



Title	2型糖尿病患者におけるリラグルチドまたはデュラグルチドからセマグルチド皮下投与への切り替えによる血糖コントロールと治療満足度の改善：多施設共同前向き無作為化非盲検並行群間比較試験
Author(s)	高橋, 由華
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第15901号
Issue Date	2024-03-25
DOI	10.14943/doctoral.k15901
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/92678
Type	theses (doctoral)
File Information	TAKAHASHI_Yuka.pdf (この論文の全文)



[Instructions for use](#)

学 位 論 文

2 型糖尿病患者における

リラグルチドまたはデュラグルチドから
セマグルチド皮下投与への切り替えによる
血糖コントロールと治療満足度の改善：

多施設共同前向き無作為化非盲検並行群間比較試験

**(Improvement of glycaemic control and treatment
satisfaction by switching from liraglutide or dulaglutide to
subcutaneous semaglutide in patients with type 2 diabetes; A
multicentre, prospective, randomized, open-label, parallel-
group comparison study)**

2024 年 3 月

北 海 道 大 学

高 橋 由 華

学 位 論 文

2 型糖尿病患者における

リラグルチドまたはデュラグルチドから
セマグルチド皮下投与への切り替えによる
血糖コントロールと治療満足度の改善：

多施設共同前向き無作為化非盲検並行群間比較試験

**(Improvement of glycaemic control and treatment
satisfaction by switching from liraglutide or dulaglutide to
subcutaneous semaglutide in patients with type 2 diabetes; A
multicentre, prospective, randomized, open-label, parallel-
group comparison study)**

2024 年 3 月

北 海 道 大 学

高 橋 由 華

目次

1. 発表論文目録及び学会発表目録	1
2. 要旨	4
3. 略語表	7
4. 緒言	8
5. 目的	11
6. 方法	12
6.1. 試験薬	12
6.2. 対象	14
6.3. 研究プロトコール	15
6.4. 目標症例数の設定	19
6.5. 評価項目	20
6.6. 統計学的解析	22
7. 結果	24
7.1. 患者背景	24
7.2. 主要評価項目	31
7.3. 副次的評価項目	34
7.4. 有害事象	42
8. 考察	44
9 結論	47
10. 謝辞	49
11. 利益相反	50
12. 引用文献	52

1. 発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

Takahashi Y, Nomoto H, Yokoyama H, Takano Y, Nagai S, Tsuzuki A, Cho KY, Miya A, Kameda H, Takeuchi J, Taneda S, Kurihara Y, Astumi T, Nakamura A, Miyoshi H. Improvement of glycaemic control and treatment satisfaction by switching from liraglutide or dulaglutide to subcutaneous semaglutide in patients with type 2 diabetes: A multicentre, prospective, randomized, open-label, parallel-group comparison study (SWITCH-SEMA 1 study)
Diabetes Obesity and Metabolism, 25; 1503-1511, 2023

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 高橋由華、野本博司、亀田啓、曹圭龍、中村昭伸、竹内淳、永井聡、種田紳二、横山宏樹、栗原義夫、青木伸、渥美達也、三好秀明「リラグルチドおよびデュラグルチドからセマグルチド切り替えによる血糖コントロール及びQOLへの影響: SWITCH-SEMA1 プロトコール」第64回日本糖尿病学会年次学術集会、2021年5月20-22日、Web開催
2. 高橋由華、野本博司、亀田啓、曹圭龍、中村昭伸、竹内淳、永井聡、種田紳二、横山宏樹、栗原義夫、青木伸、渥美達也、三好秀明「リラグルチドおよびデュラグルチドからセマグルチド切り替えによる血糖コントロール及びQOLへの影響: SWITCH-SEMA1」第65回日本糖尿病学会年次学術集会、2022年5月12-14日、神戸
3. 高橋由華、野本博司、横山宏樹、竹内淳、永井聡、種田紳二、木島弘道、栗原義夫、青木伸、渥美達也、三好秀明「既存のGLP-1受容体作動薬からセマグルチド切替は血糖コントロールとQOLを改善する」第56回日本糖尿病学会北海道地方会、2022年10月7日、札幌
4. 高橋由華、野本博司、横山宏樹、続木惇、宮愛香、亀田啓、曹圭龍、大場知穂、竹内淳、永井聡、土田和久、種田紳二、高野善成、木島弘道、山下久美子、栗原義夫、青木伸、中村昭伸、渥美達也、三好秀明「リラグルチドおよびデュラグルチドからセマグルチド切り替えによる血糖コントロール及びQOLへの影響: SWITCH-SEMA1 study」第37回日本糖尿病合併症学会、2022年10月21-22日、京都
5. 高橋由華、野本博司、横山宏樹、宮愛香、亀田啓、曹圭龍、竹内淳、永井聡、種田紳二、木島弘道、栗原義夫、青木伸、中村昭伸、渥美達也、三好秀明「同効薬からセマグルチド皮下注への切り替えによる有効性と安全性」第32回臨床内分泌代謝 Update、2022年11月12-12日、東京
6. Takahashi Y, Nomoto H, Yokoyama H, Miya A, Miyazaki A, Kameda H, Atsumi T, Nakamura A, Miyoshi H. Effects of switching from liraglutide or dulaglutide to subcutaneous semaglutide on metabolic parameters in older people with type 2 diabetes mellitus: SWITCH-SEMA1 subgroup analysis: American Diabetic

Association's 83th Scientific Sessions, 23-26 June 2023, San Diego, United States
of America

2. 要旨

【背景と目的】

糖尿病治療の目標は、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症などの細小血管合併症と、動脈硬化から引き起こされる大血管症の発症・進展を予防し健康な人と変わらない Quality of life (QOL) および寿命を確保することである。合併症を予防するためには、血糖値、血圧、脂質などの代謝因子を集約的に維持・管理することが重要であることが示されてきた。このうち血糖コントロールの指標である Glycated hemoglobin (HbA1c) を適切に保つことは、糖尿病合併症の発症・進展リスクを低減させるが、薬剤による治療効果が不十分などの理由により、良好な血糖コントロールを維持することが難しい場合がある。インスリンなど一部の糖尿病治療薬は低血糖を引き起こすリスクが高く、低血糖により心血管イベント発症のリスクが高まり、QOL の低下に繋がらう。また作用時間が短い血糖降下薬では頻回に服用する必要があり、結果として服薬アドヒアランスと QOL を低下させうる。これらのことから、理想的な糖尿病の治療薬とは、強力な血糖降下作用と長い作用時間を持ち、合併症の予防効果があり、低血糖を引き起こす危険性が少ないものであるといえる。

インクレチン関連薬は、Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬と Glucagon like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) に分類される。これらの薬剤は血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制作用を有することで、低血糖を来たしにくい。GLP-1RA は 2010 年から本邦で使用可能となった注射製剤であるが、DPP-4 阻害薬よりも強い血糖降下作用を有し、胃排泄遅延作用、食欲抑制作用による体重減少効果も期待できる薬剤である。2020 年時点のわが国では、食欲抑制効果も期待できる 1 日 1 回投与の製剤であるリラグルチドまたは利便性と患者の QOL に優れる週 1 回投与の製剤であるデュラグルチドが主に活用されていた。2020 年 3 月に週 1 回投与の製剤であるセマグルチド皮下注が承認された。セマグルチドは国際第 3 相試験において、これまでの GLP-1RA と比べてより強力な HbA1c 低下作用や体重減少効果が示された。しかし欧米人と比較し肥満度の低い日本人 2 型糖尿病患者において、実臨床下でセマグルチドの効果をリラグルチドやデュラグルチドと比較した研究はない。また、既存の GLP-1RA 使用中の患者において、セマグルチドに切り替えた際の変化を検討した報告もない。本研究の目的は、リラグルチドもしくはデュラグルチドを含む糖尿病治療薬で治療中の日本人 2 型糖尿病患者における、セマグルチド切り替

えの有効性、安全性および患者満足度の変化を検討することである。

【対象と方法】

本研究は、北海道大学病院および研究への参加医療機関に通院中の、リラグルチドまたはデュラグルチドを12週以上継続している20-90歳かつHbA1c 6.0-10.0%かつBody mass index (BMI) 22 kg/m²以上の2型糖尿病患者を対象とした多施設共同前向き非盲検並行群間無作為化比較試験である。リラグルチド0.9-1.8 mg/日 (プランA) またはデュラグルチド0.75 mg/週 (プランB) にて治療されている患者を、プランA・Bの各々において現在の製剤による治療法を継続するか (プランA: リラグルチド群、プランB: デュラグルチド群)、セマグルチドに切り替えるか (プランA: セマグルチド群、プランB: セマグルチド群) に1:1の比率で無作為に割り付け、開始時 (0週)、12週後、24週後の観察を行った。主要評価項目は、24週後のHbA1cの変化量とした。副次評価項目として、24週後のDiabetes treatment satisfaction questionnaire (DTSQ) スコア、体重、各種代謝パラメータの変化量を設定した。

【結果】

合計110名の患者が登録され、プランAでは37名、プランBでは63名の合計100名の患者が試験を完遂した。プランAの患者背景は、女性13例(35.1%)、年齢60.3±11.7歳、HbA1c 7.8±0.8%、BMI 30.9±5.9 kg/m²であった。一方でプランBの患者背景は、女性30例 (47.6%)、年齢62.6±12.6歳、HbA1c 7.8±0.8%、BMI 28.2±4.9 kg/m²であり、患者背景に各プラン内において群間の有意差は認めなかった。24週後のHbA1cは、両プランともセマグルチド切り替え群で有意に低下した (プランA: リラグルチド群-0.1±0.6% vs セマグルチド群-0.6±0.5%、P<0.01、プランB: デュラグルチド群+0.1±0.5% vs セマグルチド群-0.7±0.7%、P<0.01)。24週後の体重は、プランAでは、リラグルチド群とセマグルチド群とで有意差は認めなかったが、プランBではデュラグルチド群と比較してセマグルチド群で有意に低下した (継続群+0.1 kg vs 切り替え群-2.6 kg、P<0.01)。DTSQにおける治療満足度の変化量もプランA・プランBのいずれにおいてもセマグルチド群で有意に改善した (プランA: リラグルチド群-0.1±5.4 vs セマグルチド群+8.3±9.3、P<0.01、プランB: デュラグルチド群-1.2±5.3 vs セマグルチド群+3.5±6.6、P<0.01)。重篤な有害事象・疾病等は報告されなかった。

【考察】

本研究は、リラグルチドもしくはデュラグルチドからセマグルチドへの切り替えにより、重篤な有害事象や疾病をきたすことなく、HbA1c および DTSQ スコアが改善することを明らかにした。

セマグルチドはこれまでの第3相試験において、リラグルチドやデュラグルチドと比較して体重をより強く減少させることが示されていた。本研究において、プラン A ではリラグルチド群とセマグルチド群の24週後の体重の変化量に有意差を認めなかった。この結果について、リラグルチド投与量の中央値は第3相試験と同等であったが、セマグルチドは 0.8 ± 0.3 mg/週と、これまでの試験で用いられた用量よりも低かったことが関連した可能性がある。また、プラン A の患者はプラン B の患者よりもインスリン製剤が併用されている割合が高かった。潜在的な体重増加効果を持つインスリン製剤が、セマグルチドの体重減少効果を低下させた可能性が考えられた。あるいは、これらの GLP-1RA の構造や分子量の違いが関与している可能性も考えられた。

DTSQ スコアはプラン A・B のいずれにおいてもセマグルチド群で改善していた。1日1回の投与を有するリラグルチドからセマグルチドへの切り替えにおいて患者満足度が改善することは想定されていたものの、同じ週1回投与の製剤であるデュラグルチドからセマグルチドへ切り替えた場合にも、改善を認めた。プラン B ではセマグルチド切り替えによる HbA1c、体重などの代謝因子の改善の程度が大きかったことが、治療満足度の向上につながった可能性がある。

本試験の限界としては、非盲検であること、観察期間が24週前後と比較的短期間であること、デュラグルチドの用量が日本で唯一承認されている 0.75 mg/週に固定されていたことが挙げられる。

【結論】

本研究は、リラグルチドまたはデュラグルチドからのセマグルチド皮下注へ切り替えることによって、血糖コントロールと治療満足度が改善することを明らかにした。これらの結果からは、既存の GLP-1RA による治療にもかかわらず HbA1c が十分にコントロールされていない患者において、セマグルチドへの変更が有用な選択肢であることが示唆された。

3. 略語表

本文中のおよび図中で使用した略語は以下の通りである.

ACE	angiotensin-converting enzyme
ACR	albumin-creatinine ratio
ALT	alanine aminotransferase
ARB	angiotensin-receptor blocker
AST	aspartate aminotransferase
BMI	body mass index
BUN	blood urea nitrogen
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4
DTSQ	diabetes treatment satisfaction questionnaire
eGFR	estimated glomerular filtration rate
Fc	Fragment crystallizable
GIP	Gastric inhibitory polypeptide
GLP-1	glucagon like peptide-1
GLP-1RA	glucagon like peptide-1 receptor agonist
HbA1c	glycated hemoglobin
HDL	high-density lipoprotein
IgG4	immunoglobulin G4
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials
LDL	low-density lipoprotein
NS	not significant
QOL	quality of life
SD	standard deviation
SGLT2	sodium glucose cotransporter-2
SUSTAIN	Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes
γ GTP	γ -glutamyl transpeptidase

4. 緒言

糖尿病治療の目標は、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症などの細小血管合併症、動脈硬化から引き起こされる急性冠症候群などの大血管症の発症・進展を予防し健康な人と変わらない Quality of life (QOL) および寿命を確保することである。合併症を予防するためには、血糖値、血圧、脂質などの代謝因子を適切な範囲に維持することが重要であることが示されてきた (Gaede et al, 2008; Sone et al, 2006; Ueki et al, 2017)。血糖コントロールの観点からは Glycated hemoglobin (HbA1c) を適切に保つことは、糖尿病合併症の発症・進展リスクを低減させるが、薬剤による治療効果が不十分などの理由により、良好な血糖コントロールを維持することが難しい場合がある。インスリンやスルホニルウレア薬などの一部の血糖降下薬は低血糖を引き起こすリスクが高く、低血糖が引き起こされると心血管イベント発症のリスクが高まり、最終的に患者の QOL が低下しうる (Khunti et al, 2015; Rossi et al, 2019)。また一部の経口血糖降下薬は、作用時間が短いため頻繁に使用する必要があり、結果として服薬アドヒアランスと QOL が低下する可能性がある (Charpentier et al, 2005; Miya et al, 2018)。これらのことから、理想的な糖尿病の治療薬とは、強力な血糖降下作用と長い作用時間を持ち、合併症の予防効果があり、低血糖症を引き起こすリスクが少ないものであると考えられる。

血糖値の調節には種々のホルモンが関与する。インクレチンは、経口摂取した栄養素の吸収に伴い分泌されるホルモンの総称である。インクレチンには Gatric inhibitory polypeptide (GIP) と Glucagon like peptide-1 (GLP-1) が存在するが、このうち GLP-1 は、経口摂取に伴い血糖値が上昇すると、小腸下部に存在する L 細胞から分泌され、膵 β 細胞に存在する受容体を介してインスリン分泌を促進する (Holst, 2007)。しかし、GLP-1 は体内では Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) によって分解され、生物学的活性を数分で失う。

インクレチン関連薬とは、インクレチンの作用を利用した糖尿病治療薬の一群である。インクレチン関連薬は、GLP-1 の分解と不活化を防ぎ生理学的濃度の GLP-1 を維持することで効果を発揮する DPP-4 阻害薬と、DPP-4 による分解・不活化を受けにくい構造を持ち、内因性の GLP-1 と同様に膵 β 細胞上の GLP-1 受容体に結合しインスリン分泌を促進する Glucagon like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) とに分類され、血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制作用を有することで、低血糖を来たしにくい薬剤として、

現在わが国の糖尿病治療の中心的役割を果たしている (Nauck et al, 2016)。

GLP-1RA は 2010 年から本邦で使用可能となった。構造、作用時間、薬理的に異なる薬剤が上市されており、血糖コントロールを含めた病態に与える影響の違いが示唆されている (Dalsgaard et al, 2018)。

体内では数分で活性を失う GLP-1 の作用を延長させるためには、DPP-4 に分解されづらい構造であることと、腎クリアランスを低下させることが必要とされる。リラグルチドは、ヒト GLP-1 のペプチド骨格の 26 位のリジンに N-パルミトイル-グルタミン酸を付加し、また 34 位のリジンをアルギニンに置換することで、DPP-4 に対する安定性と、アルブミン結合率の上昇による腎クリアランスの低下をもたせたが、1 日 1 回の投与が必要である (Knudsen et al, 2000; Knudsen et al, 2019)。セマグルチドはさらに長い作用時間を得るために、ヒト GLP-1 のペプチド骨格の 8 位のアラニンを 2-アミノイソ酪酸で置換し、26 位のリジンに高分子親水性リンカーと γ グルタミン酸を介してオクタデカン二酸を結合し、さらに 34 位のリジンをアルギニンで置換することで、作用時間を約 1 週間まで延長させた薬剤である (Knudsen et al, 2019)。一方デュラグルチドは、ペプチドリンカーを用いてヒト GLP-1 アナログと Immunoglobulin G4 (IgG4) Fragment crystallizable (Fc) 領域とを結合した Fc 融合タンパク質であり、分子量の増加による腎クリアランスの低下をもたせ、更にヒト GLP-1 のペプチド骨格 8 位のアラニンをグリシンに置換して DPP-4 に対する安定性を高め、約 1 週間の作用時間を示す (Glaesner et al, 2010)。

上記 3 つの GLP-RA は、化学的構造は異なるが、総じて血中の GLP-1 を薬理的濃度まで上昇させることで強力な血糖降下作用を示すことに加え、胃の蠕動運動を抑制し食中中枢への作用による食欲抑制作用をもたらすことによって、体重減少効果が期待できる (Drucker et al, 2016; Nauck et al, 2011)。さらに、ある種の GLP-1RA では心血管イベントの抑制作用を持つことも明らかにされた (Bethel et al, 2018; Kristensen et al, 2019)。また、上記のように GLP-1RA の投与頻度はその作用時間に依存するが、GLP-1RA は 1 日 2 回投与製剤でも、インスリングルルギン製剤 1 日 1 回投与と比較して服薬アドヒアランスが高いと報告されている (Doggrell, 2013; Fabunmi et al, 2009)。加えて週 1 回投与の製剤であるデュラグルチドは、1 日 1 回投与の製剤であるリラグルチドと比較して患者の QOL が高いことも示されている (Takase et al, 2019)。

2020 年時点のわが国では、食欲抑制効果も期待できる 1 日 1 回投与の製剤であるリラグルチド、利便性と患者の QOL に優れる週 1 回投与の製剤であるデュラグルチドが GLP-1RA の市場の大半を占めていた。そのような中、2020 年

3月に週1回投与のGLP-1RAとして製造承認されたセマグルチドは、週1回投与の製剤でありながら、これまでのGLP-1RAより優れたHbA1c低下作用と体重減少効果とを有することが第3相試験の結果から期待されている(Ahmann et al, 2018; Capehorn et al, 2020; Pratley et al, 2018)。また、海外で行われた第3相試験 Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes (SUSTAIN) 6試験ではプラセボと比較してセマグルチドが心血管イベントを減少させることも報告された(Pratley et al, 2018)。しかし、欧米人と比較し肥満度の低い日本人2型糖尿病患者において、実臨床においてこれまで使用されてきたGLP-1RAからセマグルチドに切り替えることがHbA1cの改善効果に優れているかどうか、実臨床で検討した報告はない。また、既存のGLP-1RA使用中の患者において、セマグルチドに切り替えた際の代謝パラメータやQOLの変化を検討した報告もない。

そこで、GLP-1RA（リラグルチドもしくはデュラグルチド）がすでに投与されている2型糖尿病患者に対して、それらの治療を継続する群とセマグルチドに切り替える群を無作為に割り付けした前向きな並行群間比較試験を、北海道内の複数施設の協力を得て実施した。

5. 目的

リラグルチドもしくはデュラグルチドを含む糖尿病治療薬で治療中の2型糖尿病患者において、それらをセマグルチド皮下注へ切り替えることにより、血糖コントロールおよびQOLが改善するかを検討する。

6. 方法

6.1. 試験薬

本研究で用いた試験薬の概要について、下記に記載する。

1. ビクトーザ®皮下注 18 mg（一般名リラグルチド）は、2010年6月に本邦にて薬価収載された。製造・販売元はノボノルディスクファーマ株式会社である。報告されている有害事象については、国内において実施された臨床試験において、総症例 1002 例中、本剤との関連性が疑われる副作用（臨床検査値異常を含む）が 379 例 699 件（発現症例率 37.8%）認められた。このうち主なものは便秘 85 例 95 件（発現症例率 8.5%）及び悪心 63 例 74 件（発現症例率 6.3%）であった。臨床試験成績の一例を以下に記載する。2 型糖尿病患者 746 名をリラグルチド（1.2 mg（251 例）または 1.8 mg（247 例））またはグリメピリド 8 mg（248 例）を 1 日 1 回投与群に無作為に割り付け、52 週間投与した。非劣性マージンは HbA1c について、治療間差の 95%信頼区間が推定され、上限は 0.4%以下とされた。52 週後、HbA1c はグリメピリド群で 0.5%低下したのに対し、リラグルチド 1.2 mg で 0.84%低下し、リラグルチド 1.8 mg で -1.14%低下した。グリメピリド群とリラグルチド 1.2 mg 群の差は -0.33%（両側 95%信頼区間（-0.53, -0.13）、 $P=0.0014$ ）、グリメピリド群とリラグルチド 1.8 mg 群の差は -0.62%だった（両側 95%信頼区間（-0.83, -0.42）、 $P<0.001$ ）（Garber et al, 2009）。
2. トルリシティ®皮下注 0.75 mg アテオス（一般名デュラグルチド）は、2015年8月に本邦にて薬価収載された。製造・販売元は住友ファーマ株式会社および日本イーライリリー株式会社である。報告されている有害事象については、国内臨床試験において、安全性評価対象 917 例中 272 例（29.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、便秘 57 例（6.2%）、悪心 56 例（6.1%）、下痢 53 例（5.8%）であった。臨床試験成績の一例を以下に記載する。20 歳以上の日本人 2 型糖尿病患者 492 例をデュラグルチド 0.75 mg（281 例）、リラグルチド 0.9 mg（141 例）、プラセボ（70 例）に無作為に割り付けた。非劣性マージンは HbA1c について、治療間差の 95%信頼区間が推定され、上限は 0.4%以下とされた。26 週後、デュラグルチド投与群はプラセボより有

意に HbA1c を低下させ、リラグルチド投与群と比較して非劣性であった（差；デュラグルチド対プラセボ -1.57% 、95%信頼区間（ $-1.79, -1.35$ ）、差；デュラグルチド対リラグルチド -0.10% 、95%信頼区間（ $-0.27, 0.07$ ））（Miyagawa et al, 2015）。

3. オゼンピック®皮下注 0.25 mg SD、オゼンピック®皮下注 0.5 mg SD、オゼンピック皮下注®1.0 mg SD（一般名セマグルチド）は、2020年5月に本邦にて薬価収載された。製造・販売元はノボノルディスクファーマ株式会社である。報告されている有害事象については、日本人が参加した第3相臨床試験において、安全性評価対象症例2024例中859例（42.4%）に2399件の副作用が認められた。主な副作用は、悪心305例（15.1%）、下痢146例（7.2%）、リパーゼ増加135例（6.7%）及び便秘129例（6.4%）であった。臨床試験成績の一例を以下に記載する。1-3種類の経口抗糖尿病薬を服用している2型糖尿病患者577例を、セマグルチド1.0 mgを週1回皮下投与する群と、リラグルチド1.2 mgを1日1回皮下投与する群に1:1で無作為に割り付けた。非劣性マージンはHbA1cについて、治療間差の95%信頼区間が推定され、上限は0.3%以下とされた。30週後、HbA1cはセマグルチドで1.7%、リラグルチドで1.0%減少した（差 -0.69% ；95%信頼区間（ $-0.82, -0.56$ ）, $P<0.001$ ）（Capehorn et al, 2020）。

6.2. 対象

北海道大学病院および当研究参加施設（NTT 東日本札幌病院、青木内科クリニック、栗原内科、さっぽろ糖尿病・甲状腺クリニック、自由が丘横山内科クリニック、斗南病院、萬田記念病院）に通院中の2型糖尿病患者を対象とした。選択基準は、年齢が20歳以上90歳未満、HbA1c 6.0%以上10%未満、Body mass index (BMI) 22 kg/m²以上で、リラグルチドもしくはデュラグルチドを12週以上継続投与されており、本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者とした。除外基準は、① 同意取得検討時においてリラグルチドもしくはデュラグルチド以外のGLP-1RAを注射している患者、② セマグルチドの成分に対し過敏症の既往歴がある患者、③ 糖尿病網膜症の状態が安定していない患者、④ 重篤な肝疾患、腎疾患の合併により、本研究への参加が困難である患者、⑤ 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡が存在する患者、⑥ 重症感染症、手術前後、重篤な外傷が存在する患者、⑦ 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者あるいは研究期間中に妊娠を希望する女性患者又はパートナーの妊娠を希望する男性患者および研究期間中に避妊を拒否する患者、⑧ その他、研究責任医師または分担医師が不相当と判断した患者とした。

6.3. 研究プロトコール

本研究は、多施設共同非盲検並行群間無作為化比較試験である。リラグルチドを使用している患者、デュラグルチドを使用している患者での検討をそれぞれプラン A、プラン B とした。研究開始日を 0 週と定義し、同意取得から研究開始までは 5 週までを許容範囲とした。検査日は 0 週、12 週、終了時 (24 週) と定義し、12 週、24 週についてはそれぞれ±5 週を許容範囲とした。

プラン A、B とともに、適格な対象患者に対し同意を取得した後、研究開始前に空腹時の血液尿検査を行い、基本情報 (年齢、性別、病名、身長、罹病期間、GLP-1RA の使用期間、合併症、既往歴、喫煙・飲酒状況、内服薬) を収集した。

その後、同意取得から 0 週までに、対象患者を年齢 (65 歳以上もしくは未満)、BMI (25 kg/m^2 未満もしくは以上)、HbA1c (3 分位: 6.0~6.9%、7.0~8.5%、8.5~9.9%) を割付因子として、プラン A ではリラグルチドをそのまま継続する群 (リラグルチド群) と、リラグルチドからセマグルチドに切り替える群 (セマグルチド群)、プラン B ではデュラグルチドをそのまま継続する群 (デュラグルチド群) と、リラグルチドからセマグルチドに切り替える群 (セマグルチド群) の 2 群に最小化法によってランダムに割り付けた。プラン A、B とともに、割り付けは医師主導臨床試験向け Web システム NorthNet を使用し、中央登録形式にて行った。0 週、12 週、24 週の検査項目は空腹時の血液検査・尿検査、血圧、体重、腹囲の測定とした。加えて 0 週と 24 週には Diabetes treatment satisfaction questionnaire (DTSQ) スコアによる治療満足度評価を行った。リラグルチドは 0.9-1.8 mg/日の範囲で主治医の裁量で用量を調節可能とした。デュラグルチドは 0.75 mg/週が国内で使用可能な唯一の規格であり、用量の調節は行われぬ。セマグルチドは添付文書に従い、0.25 mg/週から開始し、4 週間継続したのち、主治医判断によって 0.5-1.0 mg/週まで増量可能とした (図 1、2)。

試験薬、併用薬についての中止や減量については以下のように規定した。個々の血糖コントロール目標は日本糖尿病学会の糖尿病診療ガイドラインに従うものとした。研究開始時に使用していた GLP-1RA 以外の経口血糖降下薬およびインスリン製剤について、種類、用法・用量は原則変更しないが、研究期間中に低血糖の頻度や著しい血糖コントロールの増悪が生じた場合には、研究責任医師又は研究分担医師の判断で併用薬の減量を行うなど適切に対応することとした。その他、高血圧症、脂質異常症に対する治療薬についても同様に原則変更しないが、研究期間中に著しいコントロールの増悪があった場合は、責任医師又は研究分担医師の判断で併用薬の減量を行うなど適切に対応する

こととした。薬剤を変更した後も、通常通りの通院加療を継続し、上記のスケジュールにて血液検査、尿検査等を行う方針とした。

本研究は自主臨床研究として国立大学法人北海道大学認定臨床研究審査委員会の承認（研究課題番号：018-005。2020年10月8日承認）を受け、jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）に登録された（登録番号：jRCTs1011200008）。また、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」及び「臨床研究法」（2017年法律第16号）、「臨床研究法施行規則」（2018年厚生労働省令第17号）ならびに関連通知を遵守して実施された。

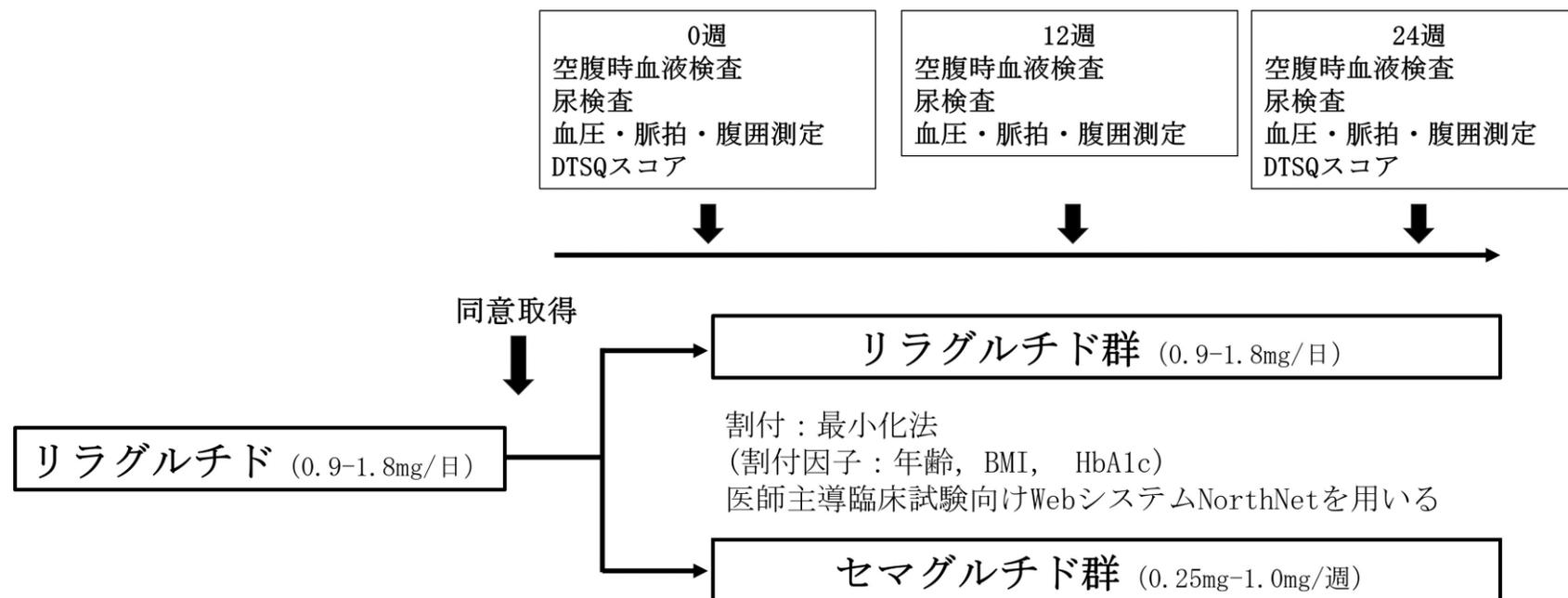


図 1

プラン A の研究プロトコール

同意を取得した後、0 週までに、対象患者を年齢、BMI、HbA1c を割付因子として、リラグルチド群とセマグルチド群に最小化法によってランダムに割り付けた。0 週、12 週、24 週に上記の検査を実施した。

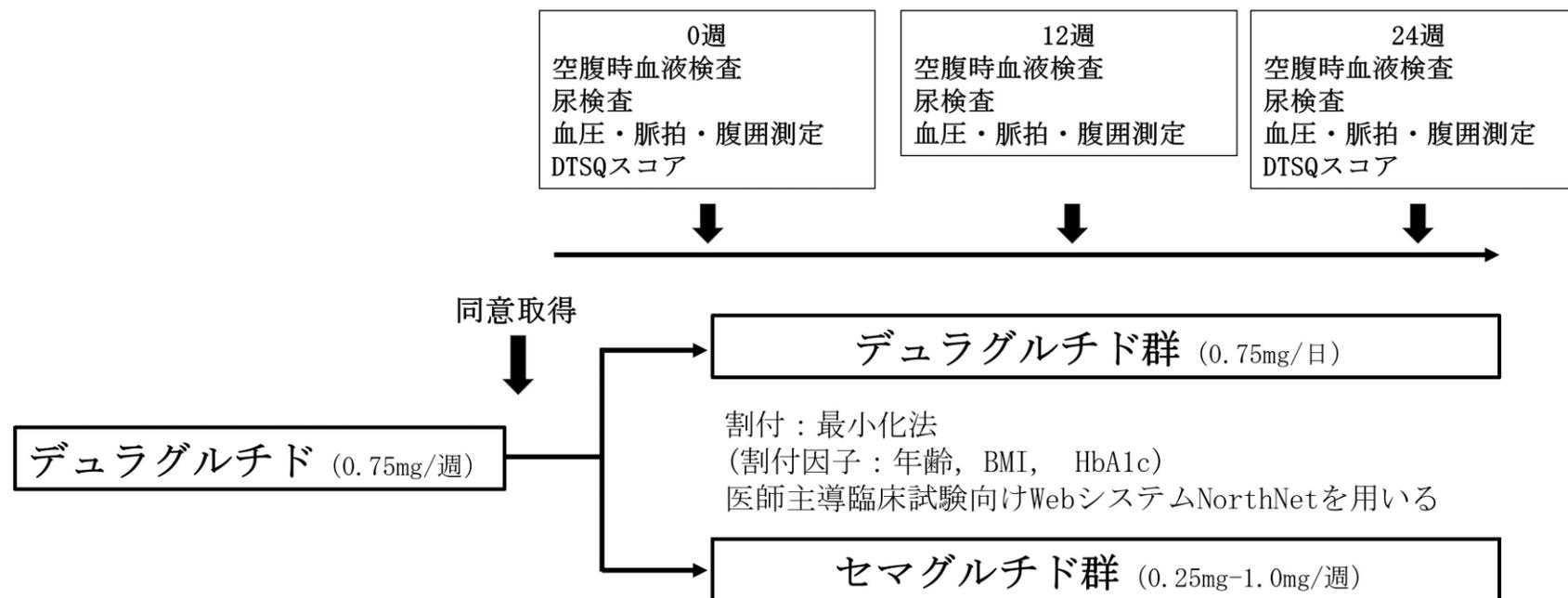


図 2

プラン B の研究プロトコール

同意を取得した後、0 週までに、対象患者を年齢、BMI、HbA1c を割付因子として、デュラグルチド群とセマグルチド群に最小化法によってランダムに割り付けた。0 週、12 週、24 週に上記の検査を実施した。

6.4. 目標症例数の設定

目標症例数は、プラン A が各群 18 例で小計 36 例、プラン B が各群 32 例で小計 64 例、両群の合計で 100 例とした。

プラン A の目標症例数の設定根拠であるが、先行発表 (Odawara et al, 2016; Webb et al, 2018) から、リラグルチド 0.9 mg/日に対するセマグルチド 0.5 mg/日の HbA1c 変化量の差を 0.81%、標準偏差を 0.77%と仮定し、検出力 80%、両側有意水準 5%の下では 1 群 16 例が必要であり、脱落例を 10%の 2 人と仮定し 1 群 18 例、両群合計で 36 例が必要と算出した。

プラン B の目標症例数の設定根拠であるが、先行発表 (Kaku et al, 2018; Odawara et al, 2016; Webb et al, 2018) から、デュラグルチド 0.75 mg/週に対するセマグルチド 0.5 mg/日の HbA1c 変化量の差が 0.61%、セマグルチド 1.0 mg/日の HbA1c 変化量の差が 0.90%であることから HbA1c 変化量の差を平均値 0.755%、標準偏差を 1.00%と仮定し、検出力 80%、両側有意水準 5%の下では 1 群 29 例が必要であり、脱落例を 10%の 3 人と仮定し 1 群 32 例、両群合計で 64 例が必要と算出した。

6.5. 評価項目

主要評価項目は、24 週後の各プラン内の群間の HbA1c の変化量とした。

副次的評価項目として、24 週後の各プラン内の群間の、DTSQ スコアの変化量、体重、腹囲、血圧、脈拍の変化量、各種血液・尿検査の変化量、有害事象等の有無、程度などを検討した。体重は、手荷物を持たず、軽装で、靴を履いた状態で、院内の体重計で測定した。腹囲は、測定部位に衣類を着用しない状態で、患者の臍窩の高さに巻尺をあて、呼気の終わりに測定することとした。血圧、脈拍は各施設の血圧計で測定した。血液、尿検査は空腹時に院内で採血、採尿を行った。有事事象の有無、程度は診察時に聞き取りを行った。なお、血液・尿検査の項目であるが、血糖、HbA1c、C-ペプチド、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、Blood urea nitrogen (BUN)、クレアチニン、Estimated glomerular filtration rate (eGFR)、尿酸、Aspartate aminotransferase (AST)、Alanine aminotransferase (ALT)、 γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP)、脂質として総コレステロール、中性脂肪、High-density lipoprotein (HDL) コレステロール、Low-density lipoprotein (LDL) コレステロール、尿検査として尿糖、尿ケトン体、尿蛋白、随時尿 Albumin-creatinine ratio (ACR) とした。

DTSQ スコアは、糖尿病治療に対する患者の満足度を評価する目的で 1990 年代に開発された質問票であり、8 つの項目から構成される (Bradley C and Gamsu DS, 1994)。患者は各質問に対し、0 から 6 を選択する。DTSQ スコアのうち、項目 1、6、7、8 は「治療に対する満足度」についての項目で、患者は 0 (非常に不満な場合) から 6 (非常に満足な場合) の中で数字を選択する。項目 4、5 は「治療の利便性」についての項目で、患者は 0 (非常に不便な場合) から 6 (非常に便利な場合) の中で数字を選択する。項目 2、3 はそれぞれ高血糖と低血糖による負担を評価する。患者は 0 (全く負担がない) から 6 (非常に負担である) の中で数字を選択する。一般に、治療満足度は質問 2、3 を除いた 6 つの質問のスコアの合計 (合計スコア 36) として評価され、スコアが高いほど治療満足度が高いことを表す。DTSQ は 100 以上の言語に翻訳されており、世界保健機関および国際糖尿病連盟によっても正式に承認され、多くの国で広く使用されている。本研究で用いたのは、その日本語翻訳版である (石井ほか, 2000)。

実際に使用した DTSQ の項目内容を以下に記載する。

- 1: 「あなたは、あなたの現在の治療法にどの程度満足していますか？」
- 2: 「最近、血糖値が望ましくないほど高いと感じたことがどれくらいありますか？」
- 3: 「最近、血糖値が望ましくないほど低いと感じたことがどれくらいありますか？」
- 4: 「最近のあなたの治療法は、あなたにとってどの程度便

利なものだと感じていますか?」、5:「最近のあなたの治療法は、あなたにとってどの程度融通性があると感じていますか?」、6:「自分自身の糖尿病についてのあなたの理解度にどの程度満足していますか?」、7:「この治療法をあなたと同じ種類の糖尿病を持つ人に勧めますか?」、8:「あなたは、現在の治療法を続けていくことにどの程度満足していますか?」

6.6. 統計学的解析

プラン A、B とともに背景因子は開始時（0 週）のデータを対象とした。背景因子の群間の比較には、対応のない t 検定もしくは Mann-Whitney U 検定を用いた。結果は平均±標準偏差（Standard deviation (SD)）あるいは中央値（25-75%点）として示した。服薬の有無などのカテゴリ変数についてはカイ二乗検定または Fisher's exact 検定を用いて評価し、人数（%）として示した。

主要評価項目および副次的評価項目についてのデータの解析は、Full analysis set に基づいて行ったが、主要評価項目のデータが不十分な患者、試験プロトコルから著しく逸脱した患者は除外された。主要評価項目の HbA1c については、プラン A ではリラグルチド群とセマグルチド群の群間、プラン B ではデュラグルチド群とセマグルチド群の群間で、HbA1c の 0 週から終了時（24（±5）週）の変化量について、対応のない t 検定を実施した。さらに、プラン A では、リラグルチド群、セマグルチド群の各群内において、0 週と終了時（24（±5）週）の HbA1c の変化量について、対応のある t 検定を実施した。プラン B においても同様に、デュラグルチド群、セマグルチド群の各群内において、0 週と終了時（24（±5）週）の HbA1c の変化量について、対応のある t 検定を実施した。結果は平均±SD もしくは平均値（95%信頼区間）として示した。副次評価項目については、プラン A ではリラグルチド群とセマグルチド群の群間、プラン B ではデュラグルチド群とセマグルチド群と群間で、各パラメータの 0 週から終了時（24（±5）週）の変化量について、対応のない t 検定もしくは Mann-Whitney U 検定を実施した。また、さらに、プラン A では、リラグルチド群、セマグルチド群の各群内において、0 週と終了時（24（±5）週）の各パラメータの変化量について、対応のある t 検定もしくは Wilcoxon signed-rank 検定を実施した。プラン B においても同様に、デュラグルチド群、セマグルチド群の各群内において、0 週と終了時（24（±5）週）の各パラメータの変化量について、対応のある t 検定もしくは Wilcoxon signed-rank 検定を実施した。結果は平均±SD もしくは、平均値あるいは中央値（95%信頼区間）として示した。なお、DTSQ については、項目 1、4、5、6、7、8 のスコアの合計と、各項目別に Mann-Whitney U 検定をそれぞれ実施した。また、カテゴリ変数についてはカイ二乗検定または Fisher の正確検定を用いて評価した。結果は平均±SD もしくは平均値あるいは中央値（95%信頼区間）として示した。

検定は両側検定を行い $P < 0.05$ を統計的に有意であるとした。データは JMP Pro v14.1.1（SAS Institute, Cary, NC, USA）および GraphPad Prism 8 v8.2.1

(GraphPad Software, Inc. San Diego, CA, USA) を用いて解析した。

7. 結果

7.1. 患者背景

研究開始後、プラン A では 40 例が組み入れられた。リラグルチド群に 20 例、セマグルチド群に 20 例が無作為に割り付けられた。脱落例は 3 例で、リラグルチド群であった 2 例はプロトコルを逸脱し、セマグルチド群であった 1 例は注射時痛で脱落した。プラン B では 70 例が組み入れられた。デュラグルチド群に 35 例、セマグルチド群に 35 例が無作為に割り付けられた。脱落例は 7 例で、デュラグルチド群で 3 例、セマグルチド群で 4 例が脱落した。デュラグルチド群での脱落者 3 例のうち、1 例は有害事象ではない患者希望、1 例は無関係の疾病によって、1 例はプロトコルの逸脱で除外された。セマグルチド群での脱落者 4 例のうち、2 例は注射時痛、1 例は嘔気で研究から脱落し、1 例はプロトコル逸脱で除外された。結果として、プラン A で 37 名、プラン B で 63 名が試験を完遂した（図 3）。第 1 症例の組み入れは 2020 年 11 月 19 日、最終症例の観察終了は 2022 年 6 月 15 日であった。

プラン A、プラン B とともに、年齢、BMI、HbA1c、糖尿病合併症の開始時の患者背景に群間差はなかったが、プラン A では Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) 阻害薬とスタチン製剤の使用はセマグルチド群で有意に高く（いずれも $P < 0.05$ ）、プラン B では糖尿病罹病期間が対照群に比べてセマグルチド群で有意に長かった ($P < 0.05$)（表 1、2、3、4、5）。開始時のリラグルチドの平均投与量は 1.2 ± 0.3 mg/日であった。デュラグルチドの投与量は 0.75 mg/週であった。

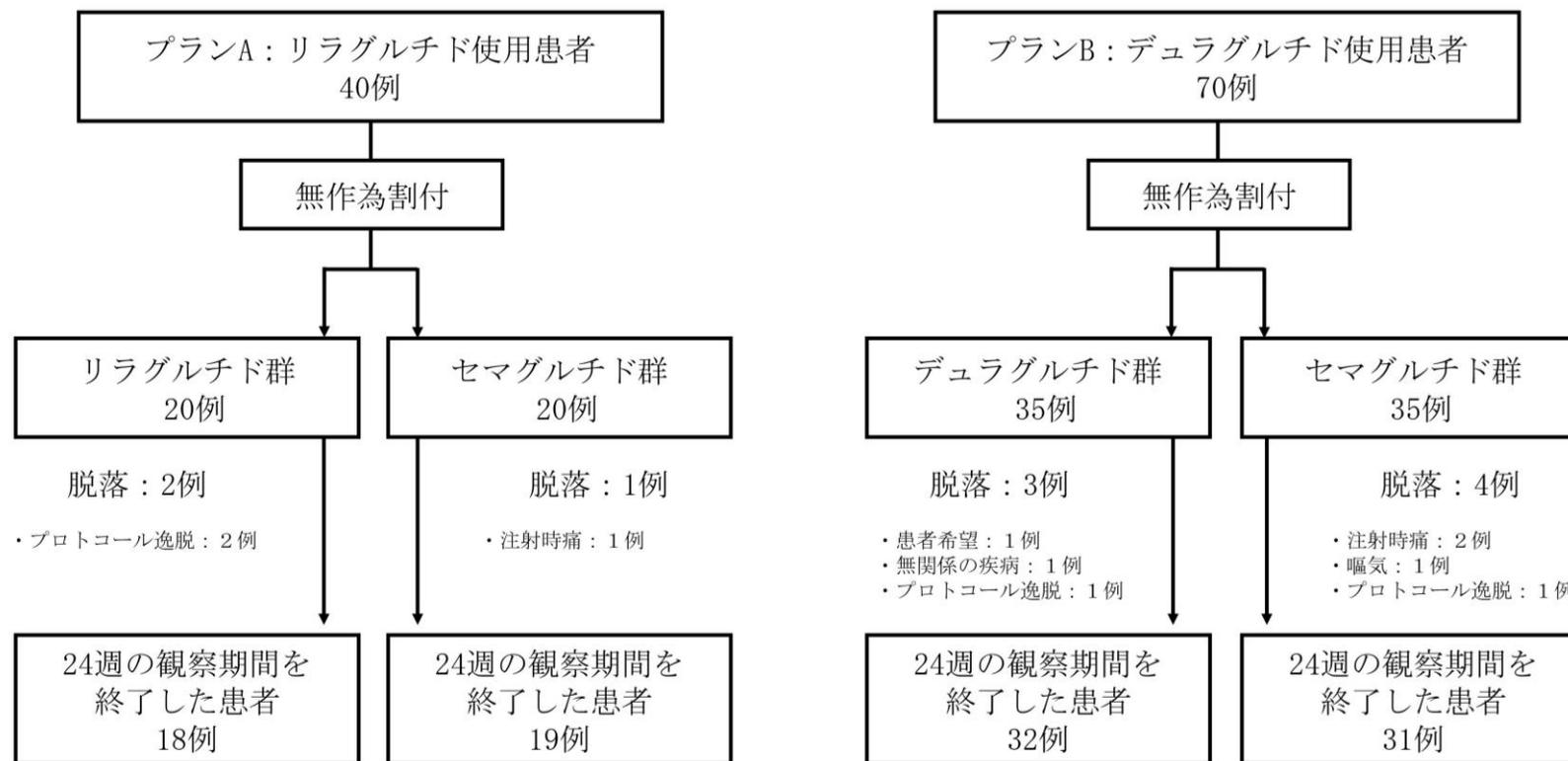


図 3

フローダイアグラム

プラン A では 40 例が組み入れられ、リラグルチド群 18 例、セマグルチド群 19 例が研究を完遂した（リラグルチド群で脱落 2 例、セマグルチド群で脱落 1 例）。プラン B では 70 例が組み入れられ、デュラグルチド群 32 例、セマグルチド群 31 例が研究を完遂した（デュラグルチド群で脱落 3 例、セマグルチド群で脱落 4 例）。

表 1. プラン A の患者背景

	リラグルチド群 (18 例)	セマグルチド群 (19 例)	P 値
年齢	60.9 (49.5-72.3)	59.6 (49.0-72.0)	0.703
女性	6 (33.3)	7 (36.8)	0.823
罹病期間			0.203
5 年未満	0 (0.0)	1 (5.3)	
5 年以上 15 年未満	7 (38.9)	3 (15.8)	
15 年以上	11 (61.1)	15 (79.0)	
糖尿病網膜症	6 (33.3)	5 (26.3)	0.641
糖尿病性腎症			1.000
微量アルブミン尿	3 (16.7)	3 (15.8)	
顕性アルブミン尿	2 (11.1)	3 (15.8)	
高血圧症	12 (66.7)	13 (68.4)	0.909
脂質異常症	14 (77.8)	16 (84.2)	0.693
糖尿病治療薬 GLP-1RA (リラグルチド)			0.288
0.9 mg/日	7 (38.9)	8 (42.1)	
1.2 mg/日	8 (44.4)	4 (21.1)	
1.5 mg/日	2 (11.1)	2 (10.5)	
1.8 mg/日	1 (5.6)	5 (26.3)	
メトホルミン	15 (83.3)	17 (89.5)	0.660
SGLT-2 阻害薬	11 (61.1)	18 (94.7)	0.019
スルホニル尿素薬	2 (11.1)	3 (17.8)	1.000
グリニド薬	3 (16.7)	1 (5.3)	0.340
α グルコシダーゼ阻害薬	5 (27.8)	3 (15.8)	0.447
チアゾリジン薬	0 (0.0)	3 (15.8)	0.230
インスリン製剤	13 (72.2)	12 (63.6)	0.560
^a インスリン投与量	30.0 (16.0-65.5)	27.0 (21.0-37.0)	0.513

データの結果値は中央値（25-75%点）または人数（%）で示した。単位は表中の括弧内、記載のない場合は人数（%）である。

プラン A における各プラン内の群間の患者背景を Mann-Whitney U 検定、カイ二乗検定または、Fisher の正確検定を用いて検定した。

^a プラン A においてインスリンを使用していた患者 25 例（リラグルチド群 13 例；セマグルチド群 12 例）を解析の対象とした。

表 2. プラン B の患者背景

	デュラグルチド群 (32 例)	セマグルチド群 (31 例)	P 値
年齢	60.8 (49.0-71.8)	64.6 (54.0-75.0)	0.198
女性	19 (59.4)	11 (35.5)	0.056
罹病期間			0.043
5 年未満	3 (9.4)	0 (0.0)	
5 年以上 15 年未満	14 (43.8)	8 (25.8)	
15 年以上	15 (46.9)	23 (74.2)	
糖尿病網膜症	12 (37.5)	9 (29.0)	0.476
糖尿病性腎症			1.000
微量アルブミン尿	9 (28.1)	9 (29.0)	
顕性アルブミン尿	3 (9.4)	3 (9.7)	
高血圧症	20 (62.5)	22 (71.0)	0.476
脂質異常症	24 (75.0)	24 (77.4)	0.822
糖尿病治療薬			
メトホルミン	27 (84.4)	29 (93.6)	0.426
SGLT-2 阻害薬	26 (81.3)	23 (74.2)	0.500
スルホニル尿素薬	8 (25.0)	12 (38.7)	0.241
グリニド薬	3 (9.4)	2 (6.4)	1.000
α -グルコシダーゼ阻害薬	3 (9.4)	3 (9.7)	1.000
チアゾリジン薬	4 (12.5)	5 (16.1)	0.732
インスリン製剤	10 (31.3)	12 (38.7)	0.534
^a インスリン投与量	22.0 (10.0-30.0)	21.0 (11.0-55.5)	0.780

データの結果値は中央値（25-75%点）または人数（%）で示した。単位は表中の括弧内、記載のない場合は人数（%）である。プラン B における各プラン内の群間の患者背景を Mann-Whitney U 検定、カイ二乗検定または、Fisher の正確検定を用いて検定した。

^a プラン B においてインスリンを使用していた患者 22 例（デュラグルチド群 10 例；セマグルチド群 12 例）を解析の対象とした。

表 3. 主要な併用薬

薬剤名	プラン A			プラン B		
	リラグルチド群 (18 例)	セマグルチド群 (19 例)	P 値	デュラグルチド群 (32 例)	セマグルチド群 (31 例)	P 値
降圧薬						
ACE 阻害薬/ARB	7 (38.9)	13 (68.4)	0.070	14 (43.8)	18 (58.1)	0.255
カルシウム拮抗薬	8 (44.4)	13 (68.4)	0.141	17 (53.1)	17 (54.8)	0.892
β 遮断薬	3 (16.7)	1 (5.3)	0.340	5 (15.6)	2 (6.5)	0.426
脂質異常症治療薬						
スタチン製剤	9 (50.0)	16 (84.2)	0.038	24 (75.0)	20 (64.5)	0.364
フィブラート製剤	6 (33.3)	3 (15.8)	0.269	3 (9.4)	2 (6.5)	1.000
エゼチミブ	2 (11.1)	3 (15.8)	1.000	4 (12.5)	2 (6.5)	0.672

データの結果値は人数 (%) で示した。

プラン A、プラン B、各プラン内の群間の患者背景を対応のないカイ二乗検定または Fisher の正確検定を用いて検定した。Angiotensin-converting enzyme (ACE)、Angiotensin-receptor blocker (ARB)。

表 4. プラン A におけるリラグルチド群とセマグルチド群の 24 週後の変化量の比較

	リラグルチド群		セマグルチド群		グループ間 の変化量に おける P 値
	0 週	24 週後の変化量	0 週	24 週後の変化量	
†BMI (kg/m ²)	29.8 (26.9-31.6)	-0.3 (-0.5, 0.0)	30.1 (26.8-36.4)	-0.3 (-1.2, 0.1) *	0.506
腹囲 (cm)	103.9±12.9	-0.3 (-2.9, 2.3)	107.6±9.9	-0.8 (-3.4, 1.9)	0.790
収縮期血圧 (mmHg)	131.1±16.3	-2.8 (-12.1, 6.4)	129.0±14.7	3.6 (-3.7, 10.8)	0.259
†拡張期血圧 (mmHg)	79.3±11.0	-3.5 (-5.5, 2.3)	79.2±10.3	0.5 (-6.3, 2.3)	0.874
脈拍 (bpm)	87.0 (79.5-95.5)	-1.5 (-6.1, 3.1)	79.0 (72.3-85.5)	3.8 (-1.9, 9.4)	0.135
^a 空腹時血糖 (mg/dL)	137.0 (120.5-168.0)	-2.0 (-18.1, 14.1)	126.0 (120.0-154.0)	-13.9 (-35.3, 7.5)	0.360
^a C-ペプチド (pg/mL)	2.1 (1.4-3.0)	-0.2 (-0.5, 0.1)	1.7 (0.7-2.7)	0.3 (-0.1, 0.6)	0.064
総コレステロール (mg/dL)	158.5 (149.0-172.3)	-2.9 (-9.9, 4.0)	169.0 (154.0-196.0)	-1.4 (-9.7, 7.0)	0.763
LDL コレステロール (mg/dL)	89.0 (65.8-102.5)	0.2 (-7.7, 8.2)	95.0 (77.0-109.0)	-4.8 (-13.2, 3.6)	0.364
HDL コレステロール (mg/dL)	51.0 (45.3-63.0)	-1.8 (-4.6, 0.9)	55.0 (48.0-63.0)	-0.2 (-3.9, 3.4)	0.465
^a 中性脂肪 (mg/dL)	111.0 (90.0-161.5)	-0.8 (-13.4, 14.9)	111.0 (72.0- 154.0)	8.5 (-12.7, 29.7)	0.540
†AST (U/L)	26.0 (18.5-42.5)	-0.0 (-3.3, 10.3)	25.0 (21.0-30.0)	-1.0 (-5.0, 6.0)	0.691
†ALT (U/L)	25.5 (18.0-52.3)	-1.0 (-4.5, 10.0)	30.0 (19.0-39.0)	1.0 (-7.0, 8.0)	0.573
†γGTP (U/L)	33.0 (21.3-54.8)	-0.5 (-5.3, 3.0)	33.0 (16.0-50.0)	0.0 (-3.0, 5.0)	0.891
†クレアチニン (mg/dL)	0.8 (0.6-1.0)	-0.0 (-0.1, 0.1)	0.8 (0.6-1.0)	-0.0 (-0.1, 0.0)	0.136
eGFR (ml/min/1.73m ²)	67.1±22.3	-1.2 (-4.7, 2.2)	72.4±19.3	2.1 (-1.6, 5.8)	0.181
†尿酸 (mg/dL)	5.7±1.2	-0.3 (-0.5, 0.6)	5.5±1.4	-0.2 (-0.6, 0.4)	0.533
†随時尿 ACR (mg/g.Cre)	21.2 (10.3-92.0)	11.3 (-0.3, 310.9) **	33.0 (6.0-110.0)	0.7 (-25.1, 7.0)	0.037

0 週の結果値は平均±SD または中央値 (25-75%点) で示した。24 週後のリラグルチド群、セマグルチド群の変化量について、対応のない t 検定あるいは Mann-Whitney U 検定を用いて検定した (95%信頼区間)。† は Mann-Whitney U 検定を用いて検定した項目である。

* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ は 0 週の数値と 24 週後の数値について、対応のある t 検定あるいは Wilcoxon signed-rank 検定を用いて検定した。^a はリラグルチド群 17 例、セマグルチド群 19 例の計 36 例で検定した。

表 5. プラン B におけるデュラグルチド群とセマグルチド群の 24 週後の変化量の比較

	デュラグルチド群		セマグルチド群		グループ間 の変化量に おける P 値
	0 週	24 週後の変化量	0 週	24 週後の変化量	
BMI (kg/m ²)	28.1 (24.5-30.0)	0.1 (-0.2, 0.3)	26.9 (24.1-30.9)	-0.9 (-1.2, -0.7) ***	< 0.001
腹囲 (cm)	95.0 (90.0-100.9)	0.2 (-1.7, 2.0)	96.0 (90.0-111.5)	-2.1 (-3.7, -0.5) *	0.071
†収縮期血圧 (mmHg)	128.0 (119.5-134.8)	7.0 (-2.0, 11.0)	128.0 (125.0-137.0)	-2.0 (-9.0, 2.0)	0.032
拡張期血圧 (mmHg)	80.4±12.8	2.5 (-0.70, 5.7)	78.0±9.4	-3.7 (-6.9, -0.5) *	0.008
†脈拍 (bpm)	83.0 (78.0-88.0)	3.0 (-3.0, 9.0)	83.0 (78.0-89.0)	-2.0 (-4.0, 5.0)	0.131
空腹時血糖 (mg/dL)	135.6±28.9	3.9 (-4.3, 12.1)	142.8±28.2	-11.6 (-20.0, -3.1) **	0.009
†C-ペプチド (pg/mL)	2.1 (1.4-3.2)	0.0 (-0.4, 0.3)	1.9 (1.4-2.5)	-0.0 (-0.3, 0.5)	0.605
総コレステロール (mg/dL)	179.4±31.5	-1.8 (-11.5, 7.9)	172.7±33.7	-20.0 (-29.1, -10.8) ***	0.007
†LDL コレステロール (mg/dL)	99.2±29.0	-3.5 (-11.0, 7.3)	91.5±26.0	-10.0 (-18.4, 2.0) **	0.089
†HDL コレステロール (mg/dL)	50.0 (43.3-68.8)	-0.5 (-4.0, 2.0)	56.0 (45.0-64.0)	-3.0 (-6.0, 1.0)	0.220
†中性脂肪 (mg/dL)	123.0 (95.8-172.5)	1.5 (-16.5, 37.0)	122.0 (79.0-162.0)	-10.0 (-51.0, 1.0) **	0.014
†AST (U/L)	22.0 (18.3-36.5)	-0.5 (-4.0, 3.8)	21.0 (18.0-32.0)	-3.0 (-6.0, 1.0) *	0.164
†ALT (U/L)	27.0 (18.3-50.0)	-0.5 (-9.0, 3.5)	24.0 (18.0-36.0)	-5.0 (-9.0, 1.0) **	0.239
†γGTP (U/L)	27.5 (17.3-41.3)	0.0 (-4.8, 2.8)	26.0 (17.0-45.0)	-4.0 (-11.0, -1.0) ***	0.010
†クレアチニン (mg/dL)	0.7 (0.6-1.0)	0.0 (-0.0, 0.1)	0.8 (0.7-0.8)	0.0 (-0.1, 0.0)	0.314
†eGFR (ml/min/1.73m ²)	72.4±21.6	-1.7 (-5.9, 1.5) *	73.0±19.5	0.3 (-5.6, 5.4)	0.130
†尿酸 (mg/dL)	5.2±1.2	0.0 (-0.5, 0.6)	5.1±1.4	-0.2 (-0.6, 0.1) **	0.048
†随時尿 ACR (mg/g.Cre)	28.4 (15.2-160.1)	1.7 (-11.7, 24.5)	29.7 (11.8-72.8)	0.3 (-16.0, 3.8)	0.222

データの結果値は平均±SD または中央値 (25-75%点) で示した。24 週後のデュラグルチド群、セマグルチド群の変化量について、対応のない t 検定あるいは Mann-Whitney U 検定を用いて検定した (95%信頼区間)。† は Mann-Whitney U 検定を用いて検定した項目である。

* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ は 0 週の数値と 24 週後の数値について、対応のある t 検定あるいは Wilcoxon signed-rank 検定を用いて検定した (95%信頼区間)。

7.2. 主要評価項目

プラン A において、主要評価項目である 24 週時点の HbA1c の 0 週からの低下量は、リラグルチド群で $-0.1 \pm 0.6\%$ 、セマグルチド群で $-0.6 \pm 0.5\%$ とセマグルチド群で有意に大きかった (図 4)。また、0 週の HbA1c を共変量として共分散分析を行ったが、結果はセマグルチド群で有意であった。

プラン B において、主要評価項目である 24 週時点の HbA1c の 0 週からの低下量は、デュラグルチド群で $0.1 \pm 0.5\%$ 、セマグルチド群で $-0.7 \pm 0.7\%$ とセマグルチド群で有意に大きかった (図 5)。また、0 週の HbA1c を共変量として共分散分析を行ったが、結果はセマグルチド群で有意であった。

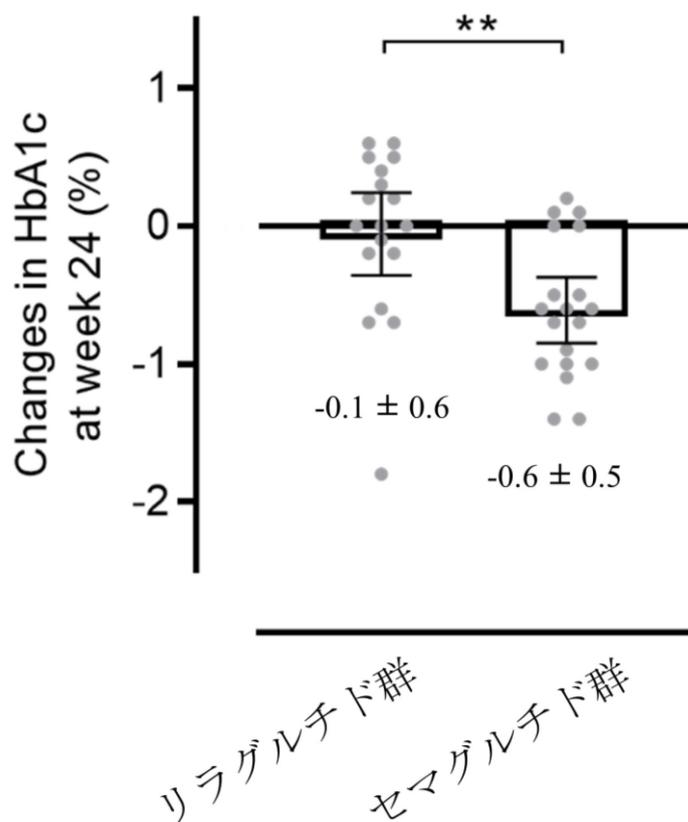


図 4

プラン A におけるリラグルチド群およびセマグルチド群における 24 週後の HbA1c の 0 週からの変化量。グラフは平均値および標準偏差を表している。

**P<0.01 (対応のない t 検定)

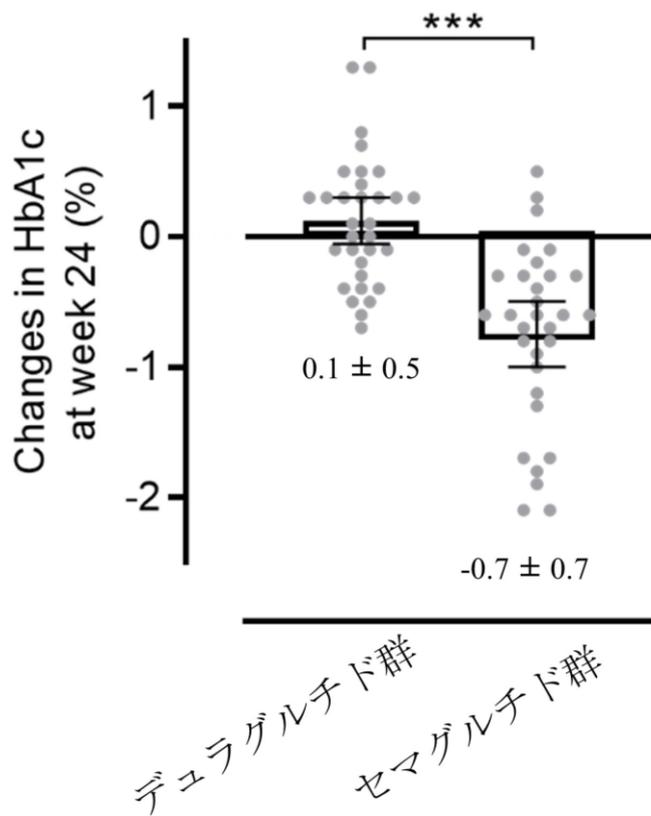


図 5
 プラン B におけるデュラグルチド群およびセマグルチド群における 24 週後の HbA1c の 0 週からの変化量。グラフは平均値および標準偏差を表している。
 ***P<0.001 (対応のない t 検定)

7.3. 副次的評価項目

プラン A において、観察期間における体重の変化量は、リラグルチド群とセマグルチド群とで有意差はなかった（図 6）。24 週時点の DTSQ（項目 1、4、5、6、7、8 のスコアの合計値）の 0 週からの上昇は、リラグルチド群で -0.1 ± 5.4 、セマグルチド群で 8.3 ± 9.3 とセマグルチド群で有意に大きかった（図 7）。項目別にみると、プラン A では、1 日 1 回投与の製剤であるリラグルチドから週 1 回投与の製剤であるセマグルチドに切り替えることで、利便性に相当する 4、5、満足度に相当する 7、8 は上昇を、高血糖の頻度に相当する 2 は低下を示し、いずれも改善した（図 8）。その他の代謝因子については、プラン A では HbA1c 以外のパラメータはリラグルチドからの切り替えに伴い有意な改善を認めなかった。ただし随時尿 ACR はリラグルチド群で悪化し、変化量の群間比較では有意であった（ $P < 0.05$ ）（表 4）。

プラン B において、観察期間における体重の変化量は、デュラグルチド群で 0.1 ± 1.8 kg、セマグルチド群で -2.6 ± 1.6 kg でありセマグルチド群で有意に大きかった（図 9）。24 週時点の DTSQ（項目 1、4、5、6、7、8 のスコアの合計値）の 0 週からの上昇は、デュラグルチド群で -1.2 ± 5.3 、セマグルチド群で 3.5 ± 6.6 とセマグルチド群で有意に大きかった（図 10）。項目別にみると、満足度に相当する 1、7、8 および利便性に相当する 4、5 が上昇した。また、高血糖の頻度に相当する 2 は低下した。よって、低血糖の頻度に相当する 3 を除くすべての DTSQ スコアが改善した（図 11）。その他の代謝因子に関しては、プラン B ではデュラグルチド群と比較し、セマグルチド群で BMI（ $P < 0.001$ ）、収縮期血圧（ $P < 0.05$ ）、拡張期血圧（ $P < 0.01$ ）、空腹時血糖（ $P < 0.01$ ）、総コレステロール（ $P < 0.01$ ）、中性脂肪（ $P < 0.05$ ）、 γ GTP（ $P < 0.05$ ）、尿酸（ $P < 0.05$ ）が有意差をもって改善した（表 5）。

なお、24 週時点で、プラン A とプラン B の間でセマグルチド投与量に有意差はなかった（プラン A： 0.8 ± 0.3 mg/週 vs プラン B： 0.7 ± 0.2 mg/週； $P = 0.28$ ）

（表 6）。また、24 週時点で、インスリン治療患者の総インスリン量は、プラン A で 30.0（17.0-63.3）単位（リラグルチド群）、27.0（20.0-36.0）単位（セマグルチド群）、プラン B で 22.0（12.0-30.0）単位（デュラグルチド群）、21.0（11.0-55.5）単位（セマグルチド群）であった。

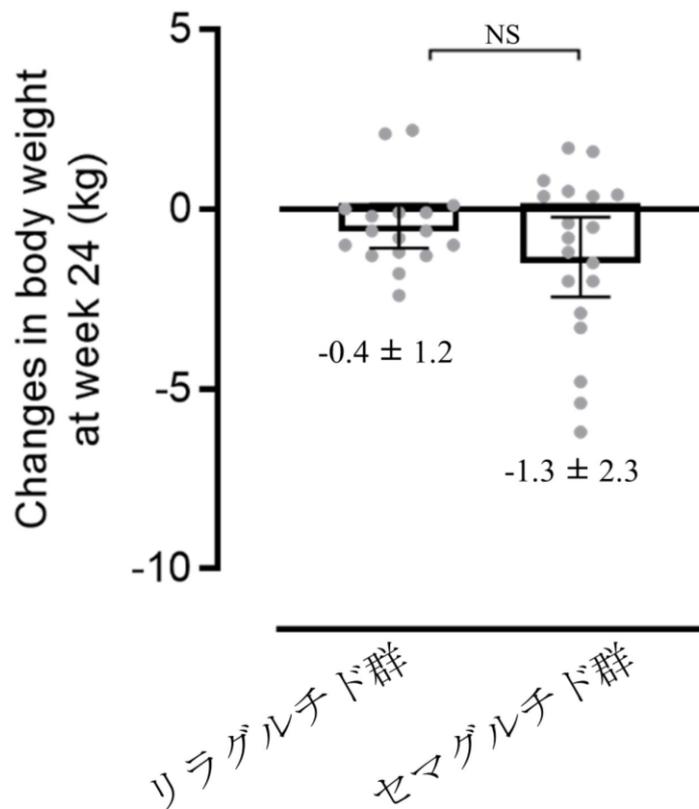


図 6
 プラン A におけるリラグルチド群およびセマグルチド群における 24 週後の体重の 0 週からの変化量。グラフは平均値および標準偏差を表している。
 NS は Not significant の略である。(対応のない t 検定)

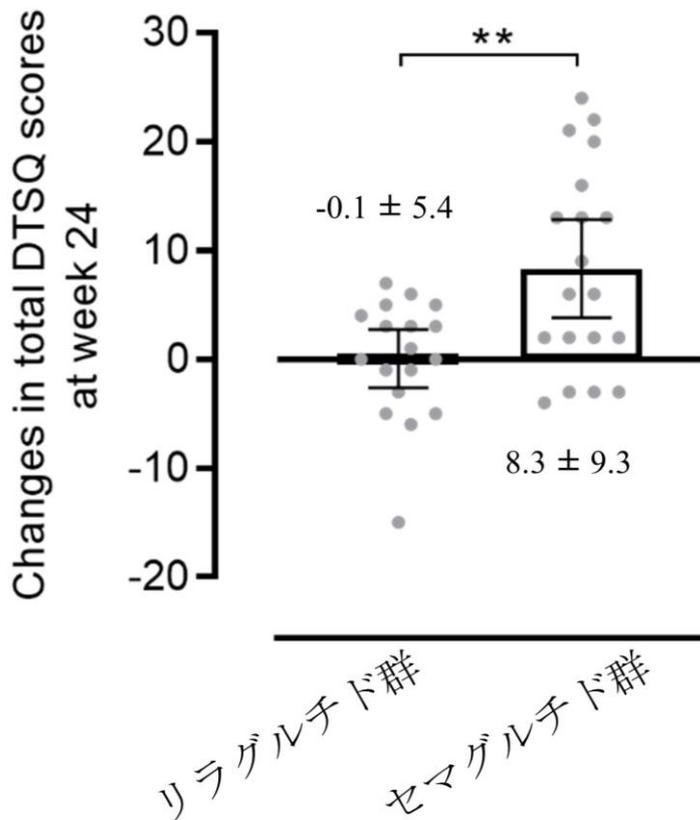


図 7

プラン A におけるリラゲルチド群およびセマゲルチド群における 24 週後の DTSQ スコア (項目 1、4、5、6、7、8 のスコアの合計値) の 0 週からの変化量。グラフは平均値および標準偏差を表している。

**P<0.01 (対応のない t 検定)

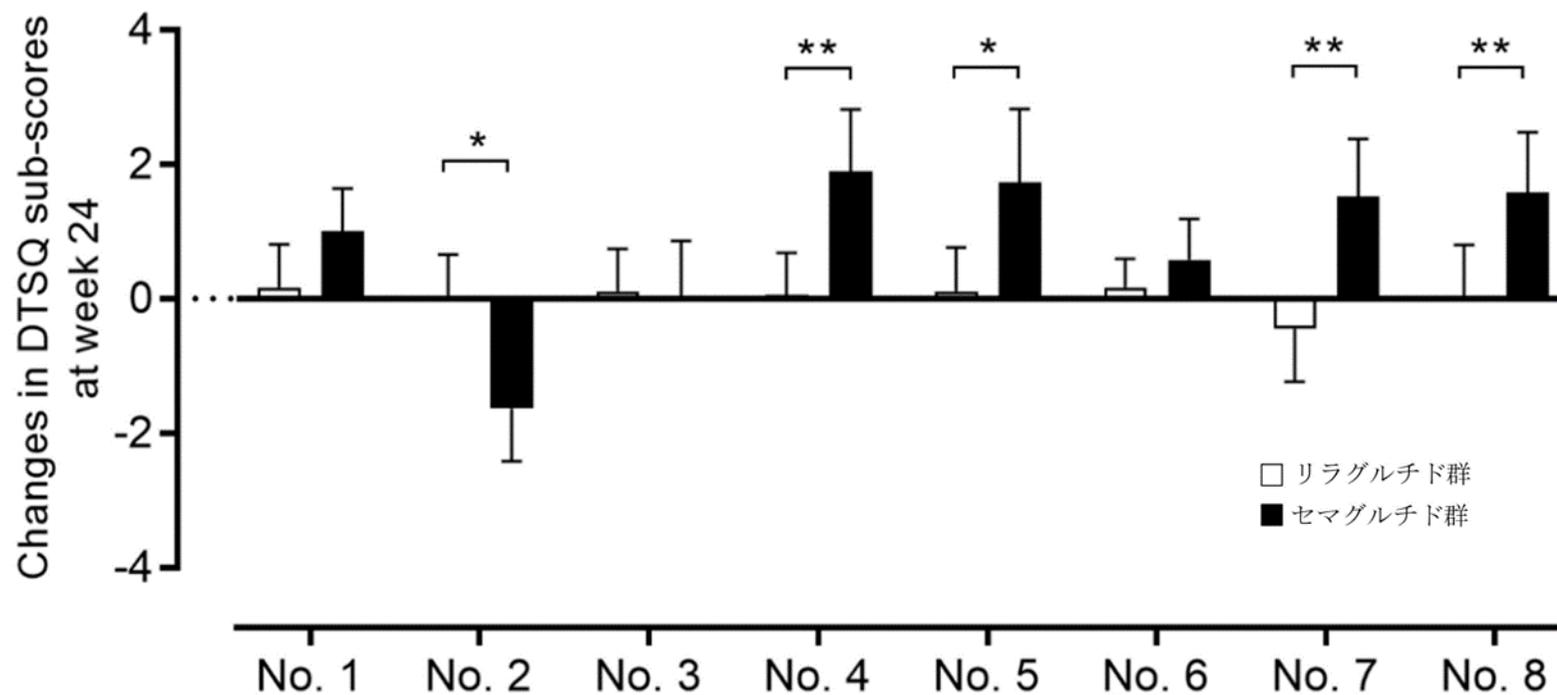


図 8

プラン A におけるリラグルチド群およびセマグルチド群における 24 週後の DTSQ スコアの 0 週からの変化量（項目別）。グラフは平均値および標準偏差を表している。

* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ （対応のない t 検定）

No. 1、6、7、8 は「治療に対する満足度」、No. 4、5 は「治療の利便性」、No. 2、3 はそれぞれ高血糖と低血糖による負担を評価している。

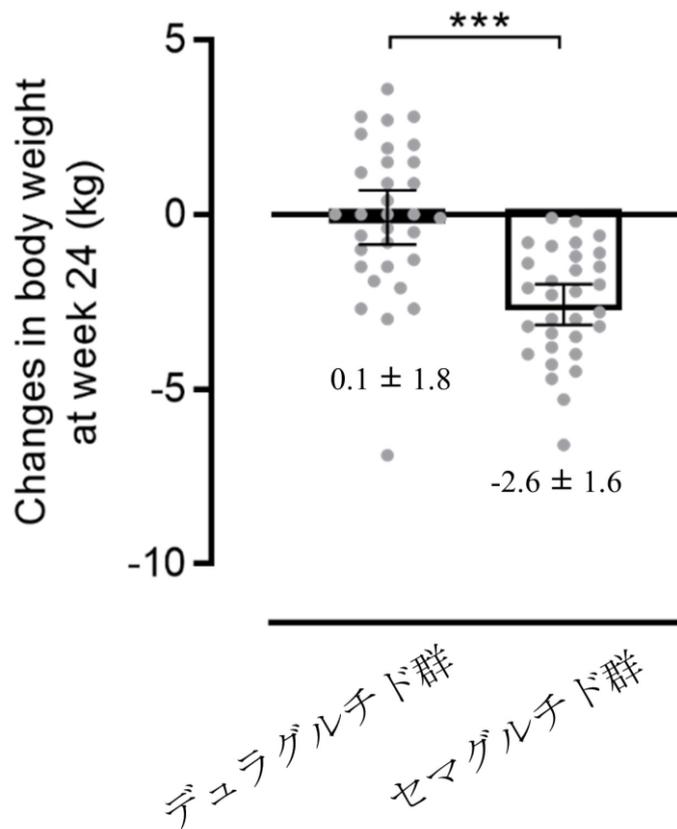


図 9

プラン B におけるデュラグルチド群およびセマグルチド群における 24 週後の体重の 0 週からの変化量。グラフは平均値および標準偏差を表している。

**P<0.001 (対応のない t 検定)

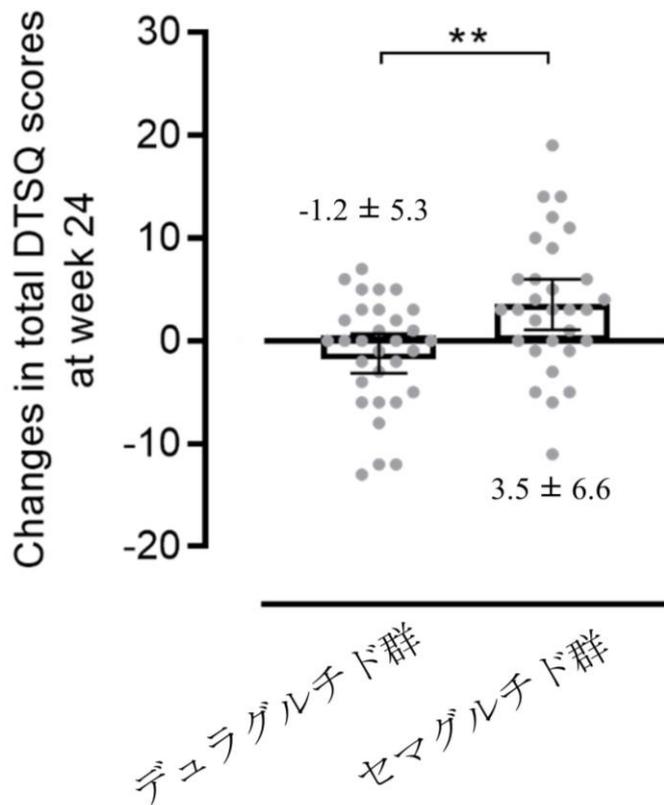


図 10

プラン B におけるデュラグルチド群およびセマグルチド群における 24 週後の DTSQ スコア (項目 1、4、5、6、7、8 のスコアの合計値) の 0 週からの変化量。グラフは平均値および標準偏差を表している。

**P<0.01 (対応のない t 検定)

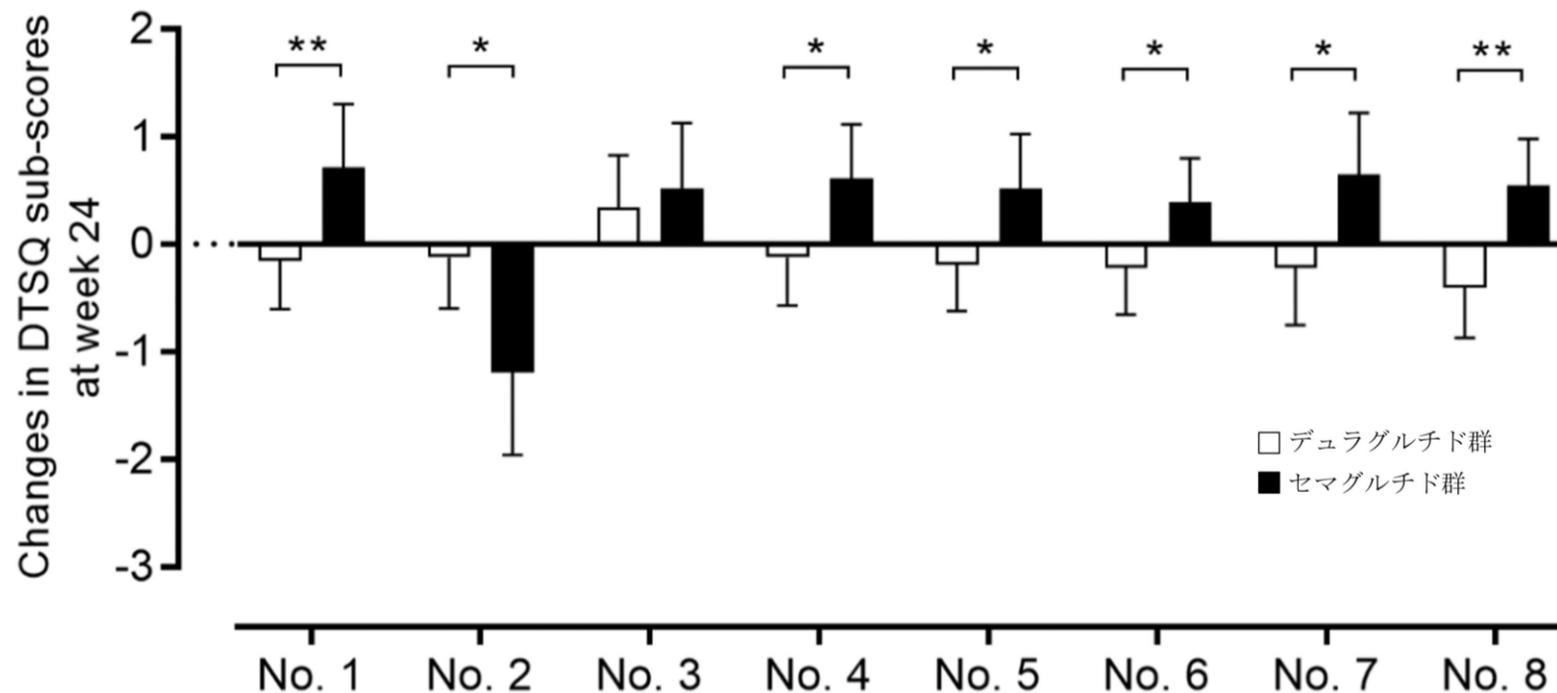


図 11

プラン B におけるデュラグルチド群およびセマグルチド群における 24 週後の DTSQ スコアの 0 週からの変化量（項目別）。グラフは平均値および標準偏差を表している。

* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ （対応のない t 検定）

No. 1、6、7、8 は「治療に対する満足度」、No. 4、5 は「治療の利便性」、No. 2、3 はそれぞれ高血糖と低血糖による負担を評価している。

表 6. 24 週時点の GLP-1RA の投与量

GLP-1RAs	プラン A		プラン B	
	リラグルチド 継続群 (n=18)	セマグルチド 切り替え群 (n=19)	デュラグルチド 継続群 (n=32)	セマグルチド 切り替え群 (n=31)
リラグルチド				
0.9 mg/日	7 (38.9)			
1.2 mg/日	7 (38.9)			
1.5 mg/日	3 (16.6)			
1.8 mg/日	1 (5.6)			
デュラグルチド				
0.75 mg/週			32 (100.0)	
セマグルチド				
0.25 mg/週		3 (15.8)		1 (3.2)
0.5 mg/週		5 (26.3)		20 (64.5)
1.0 mg/週		11 (57.9)		10 (32.3)

データの結果値は人数 (%)で示した。

7.4. 有害事象

24週間の試験期間中、プランA・Bのいずれにおいても重篤な有害事象は報告されなかった。プランAでは、セマグルチド群で軽度の有害事象として嘔気（5.0%、1例）および注射痛（5.0%、1例）が観察された。注射痛のためセマグルチドを中止したのは1例のみであった。プランBでは、セマグルチド切り替え群で嘔気（2.9%、1例）、便秘（2.9%、1例）、下痢（2.9%、1例）および注射痛（5.9%、2例）が観察された。注射痛を訴えた2例と消化器症状を訴えた1例がセマグルチドを中止した。これらの症例以外では、セマグルチドに切り替えた患者のうち、消化器症状を訴えた患者はいなかった（表7）。またこれらの症状は、薬剤中止後に改善した。低血糖については、試験期間中、プランAではリラグルチド群で3例、セマグルチド群で1例、プランBではデュラグルチド群で1例、セマグルチド群で2例、計7名の患者で観察されたが、治療中止や薬剤変更を必要とする重篤なものではなかった。

表 7. 有害事象

	プラン A		プラン B	
	リラグルチド群 (18 例*)	セマグルチド群 (20 例)	デュラグルチド群 (33 例**)	セマグルチド群 (34 例***)
腹部症状				
嘔気	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
注射時痛	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (5.9)

データの結果値は人数 (%)で示した。* 2 例はプロトコール逸脱により除外された。** 2 例は有害事象でない患者希望および通院中断により除外された。*** 1 例は研究薬剤に無関係な理由で研究が中止された。

8. 考察

本研究は、2型糖尿病患者において、他の GLP-1RA から週 1 回のセマグルチド皮下投与への切り替えが血糖コントロール、治療満足度、安全性に与える影響を検討した初めての前向きランダム化比較試験である。

これまでの国際第 3 相試験では、セマグルチドはリラグルチドとの比較試験である SUSTAIN 10 (Capehorn et al, 2020) や、デュラグルチドとの比較試験である SUSTAIN 7 (Pratley et al, 2018) にて、HbA1c と体重をより強く減少させた。日本人におけるセマグルチドとリラグルチド、デュラグルチドとの直接比較試験は存在しないが、日本人集団を対象としたネットワークメタアナリシスでは国際第 3 相試験と同様に、セマグルチドはリラグルチドやデュラグルチドと比較して HbA1c や体重をより強く減少させたという結果を示している (Webb et al, 2018)。本研究ではリラグルチドないしデュラグルチドからセマグルチドへの切り替え効果を検討したが、24 週後の HbA1c はいずれの薬剤からの切り替えにおいても有意な改善を認めた。0 週の HbA1c を共変量とした共分散解析でも、プラン A、プラン B とともにセマグルチドへの切り替えによって HbA1c は有意に改善した。この結果は、セマグルチドへの切り替えによって、0 週の HbA1c の値を問わず、血糖コントロールの一定の改善が期待できることを示している。

しかし体重に関しては、プラン A においてはリラグルチド群とセマグルチド群とで 24 週後の変化量に有意差はなかった。原因として推測できる事項としては、下記に記載する 3 点が考えられた。

まず、本試験におけるリラグルチドの投与量の平均値は SUSTAIN 10 とほぼ同等の 1.2 ± 0.3 mg/日であったが、セマグルチドのそれは 0.8 ± 0.3 mg/週 (表 6) と、SUSTAIN 10 で使用された 1.0 mg/週より少なかったことがあげられる。一方、プラン B ではデュラグルチドの用量は国内で使用可能な 0.75 mg/日に固定されている。しかしデュラグルチドは SUSTAIN 7 にて 0.75 mg/週と 1.5 mg/週とで血糖コントロールと体重に対する効果が異なることが知られている。本試験におけるプラン A とプラン B の 2 つの切り替え戦略の間で体重に対する効果が異なるのは、投与量の差によるものである可能性がある。

次に、プラン A の患者はプラン B の患者と比較してインスリン使用者の割合が高く (表 1)、体重増加作用を持つインスリン製剤の併用が、セマグルチドの体重減少効果を低下させた可能性があげられる。

最後に、リラグルチド、デュラグルチド、セマグルチドそれぞれの構造や分子量の違いが関与している可能性がある。最近の研究では、リラグルチド、デュラグルチド、セマグルチドは分子量の違いと関連して脳室への移行速度が異なることがわかっており、それが製剤ごとに異なる体重減少効果をもたらす可能性が示唆されている (Gabery et al, 2021)。

一方で、セマグルチドは強い体重減少効果を持つが、Lean body mass の減少に対し、Body fat mass は 3 倍近く大きく減少することが報告されている (Blundell et al, 2017)。これは体重減少によって Lean body mass が過剰に減少してしまうリスクが少ないことを示唆している。

ほか、本研究の結果からは、いくつかの知見が得られた。

セマグルチドは添付文書上、切り替え時に 0.25 mg/週という低用量で開始する必要があり、半減期が長く即効性に欠ける薬剤であることから、特にプラン A では、セマグルチド切り替えによって一時的に HbA1c が悪化することが予測されていた。しかし、12 週時点ではいずれの群でも HbA1c 値の悪化は認められなかった。セマグルチド切り替え時の HbA1c の悪化の可能性は、従来考えられていたよりも低い可能性がある。また、セマグルチド切り替えによる消化器症状の発現であるが、添付文書らの報告よりも低率であった(表 7)。本試験が、同じ GLP-1RA からの切り替えであったことが影響した可能性がある。

セマグルチドへの切り替えは、プラン A において尿中 ACR の悪化防止に寄与した。GLP-1RA の腎保護作用として、ナトリウム排泄を介した利尿作用 (Skov et al, 2016)、血管拡張作用 (Ronn et al, 2017)、抗炎症・抗酸化作用 (Fujita et al, 2014) などが報告されている。体重や血圧などの代謝パラメータについては、血糖コントロール以外の有意差は認められなかったことから、セマグルチドの腎保護作用は、血糖コントロールに対する有益な効果によって部分的に生じる可能性がある。また、セマグルチドに変更した場合の代謝パラメータに関するメリットは、プラン B では体重、血圧、尿酸、 γ GTP の減少、血清コレステロールなど多彩であり、プラン A と比較してより明確であった。

本研究では、プラン A、B とともに、週 1 回投与のセマグルチドに切り替えることで、DTSQ スコアで評価した患者の治療満足度が向上することが示された。1 日 1 回投与の製剤と比較して週 1 回投与の製剤が、患者の DTSQ スコアを改善させることは以前にも報告されている (Takase et al, 2019)。このことからリラグルチドからセマグルチドへの切り替えが DTSQ スコアを有意に改善し得ることは想定されており、結果もそれに違わぬものであった。しかし意外なことに、プラン B で同じ週 1 回投与の製剤であるデュラグルチドからセマグルチド

に切り替えた場合でも、DTSQ スコアで評価した治療満足度は向上した。血糖コントロールの向上が治療満足度を向上させることが以前に報告されており (Ishii et al, 2018)、プラン B ではプラン A と比較し HbA1c や体重、その他の代謝パラメータの改善が著しかったことが、治療満足度が向上した理由の説明となる可能性がある。

上記の知見から、血糖コントロールが不十分で、腎症の進行や代謝異常のリスクがある患者には、セマグルチドへの切り替えを検討する価値があり、それにより患者の治療満足度についても改善が期待できると考えられた。

本試験にはいくつかの限界があった。第一に、この無作為化比較試験は非盲検であった。特に DTSQ スコアに関して、薬剤を変更したという事実が、セマグルチドに有意なバイアスをかけた可能性は否定できない。第二に、観察期間が 24 ± 5 週と比較的短かったことである。第三に、デュラグルチドの用量は、国内で使用可能な 0.75 mg/週に限定されたことである。本研究が示唆する結果は、より長い治療期間と、異なる人種を対象とした前向き試験でさらに検討されることが望ましい。

9 結論

本研究は、2型糖尿病患者において、他の GLP-1RA から週 1 回のセマグルチド皮下注への切り替えが血糖コントロール、治療満足度、安全性に与える影響を検討した国内初の前向きランダム化比較試験である。本研究で明らかとなった知見は以下のとおりである。

1. リラグルチドおよびデュラグルチドからセマグルチド皮下注への切り替えによって、HbA1c は有意な改善を認めた。
2. リラグルチドおよびデュラグルチドからセマグルチド皮下注への切り替えによって、DTSQ スコアは有意な改善を認めた。
3. リラグルチドからセマグルチド皮下注への切り替えでは体重の減少は認めなかったが、デュラグルチドからセマグルチド皮下注への切り替えでは、体重は有意に減少した。
4. デュラグルチドからセマグルチド皮下注への切り替えでは、デュラグルチド群と比較して総コレステロール、中性脂肪、 γ GTP、尿酸などの代謝パラメータが有意差をもって改善した。
5. いずれの切り替えにおいても、重篤な有害事象は観測されなかった。

これらの結果は、既存の GLP-1RA による治療にもかかわらず HbA1c が改善しない、あるいは代謝異常が著しい患者において、セマグルチド皮下注への変更が有用な選択肢であることを示唆している。

今後の研究の展望としては、サブグループ解析として、HbA1c や DTSQ の改善や体重の低下に関連する因子を検索し、セマグルチドがより有効である患者、あるいは使用すべきでない患者の傾向について副次的な検討を行いたいと考えている。また、本研究は比較的短期間の研究であった。より長期間にわたって追跡した場合、HbA1c や体重の変化の経過や、今回の研究で明らかな有意差が得られなかった腎機能の変化についても、新たな知見が得られる可能性があるだろう。近年、2 型糖尿病においては数年ごとに新たな治療薬が上市されており、個々の患者ごとにオーダーメイドに近い治療が可能となりつつあるが、その中でも GLP-1RA は安全性やエビデンスから今後さらに我が国の治療の中心となっていく可能性が高い。日本人における GLP-1RA のより効果的な使用方法について、今後もエビデンスの一助を担えるような研究ができれば幸いと

考える。

10. 謝辞

本論文は筆者が北海道大学大学院医学院 内科学分野 免疫・代謝内科学教室 博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものです。同教室、渥美達也教授には指導教官として本研究の機会を与えていただき、その遂行にあたって終始、御指導をいただきました。また、研究開始当時、北海道大学大学院 医学研究院 糖尿病・肥満病態治療学分野特任教授であった三好秀明先生、北海道大学大学院医学院 内科学分野 免疫・代謝内科学教室の野本博司助教には研究の計画、実施、論文作成に至るまで終始、丁寧かつ熱心なご指導、適切なお助言をいただきました。同様に、同教室の中村昭伸講師、亀田啓助教、宮愛香特任助教にはカンファレンス等で、北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構に在籍されていた曹圭龍特任助教には統計分野を中心に、大変有益なお助言を多数いただきました。他、同教室糖尿病・内分泌グループの諸先生方にもたくさんのご協力をいただきました。ここに深く感謝の意を示します。

加えて、本研究を完遂し、このような研究成果としてまとめることができたのは、研究モニタリングにご協力いただいた北海道大学大学院医学院 内科学分野 免疫・代謝内科学教室所属の続木惇先生、NTT 東日本札幌病院 糖尿病・内分泌内科部長永井聡先生、青木内科クリニック院長青木伸先生、栗原内科理事長栗原義夫先生、さっぽろ糖尿病・甲状腺クリニック院長竹内淳先生、自由が丘横山内科クリニック院長横山宏樹先生、斗南病院糖尿病内分泌内科医長高野善成先生、科長木島弘道先生、萬田記念病院院長種田紳二先生をはじめとする、研究協力施設すべての先生方、医療スタッフの皆様にご多大なご助力をいただいたからこそであり、心より感謝を申し上げます。

名前をあげさせていただいた方々以外にも、研究実施及び論文作成にあたり、たくさんの皆様から、多くの御協力、御助言、御支援をいただきました。重ねまして心より感謝を申し上げます。最後に私を常に支え、大学院での活動、研究を後押ししてくれました家族に心から感謝致します。

11. 利益相反

著者には開示すべき利益相反はない。

本研究の共同研究者の開示すべき利益相反状態は以下の通りである。

野本博司助教は、ノボノルディスクファーマ株式会社から講演料を受け取った。永井聡部長は、住友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料を受け取った。曹圭龍医師は、日本イーライリリー株式会社より講演料を受け取った。亀田啓助教は、田辺三菱製薬株式会社から研究支援を受けた。種田紳二萬田記念病院院長は、日本イーライリリー株式会社から講演料を受け取った。栗原義夫糖友会栗原内科理事長は、MSD 株式会社、サノフィ株式会社、大正製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社から講演料を受け取った。渥美達也教授は、ギリアド・サイエンシズ株式会社、アッヴィ合同会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、サノフィ株式会社、アステラス製薬株式会社、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ株式会社、日本イーライリリー株式会社より講演料を受け取った。また、ファイザー株式会社、ユーシービージャパン株式会社、大正製薬株式会社、アッヴィ合同会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社、エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、旭化成ファーマ株式会社から研究資金提供を受けた。中村昭伸講師は田辺三菱製薬株式会社、第一三共株式会社から講演料を受け取った。また、ノボノルディスクファーマ株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、アストラゼネカ株式会社、LifeScan Japan 株式会社、帝人株式会社、アボットジャパン株式会社から研究資金提供を受けた。三好秀明医師は、アステラス製薬株式会社、住友ファーマ株式会社、日本イーライリリー株式会社、田辺三菱製薬株式会社、MSD 株式会社、ノボノルディスクファーマ株式会社、興和新薬株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、小野薬品工業株式会社、大正製薬株式会社、サノフィ株式会社から講演料を受け取った。また、第一三共株式会社、住友ファーマ株式会社、大正製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、ノボノルディスクファーマ株式会社、アボットジャパン株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、LifeScan Japan 株式会社、小野薬品工業株式会社から研究支援金を受けた。その他に開示すべき利益相反状態はない。

上記の利益相反を有する者のうち、野本博司助教には本研究の構想とデザイン設計、研究参加者の募集とデータ収集および解析、論文執筆についての

ご助力をいただいた。永井聡部長には研究参加者の募集にご協力いただいた。曹圭龍医師、亀田啓助教には研究参加者の募集および論文執筆にご助力いただいた。種田紳二院長、栗原義夫理事長には研究参加者の募集にご協力いただいた。渥美達也教授には論文執筆についてご助力をいただいた。中村昭伸講師には研究参加者の募集および論文執筆にご助力いただいた。三好秀明医師には本研究の構想とデザイン設計、研究参加者の募集とデータ収集、論文執筆についてのご助力をいただいた。

本研究は企業からの資金提供は受けていない。

12. 引用文献

Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, Holst AG, Annett MP and Aroda VR (2018) Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 41, 258-266.

Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, Pagidipati NJ, Chan JC, Gustavson SM, Iqbal N, et al (2018) Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6, 105-113.

Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T and Hjerpsted JB (2017) Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 19, 1242-1251.

Bradley C and Gamsu DS (1994) Guidelines for encouraging psychological well-being: report of a Working Group of the World Health Organization Regional Office for Europe and International Diabetes Federation European Region St Vincent Declaration Action Programme for Diabet Med 11, 510-516.

Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, Vergès B and Marre M (2020) Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab* 46, 100-109.

Charpentier G, Fleury F, Dubroca I, Vaur L and Clerson P (2005) Electronic pill-boxes in the evaluation of oral hypoglycemic agent compliance. *Diabetes Metab* 31, 189-195.

Dalsgaard NB, Vilsbøll T, and Knop FK (2018) Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk factors: A narrative review of head-to-head comparisons. *Diabetes Obes Metab* 20, 508-519

Doggrell SA (2013) Exenatide extended-release; clinical trials, patient preference, and economic considerations. *Patient Prefer Adherence* 7, 35-45.

Drucker DJ (2016) The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*

24, 15-30.

Fabunmi R, Nielsen LL, Quimbo R, Schroeder B, Misurski D, Wintle M and Wade R (2009) Patient characteristics, drug adherence patterns, and hypoglycemia costs for patients with type 2 diabetes mellitus newly initiated on exenatide or insulin glargine. *Curr Med Res Opin* 25, 777-86.

Fujita H, Morii T, Fujishima H, Sato T, Shimizu T, Hosoba M, Tsukiyama K, Narita T, Takahashi T, Drucker DJ, et al (2014) The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int* 85, 579-589.

Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF, Buckley ST, Farkas E, Fekete C, Frederiksen KS, et al (2021) Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight* 5, e133429.

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH and Pedersen O (2008) Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358, 580-91.

Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M and Bode B (2009) Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373, 473-481.

Glaesner W, Vick AM, Millican R, Ellis B, Tschang SH, Tian Y, Bokvist K, Brenner M, Koester A, Porksen N, et al (2010) Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev* 26, 287-296.

Holst JJ (2007) The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 87, 1409-1439.

Ishii H, Shin K, Tosaki T, Haga T, Nakajima Y, Shiraiwa T, Watanabe N, Koizumi M, Nakajima H, Okada S et al (2018) Reproducibility and Validity of a Questionnaire Measuring Treatment Burden on Patients with Type 2 Diabetes: Diabetic Treatment Burden Questionnaire (DTBQ). *Diabetes Ther* 9, 1001-1019.

Kaku K, Yamada Y, Watada H, Abiko A, Nishida T, Zacho J and Kiyosue A (2018) Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 20, 1202-1212.

Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML and Paul SK (2015) Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 38, 316-322.

Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K, Pedersen FZ, Thøgersen H, Wilken M, and Agersø H (2000) Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem* 43, 1664-1669.

Knudsen LB and Lau J (2019) The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10, 155

Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Køber L, Petrie MC and McMurray JJV (2019) Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7, 776-785.

Miya A, Nakamura A, Miyoshi H, Cho KY, Nagai S, Kurihara Y, Aoki S, Taguri M, Terauchi Y and Atsumi T (2018) Satisfaction of switching to combination therapy with lixisenatide and basal insulin in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injection therapy: A randomized controlled trial. *J Diabetes Investig* 9, 119-126.

Miyagawa J, Odawara M, Takamura T, Iwamoto N, Takita Y and Imaoka T (2015) Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide is non-inferior to once-daily liraglutide and superior to placebo in Japanese patients with type 2 diabetes: a 26-week randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab* 17, 974-983.

Nauck M (2016) Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 18, 203-216.

Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ and Meier JJ (2011) Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes* 60, 1561-1565.

Odawara M, Miyagawa J, Iwamoto N, Takita Y, Imaoka T and Takamura T (2016) Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases glycated haemoglobin compared with once-daily liraglutide in Japanese patients with

type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab* 18, 249-257.

Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A and Viljoen A (2018) Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6, 275-286.

Ronn J, Jensen EP, Wewer Albrechtsen NJ, Holst JJ and Sorensen CM (2017) Glucagon-like peptide-1 acutely affects renal blood flow and urinary flow rate in spontaneously hypertensive rats despite significantly reduced renal expression of GLP-1 receptors. *Physiol Rep* 5, e13503.

Rossi MC, Nicolucci A, Ozzello A, Gentile S, Agliatoro A, Chiambretti A, Baccetti F, Gentile FM, Romeo F, Lucisano G et al (2019) Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. Results of the Hypos-1 observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 29, 736-743.

Skov J, Pedersen M, Holst JJ, Madsen B, Goetze JP, Rittig S, Jonassen T, Frøkiaer J, Dejgaard A and Christiansen JS (2016) Short-term effects of liraglutide on kidney function and vasoactive hormones in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 18, 581-589.

Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y and Yamada N (2006) The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions: additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 29, 145-147.

Takase T, Nakamura A, Yamamoto C, Nomoto H, Miya A, Dannoura M, Cho KY, Kurihara Y, Manda N, Aoki S, et al (2019) Improvement in treatment satisfaction after switching from liraglutide to dulaglutide in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Diabetes Investig* 10, 699-705.

Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, et al (2017) Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5, 951-964.

Webb N, Orme M, Witkowski M, Nakanishi R and Langer J (2018) A Network Meta-

Analysis Comparing Semaglutide Once-Weekly with Other GLP-1 Receptor Agonists in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 9, 973-986.

石井 均, Bradley C, Riazi A, Barendse S, 山本壽一 (2000) 糖尿病治療満足度質問表 (DTSQ) の日本語翻訳と評価に関する研究. *医学のあゆみ* 192, 809-814.