新薬紹介総説

高選択的 DPP-4 阻害薬アログリプチン 安息香酸塩（ネシーナ[®]錠）の薬理作用および臨床効果

武内 浩二¹⁾, 藤田 哲也²⁾, 廣居 伸蔵²⁾

要約：高選択的 DPP-4 阻害薬アログリプチン安息香酸塩（ネシーナ[®]錠）は 2 型糖尿病に対する治療薬である。アログリプチンは医薬分子構造設計（SBDD）技術を駆使して創製され、DPP-4 の活性部位と共有結合は形成せず、静電相互作用、水素結合、 π - π スタッキングなどの種々の相互作用をバランス良く、かつ効率的に利用することにより、DPP-4 選択的に強力に結合する。2 型糖尿病モデル動物において、アログリプチンの単回投与は血漿 DPP-4 阻害に伴う血漿中の活性型 GLP-1 増加、インスリン分泌促進および血糖低下作用を示した。4 週間の反復投与試験においても糖化ヘモグロビンの低下および膵保護作用を認めたことから、アログリプチンの 2 型糖尿病治療薬としての有用性が強く示唆された。アログリプチンの臨床試験では、健康成人を対象とした臨床薬理試験が実施され、アログリプチンを 1 日 1 回投与することで、血漿中 DPP-4 活性は 24 時間にわたり高率に阻害され、血漿中活性型 GLP-1 濃度はプラセボと比較して有意に増加した。食事療法・運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病を対象とした臨床試験において、アログリプチンの 1 日 1 回投与により、主要評価項目である HbA_{1c} 変化量はプラセボ群と比較して有意に低下した。副作用の発現頻度は、アログリプチンの投与群とプラセボ群で大きな差はなく、低血糖を含め、特に頻度の高いものはみられなかった。また、アログリプチンの長期投与試験（52 週間）において、血糖低下作用の持続性が示されるとともに、長期投与下の安全性および忍容性は良好であった。以上の基礎および臨床試験成績より、アログリプチンは 1 日 1 回投与により、長期間にわたり良好な血糖コントロールが得られるとともに、安全性が高く、忍容性に優れており、か

つ低血糖の発現リスクが低いことから、2 型糖尿病治療薬として有用な薬剤になると考えられる。

はじめに

2 型糖尿病は、膵 β 細胞からのインスリン分泌不全とインスリン抵抗性に伴うインスリンの相対的不足により、インスリンの作用が不足し高血糖をきたす疾患である。

厚生労働省の「平成 19 年糖尿病実態調査報告書」（2008 年公表）では、糖尿病が強く疑われる人は約 890 万人、糖尿病の可能性が否定できない人を含めると約 2,210 万人と報告されている(1)。また、平成 9 年度糖尿病実態調査(2)と比較すると、糖尿病が強く疑われる人は約 50 万人、糖尿病の可能性が否定できない人は約 250 万人も増加しており、今後も増加することが予測されている。

2 型糖尿病の治療方針は、食事療法および運動療法とともに、生活習慣改善に向けての患者教育が基本となる。これらの治療を 2~3 ヶ月間程度行い、患者自身が食事療法および運動療法を適切に実践しているにもかかわらず目標とする血糖コントロールが達成されない場合に、経口血糖降下薬の投与、または症例によってはインスリン治療が行われる(3)。

1990 年代初頭まで、臨床で使用可能な経口血糖降下薬はスルホニル尿素薬とビグアナイド薬の 2 種類であったが、近年新たな経口血糖降下薬が複数上市されており、個々の患者の病態にあわせた経口血糖降下薬を選択することが可能である。

しかしながら、全国の糖尿病専門治療施設 51 施設において、2004 年 5~7 月に HbA_{1c} を一度以上測定した 2 型糖尿病患者 28,461 名を対象とした解析では、日

キーワード：アログリプチン、DPP-4 阻害薬、GLP-1、2 型糖尿病、医薬分子構造設計

¹⁾ 武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 創薬研究所（〒532-8686 大阪市淀川区十三本町 2-17-85）

²⁾ 武田薬品工業株式会社 医薬開発本部 日本開発センター（〒540-8645 大阪市中央区道修町 4-1-1）

E-mail: Takeuchi_Koji@takeda.co.jp 原稿受領日：2010 年 10 月 15 日、依頼原稿

Title: Pharmacological and clinical profile of alogliptin benzoate (NESINA[®]). Author: Koji Takeuchi, Tetsuya Fujita, Shinzo Hiroi

本糖尿病学会が推奨する HbA_{1c} 6.5%未満への達成率は36.8%にとどまっており(4), 約2/3の患者が目標とする血糖コントロールを達成できていない状況である。このことは、目標とする血糖コントロールを達成することが容易ではないことを示唆していると考えられる。

また、現在、臨床で使用可能な経口血糖降下薬はそれぞれ忍容性に影響し得る副作用の発現リスクを有する。特に、日本人は一般的にインスリン分泌能が低いことからインスリン分泌を促進する薬剤の臨床的有用性が高いと考えられるが、インスリン分泌促進薬であるスルホニル尿素薬、速効型インスリン分泌促進薬ともに、低血糖の発現リスクを有している。

アログリプチンは武田サンディエゴ(株)において見出されたジペプチジルペプチダーゼ-4(以下、DPP-4)阻害薬である(図1)。アログリプチンは高選択的にDPP-4活性を阻害し、生体内におけるグルカゴン様ペプチド-1(以下、GLP-1)の血中濃度を上昇させることで、糖濃度依存的にインスリン分泌を促進することを主な特徴とする新規の2型糖尿病治療薬である。

今回、2型糖尿病に対するアログリプチンの臨床開発が行われ、高い有効性と安全性が確認されたことから、ネシーナ[®]錠(アログリプチン安息香酸塩)として2010年4月に「2型糖尿病(単独療法、 α -GIとの併用療法)」の効能・効果にて製造販売承認を取得した。そこで、本稿ではアログリプチンの薬理作用および臨床試験成績について概要を述べる。

1. 薬理作用

1) 作用機序

インクレチンは食事の経口摂取刺激により腸管から分泌され、膵臓からのインスリン分泌を促進させるホルモンの総称であり、GLP-1とGIPがその代表的なものである。特にGLP-1は、膵 β 細胞での糖濃度依存的なインスリン分泌促進、胃排泄の抑制、グルカゴン分泌抑制、膵 β 細胞の保護、増殖作用が報告されており、一方、中枢においては視床下部に作用し、食欲抑

図1 アログリプチン安息香酸塩

制作用をもたらすことが報告されている(5,6)。これらの多様な作用はGLP-1の糖尿病治療薬としての有用性を強く示唆するものである。

しかしながら、GLP-1は生体内でDPP-4によって速やかに不活性化されることから、GLP-1の糖尿病治療薬としての開発は困難であった。その問題を解消するために、DPP-4を阻害することによりGLP-1の生理活性を維持させる方法が考えられた(7)。

DPP-4は生体内に広く分布する110 kDaのセリンプロテアーゼであり、N末端から2番目のアラニンあるいはプロリンを認識して切断する。またin vitroにおいてはGLP-1以外にも種々のペプチドがDPP-4の基質であることが報告されている(8)。DPP-4には多くの類縁酵素が存在し(9,10)、特にDPP-8およびDPP-9は、その選択的阻害薬をラットに2週間反復投与すると、血小板減少、脱毛、脾臓肥大および死亡例が観察され、イヌに単回投与した場合においても下痢や嘔吐が観察されたことが報告されている(11)。従ってDPP-4阻害薬を糖尿病治療薬として開発する際に、DPP-8およびDPP-9に対する阻害活性がないことは、安全性に対する潜在的风险を低減することができると考えられる。

アログリプチンは高選択的にDPP-4活性を阻害し、生体内におけるGLP-1の血中濃度を上昇させることで糖濃度依存的にインスリン分泌を促進する。従って、低血糖時にはインスリン分泌促進作用は低く低血糖を助長しないと考えられる。

2) 酵素阻害活性

アログリプチンは医薬分子構造設計(SBDD)技術を駆使して創製された(12)。DPP-4とアログリプチンの共結晶構造解析から、アログリプチンはDPP-4の活性部位と共有結合は形成せず、Glu205および

図2 アログリプチンとDPP-4の結合イメージ
(文献12より改変)

Glu206 との静電相互作用, Arg125 および Tyr631 との水素結合, Tyr547 との π - π スタッキングなどの種々の相互作用をバランス良く, かつ効率的に利用することにより, 小さい分子量ながら DPP-4 選択的に強力に結合することが判明した (図 2). 実際, アログリプチンの DPP-4 に対する IC_{50} 値は 6.9 nM, DPP-4 の類縁酵素である DPP-2, DPP-8, DPP-9, PREP, FAP に対する IC_{50} 値は $>100,000$ nM であり, アログリプチンはシタグリプチンやビルダグリプチンと比較して, 酵素選択性に優れ, 強力な DPP-4 阻害活性を示した (表 1) (13).

表 1 DPP-4 および類縁酵素に対する阻害活性

酵素	IC_{50} (nM)		
	アログリプチン	ビルダグリプチン	シタグリプチン
DPP-4	6.9	23.8	12.1
DPP-2	$>100,000$	$>100,000$	$>50,000$
DPP-8	$>100,000$	1,400	19,000
DPP-9	$>100,000$	81.5	62,000
PREP	$>100,000$	$>50,000$	$>100,000$
FAP	$>100,000$	73,000	$>100,000$

PREP = prolyl endopeptidase, FAP = fibroblast activation protein
(文献 13 より改変)

3) 2 型糖尿病モデルに対する作用

アログリプチンの血漿 DPP-4 阻害および GLP-1 増加活性を, 非肥満型でインスリン分泌低下を示す 2 型糖尿病モデルである N-STZ-1.5 ラットにおける単回投与にて検討した (図 3). 一晩絶食したラットにアログリプチン 0.1~3 mg/kg を経口投与し, 投与後 2 時間後の血漿中 DPP-4 活性を測定した. その後, 液体飼料を経口投与し, 投与 5 分後の血漿中の活性型 GLP-1 濃度を測定した. 血漿中 DPP-4 活性は用量依存的な有意な低下を認め, 3 mg/kg 投与で 80% の DPP-4 阻害活性を認めた. 血漿中の活性型 GLP-1 濃度も用量依存的な増加を認めた. 次に同モデル動物に対する血糖低下作用を, 経口糖負荷試験にて検討した (図 4). 一晩絶食したラットにアログリプチン 0.03~3 mg/kg を経口投与し, 投与後 1 時間後にグルコース (1 g/kg) を経口投与した. グルコース投与 10 分後の血漿インスリンは用量依存的な増加を認め, 0.3 mg/kg 以上で最大値に達した. それに伴い, 血漿グルコース上昇面積も用量依存的な低下を認め, 0.3 mg/kg 以上で最大活性を認めた. 従って, N-STZ-1.5 ラットにおける単回投与において, アログリプチンは血漿 DPP-4 活性阻害に伴う血漿活性型 GLP-1 増加, イン

図 3 N-STZ-1.5 ラットにおける血漿 DPP-4 活性阻害および GLP-1 増加作用

表中の数値は平均値±標準偏差を示す (n=8). * $P \leq 0.025$ (片側 Williams 検定 vs Control 群). (文献 14 より改変)

図 4 N-STZ-1.5 ラットの経口糖負荷試験における血糖低下および血漿インスリン増加作用

表中の数値は平均値±標準偏差を示す (n=6). * $P \leq 0.025$ (片側 Williams 検定 vs Control 群). (文献 14 より改変)

スリン分泌促進および血糖低下作用を示すことが確認された。

肥満を呈する2型糖尿病モデルである *ob/ob* マウスにおけるアログリプチンの糖尿病改善作用を、0.03% (w/w) アログリプチンの4週間混餌反復投与試験にて検討した(表2)。4週間投与後、血漿中 DPP-4 活性の80%阻害を認め、血糖コントロールの指標である糖化ヘモグロビンは有意な0.9%の低下を認めた。血糖および血漿トリグリセリドも低下傾向を認め、血漿インスリン値は有意な増加を認めた。一方、摂餌量や体重には変化を認めなかった。以上の結果からアログリプチンの2型糖尿病治療薬としての有用性が強く示唆された。さらに、絶食時における膵臓中のインスリン含量は、コントロール群に比べて約2.5倍の有意な増加を認め、膵島のインスリン染色においてもアログリプチン投与群におけるインスリン陽性細胞の増加を認めた(図5)。従って、*ob/ob* マウスにおいて、アログリプチンの反復投与によって膵β細胞の機能が維持されたと推察され、アログリプチンは血糖低下作用に加えて膵保護作用も併せ持つことが示唆された。

2. 臨床成績

1) 単回投与試験

日本人健康成人男子を対象として、本剤6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg または200 mg を単回漸増投与したときの安全性、忍容性および薬物動態を二重盲検、無作為割付け、プラセボ対照、並行群間比較試験により検討した。また、あわせて本剤の薬力学的作用についても検討した。

主な薬物動態パラメータを表3に、薬力学的作用を表4に示した。

アログリプチンの AUC_{0-inf} および C_{max} は、投与量の増加とともに増加した。

T_{max} の中央値は本剤の各投与量で同様であった。 $T_{1/2}$ は、投与量の増加とともに短くなる傾向が認められた。CLr は、各投与量で糸球体ろ過速度(100 mL/min)を超える8.64~13.83 L/hrの範囲(144~231 mL/min)であり、尿細管分泌の関与が示唆された。

血漿中 DPP-4 阻害率について、 E_{max} は投与量(6.25 mg~200 mg)の増加とともに上昇し、 T_{max} の中央値

表2 *ob/ob* マウスへの4週間投与後の代謝指標の変化

	<i>ob/ob</i> マウス		対照正常 (?/+) マウス ^c
	コントロール群	アログリプチン群	
血漿 DPP-4 活性 (%)	100 ± 27	20 ± 3*	45 ± 10
糖化ヘモグロビン (%)	6.9 ± 0.3	6.0 ± 0.6*	3.1 ± 0.1
血糖 (mM)	20.5 ± 1.6	17.3 ± 3.4 ^a	7.8 ± 0.5
血漿トリグリセリド (mM)	1.06 ± 0.24	0.80 ± 0.25 ^b	1.44 ± 0.49
血漿インスリン (pM)	8,135 ± 3,772	16,656 ± 5,041 [#]	154 ± 50
空腹時膵インスリン含量 (pmol/mg)	53.9 ± 9.4	133.3 ± 36.9*	36.7 ± 6.5
摂餌量 (g/day)	6.2 ± 0.5	6.1 ± 0.7	5.3 ± 0.5
体重 (g)	47.3 ± 2.7	47.8 ± 1.6	25.0 ± 1.2

表中の数値は平均値±標準偏差を示す (n=4-7)。アログリプチン群: 0.03% (42.2 mg/kg/日)。* $P \leq 0.01$, ^a $P = 0.057$ (Aspin-Welch 検定 vs コントロール *ob/ob* マウス)。[#] $P \leq 0.05$, ^b $P = 0.075$ (Student-t 検定 vs コントロール *ob/ob* マウス)。^c 対照正常マウスは、+/+ マウスと *ob/+* マウスが混在状態で出荷されているため (?/+) と記載。(文献15より改変)

図5 *ob/ob* マウスへの4週間投与後の膵島のインスリン染色
アログリプチン群: 0.03% (42.2 mg/kg/日)。Bar=100 μm。(文献15より転載)

表 3 日本人健康成人男子における本剤単回投与時のアログリプチンの薬物動態学的パラメータ

パラメータ	6.25 mg n = 7	12.5 mg n = 8	25 mg n = 8	50 mg n = 8	100 mg n = 8	200 mg n = 8
血漿						
AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	460.50 (29.944)	850.88 (95.090)	1604.63 (178.002)	2996.96 (384.016)	5768.39 (920.316)	12417.14 (747.163)
C _{max} (ng/mL)	52.00 (16.104)	96.50 (20.128)	193.25 (32.473)	448.00 (95.247)	1013.88 (488.308)	2019.63 (514.644)
T _{max} (h) ¹⁾	1.500 (0.75, 2.00)	1.000 (0.50, 1.50)	1.250 (0.75, 1.50)	1.250 (0.75, 1.50)	0.875 (0.50, 2.00)	0.875 (0.50, 1.25)
T _{1/2} (h)	21.8021 (2.18264)	16.6628 (2.39810)	17.1288 (1.96616)	14.2851 (1.37109)	13.3981 (1.70769)	12.6609 (2.31771)
尿						
Fe ₀₋₇₂ (%)	61.575 ²⁾ (11.4875)	68.355 (4.5159)	67.771 (2.4728)	77.591 (4.3327)	78.465 (8.8496)	72.560 (6.4295)
CLr (L/h)	8.64 (1.651)	10.19 (1.648)	10.70 (1.298)	13.10 (1.518)	13.83 (2.287)	11.71 (1.245)

平均値 (標準偏差). ¹⁾ 中央値 (最小値, 最大値), ²⁾ n = 8.

表 4 日本人健康成人男子における本剤単回投与時の血漿中 DPP-4 阻害率および血漿中活性型 GLP-1 濃度の薬力学的パラメータ

パラメータ	6.25 mg	12.5 mg	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg	プラセボ
DPP-4 阻害率	n = 8	n = 8	n = 8	n = 5	n = 8	n = 8	n = 10
E _{max} (% inhibition)	88.91 (3.153)	93.15 (1.694)	96.38 (0.648)	98.52 (0.327)	99.08 (0.433)	99.20 (0.120)	16.03 (4.252)
E24 (% inhibition)	64.73 (5.818)	70.26 (6.099)	80.65 (1.932)	85.54 (2.955)	90.68 (1.302)	94.23 (0.845)	1.84 (4.703)
活性型 GLP-1 ¹⁾	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8	n = 12
AUC ₀₋₂₄ (pmol・h/L)	25.686 (16.2748)	38.418 (19.4042)	54.888 (26.5462)	40.778 (14.2095)	59.524 (20.1372)	61.010 (32.1356)	10.031 (6.0923)

平均値 (標準偏差). ¹⁾ ベースライン値で補正した活性型 GLP-1.

は投与量にかかわらず 1.000~1.250 時間の間であった。E24 は各投与量で 64.73~94.23% であり、本剤は血漿中 DPP-4 活性を 24 時間にわたり高率に阻害することが示された。

血漿中活性型 GLP-1 濃度はプラセボと比較して高く、また、投与量に応じた増加を示した。

2) 反復投与試験

日本人健康成人男子を対象として、本剤 25 mg、50 mg または 100 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの安全性、忍容性および薬物動態を二重盲検、無作為割付け、プラセボ対照、並行群間比較試験により検討した。また、あわせて本剤の薬力学的作用についても検討した。

主な薬物動態パラメータを表 5 に、薬力学的作用を表 6、7 に示した。

アログリプチンの AUC₀₋₂₄ および C_{max} は、投与 1 日目、投与 7 日目ともに投与量の増加に応じて増加した。

T_{max} の中央値は本剤の各投与量において、投与 1 日目と 7 日目ではほぼ同様であった。反復投与後の AUC に関する蓄積係数 (反復投与後の AUC₀₋₂₄/単回投与後の AUC_{0-inf}) の平均値 (両側 95% 信頼区間) は、25

mg では 1.077 (0.9558~1.1975)、50 mg では 1.139 (1.0866~1.1909)、100 mg では 1.023 (0.9291~1.1176) と推定され、いずれの投与量でも SYR-322Z の薬物動態は 7 日間反復投与によりほぼ定常状態に達するものと考えられた。また、投与 1 日目、投与 7 日目の CLr はほぼ同様な値を示した。

血漿中 DPP-4 阻害率について、E_{max} および AUC₀₋₂₄ は、いずれの投与量においても投与 7 日目では投与 1 日目と比較して若干増加したが、その程度はわずかであった。T_{max} の中央値は、本剤のすべての投与量で投与 1 日目および 7 日目ともに 1.0 時間であった。

血漿中活性型 GLP-1 濃度は、本剤のいずれの投与量でもプラセボより高い値を示した。

3) 第 II 相用量設定試験

食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、本剤 6.25 mg、12.5 mg、25 mg または 50 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの本剤の有効性および安全性の用量反応関係について、二重盲検、無作為割付け、プラセボ対照、並行群間比較試験により検討した。また、α-グルコシダーゼ阻害薬 (ボグリボース 0.2 mg 1 日 3 回

表5 日本人健康成人男子における本剤反復投与時のアログリプチンの薬物動態学的パラメータ

パラメータ	投与1日目			投与7日目		
	25 mg n=6	50 mg n=8	100 mg n=6	25 mg n=6	50 mg n=8	100 mg n=6
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	1050.62 (72.914)	2225.53 (69.918)	5284.10 (644.348)	1374.95 (128.181)	3052.40 (349.081)	6210.18 (399.603)
AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	1280.83 (118.769)	2678.68 (243.741)	6102.92 (670.020)	—	—	—
C _{max} (ng/mL)	142.83 (21.830)	317.88 (115.782)	876.67 (236.587)	180.17 (17.747)	431.50 (114.424)	1069.83 (198.005)
T _{max} (h) ¹⁾	1.125 (0.50, 2.00)	1.250 (0.75, 4.00)	0.875 (0.75, 2.00)	1.000 (0.75, 1.50)	0.750 (0.75, 2.00)	0.875 (0.75, 1.50)
T _{1/2} (h)	10.0473 (1.19009)	9.6195 (2.23411)	9.0605 (0.62777)	17.0968 (3.64077)	16.9906 (1.52265)	14.8403 (2.54434)
CL _r (L/h)	13.43 (2.412)	13.53 (1.370)	12.27 (1.204)	13.60 (0.976)	12.59 (1.554)	13.52 (1.871)

平均値 (標準偏差). — : 該当せず, ¹⁾ 中央値 (最小値, 最大値).

表6 日本人健康成人男子における本剤反復投与時の血漿中DPP-4阻害率の薬力学的パラメータ

パラメータ	投与1日目				投与7日目			
	25 mg n=8	50 mg n=8	100 mg n=8	プラセボ n=6	25 mg n=8	50 mg n=8	100 mg n=8	プラセボ n=6
AUC ₀₋₂₄ (% inhibition・h)	2044.35 (10.898)	2154.84 (29.285)	2221.26 (31.822)	29.50 (50.669)	2142.05 (15.719)	2236.21 (27.094)	2289.74 (29.870)	29.98 (50.687)
E _{max0-24} (% inhibition)	95.81 (0.790)	97.24 (0.852)	98.58 (0.292)	3.77 (2.594)	96.20 (0.460)	97.84 (0.233)	98.60 (0.532)	4.62 (1.664)
T _{max0-24} (h) ¹⁾	1.0 (1, 2)	1.0 (1, 2)	1.0 (1, 2)	15.0 (11, 24)	1.0 (1, 2)	1.0 (1, 2)	1.0 (1, 2)	15.0 (0, 15)
E ₂₄ (% inhibition)	79.64 (0.950)	85.75 (2.663)	89.79 (2.290)	1.37 (3.658)	83.50 (1.429)	88.36 (2.242)	91.96 (2.339)	1.93 (1.389)

平均値 (標準偏差), ¹⁾ 中央値 (最小値, 最大値).

表7 日本人健康成人男子における本剤反復投与時の血漿中活性型GLP-1濃度の薬力学的パラメータ

パラメータ ¹⁾	25 mg n=8	50 mg n=8	100 mg n=8	プラセボ n=6
AUC ₁₁₋₂₄ (pmol・h/L) ¹⁾	22.933 (9.3253)	30.288 (17.5472)	32.476 (8.9098)	1.048 (4.6966)

平均値 (標準偏差), ¹⁾ 投与7日目 - 投与1日前との差.

12週間投与)を対照とした比較を行い, 本剤の臨床的有用性を探索的に検討した.

主要評価項目である治療期終了時 (投与12週目) のHbA_{1c}変化量 (JDS値, 以下同様) (16) (治療期終了時 - 対照観察期終了時, 以下同様) について, 治療期終了時 (投与12週目) のHbA_{1c}変化量を従属変数, 対照観察期終了時 (0週) のHbA_{1c}を共変量, 投与群を独立変数とした共分散分析モデル (ANCOVA) を適用し算出したプラセボ群および本剤の各投与群の調整済み平均値および標準誤差を図6に, 調整済み平均値および標準誤差ならびに平均値の投与群間差 (本剤の各投与群 - プラセボ群) の点推定値および両側95%信頼区間を表8に示した.

HbA_{1c}変化量 (調整済み平均値) は, プラセボ群, 本

図6 治療期終了時 (投与12週目) のHbA_{1c}変化量 (調整済み平均値・標準誤差)

治療期の各評価時点（投与2週目～治療期終了時（52週目））において、投与前値からのHbA_{1c}変化量は、

	プラセボ n = 75	本剤			
		6.25 mg n = 79	12.5 mg n = 84	25 mg n = 80	50 mg n = 79
例数	75	79	84	79	79
調整済み平均値 (SE)	0.05 (0.060)	-0.52 (0.059)	-0.68 (0.057)	-0.77 (0.059)	-0.80 (0.059)
プラセボ群との投与群間差 点推定値 (両側 95%信頼区間)	—	-0.57 (-0.735, -0.403)	-0.73 (-0.898, -0.571)	-0.82 (-0.983, -0.652)	-0.85 (-1.021, -0.689)
P 値 (各本剤群 vs プラセボ群)	—	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

	投与群											
	プラセボ (75 名)		本剤								ボグリボース (83 名)	
			6.25 mg (79 名)		12.5 mg (84 名)		25 mg (80 名)		50 mg (79 名)			
	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)
鼓腸	2	(2.7)	2	(2.5)	4	(4.8)	1	(1.3)	1	(1.3)	8	(9.6)
腹部膨満			1	(1.3)	2	(2.4)	3	(3.8)	2	(2.5)	4	(4.8)
便秘	1	(1.3)	1	(1.3)	1	(1.2)	1	(1.3)	1	(1.3)	6	(7.2)

表 10 いずれかの投与群で 3 例以上にみられた副作用の一覧

	投与群									
	本剤								ボグリボース (83 名)	
	6.25 mg (96 名)		12.5 mg (101 名)		25 mg (97 名)		50 mg (97 名)			
	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)
低血糖症	1	(1.0)	1	(1.0)			3	(3.1)	1	(1.2)
高脂血症					1	(1.0)	1	(1.0)	3	(3.6)
鼓腸	2	(2.1)	4	(4.0)	1	(1.0)	2	(2.1)	8	(9.6)
腹部膨満	2	(2.1)	2	(2.0)	4	(4.1)	2	(2.1)	6	(7.2)
便秘	2	(2.1)	1	(1.0)	1	(1.0)	3	(3.1)	5	(6.0)
びらん性胃炎	3	(3.1)					1	(1.0)		

本剤の各投与量のすべての評価時点で有意であった。治療期終了時 (52 週目) における HbA_{1c} 変化量 (平均値) は, 本剤 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg および 50 mg でそれぞれ -0.40%, -0.47%, -0.63% および -0.86% であった。

ボグリボースの投与前値からの変化量は, 投与 12 週目を除くすべての評価時点で有意であり, 治療期終了時 (52 週目) における変化量 (平均値) は -0.22% であった。

空腹時血糖および食後血糖 2 時間値についても, 投与前値からの変化量は, 本剤の各投与量のすべての評価時点で有意であった。

また, 体重について, 臨床的に意義のある増加はみられなかった。

副作用の発現頻度は, 本剤 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg, 50 mg およびボグリボースでそれぞれ 26.0% (25/96 例), 19.8% (20/101 例), 32.0% (31/97 例), 26.8% (26/97 例) および 39.8% (33/83 例) であり, 本剤の投与量の増加に伴って有害事象の発現頻度が増加することはなかった。

いずれかの投与群で 3 例以上にみられた副作用の一覧を表 10 に示した。アログリプチンの投与量増加に伴って発現頻度が増加する副作用はみられなかった。

副作用として報告された低血糖症は本剤 6.25 mg 1 例, 本剤 12.5 mg 1 例, 本剤 50 mg 3 例およびボグリボース 1 例であった。

本剤 12.5 mg および 50 mg の各 1 例は低血糖症のため治験薬投与中止に至った。このうち, 本剤 12.5 mg の 1 例は程度が高度であり, 重篤な有害事象として報告された。その他の低血糖症の程度は, いずれも軽度であった。

おわりに

近年様々な作用機序を有する経口血糖降下薬が上市

されており, 個々の患者の病態にあわせて薬剤を選択することが可能になっているが, 多くの症例で目標とする血糖コントロールを達成できていない状況である。また, 臨床で使用可能な経口血糖降下薬はそれぞれ忍容性に影響し得る副作用の発現リスクを有している。特に, 日本人は一般的にインスリン分泌能が低いことからインスリン分泌を促進する薬剤の臨床的有用性が高いと考えられるが, インスリン分泌促進薬であるスルホニル尿素薬, 速効型インスリン分泌促進薬ともに, 低血糖の発現リスクを有している。アログリプチンはその作用機序から, インスリン分泌を促進するも低血糖の発現リスクが低い 2 型糖尿病治療薬である。臨床試験成績から, 良好な血糖コントロールを示すとともに, 低血糖の発現頻度を増加させることはなく, また, 長期投与時の安全性および忍容性は良好であった。このことから, アログリプチンは 2 型糖尿病治療薬として有用な薬剤と考えられる。

文 献

- 平成 19 年度糖尿病実態調査報告. 厚生労働省健康局; 2008 年 12 月.
- 糖尿病実態調査報告書について. 厚生省保健医療局; 1999 年 4 月.
- 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2008-2009. 文光堂; 2008.
- 小林 正, 他. 糖尿病データマネジメント研究会. 糖尿病診療マスター. 2006;4:751-755.
- Baggio LL, et al. Gastroenterology. 2007;132:2131-2157.
- Drucker DJ. Cell Metabolism. 2006;3:153-165.
- Holst JJ, et al. Diabetes. 1998;47:1663-1670.
- Mentlein R. Regul Pept. 1999;85:9-24.
- Šedo A, et al. Biochim Biophys Acta. 2001;1550:07-116.
- Rosenblum JS, et al. Curr Opin Chem Biol. 2003;7:496-504.
- Lankas GR, et al. Diabetes. 2005;54:2988-2994.
- Feng J, et al. J Med Chem. 2007;50:2297-2300.
- Lee B, et al. Eur J Pharmacol. 2008;589:306-314.
- Asakawa T, et al. Life Sci. 2009;85:122-126.
- Moritoh Y, et al. Eur J Pharmacol. 2008;588:325-332.
- 日本糖尿病学会 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会 糖尿病関連検査の標準化に関する委員会. 新しい糖尿病診断基準と国際標準化HbA_{1c}の運用について. 糖尿病. 2010;53(6).