

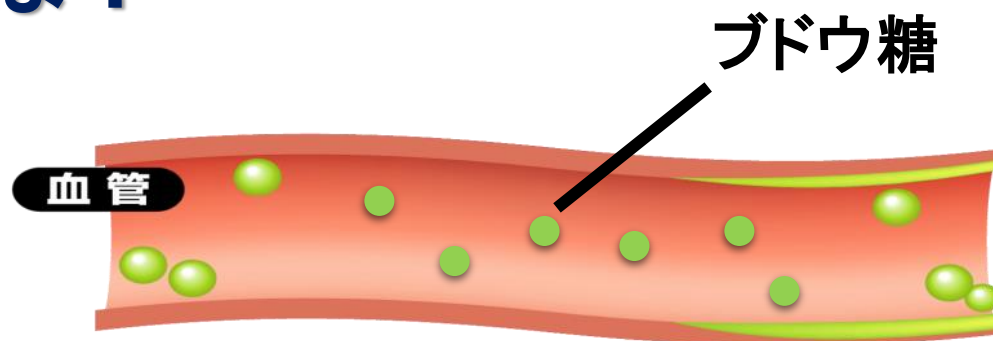
糖尿病の新しい内服薬



糖尿病とは？

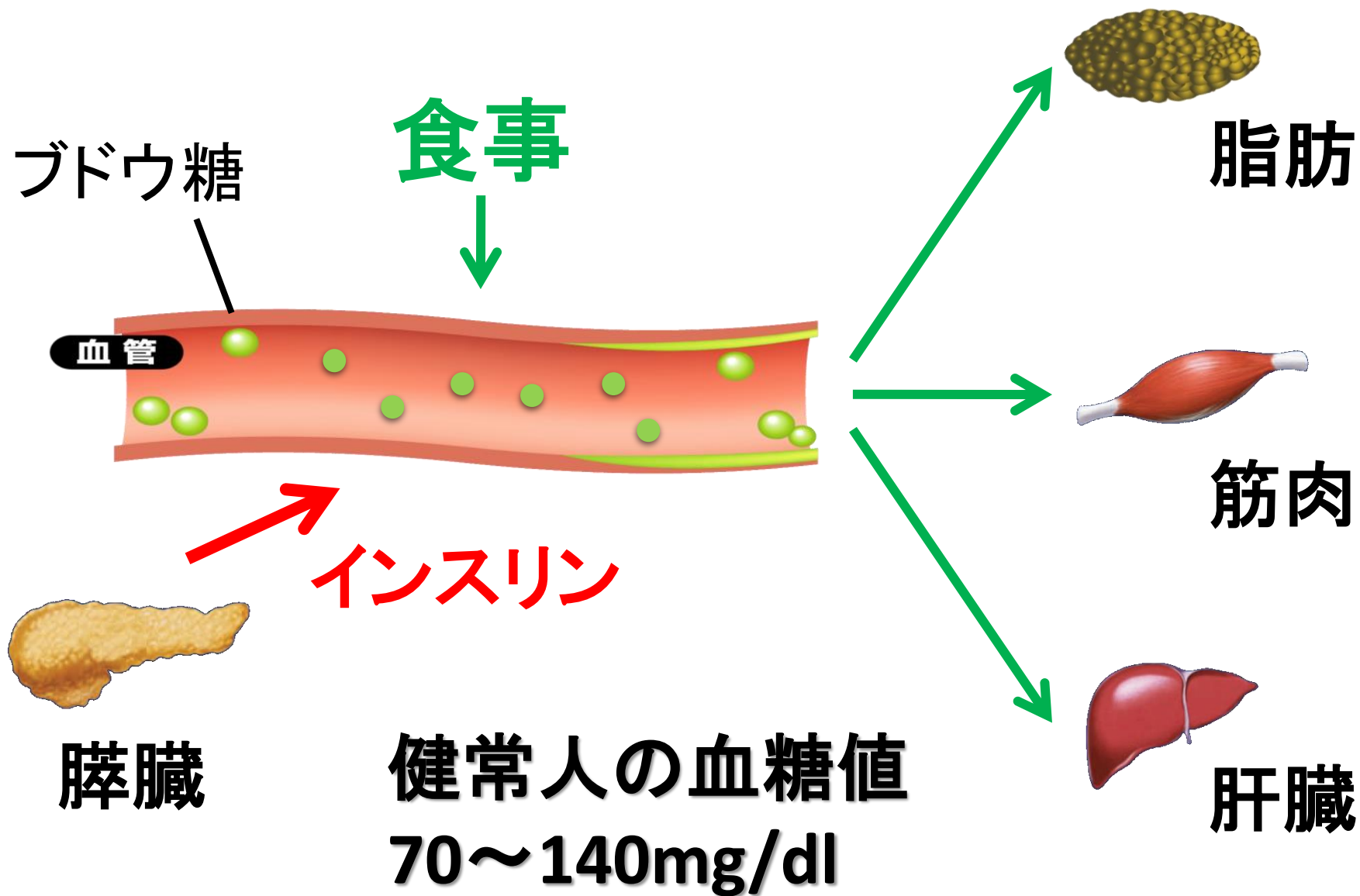
慢性的に高血糖を呈する代謝疾患群

血糖値とは？

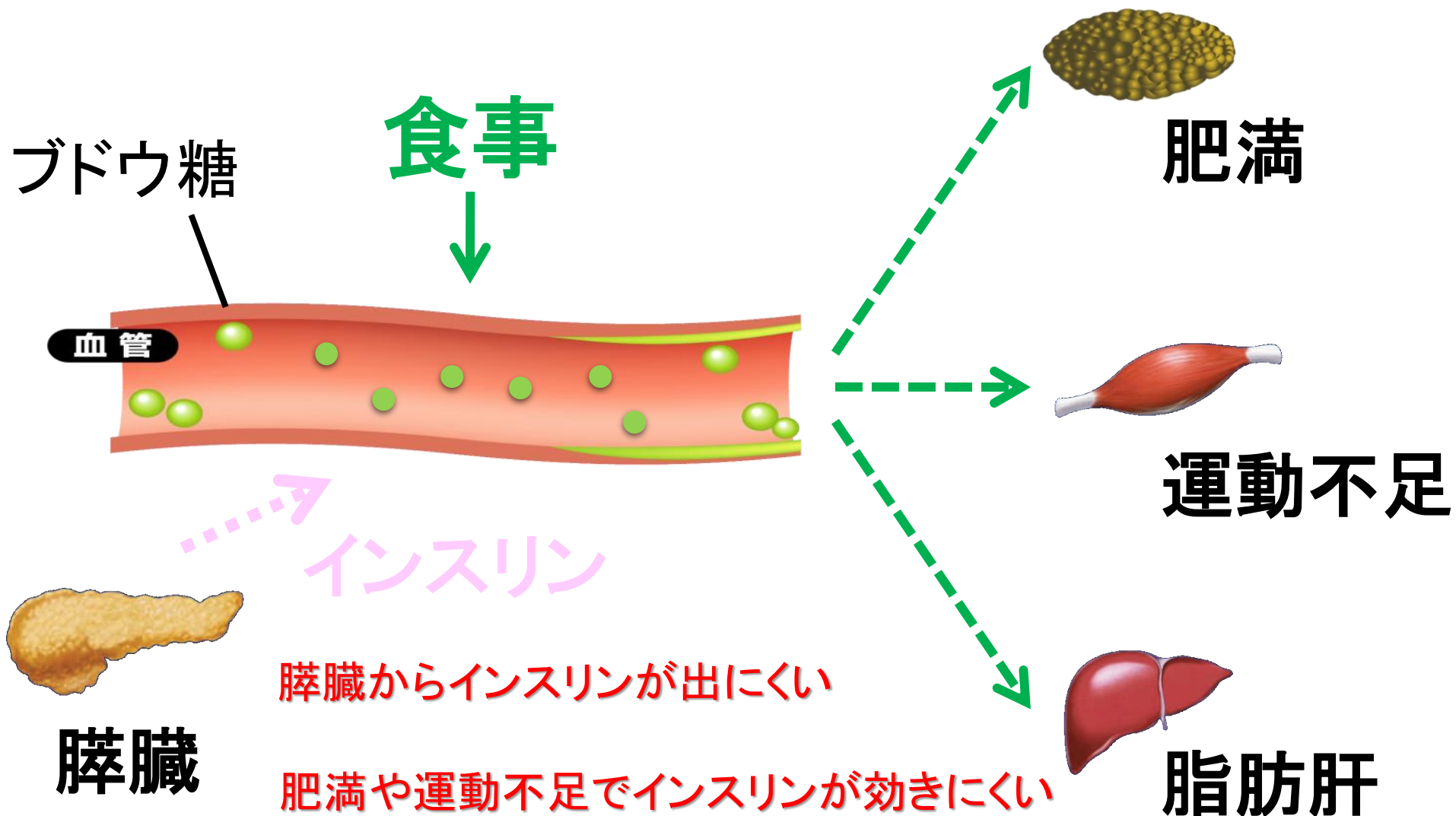


血液中のブドウ糖濃度 (mg/dL)

血糖値の調整

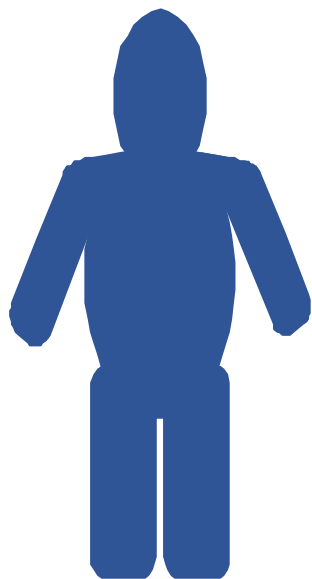


血糖値が上がる原因



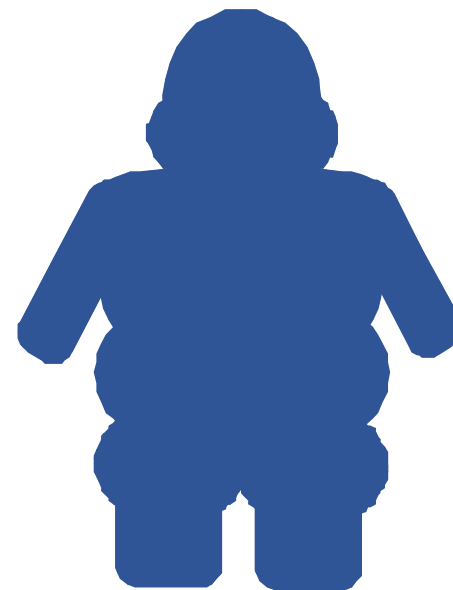
どちらが主体か

インスリンが出にくい



長い

インスリンが効きにくい



短い

体型

糖尿病になってからの期間

適切な体重は？

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{体重kg} \div (\text{身長m})^2$$

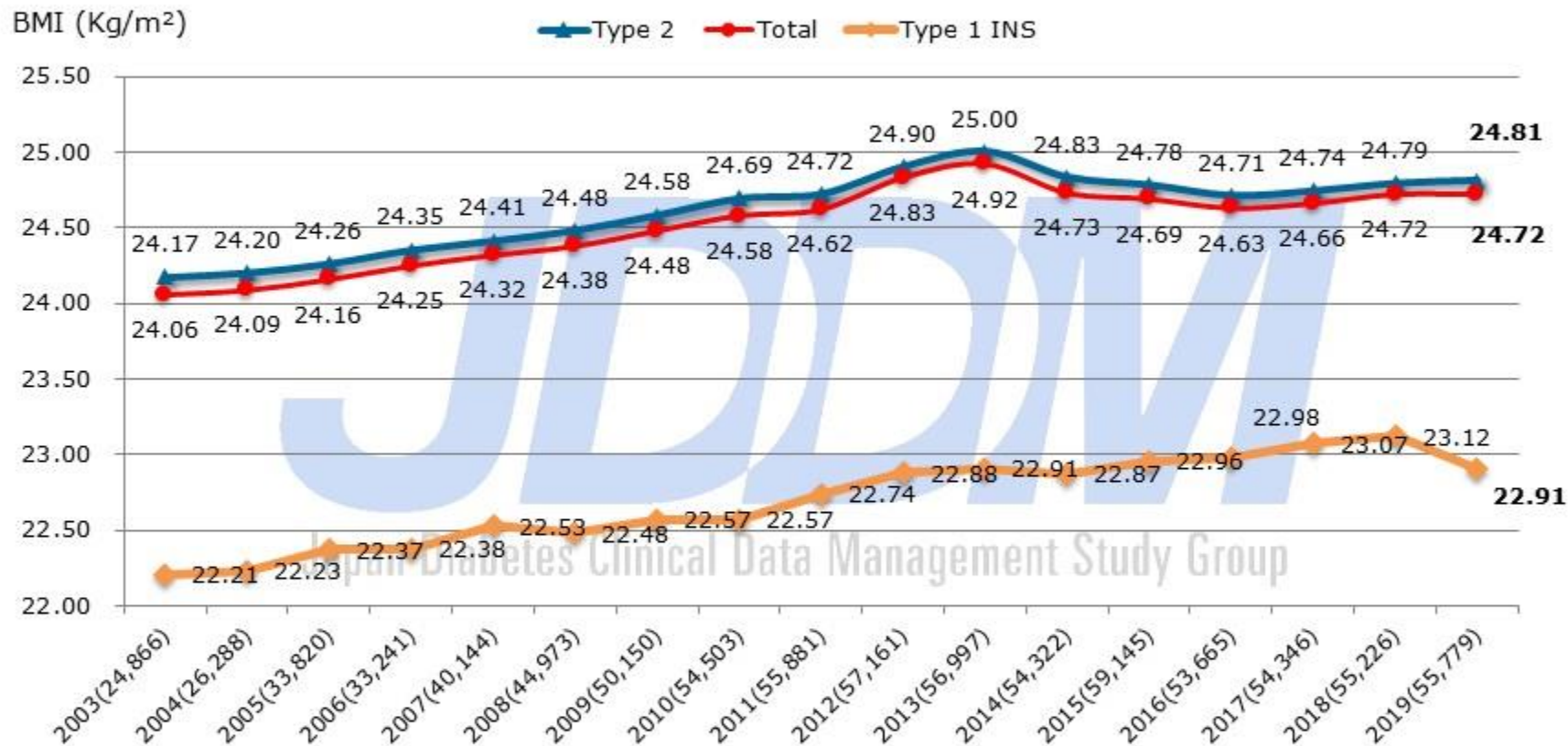
25以上は肥満

身長	標準体重	肥満レベル (BMI 25以上)
150cm	49.5kg	56.3kg
160cm	56.3kg	64.0kg
170cm	63.6kg	72.3kg
180cm	71.3kg	81.0kg

糖尿病患者さんの肥満度(BMI)の推移

2型糖尿病

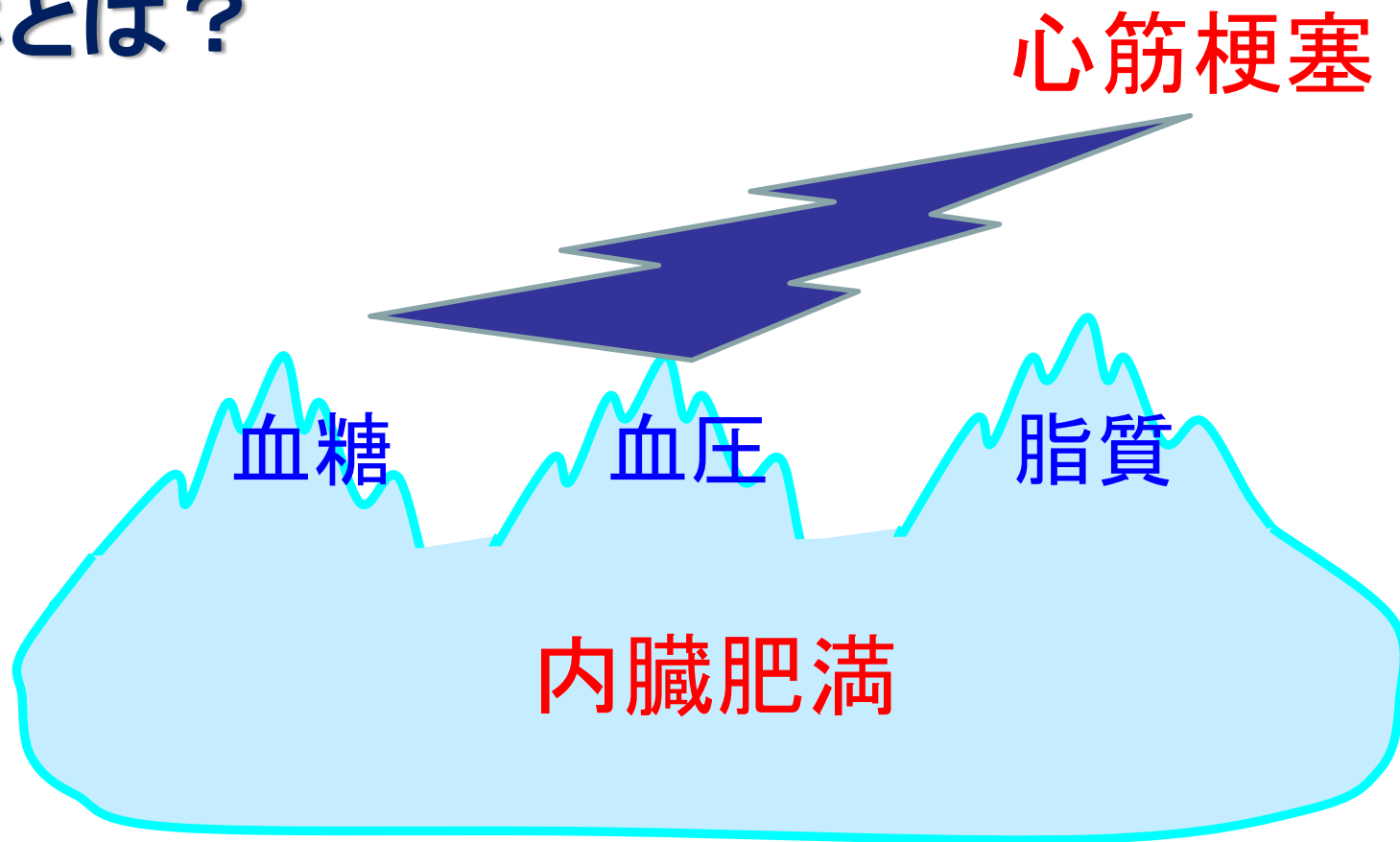
1型糖尿病



Copyright © 2020 JDDM All Rights Reserved.

2型糖尿病(生活習慣病)では約2人に1人が肥満あり

メタボとは？



肥満と死亡，心血管疾患の関係

メタボ因子(糖尿病，高血圧，脂質異常)
を持つ肥満者

2.65倍

メタボ因子を持たない肥満者

1.24倍

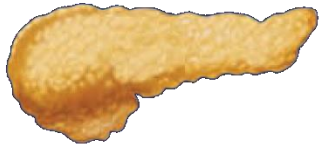
2型糖尿病の血糖降下薬の特徴

機序	種類	主な作用	単独投与による低血糖のリスク	体重への影響	主な副作用	禁忌・適応外	使用上の注意	主なエビデンス
インスリン分泌非促進系	ビグアナイド薬	肝臓での糖産生抑制	低	なし	胃腸障害、乳酸アシドーシス、ビタミンB12低下	透析例、eGFR 30mL/分/1.73m ² 未満例、乳酸アシドーシス既往例、大量飲酒例、1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	① eGFRごとのメトホルミン最高用量の目安 (30≤eGFR<45: 750mg、45≤eGFR<60: 1,500mg)。 ② eGFR30~60の患者では、ヨード造影剤検査の前あるいは造影時にメトホルミンを中止する。ヨード造影剤投与後48時間はメトホルミンを再開せず、腎機能の悪化が懸念される場合にはeGFRを測定し腎機能を評価した後再開する。	肥満2型糖尿病患者に対する大血管症抑制効果がある。
	チアゾリジン薬	骨格筋・肝臓でのインスリン抵抗性改善	低	増加	浮腫、心不全	心不全例、心不全既往例、膀胱癌治療中の例、1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	① 体液貯留作用と脂肪細胞の分化を促進する作用があり、体重増加や浮腫を認める。 ② 閉経後の女性では骨折のリスクが高まる。	HDL-Cを上昇させ、TGを低下させる効果がある。
	α-グルコシダーゼ阻害薬(α-GI)	腸管での炭水化物の吸収分解遅延による食後血糖上昇の抑制	低	なし	胃腸障害、放屁、肝障害	経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	① 低血糖時にはブドウ糖などの単糖類で対処する。 ② 1型糖尿病患者において、インスリンとの併用可能。	
	SGLT2阻害薬	腎臓でのブドウ糖再吸収阻害による尿中ブドウ糖排泄促進	低	減少	性器・尿路感染症、脱水、皮疹、ケトosis	経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	① 1型糖尿病患者において、一部の製剤はインスリンとの併用可能。 ② eGFR30未満の重度腎機能障害の患者では、血糖降下作用は期待できない。	① 心・腎の保護効果がある。 ② 心不全の抑制効果がある。
インスリン分泌促進系	血糖依存性 DPP-4阻害薬	GLP-1とGIPの分解抑制による血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	低	なし	SU薬との併用で低血糖増強、胃腸障害、皮膚障害、顎天疱瘡	1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	① SU薬やインスリンとの併用は、低血糖の発症頻度を増加させる可能性があるため、SU薬やインスリンの減量を考慮する。	
	血糖依存性 GLP-1受容体作動薬	DPP-4による分解を受けずにGLP-1作用増強により血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	低	減少	胃腸障害、注射部位反応(発赤、皮疹など)	1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	① SU薬やインスリンとの併用は、低血糖の発症頻度を増加させる可能性があるため、SU薬やインスリンの減量を考慮する。	心・腎の保護効果がある。
	血糖非依存性 スルホニル尿素(SU)薬	インスリン分泌の促進	高	増加	肝障害	1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	① 高齢者では低血糖のリスクが高いため少量から投与を開始する。 ② 腎機能や肝機能障害の進行した患者では低血糖の危険性が増大する。	
血糖非依存性 速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)	より速やかなインスリン分泌の促進・食後高血糖の改善	中	増加	肝障害	1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	① SU薬とは併用しない。		
インスリン製剤	① 基礎インスリン製剤(持効型溶解インスリン製剤、中間型インスリン製剤) ② 追加インスリン製剤(超速効型インスリン製剤、速効型インスリン製剤) ③ 超速効型あるいは速効型と中間型を混合した混合型インスリン製剤 ④ 超速効型と持効型溶解の配合溶解インスリン製剤	超速効型や速効型インスリン製剤は、食後高血糖を改善し、持効型溶解や中間型インスリン製剤は空腹時高血糖を改善する。	高	増加	注射部位反応(発赤、皮疹、浮腫、皮下結節など)	当該薬剤に対する過敏症の既往例	① 超速効型インスリン製剤は、食直前に投与。 ② 速効型インスリン製剤は、食前30分に投与。	

食事、運動などの生活習慣改善と1種類の薬剤の組み合わせで効果が得られない場合、2種類以上の薬剤の併用を考慮する。作用機序の異なる薬剤の組み合わせは有効と考えられるが、一部の薬剤では有効性及び安全性が確立していない組み合わせもある。詳細は各薬剤の添付文書を参照のこと。

* 経口糖尿病薬に共通する禁忌例：
重症ケトosis例、意識障害例、重症感染症例、手術前後の例、重篤な外傷例、重度な肝機能障害例、妊婦又は妊娠している可能性のある例、当該薬剤に対する過敏症の既往例

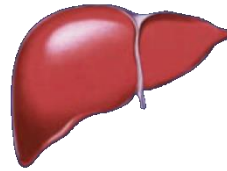
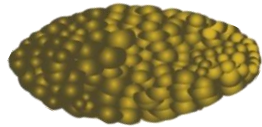
GLP-1受容体作動薬の作用



血糖依存性にインスリン分泌を促進
(単剤では低血糖はない)



中枢性の食欲抑制による体重減少
(自然に食欲が落ちるので我慢しなくていい)



内臓脂肪減少により
インスリンを効きやすくする



消化管蠕動抑制による腹部症状が出ることもある
(約1か月で消失)

GLP-1受容体作動薬の種類

血糖降下 体重減少 消化器症状
(副作用)



週1回注射

中

弱

弱



1日1回注射

中

中

中



1日1回内服

中

強

中～強



週1回注射

強

強

強

リベルサスの内服方法



錠剤を分割・粉砕したり，噛み砕いて内服しない

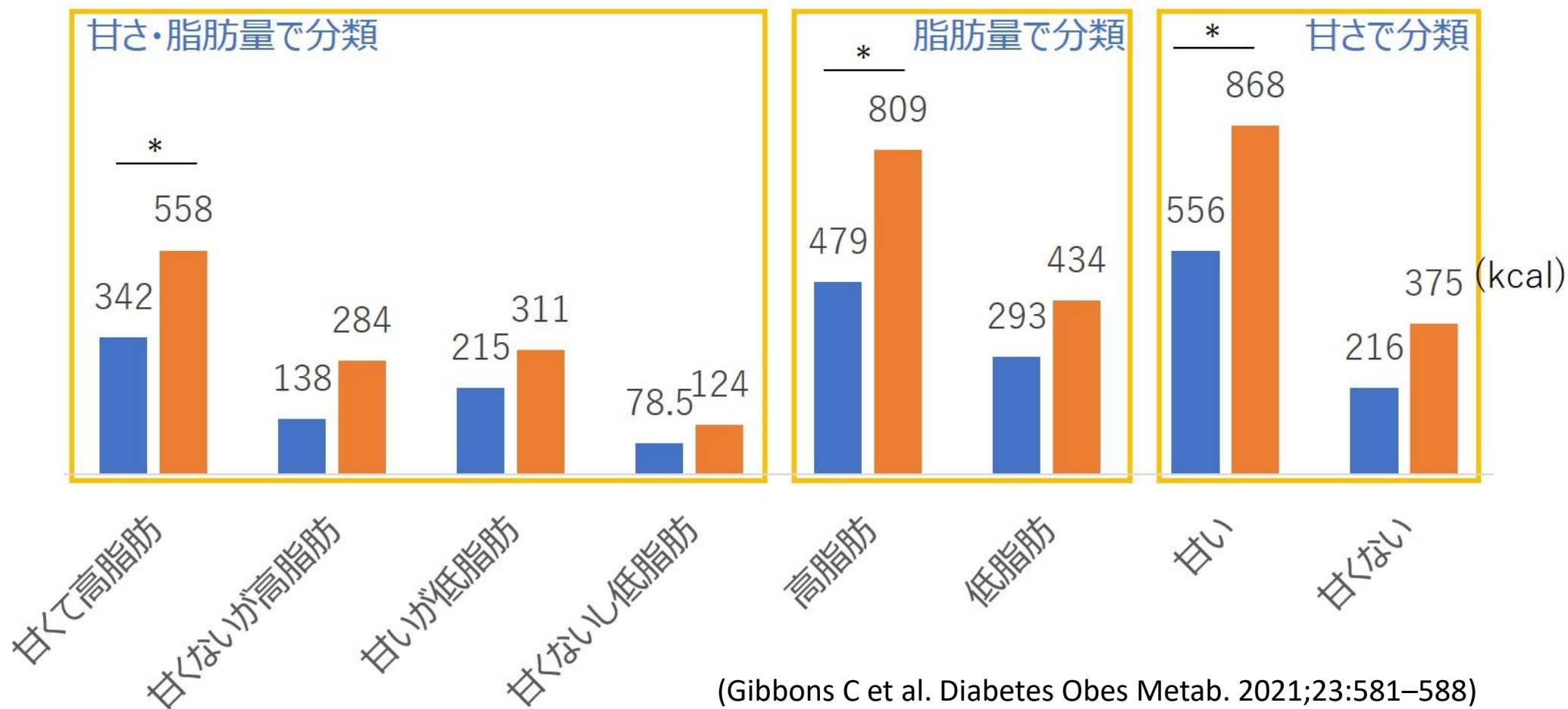
14mg錠の代わりに7mg錠を2錠内服も不可

4週間おきに3mg→7mg→14mgと増量が可能

リベルサスの食欲に対する効果

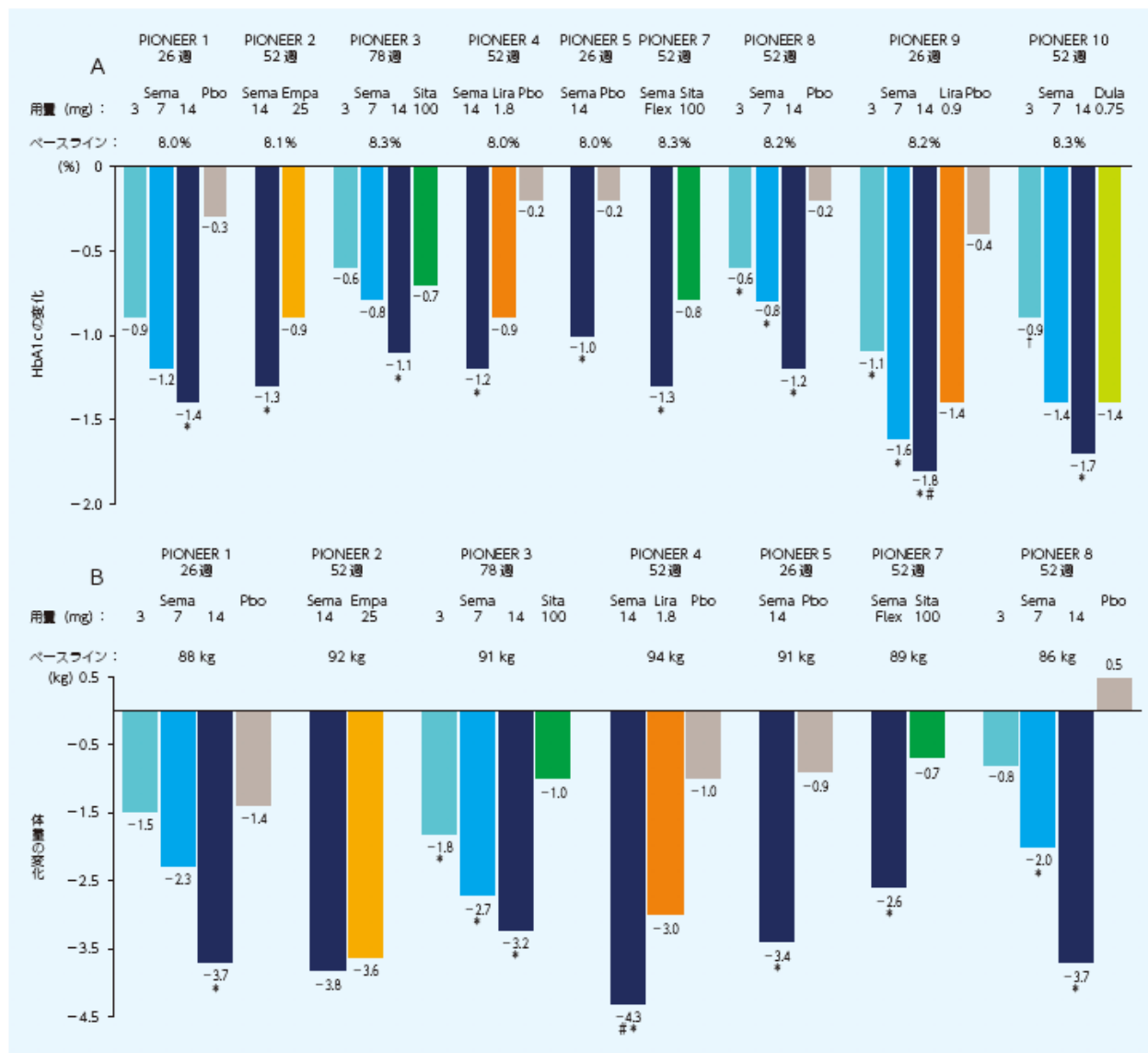
おやつの内容（甘さ・脂肪量）による摂取カロリー（1日）

■ セマグルチド群 ■ プラセボ群



(Gibbons C et al. Diabetes Obes Metab. 2021;23:581–588)

リベルサスの臨床的効果



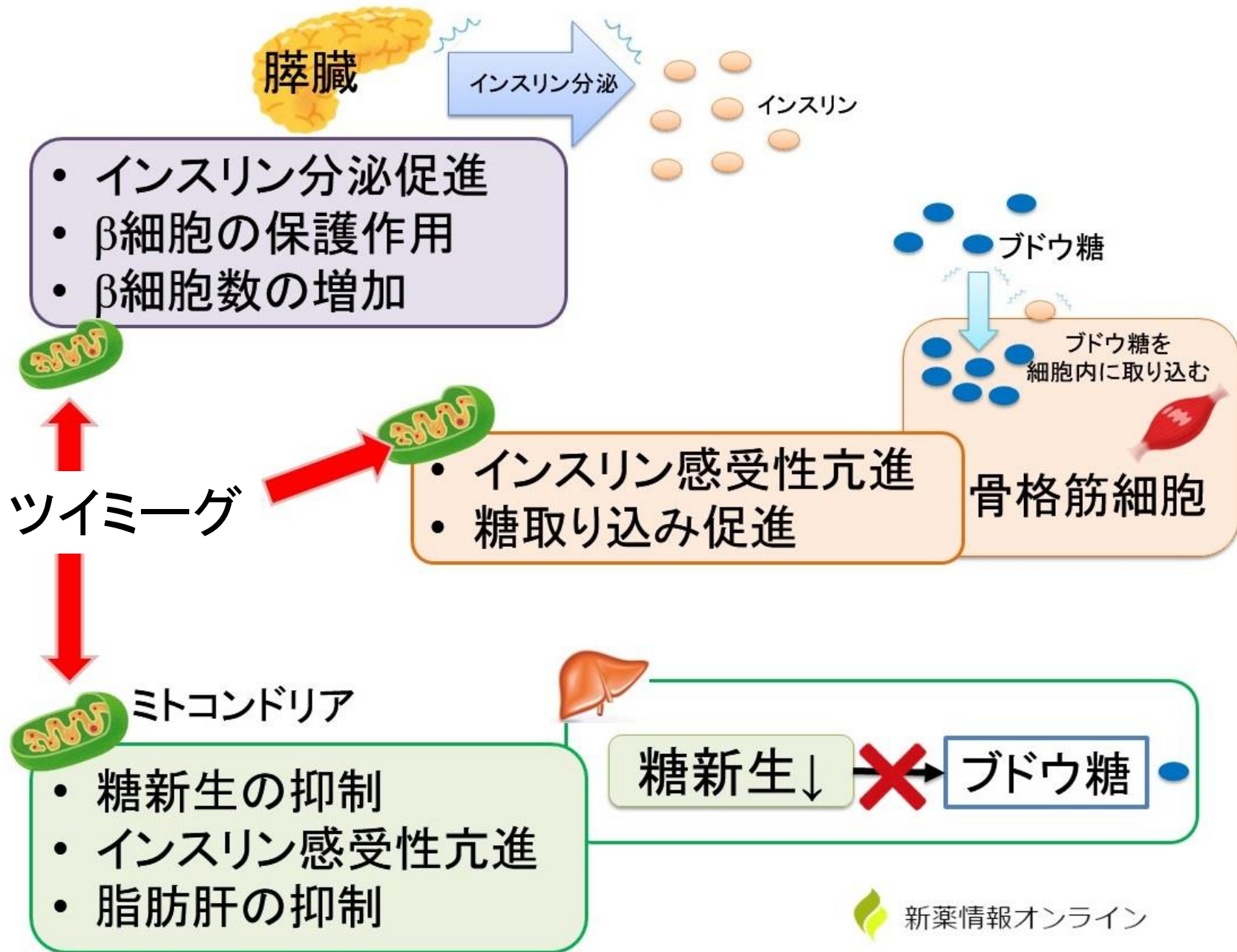
HbA1c
-1.2~1.4%

体重
-3~4kg

9種類目の経口薬(ミトコンドリア機能改善薬)

ツイミーグ(イメグリミン)





ツイミーグの特徴

肥満がひどくない人に向いている

腎機能が悪い人は飲めない

シックデイは休薬が必要

他の糖尿病内服薬、インスリン注射と併用しても
相性が良い

副作用は開始後初期の消化器症状が多い(約5%)
メトグルコと併用すると副作用の消化器症状が増加する