

No. 39

## 糖尿病薬の使い方 症例検討⑫ リラグルチドの適正使用について その2

福井県糖尿病対策推進会議 幹事 番 度 行 弘

今回は前回に引き続き昨年6月に新しく発売された第1番目のGLP-1受容体作動薬リラグルチド(ビクトーザ<sup>®</sup>)の適正使用に関する質問です。

Q. 67歳男性。土木業。8年前に口渇、多尿を主訴に当科初診し、高度の高血糖状態(HbA1c 12.1%、食後2時間血糖値386mg/dl)を指摘された。入院の上、インスリン3回注射(ノボラピッド注<sup>®</sup> 朝・昼食直前、ノボラピッド50ミックス注<sup>®</sup> 夕食直前)を開始した。しかし最近仕事が多忙になり、昼のインスリン注射の打ち忘れが目立ちはじめ、当初1日3回行われていた自己血糖測定も1日1、2回程度に減少した。これに伴いHbA1c 7→8%台と血糖コントロールが悪化したため、今回1日1回注射のリラグルチド(ビクトーザ<sup>®</sup>)の使用を主治医が提案したところ同意された。身長169cm、体重66.2kg、BMI 23.4、血糖値 228mg/dl(食後1時間半)、HbA1c 8.2%、血清クレアチニン 0.8mg/dl。尿蛋白、ケトン体陰性。空腹時CPR 1.6ng/ml、GAD抗体陰性、眼底：福田A 1、胸部レントゲン、心電図は異常なし。腹部エコー検査で脂肪肝あり。高血圧と高尿酸血症の合併あり。

<投薬内容>

ノボラピッド注<sup>®</sup> 6-4-0  
ノボラピッド50ミックス注<sup>®</sup> 0-0-5

①プロプレス(8) 1錠/朝  
コニール(4) 1錠/朝

②ザイロリック(100) 2錠/朝、夕  
メデット(250) 2錠/朝、夕

さて本症例にインスリンからリラグルチド(ビクトーザ<sup>®</sup>)への切り替えを考慮する場合、非専門医の立場から今後の適切な対処およびメンテナンス法の組み合わせは次のうちどれでしょうか？

- 1) メデットを継続して0.3mg皮下注で開始  
自己血糖測定は中止する。2週間後に必ず再診するように指導する。
- 2) メデットを中止して0.9mg皮下注で開始  
自己血糖測定は継続する。2週間後に必ず再診するように指導する。
- 3) メデットを中止して0.3mg皮下注で開始  
自己血糖測定は継続する。2週間後に必ず再診するように指導する。
- 4) メデットを中止して0.3mg皮下注で開始  
自己血糖測定は継続する。4週間後に必ず再診するように指導する。
- 5) その他の対処法

A. リラグルチドは主要な副作用である嘔気、嘔吐などの消化器症状の発現を防止するため、1週間以上の間隔を空けて段階的(0.3→0.6→0.9mg)に投与量を増量しなければならないこと、さらに保険診療上併用が認められているのは臨床治療が実施されているSU薬(アマリール<sup>®</sup>・グリミクロン<sup>®</sup>・ダオニール<sup>®</sup>・オイグルコン<sup>®</sup>など)のみであることはすでに前号でお話しました。

したがって、この時点で設問の1) 2) は誤りであることが分かります。

さて、次に本薬を開始した後の自己血糖測定は行うべきか、どうかという問題です。前号で紹介した「インクレチンとSU薬の適正使用について」の recommendation 最新版(6月26日分)の5) 番目の文章の中に本薬に関する以下のような記載があります。

リラグルチド導入時には可能な限り血糖自己測定が推奨される。

実際、リラグルチドはインスリン注射と同様に在宅自己注射指導管理料が算定できるとともに、以下の条件で自己血糖測定指導加算が算定できます。

#### 1型糖尿病を除く

一月の血糖自己測定の回数	20回以上	40回以上	60回以上
所定点数に加算する点数	400点/月	580点/月	860点/月
ビクトーザは濃い黒枠の部分まで認められています。			

要するに原則として本薬使用中は1日2回までの血糖自己測定が算定可能ということになります。では、この2回を何時行うべきなのでしょうか？

これには決して定則があるわけではなく、あくまで本薬の専門家からの意見ですが、リラグルチドのみ投与の場合は1日で通常最も血糖値が低くなる早朝空腹時と最も血糖値が高くなる朝食後(或いは夕食後)1時間の2回が推奨されています。ただしリラグルチド注射とSU薬の内服を例えば朝同時に併用する場合は、国内臨床併用試験(文献1、2)の成績で、特に午前10~11時の時間帯で低血糖が頻発したというデータに基づき、早朝空腹時と昼前の2回測定、

などがより望ましいと考えられます。さらに本薬は新薬ですので、長期使用が可能になる本年の7月1日までは他の新薬と同様に14日間以上の処方原則としてできないわけですが、経口薬と異なり注射薬は1キットごとの処方になるため、正確な2週間処方現実問題として不可能です。この点についての添付文書の記載では、平成23年7月1日まで

保険請求は、1カートリッジ18mgで処方するが、14日間以上の処方になってしまうため患者を14日間ごとに来院させることにより、14日間処方を遵守していることになっている。また、患者使用説明書には、予備の薬剤を持たせることを記載しているので、時には2カートリッジ処方することも認められている。(ただし毎月は不可)

このように他の新薬同様、本薬がたとえ十分量残っていても、必ず2週間間隔で来院していただき、主治医が低血糖や消化器症状を中心とした体調変化がないかを確認することで、14日処方という縛りをクリアしようと意図しているわけです。

尚、本薬の増量は消化器症状が出なければ、主治医の指示を待つことなく患者さんの判断で1週間以上の間隔をおいて病院外で順次段階的(0.3→0.6→0.9mg)に行って基本的には問題ありません。本薬の段階的な増量はあくまでも消化器症状を回避する目的のためだけに義務づけられています。また開始後14日毎の受診が必要とすれば、ここで用いる血糖コントロール指標はHbA1cよりグリコアルブミン(GA)の方がより有効性が高いといえると思います。

また全くの新薬である本薬のお値段(患者さんの負担額)も心配です。本薬の薬価は1カートリッジ(18単位)で9,960円となっており、1回用量0.9mgで単純に割り算すると、1回注射約500円、空打ち分も入れると、500円強になります。したがって3割負担の方で1回注射150円前後ということになります。例えばBOTでラン

タス注<sup>®</sup>(300単位1キット 薬価2,455円)を1日20単位注射すると、1日当りの薬価は3割負担で約54円程度と約3分の1のお値段です。この価格差をどうとらえるかは読者の先生方の賢明な御判断に委ねたいと思います。

さて最後に最も重要な問題は、基本的に非専門医の立場で本例のようなインスリン既使用例を、いきなりリラグルチドに切り替えてよいかどうかという点です。因みに2010年6月11日の本薬発売から10月7日までの約半年間に、インスリンから本薬へ切り替えた例の中で糖尿病性ケトアシドーシスが4例も発現し、内2例が不幸な転帰を辿りました。これら2例は血中CPRが0.1と0.03 ng/mlといずれも内因性インスリン分泌が極度に枯渇した明らかなインスリン依存状態で、内1例は抗GAD抗体が9.4U/mlとやや高目で、おそらく1型糖尿病の症例でした。この深刻な事態を受けて厚生労働省は昨年10月に「ビクトーザ<sup>®</sup>皮下注18mgのインスリン治療からの切り替えにより発生した糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖について」と題する安全性情報(いわゆるブルーレター)を出しました。その要旨は、1)本薬はインスリンの代替薬ではないこと、2)本薬を投与する場合には、必ずインスリン依存状態や1型糖尿病患者でないことを確認すること、3)既にインスリンからの切り替えを行った患者についても慎重に血糖コントロール状態を確認すること等を改めて明示しています。

以上の経緯を踏まえて、対策推進会議としては本例のようなインスリンの定期注射を行っている患者さんでリラグルチドへの切り替えを考える場合には、まず専門医にコンサルトすべきである、と考えます。

因みに非専門医の立場で、本薬を使用しうるにふさわしい症例は基本的に以下の2つの条件を満たす症例ではないかと考えます。すなわち、

- 1) 抗GAD抗体が陰性(1.5U/ml未満)で空腹時IRIが最低5 $\mu$ U/mlまたはCPR 1.0ng/ml以上のもの
- 2) 最高用量の半量を超えるSU薬を含めた2薬以上の経口薬併用下でもHbA1c 8%(JDS値)以上が持続するもの

勿論、基本治療で十分コントロールできない患者にいきなり本薬を使用することも保険上は認められているのですが、患者さんにとって「注射」という敷居は依然として相当高いため、医師側の説得に相当な力量を要することは間違いなく、やはり現実的とは言えないと思われます。

解答：5)

文献1：NNC 90-1170第II/III相臨床試験(NN 2211-1701)(社内資料)

文献2：Kaku K. et al. : Diabetes Obes Metab, 12: 341, 2010