

1

新規作用機序の糖尿病治療薬（DPP-4 阻害剤及び GLP-1 受容体作動薬）の安全対策について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
薬効分類等	糖尿病用剤，その他のホルモン剤	
効能・効果	<p>①シタグリプチンリン酸塩水和物 2型糖尿病 ただし，下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る （1）食事療法，運動療法のみ （2）食事療法，運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 （3）食事療法，運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 （4）食事療法，運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用</p> <p>②ビルダグリプチン 2型糖尿病 ただし，下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 （1）食事療法，運動療法のみ （2）食事療法，運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用</p> <p>③アログリプチン安息香酸塩 2型糖尿病 ただし，下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 （1）食事療法，運動療法のみ （2）食事療法，運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 （3）食事療法，運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用</p> <p>④リラグルチド（遺伝子組換え） 2型糖尿病 ただし，下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 （1）食事療法，運動療法のみ （2）食事療法，運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用</p> <p>⑤エキセナチド 2型糖尿病 ただし，食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤（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）を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。</p>	

1. はじめに

最近、インスリン分泌刺激ホルモンであるインクレチンによる血糖コントロール作用を利用した新しい作用機序の糖尿病治療薬が登場している。

インクレチンは、血中グルコース濃度に依存してインスリン分泌を刺激する消化管ホルモンであり、それを不活化する酵素ジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-4, 以下「DPP-4」という。)を阻害するDPP-4阻害剤は、内因性の活性型インクレチン濃度を上昇させることで、血糖値の改善を図る2型糖尿病治療薬である。わが国では、平成22年12月現在、シタグリプチンリン酸塩水和物、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩の3成分が承認されており、それぞれ、平成21年12月、平成22年4月及び平成22年6月に販売が開始されている。

また、グルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1, 以下「GLP-1」という。)受容体作動薬は、GLP-1受容体に結合することで血糖値の上昇に応じてインスリンの分泌を促進させる2型糖尿病治療薬であり、平成22年12月現在、リラグルチド (遺伝子組換え)、エキセナチドの2成分が承認されており、前者は平成22年6月販売開始されており、後者は平成22年10月に承認されこれから販売が開始される場所である。

DPP-4阻害剤及びGLP-1受容体作動薬はいずれも新規作用機序の糖尿病治療薬であるが、それぞれ医薬品の市販直後調査期間中に集積された国内における副作用報告等の状況から、更なる安全対策を講じたので、以下にその安全対策の内容等について紹介する。

2. DPP-4阻害剤とスルホニルウレア剤との併用における低血糖の発現について

糖尿病治療薬による低血糖の発現に関しては、これまで使用上の注意の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、及び「重大な副作用」の項等で、低血糖発現リスクの高い患者では慎重に投与する旨や、低血糖について患者へ説明する旨、低血糖発現時の処置方法、及び糖尿病用薬同士の併用に関する注意等について記載し、注意喚起を図ってきたところである。しかしながら、DPP-4阻害剤であるシタグリプチンリン酸塩水和物について、平成21年12月11日の販売開始から平成22年4月19日までの約4ヵ月間の市販直後調査中に、低血糖を発現した症例が29例報告され (表1)、因果関係を否定できないと評価された症例が25例、このうち低血糖から意識消失に至った症例が8例であった。因果関係が否定できないと評価された25例のうち21例では、スルホニルウレア剤 (Sulfonylurea剤、以下「SU剤」という。)が併用されていた。また、各SU剤の用法・用量で定められている維持用量を超え、最大用量を併用していたものが8例あった。

このような状況から、専門家による検討を踏まえ、平成22年4月27日に、シタグリプチンリン酸塩水和物の使用上の注意の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、及び「重大な副作用」の項の低血糖に関する記載に、特にSU剤と併用する場合に低血糖のリスクが増加する旨、SU剤との併用において重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている旨、SU剤による低血糖のリスクを軽減するため、SU剤と併用する場合には、SU剤の減量を検討する旨を追記し、更なる注意喚起を図るよう、改訂指示を行った。

表1 シタグリプチンリン酸塩水和物の副作用報告のうち、使用後に低血糖を来した症例
(平成21年12月11日～平成22年4月19日)*

SU剤の併用状況	副作用報告例数 (うち因果関係を否定できない症例数)	うち意識消失に至った症例数 (うち因果関係を否定できない症例数)
併用例	26例 (23例)	7例 (7例)
非併用例 (不明含む)	2例 (2例)	1例 (1例)

* この期間のシタグリプチンリン酸塩水和物の推定使用患者数は、約23万人。なお副作用報告の症例概要は、医薬品・医療機器等安全性情報No.269 (平成22年5月) 参照のこと。

なお、平成22年4月時点で、その他のDPP-4阻害剤であるビルダグリプチンは販売開始直後、アログリプチン安息香酸塩は販売開始前であり、市販後におけるこれら医薬品による低血糖の発現状況は不明であったものの、シタグリプチンリン酸塩水和物と同様の注意喚起が必要であると考えられた。また、当時既に承認されていたGLP-1受容体作動薬のリラグルチド (遺伝子組換え) については、GLP-1受容体に結合することでインスリン分泌を促進させることから、SU剤との併用に際してはシタグリプチンリン酸塩水和物と同様の注意喚起が必要であると考えられた。これらのことから、その他のDPP-4阻害剤及びGLP-1受容体作動薬の関係企業に対しても、同日に使用上の注意の改訂指示を行った (医薬品・医療機器等安全性情報No.269 (平成22年5月) 参照)。

使用上の注意の改訂については、以下のとおりである (下線部改訂部分)。

シタグリプチンリン酸塩水和物

[慎重投与]	他の糖尿病用薬 (特に、 <u>スルホニルウレア剤</u>) を投与中の患者
[重要な基本的注意]	本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。 <u>特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。</u>
[副作用 (重大な副作用)]	<u>低血糖症</u> ：他の糖尿病用薬との併用で低血糖症 (グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%) があらわれることがある。 <u>特に、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。</u> また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症 (1.0%) が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。

ビルダグリプチン

[慎重投与]	<u>スルホニルウレア剤を投与中の患者</u>
[重要な基本的注意]	本剤の使用にあたっては、 <u>患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。</u>

[副作用
(重大な副作用)]

低血糖症：本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。他のDPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。

アログリプチン安息香酸塩

[重要な基本的注意]

本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。本剤とスルホニルウレア剤との併用における臨床効果及び安全性は確立されていないが、DPP-4阻害剤とスルホニルウレア剤を併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。DPP-4阻害剤とスルホニルウレア剤を併用する場合にはスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。

[副作用
(重大な副作用)]

低血糖症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。なお、他のDPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与するが、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

リラグルチド (遺伝子組換え)

[慎重投与]

スルホニルウレア剤を投与中の患者

[重要な基本的注意]

本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。経口糖尿病用薬と併用した場合、低血糖の発現頻度が単独の場合より高くなるので、定期的な血糖測定を行うこと。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。

[副作用
(重大な副作用)]

低血糖：低血糖及び低血糖症状（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等）があらわれることがある。特に経口糖尿病用薬と併用した場合、多く発現することが報告されている。

低血糖症状が認められた場合は、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与すること。

また、DPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

3. インスリンからGLP-1受容体作動薬への切り替えに伴う糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖の発現について

リラグルチド（遺伝子組換え）は、インクレチンのアナログ剤であり、GLP-1受容体に結合することで、インスリンの分泌を促進して血糖値を下げる薬剤であることから、インスリン分泌能のない1型糖尿病患者への投与は禁忌とされており、2型糖尿病のうちインスリン治療が不可欠な患者への投与には注意が必要である。しかしながら、リラグルチド（遺伝子組換え）について、平成22年6月11日の販売開始から平成22年9月24日までの約3ヵ月間の市販直後調査中に、糖尿病性ケトアシドーシスを発症し死亡した症例が2例報告された。これらの症例はいずれもインスリンからリラグルチド（遺伝子組換え）への切り替えを行っていたことから、直ちに製造販売業者から医療機関に対して、1型糖尿病患者やインスリン治療が不可欠な2型糖尿病患者等のインスリン依存状態の患者へは、インスリンからリラグルチド（遺伝子組換え）への切り替えを行わないよう、適正使用を徹底するための情報提供を行うよう指示した。

しかしながら、情報提供に伴って類似の副作用症例が収集され、平成22年10月7日までに糖尿病性ケトアシドーシスが4例（うち死亡2例）、高血糖16例が報告された（表2）。これら20例のうち、17例がインスリンからリラグルチド（遺伝子組換え）に切り替えた後に発現したものであった。

表2 リラグルチド（遺伝子組換え）の副作用報告のうち、使用後に糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖を来した症例（平成22年6月11日～平成22年10月7日）*

副作用名	副作用報告例数 (うち死亡例数)	うちインスリンからリラグルチド (遺伝子組換え)に切り替えた 症例数(うち因果関係を否定でき ない症例数**)
糖尿病性ケトアシドーシス	4例(2例)	3例(3例)
高血糖	16例(0例)	14例(14例)

* この期間のリラグルチド（遺伝子組換え）の推定使用患者数は、約9000人。

** 「インスリンを中止しリラグルチド（遺伝子組換え）に切り替えたこと」と「糖尿病性ケトアシドーシス又は高血糖発現」との因果関係

このような状況から、専門家による検討を踏まえ、平成22年10月12日に、使用上の注意の「重要な基本的注意」において、

- ①リラグルチド（遺伝子組換え）はインスリンの代替薬ではないこと
- ②投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること
- ③インスリン依存状態の患者で、インスリンからリラグルチド（遺伝子組換え）に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現したこと

を追記する改訂指示を行った。

また、製造販売業者から医療機関に対して、添付文書の改訂情報とあわせて、インスリン依存状態の患者へはインスリンからリラグルチド（遺伝子組換え）への切り替えは行わないこと、既に切り替えを行った患者に対しても、血糖コントロールの状態を確認するなど、インスリン治療に戻す必要のある患者に対して必要な処置を行うことを徹底するための情報提供を直ちに実施するよう指示した。

なお、その後、平成22年10月27日に承認されたGLP-1受容体作動薬であるエキセナチドについても、販売開始時からリラグルチド（遺伝子組換え）と同様に、添付文書においてインスリンからの切り替えに係る注意喚起を実施することとしている。

使用上の注意の改訂については、以下のとおりである（下線部改訂部分）。

リラグルチド（遺伝子組換え）

[重要な基本的注意] 本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンから本剤に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

4. インスリンからリラグルチド（遺伝子組換え）への切り替えに伴う糖尿病性ケトアシドーシスの死亡例の概要

〈リラグルチド（遺伝子組換え）〉

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男 60代	糖尿病 (慢性腎不全、 糖尿病性下肢 神経障害、高 血圧症)	0.3mg 1日間	<p>糖尿病性ケトアシドーシス</p> <p>投与約18年前 糖尿病と診断。 投与約12年前 インスリン治療開始。 投与約2年前 透析導入。週3回透析実施。インスリン治療実施するも、コントロール不良。 インスリンアスパルト（遺伝子組換え）18単位/日及びインスリングルルギン（遺伝子組換え）8単位/日にて治療。</p> <p>投与2.5ヵ月前 HbA_{1c} 10.3% 投与1.5ヵ月前 HbA_{1c} 8.0% 投与開始日 透析実施。 透析施行後、インスリン製剤を中止して、本剤を0.3mgにて治療開始。</p> <p>投与2日目 朝よりSMBGが「Hi」で嘔吐を繰り返すが、来院せず。 (投与中止日) 意識消失し夕方救急搬送。血圧40mmHg。生理食塩水500mL+炭酸水素ナトリウム20mL×2A、更に生理食塩水500mL+炭酸水素ナトリウム20mL×2A+アドレナリン1mg投与。 血糖値700mg/dL以上、K値7台となったため、気管内挿管されドクターヘリにて大学病院に緊急搬送となった。 搬送先病院にて血糖値1450mg/dL、pH7.092より糖尿病性ケトアシドーシスと診断。 輸液負荷を開始し、速効型ヒトインスリン（遺伝子組換え）10単位によるbolus投与の後、5単位/時間で持続静注開始。 中止1日後 血液検査で血糖値200mg/dL、pH7.450、ケトン体陰性であり、ケトアシドーシスは改善。 血中CPR0.1ng/mL、抗GAD抗体9.4U/mL 呼吸苦・咳嗽が出現し、38.6度の発熱、SpO₂低下を認めた。 胸部CTで左下肺野優位に浸潤影を認め、肺炎と考えられた。 中止2日後 SpO₂低下し、胸部X線及び検査データで陰影増悪を認めた。</p>

				死亡が確認された。
併用薬：なし				

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	男 60代	2型糖尿病 (高血圧, 十二指腸潰瘍, 脂質異常症, 下肢慢性動脈閉塞症, 糖尿病性単純網膜症)	0.3mg 1日間	<p>糖尿病性ケトアシドーシス 治療開始3ヵ月前は体重104kgであった。 (過去の最高体重は106kg) また, 病初期に治療中断歴あり。 治療開始直前のHbA_{1c}は11.0%</p> <p>投与1日前 2型糖尿病に対する血糖コントロール目的にて入院。 内服は, メトホルミン塩酸塩 (750mg/日), ピオグリタゾン (45mg/日), ボグリボース (0.6mg/日), ヒトインスリン (遺伝子組換え) 製剤 (30R注) 48単位/日を使用していた。 尿中アセトン (-), 体重98.1kg</p> <p>投与開始日 メトホルミン塩酸塩, ピオグリタゾン, ボグリボース, ヒトインスリン (遺伝子組換え) 製剤 (30R注) を全て中止し, 本剤を0.3mg及びグリメペリド4mg/日にて治療開始。 空腹時血中CPR0.03ng/mL 本剤は朝食後に投与実施。 血糖チェックでは昼前及び夕前の測定値が500mg/dL以上であった。</p> <p>投与2日目 昼ごろに嘔吐あり, その後血糖値が992mg/dL, 尿中アセトン (3+) よりケトアシドーシスが疑われた。 生理食塩水による輸液及びインスリンによる持続点滴治療を開始。</p> <p>投与3日目 深夜に心肺停止状態で発見された。 (投与中止日) 救急救命処置を施すも, 午前中に死亡確認。</p>
併用薬：グリメペリド, アムロジピンベシル酸塩, バルサルタン, イミダプリル塩酸塩, アスピリン				

5. おわりに

DPP-4阻害剤とSU剤の併用時の低血糖発現に関する注意については, 平成22年4月に, 日本糖尿病協会及び日本糖尿病学会のウェブサイトにおいて, 専門家からなる独立委員会である「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)」よりRecommendationが発表された (http://www.nittokyo.or.jp/kinkyu_incretin100408m.html)。更に平成22年10月には, 同委員会より, リラグルチド (遺伝子組換え) 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リラグルチド (遺伝子組換え) の使用可否を判断するよう, Recommendationが更新された。

DPP-4阻害剤及びGLP-1受容体作動薬はいずれも新規作用機序の医薬品であることから, 引き続き, 関係企業, 関連学会等の協力を得て, 最新の知見を収集・評価し, 必要に応じて, 医療関係者や患者・家族等に対して更に適切かつ効果的な情報提供を行っていくこととしている。