

原 著

低用量の持効型インスリンと DPP-4 阻害薬から IDegLira（インスリンデグルデク/リラグルチド）への 切り替えによるメリット

海老名総合病院 糖尿病センター

平 嶋 勇 士

平 野 勉

要 旨

目的：Basal supported oral therapy（BOT）は持効型インスリンと経口糖尿病薬を併用することでインスリン不足をサポートし、インスリン投与量を軽減できる治療である。我々は、BOTで通常用いられる低用量の持効型インスリンとDPP-4阻害薬から、DPP-4阻害薬を中止して同量のインスリンデグルデクとリラグルチドの混合注射（IDegLira）に切り替えることのメリットとデメリットを後ろ向きに検討した。

方法：持効型インスリンとDPP-4阻害薬のBOTが1年以上継続されている38名の2型糖尿病患者を対象とした。インスリンの最大投与量は12単位で、平均9.5単位であった。持効型インスリン+DPP-4阻害薬をインスリンと同単位のIDegLiraに切り替えた。切替4カ月（M）前、2M前、切り替え直前、切り替え2M後、4M後の体重、血圧、血液検査を後ろ向きに解析した。切り替えることによる患者の経済的負担を薬価ベースで調べた。

結果：HbA1c値は切り替え後も上昇することなく同レベルで推移した。体重、血圧、脂質も変化しなかった。軽度の胃腸障害が3名にみられたが自覚性低血糖は減少した。切り替えにより薬価ベースで計算した患者の経済的負担は軽減された。

結論：低用量の持効型インスリンとDPP-4阻害薬をインスリンと同単位のIDegLiraに切り替えることでHbA1cを上昇させることなく患者の経済的負担を軽減することができた。

責任著者連絡先：海老名総合病院 糖尿病センター 平野 勉

〒243-0433 神奈川県海老名市河原口1320

Tel：046-233-1311 E-mail：hirano@med.showa-u.ac.jp

キーワード：インスリンデグルデク、リラグルチド、配合剤、HbA1c、経済的負担

緒 言

最近多くの糖尿病治療薬が発売され薬剤の選択順位や組み合わせが多様化しているが、これは注射薬にも当てはまる。GLP-1受容体作動薬（GLP-1RA）は大規模臨床介入研究のエビデンスに基づく心血管保護作用や腎保護作用から薬剤選択のアルゴリズムにおいて上位に位置付けられている¹⁾。インスリン欠乏型の2型糖尿病にはインスリン補充が欠かせないが、強化インスリン療法による重症低血糖や肥満助長など²⁾が明らかになるにつれて低血糖回避および体重抑制の観点から極力インスリン投与量を減少させることが最近のトレンドとなっている。Basal supported oral therapy (BOT) は経口糖尿病薬 (oral anti-diabetic drug : OAD) に持効型インスリンを併用することでインスリン欠乏を下支えし、OADによりインスリン投与量を軽減させることができるスタンダードな治療法として確立されている³⁾。DPP-4阻害薬はHbA1c低下作用に基づく有効性および安全性の高さから本邦では好んで用いられている。したがってBOTにおいてもDPP-4阻害薬が使用されているケースが非常に多い⁴⁾。しかしGLP-1RAと異なりDPP-4阻害薬を用いた大規模臨床介入研究⁵⁾では心血管イベント抑制や腎機能低下抑制作用などは認められていない。このため欧米のガイドラインにおいてGLP-1RAのような推奨は受けていない。

インスリンデグルデク/リラグルチド (IDeg-Lira, 商品名ゾルトファイ[®], ノボ ノルディスク ファーマ, 東京) は持効型インスリンデグルデク (IDeg) とGLP-1RAのリラグルチド (Lira) を同一比率で混合した注射薬である。この混合比率はIDeg 50単位に対しLira 1.8mgであり、世界共通である。この混合比率を巡って本邦では賛否両論がある。すなわち持効型インスリンに対してLiraの割合が少なく、日本人2型糖尿病の標準Lira使用量の0.9mgを

使うためにはIDegを25単位打つことになる。これは本邦のBOTで通常用いられる持効型インスリンより多い量と考えられる⁶⁾。反面GLP-1RAの比率が少ないことで、特有の副作用である消化器症状（悪心、嘔吐、下痢など）が少なくなるため安全性が向上する。

我々はBOTで通常使用されている低用量の持効型インスリンとDPP-4阻害薬から持効型インスリンと同単位のIDegLiraに切り替えた場合いかなるメリット、デメリットがあるかを調べる本研究を行った。DPP-4阻害薬は日本人ではHbA1c低下作用が比較的強いとされているため⁷⁾、低用量での切り替えではLiraの量が極めて少なくなり (0.3mg程度)、HbA1cが上昇してしまう可能性がある。また低用量であってもLiraの持つ主な副作用である消化器症状の出現する可能性がある。他方、多くの論文が明らかにしているように体重、血圧、脂質に関してGLP-1RAの好ましい作用が認められる可能性がある。さらにこの切り替えが患者の経済的負担の軽減につながるか否かについても調査した。

I 対象および方法

1. 対象

海老名総合病院糖尿病センターに通院中でBOTが少なくとも1年以上行われている2型糖尿病患者のうちIDegLiraへの切り替えを希望した患者を対象とした。調査期間は2020年6月～2021年8月。対象のうち調査期間中に他のOAD、降圧薬、脂質低下薬に変更のなかった症例のみを解析の対象とした。また不定期受診や治療中断など調査が不十分な患者は除外した。

2. 方法

持効型インスリンの単位と同一単位のIDeg-Liraへの切り替えとし、同時にDPP-4阻害薬を中止した。なおインスリンの量 (単位) に対応したIDegLiraの量はドーズと称される。

表1 患者背景

症例数（男性/女性）	38（28/10）
年齢（歳）	63±11
BMI（kg/m ² ）	26.3±3.8
糖尿病罹病期間（年）	9.5±8.5
網膜症/腎症/神経障害（重複あり）	24/13/16
大血管合併症	10
AST（IU）	24±10
ALT（IU）	25±19
糖尿病治療薬	
デグルデク（6-12単位）	18
グラルギンU100*（8-10単位）	13
グラルギンU300（10-12単位）	2
デテミル（8-10単位）	5
リナグリプチン5mg	15
シタグリプチン50mg	23
メトホルミン	28
スルホニル尿素薬	2
SGLT2阻害薬	24

平均±S.D. (名)

*：バイオシミラー（日本イーライリリー株式会社）

切り替え時より4カ月前（B4M）、2カ月前（B2M）、切り替え直前（0M）、切り替え2カ月後（A2M）、4カ月後（A4M）の各時点で体重、血圧、血液検査を行った。血液検査はHbA1c、トリグリセリド（非空腹時）、LDLコレステロール（LDL-C）を主な評価項目とした。さらに調査期間中の有害事象、切り替えることによる患者の経済的負担を薬価ベースで調べた。なお前治療がIDegLiraの持効型インスリンであるデグルデクと他の持効型インスリンでは検査結果や患者負担金に差が出る可能性があるために分けて検討した。

3. 統計解析

検査値は平均（±標準偏差，S.D.）で示した。各検査値の推移に関する有意差検定は

paired t-testを用い、 $p<0.05$ を有意差とした。

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、すべての患者から文書で研究に関する同意を取得し、海老名総合病院の倫理委員会の承認を受けた（2019年9月11日 承認番号115および2022年1月6日、承認番号273）。

II 結果

1. 患者背景

2型糖尿病患者38名（男性28名、女性10名）が解析の対象となった。患者背景を表1に示す。平均年齢63±11歳、糖尿病罹病期間9.5±8.5年であり、合併症は網膜症24名、腎

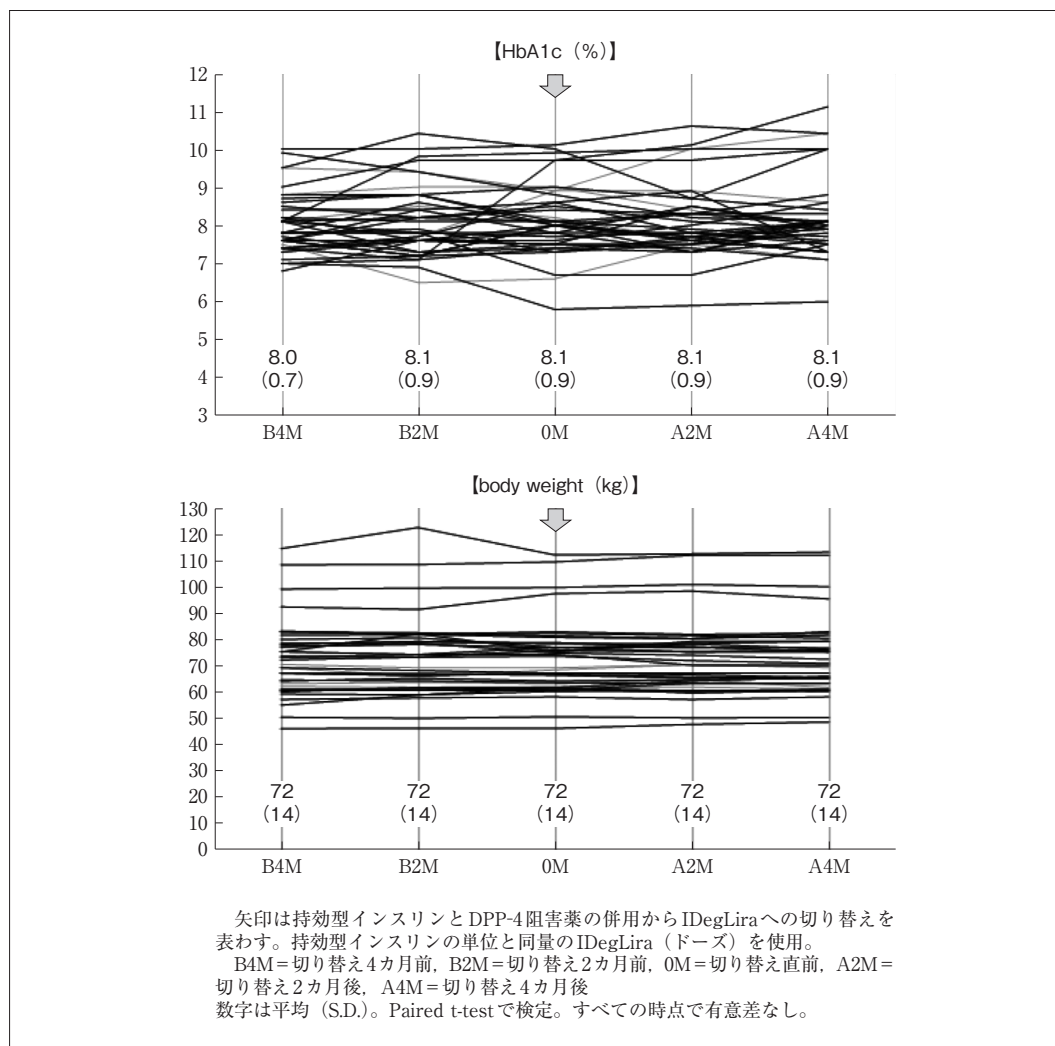


図1 HbA1cと体重の推移

症Ⅲ-Ⅳ期13名, 神経障害16名, 大血管合併症(虚血性心疾患8名, 閉塞性動脈硬化症2名)10名であった(重複あり)。対象者全員がDPP-4阻害薬と持効型インスリンを使用していた。持効型インスリンはデグルデクが18名, グラルギンが15名(うちグラルギンU100が13名, グラルギンU300が2名), デテムルが5名であった。いずれも使用単位は6~12単位の範囲内(平均 9.5 ± 1.6 単位)と低用量であった。IDegLira 12ドーズと9.5ドーズにはLiraがそれぞれ0.43mg, 0.34mg含まれる。

DPP-4阻害薬はシタグリプチン50mgが23名, リナグリプチン5mgが15名であった。

2. 評価項目の推移

図1上段にHbA1cの推移を示す。HbA1cは切り替え前後で有意差を認めず全調査期間を通じて有意な変動は見られなかった。前治療がデグルデクの患者と他の持効型インスリンの患者に分けて同様の検討を行ったが, 各群でHbA1cは切り替えによる有意差を認めなかった。図1下段に体重の推移を示す。体重は切り替え前後で有意差を認めず, 全調査期

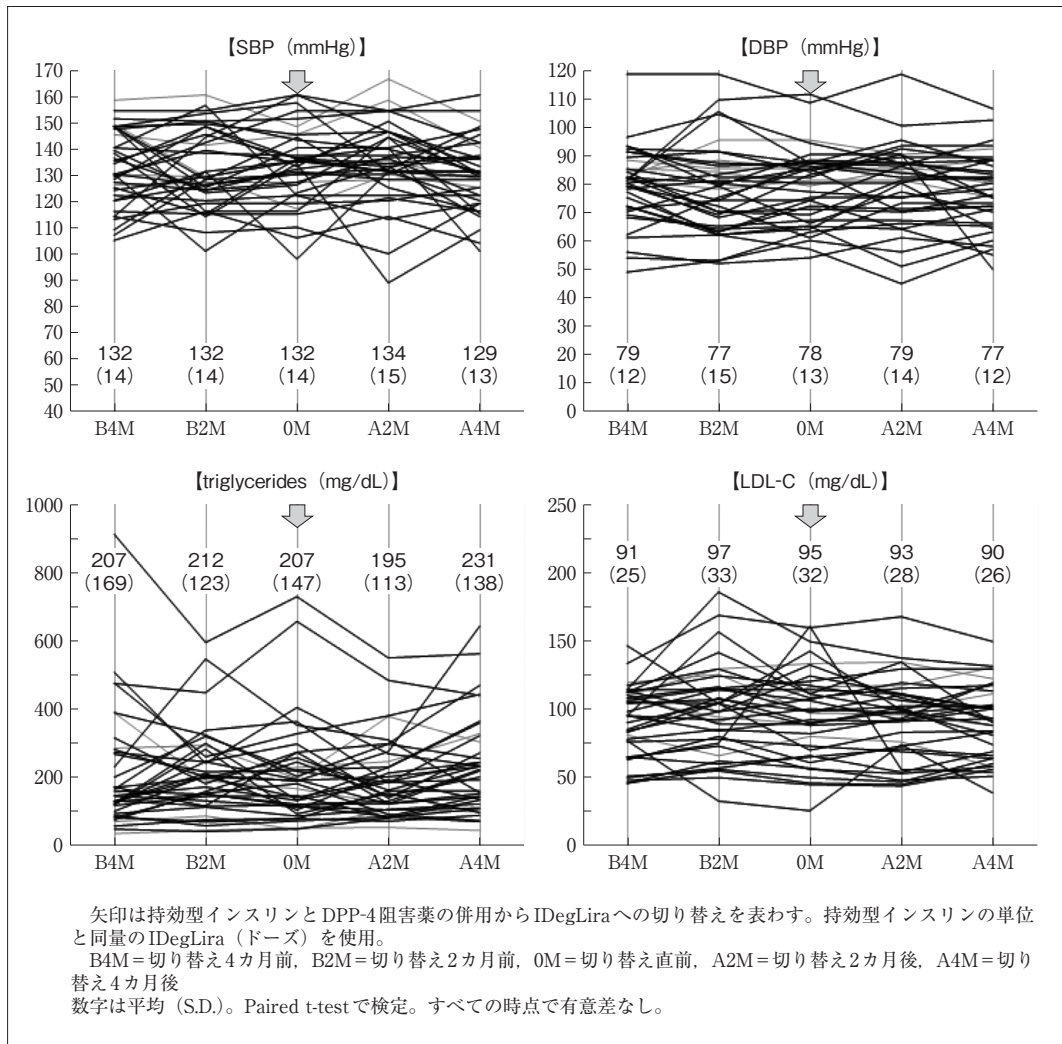


図2 収縮期血圧 (SBP), 拡張期血圧 (DBP), トリグリセリド (非空腹時), LDL コレステロール (LDL-C) の推移

間を通じて有意な変動は見られなかった。

図2上段に収縮期血圧 (SBP) および拡張期血圧 (DBP) の推移を示す。SBPおよびDBPとも切り替え前後で有意差を認めず, 全調査期間を通じて有意な変動は見られなかった。

図2下段に血清脂質のトリグリセリド (非空腹時), LDL-Cの推移を示す。トリグリセリドおよびLDL-Cに切り替え前後で有意差を認めず, 全調査期間を通じて有意な変動は見られなかった。

表2に調査期間中の有害事象を示す。IDeg-Liraへの切り替え後に自覚的低血糖が2名, 軽度の胃腸障害が3名にみられた。切り替え前の期間においては自覚的低血糖が4名に観察された。いずれも程度は一過性で軽症であった。なお調査期間中, 血球数や肝機能, 腎機能に関する血液検査に著変を認めなかった。

3. 患者の経済的負担

表3上段に持効型インスリンにDPP-4阻害薬であるシタグリプチン50mgまたはリナグ

表2 調査期間中の有害事象

有害事象	切り替え前	切り替え後
低血糖（自覚的）	4	2
悪心	0	1
便秘	2	0
下痢	0	2
ふらつき	2	1
蕁麻疹	1	0
計	9 (23.6)	6 (15.7)

名 (%)

持効型インスリンとDPP-4阻害薬の併用からIDegLiraへ切り替え前後4カ月間の調査期間中に認められた有害事象を示す。

表3 持効型インスリンとDPP-4阻害薬の併用からIDegLiraへ切り替え前後の患者負担金とその差額

BOTでの患者負担金〔薬価ベース、1カ月（30日）〕

インスリン	リナグリプチン5mg	シタグリプチン50mg
デグルデク（6-12単位）	5532～6936円	5091～6495円
グラルギンU100*（8-10単位）	5178～5442円	4737～5001円
グラルギンU300（10-12単位）	6732～7254円	6291～6813円
デテミル（8-10単位）	5979～6441円	5538～6000円

IDegLiraでの負担金と切り替えにより生じた差額〔薬価ベース、1カ月（30日）〕

IDegLira	負担金	差額
6ドーズ	3216円	1257～2475円
8ドーズ	4287円	450～1923円
10ドーズ	5358円	－360～1374円
12ドーズ	6432円	－1167～825円

*：バイオシミラー（日本イーライリリー株式会社）

リプチン5mgを併用した場合の患者負担金〔薬価ベース、1カ月（30日）〕を示す。下段はIDegLiraの単位（ドーズ）別負担金、IDegLiraへ切り替え後の患者負担の差額を示す。症例数が10名で最も多かったデグルデク10

単位+シタグリプチン50mgからIDegLira 10ドーズに切り替えると患者負担金は1カ月で6027円から5358円へと669円減少した。しかし持効型インスリンにグラルギンU100のバイオシミラーを使用していた5名では10～12

単位でかつシタグリブチン50mgをグラルギンバイオシミラーと同じドーズのIDegLiraに切り替えると負担金が510円増すことになった。38名全体では平均660円患者負担が軽減された。

Ⅲ 考 察

本研究により一般臨床で広く用いられているBOTの持効型インスリンをGLP-1RAと持効型インスリンの配合注に変更してDPP-4阻害薬を中止してもHbA1cの変化がないことが明らかになった。注目すべきは低用量での切り替えでもHbA1cの悪化がなかったことである。DPP-4阻害薬は東アジア人に対してHbA1cの低下効果が欧米人に比べて大きいことが知られており⁷⁾、DPP-4阻害薬を中止した場合、少量のGLP-1RAではこれを補填できないと想定していた。しかし結果は少量のGLP-1RAでもDPP-4阻害薬のHbA1c低下効果をカバーできることが示された。我々が使用したIDegLiraの平均9.5ドーズにはLiraは0.34mg含まれる。Lira 0.3mgのHbA1c低下効果は0.6%であり⁸⁾、シタグリブチン50mgでは0.7%となっている⁹⁾。しかし様々な用量のLiraのHbA1c低下に対する比較では、日本人を対象とした臨床試験のデータが欧米を対象としたそれよりも低用量のLiraでもHbA1c低下効果が強く発揮されている¹⁰⁾。これには体重やメタボリックシンドローム関連因子がインクレチン作用に深く関与することが示唆されている。肥満度やメタボリックシンドロームの合併が欧米人に比して少ない日本人を含む東アジア人はインクレチン効果が発揮されやすいことがインクレチン関連薬の効果が発揮されやすい理由と思われる⁷⁾。

DPP-4阻害薬には血圧低下や体重減少作用が認められないがGLP-1RAにはこれらの作用が存在する¹¹⁾。ただし低用量でも認められるかということについては明らかではない。

本研究では体重、血圧にLiraの影響は観察されなかった。これはHbA1cとは異なり高用量のLiraでなければ血圧や体重にまで効果が及ばないことを示唆している。さらにGLP-1RAにはトリグリセリドやLDL-Cの低下効果が散見されている¹²⁾。その機序は明らかではないが体重減少や胃腸運動の抑制などが考えられる。本研究ではトリグリセリド、LDL-CにLiraの影響は観察されなかった。このように低用量のLiraでは高用量で報告されている降外作用は観察されなかった。IDegLiraの臨床試験ではIDeg単独、Lira単独との比較試験が行われている。要約するとIDegLiraはIDeg、Liraの血糖低下作用を相加的に発揮し、インスリン（IDeg）の持つ体重増加や低血糖作用をGLP-1RA（Lira）で打ち消す効果が認められている¹³⁾。Lira特有の消化器症状はIDegLiraでも認められているが¹³⁾、試験時の使用量は本研究のような低用量ではない。表2に示すように低用量であっても悪心や下痢などの消化器症状がIDegLiraに切り替え後、少数例に認められた。いずれも一過性かつ軽症であり、薬剤の使用中止には至らなかった。自覚的な低血糖症状はIDegLiraに切り替え後2名に認められているためIDegLiraにおいても低血糖には十分留意する必要がある。

本研究では全体としてIDegLiraへの切り替えは患者の経済的負担軽減につながるということが判明した。しかしバイオシミラーの普及により持効型インスリンが廉価になると必ずしも負担軽減につながらないことも明らかとなった。この傾向はバイオシミラーの単位数が増えるとより顕著となった。したがってIDegLiraの患者負担軽減はあくまで低用量で先発品の持効型インスリンを用いた場合に限られることに注意が必要である。

本研究のlimitationとして単一施設による少ない対象患者数、後向き解析手法が挙げられる。

結 語

低用量の持効型インスリンとDPP-4阻害薬を使用している2型糖尿病患者をインスリンと同単位でIDegLiraに切り替えてもHbA1cの悪化を生じなかった。体重、血圧、脂質にも変化をもたらさなかったが、患者の経済的負担は全体的に軽減された。

利益相反 (COI)

平嶋勇士は利益相反なし。平野 勉はノボ ノルディスク ファーマ株式会社および日本イーライリリー株式会社から講演会謝礼金を受けている。本研究の立案、統計解析、論文作成に企業の関与はない。

文 献

- 1) American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment : *Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care*. 2021 ; **44**(Suppl. 1) : S111-S124.
- 2) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015 : a patient-centered approach : update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 ; **38** : 140-149.
- 3) Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J : Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treatment-to-target trial : randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003 ; **26** : 3080-3086.
- 4) Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010 ; **12** : 167-177.
- 5) Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk : The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 ; **321** : 69-79.
- 6) 遅野井 健, 斎藤三代子, 国府田尚矢ほか. 当院の2型糖尿病患者におけるインスリンデグレデク/リラグルチド (IDegLira) の有効性および安全性の検討. *診療と新薬* 2020 ; **57** : 825-833.
- 7) Kim YG, Hahn S, Oh TJ, et al. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians : a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013 ; **56** : 696-708.
- 8) Ayers D, Kanters S, Goldgrub R, et al. Network meta-analysis of liraglutide versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes in Japanese patients. *Curr Med Res Opin*. 2017 ; **33** : 1653-1661.
- 9) Yoshikawa K, Tsuchiya A, Kido T, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus in Japan : Results of a Multicentre, Open-Label, Observational Post-Marketing Surveillance Study. *Adv Ther*. 2020 ; **37** : 2442-2459.
- 10) Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus : systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2010 ; **10** : 20.
- 11) Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, et al. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation*. 2017 ; **136** : 849-870.
- 12) Sun F, Wu S, Wang J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes : a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2015 ; **37** : 225-241.
- 13) Gough SC, Bode B, Woo V, et al. : NN9068-3697 (DUAL-1) trial investigators. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin

degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone : results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-

to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 ; 2 : 885-893.

Benefits of Switching from Low-dose Long-acting Insulin and DPP-4 Inhibitors to IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide)

Takeshi Hirashima and Tsutomu Hirano

Diabetes Center, Ebina General Hospital

Corresponding author : Tsutomu Hirano
Diabetes Center, Ebina General Hospital
Kawaharaguchi 1320 Ebina City, Kanagawa 243-0433, Japan

Abstrast

Background and aim : Basal supported oral therapy (BOT) has been established as a standard treatment that can support insulin deficiency by using long-acting insulin in combination with an oral anti-diabetic drug (OAD) and reduce the insulin dose by OAD in type 2 diabetes. We investigated the advantages and disadvantages of switching from the low-dose long-acting insulin normally used in BOT and dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor to the same dose of mixed injection of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) with stopping DPP-4 inhibitors.

Methods : The study included 38 patients who had been on BOT with long-acting insulin and DPP-4 inhibitors for more than a year. The maximum dose of long-acting insulin was 12 units, with an average of 9.5 units. The long-acting insulin plus DPP-4 inhibitors was switched to the same unit (dose) of IDegLira. The measurement was performed at 4 month (M), 2M, and immediately before, and at 2M, and 4M after the switching. Changes in HbA1c, body weight, blood pressure, and serum lipids were examined retrospectively.

Results : The HbA1c value did not increase after switching and remained at the same level throughout the observation period. Body weight, blood pressure, and serum lipids did not change with switching. Mild gastrointestinal side effects were seen in 3 cases, but hypoglycemic episodes were decreased by switching. Overall, this switch has reduced the financial burden on patients calculated on a drug price basis.

Conclusions : Switching low doses of long-acting insulin and DPP-4 inhibitors to the same dose of IDegLira reduced the financial burden on patients without increasing HbA1c.

(受理日 : 2022年4月19日)