

グリニド薬

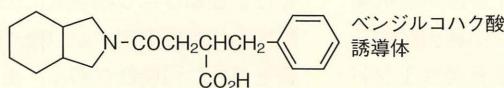
POINT

- ▶ グリニド薬はスルホニル尿素受容体に結合してすみやかにインスリン分泌を促進する。
- ▶ グリニド薬は食後高血糖の是正を主な目的として用いられる。
- ▶ 腎機能低下や肝機能障害症例ではグリニド薬は慎重に投与する必要がある。
- ▶ 食後高血糖の是正に、 α -GIと用いるのがよい併用療法の一つである。
- ▶ グリニド薬はインスリン分泌促進薬であるので、インスリン抵抗性改善薬との併用もよい選択である。

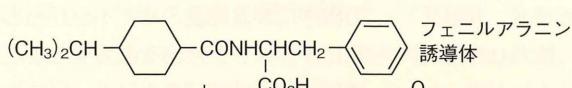
● グリニド薬の作用機序

- 詳細は「2章 糖尿病治療薬の作用機序と病態からみた選択/グリニド薬」(p.42) を参照されたい。グリニド薬は、スルホニル尿素(SU)薬とは一見共通の化学構造をもたないが(①), 基礎実験の検討から、スルホニル尿素受容体に結合してすみやかにインスリン分泌を促進する。

ミチグリニド



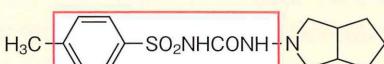
ナテグリニド



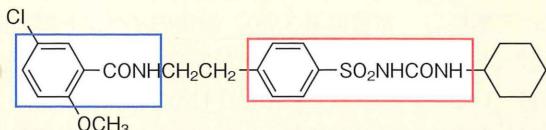
レバグリニド



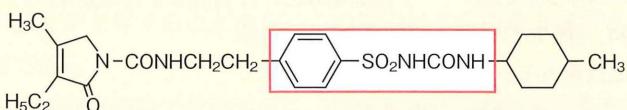
グリクラジド



グリベンクラミド



グリメビリド



ベンズアミド(BA)骨格

スルホニル尿素(SU)骨格

① グリニド薬の化学構造

COLUMN

NAVIGATOR試験がもたらしたコントラバーシー

境界型耐糖能障害患者は、2型糖尿病を発症しやすいだけでなく、心血管疾患も発症しやすいことが報告されており、この段階から介入することに意義が認められる。厳格な生活習慣の介入やメトホルミンの使用（Diabetes Prevention Program）、アカルボース（STOP-NIDDM Study）、rosiglitazone（DREAM Study）、ピオグリタゾン（ACT NOW Study）などの薬剤の介入で2型糖尿病発症のリスクを減少させ、STOP-NIDDM Studyでは心筋梗塞のリスクを減少させたことが報告されている。これら介入試験の結果を背景として、グリニド薬の一つであるナテグリニドを用い、食後血糖を低下させることで2型糖尿病への進展を抑制できるか、また心血管イベントの発症リスクを低下させるかを検証したのがNAVIGATOR（Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research）試験である。

NAVIGATOR試験は国際多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ使用の試験であり、ナテグリニドに加えてアンジオテンシンII受容体拮抗薬であるバルサルタンも用いた 2×2 の要因試験である。2型糖尿病の発症、コア心血管複合エンドポイント（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心不全等による入院）、拡大心血管複合エンドポイント（コア心血管複合エンドポイントに加えて、血行再建術、不安定狭心症による入院）を主要エンドポイントとしている。対象者は境界型糖尿病に加えて1つ以上の心血管疾患をもつ50歳以上の患者であり、9,518人が試験に参加した。糖尿病発症の観察期間は5年、心血管イベントの観察期間は6.3年であった。

ナテグリニド群は糖尿病新規発症が1,674人（36%）、プラセボ群で1,580人（34%）であり、両群間に統計的差を見出さなかった（ハザード比〈HR〉：1.07、95%信頼区間〈CI〉：1.00～1.15、 $p=0.05$ ）。コア心血管複合エンドポイントの発症（7.9% vs. 8.3%、HR：0.94、95%CI：0.82～1.09、 $p=0.43$ ）も拡大心血管複合エンド

ポイントの発症（14.2% vs. 15.2%、HR：0.93、95%CI：0.82～1.03、 $p=0.16$ ）も、両群間の差がみられなかった。

このようにNAVIGATOR試験ではナテグリニド使用で、2型糖尿病の発症抑制を果たすことも、心血管イベントの有意な抑制もみることができなかった。要因はいくつか考察されている。この試験では電話により食事内容や運動量聴取を行い、生活介入を行っている。プラセボ群では試験開始から6年間で約1kgの体重減少を達成しているのに対し、ナテグリニド群ではプラセボ群と比較して0.35kg（95%CI）、ウエスト周囲径も0.33cm、有意に大きい結果となった。さらに、重篤な低血糖は出現しなかったものの、ナテグリニド群で911例（19.6%）、プラセボ群で527例（11.3%）と、ナテグリニド群で有意に頻度が上昇していた。なお低血糖の定義は、低血糖の症状か、あるいは血糖測定で確認された低血糖である。このように、大きな差ではないが、ナテグリニド群で減量の効果が少なく、中等度以下ではあるが低血糖がより高頻度に出現したことは、2型糖尿病の進展抑制や心血管イベント抑制には悪影響を与えた可能性がある。また、2型糖尿病発症の機序に膵β細胞の機能不全があることから、直接にインスリン分泌を刺激することは糖尿病への進展抑制には結びつきにくい可能性があることも考えられる。

このようにNAVIGATOR試験では当初の期待に反して、ナテグリニド使用では、2型糖尿病の進展抑制も、心血管イベント抑制も認めることができなかった。ナテグリニド使用により、大きくはないが血糖改善はもたらされ（糖尿病発症時のHbA1cはナテグリニド群6.1%に対し、プラセボ群は6.3%）、所定のイベント抑制には良い効果があったことが推測されるが、ナテグリニド使用によりもたらされるさまざまな反応（体重増加や低血糖など）がもたらす負の効果が打ち消したことが考えられる。

② 日本で使用可能なグリニド薬の特徴

一般名	商品名	血中半減期 (hr)	作用時間 (hr)	1回量 (mg)	腎機能低下症例への 対応	保険上認められる 併用薬
ナテグリニド	ファステック [®] スタークス [®]	0.8	3	90~120	慎重投与 末期腎不全には禁忌	α -GI ビグアナイド薬 チアゾリジン薬
ミチグリニド	グルファスト [®]	1.2	3	10~20	慎重投与	α -GI チアゾリジン薬
レバグリニド	シュアボスト [®]	1.0	5~8	0.25~1.0	慎重投与	α -GI

ニル尿素受容体（SUR）の SU 薬結合部位近傍に結合することで K_{ATP} チャネルに作用しインスリン分泌を促すことがわかっている。

- グリニド薬が SU 薬と決定的に異なる点は、 K_{ATP} チャネルの抑制作用発現・消失時間（すなわちインスリン分泌を惹起するまでの作用発現・消失時間）が短い点にある。
- グリニド薬の特徴としては、①SU 薬と比較して、インスリン分泌のピークやインスリン分泌総量 (area under the curve insulin) を増強するわけではないが、しかし②インスリン分泌がピークに達する時間を早め、かつ、③作用の消失時間が SU 薬と比べて短いことが示されている。
- 以上の特徴をもつグリニド薬は、SU 薬投与では十分に改善することの難しい食後血糖を改善することが認められる。

● グリニド薬間の相違点

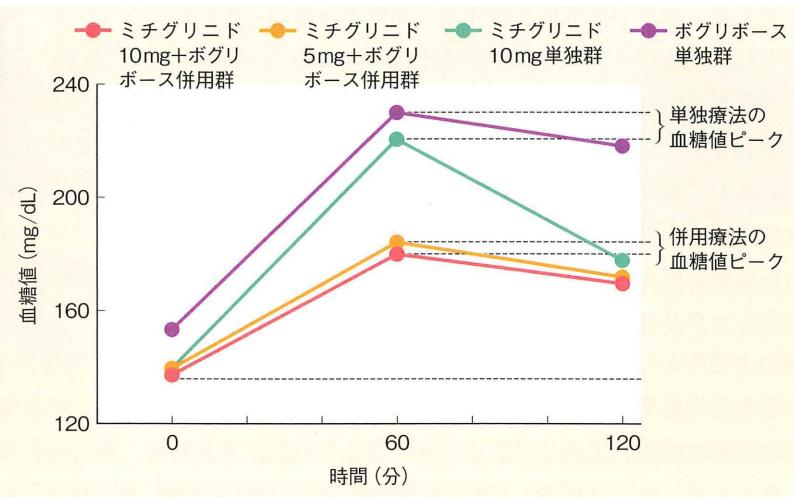
- ②に現在日本で使用できるグリニド薬3剤の特徴をまとめた。
- 最近になって使用可能になったレバグリニドは、血中半減期はナテグリニド、ミチグリニドと大きく差がないものの、インスリン分泌は長く続き、作用時間は4~6時間と考えられている。SURとの結合様式、結合力の差からこの作用時間の差が生まれていると推測される。
- レバグリニドとナテグリニドを直接比較した臨床試験が、海外¹⁾および国内の開発段階のもので報告されている。HbA1cの低下率はレバグリニド群がより大きかった。ただし、引き換えに低血糖の発現率もレバグリニドで高く、作用時間が長いレバグリニドの特性を反映しているものと考えられる。
- レバグリニドは主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害患者に使用する際には使用量を減ずるなど慎重投与が必要である。また腎機能障害患者の場合、血中濃度が上昇することから、この場合にも薬剤量を減ずる慎重投与が必要である。
- ナテグリニドは肝臓と腎臓で代謝される。臨床使用の経験より、腎機能低下症例で低血糖が出やすいこと、末期腎不全患者から重篤な低血糖が

③ 日本で使用可能なグリニド薬の剤形

一般名	商品名	剤形		1回量 (mg)
ナテグリニド	ファステック [®]			90~120
		30 mg 錠	90 mg 錠	
ミチグリニド	グルファスト [®]			90~120
		30 mg 錠	90 mg 錠	
レバグリニド	シェアポスト [®]			10~20
		5 mg 錠	10 mg 錠	
レバグリニド	シェアポスト [®]			0.25~1.0
		0.25 mg 錠	0.5 mg 錠	

報告されたことから、腎機能低下症例には1回量を減ずるなど慎重投与が必要である。透析を必要とするような末期腎不全患者への投与は禁忌とされている。

- ミチグリニドも肝臓と腎臓で代謝される。慢性腎不全患者や肝機能不全のある患者の場合、ミチグリニドの代謝遅延や未変化体の消失時間が延長することから、薬剤量を減ずるなど慎重投与が必要である。
- 現在使用可能な剤形見本を③に示す。
- ナテグリニドの用量調節は30 mg錠を1錠ないし、2錠、そして90 mg錠、90 mg錠に加えて30 mg錠と、30 mg刻みで行う。通常の使用では90 mg錠1錠を1回量とし、効果不十分の際には30 mg錠を追加して、1回120 mgとすることもできる。割線がないため、ナテグリニドを分割することはできない。
- ナテグリニドは、前述のように高度の腎機能不全患者には投与禁忌であるが、肝機能障害患者、腎機能障害患者では30 mg 1錠、ないし2錠を慎重に投与し、低血糖に注意する。
- ミチグリニドの用量調節は、5 mg錠で処方するか、10 mg錠を分割することにより、5 mg刻みで1回最大20 mgである。通常の使用では1回10 mgである。
- 肝機能障害患者、腎機能障害患者では、ミチグリニドの量は通常使用量より減じて1回5 mgが推奨される。
- レバグリニドも同様に0.25 mg錠で処方するか、0.5 mg錠を分割するなどして0.25 mg単位で変更可能である。通常は1回量0.25 mgで開始し、効果に応じて0.25 mgないし0.5 mgで維持する。最大1回1.0 mg



④ 食後血糖測定値の推移

(加来浩平ほか. α -グルコシダーゼ阻害剤ボグリボース治療で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に対する速効性・短時間作用型インスリン分泌促進剤ミチグリニドの併用効果—第II/III相二重盲検比較試験. Jpn Pharmacol Ther 2007; 35 (Suppl 1) : 5051-72より)

まで增量可能である。

- 先にも述べたが、レパグリニドは主に肝代謝されるので、肝機能障害患者には0.25 mgを分割し、0.125 mgを1回量とする。
- グリニド薬は、3剤ともに服用からの効果発現がすみやかであるので、食直前15分以内の服用が推奨される。食事30分前に服用した場合には低血糖が発現することがある。食後の服用では、作用機序や薬効動態から考えて最大効果が得られないで推奨されない。

● グリニド薬と他の糖尿病治療薬との併用

- ②に現在、保険診療上認められる併用薬を列記する。
- 3剤ともに食後血糖の改善効果が期待されることから、 α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)との併用が承認されている。日本で用いることのできる α -GIは、血糖降下パターンには薬剤間の差はあるものの、共通して食後1時間値を低下させる作用がある。対してグリニド薬は食後2時間値を有意に低下させる血糖降下パターンを取ることが多く(④)、両者の併用療法は食後高血糖の改善にはより有効と考えられる。
- ナテグリニドとミチグリニドはチアゾリジン薬との併用が承認されている。作用機序から、グリニド薬のインスリン分泌作用と、チアゾリジン薬のインスリン抵抗性改善作用という2型糖尿病の病態に対処する組み合わせである。
- 使用歴の長いナテグリニドはビグアナイド薬との併用が承認されている。こちらもナテグリニドによるインスリン分泌作用と、ビグアナイド薬に

よるインスリン抵抗性改善作用を期待できる組み合わせである。

- グリニド薬のあいだで保険診療上認められる併用薬に違いがあるのは、承認申請のための臨床試験の有無による。そのため、臨床試験の成績を総合すると、理論上はグリニド薬と、ビグアナイド薬ないしチアゾリジン薬との組み合わせは良好な組み合わせである。
- 作用機序の部分でも述べたが、グリニド薬はSURに作用してインスリン分泌を促す。作用機序がほぼ同じであること、併用時の低血糖の懸念から、グリニド薬とSU薬は併用すべきではない。
- 論文報告がないものの、インクレチン関連薬（DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬）とグリニド薬との併用は、SU薬とインクレチン関連薬の併用時の注意に準じて扱うべきと考えられる。すなわち、両者の組み合わせで、特に高齢者、腎機能障害が存在する患者への、SU薬の高用量使用時に重症低血糖がみられた。そのため、保険診療上認められる組み合わせではないが、インクレチン関連薬と併用する場合、グリニド薬も標準量（ナategリニド1回90mg、ミチグリニド1回10mg、レパグリニド0.5mg）を上回る量を用いているときには1回量を減ずることが安全であると考えられる。
- インスリンとの併用も、保険診療上は認められていない。しかしながら、使用経験や少數ながら海外臨床試験²⁾からは、インスリン療法との併用が有効な場合があると考えられる。
- インスリンとの併用を考慮する場合、作用パターンを考慮に入れると、持効型1日1回療法と併用する、あるいは混合製剤1日1回ないし2回と併用することが考えられる。混合製剤と併用する場合、たとえば朝食前・夕食前の2回注射を行っている場合、昼食前にグリニド薬を開始するなど、まずはインスリンを注射していない時間帯に開始するのが低血糖を回避するのには安全であると考えられる。

(大杉 満)

●文献

- 1) Rosenstock J, et al; Repaglinide Versus Nateglinide Comparison Study Group. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: A randomized, multicenter study. Diabetes Care 2004; 27 (6): 1265-70.
- 2) Lund SS, et al. Combining insulin with metformin or an insulin secretagogue in non-obese patients with type 2 diabetes: 12 month, randomised, double blind trial. BMJ 2009; 339: b4324.
- 3) スターシス[®]錠インタビューフォーム2009年6月(改訂第18版)、ファステック[®]錠インタビューフォーム2010年9月(改訂12版)。
- 4) グルファスト[®]錠インタビューフォーム2010年11月改訂(改訂第5版)。
- 5) シュアポスト[®]錠インタビューフォーム2011年5月(改訂第2版)。