

米国におけるインクレチン薬発売開始後の2型糖尿病治療薬の使用動向調査

執筆担当：本田 一春（公立昭和病院薬剤部）

トピックス担当：亀井 敬泰（神戸学院大学薬学部）

インクレチン関連薬が臨床で使用されるようになり、糖尿病治療薬の選択肢は拡大した。それに伴い、医師による薬剤の処方傾向も変わり、2型糖尿病に対する薬物治療は大きく変化したものと予想される。米国で2006年8月に初めて、インクレチン関連薬としてDPP-4阻害薬であるシタグリプチン（商品名：ジャヌビア・グラクティブ）の販売が開始され、それに続き日本国内でも2009年12月より同薬剤が発売された。DPP-4阻害薬の登場と時を同じくして、2006年にはADA（米国糖尿病学会）とEASD（欧州糖尿病学会）から共同で、「メトホルミンを第一選択薬とし、血糖管理目標をHbA1c 7%とし到達しなければ、持続型インスリン等を追加する」とした2型糖尿病治療に関する指針が発表された（2012年に一部改正）¹⁾。加えて、2003年に発売されたインスリングルルギン（ランタス）等の持効型インスリンアナログも着実に使用実績を増やしてきた。このように約10年間、新たな作用機構を有する薬剤が導入されるとともに、副作用情報を含めた各薬剤の有効性が幅広く議論される等、糖尿病の薬物治療は大きな変革期にあったといえる。このような背景のもと、最近、エール大学医学部のLipskaらにより、糖尿病治療薬の使用傾向やそれに関連した血糖コントロールや重症低血糖発現率が上記の要因を受けてどのように変遷してきたかが調査された。その成果が2017年のDiabetes Care誌に掲載されたので、本トピックで紹介させていただく²⁾。

本研究で著者らは、米国の民間保険加入者およびメディケア・アドバンテージを対象とする1億人以上の大規模レセプトデータベースあるOptum Labs Data Warehouse (OLDW) を活用し、病院および薬局のレセプトデータの中の2006年から2013年間の18歳以上の2型糖尿病患者166万例を調査した。まず、調査対象となった8年間の各薬剤の使用率（対象患者数に対して使用された述べ患者数の割合）は、表1の通りであった。全体として8年間で、DPP-4阻害剤およびインスリンアナログの使用率が増加したのに対して、副作用の発生が懸念されるSU剤やチアゾリジン薬の使用率は減少していた。また、この期間の患者全体で見ると、2006年にHbA1c値7%未満にコントロールできていた患者の割合が56.4%であったのに対し、2013年には54.2%へとわずかに低下した。加えて、HbA1c 9%以上の血糖コントロール不良の患者割合は2006年の9.9%から2013年には12.2%に増加していた。さらに、入院等で経過観察が必要な重度低血糖の発生割合は、2006年の年間100人あたり1.32例と比べて、2013年では1.3例と同等ではあったものの、その間の8年間でわずかに増加傾向が認められており、全体を通して低血糖頻度を回避できているとは言い難かった。重度の低血糖は、認知機能を低下させるとともに、心血管イベントのリスクを高めることも示唆されている³⁾。そのため、低血糖を回避しながら、HbA1c値を7.0%以下に維持することのできる薬剤を選択することが重要である。しかし、薬剤費の高いDPP-4阻害剤やインスリンアナログの使用は糖尿病の治療費の高騰につながることも懸念される。実際に別の研究に目を向けてみると、1997年から2012年にかけてインスリングルルギンとDPP-4阻害薬の使用増加により、薬剤費が61%も高騰したとの調査結果が得られており、経済面での問題を提起している⁴⁾。これらの結果を総合すると、DPP-4阻害剤やインスリンアナログが確実に販売シェアを伸ばしてきたものの、著者らはそれにより糖尿病の治療効果が改善したかどうかは懐疑的であると考察している。ADAやEASDの推奨するメトホルミンの使用率が今後高まっていく可能性もあると考えられる。

本調査終了後の2014年には、新たな作用機構を有するナトリウムグルコーストランスポーター (SGLT)2阻害剤が発売された。また、1日1回投与の持効性を可能にしたインスリンデグルデク（トレシーバ）や、デグルデクとアスパルトを配合したインスリン製剤（ライゾデグ）も糖尿病治療薬のラインナップに加えられた。これらはいずれも本調査以降の発売であるので、その後の各薬剤の使用動向がさらに変動していくものと予想

される。今後も最新の薬剤使用動向と有効性・安全性の調査を継続することにより、さらなる糖尿病薬物治療の向上につながることを期待したい。

表 1 2006 年と 2013 年の各薬剤の使用率変化

	2006 年	2013 年	変動
メトホルミン	47.6%	53.5%	増加 (変化なし)
DPP-4 阻害薬	0.5%	14.9%	増加
GLP-1 作動薬	3.3%	5.5%	増加
インスリンアナログ	17.1%	23.0%	増加
SU 剤	38.8	30.8%	減少
チアゾリジン薬	28.5	5.6%	減少
α -グルコシダーゼ阻害剤	2.9%	2.2%	変化なし

参考文献

- 1) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B., Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006, 29(8):1963-72.
- 2) Lipska KJ, Yao X, Herrin J, McCoy RG, Ross JS, Steinman MA, Inzucchi SE, Gill TM, Krumholz HM, Shah ND., Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006-2013. *Diabetes Care*. 2017, 40(4):468-475.
- 3) Heller SR, Bergenstal RM, White WB, Kupfer S, Bakris GL, Cushman WC, Mehta CR, Nissen SE, Wilson CA, Zannad F, Liu Y, Gourlie NM, Cannon CP; EXAMINE Investigators., Relationship of glycated haemoglobin and reported hypoglycaemia to cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome events: The EXAMINE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017, 19(5):664-671.
- 4) Turner LW, Nartey D, Stafford RS, Singh S, Alexander GC, Ambulatory treatment of type 2 diabetes in the U.S 1997-2012, *Diabetes Care*. 2014, 37(4):985-92.