



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〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	高橋, 由華
Description	配架番号：2835
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15901号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92400
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TAKAHASHI_Yuka_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 高 橋 由 華

学 位 論 文 題 名

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)

【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 の低下に繋がりうる。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/m^2 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 $7.8 \pm 0.8\%$ 、BMI $30.9 \pm 5.9 \text{ kg/m}^2$ 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 $7.8 \pm 0.8\%$ 、BMI $28.2 \pm 4.9 \text{ kg/m}^2$ 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 $-0.1 \pm 0.6\%$ vs セマグルチド群 $-0.6 \pm 0.5\%$ 、 $P < 0.01$ 、プラン B：デュラグルチド群 $+0.1 \pm 0.5\%$ vs セマグルチド群 $-0.7 \pm 0.7\%$ 、 $P < 0.01$ ）。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 $+0.1 \text{ kg}$ 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 $+8.3 \pm 9.3$ 、 $P < 0.01$ 、プラン B：デュラグルチド群 -1.2 ± 5.3 vs セマグルチド群 $+3.5 \pm 6.6$ 、 $P < 0.01$ ）。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 $0.8 \pm 0.3 \text{ mg/週}$ 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が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。