



当院の2型糖尿病患者における インスリンデグルデク / リラグルチド (IDegLira) の有効性および安全性の検討

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健 / 斎藤三代子 / 国府田尚矢 / 道口佐多子 / 大淵健介 / 加藤 誠

Efficacy and Safety of a Fixed-ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira) in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Takeshi OSONOI / Miyoko SAITO / Naoya KODA / Satako DOUGUCHI / Kensuke OFUCHI / Makoto KATOH

Naka Kinen Clinic

● 抄録

背景: インスリンデグルデク / リラグルチド (IDegLira) は2019年9月に発売された持効型 Basal インスリン製剤であるインスリンデグルデクと glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬であるリラグルチドとの固定比率配合注である。本研究では日本人2型糖尿病患者における日常診療下での IDegLira の有効性および安全性への影響を後方視的に検討した。

方法: 2019年9月～2020年5月までに当院を受診し、インスリン療法の必要な2型糖尿病患者で IDegLira を3カ月以上処方された患者について、有効性 (HbA1c および BMI) および安全性 (低血糖) を最長6カ月間の観察とともに、インスリン療法からの切り替えについても検討した。

結果: 対象患者87例において、IDegLira は HbA1c を投与1カ月目より有意に低下させ、その作用は6カ月間持続したが、BMI には有意な変化を示さなかった。インスリン療法患者66例からの切り替えにおいて、インスリン群 (51例) およびインスリン+リラグルチド群 (15例) に層別して IDegLira の効果を検討した結果、インスリン群では HbA1c および BMI の有意な低下がみられたが、インスリン+リラグルチド群では HbA1c にほとんど影響を及ぼさずに、低レベルの BMI を有意に増加させた。インスリン療法から IDegLira への切り替え患者において、IDegLira 投与前後6カ月間の低血糖発生率および低血糖発生回数は有意な変化を示さなかった。インスリン療法患者の1日総インスリン量およびリラグルチド療法患者の投与用量はどちらも IDegLira への切り替えにより有意に減少した。

結論: IDegLira は BMI および低血糖発生に悪影響を及ぼさずに、HbA1c の有意な低下を示した。IDegLira はインスリン療法の必要な2型糖尿病患者の管理において、インスリンの Unmet needs を克服した「New concept insulin」として有益な治療ストラテジーとなり得る可能性が示唆された。

Key words: GLP-1 受容体作動薬, リラグルチド, IDegLira, インスリン, HbA1c, BMI, 低血糖, 2型糖尿病

緒 言

2型糖尿病患者は一般に、病態が進行し、それに伴うβ細胞機能の低下のため、最終的には血糖目標を維持するために治療の強化を必要とすることが多い。経口糖尿病薬では効果が不十分な場合、経口薬を継続したまま基礎インスリンを補充する併用療法であるBOT療法(Basal supported Oral Therapy)が行われる¹⁾。それでも不十分な場合、食事前に追加分泌を補うインスリン製剤を加える「強化インスリン療法」へとステップアップすることがある。しかしながら、インスリン療法を行っている2型糖尿病患者では体重増加と低血糖発生を懸念する結果、インスリン療法を強化することに消極的であるため、目標血糖値を達成できないなど課題がある²⁾。

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬は、グルコース依存性インスリン分泌を増強し、β細胞機能の維持、胃内容排出の遅延、体重減少の促進、インスリン感受性の増加をもたらす³⁾⁴⁾。そこで、近年では注射薬の併用療法として、食後高血糖の改善効果に優れる短時間作用型GLP-1受容体作動薬(エキセナチドおよびリキシセナチド)と空腹時血糖の管理に有用な基礎インスリンの併用療法(Basal-supported Prandial GLP-1RA Therapy: BPT)は米国糖尿病学会(ADA)/欧州糖尿病学会(EASD)のガイドラインにおいて、標準治療の選択肢の1つとして推奨されている⁵⁾。さらに最近では、長時間作用型GLP-1受容体作動薬リラグリチドと持効型Basalインスリン製剤であるインスリンデグルデクの固定比率配合皮下注射製剤(IDegLira)の開発が進められ、日本では2019年9月に発売された。IDegLiraは低血糖の発生頻度を高めることなくHbA1cを改善し、体重増加のリスクを抑制すると国内外の試験結果がすでに報告されている^{6)~8)}。

我々は、インスリン療法中の日本人2型糖尿病患者において、リラグリチド追加投与した長期観察により、血糖コントロールを適切に改善し、体重を減少させ、低血糖の発生を抑制させることを報告した⁹⁾。IDegLiraも同様の有効性・安全性が期待されるが、国内での日常診療下での報告はまだない。そこで今回、インスリン療法の必要な日本人2型糖尿病患者において、日常診療下でのIDegLiraの有効

性および安全性を後方視的に検討した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

2019年9月～2020年5月までに当クリニックを受診したインスリン療法の必要な2型糖尿病患者において、IDegLiraを投与した112例から3カ月以上処方継続した患者を後ろ向きに最長6カ月間の観察期間で解析した。対象患者は87例であった。

なお、本研究実施に先立って、研究実施計画書は那珂記念クリニック臨床研究審査委員会で科学的、倫理的に審査され、承認された。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」(世界医師会)および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省)を遵守して実施した。

2. 調査項目

性別、年齢、HbA1c、グリコアルブミン(GA)、Body mass index (BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、推算糸球体濾過量(eGFR)、糖尿病治療薬剤、リラグリチド投与用量、インスリン投与用量および種類(Bolus; 超速効型および速効型、Basal; 中間型および持効型、Premix; 混合型の3つに分類)、低血糖〔血糖自己測定(SMBG)による血糖値70 mg/dL以下と規定〕。

3. 評価項目

有効性評価: IDegLira投与後6カ月間の平均値の変化(HbA1c, BMI)、層別解析〔HbA1c別のHbA1cの推移、BMI別のBMIの推移、前治療としてインスリン療法患者別および糖尿病治療薬未治療(Drug-Naive)患者のHbA1cおよびBMIの推移〕。
安全性評価: インスリン療法患者におけるIDegLira投与前後の低血糖の発生率、低血糖発生症例の発生回数。なお、IDegLira投与前後6カ月間で1回以上低血糖を示した患者を低血糖発生症例として発生率(全症例中の発症例の割合)を、また低血糖発生症例の1カ月間の発生回数を1~2回:1.5, 3~5回:4, 6回以上:6として6カ月間の平均値(1カ月あたりの平均発生回数)をそれぞれ算出して評価した。

また、IDegLira投与前後のリラグリチド投与用量、インスリン投与用量および種類を評価した。

4. 統計解析

数値は平均値±標準偏差(SD)で示し、投与前

表1 患者背景

項目	全患者	インスリン群	インスリン+ リラグリチド群	ナীব群	P値
例数 (男/女)	87 (48/39)	51 (28/23)	15 (4/11)	10 (9/1)	—
年齢, 歳	67.8 ± 15.0	65.8 ± 13.0	77.5 ± 9.1 ^{**,#}	55.7 ± 22.7	< 0.01
HbA1c, %	8.8 ± 1.7	8.6 ± 1.3 ^{**}	7.9 ± 1.1 ^{**}	11.3 ± 2.0	< 0.01
GA, %	24.3 ± 5.9	22.9 ± 4.6 ^{**}	24.1 ± 5.4 ^{**}	30.2 ± 7.3	< 0.01
BMI, kg/m ²	23.7 ± 3.7	25.2 ± 3.6	20.1 ± 1.8 ^{**,#}	24.1 ± 2.6	< 0.01
収縮期血圧, mmHg	137.5 ± 18.6	140.6 ± 17.0	139.6 ± 27.8	132.0 ± 8.7	0.42
拡張期血圧, mmHg	78.3 ± 12.7	79.5 ± 13.6	74.5 ± 10.7	80.9 ± 14.6	0.37
心拍数, beats/min	82.1 ± 12.2	82.2 ± 12.8	82.1 ± 14.5	80.8 ± 8.6	0.95
eGFR, mL/min/1.73 m ²	67.6 ± 22.4	67.8 ± 19.0 ^{**}	60.0 ± 19.1 ^{**}	89.8 ± 30.3	< 0.01

数値は平均値 ± SD.

*P < 0.05, **P < 0.01 vs ナীব群, #P < 0.05, ##P < 0.01 vs インスリン群
(one-way ANOVA 後 Tukey の多重比較検定).

後での比較は paired Student's t-test を, 層別解析における3群間の比較は one-way ANOVA 後 Tukey による多重比較検定を用い, 有意水準 0.05 未満を統計学的有意とした。

結 果

1. 患者背景

対象患者 87 例の IDegLira 投与直前の患者背景の内訳を表 1 に示した。インスリン療法から IDegLira へ切り替え投与した患者 (インスリン群: 51 例およびインスリン+リラグリチド群: 15 例) および糖尿病治療薬未治療の Drug-Naïve 患者 (ナীব群) において, 平均年齢 (歳) はインスリン+リラグリチド群 (77.5) の方がインスリン群 (65.8), ナীব群 (55.7) よりも有意に高かった。HbA1c (%) はナীব群 (11.3) の方がインスリン群 (8.6), インスリン+リラグリチド群 (7.9) よりも有意に高かった。BMI (kg/m²) はインスリン+リラグリチド群 (20.1) の方がインスリン群 (25.2), ナীব群 (24.1) よりも有意に低かった。eGFR (mL/min/1.73 m²) はナীব群 (89.8) の方がインスリン群 (67.8), インスリン+リラグリチド群 (60.0) よりも有意に高かった。血圧, 心拍数の背景は3群間で有意な差は示さなかった。

IDegLira 処方前の患者 1 人当たりの平均処方数は 2.5 ± 1.2 剤であり, IDegLira 投与 3 カ月後では 2.3 ± 0.9 剤とほとんど変化しなかったが, 特に 2 剤以下の割合が 36.7% から 56.3% と増加し, 3 剤

以上の割合が 63.2% から 43.7% と減少した。IDegLira 治療開始前および 3 カ月後の糖尿病治療薬の処方率において, 経口糖尿病治療薬の α -グルコシダーゼ阻害薬の割合 (60.9% から 64.4%) は僅かに増加し, メトホルミン (55.2% から 52.9%), DPP-4 阻害薬 (25.3% から 0%), SGLT2 阻害薬 (6.9% から 5.7%), スルホニル尿素薬 (2.3% から 1.1%) およびグリニド薬 (2.3% から 1.1%) の処方率が減少した。また, 注射糖尿病治療薬において, IDegLira 処方前の処方率の内訳はインスリン製剤が 75.8%, リラグリチドが 22.9% であり, そのうちインスリン製剤とリラグリチドとの併用は 17.2% であった。

インスリン群, インスリン+リラグリチド群およびナীব群の IDegLira 治療開始前および 3 カ月後の糖尿病治療薬の処方率を図 1 に示した。インスリン群では IDegLira 治療後 DPP-4 阻害薬の処方なくなり, 併用薬のインスリンは Bolus (超速効型および速効型) のみ使用していた。インスリン+リラグリチド群では併用薬の増減がほとんど変化なく, ナীব群では 5 割の患者で α -グルコシダーゼ阻害薬またはメトホルミンを併用していた。

2. 有効性評価: IDegLira 投与後 6 カ月間の HbA1c および BMI の変化

IDegLira 療法患者の投与後 6 カ月間の HbA1c および BMI の推移を図 2 に示した。HbA1c は投与後 1 カ月からベースライン値と比較して有意な低下を示し, その作用は 6 カ月間持続した (図 2A)。ベースライン値の HbA1c で層別して検討した結果,

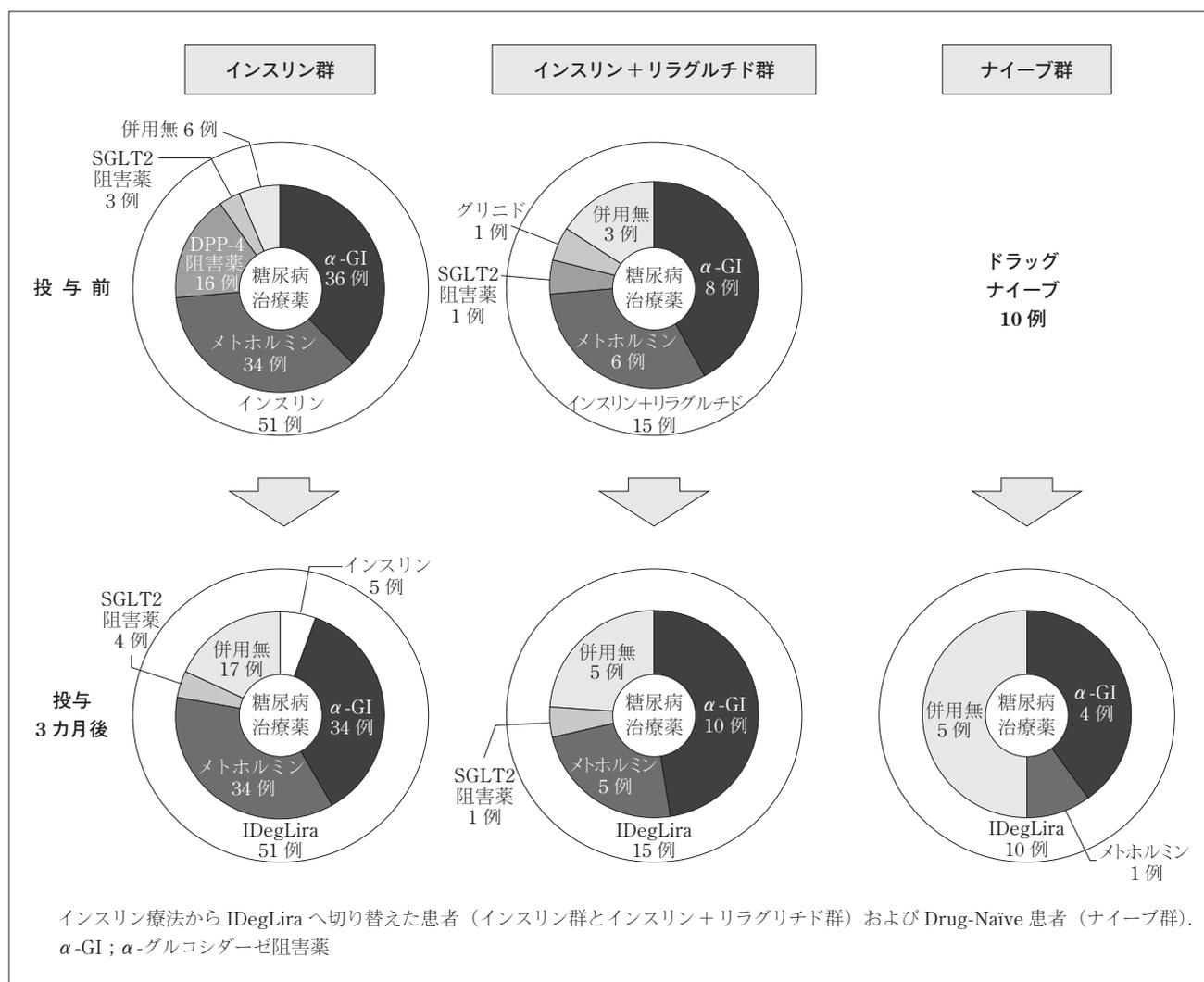


図1 IDegLira 治療開始前および3カ月後の糖尿病治療薬の処方率

HbA1c 9- < 10% および 10% 以上では投与後1カ月から6カ月間にわたり、ベースライン値と比較して有意な低下が、8- < 9% では投与後6カ月で有意な低下が認められたが、8% 未満ではほとんど変化しなかった (図2B)。BMI は投与後6カ月までベースライン値からほとんど変化しなかったが (図2C)、ベースライン値のBMIで層別して検討した結果、BMI 25 kg/m² 以上の投与1カ月後で減少傾向 (P=0.08) が、BMI 20- < 22 kg/m² の投与1カ月後で有意な減少が認められたが、投与3カ月以降ではほとんど変化がみられなかった (図2D)。

次にインスリン療法から IDegLira への切り替えた患者 (インスリン群とインスリン+リラグリチド群) および Drug-Naïve 患者 (ナイーブ群) の HbA1c および BMI の推移を図3に示した。ナイーブ群およびインスリン群ではベースライン値と比較

して、HbA1c が投与後1カ月から有意に低下し、その作用は6カ月間持続したが、インスリン+リラグリチド群では有意な変化を示さなかった (図3A)。一方、インスリン群ではベースライン値と比較してBMIが投与後1カ月から有意に低下し、その作用は投与後6カ月まで低下傾向 (P=0.08) がみられたが、インスリン+リラグリチド群ではベースライン値と比較して投与後1カ月から有意に増加し、投与後3カ月でもその傾向 (P=0.06) がみられた (図3B)。一方、ナイーブ群ではBMIに対して有意な変化を示さなかった (図3B)。

3. 安全性評価

1) IDegLira 投与前後6カ月間での低血糖発生の变化

インスリン療法から IDegLira への切り替え患者において、IDegLira 投与前後6カ月間での低血糖

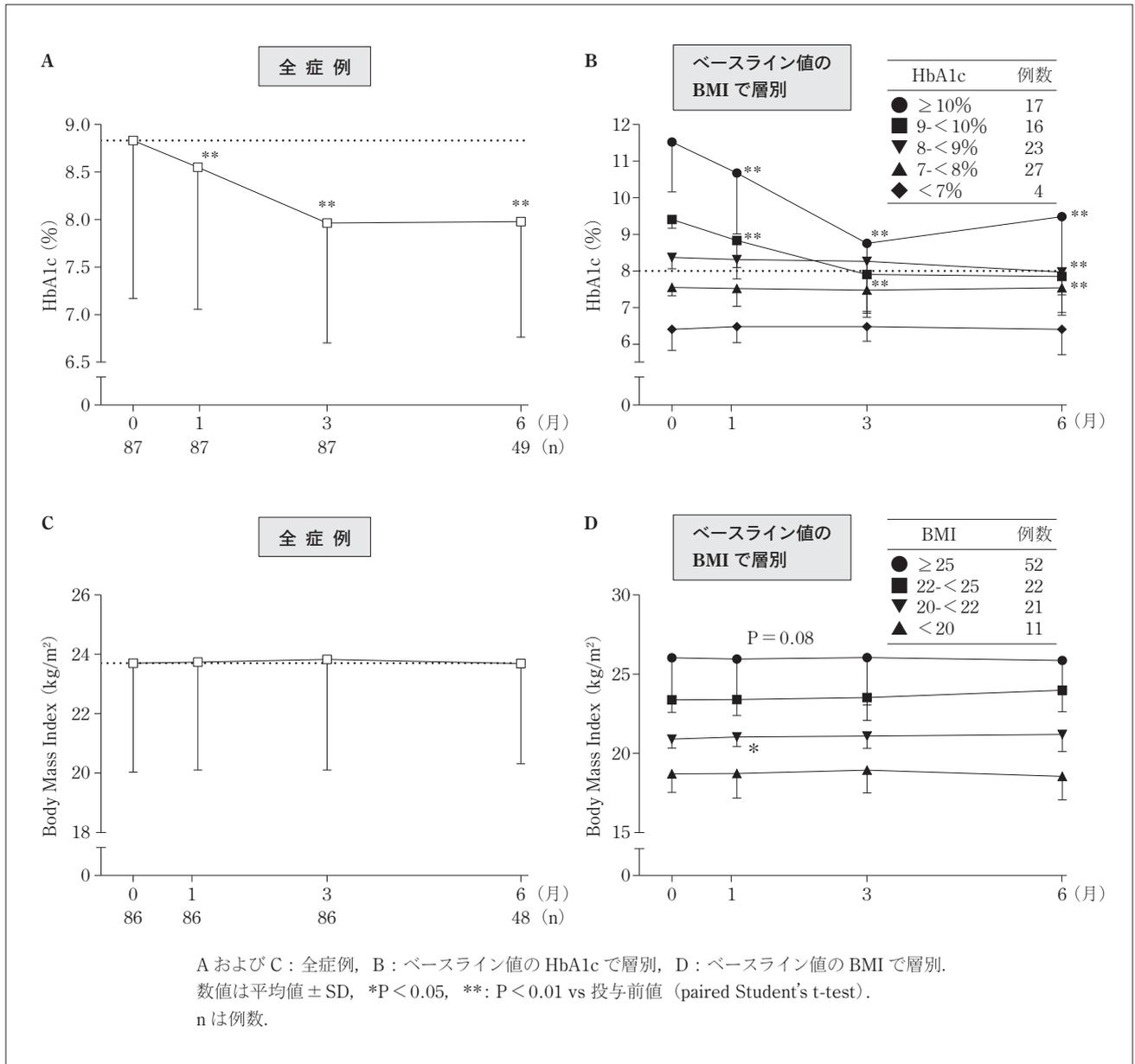


図2 IDegLira 投与後6カ月間のHbA1c (A, B) およびBMI (C, D) の推移

発生した症例の割合を低血糖発生率として図4Aに、低血糖発生した症例の1カ月あたりの低血糖平均発生回数を図4Bに、いずれも前治療(全インスリン療法、インスリン群およびインスリン+リラグリチド群)別に示した。低血糖発生率は全インスリン療法で19.7%から16.7%とほとんど変化することはなく、インスリン群およびインスリン+リラグリチド群でも同様の傾向がみられた(図4A)。また、1カ月あたりの低血糖平均発生回数は全インスリン療法で 2.3 ± 1.0 回から 2.0 ± 1.1 回とほとんど変化することはなく、インスリン群およびインスリン+リラグリチド群でも同様の傾向がみられた

(図4B)。

2) IDegLira 投与前後6カ月間での1日総インスリン量およびリラグリチド投与用量の変化
 インスリン療法からIDegLiraへの切り替え患者において、IDegLira投与前後6カ月間での平均1日総インスリン量を、前治療(全インスリン療法、インスリン群およびインスリン+リラグリチド群)別に図4Cに示した。また、リラグリチド投与用量の変化も同様に前治療別に分けて図4Dに示した。1日総インスリン量は全インスリン療法で 14.2 ± 8.8 単位から 11.7 ± 3.9 単位へ有意な減少($P < 0.05$)が、インスリン群では 15.2 ± 9.0 単位から

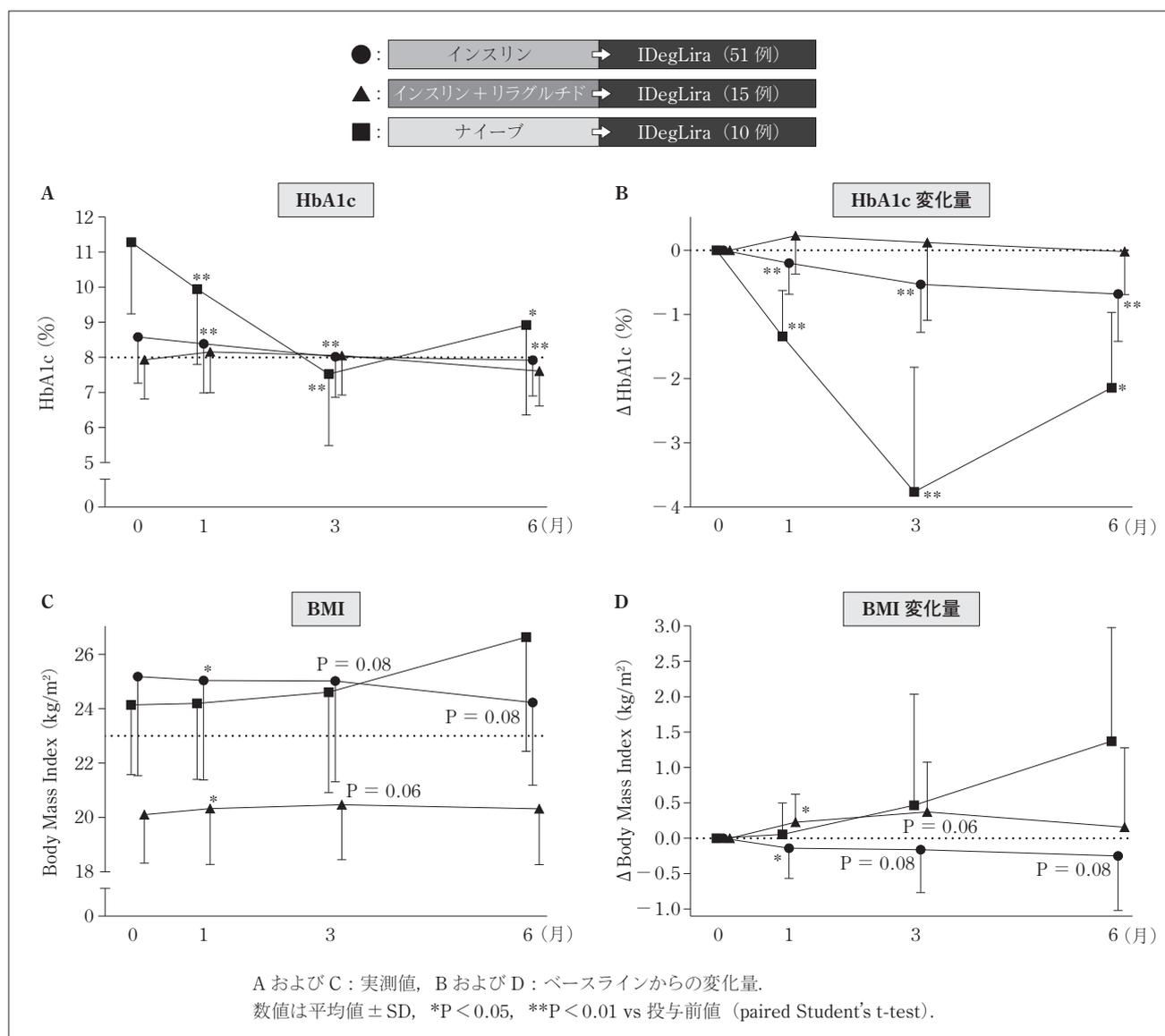


図3 インスリン療法からIDegLiraへ切り替えた患者(インスリン群とインスリン+リラグリチド群)およびDrug-Naive患者(ナイーブ群)のIDegLira投与後6カ月間のHbA1c(A, B)およびBMI(C, D)の推移

12.0 ± 4.1 単位へ有意な減少 (P < 0.01) が認められたが、インスリン+リラグリチド群ではほとんど変化しなかった。一方、IDegLira投与前に使用していたリラグリチドの用量は、全症例およびインスリン+リラグリチド群のいずれもIDegLiraとして投与したリラグリチドの用量の方が有意に低値を示した(全症例: 0.79 ± 0.16 mg/日から 0.38 ± 0.09 mg/日, インスリン+リラグリチド群: 0.76 ± 0.18 mg/日から 0.38 ± 0.08 mg/日)。

次にインスリン製剤の種類をBolus(超速効型および速効型), Basal(中間型および持効型), Mix(混合型)の3つに分類して解析し、IDegLira投与

前後6カ月間での割合を図4Eに示した。IDegLira投与前のインスリンの種類はBolus 10.3%, Basal 67.8%, Premix 9.2%, 投与後ではBolus 5.7%, Basal 100%, Premix 0%であり、BolusとPremixが減少した。

考 察

本研究において、インスリン療法が必要な2型糖尿病患者に対して、IDegLiraは前治療時のインスリンおよびリラグリチドの投与用量が減少し、併用糖尿病治療薬の多剤処方率が減少したが、血糖コントロールを適切に改善した。また、IDegLiraは

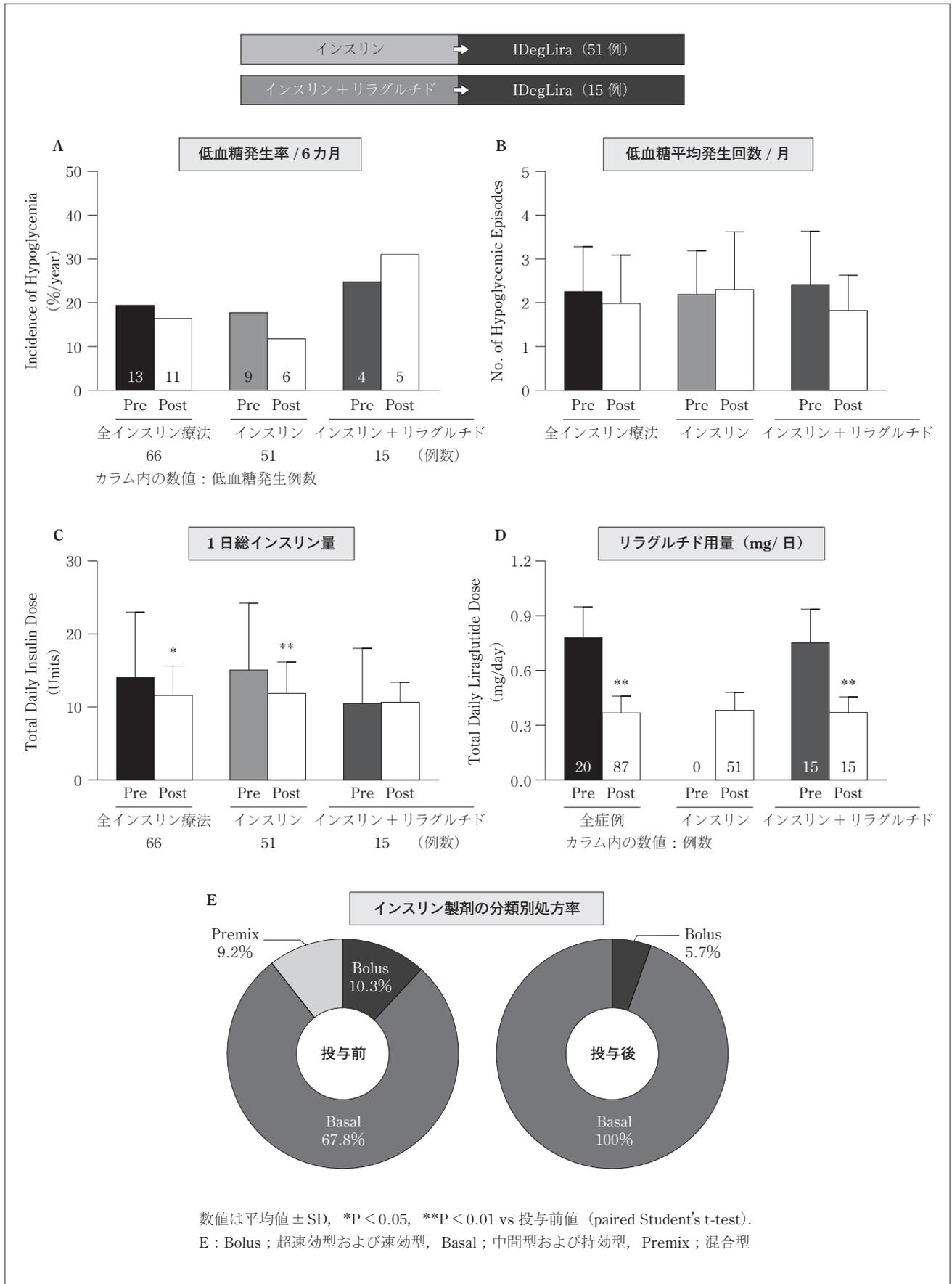


図4 IDegLira 投与前後6カ月間における低血糖発生率 (A), 低血糖発生回数 (B), 1日総インスリン量 (C), リラグルチド用量 (D) およびインスリン製剤の分離別処方率 (E) の変化

BMI や低血糖発生に悪影響を及ぼさなかった。これらの結果から、IDegLira はインスリン療法の必要な2型糖尿病患者の管理に対して、インスリンのUnmet needs を克服した「New concept insulin」として有益な治療ストラテジーとなり得る可能性が示唆された。

IDegLira 療法はHbA1cを有意に低下させ、その効果は特にベースラインのHbA1c 8%以上の患者で顕著であった。我々はインスリン療法からリラグルチド追加療法へ変更した長期観察研究において、ベースライン時のHbA1c別の解析により、8%未満ではHbA1cが低下せず、むしろ緩やかに上昇し、HbA1cが8%に収束するような変化を報告した⁹⁾。今回も投与期間は短いものの、同様の推移を示し、このことは患者のHbA1cレベルにより必要インスリン量や併用糖尿病治療薬を適切に調整していることが寄与していると考えられた。

インスリン+リラグルチド群では軽度のHbA1c増加がみられた。日本でのリラグルチドの1日最大用量は2019年5月に1.8 mgまで増量できるようになったが、本研究の前治療では多くの患者がその0.9 mgの用量であった。一方、IDegLira治療開始6カ月間では、リラグルチドの用量は0.36 mgが大多数を占めた。したがって、インスリン+リラグルチド群において、リラグルチドの用量はIDegLira切り替え後、減少していたことが、HbA1cの増加方向に推移した一因と考えられた。

IDegLiraは対象患者全体ではBMIにほとんど影響を及ぼさなかった。日本で実施した第3相試験において、IDegLiraは前治療に経口糖尿病治療薬を使用していると体重増加が、前治療にインスリンを使用していると体重減少がみられたと報告がある^{7,8)}。本研究ではインスリン群で僅かではあるが有意なBMIの低下が、インスリン+リラグルチド群では低レベルのBMIの軽度増加が認められた。これらはIDegLira切替によって、インスリン群ではリラグルチドの追加および1日総インスリン量の減少が、インスリン+リラグルチド群ではリラグルチド用量の減少がそれぞれ寄与していると考えられた。したがって、IDegLiraは前治療のインスリンおよびリラグルチドの有無や使用量、併用糖尿病治療薬のバランスで体重管理を調整できる可能性が示唆された。実際、IDegLira治療後に体重減少が

望ましい患者ではメトホルミンの追加/増量で対応している。

インスリン療法中の患者において、IDegLiraは切り替え前後での低血糖発生率および低血糖平均発生回数にほとんど影響を及ぼさなかった。日本で実施した第3相試験において、IDegLiraはインスリンデグルデクと比較して、重度または血糖で確認された低血糖エピソードが大幅に減少したと報告があった⁸⁾。我々はインスリン療法からリラグルチド追加療法への変更した際、その前後1年間の観察において、変更後に低血糖の発生率(28.6%から8.6%)や発生時の回数が有意に減少したことを報告している⁹⁾。本研究で低血糖リスクの改善がみられなかったことは、観察期間が短く、対照症例が少なかったことおよびベースラインの低血糖発生率が約20%と比較的低値であったことが考えられた。

Drug-Naïve患者において、IDegLiraはBMIに有意な変化を示さずに、強力なHbA1c低下効果を示した。Drug-Naïve患者の背景は、比較的若年齢で、正常域のBMIでありながら、HbA1cが平均で11.3%と高値である新患患者がほとんどであった。このようなインスリン療法が必要な患者において、IDegLiraは体重に影響を及ぼさずに、HbA1cを低下できると示唆された。

当院では、過剰な薬剤使用せずに生活習慣改善を基本とした適正治療を目指している。BOT療法から強化インスリン療法への移行あるいはBPT療法を2剤併用で実施している2型糖尿病患者において、IDegLiraは投与(注射)回数を減らすこともでき、患者の生活の質(QOL)の向上にもつながっていくと考えられる。糖尿病患者においては、生活習慣是正に向けた日々の努力が必要とされ、この努力は一生にわたっての継続が求められる。そのため、糖尿病療養への前向きな姿勢が維持されることは非常に重要であり、良好な療養姿勢の形成には薬物療法の良否が大きく関与すると考える。したがって、IDegLiraは低血糖を抑えつつ体重増加をきたしにくく、血糖コントロールを持続的に改善するというインスリン療法のパラダイムシフトとなり得る可能性のある薬剤である。さらに今回は検討していないが、GLP-1受容体作動薬により、食後高血糖の改善も期待される¹⁰⁾。IDegLiraによる治療は、血糖・体重など糖尿病管理を長期間良好に維持する

ことで糖尿病の進展そのものを遅らせ、合併症の発症、進展の阻止という「糖尿病治療の目標」¹¹⁾の一つに近づくことのできる可能性を秘めている。

ま と め

本研究において、インスリンデグルデクとリラグルドとの配合皮下注射製剤 IDegLira の有効性および安全性について検討した。その結果、IDegLira は BMI および低血糖発生に悪影響を及ぼさずに、HbA1c の有意な低下を示した。今回、IDegLira が国内で 2019 年 9 月に承認されて間もないため、症例数や観察期間を考慮するとプレリミナリーな結果も含まれているが、日常診療下でインスリン療法を選択する際の一つの目安になると思われる。今後、IDegLira はインスリン療法の必要な 2 型糖尿病患者の管理において、インスリンの Unmet needs を克服した「New concept insulin」として有益な治療ストラテジーとなり得る可能性がある。

利 益 相 反

開示すべき利益相反関係にある企業として、ノボノルディスクファーマより講演料および研究費提供を受けた。

謝 辞

本研究をまとめるにあたり、データ抽出に多大なる貢献をされた稲葉信照氏、伊藤正樹氏および川又賢司氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Meece J: Basal insulin intensification in patients with type 2 diabetes: a review. *Diabetes Ther* 2018; **9**: 877-890.
- 2) Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K: Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes Obes Metab* 2018; **20**: 488-496.
- 3) Drucker DJ, Nauck MA: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; **368**: 1696-1705.
- 4) DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, et al: Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 2008; **24**: 2943-2952.
- 5) 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.
- 6) Gough SC, Bode B, Woo V, et al: 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-naive patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; **2**: 885-893.
- 7) Kaku K, Araki E, Tanizawa Y, et al: Superior efficacy with a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with insulin degludec and liraglutide in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes in a phase 3, open-label, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2019; **21**: 2674-2683.
- 8) Watada H, Kaneko S, Komatsu M, et al: Superior HbA1c control with the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with a maximum dose of 50 units of insulin degludec in Japanese individuals with type 2 diabetes in a phase 3, double-blind, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2019; **21**: 2694-2703.
- 9) 遅野井健, 斎藤三代子, 遅野井雄介, 他: 2 型糖尿病患者における GLP-1 受容体作動薬リラグルドのインスリン療法への追加または切り替えに対する長期有効性および安全性の検討. *診療と新薬* 2019; **56**: 657-666.
- 10) Holst JJ, Buse JB, Rodbard HW, et al: IDegLira Improves Both Fasting and Postprandial Glucose Control as Demonstrated Using Continuous Glucose Monitoring and a Standardized Meal Test. *J Diabetes Sci Technol* 2015; **10**: 389-397.
- 11) 日本糖尿病学会 編・著: 糖尿病治療の目標. 糖尿病治療ガイド 2018-2019. p28, 文光堂, 東京, 2018.