

生活習慣病改善薬の使用実態解析による  
薬物療法の適正化

平成25年度

本郷文教

## 目 次

緒言	1
第1章 高齢糖尿病患者におけるメトホルミンの薬物動態学的および薬力学的評価	
第1節 序論	7
第2節 対象および方法	9
1. 対象	9
2. メトホルミン血中濃度測定	9
3. メトホルミン体内動態に関する検討	10
4. メトホルミンの有効性および安全性に関する検討	10
5. 統計解析	11
第3節 結果	12
1. メトホルミン体内動態に関する検討	12
2. トホルミンの有効性と安全性に関する検討	17
第4節 考察	24
第5節 小括	28
第2章 プレフィルド型インスリン注入器の操作性に関連する要因の検討	
第1節 序論	29
第2節 方法	30
1. 対象とアンケート項目	30
2. 統計解析	32
第3節 結果	33
1. 対象とアンケート	33
2. ロジスティック回帰分析	38
第4節 考察	43
第5節 小括	47

第3章 重度腎機能障害患者における高尿酸血症治療薬フェブキシソスタットの臨床効果と有害事象の評価	
第1節 序論	48
第2節 方法	49
1. 対象	49
2. 調査項目	49
3. 統計解析	50
第3節 結果	51
1. 患者背景	51
2. フェブキシソスタット服用後の尿酸値の推移	53
3. 有害事象	58
第4節 考察	61
第5節 小括	64
総括	65
謝辞	66
参考文献	67

## 略語一覧

本文並びに図表中では以下の略語を用いた。

AUC	area under the plasma concentration time curve
BUN	blood urea nitrogen
CPK	creatine phosphokinase
CRP	C-reactive protein
CYP	cytochrome P
hOCT2	human organic cation transporter 2
HPLC	high-performance liquid chromatography
JDS 値	japan diabetes society 値
NGSP 値	national glycohemoglobin standardization program 値
OR	odds ratio
QOL	quality of life
SPSS	エス・ピー・エス・エス(株) 統計解析ソフト

## 緒 言

我が国の人口に占める 65 歳以上の高齢者の割合（図 1）は平成 22 年の国勢調査によると 22.8%と報告されている<sup>1)</sup>。今後更に高齢化は進み、団塊の世代が後期高齢者（75 歳以上）となる 2025 年にその割合はピークを迎えるため、2025 年問題と呼ばれている。厚生労働省によると、平成 23 年度の国民医療費は 38 兆 5850 億円であり、そのうち 65 歳以上の高齢者に支出される医療費は 21 兆 4497 億円と全体の 55.6%を占め、今後も 2025 年に向けて高齢化が進むとともに医療費の増加が続くと予想される（表 1）<sup>2)</sup>。我が国の医療の現状を 4 点にまとめると、高齢化の進展、経済基調の変化、医療技術の進歩、医療を受ける側である国民の意識の変化が挙げられる。このような状況を踏まえて政府は医療制度改革に取り組んでおり、その改革のポイントは、①患者の視点にたった効率的で安心かつ質の高い医療の提供、②健康寿命および QOL を高める医療サービスの提供、③国民皆保険制度が維持できるシステムの構築、としている<sup>3)</sup>（図 2）。平成 23 年度の医療費総額のうち、歯科や鍼灸等をのぞく医科診療医療費は約 27 兆 8200 億円であり、そのうち、循環器系疾患をはじめとした生活習慣病の医療費の割合が高く、今後の高齢化の進行により、生活習慣病の予防、管理の必要性は益々高くなっていると考えられる（図 3）。我々医療従事者においても患者中心で安心かつ質の高い医療サービスの提供が求められており、臨床現場では高齢者に対する生活習慣病の予防、管理を行うことで QOL を高める必要がある。また限りある医療資源の効率的な活用、医療事故の防止、経営の効率化などを進める必要があり、病院内に蓄積された電子カルテデータをはじめとした電子情報を活用することが求められている<sup>4)</sup>。

近年、生活習慣病治療薬の上市が続いているが、医薬品開発時の治験には高齢者、特に後期高齢者は組み入れ対象外とされることが多いため、処方頻度の高い高齢者への使用時に必要な情報が添付文書には記載されていない状況となっている。そのため承認された適応、用法用量と異なる使用方法を選択せざるを得ない場合も少なくない。病院薬剤師には、電子カルテを中心とした情報環境を整備し、積極的に利用することで、医療チームのメンバーとして患者に効果的で安全な薬物療法を提供することが期待されている<sup>5-11)</sup>。

本研究では、頻用されるハイリスク薬である糖尿病治療薬とその合併症に使用される医薬品による治療に対し、電子カルテ等を利用して得られた情報から薬物治療の質的向上を図ることを目的として、添付文書に記載されている内容の妥当性と適正使用に関与する以下の3項目について検討した。

1. 高齢糖尿病患者におけるメトホルミンの薬物動態学的および薬力学的評価
2. プレフィルド型インスリン注入器の操作性に関連する要因の検討
3. 重度腎機能障害患者における高尿酸血症治療薬フェブキソスタットの臨床効果と有害事象の評価

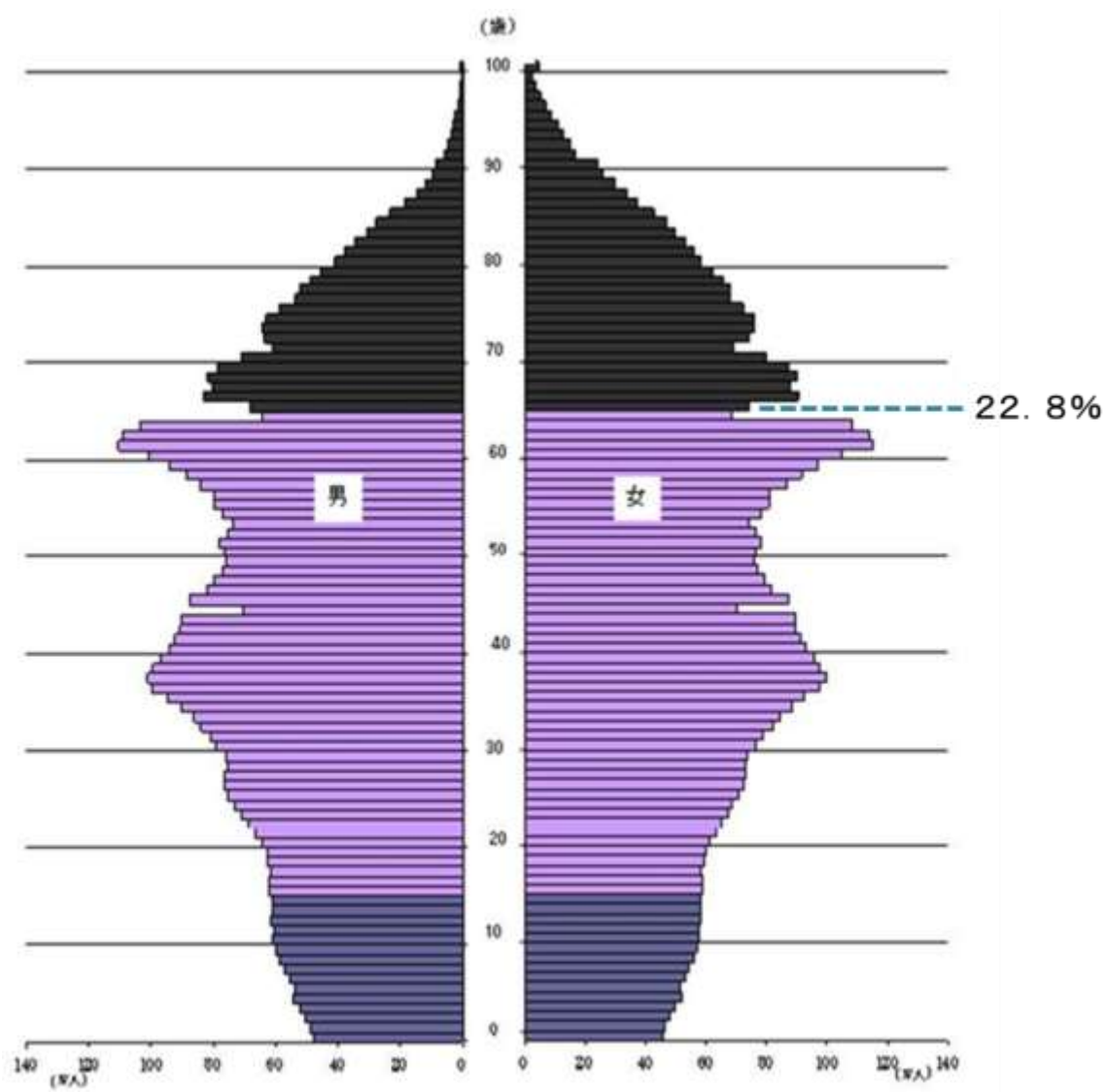


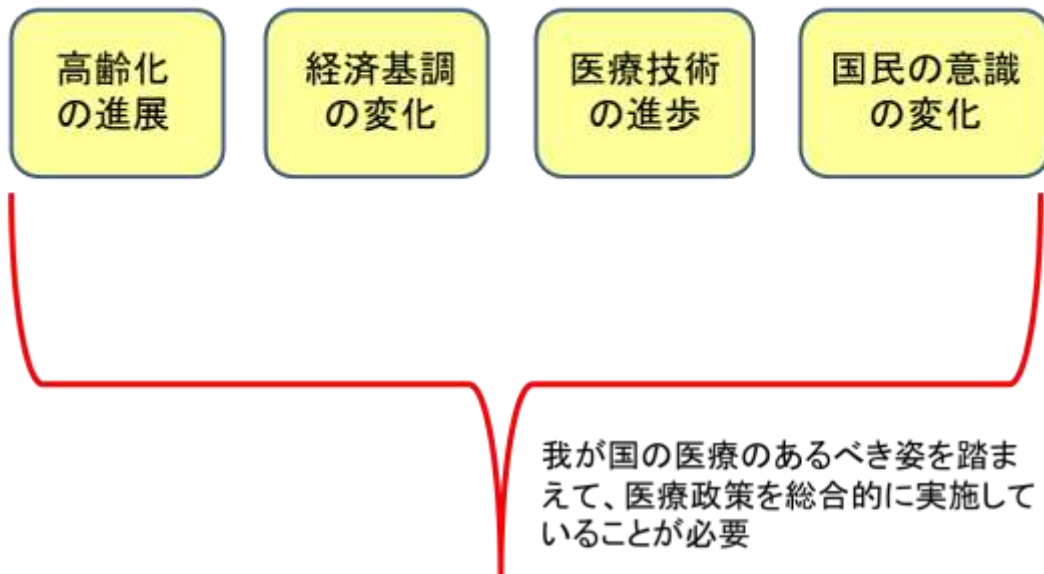
図1 我が国の人口ピラミッド<sup>1)</sup>

表1 平成23年度年齢別国民医療費<sup>2)</sup>

	推 計 額	構 成 割 合	一人当たりの医療費
年 齢	(億円)	(%)	(千円)
総 数	385,850	100.0	301.9
65歳未満	171,354	44.4	174.8
0～14歳	24,835	6.4	148.7
15～44歳	51,258	13.3	109.6
45～64歳	95,261	24.7	275.7
65歳以上	214,497	55.6	720.9
70歳以上(再掲)	176,614	45.8	806.8
75歳以上(再掲)	131,226	34.0	892.2



## 「医療制度改革の基本的方向」



- ・ 利用者の視点に立った効率的で、安心かつ質の高い医療の提供
- ・ 健康寿命を延ばし、生活の質を高める保健医療サービスの提供
- ・ 国民に信頼される持続可能で安定的な医療保険制度の構築

図2 医療制度改革(平成14年度)<sup>3)</sup>

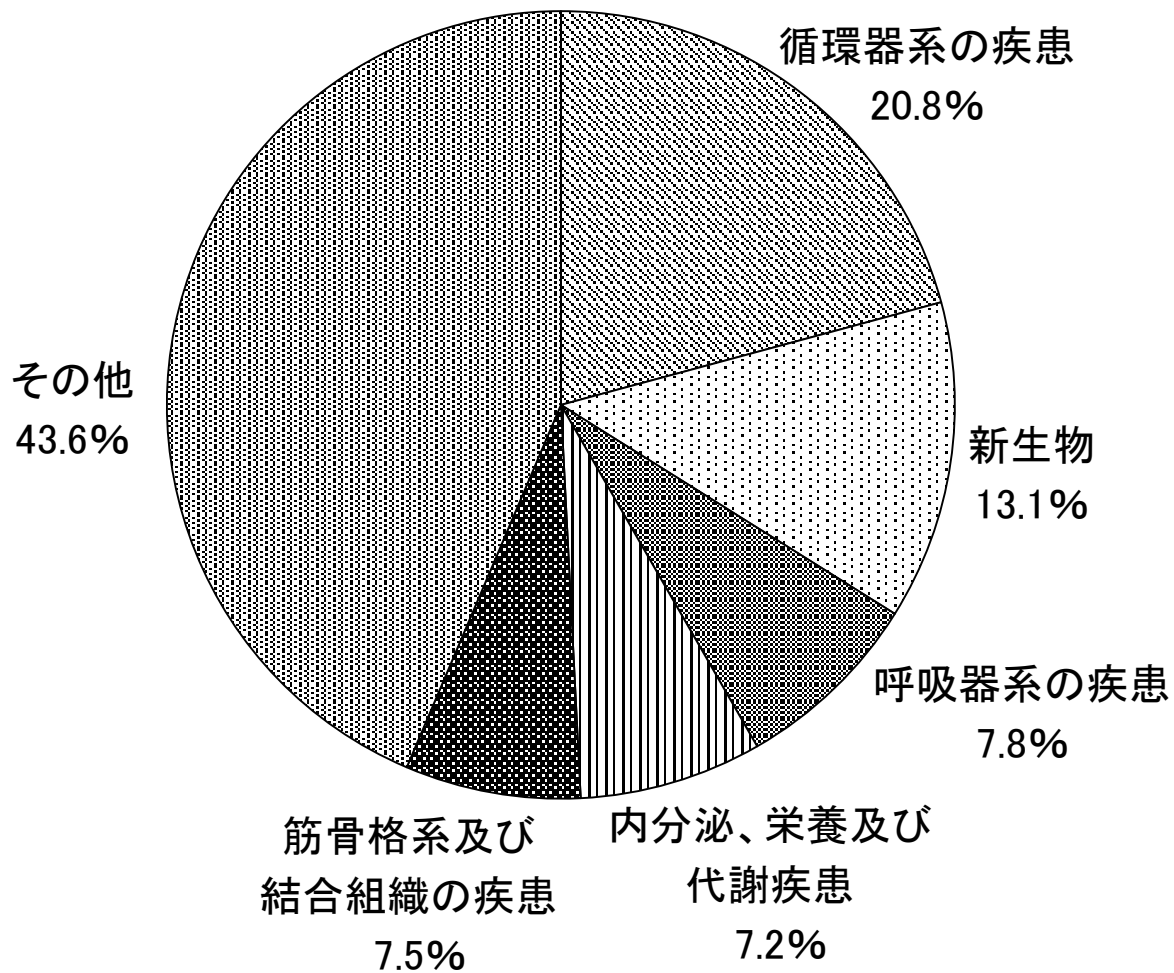


図3 傷病分類別医科診療医療費の構成割合<sup>2)</sup>

## 第1章 高齢糖尿病患者におけるメトホルミンの薬物動態学および薬力学的評価

### 第1節 序論

ビグアナイド系薬物の一つであるメトホルミンは、スルホニルウレア (SU) 剤が効果不十分あるいは副作用等により使用不適当な2型糖尿病患者に用いられている。一般的用量はメトホルミン塩酸塩として 500mg/day、最高投与量は 750mg/day であるが、臨床使用では有効性および安全性を考慮した上で 1,500mg/day 程度まで増量される場合がある<sup>12)</sup>。

ビグアナイド系薬物の使用頻度は、1970年代にフェンホルミンによる重篤な乳酸アシドーシスが問題となったために激減した。現在でも、フェンホルミンによる乳酸アシドーシスの副作用報告が散見されている<sup>13)</sup>。しかし、メトホルミンは乳酸アシドーシスの発症頻度が10万人に対し2~9人と著しく少ないこと<sup>14-18)</sup>、1998年に報告されたUKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)で肥満を有する2型糖尿病に対するメトホルミンの有用性が示されたことから<sup>19)</sup>、再び臨床の場で頻用されるようになってきた。メトホルミンの主な作用機序は肝臓での糖新生の抑制であり、インスリン分泌を介することなく血糖降下作用を現わす<sup>20)</sup>。そのため、SU剤による血糖コントロールが困難な高齢糖尿病患者においても効果が期待でき、実際に臨床現場で用いている施設は少なくない。しかし、メトホルミン塩酸塩製剤の添付文書においては、一般に高齢者では“腎機能低下による本剤の排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがある”という理由のため投与禁忌となっている。既に林ら<sup>21)</sup>は、高齢者におけるメトホルミン投与後のヘモグロビンA1c(HbA1c)の推移、副作用発現状況から、メトホルミンは肝・腎機能や心疾患等に十分な注意を払えば高齢者においても使用可能な薬剤であり、高齢者というだけで禁忌としているメトホルミンの添付文書は再考の必要があることを指摘している。しかし、彼らはメトホルミンの血中濃度を測定しておらず、薬物動態学的な観点からの検討を行っていない。そこで高齢糖尿病患者におけるメトホルミン使用について薬物動態学および薬力学的観点

から評価することを目的に、高齢者群および非高齢者群におけるメトホルミンの体内動態、有効性および安全性について比較検討した。

## 第2節 対象および方法

### 1. 対象

2004年10～12月に手稲溪仁会病院内科に通院した患者のうち、メトホルミン塩酸塩錠（メデット<sup>®</sup>錠 250mg、トーアエイヨー、東京）を連続服用し、文書により研究参加に対する同意の得られた患者86名（男35、女51）を研究対象とした。対象患者を日本製薬工業協会医薬品評価委員会の基準に従い、65歳以上を高年齢者群および65歳未満を非高年齢者群に分類した<sup>21,22</sup>。クレアチニンクリアランス（CCr）には、Cockcroft-Gault式<sup>23</sup>により推定した値を用いた。

なお本研究は、手稲溪仁会病院の倫理委員会の承認を得て実施した。

### 2. メトホルミン血清中濃度測定

メトホルミン塩酸塩および内標準物質として用いたフェンホルミン塩酸塩は、シグマアルドリッチジャパン（東京）から購入した。標準血清にはL-スイトロールI「ニッスイ」（日水製薬、東京）を使用し、その他の試薬には高速液体クロマトグラフィー用または特級品を用いた。

メトホルミン血中濃度測定には、臨床検査値測定用に用いた残余血清を用いた。血清は定量に供するまで-20℃で冷凍保存した。解析に用いるメトホルミン血清中濃度は、Najibら<sup>24</sup>のUV検出器によるHPLC定量法を参考に測定した。すなわち、血清200μLを1.5mLのマイクロチューブに入れ、内標準物質としてフェンホルミン塩酸塩溶液（塩酸塩として16mg/mL）を50μL加え30秒混和した。さらに、アセトニトリル300μLを加え1分間混和の後、TDX遠心分離器（アボットジャパン、東京）により3分間遠心分離した。上清100μLを別のマイクロチューブに移し、移動相500μLを加え30秒混和後、再度、TDX遠心分離器により5分間遠心分離した。最後に上清50μLをHPLCに注入した。移動相の組成はアセトニトリル：0.01Mリン酸二水素カリウム（酢酸でpH3.5に調整）＝80：20（v/v）とした。HPLCカラムにはZORBAX CN（250×4.6mm、5μm、Agilent Technologies、東京）を用い、カラム温度は30℃、流速は1mL/min、検出波長は234nmとした。各試料の保持時間はメトホルミン約8.5分、フェンホルミン（内標準物質）約9.3分であった。本定量法によるメトホルミンの定

量限界は、S/N比= 5としたとき約0.02  $\mu$ g/mLであった。

### 3. メトホルミン体内動態に関する検討

妨害ピークのためメトホルミン血清中濃度を測定できなかった2名、調査のための情報が不十分な2名を除く82名(152点)(1点/日、1~2点/名)について、メトホルミン服用後時間に対する血清中濃度をプロットした。メトホルミンはほとんどが未変化体として腎から排泄されることから<sup>25-27)</sup>、メトホルミン体内動態に及ぼす腎機能の影響は、CCrと理想体重で補正した投与量あたりの血清中濃度(Cp/D)(( $\mu$ g/mL)/(mg/kg))との関係より評価した。対象は、メトホルミン血清中濃度が最高血清中濃度の50%以上と考えられる(メドット<sup>®</sup>錠添付文書)服用2~6時間後に採血した患者48名(77点)のうち、不完全な吸収あるいはノンコンプライアンスが疑われる値(Cp/D $\leq$  0.065あるいは $\geq$  0.650)を除く、43名(67点)とした。さらに、この43名を年齢(高齢者群、非高齢者群)およびCCr(91 mL/min以上、61~90 mL/min、60 mL/min以下)<sup>26)</sup>で5グループに分け、Cp/Dについて有意差検定を行った。

理想体重は次式により求めた

$$\text{男性の理想体重} = 50 + \{2.3 \times (\text{身長} - 150) / 2.5\}$$

$$\text{女性の理想体重} = 45 + \{2.3 \times (\text{身長} - 150) / 2.5\}$$

### 4. メトホルミンの有効性および安全性に関する検討

メトホルミン投与による血糖値改善効果を評価するため、HbA1c推移について調査した。対象患者は、メトホルミンが新たに投与された患者69名とし、他の血糖降下薬からメトホルミンへ変更になった患者17名は除外した。69名中、糖尿病治療薬がメトホルミン単独の患者は11名であり、58名については、SU剤、ナテグリニド、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン製剤などとの併用であった。調査期間はメトホルミンを新たに投与開始してから6ヶ月間とし、途中で糖尿病治療薬の処方に追加・変更があった場合は、その時点までを調査対象とした。ただし、メトホルミン塩酸塩錠投与開始後1ヶ月以内にメトホルミン塩酸塩錠が増量された場合は、その間におけるメトホルミンのHbA1cに対す

る影響は軽微と判断し、増量後も継続して調査対象とした。

メトホルミンの血糖値改善効果に影響を及ぼす因子について明らかにするため、服用前 HbA1c、年齢、BMI (Body Mass Index) と HbA1c 減少度との関係について検討した。HbA1c 減少度は次式により求めた。

$$\text{HbA1c 減少度} = \frac{\text{メトホルミン服用前 HbA1c} - \text{調査期間中最も低下した時の HbA1c}}{\text{HbA1c}}$$

メトホルミンの安全性に対する影響因子について明らかにするため、メトホルミンの副作用発現頻度について調査した。調査する副作用は、乳酸アシドーシスおよびその初期症状として現れることがある下痢、軟便、胃腸障害などの消化器症状とした。対象患者は 86 名すべてとした。

一方、乳酸アシドーシスは肝機能障害や腎機能低下による血流量低下により発現頻度が高くなることから<sup>18), 28), 29)</sup>、これらの要因と副作用発現頻度との関係について検討した。ここで肝機能障害の判断基準は、AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) または ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) が当院基準上限値の 3 倍以上に上昇あるいは 2 倍以上が 6 ヶ月以上持続する場合、脂肪肝または肝炎と診断される場合、および肝機能改善薬の投与がある場合とした。腎機能低下に関しては、副作用発現患者における発現時の CCr と非発現患者における 1 回目採血時の CCr を比較した。さらに、副作用発現時に採血できた患者 4 名におけるメトホルミン血清中濃度および CCr について調査した。

## 5. 統計解析

有意差検定は、unpaired t-test または正規近似による比率の差の検定および Tukey の分散分析を用いた。

### 第3節 結果

#### 1. メトホルミン体内動態に関する検討

対象患者の情報を表2に示す。高齢者群で女性が多い傾向にあったが、男女の比率に有意差はなかった。メトホルミン投与量は  $618 \pm 264$  mg/day (195~1169 mg/day、メデット<sup>®</sup>錠として1~6錠/day) であり、両群間に有意差は認められなかった。身長は高齢者群で有意に低値を示したが ( $p=0.02$ )、体重やBMIには有意差は認められなかった。一方、CCrは高齢者群で有意に低下していた(高齢者群： $67.2 \pm 20.1$  mL/min、非高齢者群： $93.5 \pm 19.3$  mL/min、 $p<0.001$ ) (表2)。

図4にメトホルミン血清中濃度測定結果を示す。また、メトホルミン服用2~6時間後に採血した患者43名(67点)におけるCCrとCp/Dとの関係について、図5に示す。CCrの低下に伴いメトホルミンのCp/Dは有意に上昇することが明らかとなった( $p<0.001$ )。さらにこの43名を、年齢およびCCrで5グループに分け、Cp/Dを比較した結果を図6に示す。同じCCrグループでは高齢者群と非高齢者群に有意差は認められなかったが、高齢者群では91 mL/min以上群に対し、61~90 mL/min群および60 mL/min以下の群で有意なCp/Dの上昇が認められた( $p<0.05$ )。





表2 患者背景

	高齢者 (33名)	非高齢者 (53名)	有意差
男:女	11:22	24:29	n.s.
年齢(歳)	71.7±4.4	54.4±9.0	p<0.001
身長(cm)	155.0±10.4	160.0±8.8	p=0.02
体重(kg)	61.3±9.9	65.7±11.5	n.s.
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.5±3.5	25.9±4.5	n.s.
クレアチンクリアランス (mL/min)	67.2±20.1	93.5±19.3*	p<0.001
メトホルミン投与量 (mg/day)	632±267	610±265	n.s.

Mean±S.D.

n.s.: Not Significant

BMI=体重(kg)/身長(m)<sup>2</sup>

(\*292mL/minとなった1名を除く)

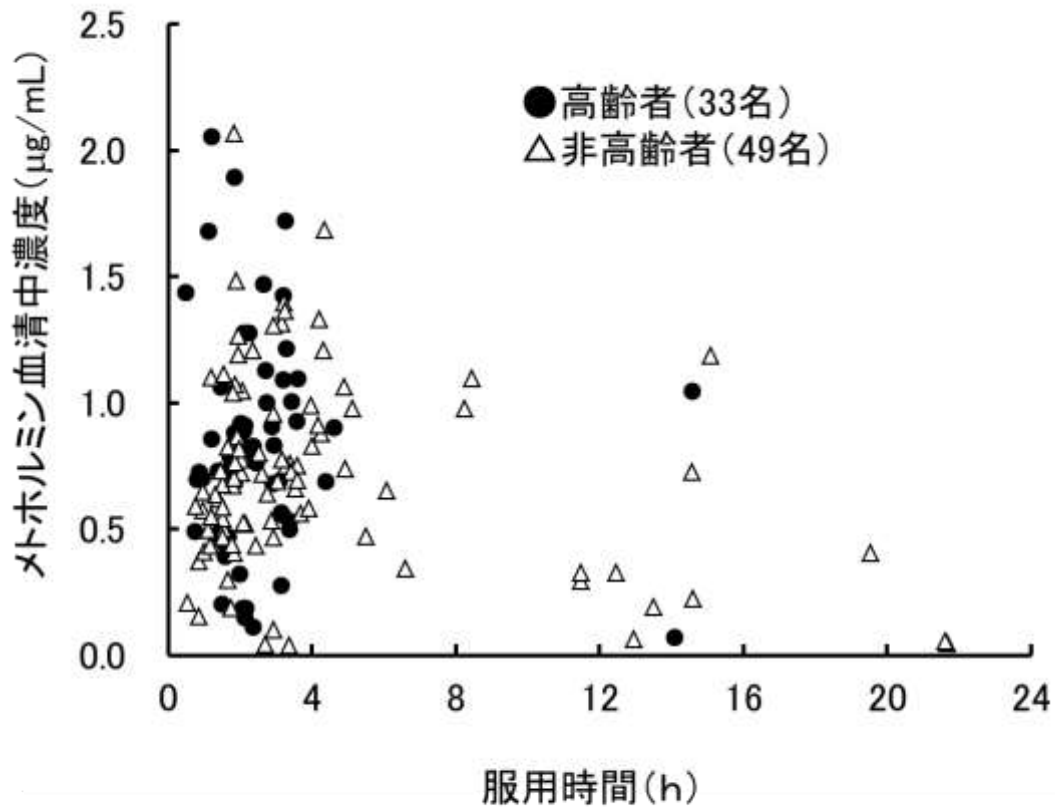


図4 メトホルミン服用後時間に対する血清中濃度

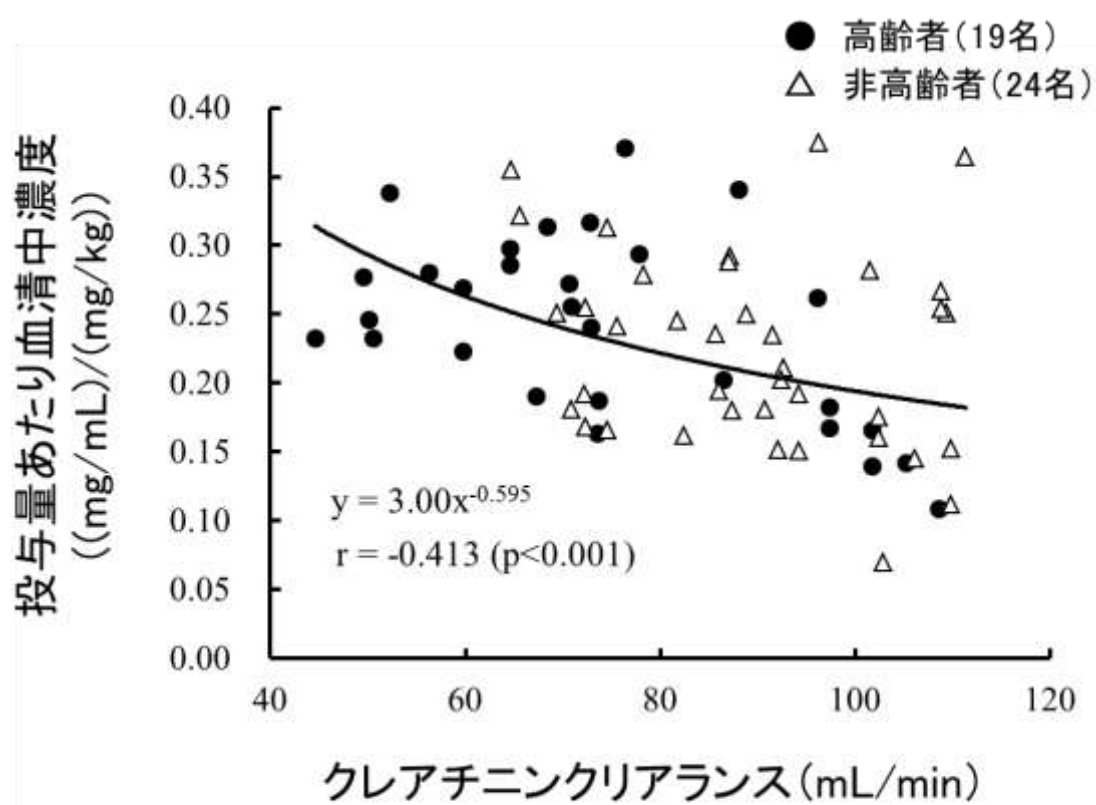


図5 クレアチンクリアランスと投与量あたりの  
メホルミン血清中濃度との関係

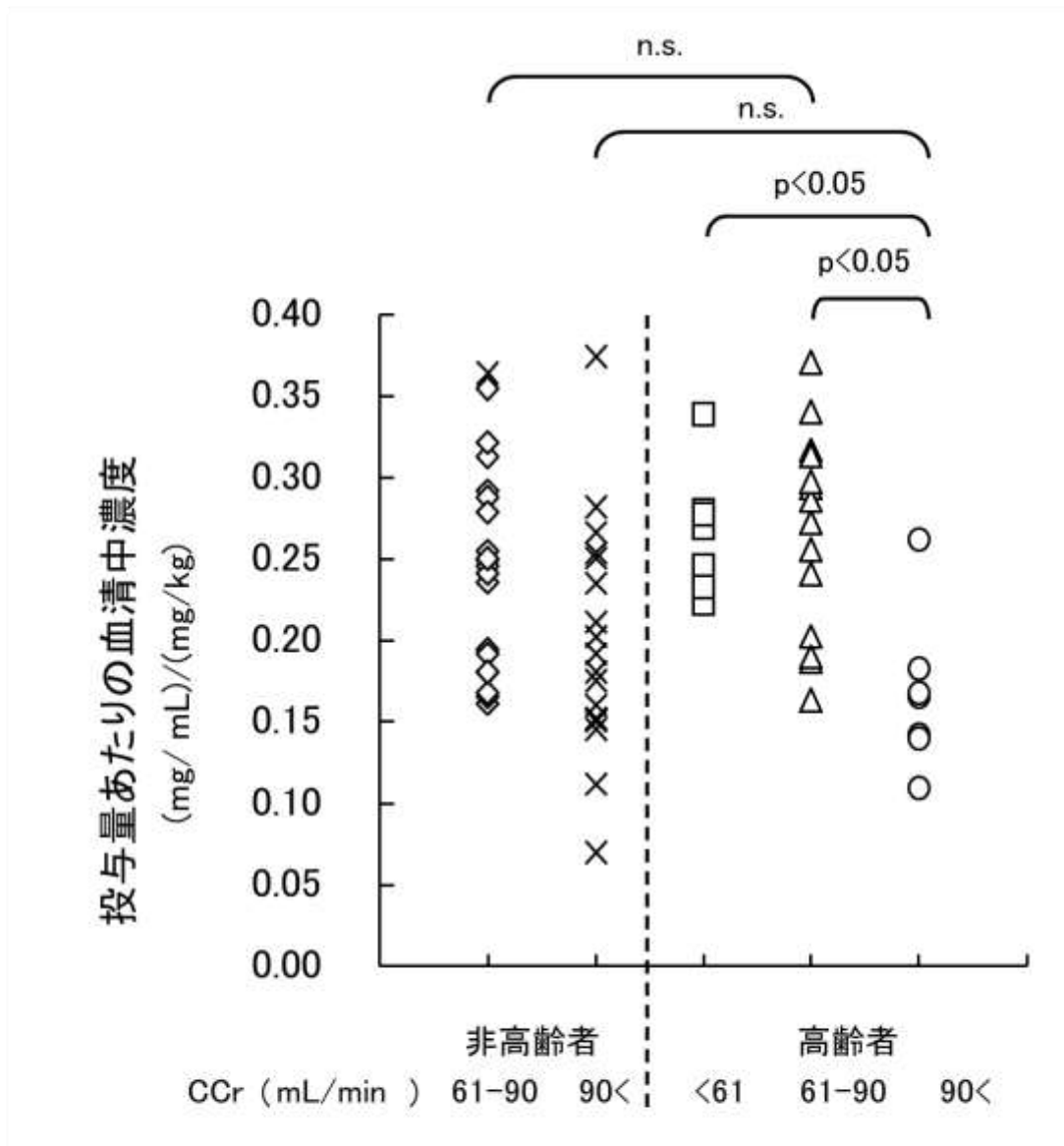


図6 腎機能および年齢と投与量あたりのメトホルミン血清中濃度との関係

## 2. メトホルミンの有効性及び安全性に関する検討

メトホルミン投与開始後、HbA1c は高齢者群、非高齢者群ともに投与開始 4 ヶ月目で最も低値を示した(高齢者群:8.9%→7.5%、非高齢者群:8.5%→7.2%) (図 7)。HbA1c 減少度に対するメトホルミン投与開始前の HbA1c、年齢、BMI の影響を見たところ、HbA1c は投与前値が高い患者ほど大きく減少することが明らかとなった ( $p < 0.001$ ) (図 8)。これに対し、年齢および BMI と HbA1c 減少度との間に相関関係は認められなかった (図 9, 10)。

今回の対象患者 86 名中、乳酸アシドーシスを発現した患者はいなかった。軽度なものを含めた下痢、軟便、胃腸障害などの副作用発現頻度は、高齢者群と非高齢者群で同程度であった。電子カルテから肝機能障害と判断された患者は 15 名で、そのすべてが非高齢者群であった。非高齢者群 56 名における副作用発現頻度は、肝機能障害の有無に関わらず同程度であった (図 11)。また、副作用発現患者における発現時の CCr と非発現患者における CCr に有意差は認められなかった(高齢者群:副作用有  $54.8 \pm 12.0$  mL/min vs. 副作用無  $70.0 \pm 20.7$  mL/min、非高齢者群:有  $96.0 \pm 23.4$  mL/min vs. 無  $94.4 \pm 18.0$  mL/min)。副作用発現時に採血できた患者 4 名におけるメトホルミン血清中濃度は、患者 No. 4 において、服用後約 15 時間にも関わらず  $1.19 \mu\text{g/mL}$  と高値を示した。一方、CCr が腎機能低下を示す患者はいなかった (表 3)。

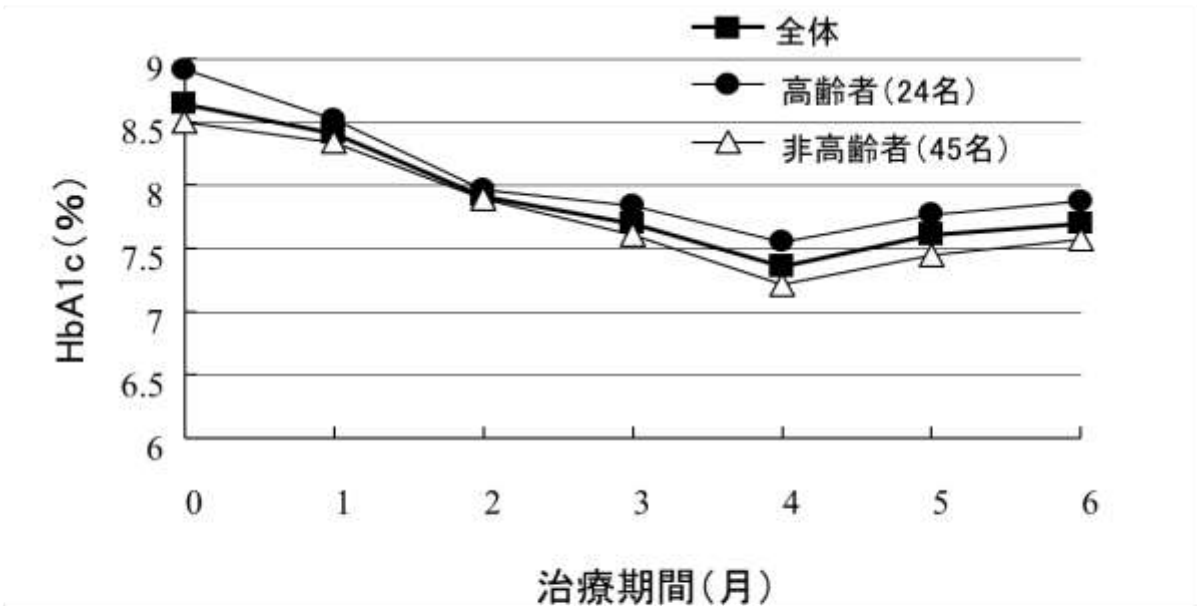


図7 メトホルミン投与開始6ヶ月間のHbA1c推移

(HbA1cはJDS値)

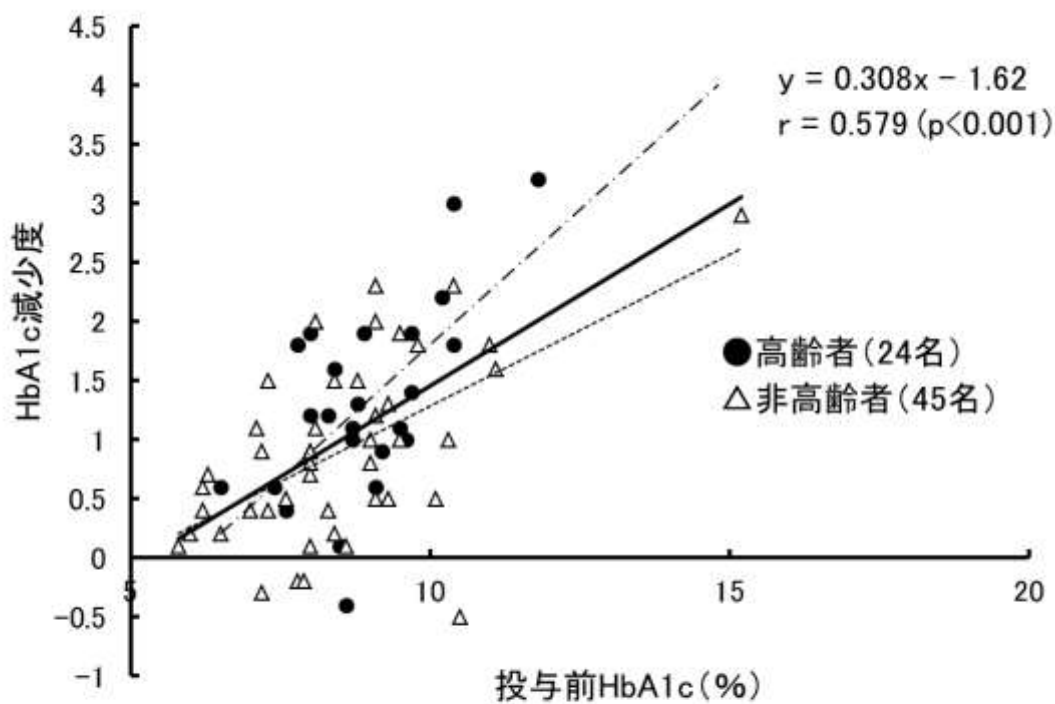


図8 メトホルミン投与開始前HbA1cとHbA1c減少度との関係

(HbA1c減少度 = 投与開始前HbA1c - 投与後HbA1c)



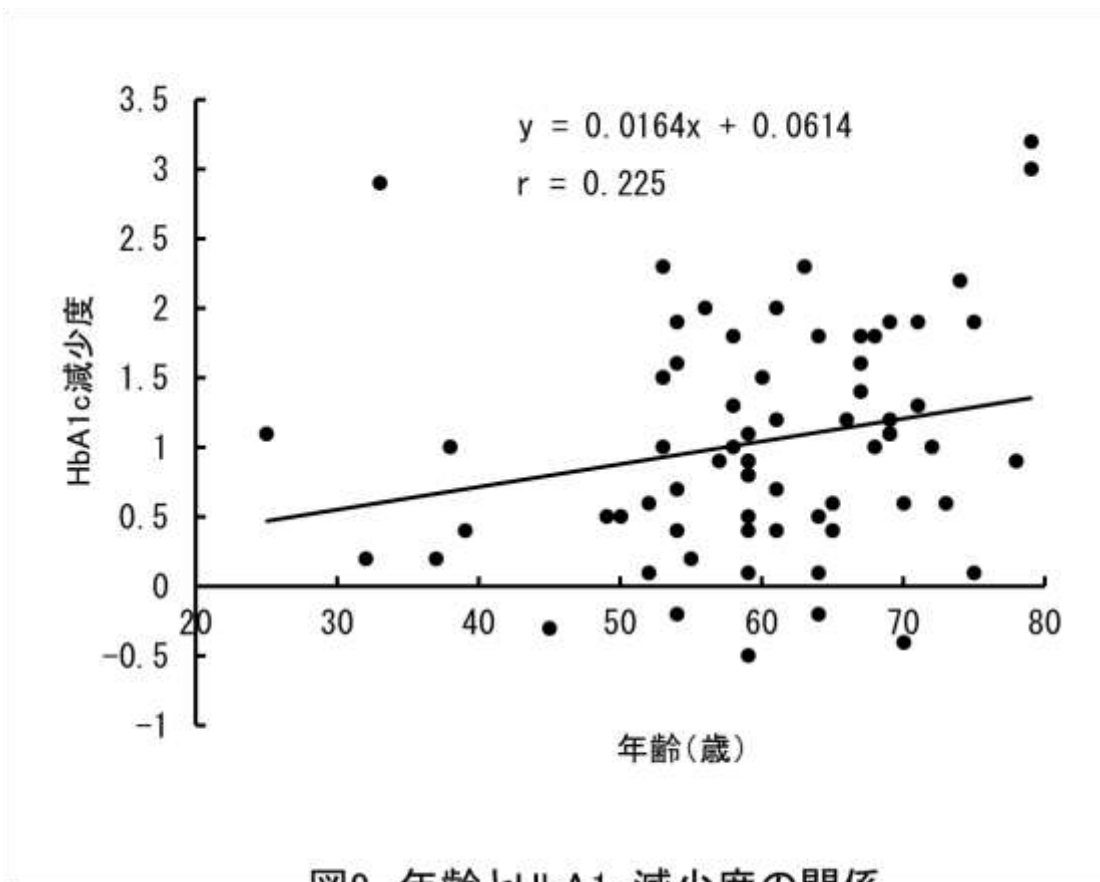


図9 年齢とHbA1c減少度の関係

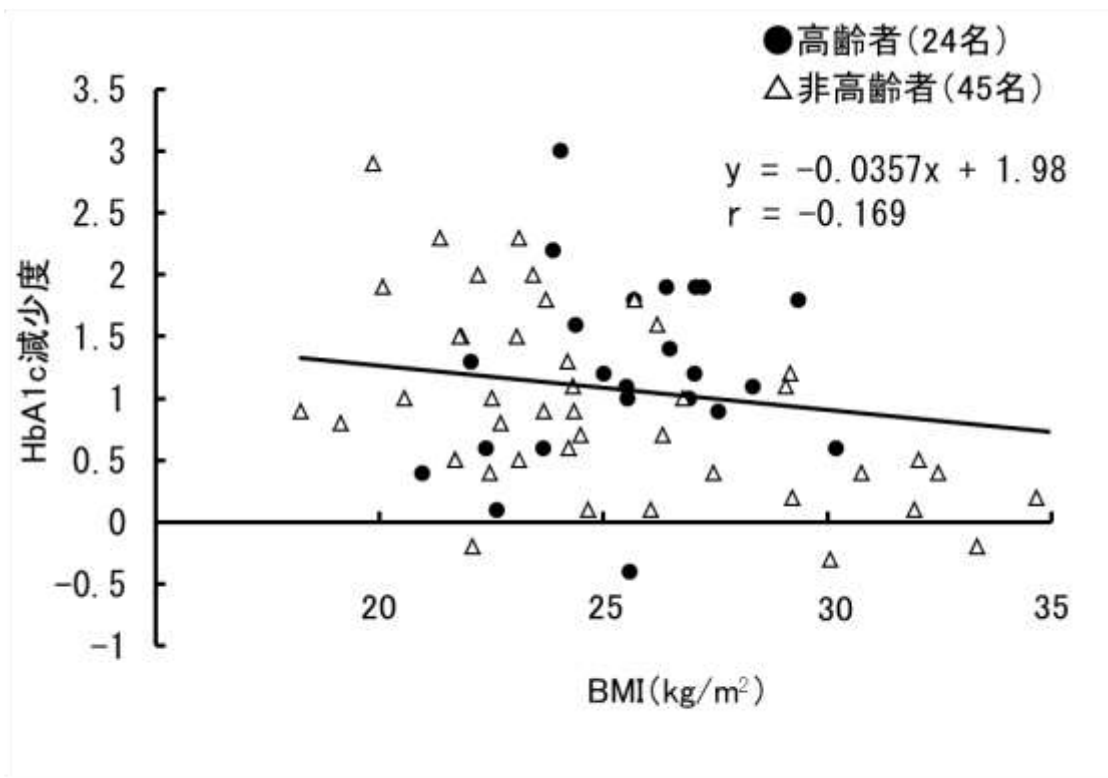
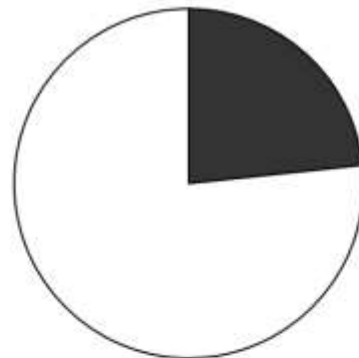


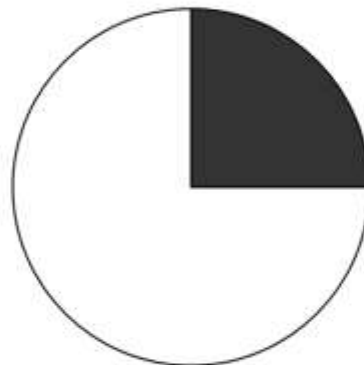
図10 BMIとHbA1c減少度の関係

高齢者(30名)



発現あり  
23.3%

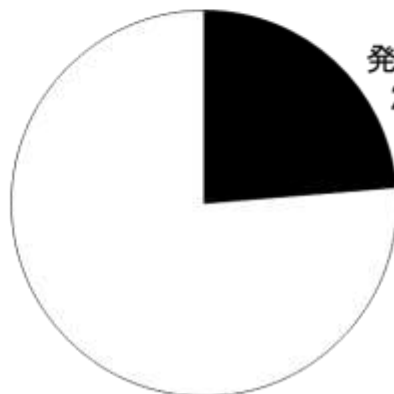
非高齢者(53名)



発現あり  
24.5%

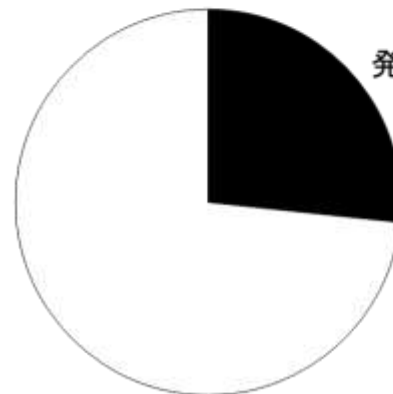
肝機能障害:  
ASTまたはALTが当院正常上限値の3倍以上の上昇あるいは、2倍以上が6ヶ月以上持続、脂肪肝や肝炎と診断、および肝機能改善薬の投与

肝機能障害なし(38名)



発現あり  
23.7%

肝機能障害あり(15名)



発現あり  
26.7%

図11 メトホルミンによる副作用発現頻度

表3 副作用発現時のメトホルミン血清中濃度  
とクレアチニンクリアランス

患者 No.	性別	年齢	投与量	服用後 経過時間	血清中濃度 ( $\mu$ g/mL)	CCr (mL/min)	副作用症状
68	女	64	500mg	2時間	0.78	72.2	軟便
26	男	63	750mg	1.8時間	0.67	70.7	下痢
4	男	34	1000mg	15.1時間	1.19	292.0	胃部不快感 下痢
50	男	34	750mg	12.5時間	0.33	134.0	軟便

## 第4節 考 察

今回の測定で得られたメトホルミン血清中濃度は  $0.04\sim 2.06\ \mu\text{g/mL}$  の範囲にあり、高齢者群と非高齢者群との間に分布の偏りは認められなかった(図4)。多くの患者がメデット<sup>®</sup>錠を朝服用後に来院しているため服用1~6時間後の採血が多数を占めた。メトホルミンは肝臓での代謝を受けることなく、ほとんどが未変化体のまま腎から排泄される。したがって、腎機能低下はメトホルミンクリアランスに大きく影響を及ぼすと考えられる。更にメトホルミンの腎クリアランスは  $20.1\sim 36.9\ \text{L/h}^{25)}$  であることから、腎排泄における尿細管分泌の寄与が非常に大きい薬物と考えられる。最近になって、その排泄には有機カチオントランスポーターの hOCT2 を介した尿細管分泌が関わっていることが明らかになった<sup>30)</sup>。しかしながら、メトホルミンクリアランスと CCr に相関関係が認められるとの報告は多く<sup>25), 26)</sup>、尿細管分泌を測定するには患者に負担がかかるため本研究では、腎機能低下の指標として CCr を採用した。また、今回のデータからはメトホルミンクリアランスを求めることができないため、代替の指標として、メトホルミン血清中濃度が最高血清中濃度の50%以上と考えられる服用2~6時間後の血清中濃度を体重あたりの投与量で除した値(Cp/D)を用いた。メトホルミンの脂溶性はそれほど高くないことから<sup>25)</sup>、体重には理想体重を用いた。その結果、服用2~6時間後に採血した患者43名における Cp/D は、CCr の低下に伴い有意に上昇することが明らかとなった ( $\text{Cp/D} = 3.00 \cdot \text{CCr}^{-0.595}$ 、 $R = -0.413$ 、 $p < 0.001$ 、図5)。図には示さないが、この関係は高齢者群と非高齢者群でほとんど同じ傾向であった。また、メトホルミン半減期は平均2~3時間<sup>25)</sup>と短いことから、データを最高血清中濃度到達時間(4時間、メデット<sup>®</sup>錠添付文書)までの56点(服用2~4時間後)とそれ以降の11点(服用4~6時間後)に分けそれぞれにおける Cp/D と CCr との関係を見ると、服用4~6時間後で有意差はなかったものの両者は同様の傾向を示し、採血時間による違いは認められなかった(服用2~4時間後： $\text{Cp/D} = 3.01 \cdot \text{CCr}^{-0.597}$ 、 $R = -0.396$ 、 $p < 0.005$ 、服用4~6時間後： $\text{Cp/D} = 2.54 \cdot \text{CCr}^{-0.544}$ 、 $R = -0.499$ )。

Sambol ら<sup>27)</sup>は、メトホルミンクリアランスが年齢と CCr により変動することを報告している。そこで、この43名を年齢および CCr で5グループに分け Cp/D

を比較した (図 6)。その結果、高齢者群では CCr 91 mL/min 以上のグループに対し、CCr が低下しているグループで有意な Cp/D の上昇が認められた ( $p < 0.05$ )。しかし、同じ CCr のグループでは高齢者群と非高齢者群に有意差は認められず、Cp/D は年齢による影響を受けない結果となった。Sambol らの結果と異なる原因として、採血時間の違い、人種差などが挙げられるが、メトホルミンクリアランスに対する年齢の寄与は、CCr の寄与に比べるとそれほど大きなものではないと考えられる。一方で、ファモチジンもメトホルミンと同様に腎排泄型の薬物として知られているが、ファモチジンは非高齢者と高齢者で CCr が同等の場合でも高齢者の方が消失半減期は延長し、AUC が高値となるとの報告<sup>31), 32)</sup>があり、個々の薬物での検討が必要と考えられる<sup>33-40)</sup>。以上の結果より、メトホルミン体内動態は、高齢者であっても CCr 低下が認められなければ非高齢者と大きな差はないことが示唆された。

メトホルミンを新たに投与開始した患者 69 名において、メトホルミン投与後の HbA1c 推移について調査した。HbA1c は赤血球中のヘモグロビンにグルコースが結合したものであり、血糖コントロールが不良であるほど高値を示す。また赤血球寿命から、過去 1~2 ヶ月の平均血糖値を反映する。今回対象とした患者における HbA1c 値は、メトホルミン投与前の 8.6% から服用後 4 ヶ月の 7.4% まで減少した (図 7)。糖尿病患者における血糖コントロールでは、HbA1c を従来の JDS 値で 6.5% 未満<sup>41)</sup>、2013 年の日本糖尿病学会学術集会における熊本宣言では 7.0% 未満 (NGSP 値) にコントロールすることが目標となっている<sup>42)</sup>。したがって、今回の対象患者では、目標には到達していないものの、HbA1c を平均で 1% 以上減少させる効果がみられ、メトホルミンの有効性が確認された。また、高齢者群と非高齢者群に分けて HbA1c 推移をみたとき、両者の HbA1c 推移はほとんど変わらなかった (高齢者群 : 8.9% → 7.5%、非高齢者群 : 8.5% → 7.2%)。

HbA1c 減少度に対する影響因子については、投与前 HbA1c が高い患者ほど大きく減少することが明らかとなった (図 8)。高齢者と非高齢者で分けて考えた場合、高齢者群で低下率が高かった (全体 : 0.308、高齢者群 : 0.457、非高齢者群 : 0.257)。したがって、高齢者群は非高齢者群に対しメトホルミン投与により HbA1c が減少しやすい傾向が示された。一方、HbA1c 減少度と年齢との関

係には相関性が認められなかった (図 9)。林らもまた、年齢と HbA1c 減少度との間には相関性がないことを報告している<sup>21)</sup>。これらの結果より、高齢者では非高齢者に対しメトホルミンの血糖降下作用が強く現れる可能性はあるもののその程度は小さく、臨床上の問題とはならないと考えられる。BMI については全体で見ると HbA1c 減少度に影響を及ぼさなかったが (図 10)、非高齢者群のみで見ると有意な負の相関が認められた ( $p < 0.001$ )。この理由については明らかでない。メトホルミン投与により乳酸アシドーシスを生じた患者はいなかった。これは今回の対象が 86 名であり、乳酸アシドーシスの発生頻度と比べ少人数だったためと思われる。軽度なものも含めたメトホルミンによる副作用発現頻度は、高齢者群 23.3%、非高齢者群 24.5%と大きな差はなかった (図 11)。対象 86 名のうちカルテ調査から肝機能障害と判断されたのは 15 名であり、すべて非高齢者群の患者であった。

高齢者群で肝機能障害が認められなかったのは、医師がメトホルミン処方を決断するにあたり、特に高齢者において肝機能障害に注意していたためと考えられる。肝機能障害がなかった患者におけるメトホルミンによる副作用発現頻度は、高齢者群で 23.3%および非高齢者群で 23.7%であった。さらに、非高齢者群 53 名における副作用発現頻度は、肝機能障害の有無にかかわらず約 25%であった。したがって、メトホルミンによる消化器症状等の副作用発現は、肝機能障害が認められない患者においては、高齢者群と非高齢者群で差のないことが明らかとなった。また、メトホルミン服用患者においては、肝機能障害の有無に関係なく副作用発現に注意する必要があることが示唆された。

メトホルミンによる副作用は、腎機能低下によるメトホルミン血清中濃度上昇により発現しやすくなる可能性も考えられる。そこで、副作用発現患者における発現時の CCr と非発現患者における CCr を比較したところ、高齢者群における副作用発現患者で若干の低下傾向を示したが有意差は認められなかった。副作用発現時におけるメトホルミン血清中濃度は、患者 No. 4 で高値 (服用後約 15 時間で  $1.19 \mu\text{g/mL}$ ) を示し、このときの CCr は  $292 \text{ mL/min}$  (血清クレアチニン値は  $0.28 \text{ mg/dL}$ ) と一般的な正常範囲 ( $70 \sim 130 \text{ mL/min}$ ) を大きく超えていた (表 4)。しかし、この患者は身体的な理由により運動が制限されていたことから、筋肉量が落ち、腎機能が低下しているにもかかわらず血清クレアチニ

ン値が低値となっていた可能性がある。また、この患者では肝機能障害も認められていたことから、全身状態の悪化によりメトホルミンクリアランスが減少し蓄積を生じている可能性も考えられる。さらに、この患者の全身状態の悪化そのものが胃部不快感、軟便などに関係している可能性も否定できない。

以上、HbA1c 減少度および副作用発現頻度に関する検討結果より、有効性および安全性の観点からも高齢者という理由で投与禁忌となる根拠は得られなかった。また、メトホルミンによる消化器症状の副作用は年齢に関係なく現れ、また、腎機能検査値が正常範囲以内であり、メトホルミン血清中濃度が特に高値を示さない患者においても生じていた。メトホルミン服用患者においては、肝・腎機能の状態に関係なく継続した副作用モニタリングが必要である。

結論として、本研究では、高齢者であっても CCr 低下が認められなければメトホルミン体内動態は非高齢者と大きな差はないこと、高齢者と非高齢者との間に血糖値改善効果、副作用発現頻度に違いのないことが判明した。したがって、高齢者であっても CCr 低下や肝機能障害が認められない患者であれば、メトホルミンは有用な糖尿病治療薬であると考えられる。



## 第5節 小括

高齢者であっても CCr の低下が認められなければメトホルミンの体内動態は非高齢者と大きな差は認められず、高齢者と非高齢者との間に血糖値改善効果、副作用発現頻度にも違いは認められなかった。このことから、高齢者であっても CCr 低下や肝機能障害が認められない患者であれば、メトホルミンは有用な糖尿病治療薬として安全に使用可能であることが示唆された。

## 第2章 プレフィルド型インスリン注入器の操作性に関連する要因の検討

### 第1節 序論

1980年代にインスリンの自己注射が可能となった後、ペン型のインスリン注入器の登場によって糖尿病患者のQOLは大きく改善してきた。インスリン注入器は、カートリッジ型と使い捨てタイプのプレフィルド型が市販されているが、現在、その操作性から後者が主流である。代表的なプレフィルド型インスリン注入器(デバイス)のうち、ノボノルディスク社のフレックスペン®シリーズ(FLX)の操作性は良いものの<sup>43-45)</sup>、日本イーライリリー社のキットシリーズ(KIT)は患者や医療従事者からの評価はFLXほど高くなく<sup>46)</sup>、操作性には差が認められる。また、インスリン製剤はヒトインスリン製剤に続きインスリンアナログ製剤が上市され、FLXとKITはそれぞれの成分を含有する製剤が発売されている。一方で、近年KITの後継機種として発売されたミリオペン®シリーズ(MIR)はインスリンアナログ製剤のみの販売であるが、FLXと同等のデバイスの操作性を有すると評価されている<sup>47)</sup>。

一方で、デバイスの使い易さは患者のQOLはもとより、血糖管理に影響を与えるものと一般的に考えられ、医療従事者は“使い易いと思われる”新しいデバイスへの変更を漫然と患者に勧めている現状がある。しかし、実際にはデバイスの変更に対し、患者は形状や操作性の変化などについて種々の意見や評価を有しているはずである。そればかりか、デバイスの操作性と血糖コントロールとの関係については明らかにされていない。

以上より、KITからMIRへ変更した患者を対象とし、デバイスの操作性に関わる要因、およびデバイスの操作性とHbA1cの改善との関連性について明らかにすることを目的に本研究を行った。

## 第2節 方法

### 1. 対象とアンケート項目

手稲溪仁会クリニック、および洞田内科クリニックにおいてKITからMIRに変更した患者に対し、デバイスの形状や操作性などについて記名式のアンケート調査を行った。その実施期間は2008年11月1日から2009年5月31日とした。MIRに変更後、約1ヶ月後の2回目の受診の際にアンケート用紙を受付にて98人の患者に配布、診察の終了後に回収した（回収率100%）。アンケートの質問項目は表4に示すように全9問で、氏名、年齢、性別、およびインスリン使用歴（問1）、Niskanenら<sup>46)</sup>の報告の調査項目を参考に、形状としては長さ、太さ、重さの3項目（問2）、操作性としては針の装着のしやすさ（問3：針の装着）、単位表示の見やすさ（問4：単位表示）、単位設定の際の操作感（問5：単位設定）、空打ち（問6）、注入ボタンを押す際の力（問7：ピンチ力）、デバイスの全体的な使い易さの評価（問8：全体評価）の6項目、および自由な記述意見（問9）で構成した（表4）。

## 表4 アンケートの内容

- 
- 問1 氏名 \_\_\_\_\_ 性別 男・女 年齢 \_\_\_歳 インスリン使用歴 \_\_\_年
- 問2 ペンの長さ, 太さ, 重さは以前の製剤と比較して持ちやすいですか
- |    |         |           |         |
|----|---------|-----------|---------|
| 長さ | 1. 長すぎる | 2. ちょうど良い | 3. 短すぎる |
| 太さ | 1. 太すぎる | 2. ちょうど良い | 3. 細すぎる |
| 重さ | 1. 重すぎる | 2. ちょうど良い | 3. 軽すぎる |
- 問3 針の装着は行いやすいですか
- |          |          |          |
|----------|----------|----------|
| 1. 行いやすい | 2. 行いにくい | 3. かわらない |
|----------|----------|----------|
- 問4 インスリン単位数の表示は見やすいですか
- |         |         |          |
|---------|---------|----------|
| 1. 見やすい | 2. 見にくい | 3. かわらない |
|---------|---------|----------|
- 問5 インスリンの単位設定は行いやすいですか
- |          |          |          |
|----------|----------|----------|
| 1. 行いやすい | 2. 行いにくい | 3. かわらない |
|----------|----------|----------|
- 問6 空打ちは行いやすいですか
- |          |          |          |
|----------|----------|----------|
| 1. 行いやすい | 2. 行いにくい | 3. かわらない |
|----------|----------|----------|
- 問7 インスリンを注射する歳、通常、ペンを握って親指でノック部分を押されていると思いますが、押す力は以前と比較して変わりましたか
- |          |          |          |
|----------|----------|----------|
| 1. 重くなった | 2. 軽くなった | 3. かわらない |
|----------|----------|----------|
- 問8 全体を通して、インスリン注射は以前と比較していかがでしょうか。
- |          |          |          |
|----------|----------|----------|
| 1. 行いやすい | 2. 行いにくい | 3. かわらない |
|----------|----------|----------|
- 問9 その他、お気づきの点等がありましたらご記入ください
-

## 2. 統計解析

回答が得られた患者におけるデバイスの全体評価（問 8）を目的変数とし、年齢、性別、インスリンの使用期間、および問 2～問 7 の質問項目を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った。さらに、これらの患者のデバイス変更前と変更後のインスリン製剤名、用法・用量、および HbA1c（JDS 値）をカルテから調査した。HbA1c はインスリンデバイス変更前に 2 ヶ月以上のインスリン治療歴がある患者を対象にデバイス変更 1～2 ヶ月後の検査値を用いた。変更の前後でインスリン使用量が増量または減量された患者を除く使用量の変更のないサブグループに対し、HbA1c の改善を目的変数とし、年齢、性別、インスリンの使用期間、および問 2～問 8 の質問項目を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った。

これらの分析では最初に単変量解析を行い、粗オッズ比および 95%信頼区間（95%CI）を求めた。次に、単変量解析において有意な関連性が認められた説明変数があった場合は、その説明変数を投入したステップワイズ法による多変量解析を行い、調整オッズ比および 95%CI を求めた。また、インスリン使用量に変更のないサブグループにおける変更前と変更後の HbA1c の比較は Wilcoxon signed-rank test にて行った。これらの統計解析は SPSS 11.0J を用いて行い、統計学的な有意水準は  $p < 0.05$  とした。なお、デバイス変更時の患者指導は日本糖尿病療養指導士の資格を有する看護師が行った。本研究は手稲溪仁会病院倫理委員会の承認を受け、文書による同意を患者から得て行った。

### 第3節 結果

#### 1. 対象とアンケート

アンケートは 98 名から回収し（回収率：100%）、記入項目に欠側値のある 30 人（使用年数には 12 人、長さには 4 人、太さには 4 人、重さには 8 人、針の装着には 8 人、単位表示には 8 人、単位設定には 8 人、空打ちには 9 人、ピンチ力には 9 人、および全体評価には 10 人に欠側値）を除いた有効回答率は 68 人（69.4%）であった（図 12）。その内訳を表 5 に示す。20～89 歳の 68 名（男性 45 人、女性 23 人）の解析対象患者の数名はメトホルミン等の内服薬の投与を受けていたが、調査の期間中、血糖値に影響を及ぼす薬剤を含む併用薬の投与量に変更された症例はなかった。これらの患者におけるデバイス変更前および変更後のインスリン使用単位数はそれぞれ 8～62 単位/日（中央値, 31.5 単位/日）、および 6～62 単位（中央値, 31.5 単位/日）であった。インスリンの使用歴は 2 ヶ月～20 年（中央値, 6 年）であり、表 5 に記載したインスリン製剤を変更前および変更後に使用していた。変更の際、インスリンの使用量が変わらなかった患者は 60 人、減量した患者は 6 人、および増量した患者は 2 人であった。

アンケートの結果を表 6 に示す。形状（問 2）については 90%以上が「ちょうど良い」と答え、概ね良好な評価であった。それに対し、操作性（問 3～8）は 60～70%程度が「行いやすい」等の回答で、形状よりも評価が低かった。なお、操作性における「行いやすい」、「見やすい」、および「軽くなった」以外の回答の内訳は、以下の通りであった。問 3（針の装着）は「かわらない」が 21 人と「行いにくい」が 4 人、問 4（単位表示）は「かわらない」が 9 人と「見にくい」が 14 人、問 5（単位設定）は「かわらない」が 11 人と「行いにくい」が 6 人、問 6（空打ち）は「かわらない」が 15 人と「行いにくい」が 7 人、ピンチ力は「かわらない」が 23 人と「重くなった」が 2 人、問 8（全体評価）は「かわらない」が 23 人と「行いにくい」が 6 人であった。その他の記述意見（問 9）については、「カラーバリエーションを増やしてほしい」という記載が数件認められた。また、MIR のデバイスは注入時に“カチカチ”というクリック音がしないため、「注入時の手ごたえがないためわかりにくい」との指摘や MIR

は角張った形状のため「キャップを付けにくい」という意見もあった。

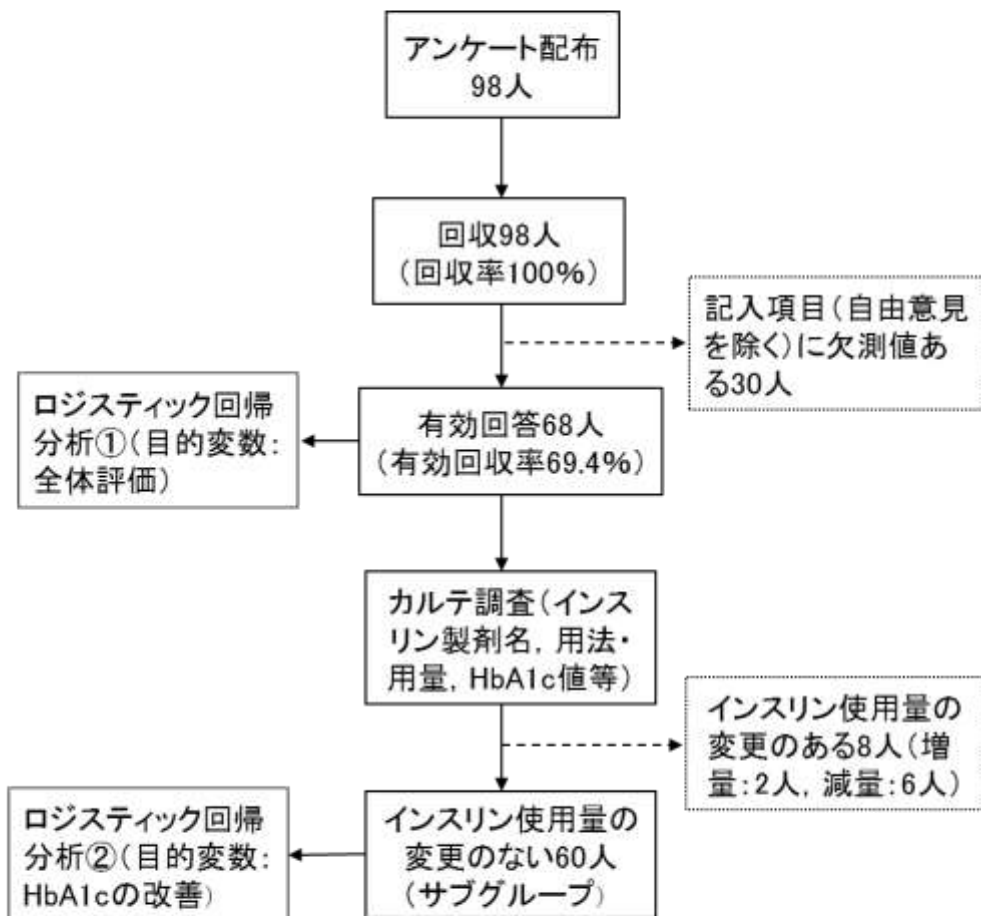


図12 対象者の内訳と解析方法



表5 アンケート回答者の背景

性別	男性	45人
	女性	23人
年齢		20～89歳
インスリン使用歴		0.2～20年
MIR変更前の使用デバイス (延べ人数)	KIT	56人
	FLX	15人
	SOL	5人
	イノレット	1人
MIR変更後のインスリン 製剤名(延べ人数)	ヒューマログ	33人
	ヒューマログ MIX 25	22人
	ヒューマログ MIX 50	18人
	ランタス SOL(併用)	4人
インスリン使用単位 (中央値)	変更なし60人／減量6人／増量2人	
変更前後でのインスリン 単位数投与量の変更	MIR 変更前	31.5単位(範囲8-62)
	MIR 変更後	31.5単位(範囲6-62)

ミリオペン：MIR、キット：KIT、フレックスペン：FLX、ソロスター：SOL

表6 MIRの操作性に関するアンケート結果

設 問	回 答	
	良好	不変 or 不良
針の装着のしやすさ	行いやすい 43人(63.2%)	かわらないor行いにくい 25人(36.8%)
単位表示の見やすさ	見やすい 45人(66.2%)	かわらないor見にくい 23人(33.8%)
単位設定の行いやすさ	行いやすい 51人(75.0%)	かわらないor行いにくい 17人(25.0%)
空打ちのしやすさ	行いやすい 46人(67.7%)	かわらないor行いにくい 22人(32.3%)
注入時の力	軽くなった 43人(63.2%)	かわらないor重くなった 25人(36.8%)
全体の操作性	行いやすい 39人(57.4%)	かわらないor行いにくい 29人(42.6%)

n=68

## 2. ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析においては、問2のデバイスの長さ、太さ、および重さの項目を統合して「形状」と定義し、長さ、太さ、および重さの全てを「ちょうど良い」とした群、長さ、太さ、および重さのうち、少なくとも1項目を「長すぎ or 短すぎ」、「太すぎ or 細すぎ」もしくは「重すぎ or 軽すぎ」と回答した患者を不満群とした(表7)。また、問3~問8においては「行いやすい」とした群、「見やすい」とした群、および「軽くなった」とした群、一方、「かわらない or 行いにくい」とした群、「かわらない or 見にくい」とした群、および「かわらない or 重くなった」とした群とした。これらについて、デバイスの全体評価(問8)を目的変数とし、年齢、性別、インスリンの使用期間、および問2~問7の質問項目を説明変数とした単変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、単位表示( $p=0.009$ )、単位設定( $p=0.002$ )、およびピンチ力( $p=0.030$ )とデバイスの全体評価との間に有意な関連性が認められた(表7)。なお、この68名の解析と欠側値だけを除いた単変量解析の統計結果に違いはなかった(データ未掲載)。さらに、これらの3項目を説明変数として投入したステップワイズ法による多変量ロジスティック回帰分析(変数減少法)にて変数選択を行った。その結果、統計学的に有意であった単位設定(OR: 8.910, 95% CI: 2.299-34.53,  $p=0.002$ )とピンチ力(OR: 4.076, 95% CI: 1.290-12.88,  $p=0.017$ )はデバイスの全体的な使い易さに影響を与える要因であることが示された(表7)。

一方、変更時にインスリンの使用量が変わらなかった60人のサブグループに対し、(変更後 HbA1c) - (変更前 HbA1c) < 0 の場合を“改善”，(変更後 HbA1c) - (変更前 HbA1c)  $\geq 0$  の場合を“不変 or 悪化”として目的変数を設定して単変量ロジスティック回帰分析を行った。表8に示すように、この結果はいずれの要因にも統計学的有意性が認められず、HbA1cの改善にデバイスの操作性は寄与していないことが示された。さらに、確認のため全ての項目を説明変数として投入したステップワイズ法による多変量ロジスティック回帰分析(変数減少法および変数増加法)においても、単変量ロジスティック回帰分析の結果と同様、いずれの説明変数も採択されなかった。また、このサブグループにおけるデバイスの変更前と変更後の各患者のHbA1cは図13に示すような分布を示し、

これらの間に統計学的に有意な差は認められなかった。なお、これらの中央値はデバイス変更前が7.20%および変更後が7.15%であった。

表7 デバイスの全体評価に関する単変量および多変量ロジスティック回帰分析

項目	単変量			多変量*		
	組オッズ比	95%信頼区間	p値	調整オッズ比	95%信頼区間	p値
年齢	0.986	0.952-1.021	0.437			
性別						
男						
女	0.610	0.216-1.723	0.350			
使用年数	0.940	0.860-1.028	0.178			
形状						
不満	1.385	0.259-7.414	0.704			
ちよど良い						
かわらないor行いにくい						
行いやすい	2.376	0.867-6.512	0.093			
針の装着						
かわらないor行いにくい						
見やすい	4.152	1.431-12.04	0.009	8.910	2.299-34.53	0.002
単位表示						
かわらないor行いにくい						
行いやすい	7.109	2.002-25.24	0.002			
単位設定						
かわらないor行いにくい						
行いやすい	2.708	0.953-7.695	0.061			
空打ち						
かわらないor重くなった						
軽くなった	3.107	1.117-8.645	0.030	4.076	1.290-12.88	0.017
注入時の力						

\*: 単変量で統計学的に有意性(p<0.05)の認められた「単位表示」、「単位設定」、および「ピンチ力」の項目を独立変数として投入し、ステップワイズ法による多変量ロジスティック回帰分析法(変数減少法)を用い解析した。単変量、および多変量解析の目的変数には問8(全体評価)の「かわらないor行いにくい」と「行いやすい」を設定した。

表8 インスリン使用量が変わらなかったサブグループにおける  
HbA1cの改善に関する単変量解析ロジスティック回帰分析

項目	粗オッズ比	95%信頼区間	p値	n=60
年齢	0.984	0.945-1.026	0.452	
性別				
男				
女	1.736	0.573-5.256	0.329	
使用年数	1.031	0.930-1.143	0.562	
形状				
不満				
ちょうど良い	1.088	0.181-6.530	0.926	
針の装着				
かわらないor行いにくい				
行いやすい	0.519	0.172-1.563	0.244	
単位表示				
かわらないor見にくい				
見やすい	0.713	0.233-2.177	0.552	
単位設定				
かわらないor行いにくい				
行いやすい	0.482	0.147-1.585	0.229	
空打ち				
かわらないor行いにくい				
行いやすい	0.407	0.131-1.268	0.121	
ピンチ力				
かわらないor重くなった				
軽くなった	0.989	0.320-3.056	0.985	
全体評価				
かわらないor行いにくい				
行いやすい	1.633	0.535-4.980	0.389	

(変更後HbA1c値) - (変更前HbA1c値) < 0の場合を“改善”, (変更後HbA1c値) - (変更前HbA1c値) ≥ 0の場合を“不変or悪化”として、目的変数を設定し単変量ロジスティック回帰分析を行った。

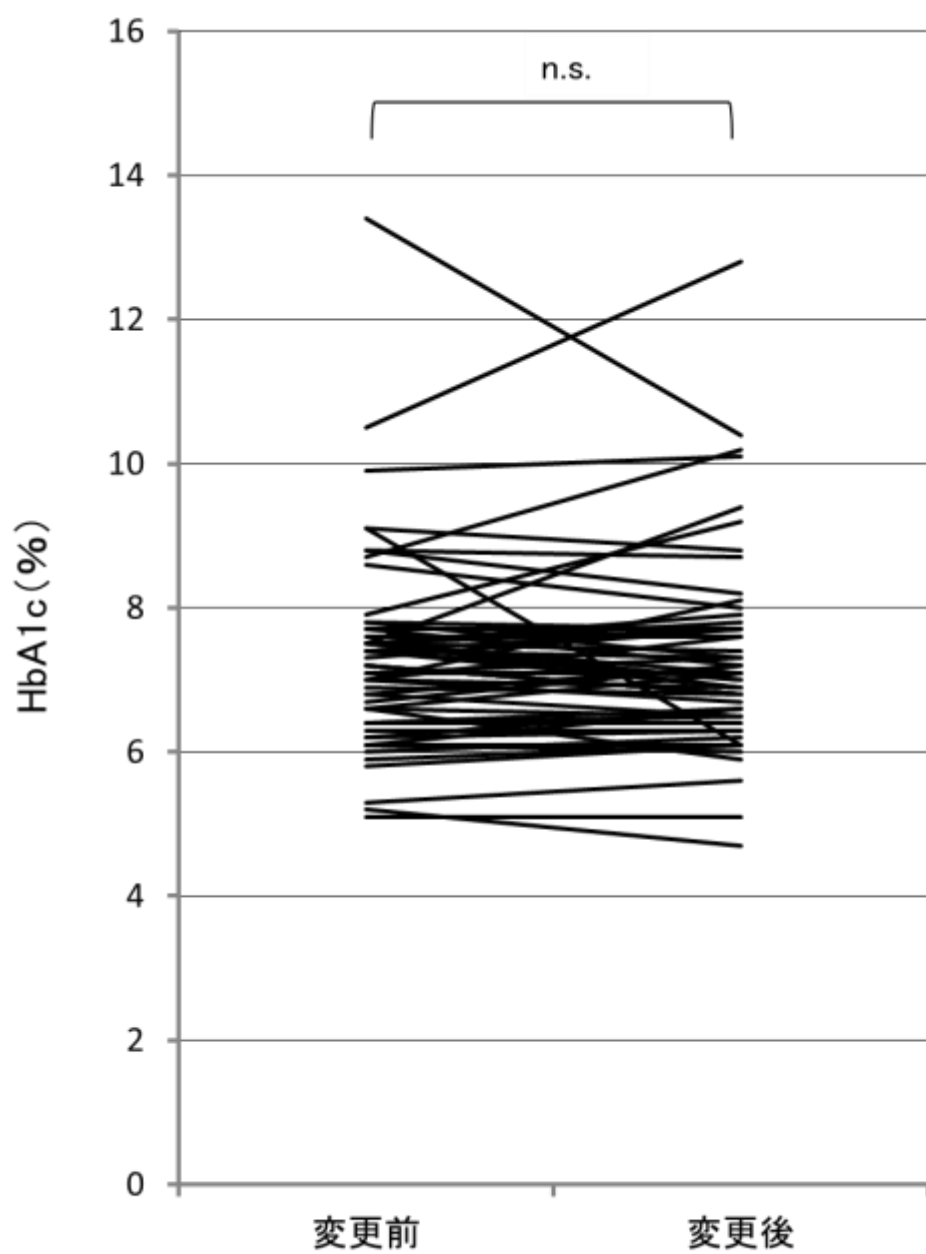


図13 デバイス変更前と変更後のHbA1cの変化

## 第4節 考察

表9および図14に示すように利便性が考慮されたMIRはいくつかの点で改良が加えられているが、今回の調査結果において全ての項目で使いやすくなったと回答した患者は、26.5%（18人）であった（データ未掲載）。KITの単位表示のフォントは小さいものの図15に示すように拡大レンズが装着され、単位数も1単位ごとに表記され確認が容易であった。しかし、変更によって単位数の数値表示が2単位ごとになったため、見難くなったという評価も20%（14人）に認められた。またイーライリリー社は、MIRの長所として、周囲への配慮のため注射の際にクリック音がしないことや机上等での転がり落下防止のため角張ったデザインであることをアピールしており、朝倉ら<sup>48)</sup>も他のデバイスにくらべ優れていると評価している。しかし、本研究の記述意見にあるように、新しいデバイスの改良は一部の患者には不便と感じられる場合があり、デバイス変更の際には患者の意見を集約し、それをメーカー側にフィードバックする必要がある。さらに、デバイスの全体評価を「行いやすい」としたのは6割に満たず、多くの患者が変更後のデバイスを使い易いと感じていなかった。しかし、単位設定の行いやすさとピンチ力の適度な軽さはデバイスの全体的な使い易さの評価に強く関連することが本研究のロジスティック回帰分析の結果から示された。このように、これらの項目はデバイスの操作性に関わる重要な要因であると考えられることから、新規デバイスの開発の際、これらの事項を十分に考慮することが糖尿病患者のQOLに寄与することに繋がると考えられる。

通常、インスリン使用量が変わらなければデバイスを変更してもHbA1cは変化しないと考えるのが自然である。これに反し、デバイスの形状や操作性の良し悪しがインスリン治療患者のQOLやアドヒアランスを変化させ、血糖コントロールに影響を及ぼす可能性も否定できない。これらのことから、我々はHbA1cの改善に対するデバイスの形状や操作性の影響についてインスリン使用量が変わらなかった患者で検討を行った。その結果、デバイスの変更前と変更後のHbA1c値には有意な差が認められなかった（図13）だけでなく、HbA1cの改善はデバイスの操作性等に関連しないことが示された（表8）。本研究の結果はNiskanenら<sup>46)</sup>の報告と同様で、彼らの意見を支持するものであった。このこと



はデバイスの操作性の向上は患者 QOL の改善に寄与するが、治療効果に対する影響は少ないことが推察される。

すなわち、新規デバイスにおける単位設定やピンチ力の改良により使い勝手が改善されたことによって糖尿病患者の QOL は向上するが、血糖管理の面ではデバイスの操作性が HbA1c の改善に対し大きな影響を及ぼさない可能性が考えられ、患者はデバイスの操作性よりも、むしろインスリン自己注射そのものを負担に感じていることが問題点として考えられる。我々医療従事者はデバイスの変更による血糖値の改善を安易に期待せず、患者個々に対するきめ細やかな糖尿病療養指導が重要であることを再認識する必要がある。デバイスの変更の際には患者への十分な使用方法の説明や服薬指導のみならず、変更後の血糖コントロールについて継続したフォローアップが必要であると考えられる。

表9 3種類のデバイスの比較

	ノボラピッド フレックスペン (FLX)	ヒューマログミリオペ ン (MIR)	ヒューマログキット (KIT)
薬価	¥2,286	¥1,906	¥1,906
成分	インスリン アスパルト	インスリン リスプロ	インスリン リスプロ
単位設定の 操作法	ダイヤルボタンを まわす	ダイヤルボタンを まわす	注入ボタンを引き 上げた後、ダイヤ ルボタンをまわす
単位表示	黒地に白字	白地に黒字	白地に黒字
	偶数のみ数字を記載	偶数のみ数字を記載	1単位毎に数字 を記載
単位数字の フォント	大きい	やや大きい	小さい (拡大レンズ付き)
ペンの形状	円筒形	丸みのある四角形	円筒形
ペンの長さ	16.0cm	14.5cm	16.0cm
ペンの太さ	細い	太い	やや太い
ペンの重量	23.8g	31.6g	30.0g
注入時の圧力	重い*	軽い	重い
ストローク	47mm	38mm	27mm
注入時の クリック音	あり	なし	あり

\* フレックスペンは 2009 年 7 月より改良され MIR と同等の軽さとなっている



図14 各デバイスの外観



図15 各デバイスの単位目盛表示

## 第5節 小括

患者は新デバイスの使用を概ね受け入れているが、利便性の向上に繋がっていないインスリン自己注射を行っている患者がいることが明らかとなった。また、デバイスの操作性はHbA1cの改善に大きな影響を及ぼさないことが示唆された。以上から、使いやすいデバイスへの変更は患者QOLの面ではその向上に寄与する可能性はあるが、血糖管理には大きく影響しないことが考えられる。

### 第3章 重度腎機能障害患者における高尿酸血症治療薬フェブキソスタットの臨床効果と有害事象の評価

#### 第1節 序論

高齢化に伴い、慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease:CKD）患者数は2005年には成人人口の12.9%に達しており、国民病といえるほど頻度の高い疾患とされている<sup>49)</sup>。CKDの増悪因子としては、年齢、高血圧、高血糖、脂質代謝異常、喫煙、肥満等とともに高尿酸血症が指摘されており<sup>50-53)</sup>、痛風関節炎や痛風結節のみならず、血清尿酸値の管理がCKDの進展阻止に重要である。

これまで血清尿酸値の管理に主として用いられてきたアロプリノールおよびベンズブロマロンのCKD患者に対する薬物療法では、有害反応の点から制限が設けられている。一方、2011年5月に発売されたフェブキソスタットはプリン骨格を持たず、キサンチンオキシダーゼに対する選択性の高い阻害薬であり、他の主要な核酸代謝酵素に影響を及ぼさないとされている<sup>54-57)</sup>。フェブキソスタットの代謝には複数のCYP分子種が関与し、代謝物は糞中および尿中に排泄される<sup>58-69)</sup>。添付文書では、軽度から中等度の腎機能低下患者に対しては腎機能に応じた減量は不要であるが、重度の腎機能障害患者や肝機能障害患者については使用経験が少なく安全性が未確立であることから、これらの患者については慎重投与とされている。そこで、フェブキソスタットを投与された重度腎機能障害患者の臨床効果と有害事象について検討した。

## 第2節 方法

### 1. 対象

2011年6月から2012年6月までの13ヶ月間に、手稲溪仁会病院にてフェブキソスタットが処方された患者の臨床情報を、電子カルテシステムを用いて後ろ向きに抽出した。当該期間中にフェブキソスタットを処方された全患者118名のうち、その投与目的がCKDの治療を目的としていないと考えられる悪性腫瘍を合併し化学療法中の患者およびC型慢性肝炎に対しテラプレビル併用中の患者を除いた70名の患者を本調査の対象とした。本研究では、患者の推定糸球体濾過量 (estimated Glomerular Filtration Rate: 以下、eGFR)<sup>41)</sup>をフェブキソスタット投与直前に測定した血清クレアチニン値から算出した ( $eGFR=194 \times sCr^{-1.094} \times age^{-0.287}$  [女性は $\times 0.739$ ])。CKD診療ガイド2012 (日本腎臓学会編)に基づき、eGFRが $\geq 90$  (CKD stage1:正常)、60~89 (CKD stage2:軽度低下) および30~59 (CKD stage 3:中等度低下) の患者を軽度~中等度腎機能低下群 (以下、軽中等度群)、15~29 (CKD stage 4:高度低下) および $< 15$  (CKD stage 5:末期腎不全)の患者を重度腎機能低下群 (以下、重度群)の2群に分類した<sup>41)</sup>。

なお、本調査は手稲溪仁会病院倫理委員会の承認を得て実施した。

### 2. 調査項目

年齢、性別、血清クレアチニン値(sCr)、血清尿酸値、フェブキソスタット投与量、AST、ALT、CPK等の臨床検査値、フェブキソスタット投与前の治療薬および併用薬、有害事象の内容等とした。それらの調査項目について処方開始時と24週時を、軽中等度群と重度群で比較検討した。

フェブキソスタットの効果については、処方開始時と24週時の血清尿酸値が測定されていた患者を対象とし、血清尿酸値の変化および血清尿酸値の正常上限とされる7.0 mg/dL以下を目標として、その達成率について比較した<sup>41)</sup>。更にフェブキソスタット投与前に高尿酸血症治療薬 (アロプリノール、ベンズブロマロン、クエン酸ナトリウム・クエン酸カリウム) を服用していた患者を前治療薬有りとし、フェブキソスタット投与後の血清尿酸値の変化について、同様の比較を行った。尚、前治療薬有りの患者は全て休薬なくフェブキソスタット

トに切り替えられていた。

### 3. 統計解析

統計解析には、尿酸値の変化は Wilcoxon signed-rank test、フェブキシソスタットの投与量は Mann-Whitney *U* test、性別、前治療歴は Fisher's exact test を用い、その他は Student *t*-test にて検定を行った。p<0.05 の場合を有意差有りとした。

### 第3節 結果

#### 1. 患者背景

本調査の対象である70名のうち、腎障害の程度が軽中等度群 (CKD stage 1-3、平均 eGFR  $50.5 \pm 4.3$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) に分類された患者は38名であり、重度群 (CKD stage 4-5、平均 eGFR  $19.0 \pm 6.7$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) は32名であった。また経過観察中に eGFR の変動により分類が変わる症例が軽中等度群から重度群へ2例、重度群から軽中等度群へ5例みられたが、いずれも分類境界域の患者であり、その変動は平均  $+0.29$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> と僅かであったため、フェブキシostat投与前の eGFR での分類のまま検討した。患者の平均年齢は軽中等度群が  $63.1 \pm 12.4$  歳、重度群が  $66.3 \pm 14.4$  歳であり、男女の内訳は前者が31名と7名、後者が26名と6名であった。フェブキシostatの開始時における1日平均投与量は、軽中等度群両群  $12.0 \pm 4.3$  mg、重度群  $11.9 \pm 4.0$  mg であった。24週の最終投与時には軽中等度群で  $16.9 \pm 7.5$  mg、重度群で  $13.7 \pm 4.9$  mg と、軽中等度群において投与量が有意に増加した ( $p < 0.05$ )。一方で最終投与時の軽中等度群と重度群の投与量の比較では、軽中等度群で投与量が多い傾向はみられたものの有意差は認められなかった ( $p = 0.060$ ) (表10)。



表10 患者背景

	軽中等群 (CKD stage1~3)		重度群 (CKD stage4, 5)	
患者数(名)	38		32	
年齢(歳)	63.1±12.4 (39-86)		66.3±14.4 (41-94)	n.s.
性別(男:女)	31:7		26:6	n.s.
前治療歴(あり・なし)	12:26		13:19	n.s.
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )				
投与開始時	50.5±4.3	n.s.	19.0±6.7	n.s.
最終投与時	51.2±17.6		19.1±7.9	p<0.001
フェブキソスタット投与量 (mg)				
投与開始時	12.0±4.3	p<0.001	11.9±4.0	n.s.
最終投与時	16.9±7.5		13.7±4.9	n.s.

mean±S.D. (range)

n.s.: Not Significant

・最終投与時のフェブキソスタット投与量は服薬中止、変更患者を除外した平均値

## 2. フェブキソスタット服用後の尿酸値の推移

フェブキソスタット服用後の平均血清尿酸値は、投与前と投与 24 週後で軽中等度群は  $8.7 \pm 1.4$  mg/dL から  $6.6 \pm 1.4$  mg/dL へ、重度群では  $9.4 \pm 1.9$  mg/dL から  $6.8 \pm 1.5$  mg/dL へ、それぞれ有意な低下が見られた (図 16) が、投与 24 週後の血清尿酸値を確認できた軽中等度群 38 例中 30 例と重度群 32 例中 23 例の間には血清尿酸値に有意な差はみられなかった。血清尿酸値の正常値の上限とされている 7.0 mg/dL 以下の達成率は軽中等度群で 73.3%、重度群で 56.5% であった (図 17)。一方、24 週後の eGFR は軽中等度群で  $50.5 \pm 4.3$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> から  $51.2 \pm 17.6$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>、重症度群で  $19.0 \pm 6.7$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> から  $19.1 \pm 7.9$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> と両群ともに有意な変動はみられなかった。

他の高尿酸血症治療薬での前治療のある患者 25 名のうち 24 週後の血清尿酸値を測定されていた患者は 19 名で、その平均血清尿酸値はフェブキソスタットの投与により軽中等度群 (10 名) で  $7.9 \pm 1.1$  mg/dL から 24 週後には  $6.9 \pm 1.0$  mg/dL ( $p=0.0593$ ) へ、重度群 (9 名) では  $7.8 \pm 1.2$  mg/dL から 24 週後には  $6.9 \pm 1.1$  mg/dL ( $p<0.05$ ) へ低下がみられた (図 18)。

血清尿酸値 7.0 mg/dL 以下への目標達成率は軽中等度群で変更前が 20.0% であったのに対し、フェブキソスタットへの変更により 60.0%、重度群では同様に変更前 33.3%、変更後 66.7% であった (表 11)。

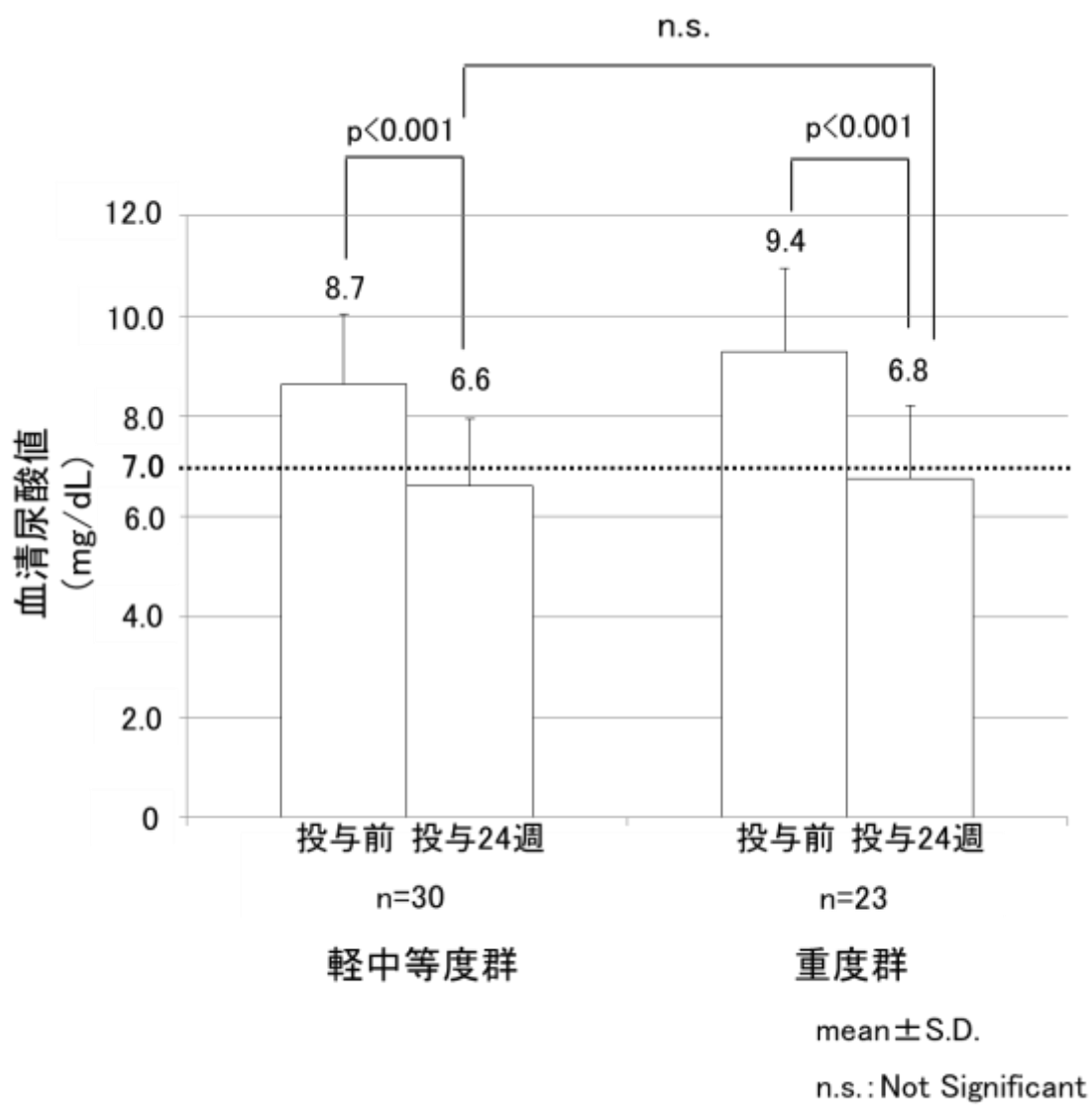


図16 フェブキソスタット服用後の尿酸値の推移

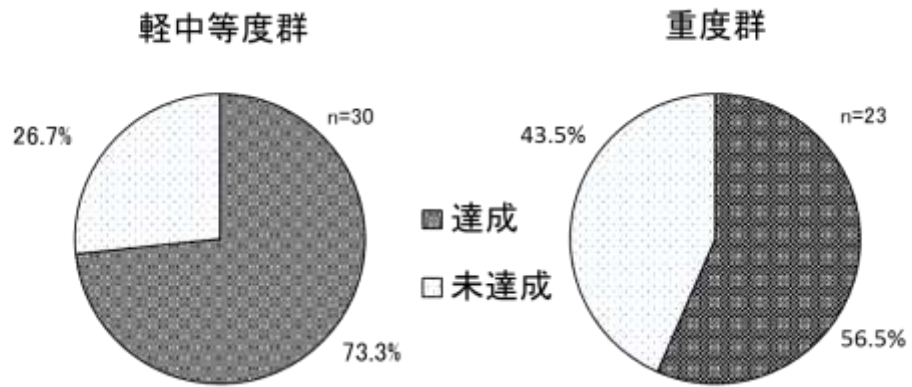


圖17 血清尿酸值目標(7.0 mg/dL以下)達成率

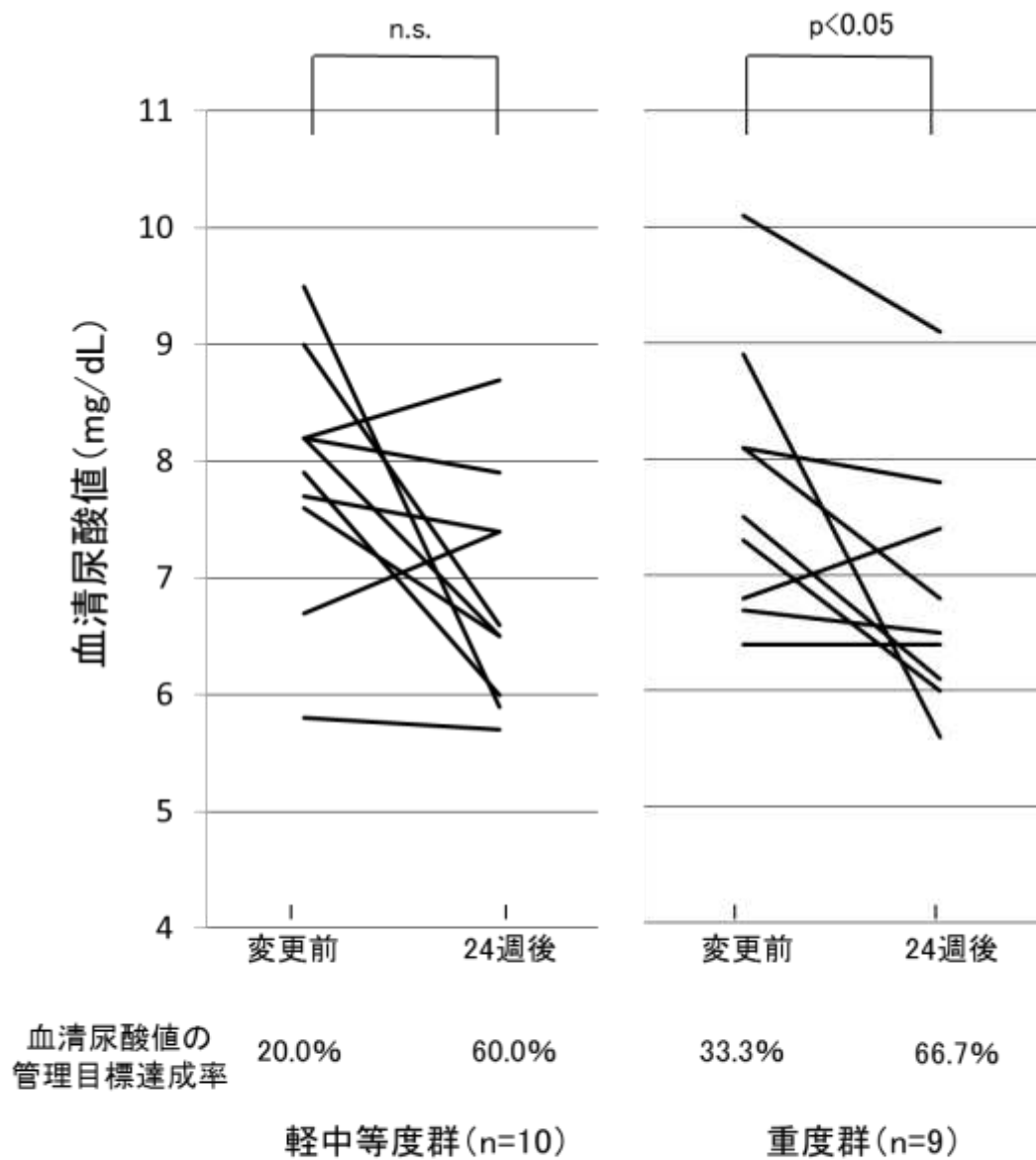


図18 前治療のある患者の血清尿酸値の推移

24週後の血清尿酸値が測定されていた19例

n.s.: Not Significant

表11 前治療あり群の血清尿酸値の変化(名)

血清尿酸値	軽中等度群		重度群	
	変更前	変更後	変更前	変更後
7.0mg/dL<	8	4	6	3
≦7.0mg/dL	2 (20.0%)	6 (60.0%)	3 (33.3%)	6 (66.7%)

カッコ内は7.0mg/dL以下目標達成率

### 3. 有害事象

フェブキシスタット投与中、軽中等度群では、38 例中 7 例で肝逸脱酵素の上昇や BUN の上昇、好酸球数の増加、皮疹等の有害事象が認められた（表 12）。そのうち、2 例でフェブキシスタットが皮疹や肝逸脱酵素上昇の被疑薬とされ、内服が中止された。また尿酸値が改善したため、投与量が減量となった症例が 2 例あった（表 13）。

一方で 32 例の重度群中 10 例で検査値異常があり、そのうち CPK 上昇が 5 例、血小板数減少が 2 例、好酸球数増加が 2 例あったが、その多くは一過性で軽微な変化であった。検査値異常以外の有害事象は認められなかった（表 12）。重度群における内服中止は 32 例中 2 例でみられ、治療継続のため前医に紹介する際に、フェブキシスタットが未採用であったためアロプリノールに再変更した例と血液透析導入による一時中止例であった。また 5 例が効果不十分と判断され 10 mg/日から 20 mg/日に増量となった（表 13）。尚、有害事象が認められた患者のフェブキシスタット投与量は、両群とも全て 10 mg/日であった。

表12 有害事象

	軽中等度群 (CKD stage1~3)	重度群 (CKD stage4, 5)
患者数	38名	32名
有害事象	7名	10名
内訳	皮疹出現 1例(中止) AST、ALT上昇 1例(中止) BUN上昇 1例 好酸球数上昇 1例 白血球数上昇 1例 CRP上昇 2例	CPK上昇 5例 血小板数減少 2例 好酸球数上昇 2例 血清K値上昇 1例 アミラーゼ上昇 1例 (重複あり)



表13 投与量変更、投与中止となった患者数の内訳

変更事由	軽中等度群	重度群
尿酸値改善のため減量	2名	0名
副作用疑いのため中止	2名	0名
血液透析導入のため中止	0名	1名
フェブキシスタット未採用施設への転院のため他剤へ変更	0名	1名
効果不十分のため増量	15名	7名

## 第4節 考察

血清尿酸値のコントロール目標については、血清尿酸値の正常値上限を 7.0 mg/dL とし、痛風関節炎の抑制には 6.0 mg/dL 以下を維持すべきとされている<sup>50), 51), 76), 77)</sup>が、一方で痛風発作の危険が少ないため、腎機能障害患者の血清尿酸値の管理目標は 9 mg/dL 以下ともされている<sup>49)</sup>。今回検討した 70 例では、重度群においても軽中等度群と同様に有意な血清尿酸値の低下が認められたが、フェブキソスタットの 24 週後の最終投与量は軽中等度群の  $16.9 \pm 7.5$  mg/日に比べ、重度群の  $13.7 \pm 4.9$  mg/日では少ない傾向が見られた。これは、フェブキソスタットはほとんど腎排泄されない薬物であるが、低用量で腎機能が正常な場合と同等の血清尿酸値低下作用が期待できることを示すものではなく、主治医が添付文書に基づき、使用経験の少ないフェブキソスタットの投与に慎重になっていたことを示している。

フェブキソスタット導入前より他剤にて治療が行われていた患者の血清尿酸値は、軽中等度群、重度群ともに、7.0 mg/dL 以下の血清尿酸値目標達成率が 20.0%と 33.3%と低く、CKD 診療ガイドラインの治療目標値 (9.0 mg/dL 以下) は達成できていたものの、高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインの管理目標 (6.0 mg/dL 以下) より明らかに高値であった。フェブキソスタットへの変更を契機に血清尿酸値は軽中等度群で平均  $6.9 \pm 1.0$  mg/dL と低下傾向を示し、7.0 mg/dL 以下の血清尿酸値目標達成率は 60.0%に上昇した。また重度群においても  $6.9 \pm 1.1$  mg/dL と有意に低下し、66.7%の血清尿酸値目標達成率となった。フェブキソスタットへの変更により重度群で有意に血清尿酸値の低下がみられた理由として、重度腎機能低下患者の高尿酸血症治療で使われていた前治療薬は投与量が制限されるため十分な効果が得られていなかったが、フェブキソスタットは通常量の投与が可能であったため、軽中等度群に比べ、重度群では有意に尿酸値の改善が得られた可能性が考えられる。しかし、今回の検討では症例数が少なく、またクロスオーバー比較試験ではないため、今後、更に検討する必要がある。

フェブキソスタットの添付文書では 1 日最大投与量は 60 mg まで使用可能であるにも関わらず、今回の調査結果では 40 mg/日が 2 例のみで、その他は 10

～20 mg/日と少なかった。しかし腎機能が重度に低下した症例においても、フェブキソスタット開始前に比べて1.8 mg/dLの血清尿酸値の低下が見られ、血清尿酸値の正常上限値内を達成した症例が23例中13例の57%となった(図17)。一方で、軽中等度群、重度群いずれにおいても24週投与時に血清尿酸値が7 mg/dLを超えている症例も見られ、フェブキソスタットの増量が必要と考えられた。平光らの報告<sup>78)</sup>によると、17施設66例を対象とした多施設共同研究においては、12～16週後の血清尿酸値6.0 mgの達成率が96.9%と非常に高い割合を示している。彼らの研究では、フェブキソスタット投与開始前のeGFRは $58.3 \pm 19.3$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であり、本研究と単純な比較はできないが、十分量のフェブキソスタット(10～40 mg)は血清尿酸値の正常化に有用であることを示している。さらに、投与量の少なかった重度群でも投与24週間における血清尿酸値では、軽中等度群と比較すると有意な差はなかったため(図16)、フェブキソスタットの効果が期待できると考えられる。

本研究の結果では、重度腎機能低下患者における最高投与量が20 mgと少ないため、中止、変更を要する有害事象はみられなかった。症例数を増やすとともに高用量服用患者における安全性と有効性の評価も必要である。柴田ら<sup>79)</sup>は、平均eGFRが $30.6 \pm 13.8$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>の患者において、フェブキソスタット投与前と6ヶ月後の身体所見には差がないと報告している。このeGFR値は本研究との平均と大きく変わりはない。本研究では有害事象が疑われて中止となった症例が2例認められたが、いずれも軽中等度群であった。一方、重度群では軽度のCPKの上昇、好酸球の増加等が見られたが、いずれも治療継続には影響しなかった(表12)。フェブキソスタットは主に肝代謝を受けるため、腎機能障害のある患者にも使いやすいと言われているが<sup>65),70-75),80-82)</sup>、これまでに重度の腎機能患者に焦点を当てた研究は少なく、このような症例には慎重投与とされている。本研究の結果から、これまで使用経験が少なく、慎重投与とされてきた重度腎機能障害患者においてもフェブキソスタットは10～20mg/日で軽中等度腎機能障害患者と同様に使用することが可能であることが示唆された。

生活習慣病としての高尿酸血症は痛風の発症と進展の要因であるだけでなく、心血管イベントのリスクや腎機能の悪化要因でもあることから適切な治療が必要である。腎機能などの患者情報を指標とした適切な投与量を評価・検討し、

積極的な治療介入を行うことが求められる。

## 第5節 小括

フェブキシスタットは、腎機能低下重度群においても、用量を調整せずに24週投与時の血清尿酸値の低下を維持することが示された。一方で、血清尿酸値の管理が不十分な例もあり、増量を検討すべきであると考えられた。副作用疑いによる投与中止例はいずれも軽中等度群であり、重度群においては、フェブキシスタットの投与が不可能となる有害事象の発現は見られなかった。フェブキシスタットは、重度腎機能障害患者においても軽中等度患者と同程度に使用可能であると考えられる。

## 総括

本研究では、3章にわたり、病院薬剤師の職責である患者の薬物療法の適正化を図ることを目的として「メトホルミン」「プレフィルド型インスリン注入器」「フェブキソスタット」について調査検討を行い、以下の結論を得た。

1. 添付文書上、禁忌とされていた高齢者へのメトホルミン投与に関して、腎・肝機能に留意することにより、メトホルミンは高齢者に対しても、効果的かつ安全に使用できる可能性が確認された（2010年発売のメトグルコ錠<sup>®</sup>では慎重投与に変更されている）。
2. プレフィルド型インスリン注入器（デバイス）の新製品への変更は必ずしも患者満足につながらず、血糖管理の面においてもデバイスの操作性はHbA1cの改善に大きく影響しない結果から、患者個々に対するきめ細かな糖尿病療養指導の重要性を再認識する必要がある。
3. 選択的キサンチンオキシダーゼ阻害薬フェブキソスタットは、重度腎機能低下患者においても、血清尿酸値に応じた投与量管理を行うことが可能と考えられる。

以上の3点から病院薬剤師が電子システム化されたカルテ情報や患者情報などを積極的に利用し、疫学的な調査を行うことで、薬物治療の質的向上に貢献することが可能であることが示された。今後も添付文書の記載内容の妥当性や医薬品適正使用について検討していくことが求められる。

## 謝辞

本研究に際し、終始懇切なるご指導、ご鞭撻を賜りました北海道薬科大学 早川達 教授に深甚なる謝意を表します。さらに有益なご助言とご指導を賜りました北海道薬科大学 猪爪信夫 副学長、黒澤菜穂子 教授、戸田貴大 教授、島森美光 教授、坂東勉 准教授、更に大和田榮治 前学長、齋藤嘉津彦 前准教授（現 北榆病院薬剤部長）に深く感謝致します。また、本研究の機会を与えて頂き、終始ご支援を賜りました手稲溪仁会病院 田中繁道 院長、浦 信行 副院長（現 札幌西円山病院院長）、佐藤誠二 薬剤部長（現 医療法人溪仁会薬剤統括部長）に深謝いたします。さらに、本研究に際し、終始ご支援を賜りました洞田内科クリニック 洞田克己 院長、同クリニック 富樫むつみ 看護師長に心より御礼申し上げます。最後に本研究の実施にあたりご協力頂きました、手稲溪仁会病院薬剤部 小島雅和 主任、新沼芳文 主任ならびに北谷沙織、高田寛奈の諸氏に感謝いたします。

## 参考文献

- 1) 総務省, 平成 22 年度国勢調査報告書, 2-3 (2011).
- 2) 厚生労働省, 平成 23 年度国民医療費の概況報告, 8 (2013).
- 3) 厚生労働省, 医療制度改革の課題と視点, 報道発表資料 (2001).
- 4) 若林進, 医療情報なのか医薬品情報なのか, *薬事新報*, **2818**, 13-17 (2014).
- 5) 厚生労働省, 医療情報システムの安全管理に関するガイドライン第 4.2 版, (2013).
- 6) 若林進, 電子媒体による安全性情報の活用, 医薬品情報提供活動の新しい潮流, *月刊薬事*, **52**, 1929-1935 (2010).
- 7) 田中真砂, 林昌洋, ー安全性情報を業務に活かす安全性情報活用の実際ー大規模病院での取り組み, *月刊薬事*, **52**, 39-47 (2010).
- 8) 栗林佐知, ー安全性情報を業務に活かす安全性情報活用の実際ー中小病院での取り組み, *月刊薬事*, **52**, 33-37 (2010).
- 9) 五十嵐隆, 医薬情報を担う薬剤師への小児医療現場からの期待, *月刊薬事*, **52**, 23-25 (2010).
- 10) 清水直樹, “Safety-net” としての臨床薬剤師の役割, *第 36 回日本小児臨床薬理学会プログラム・抄録集*, 46 (2009).
- 11) 濱敏弘, 医療現場で医薬品安全を確保するために, *月刊薬事*, **52**, 19-22 (2010).



- 12) 西藤亮子, 石井英博, 盛岡佳代, 松本雅裕, 2型糖尿病患者に対する高用量メトホルミンの臨床効果の検討, *糖尿病*, **46**, 399-402 (2003).
- 13) Enia G, Garozzo M, Zoccali C, Lactic acidosis induced by phenformin is still a public health problem in Italy, *BMJ*, **315**, 1466-1467 (1997).
- 14) Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE, Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus, systematic review and meta-analysis, *Arch. Intern. Med.*, *Arch. Intern. Med.*, **163**, 2594-2602 (2003).
- 15) Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D, Incidence of lactic acidosis in metformin users, *Diabetes Care*, **22**, 925-927 (1999).
- 16) Campbell IW, Metformin and the sulphonylureas, the comparative risk, *Horm. Metab. Res. Suppl.*, **15**, 105-111 (1985).
- 17) Wiholm BE, Myrhed M, Metformin-associated lactic acidosis in Sweden 1977-1991, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **44**, 589-591 (1993).
- 18) Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA, Lactic acidosis in patients with diabetes treated with Metformin, *N. Engl. J. Med.*, **338**, 265-266 (1998).
- 19) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34), *Lancet*, **352**, 854-865 (1998).
- 20) Dunn CJ, Peters DH, Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes

- mellitus, *Drugs*, **49**, 721-749 (1995).
- 21) 林誠, 山谷明正, 能村涼子, 金谷圭子, 森行雄, 宮河哲夫, 能登裕, 鈴木達男, 高齢者に対する塩酸メトホルミン処方の有効性と安全性に関する調査, *日本病院薬剤師会雑誌*, **39**, 851-854 (2003).
  - 22) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会第一分科会編, 医療用医薬品添付文書の用語と解説, 薬業時報社, 東京, p. 61 (1995).
  - 23) Cockcroft DW, Gault MH, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, **16**, 31-41 (1976).
  - 24) Najib N, Idkaidek N, Beshtawi M, Bader M, Admour MI, Alam SM, Zaman Q, RDham R, Bioequivalence evaluation of two brands of metformin 500 mg tablets (Dialon & Glucophage)--in healthy human volunteers, *Biopharm. Drug Dispos.*, **23**, 301-306 (2002).
  - 25) Schäfer G, Biguanides G, A review of history, pharmacodynamics and therapy, *Diabete. Metab.*, **9**, 148-163 (1983).
  - 26) Scheen AJ, Clinical pharmacokinetics of metformin, *Clin. Pharmacokinet.*, **30**, 359-371 (1996).
  - 27) Sambol NC, Chiang J, Lin ET, Goodman AM, Liu CY, Benet LZ, Cogan MG, Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metoformin, *J. Clin. Pharmacol*, **35**, 1094-1102 (1995).
  - 28) Howlett HC, Bailey CJ, A risk-benefit assessment of metformin in type2 diabetes mellitus, *Drug Saf.*, **20**, 489-503 (1999).

- 29) Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, Cagny B, Rigaud JP, Bleichner G, Chauveau P, Dulbecco P, Guerin C, Haegy JM et al., Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis, *Diabetes Care*, **18**, 779-784 (1995).
- 30) Kimura N, Okuda M, Inui K, Metformin transport by renal basolateral organic cation transporter hOCT2, *Pharm. Res.*, **22**, 255-259 (2005).
- 31) Inotsume N, Nishimura M, Fujiyama S, Sagara K, Sato T, Imai Y, Matsui H, Nakano M, Pharmacokinetics of famotidine in elderly patients with and without renal insufficiency and in healthy volunteers, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **36**, 517-520 (1989).
- 32) 猪爪信夫, 中野真帆, ファモチジンの体内動態に及ぼす加齢と腎機能の影響, *臨床と研究*, **67**, 283-287 (1999).
- 33) Evans MA, Triggs EJ, Cheung M, Broe GA, Creasey H., Gastric emptying rate in the elderly: implications for drug therapy, *J. Am. Geriatr. Soc.*, **29**, 201-205 (1981).
- 34) Pirttiaho HI, Sotaniemi EA, Ahlqvist J, Pitkänen U, Pelkonen RO., Liver size and indices of drug metabolism in alcoholics, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **13**, 61-67 (1978).
- 35) Swift CG, Homeida M, Halliwell M, Roberts CJ, Antipyrine disposition and liver size in the elderly, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **14**, 149-152 (1978).
- 36) Bach B, Hansen JM, Kampmann JP, Rasmussen SN, Skovsted L, Disposition of antipyrine and phenytoin correlated with age and liver volume in

man, *Clin. Pharmacokinet.*, **6**, 389-396 (1981).

- 37) Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW., The effect of age on creatinine clearance in men, a cross-sectional and longitudinal study, *J. Gerontol.*, **31**, 155-163 (1976).
- 38) Lin JH, Chremos AN, Yeh KC, Antonello J, Hessey GA 2nd, Effects of age and chronic renal failure on the urinary excretion kinetics of famotidine in man, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **34**, 41-46 (1988).
- 39) Redolfi A, Borgogelli E, Lodola E., Blood level of cimetidine in relation to age, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **21**, 257-261 (1979).
- 40) Inotsume N, Nishimura M, Nakano M, Fujiyama S, Sagara K, Sato T, Imai Y, Matsushita K, Matsui H., Removal of famotidine by haemodialysis in elderly anuric patients, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **8**, 313-314 (1990).
- 41) 日本糖尿病学会編, ” 糖尿病治療ガイド 2012-2013 ”, 文光堂, 東京, p. 25 (2012).
- 42) 日本糖尿病学会編, ” 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013 ”, 南江堂, 東京, p. 23 (2013).
- 43) 朝倉俊成, 原栄子, 景山美穂, 薬剤師を対象とした手技体験によるインスリン注入器の使用感評価-フレックスペン®を基準としたときのミリオペン®とソロスター®の評価-, *新薬と臨床*, **7**, 476-482 (2008).
- 44) 朝倉俊成, 原栄子, 景向範昭, 医療従事者を対象とした手技体験によるインスリン注入器の使用感評価-沖縄インスリン自己注射説明トレーニングコースの結果報告-, *薬事新報*, **2595**, 993-999 (2009).

- 45) 朝倉俊成, 清野弘明, 原栄子, 3種のプレフィルド型インスリン注入器 (フレックスペン®, ミリオペン®, ソロスター®) の基礎から臨床における詳細評価, *プラクティス*, **26**, 105-112(2009).
- 46) Niskanen L, Jensen LE, Råstam J, Nygaard-Pedersen L, Erichsen K, Vora JP, Randomized, Multinational, Open-Label, 2-period, Crossover Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 and Biphasic Insulin Lispro 25 and Pen Devices in Adult Patients with Type 2 Diabetes, *Clinical Mellitus, Therapeutics*, **26**, 531-540(2004).
- 47) 清原義史, インスリン製剤のペン型ディスプレイポータブルデバイスの操作性に関する比較検討 2, *薬事新報*, **2060**, 1277-1279(2009).
- 48) 朝倉俊成, 清野弘明, 影山美穂, 3種のプレフィルド型インスリン注入器 (フレックスペン®, ミリオペン®, ソロスター®) の回転開始傾斜角測定試験, *Progress in Medicine*, **9**, 2281-2284(2008).
- 49) 日本腎臓学会編“CKD 診療ガイド 2012”, 東京医学社, 東京, pp. 5-7(2012).
- 50) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編“高尿酸血症・痛風の診療ガイドライン第2版 [2012年追補版]”, メディカルレビュー社, 大阪, pp. 3-6(2012).
- 51) 久留一郎, 高血圧を合併した高尿酸血症, *Modern Physician*, **24**, 1632-1633(2004).
- 52) Mazzali M, Kanbay M, Segal MS, Shafiu M, Jalal D, Feig DI, Johnson RJ, Uric acid and hypertension: cause or effect?, *Curr. Rheumatol. Rep.*, **12**, 108-117 (2010).

- 53) Nakaya I, Namikoshi T, Tsuruta Y, Nakata T, Shibagaki Y, Onishi Y, Fukuhara S, School of Designing Clinical Study for Nephrologists and Dialysis Physicians, Management of asymptomatic hyperuricaemia in patients with chronic kidney disease by Japanese nephrologists: a questionnaire survey, *Nephrology (Carlton)*, **16**, 518-521 (2011).
- 54) Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, Zhao L, Kasahara Y, Kondo S, Becker MA, Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase, *Life Sciences*, **76**, 1835-1847 (2005).
- 55) Yamamoto T, Moriwaki Y, Fujimura Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Tsutsui T, Higashino K, Hada T, Effect of TEI-6720, a xanthine oxidase inhibitor on the nucleoside transport in the lung cancer cell line A549, *Pharmacology*, **60**, 34-40 (2000).
- 56) Okamoto K, Eger BT, Nishino T, Kondo S, Pai EF, Nishino T., An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition, *J. Biol. Chem.*, **278**, 848-1855 (2003).
- 57) 岡本研, 新世代の尿酸生成抑制剤フェブキシソスタット-XO 阻害機構をアロプリノールと対比する-, *薬理と治療*, **38**, 955-962 (2010).
- 58) Hu M, Tomlinson B, Febuxostat in the management of hyperuricemia and chronic gout: a review, *Ther. Clin. Risk Manag.*, **4**, 1209-1220 (2008).
- 59) Khosravan R, Kukulka MJ, Wu JT, Joseph-Ridge N, Vernillet L, The effect of age and gender on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase, *J. Clin. Pharmacol.*, **48**, 1014-1024 (2008).

- 60) Garcia-Valladares I, Khan T, Espinoza LR., Efficacy and safety of febuxostat in patients with hyperuricemia and gout, *Ther. Adv. Musculoskelet Dis.*, **3**, 245–253 (2011).
- 61) Becker MA, Kisicki J, Khosravan R, Wu J, Mulford D, Hunt B, MacDonald P, Joseph-Ridge N, Febuxostat (TMX-67), a novel, non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers, *Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids*, **23**, 1111–1116 (2004).
- 62) Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C, Clinical efficacy and safety of successful long-term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout, *J. Rheumatol.*, **36**, 1273–1282 (2009).
- 63) Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N, Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia, *N. Engl. J. Med.*, **353**, 2450–2461 (2005).
- 64) Burns CM, Wortmann RL., Gout therapeutics: new drugs for an old disease, *Lancet*, **377**, 165–177 (2011).
- 65) Edwards NL, Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout, *Rheumatology (Oxford)*, **48**, 15–19 (2009).
- 66) Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT, Joseph-Ridge N, Vernillet L., Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects, *Clin. Pharmacokinet.*, **45**,

821-841 (2006).

- 67) Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, Lademacher C, Joseph-Ridge N, Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial, *Arthritis Rheum.*, **59**, 1540-1548 (2008).
- 68) Grabowski B, Khosravan R, Wu JT, Vernillet L, Lademacher C., Effect of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, *Br. J. Clin. Pharmacol.* , **70**, 57-64 (2010).
- 69) Hoshide S, Takahashi Y, Ishikawa T, Kubo J, Tsuchimoto M, Komoriya K, Ohno I, Hosoya T, PK/PD and safety of a single dose of TMX-67 (febuxostat) in subjects with mild and moderate renal impairment, *Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids*, **23**, 1117-1118 (2004).
- 70) Stevenson M, Pandor A, Febuxostat for the management of hyperuricaemia in patients with gout: a NICE single technology appraisal, *Pharmacoeconomics*, **29**, 133-140 (2011).
- 71) Mukoyoshi M, Nishimura S, Hoshide S, Umeda S, Kanou M, Taniguchi K, Muroga H, In vitro drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition, *Xenobiotica*, **38**, 496-510 (2008).
- 72) Grabowski BA, Khosravan R, Vernillet L, Mulford DJ, Metabolism and



- excretion of [14C] febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase, in healthy male subjects, *J. Clin. Pharmacol.*, **51**, 189-201 (2011).
- 73) Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, Wu JT, Joseph-Ridge N, Mulford DJ, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment, *Am. J. Ther.*, **12**, 22-34 (2005).
- 74) Komoriya K, Osada Y, Hasegawa M, Horiuchi H, Kondo S, Couch RC, Griffin TB, Hypouricemic effect of allopurinol and the novel xanthine oxidase inhibitor TEI-6720 in chimpanzees, *Eur. J. Pharmacol.*, **250**, 450-460 (1993).
- 75) Horiuchi H, Ota M, Kobayashi M, Kaneko H, Kasahara Y, Nishimura S, Kondo S, Komoriya K, A comparative study on the hypouricemic activity and potency in renal xanthine calculus formation of two xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase inhibitors: TEI-6720 and allopurinol in rats, *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **104**, 307-319 (1999).
- 76) 市田公美, わが国の高尿酸血症の管理・治療と世界の現状, *Mebio*, **28**, 94-100 (2011).
- 77) 疋田美穂, 大野岩男, 細谷龍男, 薬物治療はいつまで続けるのでしょうか? *高尿酸血症と痛風*, **20**, 65-66 (2012).
- 78) 平光伸也, 石黒良明, 松山裕宇, 山田健二, 加藤千雄, 野場万司, 植村晃久, 松原由朗, 吉田哲, 可児篤ら, 高尿酸血症患者に対するフェブキソスタット(フェブリク錠) の有用性に関する検討-開業医による多施設共同研究-, *血圧*, **19**, 395-402 (2012).

- 79) 柴田恵理子, 長井幸二郎, 松浦元一, 山田諭, 渡瀬謙仁, 岸史, 野馬晶, 岸誠司, 阿部秀斉, 土井俊夫, 中等度以上腎機能低下患者に対するフェブキシソスタットの有効性と認容性の検討, *Therapeutic Research*, **3**, 1073-1080 (2012).
- 80) Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, Lademacher C, The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial, *Arthritis Res. Ther.*, **12**, 63-75 (2010).
- 81) 山中寿, 痛風・高尿酸血症治療薬, *新薬と研究*, **89**, 439-441 (2012).
- 82) 松澤佑次, 高尿酸血症 (6) 新しい尿酸降下薬への期待, *Mebio*, **28**, 101-108 (2011).