に DPP-4 阻害薬は HbA1cの低下が1%未満と比較的少ない可能 性があること、GLP-1誘導体は注射薬であり、 消化器系の副作用が薬剤によっては高頻度に認 められること、両薬とも長期の安全性と長期的 な合併症抑止のエビデンスに乏しいこと、さら なる問題は高コストであることです。DPP-4阻 害薬は上記のような多くの優れた特徴から、経 口血糖降下薬の第一選択薬、或いは特にインス リン非分泌系薬への有望な追加併用薬になりう る薬剤ですが、この未だ不景気な世の中にあっ て、個人的な感触として意外とコスト面が販売 拡大の逆風になる可能性があるようにも思いま す。また、GLP-1誘導体は経口薬からインスリ ン療法への橋渡し的或いは相補的な治療薬と考 えられますが、あくまでもインスリンと同じ注 射薬であり消化器系の副作用が認められるこ と、また高コストであること等が、販売拡大の 逆風になる可能性があるようにも思います。い ずれにせよ、インクレチン関連薬は従来薬とは 全く作用機序の異なった新薬です。糖尿病診療 に係わる一臨床医として今後の市場参入を大き な期待と希望をもって見守りたいと思います。