

No. 38

糖尿病薬の使い方 症例検討⑪ リラグルチドの適正使用について その1

福井県糖尿病対策推進会議 幹事 番 度 行 弘

今回は本年6月に新しく発売された第1番目のGLP-1受容体作動薬リラグルチド(ビクトーザ[®])の適正使用に関する質問です。

Q. 51歳男性。テレビ局職員。10年前に職場の健診で初めて糖尿病と高コレステロール血症を指摘された。以後、近医にてSU薬とスタチンの内服治療を受け、HbA1c 6~7%台に維持されていたが、2年前よりHbA1c 9~10%台と高血糖が持続するようになったため1年前に当科へ紹介となった。血糖値が悪化した当時より頻回の出張に伴う外食機会の増加と中間管理職になりストレスが増えたとのこと。内服薬の追加及び増量と生活習慣に対し実行可能な範囲のアドバイスをし、是正を促したが、依然としてHbA1c 8~9%台が続いた。外来にて持効型インスリン1回注射の追加(BOT)を勧めたが、体重が増加することなどを理由に拒否。今回、血糖値と体重が減少する新しい注射薬が発売になったことをあるテレビ番組で知り、自らその使用を希望した。身長172cm、体重75.2kg、BMI 25.4、血糖値 298mg/dl(食後2時間半)、HbA1c 8.9%、血清クレアチニン 0.9mg/dl。尿ケトン体陰性。空腹時IRI 5.8 μ U/ml、GAD抗体陰性、胸部レントゲン、心電図は異常なし。腹部エコー検査で高度の脂肪肝あり。

処方内容

- | | |
|------------------------------|-----------|
| ①アマリール [®] (1.0mg) | 2錠/朝 |
| ②クレストール [®] (2.5mg) | 1錠/朝 |
| ③メデット [®] (250mg) | 3錠/朝 2夕 1 |
| ④グルコバイ [®] (100mg) | 3錠/毎食直前 |

さて本症例に非専門医の立場でリラグルチド(ビクトーザ[®])を開始する場合の適切な投与法は次のうちどれでしょうか？

- 1) アマリールを中止して0.3mg皮下注で開始
- 2) グルコバイを中止して0.6mg皮下注で開始
- 3) グルコバイ、メデットを中止し、0.9mg皮下注で開始
- 4) グルコバイ、メデットを中止し、アマリールを減量して0.3mg皮下注で開始
- 5) グルコバイ、メデット、アマリールを中止して0.3mg皮下注で開始

A. 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intestine secretion insulinを短縮してインクレチン(incretin)と総称され、主に小腸下部のL細胞より分泌されるGlucagon-like peptide 1(GLP-1)は、健常人に比べ2型糖尿病患者において食物摂取時の分泌低下が証明されているだけでなく、もうひとつの主要なインクレチンであるglucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)に比べ血糖依存性のインスリン分泌能力が強力なことより、治療薬としての有用性がより高いことが知られています。しかしこれらのインクレチンは蛋白分解酵素の一種であるdipeptidyl peptidase four (DPP-4)により体内において数分単位で速やかに分解されてしまうため、そのままの形での臨床応用は困難でした。今回発売された注射薬であるリラグルチド(ビクトーザ[®])はヒトGLP-1アナログで、天然GLP-1の26番目のアミノ酸であるリジンに長鎖脂肪酸の1種であるパルミチ

ン酸を付加することにより、自己会合により緩徐に吸収されること、またアルブミンと結合して DPP-4 に対する安定性を示すことで、17 時間と大変長い血中半減期を実現した薬剤です(図 1)。一方、本薬は天然 GLP-1 との相同性が 97% と大変高いため、他の GLP-1 受容体作動薬(たとえば毒トカゲの唾液から抽出されたエキセナチドなど)と比較して血中抗体を作りにくい点も特徴のひとつとなっています。

さて、本薬の国内第Ⅲ相臨床試験の単独療法(文献 1、2)の成績では、食事療法又は食事療法に加え経口糖尿病薬単剤投与にて治療中の 2 型糖尿病患者 400 例を対象とし、本薬 1 日 0.9mg (268 例)又はグリベンクラミド(ダオニール®/オイグルコン®) 1 日 1.25-2.5mg (132 例)を 52 週投与した結果、24 週の時点で本薬投与群の HbA1c はベースラインより 1.74% 低下し、グリベンクラミド群の 1.24% を有意に ($p < 0.0001$) 上回り、この差は 52 週まで持続していました(図 2 左)。投与開始前から投与後 24 週までの体重の変化量は、本薬投与群において -0.92kg、グリベンクラミド投与群において +0.99kg で、ベースラインに比べ有意ではないものの本薬群で低下傾向を認めました(図 3)。また重大でない低血糖(血糖値 $< 56\text{mg/dL}$)および低血糖症状の発現は、グリベンクラミド群(各々 1.60、3.9 注)に比べて、本薬投与群(各々 0.3、0.5 注)で共に本薬投与群で有意に ($p < 0.0001$) 低かったこ

とが報告されています(注：被験者 1 人 1 年間あたりの低血糖発現件数)(図 4)。因みに本薬の通常用量は用量反応試験の成績から 0.9mg と定められています(文献 3)。

さらに SU 薬との併用療法(文献 4、5)の成績では、2 型糖尿病患者 264 例に本薬 1 日 0.6mg (88 例)、0.9mg (88 例)又はプラセボ(88 例)を各種 SU 薬(ダオニール®/オイグルコン®、グリミクロン®又はアマリール®)と併用して 52 週投与した結果、プラセボ群に比し、投与後 24 週の時点で本薬 0.6mg 併用群の HbA1c は 1.00%、0.9mg 併用群の HbA1c は 1.27% 各々有意に ($p < 0.0001$) 低下し、この差は 52 週まで持続していました(図 2 右)。一方、低血糖症状の発現は、プラセボ群(1.9 注)に比べて、0.9mg 併用群(3.8 注)で有意に ($p = 0.01$) 高かったことが報告されています(注：同上)。

さてここで設問に戻るために、まず添付文書上、本薬の「効能又は効果」、「用法及び用量」を確認したいと思います。

効能又は効果

2 型糖尿病

但し、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- ①食事療法、運動療法のみ
- ②食事療法、運動療法に加えて SU 薬使用

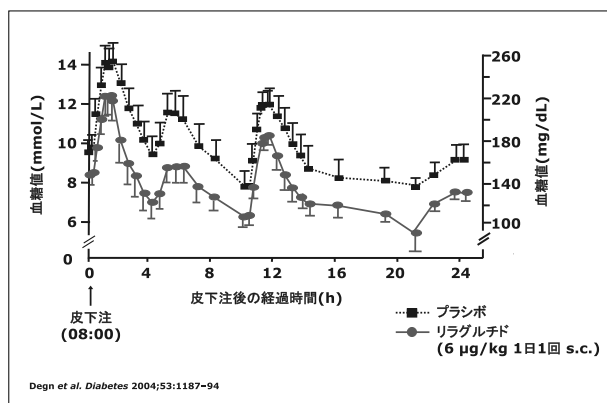


図 1：リラグルチド投与時の 1 日血糖プロファイルの推移

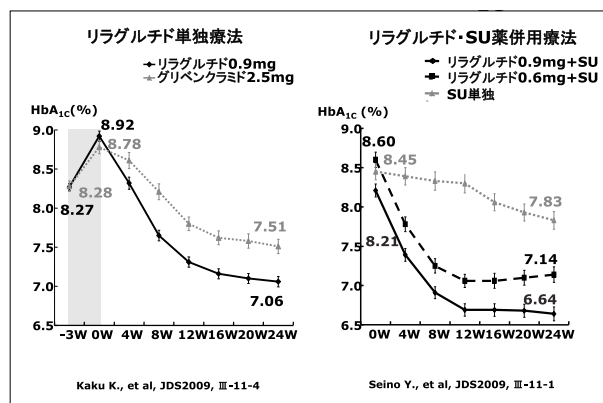


図 2：リラグルチド投与時の HbA_{1c} 推移

*併用が認められている薬剤 ダオニール・
オイグルコン・グリミクロン・アマリール

用法及び用量

通常、成人には、リラグルチドとして、0.9mgを1日1回朝又は夕に皮下注射する。

但し、1日1回0.3mgから開始し、1週間以上の間隔で0.3mgずつ増量する。なお患者の状態に応じて適宜増減するが、1日0.9mgを超えないこと。

用法及び用量に関連する使用上の注意

- ①本薬は、1日1回朝又は夕に投与するが、投与は可能な限り同じ時刻に行うこと。
- ②胃腸障害の発生を軽減するため、低用量から開始し、用量の漸増を行うこと。本薬0.9mgで良好な忍容性が得られない患者には、0.6mgへの減量を考慮すること。更に症状が持続する場合、休薬を考慮すること。1～2日間の減量または休薬で症状が消失すれば、0.9mgの投与を再開できる。

さてここでSU薬との併用のみが認可となっている理由は単純にSU薬としか併用試験が実施されていないためです。理論的に本薬はメトホルミンをはじめとした非分泌系薬との相性の方がよい可能性が高く、事実ビグアナイドとの併用は臨床試験に入る準備中とのことです。因みに米国では既に全糖尿病製剤との併用が可能で

が、欧州は日本と同じ状況でSU薬との併用のみが可能となっています。

したがって、この時点でまず設問の1)から3)は誤りであることが分かります。

次に禁忌項目は従来の経口血糖降下薬と同様ですが、慎重投与項目にやや特徴があり、以下のようになっています。

慎重投与

- ①SU薬を投与中の患者〔DPP-4阻害薬で、併用により重篤な低血糖が報告されている〕
- ②肝機能障害又は腎機能障害のある患者〔十分な使用経験がない〕
- ③高齢者
- ④膵炎の既往歴のある患者
- ⑤糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害のある患者

①についてはNo.35でお話ししたシタグリプチンの市販後調査の結果を踏襲したもので、④については同様にDPP-4阻害薬のシタグリプチンや同系統薬のエキセナチドでの膵炎の報告を元に追加された項目です。一方、⑤に関してはGLP-1の膵外作用として知られている胃腸蠕動の低下を配慮した項目で、活性型のGLP-1血中濃度が健常人の2～3倍程度しか上昇しないDPP-4阻害薬では同項目が入っていないのに対し

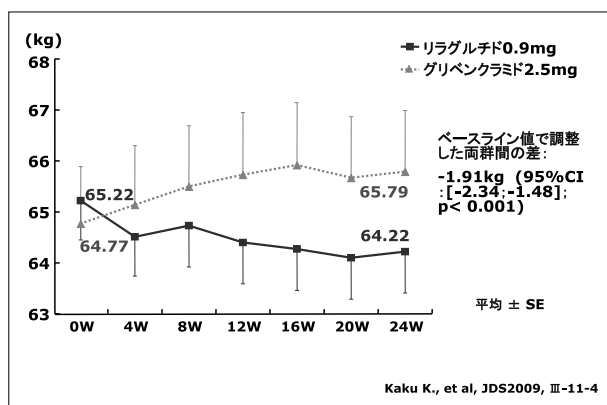


図3：リラグルチド単独投与時の体重の推移

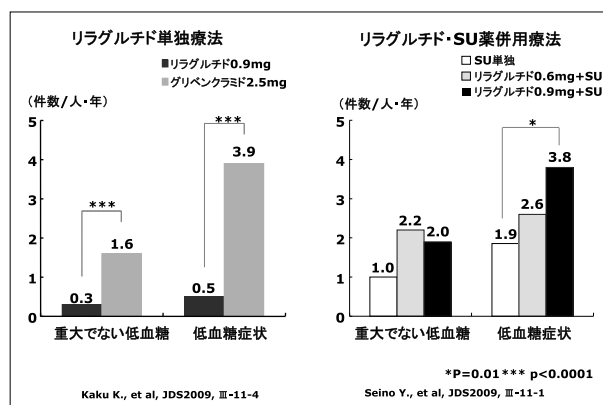


図4：リラグルチド投与時の低血糖発現頻度

て、10倍以上に上昇する本薬にのみ適応される項目となっています。ただし④⑤のいずれの項目も実際に本薬投与により非投与群に比し、膵炎やイレウスなどの発症が有意に増加したという報告は少なくとも現時点では認められていません。

最後に4) 5) の設問で最も問題になる点は低血糖の危険を伴うSU薬と本薬との併用を継続すべきかどうかという点だと思います。因みに(重要な基本的注意)の4.として以下の文章があります。

4. 本薬の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明する。経口糖尿病用薬と併用した場合、低血糖の発現頻度が単独の場合より高くなるので、定期的な血糖測定を行う。特に、SU薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加する恐れがあり、SU薬による低血糖のリスクを軽減するため、SU薬の減量を検討する。

さらにNo.35で一部御紹介した「インクレチンとSU薬の適正使用について」のrecommendation(6月26日分)の5)番目の文章の中に特に非専門医の先生方が無視できない本薬に関する以下のような記載がなされています。

5) GLP-1受容体作動薬、リラグルチドはDPP-4阻害薬に比し、より作用が強力である。

臨床試験の成績においてもSU薬併用の場合、投与早期に低血糖の発現がみられている。

(中略) SU薬併用の場合は2週間後に受診し、専門医が低血糖等について十分に確認したうえで、リラグルチドを増量すべきである。(中略)
リラグルチドをSU薬と併用する場合は、導入期と最大量に達してからしばらくの間の観察は専門医が行う。

すなわち、このrecommendationの内容を尊重する限り、非専門医のみの判断でリラグルチドとSU薬を併用し、かつこれらの量を増減することは重篤な低血糖を防止する立場から適切ではない、ということになり、対策推進会議としてもこの立場をまず重視したいと考えます。

因みに東京のある有名な糖尿病専門施設ではSU薬を含めた経口血糖降下薬をすべて中止して本薬のみの投与とし、ノンレスポnderはなく、かなりの血糖低下が得られていると聞いています。しかし、もし仮に本薬そのものを適切に注射できなかった場合のことを考え、著者らは、「保険」として少量のSU薬を残して0.3mg皮下注より本薬投与を開始しています。この点に関しては今後さらに臨床経験を踏まえて検討を重ねる必要がありそうです。

解答：5)

次号では、本薬の投与を開始した後のメンテナンスの実際を述べさせていただきたいと思います。

文献1：NNC 90-1170 第Ⅲ相臨床試験(NN2211-1700)(社内資料)

文献2：Seino Y. et al. : Curr Med Res Opin, 26: 1013, 2010

文献3：Seino Y, Kaku K, et al. Diabetes Research and Clinical Practice, 81(2);161-168,2008

文献4：NNC 90-1170第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(NN2211-1701)(社内資料)

文献5：Kaku K. et al. : Diabetes Obes Metab, 12: 341, 2010