

原 著

市中病院におけるDPP-4阻害薬シタグリプチンの 安全性の評価

井上 裕 荒川 倫世 磯田 明宏 井澤 正義
佐藤 眞治 瀬戸山敏幸 村田 勇 金本 郁男

原 著

市中病院におけるDPP-4阻害薬シタグリプチンの安全性の評価

Inoue Yutaka

井上 裕¹⁾

Satou Shinji

佐藤 眞治³⁾

Arakawa Michiyo

荒川 倫世¹⁾

Setoyama Toshiyuki

瀬戸山敏幸⁴⁾

Isoda Akihiro

磯田 明宏²⁾

Murata Isamu

村田 勇¹⁾

Izawa Masayoshi

井澤 正義²⁾

Kanamoto Ikuo

金本 郁男¹⁾

要 旨

シタグリプチン(以下, SG)の高齢者2型糖尿病患者における安全性の評価を行った。対象は平均年齢 69.0 ± 9.4 歳であり, SG 1日1回50 mgを新規に投与開始した群13例(以下, 新規群)および他の糖尿病治療薬からSG 1日1回50 mgへの切り替え群13例(以下, 切り替え群)のSG投与開始前, 開始後12週間の生化学検査, HbA1cおよび食前空腹時血糖値(FBS)について検討した。また, 問診による副作用調査を行った。その結果, 肝機能(AST, ALT, LDH)や腎機能(Cre, BUN)などの検査値は正常範囲内を推移した。HbA1cは新規投与群が6.7%から5.7%, 切り替え群が6.4%から6.3%に低下した。また, 低血糖などの副作用報告も少なかったことから, 高齢者に対しても有用な薬剤であると考えられる。

Key words : シタグリプチン, dipeptidyl peptidase-4(DPP-4), 高齢者, 副作用

緒 言

わが国では, 糖尿病患者が急激に増加しており, 890万人にも及ぶ。また, 65歳以上の約6人に1人は糖尿病患者であり, 高齢者糖尿病患者は約420万人いると推定されている¹⁾。糖尿病には神経障害, 網膜症および腎症という三大合併症が存在する。糖尿病の治療においては, 合併症を防ぐためにも血糖値を正常範囲内にコントロールすることが重要である。

従来からの経口糖尿病治療薬としては, スルホニル尿素(以下, SU)薬剤, グリニド系薬剤のインスリン分泌促進作用と, チアゾリジン系薬剤, ビグアナイド系(以下, BG)薬剤のインスリン抵抗性改善薬, および糖の吸収を抑制する α グルコシダーゼ阻害薬(以下, α -GI)が知られている。こうしたなか, 近年, 糖尿病の治療薬としてインクレチン関連薬が注目されている。

シタグリプチン(以下, SG)は, インクレチンを分解する酵素DPP-4を阻害することにより, 活性型のインクレチンを上昇させ, 血糖依存的な作用を示す血糖コントロール改善薬として2009年に製造承認を受けた。DPP-4阻害薬であるSGの特徴としては, 食後および空腹時血糖の両者を下げ, かつ単独投与では低血糖は起こしにくく, 体重増加も引き起こしにくいという従来の経口糖尿病薬とは異なった作用を有する²⁾。また, 1日1回の投与で効果が認められる点や他剤併用においてもコントロールが不十分な症例に対しても有用であり³⁾, わが国における糖尿病患者の治療においては, SGは低用量から用いた場合の方が有効であったなどのSGの有効性に対する評価が報告されている⁴⁾。しかしながら, 高齢者に対する使用成績や安全性の評価を報告したものはない。

そこで本研究では, 高齢者における2型糖尿病患者に対し, SG 1日1回50 mgを新規に投与開始した群と, 他剤からSG 1日1回50 mgに変更した群の投与前後において, 肝機能, 腎機能, その他生化学検査値のモニ

1) 城西大学薬学部医薬品安全性学講座 2) 秩父市立病院薬剤科 3) 新潟薬科大学応用生命科学部食品機能科学・食品分析科学教室 4) 秩父市立病院内科

ターと患者への聞き取りにより安全性について比較的長期間の観察を行い、SGの安全性を評価した。

対象および方法

対象は、秩父市立病院内科受診の2型糖尿病患者26例(男性21例, 女性5例)である(表1)。対象とした26例は、SGを1日1回50 mgにて新規に投与開始した群13例(以下, 新規群), および他の糖尿病治療薬からSG 1日1回50 mgへの切り替え群13例(以下, 切り替え群)とし、SG投与開始前, 開始後12週間の生化学検査(アスパラギン酸アミノ基転移酵素(以下, AST), アラニンアミノ基転移酵素(以下, ALT), 尿素窒素(以下, BUN), クレアチニン(以下, Cre), 乳酸脱水素酵素(LDH), 総コレステロール(以下, TC), 中性脂肪(以下, TG)および, 総タンパク(以下, TP), アルブミン(以下, Alb)), HbA1cおよび食前空腹時血糖値(以下, FBS)について検討した。HbA1cの値は, JDS値を用いて行った。切り替え群は表1に示した薬剤を服用しており, 血糖コントロールが不十分, また服薬コンプライアンスに問題があったことから, 薬剤の変更に至った。また, 患者個々の服薬状況や体調の変化について問診による調査を行った。調査期間は2011年1月から9月であった。解析結果は, 平均値±標準偏差で表記した。統計学的解析は, 投与開始前もしくは投与前後で対応のあるWilcoxon検定を用いて行った。なお, 本研究は城西大学生命科学倫理審査委員会の承認のもと, 患者に趣旨を説明し, 同意を得て行った。

結 果

患者背景を表1に示す。対象患者26例中, 新規群13例は平均年齢 67.3 ± 9.6 歳(男性12例, 女性1例), および体重は 62.5 ± 13.3 kgであった。切り替え群13例は平均年齢 71.4 ± 9.7 歳(男性9例, 女性4例), および体重は 59.8 ± 11.0 kgであった。また, 切り替え群の前投与薬は, α -GI薬6例, SU薬3例, BG薬2例, グリニド系薬剤2例であった。

表2に生化学検査(AST, ALT, LDH, BUN, Cre)の推移を示した。新規群および切り替え群における肝機能は, 投与開始12週間後にAST, ALTおよびLDHの異常は認められなかった。また, 腎機能についても, 新規群および切り替え群でBUNおよびCre値の異常は観察されなかった。

表1 患者背景

対象群	新規群	切り替え群
人数(例)	13	13
年齢(歳)	67.3 ± 9.6	71.4 ± 9.7
性別(男性/女性)(例)	12/1	9/4
切り替え前糖尿病治療薬(α -GI/SU/BG/グリニド)(例)	—	6/3/2/2
体重(kg)	62.5 ± 13.3	59.8 ± 11.0
BMI(kg/m ²)	26.0 ± 4.6	23.9 ± 3.4
HbA1c(%)	6.7 ± 1.1	6.4 ± 0.3
FBS(mg/dL)	166.5 ± 90.7	142.5 ± 43.6
収縮期血圧(mmHg)	138.8 ± 8.2	134.8 ± 14.2
拡張期血圧(mmHg)	72.2 ± 6.4	75.7 ± 13.7

すべての項目: n.s: $p > 0.05$, 新規群 vs. 切り替え群。

新規群および切り替え群のTCおよびTGの推移を表3に示した。各群とも投与開始12週間, 安定に推移した。栄養学的指標であるTP, AlbおよびHbは, 投与開始12週間, 正常範囲内を推移した。

新規群および切り替え群のHbA1cおよびFBSの推移を表4に示した。新規群のHbA1cは投与前 $6.7 \pm 1.1\%$ であったが, 投与開始12週間後には $5.7 \pm 0.4\%$ へと1.0%の有意な低下を示した($p < 0.05$)。切り替え群は, 投与前 $6.4 \pm 0.3\%$ であったが, 投与開始12週間後には $6.3 \pm 0.5\%$ であり有意な低下はみられなかった。新規群のFBSは, 投与前 149.5 ± 47.3 mg/dLであったが, 投与開始12週間後には 127.8 ± 37.3 mg/dLとなった。また, 切り替え群においては, 投与前 139.9 ± 37.0 mg/dLであったが, 投与開始12週間後 132.9 ± 43.8 mg/dLとなった。

患者に実施した問診の結果より, 切り替え前の各薬剤での副作用はSU薬服用者で低血糖3例, α -GI薬服用者は放屁1例の訴えがあった。切り替えにより低血糖の訴えは1例, 便秘3例や下痢2例の消化器症状の訴えがあった。また, SGの新規投与開始および切り替えに対して不安があるかとの質問に対して, 新規群1例および切り替え群3例が不安と回答した。

考 察

DPP-4阻害薬は, インクレチン・エンハンサーとして, DPP-4活性を阻害することで活性型GLP-1 (glucagon-like peptide-1)を高める作用を有する⁵⁾。高齢者の2型糖尿病患者は, 肝機能, 腎機能の低下, 骨格筋の減少に伴い体脂肪の相対的増加がみられ, 食生活の変

表2 新規群および切り替え群における肝機能および腎機能の推移

項目	対象群	0 week	4 week	8 week	12week
AST(IU/L) (10.0~40.0 IU/L)	新規群	26.5±11.1	25.5±8.6	23.6±10.3	23.4±9.8
	切り替え群	31.3±15.2	26.7±5.9	24.2±6.4	29.3±9.7
ALT(IU/L) (5.0~45.0 IU/L)	新規群	28.6±17.3	27.1±12.3	22.7±13.5	20.3±8.8
	切り替え群	27.8±12.6	19.9±6.8	18.0±6.0	22.8±10.6
LDH(IU/L) (125.0~237.0 IU/L)	新規群	188.3±31.0	188.2±35.2	178.0±31.6	183.9±39.4
	切り替え群	186.0±11.0	218.1±44.2	214.6±38.8	226.4±65.5
BUN(mg/dL) (8.0~20.0 mg/dL)	新規群	15.9±3.6	16.4±4.7	15.2±3.8	15.3±4.0
	切り替え群	17.2±1.5	16.1±2.3	15.9±3.4	15.3±2.5
Cre(mg/dL) (0.7~1.2 mg/dL)	新規群	0.8±0.1	0.8±0.1	0.8±0.1	0.9±0.1
	切り替え群	0.8±0.1	0.8±0.1	0.8±0.1	0.8±0.1

すべての項目：n.s：p>0.05 vs. 0 week(対応のあるWilcoxon検定)，括弧内は正常範囲値。

表3 新規群および切り替え群における体重と生化学検査の推移

項目	対象群	0 week	4 week	8 week	12week
体重(kg)	新規群	62.5±13.3	60.9±13.7	59.5±13.0	62.8±8.6
	切り替え群	59.8±11.0	59.7±10.9	60.8±10.5	60.6±11.0
TC(mg/dL) (120.0~219.0 mg/dL)	新規群	178.5±26.6	180.0±36.9	178.0±23.0	172.3±22.5
	切り替え群	184.0±24.7	180.7±34.5	177.2±37.0	180.2±36.2
TG(mg/dL) (50.0~149.0 mg/dL)	新規群	139.3±63.6	141.0±74.7	150.8±57.7	152.0±72.7
	切り替え群	124.1±65.5	130.0±65.5	121.2±56.1	116.2±65.5
TP(g/dL) (6.5~8.1 g/dL)	新規群	7.1±0.4	7.2±0.4	7.0±0.4	7.0±0.4
	切り替え群	6.8±0.6	7.2±0.4	7.2±0.4	7.1±0.5
Alb(g/dL) (3.8~5.3 g/dL)	新規群	4.6±0.9	4.5±1.0	4.2±0.2	4.1±0.3
	切り替え群	4.1±0.6	4.2±0.2	4.1±0.3	4.1±0.3
Hb(g/dL) (男性：13.6~16.6 g/dL) (女性：11.2~15.5 g/dL)	新規群	13.6±1.2	13.5±1.7	13.3±1.4	13.4±1.3
	切り替え群	13.5±0.2	13.4±1.6	13.2±1.3	13.0±1.4

すべての項目：n.s：p>0.05 vs. 0 week(対応のあるWilcoxon検定)，括弧内は正常範囲値。

表4 新規群および切り替え群におけるHbA1cおよびFBSの推移

項目	対象群	- 4 week	0 week	4 week	8 week	12week
HbA1c(%) (4.4~5.8%)	新規群	6.5±0.6	6.7±1.1	6.3±0.7	6.0±0.5	5.7±0.4*
	切り替え群	6.2±0.4	6.4±0.3	6.4±0.3	6.3±0.4	6.3±0.5
FBS(mg/dL) (60.0~110.0 mg/dL)	新規群	166.5±90.7	149.5±47.3	131.6±35.8	125.8±35.5	127.8±37.3
	切り替え群	142.5±43.6	139.9±37.0	132.4±47.7	127.3±41.2	132.9±43.8

*：p<0.05 vs. 0 week(対応のあるWilcoxon検定)，括弧内は正常範囲値。

HbA1c値：JDS値。

化のためにインスリン分泌能の低下やインスリン抵抗性の増加を主要な病態とする場合が多い。糖尿病は軽症あるいは初期の段階において、著しいHbA1cの上昇を認めることは少ないが、多くの患者では食後過血糖

が認められる。その際にはα-GI薬やグリニド系薬剤を用いるが、食直前という用法が煩雑でありアドヒアランスの低下をもたらすとの報告がある。また、インスリン注射薬は手技の問題や食事のたびに投与する必

要がある。一方、糖尿病の進行により空腹時血糖も上昇する場合、SU薬が用いられるが高齢者のように肝機能、腎機能低下患者では、薬物代謝能の低下により低血糖を助長することが知られている。しかし、SGは1日1回の服用で治療効果が得られ、単独使用では低血糖の発現はほとんどないと考えられている^{6,7)}。

問診の結果より、SGへの切り替えによって低血糖の訴え、放屁の不安も減少した。一方、一部の患者では便秘や下痢といった消化器症状が確認された。Goldsteinらは消化器症状についてSG単独投与群では下痢や嘔気が多い傾向を示すが、非投与群と比較し有意な差はないと報告している⁸⁾。今回の調査においても消化器症状の訴えが確認されたが、いずれも軽度でありSGの内服継続中に消失していることから、問題となる副作用ではなかったと考える。しかしながら、今後の患者への服薬指導の際には、消化器症状への説明も十分に行う必要があるものと考えられた。また、SGへの切り替えに際し、3/13例が切り替えに不安を感じていた。一方、新規群は投与開始に際し1/13例が不安と回答した。この理由としては、切り替え群においてはSGへの切り替えによって、前投与薬剤と同様に低血糖などへの不安、新規群では糖尿病治療薬の投与開始という精神的な不安が要因と考えられる。

SGは肝臓での代謝を受けにくく、未変化体として尿中に排泄されることが知られている。今回の生化学検査の結果より、新規群および切り替え群ともAST、ALT、BUN、CreおよびHbに異常を認めることはなく、投与開始12週間は正常範囲内を推移した。また、新規群および切り替え群とも体重増加などに影響を及ぼさなかった。その他、脂質に対して、TCおよびTGは観察期間中に有意な増加を示すことなく推移したことから、脂質代謝への影響も少ないものと考えられた。さらに、栄養評価の指標となるTPおよびAlbについて、新規群および切り替え群とも顕著な減少もなく推移した。このことから、肝機能および腎機能に対する代謝への影響も少なく、高齢者においても他の糖尿病治療薬と比較して安全に使用できる可能性が示唆された。

HbA1cについての変動はSGを24週間、100 mg/日の単独投与で約0.79%の低下を示すと報告されている。日本人においては、2型糖尿病患者にSGを100 mg/日12週間投与したところ、非投与群と比較して1.05%のHbA1cの低下が認められている⁹⁾。今回、新規群および切り替え群ともSGの用量は50 mg/日で行った。その結果、新規群において、HbA1cは投与開始12週間後に

1.0%の有意な低下が認められたが、切り替え群では有意な低下が認められなかった。SGの効果は、性別、年齢、糖尿病罹病期間とは無関係に効果を発揮すると報告されているが、その影響因子は明らかでない。また、DPP-4阻害薬はその効果に個人差、そして治療効果に幅があることが報告されている¹⁰⁾。Kubotaらは、SGは投与開始時のHbA1cが高いほど、より強い血糖降下作用を示すことを報告している¹¹⁾。今回の結果においても新規群では、投与前のHbA1cが $6.7 \pm 1.1\%$ であり、このことが有意なHbA1cの低下に起因しているのではないかと推察した。HbA1cをコントロールするためには、DPP-4阻害薬以外の何らかの糖尿病治療薬の併用が有用であると考えられる。

そして、切り替え群においてHbA1cが低下しなかった理由としては、既に他の糖尿病治療薬による治療中であったため、HbA1cの改善における有意差が認められなかったと推測される。また、DPP-4阻害薬はインクレチン作用の増強により薬効を示すことから、効果に個人差が生じる因子としてインクレチンレベルの多様性が影響していると推察される。さらに、インクレチンは降糖作用として、肝臓や筋肉への糖取り込み促進作用による血糖上昇の抑制や、腎臓でのナトリウム排泄促進が報告されている。高齢者は一般的に肝機能や腎機能など生理機能が低下し、薬物療法を行う際には薬効の発現状況や副作用に対する注意が必要である。しかし、SGは高齢者における肝機能、腎機能に異常値を示すことなく安全性が示されたことは、糖尿病治療に有利でこれまでにない効果・作用が期待される。また、両群とも患者の服薬コンプライアンスはよく、生活習慣病では日々の服薬コンプライアンスが重要であり、用法が簡便であることは治療効果が期待ができるといえる。

文 献

- 1) 厚生労働省 平成19年度国民健康・栄養調査報告. (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou09/01.html>)
- 2) 久保田章, 関口信哉: DPP-4阻害薬シタグリプチンの有用性および安全性の検討. Prog Med 2010; 30: 1695-1698.
- 3) 馬場是明: 多剤併用にてコントロール不十分な2型糖尿病患者におけるDPP-4阻害薬 グラクティブ(シタグリプチン)の効果. 医療と薬学 2010; 64: 727-732.
- 4) Iwamoto Y, Taniguchi T, Nonaka K, et al: Dose-ranging efficacy of sitagliptin a dipeptidyl peptidase-4

- inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2010 ; **57** : 383-394.
- 5) Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al : Sitagliptin Study 021 Group : Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006 ; **29** : 2632-2637.
- 6) Tyrovolas S, Psaltopoulou T, Pounis G, et al : Nutrient intake in relation to central and overall obesity status among elderly people living in the Mediterranean islands : The MEDIS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011 ; **21** : 438-445.
- 7) 大山泰夫, 阪口正博 : 2型糖尿病に対するシタグリプチン50 mg/グリメピリド併用療法の有効性と安全性に関する検討. *Prog Med* 2011 ; **31** : 155-159.
- 8) Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, et al : Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007 ; **30** : 1979-1987.
- 9) Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, et al : Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetic Res Clin Pract* 2008 ; **79** : 291-298.
- 10) Seino Y, Fukushima M, Yabe D, et al : GIP and GLP-1, the two incretin hormones : Similarities and differences. *J Diabetes Investig* 2010 ; **1** : 8-23.
- 11) Kubota A, Matsuba I, Saito T, et al : Secretory units of islets in transplantation index is a useful clinical marker to evaluate the efficacy of sitagliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus. *J Diabet Invest* 2011 ; **2** : 377-380.

*Assessment of Safety on Sitagliptin of
Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Drugs for Municipal Hospital*

Yutaka Inoue¹⁾, Michiyo Arakawa¹⁾, Akihiro Isoda²⁾,
Masayoshi Izawa²⁾, Shinji Satou³⁾, Toshiyuki Setoyama⁴⁾,
Isamu Murata¹⁾ and Ikuo Kanamoto¹⁾

- 1) Laboratory of Drug Safety Management, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University
2) Department of Pharmacy, Chichibu Municipal Hospital
3) Department of Functional and Analytical Food Science, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences
4) Department of Internal Medicine, Chichibu Municipal Hospital