

【臨床・研究】

シタグリプチンの有効性ならびに
安全性に関する多施設共同研究

て	のう	しん	いち	か	むら	まさ	のり	もり	た	み	わ
手	納	信	一 ¹⁾²⁾	嘉	村	正	徳 ¹⁾³⁾	守	田	美	和 ¹⁾⁴⁾
なが	い	とも	こ	むら	た	こう	じ	いし	とび		りょう
永	井	智	子 ¹⁾⁵⁾	村	田	幸	治 ¹⁾⁶⁾	石	飛		亮 ¹⁾⁷⁾
い	とう	やす	お	まき	の	くに	お	すぎ	もと	とし	つく
伊	東	康	男 ¹⁾⁷⁾	牧	野	邦	雄 ¹⁾⁸⁾	杉	本	利	嗣 ¹⁾⁴⁾

キーワード：糖尿病，薬物治療，シタグリプチン，DPP- 阻害薬，多施設共同研究

要 旨

糖尿病治療薬として新しい作用機序を有するシタグリプチンに関する実臨床における有効性と安全性について多施設共同研究を行った。方法：H21年12月からH22年11月までに同薬を新規開始された2型糖尿病39例（年齢 64.5 ± 11.2 歳，BMI 24.9 ± 5.4 ）を対象とした。シタグリプチン開始時の併用薬はスルホニル尿素薬（SU）単独12.8%，ビッグアナイド（BG）単独7.7%，チアゾリジン（TZD）単独10.3%，2種以上併用27.3%，併用なし38.5%であった。結果：平均 HbA1c は $7.7 \pm 1.3\%$ から12週後には0.7%低下した。HbA1c 6.5%未満達成率は13.3%から41.3%に増加し，投与前 HbA1c に対する24週後の HbA1c 改善率が5%以上を加えると有効率は67%であった。併用薬別ではSU単独，BG単独，TZD単独で HbA1c はそれぞれ1.36%，1.87%，0.28%低下し，いずれも平均 HbA1c は7%以下となったが，多剤併用群では十分な改善ではなかった。投与中に重症低血糖はなかった。結語：本剤は慎重に使用すれば副作用なく67%に血糖改善効果が認められた。

はじめに

糖尿病は内因性インスリン分泌能が経年的に低下する進行性の疾患であることが提唱されるよう

になった^{1,2)}が，既存の治療ではその進行を抑制することは困難であると考えられている。糖尿病治療薬として約10年ぶりの新薬となるインクレチン関連薬は膵細胞をアポトーシスから保護し^{3,4)}，再生を促す作用が動物レベルで認められており^{5,6)}，内因性インスリン分泌能保持の観点からも幅広く糖尿病患者に使用されうる薬剤であると考えられる⁷⁾。

インクレチン関連薬は糖尿病治療薬の中でも全

Shinichi TENO et al.

1) 出雲インクレチン研究会 2) 手納医院 3) 嘉村医院

4) 島根大学医学部内科学講座内科学第一

5) 出雲市立総合医療センター内科 6) 斐川生協病院

7) 島根県立中央病院内分泌代謝科 8) 牧野内科

連絡先：〒693-0051 出雲市小山町300-3

く新しい作用機序を有するため糖尿病専門医でも十分な使用経験がなく、実臨床の場面での有効性や安全性は十分には解明されていない。実際、平成21年12月にシタグリプチンの臨床での使用が開始され、多くの患者に投与されて初めて高齢者を中心に低血糖など負の側面が明らかになったが、平成22年5月にインクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会からの勧告(「適正使用に関する勧告」)(Fig.1)⁸⁾に基づき十分な配慮を行いながら使用することで重症低血糖の発現頻度は著しく低下したという経緯がある。

一方、島根県内の全診療所608施設を対象とした「平成21年度糖尿病管理に関する状況調査」に

よると、回答が得られた351施設のうち256施設において糖尿病治療が行われており、糖尿病専門医だけでなく一般内科医や他科の医師も糖尿病治療に携わっていると考えられる。そこで、糖尿病治療を専門に行っていない医療機関(一般医)においても安全かつ有効に本剤を使用できるように、当地域で糖尿病を専門的に診療している医師の多くが参加する多施設共同研究を行い、投与症例を蓄積し本剤の有効性ならびに安全性を検討した。

方 法

本研究の参加に賛同した6施設に通院中で、既存の治療で十分な効果が得られていない2型糖尿

<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。
2. 高齢者・腎機能低下(軽度障害を含む)・心不全の患者には、現行ではビグアナイド薬の投与は禁忌である。(但し、2010年5月10日より発売になったメトグルコに関しては、高齢者や軽度腎機能障害患者には慎重投与となっている。この場合も2週間処方を守り、副作用の発現などに十分注意すること)
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・アログリプチンを追加投与する場合、SU薬は減量が望ましい。SU薬・ビグアナイド薬の併用にシタグリプチン・アログリプチンを追加投与する場合は一層の注意を要する(ビルダグリプチンは、SU薬以外との併用は認められていない)。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・アログリプチン追加の際にSU薬の減量を必須とする。グリメピリド(アマリール)2mg/日を超えて使用している患者は2mg/日以下に減じる。グリベンクラミド(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。グリクラジド(グリミクロン)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・アログリプチン併用後、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。
もともとSU薬が上記の量以下で治療されていて、血糖コントロールが不十分な場合はそのまま投与のうえシタグリプチン・ビルダグリプチン・アログリプチンを併用し、血糖の改善がみられれば、必要に応じてSU薬を減量する。
4. GLP-1受容体作動薬、リラグルチドはDPP-4阻害薬に比し、より作用が強力である。臨床試験の成績においてもSU薬併用の場合、投与早期に低血糖の発現がみられている。リラグルチドは段階的(0.3mg→0.6mg→0.9mg)に投与量を増加するため、リラグルチドを増量する際は1週以上の間隔をおくことになっているが、SU薬併用の場合は2週間後に受診し、専門医が低血糖等について十分に確認したうえで、リラグルチドを増量すべきである。最大量に達してから暫くの間は、慎重な観察が必要である。導入時には可能な限り血糖自己測定が推奨される。
5. SU薬を使用する場合には、常に低血糖を起こす可能性があることを念頭に置き、患者にも低血糖の教育など注意喚起が必要である。
6. 上記の点を考慮するとSU薬をベースとした治療にシタグリプチン・ビルダグリプチン・アログリプチンを併用する際、SU薬の投与量について判断し難い場合、あるいはSU薬とシタグリプチン・アログリプチンを含む3剤以上の併用療法を行おうとする場合は専門医へのコンサルトを強く推奨する。リラグルチドをSU薬と併用する場合は、導入と最大量に達してから暫くの間は、当面専門医が行う。

インクレチン (GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬) の適正使用に関する委員会
(旧「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」)

Fig.1 インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会からの勧告 (文献8より抜粋)

Table 1 シタグリブチンに併用した薬剤の投与開始前, 投与開始時, 経過中の量とその変化

症例	年齢 (歳)	性別	併用薬剤数		SU			BG			グリニド		αGI		TZD					
			投与前	開始時	一般名	投与前	開始時	経過中増減	一般名	投与前	開始時	経過中増減	一般名	投与前	開始時	経過中増減	一般名	投与前	開始時	経過中増減
1	65	男	1	1	GP	1	1	3M時0.5mgに減量												
2	59	男	1	1	GP	2	2	なし												
3	60	男	1	1	GP	2	2	4M時に中止												
4	68	男	1	1	GB	5	5	1M時2.5mgに減量、 2M時に1.25mgに減量												
5	74	男	2	1	GP	2	2	なし					SB	225	0	なし				
6	52	男	1	1					Met	750	750	なし								
7	68	女	1	1					Met	750	750	なし								
8	67	女	2	1	GL	10	0	なし												
9	71	女	2	1																
10	69	女	1	1													Pio	15	15	なし
11	72	男	1	1													Pio	15	15	なし
12	73	男	1	1													Pio	15	15	なし
13	45	男	2	1													Pio	15	15	なし
14	49	女	2	2	GP	2	2	なし	Met	750	750	なし								
15	53	男	2	2	GP	3	3	なし	Met	750	750	なし								
16	74	男	2	2	GB	2.5	1.25	なし	Met	750	750	なし								
17	56	女	3	2	GP	6	6	なし												
18	43	女	3	2	GB	5	5	3M時2.5mgに減量					BB	0.8	0	なし	Pio	30	30	なし
19	74	女	3	2	GP	1.5	0	なし	Met	750	750	なし	BB	0.8	0	なし	Pio	30	30	3M時15mgに減量
20	56	女	3	3	GP	2	1	なし	Met	1000	1000	なし	SB	75	75	なし				
21	42	女	3	2	GP	6	6	なし	Met	750	750	なし	AB	300	0	なし				
22	64	男	3	3																
23	66	男	4	2	GP	3	3	4M時に4mgに増量					MG	15	15	なし	Pio	30	30	なし
24	49	女	4	3	GP	4	4	なし	Met	750	750	なし	NG	180	0	なし	BB	0.9	0	なし
													SB	150	0	4M時150mgで再開	Pio	15	15	なし

* 投与前: シタグリブチン投与前における各併用薬の投与量, ** 開始時: シタグリブチン投与前開始時における各併用薬の投与量

GP: グリメピリド(アマリール), GL: グリクワチド(グリミクロン), GB: グリベンクラミド(ダオニールなど), Met: メトホルミン(メルビンなど), NG: ナテグリニド(スターシスなど), MG: ミチグリニド(グルファスト), SB: ミグリトール(セイブル), BB: ボグリボース(ベイスン), AB: アカルボース(グルコバイ), Pio: ピオグリタゾン(アクトス)

病患者のうち, 平成21年12月から平成22年11月までにジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP-4) 阻害剤を新規に投与開始された症例を登録し, 患者背景と共に血糖, 尿糖, HbA1c (JDS) を-4週, 0週, 4週, 8週, 12週, 24週で測定した。登録症例のうちシタグリブチンを投与し, 投与開始時と24週のデータがそろった39例を解析対象症例とした。なお, 本研究は島根大学医学部の倫理委員会の承認を得て行われた。

統計は対応のある t 検定を行い有意水準 p < 0.05を有意差ありとした。

結 果

対象となった39例は女性18人男性21人で, 平均年齢は64.5 ± 11.2歳, 平均 BMI 24.9 ± 5.4であった。また, シタグリブチン投与開始時の平均 HbA1c は7.7 ± 1.3%であった。

解析対象症例中20.5% (8例) に神経障害を認めた。また, 23.1% (9例) に網膜症を認め, 病期が分かるものでは単純網膜症が5例, 前増殖網膜症が1例であった。腎症を7.7% (3例) に認めたが, いずれも早期腎症であった。

ほぼ全ての症例においてシタグリブチンは50

mgから開始されていた。1例のみ100 mgから開始されており, この症例は グルコシダーゼ阻害薬 (GI) とメトホルミン (BG) およびスルホニル尿素薬 (SU) (グリメピリド: アマリール® 2 mg) の3剤併用下で HbA1c 6.6%であったが, 血糖が90 mg/dl 以下になると空腹感が強いと訴えていた56歳女性であり, グリメピリドを1 mgに減量した上でシタグリブチンを100 mgで開始されていた。経過中1例のみシタグリブチンを100 mgに増量されていたが, この症例は投与開始前 HbA1c 8.4%であり投与3ヶ月目に HbA1c 7.0%に低下するも下げ止まったため100 mgに増量されていた。

シタグリブチン投与開始時の併用薬剤は SU 単独12.8%, BG 単独7.7%, チアゾリジン誘導体 (TZD) 単独10.3%, グリニド単独2.6%, 2種類以上の多剤併用が27.3%, 併用薬なしが38.5%であった (Table 1)。

シタグリブチン開始後4週で HbA1c は有意に低下し, 12週で平均0.7%低下し, 24週後もほぼ同様の効果を得た (Fig.2)。この結果 HbA1c が6.5%未満であったものは13.3%から41.3%に増加した (Fig.3)。一方 HbA1c が9%を超えるもの

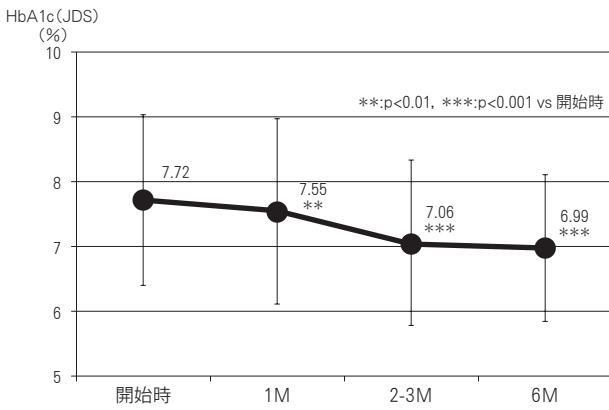


Fig.2 シタグリブチン投与による平均 HbA1c の経時変化

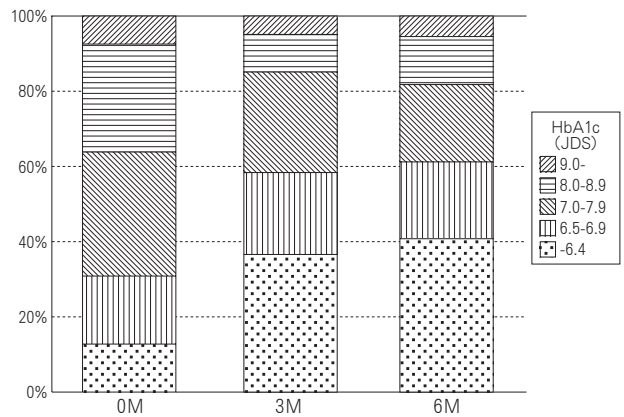


Fig.3 シタグリブチン投与による HbA1c の分布割合の経時変化

も一定数存在していた。シタグリブチン投与24週時に HbA1c が9.0%以上であった症例は、1例はSU, BG, GI, TZD の4剤併用下でシタグリブチン投与開始時に HbA1c 11.5%であり、もう1例も3剤併用下で開始時に HbA1c 8.2%であった。

シタグリブチン投与前の HbA1c を基準として24週後の HbA1c 改善率 (- (24週時 HbA1c - 開始時 HbA1c) / 開始時 HbA1c) が5%以上であったものは全症例の54%に達した (Fig.4)。また、HbA1c の改善率は5%未満であったが HbA1c 6.5%未満を達成した症例を含めると67%の症例でシタグリブチンが有効であった。一方、HbA1c が悪化した症例も18%に認められ、これらはシタグリブチン投与開始時に GI を中止した2例とSU を減量した1例が含まれていたが、悪化の原因が不明なものも4例あった。

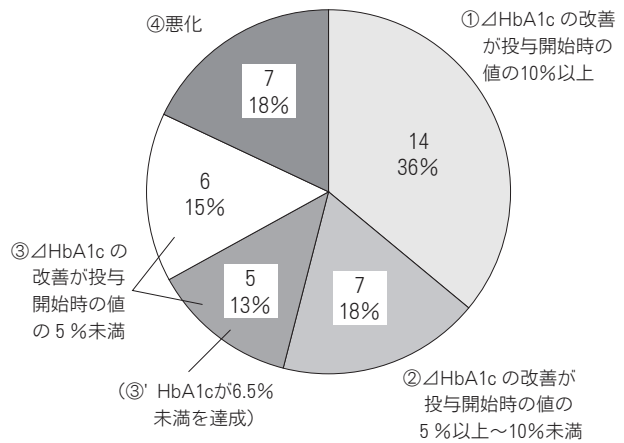


Fig.4 シタグリブチン投与24週後における HbA1c 変化率

併用薬剤別の HbA1c の低下は併用なし群, SU 単独併用群, BG 単独併用群, TZD 単独併用群, 多剤併用群でそれぞれ0.46%, 1.36%, 1.87%, 0.28%, 0.50%であった (Fig.5)。また、これらの低下により単独併用群はいずれも平均 HbA1c は7%以下まで低下したが、多剤併用群では十分な改善ではなかった。

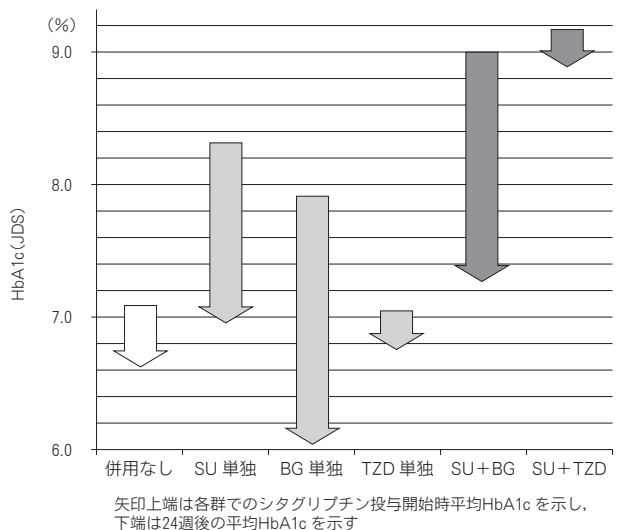


Fig.5 併用薬剤別における HbA1c の変化(24週)

シタグリプチン投与前の BMI と HbA1c 改善率の間に相関はなかった (data not shown)。また、投与前平均体重63.2 kgに対して24週後は63.3 kgであった。「適正使用に関する勧告」の前にシタグリプチンを開始した症例において、SU 併用11例のうち6例がグリメピリド 2 mgなどを超える量であったが、「適正使用に関する勧告」の前後も重症低血糖の発現は認めなかった。副作用としては胃部不快感が1名 (2.7%) のみであった。

考 察

シタグリプチンは併用薬のあるなしに関わらず67%の症例に血糖改善効果が認められた。本剤の第 Ⅲ 相試験では50 mg単独投与により HbA1c は7.74%から0.70%低下した⁹⁾。本研究では併用なし群では HbA1c は0.46%低下したのみであったが、既報に比し投与開始時の平均 HbA1c が低く、最終到達 HbA1c は6.7%といずれも同程度まで改善していた。DPP-Ⅳ 阻害薬は高血糖依存性にインスリン分泌作用があるため、投与開始時の HbA1c 値に関わらず最終的に同程度の HbA1c に到達することを示唆しているのかもしれない。また、既報では HbA1c 6.5%未満の達成率は35%であり、本研究は41%と若干良い結果であったが、これも投与開始時の HbA1c が若干低かったことが影響しているのかもしれない。

SU 単独治療にシタグリプチン50 mgを併用した場合には HbA1c は8.5%から7.9%に低下し¹⁰⁾、BG 単独、TZD 単独にそれぞれシタグリプチン50 mgを併用した場合には HbA1c は7.7%からそれぞれ7.1%と7.3%に低下する¹¹⁾と報告されている。本検討でも SU や BG を併用した場合の HbA1c 改善はほぼ同様の結果であったが、TZD 併用群

では HbA1c 低下効果は減弱していた。原因について今後更に症例を蓄積する必要がある。また、今回の検討では全体として67%と高いシタグリプチンの有効率を示したが、個々の症例をみるとシタグリプチン単独投与もしくは単剤併用群に比し、多剤併用群では HbA1c は目標までは改善していない。全国の多くの施設で有効例無効例の検討がなされているが、現在のところまだ一定の見解はなく今後の更なる検討が必要である。

本研究では重症低血糖などの重篤な副作用は認めなかった。「適正使用に関する勧告」以前にシタグリプチンを投与開始した症例の中にはグリメピリド (アマリール[®]) 2 mgなどを超える量の SU を併用していた例も含まれていた。これらの症例が低血糖を生じなかったのは偶然なのか判断が難しいところではあるが、今回の検討に参加した医師は糖尿病を専門的に診療しており、新薬であるからこそ副作用に対しても十分注意しながら経過を観察したことも一因と考えられる。「適正使用に関する勧告」に従って SU を減量した上でシタグリプチンを開始した症例でも、必ずしも血糖コントロールが悪化するわけではなかった (data not shown) ことから、有効性と安全性の面からも一般医は「適正使用に関する勧告」を遵守すべきであると考えられる。

これからの糖尿病専門医のあり方として、各患者の的確な治療を行うだけでなく、地域の糖尿病医療の底上げの中心的役割を担うことが期待されている。これらの観点からも、全く新しいカテゴリーに属する本剤に関する臨床的検討を一早く行い、地域の一般医に提示することは大切な役割であると考えられる。しかし、当地域では母集団となる人口も少なく1施設あたりのシタグリプチンの投与症例数はさらに限定されるため、早期に症例数

を集めることを目的として多施設共同研究とした。一方、治験ではエントリーされた対象患者は一定条件下に揃えられているため、実臨床とはいくらか異なっていると考えられている。本研究では対象症例のエントリーに制限を設けなかったことで、様々な背景を持つ症例について検討を行うことができた。さらに参加医師それぞれが本剤の薬理作用や各症例における過去の治療歴などを考慮したうえで DDP- 阻害薬を投与開始し、経過中の投与量や併用薬の制約も特別に設けなかったことから、実臨床での検討となったことが本研究の特徴である。実際、投与開始時の HbA1c 分布は幅広く、シタグリプチン投与の理由も糖尿病治療の新規開始のためや、高血糖は正から HbA1c は必ずしも悪くないがさらなる改善を目指したもの、低血糖を避けるために SU から変更されたものなど

様々であった。

インスリンも含めて併用薬も保険適応が拡大されつつある今、同系列薬剤間の比較やインクレチン関連薬によるヒト細胞におけるインスリン分泌能保持の効果など明らかにすべき点が多い。これらのことも含めて今後さらに検討したいと考えている。

ま と め

本薬剤は併用薬のあるなしに関わらず67%に血糖改善効果が認められたが、18%は薬剤の効果が認められなかった。また、慎重な投与と経過観察を行うことで重症低血糖など重篤な副作用も認められなかった。さらに症例を蓄積し、県内の一般医への啓発としたい。

文 献

- 1) U.K. Prospective Diabetes Study Group, U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease: *Diabetes*, 44: 1249-1258, 1995
- 2) Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE, The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: *J Clin Invest*, 104: 787-794, 1999
- 3) Trümper A, Trümper K, Hörsch D, Mechanisms of mitogenic and anti-apoptotic signaling by glucose-dependent insulinotropic polypeptide in (INS-1)-cells: *J Endocrinol*, 174: 233-246, 2002
- 4) Toyoda K, Okitsu T, Yamane S, Uonaga T, Liu X, Harada N, Uemoto S, Seino Y, Inagaki N, GLP-1 receptor signaling protects pancreatic beta cells in intraportal islet transplant by inhibiting apoptosis: *Biochem Biophysical Res Com*, 367: 793-798, 2008
- 5) Mu J, Woods J, Zhou YP, Roy RS, Li Z, Zychband E, Feng Y, Zhu L, Li C, Howard AD, Moller DE, Thornberry NA, Zhang BB, Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes: *Diabetes*, 55: 1695-1704, 2006
- 6) Zhang J, Tokui Y, Yamagata K, Kozawa J, Sayama K, Iwasaki H, Okita K, Miuchi M, Konya H, Hamaguchi T, Namba M, Shimomura I, Miyagawa JI, Continuous stimulation of human glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in a mouse model (NOD) delays onset of autoimmune type 1 diabetes: *Diabetologia*, 50: 1900-1909, 2007
- 7) Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM, Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use: *Eur J Intern Med*, 20 Suppl 2: S329-39, 2009
- 8) インクレチンと SU 薬の適正使用について. インクレチン (GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬) の適正使用に関する委員会 (旧「インクレチンと SU 薬の適正使用

- に関する委員会」) http://www.nittokyo.or.jp/kinkyu_incretin110929m.html, 2010
- 9) Iwamoto Y, Tajima N, Kadowaki T, Nonaka K, Taniguchi T, Nishii M, Arjona Ferreira JC, Amatruda JM, Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy compared with voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial: *Diabetes Obes Metab*, 12: 613-622, 2010
- 10) Tajima N, Kadowaki T, Odawara M, Nishii M, Taniguchi T, Camilo J, Ferreira JC, Addition of sitagliptin to ongoing glimepiride therapy in Japanese patients with type 2 diabetes over 52 weeks leads to improved glycemic control: *Diabetol Int*, 2: 32-44, 2011
- 11) 小野薬品工業株式会社. 医薬品インタビューフォーム グラクティブ錠25 mg 50 mg 100 mg (改訂第9版), 2011