

DPP-4 阻害薬と類天疱瘡

ある薬局で話題になった話です。糖尿病治療薬の DPP-4 阻害薬は現在 9 成分（10 製品）が発売されています。重大な副作用として**類天疱瘡**が報告されるようになり、2016 年に 5 成分の添付文書に副作用として追加されました。そして**エクアでの頻度が突出**しているというので話題になったわけです。一方、4 成分には、まだ類天疱瘡の副作用報告がありません。今回はこの付近のお話です。

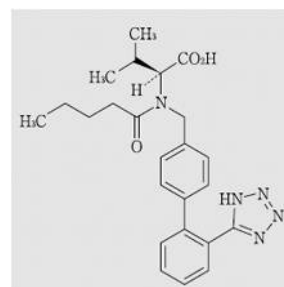
1) 類天疱瘡とは¹⁾

皮膚の表皮と真皮の境にある基底膜部分の蛋白質(BP230、BP180、ラミニン 332、7 型コラーゲン)に対する**自己抗体**ができて、皮膚や粘膜に**水疱やびらん、紅斑**などの炎症反応を生じます。類天疱瘡は**水疱性類天疱瘡、粘膜類天疱瘡、後天性表皮水疱症**の 3 つに大別されますが、それぞれ原因となる自己抗体の種類が異なっています。

2) 薬剤性類天疱瘡²⁾

D-ペニシラミンやブシラミンなどの関節リウマチ薬で報告が多くみられており、**チオール基(SH 基)**が関係しているのではないかとされていますが、発症機序の詳細は不明です。最近では**活性アミノ基**をもつ薬剤も関与するという報告があり、**バルサルタン**の例が上げられます。薬剤性の場合では薬剤を中止すると治癒するタイプと、薬剤が引き金となって中止しても症状が遷延するタイプがあります。

バルサルタン(ディオバン®)の構造式 ⇒



3) DPP-4 阻害薬の類天疱瘡³⁾

この薬剤での発症機序の詳細は分かっていませんが、標的蛋白質である DPP-4(ジペプチジルペプチダーゼ 4)は、**膜蛋白質 CD26** と同一物質であり、これは血液細胞・腎臓・肺・肝臓の上皮細胞及びメラノサイト、**活性化 T リンパ球、B リンパ球、マクロファージ**など、全身の様々な細胞に分布しています。これらの中には免疫機能にも影響を及ぼす細胞もありますから、DPP-4 阻害薬は CD26 の機能に影響を及ぼし、それが類天疱瘡を引き起こす自己抗体産生につながる可能性が指摘されています。

4) DPP-4 阻害薬の構造上の特徴

前文にも書いた通り、DPP-4 阻害薬では類天疱瘡の報告がある薬と無い薬があります。発売された順にその副作用が出ているという特徴もあるため、いずれ全ての DPP-4 阻害薬で報告が出てくる可能性はありますが、次ページの比較表を見ても分かるように**エクアでの報告が突出(他の 4 ~ 1.2 倍)**しているのが分かります。何故、エクアで頻度が高いのかは明確ではありませんが、何か構造上の違いがあるかもしれません。そこで構造上の相違を見てみます。

DPP-4 阻害薬の標的となる DPP-4 の結合部位には X 線結晶構造解析の結果、S1、S1'、S2、S2'、S2 拡張という**5 種類の結合ポケット**が存在しており、各 DPP-4 阻害薬によって結合ポケットへのアタックの仕方が異なり、**3 つに分類**されるという報告があります⁴⁾。結合ポケットの組合せは以下のようになり、各薬剤のクラス分けは次表の通りです。

クラス	結合ポケット
クラス 1	S1、S2
クラス 2	S1、S2、S1'、(S2') ⇒トレンタのみ S2'を含めた 4 つに結合
クラス 3	S1、S2、S2 拡張

さらに各薬剤の物性を示す油水分配係数 P や酸解離定数 pKa などを次の表にまとめました。

一般名	シタグリプチン	ビルタグリプチン	アログリプチン	リナグリプチン	テネリグリプチン	アナグリプチン	サキサグリプチン	トレタグリプチン	オマリグリプチン
商品名	ジャヌビア錠 グラクティブ錠	エクア錠	ネシーナ錠	トラゼンタ錠	テネリア錠	スイニー錠	オングリザ錠	ザファテック錠	マリゼブ錠
メーカー	MSD 小野	バルティスファーマ	武田	日本ベーリンガー インゲルハイム	田辺三菱	三和	協和発酵 キリン	武田	MSD
発売時期	2009/12/11	2010/4/16	2010/6/15	2011/9/15	2012/9/10	2012/11/30	2013/7/8	2015/5/28	2015/11/26
類天疱瘡 発症数*1	33	135	11	17	12	0	0	0	0
結合様式	クラス3	クラス1	クラス2	クラス2	クラス3	クラス3	クラス1	クラス2*3	クラス3*3
分配係数*2 (脂/水)	0.6 水溶性	1.255 脂溶性	0.32(pH7.4) 水溶性	2.5(pH7.4) 脂溶性	水溶けやすい 水溶性	0.46 水溶性	0.607(pH7.0) 水溶性	0.1(pH7.0) 水溶性	0.525(pH7.0) 水溶性
pKa*2	7.7	7.6	8.5	1.9、8.6	1.7、3.8、7.3	6.71	7.3	8.6	3.5、7.23

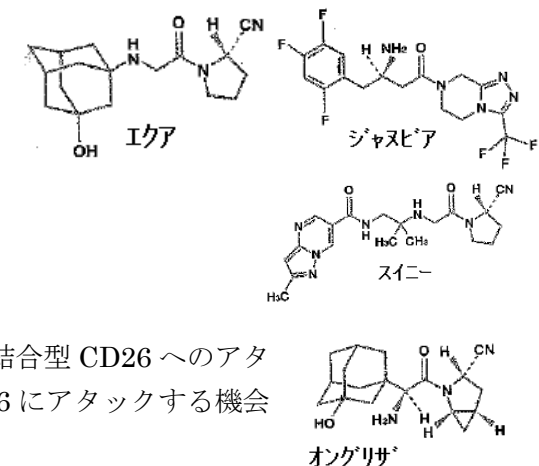
*1：2016年度 PMDA の集積数、*2：インタビューフォームから、*3：構造式などからの類推

5) まとめ (類天疱瘡)

①発売された順番に多い傾向があり、より後で発売されたスイニー錠以降ではまだ発現報告例がない。

⇒これらの薬剤はまだ使用される頻度が少ないので、今後、報告される可能性はある。

⇒右に4種類の薬剤のみ構造式を示したが、9種類の薬剤ともNH基、NH₂基、Nのヘテロ環を有する構造をしており、2)で示したバルサルタン型活性アミノ基の関与も示唆される。



②類天疱瘡は全てのクラスで報告があり、水溶性・脂溶性に関わりなく報告がある。

⇒但し、エクアの報告が突出しているところから、他の薬剤と差別化するならば次のようになるだろう。

③クラス1の結合様式で、かつ脂溶性のDPP-4阻害薬は類天疱瘡を、より引き起こしやすいかもしれない。

⇒同じクラス1でもオングリザは水溶性で報告が今のところ無いことを踏まえると、たとえば3)の細胞膜結合型CD26へのアタック説が本当だとすれば、脂溶性の高いエクアは細胞膜に埋め込まれるコースが存在して、持続的にCD26にアタックする機会も増えて、それが類天疱瘡発現頻度の高くなる結果につながるのではないかと想像できる。

④いずれにしてもDPP-4阻害薬は活性アミノ基の存在説が真実だとすれば、頻度は別にしても、どの薬剤でも類天疱瘡は起こりえま

すので、頻度は少ないですが、薬局では、患者さんからの聞き取りで、その疑いがあるようならば皮膚科受診を勧めるという手順になります。

【参考にした資料】

1) 難病情報センターHP、2) ドクターサロン 58巻6月号 32-35、2014、3) 副作用モニター情報 482、全日本民医連ホームページ、

4) 山本雄一郎著、薬局で使える実践薬学、日経BP社、2017年