



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	2型糖尿病患者における経口セマグルチドの有効性・安全性に関する検討：多施設共同後ろ向き観察研究と多施設共同前向き非盲検並行群間無作為化比較試験による包括的評価〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	古澤, 翔
Description	配架番号：2922
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16430号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95564
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	FURUSAWA_Sho_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 古澤 翔

学 位 論 文 題 名

2 型糖尿病患者における経口セマグルチドの有効性・安全性に関する検討：
多施設共同後ろ向き観察研究と多施設共同前向き非盲検並行群間無作為化比較試験による包括的評価
(Comprehensive analysis of efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2
diabetes : a multicenter retrospective observational study and a multicenter, prospective,
randomized, open-label, parallel-group comparison study)

糖尿病治療の目標は合併症の発症・進展を予防し糖尿病のない人と変わらない quality of life (QOL) および寿命の確保をすることである。インクレチン関連薬には、Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬と Glucagon like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) などが存在するが、このうち DPP-4 阻害薬は経口血糖降下薬で治療中の日本人 2 型糖尿病患者で使用頻度の高い薬剤である。一方で GLP-1RA は強力な血糖降下作用と体重減少効果を有し、さらには動脈硬化性疾患などの心血管イベントや腎症の進展も抑制することが報告されている。しかしながらこれまでの GLP-1RA は全て注射製剤であったため、その用途は限定的であった。2020 年 6 月に本邦で使用可能となった経口セマグルチドは世界初の経口投与可能な GLP-1RA である。経口薬でありながら、注射製剤セマグルチドの少量～中等量の投与と比べて、遜色ない血糖降下作用と体重減少効果があることが臨床試験の中で報告されている。一方で経口セマグルチドには GLP-1RA に共通する胃腸障害のリスクがあり、さらにその服用方法が複雑で適切に服用されなければ治療効果が限定的となることが報告されている。実臨床においてどのような症例で本薬剤が適切であるかの知見も乏しい。また本邦で頻用されている DPP-4 阻害薬からの切り替えによる血糖降下作用の差異を前向きに検討した報告はない。そこで本研究では第 1 章で実臨床における経口セマグルチドの有効性と安全性を、第 2 章では DPP-4 阻害薬から経口セマグルチド切り替えの有効性および安全性を検討した。

第 1 章 2 型糖尿病患者に対する経口セマグルチドの実臨床エビデンス：多施設共同後ろ向き観察研究

【背景と目的】経口セマグルチドの日常臨床での有効性、安全性を検討した報告は少ない。そこで研究参加施設において 2022 年 8 月までに経口セマグルチドの使用を開始した全患者を対象に、経口セマグルチドの有効性と安全性を検討した。

【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、年齢が 20 歳以上、2020 年 6 月 1 日から 2022 年 12 月 31 日の間に経口セマグルチドを投与された 2 型糖尿病患者を対象とした多施設共同後ろ向き観察試験である。経口セマグルチド投与開始 3-6 ヶ月前、開始時、1、3、6 ヶ月後の血液検査、尿検査、血圧、体重および開始後の有害事象について診療情報を収集した。主要評価項目は、経口セマグルチド開始前後の HbA1c の変化量、および経口セマグルチド投与開始後の安全性（特に胃腸症状と低血糖）である。副次的評価項目として、経口セマグルチド投与 6 ヶ月後の体重、血圧、脈拍の変化量、各種血液・尿検査の変化量、有害事象の有無などを検討した。

【結果】試験期間中、543 名の 2 型糖尿病患者が組み入れ基準を満たした。そのうち 109 例が 6 ヶ月以内に経口セマグルチドの投与を中止された。ベースライン時の平均年齢、BMI、HbA1c 値は、それぞれ 55.5 ± 12.6 歳、 $29.6 \pm 6.0 \text{ kg/m}^2$ 、 $7.65 \pm 1.11\%$ であった。経口セマグルチドの開始時には、参加者の 68% が DPP-4 阻害薬で、6.9%が他の GLP-1RA で治療を受けていた。経口セマグルチド開始により HbA1c は徐々に改善し、最終的に 6 ヶ月後には $6.88 \pm 0.91\%$ に達した ($P < 0.001$ vs. ベースライン)。体重は、経口セマグルチドは体重を $80.2 \pm 19.2 \text{ kg}$ から $77.6 \pm 19.2 \text{ kg}$ に減少した ($P < 0.001$ vs. ベースライン)。543 例の被験者のうち、154 例 (28.4%) に胃腸症状がみられた。39 例 (7.0%) が胃腸症状により投与を中止された。

【考察】本研究は、実臨床において経口セマグルチドが HbA1c の低下、体重の減少に有効であることを示した。国際第 3 相試験では、3 mg の経口セマグルチドの HbA1c 低下度はシタグリプチンよりも低かった。本検討では DPP-4 阻害薬から 3 mg の経口セマグルチドに切り替えた被験者の HbA1c が有意に低下した。この違いについて、経口セマグルチドの投与方法の違いが関与している可能性が考えられた。第 3 相試験では、セマグルチドの投与量は各治療群で固定されていたが、実臨床の場では、3 mg から開始され、効果が不十分であれば 7 mg あるいは 14 mg まで増量された。本試験において、HbA1c の低下効果は投与量の違いによって差がなかったことを考慮すると、HbA1c の低下効果を発揮するための適切な投与量は個人によって大きく異なる可能性がある。

【結論】実臨床において経口セマグルチドは HbA1c の低下、体重減少の改善をもたらす可能性を明らかにした。

第 2 章 DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドへの切り替えによる血糖マネジメントへの影響：多施設共同前向き非盲検並行群間無作為化比較試験

【背景と目的】第 1 章において実臨床における経口セマグルチドの導入は多くが DPP-4 阻害薬からの切り替えであった。しかし DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドへの切り替えによる血糖マネジメントへの影響を比較した前向き試験の報告は未だ皆無である。DPP-4 阻害薬で治療中の 2 型糖尿病患者において、経口セマグルチドへ切り替えることにより、血糖マネジメントが改善するかを検討した。

【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、DPP-4 阻害薬を 12 週間以上、1 週間以上の休薬期間なく継続している 20～89 歳、HbA1c 7.0～10.0%、BMI 18.5 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。DPP-4 阻害薬で治療されている患者を DPP-4 阻害薬を継続する群（DPP-4i 群）と経口セマグルチドへの切り替え群（SEMA 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。副次的評価項目として、体重、腹囲、血圧、脈拍、各種血液・尿検査の変化量、有害事象等の有無、程度、HbA1c の改善に寄与した因子の検討とした。

【結果】合計 174 名の患者が登録され、157 名が研究を完遂した。患者背景は、年齢 63.0±11.6 歳、HbA1c 7.6±0.5%、BMI 26.6±4.6 kg/m² であり、各群間の有意差は認めなかった。24 週後の HbA1c は、SEMA 群において DPP-4i 群と比較し有意に改善した（DPP-4i 群 0.05±0.53% vs SEMA 群 -0.65±0.60%（P<0.001））。SEMA 群では体重が有意に低下し（DPP-4i 群 -0.00±0.27 kg vs SEMA 群 -3.13±0.28 kg（P<0.001））、肝逸脱酵素・中性脂肪・LDL コレステロールも有意に改善した（全て P<0.05）。SEMA 群における重回帰分析では、ベースラインの HbA1c およびインスリン抵抗性指標である HOMA2-R の高値が、治療 24 週後の HbA1c の改善と独立して関連していることが明らかになった。重篤な有害事象・疾病等・低血糖は報告されなかった。

【考察】本試験は 2 型糖尿病患者において DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドへの切り替えは、HbA1c 値と体重を低下させ、ベースラインの HbA1c とインスリン抵抗性がセマグルチドに切り替え後の HbA1c 改善の有意な予測因子であることが示された。肥満病態下や 2 型糖尿病患者では血清 DPP-4 濃度が高いことが報告されており、また脂肪性肝疾患患者において血清 DPP-4 濃度と HOMA-IR で評価したインスリン抵抗性の間には正の相関関係が報告されている。このような症例において血清 DPP-4 濃度の高値により DPP-4 阻害薬の効果が不十分である可能性があり、経口セマグルチドへの切り替えが有効である可能性が考えられた。

【結論】DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドに切り替えることにより HbA1c の改善と、体重の低下が得られ、HbA1c が高く、肝障害やインスリン抵抗性を有する 2 型糖尿病患者では、DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドへ切り替えによる有益な効果が期待される。

【全体の結論】第 1 章、第 2 章を通して経口セマグルチドが 2 型糖尿病治療の重要な選択肢になることが期待される。とくに DPP-4 阻害薬の効果が不十分であるとき、経口セマグルチドを使用することで包括的な代謝因子の是正に対する有用性が期待される。