Prog.Med.
34：2221～2228, 2014

原　著

2型糖尿病患者におけるシタグリプチン(ジャヌビア®)およびビルダグリプチン(エクア®)からリナグリプチン(トラゼンタ®)への切り替えの有効性

Miyata Yuki 宮田　由紀　Takegoshi Sou 竹越　聡　Ogata Nobuyuki 小片　展之　Saito Takehiro 斉藤　丈洋*

要　約

当院に外来通院中でシタグリプチンおよびビルダグリプチンを投与され，安定状態にある2型糖尿病患者を対象にリナグリプチンへ切り替えた有効性を検討した．シタグリプチン(平均57.4 mg/日)からリナグリプチン5 mg/日に切り替えた119例では，HbA1cは有意に低下したが，体重については有意な変化は認められず，ビルダグリプチン(平均95.7 mg/日)から切り替えた69例では，HbA1cに有意な変化は認められなかったが，体重については有意に低下した．切り替え前後において両群での腎機能，血清脂質には有意な変化は認められなかった．この結果から，リナグリプチン5 mg/日の血糖降下作用はシタグリプチン50 mg/日よりも優れており，ビルダグリプチン100 mg/日と同等であり，体重への影響についてはシタグリプチン50 mg/日と同等であり，ビルダグリプチン100 mg/日より有効であった．

緒　言

食事摂取の刺激により主に十二指腸および空腸に存在する腸内分泌細胞（enteroendocrine cells)の一種であるK細胞からGIP(glucose-dependent insulinotropic polypeptide)，同様に主に回腸および大腸に存在する腸内分泌細胞であるL細胞からGLP-1(glucagon-like-peptide 1)が分泌され，これらインクレチンが膵臓に作用することによって生体内の血糖を調節している．インクレチンであるGIPおよびGLP-1は通常DPP-4(dipeptidyl peptidase-4)により速やかに分解され，ただちに失活してしまう．新しく開発されたDPP-4阻害薬は分解酵素であるDPP-4を選択的に阻害することによりGIPおよびGLP-1の血中濃度を高め，膵臓に作用して血糖依存性のインスリン分泌促進およびグルカゴン分泌抑制により血糖を低下させる[1]．DPP-4阻害薬は血糖依存性のインスリン分泌促進作用であるため，実臨床において単独では低血糖を起こすことが少ないという大きなメリットがある．

DPP-4阻害薬は2009年12月に国内ではシタグリプチン(ジャヌビア®/グラクティブ®)が上市され，その確実な血糖降下作用，体重増加および低血糖などの副作用が少ないことから，現在までに経口血糖降下薬の約60%を占めるまでになっている．その後，2010年4月にビルダグリプチン(エクア®)，同年6月にアログリプチン(ネシーナ®)，それに引き続き2011年9月に国内第4番目のDPP-4阻害薬としてリナグリプチン(トラゼンタ®)が上市された．

初期のDPP-4阻害薬はDPP-4を基として創薬されているため，類縁酵素であるDPP-8やDPP-9にも似た構造になり，DPP-4のみに選択性を高めるのは困難であった．しかし，リナグリプチンはDPP-4を基とせず，50万もの膨大な化合物ライブラリーの中から全く新しいキサンチン骨格を有する化合物として創薬され，さらにDPP-4活性をより強力に阻害するように構造を最

*医療法人社団明芳会 イムス記念病院糖尿病・腎不全・透析センター

適化させたDPP-4阻害薬となっている[2]．その結果，リナグリプチンはDPP-8やDPP-9などの類縁酵素にはほとんど影響を与えず，DPP-4に対する選択性が非常に高いという特徴がある[3,4]．

DPP-4阻害薬は糖尿病治療薬の中でもその使い勝手の良さから，糖尿病専門医のみならず一般内科医にも広く処方されている．しかし，その一方，わが国では各社から現在7種類ものDPP-4阻害薬が発売されており，さらに薬価も比較的高価なことから病院内および院外に多種類のDPP-4阻害薬を在庫として置くことは経営上負担となっている．さらに，多くのDPP-4阻害薬が腎機能障害での適応を拡大したため，薬剤によっては複数の剤型を準備しなくてはならなくなった．そのため，より安全性および有効性が高いDPP-4阻害薬を負担軽減のためにも絞り込むことが望まれている．また，先行して行った当院に外来通院している2型糖尿病患者の腎機能の評価では，eGFRの平均が66.1±26.8 mL/min/1.73m^2(Mean±SD)と予想以上に低下していた．DPP-4阻害薬を投与されている患者の多くがシタグリプチン50 mg/日およびビルダグルプチン100 mg/日であったため，腎機能低下に対して適切に減量ができておらず，過量投与になっていることが懸念された．そのため，患者の薬剤に対する安全性を考慮し，腎機能低下でも減量することなく投与が可能であるリナグリプチンへシタグリプチンおよびビルダグリプチンから切り替えを行い，このことによる有効性および安全性について検討した．

対象と方法

当院に外来通院している2型糖尿病患者を対象とし，患者の同意を得てからシタグリプチンおよびビルダグリプチンからリナグリプチンへの切り替えを行った．登録した患者から除外基準(透析患者，アドヒアランス不良群，HbA1c 10%以上の血糖コントロール不良群など)に従い，最終的にはシタグリプチンからの切り替えは119例(以下，S群)，ビルダグリプチンからの切り替えは69例(以下，V群)となった．評価項目はHbA1c，eGFR，体重，BMI，血清脂質(TG，LDL-CおよびHDL-C)とし，切り替え時(0カ月)，3カ月，6カ月後について解析を行った．DPP-4阻害薬以外の併用している糖尿病治療薬については原則用量を変更しないで6カ月間治療を継続した．

統計処理はソフトウエアとしてSPSS Statistics22を使用し，統計学的有意差はpaired t-testを用いて検定し，$p<0.05$で有意差があると判定した．

結　果

当院に外来通院している2型糖尿病患者のeGFRは66.1±26.8 mL/min/1.73m^2(Mean±SD)，eGFR<60 mL/min/1.73m^{2}である慢性腎臓病(CKD：chronic kidney disease)の割合は35.2%，eGFR<30 mL/min/1.73m^{2}の慢性腎不全(CRF：chronic renal failure)の割合は12.8%であり，糖尿病患者は潜在的に腎機能低下を認めることが明らかとなった(**図1A**)．年齢別では40歳代からCKDを認め，60歳代でその割合は31.8%，70歳代で49.4%，80歳以上61.7%であり，70歳以上では約半数以上で糖尿病にCKDを合併していた(**図1B**)．男女別で男性はeGFR 64.1±23.5 mL/min/1.73m^2，女性はeGFR 69.0±26.9 mL/min/1.73m^{2}であり，男性の方が腎機能低下を認める傾向がみられた(**図1C，D**)．

S群とV群の患者背景について**表1**に示す．それぞれ，年齢は65.1±10.9歳および64.1±10.6歳(Mean±SD)，男性の比率は63.0%および60.9%，高齢者の比率は57.1%および55.1%であり，両群間に有意な差を認めなかった．併存疾患の保有率は両群ともに高血圧が最も高く(61.3%および66.7%)，次いで脂質異常症(59.7%および49.3%)などであった．

併用している糖尿病治療薬およびその他の薬剤を**表2**に示す．DPP-4阻害薬と併用している糖尿病治療薬はSU薬が最も多く，次いでビグアナイド薬，α-グルコシダーゼ阻害薬，インスリン製剤などであった．高血圧治療薬としては両群ともARBが最も多く，次いでCa拮抗薬，ACE阻害薬などであった．脂質異常症治療薬としては，そのほとんどがスタチンであった．

リナグリプチンへの切り替え前のシタグリプチンの平均投与量は57.4±19.1 mg/日(Mean±SD)で，ビルダグリプチンは95.7±14.2 mg/日であった(**表3**)．シタグリプチンはおよそ50 mg/日，ビルダグリプチンはおよそ100 mg/日であり，両者ともほぼ標準的な投与量であった．

HbA1cはS群ではベースラインの7.36±0.08%(Mean±SE)から3カ月後には7.19±0.07%($p=0.001$)，6カ月後には7.22±0.08%($p=0.012$)と有意に低下したが，V群ではベースラインの7.35±0.12%から3カ月後には7.39±0.13%($p=0.472$)，6カ月後には7.34±0.10%($p=0.843$)と推移し有意な変化は認められな

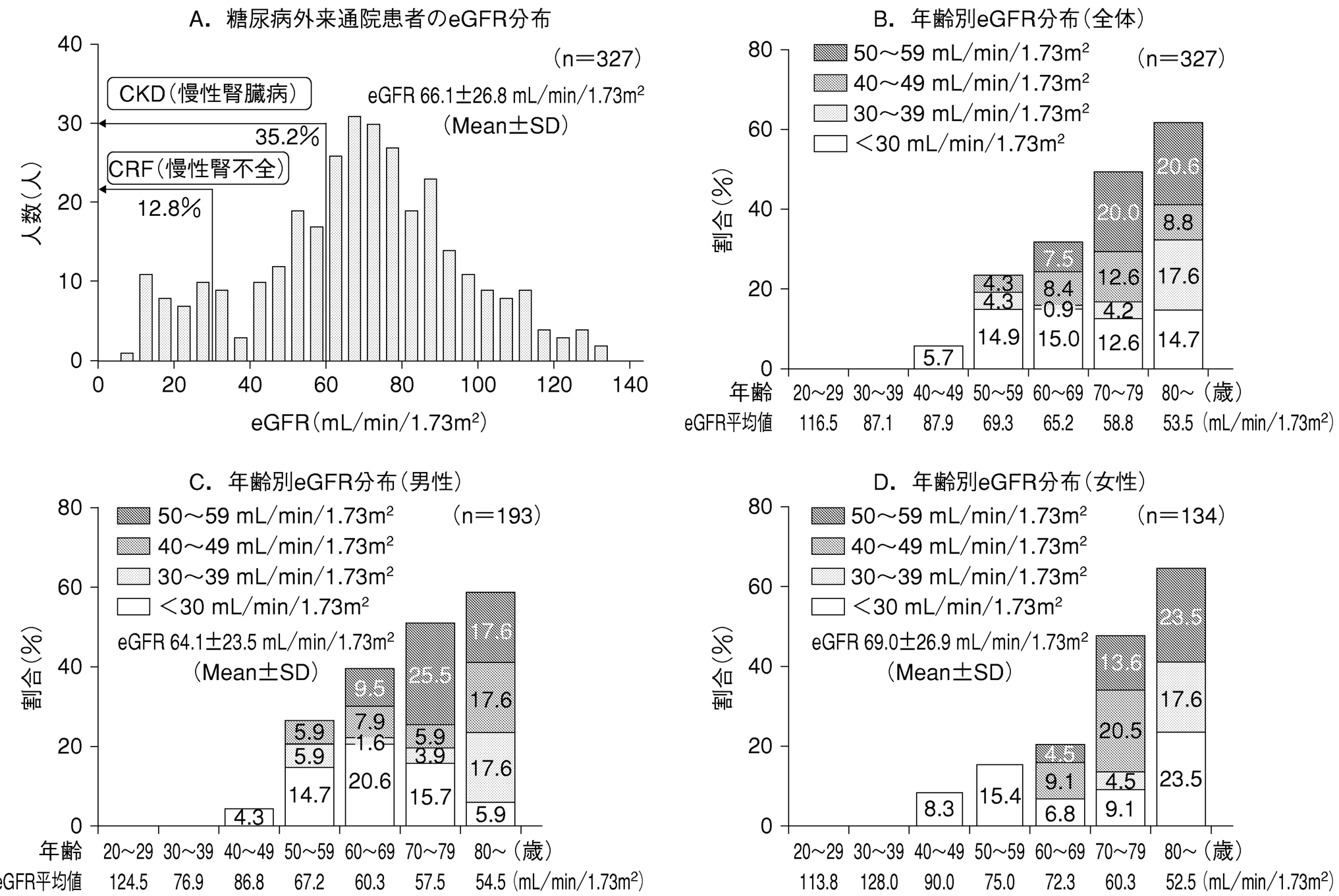

図１　糖尿病外来通院患者のeGFR分布（全体，年齢別，男性年齢別，女性年齢別）

表１　患者背景

	シタグリプチン群（119例）	ビルダグリプチン群（69例）
年齢	65.1±10.9歳	64.1±10.6歳
男性	75例（63.0%）	42例（60.9%）
高齢者（65歳以上）	68例（57.1%）	38例（55.1%）
高血圧	73例（61.3%）	46例（66.7%）
脂質異常症	71例（59.7%）	34例（49.3%）
高尿酸血症	8 例（6.7%）	10例（14.5%）
脳梗塞	9 例（7.6%）	0 例（0.0%）
虚血性心疾患	17例（14.3%）	2 例（2.9%）
糖尿病性腎症	21例（17.6%）	11例（15.9%）
糖尿病性網膜症	21例（17.6%）	11例（15.9%）

Mean±SD.

かった（**図２A**）．

体重はS群ではベースラインの67.2±1.38 kg（Mean±SE）から３カ月後には67.0±1.38 kg（p＝0.245），６カ月後には67.0±1.36 kg（p＝0.223）と推移し有意な変化は認められなかったが，V群ではベースラインの70.9±2.25 kgから３カ月後には69.9±2.21 kg（p＜0.001），６カ月後には69.9±2.19 kg（p＝0.001）と有意に低下した（**図２B**）．

体重について，S群およびV群でベースラインで有意な差を認めたため，BMIについても検討した．BMIはS群ではベースラインの25.8±0.43 kg/m²（Mean±SE）から３カ月後は25.8±0.44 kg/m²（p＝0.443），６カ月後に25.8±0.43 kg/m²（p＝0.404）と推移し有意な変化は認められなかったが，V群ではベースラインの26.8±0.75 kg/m²から３カ月後に26.4±0.73 kg/m²（p＜0.001），６カ月後に26.4±0.71 kg/m²（p＝0.006）と有意に低下した（**図２C**）．

eGFRはS群ではベースラインの69.9±2.04 mL/min/1.73m²（Mean±SE）から３カ月後には70.3±2.07 mL/min/1.73m²（p＝0.679），６カ月後には70.1±2.05 mL/

表2　併用している糖尿病治療薬およびその他の薬剤

	シタグリプチン群(119例)	ビルダグリプチン群(69例)
糖尿病治療薬(重複あり)		
SU薬	60例(50.4%)	45例(65.2%)
ビグアナイド薬	41例(34.5%)	22例(31.9%)
α-グルコシダーゼ阻害薬	14例(11.8%)	10例(14.5%)
インスリン製剤	21例(17.6%)	1例(1.4%)
チアゾリジン薬	9例(7.6%)	4例(5.8%)
速効型インスリン分泌促進薬	1例(0.8%)	4例(5.8%)
なし	23例(19.3%)	11例(15.9%)
高血圧治療薬(重複あり)	68例(57.1%)	45例(65.2%)
ARB	58例(48.7%)	42例(60.9%)
Ca拮抗薬	39例(32.8%)	24例(34.8%)
ACE阻害薬	6例(5.0%)	8例(11.6%)
α遮断薬	1例(0.8%)	0例(0.0%)
β遮断薬	2例(1.7%)	0例(0.0%)
αβ遮断薬	3例(2.5%)	1例(1.4%)
利尿薬	4例(3.4%)	6例(8.7%)
脂質異常症治療薬(重複あり)	69例(58.0%)	34例(49.3%)
スタチン	64例(53.8%)	31例(44.9%)
フィブラート	3例(2.5%)	3例(4.3%)
小腸コレステロールトランスポーター阻害薬	3例(2.5%)	1例(1.4%)
高尿酸血症治療薬	7例(5.9%)	10例(14.5%)
抗血小板薬	41例(34.5%)	19例(27.5%)
抗凝固薬	2例(1.7%)	1例(1.4%)

表3　切り替え前のDPP-4阻害薬の投与量

	シタグリプチン群(119例)	ビルダグリプチン群(69例)
平均投与量	57.4±19.1 mg/日	95.7±14.2 mg/日
25 mg	3例(2.5%)	—
50 mg	97例(81.5%)	6例(8.7%)
100 mg	19例(16.0%)	63例(91.3%)

Mean±SD.

min/1.73m^2 (p＝0.880)，V群ではベースラインの74.3±2.65 mL/min/1.73m^{2}から3カ月後には73.5±2.44 mL/min/1.73m^2 (p＝0.591)，6カ月後には74.0±2.48 mL/min/1.73m^2 (p＝0.822)に変化したが両群ともに有意差は認められなかった(**図2D**)．

また，血清脂質(LDL-C，HDL-C，TG)についてはV群で切り替え3カ月後にHDL-Cが有意な低下を認めたが，6カ月後には有意差は認められなくなった．それ以外について有意差は認められなかった(**図3A～C**)．

S群，V群ともにリナグリプチンに切り替えてからの6カ月間に，臨床上問題となる有害事象，薬剤関連の有害事象は認められず，低血糖も発現しなかった．

考　察

今回，2型糖尿病患者を対象に腎機能低下に対する安全性を考慮して，シタグリプチンおよびビルダグリプチンからリナグリプチンへの切り替えの有効性および安全性について検討を行った．

今回の検討では糖尿病患者の腎機能は予想以上に低下しており，特に70歳を超えると約半数以上がCKDを合併していた．当院に外来通院している2型糖尿病患者でCKDは35.2%認めたが，Meyersらは344,770人の2型糖尿病患者においてGFR＜60 mL/minのCKDは121,395人(35.2%)存在していると報告しており，この結果は妥当であると判断した[5]．一般的に，高齢者は潜在的に腎機能低下を認めることが多く，腎負荷に対す

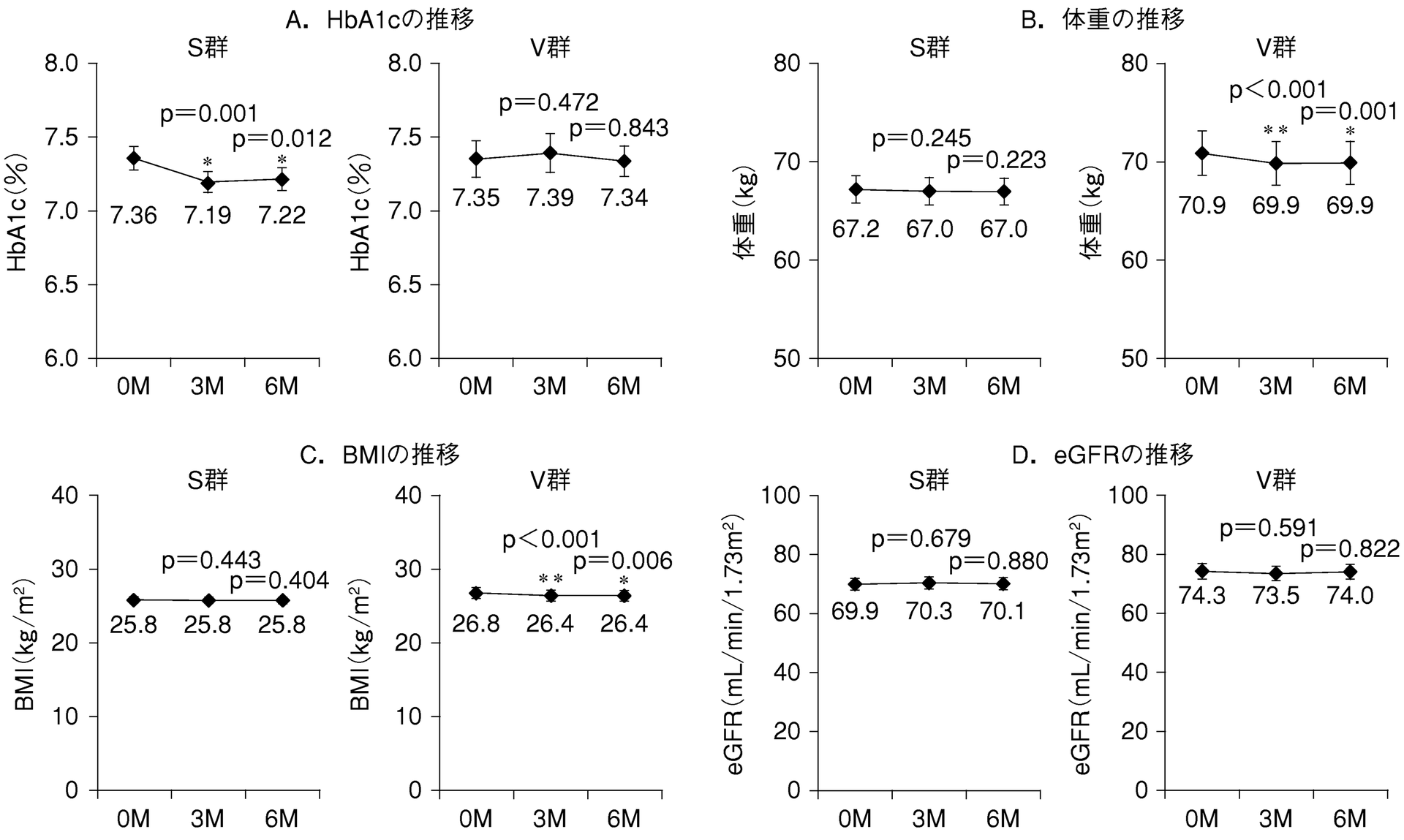

図 2　HbA1c，体重，BMI，eGFRの推移（Mean±SE, *p＜0.05, **p＜0.001）

S群：シタグリプチンからリナグリプチンへの切り替え群，V群：ビルダグリプチンからリナグリプチンへの切り替え群.

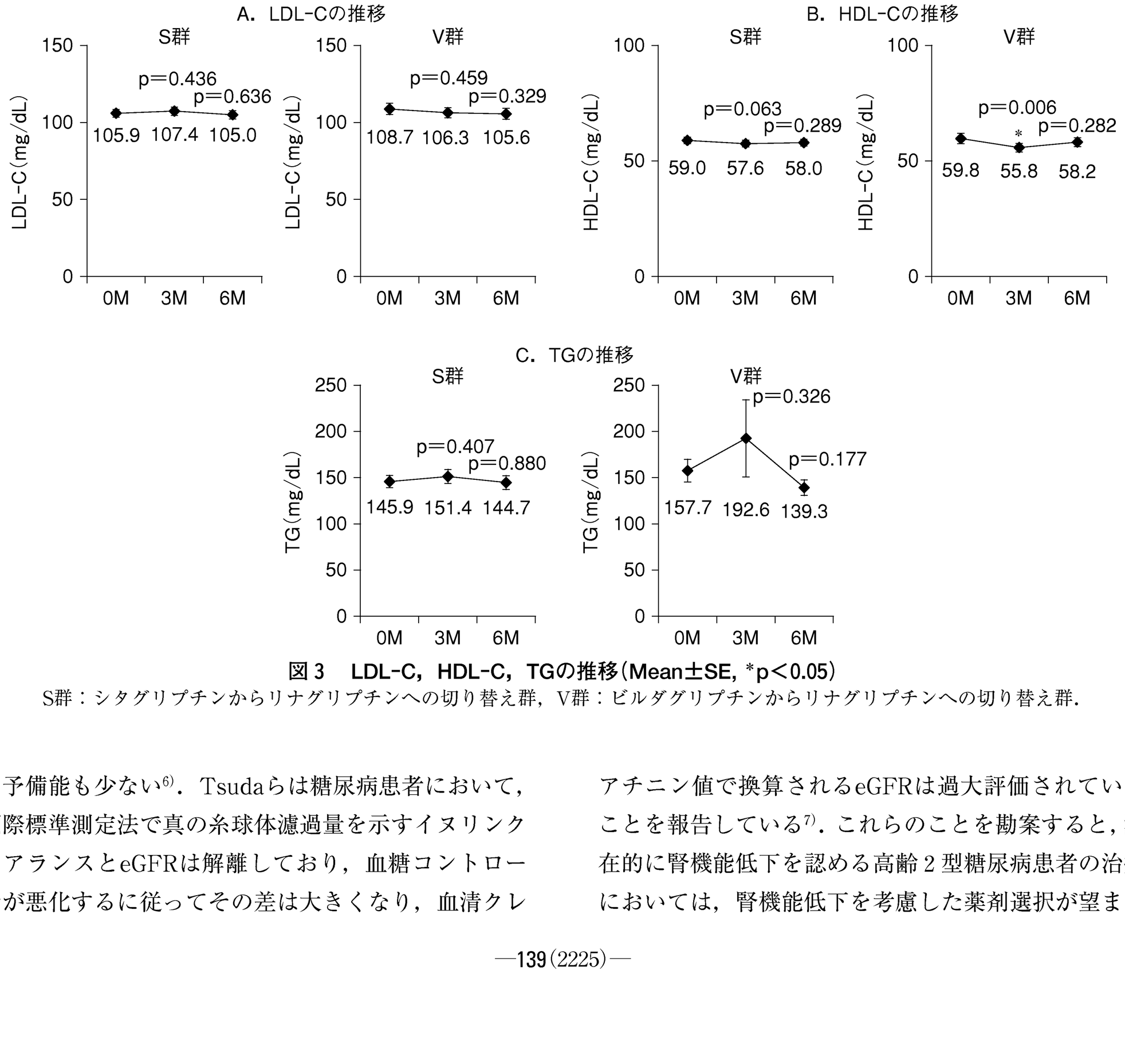

図 3　LDL-C，HDL-C，TGの推移（Mean±SE, *p＜0.05）

S群：シタグリプチンからリナグリプチンへの切り替え群，V群：ビルダグリプチンからリナグリプチンへの切り替え群.

る予備能も少ない[6]．Tsudaらは糖尿病患者において，国際標準測定法で真の糸球体濾過量を示すイヌリンクリアランスとeGFRは解離しており，血糖コントロールが悪化するに従ってその差は大きくなり，血清クレアチニン値で換算されるeGFRは過大評価されていることを報告している[7]．これらのことを勘案すると，潜在的に腎機能低下を認める高齢 2 型糖尿病患者の治療においては，腎機能低下を考慮した薬剤選択が望まし

いと考える．

現在発売されているDPP-4阻害薬の多くが腎排泄型であり，腎排泄型DPP-4阻害薬を腎機能低下を認める糖尿病患者に投与する際には薬剤の減量が必要である．腎機能低下に伴う薬剤の曝露量を血中薬物濃度-時間曲線下面積(AUC：area under the blood concentration-time)で検討すると，シタグリプチン(50 mg単回経口投与時)のAUCは正常腎機能を基準として，軽度腎機能障害(50 mL/min≦GFR＜80 mL/min)で1.61倍，中等度腎機能障害(30 mL/min≦GFR＜50 mL/min)で2.26倍，高度腎機能障害(GFR＜30 mL/min)で3.77倍，末期腎不全(透析)で4.50倍と著しく増加する．また，ビルダグリプチン(50 mg単回経口投与時)はそれぞれ，1.40倍，1.71倍，2.00倍(透析に関してはデータなし)，ビルダグリプチンの代謝産物(活性なし)はそれぞれ1.66倍，3.20倍，7.30倍(透析に関してはデータなし)，ビルダグリプチンの代謝産物(活性あり，代謝産物であるグルクロン抱合体はビルダグリプチンと同等の活性を有する)はそれぞれ1.35倍，2.69倍，7.25倍(透析に関してはデータなし)，サキサグリプチンは1.16倍，1.41倍，2.08倍(透析に関してはデータなし)，サキサグリプチンの代謝産物(活性あり，主要代謝産物はサキサグリプチンと同等の活性を有する)は1.67倍，2.92倍，4.47倍(透析に関してはデータなし)，アログリプチン(50 mg単回経口投与時)は1.7倍，2.1倍，3.2倍，3.8倍，アログリプチンの代謝産物(活性あり，N-メチル化代謝産物はアログリプチンと同等の活性を有する)はAUCのデータはない[8-13]．以上より，腎排泄型DPP-4阻害薬は軽度腎機能障害からACUの増加，つまり薬剤に対する曝露が非常に増加する．一方，リナグリプチン(5 mg単回経口投与時)はそれぞれ1.29倍，1.56倍，1.41倍，1.54倍と他のDPP-4阻害薬と比較して増加を認めない[8,14]．このことから，リナグリプチンは腎機能低下でも用量調節が必要ないとされている．Meyersらは中等度から高度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者において，シタグリプチンはわずか15%しか推奨された減量が行われておらず，85%が過量投与されていることを報告している[5]．今回の検討で，当院ではシタグリプチンは20.6%，ビルダグリプチンは14.5%が適切な減量が行われておらず過量投与されていた．このことは実臨床で適切な用量調節が難しいことを示唆している．

リナグリプチンは国内で発売されているDPP-4阻害薬7種類の中で唯一の胆汁排泄型選択的DPP-4阻害薬であり，腎排泄率は約5%と非常に低く，肝臓で代謝はほとんど受けずに未変化体のまま約80%が胆汁中に入り，糞便として排泄される．この特徴から，高度腎機能障害および高度肝機能障害でもリナグリプチンは減量の必要がなく投与することが可能となっている[15]．また，70歳以上で約8割が腎機能障害を認めるコントロール不良な高齢2型糖尿病患者において，リナグリプチンは安全に投与が可能であることが大規模臨床試験で示されている[16]．

また，DPP-4阻害薬については長期の安全性について懸念がある[17]．DPP-4は数多くの生体内の基質の活性化，不活化に関わっており，その基質は身体中の多くの臓器に影響を与える．代謝系システム(GLP-1およびGIPの不活化，PPARαの不活化，SREBP-1の活性化など)，免疫系システム(T細胞の活性化および増殖，免疫グロブリンの産生，サイトカインの調節，アポトーシス，IL-2およびIFN-γの産生など)，心血管系システム(SDF-1α，CXCR4，BNP，GLP-1，VIP，G-CSF，NPYなどの調節を通じて，内皮前駆細胞の増加，血管拡張，冠血流増加，心臓リモデリングなど)，関節リウマチ，細胞接着や癌など広範にDPP-4は関与している[18]．DPP-4阻害薬の曝露量が増加しても，インクレチンは血糖依存性にインスリン分泌を促進するため，低血糖などの副作用は来しにくいと推測される[19]．しかし，DPP-4はGIPおよびGLP-1だけではなく，数多くの基質の活性化，不活化に関与しているため，長期的な影響については現在予想ができない．特に免疫系において，DPP-4は白血球上でCD26として，T細胞，B細胞，NK細胞の免疫応答に深く関わっているため，今後も注意して副作用については経過を診ていく必要がある[17]．よって，長期的な影響を最小限に留めるために，腎機能低下を認めることが多い2型糖尿病患者には薬剤の曝露量を考慮した適切な薬剤の選択が必要である．

DPP-4阻害薬同士の臨床効果を比較したデータは非常に少ない．今回，予想以上に腎機能低下を認める2型糖尿病患者が多く，腎排泄型DPP-4阻害薬であるシタグリプチンおよびビルダグリプチンの適切な減量ができていなかったため，リナグリプチンへの切り替えの有効性および安全性について検討を行った．

今回の検討の結果から，シタグリプチンからの切り替えにおいては，リナグリプチンへ変更後にHbA1cは3カ月後および6カ月後まで有意な低下を認めた．Model-based meta-analysisによる間接的比較試験で，シタグリプチン100 mg/日とリナグリプチン5 mg/日

の投与24週後のHbA1cの低下はいずれも0.81％で同等な効果であることが報告されている[20]．今回の切り替え時の用量がシタグリプチン57.4±19.1 mg/日とリナグリプチン5 mg/日であり，リナグリプチン5 mg/日の方がHbA1cを有意に低下させたことは妥当な結果であると判断した．

一方，ビルダグリプチンからの切り替えにおいては，リナグリプチンへ変更後にHbA1cは有意な低下が認められなかった．しかし，体重に関しては変更後に有意な低下を認めた．仮に体重低下が季節性変動であれば，リナグリプチンはシタグリプチンに対しても体重低下が認められるはずであるが，実際にはシタグリプチンに対して体重低下は認めなかった．DPP-4阻害薬は体重に対してはneutral effectであるとされているため，ビルダグリプチンからリナグリプチンに切り替えて体重減少を認めたメカニズムについては明白ではなく，今後の症例の蓄積による検討が必要である．最近，動物実験ではあるがリナグリプチン投与により2.2％の体重減少を認め，さらに，特に体脂肪の減少が優位であったことが報告されている[21]．

また，リナグリプチンへ切り替えたことによる臨床上問題となる有害事象，薬剤関連の有害事象は認められず，低血糖も発現しなかったことはリナグリプチンの安全性が高いことの傍証になったと考える．

これらのことから，腎機能低下を認めることが多い2型糖尿病患者においてリナグリプチンは有効性が高く，安全に投与できるDPP-4阻害薬であると考えた．

結　　語

リナグリプチンは胆汁排泄型選択的DPP-4阻害薬であり，高度腎機能障害，高度肝機能障害，高齢者にも安全性および有効性が高く投与することが可能である．2型糖尿病患者は高齢になるに従って，潜在的に腎機能低下を認めることが多く，また腎排泄型DPP-4阻害薬は腎機能低下に従って適切に減量されていないことが懸念されている．今回の結果から，リナグリプチン5 mg/日はシタグリプチン50 mg/日よりも血糖降下作用が強く，ビルダグリプチン100 mg/日と同等であることが示された．また，体重への影響についてはシタグリプチン50 mg/日と同等であり，ビルダグリプチン100 mg/日より有意に減少を認めたが，このメカニズムについて明白ではないため，今後の症例の蓄積による検討が必要であると考えた．以上より総合的に判断して，数多くのDPP-4阻害薬の中から薬剤を選択する際に，腎機能低下でも減量の必要がなく，安全性および有効性に優れたリナグリプチンは第一選択薬になると考える．

COI

筆者の本論文に関して，特に開示すべきCOI（conflicts of interest）はない．

文　　献

1）Verspohl EJ：Novel therapeutics for type 2 diabetes：incretin hormone mimetics（glucagon-like peptide-1 receptor agonists）and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Pharmacol Ther　2009；**124**：113-138.
2）Grunberger G：Clinical utility of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. Postgrad Med　2013；**125**：79-90.
3）Eckhardt M, Langkopf E, Mark M, et al：8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3, 7-dihydropurine-2, 6-dione（BI 1356）, a highly potent, selective, long-acting, and orally bioavailable DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. J Med Chem　2007；**50**：6450-6453.
4）Doups J：Linagliptin：from bench to bedside. Drug Des Devel Ther　2014；**8**：431-446.
5）Meyers JL, Candrilli SD, Kovacs B：Type 2 diabetes mellitus and renal impairment in a large outpatient electronic medical records database：rates of diagnosis and antihyperglycemic medication dose adjustment. Postgrad Med　2011；**123**：133-143.
6）日本腎臓学会編：CKD診療ガイド2012，東京医学社，東京，p. 11；2012.
7）Tsuda A, Ishimura E, Ohno Y, et al：Poor glycemic control is a major factor in the overestimation of glomerular filtration rate in diabetic patients. Diabetes Care 2014；**37**：596-603.
8）Scheen AJ：Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol　2013；**9**：529-550.
9）MSD株式会社：ジャヌビア®錠　添付文書　2014年5月改訂（第17版）
10）ノバルティスファーマ株式会社：エクア®錠　添付文書　2013年11月改訂（第11版）
11）協和発酵キリン株式会社：オングリザ®錠　添付文書　2014年6月改訂
12）武田薬品工業株式会社：ネシーナ®錠　添付文書　2014年5月改訂（第11版）
13）日本糖尿病学会編：糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第6版，診断と治療社，東京，p. 385；2014.
14）日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社：トラゼンタ®錠　添付文書　2014年1月改訂（第6版）

15) Tradjenta (linagliptin) [prescribing information]. Ingelheim am Rhein, Germany；Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. (2013) Available from：http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase = renetnt&folderPath = /Prescribing + Information/PIs/Tradjenta/Tradjenta.pdf. Accessed July 23, 2013.
16) Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al：Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments：a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013；**382**：1413-1423
17) Stulc T, Sedo A：Inhibition of multifunctional dipeptidyl peptidase-Ⅳ：is there a risk of oncological and immunological adverse effects? Diabetes Res Clin Pract 2010；**88**：125-131.
18) Janardhan S, Sastry GN：Dipeptidyl peptidase Ⅳ inhibitors：a new paradigm in type 2 diabetes treatment. Curr Drug Targets 2014；**15**：600-621.
19) 西 勇一，藤本新平：DPP-4阻害薬，最近の話題1．血糖改善作用のメカニズム．糖尿病 2013；**56**：727-729.
20) Gross JL, Rogers J, Polhamus D, et al：A novel model-based meta-analysis to indirectly estimate the comparative efficacy of two medications：an example using DPP-4 inhibitors, sitagliptin and linagliptin, in treatment of type 2 diabetes mellitus. BMJ Open 2013 Mar 5；**3**：pii：e001844.
21) Hansen HH, Hansen G, Paulsen S, et al：The DPP-Ⅳ inhibitor linagliptin and GLP-1 induce synergistic effects on body weight loss and appetite suppression in the diet-induced obese rat. Eur J Pharmacol 2014；**741**：254-263.

Efficacy of Switching from Sitagliptin (Januvia®) or Vildagliptin (Equa®) to Linagliptin (Trazenta®) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

Yuki Miyata, Sou Takegoshi, Nobuyuki Ogata,
and Takehiro Saito*

*Center for Diabetes and CKD and Dialysis, IMS Memorial Hospital, Meihokai Medical Corporation

The aim of this study was to investigate the efficacy of switching from sitagliptin or vildagliptin to linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). This study included all outpatients with T2DM treated with sitagliptin or vildagliptin at the Diabetes Center. 188 stable patients were included for analysis on sitagliptin (mean dose 57.4 mg/day, n = 119) and vildagliptin (mean dose 95.7 mg/day, n = 69) respectively. The results indicate a statistically significant reduction in HbA1c in patients switched from sitagliptin to linagliptin (5 mg/day), but no significant change in weight. No significant change in HbA1c was observed in those who switched from vildagliptin to linagliptin (5 mg/day), but a significant reduction in weight was found. No significant changes in renal function and serum lipid levels were observed for patients in either treatment group compared to baseline. In conclusion, the blood glucose-lowering effect of linagliptin 5 mg/day is superior to sitagliptin 50 mg/day and comparable to vildagliptin 100 mg/day. Also, weight loss effect of linagliptin 5 mg/day is comparable to sitagliptin 50 mg/day and favorable compared to vildagliptin 100 mg/day.