

No. 35

## 経口糖尿病薬の使い方 症例検討⑨ シタグリプチンの使い方 その1

福井県糖尿病対策推進会議 幹事 番 度 行 弘

今回は昨年末に新しく発売された第1番目のDPP-4阻害薬シタグリプチン(ジャヌビア/グラクティブ®)の使い方に関する質問です。

Q. 66歳女性。農業。

3年前に健診で糖尿病、高血圧、脂肪肝を指摘され、近医にて下記投薬を受け、最近1年間のHbA1cは6%台であった。最近になり変形性腰椎症による疼痛および運動制限のため農作業を行う機会が減り、近医を受診した際、食後2時間血糖値258mg/dl、尿糖陽性、HbA1c 7.6%と血糖コントロールの悪化を認めた。身長154.5cm、体重60.0kg。GAD抗体陰性。尿ケトン体陰性。血清クレアチニン 0.8mg/dl。三大合併症はなし。心電図正常。

### 処方内容

- ① ノルバスク(5mg)® 1錠  
ミカルディス(80mg)® 1錠/朝
- ② ベイスン OD錠®(0.2mg) 3錠/毎食直前
- ③ アマリール(3mg)® 1錠/朝
- ④ メデット(250mg)® 2錠/朝、夕

さて本症例へ食事指導の強化を行うとともにシタグリプチンを投与する場合、適切な投与法は次のうちどれでしょうか？

- 1) シタグリプチン50mg 1日1回をそのまま追加投与
- 2) ベイスン OD錠®を中止し、シタグリプチン50mgの1日1回投与

- 3) アマリール(3mg)®を中止し、シタグリプチン50mgの1日1回投与
- 4) メデット(250mg)®を中止し、シタグリプチン50mgの1日1回投与
- 5) その他の投与方法

A. 食物による刺激で腸から分泌され、インスリン分泌を高める働きをもつ物質は intestine secretion insulin を短縮してインクレチン(incrutin)と総称され、現在では主に小腸上部のK細胞より分泌される glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) と主に小腸下部のL細胞より分泌される Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) の2つが主要なインクレチンと考えられています。DPP-4阻害薬はこれらのインクレチンを速やかに分解する酵素である dipeptidyl peptidase four (DPP-4) の活性を抑えることにより内因性インクレチンの活性を高め、単独投与では重篤な低血糖を起こすことなく食後を中心にバランスよく血糖値を改善する働きをもつ大変ユニークな新薬です。

さて添付文書上、本薬の「効能又は効果」、「用法及び用量」は下記となっています。

### 1. 効能又は効果

#### 2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- ① 食事療法、運動療法のみ
- ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニル

- ③ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
- ④ 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用

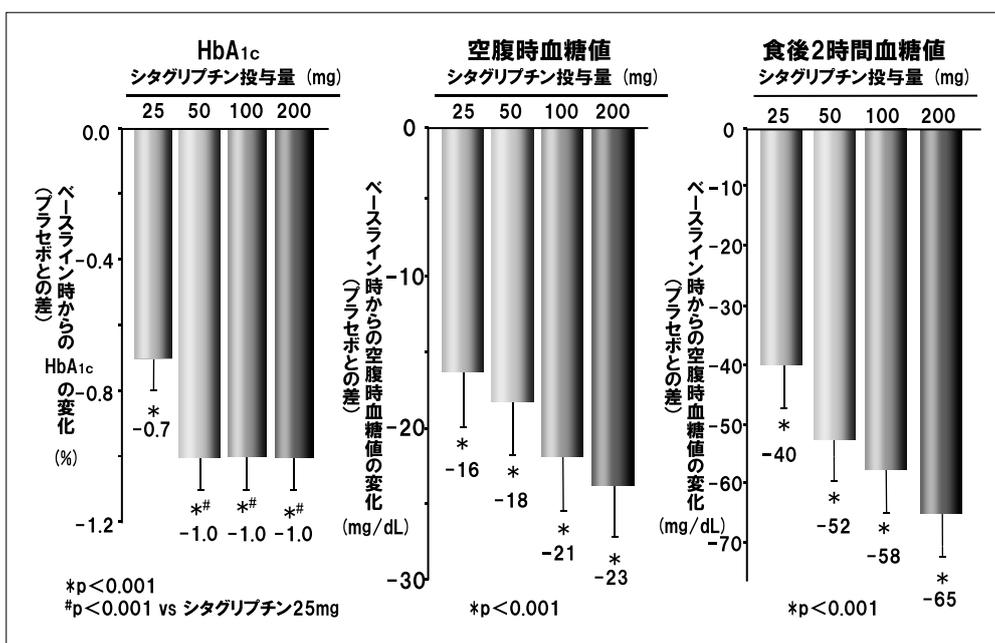
2. 用法及び用量

通常、成人にはシタグリプチンとして50mgを1日1回経口投与する。尚、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg 1日1回まで増量することができる。

まず通常用量が50mgを1日1回経口投与と定められた主な理由ですが、わが国の2型糖尿病患者368例(HbA1c  $\geq$ 6.5% かつ <10%)を対象としたプラシボ対象2重盲検比較試験において、投与12週時でプラシボ群と比較し、本薬50mg、100mg、200mg1日1回投与群はいずれも平均HbA1c 1.0%の低下を示し、50mg 1日1回投与で十分な血糖低下作用が確認されたという報告があります。さらに100mg投与群は50mg投与群に比し、空腹時血糖値と食後2時間血糖値の平均低下率がやや上回った(各々

21mg/dL vs 18mg/dL、58mg/dL vs 52mg/dL)という成績により最高用量は100mg 1日1回と定められています(文献1、図1)。この際、重篤な低血糖の発現や有意な体重増加はなく特に食後過血糖の改善効果に優れることが確認されています。また、併用投与に関しては、グリメピリド(アマリール<sup>®</sup>)、ピオグリタゾン(アクトス<sup>®</sup>)、メトホルミンとの3薬との併用投与試験(ベースラインのHbA1c  $\geq$ 6.5% かつ <10%)が行われ、本薬12週間の追加投与により平均HbA1c 0.7~0.8%の低下が観察されています(文献2~4)。一方、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬やインスリンとの併用に関しては第3相試験が共に現在進行中であり、速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)との併用試験は現時点では全く施行されていないという事情により、これらの3系統薬と本薬との併用は現時点では保険診療上認められていません。すなわち、これら3系統薬と本薬との併用が必ずしも医学的に無効であるというわけではなく、むしろ例えば $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬は炭水化物の小腸での消化吸収遅延作用により血中活性型イ

図1：シタグリプチン各投与量におけるHbA1c値、空腹時血糖値、食後2時間血糖値の変化量(平均値 $\pm$ SE)



ンクレチン濃度を増加させ、またインスリンとの併用は本薬のもつグルカゴン分泌異常是正効果により血糖低下のみならず血糖値の安定化をもたらしうる本薬の「よりよいパートナー」である可能性さえあります(文献5、6)。

一方、グリメピリド(アマリアル®)との併用投与試験(文献2)で、低血糖症の発現率は12週でプラシボ群0%(0/67例)、50mg投与群で2.8%(2/71例)(52週で5.3%)と後者で増加傾向を示し、さらに海外の報告では、両薬の併用により低血糖症の発現32.0%に認めることが報告されています(文献7)。そして昨年12月に本薬発売後、SU薬にシタグリプチンを追加投与後に重篤な低血糖による意識障害を起こす症例報告が続出しました。特にグリメピリド(アマリアル®)との併用例が多い(グリメピリドのSU薬としての国内シェアが70%程度ということが理由かもしれませんが)ことが特徴で、併用開始から僅か2~4日程度で重篤な低血糖(20~40mg/dl台)を来たしうということが特に注意すべき点です(表1)。この事実を受けて日本糖尿病学会では本年4月に医

療従事者向けに「インクレチンとSU薬の適正使用について」のrecommendation第1報を出し、その後6月11日に最新修正版を出しました。後者で示されたSU薬との併用に関する要点のみを抜粋しますと

< Recommendation >

- 1) 高齢者や軽度腎機能低下者にSU薬の使用は極めて慎重でなければならない。投与して効果が少ない場合、SU薬は安易に増量しない。(中略)
- 3) SU薬ベースで治療中の患者でシタグリプチン・ビルダグリプチンを追加投与する場合、SU薬は減量が望ましい。(中略)
 

特に高齢者(65歳以上)、軽度腎機能低下者(Cr 1.0mg/dl以上)、あるいは両者が併存する場合、シタグリプチン・ビルダグリプチン追加の際にSU薬の減量を必須とする。アマリアル2mg/日を超えて使用している患者は2mg/日以下に減じる。オイグルコン(ダオニール)1.25mg/日を超えて使用している患者は1.25mg/日以下に減じる。グリミクロン

表1：シタグリプチンとSU薬併用による低血糖症の症例内容

性別 年齢	薬剤 投与量	併用糖尿病薬	薬剤開始前 用量変更	開始後 発現日	発現前 血糖値 (mg/dL)	発現時 血糖値 (mg/dL)	発現時 症状	薬剤 処置	治療	転帰
女性 50歳代	50mg	グリメピリド (1mg 1日2回) メトホルミン塩酸塩 (250mg 1日3回)	—	2日目	120 (食後 4hr)	40 (食後)	冷汗 動悸	中止	糖の補給 および ブドウ糖静注	回復
女性 90歳代	50mg	グリメピリド (3mg 1日2回) ブホルミン塩酸塩 (50mg 1日3回)	ミグリトール 中止 (切替え)	2日目	230 ~ 300 (食後)	42	意識障害 (JCS:10)	中止	ブドウ糖静注	回復
女性 80歳代	50mg	グリメピリド (6mg 1日2回) ピオグリタゾン塩酸塩 (30mg 1日1回)	—	4日目	—	23	倦怠感 意識障害 (JCS:100)	中止	ブドウ糖持続 点滴	回復
女性 70歳代	50mg	グリメピリド (3mg 1日1回) ボグリボース (0.2mg 1日3回)	—	21日 目	374	24	意識障害 (JCS:200)	中止	ブドウ糖静注	回復
女性 80歳代	50mg	グリメピリド (4mg 1日1回) ボグリボース (0.3mg 1日2回)	—	17日 目	287	—	記載なし	中止	ブドウ糖投与	軽快
女性 60歳代	50mg	グリメピリド (6mg 1日1回) グリメピリド (1.5mg 1日1回) メトホルミン塩酸塩 (250mg 1日1回)	—	5日目	—	58	自覚症状 なし	中止 後 25mg 再開	ブドウ糖静注	回復

40mg/日を超えて使用している患者は40mg/日以下に減じる。シタグリプチン・ビルダグリプチン併用後、血糖コントロールが不十分な場合は、必要に応じてSU薬を増量し、低血糖の発現がみられればSU薬をさらに減量する。(後略)

以上の点をまとめますと、本例の場合、保険適応の点からベイスンOD錠<sup>®</sup>をまず中止し、上記 Recommendation に従ってアマリール<sup>®</sup>をさらに1～2mg程度に減量し、低血糖が起こらないことを確認した上で慎重に元の3mgへ戻すという手法が最も推奨される追加投与方法の選択肢と考えられます。

解答：5)

文献1：万有製薬社内資料（国内後期第Ⅱ相プラシボ対照二重盲検比較試験）

文献2：万有製薬社内資料（国内第Ⅲ相グリメピリド併用投与試験）

文献3：万有製薬社内資料（国内第Ⅲ相ピオグリタゾン併用投与試験）

文献4：万有製薬社内資料（国内第Ⅲ相メトホルミン併用投与試験）

文献5：Feruze Y et al: Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 281:752-763, 2001

文献6：Fonseca VA et al: Diabetologia 50:1148-1155, 2007

文献7：Nauck MA et al: Diabetes Obes Metab 9:194-205, 2007