

# 第19回 糖尿病医療連携体制講習会

## レクチャー③

『 GLP1RA注射薬を日常臨床でどう使うか 』

2020年9月15日（火）

鹿児島県医師会館 4F「大ホール」

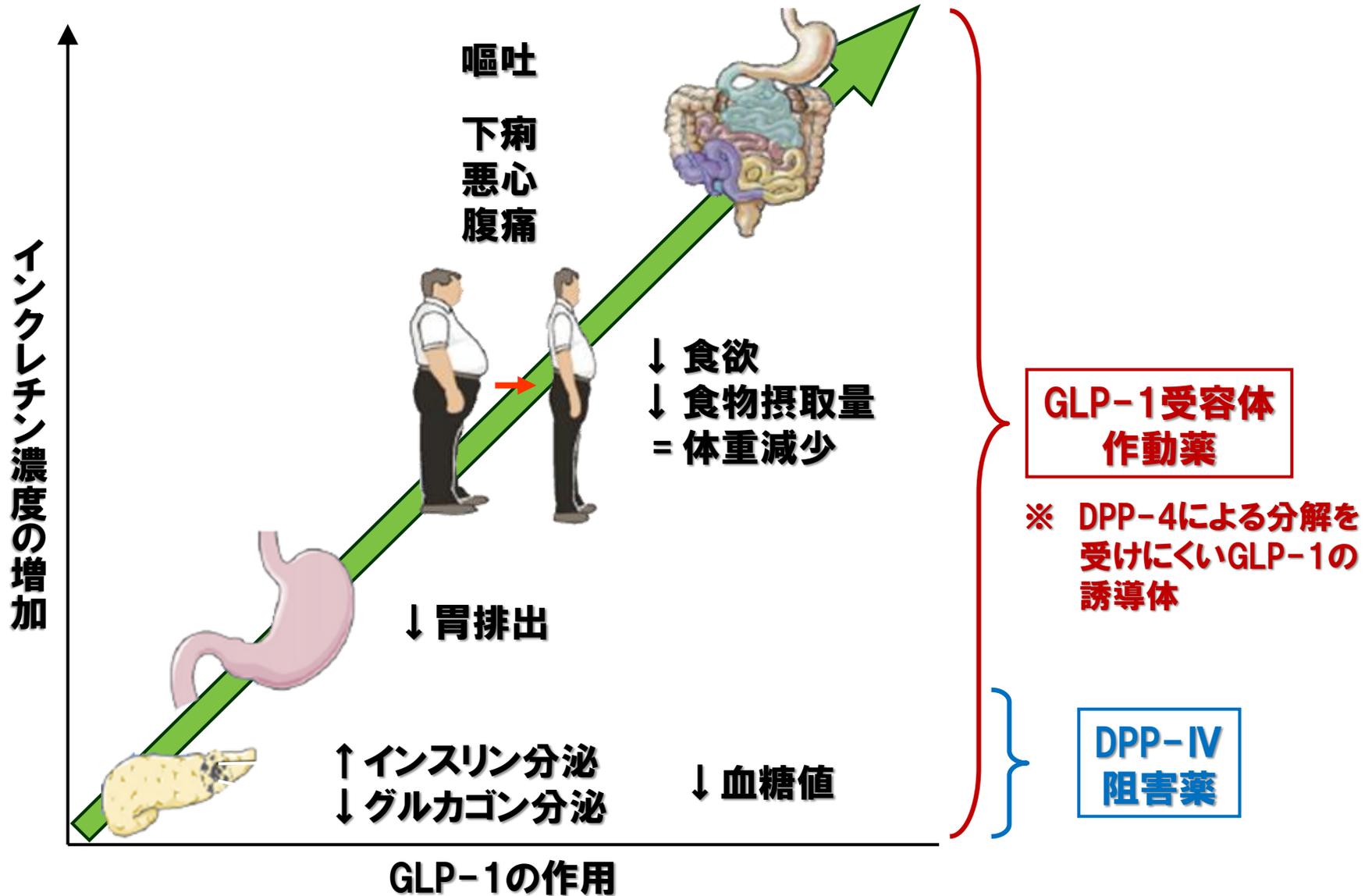
# 第19回 糖尿病医療連携体制講習会

## COI開示

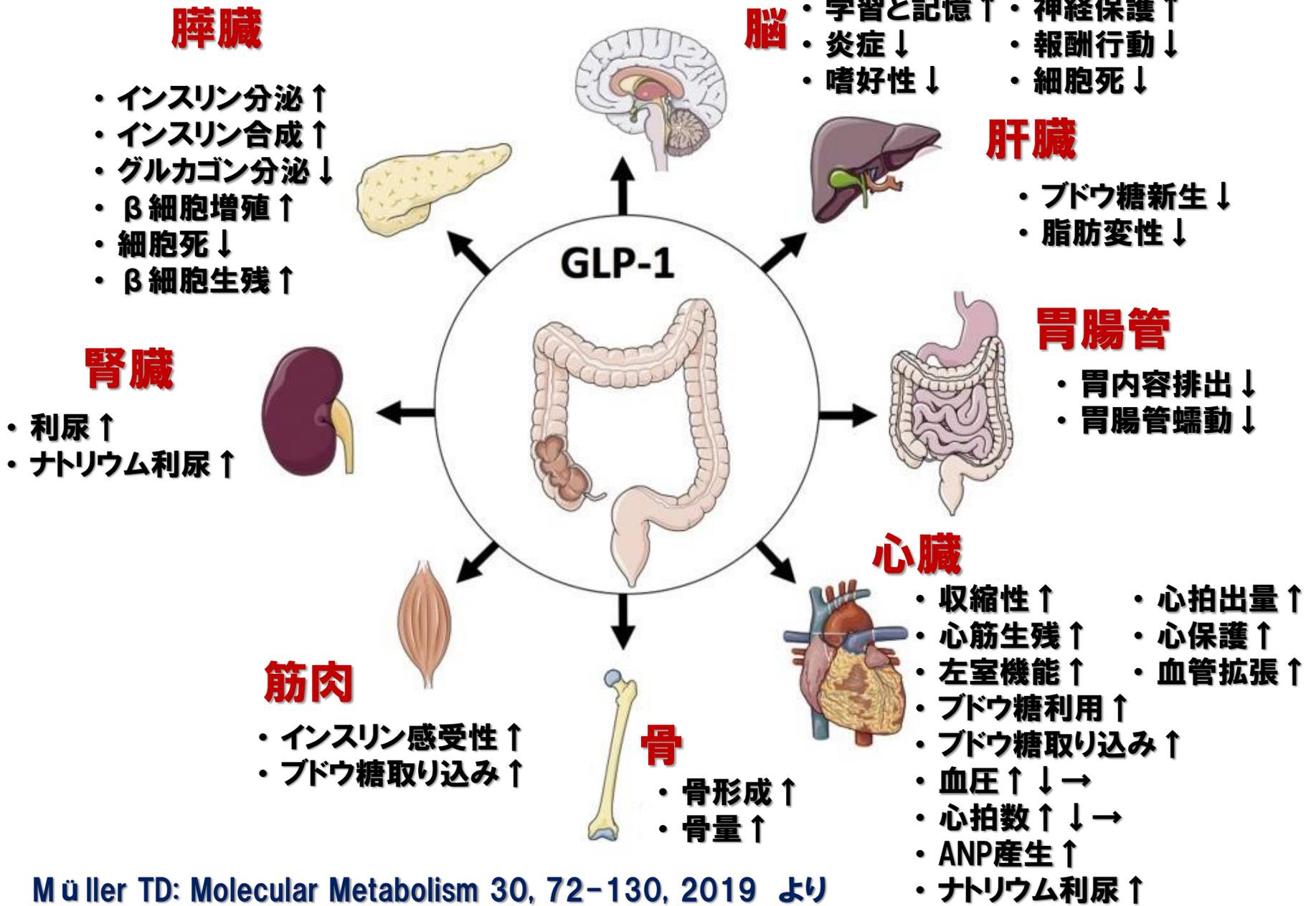
演者名： 郡山暢之

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。

# DPP-IV阻害薬とGLP-1受容体作動薬の違い



# GLP-1の各臓器での代謝作用



# GLP-1受容体作動薬一覧

## <短時間作用型>

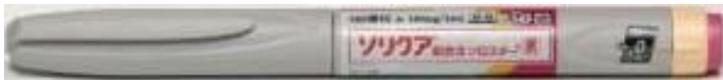
エキセナチド(バイエッタ)



リキシセナチド(リクスミア)



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



## <長時間作用型>

リラグルチド(ビクトーザ)



リラグルチド 0.036mg/デグルデグ 1単位  
(ゾルトファイ配合注フレックスタッチ)



# GLP-1受容体作動薬一覧

## <長時間作用型(週1回投与)>

エキセナチドLAR(ビデュリオン)



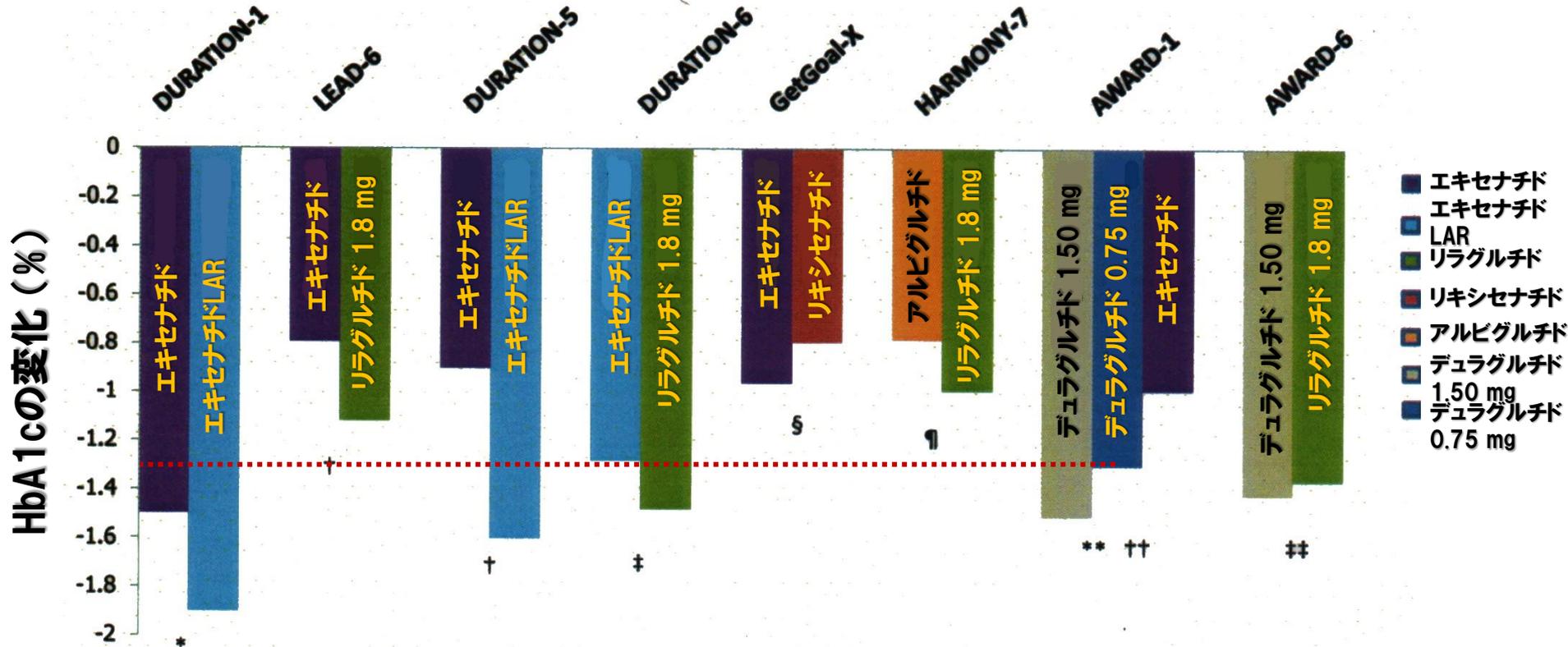
デュラグルチド(トルリシティ アテオス)



オゼンピック



# 1対1臨床研究におけるGLP-1受容体作動薬によるHbA1c値の変化

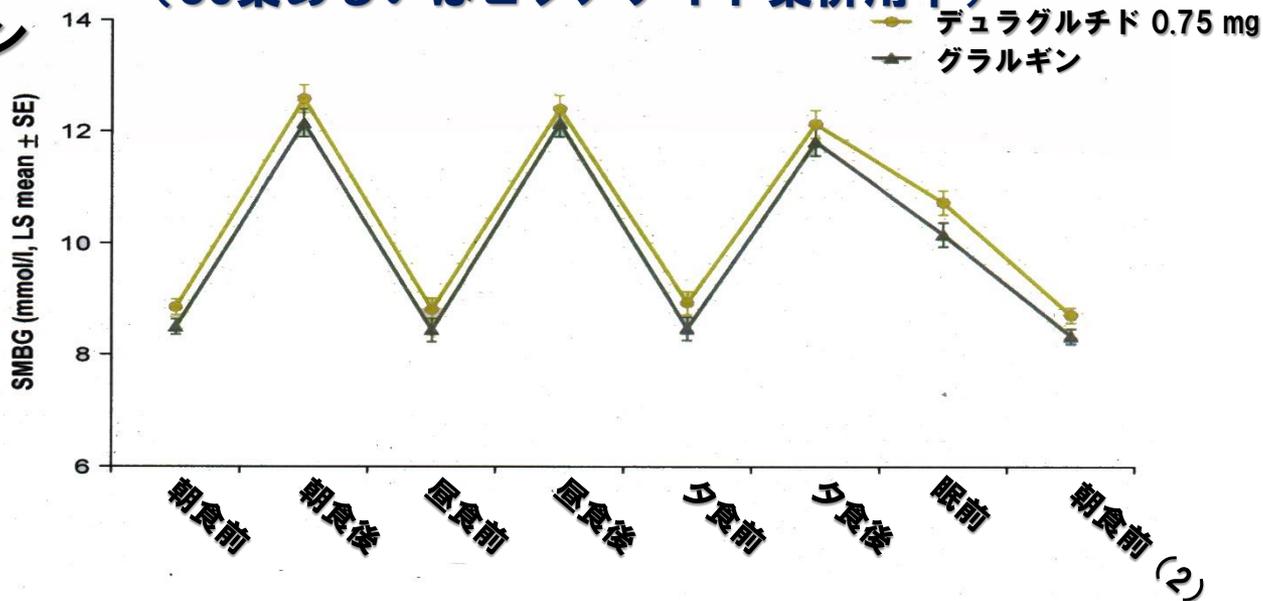


Trujillo JM et al.: Ther Adv Endocrinol Metab 6 (1), 19-28, 2015 より

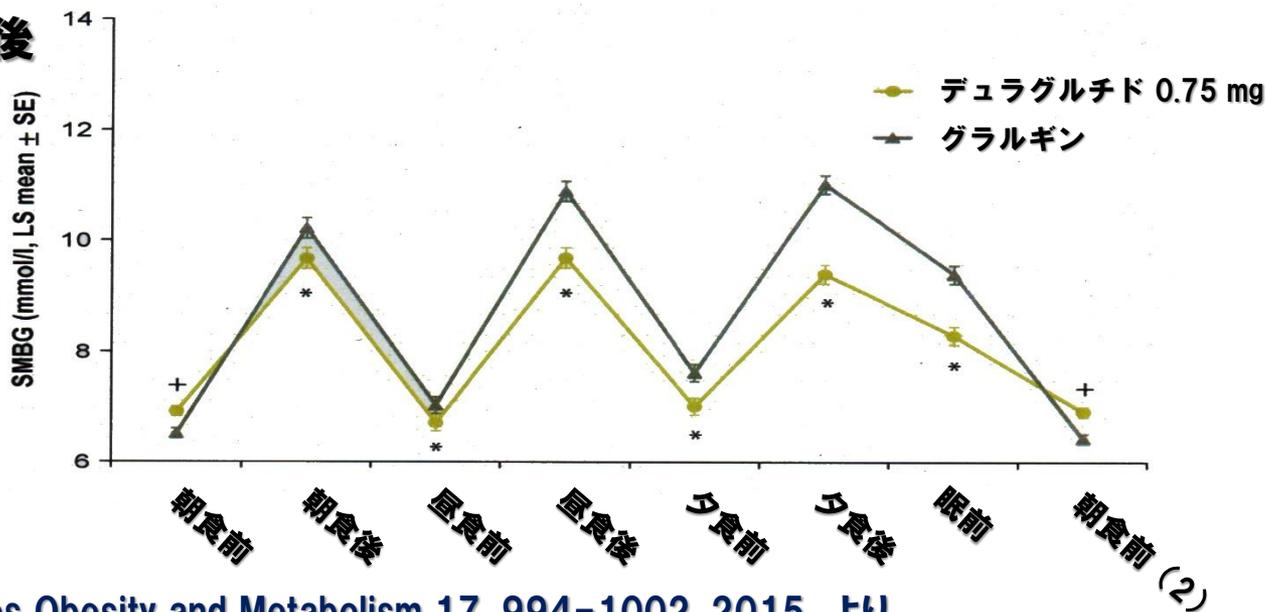
# デュラグルチドとグラルギンでの血糖降下作用の比較

(SU薬あるいはビグアナイド薬併用下)

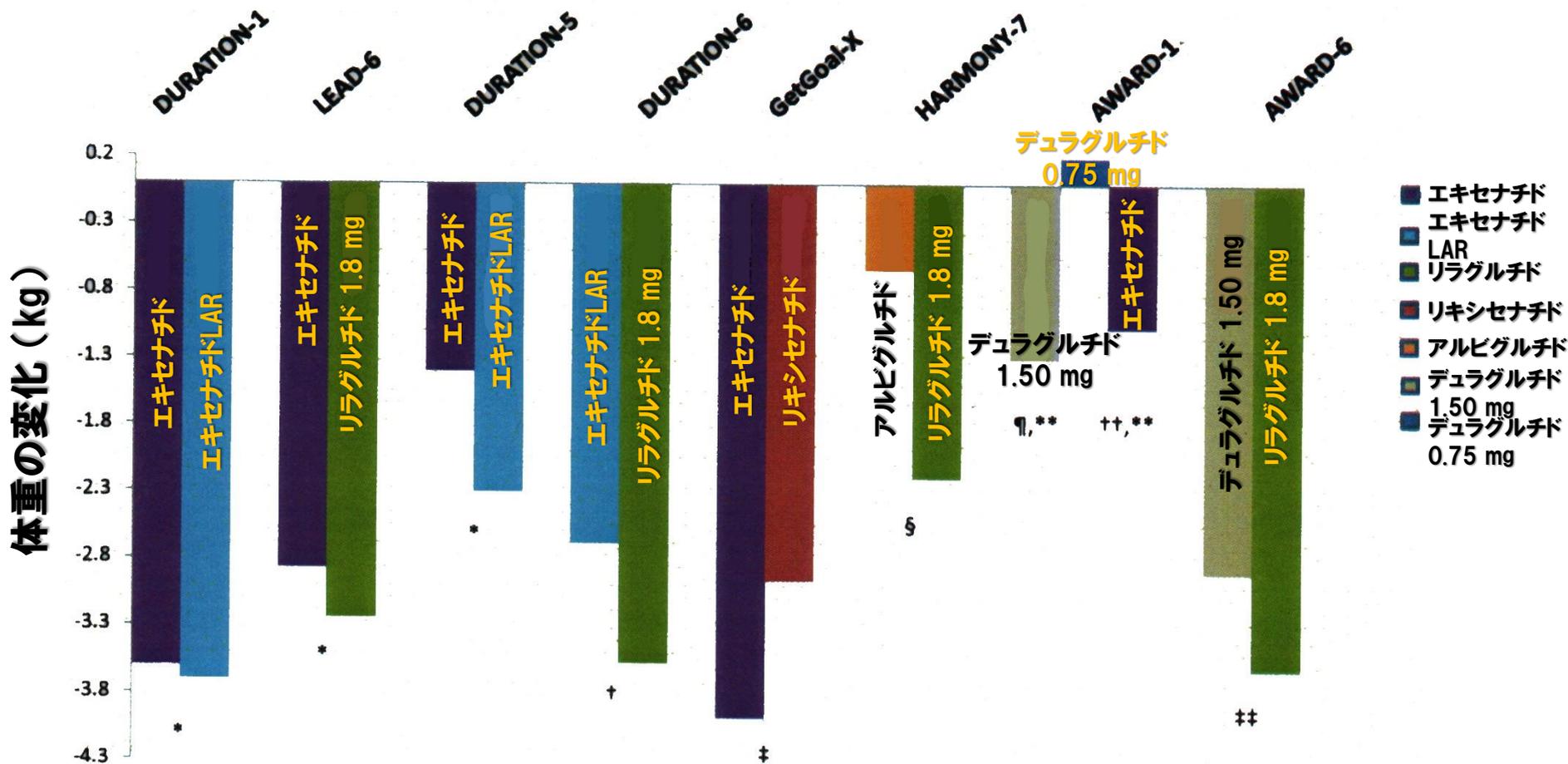
ベースライン



26週後

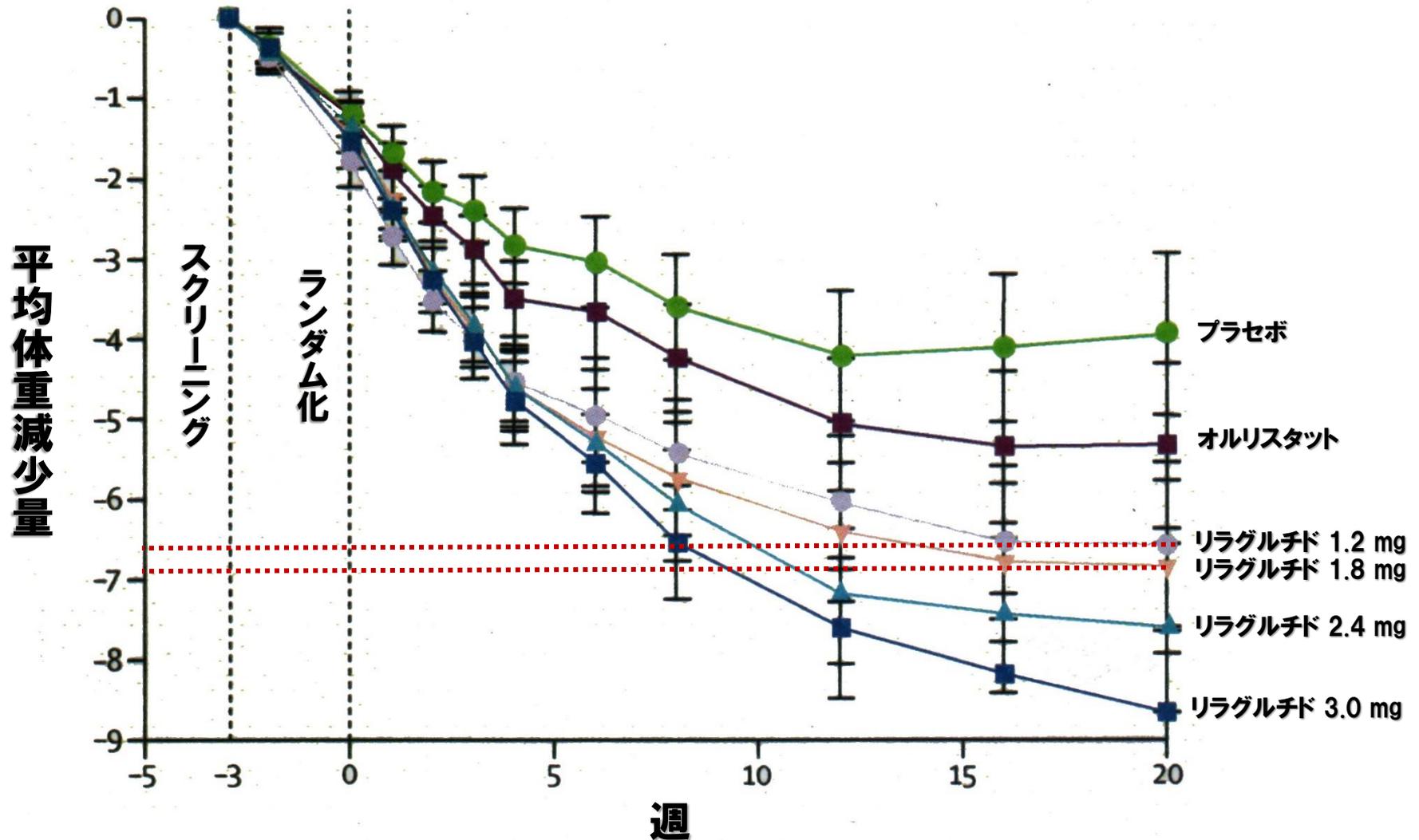


# 1対1臨床研究におけるGLP-1受容体作動薬による体重の変化



Trujillo JM et al.: Ther Adv Endocrinol Metab 6 (1), 19-28, 2015 より

# リラグルチドによる体重減少効果



# 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)

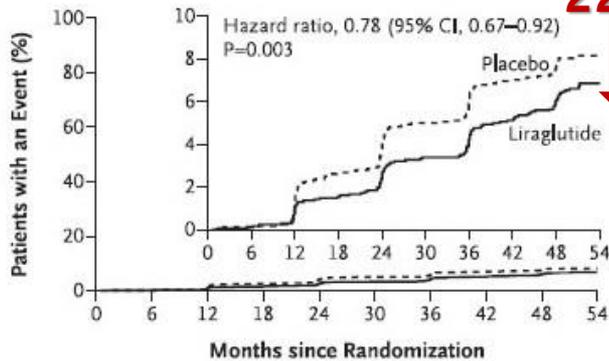
## 主要並びに副次アウトカム

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

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

# 2型糖尿病患者における リラグルチド(1.2 mg, 1.8 mg)とその腎アウトカム

## <複合腎アウトカム> -22%

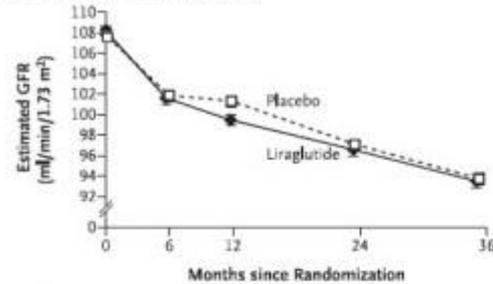


No. at Risk

Placebo	4672	4643	4540	4428	4316	4196	4094	3990	1613	433
Liraglutide	4668	4635	4561	4492	4400	4304	4210	4114	1632	454

## <ベースラインでのeGFR別のeGFR変化>

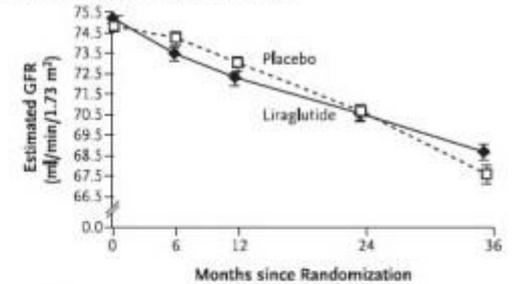
A Estimated GFR >90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>



No. at Risk

Placebo	1616	1542	1514	1415	1332
Liraglutide	1589	1509	1500	1428	1364

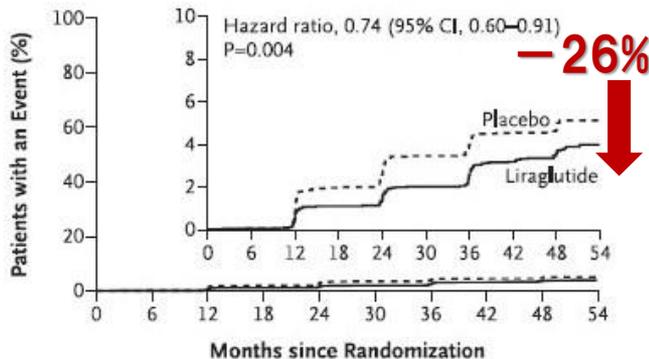
B Estimated GFR 60-90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>



No. at Risk

Placebo	1947	1856	1817	1696	1574
Liraglutide	1907	1825	1795	1689	1607

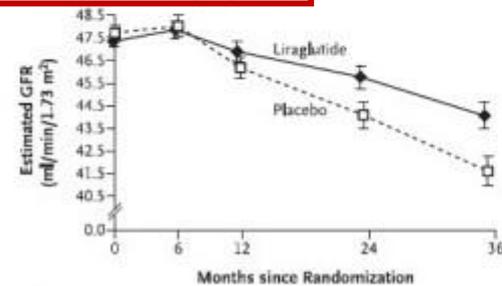
## <持続的顕性アルブミン尿の新規発症> -26%



No. at Risk

Placebo	4672	4646	4551	4455	4359	4252	4162	4073	1642	442
Liraglutide	4668	4638	4570	4508	4437	4353	4268	4182	1662	461

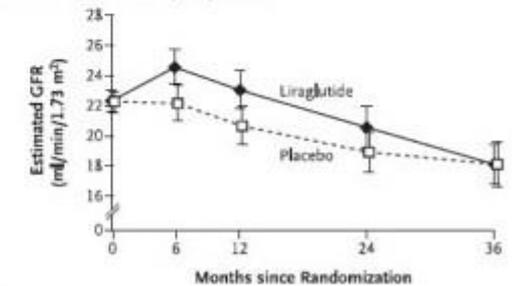
C Estimated GFR 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>



No. at Risk

Placebo	919	865	821	725	663
Liraglutide	986	912	896	826	754

D Estimated GFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>



No. at Risk

Placebo	104	93	85	75	64
Liraglutide	115	103	97	88	81

# 2型糖尿病の血糖降下療法 (ADA/EASD コンセンサスレポート)

第1ステップ：メトホルミン及び包括的生活改善



HbA1cが目標値に達しない場合

心血管疾患/CKD

あり

なし

心血管疾患優勢

心不全/CKD優勢

低血糖の最小化が重要な場合

体重増加の最小化・減量が重要な場合

医療費が重大な課題の場合

GLP-1  
アナログ<sup>①</sup>

SGLT2  
阻害薬<sup>②</sup>

SGLT2  
阻害薬<sup>③</sup>  
(GLP-1アナログ)<sup>①</sup>

DPP-4  
阻害薬

GLP-1  
アナログ

SGLT2  
阻害薬

チアゾリジン薬

GLP-1  
アナログ<sup>④</sup>

SGLT2  
阻害薬

SU薬

チアゾリジン薬

(註) エビデンスに基づいた薬剤優先度

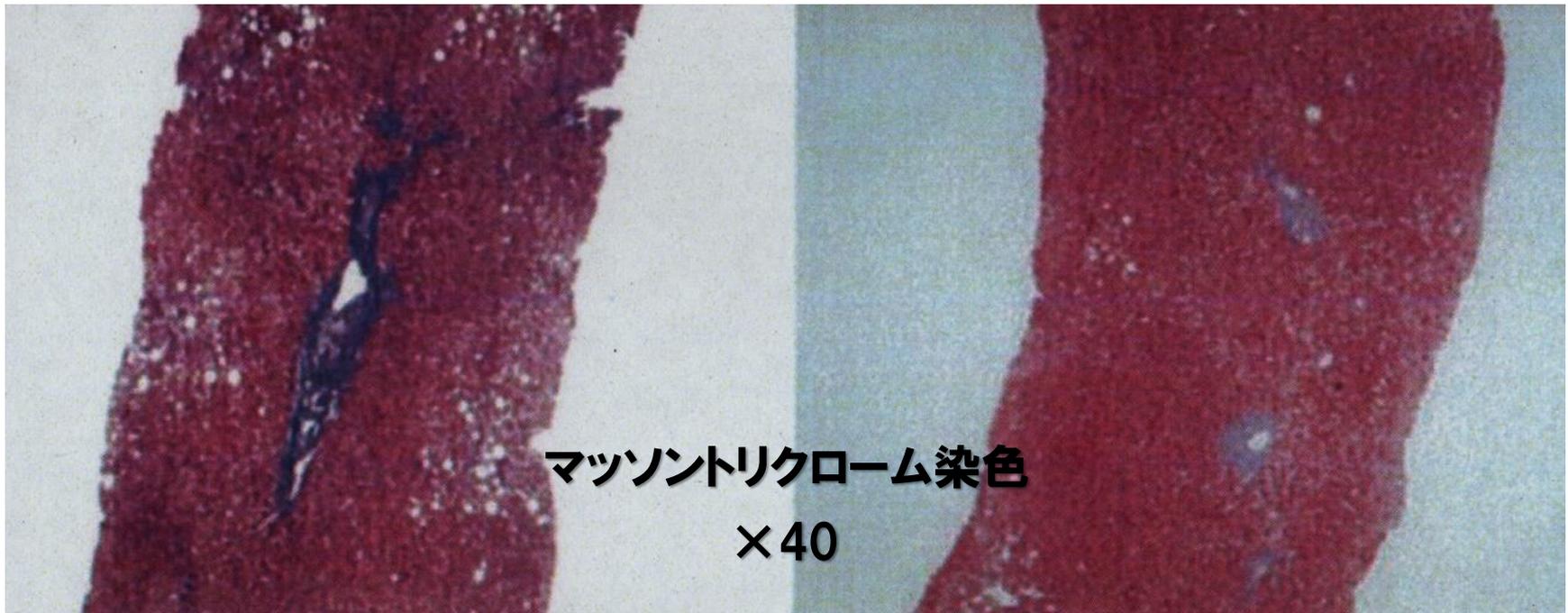
- ① リラグルチド > セマグルチド > エキセナチド(ウィークリータイプ)
- ② エンバグリフロジン > カナグリフロジン
- ③ エンバグリフロジン = カナグリフロジン
- ④ セマグルチド > リラグルチド > デュラグルチド > エキセナチド > リキシセナチド

能登 洋、「第12回米国糖尿病学会の2019年版診療ガイドライン速報」  
m3.Peer review スペシャリストの視点(m3.com) 図 より

# 非アルコール性脂肪肝炎合併2型糖尿病患者での デュラグルチド投与前後の肝生検組織所見の変化

治療前

治療後



線維化の段階	1 → 0,	ブルーニング	2 → 0
脂肪変性	2 → 1,	炎症	2 → 1

# インスリン治療に対するバリアを GLP-1受容体作動薬は払拭できるか？

## ・ 導入に関わる人的資源の欠如

- ⇒
- ・ 連携診療（専門医で導入して非専門医がフォロー）
  - ・ 簡便な注射キットの使用



● 最初に、アテオスがロックされていることを確認します。ロックされているときは、緑色の目印がロックの位置にあります。



● 灰色のキャップを取り外します。



● 透明な底面を皮膚にしっかりとあてたまま、緑色の目印がロック解除の位置に合わせて、ロックを解除します。



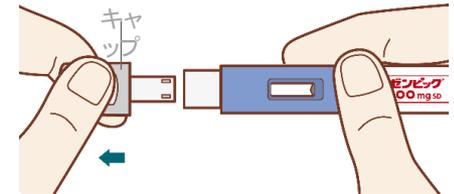
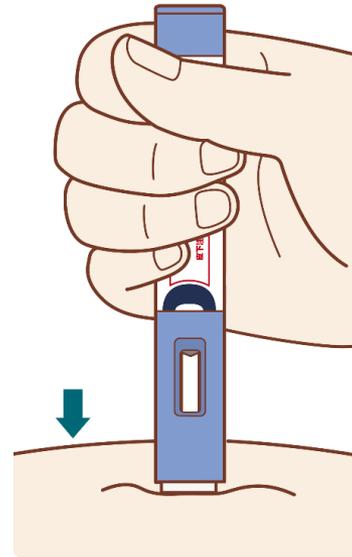
- ① 皮膚に対してアテオスを垂直にすると、しっかりあてることができます。
- ② ペンの中央部を強くつままないでください。針が折れなくなるおそれがあります。



- アテオスを皮膚にしっかりあてたまま、緑色の注入ボタンを押し切ります。
- 1度目のカチッという音がして、薬液の注入が始まります。
- そのまま待つと、2度目のカチッという音がします。これが薬液の注入が終わった合図です。



● アテオスを皮膚から離します。これで終了です。



# インスリン治療に対するバリアを GLP-1受容体作動薬は払拭できるか？

- **アドヒアランスの不確実さ**

- ⇒ • **食事と無関係に注射のタイミングを選べる**  
(長時間作用型・週1回の注射薬もある)
- **用量調整が不要である**

- **低血糖リスクと現実的対処**

- ⇒ • **低血糖が低率である**

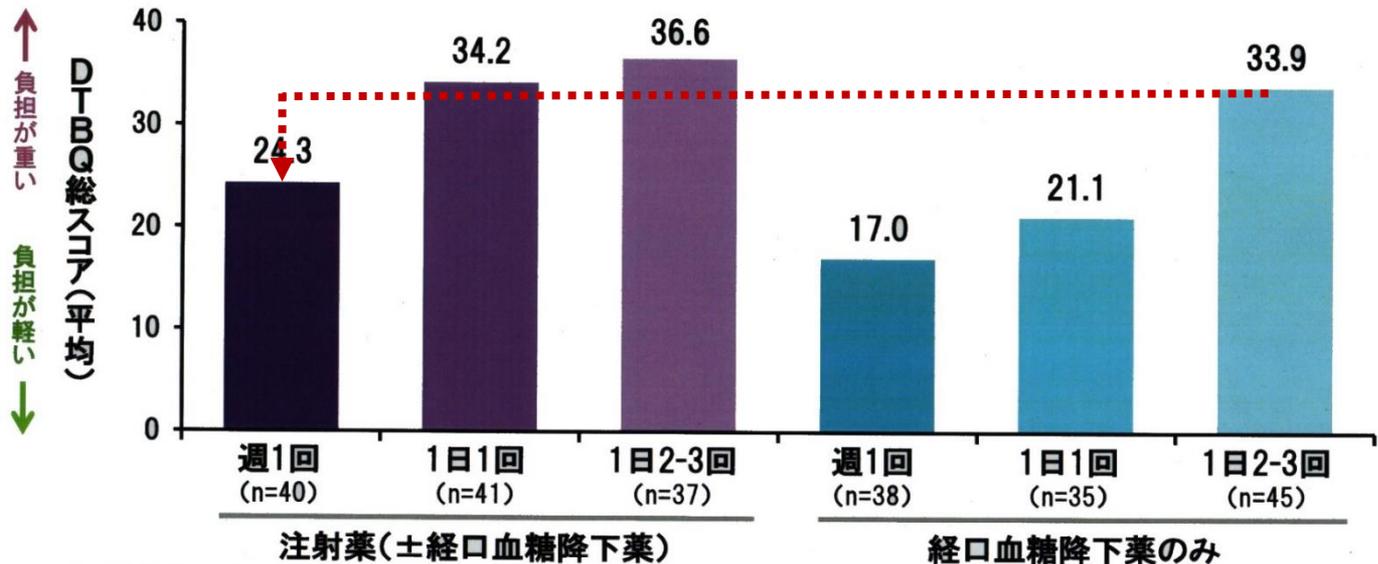
- **体重増加と現実的対処**

- ⇒ • **体重減少効果がある**  
(食欲抑制効果を持つ注射薬もある)

# インスリン治療に対するバリアを GLP-1受容体作動薬は払拭できるか？

## ・患者のQOLへの影響

GLP-1受容体作動薬週1回投与のDTBQスコアは  
経口血糖降下薬1日2~3回投与より有意に低い



	注射薬(±経口血糖降下薬)			経口血糖降下薬のみ		
注射薬・週1回	Ref.	p=0.009**	p=0.003**	p=0.019 *	p=0.325	p=0.005**
注射薬・1日1回	—	Ref.	p=0.581	p<0.001***	p<0.001***	p=0.924
注射薬・1日2-3回	—	—	Ref.	p<0.001***	p<0.001***	p=0.488
経口薬・週1回	—	—	—	Ref.	p=0.159	p<0.001***
経口薬・1日1回	—	—	—	—	Ref.	p<0.001***

t検定 \*:p<0.05 \*\*:p<0.01 \*\*\*:p<0.001

対象: 外来でGLP-1受容体作動薬(週1回または1日1回)またはインスリン(1日1~3回)±経口血糖降下薬、もしくは経口血糖降下薬のみ(週1回または1日1~3回)による治療を12週間以上受けている2型糖尿病患者 240例

方法: DTBQの記入を信頼性評価対象例(236例)は1回、再現性評価対象例(47例)は2回実施

# インスリン治療に対するバリアを GLP-1受容体作動薬は払拭できるか？

- 患者の反発
- 一生打ち続けなければならない患者の懸念

## GLP-1受容体作動薬を勧める場合の説明ポイント

- 「**インスリンではありません！**」
- 「この注射だけで低血糖を起こすことはほとんどありません」
- 「食欲が少し落ちるので体重が減る人が多く少なくとも増えることは稀です」
- 「心臓、腎臓、肝臓や脳等の各種臓器を保護する働きがあると  
言われています」
- 「腹部膨満、胃部不快感、嘔気、便秘や下痢などの症状が出る  
ことがあります慣れることが多いです」
- 「(週1回の注射もあるので、) **試しに打ってみませんか？**」

# インスリン治療に対するバリアを GLP-1受容体作動薬は払拭できるか？

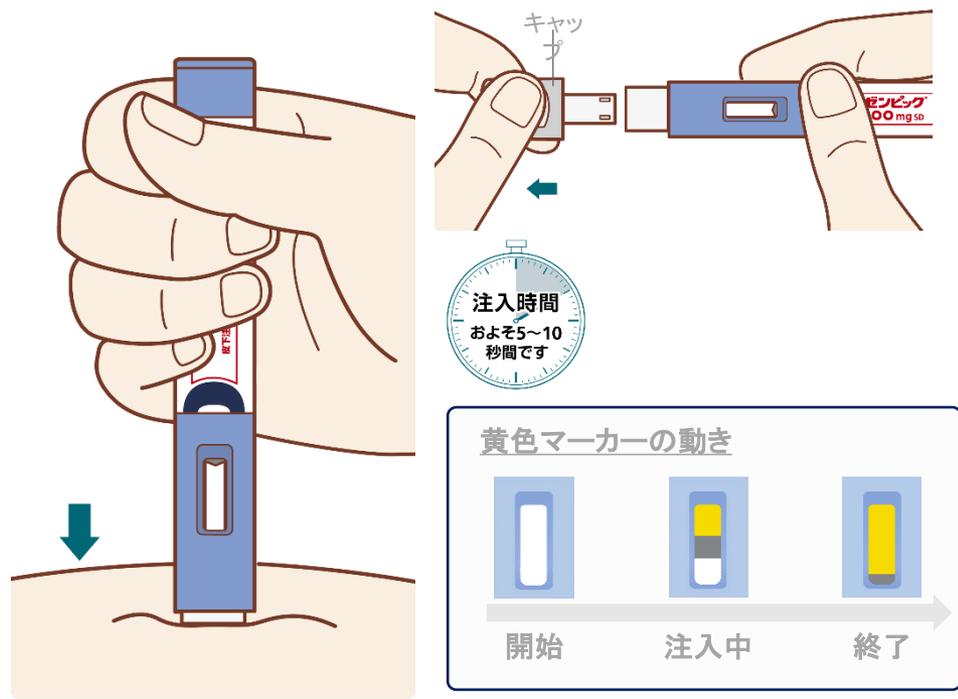
## ・患者の針恐怖

⇒ 針が内蔵されており外から見えない注射もある

### トルリシティ アテオス



### オゼンピック



# インスリン治療に対するバリアを GLP-1受容体作動薬は払拭できるか？

## ・費用負担の増加

BOT

内訳	金額(10割)	金額(3割)
外来診療料	730	
在宅自己注射指導管理料(月28回以上)	7,500	
自己血糖測定加算(月60回以上)	8,300	
処方箋料	680	
検査(採血・尿など)	5,790	
調剤基本料	410	
服薬情報提供料2	200	
内服薬調剤料	780	
注射薬調剤料	260	
薬剤服用歴管理指導料1	410	
ジャヌビア 50mg 1錠 30日分	3,800	
トレスリーバ注フレックスタッチ300単位 2本	5,000	
ナノバスニードルII(34G 4mm)2箱	2,520	
<b>合計</b>	<b>36,380</b>	<b>10,914</b>

**週1回GLP-1受容体作動薬  
(血糖自己測定加算無し)**

内訳	金額(10割)	金額(3割)
外来診療料	730	
在宅自己注射指導管理料(月27回以下)	6,500	
処方箋料	680	
検査(採血・尿など)	5,790	
調剤基本料	410	
服薬情報提供料2	200	
内服薬調剤料	780	
注射薬調剤料	260	
薬剤服用歴管理指導料1	410	
メトグルコ 500mg 3錠 30日分	1,323	
トルリシティ・アテオス 4本	13,676	
<b>合計</b>	<b>30,759</b>	<b>9,228</b>

OHA

内訳	金額(10割)	金額(3割)
外来診療料	730	
処方箋料	680	
検査(採血・尿など)	5,790	
調剤基本料	410	
服薬情報提供料2	200	
内服薬調剤料	780	
薬剤服用歴管理指導料1	410	
テネリア 20mg 1錠 30日分	4,431	
ジャディアンス 10mg 1錠 30日分	5,805	
シュアポスト 0.5mg 2錠 30日分	3,636	
セイブル 50mg 2錠 30日分	2,124	
メトグルコ 500mg 3錠 30日分	1,323	
<b>合計</b>	<b>26,319</b>	<b>7,895</b>

# 症例から見える GLP-1受容体作動薬の使用が適した患者

- **頻回あるいは毎日のインスリン注射が困難**  
**（多忙、支援者がいる肢体不自由、認知機能低下**  
**あるいは精神遅滞者 ⇒ 週1回注）**
- **インスリン治療でコントロール不十分**  
**（血糖変動幅が大きい患者、体重が増加する患者）**
- **NASH/NAFLDやDKDを合併し、臓器保護を期待する**
- **食欲抑制が困難な肥満患者**

# その他に考えられる GLP-1受容体作動薬の使用が適した患者

- 経口血糖降下薬の多剤併用(基本的には3種以上)でも血糖コントロールが不十分
- 経口血糖降下薬の減量を望んでいる
- インスリン量の節約や中止(患者負担軽減)を考慮する
- SGLT2阻害薬での排尿頻度増加が業務上支障をきたす
- 低血糖が問題となる  
(高齢者、自律神経障害を有する患者、  
危険作業従事者、重症低血糖を頻発する患者)

GLP-1受容体作動薬が注射製剤であることは、患者と医療者の前に障壁として存在する。また、その効果には個人差もあり、薬価も高額である。一方、低血糖頻度が低く、食欲抑制・体重減少作用や臓器保護作用を有する点は、2型糖尿病治療において極めて有意義であり、既に多くのエビデンスが集積されつつある。

適応や副作用に留意しつつ、非専門医により、あるいは連携診療によって積極的に活用されることで、より多くの2型糖尿病患者がGLP-1受容体作動薬の恩恵を享受できるようになることを期待したい。