

関係各位

一般社団法人 日本糖尿病学会
薬剤の安全使用に関する委員会

インクレチン関連薬の安全な使用に関するRecommendation 第2版

インクレチンは、経口摂取した栄養素に反応し消化管から分泌され、インスリン分泌を促進する消化管ホルモンの総称であり、GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide)とGLP-1 (glucagon-like peptide-1) が同定されている。GIPとGLP-1は、血糖依存的、すなわち血糖が高い時のみインスリン分泌を促進し、血糖降下作用を発揮する。GIPとGLP-1は生体内でDPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) と呼ばれる蛋白分解酵素により短時間のうちに不活化され、インスリン分泌能を失う。今日までに、DPP-4を阻害しGIP, GLP-1の活性を生理学的濃度の範囲内で高める『DPP-4阻害薬』が2型糖尿病治療薬として開発され、非肥満、インスリン分泌不全を主な特徴とする2型糖尿病に対して広く用いられている。また、GLP-1, GIPを薬理的濃度で投与した場合、中枢に作用して食欲を抑制し、減量効果を発揮するため、DPP-4耐性を有しGLP-1受容体のみ、もしくはGIP受容体とGLP-1受容体を同時に活性化しうるペプチドを薬理的レベルで補充する『GLP-1受容体作動薬』、『GIP/GLP-1受容体作動薬』がそれぞれ開発され、主に肥満、インスリン抵抗性を主な特徴とする2型糖尿病に対して用いられている。特に『GLP-1受容体作動薬』は、著明な血糖改善効果や減量効果に加え、糖尿病関連腎臓病 (DKD) や心血管疾患に対する additional benefitsが示されたことや経口投与可能な製剤が上市されたことを受け、使用頻度が増えている。インクレチン関連薬の使用が一般化するなか、今一度、インクレチンの作用にもとづく2型糖尿病治療薬の使用上の留意点について確認されたい。

<Recommendation>

1) インクレチン関連薬と重症低血糖が危惧される薬剤の併用について

インクレチン関連薬 (DPP-4阻害薬, GLP-1受容体作動薬, GIP/GLP-1受容体作動薬) は、単独で用いた場合には低血糖リスクは低いが、重症低血糖が危惧される薬剤 (インスリン製剤, SU薬, グリニド薬など) との併用時には重症低血糖に十分に注意する。高齢者や腎機能低下者 (含 軽度腎機能低下者) において、SU薬治療中にDPP-4阻害薬を追加した例において、重症低血糖が散見された。こうした背景から、高齢者、腎機能低下者 (含 軽度腎機能低下者)、あるいは両者が併存する場合には、SU薬を減量の上、DPP-4阻害薬を追加することを必須としている。具体的には、グリメピリド (アマリール錠など) 2 mg/日を超えて使用している場合は2 mg/日以下に、グリベンクラミド (オイグルコン錠, ダオニール錠など) 1.25 mg/日を超えて使用している場合は1.25 mg/日以下に、グリクラジド (グリミクロン錠など) 40 mg/日を超えて使用している場合は40 mg/日以下に減じた上でDPP-4阻害薬を開始する。目標とするHbA1cを達成できない場合には必要に応じて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。また、SU薬がもともと上記の量以下、かつ目標とするHbA1cを達成できていない場合にはSU薬を減量することなくDPP-4阻害薬を追加し、血糖改善に伴い必要に応じてSU薬を減らす。GLP-1受容体作動薬, GIP/GLP-1受容体作動薬をSU薬に追加した場合、DPP-4阻害薬に比して、重症低血糖にいたる症例は多くないが、DPP-4阻害薬に準じて、慎重な観察が推奨される。また、インスリン製剤, グリニド薬についても、SU薬同様、インスリン製剤, グリニド薬の用量を減じるなどしたうえでインクレチン関連薬を追加することで重症低血糖にいたらないよう注意が必要である。なお、インクレチン関連薬開始時に併用する重症低血糖が危惧される薬剤 (インスリン製剤, SU薬, グリニド薬など) の用量について判断が難しい場合には、地域連携の枠組みを用いて糖尿病専門医へのコンサルテーションを推奨する。

2) インスリン製剤からGLP-1受容体作動薬, GIP/GLP-1受容体作動薬への切り替えについて

インスリン製剤で治療中にインスリン製剤を中止してGLP-1受容体作動薬リラグルチド、GIP/GLP-1受容体作動薬チルゼパチドに切り替えたために糖尿病ケトアシドーシスを発症、残念ながら死亡にいたったと考えられる症例が報告されている。GLP-1受容体作動薬、GIP/GLP-1受容体作動薬はインスリン製剤の代替薬ではなく、インスリン分泌が高度に低下している場合には、インスリン製剤からの切り替えにより、血糖コントロールが急速に悪化する場合がある。インスリン製剤で治療中にインスリン製剤を中止してGLP-1受容体作動薬、GIP/GLP-1受容体作動薬に変更する場合には、内因性インスリン分泌を必ず確認すること、特に腎機能低下者では内因性インスリン分泌を正しく評価することが難しく、切り替えの可否については、地域連携の枠組みを用いて糖尿病専門医へのコンサルテーションを推奨する。なお、2型糖尿病においても、慢性的に高血糖状態を放置したため、インスリン分泌が高度に低下する場合があることに留意する。

3) サルコペニア・フレイルのリスクの高い高齢者へのGLP-1受容体作動薬、GIP/GLP-1受容体作動薬の使用について

高齢者にGIP/GLP-1受容体作動薬チルゼパチドを開始後、死亡に至った症例が報告されている。同薬について国内で実施された治験では、主に肥満傾向の非高齢者が参加しており、BMI 23 kg/m²未満の者や高齢者（特に75歳以上の後期高齢者）では、安全性、有効性が十分に評価できていない。また、東アジアで実施された治験の統合解析においても、BMI25kg/m²未満の非肥満や65歳以上の高齢者で消化器症状の発現割合が高いことが報告されている。高齢者では、生活活動動作（ADL）や認知機能の低下もあり、サポートする家族や周囲の人たちに意思疎通が困難なため有害事象への対応が遅れることも少なくない。また、食事摂取量の不足した高齢者では、体重減少からサルコペニア・フレイルにいたる可能性がある。GIP/GLP-1受容体作動薬、一部のGLP-1受容体作動薬では、用量依存的な体重減少が認められるため、血糖管理状態のみならず、体重減少にも注意し、過度の体重減少がみられた場合や、嘔気・嘔吐が見られた場合には、これら薬剤の減量または投与中止を考慮する必要がある。日本糖尿病学会では、BMIの低い高齢者へのGLP-1受容体作動薬、GIP/GLP-1受容体作動薬使用の可否については地域連携の枠組みを用いて糖尿病専門医へのコンサルテーションを推奨する。

4) インクレチン関連薬と水疱性類天疱瘡について

DPP-4阻害薬の使用に伴う水疱性類天疱瘡の発症が問題となっている。水疱性類天疱瘡はまれな自己免疫性水疱形成性皮膚疾患で、基底ケラチノサイトのヘミデスモソーム蛋白（BP抗原180、BP抗原230）に対する免疫反応により、全身の皮膚に多発する掻痒を伴う浮腫性紅斑と緊満性水疱を特徴として、口腔粘膜病変を生じる場合もある。DPP-4阻害薬の使用に伴う水疱性類天疱瘡のリスクとして、男性、高齢者、HLA-DQB1*03:01の保因者、選択性の低いDPP-4阻害薬の使用が指摘されている。DPP-4阻害薬の使用に伴う水疱性類天疱瘡が疑われる場合には、皮膚科専門医にコンサルテーションして早期診断に努めると共にDPP-4阻害薬を中止し、副腎皮質ステロイドの外用薬や経口薬による治療が開始となるため、血糖コントロールについて地域連携の枠組みを用いて糖尿病専門医へのコンサルテーションを推奨する。なお、現在までにGLP-1受容体作動薬、GIP/GLP-1受容体作動薬の使用に伴う水疱性類天疱瘡は問題視されていない。

5) インクレチン関連薬と膵疾患について

インクレチン関連薬について、当初から急性膵炎、膵癌のリスクを上昇させる可能性が指摘されてきた。心血管安全性試験等のメタ解析では、DPP-4阻害薬の使用により、頻度は低いものの急性膵炎の有意なリスク上昇が認められるが、GLP-1受容体作動薬の使用により、急性膵炎のリスク上昇は認められていない。またGIP/GLP-1受容体作動薬の治験においても、急性膵炎のリスク上昇は認めない。2型糖尿病では、急性膵炎のリスクが高く、特にアルコール多飲や胆石、肥満など、急性膵炎のリスク因子を有する者では、インクレチン関連薬の使用の有無にかかわらず、上腹部痛や嘔気、嘔吐など急性膵炎を疑う症状があれば、迅速に診断、治療を行うことを推奨する。心血管安全性試験等のメタ解析では、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬の使用により膵癌のリスク上昇は認められず、GIP/GLP-1受容体作動薬の治験においても膵癌のリスク上昇は認められないが、2型糖尿病では膵癌リスクが高いことに留意して診療にあたることに留意す

る。

6) インクレチン関連薬と胆道系疾患について

インクレチン関連薬について、胆道系疾患のリスクを上昇させる可能性がランダム化比較試験のメタ解析等から指摘されている。DPP-4阻害薬の使用期間が長いほど、胆のう炎のリスク上昇が報告されている。また、GLP-1受容体作動薬も使用期間が長く投与量が多いほど、胆石、胆のう炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸のリスク上昇がそれぞれ報告されている。DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬による胆道系疾患のリスク上昇の理由として、GLP-1の胆のう収縮抑制作用等から胆石ができやすくなり、急性胆道系疾患を生じる可能性が高いと考えられている。GIP/GLP-1受容体作動薬について、胆道系疾患との関連は現時点で明確ではないが、GLP-1受容体を活性化しうることから注意が必要である。インクレチン関連薬の使用前ならびに使用中に腹部超音波検査等を実施し、胆石の有無を確認すること、上腹部や右季肋部の不快感や鈍痛、発熱など胆道系疾患を疑う症状があれば、迅速に診断、治療を行うことを推奨する。なお、副作用報告に関するデータベースの解析から、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬の使用中に胆管癌のリスク上昇が指摘されているが、ランダム化比較試験のメタ解析等からは明らかなリスク上昇は認められていない。

7) インクレチン関連薬とRS3PE症候群について

DPP-4阻害薬の使用に伴うRS3PE症候群の発症についても、発症頻度やメカニズムについては不明であるが国内外の症例報告から注意の必要性が指摘されている。RS3PE症候群は、稀なことから不定愁訴として認識されることも少なくないが、DPP-4阻害薬使用中に対称性滑膜炎による末梢関節痛、両側手背・足背の圧痕を残す浮腫、手指屈筋腱の炎症による疼痛を認める場合にはRS3PE症候群を疑い、膠原病・リウマチ領域専門医等にコンサルテーションして早期診断に努めると共にDPP-4阻害薬を中止し、副腎皮質ステロイドの経口薬による治療が開始となるため、血糖コントロールについて地域連携の枠組みを用いて糖尿病専門医へのコンサルテーションを推奨する。なお、現在までにGLP-1受容体作動薬、GIP/GLP-1受容体作動薬の使用に伴うRS3PEは問題視されていない。

インクレチン関連薬には上述した7つのポイント以外にも現時点で因果関係が必ずしも明確ではないものの、想定すべき有害事象が存在し、注意が必要と考えられる。日本糖尿病学会において、今後、リアルワールド研究や基礎研究、臨床研究を推進していくが、詳細については各薬剤の添付文書や文献等を参照いただきたい。

以上

付表：薬剤の安全使用に関する委員会 利益相反（COI）に関する開示（2021年 1月1日～ 2023年 12月31日）

氏名	講演料	研究費・助成金など	奨学（奨励）寄附など	企業などが提供する寄附講座
山内 敏正	MSD, 住友ファーマ, 帝人ヘルスケア, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノボノルディスクファーマ	興和, ミノファージェン製薬, ニプロ, 日東紡績	住友ファーマ, 田辺三菱製薬, 武田薬品工業,	小野薬品工業, ノボノルディスクファーマ, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 興和, 日東紡績, 朝日生命保険相互会社
太田 康晴	-	鈴木万平糖尿病財団	住友ファーマ, 日本ベーリンガーインゲルハイム	-
神谷 英紀	ノボノルディスクファーマ, サノフィ, 住友ファーマ, 日本イーライリリー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 第一三共, アストラゼネカ, 小野薬品工業, キッセイ薬品工業, 田辺三菱製薬, 興和, ノバルティスファーマ, MSD, 三和化学研究所, 大塚製薬	小野薬品工業, 日本イーライリリー, キッセイ薬品工業	小野薬品工業, 大正製薬, 住友ファーマ, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 日本たばこ産業, ノボノルディスクファーマ	-
後藤 温	-	-	-	-
近藤 龍也	-	-	-	-
佐藤 博亮	-	-	-	-
鈴木 亮	ノボノルディスクファーマ, サノフィ, 住友ファーマ, アステラス製薬, 興和, MSD, 日本イーライリリー, 田辺三菱製薬, 帝人ヘルスケア	住友ファーマ	日本ベーリンガーインゲルハイム	-
田中 大祐	-	-	-	-
西村 理明	サノフィ, 日本メドトロニック, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 帝人ファーマ, キッセイ薬品工業, 日本イーライリリー, ノボノルディスクファーマ, アステラス製薬, アボット, 住友ファーマ, アストラゼネカ, 興和, 小野薬品工業	三菱電機	大正製薬, 小野薬品工業, 日本ベーリンガーインゲルハイム, アボット, 住友ファーマ	-
原田 範雄	-	田辺三菱製薬	田辺三菱製薬, 小野薬品工業, 住友ファーマ	-
坊内 良太郎	住友ファーマ, アストラゼネカ, ノボノルディスクファーマ, アステラス製薬	住友ファーマ	-	-
矢部 大介	ノボノルディスクファーマ, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 日本イーライリリー, サノフィ, 協和キリン, 住友ファーマ	テルモ, 日本ベーリンガーインゲルハイム	-	ノボノルディスクファーマ, 大正薬品, アークレー

※「報酬額」/「株式の利益」/「特許使用料」/「原稿料/旅費, 贈答品などの受領」については該当者無しの為、省略

※法人表記は省略