

# やくほう紙

## 第61号 <2月発行>

### 2013年(平成25年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 後藤 知子

## スイニー®錠100mg 選択的DPP-4阻害剤-2型糖尿病治療剤-

### はじめに

糖尿病はインスリンの作用が不足することにより慢性的に高血糖が続く代謝疾患群です<sup>1)</sup>。糖尿病には、膵β細胞が破壊されインスリン分泌が絶対的に減少する1型糖尿病と、生活習慣などが原因でインスリンの分泌が相対的に減少する2型糖尿病があります。インスリンの作用の不足は、膵β細胞からインスリン分泌が障害されること、末梢組織(肝臓・筋・脂肪)においてインスリンに対する抵抗性が増大することによっておこり、糖尿病患者の大多数を占める2型糖尿病においては、この2つの障害が種々の程度に存在しています<sup>2)</sup>。糖尿病治療の目的はこの2つの障害の改善であり、年々増加する糖尿病患者に対して長期にわたる安全で効果的な血糖コントロールをすることは、生命予後の改善のみならず患者のQOL向上にもつながると考えられます。

### DPP-4(ジペプチジルペプチダーゼ-4)阻害薬

近年2型糖尿病のインスリン分泌障害に対してインクレチンが注目されています。インクレチンとは食事摂取に伴い消化管から分泌され、膵β細胞に作用してインスリン分泌を促進するホルモンの総称です<sup>2)</sup>。インクレチンであるグルカゴン様ペプチド-1(glucagon-like polypeptide-1: GLP-1)及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(glucose-dependent insulintropic polypeptide: GIP)は、グルコース濃度に依存してインスリン分泌促進作用やグルカゴン

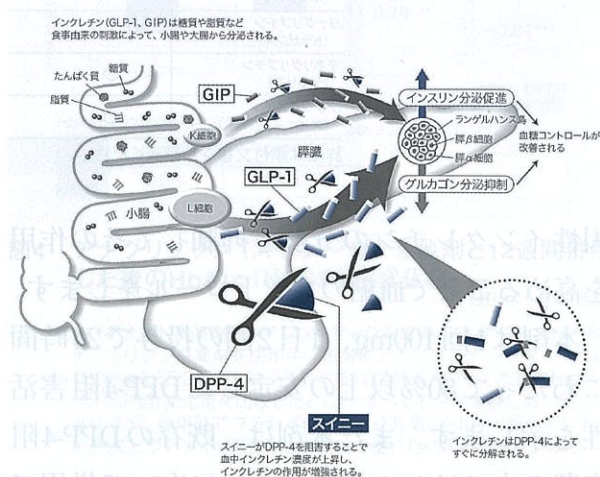


図1 アナグリプチン(スイニー®錠)を例としたDPP-4阻害薬の作用機序

文献3)より引用

分泌抑制作用等(主にGLP-1の作用)を示しますが、ジペプチジルペプチダーゼ-4(dipeptidyl peptidase-4: DPP-4)により分解されてその活性を失います。このDPP-4を選択的に阻害する薬がDPP-4阻害薬です<sup>3)</sup>(図1)。DPP-4阻害薬はインスリン分泌促進系の薬剤であるにもかかわらず、その働きがグルコース濃度に依存しているため、既存のインスリン分泌促進系薬剤であるスルホニルウレア(sulfonylurea: SU)剤と異なり単剤では低血糖を起こしにくいという特徴があります。日本の2型糖尿病患者はインスリン分泌に障害がある場合が多く、比較的安全に使用できるDPP-4阻害薬は日本人に適していると考えられており<sup>4)</sup>、今後の糖尿病治療においてその役割が期待されます。

### スイニー®錠(アナグリプチン)

スイニー錠は株式会社三和化学研究所が開発し、興和株式会社と共同開発を進めてきた国産のDPP-4阻害薬です。DPP-4に対して選択的競合的かつ可逆的な阻害作用を示し、内



表1 DPP-4阻害薬と併用可能な血糖降下薬 (2012年12月現在)

DPP-4阻害薬:一般名 (商品名)	SU剤	チアゾリジン系 薬剤	ビグアナイド系 薬剤	$\alpha$ -GI	インスリン 製剤
シタグリブチン (ジャスピア、グラクティブ)	○	○	○	○	○
ビルダグリブチン (エクア)	○				
アログリブチン (ネシーナ)	○	○	○	○	
リナグリブチン (トラゼンタ)					
テネリグリブチン (テネリア)	○	○			
アナグリブチン (スイニー)	○	○	○	○	

詳細は添付文書をご確認ください

因性インクレチンの分解を抑制してその作用を高めることで血糖のコントロールをします。

本剤は1回100mg、1日2回の投与で24時間にわたって80%以上の安定したDPP-4阻害活性を示します。また本剤は、既存のDPP-4阻害薬の中ではシタグリブチンに次いで併用できる薬剤が多く、インスリン以外のSU剤、チアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 ( $\alpha$ -GI) との併用が可能となっています (表1)。2型糖尿病に対する薬物療法においては、1種類の薬剤で十分な血糖コントロールが得られない場合、作用機序が異なるほかの糖尿病治療薬との併用が検討されることが一般的であり、スイニー錠が4薬剤と併用可能であることは臨床での使用を検討する上で有用点と考えられます。

### ○臨床成績

第II/III相試験では食事療法または食事療法・運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者244例 (HbA1c 6.9%以上10.5%未満、年齢20歳以上75歳未満) に対し、アナグリブチン (100mgまたは200mgを1日2回)、プラセボ (1日2回)、および対照としてボグリボース (0.2mgを1日3回) を投与し、12週間後のHbA1c及び血糖値に対する効果を比較しました。その結果、アナグリブチン群はいずれの投与量でもプラセボ群に対し有意にHbA1cを低下させました (12週間後100mg群-0.72%、200mg群-0.82%:  $P<0.001$ )。また対照としたボグリボース群と

比較してもアナグリブチン群でHbA1cの有意な低下がみられました (12週間後100mg群-0.34%、200mg群-0.43%:  $P<0.001$ ) (図2)<sup>5)</sup>。なおアナグリブチン100mg群と200mg群との間に用量依存的な効果は認められませんでした。治療前のHbA1c値が8.4%以上の症例では、200mg群におけるHbA1cの効果が100mg群と比較して顕著に大きいことが確認されました。また血糖値の変化量 (空腹時、食後0.5、1、及び2時間後に測定) にもアナグリブチン群ではプラセボ群に対して有意な低下が見られ、対照としたボグリボース群と同じく食後の高血糖を改善する効果があることが示されました (図3)<sup>5)</sup>。

第III相試験では他の経口血糖降下薬を使用中の患者に、アナグリブチンまたはプラセボを追加して12週併用時のHbA1cの変化量を

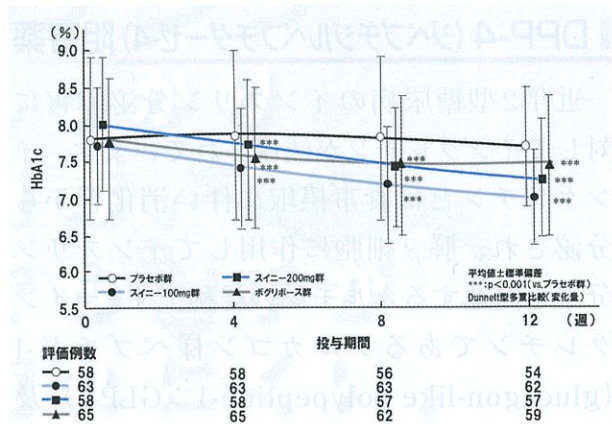


図2 12週間投与におけるアナグリブチン群 (スイニー: 100mg、200mg)、プラセボ群、およびボグリボース群のHbA1c (NGSP注1) 値) %の推移の比較

文献5) より引用改変

注1) NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program 国際標準



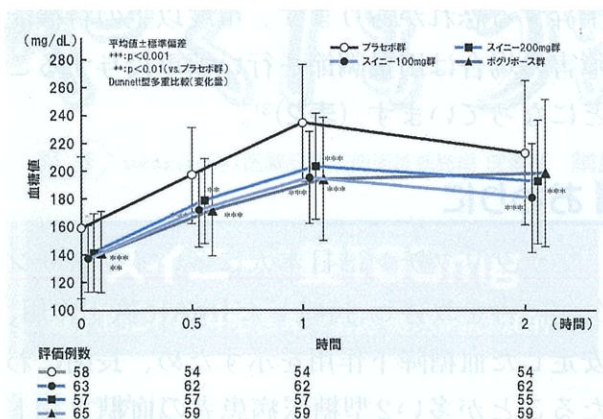


図3 12週間投与におけるアナグリプチン群 (スイニー: 100mg、200mg)、プラセボ群、およびボグリボース群の血糖値の比較

文献5)より引用改変

比較しました。患者が使用していた経口血糖降下薬はビグアナイド系薬剤、 $\alpha$ -GI、SU剤、チアゾリジン系薬剤であり、これらの薬剤にアナグリプチンを併用した時のHbA1c変化量はプラセボ併用時と比較してそれぞれ-1.07%、-0.95%、-0.79%、-0.84%であり、すべての併用薬群においてプラセボ併用時よりもアナグリプチン併用時にHbA1cの有意な低下がみられました ( $P<0.001$ ) (図4)<sup>6)</sup>。特にビグアナイド系薬剤との併用において優れたHbA1c低下作用を示しましたが、これはビグアナイド系薬剤によるGLP-1分泌の亢進とアナグリプチンによるGLP-1分解抑制が相乗的に作用した結果であると考えられています<sup>7)</sup>。

またいずれの併用薬群においても副作用発現率はアナグリプチン併用時とプラセボ併用時では同程度であり統計的に有意な差がみられなかったことから、すでに他の経口血糖降下薬で糖尿病治療を行っている患者に対してアナグリプチンを追加投与すると効果的かつ安全に使用できると考えられます。

さらに52週にわたりアナグリプチンを長期投与したところ、すべての時期で投与開始前と比較して有意なHbA1cの低下が示されたことから、効果の持続性も確認されました。

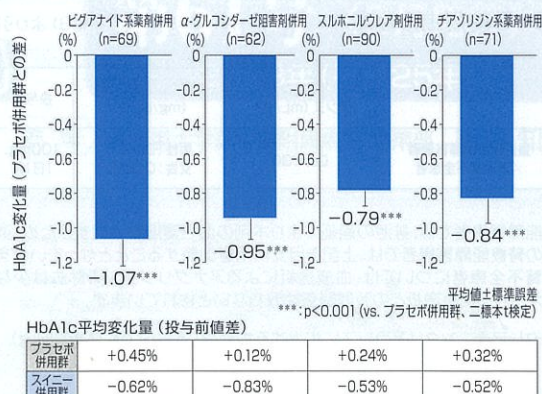


図4 アナグリプチン (スイニー®錠) を他剤と12週間併用した後のHbA1c (NGSP値) 変化量

文献6)より引用改変

ビグアナイド系薬剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、スルホニルウレア剤、チアゾリジン系薬剤を使用中の患者にアナグリプチン (スイニー®錠) 100mgを1日2回またはプラセボを12週間追加投与した後のHbA1c (NGSP値)変化量を比較したところ、すべての併用薬群においてアナグリプチン併用時でプラセボ併用時より有意にHbA1cが低下しました。特にビグアナイド系薬剤との併用で優れた効果がみられました。

### ○その他の臨床効果

アナグリプチン投与による総コレステロール、LDL-コレステロール (LDL-C)、HDL-コレステロール (HDL-C) およびトリグリセリド (TG) の変化を投与前と比較検討した結果、アナグリプチン投与52週でLDL-Cの有意な低下が認められました (-6.4%、 $P<0.001$ )。特に、LDL-Cが高値 (LDL-C $\geq$ 140mg/dL) の症例では-13.9% ( $P<0.001$ ) 低下しました。またTGが高値 (TG $\geq$ 150mg/dL) の症例においてはアナグリプチン投与による有意なTG低下作用が (-16.1%、 $P<0.001$ )、HDL-Cが低値 (HDL-C $<$ 40mg/dL) の症例においては有意なHDL-C増加作用が示されました (7.1%、 $P<0.001$ )<sup>8)</sup>。このことからアナグリプチン投与により糖尿病に合併する脂質異常症の改善にも効果が期待されます。

## 安全性の評価 (使用上の注意)<sup>3)</sup>

### ○副作用

国内で実施された臨床試験において996例中198例 (19.9%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められました。主な副作用は便秘26例 (2.6%)、低血糖症20例 (2.0%)、便潜血陽性19例 (1.9%) 等でした。重大な副作用



表2 アナグリプチン（スイニー®錠）の用法・用量に関連する使用上の注意 文献③より引用

	クレアチニンクリアランス (mL/分)	血清クレアチニン値 (mg/dL) ③)	投与量
重度腎機能障害患者 /末期腎不全患者	Ccr<30	男性: Cr>2.4 女性: Cr>2.0	100mg、 1日1回

腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、重度以上の腎機能障害患者では、上記を目安に用量調節することとなっています。末期腎不全患者については、血液透析によるアナグリプチンの除去は少ないと考えられるため透析との時間関係は問わないとされています。

注1)クレアチニンクリアランスに相当する換算値(年齢60歳、体重65kg)

用として低血糖症が報告されていますが、アナグリプチン単剤投与での低血糖症の発現率はプラセボ群と同程度であり、用量依存的な発現率の増加も認められませんでした。また類薬で腸閉塞の報告がされていることから本剤の添付文書にも注意喚起のため重大な副作用として腸閉塞が記載されています。

#### ○用法及び用量に関する使用上の注意

アナグリプチンは主に腎排泄されるため、腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が

上昇する恐れがあります。重度以上の腎機能障害の場合は用量調節を行い慎重投与することになっています(表2)<sup>3)</sup>。

## おわりに

アナグリプチンは日本人に多いインスリン分泌障害を改善し、持続したHbA1c低下作用、安定した血糖降下作用を示すため、長期にわたることが多い2型糖尿病患者の血糖コントロールに有用であると考えられます。また、インスリンを除き広く他の経口血糖降下薬との併用が可能なため臨床現場に有用な薬剤であると予想されます。さらに脂質異常症に対する改善効果も示されており、糖尿病治療で重要となる大血管障害、細小血管障害などの血管合併症の予防にも有用であると考えられ、今後の2型糖尿病患者における薬物療法の新たな選択肢の一つとして期待されます。

[詳細は添付文書参照]

【参考文献】(1) 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド2012-2013, 8 (2012) (2) 稲垣暢也 企画編集：月刊糖尿病別冊 インクレチン 医学出版, 2, 2 (2010) (3) スイニー®錠100mgインタビューフォーム (2012) (4) 清野裕 編集：DPP-4阻害薬のすべて 先端医学社 (2010) (5) K. Kaku, Efficacy and Safety of Anagliptin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. Jpn Pharmacol Ther, 40(11), 985-995(2012) (6) K. Kaku, Efficacy and Safety of Anagliptin Add-on Therapy in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. Jpn Pharmacol Ther, 40(9), 745-770(2012) (7) H. Kim et al, Drug interaction between anagliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin in Japanese patients with type 2 diabetes. Jpn Pharmacol Ther, 40(10), 883-94 (2012) (8) K. Kaku, Effects of anagliptin on serum lipids in Japanese patients with type 2 diabetes —A pooled analysis of long-term therapy with anagliptin— Jpn Pharmacol Ther, 40(9), 771-784(2012)



**速乾性**

# ジェルケアフリー®

医薬部外品

手に優しい  
ヒアルロン酸配合、  
ゲルタイプの  
手指消毒剤です。



しっかり  
消毒。  
でも手が  
荒れにくい。

ココが違います!

1. 広い抗微生物スペクトル、迅速な殺菌効果。
2. ゲルタイプなので、液の飛散やこぼれ落ちがありません。
3. 手荒れ防止のため、保湿剤としてヒアルロン酸ナトリウム、グリセリンを配合しています。
4. ベタつきやヨレ(薬剤揮発後の不揮発性成分)が少ない良好な使用感です。
5. 減容ボトル採用によりゴミが削減できます。

火気厳禁

お問合せ先:(株)スズケン ケンツ事業部 TEL052-950-6325