

No.37

経口糖尿病薬の使い方 症例検討⑩ シタグリプチンの使い方 その2

福井県糖尿病対策推進会議 幹事 番 度 行 弘

今回は8月号に引き続きシタグリプチン(ジャヌビア/グラクティブ®)の使い方に関する質問です。

Q. 50歳代男性。会社役員。10年前に健診で糖尿病、高血圧、脂質異常症、心電図異常を指摘された。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。2カ月前より転勤に伴い単身赴任となり、外食の回数が増え体重が増加した。今回、近医を再診した際、食後3時間血糖値216mg/dl、尿糖陽性、HbA1c 7.2%と血糖コントロールの悪化を認めた。身長174.5cm、体重80.5kg、血圧146/88mmHg。GAD抗体陰性。尿ケトン体陰性。尿蛋白(+2)。血清クレアチニン 1.5mg/dl、18年前に胃癌手術(2/3切除)、3年前に急性心筋梗塞と心不全の既往あり。眼底:福田A2。胸部レントゲン:CTR=50% 肺うっ血なし。心電図:広範囲前壁梗塞(陳旧性)。

処方内容

①プレミメント錠® 1錠

バイアスピリン (100mg) 1錠
 ダイアート (30mg)® 1錠
 リピトール (10mg)® 1錠/朝
 ②アーチスト (2.5mg)® 2錠/朝、夕
 ③シグマート (5mg)® 3錠/毎食直前
 ④アマリール (1mg)® 3錠/2-0-1
 ⑤メルビン (250mg)® 2錠/朝、夕

さて本症例へ基本治療の強化を行うとともにシタグリプチン投与を行う場合、最も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の1日1回投与
- 2) シタグリプチン25mgの1日1回投与
- 3) アマリール®を中止し、シタグリプチン25mgの1日1回投与
- 4) アマリール®を減量し、シタグリプチン25mgの1日1回投与
- 5) その他の投与法

A. まず本症例が肥満(BMI 26.4)を伴った2型糖尿病患者であることは容易に推定できそう

表1: シタグリプチン<用法・用量に関連する使用上の注意>

本薬は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。

腎機能障害	クレアチンクレアランス(mL/分) 血清クレアチニン値(mg/dL)*	通常 投与量	最大 投与量
中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回

*: クレアチンクレアランスに概ね相当する値

です。

問題は①単純網膜症の合併より糖尿病腎症の関与が疑われる明らかな腎機能障害 (eGFR = 39.6 ml/min/1.73m² CKD ステージ3) の合併があること、②胃切除後であり、HbA1c も7.2%とさほど悪くないことより食前よりも食後過血糖が顕著である可能性が高いこと、③心筋梗塞と心不全の既往があり、心筋虚血を誘発しうる重篤な低血糖の発現には十分注意する必要があること、などです。

まず①の腎機能障害に関して、外国人の腎機能障害患者を対象に、シタグリプチン50mg 単回投与時の薬物動態を検討した試験において、中等度腎機能障害患者 (クレアチニンクレアランス: 30mL/分以上、50mL/分未満) では本薬の AUC (血中濃度曲線下面積) が約2.3倍上昇しました。本薬は主に腎臓から排泄されるため、腎機能が本薬の薬物動態に影響すること、及び日本人の健康成人における薬物動態は、外国人の薬物動態とよく類似していたことから、外国人の薬物動態データに基づき、本例のような中等度腎障害患者における本薬の通常投与量は「1日1回25mg、最大投与量50mg」すなわち腎機能正常患者の半分量と定められています (表1、文献1)。さらに重度腎機能障害患者及び血液透析を要する腎機能障害患者 (クレアチニンクレアランス: 30mL/分未満) では、本薬の AUC が各々約3.8倍及び4.5倍上昇することが報告されています。海外では日本人の2倍に相当する100mg が通常投与量となっており、このような高度の腎不全患者 (CKD ステージ4以上) でも、その4分の1量に相当する25.0mg からの投与が可能です。しかし残念ながら本邦では25mg 錠に割線は入っていないため通常量の4分の1量に相当する12.5mg 投与はできず、結論として重度腎機能障害患者及び血液透析を要する腎機能障害患者では安全性を考慮して本薬は「投与禁忌」となっています。因みに、本薬発売後に新しく発売された DPP-4阻害薬で

あるビルダグリプチン (エクア[®]) とアログリプチン (ネシーナ[®]) を含めた計3薬剤間における腎機能障害患者における薬物動態の比較を表2に示します。アログリプチンはシタグリプチンと同じく腎排泄性のため、腎機能障害患者では減量が必要ですが、シタグリプチンと異なり透析患者でも使用が可能です (クレアチニンクレアランス 30~50mL/min で12.5mg/日、30mL/min 未満で6.25mg/日)。一方、ビルダグリプチンは代謝が加水分解によるため、基本的に腎機能悪化に伴う血中濃度の有意な変動は認められず (表2)、慎重投与ながら透析患者でも用量の減量を行うことなく投与が可能です。

次に②③の病状により低血糖を出来る限り回避するという立場からすると、単独投与で重篤な低血糖を起こしうるインスリン分泌系薬であるアマリール[®] をまず減量或いは中止する必要があります。前号で述べた Recommendation でも勧告されているように、少なくともアマリールは現行の3mg から2mg 以下に減量することが必要です。では、仮にアマリール[®] 1日3mg 投与を全面的に中止して、本薬に切り替えたらどうなるか? No.28で提示しました過去の米国からの報告 (文献2) によりますと、アマリール1日1~8mg 投与によりプラシボ群に比し、1.5~2.0%近く HbA1c を低下させ

表2: 各種 DPP-4阻害薬の腎機能障害患者における薬物動態 (海外データ)
—正常腎機能患者に対する AUC (血中濃度曲線下面積)—

商品名	ジャヌビア グラクティブ	エクア	ネシーナ
一般名	シタグリプチン	ビルダグリプチン	アログリプチン
軽度腎機能障害	1.6倍	2.0倍	1.7倍
中等度腎機能障害	2.3倍	1.3倍	2.1倍
重度腎機能障害	3.8倍	2.3倍	3.2倍
末期腎不全・透析	4.5倍	1.4倍	3.8倍

ています(因みに米国でのアマリールの最高用量は8mgです)(図1、2)。これは、内因性インスリン分泌能の保持された2型糖尿病患者に対するスルホニル尿素薬の通常量投与は、平均HbA1cで確実に1.0%以上低下させるという我々臨床医の経験則にはほぼ合致しています。これに対し、前号でお示したように、シタグリプチン通常用量(50mg)がプラシボ群に比してHbA1cを低下させる力は高々1.0%前後に止まります。すなわち、アマリール® 3mgからシタグリプチン25mgへの全面切り替えは血糖コントロールを悪化させる可能性が極めて高いということになります。したがって、低血糖を回避しつつ、よりよい血糖コントロールを

期待するためには、アマリールの減量(1日1~2mg程度)+シタグリプチン25mg 1日1回投与がより賢明な投与方法と言えそうです。ただし、この場合も患者本人に低血糖指導を再度しっかり実施する必要があることは言うまでもありません。

解答: 4)

文献1: 医薬品インタビューフォーム シタグリプチンリン酸塩水和物錠 2009年12月改訂(改訂第2版) p 9

文献2: Goldberg RB et al: Diabetes Care 19: 849-856, 1996

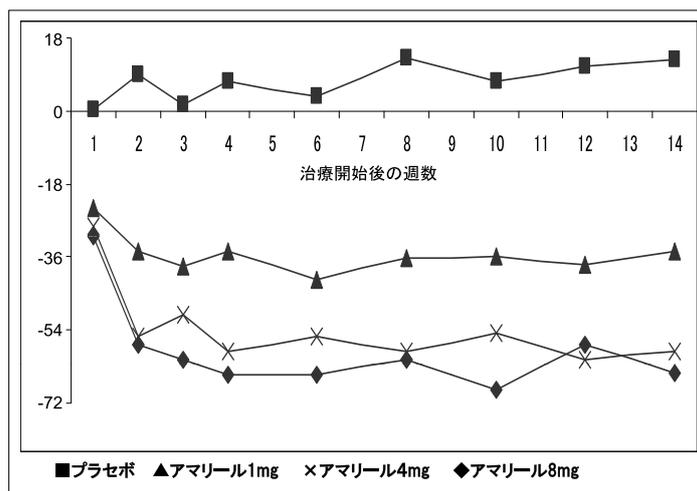


図1: 治療開始時からの平均空腹時血糖値の変化量 (mg/dl)

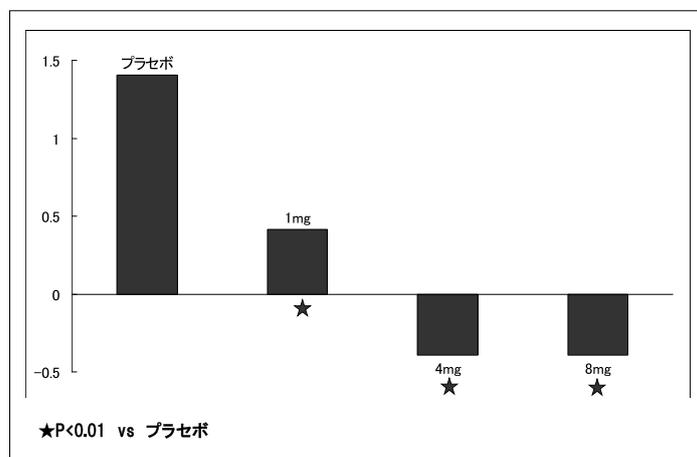


図2: 治療開始時からの平均HbA1c値の変化量(%)