

インクレチンの適正使用について

インクレチンの適正使用に関して、「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)」から、以下の注意喚起がなされております。

インクレチンを使用する際、SU薬との併用などにあたっては、以下の点を十分にご留意頂き、適正にご使用下さいますようお願い申し上げます。

《日本糖尿病学会ホームページ、日本糖尿病協会ホームページからの抜粋(一部改変)》

作成：2010年4月7日

修正：2011年2月23日※

【重要】

最近インスリン療法を中止して、リラグルチドに切り替えた症例で糖尿病ケトアシドーシスを発症し、死亡に到った2例に加え、著明な高血糖をきたした7例が報告されている。

リラグルチドはインスリンの代替とはならないため、インスリン治療中の患者では、患者がインスリン依存状態にあるか、非依存状態にあるかについて評価を行ったうえで本剤使用の可否を判断する(インスリン依存状態にある患者では本剤への切り替えは行われるべきではない)。

インスリン依存状態、非依存状態の鑑別にはCペプチドの測定が有用であるが、Cペプチドは腎機能の低下により、みかけ上高値に出る場合、症例によってはグルカゴン負荷試験などによる判定を必要とするなど、鑑別が難しい場合が多く、専門医に委ねるべきと考える。

一方、国内の臨床試験ではシタグリプチンとSU薬との併用で臨床上問題となる重篤な副作用は1例もなかった。しかし2009年12月にシタグリプチン(ジャヌビア、グラクティブ)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後を絶たない。その原因究明と対策をたてるために「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」(現:「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」)を発足し、以下の様に検討され対策案がまとまった。

その後の症例蓄積及び解析の結果により、2010年4月7日付けRecommendationの内容を一部修正した。

尚、今後も、症例蓄積及び解析の結果を踏まえてRecommendationの追加修正を適宜行うものとする。

2010年4月16日より発売となったビルダグリプチン(エクア)についても、作用機序から同様の事象が生ずると考えられるため、同じような取り扱いが必要と思われる。また、2010年6月15日発売のアログリプチン(ネシーナ)についても、2011年2月23日にSU薬ならびにビグアナイド薬との併用の適応が認められたため、これらと同様の扱いとする。

2010年6月11日発売のリラグルチド(ビクトーザ)はGLP-1受容体作動薬であり、上記のシタグリプチン(DPP-4阻害薬)とは異なる薬剤であるが、作用機序からより強力と考えられ、SU薬併用時にはより慎重な取り扱いが必要である。

【追記情報】

GLP-1受容体作動薬に分類されるエキセナチド(2010年12月17日発売「バイエッタ」)はインスリンの代替とはならないため、インスリン治療中の患者では、患者がインスリン依存状態にあるか、非依存状態にあるかについて評価を行ったうえで本剤使用の可否を判断する(インスリン依存状態にある患者では本剤への切り替えは行われるべきではない)。

なおインスリン依存状態にあるか、非依存状態の鑑別はリラグルチドと同様である。

エキセナチドは適応がSU薬併用(ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む)となっているため、低血糖についての注意も必要である。国内臨床試験においては、1回5 μ gでの投与開始時、及び1回10 μ gへの増量時に低血糖の発現頻度が増加する傾向が報告された。

エキセナチドは1回5 μ g、1日2回から開始し、1ヵ月以上経過観察を行ったうえで1回10 μ gへ増量することとなっている。したがって、投与開始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、エキセナチドを増量すべきである。

最大量に達してからも暫くの間は、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。

なお、エキセナチドは透析患者を含む重度腎機能障害のある患者では禁忌となっている。

軽度、中等度の腎機能障害のある患者においても臨床試験の結果から低血糖の発現割合が高い傾向が報告されることから慎重に投与する必要がある。

●重篤な低血糖を起こすケースには以下の特徴が認められています。

- 1) 高齢者
- 2) 軽度腎機能低下
- 3) S U薬の高用量内服
- 4) S U薬ベースで他剤併用
- 5) シタグリプチン内服追加後早期に低血糖が出現

●Recommendation

- 1) 高齢者や軽度腎機能低下者にS U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、S U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週間処方を厳守し、副作用の発現などに十分注意すること）
- 3) S U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、S U薬は減量が望ましい。S U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、S U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S U薬の減量を必須とする。グリメピリド（アマリール、グリメピリド錠「サワイ」）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、オペアミン）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、グルタミール）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S U薬を増量し、低血糖の発現がみられればS U薬をさらに減量する。

もともとS U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S U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S U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週間以上の間隔をおくことになっているが、S U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も暫くの間は、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) S U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S U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、S U薬の投与量について判断し難い場合、あるいはS U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う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S U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の観察は、当面専門医が行う。

（※ 今後も、症例蓄積及び解析の結果を踏まえてRecommendationの追加修正を適宜行うものとする。）

「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」)

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・栄養内科学	稲垣 暢也
神戸市立医療センター中央市民病院	岩倉 敏夫
東京女子医科大学糖尿病センター	岩本 安彦
東京大学大学院医学研究科 糖尿病・代謝内科	門脇 孝
神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学 細胞分子医学	清野 進
関西電力病院	清野 裕

<国内で販売されているインクレチン関連薬>

分類	剤型	製品名(一般名)
DPP-4 阻害薬	経口剤	●ジャヌビア/グラクティブ(シタグリプチンリン酸塩水和物)
		●エクア(ビルダグリプチン)
		●ネシーナ(アログリプチン安息香酸塩)
GLP-1 受容体作動薬	注射剤	●ビクトーザ皮下注(リラグルチド[遺伝子組換え])
		●バイエッタ皮下注(エキセナチド)

<沢井製薬株式会社が販売しているSU薬>

製品名(一般名)	効能・効果	用法・用量	製造販売
オペアミン 錠1.25/錠2.5 (グリベンクラミド)	インスリン非依存型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)	通常、1日量グリベンクラミドとして1.25mg~2.5mgを経口投与し、必要に応じ適宜増量して維持量を決定する。ただし、1日最高投与量は10mgとする。投与方法は、原則として1回投与の場合は朝食前又は後、2回投与の場合は朝夕それぞれ食前又は後に経口投与する。	メディサ新薬 (販売: 沢井製薬)
グルタミール錠 40mg (グリクラジド)	インスリン非依存型糖尿病(成人型糖尿病)(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)	グリクラジドとして、通常成人では1日40mg(本剤1錠)より開始し、1日1~2回(朝または朝夕)食前または食後に経口投与する。維持量は通常1日40~120mg(1~3錠)であるが、160mg(4錠)を超えないものとする。	メディサ新薬 (販売: 沢井製薬)
グリメピリド 錠1mg/錠3mg「サワイ」 (グリメピリド)	2型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)	通常、グリメピリドとして1日0.5~1mgより開始し、1日1~2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常1日1~4mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6mgまでとする。	沢井製薬

日本糖尿病学会 <http://www.jds.or.jp/>

日本糖尿病協会 <http://www.nittokyo.or.jp/>

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

TEL: 06(6105)5816

☆医療関係者向け情報サイト (<http://med.sawai.co.jp>) も併せて、ご参照下さい。

2011年4月改訂