

第22回 糖尿病医療連携体制講習会

レクチャー③

『この患者さんはインスリン？
それともGLP1RA？』

2022年7月19日（火）

鹿児島県医師会館 4F「大ホール」

第25回 糖尿病医療連携体制講習会

COI開示

演者名： 郡山暢之

本講習会に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

インスリンとGLP-1受容体作動薬

注射療法導入症例より

まとめにかえて(注射療法導入フロー)

インスリン製剤

〈プレフィルド製剤(3mL、300単位含有)〉 ● インスリン薬液と注入器が一体化した製剤です ● 注射針はJIS A型専用注射針をお使いください

製剤区分マーク[®] 種別・適応による区分マークです。 は超速効型インスリン製剤、 は速効型インスリン製剤、 は配合薬製剤であることを示しています。

JIS A型専用注射針
(プレフィルド製剤、
カートリッジ製剤専用)

ペンニードル[®]
BD マイクロファインプラス[™]
ナノバース[®]

		ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	日本イーライリリー株式会社	サノフィ株式会社	株式会社三和化学研究所 (製造販売元:富士フィルム富山化学株式会社)
超速効型 	食前即時投与	フィアスプ [®] 注フレックスタッチ [®] 	ルムジェブ [®] 注ミリオベン [®] ルムジェブ [®] 注ミリオベン [®] HD 		
	食前	ノボラピッド [®] 注フレックスタッチ [®] ノボラピッド [®] 注フレックスペン [®] 	ノボラピッド [®] 注 イノレット [®] ヒューマログ [®] 注ミリオベン [®] ヒューマログ [®] 注ミリオベン [®] HD 	アビドラ [®] 注ノロスター [®] インスリン アスリットBS注ノロスター [®] NR[サノフィ] インスリン リスプロBS注ノロスター [®] HU[サノフィ] 	
速効型 	食前	ノボリン [®] R注フレックスペン [®] 	ヒューマリン [®] R注ミリオベン [®] 		
配合溶解	食前	ラインデグ [®] 配合注フレックスタッチ [®] 			
混合型	食前	ノボラピッド [®] 30ミックス注フレックスペン [®] 	ヒューマログ [®] ミックス25注ミリオベン [®] 		
		ノボラピッド [®] 50ミックス注フレックスペン [®] 	ヒューマログ [®] ミックス50注ミリオベン [®] 		
		ノボラピッド [®] 70ミックス注フレックスペン [®] 			
	食前30分前	ノボリン [®] 30R注フレックスペン [®] 	イノレット [®] 30R注 ヒューマリン [®] 3/7注ミリオベン [®] 		
中間型		ノボリン [®] N注フレックスペン [®] 	ヒューマリン [®] N注ミリオベン [®] 		
持効型溶解 		トレスリーバ [®] 注フレックスタッチ [®] 	インスリン グラルギンBS注ミリオベン [®] [「ルメー」] 	ランタス [®] XR注ノロスター [®] * このインスリンは、1.5mL、450単位含有製剤で、他のインスリンと濃度が異なるため、シリンジでインスリンを抜き取らないこと。	インスリン グラルギンBS注キット[「FFP」]
		レベミル [®] 注フレックスペン [®] 	レベミル [®] 注イノレット [®] 	ランタス [®] 注ノロスター [®] 	
配合薬 [®] 		ゾルトファイ [®] 配合注フレックスタッチ [®] 		ソノリア [®] 配合注ノロスター [®] 	

インスリンカートリッジ製材用デバイス一覧

	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	日本イーライリリー株式会社	サノフィ株式会社
専用注入器	ノボベン [®] 4 	ヒューマン [®] ラグジュラ 	イタンゴ [®]
	ノボベン [®] エコー [®] 	ヒューマン [®] ラグジュラ HD 	

日本糖尿病学会

*持効型速効インスリンGLP-1受容体作製薬

1921年、インスリンの発見



1922年、世界初のインスリン投与



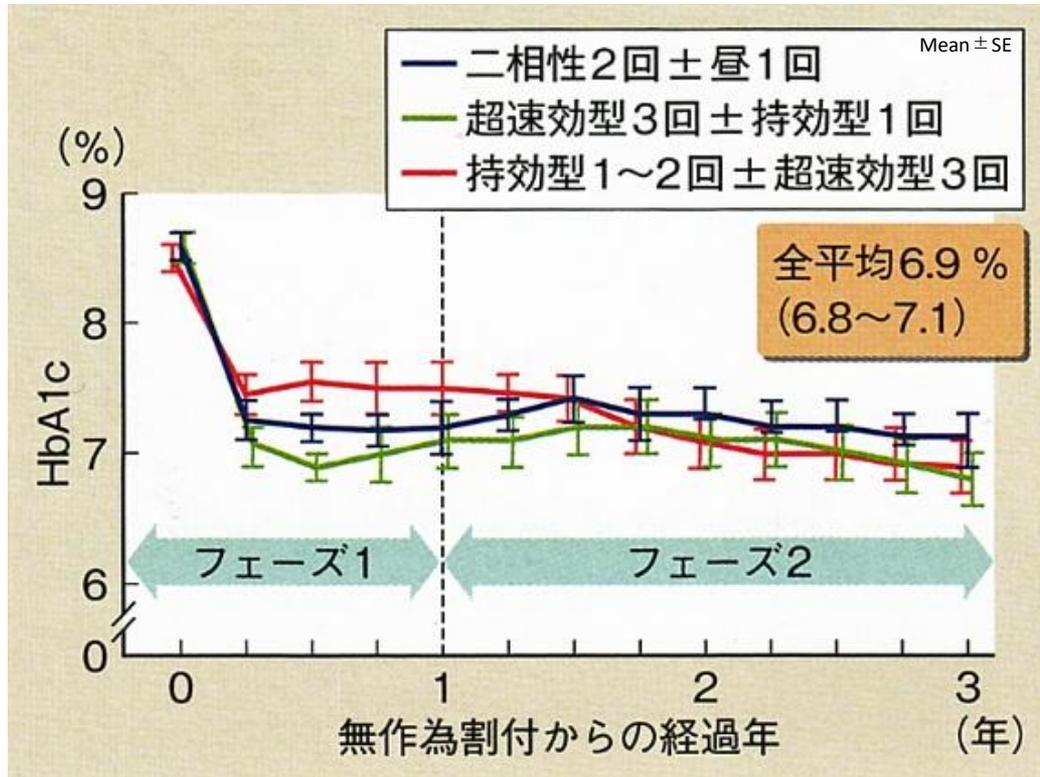
インスリン開発の歴史

1990年代～ インスリンアナログ開発と販売

＜主なアナログ製剤＞

		日本での発売年
超速効型	インスリンリスプロ B28 Lys, B29 Pro	2001
	インスリンアスパルト B28 Asn	2001
	インスリングルリジン B3 Lys, B29 Glu	2019
持効型溶解	インスリングラルギン A21 Gly, B31 Arg, B32 Arg	2003
	インスリンデテミル B30 Thrを除き B29 Lysにミリスチン酸を不可	2007
	インスリンデグルデク B30 Thrを除き B29 LysにGluを介してヘキサデカン二酸を不可	2013

インスリンレジメン別でのHbA1cの変化 (4T-study)



7.0%以下達成率

混合型2回±昼1回超速効型	49.4%	} p=0.02
超速効型3回±持効型追加	67.4%	
持効型1回±超速効型3回追加	63.2%	

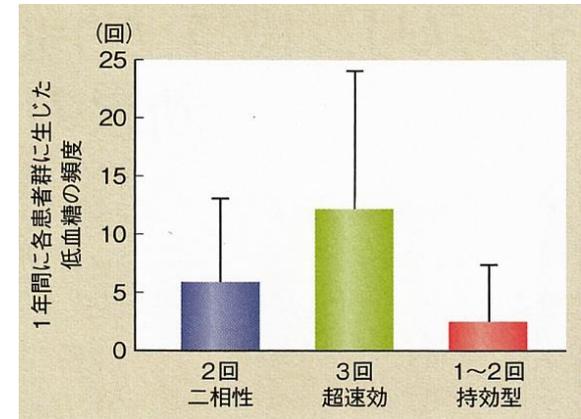
p<0.001

6.5%以下達成率

混合型2回±昼1回超速効型	31.9%	} p=0.03
超速効型3回±持効型追加	44.8%	
持効型1回±超速効型3回追加	43.2%	

p=0.006

複合ロジスティックモデル



基礎インスリンのみの治療では、2回や3回注射法と比較してHbA1cが有意に高値を示したが、2回と3回注射法の間には有意差無し。フェーズ2で **basal-bolus療法** になった2つのレジメンが最終的にHbA1c7%未満の達成率が高かった。

4T-study の総括

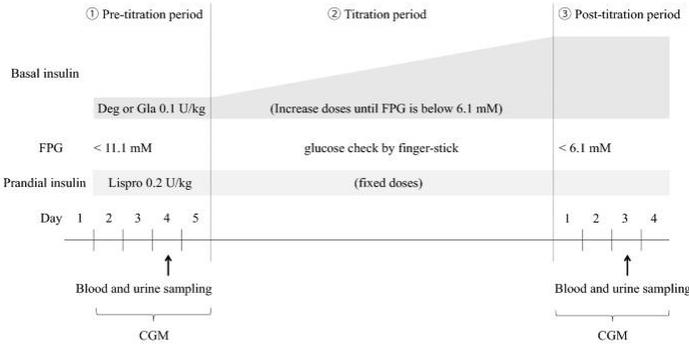
持効型インスリンを用いたインスリン導入は、安全であり、
更にそれを生かしながら basal-bolus 療法へとステップ
アップが可能であるという点で、最も優れた方法である。



Basal insulin ameliorates post-breakfast hyperglycemia via suppression of post-breakfast proinsulin/C-peptide ratio and fasting serum free fatty acid levels in patients with type 2 diabetes

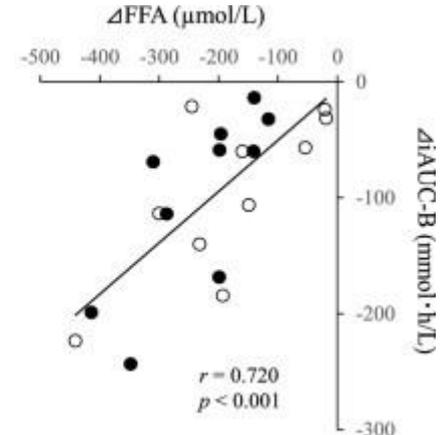
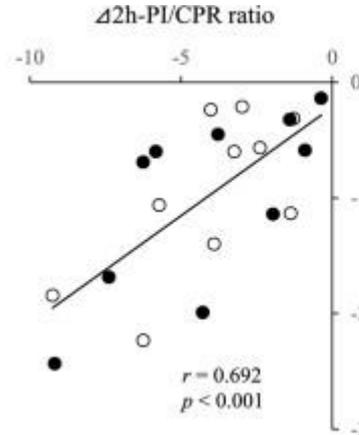
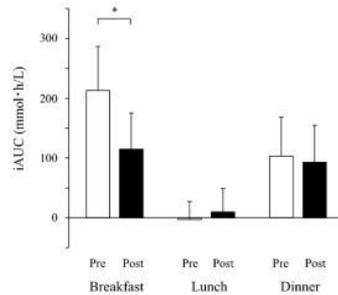
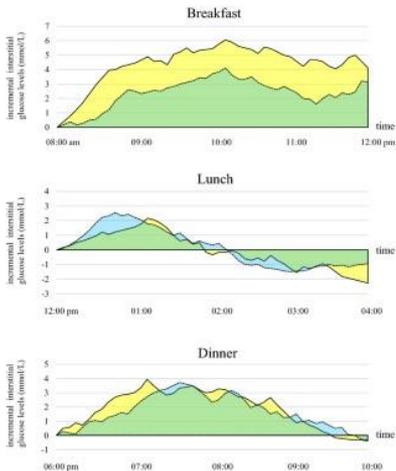
Kazuma Ogiso^{1,2} · Nobuyuki Koriyama¹ · Takahiko Obo^{1,2} · Akinori Tokito¹ · Yoshihiko Nishio²

Received: 29 May 2020 / Accepted: 27 July 2020 / Published online: 3 August 2020
© The Japan Diabetes Society 2020



※ インスリン分泌能の改善

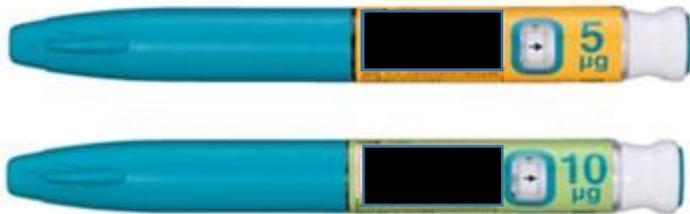
※ インスリン抵抗性の改善



GLP-1受容体作動薬(RA)一覧

<短時間作用型>

エキセナチド

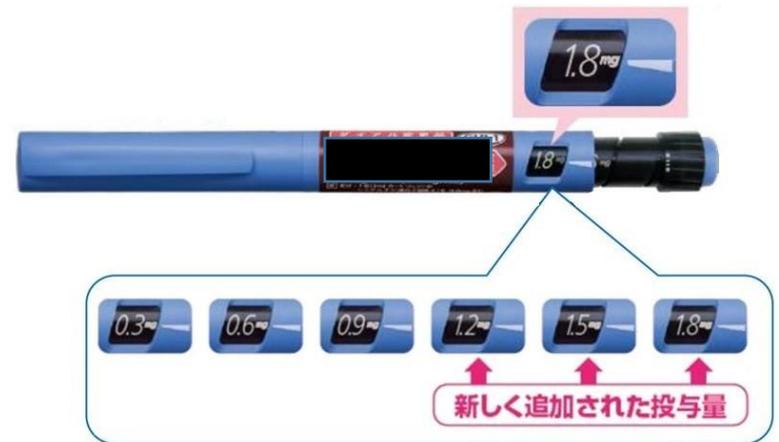


リキシセナチド(リクスミア)



<長時間作用型>

リラグルチド



GLP-1RA一覧

<長時間作用型(週1回投与)>

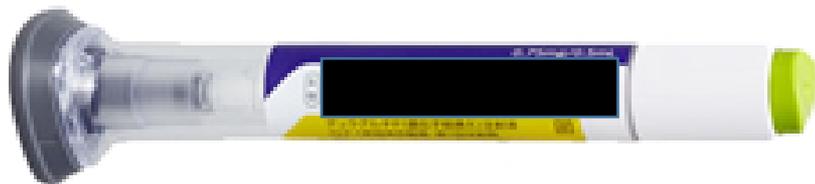
エキセナチドLAR



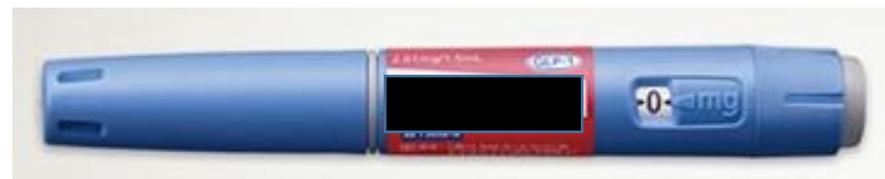
セマグルチド



デュラグルチド

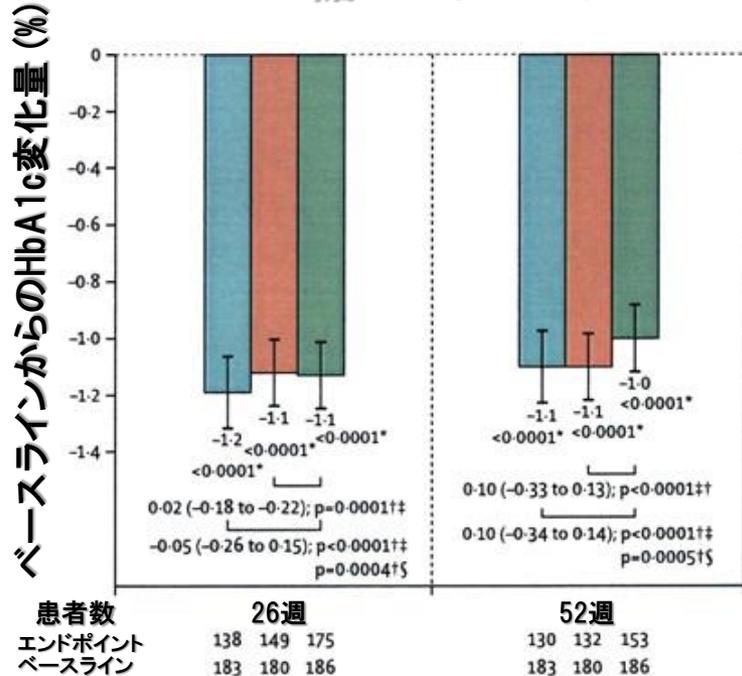


セマグルチド 2mg ペン

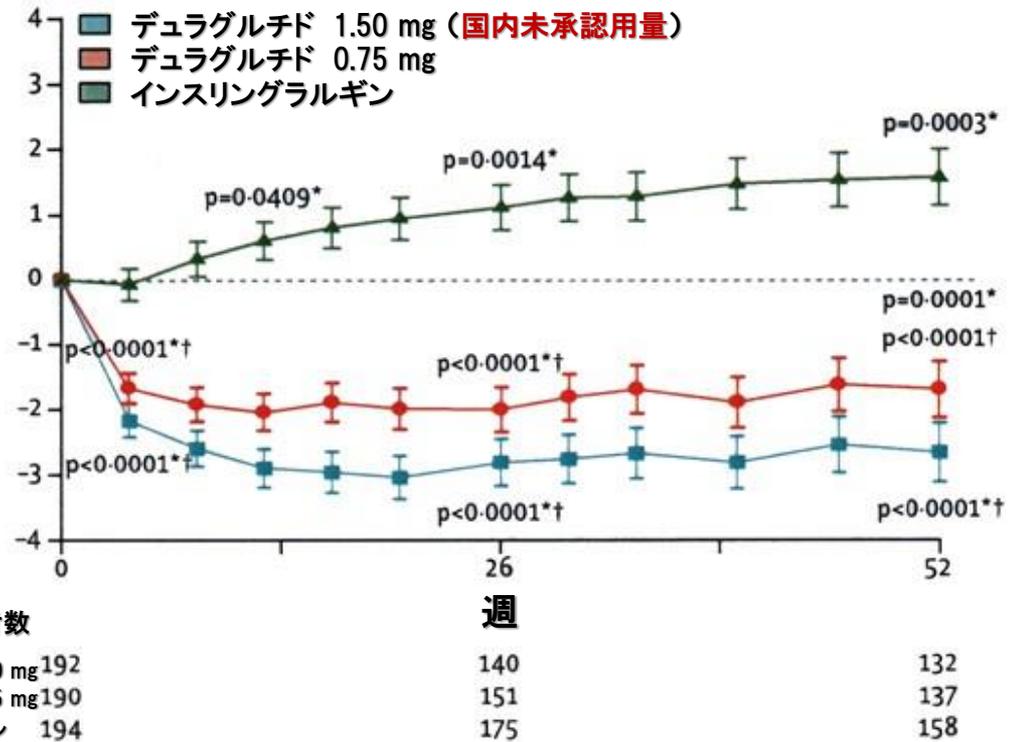


中等度～重度慢性腎臓病を有する2型糖尿病における デュラグルチドとインスリンラルギンの効果 (AWARD-7)

血糖コントロール



体重



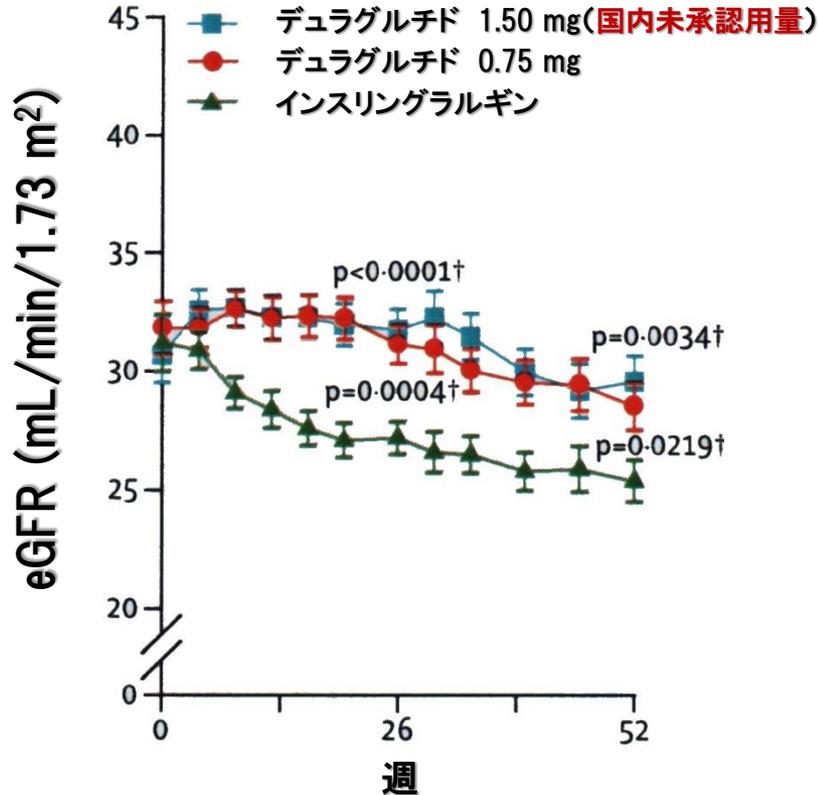
※ デュラグルチドの国内用法及び用量:
通常、成人には、デュラグルチドとして0.75mgを
週1回皮下注射する。

混合効果反復測定モデル分析

中等度～重度慢性腎臓病を有する2型糖尿病におけるデュラグルチドとインスリンラルギンの効果(AWARD-7)

※ デュラグルチドの国内用法及び用量:
通常、成人には、デュラグルチドとして0.75mgを週1回皮下注射する。

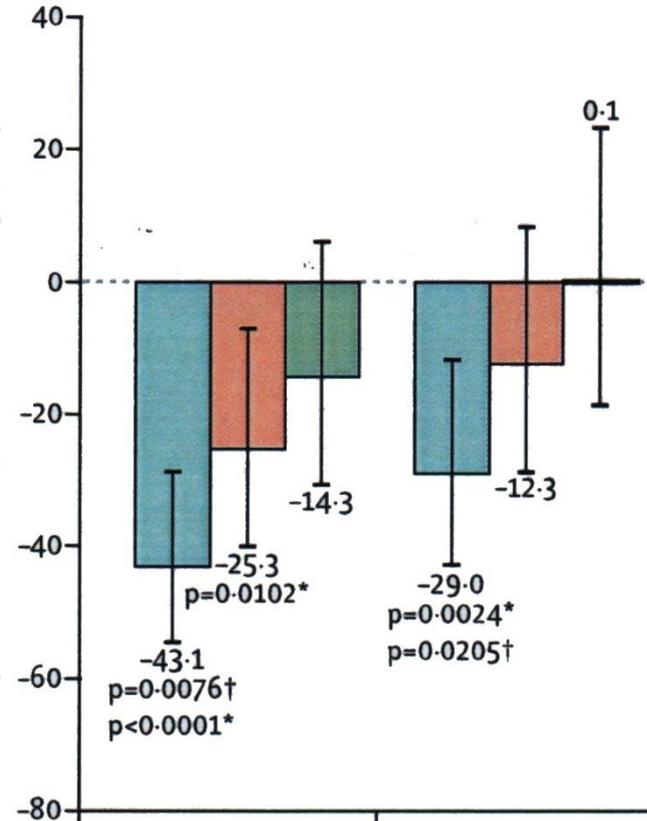
<顕性蛋白尿群>



患者数	0週	26週	52週
デュラグルチド 1.50 mg	84	70	64
デュラグルチド 0.75 mg	84	71	67
インスリンラルギン	90	77	69

混合効果反復測定モデル分析

尿中アルブミン/クレアチニン比 (% ベースラインからの変化)



患者数	26週			52週		
	75	76	80	65	70	71
エンドポイント	75	76	80	65	70	71
ベースライン	84	84	90	84	84	90

LEADER試験における有意な結果 (リラグルチド 1.2 mg, 1.8 mgの効果)

主要並びに副次アウトカム

アウトカム	リラグルチド (N=4668) 患者数 (%)	罹患率 イベント発生数/ 100人年	プラセボ (N=4672) 患者数 (%)	罹患率 イベント発生数/ 100人年	ハザード比 (95% 信頼区間)	P 値
主要複合アウトカム	608 (13.0)	3.4	694 (14.9)	3.9	0.87 (0.78–0.97)	0.01
拡張複合アウトカム	948 (20.3)	5.3	1062 (22.7)	6.0	0.88 (0.81–0.96)	0.005
全死亡	381 (8.2)	2.1	447 (9.6)	2.5	0.85 (0.74–0.97)	0.02
心血管死	219 (4.7)	1.2	278 (6.0)	1.6	0.78 (0.66–0.93)	0.007
心筋梗塞	292 (6.3)	1.6	339 (7.3)	1.9	0.86 (0.73–1.00)	0.046
細小血管障害	355 (7.6)	2.0	416 (8.9)	2.3	0.84 (0.73–0.97)	0.02
腎症	268 (5.7)	1.5	337 (7.2)	1.9	0.78 (0.67–0.92)	0.003

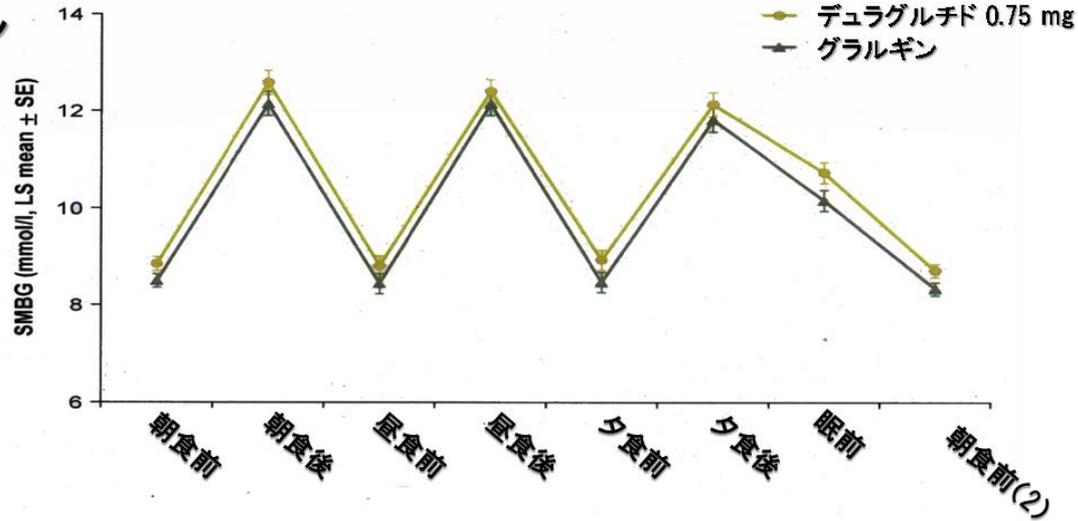
※ LEADER試験：本邦における用量漸増方法とは異なります。

Cox比例ハザードモデル

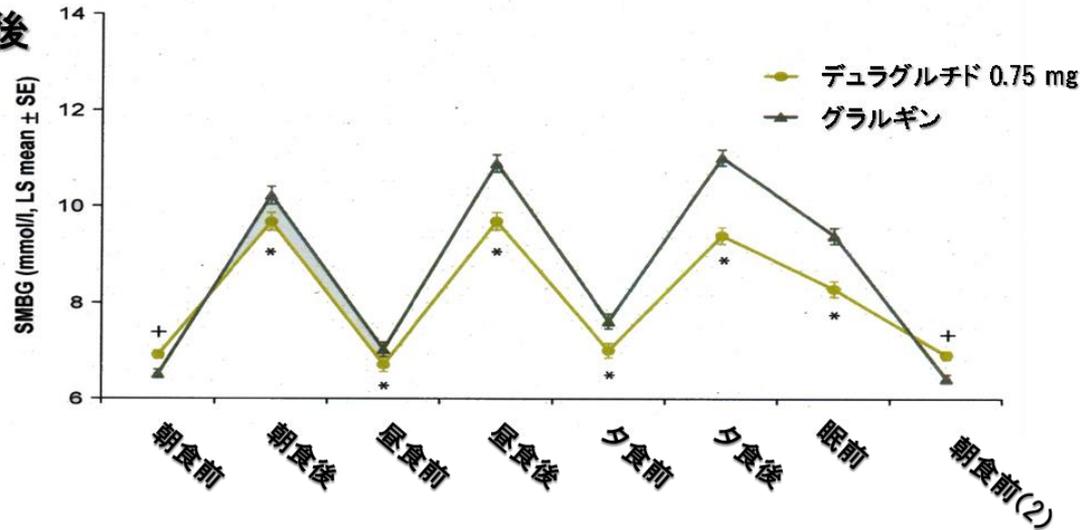
Marso SP et al.: N Engl J Med 375, 311-322, 2016 より

デュラグルチドとグラルギンでの血糖降下作用の比較 (SU薬あるいはビグアナイド薬併用下)

ベースライン



26週後



※p < 0.05

反復ロジスティック回帰モデル分析

インスリン/GLP-1RA配合注

リキシセナチド 1 μ g/グラルギン 1単位
(ソクリア配合注ソロスター)



リラグルチド 0.036mg/デグルデグ 1単位



GLP-1RAと基礎インスリン ーファーストインジェクションとしての比較ー

? 血糖コントロール ?

👑 体重に関する有益性

👑 低血糖頻度

GLP-1RA

👑 用量調節の必要性

基礎インスリン

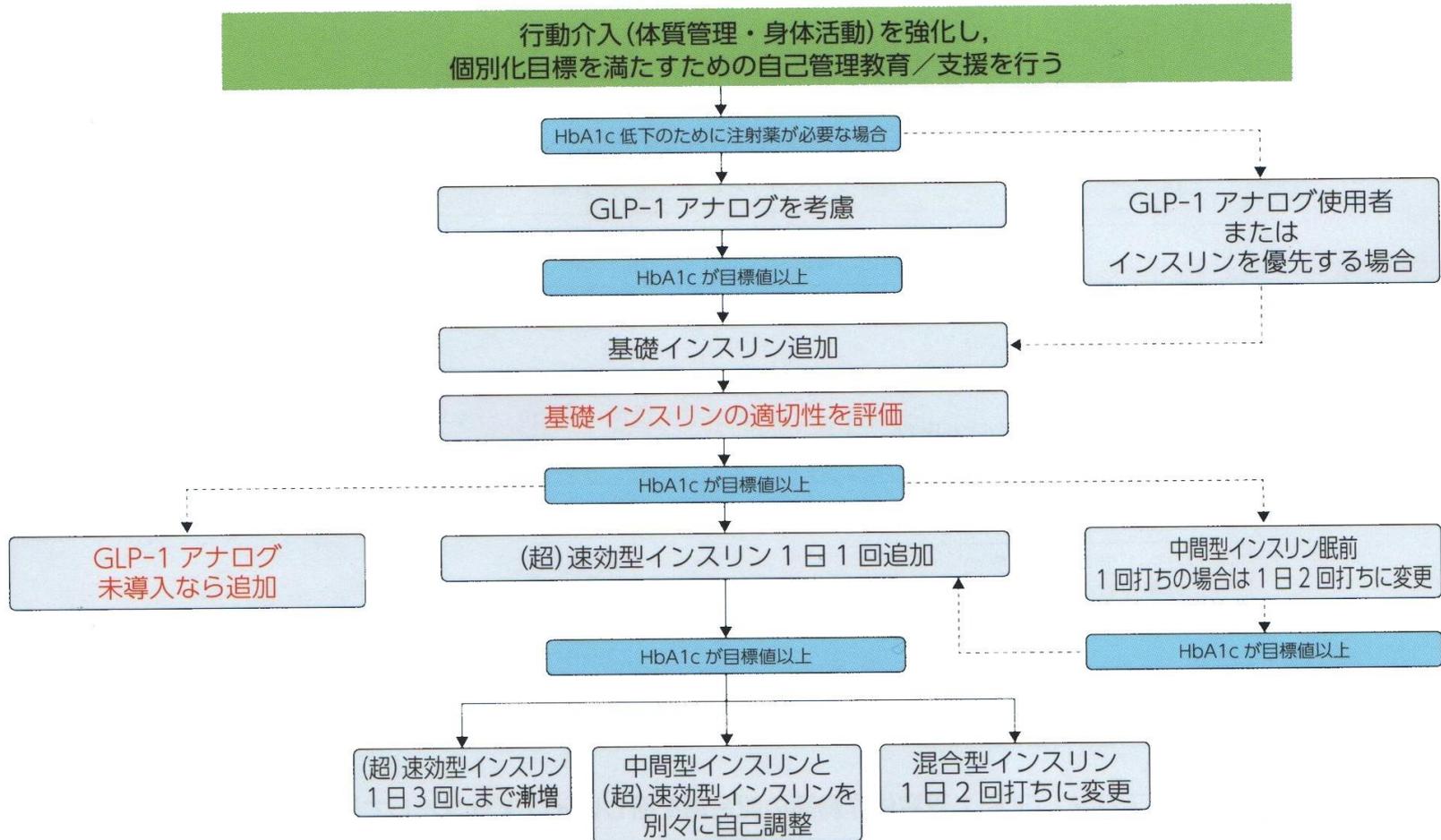
使用可能用量の上限 👑

効果の普遍性 👑

👑 合併症への好影響

? 医療費 ?

2型糖尿病の注射療法導入のフローチャート (ADA/EASD コンセンサスステートメント)



インスリン療法の絶対適応と相対的応

- ① インスリン依存状態
(1型糖尿病の多く、高齢発症の糖尿病でもあり得るので注意)
- ② 高血糖性昏睡
(糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖高浸透圧症候群)
- ③ 急速に進行する異化症状の出現時
(尿ケトン体陽性 and/or 急激な体重減少)
- ④ 糖代謝異常合併の妊婦・授乳婦
- ⑤ 循環動態不安定時や重篤な肝障害・腎障害合併時
- ⑥ 周術期血糖管理
- ⑦ 中心静脈栄養時の血糖管理

絶対適応

- ① ステロイド治療時の血糖管理
内服薬のみでは改善困難の場合が多い
- ② インスリン非依存性患者であっても
「他の」血糖降下薬で血糖コントロール不良な患者
(患者背景によって基準は変わるが、一例としては空腹時血糖 250 mg/dL以上、随時血糖 350 mg/dL以上、HbA1c 8.0%以上が継続する患者)
- ③ 痩せ型で栄養状態不良の患者

相対適応

✓ インスリンとGLP-1受容体作動薬

注射療法導入症例より

まとめにかえて(注射療法導入フロー)

✓ **インスリンとGLP-1受容体作動薬**

✓ **注射療法導入症例より**

まとめにかえて(注射療法導入フロー)

GLP-1RAあるいはインスリン注射療法導入フロー (私案)

