新薬紹介総説

DPP-4 阻害薬ビルダグリプチンの 薬理学的特長と臨床効果

伊藤 立信¹⁾, 輪島 輝明¹⁾, 山口 正之¹⁾, 三森 信幸²⁾, 関口 金雄¹⁾

要約: エクア[®] はノバルティス ファーマ社で創製されたビルダグリプチンを有効成分とする新規経口糖尿病薬である。ビルダグリプチンは *in vitro* において、組換えヒト dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) に高い親和性で結合すると共に ($K_i = 2 \sim 3$ nM), ヒト血漿 DPP-4 を強力に阻害した ($IC_{50} = 2.7$ nM)。2 型糖尿病患者にビルダグリプチン (50 mg, 1 日 2 回) を反復投与すると、血漿 DPP-4 活性は 24 時間にわたって 90% 以上阻害され、活性型 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 濃度が上昇した。2 型糖尿病患者にビルダグリプチンを単回投与すると、インスリン分泌が亢進すると共にグルカゴン分泌が低下し、血糖値が低下した。しかし、血糖値が正常な健康被験者にビルダグリプチン (100 mg) を投与してもインスリン分泌の有意な亢進を認めず、また血糖値の有意な低下を認めなかった。2 型糖尿病患者にビルダグリプチン (50 mg, 1 日 2 回) を反復投与すると、膵 β および α 細胞機能が改善すると共に、インスリン抵抗性が改善した。また、動物実験において、ビルダグリプチン (30 または 60 mg/kg) は膵 β 細胞の分化促進ならびにアポトーシスの抑制作用を示したことから、膵 β 細胞に対する保護作用が示唆された。ヒトにおける経口投与時のビルダグリプチンの吸収は速やかで、バイオアベイラビリティは良好であった (BA = 85%)。ビルダグリプチンの投与後血漿中未変化体濃度は用量の増加に応じて上昇し、約 2 時間の半減期で消失した。ビルダグリプチンは臨床で併用が予想される様々な薬剤との薬物間相互作用が検討されているが、薬物動態への明らかな影響は認められなかった。2 型糖尿病患者を対象に、HbA_{1c} 値の低下量を指標として臨床試験が実施された。ビルダグリプチン (10, 25, 50 mg, 1 日 2 回) の 12 週間投与で

は、用量依存性が確認された。ビルダグリプチン (50 mg, 1 日 2 回)、またはボグリボースの 12 週間投与では、ビルダグリプチンの優越性が検証された。グリメピリドとの 12 週間併用投与では、プラセボに対するビルダグリプチン (50 mg, 1 日 2 回) の優越性が検証された。さらにビルダグリプチンの単独療法、もしくはグリメピリドとの併用療法の 52 週間投与では、長期投与時の安全性と有効性が確認された。これらの臨床試験における低血糖発現率は低く忍容性は良好であった。以上のように、ビルダグリプチンは経口投与で有効な選択的 DPP-4 阻害薬であり、血漿 GLP-1 濃度を上昇させ、膵島機能を改善すると共にインスリン抵抗性を改善した。ビルダグリプチンは 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験で優れた有効性と安全性を示したことから、新しいタイプの経口糖尿病治療薬として期待される。

はじめに

厚生労働省の国民健康・栄養調査結果 (2007 年) によると、日本で糖尿病が強く疑われる人の数は推計 890 万人、そのうち 2 型糖尿病患者は約 9 割に当たる 800 万人程度と推定されるが、生活習慣の欧米化や高齢化に伴い今後さらに増加することが予想される。糖尿病は自覚症状なしに進行し、糖尿病性腎症や網膜症、あるいは神経障害などの合併症を引き起こすことがあるため早期の効果的な治療が必要である。

これまで、日本では 2 型糖尿病に対する薬物療法として、ビグアナイド剤、スルフォニルウレア剤 (SU 剤)、 α -グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、インスリン製剤などが用いられてきた。これらの薬剤は患者の病状に基づいて処方されるが、2 型糖尿病治

キーワード: ビルダグリプチン, エクア, DPP-4, GLP-1, 糖尿病

ノバルティスファーマ株式会社 開発本部¹⁾ 探索開発部,²⁾ 同再審査部 (〒106-8618 東京都港区西麻布 4 丁目 17 番 30 号)

E-mail: harunobu.ito@novartis.com 原稿受領日: 2010 年 8 月 2 日, 依頼原稿

Title: Preclinical and clinical findings of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin

Author: Harunobu Ito, Teruaki Wajima, Masayuki Yamaguchi, Nobuyuki Mimori, Kaneo Sekiguchi

療の目標とされる HbA_{1c} 6.5%未満の血糖コントロールが必ずしも達成できているわけではなく、また、これら既存薬には低血糖 (SU 剤, インスリン製剤), 胃腸障害 (α -グルコシダーゼ阻害剤, ビグアナイド剤), 浮腫や体重増加 (チアゾリジン系薬剤) 等の懸念があり、既存の薬剤とは作用機序の異なる新たな薬剤が待ち望まれている。

GLP-1 は食事が刺激となって下部小腸の L 細胞から分泌されるインクレチンの 1 つであり、膵島細胞に作用して血糖依存性のインスリン分泌を促進する。しかし、血中に分泌された GLP-1 は DPP-4 の作用によって速やかに分解され、その活性を失う。したがって、DPP-4 活性を抑制すれば、活性型 GLP-1 濃度を持続的に高めて 2 型糖尿病患者のインスリン分泌を促進することができると考えられる。一般に日本人は欧米人に比べインスリン分泌能が脆弱とされていることから、GLP-1 濃度を高める薬剤は日本人にとって合理的なメカニズムを有する治療薬になる可能性がある。

このような背景の中、ノバルティスファーマ社が開発した 2 型糖尿病治療薬であるビルダグリプチンは、DPP-4 を阻害することによって内因性 GLP-1 濃度を高めることから、従来の薬剤にはない多くの特長を有する。これまで、実験動物を用いたビルダグリプチンの薬理試験は数多く実施されているが、すでにヒトでの薬理作用が明らかになっていることから、本稿では主として社内外で得られている臨床データを中心に、その薬理学的特長、薬物動態、ならびに臨床的有用性について概説する。

1. 化学構造

ビルダグリプチンはノバルティスファーマ社により発見されたシアノピロリジン骨格を有する DPP-4 阻害薬である (図 1)。アダマンチル基の立体的嵩高性は、DPP-4 への結合を最大化すると共に、分子内環状化を抑制し化学的安定性を高めることで DPP-4 阻害活性に寄与するとされる。また、アダマンチル基の水酸基は肝における急激な酸化的分解を防ぎ、血漿中未変化体濃度の維持に重要と考えられている (1-3)。シアノピロリジン環は DPP-4 阻害の強度ならびに選択性を高めるために重要であり、ピロリジン環のニトリル基は DPP-4 の触媒部位に共有結合することにより阻害の持続性を高めるとされている。

2. 薬理学的特長

1) DPP-4 阻害作用

DPP-4 は種々の組織に存在するセリンプロテアー

(2*S*)-1-[[[3-Hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)amino]acetyl]pyrrolidine-2-carbonitrile

分子量: 303.40

図1 ビルダグリプチンの化学構造

ゼであり、N 末端から 2 つ目のペプチドがプロリンまたはアラニンであればその 2 つのペプチドを切り出す。ビルダグリプチンは *in vitro* において、ヒト DPP-4 (組換え体) と高い親和性で結合すると共に ($K_i = 2 \sim 3 \text{ nM}$)、ヒト血漿 DPP-4 を強力に阻害した ($\text{IC}_{50} = 2.7 \text{ nM}$) (4-6)。ビルダグリプチンは DPP-4 との反応初期には急速かつ可逆的に結合するが、その後、ビルダグリプチン/DPP-4 複合体は遊離型に再解離するか、あるいは高親和性複合体を形成することが示されている (1, 2, 7, 8)。

ビルダグリプチンの DPP-2, DPP-8, DPP-9, および線維芽細胞活性化タンパク質などの他のセリンプロテアーゼに対する阻害は弱く、 K_i 値はそれぞれ $>20000 \text{ nM}$, $506 \sim 810 \text{ nM}$, $65 \sim 95 \text{ nM}$ および 9900 nM であった (4, 5)。ビルダグリプチン/DPP 複合体の解離半減期は、DPP-8 および DPP-9 ではいずれも 10 秒未満であったのに対し、DPP-4 では 3300 秒と長かった (8)。ビルダグリプチンの DPP-4 作用特異性に寄与するものと考えられる。

日本人 2 型糖尿病患者にビルダグリプチン (10, 25, 50 mg) を投与すると、血漿 DPP-4 は速やかに阻害され、投与 15 分後には 79~89%、投与 30 分後には 93~96% の阻害が認められた。本試験では 1 日 2 回、7 日間反復投与したが、投与 7 日目の血漿 DPP-4 は 50 mg 投与時には 24 時間にわたって 90% 以上阻害された (9)。なお、ビルダグリプチンの DPP-4 阻害作用は、年齢、性別、BMI および人種の違いで大きな差は生じないことが報告されている (9-11)。

2) 血漿インクレチンに対する作用

インスリン分泌を促進し血糖低下に寄与するインクレチンとして GLP-1 および glucose dependent insulintropic polypeptide (GIP) が知られている。これらはいずれも DPP-4 の基質であり、血中に分泌された後、速やかに DPP-4 の作用を受け、その活性を失う (半減期は数分以内)。

GIP はインスリン分泌促進作用を有するものの、2 型糖尿病患者ではその作用が低下しており、また GIP は血糖上昇ホルモンであるグルカゴン分泌を促進、もしくは影響を与えないとされている。一方、GLP-1 のインスリン分泌促進作用は 2 型糖尿病患者でも保持されており、また、GLP-1 はグルカゴン分泌を抑制することから、インクレチンによる 2 型糖尿病患者の血糖コントロールには GLP-1 がより強く関与するものと推察される(12-14)。ビルダグリプチンの作用を評価した試験では GLP-1 のみでなく GIP を測定した報告もあるが、上記の理由からインクレチンとしては GLP-1 について概説した。

日本人 2 型糖尿病患者にビルダグリプチン (10, 25, 50 mg, 1 日 2 回) を 7 日間投与すると、血漿 GLP-1 AUC_{0-8h} 比 [投与 7 日目の朝食後 8 時間にわたる AUC / ベースライン (投与開始前日) の朝食後 8 時間にわたる AUC] が用量依存的に上昇した (図 2)。

また、2 型糖尿病患者にビルダグリプチン (100 mg) を夕刻単回投与し、30 分後に食事負荷試験を実施すると血漿 GLP-1 濃度が翌朝に至るまで有意に上昇した (図 3-A)。

日本人 2 型糖尿病患者にビルダグリプチン (50 mg) を朝食および夕食の 30 分前、または朝食および夕食の直前に 7 日間投与すると、いずれの場合も GLP-1 濃度が上昇したが 2 つの投与方法の間に有意差は認められなかった(17)。ビルダグリプチン 50 mg を 1 日 2 回反復投与すると血漿 DPP-4 が終日強力に抑制されることから、ビルダグリプチンによる GLP-1 上昇作用は食事のタイミングの影響を受けにくいものと考えられる。

3) 膵島機能に対する作用

2 型糖尿病患者にビルダグリプチン (10~400 mg)

図 2 2 型糖尿病患者におけるビルダグリプチンの血漿 GLP-1 に対する作用

** $P < 0.01$ (vs. Baseline), Mean $\pm$ SEM ($n = 15-16$). (文献 15 より引用)

を単回投与し、経口ブドウ糖負荷試験を実施したところ、いずれの用量においても血漿インスリン濃度 (AUC_{0-5h}) が有意に上昇した ($P < 0.01$, 対プラセボ) (18)。また、2 型糖尿病患者にビルダグリプチン (100

図 3 2 型糖尿病患者におけるビルダグリプチンの GLP-1、インスリン分泌、グルカゴン分泌、糖産生に対する作用
2 型糖尿病患者にビルダグリプチン (100 mg) を夕刻単回投与し、30 分後に食事 (meal) 負荷試験を実施した。(A) GLP-1 濃度、(B) グルコース濃度で補正した ISR、(C) グルカゴン濃度のベースラインからの変化量、(D) 糖産生 (EGP) のベースラインからの変化量
* $P < 0.05$ (対プラセボ), Mean $\pm$ SE. (文献 16 より引用)

mg)を夕食30分前に単回投与した試験では、食事負荷後の血漿インスリンおよびC-ペプチド濃度が有意に上昇した(19)。このように、ビルダグリプチンは高血糖状態を示す2型糖尿病患者のインスリン分泌を促進した。

次に、2型糖尿病患者にビルダグリプチン(50 mg, 1日2回)を12週間投与し、静脈内グルコース負荷試験を実施すると、急性インスリン反応ならびに急性C-ペプチド反応が有意に亢進した($P<0.05$, 対ベースライン)。また、これに続いて静脈内グルコース漸増負荷試験(静脈内にグルコースを60分間かけて注入し、血糖値を450 mg/dLまで徐々に上昇)を実施したところ、血糖-Cペプチド直線(横軸に血糖値、縦軸に血漿C-ペプチド濃度をプロットした時の直線)の傾きが有意に上昇した($P<0.05$, 対プラセボ)(20)。この試験では血糖値を450 mg/dLまで上昇させ、血糖によるインスリン分泌刺激を最大に近い状態にまで亢進させ、そこでアルギニン(膵 β 細胞に作用して一過性にインスリン分泌を刺激)を静脈内に投与したところ、インスリン分泌は統計学的に有意ではないものの約20%、C-ペプチド濃度は約10%有意に亢進した($P<0.05$, 対ベースライン)(20)。これらの結果は、ビルダグリプチンの反復投与によって血糖依存性のインスリン分泌能と共に、最大インスリン分泌能が改善することを示唆するものと考えられる。

インスリン分泌は血糖値に依存するため、インスリン分泌を表す指標を血糖値で補正すれば膵 β 細胞の機能を評価することができる。2型糖尿病患者にビルダグリプチン(100 mg)を夕刻単回投与し、30分後に食事負荷を行った試験では、血漿C-ペプチド濃度から算出したインスリン分泌率(ISR)のAUCと血糖のAUCの比(ISR AUC/血糖 AUC)が、食後から夜間、翌朝に至るまで有意に上昇した(図3-B)。

以上の結果より、2型糖尿病患者にビルダグリプチンを反復投与すると膵 β 細胞機能が改善するものと考えられる。なお、GLP-1のインスリン分泌促進作用は血糖値に依存することから(21)、血糖値が正常な健康被験者にビルダグリプチン(100 mg)を投与してもインスリン分泌の有意な亢進は認めない(22)。

グルカゴンはインスリンに対する拮抗ホルモンであり、肝でのグリコーゲン分解やブドウ糖新生を促進する作用がある。2型糖尿病においては膵 β 細胞からのインスリン分泌障害と共に膵 α 細胞からの過剰なグルカゴン分泌にも注目する必要がある(23)。

2型糖尿病患者にビルダグリプチン(100 mg)を夕食の30分前に単回投与すると、食後から夜間、翌朝に

至るまでのグルカゴン分泌が多くの特定点において有意に低下した(図3-C)。また、2型糖尿病患者に、ビルダグリプチン(50 mg, 1日2回)を12週間投与し、静脈内グルコース漸増負荷試験を実施したところ、多くの時点においてグルカゴン濃度が有意に低下した($P<0.05$, 対ベースライン)(20)。

Ahrénらは2型糖尿病患者を対象に、インスリンクランプ法を用いて、段階的に高血糖(7.5 mM $\equiv$ 135 mg/dL)、正常血糖(5.0 mM $\equiv$ 90 mg/dL)、および低血糖(2.5 mM $\equiv$ 45 mg/dL)を形成し(それぞれの血糖値はいずれも45分間維持)、血漿グルカゴン濃度の推移を検討した(24)。その結果、血糖値を高血糖または正常血糖に保った場合には、血漿グルカゴン濃度はビルダグリプチン(100 mg, 1日1回, 28日間投与)群の方がプラセボ群よりも多くの時点で有意に低かった($P<0.05$)。しかし、血糖値を正常血糖から低血糖に変化させると、血糖低下を反映して血漿グルカゴン濃度が上昇したが、その上昇幅は、ビルダグリプチン群(46.7 ng/L)の方がプラセボ群(33.9 ng/L)よりも有意に大きかった($P<0.05$)。この結果は、ビルダグリプチンの投与により2型糖尿病患者の膵 α 細胞機能が改善し、血中グルコースに対する正常な応答が回復することを示唆すると共に、ビルダグリプチンのグルカゴン分泌抑制作用が血糖依存性であることを示すものと考えられる。

4) 膵島細胞に対する作用

GLP-1にはインスリン分泌促進作用やグルカゴン分泌抑制作用だけでなく、膵 β 細胞量の維持・増加あるいはアポトーシスの抑制作用が報告されていることから(25)、内因性GLP-1上昇作用を有するビルダグリプチンも同様の作用を示す可能性がある。

ストレプトゾトシン(STZ: 60 mg/kg, 1日1回)を5日間腹腔内反復投与して誘発した糖尿病モデルマウスに、ビルダグリプチン(30 mg/kg, 1日1回)をSTZ投与開始日(Day 1)の4日前から20日間経口投与すると、Day 6にはインスリンなどの遺伝子発現を促進する転写因子であるpancreatic and duodenal homeobox 1(Pdx-1)の発現が有意に上昇し、Day 16(ビルダグリプチン最終投与の翌日)には導管近傍にインスリン陽性細胞数の有意な増加($P<0.05$, 対溶媒対照)を認めた(26)。また、新生児ラットにビルダグリプチン(60 mg/kg, 1日1回)を21日間経口投与すると、投与7日目には有意な膵 β 細胞の複製増加($P<0.001$, 対溶媒対照, 以下同様)とアポトーシスの有意な抑制($P<0.05$)が認められた。投与21日目のアポトーシスに関する記載はないものの、膵 β 細胞量

は有意な増加 ($P < 0.05$) を示した。また、投与 21 日目以降、1 週間の休薬期間を設けたが、膵 β 細胞量は依然有意な増加を示した ($P < 0.05$) (27)。類似した作用は GLP-1 誘導体などの GLP-1 受容体アゴニストにも認められている (28-30)。

これらは動物実験で得られた結果であり、ヒトにおいて同様な作用が認められるか否かは明らかではない。しかし、もし同様な作用が認められれば、DPP-4 阻害薬は膵 β 細胞機能の疲弊した 2 型糖尿病患者の割合が高いとされる日本人にとっては有用な作用を有する薬剤になる可能性がある。

5) 耐糖能異常およびインスリン抵抗性に対する作用

インスリン抵抗性を示す Zucker fatty ラットに、ビルダグリプチン (0.03~10 mg/kg) を単回経口投与し、経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を実施したところ、0.3 mg/kg 以上の用量において対照群に比べ血糖の上昇が抑制されると共に、血中インスリン濃度 (IRI) が上昇した (図 4)。このとき、血中 DPP-4 活性が抑制され、GLP-1 濃度の上昇が認められた (図 5)。

ヒトにおいては 2 型糖尿病患者を対象としてビルダグリプチンのインスリン抵抗性に対する作用が検討されている。すなわち、2 型糖尿病患者にビルダグリプチン (50 mg, 1 日 2 回) を 41 日間投与し、試験当日の 42 日目には薬物を投与せずに 2 段階のインスリンクランプ試験を実施すると、空腹時 (Fasting) および低用量インスリン注入時 (注入量 $20 \text{ mU/min}\cdot\text{m}^2$: Low clamp) にはグルコース代謝クリアランス率 (MCR) および $\text{MCR}/\text{インスリン}$ 値が、高用量インスリン注入時 (注入量 $80 \text{ mU/min}\cdot\text{m}^2$: High clamp) にはグルコース消失率 (Rd) が有意に上昇した ($P < 0.05$, 対プラセボ) (図 6)。これらのパラメータはいずれもグルコース消費を表す指標であることから、ビルダグリプチンは 2 型糖尿病患者のインスリン抵抗性を改善するものと考えられた。

6) 血糖低下作用

これまで述べてきたように、ビルダグリプチンは DPP-4 活性を阻害して内因性 GLP-1 を上昇させ、インスリン分泌を促進すると共にグルカゴン分泌を抑制する (図 3-A, B, C)。ビルダグリプチンの血糖低下作用はさまざまな動物において検討されているが、以下の臨床試験成績の項 (第 4 項) でも紹介するように、すでにヒトで詳細に検討されている。ここでは若干の臨床薬理試験成績を紹介すると共に、ビルダグリプチンの血糖低下作用について考察を加えた。

日本人 2 型糖尿病患者にビルダグリプチン (50 mg, 1 日 2 回) を 7 日間投与すると食後血糖と共に空腹時

図 4 Zucker fatty ラットにおける OGTT に対するビルダグリプチンの作用

FA/? : lean rat, Mean $\pm$ SE. (文献 31 より引用)

図 5 Zucker fatty ラットにおける OGTT 実施時の血中 DPP-4 活性と GLP-1 濃度

FA/? : lean rat, Mean $\pm$ SE. (文献 31 より引用)

図6 2型糖尿病患者におけるインスリンクランプ試験でのグルコース消費に対するビルダグリプチンの作用

* $P < 0.05$ (vs. プラセボ), Mean ± SE (n = 17). (文献 32 より引用)

血糖が有意に低下した(9)。ビルダグリプチンは夜間のグルカゴン分泌を抑制し内因性糖産生を抑制することから(図3-C, D), ビルダグリプチンによる空腹時血糖の低下には, グルカゴン分泌抑制による糖産生の抑制が寄与するものと推察される。

なお, GLP-1のインスリン分泌促進およびグルカゴン分泌抑制作用は血糖値に依存することから(21, 24), ビルダグリプチンの投与によって血糖値が低下すれば, インスリン分泌の促進およびグルカゴン分泌の抑制の程度は弱まり, 過度の血糖低下には至りにくいものと考えられる。実際, 日本人健康被験者にビルダグリプチン(100 mg, 1日1回)を10日間投与しても有意な血糖低下は認められていない(22)。

GLP-1の薬理作用として胃排出能の抑制が報告されているが(33), ビルダグリプチンの臨床用量では胃排出能に変化は無く, ビルダグリプチンの血糖低下作用に胃排出能の変化が寄与することはないと考えられる(34)。

3. 薬物動態

日本人2型糖尿病患者にビルダグリプチン(10, 25, 50 mg, 1日2回)を7日間投与したときの血漿中濃度推移, および主な薬物動態パラメータをそれぞれ図7および表1に示す。ビルダグリプチンの血漿中濃度は用量に応じて増加し, 1.32~2.41時間の半減期で消失した。ビルダグリプチン投与初日と投与7日目の全身曝露量がほぼ同程度(累積率 $R_{ac} \approx 1$)であったことから, ビルダグリプチンは1日2回投与の場合, 投与2日目で定常状態に達するものと考えられる。

健康被験者におけるビルダグリプチン(50 mg)の吸収は良好で, 経口投与されたビルダグリプチンのほぼ100%が吸収され, 絶対バイオアベイラビリティは85%であった(35)。

健康被験者に ^{14}C -標識ビルダグリプチン(100 mg)を単回経口投与すると, 血漿中にはビルダグリプチンのほか, シアノ基が加水分解された活性のない代謝物が主に存在し, 投与後168時間までに, 投与した放射能の約85%が尿中に, 15%が糞中に排泄された。ビルダグリプチンはCYPではほとんど代謝を受けず, 尿および糞中に排泄される未変化体の割合はそれぞれ投与量の23および5%であった(36)。ビルダグリプチンは, Pgpの基質であるがその親和性は低い(37)。ビルダグリプチンのin vitroにおけるヒト血漿タンパク結合率は9.3%であった(38)。

健康被験者において, アムロジピン, バルサルタン, ラミプリル(39), シンバスタチン(40), ワルファリン(41), ジゴキシシン(42), また, 2型糖尿病患者において, グリブライド, ピオグリタゾン(43), メトホルミン(44)との薬物間相互作用が検討されているが, 併用によりビルダグリプチンおよびこれら併用薬の薬物動態に明らかな影響は認められていない。

軽度, 中等度, 重度および血液透析が必要な腎機能障害を有する被験者にビルダグリプチン(100 mg)を単回経口投与すると, ビルダグリプチンのAUCは, 健康被験者のそれぞれ2.01, 1.31, 2.33および1.42倍, C_{max} は1.66, 1.08, 1.56および1.24倍であった(45)。ビルダグリプチンは血液透析によって投与量の約3%が除去された。

肝機能障害を有する被験者にビルダグリプチン(100 mg)を単回経口投与すると, 軽度および中等度の被験者において, ビルダグリプチンのAUCは, それぞれ20および8%低下したが, 重度の被験者では22%上昇した。軽度および中等度の被験者の C_{max} は健康被験者と比べて約25%低かったが, 重度の肝機能

図7 2型糖尿病患者にビルダグリプチンを経口投与したときの血漿中未変化体濃度の推移
Mean (n = 15-16). (文献 15 より引用)

表1 2型糖尿病患者にビルダグリプチンを経口投与したときの主な薬物動態パラメータ

	投与群	N	C _{max} (ng/mL) mean ± SD (CV%)	t _{max} (h) median (min~max)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL) mean ± SD (CV%)	t _{1/2} (h) mean ± SD (CV%)	R _{ac}
1日目	Vilda 10 mg bid	16	74.8 ± 22.5 (30.1)	1.0 (1.0~2.0)	186 ± 45.4 (24.4)	1.32 ± 0.16 (11.8)	—
	Vilda 25 mg bid	15	210 ± 60.9 (29.0)	1.0 (0.5~2.0)	626 ± 128 (20.4)	1.61 ± 0.19 (11.6)	—
	Vilda 50 mg bid	16	524 ± 186 (35.5)	1.0 (0.5~2.0)	1480 ± 312 (21.1)	1.78 ± 0.31 (17.3)	—
7日目	Vilda 10 mg bid	16	63.3 ± 18.4 (29.0)	1.0 (1.0~2.0)	185 ± 46.0 (24.8)	1.50 ± 0.20 (13.1)	0.999 ± 0.11 (10.5)
	Vilda 25 mg bid	15	206 ± 89.1 (43.2)	1.0 (0.5~2.0)	631 ± 118 (18.8)	2.03 ± 0.35 (17.1)	1.02 ± 0.12 (11.5)
	Vilda 50 mg bid	16	415 ± 105 (25.3)	1.0 (0.5~2.0)	1490 ± 344 (23.0)	2.41 ± 0.77 (31.9)	1.01 ± 0.11 (11.3)

R_{ac}: 投与7日目のAUC_{0-12h}/投与1日目のAUC_{0-12h}. (文献 15 より引用)

低下被験者では健康被験者と同程度であった(46)。

ビルダグリプチンの薬物動態は、食事、性別、BMIの影響を受けにくく(10, 47)、また、日本人と外国人の間で類似することが報告されている(9)。

4. 日本人2型糖尿病患者を対象とした臨床試験成績

後期第Ⅱ相試験(無作為化、二重盲検試験)では、2型糖尿病患者を対象とし、ビルダグリプチンをプラセボと比較した場合の有効性および安全性が検討された(48)。本試験は、食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者(合計291例)を対象にビルダグリプチン(10, 25, 50 mg)またはプラセボを1日2回、12週間経口投与し、HbA_{1c}値のベースラインからの変化量を主要評価項目

として実施した。また、標準食による食事負荷試験を一部の症例にてベースラインおよび投与12週後に行った。投与12週後のHbA_{1c}値の変化量(平均値±SE、以下同様)は、ビルダグリプチン(10, 25, 50 mg, 1日2回)群でそれぞれ -0.53 ± 0.07 , -0.67 ± 0.07 , $-0.92 \pm 0.07\%$ であり、プラセボ群($0.28 \pm 0.07\%$)に対して有意な低下($P < 0.001$)がみられ、用量依存적であった(図8)。同様に投与12週後の空腹時血糖値の変化量は、ビルダグリプチン(10, 25, 50 mg, 1日2回)群でそれぞれ -11.1 ± 3.5 , -14.1 ± 3.5 , -24.7 ± 3.4 mg/dLであり、プラセボ群(2.4 ± 3.5 mg/dL)に対して有意な低下(10 mg 1日2回投与群では $P = 0.007$, その他の投与群では $P < 0.001$)が認められた。投与12週後の食事負荷試験での食後2時間値の変化量は、ビルダグリプチン(10, 25, 50 mg, 1日2

回) 群でそれぞれ -62.5 ± 10.2 , -57.7 ± 10.0 , -62.1 ± 9.4 mg/dL であり, プラセボ群 (3.7 ± 9.6 mg/dL) に対して有意な低下 ($P < 0.001$) が認められた. 安全性については, ビルダグリプチン群の有害事象および低血糖の発現率はプラセボ群と同程度であり, ビルダグリプチンの用量に依存した発現率の増加は認められなかった (10, 25, 50 mg 1 日 2 回およびプラセボ群の, 有害事象発現率: 62.0, 62.5, 61.8 および 73.6%, 低血糖発現率: 4.2, 0, 2.6 および 1.4%).

第Ⅲ相試験 (無作為化, 二重盲検試験) では, 2 型糖尿病患者を対象とし, ビルダグリプチンをボグリボースと比較した場合の有効性および安全性 (49), ならびにグリメピリド併用時のビルダグリプチンとプラセボを比較した場合の有効性および安全性 (50) が検討された.

ボグリボースに対する優越性試験は, 食事療法, 運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない 2 型糖尿病患者 (合計 380 例) を対象にビルダグリ

プチン (50 mg, 1 日 2 回), またはボグリボース (0.2 mg, 1 日 3 回) を 12 週間経口投与し, HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量を主要評価項目として実施した. また, 標準食による食事負荷試験をベースラインおよび投与 12 週後に合わせて行った. 投与 12 週後の HbA_{1c} 値の変化量は, ビルダグリプチン群で $-0.95 \pm 0.04\%$ であり, ボグリボース群 ($-0.38 \pm 0.04\%$) に対して有意な低下 ($P < 0.001$) がみられ, 優越性が検証された (図 9). 同様に投与 12 週後の空腹時血糖値の変化量は, ビルダグリプチン群で -24.1 ± 1.5 mg/dL であり, ボグリボース群 (-7.8 ± 1.5 mg/dL) に対して有意な低下 ($P < 0.001$) が認められた. 投与 12 週後の食事負荷試験での食後 2 時間値の変化量は, ビルダグリプチン群で -51.5 ± 2.4 mg/dL であり, ボグリボース群 (-19.8 ± 2.4 mg/dL) に対して有意な低下 ($P < 0.001$) が認められた. 有害事象発現率はビルダグリプチン群で 61.2%, ボグリボース群で 71.4%であった. 胃腸障害の発現率はビルダグリプチン群で

図 8 HbA_{1c} の経時的変化および 12 週後のベースラインからの変化量 (文献 48 より引用)

図 9 HbA_{1c} の経時的変化および 12 週後のベースラインからの変化量 (文献 49 より引用)

18.6%およびボグリボース群で 32.8%であり、ビルダグリプチン群の発現率はボグリボース群と比較して有意に低かった ($P=0.002$)。また、低血糖の発現率はビルダグリプチン群で 0%およびボグリボース群で 0.5%であった。

グリメピリドとの併用試験は、食事療法、運動療法に加えグリメピリド単独療法で血糖コントロールが十分に得られていない 2 型糖尿病患者 (合計 202 例) を対象にグリメピリドに加え、ビルダグリプチン (50 mg, 1 日 2 回) またはプラセボを 12 週間経口投与し、HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量を主要評価項目として実施した。投与 12 週後の HbA_{1c} 値の変化量は、ビルダグリプチン群で $-1.00 \pm 0.06\%$ であり、プラセボ群 ($-0.06 \pm 0.06\%$) に対して有意な低下 ($P<0.001$) が認められた (図 10)。同様に投与 12 週後の空腹時血糖値の変化量は、ビルダグリプチン群で -20.9 ± 2.8 mg/dL であり、プラセボ群 (-6.3 ± 2.8 mg/dL) に対して有意な低下 ($P<0.001$) が認められた。有害事象発現率はビルダグリプチン群で 59.8%、プラセボ群で 57.0%であった。また、低血糖の発現率はビルダグリプチン群で 2.0%およびプラセボ群で 1.0%であった。

長期投与試験では、食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない 2 型糖尿病患者 (合計 103 例)、もしくは食事療法、運動療法に加えグリメピリド単独療法で血糖コントロールが十分に得られていない 2 型糖尿病患者 (合計 53 例) を対象に、ビルダグリプチン (50 mg, 1 日 2 回) 単独、もしくはグリメピリドに加えビルダグリプチン (50 mg, 1 日 2 回) を 52 週間経口投与し、長期投与時の安全性の確認を主要評価項目として実施した (51)。ビルダグリプ

チン単独およびグリメピリドとの併用時の有害事象発現率は、それぞれ 91.3 および 90.6%、低血糖の発現率はそれぞれ 0 および 3.8%であった。有効性については、いずれも投与開始初期から 52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。最終評価時の HbA_{1c} 値のベースラインからの変化量はそれぞれ -0.80 ± 0.07 および $-0.64 \pm 0.1\%$ であった。

おわりに

以上述べてきたように、ビルダグリプチンは経口投与で有効な選択的 DPP-4 阻害薬であり、2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験で優れた有効性と安全性を示した。ビルダグリプチンの主要な作用は DPP-4 阻害による GLP-1 の上昇、そして GLP-1 を介した膵島細胞機能の改善に基づくインスリン分泌の促進、ならびにグルカゴン分泌の抑制であり、インスリン分泌能の低下を主徴とする日本人 2 型糖尿病患者には合理的なメカニズムを有する薬剤と考えられる。また、ビルダグリプチンとは作用メカニズムの異なる既存薬で報告されている低血糖や胃腸障害などの発現リスクが少なく、臨床で併用が予想される薬剤との薬物動態学的相互作用の懸念も少ない薬剤と考えられることから、ビルダグリプチンは新しいタイプの 2 型糖尿病治療薬として今後の臨床での有用性が期待される。

文 献

- 1) Villhauer EB, et al. J Med Chem. 2003;46:2774-2789.
- 2) Brandt I, et al. Biochem Pharmacol. 2005;70:134-143.
- 3) Peters JU. Curr Top Med Chem. 2007;7:579-595.
- 4) 社内資料-1. 各種DPP に対する阻害作用の検討 (1).
- 5) 社内資料-2. 各種DPP に対する阻害作用の検討 (2).
- 6) 社内資料-3. DPP-4 に対する阻害作用の検討.

図 10 HbA_{1c} の経時的変化および 12 週後のベースラインからの変化量 (文献 50 より引用)

- 7) 社内資料-4. ビルダグリプチンのDPP-4 に対する阻害及び結合様式.
- 8) 社内資料-5. 各種DPP とビルダグリプチン複合体の解離半減期.
- 9) He YL, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48:582-595.
- 10) He YL, et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;65:338-346.
- 11) He YL, et al. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46:577-588.
- 12) Meier JJ, et al. *Horm Metab Res.* 2004;36:859-866.
- 13) Nauck MA. *Am J Med.* 2009;122:S3-S10.
- 14) Meier JJ, et al. *Diabetologia.* 2003;46:798-801.
- 15) 社内資料-6. 2 型糖尿病患者を対象とした反復経口投与試験.
- 16) Mathieu C. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11 Suppl 2:9-17.
- 17) 社内資料-7. 日本人 2 型糖尿病患者での薬物投与と食事のタイミングが食後血糖に与える影響を検討した臨床薬理試験.
- 18) 社内資料-8. 2 型糖尿病患者における経口ブドウ糖負荷試験での血糖及びインスリンの用量反応関係を検討した臨床薬理試験.
- 19) Balas B, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1249-1255.
- 20) D'Alessio DA, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:81-88.
- 21) Drucker DJ. *Cell Metab.* 2006;3:153-165.
- 22) 社内資料-9. 日本人健常成人男子を対象とした第 I 相臨床試験(反復経口投与).
- 23) Dunning BE, et al. *Diabetologia.* 2005;48:1700-1713.
- 24) Ahrén B, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1236-1243.
- 25) Perfetti R, et al. *Horm Metab Res.* 2004;36:804-810.
- 26) 社内資料-10. ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスの膵β細胞に対する作用の検討.
- 27) Duttaroy A, et al. *Diabetes.* 2005;54 Suppl 1:A141.
- 28) Xu G, et al. *Diabetes.* 1999;48:2270-2276.
- 29) Li Y, et al. *J Biol Chem.* 2003;278:471-478.
- 30) Baggio LL, et al. *Annu Rev Med.* 2006;57:265-281.
- 31) Burkey BF, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;315:688-695.
- 32) 社内資料-11. 2 型糖尿病患者でのインスリン感受性を検討した臨床薬理試験.
- 33) Nauck MA, et al. *Am J Physiol.* 1997;273:E981-E988.
- 34) Vella A, et al. *Diabetes.* 2007;56:1475-1480.
- 35) He YL, et al. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46:787-802.
- 36) He H, et al. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:536-544.
- 37) 社内資料-12. トランスポータに関する検討(4).
- 38) 社内資料-13. 蛋白結合に関する検討(in vitro).
- 39) He YL, et al. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:85-95.
- 40) Ayalasomayajula SP, et al. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:2913-2920.
- 41) He YL, et al. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:1131-1138.
- 42) He YL, et al. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:998-1004.
- 43) Serra D, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:349-364.
- 44) He YL, et al. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1265-1272.
- 45) 社内資料-14. 腎機能障害患者における薬物動態の検討.
- 46) He YL, et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:677-686.
- 47) Sunkara G, et al. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:1152-1158.
- 48) Kikuchi M, et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83:233-240.
- 49) 社内資料-15. 2 型糖尿病患者に対するビルダグリプチンの有効性及び安全性をボグリボースを対照として比較検討した第Ⅲ相臨床試験.
- 50) 社内資料-16. 2 型糖尿病患者に対するビルダグリプチンのグリメビリド併用投与時の有効性及び安全性を検討した第Ⅲ相臨床試験.
- 51) 菊池方利, 他. *新薬と臨床.* 2010;59:137-154.

晩秋

X.H