

# 大阪市立総合医療センター WEBセミナー

## 「何から処方すべきか、 糖尿病薬のトリセツ」



大阪市立総合医療センター  
糖尿病内分泌センター  
糖尿病内科  
細井雅之



DM network in Osaka North East

2021年11月18日

じゃあ、これらはいっつ使えばいいのか？

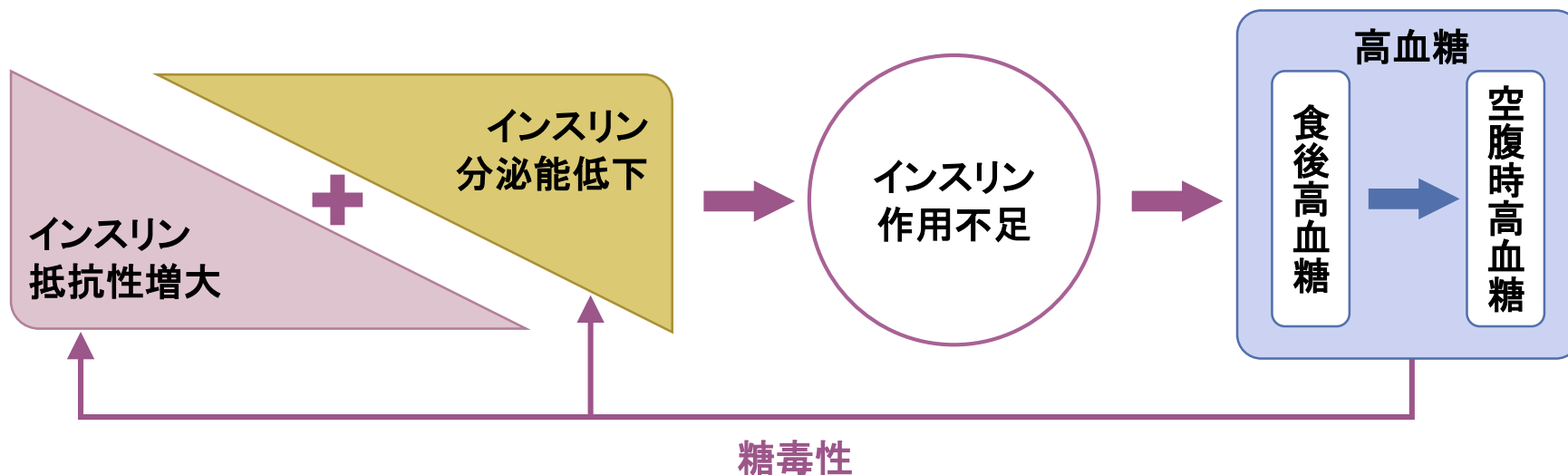
---

トルリシティ  
リベルサス  
オゼンピック  
ツイミーグ  
ソリクア  
ゾルトファイ  
フィアスプ  
ルムジェブ

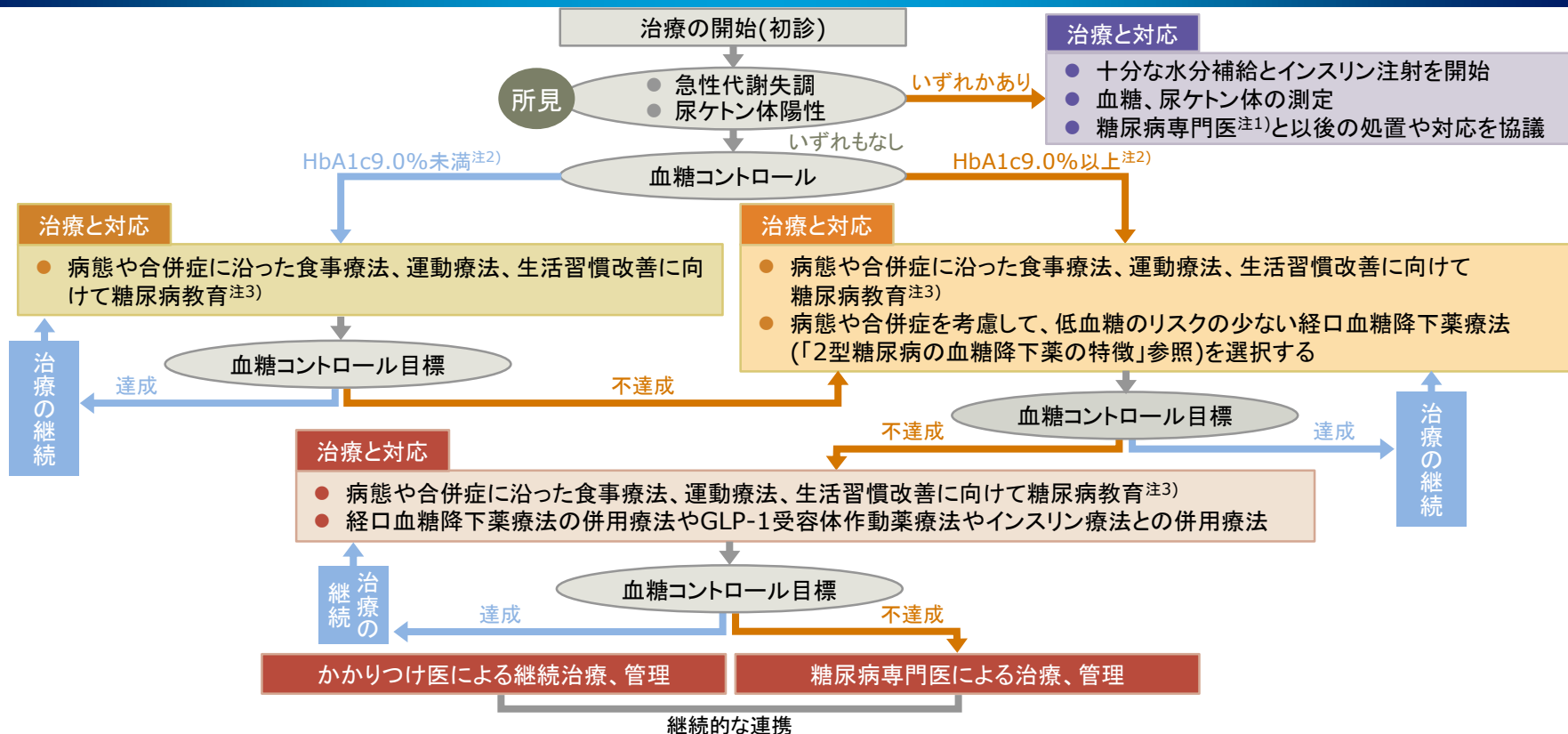


## 糖尿病治療ガイド 2020-2021

# 2型糖尿病の病態



# インスリン非依存状態の治療



注1) 糖尿病専門医および認定教育施設は日本糖尿病学会ホームページ([www.jds.or.jp](http://www.jds.or.jp))上で都道府県別で検索できる。地域ごとの情報については地域医師会や糖尿病専門外来をもつ病院などに問い合わせるとよい。

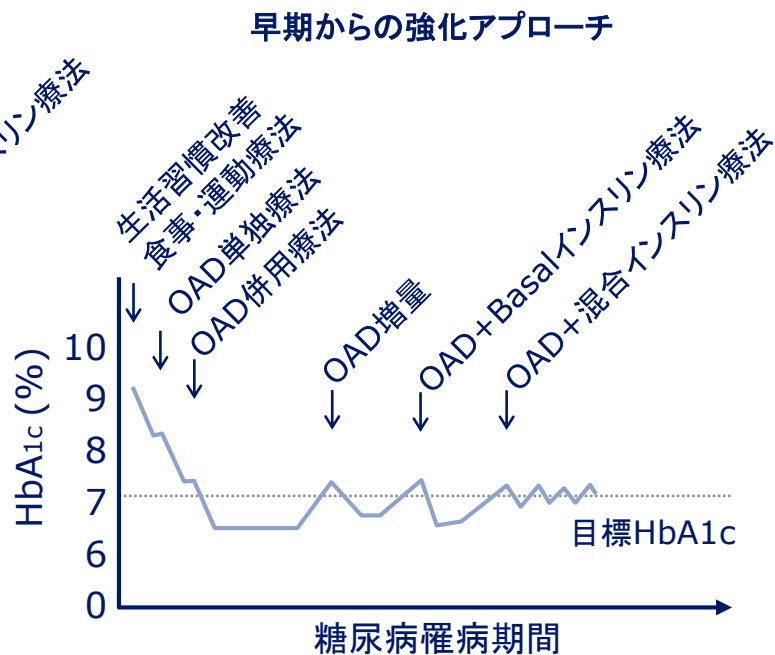
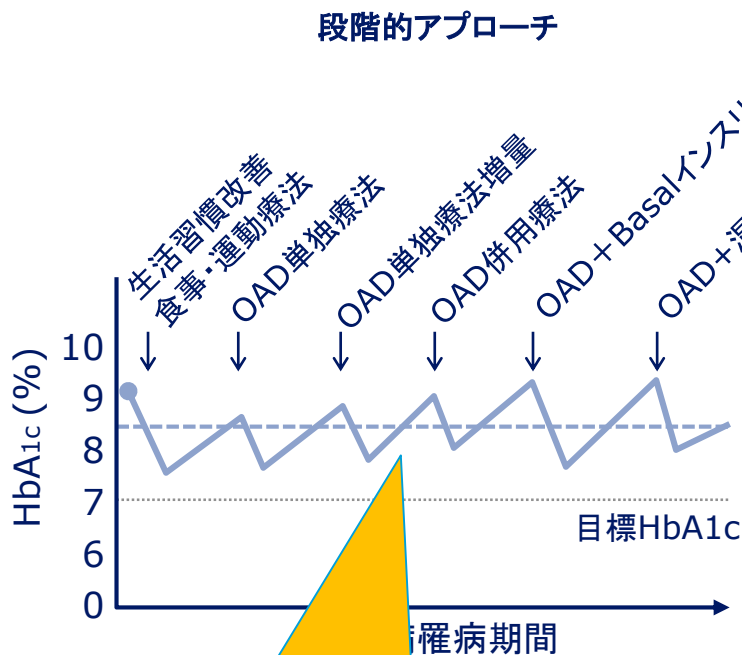
注2) 参考指標であり、個別の患者背景を考慮して判断する。

注3) 施設・地域の医療状況や、社会的リソース・サポート体制などの患者背景を考慮し、糖尿病専門医への紹介を考慮する。また、糖尿病専門施設での糖尿病教育入院なども考慮する。

その他、以下の場合、糖尿病専門医へ紹介を考慮する。

- ① 口渇・多尿・体重減少などの症状がある場合
- ② 低血糖を頻回に繰り返し糖尿病治療の見直しが必要な場合
- ③ 糖尿病急性増悪やステロイド使用や痔疾患や感染症に伴い血糖値の急激な悪化を認めた場合
- ④ 周術期あるいは手術に備えて厳格な血糖コントロールを必要とする場合
- ⑤ 糖尿病の患者教育が改めて必要になった場合
- ⑥ 内因性インスリン分泌が高度に枯渇している可能性がある場合

# 2型糖尿病治療では、定期的な治療の再評価と早期からの治療強化が重要である



クリニカルイ  
ナーシアに  
なってしまふ

治療早期での厳格な血糖コントロールは、  
糖尿病合併症の原因となる高血糖を最小限に抑える

OAD: 経口糖尿病薬

# 2型糖尿病における血糖降下薬： 全体的アプローチ

治療の第一選択はメトホルミン投与・生活習慣改善(体重管理と身体活動を含む)



ASCVD、CKD、心不全の既往又は高リスク状態にある†

いいえ

HbA1cのベースライン及び目標値、メトホルミンの有無にかかわらず、次の治療を検討する

HbA1c目標値が達成できない場合、次の治療を検討する

**+ASCVD/高リスク**

- ASCVDの既往あり
- ASCVD高リスク: 55歳以上で左室肥大又は冠動脈、頸動脈、下肢動脈に50%以上の狭窄あり

又は

心血管疾患に対するベネフィットが証明されたGLP-1受容体作動薬<sup>1</sup>

又は

心血管疾患に対するベネフィットが証明されたSGLT2阻害薬<sup>1</sup>

**HbA1c目標値が達成できない場合**

治療強化が必要な場合、又は、GLP-1受容体作動薬及び/又はSGLT2阻害薬に忍容性がない場合、心血管に対するベネフィット及び/又は安全性が証明された薬剤を選択する:

- GLP-1受容体作動薬を投与している場合、心血管疾患に対するベネフィット及びそのリスクが証明されたSGLT2阻害薬<sup>1</sup>
- チアゾリジン薬<sup>2</sup>
- GLP-1受容体作動薬を投与していない場合、DPP-4阻害薬
- Basalインスリン製剤<sup>3</sup>
- SU薬<sup>4</sup>

**+心不全**

特にHFrEF (LVEFが45%未満)

ベネフィットが証明されたSGLT2阻害薬<sup>5,6,7</sup>

**+CKD**

糖尿病性腎臓病及びアルブミン尿<sup>8</sup>

いいえ

**望まれる治療**

CKD進行を抑制することが証明されているSGLT2阻害薬<sup>5,6,7</sup>

又は

CVOTにてCKD進行を抑制することが証明されているSGLT2阻害薬<sup>5,6,8</sup>

又は

SGLT2阻害薬に忍容性がないか禁忌の場合、心血管疾患に対するベネフィットが証明されたGLP-1受容体作動薬<sup>1</sup>

**2型糖尿病及びCKD<sup>9</sup>(eGFRが60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)の患者で、CVイベントリスクが高い場合**

又は

心血管疾患に対するベネフィットが証明されたSGLT2阻害薬<sup>7</sup>

又は

心血管疾患に対するベネフィットが証明されたGLP-1受容体作動薬<sup>1</sup>

**低血糖を最小限に抑える必要がある**

DPP-4阻害薬	GLP-1受容体作動薬	SGLT2阻害薬	チアゾリジン薬
HbA1c目標値が達成できない場合	HbA1c目標値が達成できない場合	HbA1c目標値が達成できない場合	HbA1c目標値が達成できない場合
SGLT2阻害薬 又は チアゾリジン薬	SGLT2阻害薬 又は チアゾリジン薬	GLP-1受容体作動薬 又は DPP-4阻害薬 又は チアゾリジン薬	SGLT2阻害薬 又は DPP-4阻害薬 又は GLP-1受容体作動薬
HbA1c目標値が達成できない場合			
上述した以外の薬剤を追加して継続する			
HbA1c目標値が達成できない場合			
SU薬 <sup>4</sup> 又はBasalインスリン製剤の追加を考慮する: ・低血糖リスクが低い、新しい世代のSU薬 ・低血糖リスクが低いBasalインスリン製剤 <sup>9</sup>			

**体重増加を最小限にする又は体重を減少させる必要がある**

体重減少に対して有効なGLP-1受容体作動薬<sup>10</sup>

又は

SGLT2阻害薬

HbA1c目標値が達成できない場合

SGLT2阻害薬

体重減少に対して有効なGLP-1受容体作動薬<sup>10</sup>

HbA1c目標値が達成できない場合

4剤併用療法が必要な場合や、SGLT2阻害薬及び/又はGLP-1受容体作動薬に忍容性がないもしくは禁忌の場合には、体重増加リスクの低い薬剤

**望ましい治療**

GLP-1受容体作動薬を投与していない場合、体重への影響が少ないDPP-4阻害薬

DPP-4阻害薬に忍容性がないもしくは禁忌の場合、すでにGLP-1受容体作動薬を投与している場合には、以下を慎重に追加する:  
・SU薬<sup>4</sup>・チアゾリジン薬<sup>2</sup>・Basalインスリン製剤

**コストを考慮する必要がある<sup>11,12</sup>**

SU薬<sup>4</sup>

チアゾリジン薬<sup>12</sup>

HbA1c目標値が達成できない場合

チアゾリジン薬<sup>12</sup>

SU薬<sup>4</sup>

HbA1c目標値が達成できない場合

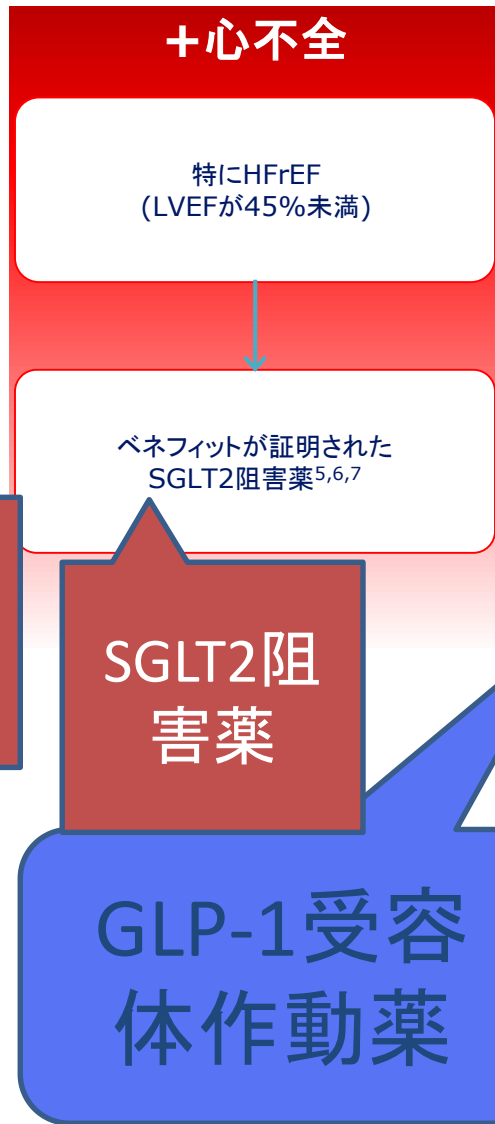
**インスリン療法:** 原価が最も低いBasalインスリン製剤

又は

コストを考慮し他の治療法を検討する

†新たにこれらの臨床所見が確認された場合、投与中の血糖降下薬の種類にかかわらず本項目が該当となる、\*関連する試験に登録されたほとんどの患者は、血糖降下療法としてベースライン時点でメトホルミンを服用していた、※本コンセンサスレポートで参照された適応やその薬剤における試験の用法用量は、本邦で承認された用法用量とは異なる  
ASCVD: アテローム動脈硬化性心血管疾患、CKD: 慢性腎臓病、CVOT: 心血管疾患アウトカム試験、HFrEF: 左室駆出率が低下した心不全、LVEF: 左室駆出率

# ASCVD、CKD、心不全の既往又は高リスク状態にある<sup>†</sup> 2型糖尿病患者における血糖降下薬の選択



GLP-1受容体作動薬

SGLT2阻害薬

GLP-1受容体作動薬

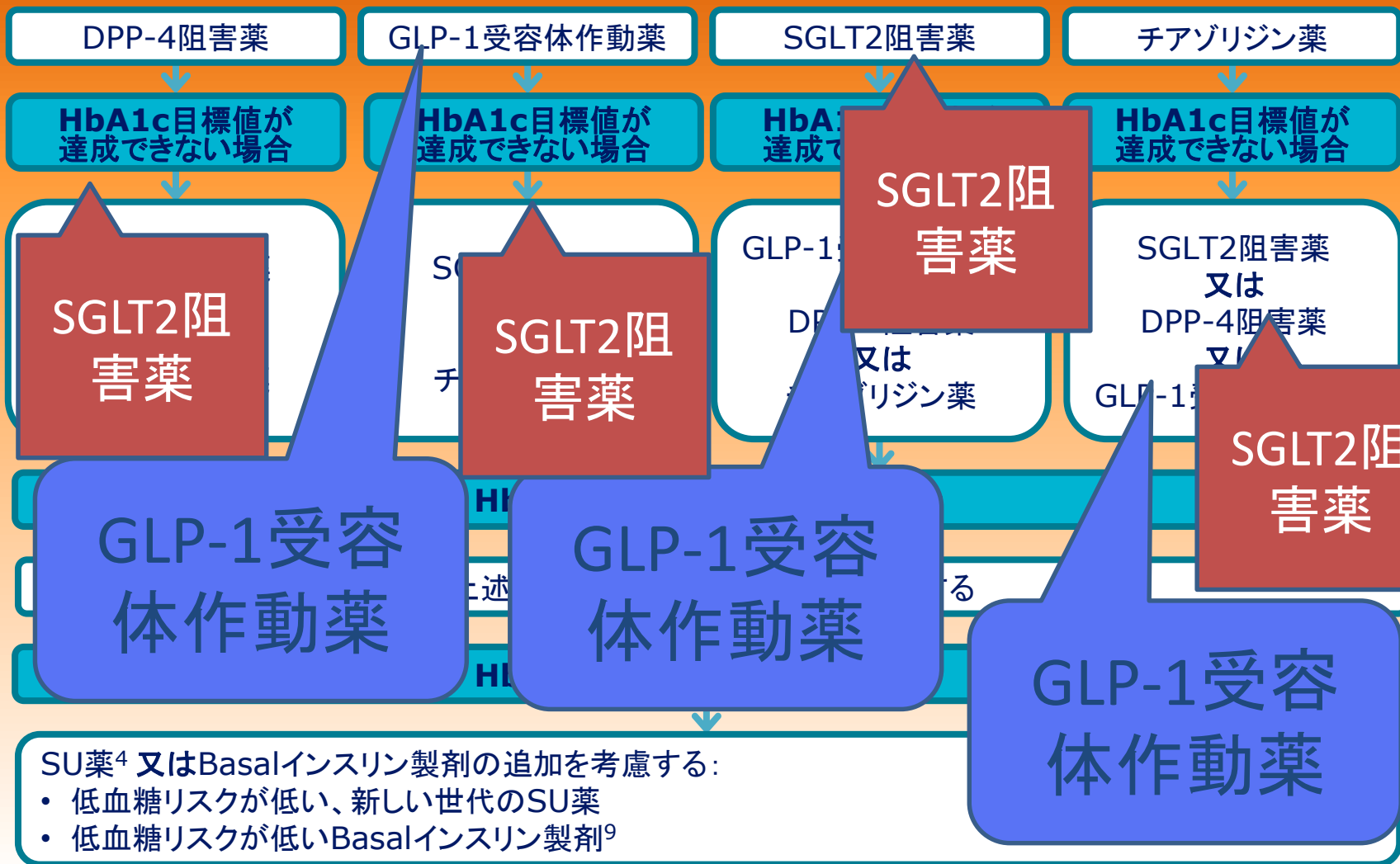
SGLT2阻害薬

図内注釈はスライドN°15参照



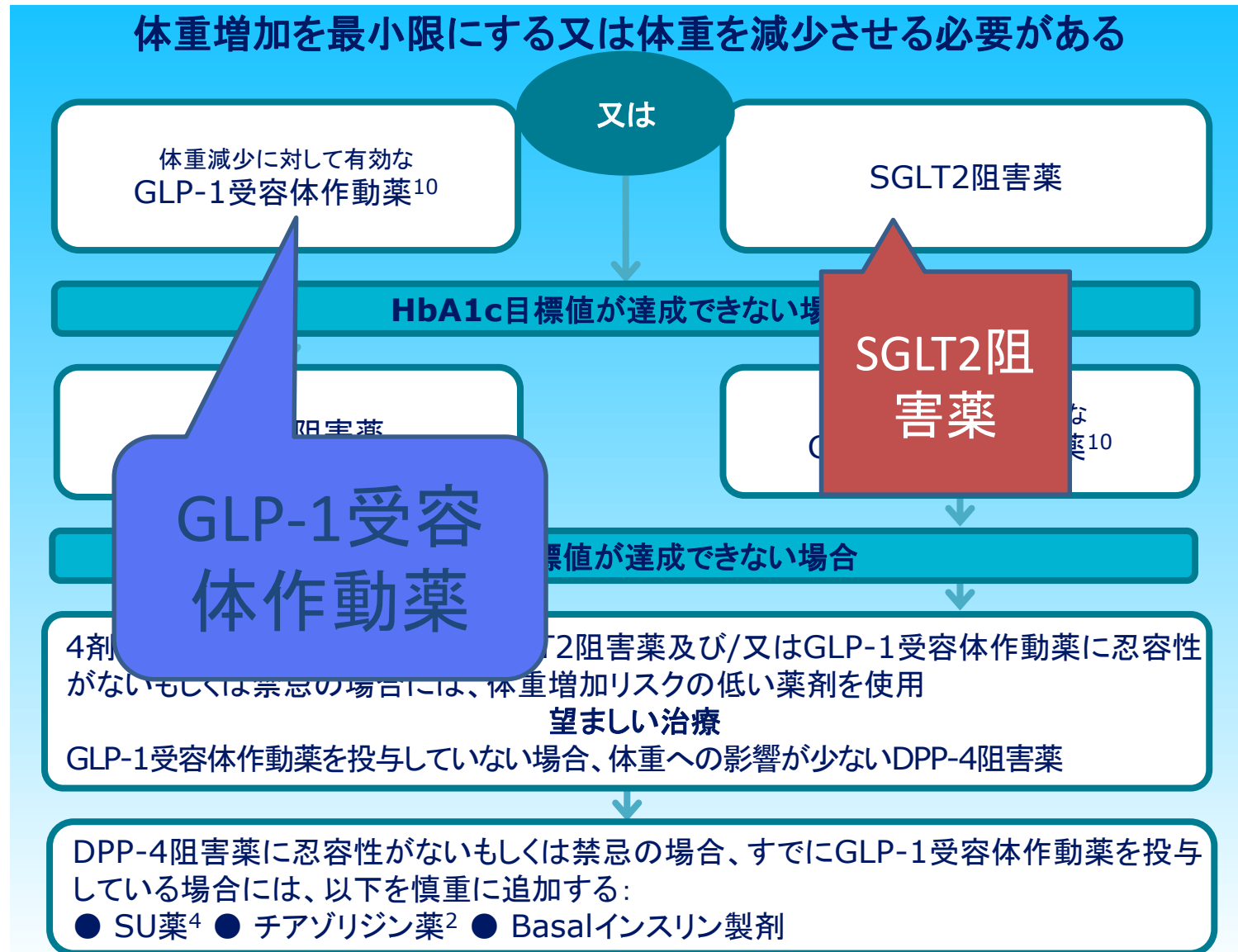
# 低血糖を最小限に抑える必要がある 2型糖尿病患者における血糖降下薬の選択

低血糖を最小限に抑える必要がある

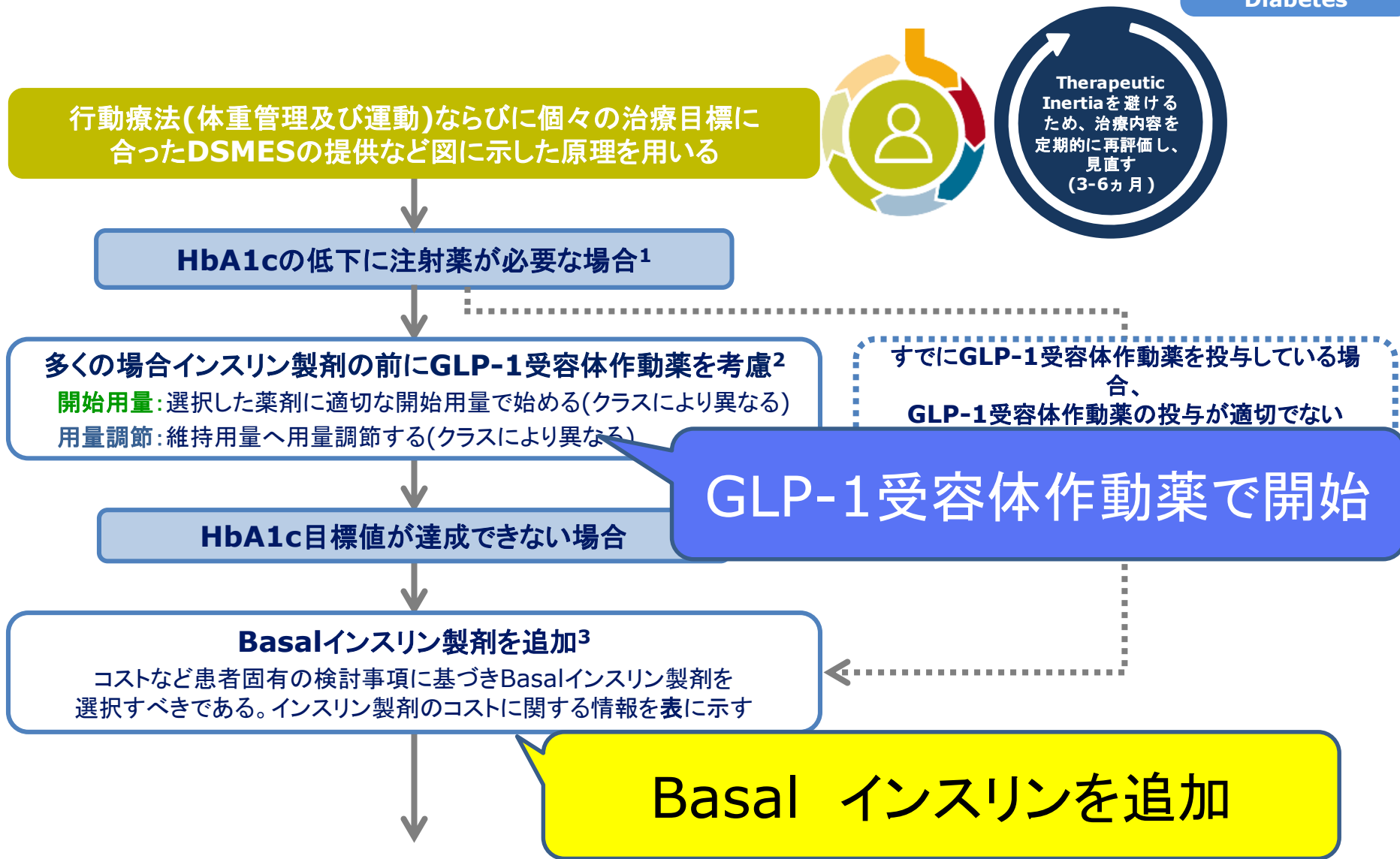


図内注釈はスライドN°15参照

# 体重の増加を最小限にする、又は体重を減少させる必要がある2型糖尿病患者における血糖降下薬の選択



# 注射療法の強化



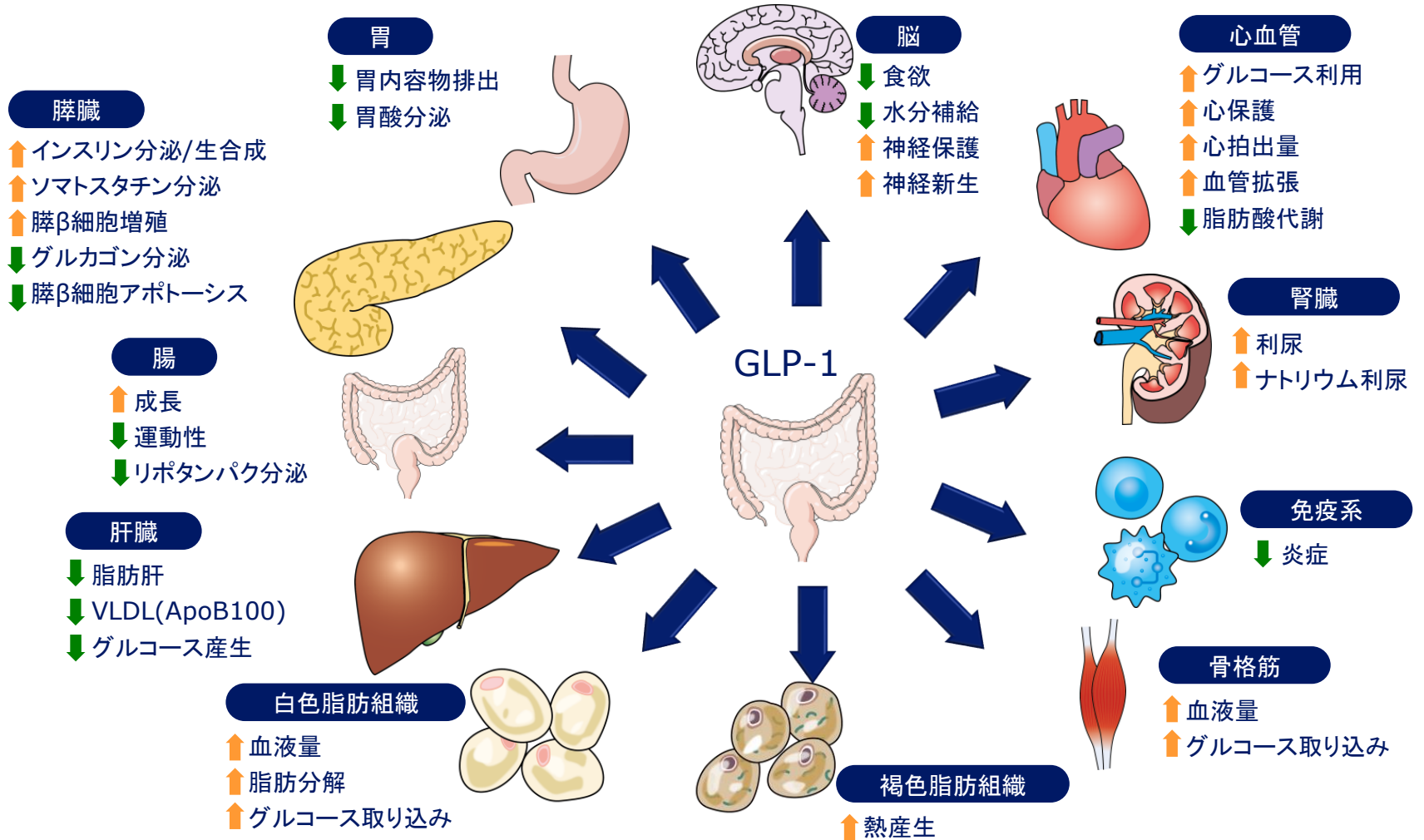
DSMES : diabetes self-management education and support 0.610.61

じゃあ、これらはいつ使えばいいのか？

---

トルリシティ  
オゼンピック

# GLP-1の多彩な生理作用(間接的作用を含む)



# CVOT cardiovascular outcome trials メタ解析 ; GLP-1 RA

## Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials



*Naveed Sattar\*, Matthew M Y Lee\*, Søren L Kristensen\*, Kelley R H Branch, Stefano Del Prato, Nardev S Khurmi, Carolyn S P Lam, Renato D Lopes, John J V McMurray, Richard E Pratley, Julio Rosenstock, Hertzell C Gerstein*

Lancet Diabetes Endocrinol 2021 Published Online August 20, 2021  
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)

合計60,080名 8試験

	ELIXA (n=6068)	LEADER (n=9340)	SUSTAIN-6 (n=3297)	EXSCEL (n=14752)	Harmony Outcomes (n=9463)	REWIND (n=9901)	PIONEER 6 (n=3183)	AMPLITUDE-O (n=4076)
Drug	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Exenatide	Albiglutide	Dulaglutide	Semaglutide	Efglentinide
Structural basis	Exendin-4	Human GLP-1	Human GLP-1	Exendin-4	Human GLP-1	Human GLP-1	Human GLP-1	Exendin-4
Administration route	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Oral	Subcutaneous
Dose	10 µg/day or 20 µg/day	3 mg/day	0.5 mg/week or 1 mg/week	2 mg/week	30 mg/week 50 mg/week	1.5 mg/week	14 mg/d	4 mg/week or 6 mg/week
Age, years	60 (10)	61 (7)	65 (7)	62 (9)	64 (7)	66 (7)	66 (7)	65 (8)
Sex								
Female			1295 (39%)	5603 (38%)	7000 (74%)	4589 (46%)	1007 (32%)	144 (33%)
Male			2002 (61%)	9149 (62%)	2463 (26%)	5312 (54%)	2176 (68%)	360 (67%)
BMI, kg/m <sup>2</sup>			32.8 (6.2)	32.7 (6.4)	32.7 (5.9)	32.3 (5.7)	32.3 (6.5)	32.7 (6.2)
White ethnicity	4576 (75%)	7238 (77%)				7498 (76%)	2300 (72%)	360 (67%)
Diabetes duration, years	9.2 (8.2)	12.8 (8.0)				10.8 (8.7)	11.0 (8.7)	10.8 (8.7)
HbA <sub>1c</sub> , %	7.7 (1.3)	8.7 (1.6)				8.0 (1.5)	8.0 (1.5)	8.0 (1.5)
Established cardiovascular disease	6068 (100%)	7598 (81%)				7498 (76%)	2300 (72%)	360 (67%)
History of heart failure	1358 (22%)	1667 (18%)	777 (24%)	2389 (16%)	1922 (20%)	653 (7%)	300 (14%)	137 (14%)
Systolic blood pressure (mm Hg)	129 (17)	136 (18)	136 (17)	135 (17)	135 (17)	137 (17)	136 (18)	135 (16)
eGFR, mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	78 (21)	80 (NR)	80 (61-92)	77 (61-92)	79 (25)	77 (23)	74 (21)	72 (22)
Glucose-lowering drugs used (%)								
Insulin	2374 (39%)	4169 (45%)	1913 (58%)	6836 (46%)	5597 (59%)	2363 (24%)	1930 (61%)	2560 (63%)
Biguanide	4021 (66%)	7144 (76%)	2414 (73%)	11295 (77%)	6969 (74%)	8037 (81%)	2463 (77%)	2985 (73%)
Sulfonylurea	2004 (33%)	4733 (51%)	1410 (43%)	5401 (37%)	2725 (29%)	4552 (46%)	1027 (32%)	1036 (25%)
Thiazolidinedione	95 (2%)	575 (6%)	76 (2%)	579 (4%)	194 (2%)	168 (2%)	118 (4%)	NR
DPP-4 inhibitor	NR	6 (<1%)	5 (<1%)	2203 (15%)	1437 (15%)	564 (6%)	2 (<1%)	0
SGLT2 inhibitor	NR	NR	5 (<1%)	77 (1%)	575 (6%)	3 (<1%)	305 (10%)	618 (15%)

オゼンピック

トルリシティ

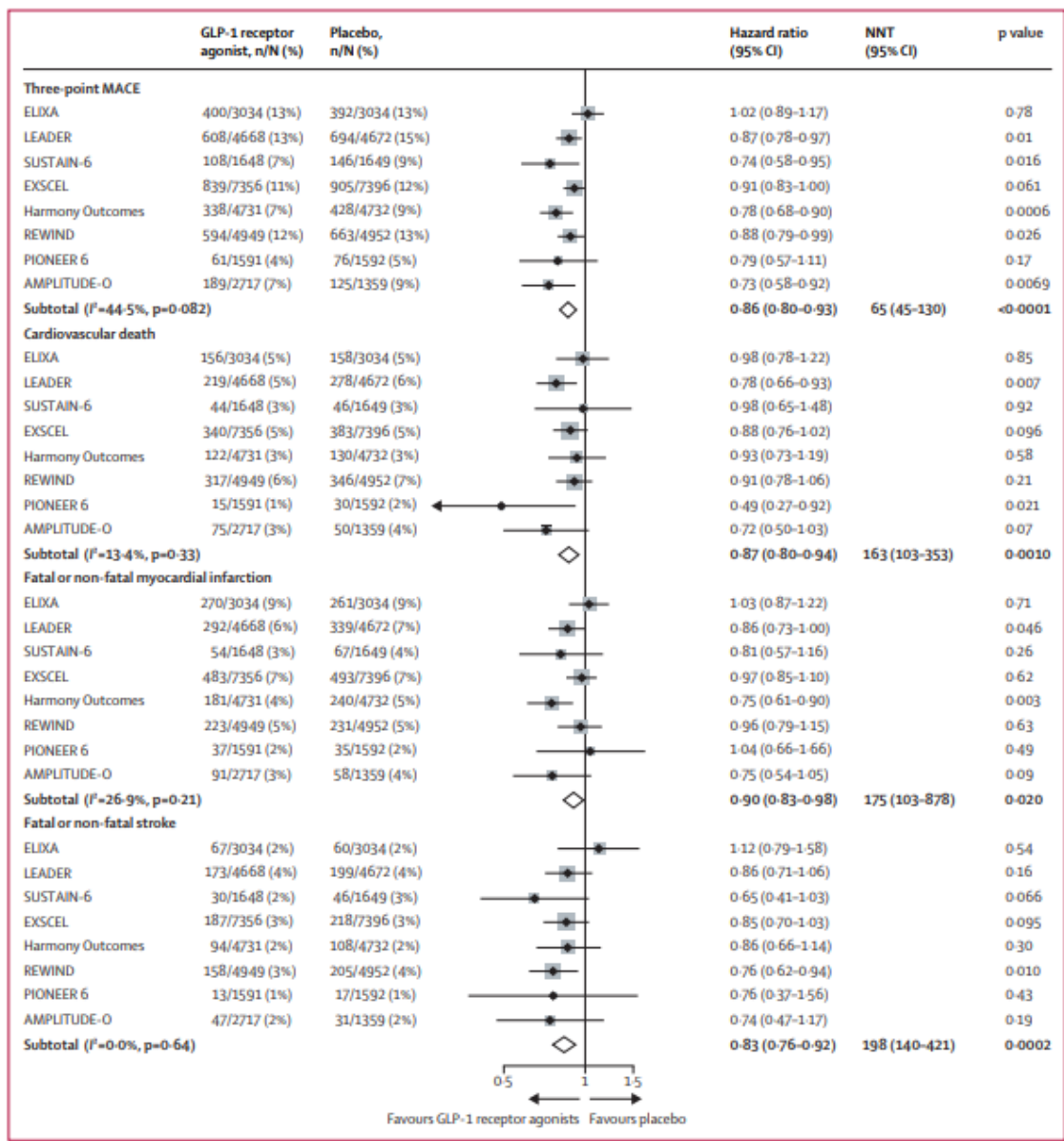
リベルサス

Data are mean (SD), n (%), or median (IQR), unless otherwise specified. eGFR—estimated glomerular filtration rate. NR—not reported.

Table: Baseline characteristics and use of glucose-lowering agents across trials

Lancet Diabetes Endocrinol  
2021 Published Online  
August 20, 2021

本講演内に、国内未承認薬 (Albiglutide, Efglentinide) の情報を含みますが、承認外の使用を推奨するものではありません。  
 本講演内に、承認外 (Dulaglutide 1.5mg) の情報を含みますが、承認外の使用を推奨するものではありません。薬剤の使用にあたっては添付文書をご参照ください。  
 LEADER試験: 本邦における用量漸増方法とは異なります



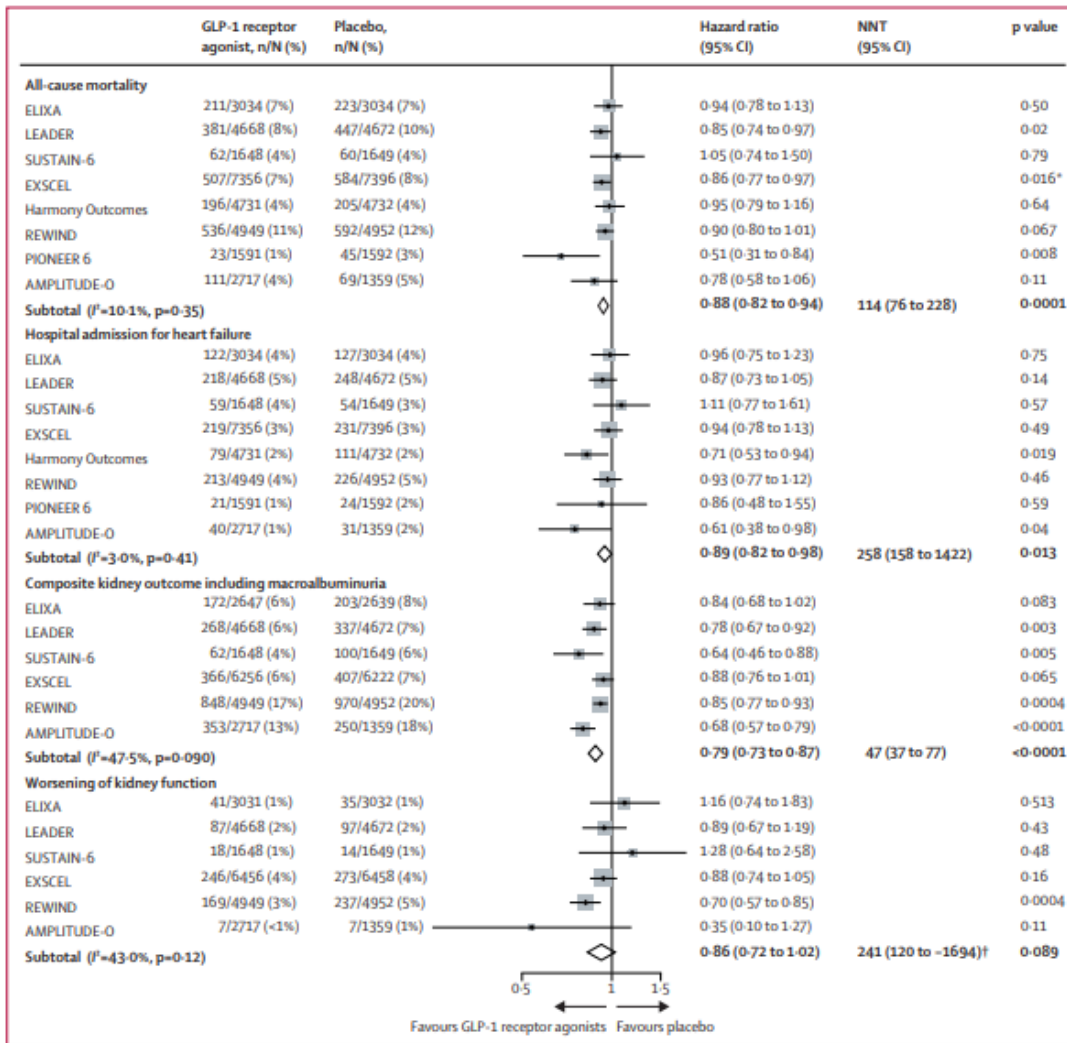
**Figure 2: Risk of MACE and each of its components**  
 Weights are from random effects analysis. In addition to primary cardiovascular outcome results papers, data were extracted from additional sources.<sup>2,27</sup> AMPLITUDE-O data were provided by the authors. Three-point MACE consisted of cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke. NNTs were calculated over a weighted average median follow-up of 3.0 years. p values are for superiority. MACE=major adverse cardiovascular events. NNT=number needed to treat.

3pMACE、HR0.86  
 (NNT65),  
 心血管死HR0.87  
 (NNT163),  
 心筋梗塞HR0.90  
 (NNT175),  
 脳卒中HR0.83  
 (NNT198)

本講演内に、国内未承認薬 (Albiglutide, Efglinitide) の情報を含みますが、承認外の使用を推奨するものではありません。  
 本講演内に、承認外 (Dulaglutide 1.5mg) の情報を含みますが、承認外の使用を推奨するものではありません。薬剤の使用にあたっては添付文書をご参照ください。  
 LEADER試験: 本邦における用量漸増方法とは異なります



# GLP-1受容体作働薬が腎臓関連イベント発症への影響



**Figure 3: All-cause mortality, hospital admission for heart failure, and kidney outcomes**  
 Weights are from random effects analysis. In addition to primary cardiovascular outcome results papers, data were extracted from additional sources.<sup>2,15,16,20,21</sup> AMPLITUDE-O data were provided by the authors. Data on kidney outcomes were not available in Harmony Outcomes and PIONEER 6. The composite kidney outcome consisted of development of macroalbuminuria, doubling of serum creatinine or at least 40% decline in eGFR, kidney replacement therapy, or death due to kidney disease; for ELIXA, data are for new-onset macroalbuminuria alone. The worsening of kidney function outcome was defined as either doubling of serum creatinine or at least 40% decline in eGFR; for EXSCEL, the worsening of kidney function outcome included kidney replacement therapy, or death due to kidney disease. Exact definitions of kidney outcomes are detailed in the appendix (p 5). NNTs were calculated over a weighted average median follow-up of 3.0 years (or 3.4 years for composite kidney outcome including macroalbuminuria and worsening of kidney function). eGFR=estimated glomerular filtration rate. NNT=number needed to treat. \*Not regarded as significant due to hierarchical statistical testing plan. †Negative value indicates a number needed to harm.

全死亡HR0.88  
 (NNT114),  
 心不全入院  
 HR0.89(258),  
 腎アウトカム  
 HR0.79(47)  
 腎機能悪化  
 HR0.86(241)

本講演内に、国内未承認薬 (Albiglutide, Efgplintide) の情報を含みますが、承認外の使用を推奨するものではありません。本講演内に、承認外 (Dulaglutide 1.5mg) の情報を含みますが、承認外の使用を推奨するものではありません。薬剤の使用にあたっては添付文書をご参照ください。LEADER試験：本邦における用量漸増方法とは異なります

# 3pMACEに対して心血管疾患既往あり、ヒトGLP-1、weekly製剤、eGFR60以上が関係あり

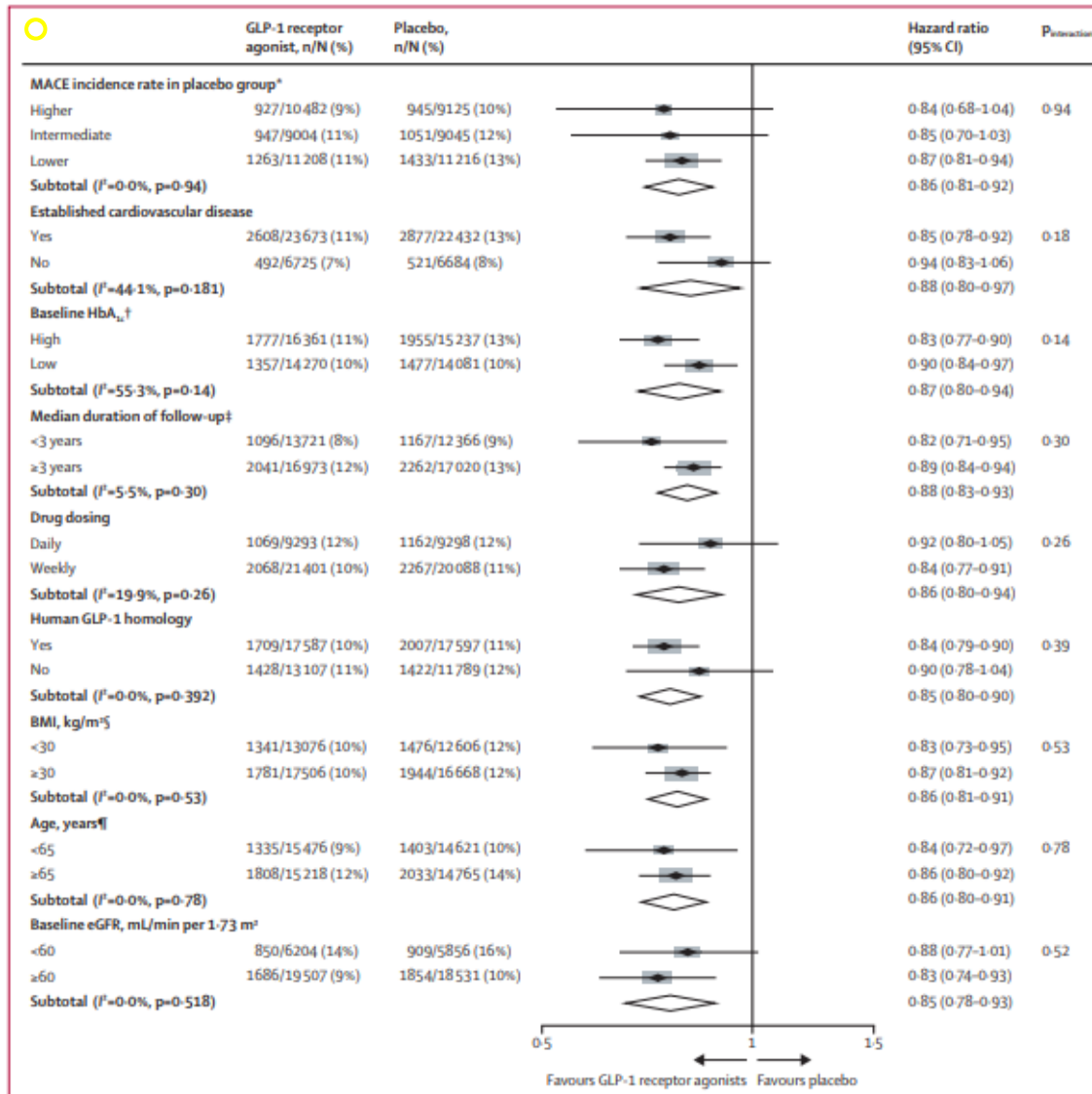


Figure 4: Subgroup analyses for risk of three-point MACE

開始時HbA1C、  
罹病3年か、  
年齢65歳か、  
BMI30かは  
関係無し

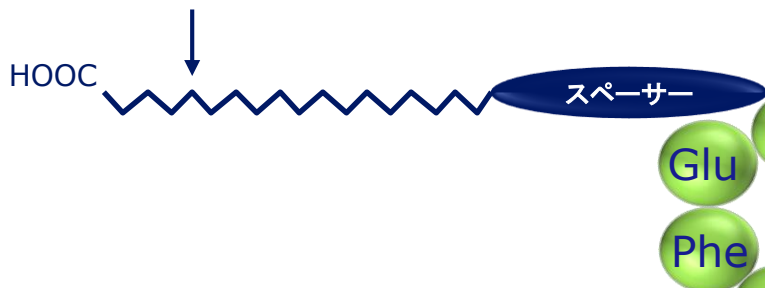
本講演内に、国内未承認薬 (Albiglutide, Efglinitide) の情報を含みますが、承認外の使用を推奨するものではありません。  
本講演内に、承認外 (Dulaglutide 1.5mg) の情報を含みますが、承認外の使用を推奨するものではありません。薬剤の使用にあたっては添付文書をご参照ください。  
LEADER試験: 本邦における用量漸増方法とは異なります

# 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-4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

# 「GLP-1受容体作動薬のトリセツ」

## ● オゼンピックの特徴

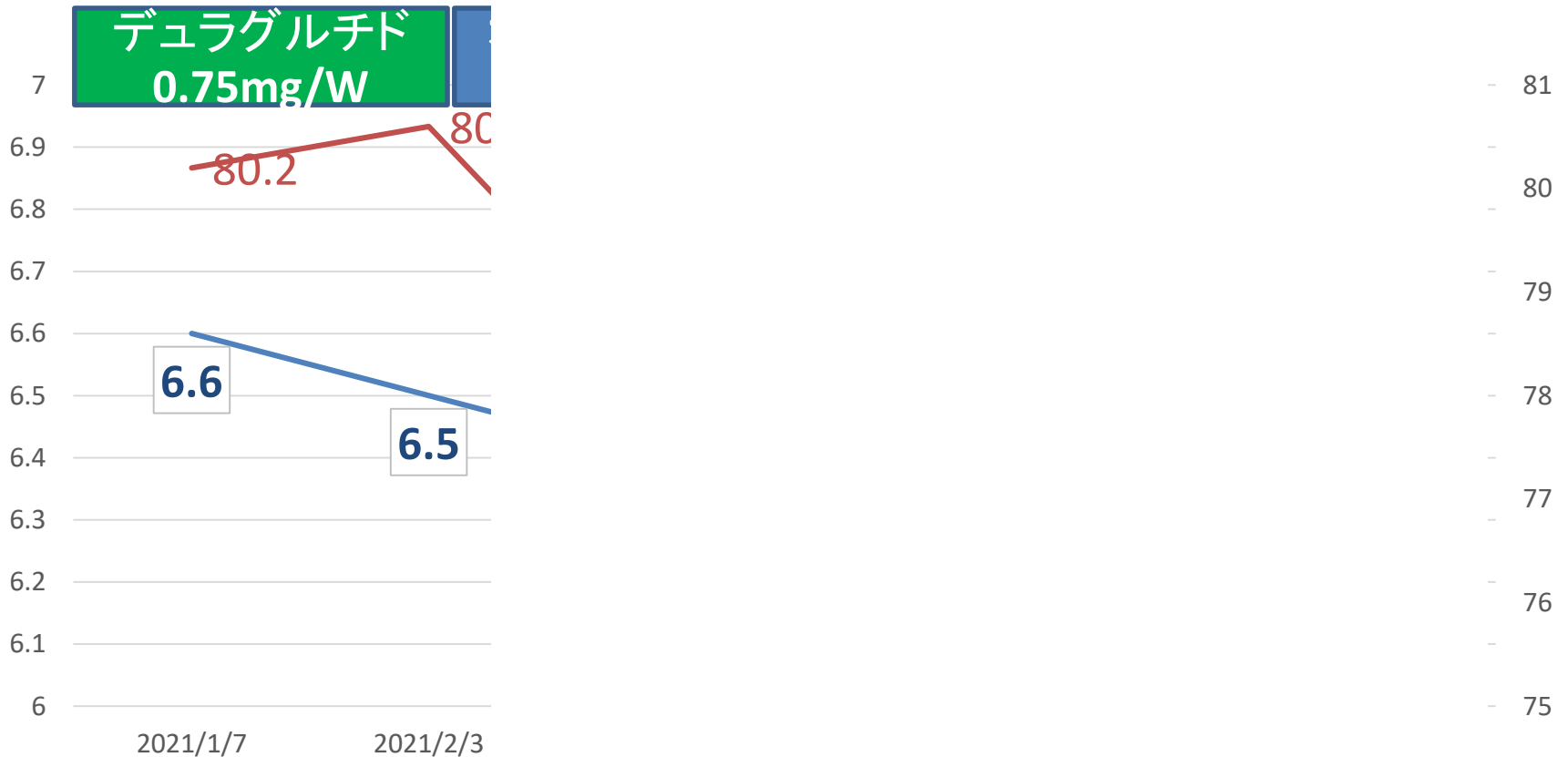
- 血糖低下効果;HbA1C-1.73~1.87(1.0mg)
- 体重への影響;-4.51~6.43kg(1.0mg)
- 心血管疾患アウトカム;MACE,HR0.74,非致死性脳卒中HR0.61
- 腎疾患アウトカム;腎イベントHR0.64

## ● Daily or Weekly

	HbA1C	BW
オゼンピック1.0mg	-1.7%	-5.8kg
ビクトーザ1.2mg	-1.0%	-1.9kg
	HbA1C	BW
オゼンピック1.0mg	-1.8%	-6.5kg
デュラグルチド0.75mg	-1.1%	-2.3kg

SUSTAIN(1,2,3,4,5,6,7,10)プログラムのまとめ

67歳(罹病7年) 男性 BMI 29.6 HbA1C 6.5%, eGFR31ml/min  
デュラグルチド0.75mg/W

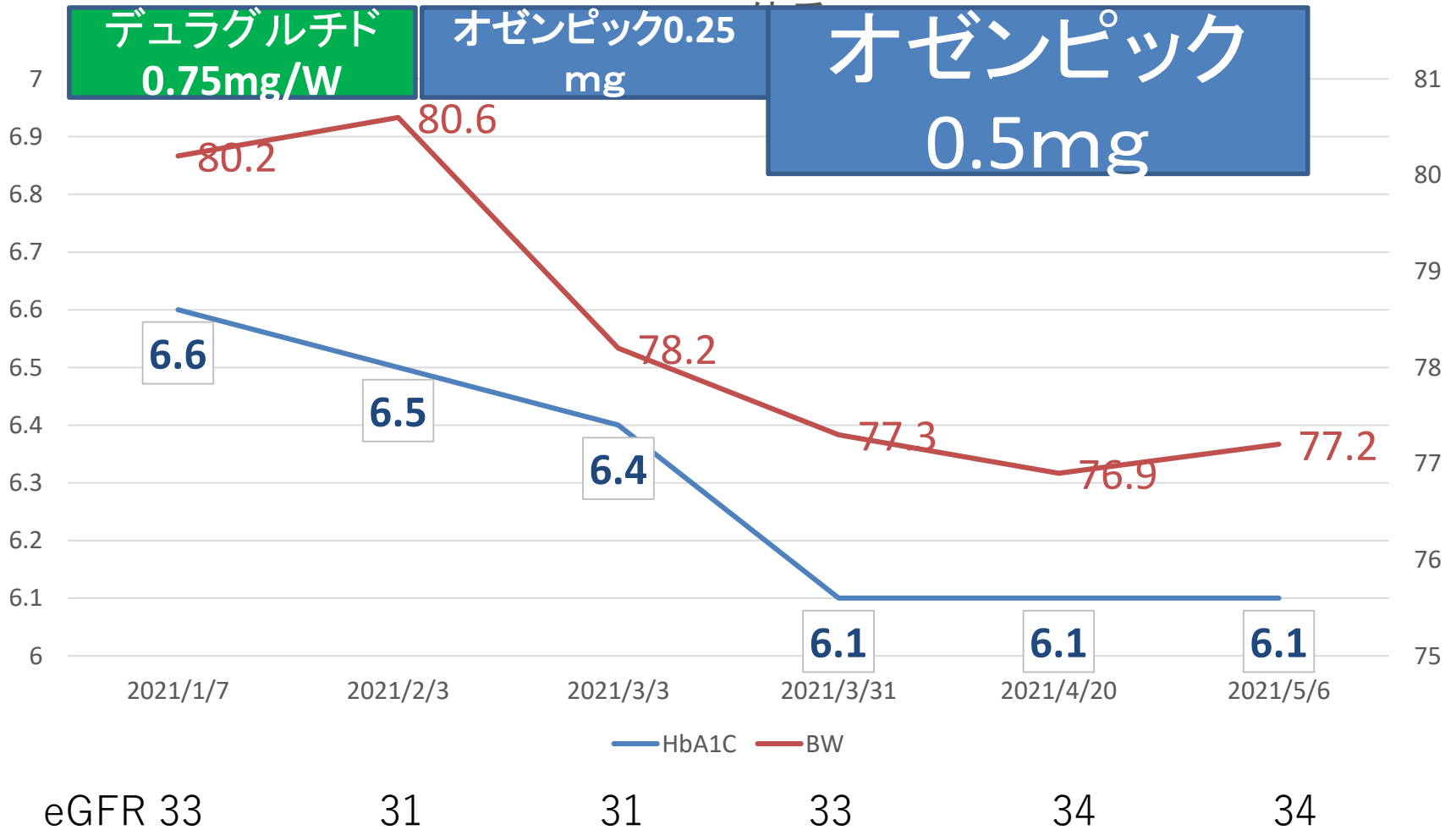


eGFR 33

31

紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

67歳(罹病7年) 男性 BMI 29.6 HbA1C 6.5%, eGFR31ml/min  
デュラグルチド0.75mg/W



紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

じゃあ、これらはいつ使えばいいのか？

---

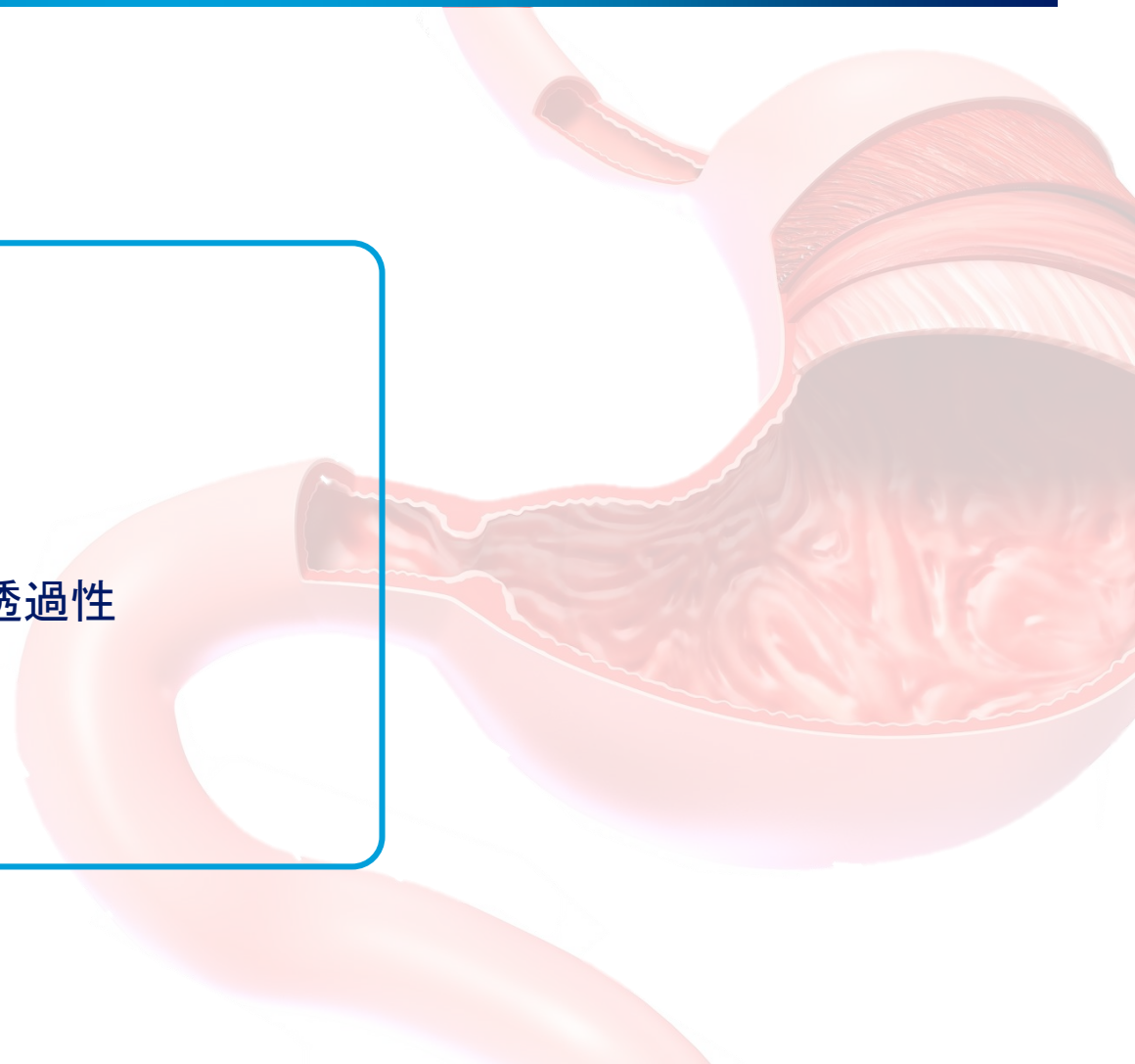
リベルサス

# 経口GLP-1受容体作動薬 経口セマグルチドについて

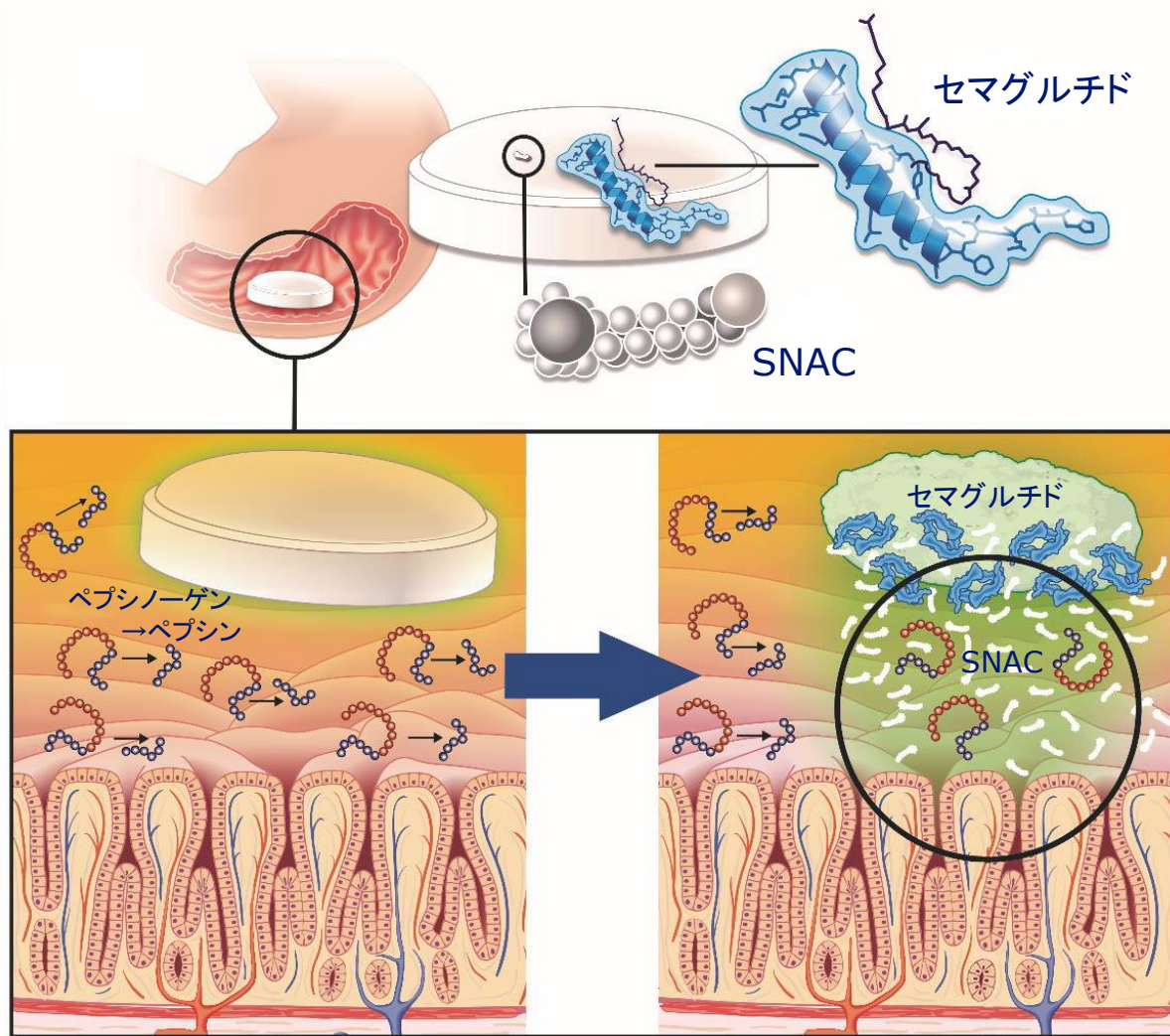


# ペプチドを基本骨格とする経口薬における胃での吸収の課題

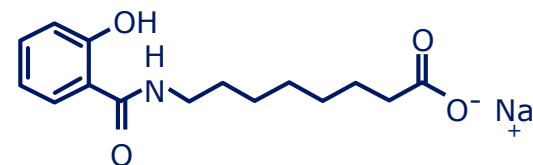
- 胃での分解:
  - 酸性のpH
  - タンパク質分解酵素
- 消化管上皮細胞での低い透過性
  - 大きな分子量
  - 分子特性(親水性)



# 経口セマグルチド吸収のメカニズム



## SNACの構造



- 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を局部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

# 経口セマグルチドの用法及び用量について

- 通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として1日1回7mgを維持用量とし経口投与する。ただし、1日1回3mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1回7mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、1日1回14mgに増量することができる。

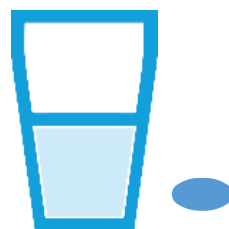
1

1日のうちの  
最初の食事又は飲水の前に  
空腹の状態での服用



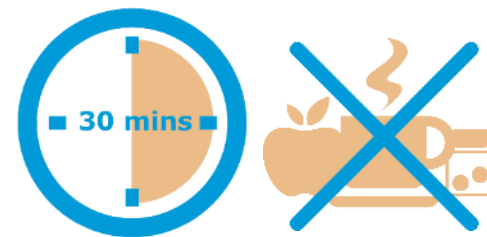
2

コップ約半分の水  
(約120mL以下)  
とともに1錠を服用



3

服用時及び服用後  
少なくとも30分は、  
飲食及び他の薬剤の  
経口摂取を避ける



- 本剤14mgを投与する際には、本剤の7mg錠を2錠投与することは避けること。
- 投与を忘れた場合はその日は投与せず、翌日投与すること。

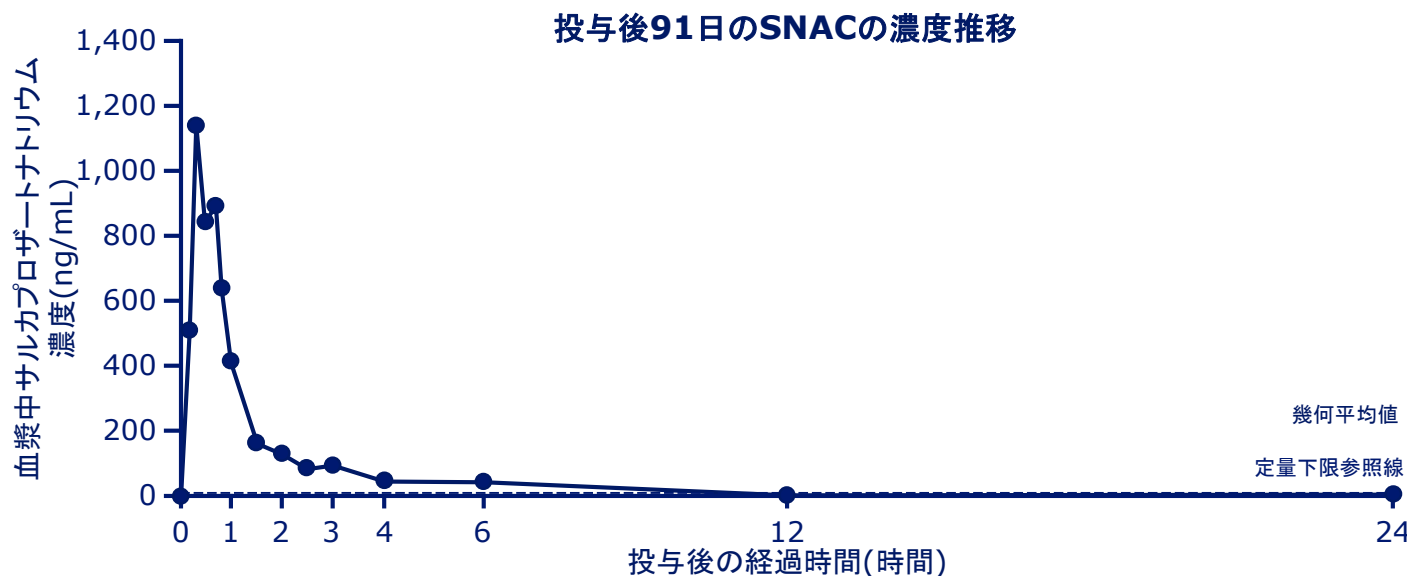
## 7. 用法及び用量に関する注意

7.1 本剤の吸収は胃の内容物により低下することから、本剤は、1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態のコップ約半分の水(約120mL以下)とともに3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1錠服用すること。また、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること。分割・粉砕及びかみ砕いて服用してはならない。[添付文書16.2.1-16.2.3参照]

7.2 本剤14mgを投与する際には、本剤の7mg錠を2錠投与することは避けること。[添付文書16.2.1参照]

7.3 投与を忘れた場合はその日は投与せず、翌日投与すること。

# 日本人健康男性被験者におけるSNACの薬物動態



## 投与後1日及び91日のSNACの薬物動態プロファイル

評価時点	例数	$C_{max}$ (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL) 幾何平均値 (CV%)	$t_{max}$ (h) 中央値 (最小;最大)	CL/F (L/h) 幾何平均値 (CV%)	MRT (h) 幾何平均値 (CV%)
Day 1	18	1,364.38 (59.90)	1,023.18 (21.09)	0.333 (0.17 ; 0.67)	293.20 (21.09)	—
Day 91	17	1,082.88 (100.53)	1,340.37 (27.57)	0.677 (0.33 ; 3.00)	223.82 (27.57)	2.04 (83.28)

AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F: 見かけの総クリアランス、 $C_{max}$ : 最高血漿中濃度、CV%: 変動係数(%)、Day1/91: 投与後1日/91日、MRT: 平均滞留時間、 $t_{max}$ : 最高血漿中濃度到達までの時間

対象: 健康成人男性17例

方法: 1施設、反復投与、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験。SNACを含有する経口セマグルチド投与もしくはプラセボ投与に3:1の割合で無作為に割り付けた。経口セマグルチドは5mgから投与を開始し、その後「第1投与期間 (Day 8~35)」では10mg、「第2投与期間 (Day 36~63)」では20mg、「第3投与期間 (Day 64~91)」では40mgを6時間以上の絶食及び2時間以上の絶飲後120mLの水で1日1回投与 (投与後30分間絶食)した。

#### 4. 効能又は効果

#### 2型糖尿病

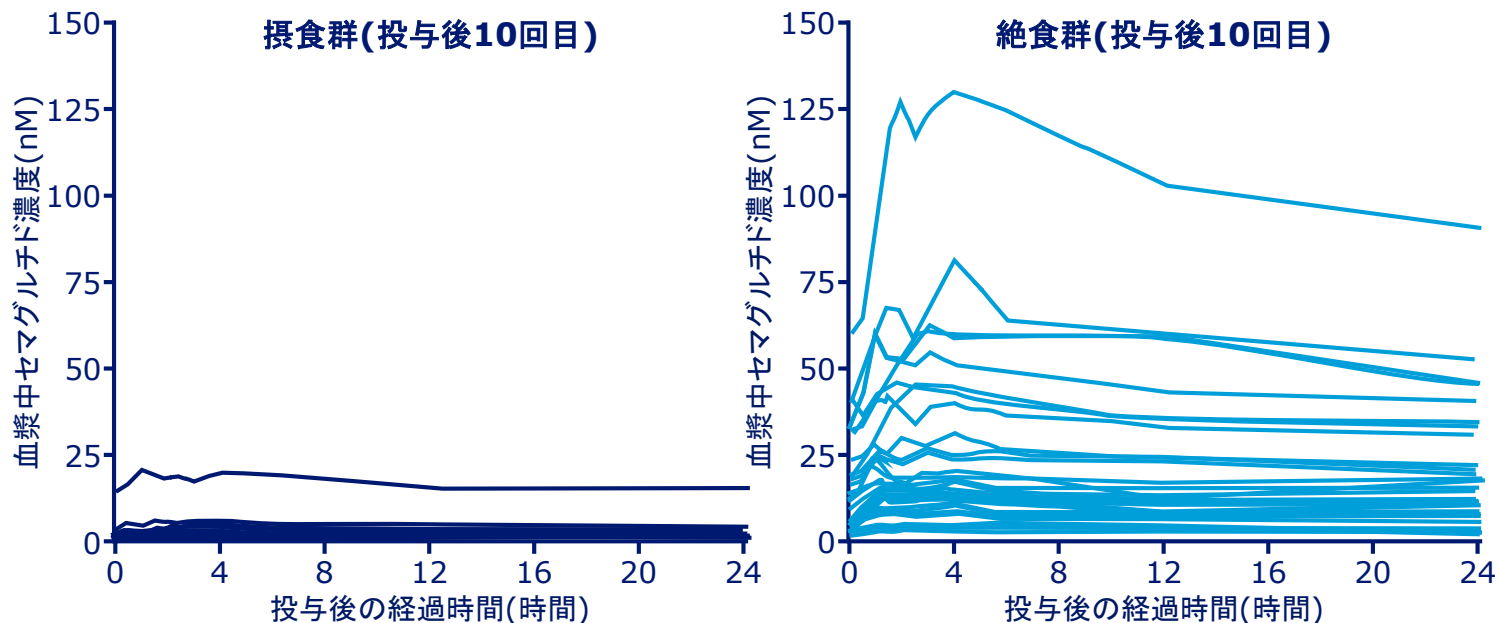
#### 6. 用法及び用量

通常、成人には、セマグルチド (遺伝子組換え)として1日1回7mgを維持用量とし経口投与する。ただし、1日1回3mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1回7mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、1日1回14mgに増量することができる。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

7.1 本剤の吸収は胃の内容物により低下することから、本剤は、1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態 でコップ約半分の水 (約120mL以下)とともに3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1錠服用すること。また、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること。分割・粉砕及びかみ砕いて服用してはならない。[添付文書16.2.1-16.2.3参照]

# セマグルチドの吸収に食事が与える影響



- 摂食群の25例中14例では、定量下限値を超えるセマグルチドの曝露は観察されなかった。
- 絶食群では、26例中すべての症例で、定量下限値を超えるセマグルチドの曝露が確認された。

対象：健康成人51例(18~75歳、BMI 18.5~29.9kg/m<sup>2</sup>)

方法：摂食群(n=25)、絶食群(n=26)に無作為に割り付け、セマグルチド錠(1-5日：セマグルチド5mg/SNAC 300mg、6-10日：セマグルチド10mg/SNAC 300mg)を1回240mLの水とともに10日経口投与した。絶食群は10時間以上絶食後、セマグルチド錠を経口投与し、その後さらに4時間絶食した。摂食群は10時間以上絶食後、投与前30分以内に食事を摂ったうえでセマグルチド錠を経口投与し、その後4時間絶食した。血液サンプルを採取し、食事がセマグルチドの吸収に与える影響を検討した。

#### 4. 効能又は効果

##### 2型糖尿病

#### 6. 用法及び用量

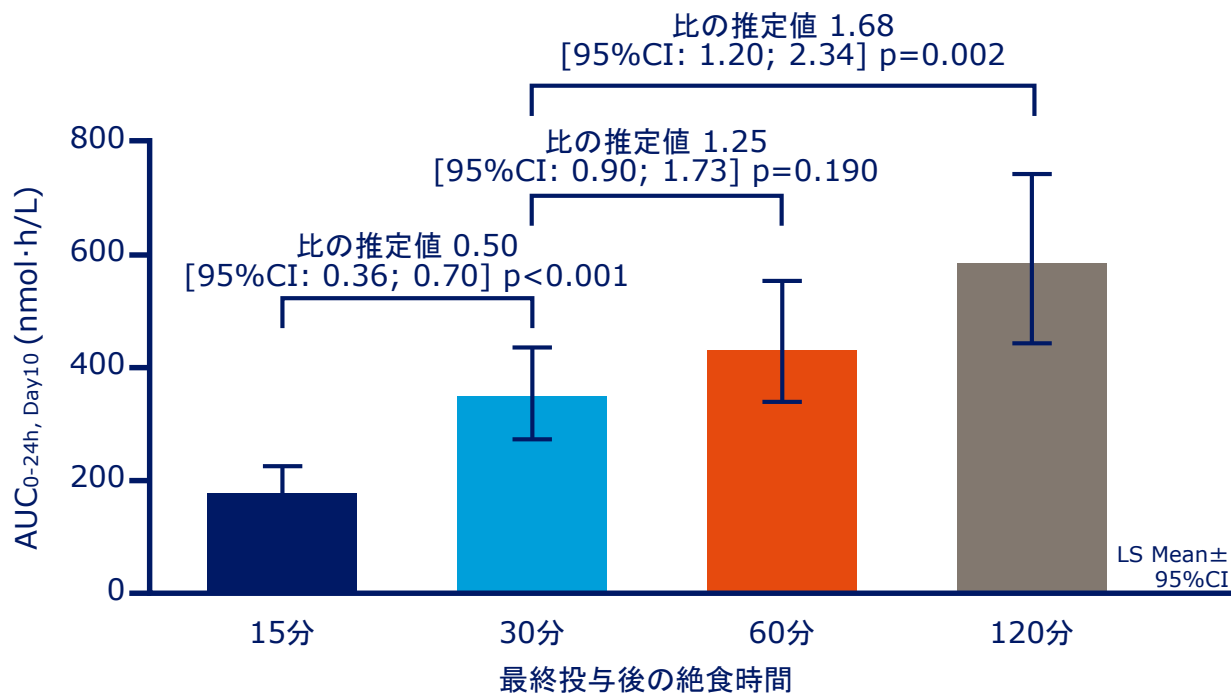
通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として1日1回7mgを維持用量とし経口投与する。ただし、1日1回3mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1回7mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、1日1回14mgに増量することができる。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤の吸収は胃の内容物により低下することから、本剤は、1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態のコップ約半分の水(約120mL以下)とともに3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1錠服用すること。また、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること。分割・粉碎及びかみ砕いて服用してはならない。[添付文書16.2.1-16.2.3参照]

# 経口セマグルチド投与後の絶食時間の影響(Post-hoc解析)

投与後10回目のセマグルチドのAUC<sub>0-24h, Day10</sub>



- セマグルチドの曝露量(AUC<sub>0-24h</sub>)は、投与後の絶食時間15分と30分、30分と120分の間には有意差が認められた(それぞれ、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.002$ )
- セマグルチドの曝露量(AUC<sub>0-24h</sub>)について、投与後の絶食時間30分と60分の間には統計学的に有意な差はなかった( $p = 0.190$ )

AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積、CI: 信頼区間、Day10: 投与後10回目

対象: 健康成人男性158例(19~55歳、平均体重 82.1kg、平均BMI 25.2kg/m<sup>2</sup>)

方法: 対象にSNAC 300mgを含有する経口セマグルチド10mgを1日1回10日間投与し、8つの異なる投与条件下(投与後の絶食時間: 15分・30分・60分・120分、投与時の飲水量: 50mL・120mL)における経口セマグルチドの薬物動態について検討した。

解析法: 投与後の絶食時間を固定効果とする、対数変換したANOVAモデル(Post-hoc解析)

#### 4. 効能又は効果

##### 2型糖尿病

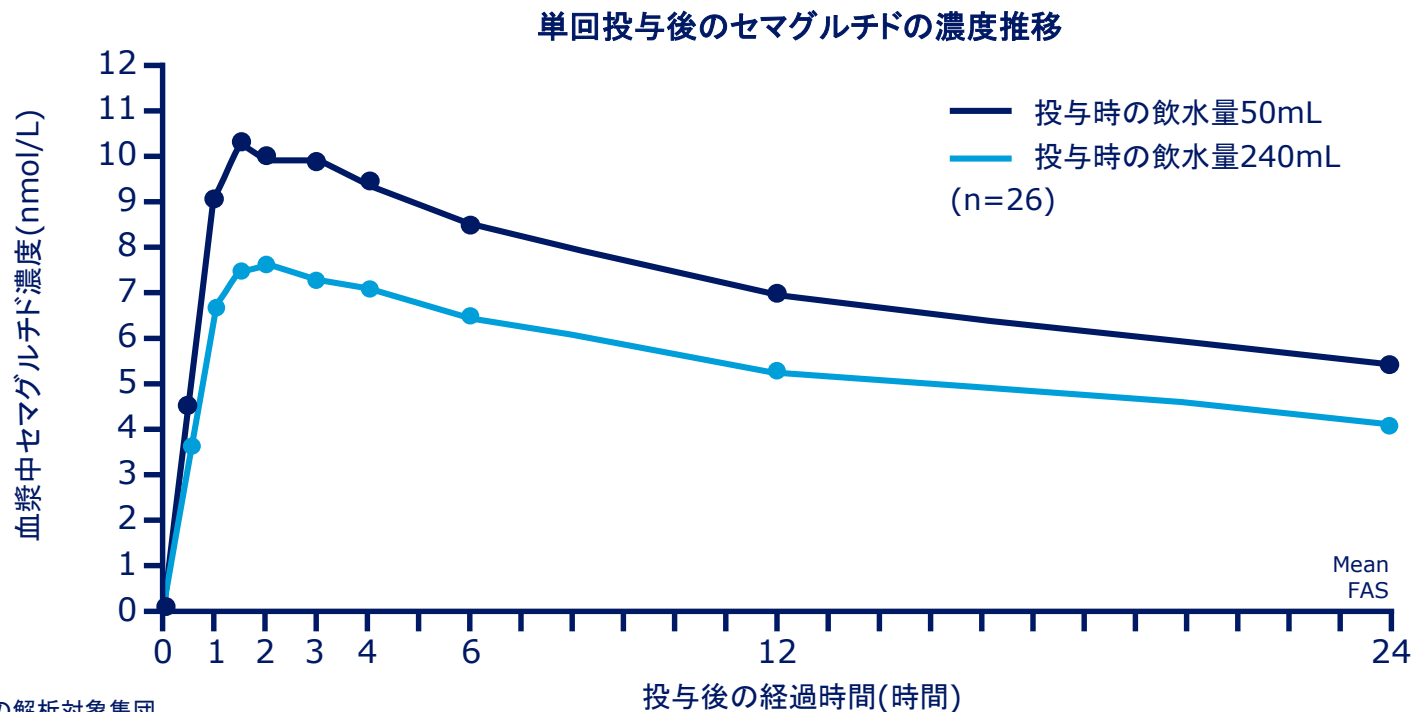
#### 6. 用法及び用量

通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として1日1回7mgを維持用量とし経口投与する。ただし、1日1回3mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1回7mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、1日1回14mgに増量することができる。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤の吸収は胃の内容物により低下することから、本剤は、1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態でごップ約半分の水(約120mL以下)とともに3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1錠服用すること。また、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること。分割・粉砕及びかみ砕いて服用してはならない。[添付文書16.2.1-16.2.3参照]

# 経口セマグルチド投与時の飲水量の影響



FAS: 最大の解析対象集団

対象 : 健康成人男性26例(22~62歳、平均体重 83kg、平均BMI 26kg/m<sup>2</sup>)

方法 : 対象にSNAC 300mgを含有する経口セマグルチド10mgの単回投与を2回行い(投与時の飲水量はそれぞれ50mL及び240mL)、経口セマグルチド投与時の飲水量による錠剤崩壊時の解剖学的部位(胃又は近位小腸)への影響とセマグルチドの薬物動態との関係などについて、シンチグラフィによる撮影や血液サンプルを採取し、検討した。

#### 4. 効能又は効果

##### 2型糖尿病

#### 6. 用法及び用量

通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として1日1回7mgを維持用量とし経口投与する。ただし、1日1回3mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1回7mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、1日1回14mgに増量することができる。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤の吸収は胃の内容物により低下することから、本剤は、1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態のコップ約半分の水(約120mL以下)とともに3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1錠服用すること。また、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること。分割・粉砕及びかみ砕いて服用してはならない。[添付文書16.2.1-16.2.3参照]

# 経口セマグルチドの開始投与量と増量法

**3 mg** 1日1回3mgから開始

## 開始用量

**7 mg** 4週間以上投与した後、1日1回7mgに増量

## 維持用量

**14 mg** 1日1回7mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、1日1回14mgに増量することができる

## 治療の強化

本剤3mgの治療により十分な血糖コントロールが得られる患者については、本剤3mgでの投与継続が可能です。

いずれの用量においても1回1錠を投与すること。14mgを投与する際には、本剤の7mg錠を2錠投与することは避けること。

### 6. 用法及び用量

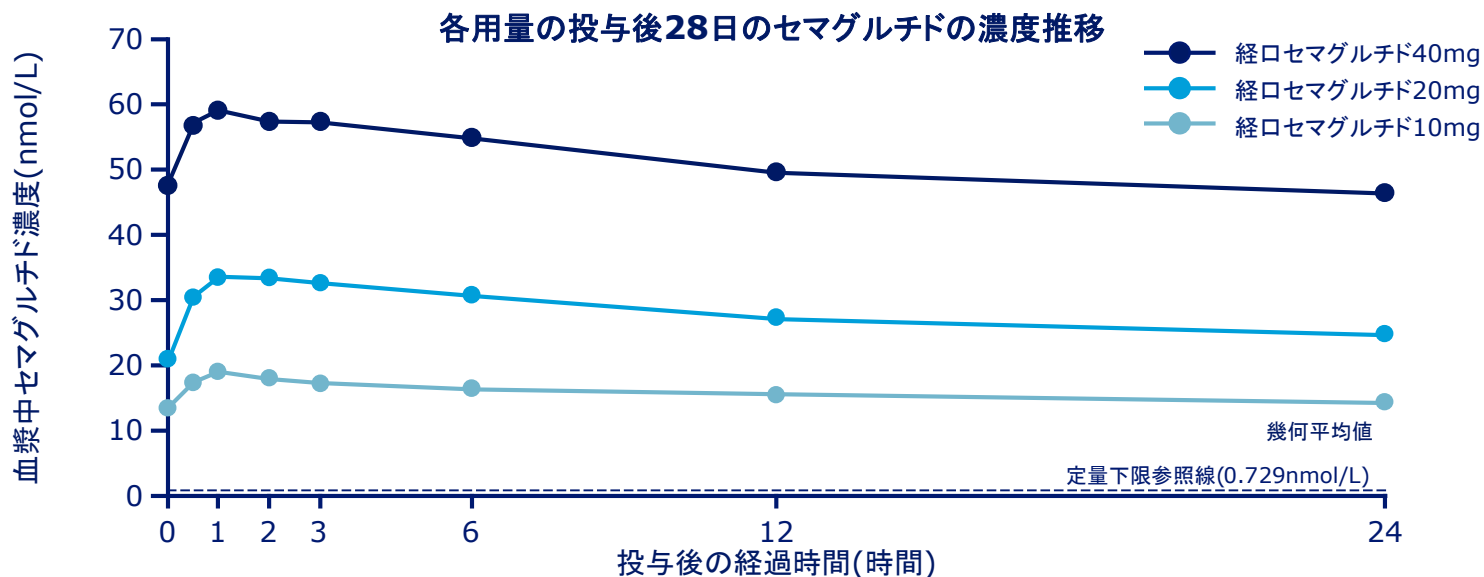
通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として1日1回7mgを維持用量とし経口投与する。ただし、1日1回3mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1回7mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、1日1回14mgに増量することができる。

### 7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)

7.2 本剤14mgを投与する際には、本剤の7mg錠を2錠投与することは避けること。[添付文書16.2.1参照]



## 日本人健康男性被験者における定常状態でのセマグルチドの薬物動態



## 各用量の投与後28日のセマグルチドの薬物動態プロファイル

用量	$C_{max}$ (nmol/L) 幾何平均値 (CV%)	$AUC_{0-24h}$ (nmol·h/L) 幾何平均値 (CV%)	$t_{max}$ (h) 中央値 (最小; 最大)	$t_{1/2}$ (h) 幾何平均値 (CV%)
10 mg	19.05 (62.07)	374.03 (59.17)	1.0 (0.5 ; 2.0)	—
20 mg	34.74 (46.26)	675.94 (43.84)	1.0 (0.5 ; 6.0)	—
40 mg	61.56 (38.52)	1,234.37 (36.99)	1.0 (0.0 ; 2.0)	161.11 (9.91)

AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積、 $C_{max}$ : 最高血漿中濃度、CV%: 変動係数(%)、 $t_{max}$ : 最高血漿中濃度到達までの時間

対象: 健康成人男性17例

方法: 1施設、反復投与、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験。SNACを含有する経口セマグルチド投与もしくはプラセボ投与に3:1の割合で無作為に割り付けた。経口セマグルチドは5mgから投与を開始し、その後「第1投与期間 (Day 8~35)」では10mg、「第2投与期間 (Day 36~63)」では20mg、「第3投与期間 (Day 64~91)」では40mgを6時間以上の絶食及び2時間以上の絶飲後120mLの水で1日1回投与(投与後30分間絶食)した。

## 4. 効能又は効果

## 2型糖尿病

## 6. 用法及び用量

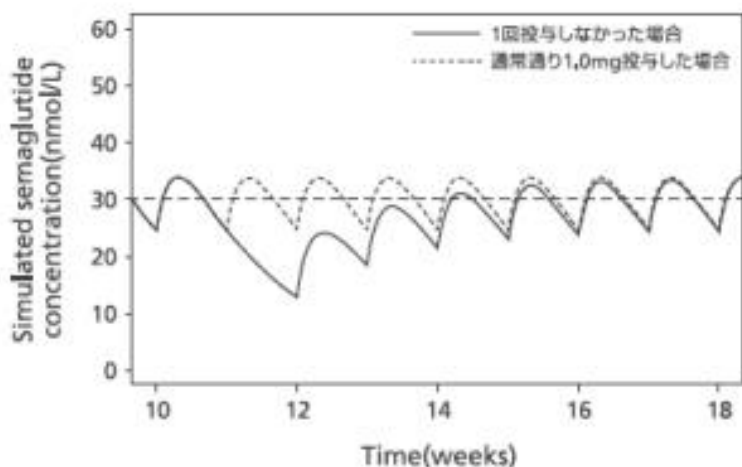
通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として1日1回7mgを維持用量とし経口投与する。ただし、1日1回3mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1回7mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、1日1回14mgに増量することができる。

## 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

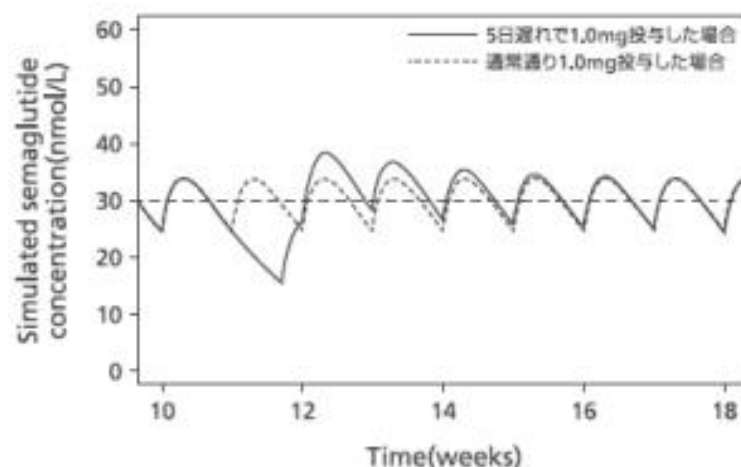
7.1 本剤の吸収は胃の内容物により低下することから、本剤は、1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態 でコップ約半分の水(約120mL以下)とともに3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1錠服用すること。また、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること。分割・粉砕及びかみ砕いて服用してはならない。[添付文書16.2.1-16.2.3参照]

# オゼンピック注射後の血中セマグルチド濃度は？ 約30nmol/L

2型糖尿病患者における投与忘れ(左)又は5日遅れの投与(右)時のその後のセマグルチド濃度の推移-シミュレーション<sup>4</sup>



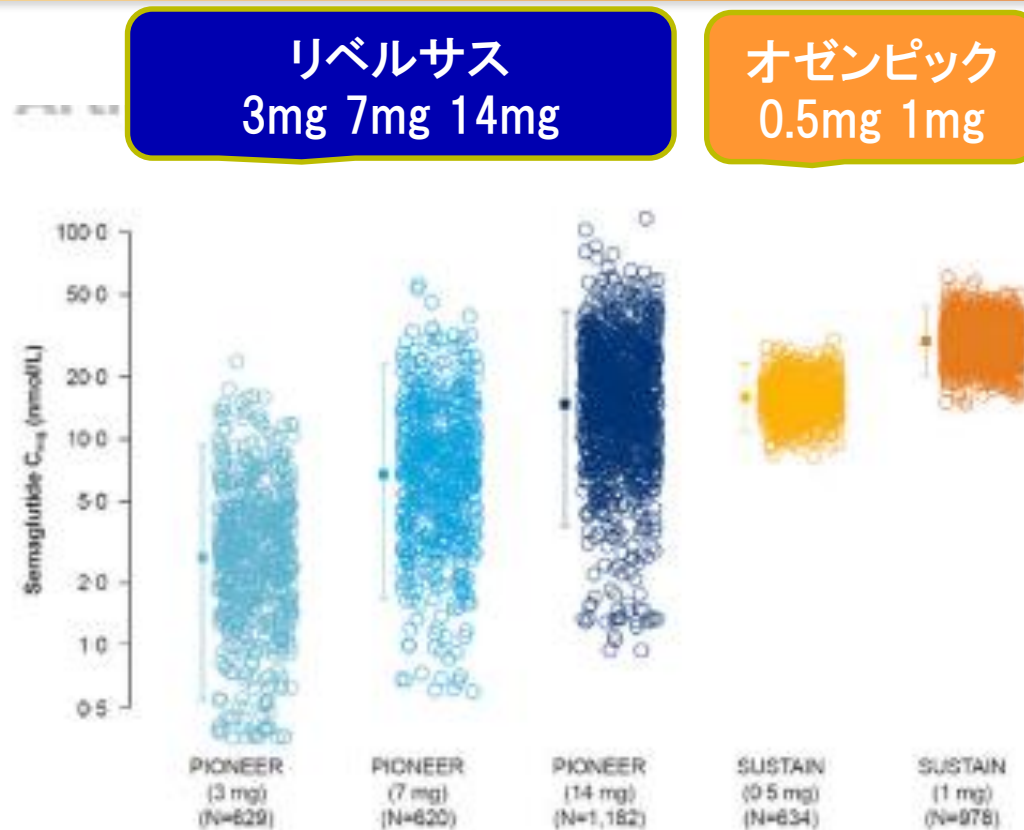
定常状態における投与忘れと  
その後のセマグルチド濃度の推移



定常状態における5日遅れの投与(次回投与までの期間が2日間)とその後のセマグルチド濃度の推移

医薬品インタビューフォーム  
日本病院薬剤師会のIF 記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成  
2型糖尿病治療剤 持続性 GLP-1 受容体作動薬  
セマグルチド(遺伝子組換え)

# 気になる、セマグルチドの血中濃度は？



Cell Reports Medicine 2,  
100387, September 21,  
2021

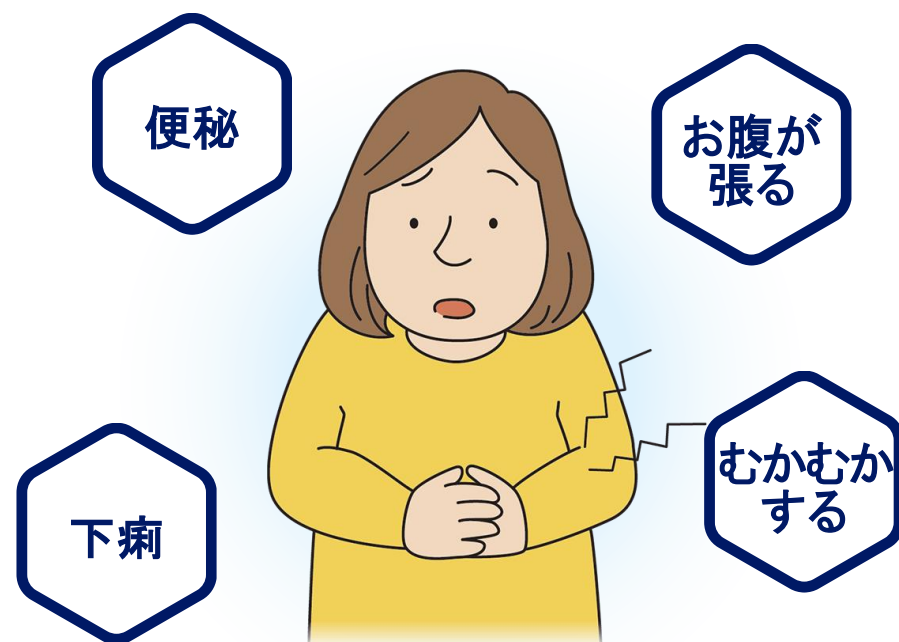
**Figure 1. Semaglutide exposure is dose proportionate in the PIONEER and SUSTAIN trials**

Data are individual  $C_{avg}$  values (open symbols) and geometric means with 90% ranges (closed symbols with error bars). Data from PIONEER 1, 2, 3, 5, 8, and 9; SUSTAIN 1, 2, 3, and 6; and SUSTAIN Japan OAD.  $C_{avg}$ , average concentration; OAD, oral antidiabetic drugs.

# 経口セマグルチドの主な副作用：消化器症状

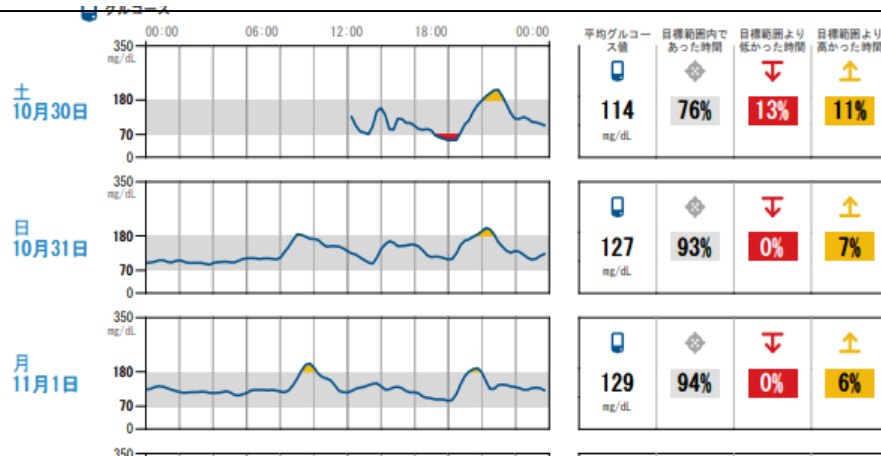
胃の不快感、便秘、下痢などの消化器症状が起こることがあります。

- 症状が長く続く場合には主治医に相談してください。
- 嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛が起こった時は、直ちに服用をやめて、速やかに主治医の診断を受けてください。



47歳(罹病3年) 男性 BMI 31.6 HbA1C 14.2%, eGFR74ml/min  
 ボグリボース0.9mg, シタグリプチン50mg 2021/10/29-11/6入院

10月29日入院 2000kcal(31kcal/kg)



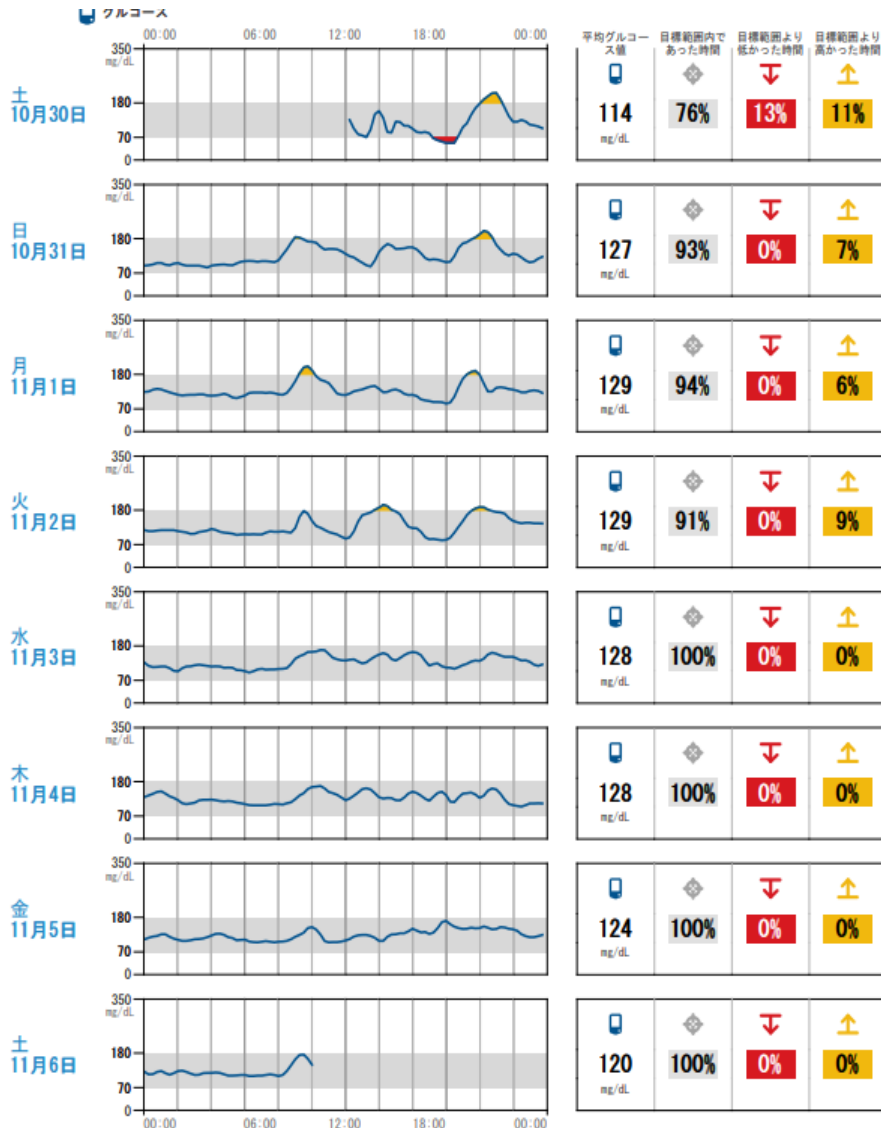
メトホルミン  
1000 mg

シタグリプチン  
50mg

「入院前は、ご飯を減らさないといけな  
 いと思い、逆にお腹  
 がすいて、スー  
 パーに買いに行っ  
 ていました。脂もの  
 を食べてました。」

グルカゴン負荷試験  
 $\Delta$ CPR2.33ng/ml

47歳(罹病3年) 男性 BMI 31.6 HbA1C 14.2%, eGFR74ml/min ΔCPR2.33ng/ml  
 ボグリボース0.9mg, シタグリプチン50mg 2021/10/29-11/6入院 2000kcal(31kcal/kg)



メトホルミン 1000mg  
 シタグリプチン 50mg  
 リベルサス 3mg

「いい感じですよ。吐気もなく、満腹感があります。食事の間にお腹がすいたということもない。」

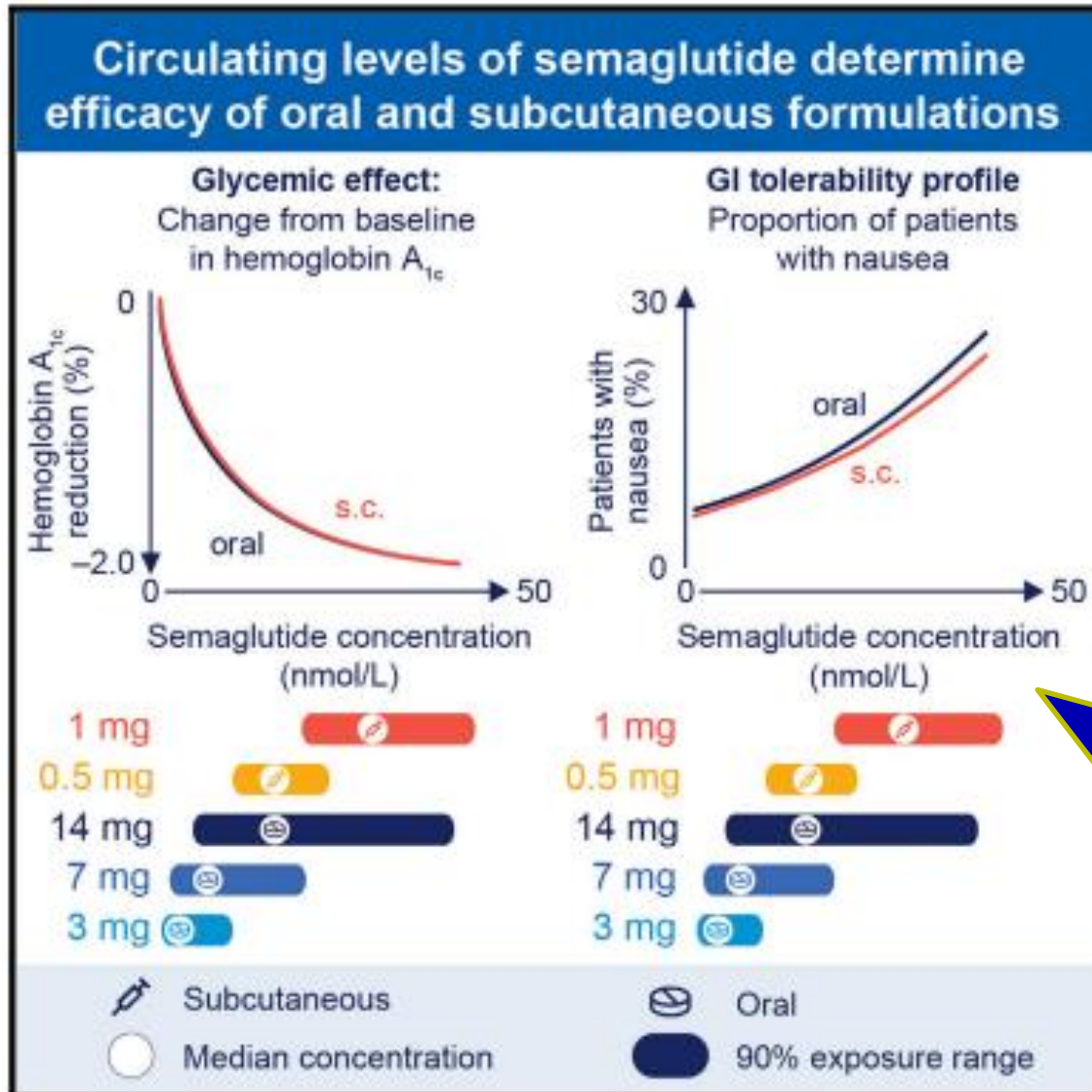
「リベルサス開始してから、空腹時でも何か食べようかと思わなくなった。」

紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

# Levels of circulating semaglutide determine reductions in HbA1c and body weight in people with type 2 diabetes

Rune V. Overgaard, Christin L. Hertz, Steen H. Ingwersen, Andrea Navarria, and Daniel J. Drucker

Cell Reports Medicine 2, 100387, September 21, 2021



セマグルチドは経口剤、注射剤に関わらず、血中濃度がHbA1C、体重減少効果、吐気と関連する。

# 「GLP-1受容体作動薬のトリセツ」

## ● リベルサスの特徴

PIONEER(2,3,6,10)プログラムのまとめ

- 血糖低下効果;HbA1C-1.3~2.0(14mg)
- 体重への影響;-2.2~3.8kg(14mg)
- 心血管疾患アウトカム;MACE,有意差なし

	HbA1C	BW
リベルサス14mg	-1.3%	-3.1kg
シタグリプチン100mg	-0.8%	-0.6kg
	HbA1C	BW
リベルサス14mg	-1.3%	-3.8kg
エンパグリフロジン25mg	-0.9%	-3.7kg
	HbA1C	BW
リベルサス14mg	-2.0%	-2.2kg
デュラグルチド0.75mg	-1.5%	+0.3kg



# 経口セマグルチドは下記の2型糖尿病患者さんにも 同じ用量調節レジメンで投与することが可能です



腎機能障害



65歳以上の高齢者



肝機能障害

## 8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.8 本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。[添付文書16.6.3参照]

じゃあ、これらはいつ使えばいいのか？

---

ツイミーグ



### イメグリミン

現在開発中の新しい  
経口血糖降下薬である  
イメグリミンとはどのような薬剤  
でしょうか。作用機序と開発の現  
状について教えてください



大阪市立総合医療センター糖尿病内分泌センター糖尿病内科

細井雅之 ● Hosoi, Masayuki (写真)  
元山宏華 ● Motoyama, Kouka  
福本まりこ ● Fukumoto, Mariko



- ① **肝細胞において糖新生を抑制** ; *in vitro*で、イメグリミンの糖新生抑制最大効果はメトホルミンの効果と同等であることが示されています。
- ② **骨格筋での糖取り込みを上昇** ; *in vitro*では、単離マウス筋組織でイメグリミンは用量依存性に糖取り込みを改善します。 *In vivo*では、2型糖尿病モデルマウスにイメグリミンを経口投与45日間行い、放射線同位元素でラベルしたブドウ糖の取り込みを調べています。イメグリミンは骨格筋でのブドウ糖取り込みを上昇させ、最低濃度でも、健常マウス以上に取り込みが改善します。

細胞内のエネルギー代謝にかかわる補酵素であるNAD<sup>+</sup>（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）を増加させる。これにより、細胞内のCaイオン濃度が上昇し、膵β細胞ではグルコース依存的なインスリン分泌能を促進させる

① **β細胞のアポトーシスを抑制**；単離

置し、毒性のサイトカインを添加し

エキセナチド処置で29%アポトーシ

② 高脂肪、高ショ糖負荷ラット；6週

**臓、骨格筋でのインスリン感受性改**

ています。

③ **肝細胞ミトコンドリア機能改善**；イミグリミン

活性酸素産生を抑制し、**complex III**活性を回復させ、**complex I** 活性を抑制し、ミトコンド

リア機能を改善すると報告されています。

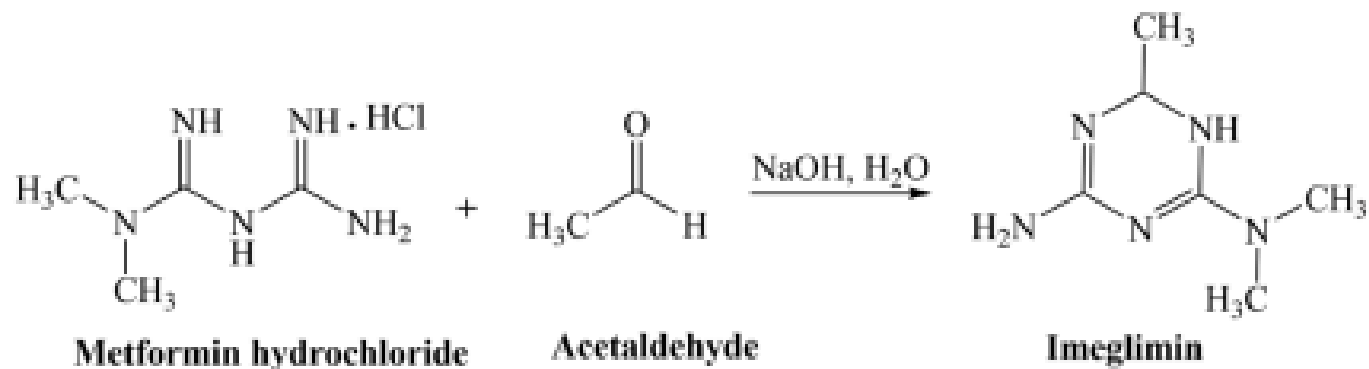
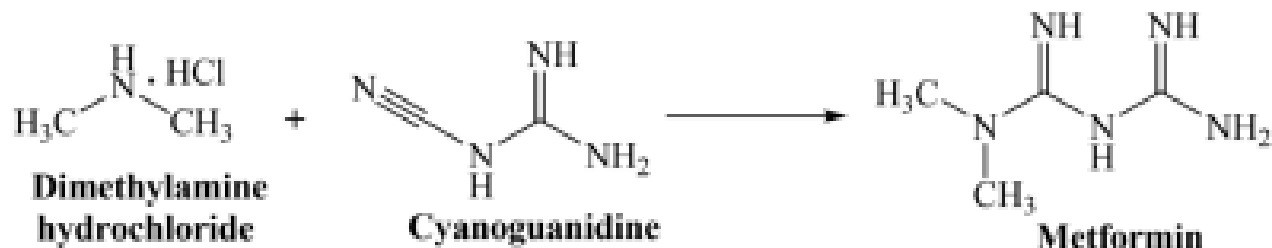
④ **血管内皮機能改善、心筋ミトコンドリア機能改善**；イメグリミンが内皮細胞のミトコンドリ

ア機能を改善することが報告されており、糖尿病心筋症の左室拡張障害に有効であることが

期待されています。

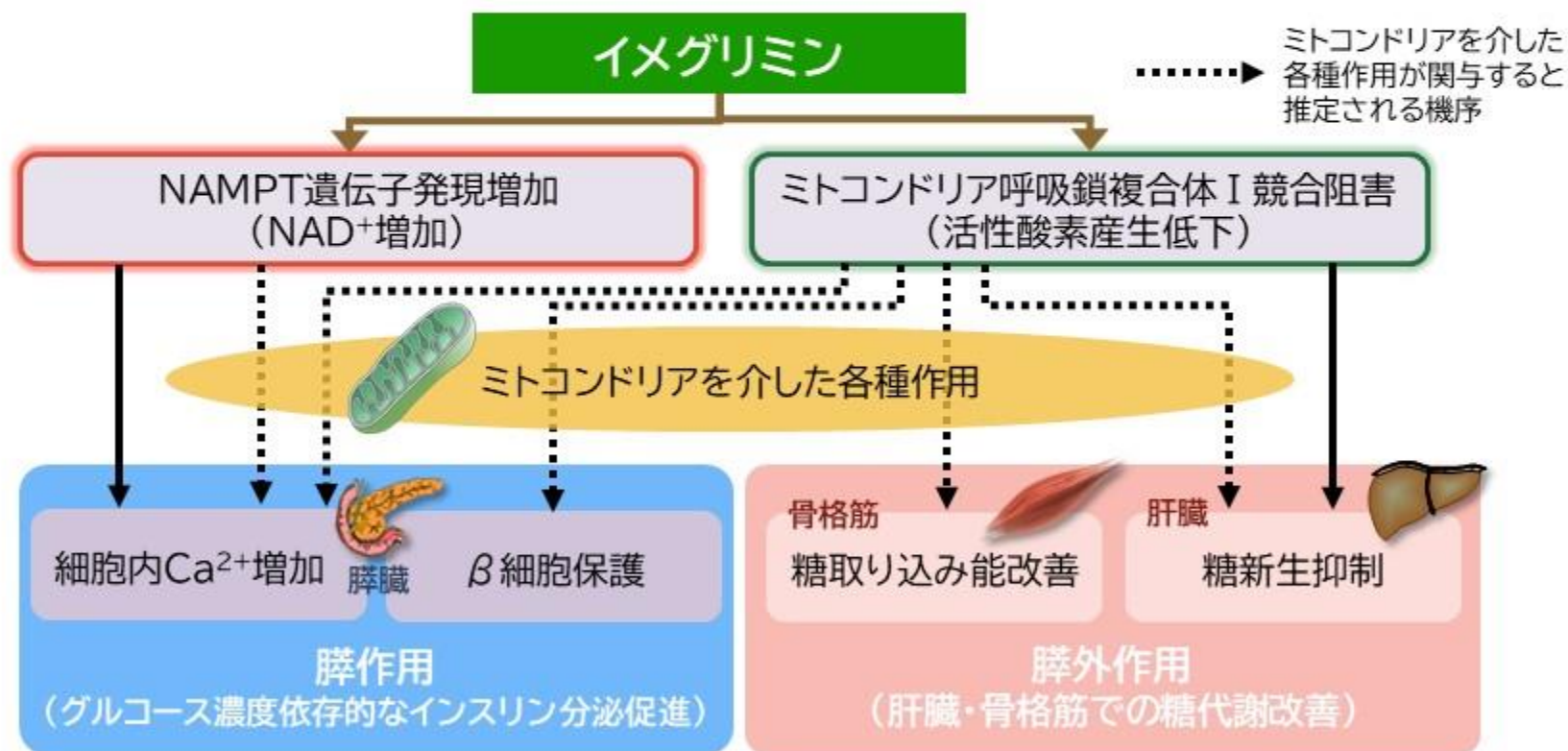
イメグリミンの作用機序；メトホルミンと同様、ミトコンドリア呼吸鎖のcomplex Iを阻害するが、イメグリミンはその程度が比較的弱く、さらに下流のcomplex IIIを亢進させる。そのため、途中にあるcomplex IIの作用が滞らず、活性酸素の発生を抑制できる。これが、酸化ストレスによるインスリン抵抗性亢進の改善に寄与している

イミグリミンはメトホルミンからワンステップで合成



# 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。



※: NAMPT (nicotinamide phosphoribosyltransferase)

## 国内単独及び併用療法長期試験 試験デザイン

目的	日本人2型糖尿病患者を対象として、イメグリミン1,000mgを1日2回、単独(長期単独投与)または単剤の血糖降下薬 <sup>※1</sup> と併用(長期併用投与)で52週間経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。
対象	12週間以上、食事・運動療法またはそれに加え血糖降下薬の単独療法で、血糖コントロールが不十分( $7.0\% \leq \text{HbA1c} < 10.5\%$ <sup>※2</sup> )な日本人2型糖尿病患者714例(20歳以上、 $\text{eGFR}^{\text{※3}} \geq 50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ <sup>※4</sup> ) [安全性解析対象集団: 714例]
方法	<p>スクリーニング期(2週間)および単盲検プラセボ導入期(2週間)終了後、イメグリミン1回1,000mgを朝、夕の1日2回(2,000mg/日)経口投与する52週間の非盲検期に組み入れ、イメグリミン単独投与(食事・運動療法のための患者: 以下イメグリミン単独群)または追加投与(他の血糖降下薬1剤を併用している患者: 以下イメグリミン追加投与群)とした。イメグリミンは朝および夕食事中または食事直後の服用を推奨。服用間隔は6時間以上。なお、追加投与群でイメグリミンと併用投与する血糖降下薬の用法および用量の変更は不可とした。</p> 

※1: スルホニルウレア剤(SU)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬(AGI)、速効型インスリン分泌促進薬(GLIN)、ビグアナイド系薬剤(BIG)、チアゾリジン系薬剤(TZD)、DPP-4阻害薬(DPP4-I)、SGLT2阻害薬(SGLT2-I)、GLP-1受容体作動薬(GLP-1RA注射)

※2: 長期単独投与: スクリーニング時 $7.0\% \leq \text{HbA1c} < 10.0\%$

長期併用療法: スクリーニング時 $7.5\% \leq \text{HbA1c} < 10.5\%$

※3: 日本人用MDRD(Modified Diet in Renal Disease)式による推算糸球体濾過量(eGFR)

※4: 食事・運動療法のみ: スクリーニング時  $\text{eGFR} \geq 50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 、長期併用療法: スクリーニング時  $\text{eGFR} \geq 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

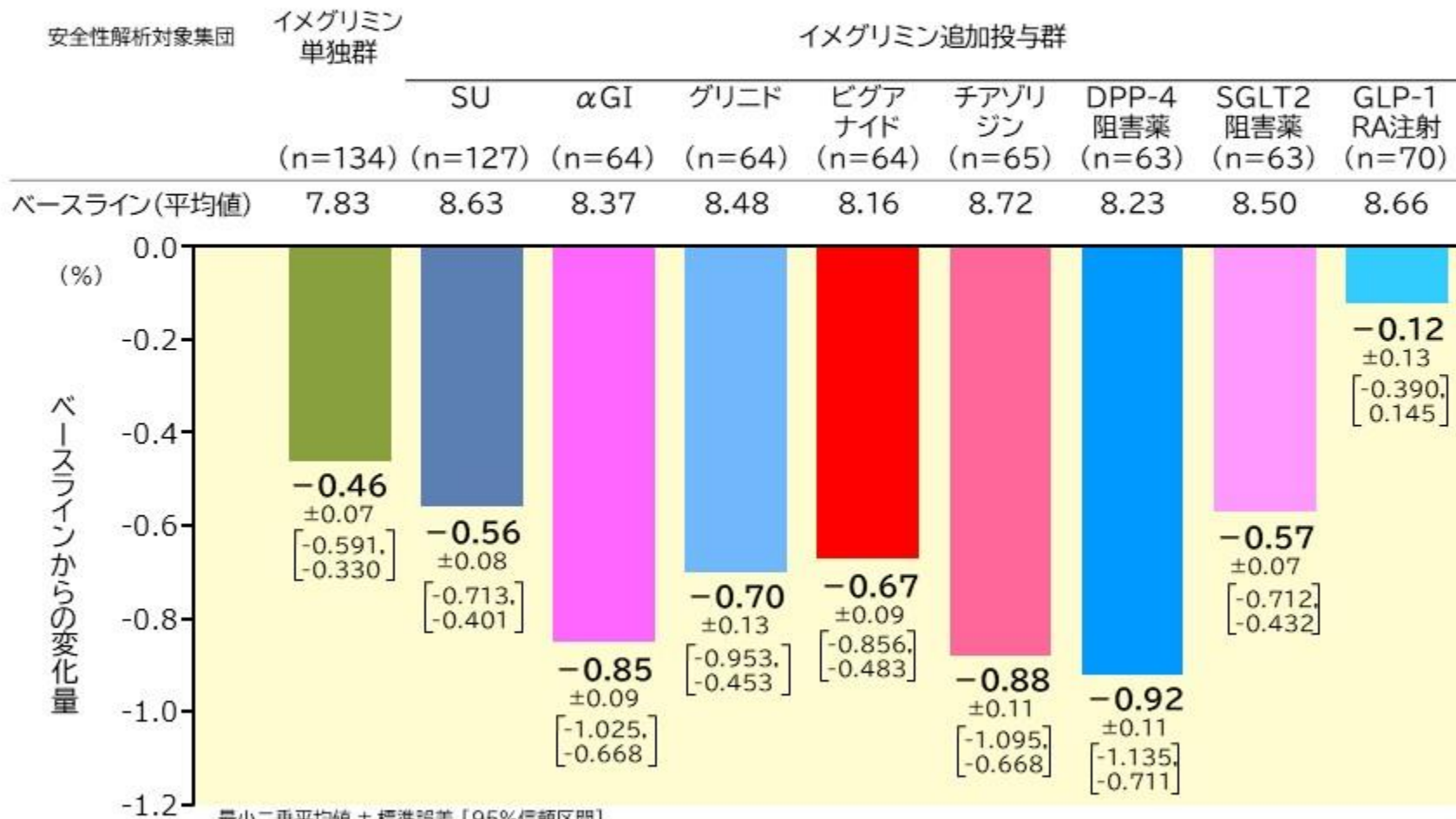
### 10. 相互作用(抜粋)

#### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等: 糖尿病用薬(インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン系薬剤、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬 等) [11.1.1 参照]、ビグアナイド系薬剤 [8.5、11.1.1 参照]

# HbA1cの変化量(52週時)[重要な有効性評価項目]

■ 単独投与および既存の血糖降下薬への追加投与によるHbA1c変化量は-0.12~-0.92%でした。



10. 相互作用(抜粋)

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等:糖尿病薬(インスリン製剤、スルホニル尿素剤、速効型インスリン分泌促進薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、DPP-4阻害剤、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害剤等)[11.1.1 参照]、ビグアナイド系薬剤[8.5、11.1.1 参照]



## 安全性:副作用(1)

- 副作用は、ツイミーグ単独投与で9.7%、他の血糖降下薬への追加投与で9.2~37.5%に認められました。主なものは下表の通りでした。

副作用の種類	ツイミーグ 単独療法	ツイミーグ追加投与群							
	ツイミーグ (n=134)	SU (n=127)	$\alpha$ GI (n=64)	グリニド (n=64)	ビグアナイド (n=64)	チアソリジン (n=65)	DPP4 阻害薬 (n=63)	SGLT2 阻害薬 (n=63)	GLP1-RA 注射 (n=70)
全ての副作用	13(9.7%)	27(21.3%)	6(9.4%)	10(15.6%)	24(37.5%)	6(9.2%)	14(22.2%)	7(11.1%)	8(11.4%)
いずれかの群で2%以上認められた副作用(症状)									
胃腸障害	8(6.0%)	10(7.9%)	4(6.3%)	4(6.3%)	16(25.0%)	3(4.6%)	7(11.1%)	4(6.3%)	6(8.6%)
悪心	4(3.0%)	0	0	0	7(10.9%)	1(1.5%)	4(6.3%)	2(3.2%)	3(4.3%)
下痢	1(0.7%)	1(0.8%)	0	3(4.7%)	10(15.6%)	2(3.1%)	0	0	0
便秘	3(2.2%)	4(3.1%)	2(3.1%)	0	0	0	1(1.6%)	1(1.6%)	0
嘔吐	0	0	0	0	3(4.7%)	2(3.1%)	1(1.6%)	0	2(2.9%)
腹部不快感	0	2(1.6%)	1(1.6%)	1(1.6%)	2(3.1%)	0	1(1.6%)	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	2(3.1%)	0	0	0	1(1.4%)
消化不良	0	0	0	0	0	0	1(1.6%)	0	2(2.9%)
代謝および 栄養障害	4(3.0%)	15(11.8%)	2(3.1%)	4(6.3%)	7(10.9%)	1(1.5%)	5(7.9%)	2(3.2%)	2(2.9%)
低血糖	2(1.5%)	15(11.8%)	2(3.1%)	4(6.3%)	5(7.8%)	0	2(3.2%)	2(3.2%)	0
食欲減退	2(1.5%)	0	0	0	2(3.1%)	1(1.5%)	2(3.2%)	0	2(2.9%)
眼障害	0	0	0	1(1.6%)	0	2(3.1%)	1(1.6%)	1(1.6%)	1(1.4%)
糖尿病網膜症	0	0	0	1(1.6%)	0	2(3.1%)	1(1.6%)	0	0

発現例数(発現率)

10. 相互作用(抜粋)

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等:糖尿病薬(インスリン製剤、スルホニル尿素剤、速効型インスリン分泌促進薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、チアソリジン系薬剤、DPP-4阻害剤、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害剤等)[11.1.1 参照]、ビグアナイド系薬剤[8.5、11.1.1 参照]

# やせ型(BMI<22)患者での経口糖尿病治療薬の選び方(OCGH 2021 版)

下記の場合はインスリンの適応;インスリン治療開始。絶対適応;1型糖尿病、妊娠、糖尿病昏睡、ケトアシドーシス、重症肝障害、腎障害、感染症。相対適応;高血糖症状あり、尿ケトン陽性、著明な高血糖(約300mg/dl以上)

食事・運動療法、生活習慣改善

1-2カ月で血糖コントロール目標達成できればそのステップを継続

腎機能正常  
(eGFR45ml/min以上)

腎機能低下  
(eGFR45ml/min未満)

第1ステップ;第1選択薬を単剤で開始

HbA1C<10%; シュアポスト0.75mg分3,  
HbA1C>10%; アマリール0.5mg or グリミクロン20mg

DPP4阻害薬(トラゼンタ5mg,テネリア20mg,オングリザ2.5mgスイニー100mgエクア50mgジャヌビア、グラクティブ25mgネシーナ12.5mg)

第2ステップ;第1選択薬に併用

DPP4阻害薬(オングリザ5mgスイニー200mgエクア100mgジャヌビア、グラクティブ50mgネシーナ25mg,トラゼンタ5mg,テネリア20mg,)

シュアポスト0.75mg分3、or グルファスト30mg分3

第3ステップ;  
第1,2選択薬に併用

ツイミーグ1000mg or  
メトグルコ1500mg

第4ステップ

インスリン導入、ランタス、トレシーバ4-6単位 夕食前  
(自己注射困難例はトルリシティ0.75mg/w、やせに注意)

# 肥満型(BMI $\geq$ 22)患者での経口糖尿病治療薬の選び方(OCGH2021版)

下記の場合はインスリンの適応;インスリン治療開始。絶対適応;1型糖尿病、妊娠、糖尿病昏睡、ケトアシドーシス、重症肝障害、腎障害、感染症。相対適応;高血糖症状あり、尿ケトン陽性、著明な高血糖(約300mg/dl以上)

食事・運動療法、生活習慣改善

1-2カ月で血糖コントロール目標達成できればそのステップを継続

腎機能正常  
(eGFR60ml/min以上)

腎機能中等度低下  
(eGFR60~45ml/min)

腎機能低下  
(eGFR45~30ml/min)

腎機能低下  
(eGFR30ml/min未満)

第1ステップ

メトグルコ  
2250mg or ツイ  
ミーグ1000mg

メトグルコ 1500mg or  
ツイミーグ1000mg

メトグルコ  
750mg

DPP4阻害薬(トラゼン  
タ5mg,テネリア20mg,  
オングリザ2.5mgスイ  
ニー100mgエクア  
50mgジャヌビア、グラ  
クティブ25mgネシーナ  
12.5mg

第2ステップ

SGLT2阻害薬

フォシーガ5mg,スーグラ  
50mg,ルセフィ2.5mg,ジャ  
ディアンズ10mg,カナグル  
100mg

DPP4阻害薬(トラゼンタ  
5mg,テネリア20mg,オ  
ングリザ2.5mgスイ  
ニー100mgエクア50mgジャ  
ヌビア、グラクティブ  
25mgネシーナ12.5mg

第3ステップ

経口GLP-1受容体作動薬  
リベルサス3mg,7mg

DPP4阻害薬を中止し経口GLP-  
1受容体作動薬 リベルサス  
3mg,7mgへ切り替え

第4ステップ

リベルサスを中止し注射GLP-1受容体作動薬導入、  
オゼンピック0.25,0.5mg/w or ビクトーザ0.3-0.9mg毎日

じゃあ、これらはいつ使えばいいのか？

---

ソリクア (ランタス+リキスミア)

ゾルトファイ (トレシーバ+ビクトーザ)

# 「肥満2型糖尿病治療薬のトリセツ」(OCGH)

メトホルミン

ツイミーグ?

SGLT2阻害薬

食事 運動療法

OAD単剤

薬価でいうと  
DPP4阻害薬  
150^188円

リベルサス毎朝

まず、Dailyのリベルサスで用量を調節。

OAD増量

OAD +  
インスリン

OAD +  
インスリン強化療法

オゼンピック週1回

エ

Weeklyのオゼンピックでは主作用~副作用の調節が困難。

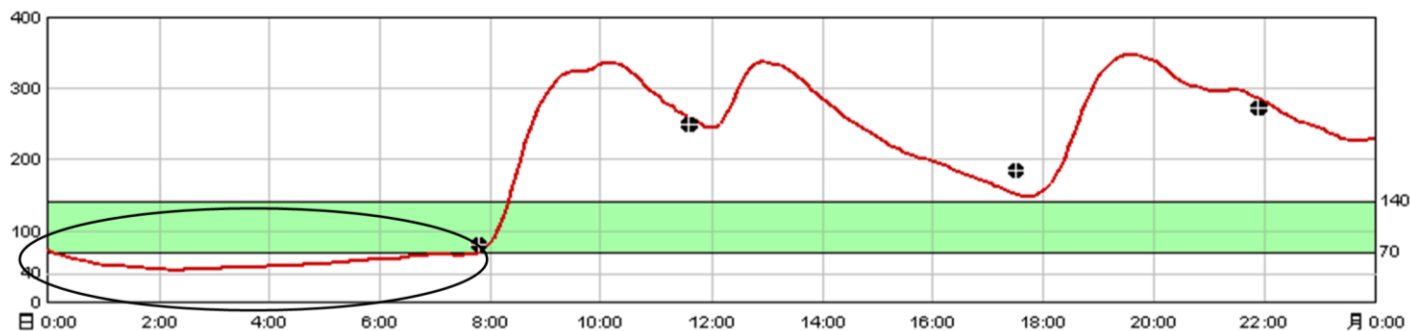
コスト;  
リベルサス7mg毎日334円x28=9,352円  
オゼンピック0.5mg 毎週 3,094円 x4 +  
在宅自己注射管理料650点=18,876円

罹病期間

DPP4阻害薬、リベルサス、オゼンピック中止し  
ソリクア 5ドーズor  
ゾルトファイ5ドーズ

# ぜひ、当科へご紹介ください。即日予約もOKです。

CGM装着により明らかになった夜間低血糖 ～91歳，HbA1c 13.6%，アマリール6mg内服中～



HbA1c13.6%でも，夜間に低血糖が存在します。  
無自覚低血糖は認知能力の低下と関係します。

## SU薬、インスリン使用 高齢者のHbA1C<7%もハイリスクです。

# ぜひ、当科へご紹介ください。即日予約もOKです。

- ☆経口薬を3剤以上, または SU剤を高用量 (アマリール3mg, オイゲルコン・ダオニール2.5mg, グリミクロン40mg/日以上)内服でもHbA1c $\geq$ 8.0%
- ☆無自覚低血糖が疑われる(SU剤高用量でHbA1c $<$ 7.0%)
- ☆腎機能が低下(eGFR 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>以下), 尿蛋白2+以上
- ☆腎機能低下症例でSU剤やメトホルミンを中止したいが、外来でできない
- ☆神経障害が進行(四肢末端の疼痛,しびれ, 起立性低血圧)
- ☆合併症と思われる症状が出てきた
- ☆肥満手術も考えてほしい
- ☆妊娠可能年齢女性で, 経口剤内服中
- ☆手術予定だが, 空腹時血糖値200mg/dl, HbA1c $\geq$ 8.0%
- ☆24時間持続血糖測定器を装着したい
- ☆運動療法を指導してほしい
- ☆食事療法を体験してほしい