

## 12

特集 糖尿病患者の血圧管理

## 糖尿病治療薬の大規模臨床試験成績と降圧効果

大西由希子

朝日生命成人病研究所 糖尿病代謝科

2型糖尿病患者が高血圧を合併すると心血管イベントや腎イベントのリスクが上がる。そのため、血糖および血圧のコントロールは予後において重要である。一方、糖尿病治療薬における心血管イベントの安全性を検討する大規模臨床試験が実施された結果、薬剤によっては、血糖降下作用のみならず血圧、体重、脂質のコントロール改善などとともに心血管イベント抑制の効果も期待できるものも出てきた。GLP-1受容体作動薬の大規模臨床試験はイベント抑制においてリキシセナチドやエキセナチドはプラセボと比較して非劣性だったが、リラグルチド、セマグルチド、デュラグルチド(海外用量)では優越性を示した。SGLT2阻害薬ではダバグリフロジン、カナグリフロジン、エンバグリフロジンにおける大規模臨床試験はいずれもプラセボと比較して有意に心血管イベントを抑制した。このような薬剤の特性を踏まえて血糖降下薬を選択すべきである。

たGLP-1受容体作動薬とSGLT2阻害薬について、その作用機序、血糖降下作用および心血管イベント試験について概説し、その降圧効果について考察する。

## GLP-1 受容体作動薬

## 作用機序と治療薬

GLP-1は食事摂取に伴い腸管のL細胞より分泌されるインクレチンホルモンの一種である。GLP-1は膵臓のランゲルハンス島にある膵β細胞に作用してインスリン分泌を亢進させ、また膵α細胞からのグルカゴン分泌を抑制することで血糖を下げる作用がある。これらの作用は糖尿病の高血糖状態をコントロールするのに都合がよいが、内因性GLP-1は数分のうちにdipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)により分解されてしまう。そこで内因性GLP-1が分解されにくいように作用するのがDPP-4阻害薬である。

表1 GLP-1受容体作動薬一覧表

製剤写真						
販売名	ビクトーザ®	バイエッタ®	ビデュリオン®	リクスマリア®	トルリシティ®	オゼンピック®
一般名	リラグルチド	エキセナチド	エキセナチド	リキシセナチド	デュラグルチド	セマグルチド
販売メーカー	ノボ ノルディスク ファーマ	アストラゼネカ	アストラゼネカ	サノフィ	イーライリリー	ノボ ノルディスク ファーマ
販売名	ビクトーザ®皮下注 18 mg	バイエッタ®皮下注 5 µg ペン300 バイエッタ®皮下注 10 µg ペン300	ビデュリオン®皮下注 2 mgペン	リクスマリア®皮下注 300 µg	トルリシティ®皮下注 0.75 mgアテオス®	オゼンピック®皮下注 0.25 mg SD 0.5 mg SD 1.0 mg SD
発売年月	2010年6月	2010年12月	2013年5月	2013年9月	2015年8月	2020年6月
国内用量	1.8 mg 一日一回	10 µg 一日二回 (最高用量)	2 mg 週一回	20 µg 一日一回	0.75 mg 週一回	1.0 mg 週一回 (最高用量)
海外用量	1.8 mg 一日一回	10 µg 一日二回	2 mg 週一回	20 µg 一日一回	1.5 mg 週一回	1.0 mg 週一回
有効成分	リラグルチド 1.8 mg/3 ml	エキセナチド 300 µg	エキセナチド 2.6 µg/0.75 ml	リキシセナチド 300 µg/3 ml	デュラグルチド 0.75 mg/0.5 ml	セマグルチド 0.25 mg/0.5 ml 0.5 mg/0.5 ml 1.0 mg/0.5 ml
CVアウトカム 試験結果	【LEADER試験】 非劣性および優越性	未実施	【EXSCEL試験】 非劣性	【ELIXA試験】 非劣性	【REWIND試験】 優越性(1.5 mgにて)	【SUSTAIN-6試験】 非劣性および優越性

医薬品の効能・効果、用法・用量、使用上の注意などについては、必要に応じて製品の最新の添付文書、または製造販売元などが提供する医療従事者向け情報サイトを参照してください。

一方、DPP-4に分解されにくくしたGLP-1アナログのペプチド製剤が注射製剤のGLP-1受容体作動薬である。内因性GLP-1の作用を強めるDPP-4阻害薬はGLP-1の血中濃度は生理的濃度にとどまると比較し、GLP-1受容体作動薬は薬理的濃度までGLP-1作用を高めることができる。その結果、DPP-4作動薬ではあまり顕著でない胃内容物の排泄遅延や中枢を介する食欲抑制作用、体重減少効果もGLP-1受容体作動薬にはある。日本では、リラグルチド(商品名〔以下同様〕:ビクトーザ®)、エキセナチド(バイエッタ®)、ビデュリオン®)、リキシセナチド(リクスマリア®)、デュラグルチド(トルリシティ®)、セマグルチド(オゼンピック®)が発売されている(表1, 2020年7月現在)。

## 血糖と体重への影響

GLP-1受容体作動薬はHbA1cを約1~2%程度低下させる。インスリンとの違いは血糖コントロールを改善する際に低血糖と体重増加をきたしにくいことである。DPP-4阻害薬との違いは血糖降下作用の強さである。DPP-4阻害薬の国内臨床試験成績はどの製剤もHbA1cの変化は0.7~0.8%の低下にとどまり、GLP-1受容体作動薬の臨床試験成績を上回る成績はない。SU薬は低価格であることがメリットだが、低血糖や体重増加をきたす場合があることがデメリットである。

GLP-1受容体作動薬の体重減少効果は国内臨床試験成績においては0~2kg減少程度である。セマグルチド(オ

ゼンピック®)は臨床試験において体重減少効果が顕著だったため、肥満治療薬としても開発が進められている。

## 大規模臨床試験成績

2型糖尿病治療薬における心血管アウトカムの大規模臨床試験は、各試験でデザインの違いは多少あるものの、概要としては心血管イベントリスクの高い2型糖尿病被験者に実施する多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験で、心血管系に対する安全性を確認することを主目的とした試験である。これらの海外における試験成績を評価する際は、日本の国内用量と海外用量が異なるものもあるので注意したい。

GLP-1受容体作動薬の現在の国内用量で主要心血管複合アウトカム(Major Adverse Cardiovascular Events [MACE]: 心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中)の抑制における優越性が示されているのは、リラグルチドにおけるLEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results)試験と、本年国内で発売されたセマグルチド週一回注射剤におけるSUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes)試験である(表1, 表2)<sup>1,2)</sup>。リキシセナチドのELIXA (Diabetes after Acute Coronary Syndrome During Treatment with AVE0010)試験、持続性エキセナチドのEXSCEL

## 糖尿病治療薬と心血管イベント抑制

この10年を振り返ると、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬と新たな作用機序の糖尿病治療薬が発売され治療の選択肢が大きく広がった。これらの治療薬は、心血管イベントに関する大規模臨床試験が実施されたことにより、血糖降下作用のみならず、低血糖、体重、血圧、脂質、心血管および腎イベントにおける効果が評価できるようになった。一部においては心血管イベント抑制における非劣性のみならず優越性を示す試験成績が発表されるようになった。このような試験成績から、米国糖尿病学会と欧州糖尿病学会は2018年以降、心血管疾患を有する2型糖尿病患者においてメトホルミンで血糖コントロールが不十分な場合にはGLP-1受容体作動薬やSGLT2阻害薬を第二選択として推奨するようになった。この章では、心血管イベント抑制における評価が得られ