

## 特集

# 糖尿病の薬物療法(注射療法)

長谷川千恵<sup>\*1</sup> 田中智洋<sup>\*2</sup>

## 内容紹介

糖尿病の注射療法に用いられるのはインスリン製剤と非インスリン製剤があり、それぞれ新しく登場した製品について述べる。従来の超速効型インスリンよりもさらに血糖降下作用発現時間を短縮した超超速効型インスリン製剤は、よりタイトな血糖マネジメントに有用である。週1回投与の持効型インスリンの登場は、高齢者など自己注射が困難な患者の治療選択肢として期待される。新規のGLP-1受容体作動薬、GIP/GLP-1受容体作動薬は、血糖値の改善のみならず体重減少や糖尿病合併症の抑制効果も注目される。個々の患者のニーズに合わせた薬剤を選択することで、糖尿病治療の強化や簡略化を図ることが可能となる。

## はじめに

血糖マネジメントのための注射製剤は、インスリン製剤と非インスリン製剤に大別される。インスリン製剤による治療は、健常者における正常なインスリン分泌パターンを模倣することが目標である。一方、高齢化に伴い低頻度・簡便さ

を重視した治療も必要である。非インスリン製剤による注射療法には、GLP-1受容体作動薬とGIP/GLP-1受容体作動薬があり、体重減少効果や心血管、腎イベントの抑制の報告も注目される。またインスリン製剤とGLP-1受容体作動薬を一定比率で配合した注射製剤も用いられる。

それぞれの注射療法に関して、最近国内で使用可能となった製剤を中心にまとめる。

## I. インスリン製剤

人の生体内では常に少量のインスリンが分泌されており、これを基礎分泌と呼ぶ。さらに食後には消化管内の栄養素の増加や血糖値の上昇に応答してインスリンが分泌(追加分泌)されて血糖上昇を抑えるため、血糖値は常に一定の範囲内に保たれるように調節されている。1型糖尿病においては、インスリンの分泌が枯渇しているため、基礎・追加いずれの分泌にも支障をきたしている。そこでインスリン製剤を使用することによりインスリンを補充し、非糖尿病群と同じ血糖変動パターンに近づけるための治療が必要である。2型糖尿病においても病歴が長いなどによりインスリン分泌能が低下している場合、もしくはインスリン抵抗性による作用不足の場合、高血糖を是正し非糖尿病群と同じような血糖変動を得るために内因性のインスリンに加えてインスリン製剤の投与が必要となる場合がある。最近では、ヒトインスリンのアミノ酸配列や化学修飾の改変や、製剤化のプロセスを調整することにより、従来のヒトインスリン製剤

### —Key words—

インスリン、GLP-1受容体作動薬、GIP/GLP受容体作動薬

<sup>\*1</sup>Chie Hasegawa：名古屋市立大学大学院医学研究科  
消化器・代謝内科学 臨床研究医

<sup>\*2</sup>Tomohiro Tanaka：名古屋市立大学大学院医学研究科  
消化器・代謝内科学 准教授

(速効型インスリン製剤)よりも作用発現時間が早いインスリン製剤や、効果持続時間が長いインスリンが登場し、臨床での使用が広がっている。

### 1. “超”超速効型インスリン

糖尿病患者では従来の超速効型インスリンを使用してもインスリンの効果発現が食後の血糖上昇に追いつかず、食後の高血糖をコントロールすることが難しい症例が存在する。2020年より、従来の超速効型インスリンよりもさらにインスリン作用発現までの時間が短縮された、新規の超速効型インスリン(俗に超超速効型とも呼ばれる)であるインスリンアスパルト(フィアスプ<sup>®</sup>)とインスリンリスプロ(ルムジェブ<sup>®</sup>)が発売された。フィアスプはインスリンアスパルトにニコチン酸アミドを、ルムジェブはインスリンリスプロにトレプロスチニルおよびクエン酸を添加剤として配合することで血糖降下作用発現を早めている。作用発現までの時間に加えて作用の持続時間も短くなり、食後高血糖の改善<sup>1)</sup>や食間の低血糖予防<sup>2)</sup>に有効であると期待される。

### 2. “超”持効型インスリン、インスリンイコデク(アイクリ<sup>®</sup>)

持効型インスリンはインスリンの基礎分泌を補充する目的で使用される。これまでの持効型インスリン製剤は生理的なインスリンの基礎分泌を模倣するため、1日1回または2回の投与を必要としていた。

2025年1月に発売された新しい“超”持効型インスリン、インスリンイコデクは半減期が約1週間とこれまでの持効型インスリンよりもはるかに長く、週1回の皮下投与による治療が可能となった。皮下注射後、イコデクは可逆的にアルブミンと結合したのち、アルブミンから緩徐に解離し、インスリン受容体と結合して作用することにより、血糖降下作用が長時間持続する。成人の1型または2型糖尿病患者を対象とした、イコデクの第Ⅲ相臨床試験である ONWARDS 試験では、週1回投与のイコデクは従来の1日1回投与の持効型インスリンと比較して HbA1c の

変化量において非劣性を示した<sup>3)</sup>。

週1回の投与が可能となることで毎日1回のインスリン投与よりも大幅に注射回数が抑えられ、患者負担を減らすことができる。またADLや認知機能の低下により、自己注射が困難となつた高齢患者においても、家族や訪問医療者などによる投与がより容易となり、血糖マネジメントの改善が期待できる。一方で、週1回投与とすることにより、柔軟な投与調節が行い難くなり、低血糖の遷延化をもたらすリスクがある。日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会では、高齢者における週1回持効型インスリン製剤の使用に際して、厳格過ぎない適切な治療目標の設定、的確な血糖値のモニタリング、感染症や周術期の超速効型インスリンの併用などによる低血糖の予防を推奨する Recommendation2025 を発表している<sup>4)</sup>。特に投与後2~4日目に血糖降下作用のピークがあることや、訪問看護など医療リソースが限られる場面での治療開始時には作用が過剰とならないよう十分な注意を要する<sup>4)</sup>。

## II. 非インスリン製剤

### 1. GLP-1受容体作動薬

GLP-1受容体作動薬は、腸管内への栄養素の流入に反応して分泌されるホルモンであるGLP-1の作用を模倣する薬剤である。グルコース依存性のインスリン分泌の強化、グルカゴン分泌亢進の抑制、胃内容物排出遅延、視床下部を介した食欲減退などの多面的作用を介して、血糖降下作用、体重減少効果を示す。最近のGLP-1受容体作動薬は従来の1日1回または2回投与から、週1回投与の製剤が主流となっており、血糖値の改善のみならず、心・腎・血管合併症への抑制効果が証明されたものもあって注目される。一方でGLP-1受容体作動薬に共通した副作用として、胃腸障害や、胆石・胆囊炎・胆管炎・胆汁うっ滞性黄疸、膵炎等のリスクの上昇が報告されており、特に胆石合併例や急性胆道系感染症、急性膵炎などの既往がある症例では適応を慎重に判断する必要がある。

### 1) デュラグルチド(トルリシティ<sup>®</sup>)

本邦においてはこれまで 0.75mg/ 週の製剤が使用されてきたが、2025 年 7 月より海外でのエビデンスが豊富な 1.5mg/ 週の高用量が発売された。既存の用量では血糖マネジメントが不十分である患者において、デュラグルチド 1.5mg/ 週は 0.75mg/ 週よりも優れた HbA1c、空腹時血糖低下を示した。(AWARD-JPN 試験)。体重に有意な変化はなく、安全性、忍容性は同等であったことが示されている<sup>5)</sup>。

### 2) セマグルチド(オゼンピック<sup>®</sup>)

2 型糖尿病患者に対しては 0.25mg/ 週の開始用量で 4 週間使用したのち、0.5mg/ 週を維持用量とする。効果不十分例では 1.0mg/ 週への治療強化が可能である。

セマグルチドを用いて 2 型糖尿病患者における腎イベントを主要評価項目とした FLOW 試験では、GLP-1 受容体作動薬として初めて腎保護効果が示された。レニン・アンギオテンシン系阻害薬を服用中の 2 型糖尿病を合併した慢性腎臓病患者において、セマグルチド 1mg/ 週投与群で腎複合イベント(腎不全発症、50% 以上の eGFR 低下、腎関連・心疾患イベント関連の死亡)が 24% 減少した<sup>6)</sup>。

また、SUSTAIN-6 試験ではセマグルチドの心血管イベント抑制効果が報告されている。心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者に対し、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の発症までの時間が主要評価項目とされた。標準的な糖尿病治療にセマグルチド 0.5mg または 1.0mg/ 週を上乗せした群において、主要複合アウトカムの発生率がプラセボ群と比較して 26% 減少した<sup>7)</sup>。これらエビデンスの集積を考えれば、特に心・腎・血管疾患のリスクが高い 2 型糖尿病患者の集団においてはセマグルチドの使用が糖尿病治療における Additional Benefits をもたらす可能性が高いと考えられる<sup>8)</sup>。

## 2. GIP/GLP-1 受容体作動薬

### 1) チルゼパチド(マンジャロ<sup>®</sup>)

2023 年より、1 分子で GIP 受容体と GLP-1 受容体の両方を活性化する週 1 回注射製剤の GIP/GLP-1 受容体作動薬、チルゼパチドが国内で使用可能となっている。2 型糖尿病患者を対象とした SURPASS-2 試験<sup>9)</sup>では、セマグルチド 1.0mg/ 週と比較してチルゼパチド 5mg、10mg、15mg (それぞれ週 1 回) が HbA1c を有意により低下させることが報告された。加えて、既存の糖尿病治療薬の中では体重減少への影響が最も高いと考えられ、肥満度の高い 2 型糖尿病患者においてはよい適応と考えられる。副次的には、代謝機能障害関連脂肪肝炎 (Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis : MASH)<sup>10)</sup> や閉塞性睡眠時無呼吸症候群<sup>11)</sup> の改善も報告されている。現在、主要心血管イベントや腎イベントに対する大規模前向き研究が進行中である<sup>12)</sup>。

### 3. インスリン・GLP-1 受容体作動薬配合製剤

インスリンと GLP-1 受容体作動薬の配合剤には、インスリンデグレデク / リラグルチド配合注(ゾルトファイ<sup>®</sup>)と、インスリングラルギン / リキシセナチド配合注(ソリクア<sup>®</sup>)がある。これらの薬剤では、インスリンのみの治療と比べて低血糖イベントや体重増加のリスクを抑制しつつ、血糖マネジメントを改善しうるものと期待される<sup>13)</sup>。

## おわりに

最新の注射療法は、健常者のインスリン分泌をより正確に模倣すること、そして合併症を抑制することにより、糖尿病患者に健常人と変わらない寿命と QOL を実現することを目指して年々進歩している。一方、国内でも肥満を伴う糖尿病が増加する中で、体重減少をもたらしうる GLP-1 受容体作動薬や、GIP/GLP-1 作動薬が早期から導入できるようになり、2 型糖尿病においては症例によっては寛解をも目指すことが可能な時代となった。この観点からは、現在臨床試験が進む GLP-1 受容体 / グルカゴン受容体デュアルアゴニストや、GLP-1/GIP/ グルカゴ

ン受容体トリプルアゴニストの登場も期待される。他方で、高齢糖尿病患者の増加を受け、血糖マネジメントにおいて厳格さよりも簡便さや安全性を求める治療法へのニーズが高まっている。これらの需要に応えるべく新製剤が登場し、患者の心身・社会経済状態やサポート体制に見合った治療の選択肢も少しづつ広がりつつある。糖尿病治療薬の選択肢が複雑化する中、多くの患者が個々の患者背景や治療目標を踏まえた適切な治療が受けられるよう、糖尿病専門医とかかりつけ医との密な連携がより重要な時代を迎えつつあるといえよう。

## 利益相反

本論文に関して筆者らに開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) Avgerinos I, et al : Ultra-rapid-actinginsulins adults with diabetes : A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021 ; 23 : 2395-2401.
- 2) Heise T, et al : Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues : A phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 ; 22 : 1789-1798.
- 3) Pham DQ, et al : Insulin icodec : A novel onceweekly formulation for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2025 ; 26 : 559-574.
- 4) 高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会：高齢者における週1回持効型溶解インスリン製剤使用についての Recommendation. 2025 <https://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/icodec.pdf>
- 5) Morioka T, et al : A randomized, double-blind trial assessing the efficacy and safety of two doses of dulaglutide in Japanese participants with type 2 diabetes (AWARD-JPN). *Diabetes Obes Metab.* 2024 ; 26 : 3167-3175.
- 6) Perkovic V, et al : Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024 ; 391 : 109-121.
- 7) Zhou J, et al : Effect of semaglutide versus placebo on cardiorenal outcomes by prior cardiovascular disease and baseline body mass index : Pooled post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Diabetes Obes Metab.* 2025 ; 27 : 5706-5715.
- 8) 坊内良太郎, 他：日本糖尿病学会コンセンサスステートメント策定に関する委員会：2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム(第2版). 糖尿病 2023 ; 66(10) : 715-733.
- 9) Frías JP, et al : Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021 ; 385 : 503-515.
- 10) Loomba R, et al : Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024 ; 391 : 299-310.
- 11) Malhotra A, et al : Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea : Rationale, design, and sample baseline characteristics of the SURMOUNT -OSA phase 3 trial. *Contemp Clin Trials* 2024 ; 141 : 107516.
- 12) Nicholls SJ, et al : Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease : SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J* 2024 ; 267 : 1-11.
- 13) Aroda VR, et al : Insulin/glucagon-like peptide-1 receptor agonist combination therapy for the treatment of Type 2 diabetes : Are two agents better than one? *Clin Diabetes* 2018 ; 36 : 138-147.