2型糖尿病患者におけるジペプチジルペプチダーゼ-4阻害薬 シタグリプチンの有効性および安全性に関する研究

國領俊之*, 林健一郎, 山川雅之

公立甲賀病院薬剤部

Study of Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Toshiyuki Kokuryo*, Kenichiro Hayashi and Masayuki Yamakawa

Department of Pharmacy, Kohka Public Hospital

〔 Received June 23, 2012
Accepted February 18, 2013 〕

This study aimed to assess the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. A total of 71 patients aged 33-88 years with a mean baseline hemoglobinA1c (HbA1c) of 8.5% received sitagliptin 50 mg once daily for 6 months. In this 6-month study, sitagliptin reduced potentially the dose of oral antihyperglycemic drugs, reduced significantly HbA1c levels (difference from baseline -1.2%) with 43.5% of patients achieving HbA1c levels of < 6.9%. Moreover, sitagliptin had a neutral effect on bodyweight, body mass index and lipid metabolism except for high-density lipoprotein, which decreased significantly, and was generally well tolerated with adverse events being mild in severity.

Multiple linear regression analysis indicated that HbA1c, serum creatinine and triglyceride at baseline, and the dose of pioglitazone before the sitagliptin treatment might be predictors of the reduction of HbA1c levels for 6 months.

After 6 months of sitagliptin therapy, in 70% of patients who received the combination therapy of glimepiride and metformin and were greater than or equal to 65 years old and/or serum creatinine levels of 1 mg/dL, the daily dose of glimepiride was decreased under 2 mg/day, which could prevent severe hypoglycemia events.

In conclusion, in this study, sitagliptin therapy for 6 months improved glycemic control and was well tolerated with adverse events in Japanese patients with type 2 diabetes.

Key words — sitagliptin, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, type 2 diabetes mellitus, hemoglobinA1c, multiple linear regression analysis

緒言

糖尿病は高血糖を特徴とする疾患であり、その約90～95%を2型糖尿病患者が占めるとされる。¹⁾日本人2型糖尿病患者に対する第一選択薬のなかで最も使用されるスルホニルウレア (SU) 薬は、低血糖の発現や体重の増加、長期使用によってSU薬の血糖降下作用が減弱する二次無効が現れることが糖尿病治療において問題とされてきた。²⁾そこで新しい経口血糖降下薬として注目されているのが、インクレチン関連薬である glucagon-like

peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬および dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬である。2009年12月わが国で臨床使用可能となった DPP-4 阻害薬シタグリプチンは、単独使用で低血糖を起こしにくい、体重増加をきたしにくい等の特徴を持つとされている。¹⁾ これまで、実地医療において日本人2型糖尿病患者を対象としたシタグリプチンの臨床効果について複数検討されているものの、有効性を評価する期間が3カ月間と短いこと、^{3,4)} 副作用の詳細な調査がされていないこと⁵⁻¹⁰⁾ 等、十分に検討されたとは言いがたい。また、シタグリプ

* 滋賀県甲賀市水口町松尾1256番地

チンに対する無効症例が存在することから、シタグリプチン投与前にシタグリプチンのヘモグロビン A1c (HbA1c) 値低下効果を予測できる患者背景因子を検索することは重要であると考えられるが、過去の報告^{4,9)}ではシタグリプチンの HbA1c 値低下効果に影響を与えると考えられる併用経口血糖降下薬の種類や投与量が考慮されていない。そこで、本研究では、公立甲賀病院において 2 型糖尿病患者に 6 カ月間投与されたシタグリプチンの有効性・安全性および HbA1c 値低下効果と関連する患者背景因子について検討を行ったので報告する。

また、シタグリプチンと SU 薬の併用投与によって国内の臨床試験では認められなかった重篤な低血糖による意識障害を起こす症例が複数報告されたことから、「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」はシタグリプチン追加投与時には SU 薬を減量する等の注意喚起 (『Recommendation』) を行っており (http://www.jds.or.jp/jds_or_jp0/uploads/photos/797.pdf)、さらに 2011 年 1 月からシタグリプチンの処方日数制限が解除され長期処方が可能となったことから、シタグリプチンが適正に使用されているかどうかを検討することは重要である。しかし、シタグリプチンと SU 薬を併用投与後の SU 薬投与量の変化について検討した報告はあるものの^{3,5,6)}、両薬剤の併用開始時から『Recommendation』の遵守率について検討した報告は我々の知る限り見当たらない。そこで、本研究では当院薬剤部における『Recommendation』遵守に対する取り組みを行った状況下での『Recommendation』の遵守状況について評価を行ったので、併せて報告する。

方 法

1. 対象患者

当院糖尿病外来において 2011 年 1 月～4 月にシタグリプチン 50 mg/day が投与開始され本研究の実施に対して同意が得られた 2 型糖尿病患者のうち、調査期間内に他医療機関へ紹介された患者、抗がん剤投与患者を除く 89 人を安全性評価対象患者とした。このうち、入院加療が行われた患者 12 人、シタグリプチン投与が中止された患者 6 人

表 1 有効性評価対象患者背景

男/女 (人)	52/19
年齢 (歳)	66 (33 - 88) ^{a)}
糖尿病罹病期間 (年)	11.7 ± 8.0 ^{b)}
BMI (kg/m ²)	24.1 ± 3.9 ^{b)}
HbA1c (%)	8.5 ± 0.9 ^{b)}
CLcr (mL/min)	94.8 ± 27.1 ^{b)}
シタグリプチン投与前における薬剤数別 経口血糖降下薬投与人数	
0 種類	4
1 種類	15
2 種類	27
3 種類	17
4 種類	8
シタグリプチン投与前における薬剤別 経口血糖降下薬投与人数	
グリメピリド	52
グリベンクラミド	3
ミチグリニド	1
メトホルミン	38
ピオグリタゾン	35
ボグリボース	11
ミグリトール	12

a) 中央値 (最小—最大)

b) 平均値 ± 標準偏差

を除いた 71 人を有効性評価対象患者とした。有効性評価対象患者背景を表 1 に示す。通常、抗がん剤投与は副作用として臨床検査値異常を示すことが多いためシタグリプチンの安全性評価に影響を与える可能性があること、抗がん剤投与時に制吐剤として投与されるステロイド剤は血糖コントロールに影響を与えること¹¹⁻¹³⁾および入院加療となった糖尿病患者に対して一般的に行われる糖尿病食による食事療法是シタグリプチンの HbA1c 値低下効果に影響を与える可能性があることを考慮し、本研究の安全性および有効性評価対象患者から除外した。シタグリプチン有効率の検討は有効性評価対象患者だけでなく、入院加療患者、シタグリプチン投与中止患者を含める必要があることから、安全性評価対象患者 89 人を対象とした。

なお、本研究の公表に際して、臨床研究に関する倫理指針および疫学研究に関する倫理指針に基づき、当院医学研究・医療行為倫理委員会の承認を得ている。

2. 調査項目

本研究安全性評価対象患者 89 人の年齢、性別、糖尿病罹病期間、HbA1c 値、総ビリルビン (t-Bil) 値、 γ - グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP) 値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 値、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値、血清クレアチニン (Scr) 値、中性脂肪 (TG) 値、LDL コレステロール (LDL-C) 値、HDL コレステロール (HDL-C) 値、併用経口血糖降下薬の種類および投与量のデータは診療録等から抽出した。HbA1c 値は Kashiwagi K らの報告¹⁴⁾に従い、Japan Diabetes Society (JDS) 値を National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 値に換算して表記した。対象患者の身長、体重および自覚症状を有する有害事象は患者への聞き取り調査から把握した。クレアチニークリアランス (CLcr) の算出には Cockcroft-Gault 式を使用し、Scr 値が 0.6 mg/dL 以下の場合は 0.6 mg/dL に補正した。

臨床検査値 (t-Bil 値、 γ -GTP 値、AST 値、ALT 値、Scr 値) 異常は、薬剤関連性の有無にかかわらず「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」(http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20111217.pdf) に基づき Grade (G) による重篤度評価を行った。

無効症例の定義は、シタグリプチン投与後 HbA1c 値が低下しないまたは上昇した患者としたほか、入院加療患者およびシタグリプチン投与中止患者に関しては症例に応じて無効か否かを判定した。

糖尿病に関連する検査値として空腹時血糖値や随時血糖値、尿中 C-ペプチドが挙げられるが、空腹時血糖値や随時血糖値は検査当日の患者採血時の状態が空腹であるか否かまたは食後経過時間が不明であること、当院において尿中 C-ペプチドが測定されていた患者が少数例であることから、解析に耐えうる検査値ではないと判断し、本研究では調査対象から除外した。

3. 重回帰分析

シタグリプチン投与 6 カ月間における HbA1c 値変化量 (Δ HbA1c) に対する説明変数の影響について重回帰分析を行った。各説明変数の選択には変数増減法を用いた。変数 (説明変数) 選択のよう探索的解析では変数の取舍選択に F 値 2.0 前

後の値を基準とすることが勧められていることから、¹⁵⁾ 本研究では各説明変数の取舍選択の判断基準として F 値 2.0 を用いた。重回帰分析の説明変数として選択したシタグリプチン投与前における併用経口血糖降下薬のうち、ミチグリニド投与患者 1 人は対象患者に占める人数が少なく解析に与える影響は小さいと考え、本研究では説明変数から除外した。

Δ HbA1c に対するシタグリプチン投与前メトホルミン投与量の影響を重回帰分析する場合は、変数選択法として強制投入法を用いた。

4. 経口血糖降下薬投与量の換算

経口血糖降下薬投与量を比較する等同じカテゴリー内に複数種類の薬剤がある場合は、解析を簡素化するために投与量の換算を行った。過去の報告を参考に、グリベンクラミド 1.25 mg あたりグリメピリド 1 mg に、¹⁶⁻²⁰⁾ ボグリボース 0.3 mg あたりミグリトール 50 mg に、^{21, 22)} それぞれ換算した。

5. 薬剤部における『Recommendation』遵守に対する取り組み

『Recommendation』では、「SU 薬・ビグアナイド薬の併用にシタグリプチンを追加投与する場合 (省略)、高齢者 (65 歳以上)、軽度腎機能低下者 (Scr 値 1.0 mg/dL 以上) あるいは両者が併存する場合は減量を必須とし、グリメピリド 2 mg/day を超えて使用している患者は 2 mg/day 以下に (省略)、グリベンクラミド 1.25 mg/day を超えて使用している患者は 1.25 mg/day 以下に減じる」と記載されている。この記載が遵守されていない処方を対象に SU 薬の投与量に関する『Recommendation』記載内容の疑義照会を行った。疑義照会に対する処方医の承認が得られず SU 薬の推奨用量を超えて投与された患者に対しては低血糖の症状や対処方法に関する確認および指導を行った。また、『Recommendation』非遵守処方が次回処方時にも遵守されていない場合はその都度処方医に疑義照会を行い、該当患者に対して低血糖発現の有無と低血糖に対する対処方法について確認および指導を行った。

6. 統計解析

本論文に記載のデータは、断りがない限り平均

値 ± 標準誤差で表記した。統計解析には、Microsoft® Excel 2007 の表計算機能または「エクセル統計 2010 ((株)社会情報サービス)」を用いた。危険率両側 5%未満を有意な差として評価した。

結 果

1. 調査期間中に入院加療が行われた理由およびシタグリブチン投与が中止された理由

調査期間中に入院加療が行われた患者 12 人の入院理由の内訳を以下に示す。既往症である肺炎腫増悪 1 人、腎盂腎炎発症 1 人、屋外作業による熱中症および急性腎不全発症 1 人、ネフローゼ精査目的や泌尿器科、循環器科、耳鼻咽喉科における予定入院 5 人、シタグリブチン投与前からの血糖コントロール不良による血糖コントロール改善目的 2 人、上気道感染症や蜂窩織炎による発熱から食欲低下を来とし高浸透圧性高血糖症候群発症 2 人であった。血糖コントロール改善目的で入院となった患者を含めて入院加療が行われた患者 12 人は、入院期間中および退院後シタグリブチンは継続投与されていた。

シタグリブチンの投与中止となった患者 6 人の中止理由の内訳は、低血糖様症状 1 人、掻痒感 1 人、患者の自己判断（理由不明）で服用中止 1 人、HbA1c 値低下せず 3 人であった（重複患者なし）。HbA1c 値低下せず 3 人中 1 人はシタグリブチンからピオグリタゾンへ変更となったものの、その後も HbA1c 値は上昇しグリメピリドが追加された症例であった。

2. シタグリブチン併用前後における併用経口血糖降下薬別投与量の変化

シタグリブチン投与前および投与 6 カ月後の各経口血糖降下薬の投与量変化について表 2A に示す（ミチグリニドは除く）。シタグリブチン投与 6 カ月後の各経口血糖降下薬の投与量は有意に減少していた。

3. シタグリブチン投与開始後の HbA1c 値の変化および HbA1c 値目標達成率の推移

有効性評価対象患者 71 人のシタグリブチン投与開始後の HbA1c 値は投与開始 1 カ月後にすでに有意な低下を示し、経時的に低下した。シタグ

表 2 シタグリブチン併用前後における変化

(A) 併用経口血糖降下薬別投与量の変化

薬剤名		1 日投与量 (mg/day)		P 値 ^{注 1)}
		投与前	投与 6 カ月後	
グリメピリド換算量 ^{注 2)}	(n = 55)	3.5 ± 0.2	2.4 ± 0.2	P < 0.01
メトホルミン	(n = 38)	533 ± 27	480 ± 38	P < 0.05
ピオグリタゾン	(n = 35)	17 ± 1	6 ± 2	P < 0.01
ミグリトール換算量 ^{注 2)}	(n = 23)	146 ± 4	104 ± 15	P < 0.01

データは平均値 ± 標準誤差で示す。

投与患者が 1 人であったミチグリニドは除く。

注 1) シタグリブチン投与前 vs 投与 6 カ月後（対応のある t 検定）

注 2) グリベンクラミド 1.25 mg あたりグリメピリド 1 mg に、ボグリボース 0.3 mg あたりミグリトール 50 mg にそれぞれ換算した。

(B) 体重、BMI、血清脂質値の変化

項目		投与前	投与 6 カ月後	P 値 ^{注 1)}
体重	(kg)	64.6 ± 1.8	64.3 ± 1.8	NS
BMI	(m ² /kg)	24.1 ± 0.5	23.9 ± 0.5	NS
TG	(mg/dL)	163 ± 15	159 ± 10	NS
LDL-C	(mg/dL)	116 ± 3	113 ± 3	NS
HDL-C	(mg/dL)	58 ± 2	55 ± 1	P < 0.01

データは平均値 ± 標準誤差で示す。

注 1) シタグリブチン投与前 vs 投与 6 カ月後（対応のある t 検定）

NS : not significant

図1 シタグリブチン投与開始後のHbA1c値の変化 (A) およびHbA1c値目標達成率の推移 (B)
 (A) ** $P < 0.01$ vs シタグリブチン初回投与時HbA1c値 (対応のある t 検定 (ボンフェローニ補正))
 データは平均値 ± 標準誤差で示す。
 (B) 図中数値は目標達成率を示す。

リブチン投与6ヵ月後のHbA1c値の変化量は初回投与時と比較して $-1.2 \pm 0.1\%$ であった (図1A)。無効症例は71人中6人であった。

シタグリブチン投与開始6ヵ月後のHbA1c値6.2%未満および6.9%未満達成率は、初回投与時と比べてそれぞれ経時的に増加した (図1B)。

4. シタグリブチン投与前後における体重およびBody Mass Index(BMI)、血清脂質値の変化

有効性評価対象患者71人のシタグリブチン投与前後における体重およびBMI、血清脂質値のうち、シタグリブチン投与6ヵ月後にHDL-C値が有意に低下したが、その他の項目に有意な変化は認められなかった (表2B)。

シタグリブチン投与6ヵ月間にSU薬を併用投与した群 (SU薬併用群: $n = 58$) と併用投与しなかった群 (SU薬非併用群: $n = 13$) の2群におけるシタグリブチン初回投与時と投与6ヵ月後のHDL-C値は、SU薬併用群 58.9 ± 2.0 mg/dL および $55.7 \pm$

1.7 mg/dL, SU薬非併用群 56.4 ± 3.1 mg/dL および 52.2 ± 3.0 mg/dL であり、両群ともに変化の差は有意であった (対応のある t 検定)。

5. シタグリブチン投与6ヵ月間のHbA1c値変化量 (Δ HbA1c) における重回帰分析

有効性評価対象患者71人のうち、シタグリブチン投与6ヵ月間の Δ HbA1cを目的変数、対象患者の年齢、性別、糖尿病罹病期間、シタグリブチン初回投与時のHbA1c値、BMI、t-Bill値、 γ -GTP値、AST値、ALT値、Scr値、CLcr、TG値、LDL-C値、HDL-C値、シタグリブチン投与前のミチグリニドを除く各経口血糖降下薬別投与量を説明変数として各説明変数について欠落データのない患者62人のデータを用いて重回帰分析を行った。その結果、シタグリブチン投与前のピオグリタゾン投与量、シタグリブチン初回投与時のHbA1c値、ALT値、Scr値、TG値、LDL-C値の6説明変数が選択され、そのうちシタグリブチン投与前のピオグリタゾン投与量、シタグリブチン初回投与時のHbA1c値、Scr値、TG値が Δ HbA1cに対する有意な独立した説明変数であった (表3)。

説明変数間における相関係数の絶対値は最大で0.765 (初回投与時のALT値とAST値) であり、自由度調整済決定係数は0.400であった。また、目的変数である Δ HbA1c ($n = 62$) は正規分布を示すと仮定した (歪度: -0.10 , 尖度: -0.44)。

本研究において変数増減法を用いた重回帰分析で選択された6説明変数にシタグリブチン投与前メトホルミン投与量を加えた7変数について、強制投入法を用いて Δ HbA1cに対する重回帰分析を行った結果、ピオグリタゾン投与量は $P < 0.01$ 、メトホルミン投与量は $P = 0.88$ であった。

6. 有害事象

有効性評価対象患者71人におけるシタグリブチン投与6ヵ月後の臨床検査値異常は、t-Bill ($n = 64$) 増加 G1: 7人 (10.9%) (以下同様)、 γ -GTP ($n = 68$) 増加 G1: 7 (10.3)・G2: 2 (2.9), AST ($n = 70$) 増加 G1: 8 (11.4), ALT ($n = 70$) 増加 G1: 10 (14.3)・G2: 1 (1.4), Scr ($n = 71$) 上昇 G1: 5 (7.0)・G2: 2 (2.8) であった。G3

表3 シタグリブチン投与6カ月間のHbA1c値変化量 (Δ HbA1c) に対する各説明変数の重回帰分析の結果

説明変数	標準偏 回帰係数	偏回帰 係数	標準 偏差	P 値	多重共線性 トレランス
シタグリブチン投与前のピオグリタゾン1日投与量 (mg/day)	0.344	0.0334	9.55	$P < 0.01$	0.927
シタグリブチン初回投与時の HbA1c (%)	-0.360	-0.399	0.834	$P < 0.01$	0.926
ALT (IU/L)	-0.161	-0.00767	19.4	$P = 0.12$	0.919
Scr (mg/dL)	-0.318	-0.460	0.638	$P < 0.01$	0.876
TG (mg/dL)	0.345	0.00242	132	$P < 0.01$	0.917
LDL-C (mg/dL)	-0.166	-0.00639	24.0	$P = 0.11$	0.926

Δ HbA1cの標準偏差: 0.925

自由度調整済決定係数: 0.400

年齢, 性別, 糖尿病罹病期間, シタグリブチン初回投与時のHbA1c値, BMI, t-Bill値, γ -GTP値, AST値, ALT値, Scr値, CLcr, TG値, LDL-C値, HDL-C値, シタグリブチン投与前のミチグリニドを除く経口血糖降下薬別投与量の各説明変数について欠落データの無い患者62人のデータを用いて重回帰分析を行った。

図2 シタグリブチン投与後の自覚症状を有する有害事象発現件数
発現件数には重複回答を含む。

以上は認められなかった。

有効性評価対象患者71人のシタグリブチン投与6カ月間の自覚症状を有する各有害事象の発現件数について図2に示す。調査期間を通して自覚を有する全有害事象は71人中42人(59.2%)に認められ、シタグリブチン投与1カ月, 3カ月, 6カ月後における発現人数(発現率)はそれぞれ71人中34人(47.9%), 19人(26.8%), 15人(21.1%)であった。

調査期間中に低血糖を自覚した患者のべ19人中18人はSU薬投与患者であった。低血糖発現時に服用していたSU薬の投与量はグリメピリド0.5~6 mg/day ($n=17$), グリベンクラミド2.5 mg/day ($n=1$)であった。シタグリブチン初回投与時, 1カ月後, 3カ月後のグリメピリド換算量 (mg/day) はそれぞれ 2.3 ± 0.4 , 2.1 ± 0.4 , 1.8 ± 0.4 であり、シタグリブチン初回投与時と投与1カ月後, 投与

1カ月後と3カ月後の2つの組み合わせについてグリメピリド換算量の差の検定を行ったところ, 投与1カ月後と3カ月後の間においてのみ差が有意であった ($P=0.01$: 対応のある t 検定 (ボンフェローニ補正))。

消化器症状発現件数の変動と併用経口血糖降下薬の処方変化および投与量変化との間には明らかな関連性は認められなかった。

安全性評価対象患者89人のうち, 医療機関を受診する必要がある重篤な低血糖発現症例や入院加療が必要な重篤な有害事象発現症例は認められなかった。

7. 臨床検査値異常発現率, 有害事象(副作用を含む)発現率, シタグリブチン有効率および投与中止率

臨床検査値異常発現率は, 有効性評価対象患者71人中18人(25.4%)であった。

自覚を有する有害事象発現人数は, 有効性評価対象患者71人中42人(重複を含まない), 入院加療患者12人中0人, シタグリブチン投与中止患者6人のうち有害事象発現による投与中止患者3人であり, 安全性評価対象患者89人のうち有害事象発現人数は45人(発現率50.6%)であった。

無効症例は有効性評価対象患者71人中6人認められた。また, 入院加療が行われた患者12人のうち血糖コントロール改善目的で入院した2人およびシタグリブチン投与中止患者6人のうちHbA1c値が低下しなかったために中止または他剤へ変更となった患者3人を無効症例とした場

合、無効症例は89人中11人（無効率12.4%）となり、有効率は87.6%であった。

シタグリブチン投与中止患者は安全性評価対象患者89人中6人であった（投与中止率6.7%）。

8. 『Recommendation』 遵守率、シタグリブチン投与6カ月後の『Recommendation』

遵守群・非遵守群におけるHbA1c値の変化

グリメピリド・メトホルミン併用投与患者24人のうち、高齢者9人、軽度腎機能低下者1人、両者が併存する患者0人、合計10人（『Recommendation』対象患者）であった（表4）。これらの患者10人のうちグリメピリド投与量が2 mg/day以下であった『Recommendation』遵守患者数（遵守率）は、シタグリブチン初回投与時4人（40.0%）、投与6カ月後7人（70.0%）であった（表4）。

シタグリブチン投与6カ月後の遵守群における初回投与時および投与6カ月後のHbA1c値（%）は 8.8 ± 0.3 および 7.1 ± 0.2 であり有意な低下が認められた（ $P < 0.01$ ：対応のある t 検定）。非遵守群では 9.1 ± 1.0 および 9.1 ± 1.8 であり有意な低下は認められなかった。なお、『Recommendation』遵守群にはグリメピリド2 mg/day以下へ減量後に再増量された患者が1人含まれていた。

9. 『Recommendation』 遵守率と高齢者および腎機能低下者、低血糖発現との関連性

高齢者9人におけるシタグリブチン初回投与時および投与6カ月後の『Recommendation』遵守患者数（遵守率）はそれぞれ9人中3人（33.3%）および6人（66.7%）であり、軽度腎機能低下者1人は初回投与時から『Recommendation』が遵守された（表4）。

調査期間中に低血糖を自覚した患者のべ19人のうち、『Recommendation』遵守患者は0人、高齢者における『Recommendation』非遵守患者はのべ4人であった。

考 察

1. 調査期間中に入院加療が行われた理由およびシタグリブチン投与が中止された理由

本研究調査期間内に入院加療が行われた患者12人中8人は、糖尿病との関連性が低いと思われる既往症の増悪、糖尿病自体が危険因子である（複雑性）腎盂腎炎発症患者、²³⁾熱中症に合併した急性腎不全患者、糖尿病治療以外の診療科における予定入院であった。残り4人中2人はシタグリブチン投与前から血糖コントロール不良状態であったために血糖コントロール改善目的で入院加療となった患者であり、その後の経過として1人はシタグリブチン継続投与下においてインスリン治療が追加され、1人は退院後もシタグリブチン投与継続となっている。これら患者2人はシタグリブチン無効症例と考えられるが、安全性に問題ないと考えられた。また、残りの2人は発熱を契機に高浸透圧性高血糖症候群を発症した患者であり、インスリン非依存患者で血糖コントロールが良好な場合でも発症するシックデいの病態であると考えられることから、²⁴⁾糖尿病の病態に依存するものであり、シタグリブチン投与との直接的な関連性は低いと考えられた。

シタグリブチン投与中止患者6人中3人は、低血糖様症状1人、掻痒感1人、患者の自己判断（理由不明）による服用中止1人であり、シタグリブチン投与による有害事象の可能性のある症例であった。残

表4 シタグリブチン初回投与時および投与6カ月後における『Recommendation』遵守率

項目	初回投与時	率(%)	6カ月後	率(%)
グリメピリド・メトホルミン併用投与患者	24		24	
A: 65歳以上	9	37.5 (100)	9	(100)
Aかつグリメピリド2 mg/day以下投与患者	3	33.3	6	66.7
B: Scr値1.0 mg/dL以上	1	4.2 (100)	1	(100)
Bかつグリメピリド2 mg/day以下投与患者	1	100.0	1	100.0
C: AまたはB（『Recommendation』対象患者）	10	(100)	10	(100)
Cかつグリメピリド2 mg/day以下投与患者	4	40.0	7	70.0
『Recommendation』遵守率	4	40.0	7	70.0

りの3人はシタグリブチン投与後にHbA1c値が低下しなかったために中止または他剤へ変更された患者であり、シタグリブチン無効と思われる症例であった。

2. シタグリブチン併用前後における併用経口血糖降下薬別投与量の変化

シタグリブチン投与前と比較して投与6カ月後の各経口血糖降下薬の投与量は有意に低下していた(表2A)。これは、シタグリブチンの投与によって血糖コントロールが改善し、それに伴って併用経口血糖降下薬の投与量が減少したと考えられる。

3. シタグリブチン投与開始後のHbA1c値の変化およびHbA1c値目標達成率の推移

有効性評価対象患者71人のシタグリブチン投与開始後のHbA1c値は投与開始1カ月後には早くも有意な低下が認められ、投与6カ月後には $-1.2 \pm 0.1\%$ の低下が認められた(図1A)。糖尿病治療薬複数併用下でのシタグリブチンによるHbA1c値変化量を検討した中島らの報告⁸⁾では、シタグリブチン投与6カ月間におよそ1%のHbA1c値の低下が認められており、本研究においても同様な結果が得られたと考えられる。

日本糖尿病学会では、血糖コントロールの指標としてHbA1c値6.2%未満を「優」、6.2~6.9%未満を「良」としている。²⁴⁾これらの指標を目安としたシタグリブチン投与開始後のHbA1c値(6.2%未満および6.9%未満)目標達成率は、それぞれ経時的に増加した(図1B)。シタグリブチン投与前に比べて投与6カ月後の各経口血糖降下薬の投与量は有意に低下していたこと(表2A)、シタグリブチン初回投与時のHbA1c値が $8.5 \pm 0.1\%$ であったことを考慮すると、併用経口血糖降下薬の投与量が有意に低下したにもかかわらず約4割の患者でHbA1c値6.9%未満を達成できたことから、シタグリブチンは経口血糖降下薬として効果の観点から非常に有用性の高い薬剤であると考えられた。

4. シタグリブチン投与前後における体重およびBMI、血清脂質値の変化

体重およびBMIに有意な変化は認められず、シタグリブチンは肥満を助長しないと考えられた

(表2B)。この結果はDhillon Sのレビュー¹⁾と一致するものであった。

血清脂質値のうち、HDL-C値の変化は有意であった。Meguro Sらは、シタグリブチンとSU薬併用患者のHDL-C値が有意に低下したことを報告している。²⁵⁾しかし、本研究ではSU薬の併用の有無にかかわらずHDL-C値は有意に低下しており、Meguro Sらの報告とは異なる結果であった。また、Dhillon Sのレビュー¹⁾にはシタグリブチン投与後の脂質パラメータを評価した複数の試験では有意な変化が認められた報告と認められなかった報告があるとされており、現時点ではシタグリブチンの脂質パラメータに対する影響は一定の傾向が認められていない。本研究では、シタグリブチン投与前と比較して投与6カ月後のピオグリタゾン投与量が有意に低下していた(表2A)。ピオグリタゾンを含むチアゾリジン系はHDL-C値増加作用を有することから、²⁶⁻²⁹⁾本研究においてシタグリブチン投与後に認められたHDL-C値の有意な低下に対してピオグリタゾン投与量の変化が影響している可能性が考えられる。

5. シタグリブチン投与6カ月間のHbA1c値変化量(Δ HbA1c)における重回帰分析

シタグリブチン初回投与時に投与6カ月間の Δ HbA1cを予測する患者背景因子(説明変数)を検索する目的で重回帰分析を行った(表3)。その結果、シタグリブチン投与前のピオグリタゾン投与量、シタグリブチン初回投与時のHbA1c値、Scr値、TG値が Δ HbA1cに対する有意な独立した説明変数であった。これは、シタグリブチン初回投与時のHbA1c値およびScr値が大きいほど Δ HbA1cは大きく、シタグリブチン投与前のピオグリタゾン投与量および初回投与時のTG値が大きいほど Δ HbA1cは小さいことを意味する。

シタグリブチン初回投与時のHbA1c値と Δ HbA1cは負の相関を示すことはすでに報告されており、^{4, 8, 10)}本研究の重回帰分析において同様の結果が得られたことは、上記の報告を裏付けるものであると考えられる。

シタグリブチンは腎排泄型の消失を示し、腎機能の低下に従って血中濃度-時間曲線下面積

(area under the curve : AUC) が上昇することが報告されている。³⁰⁾ Δ HbA1c の説明変数としてシタグリブチン初回投与時の Scr 値が検出された理由として、Scr 値が増加するほど、すなわち腎機能が低下するほどシタグリブチン血中濃度が上昇し、シタグリブチンの HbA1c 値低下効果が大きくなるという関係を説明しているのかも知れない。しかし、シタグリブチンは「血液透析又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」に対して投与禁忌であることから、³¹⁾ 投与禁忌に該当するような Scr 値高値の患者に対して HbA1c 値低下作用の増強を期待したシタグリブチンの投与は現実的ではないであろう。

ピオグリタゾンとはインスリン抵抗性改善剤として 2 型糖尿病患者に投与される薬剤である。³¹⁾ 本研究における有効性評価対象患者 71 人のうちシタグリブチン投与前のピオグリタゾン投与患者は 35 人であり、単独投与患者 3 人、2 剤併用患者 11 人、3 剤併用患者 13 人、4 剤併用患者 8 人であった。すなわち、ピオグリタゾン投与患者には多剤併用投与の傾向が認められることから、ピオグリタゾン投与患者における糖尿病の病態は進行していると推測される。 Δ HbA1c の説明変数としてシタグリブチン投与前のピオグリタゾン投与量が検出された理由として、ピオグリタゾンが投与される糖尿病の病態がシタグリブチンによる HbA1c 値低下作用を減弱していると考えられる。

従来から糖尿病に合併する脂質異常症の特徴として高 TG 値が挙げられており、³²⁾ 糖尿病の病態の進展とともに TG 値が上昇すると考えられる。 Δ HbA1c の説明変数として TG 値が検出された理由として、高 TG 血症を合併する糖尿病ほどシタグリブチンによる HbA1c 値低下効果は小さくなることを示唆していると考えられる。

西山らはシタグリブチン投与前 HbA1c 値、Scr 値、血清尿素窒素/Scr 比がシタグリブチン投与 3 カ月間の HbA1c 変化量に対する有意な独立した説明変数であることを報告している。⁴⁾ また、Maeda H らはベースラインの HbA1c・空腹時血糖値 (PPG)・BMI、糖尿病罹病期間がシタグリブチン投与 3 カ月間の Δ HbA1c に対する有意な独立変数であることを報告している。⁹⁾ 本研究における重回帰分析の結果の一

部は上記の報告を支持するものであった。しかし、これらの報告はシタグリブチンによる治療効果の予測因子と考えられる糖尿病の進行度と関連する可能性のある併用経口血糖降下薬の種類および投与量による影響が考慮されていない。一方、本研究ではこれらを説明変数に含めて解析したところ、シタグリブチン投与前のピオグリタゾン投与量が有意な独立した説明変数であることが示された。シタグリブチンの有効性に影響を与える可能性のある併用経口血糖降下薬の種類や投与量について検討した報告は我々の知る限り見当たらず、本研究における重回帰分析結果は有用な知見を示していると考えられる。

説明変数間における相関係数の絶対値は最大で 0.765 であり、多重共線性が考慮される 0.8 よりも小さいことから、³³⁾ 各説明変数間に多重共線性はないものと判断した。

本研究で検討した重回帰分析結果における自由調整決定係数は 0.400 であった。これは、本研究で検討した説明変数では Δ HbA1c の 40% しか説明できないことを意味し、残りの 60% は本研究で検討を行わなかった何らかの説明変数が存在することを示している。本研究では、シタグリブチン初回投与時に投与 6 カ月間の Δ HbA1c を予測する説明変数を検索する目的で重回帰分析を行った。 Δ HbA1c に影響する因子として、方法の項で記載した理由で検討しなかった糖尿病の病態と関連する空腹時血糖値や随時血糖値、尿中 C-ペプチドのほかに、シタグリブチン投与期間中の各併用経口血糖降下薬の投与量が考えられる。しかし、シタグリブチン投与期間中の各併用血糖降下薬の投与量の変動はシタグリブチン初回投与時に想定することは通常困難と考えられることから、本研究の重回帰分析の説明変数から除外した。おそらく、これらの因子が本研究における重回帰分析では説明できなかった残りの 60% の一部を説明していると推察される。

シタグリブチン投与前の経口血糖降下薬のうちメトホルミンはピオグリタゾンとはほぼ同数の患者に投与されていたが、メトホルミン投与量はピオグリタゾン投与量とは異なり Δ HbA1c の独立した説明変数として選択されなかった。そこで、メトホルミン投与量の Δ HbA1c への影響について

ピオグリタゾン投与量との比較を行った。本研究において変数増減法を用いた重回帰分析で選択された6説明変数にメトホルミン投与量を加えた7変数を用いて、強制投入法による Δ HbA1cに対する重回帰分析を行った結果、メトホルミン投与量は有意な説明変数として検出されなかった。この結果は、シタグリブチン投与前のメトホルミン投与量はピオグリタゾン投与量とは異なり、少なくとも Δ HbA1cへの独立した影響を有さないことを意味する。両薬剤のシタグリブチン投与後 Δ HbA1cへの影響が異なる理由は現時点では不明であり、今後詳細な検討が必要であろう。

6. 有害事象

シタグリブチン投与6カ月後の臨床検査値異常発現率は71人中18人(25.3%)であった。シタグリブチン単剤投与による日本人2型糖尿病患者を対象とした52週間の安全性試験³⁴⁾における臨床検査値の副作用発現率2.3%(4/176例)と比較すると、本研究結果は高いものであった。この原因として、患者背景や併用経口血糖降下薬の有無、有害事象の評価方法の違い等が考えられた。

自覚を有する有害事象は71人中42人(59.2%)に認められたが、シタグリブチン投与初期のものが多く、シタグリブチン投与6カ月後には71人中15人(21.1%)まで経時的に減少した(図2)。

低血糖の発現や消失には主にSU薬の投与量が関係している可能性が考えられることから、³⁵⁾ 低血糖発現と低血糖発現時期を反映する前回処方グリメピリド換算量について検討した結果、投与1カ月後に比べて3カ月後のグリメピリド換算量は有意に低下していた。これは低血糖発現件数が3カ月後8件から6カ月後3件に減少した時期と対応することから、本研究で認められた低血糖の発現件数がシタグリブチン投与継続とともに減少した理由として、SU薬の投与量の減少が関係していると考えられる。

消化器症状の発現件数はシタグリブチン投与継続によって減少したが、低血糖とは異なり、消化器症状発現件数と併用経口血糖降下薬の処方変化および投与量変化との間には明らかな関連性は認められなかった。消化器症状は併用経口血糖降下

薬のうち α -グルコシダーゼ阻害剤やメトホルミンの副作用と関連する可能性が考えられるため、³⁵⁾ 両薬剤が投与されている限り消化器症状の発現に関与している可能性は否定できない。しかし、両薬剤が投与されていない症例でも消化器症状を認めていること、消化器症状を発現した患者に投与された両薬剤はシタグリブチン投与開始前から投与量の変更なく継続投与されていたことから、シタグリブチン投与中に発現し投与継続によって消失した消化器症状はシタグリブチンと関連する副作用であると考えられた。2型糖尿病患者に対してプラセボを対照としたシタグリブチン100 mg/dayを18週間投与した臨床試験結果では、シタグリブチン投与群の消化器系有害事象はシタグリブチンの投与継続下で回復し治療との関連性は認められなかったことが報告されており、³⁶⁾ 本研究結果はこの報告を支持するものと考えられる。

安全性評価対象患者89人のうち、医療機関を受診する必要のある重篤な低血糖発現症例や入院加療が必要な重篤な有害事象発現症例は認められなかったこと、臨床検査値異常はG2までであったこと、自覚症状を有する有害事象の症状は軽微で各々の発生頻度は低かったことから、シタグリブチンの忍容性は全般的に良好であると考えられた。

7. 臨床検査値異常発現率、有害事象(副作用を含む)発現率、シタグリブチン有効率および投与中止率

臨床検査値異常発現率25.4%、シタグリブチン有害事象(副作用を含む)発現率50.6%、有効率87.6%、投与中止率6.7%であった。Dhillon Sのレビュー¹⁾には、大規模プールドアナライシスにおいてシタグリブチン100 mg/day(単独、初期併用療法または追加療法)群における有害事象の総発現率は63.0%、薬剤関連有害事象による脱落率は0.9%と記載されている。大規模プールドアナライシスと本研究結果とは患者背景や有害事象の検出方法、脱落率(中止率)の評価方法等は異なると思われるため単純な数値の比較は妥当ではないものの、本研究結果はDhillon Sのレビュー¹⁾とはほぼ同様の結果であったと考えられる。

8.『Recommendation』遵守率、シタグリブチン投与6カ月後の『Recommendation』遵守群・非遵守群におけるHbA1c値の変化

本研究ではシタグリブチンと併用投与されるSU薬のなかで最も処方人数の多いグリメピリド(表1)を『Recommendation』の評価対象薬剤とし、シタグリブチン初回投与時にグリメピリドとメトホルミン(ビグアナイド薬)が併用投与されている患者のうち、高齢者、軽度腎機能低下者あるいは両者が併存する場合のグリメピリド2 mg/day以下投与患者を『Recommendation』遵守患者と定義し、その割合について検討を行った。また、これら患者のシタグリブチン投与6カ月後における遵守状況と治療効果について併せて検討を行った。ただし、『Recommendation』では、シタグリブチン追加投与後に血糖コントロールが不十分な場合は必要に応じてSU薬の増量が認められていることから、グリメピリドが2 mg/day以下に減量された後に再増量された患者は遵守患者とした。

その結果、『Recommendation』遵守患者数(率)はシタグリブチン初回投与時に比べて6カ月後は増加した(表4)、『Recommendation』遵守率を検討したほかの報告が見当たらないことから、本研究における遵守率の妥当性について現時点で判断することができない。ただし、シタグリブチン初回投与時における遵守率が100%ではなかった理由として、薬剤師による疑義照会に対して処方医の承認が得られなかったことに加えて、血糖コントロールの状況や非遵守患者の処方医が全て糖尿病外来担当医であったという背景も関係していると推察される。

血糖コントロールの状況について、シタグリブチン投与6カ月後における遵守群(n=7)と非遵守群(n=3)のHbA1c値を初回投与時と比較したところ、投与6カ月後遵守群のHbA1c値の変化(低下)は有意であったのに対して、非遵守群では有意ではなかった。これは、シタグリブチン投与前後において治療効果を見ながらグリメピリドの投与量が調節されていることを示しており、投与6カ月後の時点で『Recommendation』が遵守不可能であった患者は血糖コントロールが不十分であった可能性が考えられる。また、

『Recommendation』ではSU薬とシタグリブチンを含む3剤以上の併用療法を行う場合は専門医へのコンサルトが強く推奨されており、当院のように糖尿病専門医による糖尿病外来を行っている医療機関には糖尿病の病態が進行している患者の受診割合が大きいと推察されることから、このような医療機関の特殊性が『Recommendation』遵守率に影響しているのかも知れない。

9.『Recommendation』遵守率と高齢者および腎機能低下者、低血糖発現との関連性

高齢者9人におけるシタグリブチン初回投与時および投与6カ月後の『Recommendation』遵守率はそれぞれ33.3%および66.7%であったのに比べて、軽度腎機能低下者1人はシタグリブチン初回投与時から『Recommendation』が遵守されており、腎機能低下者に対する『Recommendation』遵守状況は良好であった。ただし、本研究ではグリメピリド・メトホルミン併用患者24人のうち軽度腎機能低下者に該当する患者が1人と少ないことから、『Recommendation』の遵守が困難な要因は高齢者であることと結論付けるのは早急であろう。

また、『Recommendation』遵守率と低血糖発現との関連性について検討を行ったところ、『Recommendation』遵守患者は0人であったのに対して、非遵守患者はのべ4人であった。非遵守患者のべ4人が全低血糖発現患者のべ19人に占める割合は少ないものの、遵守患者の低血糖発現患者数が0人であったことを考慮すると、『Recommendation』を遵守することによって低血糖の発現が防止できることが示唆された。

以上、本研究ではシタグリブチンの6カ月投与によって、併用経口血糖降下薬が減量可能なこと、投与早期からHbA1c値が低下すること、HbA1c値目標達成率が増加すること、肥満を助長しないこと、シタグリブチン投与による有害事象の発現は全般的に軽微で忍容性のあることが示された。また、シタグリブチンのHbA1c値低下効果に対してシタグリブチン投与前のピオグリタゾン投与量、シタグリブチン初回投与時のHbA1c値、Scr値、TG値が有意な独立した説明変数であること

が明らかとなった。

『Recommendation』 遵守率はシタグリプチン投与後増加するものの、シタグリプチン投与6カ月後において70%であり、完全に遵守されなかったことの理由として血糖コントロールの不良が一因であることが考えられた。また、『Recommendation』の遵守はSU薬とメトホルミンを併用投与される65歳以上の高齢患者に対してシタグリプチン投与後の低血糖発現予防に寄与することが示唆された。

本研究結果は、2型糖尿病患者におけるシタグリプチンの有効性および安全性に関して有用な知見を与えるものと考えられる。

謝 辞

本研究を実施するにあたり、ご協力いただいた伊地知裕希および古武家妙、國友佐知子、小梶良太の各諸氏に深謝いたします。

引用文献

- 1) Dhillon S, Sitagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus, *Drugs*, 2010, **70**, 489-512.
- 2) Arai K, Matoba K, Hirao K, Matsuba I, Takai M, Takeda H, Kanamori A, Yamauchi M, Mori H, Terauchi Y, Present status of sulfonylurea treatment for type 2 diabetes in Japan: second report of a cross-sectional survey of 15,652 patients, *Endocrine Journal*, 2010, **57**, 499-507.
- 3) 二宮 裕, SU薬で二次無効の2型糖尿病患者におけるシタグリプチン追加投与の効果, *Prog Med*, 2011, **31**, 561-564.
- 4) 西山孝三, 小松勝利, 小澤 恵, 吉見輝也, シタグリプチンによるHbA1c改善効果に影響を与える患者背景因子の検討, *Prog Med*, 2011, **31**, 2705-2710.
- 5) 久保田章, 奈部浩一郎, SU薬による治療で効果不十分な2型糖尿病におけるシタグリプチン追加投与の有効性, 安全性の解析, *Prog Med*, 2010, **30**, 3171-3176.
- 6) 久保田章, 奈部浩一郎, 金森 晃, 高選択的DPP-4阻害薬シタグリプチンの使用経験-SU薬とシタグリプチンの併用療法に関する検討-,

医学と薬学, 2011, **65**, 643-650.

- 7) 片山隆司, 選択的DPP-4阻害薬シタグリプチンの実地診療における使用経験について-3剤併用投与も含めて-, *Prog Med*, 2011, **31**, 565-570.
- 8) 中島啓二, 宇佐美英績, 安部絵里, 安田忠司, 柴田大河, 傍島裕司, シタグリプチン追加投与による糖尿病治療薬複数併用下での血糖コントロール改善効果, *医療薬学*, 2012, **38**, 251-257.
- 9) Maeda H, Kubota A, Tanaka Y, Terauchi Y, Matsuba I, ASSET-K Study group, The safety, efficacy and predictors for HbA1c reduction of sitagliptin in the treatment of Japanese type 2 diabetes, *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, **95**, e20-e22.
- 10) Yanai H, Adachi H, Hamasaki H, Masui Y, Yoshikawa R, Moriyama S, Mishima S, Sako A, Effects of 6-month sitagliptin treatment on glucose and lipid metabolism, blood pressure, body weight and renal function in type 2 diabetic patients: a chart-based analysis, *J Clin Med Res*, 2012, **4**, 251-258.
- 11) 松村千佳子, 倉田義昭, 柳田佐江子, 中村暢彦, 青松幸雄, 小林経宏, 桑田博文, がん化学療法患者の糖尿病発症についての検討, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2009, **45**, 1209-1212.
- 12) 齊藤麻美, 伊達祐子, 江頭伸昭, 辰島瑤子, 村上裕子, 三嶋一登, 小林裕明, 大石了三, がん化学療法で使用するデキサメタゾンの糖尿病合併がん患者の血糖値に及ぼす影響, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2011, **47**, 1261-1264.
- 13) 藤井友和, 鈴木 宏, 澤柳直樹, 中村治彦, 塚本久之, 柴田孝太郎, 足立哲夫, 神谷恒行, 糖尿病合併がん患者の血糖コントロールに及ぼすデキサメタゾンの影響について, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2012, **48**, 627-631.
- 14) Kashiwagi A, Kasuga M, Araki E, Oka Y, Hanafusa T, Ito H, Tominaga M, Oikawa S, Noda M, Kawamura T, Sanke T, Namba M, Hashiramoto M, Sasahara T, Nishio Y, Kuwa K, Ueki K, Takei I, Umemoto M, Murakami M, Yamakado M, Yatomi Y, Ohashi H, Committee on the Standardization of Diabetes Mellitus-Related Laboratory Testing of Japan Diabetes Society, International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values, *Diabetol Int*, 2012, **3**, 8-10.
- 15) 芳賀敏郎, データ解析の進め方-第6回相関・回帰に関する解析(2), *日本病院薬剤師会雑誌*,

- 2011, **47**, 179-184.
- 16) 兼子俊男, 坂本信夫, 中川昌一, 後藤由夫, 平田幸正, 赤沼安夫, 堀田 饒, 垂井清一郎, 馬場茂明, 加来浩平, 三村悟郎, インスリン非依存型糖尿病に対するグリメピリド (HOE490) の至適用量検索試験, 臨床医薬, 1993, **9**, 1107-1129.
 - 17) 玉川泰浩, 齋藤 恒, 上嶋昌和, 田中康代, 長谷川義展, 田村信宏, 伯耆徳之, 松山義則, 第3世代SU薬グリメピリド (アマリール®) の使用経験, 新薬と臨牀, 2000, **49**, 847-851.
 - 18) 安部 純, SU薬による血糖コントロール不十分例に対するグリメピリド (アマリール®) の使用経験, 新薬と臨牀, 2000, **49**, 1163-1166.
 - 19) 青木 晃, グリベンクラミド治療からグリメピリドに切り替えた症例の報告, 新薬と臨牀, 2001, **50**, 45-53.
 - 20) 春日 明, 新しいSU薬グリメピリドの使用経験, 診療と新薬, 2001, **38**, 424-429.
 - 21) 鈴木克典, 小原伸雅, 山田絢子, 相澤義房, 2型糖尿病患者におけるミグリトールの新たな特徴, *Prog Med*, 2007, **27**, 391-395.
 - 22) 犬飼浩一, 池袋香織, 住田 崇, 伊藤大輔, 今井健太, 池上裕一, 栗原 進, 小野 啓, 片山茂裕, 栗田卓也, ミグリトールの2型糖尿病患者に対する臨床使用成績, *Therapeutic Research*, 2010, **31**, 1733-1739.
 - 23) 日本感染症学会・日本化学療法学会, “JAID/JSC 感染症治療ガイド2011”, 第一版, JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会編, 日本感染症学会・日本化学療法学会, 東京, 2012, pp.157-159.
 - 24) 日本糖尿病学会, “糖尿病治療ガイド2010”, 日本糖尿病学会編, 文光堂, 東京, 2010, pp.1-106.
 - 25) Meguro S, Sano M, Kawai T, Matsuhashi T, Mogi S, Fukuda K, Itoh H, Suzuki Y, A new preventive strategy for hypoglycemia incorporating added food diet in patients with type 2 diabetes who received sitagliptin therapy, *Endocr Res*, 2012, **37**, 175-181. (doi:10.3109/07435800.2012.662664).
 - 26) Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, Tan MH, Khan MA, Perez AT, Jacober SJ, GLAI Study Investigators, A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia, *Diabetes Care*, 2005, **28**, 1547-1554.
 - 27) Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, Jure H, De Larochelière R, Staniloae CS, Mavromatis K, Saw J, Hu B, Lincoff AM, Tuzcu EM, PERISCOPE Investigators, Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial, *JAMA*, 2008, **299**, 1561-1573.
 - 28) Spanheimer R, Betteridge DJ, Tan MH, Ferrannini E, Charbonnel B, PROactive Investigators, Long-term lipid effects of pioglitazone by baseline anti-hyperglycemia medication therapy and statin use from the PROactive experience (PROactive 14), *Am J Cardiol*, 2009, **104**, 234-239.
 - 29) Kaku K, Daida H, Kashiwagi A, Yamashina A, Yamazaki T, Momomura S, Iwase T, Yamasaki Y, Nagatsuka K, Kitagawa K, Kawamori R, Long-term effects of pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes without a recent history of macrovascular morbidity, *Curr Med Res Opin*, 2009, **25**, 2925-2932.
 - 30) Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W, Gottesdiener K, Wagner J, Herman GA, Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, *Diabetes Care*, 2007, **30**, 1862-1864.
 - 31) グラクティブ®錠, 医薬品インタビューフォーム (第10版), 小野薬品工業株式会社, 2012年4月改訂.
 - 32) Howard BV, Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus, *J Lipid Res*, 1987, **28**, 613-628.
 - 33) 森實敏夫, “入門医療統計学”, 東京図書, 東京, 2004, pp.203-219.
 - 34) Odawara M, Kadowaki T, Tajima N, Nishii M, Taniguchi T, Arjona Ferreira JC, Long-term safety, tolerability, and efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes, *Diabetol Int*, 2011, **2**, 94-105.
 - 35) 稲垣暢也, “糖尿病治療薬のサイエンス - From Bench to Bedside -”, 南山堂, 東京, 2012, pp.1-204.
 - 36) Mohan V, Yang W, Son HY, Xu L, Noble L, Langdon RB, Amatruda JM, Stein PP, Kaufman KD, Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea, *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, **83**, 106-116.