GLP-1受容体作動薬リキシセナチドとインスリン グラルギンによる併用療法の長期投与試験

独立行政法人地域医療機能推進機構（JCHO）金沢病院 内科

古川健治　山秋直人　藤本彩*

岡崎智子**　大山公典　村本弘昭

要　約

短時間作用型GLP-1受容体作動薬と基礎インスリンの併用療法（Basal-supported Prandial GLP-1RA Therapy：BPT）は，相補的に空腹時血糖と食後血糖を改善しうる治療法である。

今回，当院において食事・運動療法あるいは薬物治療を行うも血糖コントロール不良の2型糖尿病患者に対し，短時間作用型GLP-1受容体作動薬としてリキシセナチド，基礎インスリンとしてインスリン グラルギンを用いたBPTを行い，2年間追跡した結果，投与6カ月後には血糖コントロールの改善と体重減少が認められ，その効果は2年後も持続していることが確認された。また，尿中ナトリウム排泄量の増加も認められ，血圧に対する好ましい影響が示唆された。リキシセナチドとインスリン グラルギンによるBPTは，質の良い血糖コントロールの維持を実現させる有用な治療選択肢のひとつと考えられる。

Key words：Basal-supported Prandial GLP-1RA Therapy（BPT），リキシセナチド，インスリン グラルギン，血糖コントロール，体重減少，尿中ナトリウム排泄量，血圧

はじめに

2型糖尿病の治療は，インクレチン関連薬の登場以降大きく変わってきている。わが国では2009年にDPP-4阻害薬，2010年にGLP-1受容体作動薬が使用可能となり，2014年には新しいクラスのSGLT2阻害薬も発売され，治療選択肢の幅が広がった。それに伴い2型糖尿病患者のHbA1cは徐々に低下してきており，2008年の平均7.21%から2013年には平均6.96%と7%を切った[1]。一方で，2型糖尿病の治療においては単にHbA1cの低下だけではなく，低血糖をきたさない血糖コントロール，体重，血圧等の管理が極めて重要であるが，これらは今もアンメット・ニーズのままである。特に，2型糖尿病患者の平均BMIは徐々に増加し2013年にはついに25.0 kg/m^{2}に達しており[1]，体重管理は喫緊の課題となっている。

こうした状況の中，昨年，米国糖尿病学会（ADA）/欧州糖尿病学会（EASD）によるポジションステートメントが発表され，2型糖尿病の治療アルゴリズムが2012年以降はじめて改訂された[2]。注目すべきは，注射薬の併用療法として，Basal-Bolus療法と同じ位置づけで基礎インスリン＋GLP-1受容体作動薬が新たに推奨されたことである。

*：現 金沢大学附属病院 内分泌・代謝内科
**：現 高岡市民病院 内科

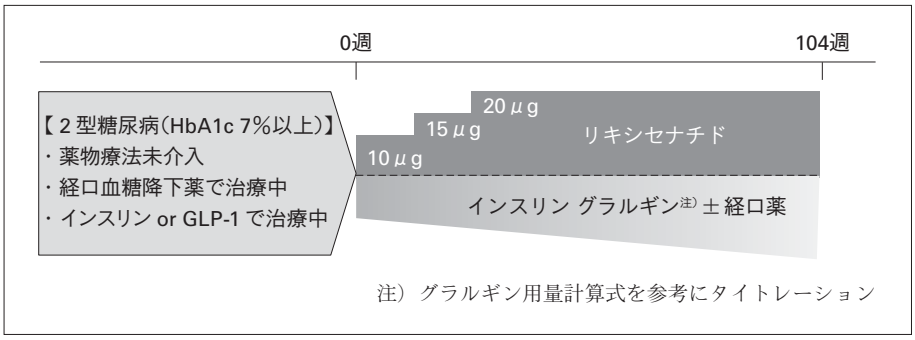

図 1 試験デザイン

GLP-1 受容体作動薬は，作用時間により短時間作用型と長時間作用型に大別される[3]。後者は空腹時血糖改善効果が優れるのに対し，前者は胃内容排出遅延作用が強く，食後高血糖を改善するとともに，中枢を介した作用と相まって食欲を抑制して体重減少ももたらす。したがって，空腹時血糖の管理に有用な基礎インスリンと食後高血糖の改善効果が優れる短時間作用型GLP-1受容体作動薬の併用は，アンメット・ニーズの解決につながる理想的な組み合わせと考えられる。わが国では Basal-supported Prandial GLP-1RA Therapy（BPT）と呼ばれており[4]，その有効性は以前から国内外で報告されていた[5)～9)]。併用療法に関する日本のガイドラインはないが，ADA/EASD のガイドラインに明記されたことで 2 型糖尿病治療における BPT の有用性が確立されたといえる。

現在，短時間作用型 GLP-1 受容体作動薬としては，エキセナチド即放性製剤（IR）とリキシセナチドが使用可能である。どちらも食後血糖改善効果に優れ体重減少効果も示されているが，エキセナチド IR が 1 日 2 回投与であるのに対しリキシセナチドは 1 日 1 回投与であり，わが国において基礎インスリンとの併用療法が認められているのはリキシセナチドのみである。これまでリキシセナチドを用いた比較的短期の BPT は検討されているが[9)～11)]，長期投与の報告はない。そこでわれわれは，リキシセナチドとインスリン グラルギンの併用療法を 2 年間行い，血糖コントロールおよび体重の変化を評価した。また，GLP-1 受容体作動薬は尿中ナトリウム排泄促進を介した降圧効果が示唆されているが[12)13)]，リキシセナチド長期投与時の臨床データはないことから，今回，尿中ナトリウム排泄量と血圧についても検討した。

表 1 患者背景

症例数	14 例	
性別（男：女）	6：8	
年齢（歳）	51.6 ± 11.2	
罹病期間（年）	6.6 ± 6.0	
HbA1c（%）	8.8 ± 1.4	
体重（kg）	80.0 ± 16.8	
BMI（kg/m²）	29.1 ± 4.8	
降圧薬服用	6 例（42.9%）	
糖尿病前治療	未治療	2 例
	既治療	12 例
	経口薬	2 例
	インスリン	7 例
	GLP-1 製剤	3 例
インスリン グラルギン投与量（単位）	開始時	15.1 ± 10.9
	終了時	17.3 ± 11.6
リキシセナチド投与量（μg）	開始時	10.0 ± 0.0
	終了時	19.6 ± 1.3

Mean ± SD

方　　法

1）対　　象

対象は，2013 年 10 月～ 2014 年 10 月の間に当院外来に通院し，食事・運動療法のみ（薬物療法未治療），あるいは食事・運動療法に加え経口血糖降下薬，インスリンまたは GLP-1 受容体作動薬による治療中の，血糖コントロール不良（HbA1c 7.0%以上）の 2 型糖尿病患者で，本試験に関する同意書が得られた 14 例である。医師が不適当と判断した患者は除外した。

2）方　　法

試験デザインを**図 1** に示す。対象全例にリキシセナチドとインスリン グラルギンの併用療法を 2 年間行った。リキシセナチドは 1 日 1 回 10 μg より

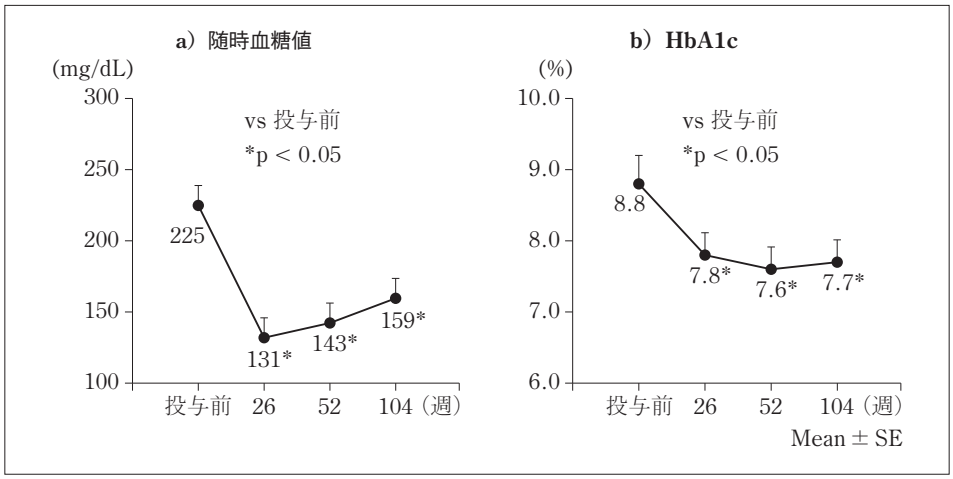

図 2　随時血糖値・HbA1c の推移

投与を開始し，血糖コントロールと副作用を確認しながら用法・用量に従って可能な限り 20 μg まで増量した。インスリン グラルギンは，グラルギン用量計算式を参考に用量を調節した。なお，食事・運動療法は継続し，試験開始前に服用していた経口血糖降下薬に関しては主治医の判断で変更した。

3）評価項目

試験開始時，6 カ月（26 週），1 年（52 週）および 2 年（104 週）後に，随時血糖値，HbA1c，1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG），グリコアルブミン（GA），体重，尿中ナトリウム排泄量（随時尿 Cr 換算），診察室血圧，心拍数を測定するとともに，安全性の評価として低血糖の発現頻度や副作用について調べた。

データは平均値 ± 標準偏差（SD）または平均値 ± 標準誤差（SE）で表示し，各評価時点における試験開始時からの変化を対応のある t 検定を用いて評価した。検定は両側検定とし，有意水準は 5% とした。

結　　果

1）患者背景

対象 14 例の試験開始時における患者背景を**表 1** に示す。男性 6 例，女性 8 例，年齢は 51.6 ± 11.2 歳，罹病期間は 6.6 ± 6.0 年，HbA1c 8.8 ± 1.4%，体重 80.0 ± 16.8 kg，BMI 29.1 ± 4.8 kg/m^2 で，試験開始前の薬物治療は未治療が 2 例，既治療が 12 例であった。

リキシセナチドの投与量は 1 例を除き 20 μg まで増量でき，試験終了時の平均投与量は 19.6 ± 1.3 μg であった。インスリン グラルギンの投与量は，試験開始時 15.1 ± 10.9 単位から試験終了時は 17.3 ± 11.6 単位と増加したが，統計学的有意差はなかった。

2）血糖コントロール

随時血糖値は試験開始時 225 ± 14 mg/dL から，6 カ月後 131 ± 13 mg/dL，1 年後 143 ± 14 mg/dL，2 年後 159 ± 16 mg/dL と有意に低下した（$p < 0.05$）。HbA1c も同様に，試験開始時の 8.8 ± 0.4% から，6 カ月後に 7.8 ± 0.3%，1 年後に 7.6 ± 0.3%，2 年後に 7.7 ± 0.3 % と有意に低下した（$p < 0.05$）（**図 2**）。

また，1,5-AG は試験開始時 4.6 ± 1.1 μg/mL から，6 カ月後 7.3 ± 1.6 μg/mL，1 年後 8.1 ± 1.5 μg/mL，2 年後 7.0 ± 1.5 μg/mL と有意に増加し（$p < 0.05$），GA は 23.6 ± 1.3% からそれぞれ 19.4 ± 0.9%，19.4 ± 0.6% および 19.4 ± 1.0% と有意に低下した（$p < 0.05$）（**図 3**）。

3）体　　重

体重は試験開始時 80.0 ± 16.8 kg から，6 カ月後 77.5 ± 4.3 kg，1 年後 76.8 ± 4.0 kg，2 年後 77.8 ± 4.0 kg と有意に減少した（$p < 0.05$）。試験開始時からの変化量はそれぞれ − 2.5 ± 0.9 kg，− 3.2 ± 1.1 kg および − 2.2 ± 1.0 kg であった（**図 4**）。

4）尿中ナトリウム排泄，血圧への影響

尿中ナトリウム排泄量の変化量は，試験開始時より 6 カ月後は 23.1 ± 16.0 mEq/gCr，1 年後は 54.4 ± 21.2 mEq/gCr，2 年後は 31.3 ± 12.0 mEq/gCr

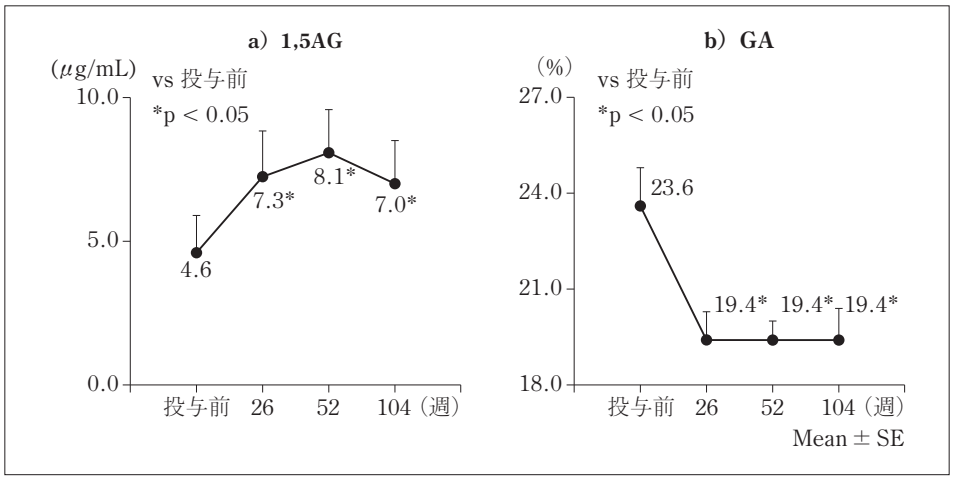

図 3 1,5AG・GA の推移

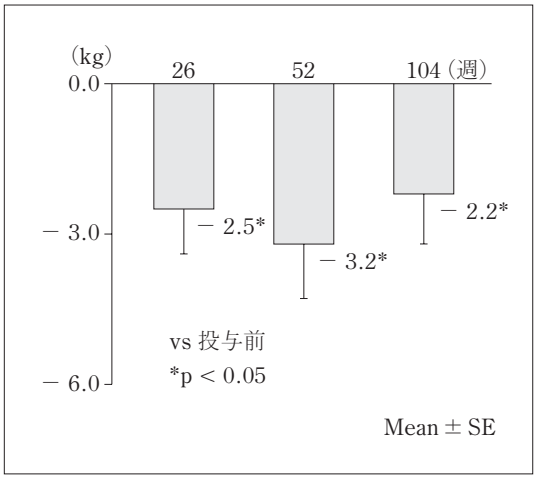

図 4 体重の変化量
（ベースライン 80.0 kg）

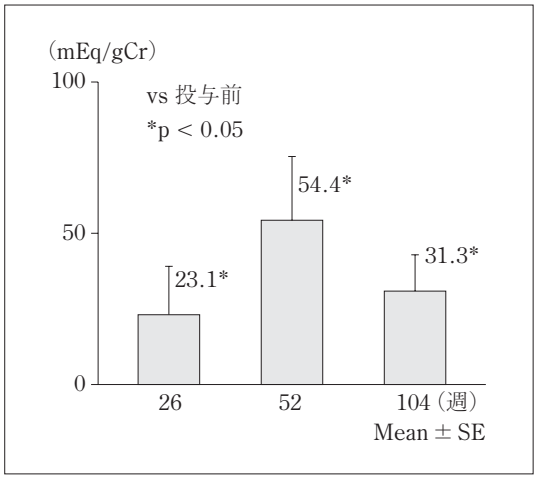

図 5 尿中 Na 排泄量の変化量
（ベースライン 155 mEq/gCr）

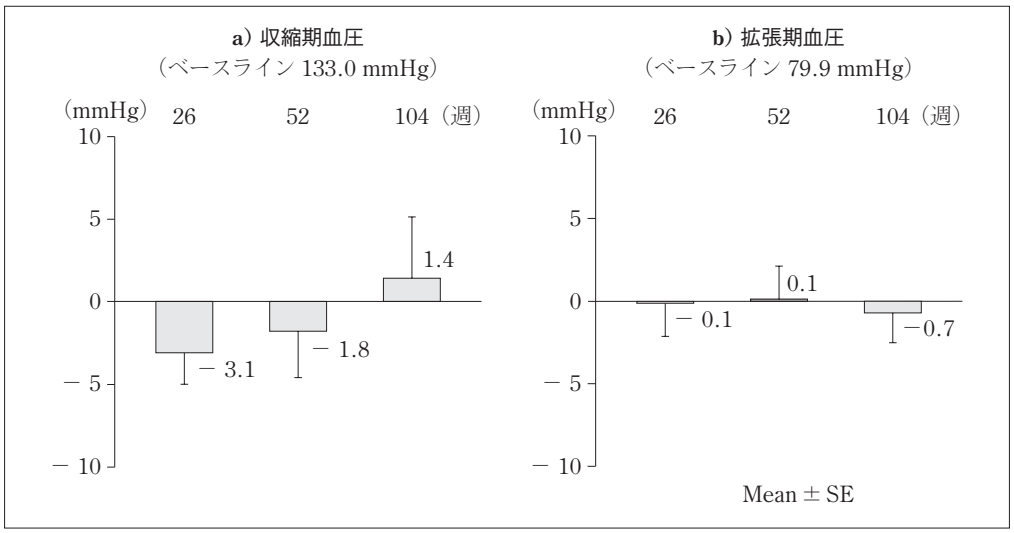

図 6 血圧の変化量

と増加しており，いずれも有意な変化であった（それぞれ $p < 0.05$）（**図 5**）。

収縮期血圧および拡張期血圧は，6 カ月後，1 年後および 2 年後のいずれも有意な変化は認められなかった（**図 6**）。

5）安全性

重篤な低血糖はみられなかった。おもな副作用としては，試験開始初期に消化器症状が 29％に認められた。

考　　察

インクレチン関連薬は，血糖値に依存して食後のインスリン分泌を促進すると同時にグルカゴン分泌を抑制することにより，空腹時および食後高血糖のいずれも改善させ，単独投与では低血糖のリスクは極めて少ないことが特徴である。これらは DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬に共通しているが，前者は内因性インクレチンの分解を阻害することで作用を発揮することから血中 GLP-1 濃度の増加が限られるのに対し，後者では血中 GLP-1 濃度を外因性に増加させることができる。そのため，膵外作用にも違いがみられ，GLP-1 受容体作動薬は胃内容排出遅延作用や食欲抑制作用を発揮する[14]。こうした作用を背景に，GLP-1 受容体作動薬は DPP-4 阻害薬と比較し血糖降下作用がやや強く，体重減少効果も優れることが臨床試験において認められている[15)16]。GLP-1 受容体作動薬は注射薬であるため国内での使用頻度はあまり高くないといわれているが，体重減少は DPP-4 阻害薬では得られない効果であり，実地医家では体重減少を期待して使用するケースも少なくない。前述のように，2 型糖尿病患者の体重管理は喫緊の課題であり，GLP-1 受容体作動薬の役割は大きいと考えられる。

従来，2 型糖尿病の薬物治療は経口血糖降下薬の単剤療法から開始し，効果不十分の場合は併用療法を行い，それでも血糖コントロール不良の場合は基礎インスリンを導入して経口血糖降下薬と併用し（Basal-supported Oral Therapy : BOT），その後追加インスリンを併用する Basal-Bolus 療法（BBT）が行われていた。しかし，DPP-4 阻害薬の登場で経口血糖降下薬の選択肢が増えたこともあり，インスリンの導入が遅れ，BOT でも血糖コントロール，特に食後高血糖の改善に難渋する症例が少なくない。また，血糖降下薬の中で DPP-4 阻害薬，ビグアナイド薬，α グルコシダーゼ阻害薬は体重増加をきたしにくい薬剤ではあるが，インスリンと併用する場合，インスリンによる体重増加を抑制する作用はほとんどない。一方で，注射回数が増える BBT には抵抗を示す患者が多い。そこで注目されたのが，基礎インスリンと短時間作用型 GLP-1 受容体作動薬を併用する BPT である。BPT が理想的な組み合わせであることは，はじめに述べた通りで，BPT は BOT からのステップアップや BBT からのステップダウンの治療として有用性が期待されている。

今回，われわれは短時間作用型 GLP-1 受容体作動薬のリキシセナチドとインスリン グラルギンによる BPT を 2 年間（104 週間）行い，有効性と安全性を検討した。これまでリキシセナチドを用いた BPT については 24 週間までの評価しか報告されておらず，2 年間投与の報告は初めてである。対象症例は 14 例と少数ではあるが，解析の結果，6 カ月後には体重の減少と血糖コントロールの改善が得られ，その効果は 2 年後も持続していることを確認した。試験開始時からの HbA1c の低下は約 1％，体重減少は 2 ～ 3 kg であった。国内における実診療下での検討では，24 週後で HbA1c は－ 0.8％，体重は－ 2.9 kg と報告されており[10]，ほぼ同様の結果である。

GLP-1 受容体作動薬による体重減少効果については，胃内容排出遅延作用と食欲抑制作用が関与していると考えられている。胃内容排出遅延作用は短時間作用型 GLP-1 受容体作動薬で強く，一方，長時間作用型ではタキフィラシーが生じるため徐々に減弱してしまうことから体重減少効果は期待しにくい。実際，わが国でインスリンとの併用が認められている長時間作用型 GLP-1 受容体作動薬のデュラグルチドとリラグルチドについて，日本人 2 型糖尿病患者を対象とした各単独療法の無作為化比較試験の結果をみると，体重のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は投与 26 週時[17] でデュラグルチドは－ 0.02 ± 0.14 kg，リラグルチドは－ 0.36 ± 0.20 kg，投与 52 週時[18] でそれぞれ－ 0.17 ± 0.18 kg，－ 0.13 ± 0.26 kg と，ほとんど減少していなかった。リラグルチドについては，単独療法の海外第Ⅲ相臨床試験（LEAD-3）[19] におい

て，投与52週時に2.1～2.5 kg減少したことが示されているが，リラグルチドの主要各国での承認用量は1.8 mgと高用量で，わが国の承認用量（0.9 mg）の倍量であることに留意が必要である。体重減少効果という観点からも，BPTに用いるGLP-1受容体作動薬は短時間作用型が望ましいことが分かる。

今回，われわれは尿中ナトリウム排泄および血圧に及ぼす影響についても検討した。GLP-1受容体作動薬は，マウスにおいて心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）分泌を増加させることにより，血管平滑筋ではcAMPを介して血管拡張を，腎においては尿中ナトリウム排泄促進を引き起こすことが認められている[13]。GLP-1受容体作動薬による尿中ナトリウム排泄促進作用は健常人でも確認されており[20]，こうした作用が血圧低下をもたらすと考えられる。今回の検討では，尿中ナトリウム排泄量は投与6カ月後で平均23 mEq/gCr，1年後で54 mEq/gCr，2年後で平均31 mEq/gCr増加することが示された。しかし，血圧については有意な変化は認められなかった。対象の43%にあたる6例が降圧薬を服用しており，試験開始時の収縮期血圧は133.0 mmHg，拡張期血圧は79.9 mmHgと正常域であったことから，リキシセナチドのナトリウム利尿作用による血圧低下が現れにくかった可能性があると推察される。DPP-4阻害薬シタグリプチンの実診療下の検討においても，投与6カ月後に尿中ナトリウム排泄量が約25 mEq/gCr増加するも，血圧については投与開始前の収縮期血圧が140 mmHg以上の群でのみ有意な低下がみられたことが報告されている[21]。

今回の検討により，リキシセナチドとインスリングラルギンによるBPTは，2年間の長期投与においても重篤な低血糖等の副作用を生じることなく良好な血糖コントロールと体重減少効果を継続して発揮することが確認された。研究の限界として，少数例の検討であることや，比較試験ではないことなどが挙げられるが，実臨床下での長期投与におけるBPTの血糖改善効果と体重減少効果のみならず，尿中ナトリウム排泄および血圧への影響を検討した報告は初めてであり，意義があると考える。リキシセナチドとインスリン グラルギンによるBPTは，確実かつ安全な血糖コントロールの維持を実現させる有用な選択肢のひとつとして，2型糖尿病の治療において重要な役割を担うことが期待される。

参 考 文 献

1）一般社団法人 糖尿病データマネジメント研究会，基礎集計資料（2013年版）http://jddm.jp/data/index-2013.html

2）Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; **38**: 140-9.

3）Meier JJ: GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2012; **8**: 728-42.

4）江藤一弘：GLP-1受容体作動薬の作用機序と血糖改善プロファイルの違い― Prandial GLP-1受容体作動薬とFasting GLP-1受容体作動薬―. Pharm Med 2014; **32**: 101-11.

5）Nauck MA, Meier JJ: Pharmacotherapy: GLP-1 analogues and insulin: sound the wedding bells? Nat Rev Endocrinol 2011; **7**: 193-5.

6）Seino Y, Min KW, Niemoeller E, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). Diabetes Obes Metab 2012; **14**: 910-7.

7）Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al: Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). Diabetes Care 2013; **36**: 2497-503.

8）Riddle MC, Aronson R, Home P, et al: Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). Diabetes Care 2013; **36**: 2489-96.

9）古川慎哉，酒井武則：リキシセナチドと基礎インスリン併用療法の有用性に関する検討. Pharm Med 2014; **32**: 75-82.

10）古川慎哉，酒井武則：2型糖尿病における基礎インスリンとリキシセナチド併用療法の有効性および安全性に関する検討 第二報. Pharm Med 2015; **33**: 80-5.

11）大工原裕之，村岡都美江：早期糖毒性解除を目指した治療戦略 Basal-Bolus療法から基礎インスリンとリキシセナチドを併用するBPTへのステップダウン. Pharm Med 2015; **33**: 112-7.

12）Yu M, Moreno C, Hoagland KM, et al: Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. J Hypertens 2003; **21**: 1125-35.

13）Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al: GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. Nat Med 2013; **19**: 567-75.
14）DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, et al: Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. Curr Med Res Opin 2008; **24**: 2943-52.
15）Aroda VR, Henry RR, Han J, et al: Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. Clin Ther 2012; **34**: 1247-58. e22.
16）Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; **344**: e1369.
17）Miyagawa J, Odawara M, Takamura T, et al: Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide is non-inferior to once-daily liraglutide and superior to placebo in Japanese patients with type 2 diabetes: a 26-week randomized phase III study. Diabetes Obes Metab 2015; **17**: 974-83.
18）Odawara M, Miyagawa J, Iwamoto N, et al: Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases glycated haemoglobin compared with once-daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study. Diabetes Obes Metab 2016; **18**: 249-57.
19）Garber A, Henry R, Ratner R, et al: Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. Lancet 2009; **373**: 473-81.
20）Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al: Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. J Clin Endocrinol Metab 2004; **89**: 3055-61.
21）古木隆元，宮川政昭，浦田秀則，他：実診療下における DPP-4 阻害薬シタグリプチンの血圧・血清クレアチニン・尿中ナトリウム排泄量への影響．Therapeutic Research 2016; **37**: 359-66.