

# 第27回 鹿児島市域糖尿病医療連携体制講習会

レクチャー③

『SDM カスタマイズド鹿児島 New Version』

2023年3月14日(火)

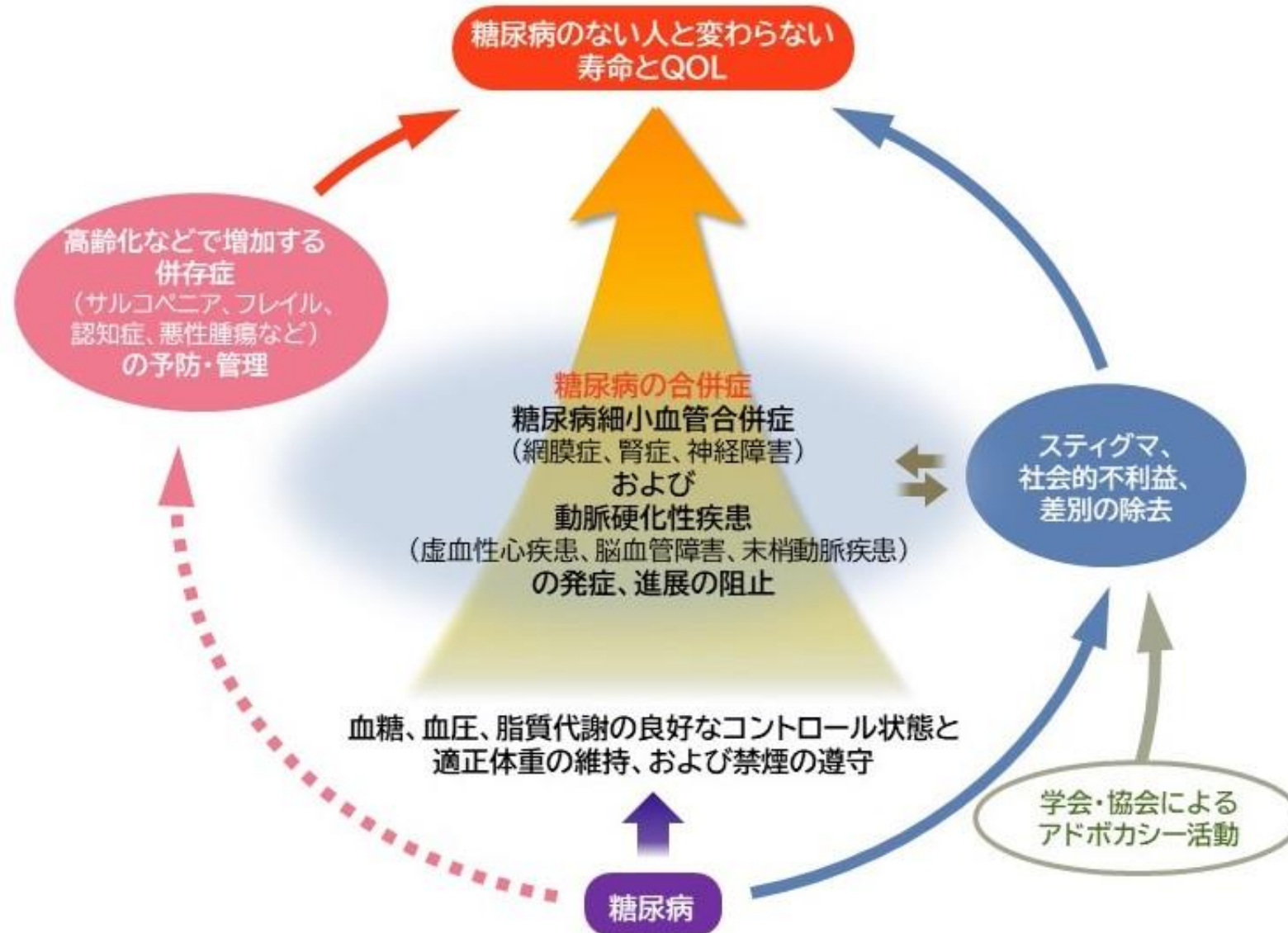
鹿児島県医師会館大ホール

**1 「SDMカスタマイズド鹿児島 2018年度版 」とその課題**

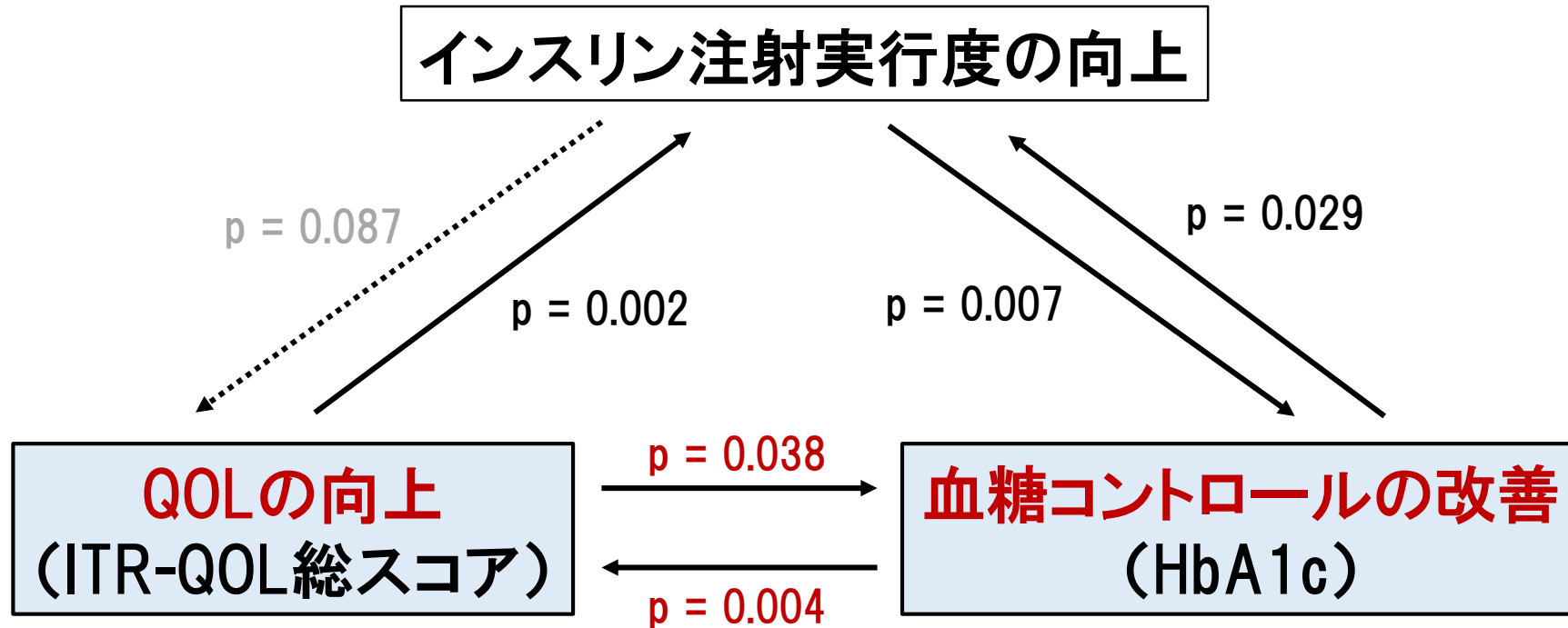
2 経口血糖降下薬の分類(ターゲットは食前？食後？)

3 「SDMカスタマイズド鹿児島 New Version」紹介

# 糖尿病治療の目標



# 血糖コントロール, QOL及びインスリン注射実行度の関係



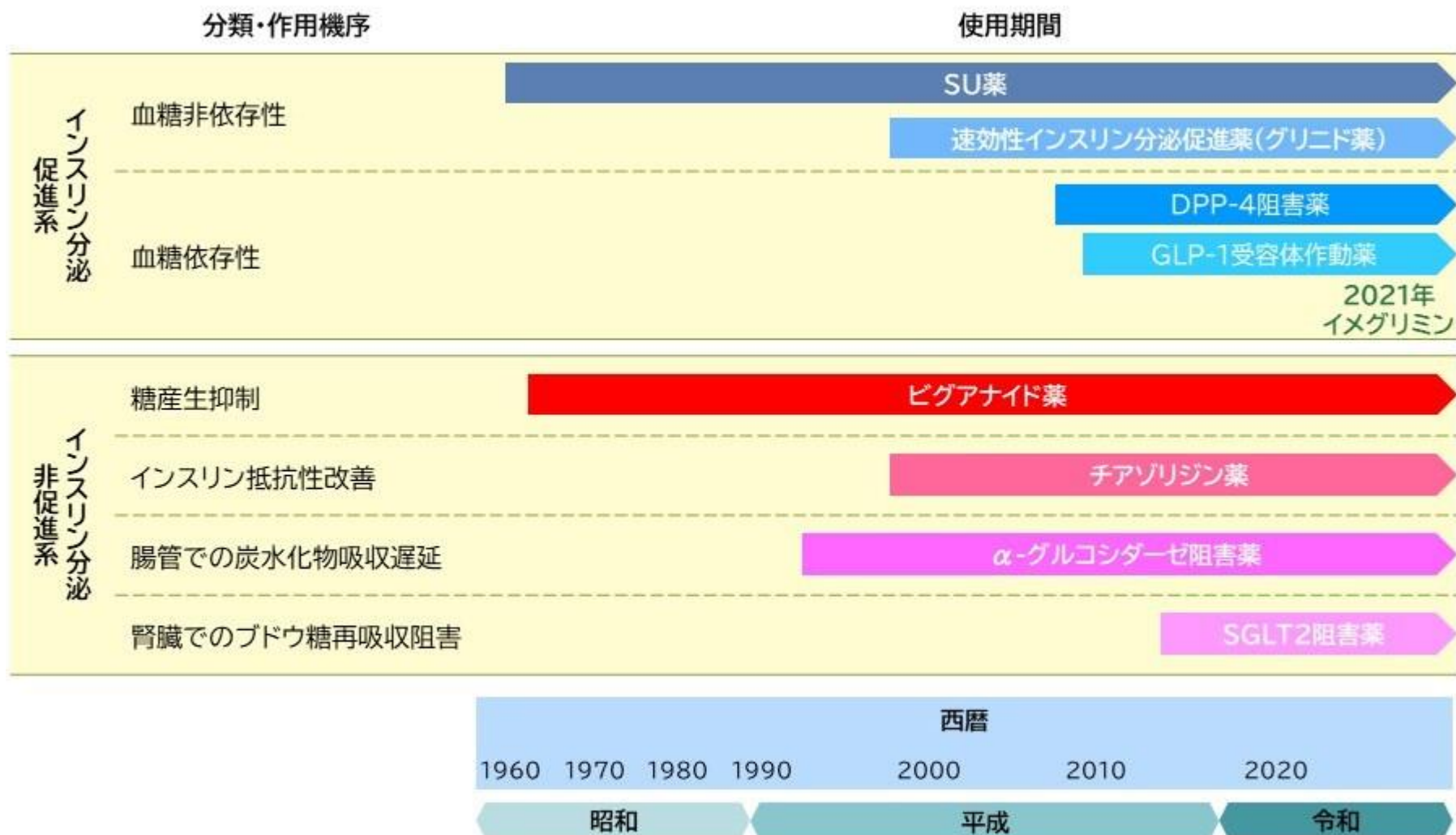
糖尿病を持つ人は、「**血糖を良くしたい!**」。

合併症リスクを下げる治療を選択しても、**十分な血糖コントロール**が得られなければ

**QOL**が上がらない。

# 血糖降下薬の歴史

本邦で発売中の薬剤の添付文書に基づき作図（2022年6月作成）



# 2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム



日本糖尿病学会:コンセンサスステートメント策定に関する委員会  
「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」糖尿病65(8):419-434,2022  
著者にMSD株式会社より講演料等を受領している者が含まれる

# SDM (Staged Diabetes Management) カスタマイズド鹿児島

プライマリケアベースでの**診療水準の向上**や**医療資源の効果的利用**、**Clinical inertiaの防止**、  
並びに**患者個々の状況に応じた質の良い代謝管理**を行うために、学会等の示す基準及び  
ガイドラインを基に**共通の治療方針**を策定して、**技術移転**を達成する。

鹿児島県糖尿病対策推進会議



## 鹿児島県の糖尿病診療における問題点

- ① 専門医不足とその偏在
- ② 超高齢社会(30.8%)
- ③ 離島(有人離島数28島)

に対応可能で、**安全性担保**や**コスト面**に配慮した  
**薬剤選択方法**を、より**シンプル**な**フローチャート**  
として作成し標準化する。

# 「SDMカスタマイズド鹿児島」の仕様書

鹿児島県糖尿病対策推進会議  
2018.11.30

「SDMカスタマイズド鹿児島1<sup>st</sup>ライン」は、最初に経口薬を開始する際に用いるチャートです。

「SDMカスタマイズド鹿児島2<sup>nd</sup>ライン」は、上記の1<sup>st</sup>ラインで使用薬剤を決定、投薬3か月後に確認して、コントロール不十分な場合に次の薬剤を決めていく際に用います。両チャートをセットで用います。

2<sup>nd</sup>ラインは、2016年に出された「高齢者の血糖管理ガイドライン」に沿うように作成されており、年齢及びインスリン分泌刺激薬(SU剤やグリニド薬)使用の有無、認知機能低下等の程度によりフローがたどれるように作られています。尚、患者さんが、初診時既に何らかの経口血糖降下薬を服用されていた場合には、2<sup>nd</sup>ラインを用います。

1 下記のような経口血糖降下薬の禁忌症例には使用しないでください。

- ① 妊娠計画中、妊婦、授乳中
- ② eGFR <45 [ Cr  $\geq$  1.4mg/dL(男), 1.1mg/dL(女) ]での ビグアナイド薬
- ③ eGFR <30 [ Cr > 1.9mg/dL ]での SU薬
- ④ 心機能低下や心不全既往例での チアゾリジン薬
- ⑤ 急性肝炎、肝硬変症、肝癌、総ビリルビン > 2.0mg/dL、トランスアミナーゼ > 100mg/dL (脂肪肝以外)
- ⑥ その他 (1型糖尿病、糖尿病昏睡時、重篤な感染症時、全身管理を要する外科手術時 等)

2 フローチャートを使用するために必要な項目は、FPG, HbA1c, eGFR, Cr, 年齢, BMI, (PPG), (尿ケトン体) です。

- |   |               |                       |                              |                                |
|---|---------------|-----------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 3 | <b>BG</b>     | ビグアナイド薬 (メトホルミン 等)    | <b>TZD</b>                   | チアゾリジン薬 (ピオグリタゾン)              |
|   | <b>SU</b>     | スルフォニル尿素薬 (グリメピリド 等)  | <b><math>\alpha</math>GI</b> | $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬 (ボグリボース 等) |
|   | <b>GRN</b>    | グリニド薬 (ミチグリニド 等)      | <b>DPP-4I</b>                | DPP-4阻害薬 (シタグリプチン 等)           |
|   | <b>SGLT2i</b> | SGLT2阻害薬 (ダパグリフロジン 等) |                              |                                |

CVD: 心血管疾患、CKD: 慢性腎臓病、CHF: 心不全  
FL: 脂肪肝、MS: メタボリック症候群



【2018年度版】

# SDM カスタマイズド鹿児島 1st ライン

## 薬物開始時用

内服開始1~2週後に電話か診察でチェック

FPG  $\geq$  300 mg/dL  
(PPG  $\geq$  350 mg/dL)  
or  
尿中ケトン体陽性

いいえ  
・眼底検査  
・運動不可  
・糖毒性解除

FPG  $\geq$  200 mg/dL  
(PPG  $\geq$  250 mg/dL)

食事と運動療法で  
2ヵ月後の  
HbA1c  $\geq$  7.5%

6ヵ月後の  
HbA1c  $\geq$  7.0%では  
症例個々の  
目標に応じて、  
薬物療法を開始。

eGFR < 30  
血清Cr  $\geq$  2.0

30  $\leq$  eGFR < 45

eGFR  $\geq$  45  
血清Cr < 1.4 (男性)  
血清Cr < 1.1 (女性)

FPG < 150 mg/dL

HbA1cの目標は、症例毎に検討  
※ 高齢者の目標HbA1c値は、  
下図 2nd ライン薬物療法図  
を参照！

チアゾリジン薬とSGLT2阻害薬は、  
セカンドラインの薬剤として使用

はい

はい

はい

はい

はい

はい

専門医へ紹介  
or  
インスリン

BMI < 25  
&  
Age < 65

SU薬  
グリクラジド  
グリメピリド  
低血糖リスク(中)  
体重(増加)  
費用(安)

DPP-4阻害薬

ビグアナイド薬

2ヵ月後の  
HbA1c  $\geq$  7.5%

低血糖リスク(低)  
体重(不変~低下)  
費用(安)  
・65歳以上は  
500 mgで開始  
・80歳以上では  
使用しない

DPP-4阻害薬

低血糖リスク(低)  
体重(不変)  
費用(高)

$\alpha$  Gl薬

グリニド薬

併用療法へ

1500 mgまで増量  
・75歳以上は1000 mgまで  
・80歳以上では使用しない

通常、成人には  
メトホルミン塩酸塩として  
1日500mgより開始する

いいえ

いいえ

いいえ

いいえ

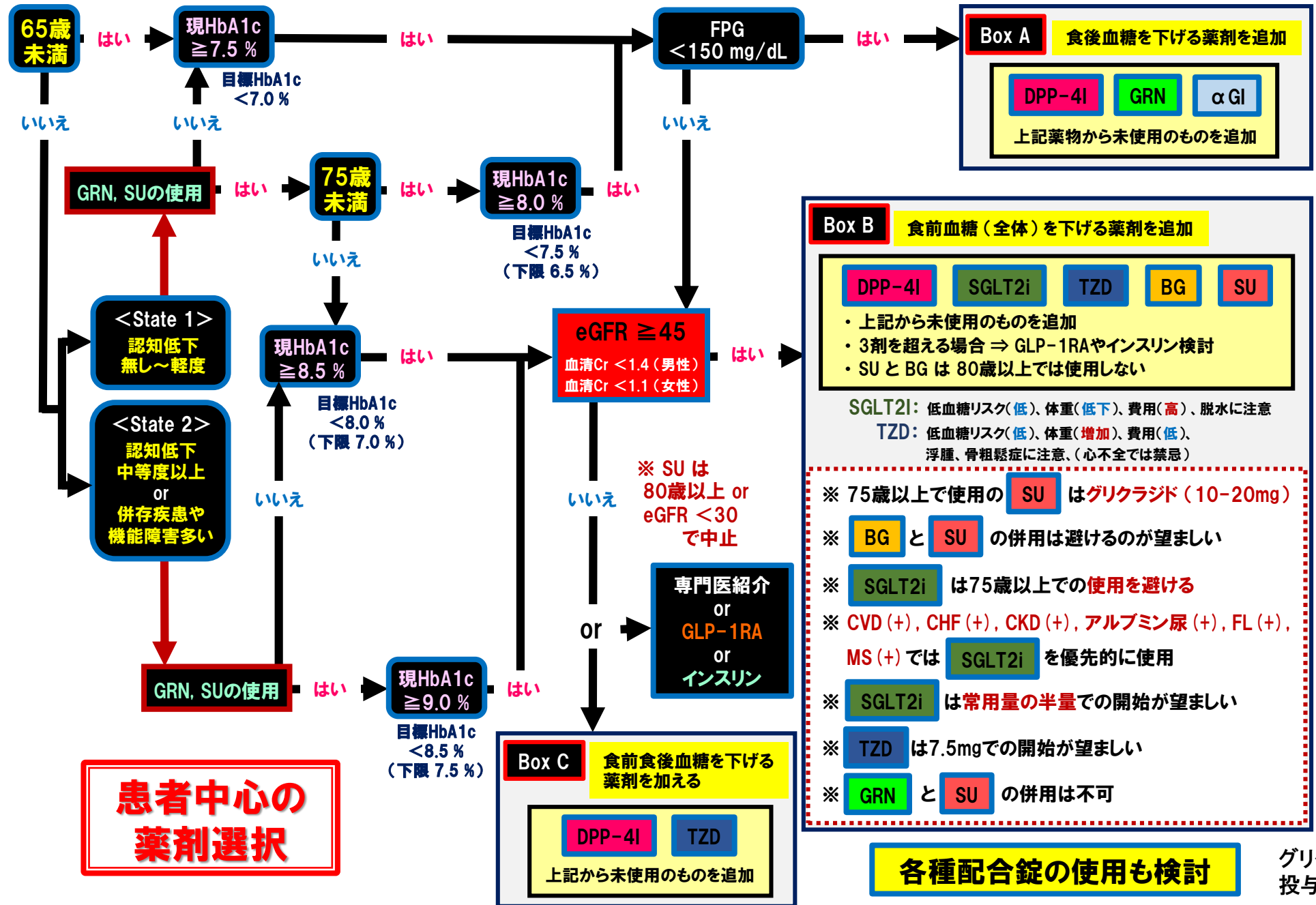
はい

はい

はい

※ 腎機能により添付文書  
通りに使用

or



## 鹿児島方式による糖尿病治療の標準化の試みと 『SDM カスタマイズド鹿児島』の作成

郡山 暢之<sup>1)2)</sup> 鎌田 哲郎<sup>1)3)</sup> 出口 尚寿<sup>1)4)</sup> 西尾 善彦<sup>1)4)</sup>

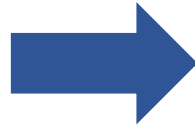
**要約：**糖尿病治療は、本来プライマリー医療に属するものであり、治療標準化は、非専門地域実地医家（GP）の診療水準向上や糖尿病専門医（DT）との連携を行う上で極めて重要である。鹿児島県糖尿病対策推進会議では、県内4カ所の2次医療圏において、GPとスタッフ向けに連続5回のDTによる技術移転講習会を実施し、アウトカムをその地区のHbA1cの変化とアンケート結果から検証した。方法上の問題から、HbA1cの改善を講習会の効果とすることは出来なかった。一方、アンケート結果では、“糖尿病診療に対する関心が高まった”との回答と共に、“薬物療法が変化した”との回答が多く、講習会の中で提示した経口薬使用フローチャート（『SDM カスタマイズド鹿児島』）の意義が考えられた。このフローチャートは、その後鹿児島県の糖尿病診療上の問題点に対応すべく改訂を繰り返し、現在、鹿児島市の病診連携においても広く用いられている。

**Key words：**糖尿病, 医療連携, 治療標準化, HbA1c

〔糖尿病 64(6) : 350~359, 2021〕

# ① 合併症に対して有効な薬剤のエビデンスが集積

- GLP-1RA
- SGLT2i



動脈硬化症

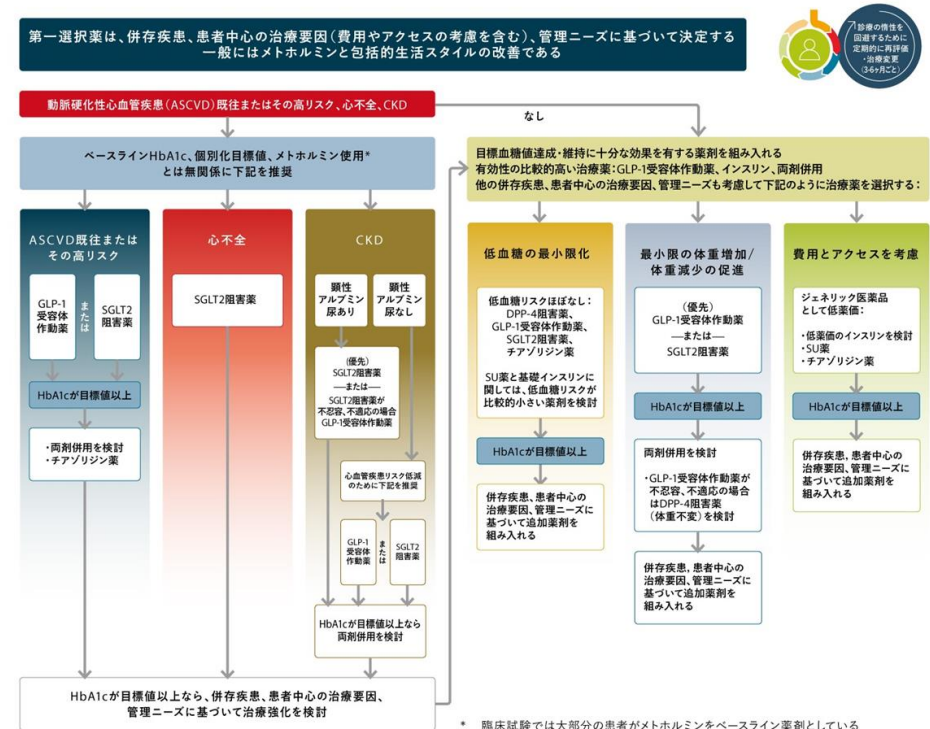
心不全

腎症

# ② 新規経口血糖降下薬

- 経口GLP-1RA
- イメグリミン

## 成人2型糖尿病の血糖降下療法



American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45:S1-S264.

合併症への効果を考慮した薬剤選択と新規薬剤をどのようにこのフローチャートに組み込むか？

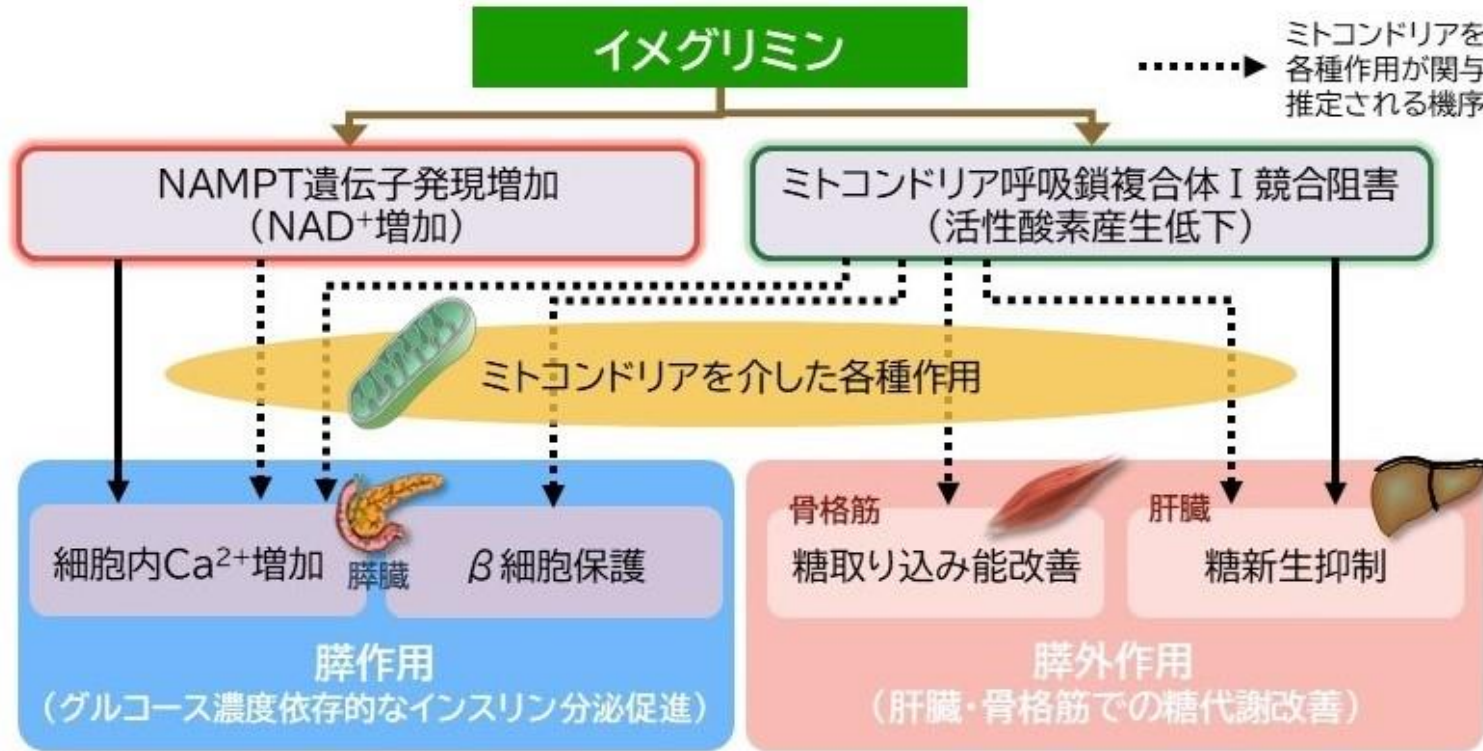
1 「SDMカスタマイズド鹿児島 2018年度版」とその課題

**2 経口血糖降下薬の分類(ターゲットは食前？食後？)**

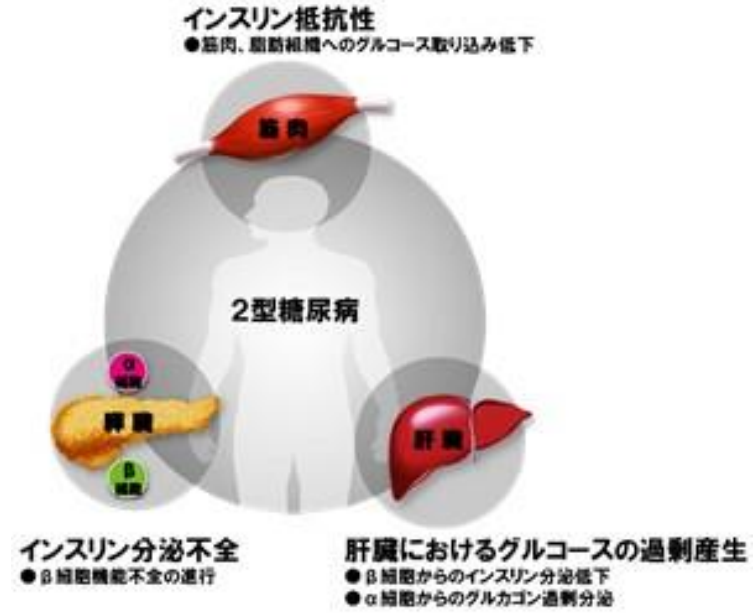
3 「SDMカスタマイズド鹿児島 New Version」紹介

# イメグリミンの作用機序(推定)

- イメグリミンは、NAMPT(NAD<sup>+</sup>合成系酵素)遺伝子、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I への作用を介して、膵β細胞におけるグルコース濃度依存的なインスリン分泌を促す膵作用と、肝臓・骨格筋での糖代謝を改善する膵外作用(糖新生抑制・糖取り込み能改善)という2つのメカニズムで血糖降下を示します。
- これらの作用にはミトコンドリアを介した各種作用が関係していると推定されます。



## 2型糖尿病の成因

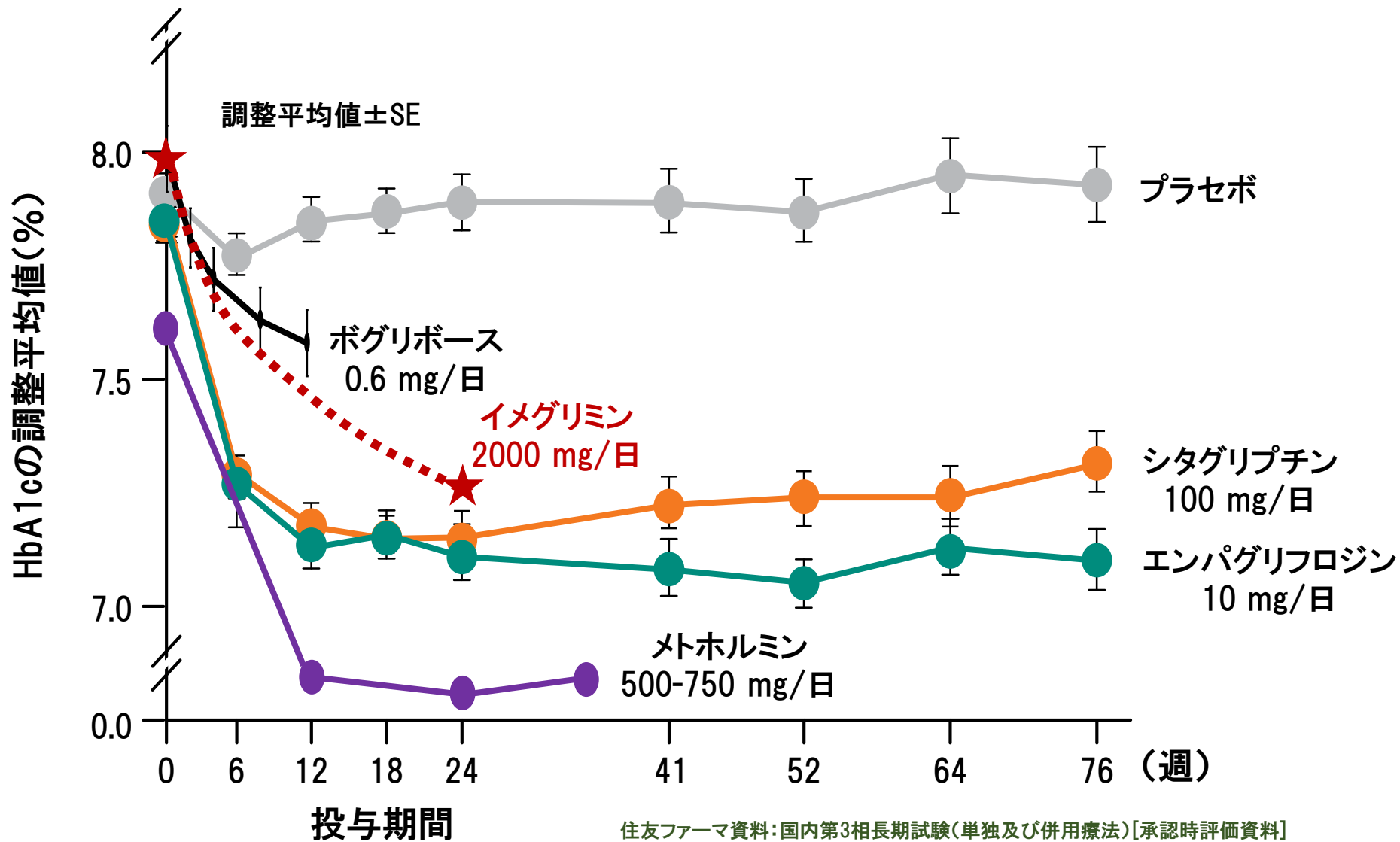


※: NAMPT (nicotinamide phosphoribosyltransferase)

Hallakou-Bozec S et al.: PLoS ONE 2021; 16: e0241651 (【利益相反】本論文の著者のうち4名は、Poxel社の社員である。)  
 Hallakou-Bozec S et al.: Endocrinol Diabetes Metab 2021; 4: e00193 (【利益相反】本論文の著者のうち3名は、Poxel社の社員である。)、 Pick A et al.: Diabetes 1998; 47: 358-64、  
 住友ファーマ資料: β細胞障害に対するイメグリミンの作用、 Vial G et al.: Endocrinol Diabetes Metab 2021; 4: e00211 (【利益相反】本論文の著者のうち1名は、Poxel社の社員である。)、  
 Vial G et al.: Diabetes 2015; 64: 2254-2264 (【利益相反】本論文の著者のうち2名は、Poxel社の社員である。)、  
 住友ファーマ資料: HFHS食負荷マウスの肝臓に対するイメグリミンの影響、住友ファーマ資料: HFHS食負荷マウスの筋肉に対するイメグリミンの影響

1. Buse JB et al. Type 2 diabetes mellitus. In: Kronenberg HM et al. eds. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. 2008.
2. Powers AC. Diabetes mellitus. In: Fauci AS et al. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. 2008.
3. Del Prato S et al. Horm Metab Res. 2004
4. Muller WA et al. N Engl J Med. 1970.

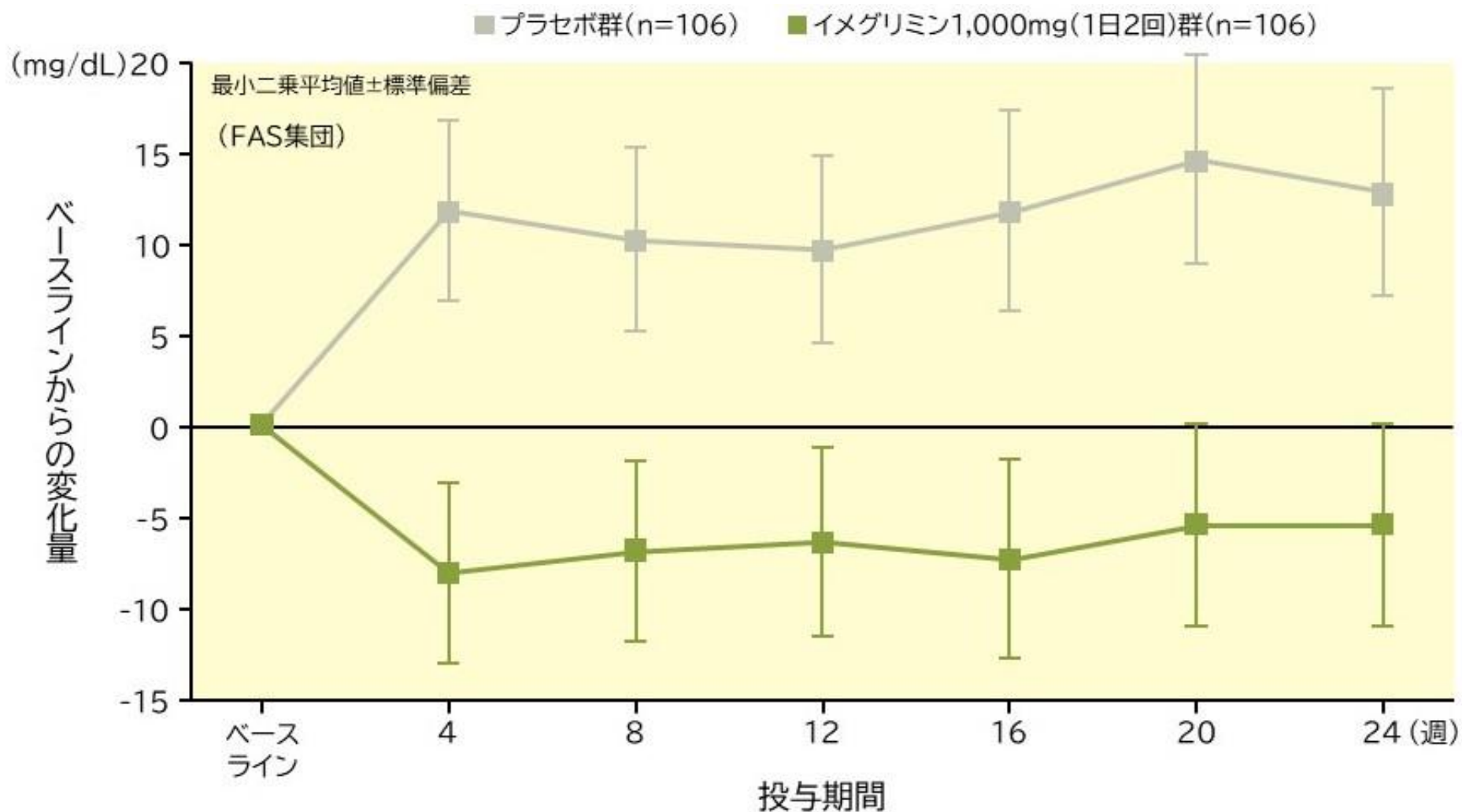
# イメグリミンの血糖降下イメージ



住友ファーマ資料:国内第3相長期試験(単独及び併用療法)[承認時評価資料]  
Iwamoto Y, et al: Diabetes Obes Metab 12(8): 700-708, 2010  
Roden M, et al: Cardiovasc Diabetol. 14(1): 154, 2015 [承認時評価資料]  
加来浩平ら: 糖尿病. 49(5): 325-331, 2006 [MORE study]

等を参考にして演者が作成

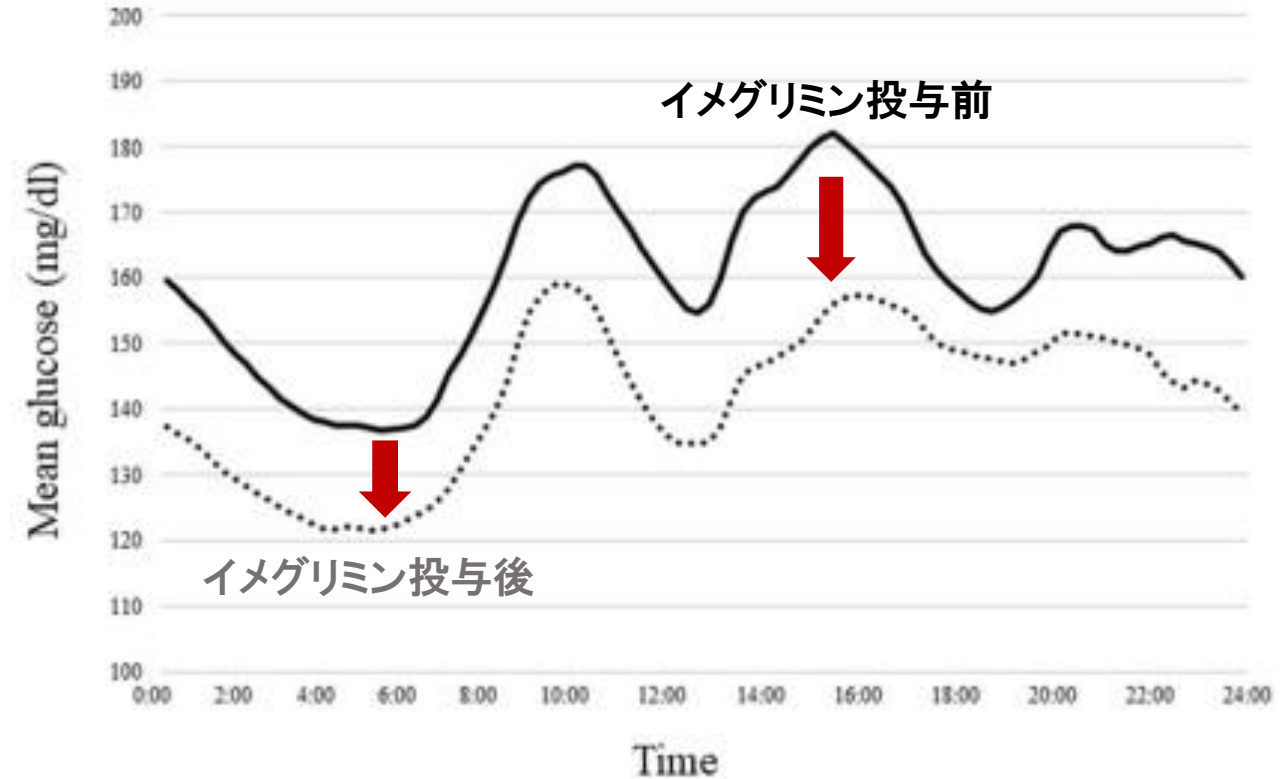
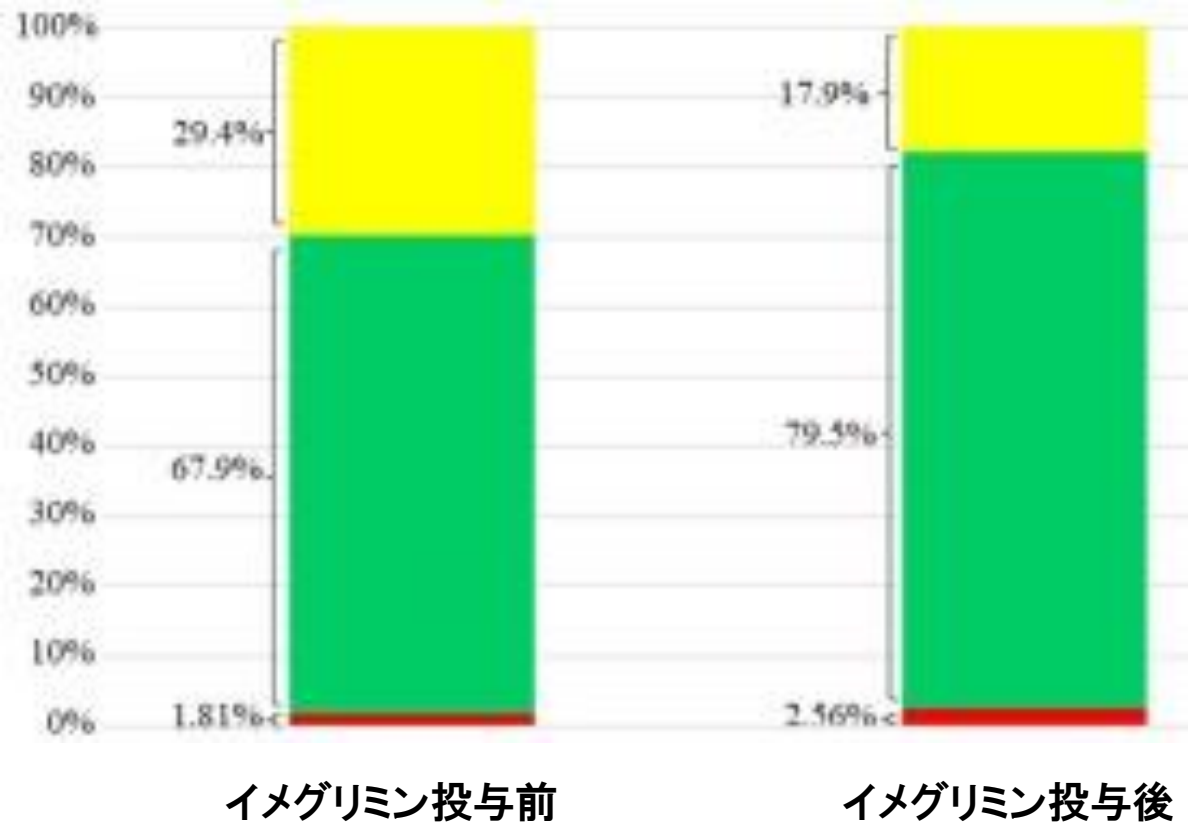
# 空腹時血糖のベースラインからの変化量の推移(24週)



MMRM(固定効果:投与群、評価時点、層別時のHbA1cおよび前治療状況、投与群と評価時点の交互作用、連続共変量:ベースライン時の空腹時血糖)

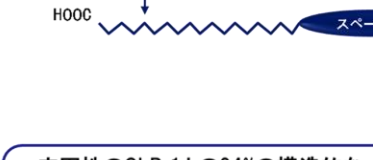


# イメグリミン投与前後のisCGM指標と平均血糖値推移の変化



# 経口セマグルチドとは

26位アミノ酸の修飾  
 リジンに高分子親水性リンカーと  
 γグルタミン酸を介して  
 脂肪酸(C-18脂肪二酸鎖)を結合(アシル化)  
 → アルブミンへの結合が増強されることで、  
 分解が遅延、腎クリアランスが低下



- 内因性のGLP-1との94%の構造的な  
 相同性を有する
- 血中半減期は約1週間

8位アミノ酸の修飾  
 アラニンを2-アミノイソ酪酸で置換  
 → DPP-4Iに対する安定性の向上

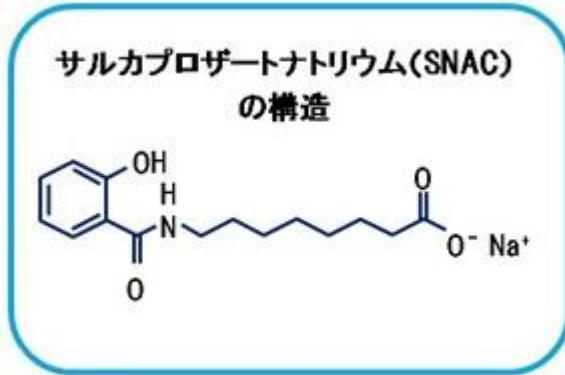


34位アミノ酸の修飾  
 リジンをアルギニンで置換  
 → 脂肪酸(C-18脂肪二酸鎖)の結合を阻止

Lau J et al.: J Med Chem 58(18): 7370-7380, 2015  
 ; 著者はノボルディスク社の社員である

● SNAC  
 ● Semaglutide

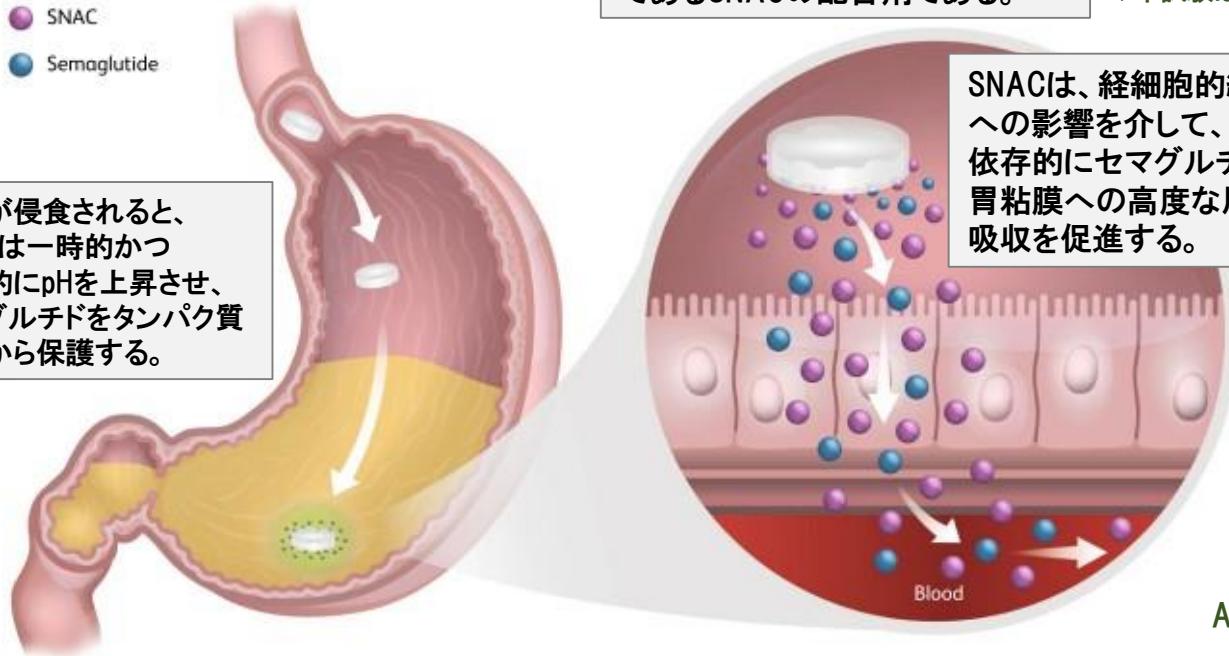
錠剤が侵食されると、  
 SNACは一時的かつ  
 局所的にpHを上昇させ、  
 セマグルチドをタンパク質  
 分解から保護する。



セマグルチド経口剤は、GLP-1RA  
 であるセマグルチドと吸収促進剤  
 であるSNACの配合剤である。

Buckley ST et al.: Sci Transl Med 10(467): eaar7047, 2018  
 ; 本試験はノボルディスク社のスポンサーシップにより実施された

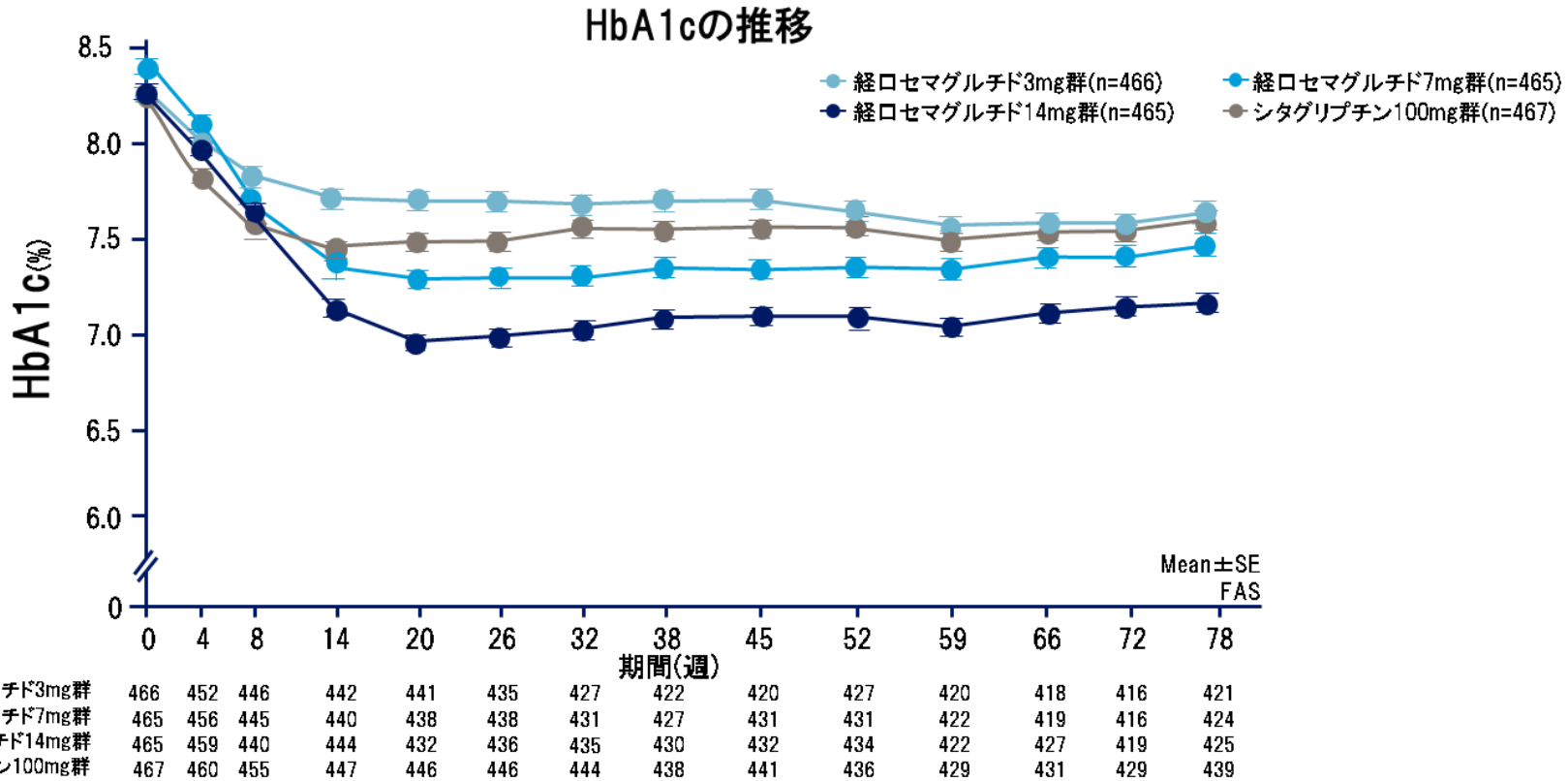
- 胃での主要なタンパク質分解酵素  
 であるペプシンは、低pHの胃内で  
 ペプシノーゲンから自己触媒的に  
 切断され活性化する
- SNACは錠剤周囲のpHを局所的に  
 上昇させることで、ペプシンの活  
 性化を抑制し、セマグルチドを保  
 護する
- さらにSNACはセマグルチドのモノ  
 マー形成を促進することで、胃粘  
 膜細胞への吸収を促進する



SNACは、経細胞的経路  
 への影響を介して、濃度  
 依存的にセマグルチドの  
 胃粘膜への高度な局所的  
 吸収を促進する。

※ 経口セマグルチドの  
 血中への吸収効率は  
 約1%(注射剤は約90%)

# HbA1cの推移: 投与後78週間



対 象: メトホルミン単独療法又はメトホルミンとSUの併用療法で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者1,864例

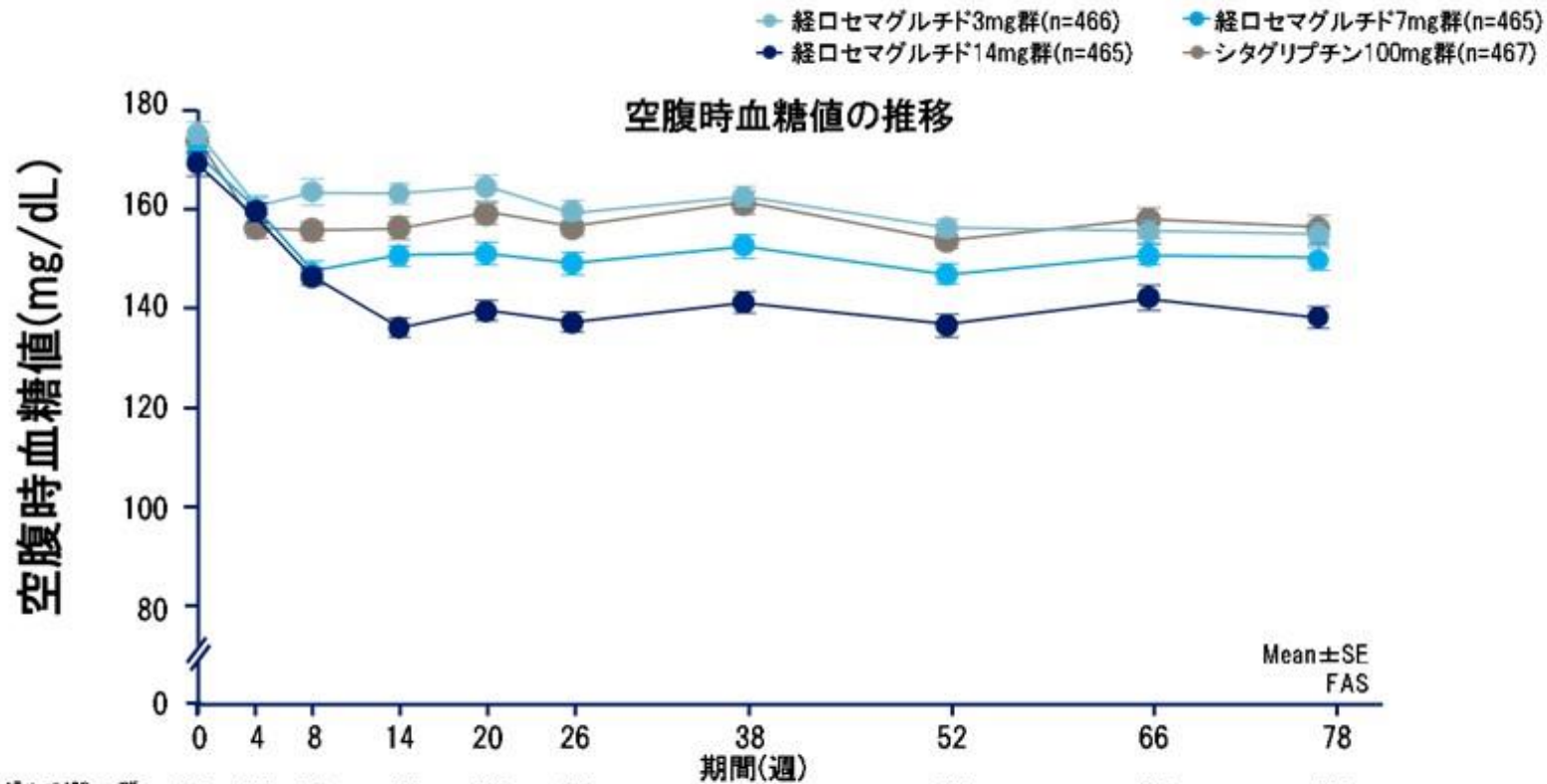
方 法: 患者を経口セマグルチド3mg群(n=466)、7mg群(n=466)、14mg群(n=465)、シタグリプチン100mg群(n=467)に無作為割り付けし、メトホルミン又はメトホルミン+SU併用下で、1日1回78週間投与した。無作為割り付けは、本試験前の糖尿病治療及び人種(日本人/非日本人)により層別化した。なお、経口セマグルチドは、3mgから投与を開始し、最終の維持用量に到達するまで4週間ごとに用量を漸増した。

本邦におけるシタグリプチンの開始用量は通常1日1回50mgであり、効果不十分な場合に1日1回100mgまで増量することができる。本試験では開始用量が1日1回100mgとなっているが、承認時評価資料として評価されたため掲載する。

FAS: 最大の解析対象集団、SU: スルホニルウレア薬

社内資料: 経口セマグルチド 第3相臨床試験(NN9924-4222)(承認時評価資料);

## 空腹時血糖値の推移: 投与後26週、52週及び78週



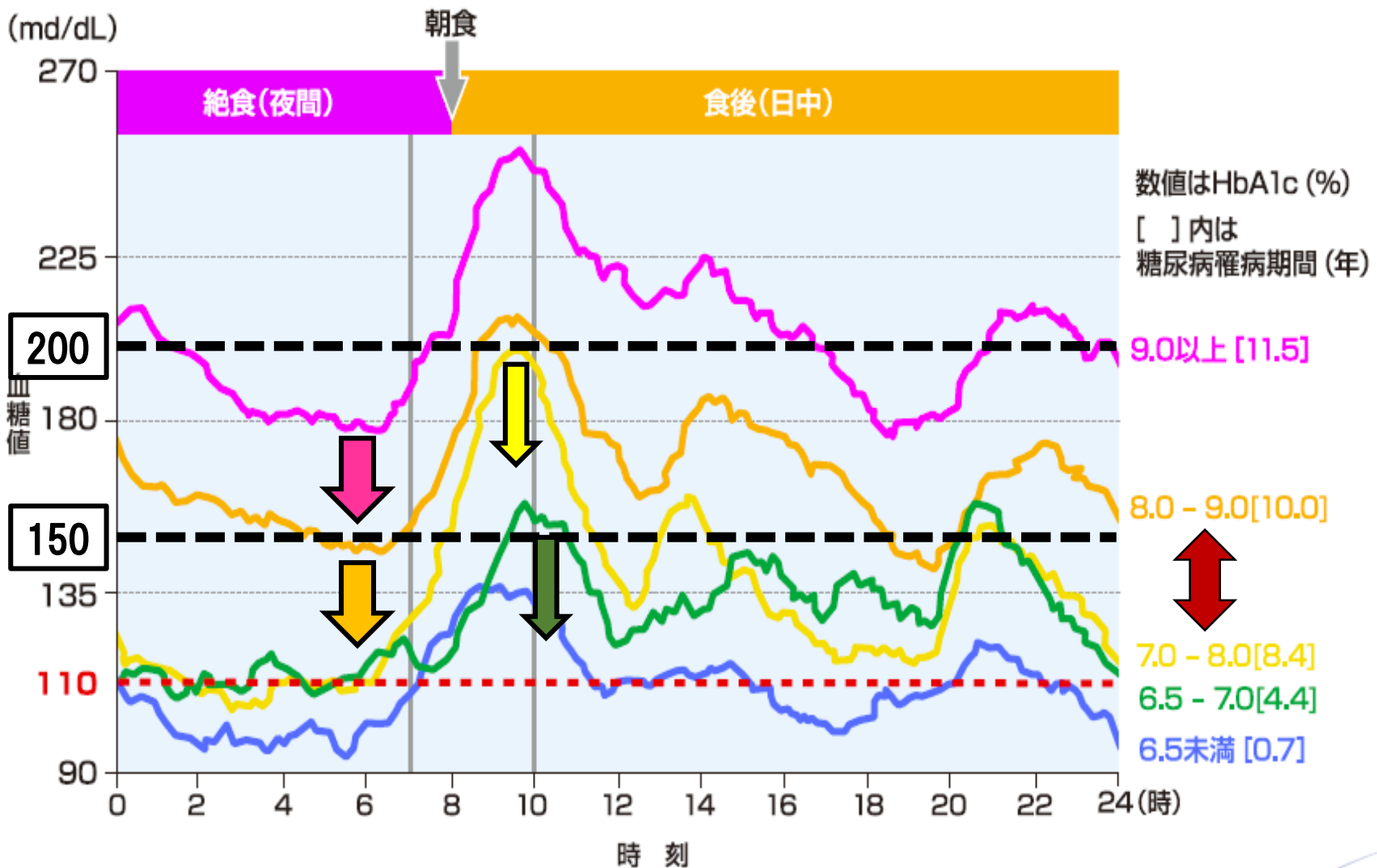
	0	4	8	14	20	26	38	52	66	78
経口セマグルチド3mg群	464	449	443	442	438	435	423	421	419	420
経口セマグルチド7mg群	463	452	444	440	438	438	428	431	418	421
経口セマグルチド14mg群	462	458	443	441	433	436	429	435	424	422
シタグリブチン100mg群	464	460	455	445	445	446	440	436	428	437

対 象: メトホルミン単独療法又はメトホルミンとSUの併用療法で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者1,864例  
 方 法: 患者を経口セマグルチド3mg群(n=466)、7mg群(n=466)、14mg群(n=465)、シタグリブチン100mg群(n=467)に無作為割り付けし、メトホルミン又はメトホルミン+SU併用下で、1日1回78週間投与した。無作為割り付けは、本試験前の糖尿病治療及び人種(日本人/非日本人)により層別化した。なお、経口セマグルチドは、3mgから投与を開始し、最終の維持用量に到達するまで4週間ごとに用量を漸増した。

本邦におけるシタグリブチンの開始用量は通常1日1回50mgであり、効果不十分な場合に1日1回100mgまで増量することができる。本試験では開始用量が1日1回100mgとなっているが、承認時評価資料として評価されたため掲載する。

FAS: 最大の解析対象集団、SU: スルホニルウレア薬  
 社内資料: 経口セマグルチド 第3相臨床試験(NN9924-4222)(承認時評価資料);

# HbA1cの階層別CGMデータ



主に食前血糖を下げる薬剤

- ・メトホルミン
- ・ピオグリタゾン
- ・SU薬
- ・SGLT2阻害薬
- ・GLP-1受容体作動薬

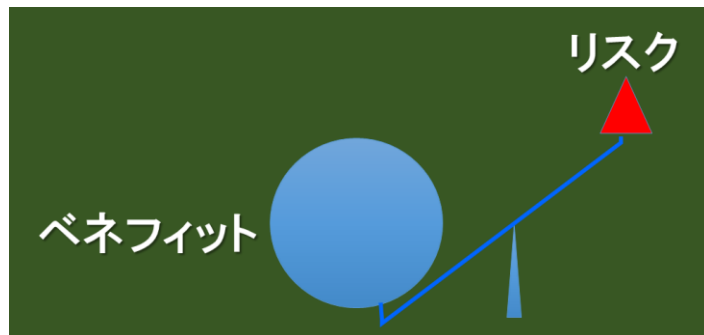
主に食後血糖を下げる薬剤

- ・DPP-4阻害薬
- ・イメグリミン
- ・グリニド薬
- ・αGI

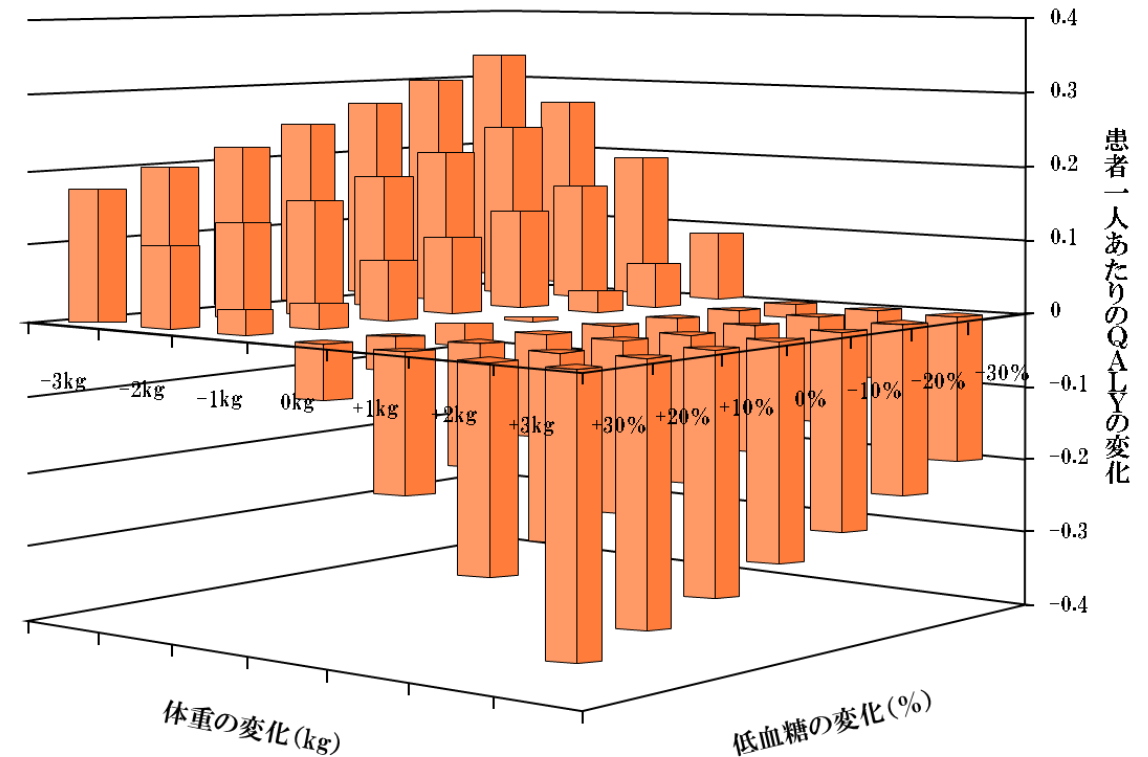
- 1 「SDMカスタマイズド鹿児島 2018年度版」とその課題
- 2 経口血糖降下薬の分類(ターゲットは食前?食後?)
- 3 「SDMカスタマイズド鹿児島 New Version」紹介

# 経口血糖降下薬におけるファーストライン薬の条件とは？

- 1) 薬剤の効果が欠点を大きく上回る
- 2) 安全性が確立され忍容性が高い
- 3) 低血糖を起こしにくい
- 4) 体重を増やしにくい
- 5) コストがリーズナブル



## 体重変化と低血糖の QALY (quality adjusted life year) への影響



QALY: QOL (Quality of life=生活の質) と生存年をあわせて評価するための指標。完全な健康状態を「1」、死亡を「ゼロ」としてQOLを数値化し、そこに生存年を掛けて算出する。QOLYが高い程効果が高いと判断する。

# 「SDMカスタマイズド鹿児島」の仕様書

鹿児島県糖尿病対策推進会議  
2023

「SDMカスタマイズド鹿児島1<sup>st</sup>ライン」は、最初に経口薬を開始する際に用いるチャートです。

「SDMカスタマイズド鹿児島2<sup>nd</sup>ライン」は、上記の1<sup>st</sup>ラインで使用薬剤を決定、投薬3か月後に確認して、コントロール不十分な場合に次の薬剤を決めていく際に用います。両チャートをセットで用います。

尚、患者さんが、初診時既に何らかの経口血糖降下薬を服用されていた場合には、2<sup>nd</sup>ラインを用います。

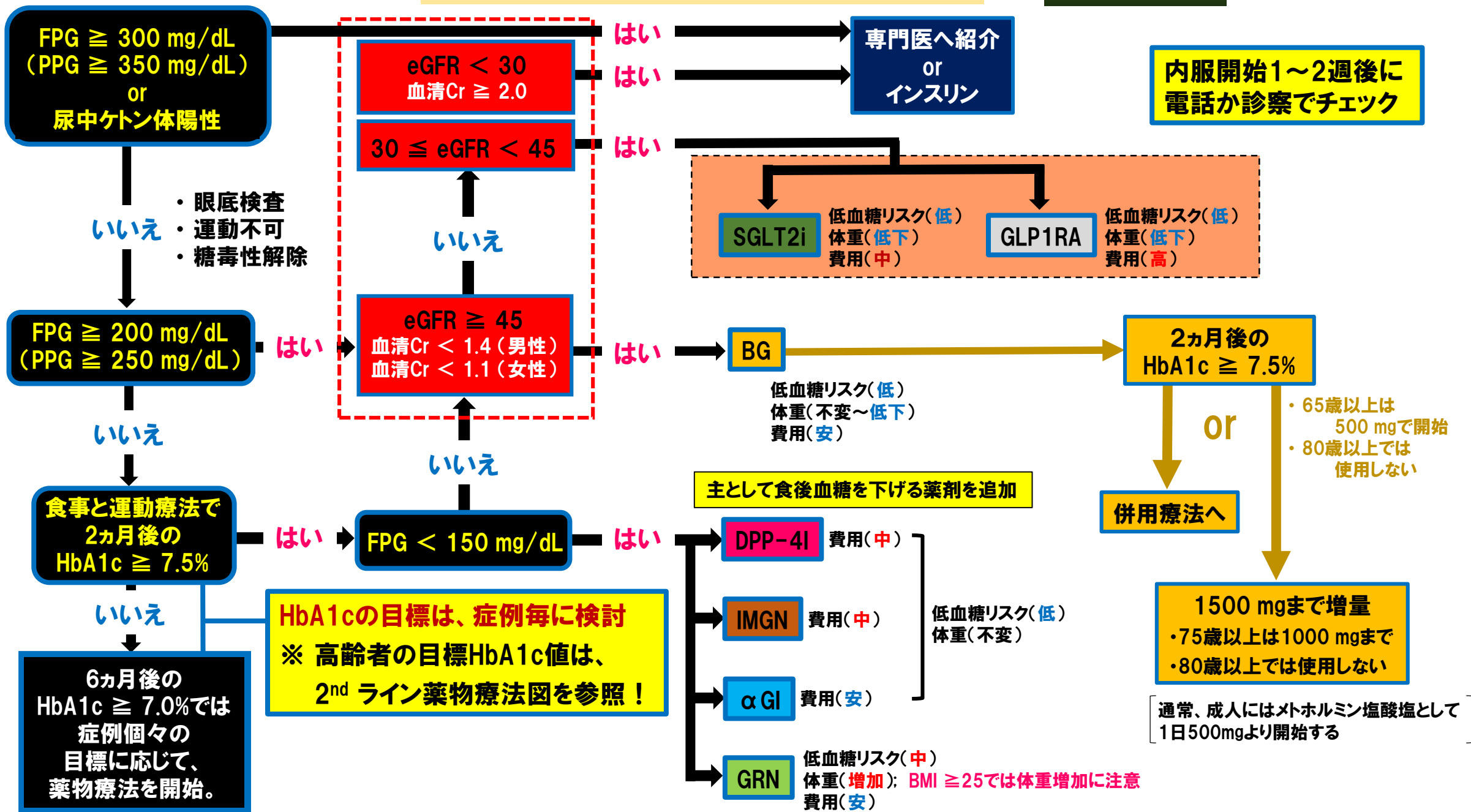
1 下記のような経口血糖降下薬の禁忌症例には使用しないでください。

- ① 妊娠計画中、妊婦、授乳中
- ② eGFR <45 [ Cr  $\geq$  1.4mg/dL(男), 1.1mg/dL(女) ]での ビグアイド薬
- ③ eGFR <30 [ Cr > 1.9mg/dL ]での SU薬
- ④ 心機能低下や心不全既往例での チアゾリジン薬
- ⑤ 急性肝炎、肝硬変症、肝癌、総ビリルビン >2.0mg/dL、トランスアミナーゼ >100mg/dL (脂肪肝以外)
- ⑥ その他 (1型糖尿病、糖尿病昏睡時、重篤な感染症時、全身管理を要する外科手術時 等)

2 フローチャートを使用するために必要な項目は、FPG, HbA1c, eGFR, Cr, 年齢, BMI, (PPG), (尿ケトン体)です。

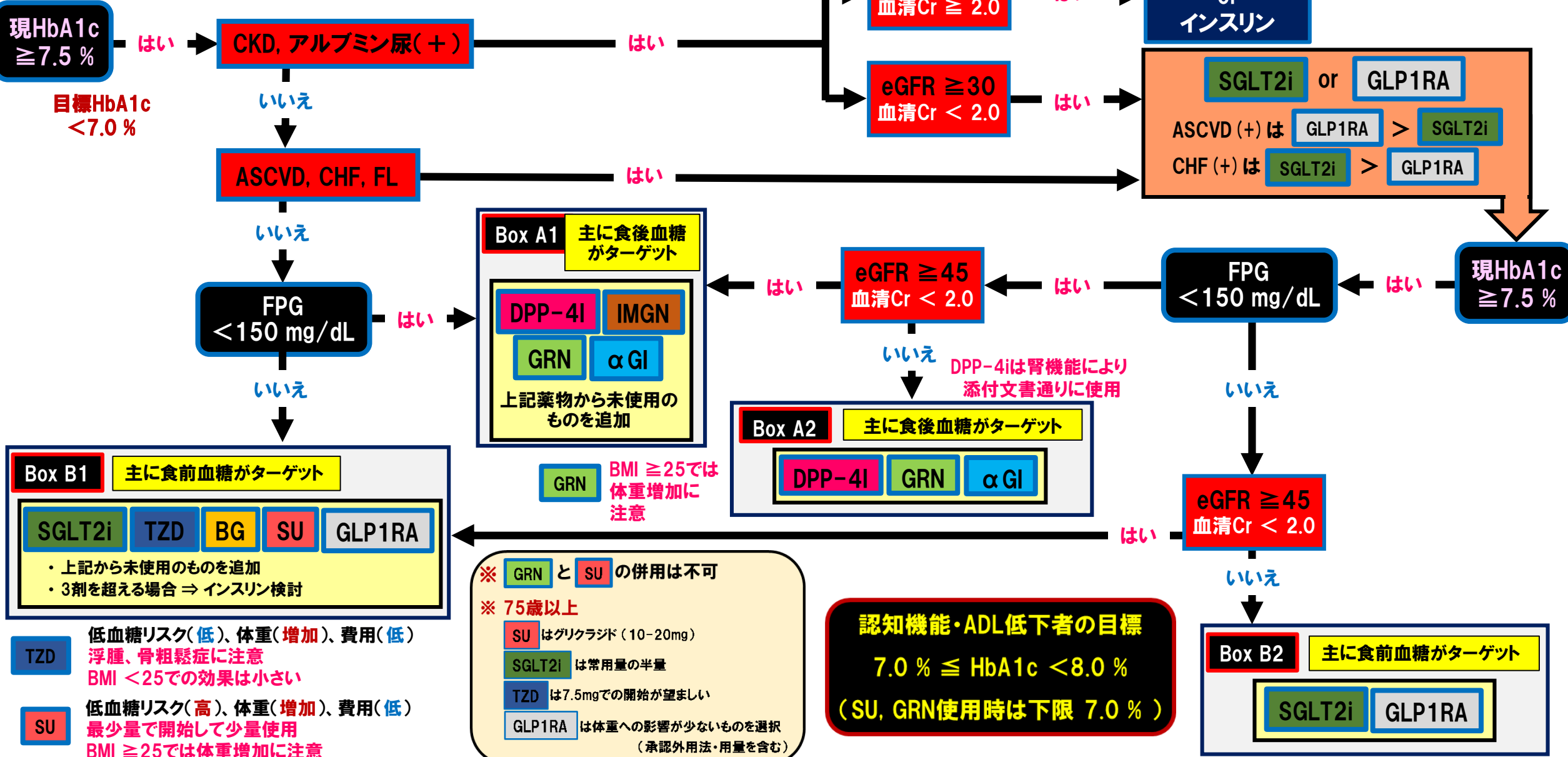
3	<b>BG</b>	ビグアイド薬	<b>TZD</b>	チアゾリジン薬	<b>IMGN</b>	イメグリミン
	<b>SU</b>	スルフォニル尿素薬	<b><math>\alpha</math>GI</b>	$\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬	<b>CKD:</b> 慢性腎臓病 <b>CHF:</b> 心不全 <b>ASCVD:</b> 動脈硬化性心血管疾患 <b>FL:</b> 脂肪肝 <b>MS:</b> メタボリック症候群	
	<b>GRN</b>	グリニド薬	<b>DPP-4I</b>	DPP-4阻害薬		
	<b>SGLT2I</b>	SGLT2阻害薬	<b>GLP1RA</b>	GLP-1受容体作動薬		





患者中心の薬剤選択

各種配合錠の使用も検討



**TZD** 低血糖リスク(低)、体重(増加)、費用(低)  
浮腫、骨粗鬆症に注意  
BMI < 25での効果は小さい

**SU** 低血糖リスク(高)、体重(増加)、費用(低)  
最小量で開始して少量使用  
BMI ≥ 25では体重増加に注意

※ GRN と SU の併用は不可

※ 75歳以上

SU はグリクラジド (10-20mg)

SGLT2i は常用量の半量

TZD は7.5mgでの開始が望ましい

GLP1RA は体重への影響が少ないものを選択  
(承認外用法・用量を含む)

認知機能・ADL低下者の目標  
7.0% ≤ HbA1c < 8.0%  
(SU, GRN使用時は下限 7.0%)

「SDMカスタマイズ鹿児島1stライン」は、最初に経口薬を開始する際に用いるチャートです。  
 「SDMカスタマイズ鹿児島2ndライン」は、上記の1stラインで使用薬剤を決定、投薬3か月後に確認して、コントロール不十分な場合に次の薬剤を決めていく際に用います。両チャートをセットで用います。  
 尚、患者さんが、初診時既に何らかの経口血糖降下薬を服用されていた場合には、2ndラインを用います。

- 下記のような経口血糖降下薬の禁忌症例には使用しないでください。
  - 妊娠計画中、妊婦、授乳中
  - eGFR < 45 [Cr ≥ 1.4mg/dL(男), 1.1mg/dL(女)]でのビグアナイド薬
  - eGFR < 30 [Cr > 1.9mg/dL]でのSU薬
  - 心機能低下や心不全既往例でのチアゾリジン薬
  - 急性肝炎、肝硬変症、肝癌、総ビリルビン > 2.0mg/dL、トランスアミナーゼ > 100mg/dL (胆脂肪肝以外)
  - その他 (1型糖尿病、糖尿病腎症時、重篤な感染症時、全身管理を要する外科手術時 等)
- フローチャートを使用するために必要な項目は、FPG、HbA1c、eGFR、Cr、年齢、BMI、(PPG)、(尿ケトン体)です。
- |        |           |        |             |  |        |
|--------|-----------|--------|-------------|--|--------|
| BG     | ビグアナイド薬   | TZD    | チアゾリジン薬     | IMGN   | イメグリミン |
| SU     | スルフォニル尿素薬 | αGI    | αグルコシダーゼ阻害薬 | CKD:慢性腎臓病<br>CHF:心不全<br>ASCVD:動脈硬化性心血管疾患<br>FL:脂肪肝<br>MS:メタボリック症候群 |        |
| GRN    | グリニド薬     | DPP-4I | DPP-4阻害薬    |  |        |
| SGLT2I | SGLT2阻害薬  | GLP1RA | GLP-1受容体作動薬 |  |        |



## 『SDMカスタマイズド』を改訂した

- 合併症の進展 阻止に配慮
- 新規経口血糖降下薬の組み込み
- よりシンプルなフローチャート



全ての症例に対応できる **万能な指標ではない**



**テーラーメイド治療の標準化に有意義なツール**

