

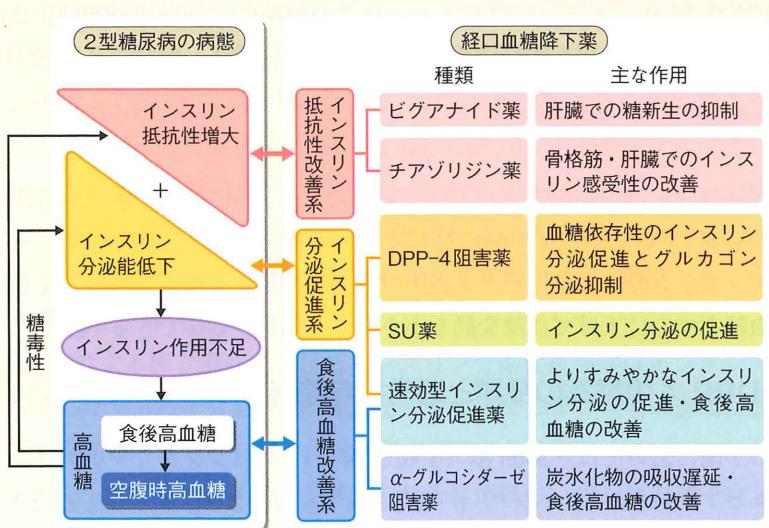
DPP-4 阻害薬

POINT

- ▶ DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬は、主として食後血糖降下作用を発揮して血糖日内変動を小さくする効果が期待でき、HbA1c を平均 0.5~1.0 % 低下させる。
- ▶ 単独投与では低血糖をきたしにくいが、スルホニル尿素 (SU) 薬との併用では重症低血糖をきたす可能性があるため注意が必要である。
- ▶ インスリンからの変更は、内因性インスリン分泌能を評価してから行うべきである。
- ▶ 基本的には忍容性の高い安全な薬剤であるが、腎機能障害や肝機能障害などを合併している場合は、必要に応じて投与量の減量や定期的な検査を行いながら慎重に投与する必要がある。

経口血糖降下薬の一つとしてみた場合の DPP-4 阻害薬の効果と特徴

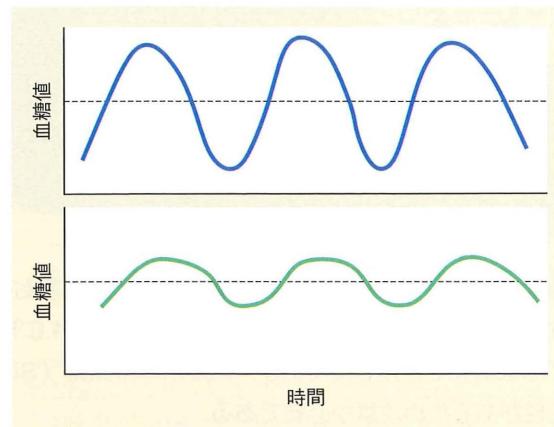
- インクレチニンの分解を阻害し、GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 効果と GIP (gastric inhibitory polypeptide/glucose-dependent insulinotropic polypeptide) 効果をともに高める作用がある。
- 経口血糖降下薬のなかではインスリン分泌促進薬の一つに分類される (①)¹⁾。
- 多くの報告を総合すると、HbA1c 低下効果は平均 0.5~1.0 % である。



① DPP-4 阻害薬のポジショニング

糖尿病学会が編集した「糖尿病治療ガイド 2010」のなかでは SU 薬などと並んでインスリン分泌促進薬の一つに分類されている。

(日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2010. 2010¹⁾ より)



② HbA1cの解釈モデル

上の血糖パターンでも下の血糖パターンでもHbA1cは同じとなるが、DPP-4阻害薬の血糖降下作用はこのように食後血糖の上昇を抑え、低血糖を起こしにくくして血糖変動を小さくするというようなイメージとなる。

(Del Prato S. Int J Obes Relat Metab Disord 2002²⁾より)

③ 各DPP-4阻害薬の特徴

| 一般名 | 商品名 | 血中半減期 (時間) | 作用時間 (時間) | 1錠中の含有量 (mg) | 1日の使用量 (mg) |
|---------------------|--|---------------|--------------|--------------------|----------------|
| シタグリップチン リン酸塩水和物 | グラクティップ [®] ジャヌビア [®] | 12 | 24 | 25 50 100 | 25~100 |
| ビルダグリップチン | エクア [®] | 2 | 12~24 | 50 | 50~100 |
| アログリップチン 安息香酸塩 | ネシーナ [®] | 17.1 ± 2.0 | 24 | 6.25 12.5 25 | 25 |

(日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2010. 2010¹⁾より)

④ DPP-4阻害薬のDPP-4および類縁酵素に対する阻害活性

| | 各酵素に対する阻害活性 IC ₅₀ (nmol/L) | | |
|-----------|---------------------------------------|-----------|-----------|
| | DPP-4 | DPP-8 | DPP-9 |
| アログリップチン | 6.9 | > 100,000 | > 100,000 |
| ビルダグリップチン | 23.8 | 1,400 | 81.5 |
| シタグリップチン | 12.1 | 19,000 | 62,000 |

IC₅₀値は数値が小さいほど酵素活性の阻害作用が強いことを示す。アログリップチンが特にDPP-4に対する特異性が高い。

(Lee B, et al. Eur J Pharmacol 2008³⁾より)

- 単独投与では低血糖をきたしにくい（ただし、SU薬との併用では注意が必要）ため、軽症糖尿病に対しても比較的安全に使用できる。
- インスリン分泌促進作用とグルカゴン抑制作用をもつが、主として食後血糖を中心に下げて血糖変動を小さくする効果が期待できる（②）²⁾。

● DPP-4阻害薬の種類と通常投与量（③、④³⁾）

- わが国においては、2009年（平成21年）12月にシタグリップチン（ジャヌビア[®]、グラクティップ[®]）が発売されて以降、2011年（平成23年）5月現在で3種類のDPP-4阻害薬が薬価収載されている。

⑤ 各DPP-4阻害薬と併用可能な経口血糖降下薬

| 商品名(会社名) | SU薬 | ビグアナイド薬 | チアゾリジン薬 | α -GI | グリニド薬 |
|--|-----|---------|---------|--------------|-------|
| グラクティブ [®] (小野薬品) ジャヌビア [®] (MSD) | ○ | ○ | ○ | ○ | — |
| ネシーナ [®] (武田薬品) | ○ | ○ | ○ | ○ | — |
| エクア [®] (ノバルティスファーマ) | ○ | — | — | — | — |

○: 承認済み, —: 未承認

- シタグリップチン (ジャヌビア[®], グラクティブ[®]): 通常, 成人には1日1回50 mgを経口投与し, 100 mgを上限とする.
- アログリップチン (ネシーナ[®]): 通常, 成人には25 mgを1日1回経口投与する.
- ビルダグリップチン (エクア[®]): 通常, 成人には50 mgを1日2回朝夕経口投与する.

● DPP-4阻害薬と併用可能な経口血糖降下薬 —2011年(平成23年)5月10日時点(⑤)

- シタグリップチン: グリニド薬以外併用可能.
- アログリップチン: グリニド薬以外併用可能.
- ビルダグリップチン: SU薬のみ併用可能.
- いずれの薬剤もインスリン製剤との併用は承認されていない (2011年〈平成23年〉5月の時点).

● DPP-4阻害薬と他の経口血糖降下薬の併用

α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)

- ともに食後血糖降下作用があるが, α -GIは食後早期 (30分~1時間) の血糖上昇抑制により効果的であり, 食事1時間後以降の血糖値をより抑制するDPP-4阻害薬との併用で, より食後血糖の是正が期待できる.
- また, α -GIはGLP-1の分泌を促進しGIPの分泌を抑制する (このためインクレチニン関連薬の一つと考えられる) 効果があるため, DPP-4を阻害することによりGLP-1効果を高めてGIP効果を抑えることができ, 食欲抑制効果や体重減少などの効果も期待できる (⑥)⁴⁾.

スルホニル尿素 (SU) 薬

- SU薬による膵 β 細胞におけるインスリン分泌促進機序はインクレチニンによるインスリン分泌促進の機序とは異なっており, 両者の併用によって相乗的なインスリン分泌促進効果が期待される.
- しかし, SU薬の二次無効と考えられる症例においても強力にインスリン分泌を促進して低血糖をきたすことがあり, 併用時はSU薬の減量が

MEMO

現在, 海外においてもDPP-4阻害薬とインスリンの併用は保険適用外であるが, シタグリップチンにおいては, 国内, 国外とともに併用試験が実施されており, 国内では2011年(平成23年)内に併用適応が取得できる見込みである. 臨床試験においてインスリン治療中の患者にシタグリップチンを追加した場合においても血糖降下作用は認められているが, その効果は単独投与による効果よりはやや弱いようである.

MEMO

インクレチニンはK_{ATP}チャネルが閉鎖し細胞内Caが増強した状況でインスリン分泌の促進効果が発揮される. SU薬はこのK_{ATP}チャネルを閉鎖する作用があるためインクレチニン効果を増幅すると考えられている. ただし, 併用により強力な血糖降下作用を呈する症例があるため, 重症低血糖の発現に注意する必要がある.

COLUMN

DPP-4阻害薬とSU薬の併用による重症低血糖の発現

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きたした症例の報告が多く認められた。

重篤な低血糖を起こすケースの特徴は以下の通りである。

- ① 高齢者
- ② 軽度腎機能低下
- ③ SU薬の高用量内服
- ④ SU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

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」）が発足され、「インクレチンとSU薬の適正使用におけるRecommendation」として対策案がまとめられた。その後も、症例蓄積および解析の結果をふまえてRecommendationの追加修正が行われている。2011年2月23日修正版の一部を以下に掲載する⁵⁾。

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いっそうの注意を要する（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 1.0 mg/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。

- ・グリメピリドを使用している患者は2mg/日以下に減じる。
- ・グリベンクラミドを使用している患者は1.25mg/日以下に減じる。
- ・グリクラジドを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、血糖値の改善がみられれば、必要に応じてSU薬を減量する。

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がたい場合、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。

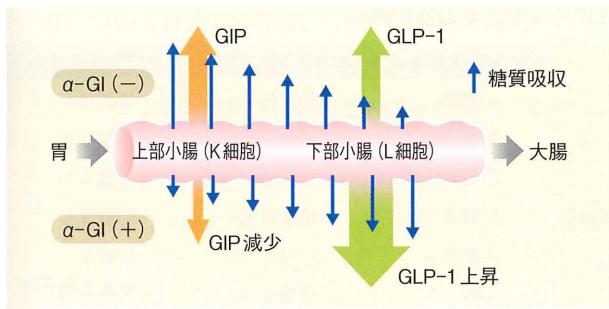
このようにインクレチン関連薬とSU薬の併用において相乗的効果がみられることから、併用時は低血糖の出現を常に念頭においておく必要があり、なるべくSU薬は減量して使用するのが望ましい。

DPP-4阻害薬によるHbA1cの低下は約3か月で最大に達すると考えられており、HbA1cだけでは血糖コントロールの改善をとらえきれず低血糖を見逃す可能性も考えられるため、食前食後の血糖値、または1,5-AG（1,5-anhydro-D-glucitol）などを組み合わせて評価することも必要と考えられる。

必要な場合がある。

ビグアナイド薬、チアゾリジン薬

- インスリン抵抗性を改善する薬剤であり作用機序が異なるため、併用で血糖コントロールの改善が期待できる。



⑥ α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI) 投与によるインクレチン分泌の変化

α -GIは小腸のK細胞とL細胞に作用し、GIPの分泌を減少させ、GLP-1の分泌を上昇させる。

GIP:gastric inhibitory polypeptide/glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GLP-1:glucagon-like peptide-1
(Narita T, et al. Diabet Med 2009⁴⁾より)

グリニド薬

- 理論的にはSU薬と同様に、併用でインスリン分泌促進の増強が期待できる。保険適用上DPP-4阻害薬との併用が可能な薬剤はない。

● DPP-4阻害薬の副作用

- DPP-4阻害薬は非常に忍容性の高い薬剤であり、それぞれの薬剤に対して特有の副作用は今のところ報告されていない。
- インスリンからの切り替え症例では、血中Cペプチドや尿中Cペプチドの評価やグルカゴン負荷試験などによって内因性のインスリン分泌能が十分に保たれていることを切り替え前に評価しておく必要がある。
- SU薬との併用による低血糖の問題に加え、SU薬の減量による高血糖も出現しうるので注意が必要である。
- インクレチン関連薬に特有の有害事象として急性膵炎、消化器症状、甲状腺腫瘍、免疫能への影響などの懸念があるが、現在のところどの事象においても、DPP-4阻害薬使用時における発現率の有意差や関連性に関する明らかなエビデンスはない。
- 日本人に対するDPP-4阻害薬の使用経験がまだ浅いため、長期的にDPP-4を阻害することによる未知の物質の蓄積に起因する未知の副作用が生じる可能性は否定できない。
- DPP-4阻害薬とアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬の併用による血管浮腫のリスク増大が報告されており、併用する場合は注意が必要である⁶⁾。

● 各種病態下における使用法 (7, 8)

- シタグリプチンとアログリプチンは主に腎で排泄されるため、シタグリプチンは中等度以上の腎機能障害患者では1日1回25mgから投与（最大50mg）し、アログリプチンは中等度腎機能障害患者では通常12.5mgで投与、高度腎機能患者および末期腎不全患者では通常6.25mgで投与する。シタグリプチンは重度の腎機能障害者への投与は

⑦ 各種病態におけるDPP-4阻害薬の使用適応

| 一般名 | | シタグリップチン | ビルダグリップチン | アログリップチン |
|-----------|-------|----------|-----------|----------|
| 腎機能障害 | 重度 | 禁忌 | 慎重投与 | 慎重投与 |
| | 中等度 | 慎重投与 | 慎重投与 | 慎重投与 |
| 肝機能障害 | 重度 | 記載なし | 禁忌 | 記載なし |
| | 軽～中等度 | 記載なし | 慎重投与 | 記載なし |
| 肝機能検査 | | 記載なし | 3か月ごと | 記載なし |
| 心不全患者への投与 | | 記載なし | 慎重投与 | 慎重投与 |

各薬剤の添付文書への記載上はこのように分類される。

⑧ 各DPP-4阻害薬の添付文書からの抜粋

| 一般名 | アログリップチン 安息香酸塩 | シタグリップチン リン酸塩水和物 | ビルダグリップチン |
|----------------|---|---|--|
| 組成 | 25, 12.5, 6.25 mg | 100, 50, 25 mg | 50 mg |
| 剤形 | 割線入フィルムコーティング錠 | フィルムコーティング錠(割線なし) | 片面割線入素錠 |
| 併用可能薬 | α -GI, SU薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬 | SU薬, チアゾリジン薬, ビグアナイド薬 | SU薬 |
| 用法・用量 | 25mg, 1日1回投与 | 50 mg, 1日1回投与 効果不十分な場合は100 mg, 1日1回まで增量可 | 50 mg, 1日2回朝夕に経口投与 患者の状態に応じて50 mgを1日1回朝に投与可 |
| 腎機能障害者に対する投与方法 | 中等度障害→12.5mg, 1日1回 高度障害・腎不全→6.25mg, 1日1回 | 中等度障害→通常25mg, 最大50mg, 1日1回(重度の場合は禁忌) | 中等度以上の腎機能障害のある患者または透析中の末期腎不全患者は慎重投与(使用経験が少なく, 安全性が確立していない) |
| 禁忌 | ①重症ケトーシス, 糖尿病性昏睡または前昏睡, 1型糖尿病の患者 ②重症感染症, 手術前後, 重篤な外傷のある患者 ③本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | 左記の①～③に加え, ④血液透析または腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者(本剤の血中濃度が上昇する) | 左記の①～③に加え, ④重度の肝機能障害のある患者(肝機能障害が悪化するおそれがある) |

禁忌である。

- ビルダグリップチンは主に肝臓で代謝されるが, 中等度以上腎機能障害患者では慎重投与(50 mg, 1日1回が望ましい)することとされている。
- ビルダグリップチンは主に肝で代謝されるため, 軽度・中等度の肝機能障害患者では50 mg, 1日1回が望ましいとされており, 重度の肝機能障害患者では禁忌である。少なくとも3か月ごとの肝機能検査によるフォローアップも推奨されている。
- アログリップチンとビルダグリップチンでは心不全(NYHA (New York Heart Association) 分類 III～IV)のある患者の場合ではともに慎重投与とされている。シタグリップチンでは添付文書上記載は特にない。
- その他のケースとして, 妊娠中の患者, 小児患者への投与の安全性は確立されておらず, 授乳中の患者へ投与する場合は授乳を中止する。高齢者

者については生理機能低下のため慎重に使用すべきであるとされている。

●経管投与時においては、各DPP-4阻害薬ともその使用における明確なエビデンスはないが、すべてのDPP-4阻害薬において特に吸湿性は高くなく、粉碎投与は問題ないといわれている。

(三ヶ田敦史、山田祐一郎)

●文献

- 1) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド2010. 文光堂; 2010.
- 2) Del Prato S. In search of normoglycaemia in diabetes : Controlling postprandial glucose. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 (Suppl 3) : S9-17.
- 3) Lee B, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy profiles of alogliptin, a novel inhibitor of dipeptidyl peptidase-4, in rats, dogs, and monkeys. *Eur J Pharmacol* 2008; 589 : 306-14.
- 4) Narita T, et al. Miglitol induces prolonged and enhanced glucagon-like peptide-1 and reduced gastric inhibitory polypeptide responses after ingestion of a mixed meal in Japanese Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2009; 26 : 187-8.
- 5) インクレチン(GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬)とSU薬の適正使用に関する委員会. インクレチンとSU薬の適正使用におけるRecommendation (2011年2月23日修正).
- 6) Brown NJ, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 2009; 54 : 516-23.