



A dose titration protocol for once-daily insulin glargine 300 U/mL for the treatment of diabetes mellitus in dogs

犬の糖尿病治療におけるインスリングルルギン300 U/mLの1日1回投与の用量設定プロトコール

introduction

インスリングルルギン300 U/mL (IGla300) は時効型溶解インスリン製剤であり、IGla100より吸収速度が遅く、効力が低く、持続時間が長いという特徴がある。人医療では、IGla300は血糖値の変動と低血糖の頻度が少ない点で優れており、SID投与で使用されている。犬においても、健常犬や実験的に誘発した糖尿病モデル犬による研究で、作用時間が長く、血糖値の変動が穏やかで、効力が低いという特徴が示されている。

目的

クライアント所有の糖尿病の犬を対象とし、IGla300を1日1投与する治療プロトコールの実現可能性を評価すること

materials and methods

研究デザイン

前向き多施設研究 (3施設: 米, 豪, 伊の二次診療施設)、2021年1月~2023年1月

組入条件

- 糖尿病と診断された犬が組み入れられた。既に他のインスリン製剤で治療している糖尿病の犬は、血糖値管理が不十分な場合や飼い主がSIDを希望する場合に組み入れられた。
- ステロイド等を内服中の犬や急性 / 慢性疾患 (DKAやクッシング等) の犬も安定後に【併発疾患群】として組み入れられた。

インスリン投与量の調整

- 初期投与量は0.5 U/kg, SID (整数単位で切り捨て、理想体重を基に設定)から始めた。既に他のインスリン製剤をBID投与している場合は33%増やした単位数をSID投与した。* デテムルの場合は4倍量+33%
- 全頭FreeStyleLibreでモニタリングし、最下点が>350の場合は1~3日毎、≦350の場合は3~5日毎に投与量を調整した。
- 投与量の調整は表1 (別紙上段)に従って行われた。

Results (n= 97)

IGla300治療

- 92%の症例でgood or excellentの良好な血糖コントロールが達成された。血糖値コントロール達成までの期間の中央値は16 [3-99] 日だった。(別紙中段)
- 最終的な投与法は、SIDが56頭 (59%) でBIDが39頭 (41%) だった。SIDの投与量は1.9 [0.2-5.2] U/kgで、BIDでは1.9 [0.6-5.0] U/kg/day だった。5頭で食後ボーナス投与が必要だった(0.5 [0.3-1.0] U/kg)。
- 6頭 (6%) で臨床的低血糖が認められた(SID: 3, BID: 2, BID+食後ボーナス: 1)。治療中のDKA発症はなかった。

併発疾患群 (n= 57; 疾患内容別紙中段参照)

- 併発疾患群ではSIDが51%でBIDが49%で3頭で食後ボーナス投与を必要とした。
- 併発疾患のある群とない群との比較では、SID投与達成率は併発疾患のない群で高かった (72% vs 50%, p= .04)。他、血糖コントロール分類、1日総投与量、血糖値コントロール達成日数、低血糖発症率では差なかった。

Discussion

- IGla300のSID投与は、併発疾患のない群の72%、ある群の50%で血糖値コントロールすることができ、低血糖の発生はわずか6%だった。過去のPZIのSID投与の報告では、併発疾患のない犬においてSIDで管理できたのは57%で、低血糖発生率で9%であった。さらに、血糖コントロール達成までの期間は中央値16日であり、これまでに他剤で報告された期間 (35~38日) より短かった。これらの結果はIGla300治療の血糖値の日内変動の少なさとFreeStyleLibreによる継続的なモニタリングを導入したことが寄与していると考えられる。
- IGla300は従来の製剤に比べ食事による血糖値変動の影響が小さいため、厳密な食事管理やインスリン投与タイミングの管理が不要となり、飼い主の治療の負担軽減が達成できた。
- IGla300は他の製剤に比べて効力が低く、本研究での平均用量は1.9 U/kg/日 (最大 5.2 U/kg/日) と高かった。症例の60%に併発疾患があり、結果では併発疾患の有無による投与量の有意差は認めなかったが、過大評価されている可能性が否定しきれないため、定石通り低容量から投与することが推奨される。

Review

- IGla300による糖尿病治療は全体の59%、併発疾患がない症例では72%と高い割合でSID治療が達成できる画期的な治療であり、飼い主の治療負担を軽減し、治療コンプライアンス向上に繋がると考えられる。
- 中にはBID治療が必要になる症例もいるが、インスリンの力価が弱く、日内変動が穏やかで安定しているというIGla300の特徴は、特に小型犬の多い日本で容量調節をより容易にするメリットがあると予想される。
- FreeStyleLibreによるモニタリングは血糖コントロールまでの日数を大幅に短縮させる可能性が高いため、治療初期のインスリン容量を決める際は基本的に全症例で使用してよいと思われる。

表 1

血糖値	血糖曲線 (リプレ)	インスリン調整	
		BW >8kg	BW <8kg
最下点 150-350		10~30%増, SID	1単位増, SID
最下点 80-150	24時間中12時間以上で > 300 mg/dL	30%減でBIDに変更 (最下点 90-300 を目指す)	
もしくは 最下点<80 かつ 平均>120	<180でコントロール	調整なし	
	臨床症状を伴う 食後高血糖 (>300) が 4~8時間続く	食後ボラス投与 (NPHまたはレン テインスリン: 0.25 U/kg) を追加 ±食事療法	
最下点 <80 かつ 平均<120		10~30%減, SID	1単位減, SID

補足データ

組み入れ

- n= 95
- 併発疾患のない群 n= 38、ある群 n= 57
- 年齢: 10歳 [1.5-16.1歳]
- 避妊雌: 43頭, 去勢雄: 51頭, 未去勢雄: 1頭
- 体重: 8.3 kg [1.2-35.8], BCS: 5/9 [1.5-8/9]
- 83頭は食事変更なし、12頭で臨床医の判断で変更

併発疾患群: 57頭

		n = 57	
併発疾患	高コルチゾール血症	20	35%
	慢性腸症	10	18%
	急性/慢性膵炎	8	14%
併用薬剤	トリロスタン	17	30%
	マロピタントクエン酸塩	13	23%
	局所グルココルチコイド	10	18%
	全身グルココルチコイド	6	11%
	膵酵素剤	6	11%
	フェノフィブラート	5	9%

血糖コントロール分類

	n=95		臨床症状	治療変更
excellent	62	65%	なし	不要
good	25	26%	軽度	不要
moderate	7	7%	軽~中程度	必要に応じて
poor	1	1%	中~重度	必要

他の持効型インスリン製剤におけるSID投与の検証



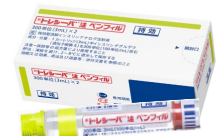
IGla300
ランタスXR (450単位/1.5mL)

*1



PZI
プロジンク (400単位/10mL)

*2



デグルデク
トレシーバ (300単位/3mL)

*3

SID 達成率	併発疾患なし	併発疾患あり	併発疾患なし	糖尿病モデル犬で検証
	72%	50%	57%	BID推奨
投与量	【SID】 1.9[0.2-5.2]U/kg 【BID】 1.9[0.6-5.0]U/kg/日		【SID】 1.27 ±0.35 U/kg 【BID】 0.81 ±0.28 U/kg	【SID】 0.7 ±0.16 U/kg 【BID】 0.5 ±0.09 U/kg
価格	2804円/本		4800円/本	1820円/本

*1: present study.

*2: Ward CR, et al. Domest Anim Endocrinol. 2021 Apr;75:106575. PMID: 33186842.

*3: Miller M, et al. J Vet Intern Med. 2021 Sep;35(5):2131-2139. PMID: 34241910