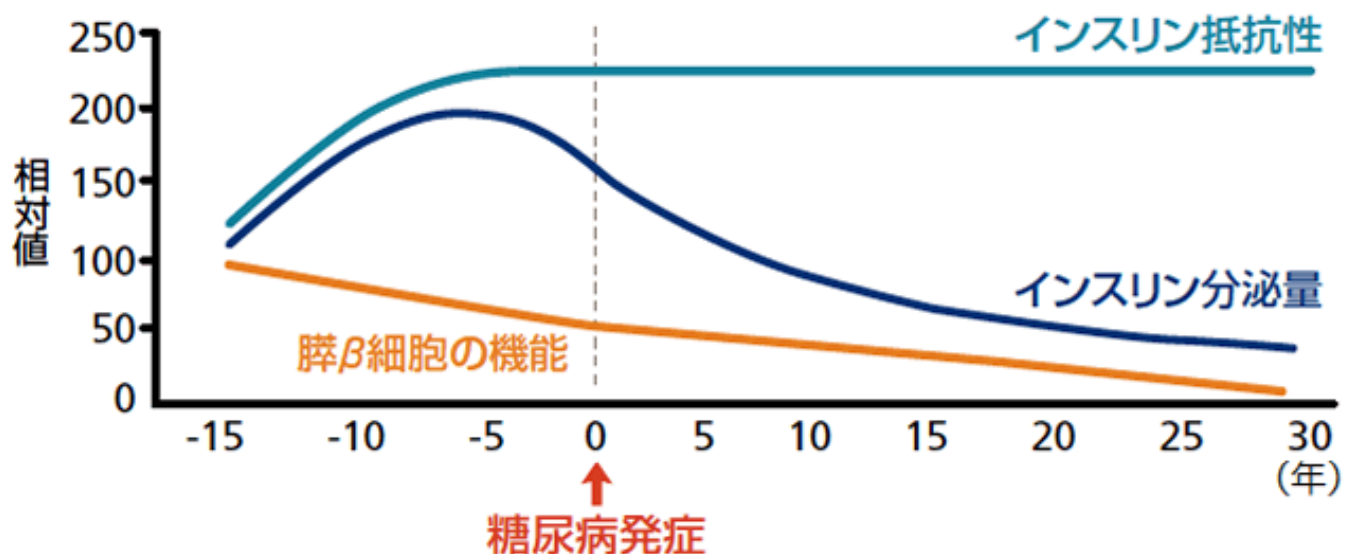


新規糖尿病治療薬 DPP4阻害薬 と動脈硬化について

循環器内科 出山順太郎
鈴木愛

インスリン抵抗性と膵細胞機能



従来の治療

空腹時血糖値、HbA1c を測定

薬物治療の中心はSU剤、インスリン注射

HbA1cが下がると心血管イベントも減少することを
証明するため多くの大規模試験が行われた。

知りたかったのは「HbA1cをどこまで下げたらいいのか？」

血糖コントロールと合併症抑制効果（強化療法VS従来療法）

	ACCORD	ADVANCE	VADT
症例数(人)	10,251	11,140	1,791
平均年齢(歳)	62	66	60
平均観察期間(年)	3.5	5	5.6
糖尿病罹病歴(年)	10	8	11.5
心血管疾患既往歴(%)	35	32	40
目標HbA1c(NGSP)(%)	<u><6.0 vs 7.0-7.9</u>	<u>6.5 vs 各国GL基準</u>	<u><6.0 vs 8.0-9.0</u>
開始時HbA1c(NGSP)(%)	8.1	7.2	9.4
到達HbA1c(NGSP)(%)	6.4 vs 7.5	6.3 vs 7.0	6.9 vs 8.5
インスリン使用率(%)	77 vs 55	40 vs 24	89 vs 74
体重増加(kg)	3.5 vs 0.4	-0.1 vs -1.0	7.8 vs 3.4
重症低血糖発現率(%)	16.2 vs 5.1	2.7 vs 1.5	21.2 vs 9.9
主要評価項目	非致死性心筋梗塞	細小血管合併症、大血管合併症	非致死性心筋梗塞
<p>発症後約10年、HbA1c 8%前後の糖尿病患者に対しインスリンとSU剤を使って強力に血糖管理し3～5年ほど観察したが、体重増加・低血糖傾向がみられ、心血管イベントは有意な減少はなく、死亡率はふえてしまった。</p>			
全死亡ハザード比	<u>1.22(1.01-1.46)</u>	<u>0.93(0.83-1.06)</u>	<u>1.07(0.81-1.42)</u>

過去の大規模試験から言えること

- ・強化療法も一概に悪いとは言えないが、
低血糖になりにくい早期介入できる治療が望ましい

強化療法の

× デメリット: 低血糖・体重増加は良くない

メリット: Legacy effect → 10年後に効いてくる

- ・罹病期間による結果の違い

糖尿病の病期に合わせた治療法が必要では？

D P P - 4 阻 害 薬

(Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor)

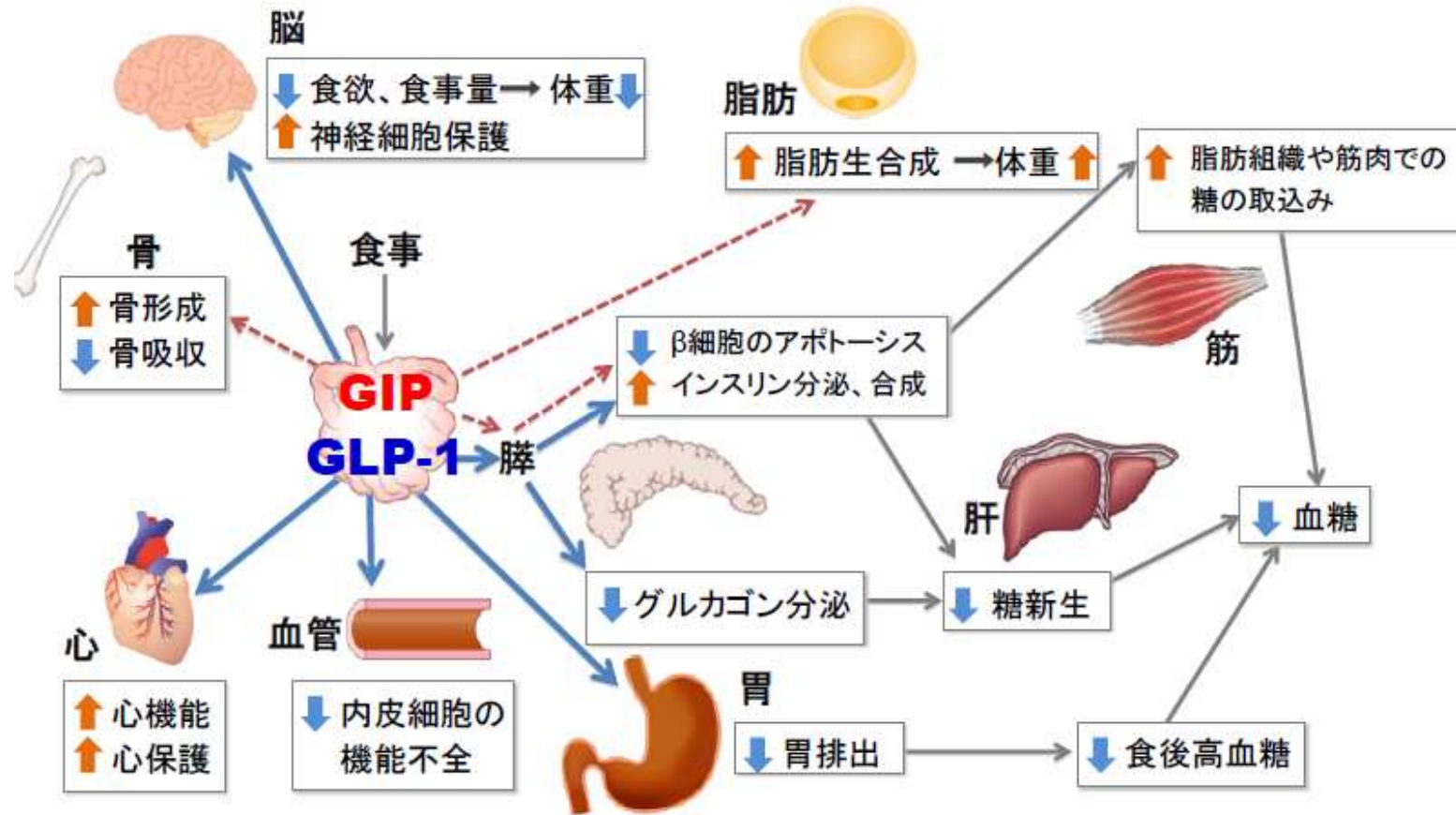
グルコース摂取後に小腸から分泌される
インクレチンの分解酵素であるDPP-4を阻害
する事で、インクレチンの血中濃度を上昇させ、
インスリン分泌が促進される。

S U 剤 : 内服時インスリン分泌 血糖降下

D P P 4 阻 害 薬 : 食事時インスリン分泌

低血糖の副作用が少ない

Dipeptidyl-peptidase-4(DPP-4)阻害薬について



DPP4阻害薬の作用

- ・血糖依存性にインスリン分泌促進
 - 低血糖を起こしにくい
- ・インスリン過剰分泌を来さない
 - 体重増加・高インスリン血症を起こしにくい
- ・膵β細胞保護作用
- ・多彩な膵外作用
 - DPP4阻害薬そのものが動脈硬化を抑える

新規糖尿病治療薬の心血管リスク評価のFDAガイダンス

背景

ロシグリタゾンが心血管イベントを増加させるという報告が相次いだことより、FDAは2型糖尿病治療薬の新規承認を申請する全製薬企業に対し、事前に心血管イベントリスクの評価を求めることとした。

Recommendation

申請企業は、新規糖尿病薬が心血管リスクを許容できない程度に増加させないことを示す必要がある。このためFDA申請には第Ⅰ相及び第Ⅱ相二重盲検試験のメタアナリシスによる心血管イベントの解析が必要である。

評価項目

評価項目はMACE (Major Adverse Cardiovascular Events: 心血管事象に起因する死亡、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳梗塞)のいずれかが最初に発現するまでの期間

*Guidance for Industry

Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes

(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf>)

Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes

William B. White, M.D., Christopher P. Cannon, M.D., Simon R. Heller, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Richard M. Bergenstal, M.D., George L. Bakris, M.D., Alfonso T. Perez, M.D., Penny R. Fleck, M.B.A., Cyrus R. Mehta, Ph.D., Stuart Kupfer, M.D., Craig Wilson, Ph.D., William C.ushman, M.D., Faiez Zannad, M.D., Ph.D., for the EXAMINE Investigators

N Engl J Med Volume 369(14):1327-1335 October 3, 2013

研究デザイン

- ランダム化二重盲検化比較試験 (非劣性試験)
- 非劣性マージン: 主要エンドポイントのハザード比1.3
- アログリプチン群VSプラセボ群

対象患者

- 2型糖尿病と診断されており、割り付け前15-90日間に急性冠症候群(不安定狭心症および心筋梗塞)で入院した患者(HbA1c:6.5-11.0%)。
- 既存の糖尿病治療薬(DPP-4阻害薬・GLP-1作動薬は除く)や心血管系治療薬は継続する。

- 除外規定

1. 1型糖尿病
2. NYHA4相当の重症心不全
3. 難治性狭心症
4. コントロール不能な不整脈
5. 重症弁膜疾患
6. コントロール不能な高血圧
7. 割り付け14日以内の透析

< アログリプチン投与量 >

eGFR>60ml/min/1.73m ²	25mg/day
60-30	12.5mg/day
30>	6.25mg/day

結果

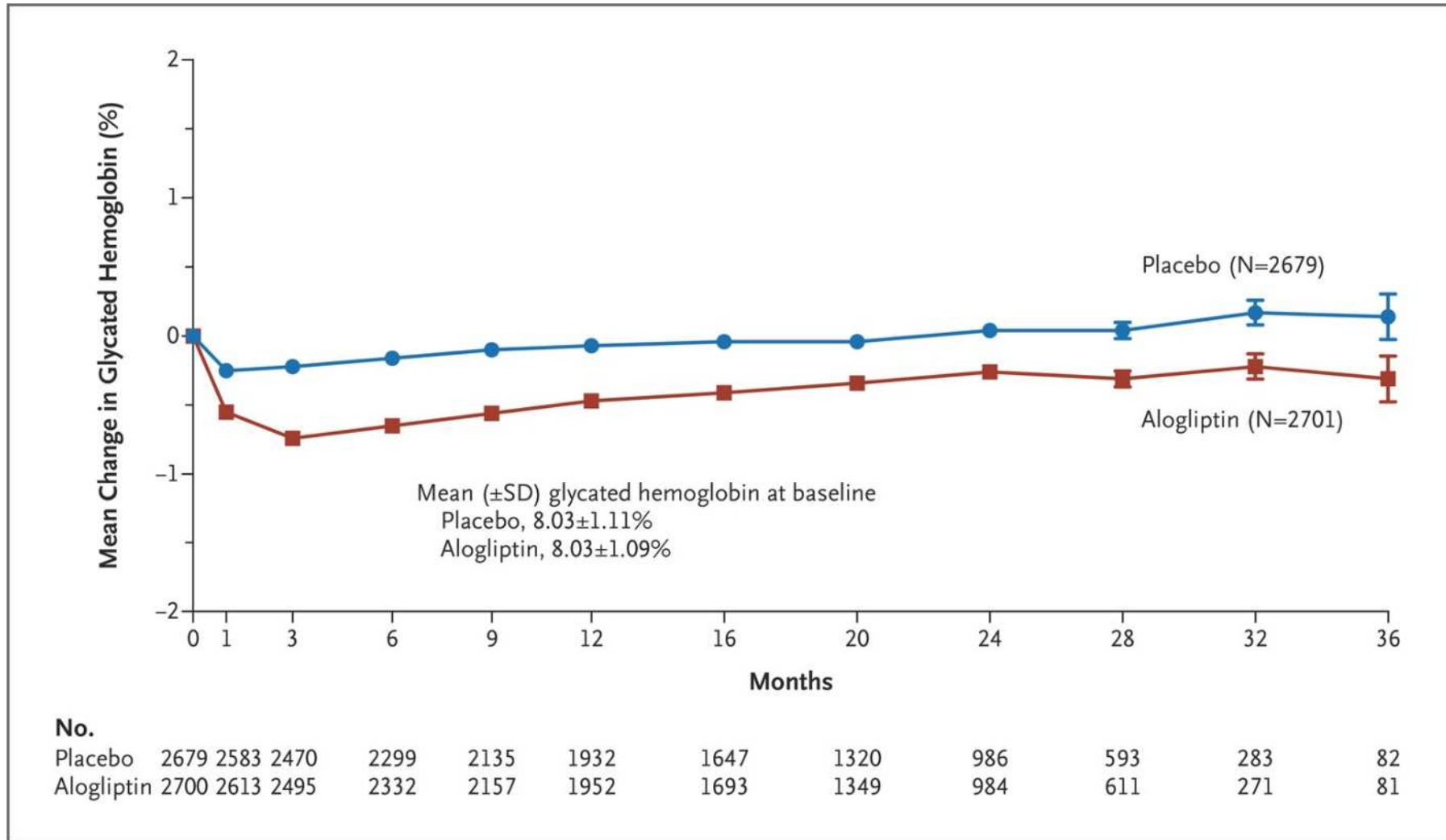
治療薬の投与期間は両群で中間値533daysであり、最大で40ヶ月追跡した。1年以上の投与期間が得られた例が両群で60%以上であった。

Table 2. Exposure to Study Drugs and Proportions of Patients Receiving Nonstudy Medications.*

Variable	Placebo (N = 2679)	Alogliptin (N = 2701)
Receipt of study drug — no. (%)	2676 (99.9)	2698 (99.9)
Premature discontinuation of study drug — no. (%)	606 (22.6)	564 (20.9)
Because of adverse event, including death	275 (10.3)	270 (10.0)
Because patient declined to continue drug	192 (7.2)	169 (6.3)
Other reason	139 (5.2)	125 (4.6)
Duration of exposure to study drug		
Median (interquartile range) — days	520 (273–744)	533 (280–751)
>1 Year of exposure to study drug — no. (%)	1787 (66.7)	1836 (68.0)
Medications administered at baseline — no. (%)		
Antiplatelet agents	2602 (97.1)	2630 (97.4)
Aspirin	2433 (90.8)	2448 (90.6)
Thienopyridine	2165 (80.8)	2155 (79.8)
Beta-blockers	2203 (82.2)	2208 (81.7)
Statins	2420 (90.3)	2446 (90.6)
Antidiabetic agents	2649 (98.9)	2676 (99.1)
Insulin	812 (30.3)	793 (29.4)
Metformin	1805 (67.4)	1757 (65.0)
Thiazolidinediones	64 (2.4)	67 (2.5)
Sulfonylureas	1237 (46.2)	1266 (46.9)
Calcium-channel blockers	611 (22.8)	586 (21.7)
Diuretics	1009 (37.7)	1005 (37.2)
Renin–angiotensin system–blocking agents	2210 (82.5)	2201 (81.5)

* Diuretics included loop diuretics and thiazide diuretics. Renin–angiotensin system–blocking agents included angiotensin-converting–enzyme inhibitors and angiotensin II–receptor blockers.

経過中のグリコヘモグロビン変化




平均差: -0.36% (p<0.001)

エンドポイントごとの解析

Table 3. Major Safety End Points.

End Point	Placebo (N = 2679)	Alogliptin (N = 2701)	Hazard Ratio for Alogliptin Group (95% CI)	P Value*
	<i>no. (%)</i>			
Primary end point†	<u>316 (11.8)</u>	<u>305 (11.3)</u>	<u>0.96 (≤1.16)‡</u>	0.32
Components of primary end point				
Death from cardiovascular causes	111 (4.1)	89 (3.3)	0.79 (0.60–1.04)	0.10
Nonfatal myocardial infarction	173 (6.5)	187 (6.9)	1.08 (0.88–1.33)	0.47
Nonfatal stroke	32 (1.2)	29 (1.1)	0.91 (0.55–1.50)	0.71
Principal secondary end point§	359 (13.4)	344 (12.7)	0.95 (≤1.14)‡	0.26
Other end points				
Death from any cause	173 (6.5)	153 (5.7)	0.88 (0.71–1.09)	0.23
Death from cardiovascular causes¶	130 (4.9)	112 (4.1)	0.85 (0.66–1.10)	0.21

非劣性
p<0.001



* P values for testing the superiority of alogliptin to placebo were calculated with the use of a Cox regression analysis.

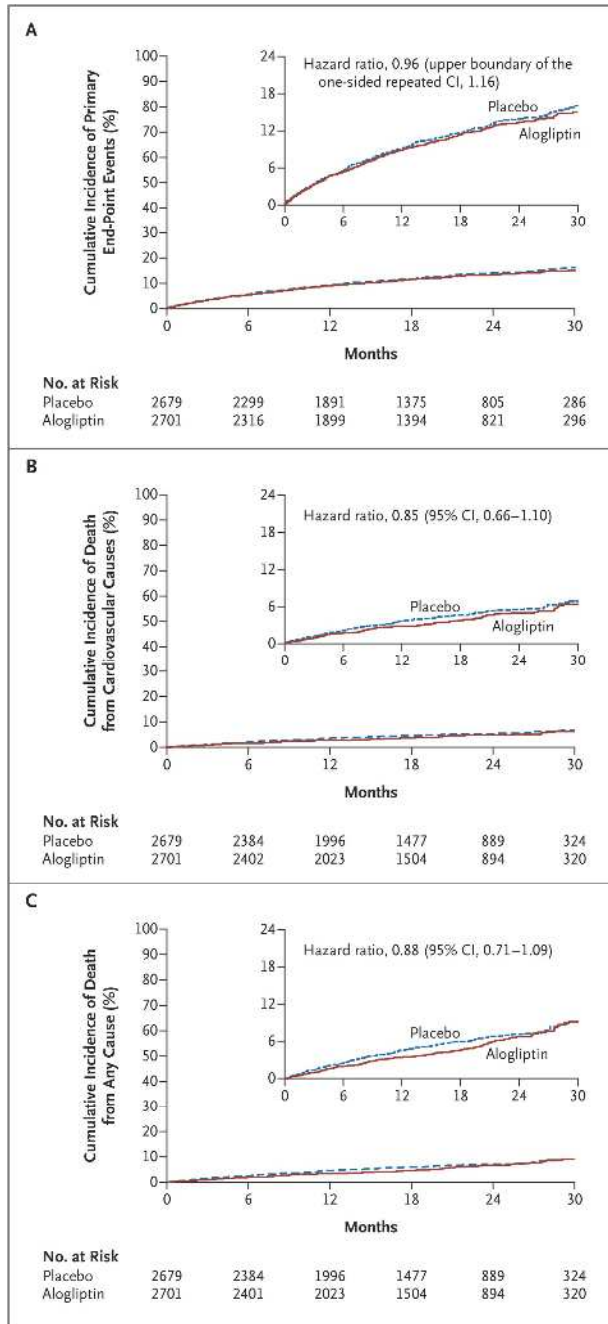
† The primary end point was a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke.

‡ The parenthetical value is the upper boundary of the one-sided repeated CI, at an alpha level of 0.01.

§ The secondary end point was a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or urgent revascularization due to unstable angina within 24 hours after hospital admission.

¶ Included are deaths that occurred as primary end-point events and deaths that occurred after a nonfatal primary end-point event.

結果



A: プライマリエンドポイントの発生率
(Alogliptin:Placebo 11.3%vs11.8%)

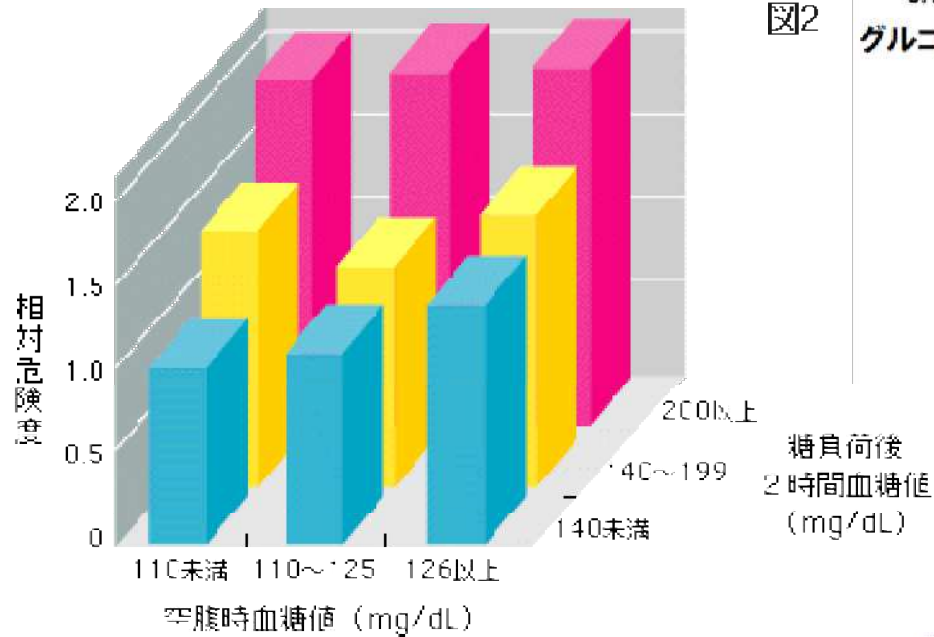
B: 心血管イベントによる死亡
(Alogliptin:Placebo 4.1%vs4.9%)

C: 全死亡
(Alogliptin:Placebo 5.7%vs6.5%)

結論

- 急性冠症候群を発症した2型糖尿病患者においてAlogliptinは血糖コントロールを改善させ、心血管系有害事象を増加させないことが明らかとなった。
- EXAMINE試験は他の糖尿病治療薬試験に比して心血管イベントの高リスク患者を多く有している。
- 2型糖尿病を有し心血管イベントのハイリスク患者において、治療薬としてAlogliptinを安全に使用できることが示された。

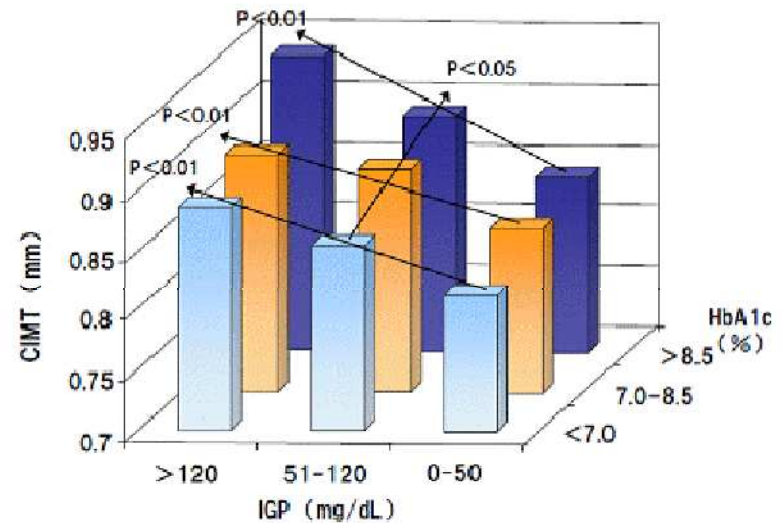
食後高血糖は動脈硬化の危険因子



The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Diabetes Metab.2000 Sep;26(4):282-6.

図2

CAPRI 試験
グルコーススパイクは頸動脈IMTの肥厚(動脈硬化指標)と深い関係



対象:2型糖尿病患者644例 (HbA1c8.5%以上、罹病期間10年未満、年齢35-70歳)

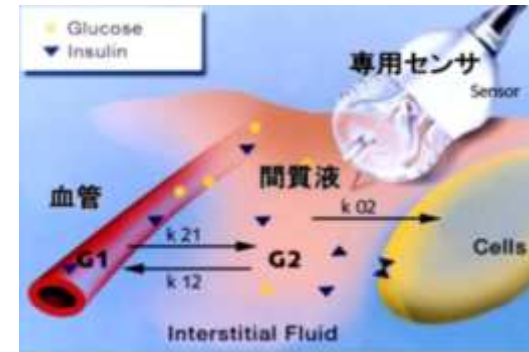
Esposito K, Ceriello A, et al. J Clin Endocrinol Metab 93 (4):1345-1350, 2008

食後高血糖、大きな血糖変動は動脈硬化の危険因子となりうる

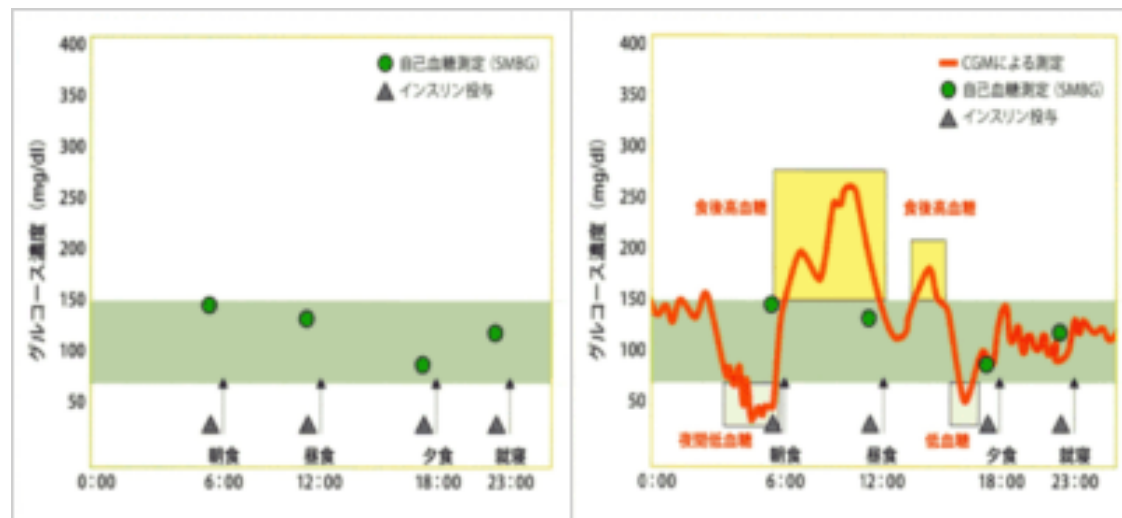
CGM(continuous glucose monitoring) :グルコースモニタシステム

CGMとは？

皮下間質液中のグルコースを連続測定する機器。
2000年頃、欧米で開発され
2009年から日本でも認可。



ほぼ血糖と同じ値が得られる。
5分おきに自動測定し、1日
288回の連続的モニタリング
により、従来の検査等では把握
できない血糖変動を発見
できる。



まとめ

- 血糖変動、高インスリン血症によりIGTの段階で内皮障害・動脈硬化が始まっている。
- DPP-4 阻害薬は低血糖を起こしにくく、EXAMINE試験などの大規模試験でも心血管イベント増加はないことが示された。
- 血糖異常の病態初期から治療介入することで、心血管イベントの抑制に有効であることが予想され、CGMを用いて食後高血糖も含む詳細な血糖マネジメントは有効であると考ええる。