HOKKAIDO UNIVERSITY

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)	髙橋, 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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　髙　橋　由　華

審査担当者
主査　教授　伊　藤　陽　一
副査　教授　久　住　一　郎
副査　准教授　永　井　利　幸

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）

Glucagon like peptide-1 receptor agonist（GLP-1RA）は血糖値依存性の血糖降下作用を持ち低血糖を起こしづらく、体重減少効果も期待できる。日本では食欲抑制効果も期待できる 1 日 1 回投与のリラグルチド、利便性に優れる週 1 回投与のデュラグルチドが主に活用されていたが、新たに週 1 回回投与でありながらより強力な HbA1c 低下作用や体重減少効果が示唆されたセマグルチド皮下注が承認された。日本人 2 型糖尿病患者において、実臨床下で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に切り替えた場合の HbA1c および代謝因子を比較検討した研究はない。本研究で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した。対象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 型糖尿病患者で、デザインは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）を使用中の患者を、現在の治療法を継続するか、セマグルチドに切り替えるかを無作為に割り付け、開始時、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。副次評価項目は 24 週後の Diabetes treatment satisfaction questionnaire（DTSQ）、体重、各種代謝パラメータの変化量とした。結果として、プラン A では 37 名、プラン B では 63 名の患者が試験を完遂した。プラン A、プラン B とも、HbA1c、体重、BMI などの主要な患者背景に群間の有意差はなかった。24 週後の HbA1c は両プランともセマグルチド群で有意に低下した。24 週後の体重は、プラン A では有意差がなく、プラン B ではセマグルチド群で有意に低下した。DTSQ の変化量は両プランともセマグルチド群で有意に改善した。重篤な有害事象・疾病等は報告されなかった。プラン A で 24 週後の体重の変化量に有意差を認めなかった件については、セマグル

チドの 24 週後の投与量が国際第 3 相試験よりも少なかったことが関連した可能性がある。また、プラン A ではプラン B よりインスリン使用者の割合が高く、セマグルチドの体重減少効果を低下させた可能性がある。DTSQ について、同じ週 1 回投与の製剤であるにも関わらずプラン B でも改善を認めた件については、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影響した可能性がある。研究の限界として、非盲検であること、観察期間が短期間であること、デュラグルチドの用量が 0.75 mg/週に固定されていたことが挙げられる。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 が充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。

審査にあたり、副査の永井准教授から日本人で第 3 相試験と類似の試験を行うことの意義について質問があり、申請者はアジア人の糖尿病はインスリン分泌不全が病態にあることが多く、DPP-4 阻害薬は欧米人よりもアジア人の方が効果が高いという報告も過去にあるため、同じインクレチン関連薬である GLP-1RA の作用を日本人で確認すること、また GLP-1RA の体重減量効果は体重が重いほど強いという報告もあり、欧米人より BMI が低い日本人 2 型糖尿病患者への影響を調べることに意義があると考えたと回答した。また、セマグルチドが強い効果を発揮するメカニズムについて質問があり、申請者は、まだ完全には解明されていないが、体重減少については分子構造による血液脳関門の通過の可否が関連している可能性があると回答した。また有効数字やグラフについての修正の指摘があり、申請者は指示を了承した。次に、副査の久住教授から、リラグルチド使用者でインスリン使用者の割合が多い理由について質問があった。申請者は、リラグルチドの強い効果を期待されてのことと思われると回答した。また、リラグルチドとデュラグルチドでセマグルチドへの切り替えの効果が違うのは何故だと考えているかと質問があった。申請者はデュラグルチドの用量が 0.75 mg/週しかなく増量ができないことが理由の一つとして考えられるが、デュラグルチド自体の性質的に体重減量効果が弱い可能性があると回答した。また、組み入れ条件が HbA1c>6%は低すぎるのではないかという質問に対し、申請者はご指摘の通りかもしれないと回答した。最後に、主査の伊藤教授から、プラン A の開始時薬剤のいくつかに群間の有意差があるため、回帰分析で共変量として調整し、結果に影響がないことを確認した方が望ましいと指摘があった。申請者は追加解析を行う旨、回答した。また、非盲検の試験であり DTSQ の評価は切り替え群に有利な可能性があるのではないかとの指摘があった。申請者は、指摘の通りであり、文言の修正を行う旨、回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。