

DPP-4 阻害薬 anagliptin 1 日 1 回投与の有効性に関する研究

田 尻 祐 司¹⁾中 尾 一 久²⁾佐 藤 一 也³⁾

要 約

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は低血糖や体重増加が少なく、安全に良好な血糖コントロールが得られる可能性が高い経口血糖降下薬であるが、価格がやや高いことが懸念されている。コスト面での有用性を考慮して、今回は anagliptin 100 mg の 1 日 1 回投与 (83.0 円 / 日) の効果と安全性を調査した。

回復期リハビリ病棟に入院中の高齢 2 型糖尿病患者 15 例 (男性 3 例, 年齢 83 ± 8 歳, 平均 \pm 標準偏差) を対象とし, すでに投与されている DPP-4 阻害薬を anagliptin 100 mg, 1 日 1 回朝食後投与に変更した。HbA1c 値や体重は, 切り替え前と 1 カ月後の時点で変化を認めなかった。朝食後の血糖値は切り替え前に比べて 1 カ月後の時点で有意な低下を認めた ($175 \pm 30 \rightarrow 154 \pm 37$ mg/dL, $P < 0.05$)。全症例において, 切り替え後 1 カ月の間に低血糖は 1 回も認めなかった。高齢 2 型糖尿病患者において anagliptin 100 mg の 1 日 1 回投与は, 安全性や医療経済の面から有用な選択肢であると考えられる。

はじめに

インクレチン製剤である Dipeptidyl peptidase-4 (以下 DPP-4) 阻害薬が発売されてからすでに 4 年が経過した。2009 年 12 月の sitagliptin の発売を皮切りに, 2013 年 12 月の時点で 7 製剤が上市されており, 現在 200 万人を超える 2 型糖尿病患者が

DPP-4 阻害薬により治療されている。表 1 に 7 製剤の薬物動態ならびに薬価についてまとめたが, 各々半減期, 投与回数や排泄形態に差異が認められ, 併用可能な薬剤にも若干の違いがある。一方, DPP-4 阻害薬はいずれも価格的には決して安い薬剤ではなく, 1 日薬価が 200 円を超えるものもある。その中で 6 番目に発売となった anagliptin は,

表 1 DPP-4 阻害薬の薬物動態・薬価

一般名	商品名	CYP 代謝	尿中排泄率 (%)	T _{1/2} (hours)	通常用法・用量	1 錠の薬価 (円)	1 日薬価 (円)
sitagliptin	ジャヌビア [®] , グラクティブ [®]	3A4(2C8)	87	12.4	50 mg, 1 日 1 回	166.0	166.0
vildagliptin	エクア [®]	なし	85	2.4	50 mg, 1 日 2 回	97.5	195.0
alogliptin	ネシーナ [®]	2D6	72	17.1	25 mg, 1 日 1 回	207.8	207.8
linagliptin	トラゼンタ [®]	3A4	5	143.0	5 mg, 1 日 1 回	209.4	209.4
teneligliptin	テネリア [®]	3A4	45	30.2	20 mg, 1 日 1 回	207.7	207.7
anagliptin	スイニー [®]	なし	73	7.0	100 mg, 1 日 2 回	83.0	166.0
saxagliptin	オングリザ [®]	3A4/5	75	7.3	5 mg, 1 日 1 回	166.0	166.0

1) 久留米大学医学部内分泌代謝内科 2) 医療法人社団久英会 高良台リハビリテーション病院 3) 久英会クリニック

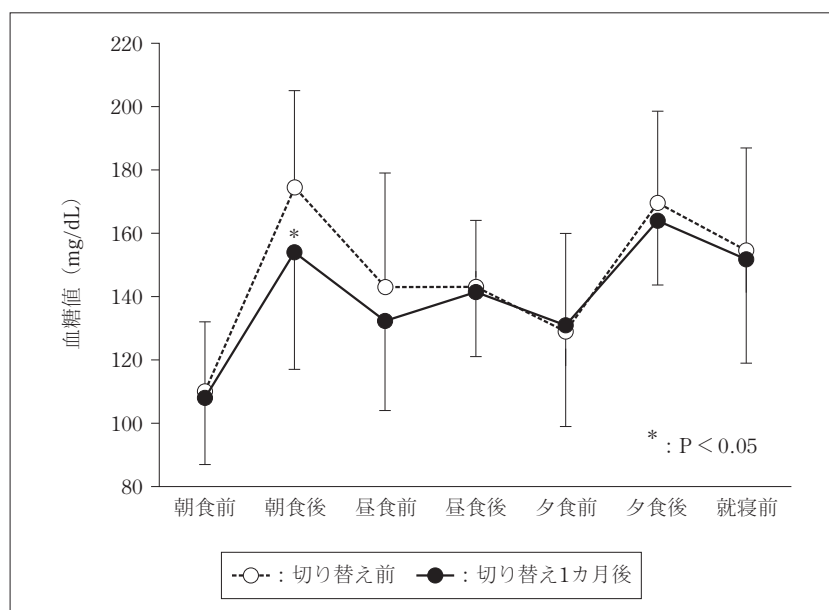


図1 anagliptin 切り替え前後の血糖値日内変動の推移

100 mg 錠の1日2回投与にて先発品の sitagliptin 50 mg 1錠と同じ1日薬価 (166.0 円) を得ている。しかしながら, anagliptin の半減期は sitagliptin には及ばないものの, 1日1回投与の saxagliptin とほぼ同等の約7.0時間であり, 特に腎機能が低下傾向にある高齢者においては1日1回投与で十分な血糖コントロールが得られる可能性があると考えられる。この投与方法では1日薬価が83.0円であり7剤中最も安価となる。

我が国の糖尿病患者の実に約80%が60歳以上であり, その中で約半数を70歳以上の患者が占めている¹⁾。高齢者においては上述の通り腎機能が低下している症例が多く認められ, 従来の第一選択薬であるスルホニル尿素 (SU) 薬やピグアナイド (BG) 薬は低血糖の遷延や乳酸アシドーシスなどに対する危惧のため使用しづらいのが現状である。一方 DPP-4 阻害薬は, 単独では低血糖の危険性が極めて低く, 腎機能低下例においても用量調節により十分に使用可能である。anagliptin の1日1回投与は, 特に高齢糖尿病患者が入所している可能性が高い回復期リハビリ病棟などの定額制の病床において, 安全面においてもコスト面においても有用な治療法として期待できる。本研究では, 回復期リハビリ病棟に入院中の高齢2型糖尿病患者における anagliptin 1日1回投与の効果と安全性を調査した。

対象・方法

高良台リハビリテーション病院および介護老人保健施設久英荘に入院, 入所中ですでに anagliptin 以外の DPP-4 阻害薬が投与されている2型糖尿病患者15例 (男性3例, 年齢 83 ± 8 歳, BMI 20.6 ± 3.3 , 血清クレアチニン値 0.86 ± 0.18 mg/dl, 平均 \pm 標準偏差) を対象とした。合併症は脳梗塞5例, 大腿骨その他の骨折の術後6例, 廃用症候群4例であった。長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) で20点以下を示す症例を7例認めた。患者本人あるいはその家族に本研究の主旨を説明し同意が得られた場合に, すでに投与されている DPP-4 阻害薬を anagliptin 100 mg, 1日1回朝食後投与に変更した。糖尿病関連の併用薬剤は, なしが5例, SU 薬6例, BG 薬3例, α -グルコシダーゼ阻害薬6例, インスリン (持効型) 1例であった (重複あり)。1例でグリニド薬を, 1例で SU 薬を中止してから anagliptin 100 mg/日に切り替えた。切り替え前の DPP-4 阻害薬は sitagliptin が13例 (50 mg 11例, 100 mg 2例), linagliptin が2例であった。

評価項目は, anagliptin 100 mg に変更後1カ月間の1日血糖値 profile (各食前, 食後2時間と就寝前の1日7回), HbA1c 値, 体重の変化である。血糖値は静脈血漿よりグルコースオキシダーゼ法によ

り、HbA1cは静脈全血よりアフィニティー法により測定した。

統計解析はJMP10 (SAS Institute Inc.) を用いて行い、 $P < 0.05$ をもって有意とした。切り替え前後におけるデータの比較はPaired t-testにより検定した。

本研究は久留米大学倫理委員会の承認を得た後に、Helsinki宣言に則って施行された。

結 果

HbA1c値は切り替え前 $6.70 \pm 0.58\%$ から1カ月後には $6.48 \pm 0.50\%$ と低下傾向を認めるも有意ではなかった($P = 0.053$)。体重は切り替え前 44.9 ± 7.8 kg, 1カ月後 45.0 ± 7.3 kgで変化を認めなかった。

1日血糖値profileの結果を図1に示す。朝食後の血糖値は切り替え1週間後の時点ですでに低下傾向を認め($175 \pm 30 \rightarrow 160 \pm 34$ mg/dl, $P = 0.083$)、1カ月後の時点では有意に低下していた(154 ± 37 mg/dl, $P = 0.026$)。その他の測定ポイントにおける血糖値には、切り替え前後で有意の変化を認めなかった。

全症例において、切り替え後1カ月の間に低血糖は1回も認めなかった。

考 察

他のDPP-4阻害薬からanagliptin 100 mg, 1日1回投与へ切り替えた症例において、1カ月後の時点で朝食後血糖値の有意な低下を認めた。また、その他のポイントにおいても、切り替え前と大きな変化は認めなかった。その短い半減期から考えると、anagliptin 100 mg/日への切り替えにより夕食前後から就寝前にかけての血糖値の上昇が懸念されたが、今回の結果からは切り替え前とほぼ同等のprofileを得ることができた。今回の症例は血清クレアチニン値が年齢相応に低下しており、腎機能が低下した高齢者の症例においてはanagliptin 100 mgの1日1回投与で十分なる効果が得られる可能性が高いと考える。

切り替え前後で体重は変化を認めなかったが、HbA1cは有意ではないものの低下傾向を示した。他のDPP-4阻害薬に比べて力価は約半分と考えられるanagliptin 100 mgへの切り替えにもかかわら

ずHbA1cが悪化しなかった理由として、次のようなことが考えられる。一つは今回の症例が全例入院患者であり、食事を規則正しく摂取できたことである。また急性期の治療を終えて回復期リハビリ目的で入院した症例が多く、リハビリを開始したことによる身体活動量の増加もその一因であった可能性もある。

1日血糖profileにおいて朝食後血糖値はむしろ切り替え前よりも低下していたが、anagliptinが他のDPP-4阻害薬に比較してより強力にDPP-4を阻害し血中GLP-1濃度を上昇させるといった報告は認められず、上記のHbA1cの改善が示す通り全体的な血糖profileの改善の中で、特に午前中に作用を発揮した結果であろうと思われる。しかしながら、同じインクレチン製剤であるGLP-1受容体作動薬においては、短時間作用型に分類されるexenatideは長時間作用型のliraglutideと比較して食後血糖値の低下作用が強いとの報告²⁾もあるため、DPP-4阻害薬にも同じようなメカニズムが存在する可能性もある。

DPP-4阻害薬が発売された2009年12月から2010年の3月にかけて、特に高齢者や腎機能低下例に高用量のSU薬が投与されている場合に、DPP-4阻害薬の併用により重篤な低血糖の報告が多数認められた³⁾。日本糖尿病学会により併用するSU薬を減量することが勧告⁴⁾されて以来そのような低血糖の報告は少なくなったが、やはり高齢者においてはSU薬との組み合わせによる低血糖はその後もしばしば経験される場所である。少数ではあるが今回の症例においては低血糖のエピソードは1回も認めず、anagliptin 100 mgの1日1回投与は高齢者においては安全面からもメリットが大きい治療法であると考えられる。さらに、今回の症例においても約半数に認められた認知機能低下も見逃ごせない問題であり、介護の面からも1日1回投与は有用である。

今後超高齢化社会を迎える我が国の2型糖尿病患者において、安全性の面からもまた治療の容易さの面からも、特に非専門医においてDPP-4阻害薬を第一選択薬として使用する機会が多くなることが予想される。その際にanagliptin 100 mg, 1日1回投与は、医療経済的にも有用な選択肢であると考えられる。今後回復期リハビリ病床などの定額制の病床を

中心にこの治療方法が普及して、コスト面から支えられながらも高齢者糖尿病患者の治療レベルの向上につながっていくことが大いに期待される。

文 献

- 1) 田尻祐司：高齢者の運動療法. プラクティス 2013 ; **30** : 33-35.
 - 2) Pinelli NR, Hurren KM: Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide twice daily and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011; **45**: 850-860.
 - 3) 岩倉敏夫, 藤本寛太, 田原裕美子, 松岡直樹, 石原隆, 清野 裕: シタグリプチンをグリメピリドに追加投与し, 3日後に重症低血糖症を起こした2型糖尿病の1例. *糖尿病* 2010 ; **53** : 505-508.
 - 4) 稲垣暢也, 岩倉敏夫, 岩本安彦, 門脇 孝, 清野 進, 清野 裕: 「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」報告, 2010.
-