

Efficacy and safety of once daily oral administration of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor velagliflozin compared with twice daily insulin injection in diabetic cats

Stijn J. M. Niessen^{1,2}  | Hans S. Kooistra³ | Yaiza Forcada^{1,2} |
Charlotte R. Bjørnvad⁴  | Balazs Albrecht⁵  | Franziska Roessner⁵ |
Esther Herberich⁵ | Carla Kroh⁵

糖尿病の猫における

・ SGLT2阻害薬 ベラグリフロジン 1日1回経口投与 vs ・ インスリン 1日2回皮下注射

有効性・安全性の比較

本論文を読む前に...

経口血糖降下薬のことを知っておいた方が良いので...

糖尿病の基礎知識

犬と猫の糖尿病の特徴



人の1型糖尿病に類似

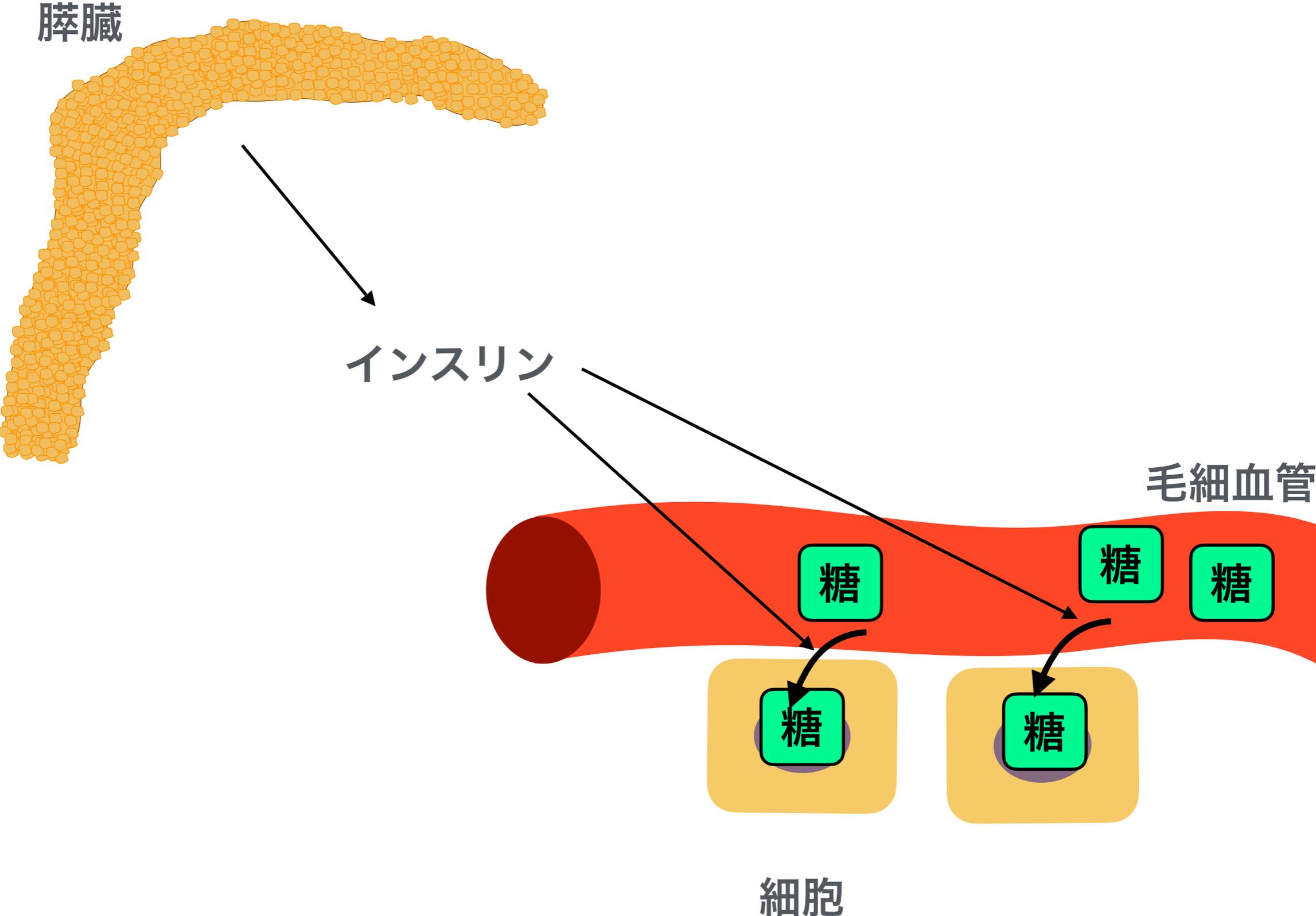
インスリンの絶対的不足



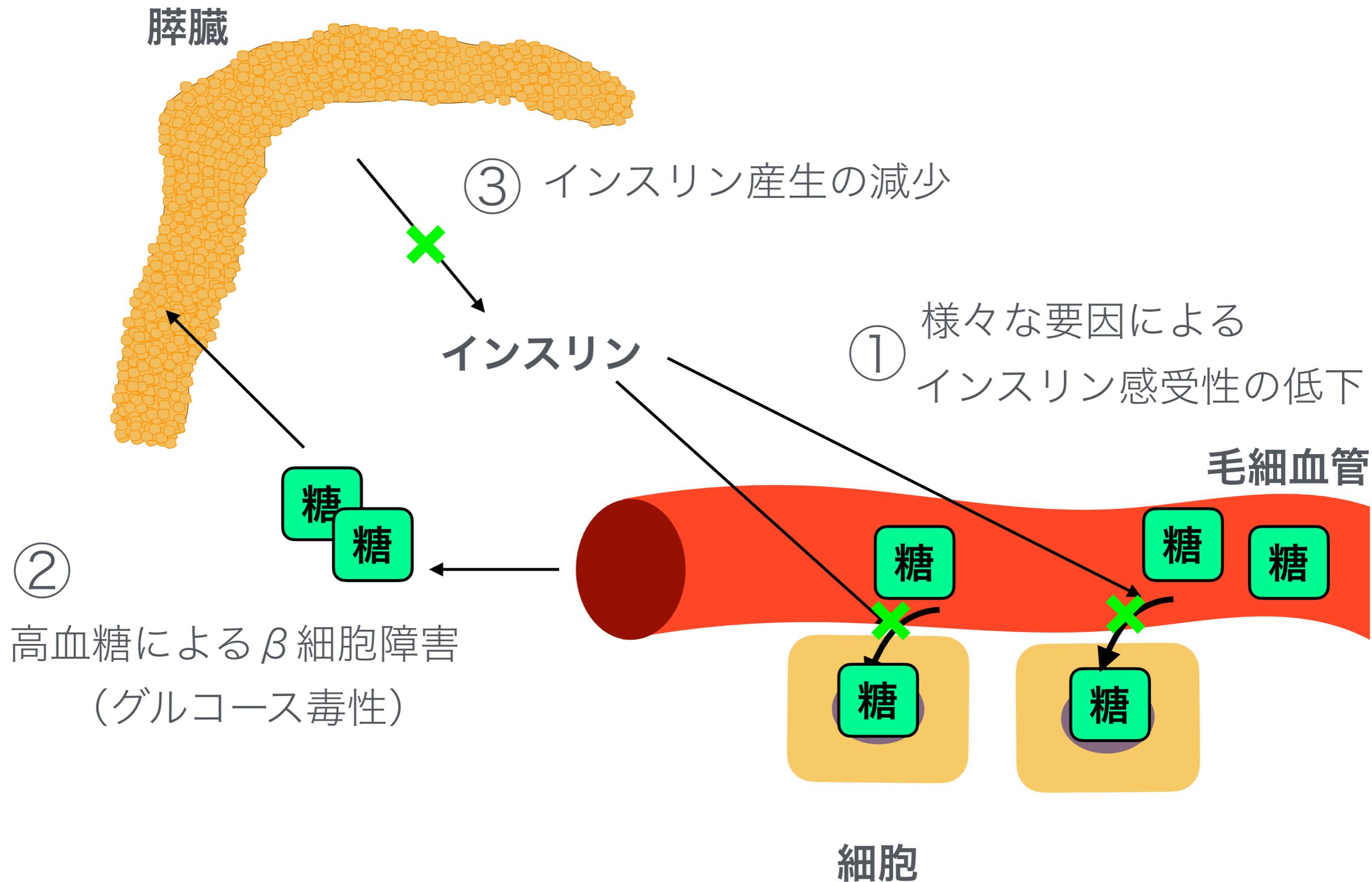
人の2型糖尿病に類似

インスリンに対する抵抗性の出現

インスリンと血糖値との関係



2型糖尿病の発症メカニズム



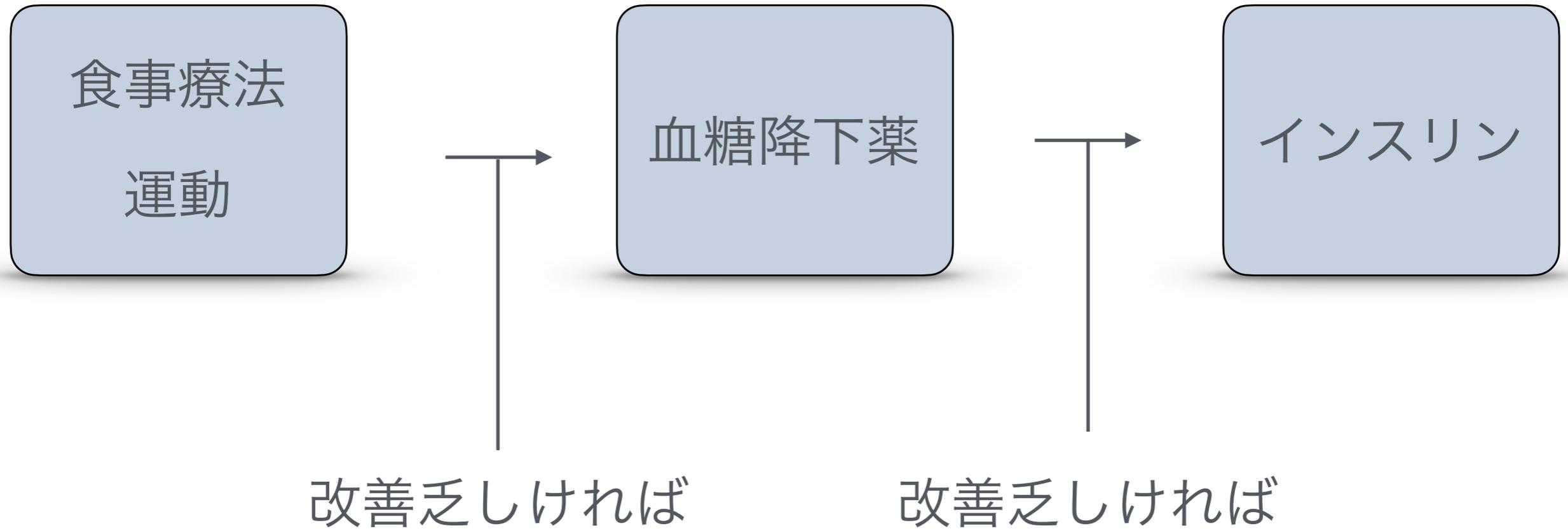
人の糖尿病治療ガイドライン

現状猫では経口血糖降下剤はあまり使われてないので…

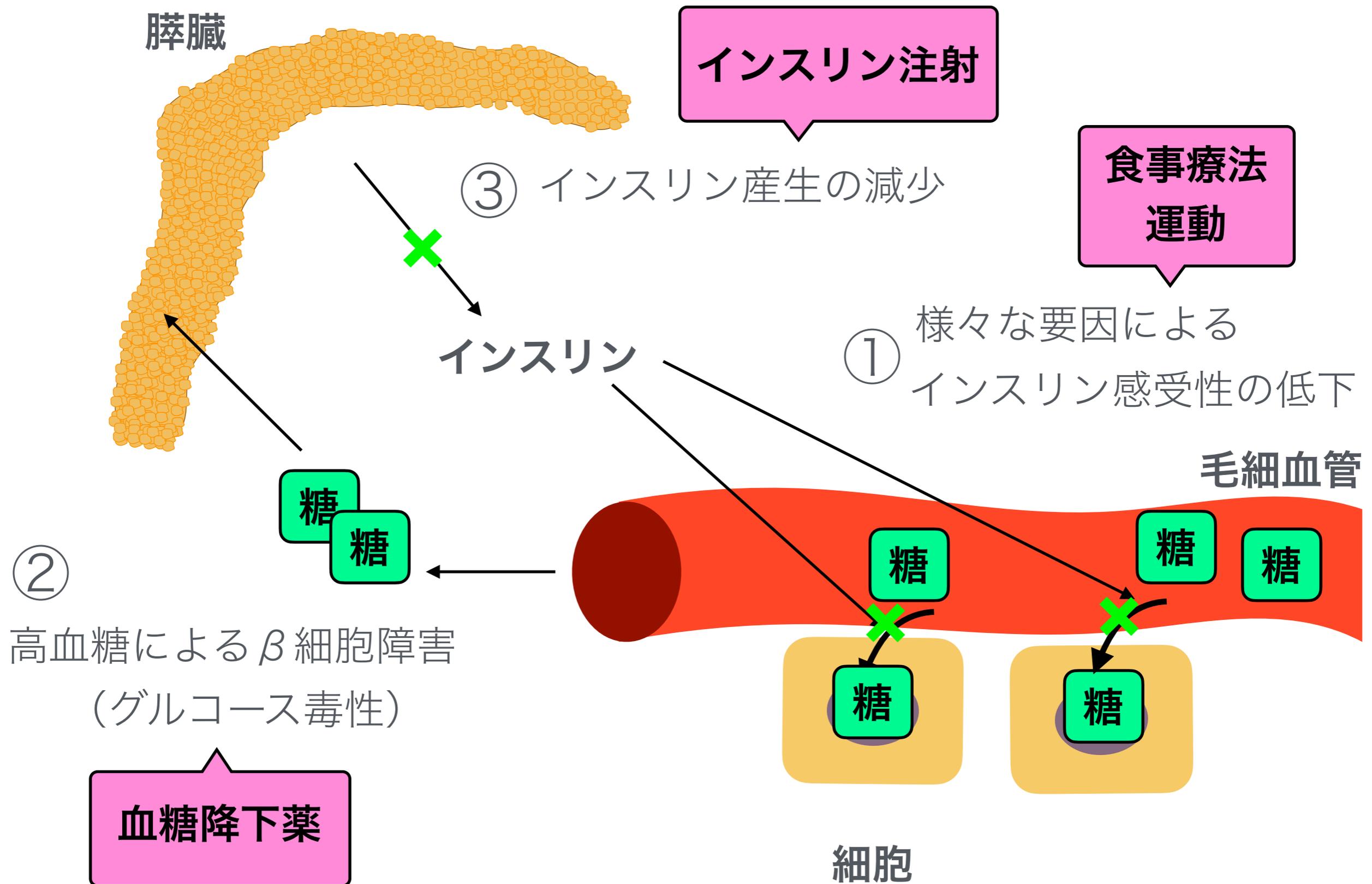
人の糖尿病のガイドラインで知識を入れておきましょう…



人の糖尿病治療フローチャート①



2型糖尿病の治療イメージ①



人の糖尿病治療フローチャート②

表2 インスリン療法の適応

1. 絶対的適応

①インスリン依存状態 | **1型糖尿病**

②高血糖性の昏睡 (**糖尿病性ケトアシドーシス**)、高浸透圧高血糖状態)

③重症の肝障害、(**腎障害**)を合併しているとき

④重症感染症、外傷、中等度以上の(**外科手術**) (全身麻酔施行例など) のとき

⑤糖尿病合併妊娠 (**妊娠糖尿病**で、食事療法だけでは良好な血糖コントロールが得られない場合も含む)

⑥静脈栄養時の血糖コントロール

2. 相対的適応

①インスリン非依存状態の例でも、(**著明な高血糖**) (たとえば、空腹時血糖値 250 mg/dL 以上、随時血糖 350 mg/dL 以上) を認める場合

②経口薬療法のみでは良好な血糖コントロールが得られない場合

③(**やせ型で栄養状態が低下**)している場合

④(**ステロイド治療時**)に高血糖を認める場合

⑤糖毒性を積極的に解除する場合

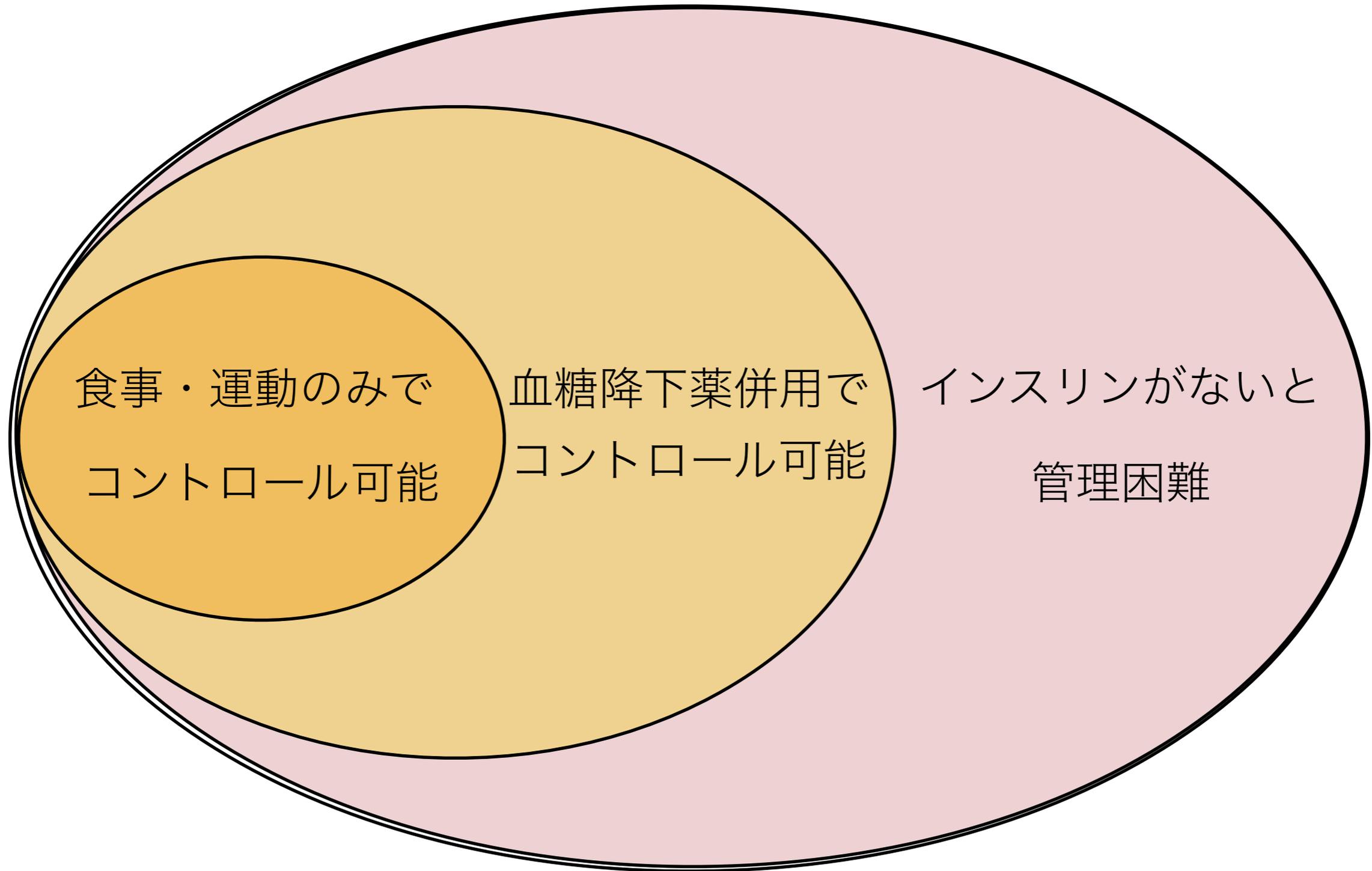
[日本糖尿病学会 (編・著)：糖尿病治療ガイド 2022-2023, 文光堂, p.70-71, 2022⁹⁾ より引用]

- ✓ 食事・運動では改善しないインスリン抵抗性の原因があるとき
- ✓ インスリン分泌不足が疑われるとき
- ✓ 緊急性が高いとき

→ **必ず**インスリンを使用しなければならない

2型糖尿病の治療イメージ②

糖尿病患者全体



人の2型糖尿病に使用される経口血糖降下薬

インスリン分泌**非**促進剤

インスリン分泌促進剤

血糖依存性

血糖**非**依存性

① α -グルコシダーゼ阻害薬

② **SGLT2**阻害薬

③ チアゾリジン薬

④ ビグアナイド薬

⑤ イメグリミン

⑥ DPP-4阻害薬

⑦ GLP-1受容体作動薬

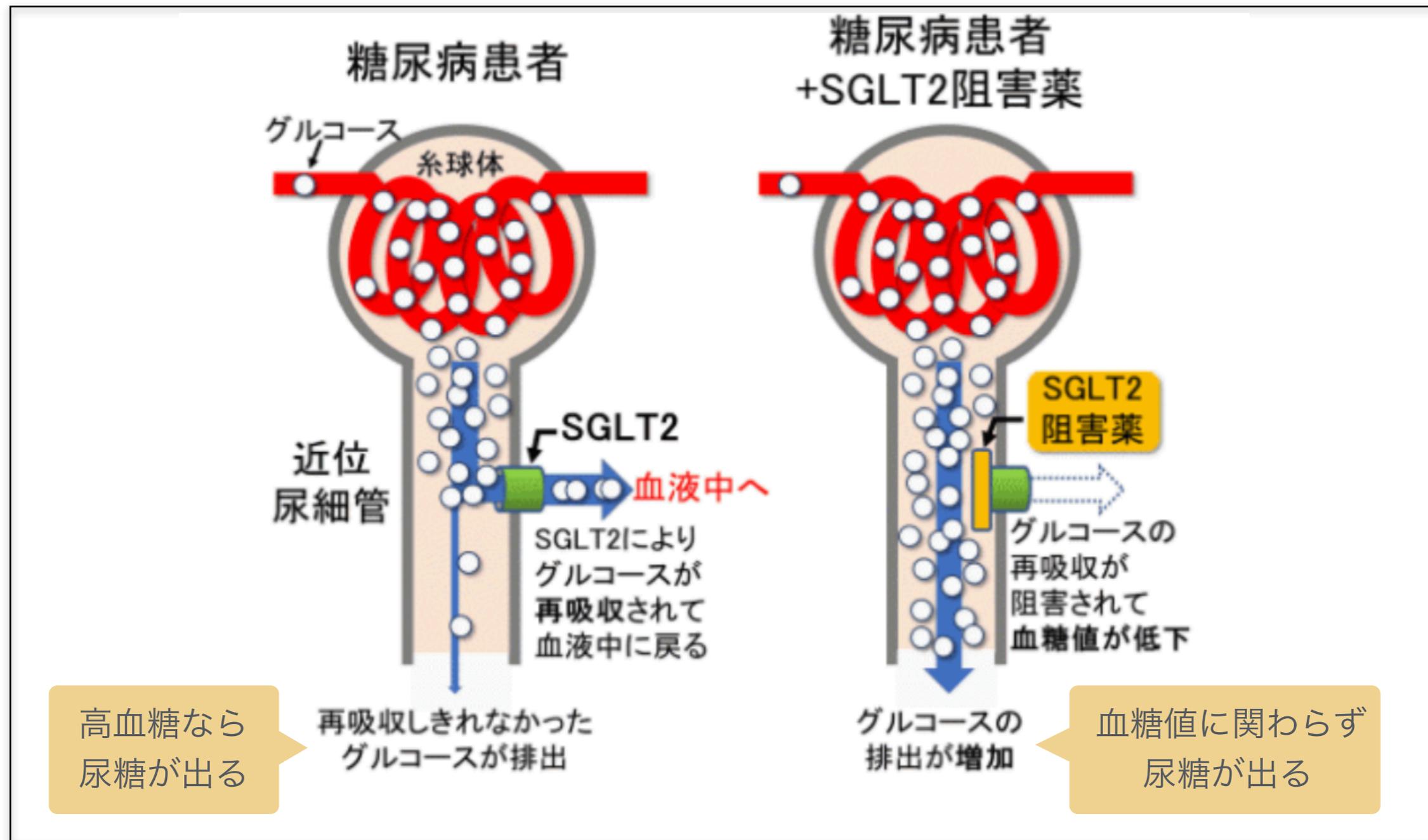
⑧ GIP/GLP-1受容体作動薬

⑨ スルホニル尿素

⑩ グリニド薬

の合計10系統

SGLT2阻害薬の作用機序



<https://shimoyama-naika.com/diabetes/sglt2/>

- ✓ インスリンと**独立**した血糖低下作用
- ✓ **低血糖の発生頻度増加なし**

SGLT2阻害薬の注意点

✔ 尿糖陽性→浸透圧利尿→体液喪失

75歳以上の利尿剤使用している症例でハイリスク

✔ DKAの発生率上昇する可能性

血糖値↓ → 糖新生↑、**ケトン体産生↑**

SGLT2阻害薬では**インスリンは増えない**

→細胞に糖を入れられないので**解糖系進まない**

→**ケトン体産生止まらない**



SGLT2阻害薬使用中のDKAは高血糖を伴わない

Efficacy and safety of once daily oral administration of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor velagliflozin compared with twice daily insulin injection in diabetic cats

Stijn J. M. Niessen^{1,2}  | Hans S. Kooistra³ | Yaiza Forcada^{1,2} |
Charlotte R. Bjørnvad⁴  | Balazs Albrecht⁵  | Franziska Roessner⁵ |
Esther Herberich⁵ | Carla Kroh⁵

糖尿病の猫における

・ SGLT2阻害薬 ベラグリフロジン 1日1回経口投与 vs ・ インスリン 1日2回皮下注射

有効性・安全性の比較

COI

✔ 開示すべきCOI関係にある企業

Boehringer Ingelheim Animal Health

イントロダクション



猫の糖尿病治療は

①原因疾患の特定と治療

②低脂肪食の給餌

③インスリン注射

で構成される



人の糖尿病治療では様々な経口血糖降下薬が使用される



これまで猫で様々な経口血糖降下薬が試験的に使用されてきたが、
現在のところ単独で糖尿病の管理ができる薬剤は存在しない



近年経口血糖降下薬の1つであるSGLT2阻害薬が

猫の糖尿病管理に有効である可能性が複数の論文で報告されている

本研究の目的

- ✓ 猫の糖尿病治療において
- ✓ SGLT2阻害薬であるベラグリフロジンの1日1回の経口投与が
- ✓ 1日2回のインスリン注射と比較して
- ✓ 非劣性代替手段となり得るか調査すること



2022年5月 アメリカで認可

2024年3月 日本で承認

9月1日（日）15時～17時 ANAクラウンプラザ大阪

NEW! 動物用医薬品

猫の新たな糖尿病治療薬 センベルゴ

SGLT2阻害薬は
ゲームチェンジャーとなりうるのか

2024年 9月
全国5会場開催!

大阪会場

講師 | 西飯 直仁 先生
岐阜大学応用生物科学部
共同獣医学科獣医内科学研究室
教授

開催日時 9 / 1 sun 15:00 - 17:00
14:30 受付開始

場所 ANAクラウンプラザホテル大阪

定員 150名

※定員に到達次第申込を締め切る場合がございます。

臨床試験プロトコル

prospective study

糖尿病の診断基準を満たす

スクリーニング検査

除外基準を満たす
症例を除外

症例を組入

ランダム

インスリンsc BID

ベラグリフロジンpo SID

用量はガイドラインに沿って適宜調整

用量は1 mg/kgで固定

0日

7日

21日

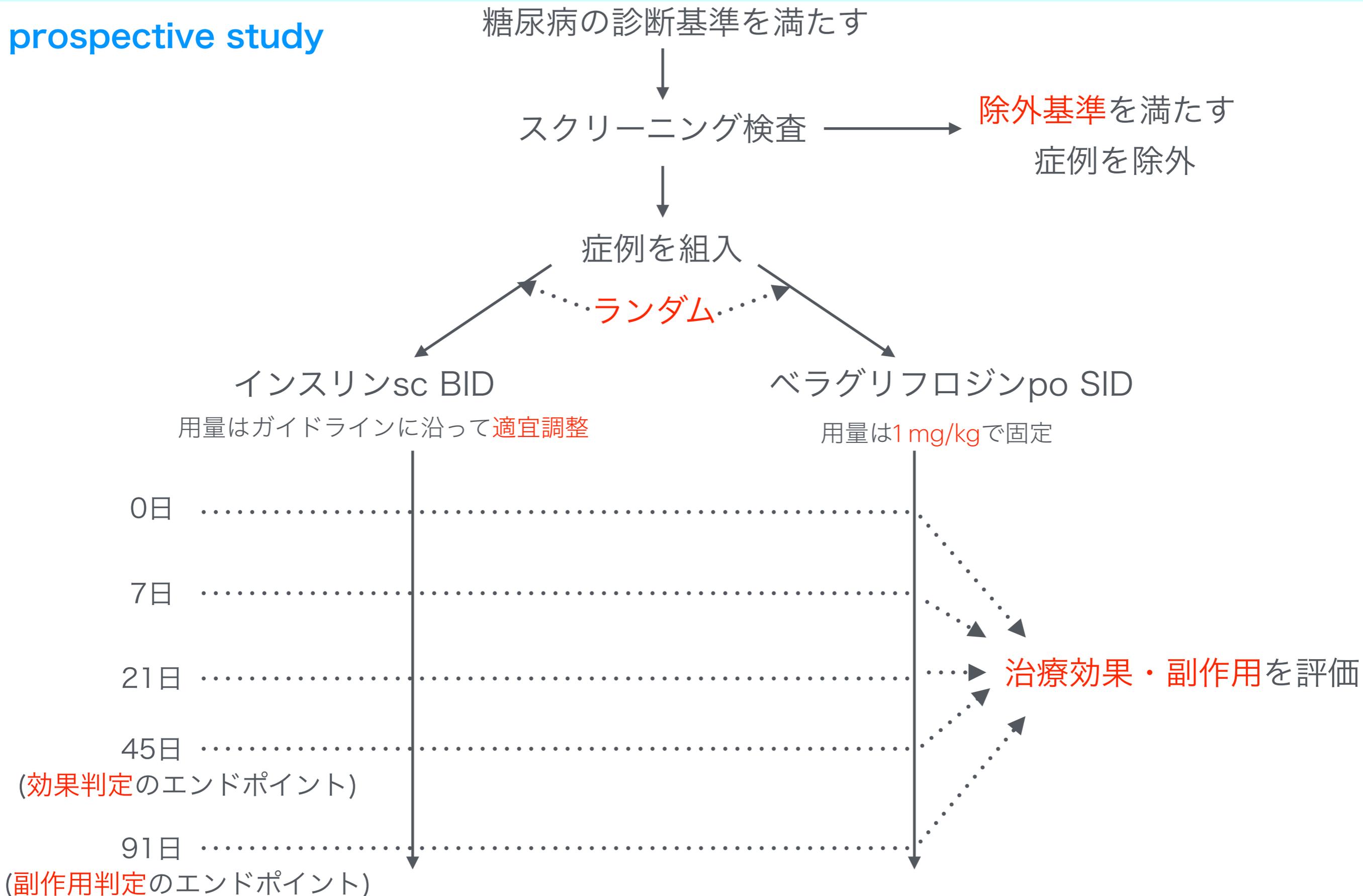
45日

91日

(効果判定のエンドポイント)

(副作用判定のエンドポイント)

治療効果・副作用を評価



スクリーニング検査での除外基準

除外基準	
14日以内に食欲不振歴あり	3ヶ月以内にデポメドロール使用
14日以内に嘔吐歴あり	3ヶ月以内に黄体ホルモン使用
14日以内に下痢歴あり	14日以内に利尿剤使用
急性膵炎の疑いがある	14日以内に糖尿病食使用開始
慢性膵炎の既往歴がある	オーナーが研究プロトコルに従えない
尿にケトン体が出ている	妊娠・授乳中
甲状腺機能亢進症の疑いがある	研究期間に交配予定
甲状腺機能亢進症の治療中	他の治験に参加中
結果に影響しそうな疾患がある (Ex.先端肥大症)	30日以内に 制吐剤・制酸剤・食欲増進剤
crea>3.24 mg/dL	
bil>1.26 mg/dL	
30日以内にステロイド使用 (注射or 内服 or 外用 or 吸入)	3ヶ月以内に2日以上 注射 or 内服でステロイド使用

評価項目 治療効果

①血糖パラメータ

- ✓ 平均血糖値 ≤ 252.3 mg/dL
- ✓ 最低血糖値 ≤ 162.2 mg/dL
- ✓ 血清フルクトサミン濃度 ≤ 450 $\mu\text{mol/L}$

②臨床徴候

- ✓ 多飲
- ✓ 多尿
- ✓ 多食
- ✓ 足底行性

①を1つ以上達成 かつ ②が1つ以上改善 → 治療成功と定義

評価項目 安全性

研究期間中の全ての副反応を記録

特に注意すべき副作用として

✔ 低血糖 (glu < 63 mg/dL)

症候性 or 無症候性

✔ 下痢

をピックアップ

✔ DKA

✔ 尿路感染症

結果 治療成功率について

45日時点での治療成功率

ベラグリフロジン群

54%

(29/54)

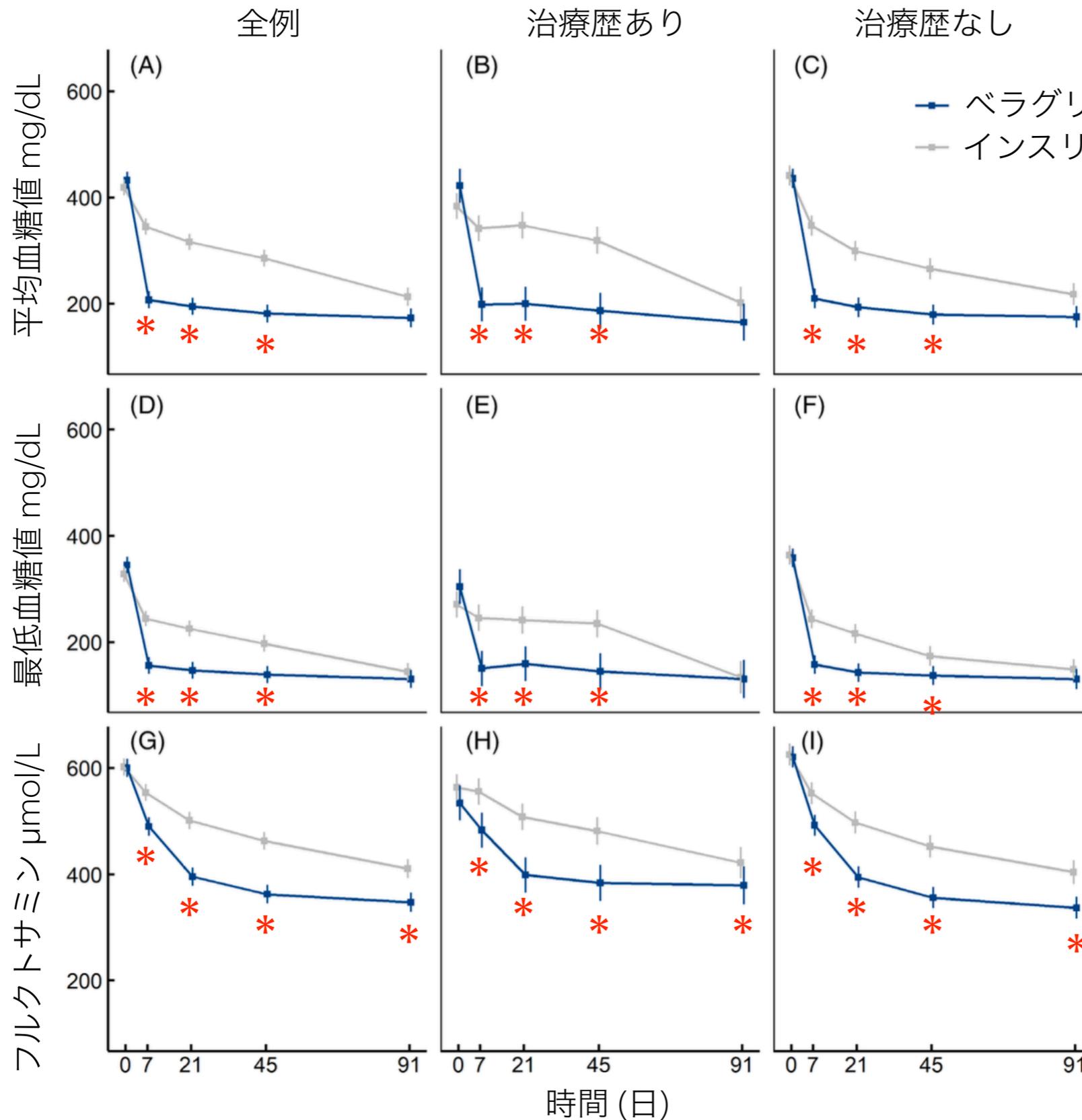
インスリン群

42%

(26/62)

- ✔ ベラグリフロジン群の治療成功率はインスリン群に劣らない

結果 血糖値関連マーカーについて

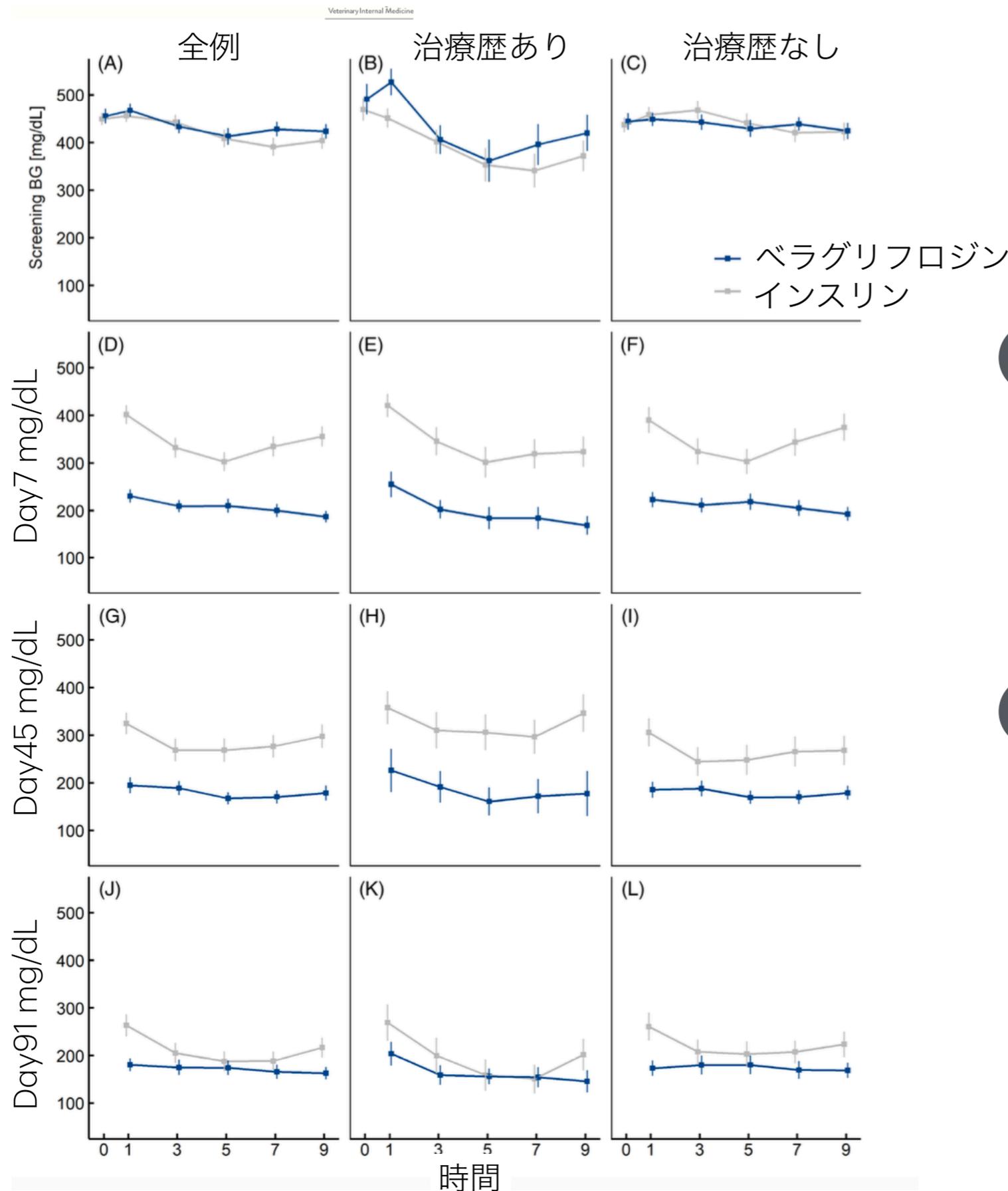


ベラグリフロジン群では
血糖値関連マーカーが
より早期に改善



インスリン群では
用量調整が済んだ頃に
改善してくる

結果 血糖曲線



ベラグリフロジン群では
血糖値関連マーカーが
より早期に改善



インスリン群では
用量調整が済んだ頃に
改善してくる

結果 治療中の低血糖について

ベラグリフロジン群

インスリン群

全低血糖イベント

13.1%
(11/61)

53.0%
(35/67)

症候性の低血糖

0%

7.6%
(5/67)

✔ ベラグリフロジン群で症候性の低血糖を生じた症例はいなかった

結果 糖尿病性ケトアシドーシスについて

糖尿病ケトアシドーシス発生率

ベラグリフロジン群

7%

(4/61)

インスリン群

0%

- ✔ 4頭全てでDKA発生時高血糖は認められなかった
- ✔ 4頭全てでインスリンの投与によりDKAは改善した

結果 その他の副作用について

ベラグリフロジン群

インスリン群

下痢

38%

15%

泌尿器感染症

21%

15%

骨髄機能
腎機能 障害
肝機能

0%

0%

考察

✔ DKAについて

糖毒性を解除し、 β 細胞を保護→**間接的**にインスリンが増加

⚠ 残存する β 細胞が少なければ**インスリンが十分増加せず**DKAに

⚠ ベラグリフロジン使用中DKAでも**血糖値は高くない**

→本薬剤が発売に至る場合**DKAに関する十分な注意喚起**が必要

✔ 下痢について

ベラグリフロジンが消化管にあるSGLT1受容体に交差して発生

→**用量の調整**等に対応できるかもしれない

結論

✔ 猫の糖尿病治療においてベラグリフロジンは
単独治療として効果的かつ安全

- ✔
- ・ 24時間ごとの経口投与で良い
 - ・ 血糖パラメータへの迅速かつ強力な効果
 - ・ 症候性低血糖のリスクが低い

→糖尿病猫において望ましい追加オプションとなる

批評

- ✔ 速やかな血糖降下作用
- ✔ 症候性低血糖のリスク低い
- ✔ 食事と関係ないタイミングのSIDでOK

→非常に使用しやすい薬剤である

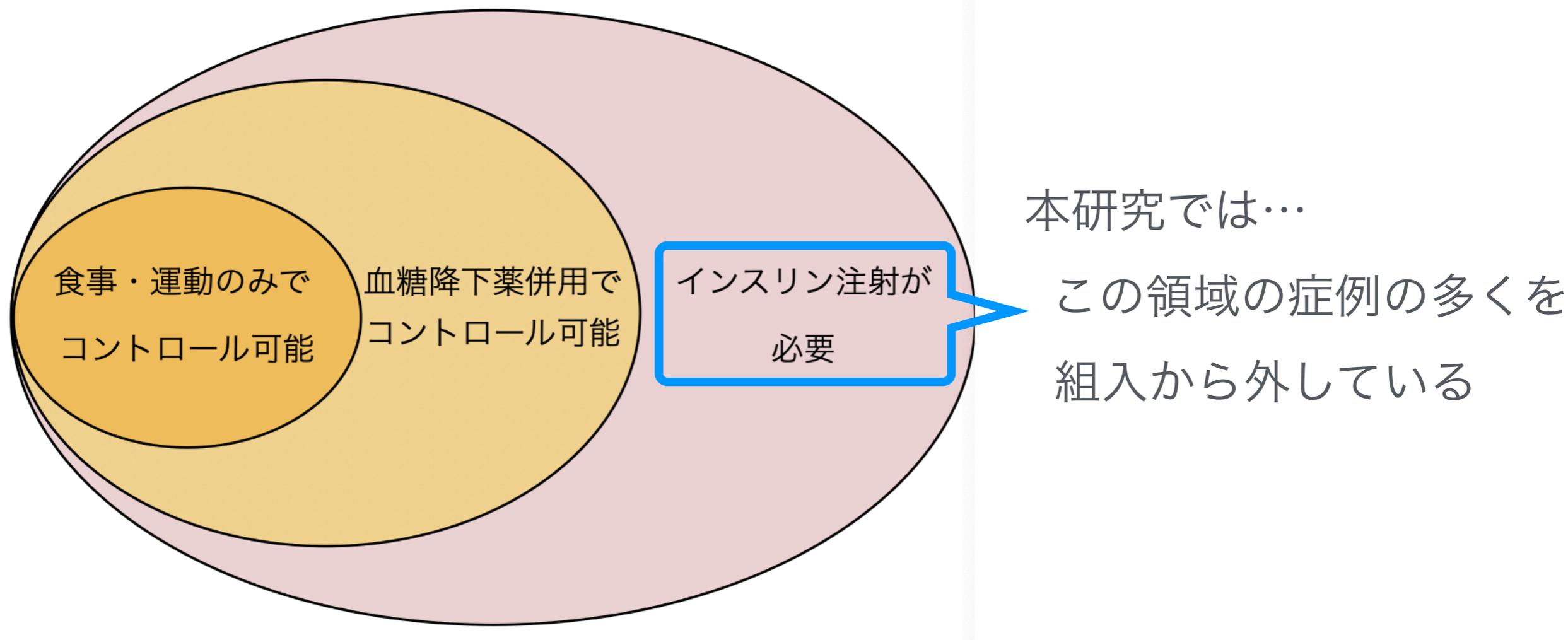


皮下注射ができない症例での選択肢となりうる



批評

インスリン治療に劣らない \neq インスリンの代替となる



✔ **適用となる症例**を見極め使用すること

✔ 途中適応から外れた場合速やかに **インスリン治療に切り替える** ことが重要