

当クリニックにおける DPP-4 阻害薬テネリグリプチンの 発売からの使用成績

いたばし糖尿病内科皮膚科クリニック

板 橋 直 樹

はじめに

現在、日本の糖尿病患者数は1,000万人を超えており、国民の4人に1人以上(27.1%)は糖尿病が強く疑われる人や可能性を否定できない「予備群」であることが、厚生労働省の「平成23年国民健康・栄養調査報告」で明らかになった¹⁾。また、糖尿病患者のおよそ9割は2型糖尿病が占めており、低インスリン分泌能という日本人の遺伝的素因に、高脂肪食・運動不足・肥満といったインスリン抵抗性増大をきたす環境因子が、増加し続ける糖尿病患者の発症の原因と考えられている。

糖尿病患者の診療においては、適切かつ早期に診断し、糖尿病合併症も含めて治療・管理する必要がある。新たな血糖管理指針として、日本糖尿病学会が、『第56回日本糖尿病学会年次学術集会』において、「熊本宣言2013」を発表した。それによると、合併症予防のためには、血糖管理目標値としてHbA1c 7%未満を基本とした²⁾。この簡素化された新基準を指標とした血糖コントロールを実施することで、より一層の治療効果の向上が期待される。

DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬は、2009年12月より日本でも使用可能となった新たな経口糖尿病治療薬であり、内因性のインクレチン作用を増強させることによって糖尿病の病態を改善する、2型糖尿病の新規治療法として注目されている。これまで一般的に使われてきた糖尿病治療薬には、低血糖や体重増加などの副作用を起こすものがあったが、このDPP-4阻害薬は、単独では低血糖を起こ

しにくく、体重増加などの副作用もほとんどなく、優れた血糖低下作用を示す。このように、DPP-4阻害薬はこれまでの糖尿病治療の課題であった効果と安全性の両立を実現し、患者のコンプライアンスの向上と相まって、糖尿病治療に大きな変化をもたらすことが期待される。

現在、日本では7つのDPP-4阻害薬が発売されているが、その効果と安全性の面から急速にその使用量が増加してきている。当クリニックでは、田辺三菱製薬株式会社で創製された初の日本オリジンのDPP-4阻害薬であるテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物(テネリア[®]錠20mg:以下、テネリグリプチン)を、2012年9月の発売以来、2型糖尿病患者に使用してきた。テネリグリプチンの主な特徴としては、(1)1日1回投与により優れたHbA1c低下作用を発揮する、(2)20mgで血中濃度半減期が約24時間であり、1日1回投与により朝食後から夕食後までの食後高血糖を改善する、(3)肝臓・腎臓より2ルートで体内から消失するため、肝障害患者あるいは腎障害患者においても血中薬物濃度が著明に上昇しない³⁾などが挙げられる。そこで、今回、テネリグリプチンの有効性について、日常診療範囲の後ろ向き研究として、データ解析を実施した。なお、有害事象は認められなかったことから、有効性の解析について報告する。

目 的

2型糖尿病患者における、日常診療下でのテネリグリプチンの12週間および24週間投与での有効

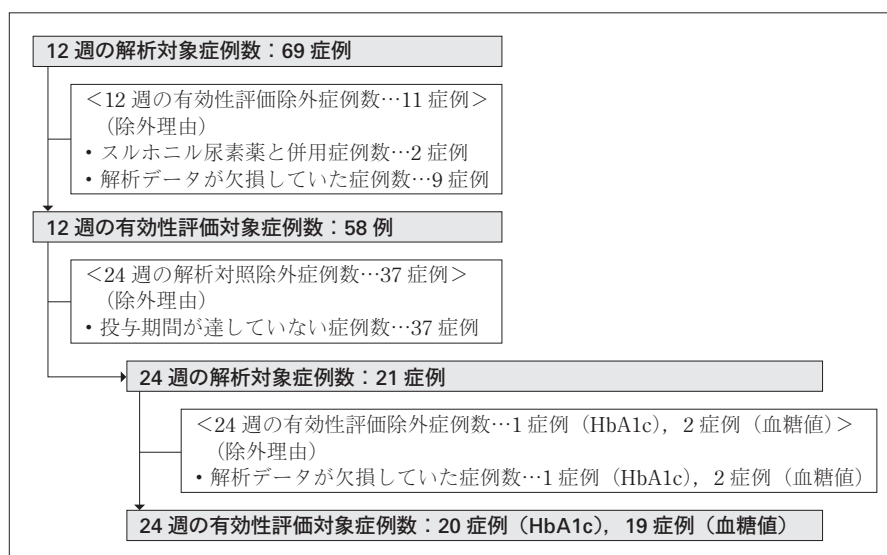


図1 症例内訳

表1 患者背景

項目	12週の有効性評価	24週の有効性評価	
		HbA1c	随時血糖値
対象症例数 (例)	58	20	19
男性 / 女性 (例)	46/12	17/3	17/2
年齢 (歳)	56.3 ± 11.1	58.2 ± 9.5	57.2 ± 8.7
BMI (kg/m ²)	25.4 ± 4.2	26.7 ± 3.6	26.3 ± 3.3
随時血糖値 (mg/dL)	248 ± 110	196 ± 66	198 ± 67
HbA1c (%)	9.2 ± 2.2	8.2 ± 1.3	8.3 ± 1.3

性の評価。

対象および方法

1. 対象および調査期間

2012年9月～2013年5月に当クリニックを受診し、2型糖尿病と診断された薬剤未治療患者（以下、新患）のうち、テネリグリプチンを投与した患者を対象に、2012年9月13日～2013年7月1日まで調査した。

2. 投与方法

成人に1日1回テネリグリプチン20mgを経口投与した。

3. 調査項目

性別、年齢、身長、体重、随時血糖値、HbA1c、BMI（投与前：体重 ÷ 身長²）

4. 評価項目

有効性評価として、主要評価項目をHbA1c（NGSP値）とし、副次評価項目を随時血糖値とした。HbA1cおよび随時血糖値は投与前との変化量

を算出し、特に12週目におけるHbA1c変化量と投与前のHbA1c、BMI、年齢との相関についてもそれぞれ評価した。数値は平均値 ± 標準偏差（SD）で示す。

5. 統計解析

有効性評価項目に関し、欠損値のある場合は直前2週間の値で代用する方法（LOCF法：Last Observational Carried Forward）によりデータ解析を行った。有効性評価は投与前値に対するpaired Student's t-testを用い、有意水準0.01未満を統計学的有意とした。

結 果

1. 解析対象症例数

2012年9月発売から2013年5月末日までにテネリグリプチンを投与した症例は118例であった。このうち、2013年7月1日までにテネリグリプチンを12週間投与した患者は69例あり、スルホニル尿素薬と併用した2例および解析データが欠損し

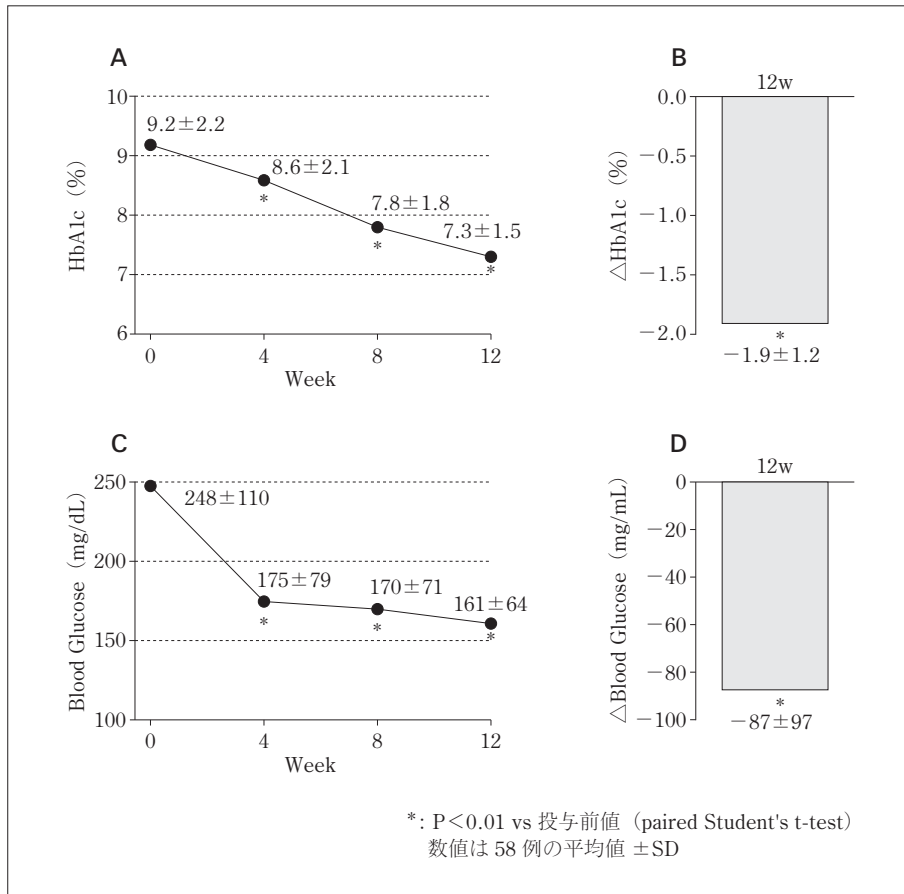


図2 テネリグリプチン投与12週後のHbA1c (NGSP)の推移 (A) および変化量 (B), ならびに随時血糖値の推移 (C) および変化量 (D)

ていた9例を除外し、58例を12週間の有効性評価対象症例とした。さらに、この中でテネリグリプチンを24週間投与した患者は21例あり、HbA1cの解析データが欠損していた1例、および随時血糖値の解析データが欠損していた2例を除外し、20例をHbA1cの、19例を随時血糖値の24週間の有効性評価対象症例として、それぞれ集計・解析した(図1)。なお、118例中49例が12週間投与に至らなかったのは、本剤が発売して1年に満たなかったことから投薬期間に制限があり、患者が長期処方可能な薬剤を申し出たために切り替えたことが主な理由であった。

2. 患者背景

有効性評価を実施した患者のテネリグリプチン投与前の患者背景を表1に示した。12週間での有効性を解析した患者58例において、性別では男性が79.3% (46/58例)と多く、平均年齢は56.3 ± 11.1歳であった。また、BMIが平均で25.4 ± 4.2 kg/m²であり、肥満型 (BMI > 25) が51.7% (30/58例)

と半数を超えていた。24週間での有効性を解析した患者においても、患者背景はほぼ同様の傾向であった(表1)。

3. 有効性評価

1) テネリグリプチン投与12週間での有効性

58例の平均HbA1cの推移および12週目のHbA1c変化量を図2に示した。投与前のHbA1cは9.2 ± 2.2%であったが、テネリグリプチン投与4週目(8.6 ± 2.1%)から12週目(7.3 ± 1.5%)まで有意なHbA1cの低下が認められ(図2A)、12週目のHbA1c変化量は-1.9 ± 1.2%であった(図2B)。

個々の症例別に、投与前(6.4 ~ 14.2%)から12週目のHbA1c変化量を図3に示した。投与前のHbA1cが≥7%の50例において、テネリグリプチン投与12週目のHbA1cが<7%に低下した症例は25例であり、50.0%がテネリグリプチン20 mg単独投与で合併症予防の血糖管理目標値であるHbA1c 7%未満に達することができた。

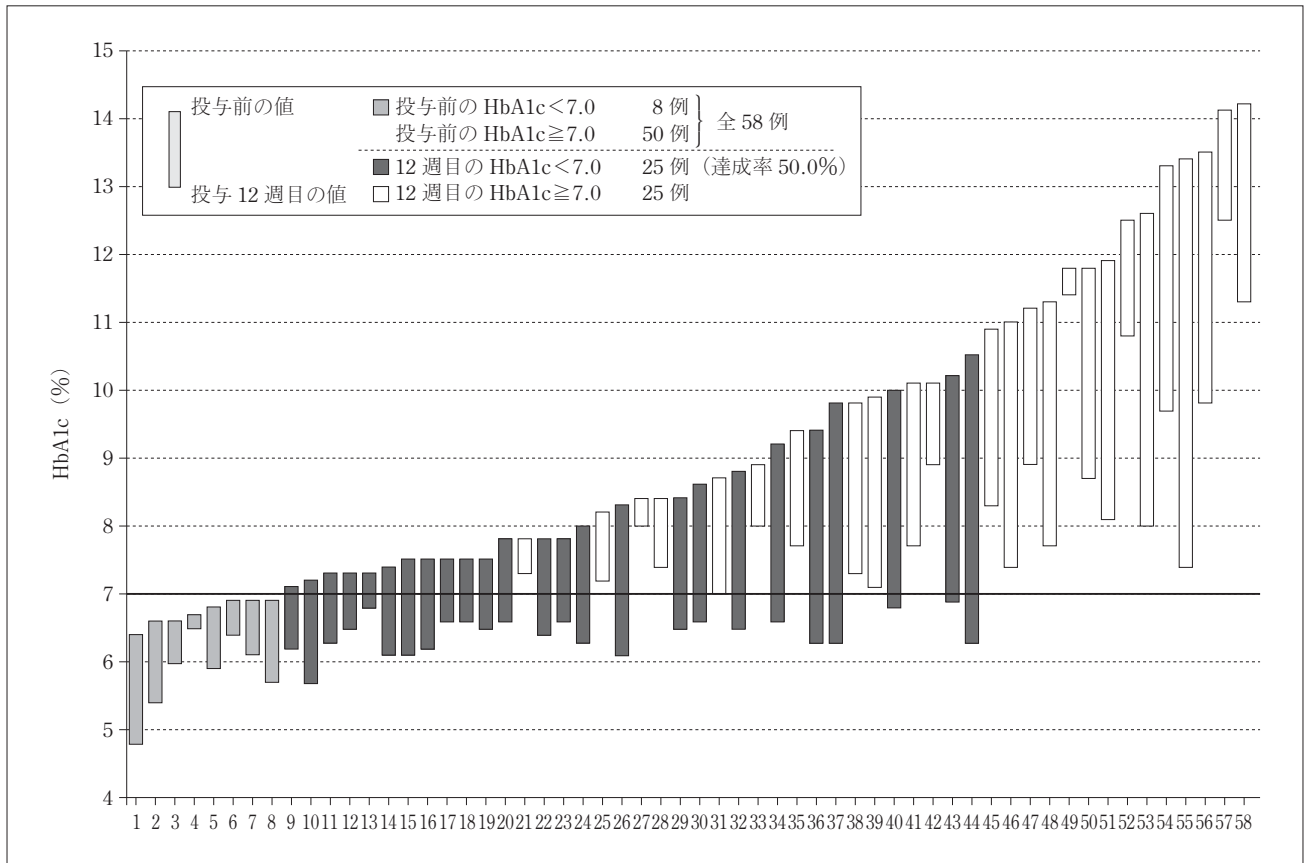


図3 テネリグリプチン投与12週後(58例)のHbA1c(NGSP)の症例別変化

また、投与前のHbA1cと12週後のHbA1c変化量は有意な負の相関が認められ(図4A)、このことは投与前のHbA1cが高いほど、テネリグリプチン投与によるHbA1c低下効果が大きいことを示唆している。一方、肥満度(BMI)や年齢とHbA1c変化量は相関しなかった(図4Bおよび4C)、テネリグリプチンは肥満や年齢にかかわらず、有効性を発揮すると考えられた。

58例の平均随時血糖値の推移および12週目の血糖値変化量を図2に示した。投与前の血糖値は 248 ± 110 mg/dLであったが、テネリグリプチン投与4週目には 175 ± 79 mg/dLと著明かつ有意に血糖値を低下させた(図2C)。その後、投与12週目(161 ± 64 mg/dL)まで血糖低下効果の持続が認められ(図2C)、12週目の平均血糖値変化量は -87 ± 97 mg/dLであった(図2D)。

2) テネリグリプチン投与24週間での有効性

20例の平均HbA1cの推移および変化量を図5に示した。投与前のHbA1cは $8.2 \pm 1.3\%$ で6.4～11.3%の範囲であったが、テネリグリプチン投与

24週目には平均 $6.6 \pm 0.6\%$ と有意にHbA1cを低下させ(図5A)、そのHbA1c変化量は $-1.6 \pm 1.2\%$ であった(図5B)。

投与前のHbA1cが $\geq 7\%$ の16例において、テネリグリプチン投与24週目のHbA1cが $< 7\%$ に低下した症例は12例であり、75.0%がテネリグリプチン20 mg単独投与で合併症予防の血糖管理目標値であるHbA1c7%未満に達することができた(図6)。

19例の平均随時血糖値の推移および変化量を図5に示した。投与前の血糖値は 198 ± 67 mg/dLであったが、テネリグリプチン投与24週目に 139 ± 31 mg/dLと有意に血糖値を低下させ(図5C)、その平均変化量は -59 ± 74 mg/dLであった(図5D)。

考 察

テネリグリプチンは、DPP-4阻害薬であり、主にインクレチン効果を増強することで良好な血糖コントロールが得られる、新しい作用機序の糖尿病治

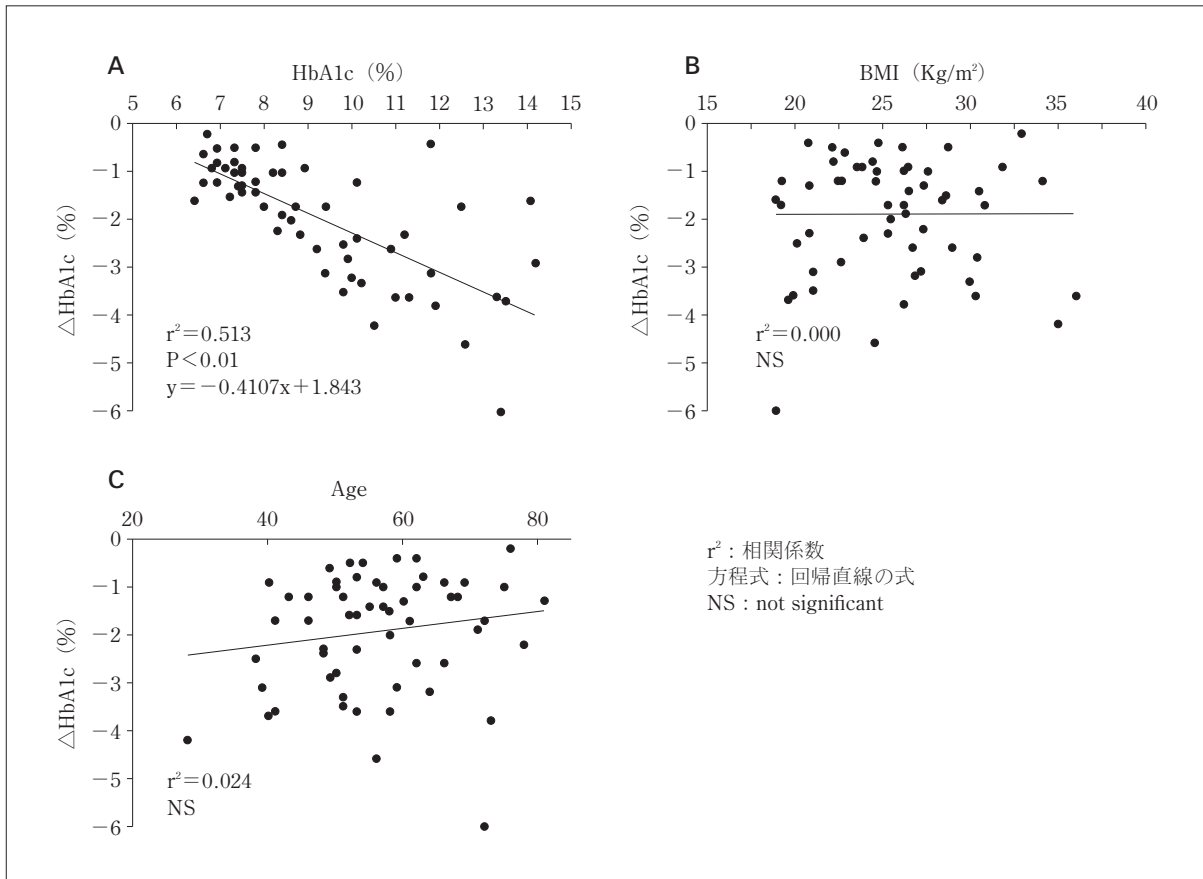


図4 テネリグリプチン投与12週後(58例)のHbA1c変化量と投与前のHbA1c(NGSP)(A), BMI(B)および年齢(C)との相関関係

療薬である⁴⁾。このインクレチン関連薬であるDPP-4阻害薬は、現在その効果と安全性の面から糖尿病の治療で広く使用されている。テネリグリプチンは国内5番目のDPP-4阻害薬であり、2012年9月に発売された。新医薬品においては、発売後1年間は最大でも2週間分の処方しかできないという限られた条件となっているが、今回、テネリグリプチン発売当初より9カ月間にわたる当クリニックでの日常診療下の使用実績を、後ろ向き研究としてデータ解析した。テネリグリプチンにおいては、有効性および安全性に関する情報が他社先行品に比べて少なく、本薬剤の信頼性向上のためにも有効性に関するエビデンスが重要であり、本成績が医療関係者への有用な情報提供になるものと考えている。

本試験は、新患かつ幅広い高血糖状態の2型糖尿病患者において、テネリグリプチンを1日1回20mg投与し、12週間および24週間での有効性を評価することを目的に実施した。その結果、テネリグリプチンの有用性・利便性を見出すことができた。

テネリグリプチンは早期から強力な血糖低下作用を発揮することを明らかにした。テネリグリプチンの投与により、4週目には -73 ± 92 mg/dLと著明で有意な血糖値の低下が認められ、HbA1cも4週目には $-0.6 \pm 0.4\%$ と有意な低下が認められた。さらに、テネリグリプチンの血糖低下作用は、HbA1cが高値であるほどより強力な効果を発揮することを明らかにした。本試験では投与前のHbA1cが6.4~14.2%と幅広い高血糖を示す患者が対象となったが、投与前のHbA1cと12週後のHbA1c変化量には有意な負の相関が認められた。このことは、投与前のHbA1cが高いほど、テネリグリプチン投与によるHbA1c低下効果が大きいことを示唆している。一方、肥満度(BMI)や年齢とHbA1c変化量は相関しなかったことから、テネリグリプチンは肥満や年齢にかかわらず、効果を発揮できると考えられた。

本試験でのテネリグリプチン投与12週目のHbA1c変化量は $-1.9 \pm 1.2\%$ であり、強力な

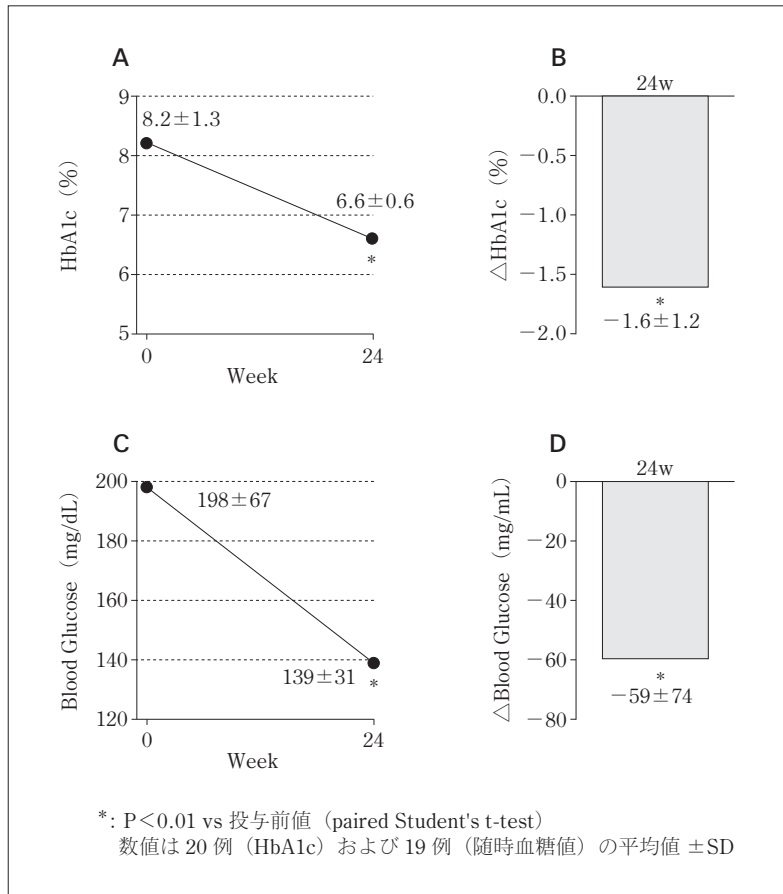


図5 テネリグリプチン投与24週後のHbA1c (NGSP) の推移 (A) および変化量 (B), ならびに随時血糖値の推移 (C) および変化量 (D)

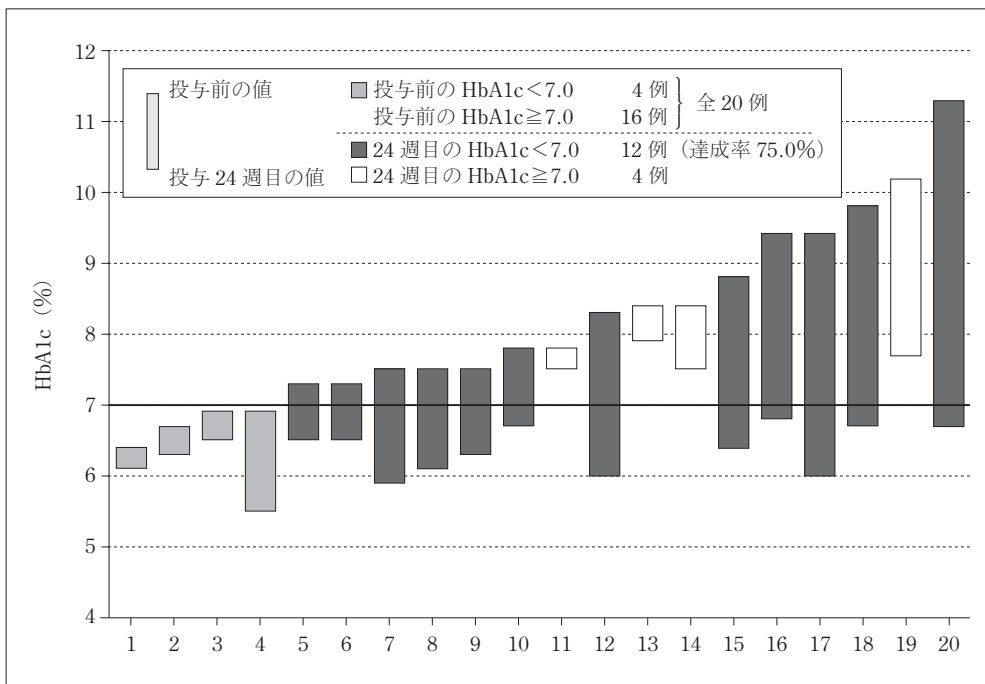


図6 テネリグリプチン投与24週後 (20例) のHbA1c (NGSP) の症例別変化

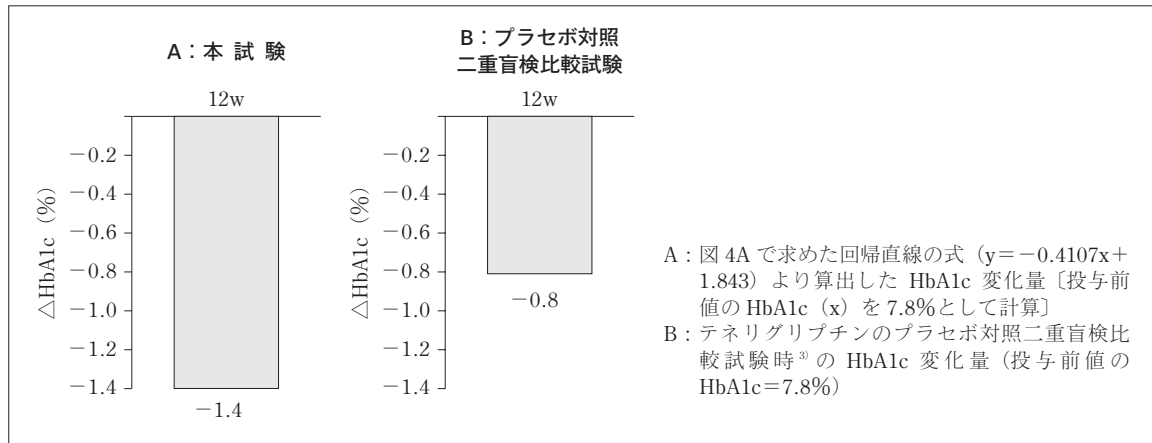


図7 テネリグリプチン投与12週後のHbA1c変化量

HbA1c 低下効果を示した。しかしながら、投与前の HbA1c が $9.2 \pm 2.2\%$ と高かったことから、テネリグリプチンの開発臨床試験時の投与前値の HbA1c (7.8%)⁵⁾ に合わせた変化量を回帰直線の式より算出し、図 7A に示した。その結果、本試験での HbA1c 変化量は -1.4% となり、テネリグリプチンの開発臨床試験時に実施された投与 12 週目の HbA1c 変化量 (-0.8% , 図 7B)⁵⁾ よりも、強力な低下効果が明らかとなった。この理由としては、本試験の対象が新患であることに加え、当クリニックが取り組んでいる食事・運動療法が、本治療の効果を向上させ、かつ維持する重要な役割を果たしていると考えられた。すなわち、当クリニックでは医師だけでなく、糖尿病療養指導士や栄養士、看護師、臨床検査技師がそれぞれの専門性を活かして多角的に患者の指導や支援を常時行う、「チーム医療」によるトータルケアを実施して、糖尿病の治療管理を行っており、その成果も本試験での良好な成績に貢献していると考えている。

加えて、テネリグリプチンの強力な血糖低下作用には以下の特性も関与していると考えられた。すなわち、テネリグリプチンは 1 日 1 回投与により朝食後から夕食後までの食後高血糖を改善することや翌朝の空腹時血糖まで低下させることが報告されている⁵⁾⁶⁾。また、テネリグリプチンの強い DPP-4 阻害活性については、最近、その化学構造による特徴が明らかとなった⁷⁾。すなわち、テネリグリプチンは 5 つの環がつながった堅固な “J-shaped” 構造を有し、また、“アンカーロックドメイン” と呼ばれる構造部分が DPP-4 の S2 拡張サイトに結合するこ

とにより、強い DPP-4 阻害活性を増強させていると示唆されている。また、テネリグリプチンの通常用量 20 mg を投与した薬物動態試験において、血漿中濃度半減期は約 24 時間であると報告されている⁸⁾。このようなテネリグリプチンの特異的な化学構造および薬物動態上の特性が、強く持続的な DPP-4 阻害作用と関連していると考えられ、今回のテネリグリプチンの強力な血糖低下作用に繋がっていると推測された。

インクレチンは、血糖値が高いとき以外にはインスリンの分泌を促進しないことから⁹⁾、インクレチン分解酵素 DPP-4 を阻害するテネリグリプチンは単独投与では低血糖を起こしにくいという大きな特長がある。また、長期投与試験の結果から、テネリグリプチン投薬による体重増加はみられていない³⁾。これらもこの医薬品の大きな利点である。本試験では有害事象は認められなかったが、テネリグリプチンの副作用の発現率は 10.0% (臨床検査値の異常も含む) で、主なものは低血糖 (3.0%, 単剤では 1.0%), 便秘 (0.9%) と報告されている³⁾。

本試験には、以下に示す課題も残った。本試験のテネリグリプチンの血糖低下作用は 24 週でも持続しており、開発臨床試験時の結果では 52 週間でも HbA1c 変化量が -0.67% と、有意に低下していることが報告されているが⁸⁾、さらなる長期での有効性については今後の課題である。また、「熊本宣言 2013」において、合併症予防のための管理目標値として、HbA1c 7% 未満が推奨されているが²⁾、本試験において、テネリグリプチン 20 mg の 1 日 1 回投与での HbA1c 7% 未満の達成は 12 週目で 50.0

%, 24週目で75.0%と, 投与期間が長いほど達成率が向上している。さらに長期での有効性検討が課題であるとともに, 目標値が達成できなかった患者への血糖コントロール改善を目指したテネリグリプチンの40 mgへの増量や, 他の糖尿病治療薬との併用による有効性検討も今後の課題と考えている。

本試験により, テネリグリプチンは血糖値が高い患者ほど, より強力な血糖低下作用を有すること, その作用は年齢や肥満度には影響されないこと, また, 副作用に対する懸念が低いことがわかった。以上のことから, DPP-4阻害薬の中でも強力な血糖低下作用を有するテネリグリプチンは, patient centered careを実現する薬剤として, 糖尿病治療に貢献できると考える。

文 献

- 1) 平成23年国民健康・栄養調査報告(厚生労働省)平成25年3月 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h23-houkoku.pdf>)
- 2) 日本糖尿病学会編: 糖尿病治療ガイド2012-2013 血糖コントロール目標改訂版. 文光堂, 東京, 2013
- 3) Kishimoto M: Tenzeligliptin: a DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2013; **6**: 187-95.
- 4) Fukuda-Tsuru S, Anabuki J, Abe Y, et al: A novel, potent, and long-lasting dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, teneligliptin, improves postprandial hyperglycemia and dyslipidemia after single and repeated administrations. *Eur J Pharmacol* 2012; **696**: 194-202.
- 5) Kadowaki T, Kondo K: Efficacy, safety and dose-response relationship of teneligliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013; **15**: 810-818.
- 6) Eto T, Inoue S, Kadowaki T: Effects of once-daily teneligliptin on 24-h blood glucose control and safety in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2012; **14**: 1040-1046.
- 7) Nabeno M, Akahoshi F, Kishida H, et al: A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; **434**: 191-196.
- 8) テネリア®錠 20 mg 医薬品インタビューフォーム 2013年4月改定(第4版)
- 9) Kim W, Egan JM: The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev.* 2008; **60**: 470-512.