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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16430
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95965
Type	doctoral thesis
File Information	FURUSAWA_Sho.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

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)

2025 年 3 月

北　海　道　大　学

古　澤　翔

学　位　論　文

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)

2025 年 3 月

北　海　道　大　学

古　澤　翔

目次
方法発表論文目録及び学会発表目録 1
要旨 3
略語表 6
緒言 7
第 1 章 2 型糖尿病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 9
1.1.緒言 9
1.2.方法 10
1.2.1.試験薬 10
1.2.2.対象 11
1.2.3.研究プロトコール 12
1.2.4.評価項目 13
1.2.5.統計学的解析 14
1.3.結果 15
1.3.1.患者背景とセマグルチドの投与量 15
1.3.2.HbA1c の変化 19
1.3.3.その他の代謝マーカーの変化 23
1.3.4.安全性 27
1.4.考察 29
1.5.本章の結論 31
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 32
2.1.緒言 32
2.2.方法 33
2.2.1.対象 33
2.2.2.研究プロトコール 34
2.2.3.目標症例数の設定 36
2.2.4.評価項目 37
2.2.5.統計学的解析 38
2.3.結果 39
2.3.1.患者背景とセマグルチド投与量 39
2.3.2.主要評価項目 44
2.3.3.副次的評価項目 48
2.3.4.有害事象 52
2.4.考察 54
2.5.本章の結論 56
結論 57

謝辞 58
利益相反 59
引用文献 60

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。

Furusawa S, Nomoto H, Oba-Yamamoto C, Takeuchi J, Ito M, Kurihara H, Aoki S, Miya A, Kameda H, Nakamura A, Atsumi T.
Real-world clinical evidence of oral semaglutide on metabolic abnormalities in subjects with type 2 diabetes: a multicenter retrospective observational study （the Sapporo-Oral SEMA study）
Endocrine Journal, 71; 603-616, 2024

Furusawa S, Nomoto H, Yokoyama H, Suzuki Y, Tsuzuki A, Takahashi K, Miya A, Kameda H, Cho KY, Takeuchi J, Nagai S, Taneda S, Kurihara Y, Nakamura A, Astumi T.
Glycaemic control efficacy of switching from dipeptidyl peptidase－4 inhibitors to oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes: A multicentre, prospective, randomized, open-label, parallel-group comparison study （SWITCH-SEMA 2 study）
Diabetes Obesity and Metabolism, 26; 961-970, 2024

本研究の一部は以下の学会に発表した。

古澤翔、野本博司、宮愛香、亀田啓、曺圭龍、中村昭伸、竹内淳、永井聡、種田紳二、横山宏樹、佐久間一郎、栗原義夫、青木伸、渥美達也、三好秀明「2 型糖尿病における DPP-4 阻害薬から経口セマグルチド切り替えによる血糖コントロールへの影響: SWITCH SEMA-2 study プロトコール」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

古澤翔、野本博司、高橋清彦、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「DPP-4 阻害薬から経口セマグルチド切替えによる糖代謝の比較:多施設共同研究プロトコル」第 56 回日本糖尿病学会北海道地方会、2022 年 10 月 7 日、札幌

古澤翔、野本博司、宮愛香、亀田啓、曺圭龍、中村昭伸、竹内淳、永井聡、種田紳二、横山宏樹、佐久間一郎、栗原義夫、青木伸、渥美達也、三好秀明「2 型糖尿病における DPP-4 阻害薬から経口セマグルチド切り替えによる血糖コントロールへの影響: SWITCH SEMA-2 study プロトコール」第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会、2023 年 5 月 11-13 日、鹿児島

Furusawa S, Nomoto H, Nakamura A, Suzuki Y, Yokozeki K, Miyamoto M, Oe Y, Izumihara R, Miya A, Kameda H, Cho K Y, Takeuchi J, Nagai S, Taneda S, Yokoyama H, Kurihara Y, Atsumi T, Miyoshi H. Effects of switching from a DPP-4 inhibitor to oral semaglutide on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes: 15th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, 21-23 July 2023, Kyoto, Japan

古澤翔、野本博司、鈴木柚香、横関恵、安井彩乃、大江悠希、泉原里美、続木惇、高橋清彦、宮愛香、亀田啓、曺圭龍、竹内淳、永井聡、種田紳二、横山宏樹、栗原義夫、青木伸、中村昭伸、渥美達也「2 型糖尿病における DPP-4 阻害薬から経口セマグルチド切り替えによる血糖マネジメントへの影響: SWITCH SEMA-2 study」第 38 回日本糖尿病合併症学会、2023 年 10 月 20-21 日、岡山

要旨

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 pepitidase-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　<u>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</u>

【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 ヵ月後の血液検査、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 ヵ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±6.0 kg/m^2、7.65±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 ヵ月後には 6.88±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±19.2 kg から 77.6±19.2 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　<u>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</u>

【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/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。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/m^2 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）。 HbA1c 改善効果に関連するベースラインの臨床的特徴を明らかにするために相関分析を行なった。ベースラインの HbA1c、HOMA2-R および AST は、SEMA 群では HbA1c 改善と負の相関を示した。重回帰分析では、ベースラインの HbA1c 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 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 阻害薬の効果が不十分な場合、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。

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 pepitidase-4
eGFR	estimated glomerular filtration rate
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
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials
LDL	low-density lipoprotein
NS	not significant
PIONEER	Peptide InnOvatioN for Early diabEtes tReatment
QOL	quality of life
SD	standard deviation
SGLT2	sodium glucose cotransporter-2
UMIN	University Hospital Medical Information Network
γGTP	γ-glutamyl transpeptidase

緒言

糖尿病治療の目標は細小血管障害である糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害のほか、動脈硬化性疾患の合併症の発症・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。また合併症の発症や進展を抑制するためには、血糖マネジメントのみならず体重、血圧、脂質代謝などを適正に保つ包括的な治療が必要である（Ueki et al, 2017; Gaede et al, 2008）。厳格な血糖マネジメントはそのような合併症を減少させることが示されているが（Zoungas et al, 2017）、治療強化によって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、体重増加を招く可能性がある（Khunti et al, 2015; Rossi et al, 2019）。低血糖や体重増加を来たさずに、良好な血糖マネジメントを達成しうる治療が望まれている。インクレチンは、経口摂取した栄養素の吸収に伴い消化管から分泌されるホルモンの総称である。インクレチンには Gastric 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、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 JJ, 2007）。しかし、GLP-1 は体内では Dipeptidyl pepitidase-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には、GLP-1 受容体作動薬（GLP-1RA）と DPP-4 阻害薬などが存在する。GLP-1RA は、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。DPP-4 阻害薬は 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 阻害薬は経口血糖降下薬で治療中の日本人 2 型糖尿病患者で最も使用頻度の高い薬剤であり（Yagi et al, 2022）、大規模介入研究における心血管イベント抑制効果は示されてはいないが、その安全性の高さから高齢者などにも優先して使用されている（Tsapas et al, 2020; Madsbad S 2016）。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の発生を有意に抑制し、腎症の進展も抑制することが、これまで多くの大規模臨床試験の結果で一貫して証明されている（Marso et al, 2016; Marso et al, 2017; Gerstein et al, 2019）。これらの特長から、GLP-1RA はリスクを有する患者において優先して使用されるべき糖尿病治療薬であるが、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。そのような中、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。吸収促進剤の N-（8-[2-ヒドロキシベンゾイル]アミノ）カプリル酸ナトリウム（SNAC）を使用して、セマグルチドを酵素分解から保護し、経口投与後の胃吸収を促進する（Buckley et al, 2018）。同じペプチドであり先行して使用されていた週 1 回の注射製剤セマグルチドは、既存の GLP-1RA5 種のいずれと比べても、より大きな血糖降下作用と体重減少効果が認め

られている（Kaku et al, 2018; Yabe et al, 2020）。経口セマグルチドは、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おり（Pratley et al, 2019; Yabe et al, 2020）、心血管イベントの抑制に関しても他の注射製剤 GLP-1RA と類似の結果を示している（Husain et al, 2019）。血糖マネジメントが不十分な症例における有効性が期待されてきた一方で、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、かつその服用方法が 120 ml 以下の水で空腹時に服用する必要があり、適切に服用されなければ治療効果が減弱することが報告されている（Overgaard et al, 2021a）。さらに、第 3 相試験のデータプール解析から、セマグルチドの循環濃度の個人差は、週 1 回セマグルチドの皮下投与を受けている患者よりも経口投与を受けている患者の方がはるかに大きいことが明らかになった（Overgaard et al, 2021b）。その複雑な投与手順と血中濃度のばらつきを考慮すると、経口セマグルチドの臨床的有効性は、実臨床での検証が必要である。また同じインクレチン関連薬である DPP-4 阻害薬と GLP-1RA の併用は認められないことから、多くの患者が使用中の DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドに切り替えて使用開始することのほうがより一般的となる。プラセボやほかの薬剤との効果の違いを比較するよりも，DPP-4 阻害薬から切り替え後の有効性や安全性を検証するほうが日常臨床でのメリットが大きくより重要となる。

そこで本研究では第 1 章で 2 型糖尿病患者を対象に、観察期間内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評価し、併用薬剤によって有効性が異なるかどうかを検討した。第 2 章では、DPP-4 阻害薬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、DPP-4 阻害薬を継続する群と、DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドへ切り替える群に分け、24 週後の群間の HbA1c のベースラインからの変化量を主要評価項目においた介入研究を行った。

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

1.1.緒言

2009 年に登場した GLP-1RA 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により血糖降下作用を発揮するため、低血糖や体重増加のリスクが少ない糖尿病治療薬である。そして、これまで多くの大規模介入研究によって、GLP-1 受容体作動薬には抗動脈硬化作用、腎保護作用があることが明らかにされている。しかし、心腎イベントのハイリスク患者に対して、優先して選択されるべき糖尿病治療薬であることが明らかであるにも関わらず、注射製剤であるがために導入時期が遅れることが多かった。

そのような中、2020 年 6 月に本邦で承認を受けた経口セマグルチドは、唯一の経口 GLP-1RA であり、第 3 相臨床試験において、従来の皮下投与型 GLP-1RA を上回る血糖降下作用と体重減少効果を示した（Pratley et al, 2019; Yabe et al, 2020）。しかしながら、その独特な投与方法（空腹時、120 ml 以下の水で服用）と、実臨床における他の経口血糖降下薬との併用が薬剤の有効性にどのような影響を及ぼすかについては、十分な知見が得られていない。日本人の 2 型糖尿病患者を対象に、実臨床における経口セマグルチドの有効性と安全性を評価し、併用治療によって有効性が異なるかどうかを明らかにすることを目的とした。

1.2.方法

1.2.1.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。

リベルサス®錠 3 mg、7 mg、14 mg（一般名セマグルチド）は、2020 年 11 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 3290 例中 1166 例（35.4%）に 2573 件の副作用が認められた。主な副作用は、悪心 355 例（10.8%）、下痢 204 例（6.2%）、便秘 143 例（4.3%）及び嘔吐 142 例（4.3%）であった。臨床試験成績の一例を以下に記載する。1-2 種類の経口抗糖尿病薬を服用している 2 型糖尿病患者 1864 例を、経口セマグルチド 3 mg、7 mg、14 mg をそれぞれ 1 日 1 回投与する群と、シダグリプチン 100 mg を 1 日 1 回投与する群に 1：1：1：1 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。26 週後、HbA1c は経口セマグルチド 3 mg、7 mg、14 mg でそれぞれ 0.6%、1.0%、1.3%、シダグリプチンで 0.8%減少した（差 0.2%；95%信頼区間（0.0, 0.3）, P＝0.008、差－0.3%；95%信頼区間（－0.4, －0.1）, P<0.001, 差－0.5%；95%信頼区間（－0.6, －0.4）, P<0.001）（Rosenstock et al, 2019）。

1.2.2.対象

北海道大学病院および当研究参加施設（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）に通院中の 2 型糖尿病患者を対象とした。選択基準は、2 型糖尿病と診断名を有するもの、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ものとした。除外基準は、添付文書上セマグルチドの投与が禁忌となるもの（セマグルチドの成分に対し過敏症の既往歴がある患者、重症ケトーシスなど高血糖緊急症、重症感染症が存在する患者）、その他、研究責任医師または分担医師が不適当と判断した患者とした。

1.2.3.研究プロトコール

本研究は、多施設共同後方視的観察研究である。ベースラインは経口セマグルチドの投与を開始した日とした。基本情報（年齢、性別、身長、罹病期間、腹囲）および経口セマグルチド投与開始 3～6 ヵ月前、開始時、経口セマグルチド投与開始 1、3、6 ヵ月後の血液検査、尿検査、血圧、体重の診療情報を収集した。また経口セマグルチドの経口投与に関連する有害事象を調査するため、投与開始後 6 ヵ月以内に経口セマグルチドの経口投与を中止された研究対象者の臨床情報も収集した。経口セマグルチドの投与は 1 日 1 回 3 mg から開始され、その後、担当医師の判断と被験者の同意に基づき、少なくとも 4 週間後に 7 mg に漸増され、必要に応じて 14 mg に増量された。経口セマグルチドは、現在使用している血糖降下薬への追加投与する群（以下、追加群）、または DPP-4 阻害薬、他の GLP-1RA、他の薬剤からの切り替えとして投与する群（以下、切替群）として投与された。参加者は経口セマグルチドを、朝食および他の経口薬の少なくとも 30 分前に、絶食状態の朝、120 ml 以下の水とともに服用するよう指示された。

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:022-0200。2022 年 10 月 7 日承認）を受け、大学病院医療情報ネットワークセンター（UMIN000050583）に登録された。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。

1.2.4.評価項目

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）などを検討した。
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。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。血圧、脈拍は各施設の血圧計で測定した。有害事象の有無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、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（γGTP）、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。またこれらのパラメータに対する有効性の評価のため追加群と切替群に分けてサブ解析をおこなった。

1.2.5.統計学的解析

結果は正規分布データの場合は平均値±標準偏差、非正規分布データの場合は中央値（四分位範囲）で表した。ベースライン値からの変化は、平均値/中央値および 95%信頼区間（95%CI）で表した。カテゴリー変数は数値および百分率で表した。2 群間の差は Student の t 検定を用いて評価した。群内の結果は、対応のある t 検定または Wilcoxon の符号順位検定で比較した。ベースラインからの変数の変化は平均値または中央値（95%CI）で表し、群間の差は Kruskal-Wallis 検定と Dunn post-hoc 検定を用いて解析した。すべての統計解析は、GraphPad Prism（GraphPad Software, San Diego, CA, USA）または JMP Pro 16.0.0（SAS, Cary, NC, USA）を用いて行った。

1.3.結果

1.3.1.患者背景とセマグルチドの投与量

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 ヵ月以内に経口セマグルチドの投与が中止された。新たに経口セマグルチドによる治療を開始された被験者 92 名（21.2%）と、他の血糖降下薬から経口セマグルチドに治療レジメンを変更された被験者 342 名（78.8%）が解析対象となった（図 1）。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±6.0 kg/m^2、7.65±1.11%であった。被験者の 68.0%が DPP-4 阻害薬で、6.9%が他の GLP-1RA で治療を受けていた（表 1）。経口セマグルチドの投与量は治療中に主治医により調整され、6 ヵ月後の投与量は 3 mg/日が 55 例、7 mg/日が 241 例、14 mg/日が 138 例であった。経口セマグルチド 14 mg の対象者は、過体重、他の GLP-1RA からの切り替えの被験者で多かった（表 2）。

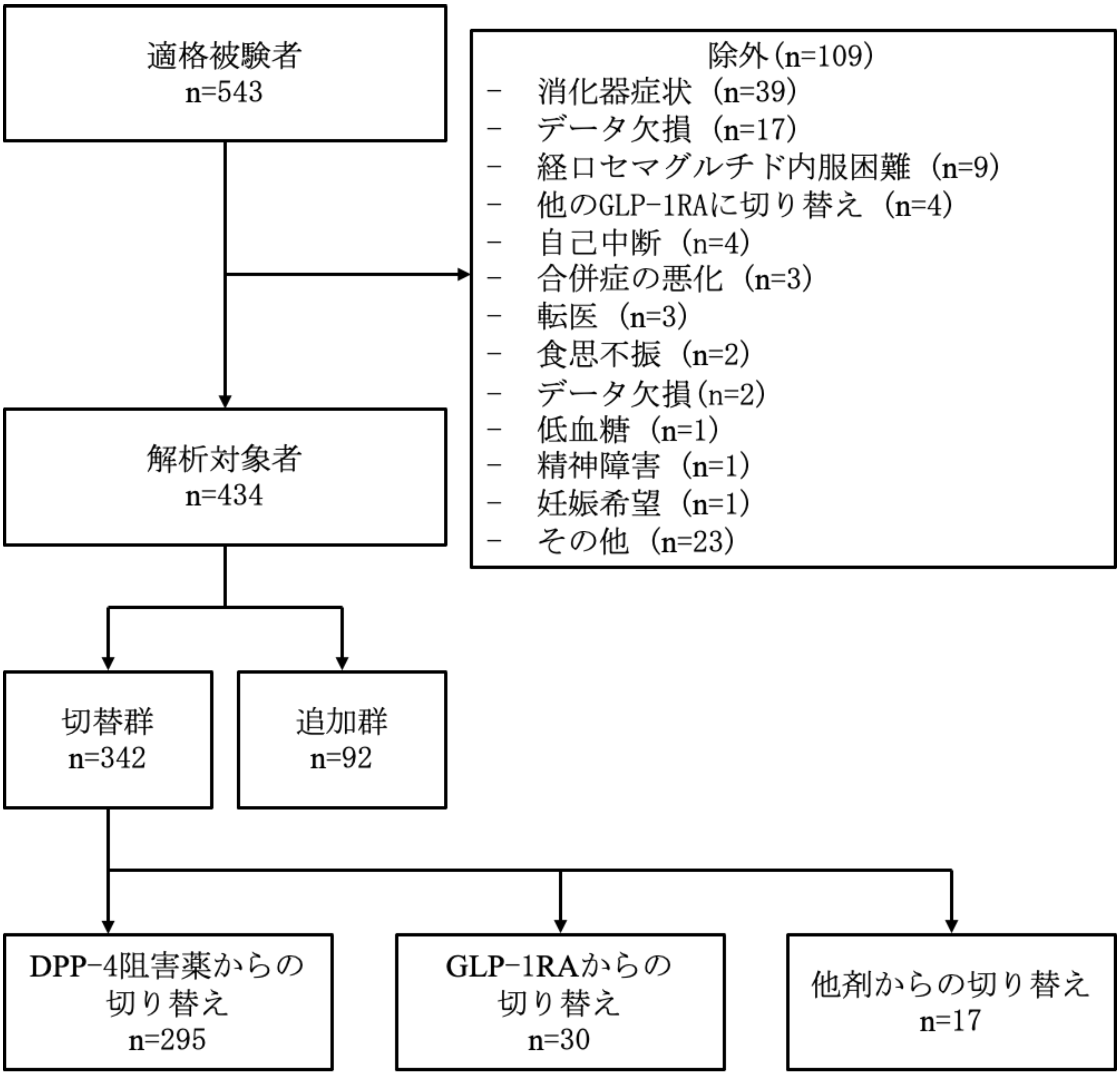

図 1.

フローダイアグラム

543 例が組み入れられ、6 ヶ月以内に経口セマグルチドを中止された 109 例を解析から除外した。

表 1. 患者背景

	434 例
女性	245/189
年齢(歳)	55.5 ± 12.6
HbA1c（%)	7.65 ± 1.11
体重（kg)	80.2 ± 19.2
BMI（kg/m^2)	29.6 ± 6.0
糖尿病罹病期間	
5 年未満	136 (31.3)
5 年以上 10 年未満	80 (18.4)
10 年以上 15 年未満	77 (17.7)
15 年以上	141 (32.5)
糖尿病治療薬	
SGLT2 阻害薬	300 (69.1)
メトホルミン	297 (68.4)
DPP-4 阻害薬	295 (68.0)
スルホニル尿素薬	74 (17.1)
グリニド	41 (9.4)
α グルコシダーゼ阻害薬	32 (7.4)
GLP-1 受容体作動薬	30 (6.9)
チアゾリジン	21 (4.8)
インスリン製剤	19 (4.4)

データの結果値は平均±SD 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。

表 2. 経口セマグルチドの用量別のベースライン特性の比較

Variable	**3 mg (n＝55)**	**7 mg (n＝241)**	**14 mg (n＝138)**	**P 値**
女性	30	110	49	0.034
年齢	53.4 ± 12.0	56.8 ± 13.0	54.2 ± 11.8	0.059
HbA1c (%)	7.47 ± 1.17	7.64 ± 0.96	7.73 ± 1.30	0.183
体重 (kg)	77.1 ± 17.6	77.2 ± 17.2	86.6 ± 21.5 ** †††	<0.001
AST (U/L)	23 (17, 33)	24 (19, 33)	24 (18, 32)	0.720
ALT (U/L)	26 (19, 47)	28 (20, 47)	30 (20, 48)	0.517
γGTP (U/L)	31 (19, 56)	32 (21, 56)	36 (23, 65)	0.377
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	77.1 ± 22.7	77.5 ± 22.9	82.1 ± 24.3	0.151
クレアチニン (mg/dL)	0.80 ± 0.33	0.78 ± 0.25	0.76 ± 0.25	0.691
経口セマグルチドの投与方法				
新規追加	14 (25.0)	44 (18.3)	34 (24.6)	0.261
DPP-4 阻害薬から切り替え	34 (61.8)	176 (73.3)	84 (60.9)	0.024
GLP-1RA からの切り替え	3 (5.4)	10 (4.2)	17 (12.3)	0.009
その他の薬剤からの切り替え	4 (7.1)	10 (4.2)	3 (2.2)	0.259

データの結果値は平均±SD、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。** 3 mg 群との比較で P<0.01、7 mg 群との比較で P<0.001。P 値は、ANOVA、Kruskal-Wallis 検定および事後解析、またはカイ二乗検定により算出された。

1.3.2. HbA1c の変化

経口セマグルチドの投与開始前、HbA1c は 7.43±1.14%から 7.65±1.11%に悪化した（P＜0.001）。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 ヵ月後には 6.88±0.91%に達した（図 2）。経口セマグルチドの導入方法によるサブ解析では、追加群も既存の薬からの切替群も HbA1c がベースラインと比し有意に低下したが、その低下は追加群でより大きかった（図 3）。この追加群における HbA1c の変化はベースラインの HbA1c 値と有意な相関があったが、肥満度とは相関がなかった。経口セマグルチドの投与量別では、追加群、切替群ともに、すべての投与量において HbA1c が有意に低下したが、切替群のうち、GLP-1RA からの切り替えでは、7 mg でのみの有意な低下に留まった（表 3）。

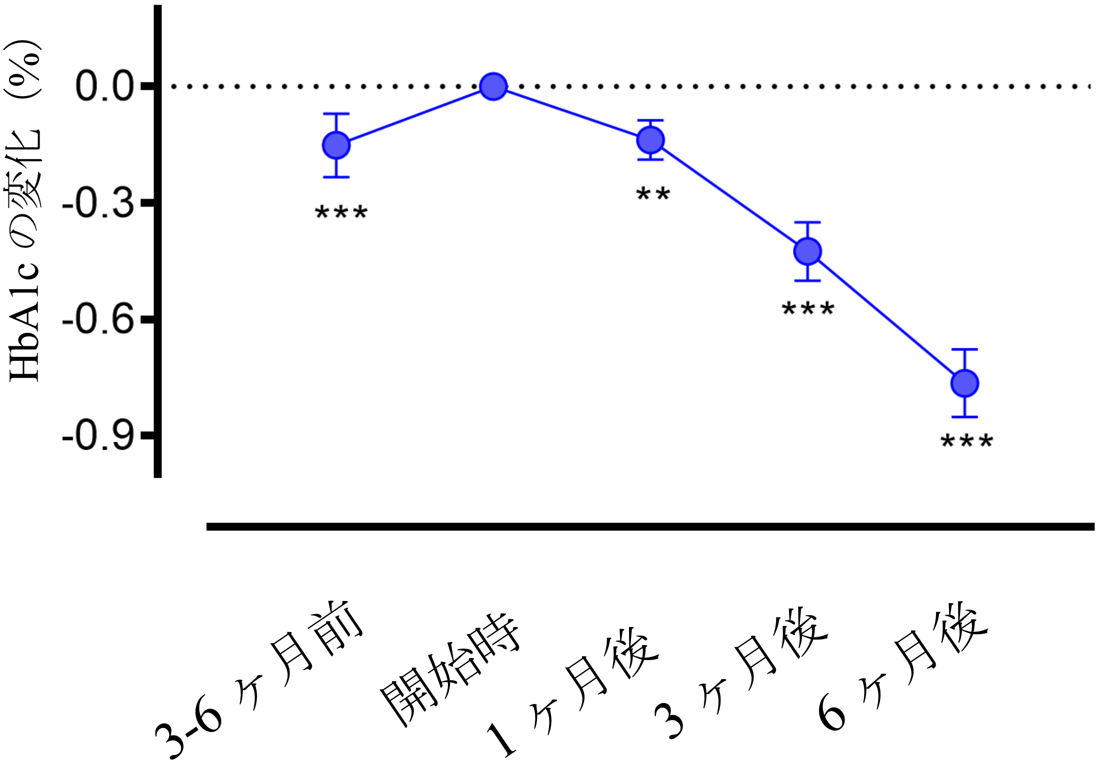

図 2.
開始前後 6 ヶ月間の HbA1c の変化
グラフは平均値および標準偏差を表している。** P < 0.01 および*** P < 0.001 vs. 開始時（対応のある t 検定）。

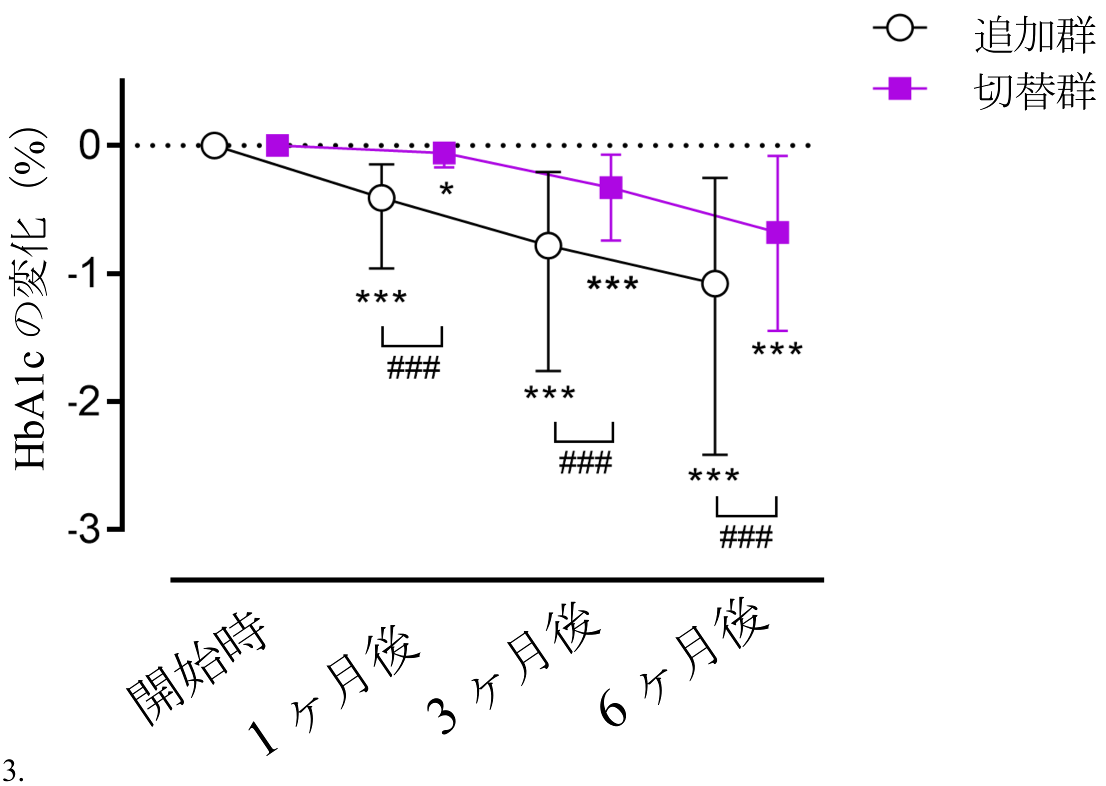

図 3.
追加群、切替群別の HbA1c の変化
グラフは平均値および 95%信頼区間を表している。* P < 0.05、*** P < 0.001 vs. 開始時　（対応のある t 検定）、### P < 0.001　（対応のない t 検定）。

表 3. 経口セマグルチドの投与方法および最終投与量別における 6 ヶ月間の HbA1c の変化

	3 mg (n=55)		7 mg (n=241)		14 mg (n=138)		
	開始時	**6 ヶ月後**	**開始時**	**6 ヶ月後**	**開始時**	**6 ヶ月後**	**グループ間の HbA1c 変化量に対する P 値**
全体	7.47 ± 1.17	−0.72 *** (−0.97 to −0.47)	7.64 ± 0.96	−0.75 *** (−0.86 to −0.65)	7.73 ± 1.30	−0.81 *** (−0.99 to −0.62)	0.235
追加群	7.43 ± 1.25	−0.90 ** (−1.44 to −0.36)	7.29 ± 0.97	−0.97 *** (−1.25 to −0.69)	7.76 ± 1.87	−1.29 ***, †† (−1.85 to −0.73)	0.759
DPP-4 阻害薬から切り替え	7.53 ± 1.14	−0.74 *** (−1.08 to −0.40)	7.72 ± 0.94	−0.70 *** (−0.82 to −0.59)	7.89 ± 1.02	−0.70 *** (−0.85 to −0.54)	0.404
GLP-1RA から切り替え	7.67 ± 1.92	−0.07 (−2.21 to 2.08)	7.92 ± 0.58	−0.64 * (−1.16 to −0.12)	7.05 ± 0.99	−0.37 (−0.87 to 0.13)	0.353

開始時のデータの結果値は平均±SD で示した。6 ヶ月後の HbA1c の変化量について、平均変化量(95%信頼区間)で示した。* P <0.05、** P <0.01、*** P <0.001 vs. 開始時 (Student's t 検定)。† † P <0.05 vs. 他の GLP-1RA サブグループからの切り替え (Kruskal–Wallis test followed by Dunn's multiple comparison test)。

1.3.3.その他の代謝マーカーの変化

体重に対する影響については、経口セマグルチドは体重を 80.2±19.2 kg から 77.6±19.2 kg に減少させた（図 4）。この効果は経口セマグルチドの投与量に関係なく生じたが、体重減少の程度は追加群では－2.5 kg、DPP-4 阻害薬からの切り替え群では－2.9 kg、GLP-1RA からの切り替え群では－1.8 kg であり、GLP-1RA の皮下投与から経口セマグルチド投与に切り替えた被験者でより少なかった（表 4）。

6 ヵ月の治療期間中、収縮期および拡張期血圧（それぞれ $P<0.001$、$P<0.01$）、AST および ALT（それぞれ $P<0.001$、$P<0.01$）、中性脂肪（$P<0.01$）、および LDL コレステロール（$P<0.001$）は有意に低下した。血清クレアチニンは有意に上昇したが、尿中 ACR は経口セマグルチド投与後に減少した（表 5）。

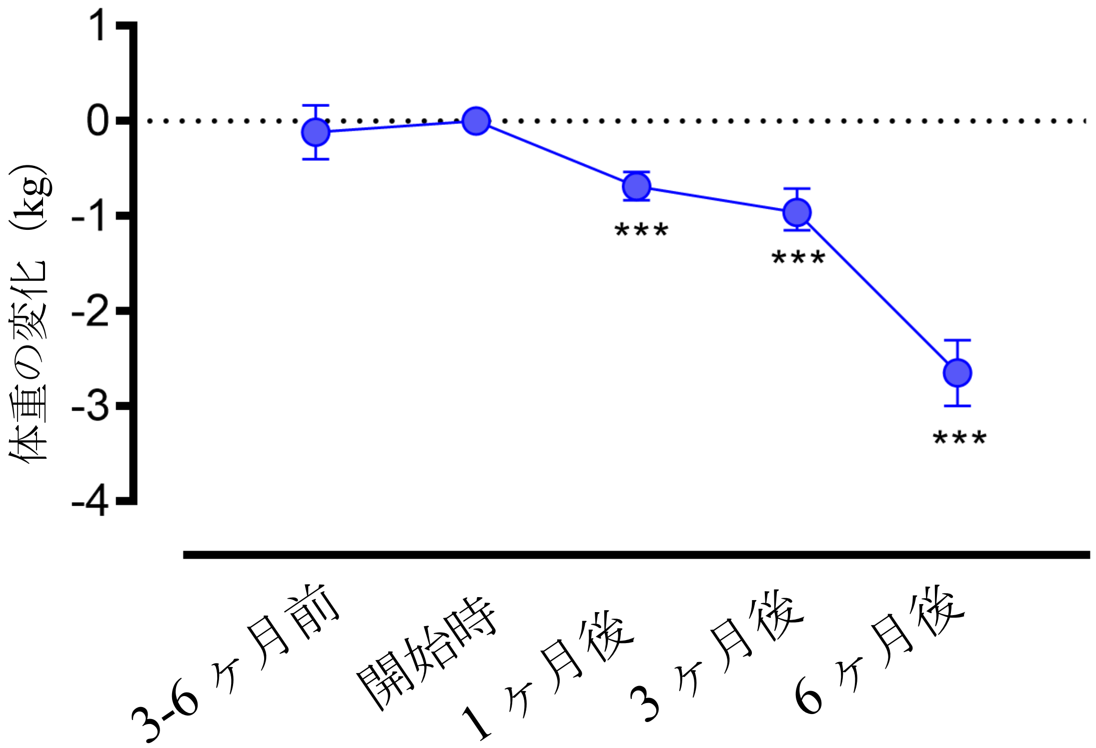

図 4.
グラフは平均値および標準偏差を表している。*** P < 0.001 vs. 開始時（Student's t 検定）。

表 4. 経口セマグルチドの投与方法および最終投与量別による 6 ヶ月間の体重の変化

	3 mg (n＝55)		7 mg (n＝241)		14 mg (n＝138)		
Variable	**開始時**	**6 ヶ月後**	**開始時**	**6 ヶ月後**	**開始時**	**6 ヶ月後**	**グループ間の体重の変化量に対する P 値**
全体	77.1 ± 17.6	−2.7 *** (−3.7 to −1.8)	77.2 ± 17.2	−2.8 *** (−3.2 to −2.4)	86.6 ± 21.5	−2.5 *** (−3.1 to −1.9)	0.494
追加群	88.5 ± 21.6	−2.4 (−4.9 to 0.0)	81.5 ± 17.5	−2.7 *** (−4.0 to −1.4)	92.9 ± 23.6	−2.4 ** (−4.0 to −0.7)	0.899
DPP-4 阻害薬から切り替え	73.3 ± 15.0	−3.3 *** (−4.4 to −2.1)	76.3 ± 17.1	−3.0 *** (−3.4 to −2.6)	85.2 ± 20.7	−2.6 *** (−3.3 to −2.0)	0.603
GLP-1RA から切り替え	64.9 ± 11.5	0.5 (−12.5 to 11.6)	78.3 ± 21.0	−1.4 (−3.5 to 0.8)	82.8 ± 20.8	−2.2 * (−4.1 to −0.2)	0.411

開始時のデータの結果値は平均±SD で示した。6 ヶ月後の体重の変化量について、平均変化量（95%信頼区間）で示した。* P<0.05、** P<0.01、*** P<0 （Kruskal–Wallis test）。

表 5. 24 週後の変化量

	開始時	**6 ヶ月後**	**P 値**
体重 (kg)	80.2 ± 19.2	77.6 ± 19.2	<0.001
BMI (kg/m^2)	29.6 ± 6.0	28.5 ± 6.6	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	132.8 ± 15.4	127.8 ± 15.6	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	80.3 ± 11.8	78.9 ± 10.9	0.008
脈拍 (/min)	85.8 ± 13.4	86.7 ± 13.2	0.064
AST (U/L)	29.1 ± 17.3	26.4 ± 12.3	<0.001
ALT (U/L)	37.2 ± 27.4	34.1 ± 23.9	0.003
γGTP (U/L)	34 (22, 57)	30 (19, 51)	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 $m^{2)}$	78.9 ± 23.4	76.3 ± 22.5	<0.001
クレアチニン (mg/dL)	0.77 ± 0.26	0.79 ± 0.26	<0.001
尿 ACR (mg/g.Cre) †	19.7 (9.0, 54.7)	14.0 (6.7, 36.3)	0.002
HDL コレステロール (mg/dL)	57.2 ± 14.8	57.1 ± 14.1	0.995
中性脂肪 (mg/dL)	135 (96, 198)	124 (90, 184)	0.001
LDL コレステロール (mg/dL)	94.0 ± 28.0	87.8 ± 25.6	<0.001

データの結果値は平均±SD または中央値（25-75%点）で示した。Student's t 検定または Wilcoxon の符合順位検定を用いて検定した。†は 346 例で検定した。

1.3.4.安全性

543 例の被験者のうち、154 例（28.4%）に胃腸症状がみられた。ほとんどの症例は経口セマグルチドの投与を継続できたが、39 例が胃腸症状に耐えられず投与を中止された（図 5）。この 39 例のうち、5 例が追加群、30 例が DPP-4 阻害薬からの切り替え、2 例が他の GLP-1RA からの切り替えであった。胃腸症状の内訳は、悪心（n＝26）、腹痛（n＝5）、下痢（n＝5）、その他の症状（n＝3）であった。投与中止に至ったその他の症状は、食欲不振（n＝2）、全身倦怠感（n＝2）、下肢痙攣（n＝1）、低血糖（n＝1）であった。試験期間中に重篤な低血糖は確認されなかった。

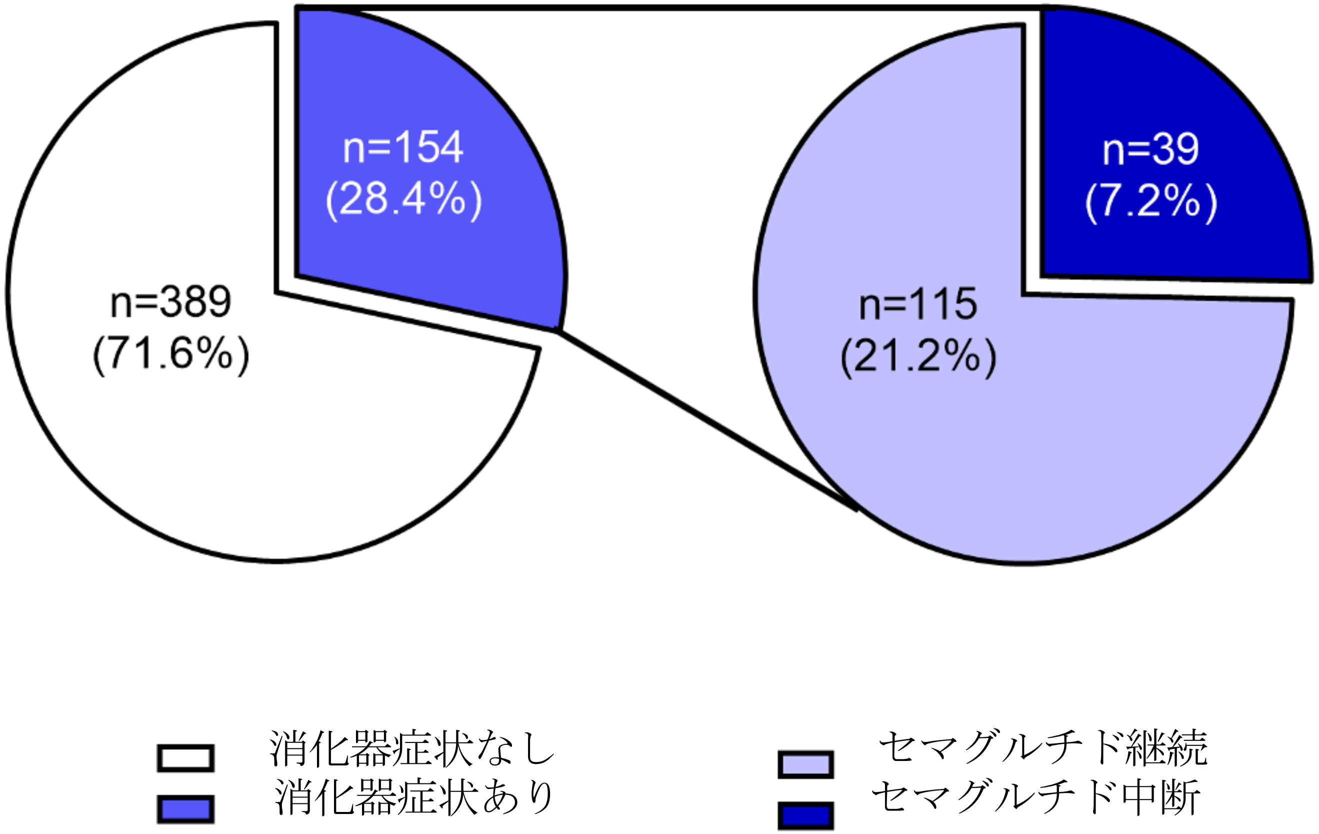

図 5.
経口セマグルチドで治療された被験者の消化器症状の割合。適格基準を満たした 543 人の被験者のうち、154 人（28.4%）が消化器症状を訴え、39 人（7.2%）が不耐性により投薬を中止された。

1.4.考察

本研究は、実臨床において2型糖尿病に対する経口セマグルチドの有効性と安全性を評価した後ろ向き観察研究である。

経口セマグルチドの投与により、HbA1c が有意に改善した。メタアナリシスでは経口セマグルチドの7 mg、14 mg はプラセボと比較して HbA1c をそれぞれ1.06%と1.10%低下させた（Li et al, 2023）。本検討においても同様の結果が確認された。一方で同メタアナリシスでは、他の経口血糖降下薬との比較でセマグルチド 7 mg と 14 mg の HbA1c 低下率は、それぞれ0.26%と0.38%に過ぎなかった（Li et al, 2023）。また国際第3相試験ではシダグリプチンとの比較試験である PIONEER 3（Rosenstock et al, 2019）にて、経口セマグルチド（3 mg/日）の HbA1c 低下率はシタグリプチンよりも低かった。しかし本検討では DPP-4 阻害薬から3 mg のセマグルチドへの切り替えにおいて HbA1c が0.74%有意に減少した。これらの原因として経口セマグルチドの投与方法の違いが考えられた。臨床の場において、経口セマグルチドは3 mg から開始し、効果が不十分な場合7 mg、14 mg に増量していく。国際第3相試験では経口セマグルチドの用量は固定されていた。経口セマグルチドの血中濃度は注射製剤と比較して大きな個人差があることから（Overgaard et al. 2021b）、適切な投与量も個人によって異なる可能性が示唆される。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 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考えられた。

経口セマグルチドは HbA1c 低下効果だけでなく、体重減少をきたすことが示されている。これまでの国際第3相試験では、経口セマグルチド14 mg はリラグルチドとの比較試験である PIONEER 4（Pratley et al, 2019）やデュラグルチドとの比較試験である PIONEER 10（Yabe et al, 2020）にて、注射製剤の GLP-1RA と比較して体重をより強く減少させた。本検討において過体重の被験者や前治療で注射製剤の GLP-1RA を使用している被験者で14 mg の経口セマグルチドが使用される傾向があった（表2）。また開始時の BMI はセマグルチド導入後の HbA1c 減少の指標にはならなかった。この原因として、本検討では注射製剤の GLP-1RA から切り替えた被験者が含まれており切り替え前の血糖マネジメントが良好であったこと、上述のように至適投与量に個人差があること（Overgaard et al, 2021b）が考えられた。このように GLP-1RA を使用している被験者の血糖マネジメントは良好であったにもかかわらず、14 mg を使用している被験者が多かった（表 2）ことは、血糖マネジメントを改善するだけでなく、体重に及ぼす影響への期待があったと考えられる。

経口セマグルチドの有害事象として胃腸症状が頻繁にみられたが、ほとんどの被験者が経口セマグルチドを継続し、中止率は国際第3相試験と同程度であった（Yabe et al, 2020; Rosenstock et al, 2019）。

経口セマグルチドの投与は尿中 ACR の悪化防止に寄与した。GLP-1RA の腎保護作用については、直接的および間接的な機序によるものが数多く報告されている。直接的な機序としては、腎血管拡張（Ronn et al, 2017）、糸球体における酸化ストレスの抑制（Fujita et al, 2014）、ナトリウム利尿（Skov et al, 2016）、間接的な機序としては、血糖マネジメント、血圧、過体重などの代謝パラメータの改善（Thomas et al, 2017）が挙げられる。また本検討では eGFR が低下を認めた。GLP-1RA は主に、血清クレアチニンに影響を及ぼす筋肉よりも体脂肪を減少させる（Bunck et al, 2010; Astrup et al, 2012）。本検討において eGFR の減少は、高血糖や過体重の是正を含む代謝異常の改善が寄与した可能性が考えられた（Tonneijck et al, 2017）。

本研究にはいくつかの限界があった。第一に、後ろ向き観察研究であったため経口セマグルチドがより良い効果が期待される被験者に投与された可能性がある。第二に、観察期間が比較的短かったことである。第三に、経口セマグルチドの独特の内服方法が、患者の糖尿病に対する態度や服薬アドヒアランスに影響を与えた可能性がある。また本検討では、個々の服薬アドヒアランスを評価することはできなかった。

本検討より実臨床において経口セマグルチドの導入は他の血糖降下薬、特に DPP-4 阻害薬からの切り替えがほとんどであった。DPP-4 阻害薬からの切り替えによる有効性と安全性の検討のためには DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドの切り替えによる前向き比較試験で検討されることが望ましいと考えられた。

1.5.本章の結論

本研究は、2 型糖尿病患者において、実臨床における経口セマグルチドの有効性と安全性を検討した後ろ向き観察研究である。本研究で明らかとなった知見は以下のとおりである。

① 経口セマグルチドの導入は 78.9%が他の血糖降下薬からの切り替えで、DPP-4 阻害薬が 68%と最多であった。
② 経口セマグルチドは追加投与に加えて、他の血糖降下薬からの切り替えでも半年間は HbA1c 低下と体重減少に有効であった。
③ 経口セマグルチドの HbA1c 低下効果を発揮するための至適投与量は個人によって大きく異なる可能性がある。
④ 28.2%で胃腸障害を認めたが中断したのは 7.0%であった。

これらの結果は、既存の治療では血糖マネジメントが不十分あるいは肥満合併の 2 型糖尿病患者において経口セマグルチドは有用な選択肢であり、他の血糖降下薬からの切り替えにも有効であると考えられた。また、嘔気や下痢などの消化器症状への注意は必要であるが、過度の懸念はないと考えられた。

今後の研究の展望として、本検討で示されたように実臨床において経口セマグルチドの導入は他の血糖降下薬、特に DPP-4 阻害薬からの切り替えがほとんどであり、DPP-4 阻害薬からの切り替えによる有効性と安全性の検討のため、DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドの切り替えによる前向き比較試験が望ましいと考えられた。

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

2.1.緒言

第 1 章で 2 型糖尿病患者に対して経口セマグルチドは、実際の臨床の場において、重篤な低血糖を引き起こすことなく、高血糖、過体重、脂質異常症、肝機能障害などの代謝異常に対してさらなる利益をもたらす可能性を示した。一方で経口セマグルチドの導入は多くがインクレチン関連薬、特に DPP-4 阻害薬からの切り替えであった。これまで実臨床において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。さらにどのような患者で経口セマグルチドへ切り替えるべきか明らかになっていない。そこで本研究ではDPP-4阻害薬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多施設共同前向き非盲検並行群間無作為化比較試験で検討した。

2.2.方法

2.2.1.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、萬田記念病院、函館中央病院、北光記念クリニック）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 7.0%以上 10%未満、BMI 18.5 kg/m^2 以上で、DPP-4 阻害薬を 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他の GLP-1RA を使用している患者、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適当と判断した患者とした。

2.2.2.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。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。

適格な対象患者に対し同意を取得した後、基本情報（年齢、性別、病名、身長、罹病期間、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 : 7.0～7.5%、7.6～8.5%、8.6～9.9%）、施設を割付因子として、DPP-4 阻害薬をそのまま継続する群（DPP-4i 群）と、DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドに切り替える群（SEMA 群）の 2 群に最小化法によってランダムに割り付けた。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、脈拍、体重、腹囲の測定とした。セマグルチドは添付文書に従い、3 mg/日から開始し、4 週間以上継続したのち 7 mg へと増量を行い、その後主治医判断によって 14 mg/日まで増量可能とした（図 6）。

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。個々の血糖マネジメント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マネジメント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調整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 : 020-013。2021 年 7 月 5 日承認）を受け、jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）に登録された（登録番号 : jRCTs1011210032）。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。

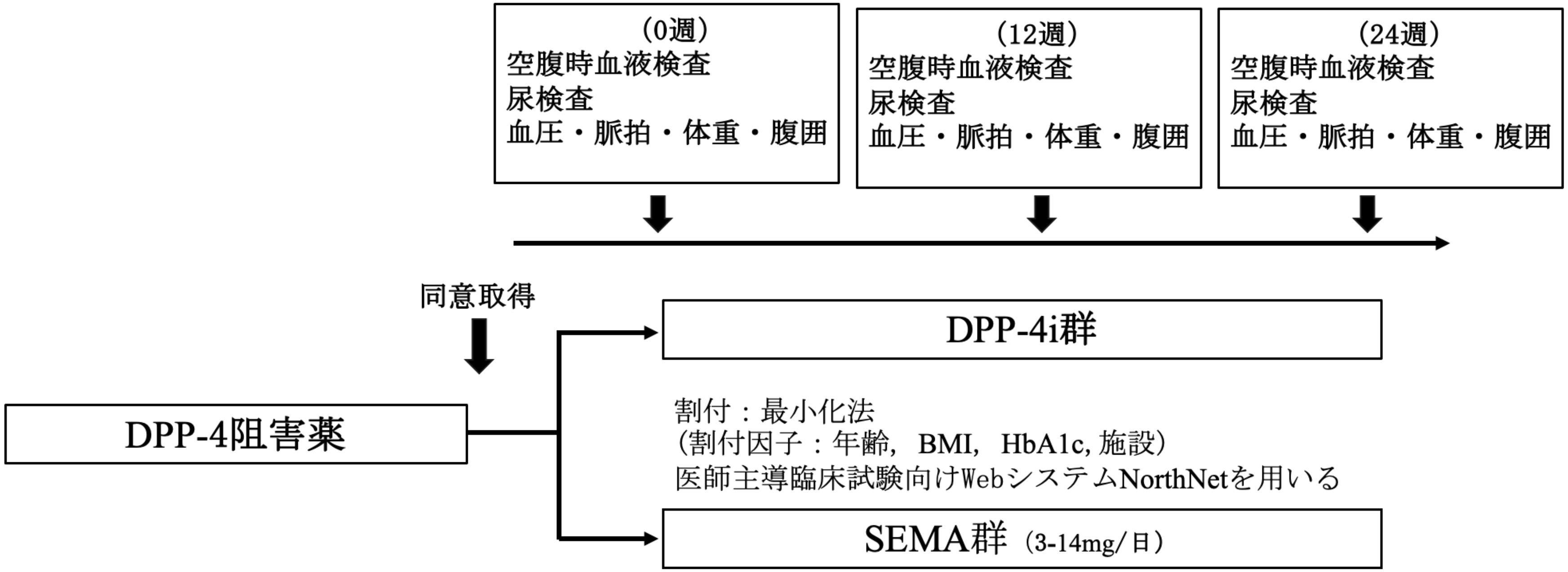

図 6.
研究プロトコール
同意を取得した後、0 週までに、対象患者を年齢、BMI、HbA1c、施設を割付因子として、DPP-4i 群と SEMA 群に最小化法によってランダムに割り付けた。0 週、12 週、24 週に上記の検査を実施した。

2.2.3.目標症例数の設定

目標症例数は、各群 86 例で両群の合計で 172 例とした。目標症例数の設定根拠であるが、先行発表（Pieber et al, 2019）から、シタグリプチン 100 mg/日に対する経口セマグルチド 3-14 mg/日の HbA1c 低下のベースラインからの変化量の群間差を 0.70%、標準偏差を 1.585%と仮定し、検出力 80%、両側有意水準 5%の下では 1 群 82 例が必要であり、脱落例を 5%の 4 人と考慮すると 1 群 86 例、両群合計で 172 例が必要と算出した。

2.2.4.評価項目

主要評価項目は、24 週後の群間のベースラインからの HbA1c の変化量とした。副次的評価項目として、24 週後の群間の、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、HbA1c の改善や副次的評価項目の改善に寄与した因子などを検討した。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。インスリン抵抗性の指標として、HOMA2 Calculator Version 2.2.3（www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/から入手可能）を使用して、HOMA2-R を算出した。

2.2.5.統計学的解析

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、試験プロトコールから著しく逸脱した患者は除外された。DPP-4 阻害薬または経口セマグルチドの投与を継続できなかった患者は主要アウトカムの解析から除外されたが、安全性の解析には含まれた。主要評価項目の HbA1c については、HbA1c の 0 週から終了時（24（±5）週）の変化量について、群間比較として対応のない t 検定を実施した。さらに、DPP-4i 群と SEMA 群の群内において、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 もしくは中央値（95%信頼区間）として示した。副次評価項目については、DPP-4i 群と SEMA 群との群間で、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、DPP-4i 群、SEMA 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 の符号順位付和検定を実施した。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。2 つの変数間の相関は、ピアソン相関分析またはスピアマン順位相関分析で評価した。多変量解析は、試験結果と独立に関連する因子を同定するために重回帰分析によって行った。相関分析で有意であった因子の中から説明変数を同定した。さらに、年齢とセマグルチドの最終投与量を調整変数として用いた。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 v17.0.0（SAS Institute）および GraphPad Prism 8 v8.4.2（GraphPad Software, Inc）を用いた。

2.3.結果

2.3.1.患者背景とセマグルチドの投与量

合計 174 人の適格な参加者が登録され、全員が DPP-4i 群または SEMA 群に無作為に割り付けられた。脱落例は 17 例で DPP-4i 群で 4 例、SEMA 群で 13 例が脱落した。DPP-4i 群での脱落者 4 例のうち、2 例は関連のない合併症の悪化、1 例はプロトコール逸脱、1 例は通院中断で除外された。SEMA 群での脱落者 13 例のうち 4 例は嘔気、2 例は下痢、1 例は便秘、2 例は関連のない合併症の悪化、4 例は同意撤回で除外された。結果として DPP-4i 群 82 例（95%）、SEMA 群 75 例（85%）が試験を完遂し解析対象となった（図 7)。第 1 症例の組み入れは 2021 年 10 月 15 日、最終症例の観察終了は 2023 年 1 月 4 日であった。

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、DPP-4i 群では糖尿病罹病期間が SEMA 群に比べて有意に長かった（P<0.05）（表 6、7)。最も頻用されていた経口血糖降下薬はメトホルミンとナトリウムグルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害薬で、次いでスルホニル尿素薬であった。インスリン治療を受けている患者は 10%以下であった（表 5)。SEMA 群のすべての患者はセマグルチド 3 mg/日の経口投与が開始された。24 週時のセマグルチド経口投与の最終用量は、それぞれ 3、7、14 mg/日で、8 人（10.7%）、52 人（69.3%）、15 人（20.0%）であった。試験期間中、インスリン治療群のインスリン投与量はいずれの群でも有意な変化は認めなかった（DPP-4i 群では 20.4 から 19.2 単位/日、P＝0.173、SEMA 群では 16.4 から 14.4 単位/日、P＝0.351）。

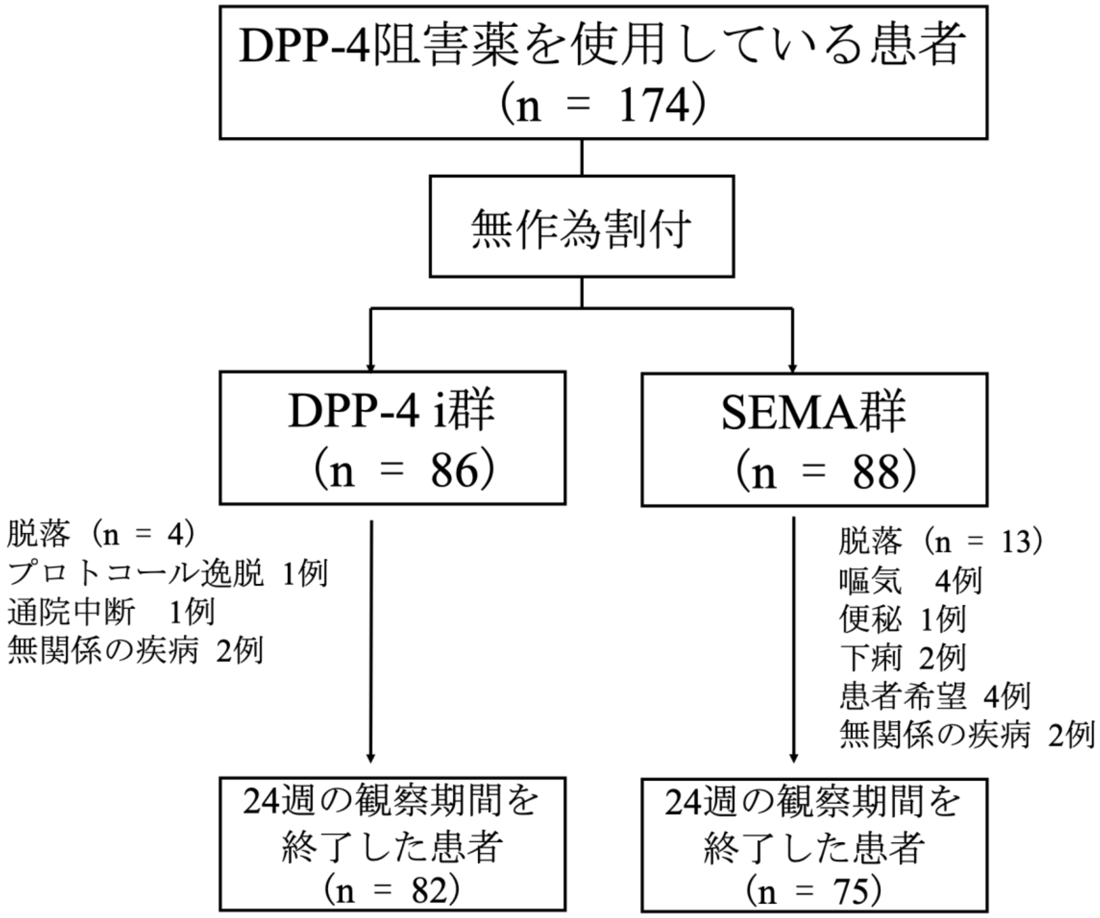

図 7.
フローダイアグラム
174 例が組み入れられ、DPP-4 i 群 82 例、SEMA 群 75 例が研究を完遂し解析対象となった（DPP-4i 群で脱落 4 例、SEMA 群で脱落 13 例）。

表 6. 患者背景

	DPP-4i 群 **（82 例）**	**SEMA 群** **（75 例）**	**P 値**
年齢	63.6 ± 11.9	62.2 ± 11.3	0.442
女性	27 (32.9)	28（37.3）	0.563
BMI (kg/m^2)	26.1± 4.5	26.4 ± 4.8	0.683
BW (kg)	72.9 ± 14.5	71.4 ± 16.0	0.518
罹病期間			0.002
5 年未満	4 (4.9）	12 (16.0)	
5 年以上 15 年未満	37 (45.1)	17 (22.7）	
15 年以上	41 (50.0)	41 (54.7)	
糖尿病性網膜症	17 (20.7)	10 (13.3)	0.219
糖尿病性腎症			0.491
微量アルブミン尿	16 (19.5)	19 (25.3)	
顕性アルブミン尿	9 (11.0）	5 (6.7)	
高血圧症	43 (52.4)	40 (53.3)	0.911
脂質異常症	54 (65.9）	57 (76.0)	0.163
糖尿病治療薬			
メトホルミン	70 (85.4)	61 (81.3)	0.497
SGLT2 阻害薬	53 (64.3)	50 (66.7)	0.789
スルホニル尿素薬	23 (28.1)	23 (30.7)	0.719
グリニド	6 (7.3)	8 (10.7)	0.462
αグルコシダーゼ阻害薬	4 (4.9)	9 (12.0)	0.106
チアゾリジン薬	10 (12.2)	8 (10.7)	0.764
インスリン製剤	7 (8.5)	6 (8.0)	0.903
[a] インスリン投与量	15.5 (11.0-34.0)	14.5 (12.0-22.5)	0.754

データの結果値は平均±SD、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。群間の患者背景を Wilcoxon 順位和検定、カイ二乗検定または、Fisher の正確検定を用いて検定した。

[a] インスリンを使用していた患者 13 例 （DPP-4i 群 7 例; SEMA 群 6 例）を解析の対象とした。

表 7. DPP-4i 群と SEMA 群の 24 週後の変化量の比較

	0 週	24 週後の変化量	0 週	24 週後の変化量	グループ間の変化量における P 値
	DPP-4i 群		SEMA 群		
体重 (kg)	72.9±14.5	−0.5 (−0.8, −0.1) *	71.4 ±16.0	−3.1 (−3.7, −2.5) ***	< 0.001
収縮期血圧 (mmHg)	127.8±14.1	−2.3 (−5.5, 0.9)	128.6±12.7	−4.2 (−7.9, −0.4) **	0.445
拡張期血圧 (mmHg)	76.3±10.5	−1.7 (−4.0, 0.5)	75.8±9.8	−0.2 (−2.3, 1.9)	0.344
脈拍 (bpm)	79.1±14.2	1.1 (−1.4, 3.7)	81.7±12.8	−0.3 (−2.8, 2.1)	0.414
†空腹時血糖 (mg/dL)	143.0 (125.0-159.0)	0.5 (−6.0, 5.0)	144.0(132.0-154.0)	−15.0 (−23.0, −8.0) ***	< 0.001
C-ペプチド (pg/mL)	2.0 ± 1.0	0.1 (−0.1, 0.3)	2.3 ± 1.4	−0.1 (−0.3, 0.2)	0.174
†HOMA2-R	1.5 (1.2-2.1)	0.0 (−0.1, 0.1)	1.7(1.2-2.5)	−0.1 (−0.2, 0.2)	0.442
LDL コレステロール (mg/dL)	97.9 ± 28.4	0.3 (−3.9, 4.5)	97.2 ± 26.1	−6.6 (−10.4, −2.8) **	0.018
HDL コレステロール (mg/dL)	57.4 ± 17.0	−0.2 (−1.7, 1.2)	56.1 ± 15.0	1.6 (−0.2, 3.5)	0.120
†中性脂肪 (mg/dL)	122.0 (85.3-154.5)	2.5 (−8.0, 12.0)	102.0 (71.0-162.0)	−9.0 (−22.0, −1.0) **	0.036
†AST (U/L)	21.5 (17.0-27.0)	1.0 (0.0, 2.0)	21.0 (18.0-30.0)	−1.0 (−2.0, 0.0)	0.035
†ALT (U/L)	23.0 (17.0-34.0)	0.0 (−1.0, 2.0)	22.0 (17.0-36.0)	−1.0 (−4.0, 1.0)	0.144
†γGTP (U/L)	25.0 (18.3-37.0)	1.0 (0.0, 1.0)	23.0 (17.0-43.0)	−2.0 (−3.0, 1.0) *	0.022
†クレアチニン (mg/dL)	0.87 (0.73-0.97)	0.00 (−0.02, 0.02)	0.78 (0.63-0.96)	0.00 (−0.01, 0.02)	0.536
eGFR (ml/min/1.73m^2)	65.9 ± 15.5	−0.3 (−1.7, 1.2)	70.9 ± 18.8	−0.7 (−2.5, 1.0)	0.674
尿酸 (mg/dL)	5.2 ± 1.2	0.0 (−0.1, 0.2)	5.0 ± 1.1	0.0 (−0.2, 0.1)	0.573
[a]†尿 ACR (mg/g.Cre)	15.0 (6.5-40.0)	−1.6 (−2.7, 0.9)	17.4 (8.5-36.5)	−2.0 (−6.2, −0.3) *	0.222

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 DPP-4i 群、SEMA 群の変化量について、対応のない t 検定または Mann-Whitney U 検定検定を用いて検定した（95%信頼区間)。† は Wilcoxon の順位和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 DPP-4i 群 80 例、セマグルチド群 73 例の計 153 例で検定した。

2.3.2.主要評価項目

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、DPP-4i 群で－0.1±0.6%、セマグルチド群で－0.6±0.5%と SEMA 群で有意に大きかった（図 8）。SEMA 群は DPP-4i 群と比較して、12 週および 24 週の両時点で有意な HbA1c の改善を示した（変化量の差;12 週で－0.29±0.08%（P＜0.001）、24 週で－0.70±0.09%（P＜0.001））（図 9）。セマグルチドの経口投与量別における 24 週時の HbA1c 減少の解析では、3 つの投与量間に有意差は認めなかった（図 10）。

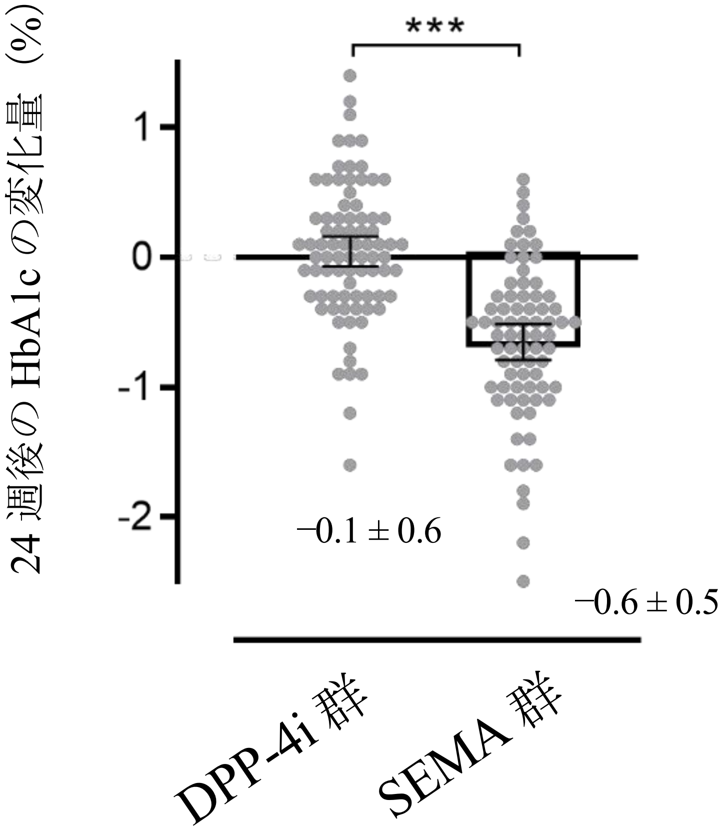

図 8.
DPP-4i 群および SEMA 群における 24 週後の HbA1c の 0 週からの変化量。グラフは平均値および標準偏差を表している。*** P< 0.01（対応のない t 検定）。

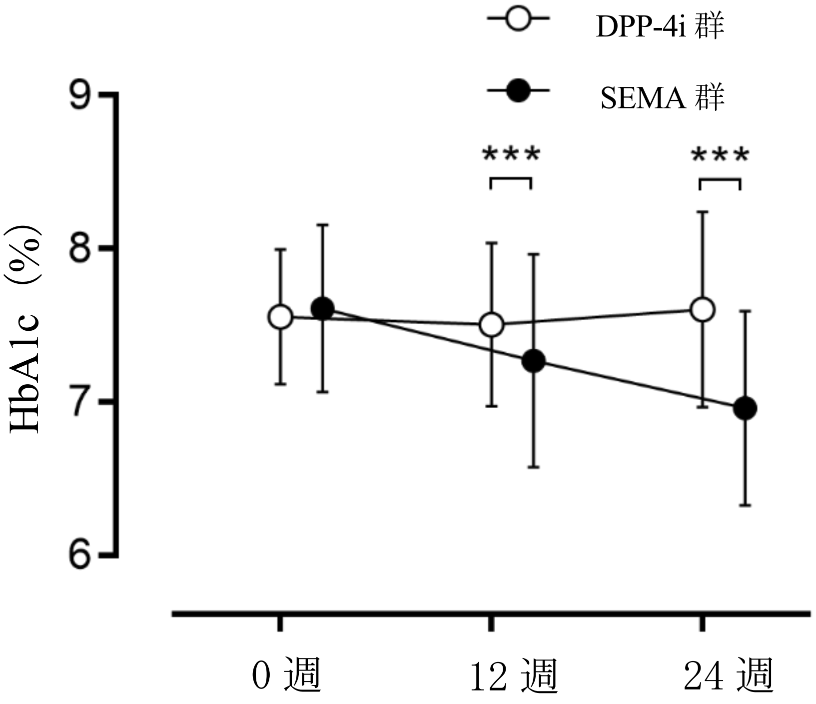

図 9.
24 週間の研究期間中の HbA1c の経時的変化。*** P＜0.001（対応のない t 検定）。

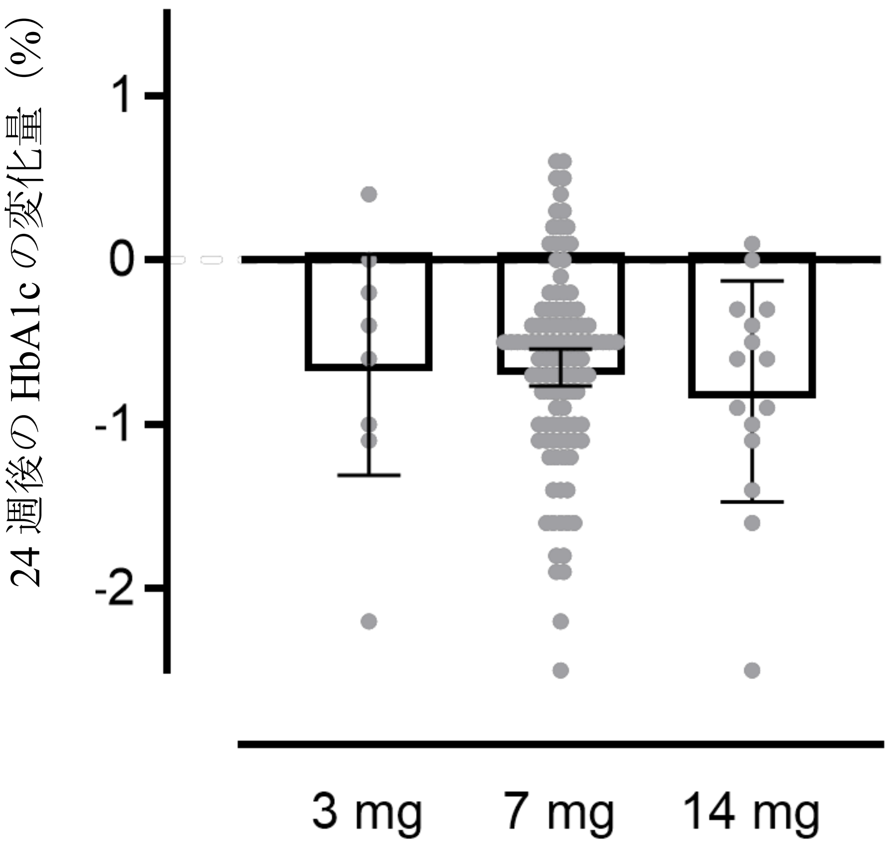

図 10.
SEMA 群における 24 週後の HbA1c の 0 週からの変化量。グラフは平均値および標準偏差を表している（Kruskal-Wallis 検定）。

2.3.3.副次的評価項目

観察期間における体重の変化量は、DPP-4i 群で−0.0±0.3 kg、SEMA 群で−3.1±0.3 kg であり SEMA 群で有意に大きかった（図 11）。収縮期血圧は SEMA 群でのみベースラインから有意に改善したが、群間で有意差はなかった。拡張期血圧と脈拍数にはいずれの群でも有意な変化はみられなかった。その他の代謝因子に関しては、SEMA 群では DPP-4i 群と比較して AST（P<0.05）、γGT（P<0.05）、中性脂肪（P<0.05）、LDL コレステロール（P<0.05）が有意に低下した。尿中 ACR は SEMA 群でベースラインから有意に減少したが（P＝0.014）、群間差は統計学的に有意ではなかった（P＝0.222）（表 7）。

各治療群における HbA1c 改善効果に関連するベースラインの臨床的特徴を明らかにするために相関分析を行った。DPP-4i 群では、高年齢が HbA1c 改善と有意な相関を示した（ρ＝−0.222、P＝0.045）。低 BMI も相関を示す傾向があったが、この関係は統計学的に有意ではなかった（ρ＝0.215、P＝0.053）。対照的に、ベースラインの HbA1c、HOMA2-R および AST は、SEMA 群では HbA1c 改善と負の相関を示した（それぞれ ρ＝−0.305、−0.243 および−0.272、P＝0.008、0.036 および 0.018）（表 8）。重回帰分析（年齢、HbA1c、AST、HOMA-2R および群で調整）では、ベースラインの HbA1c が高いことが、治療 24 週後の HbA1c 改善と独立して関連していることが明らかになった（表 9）。

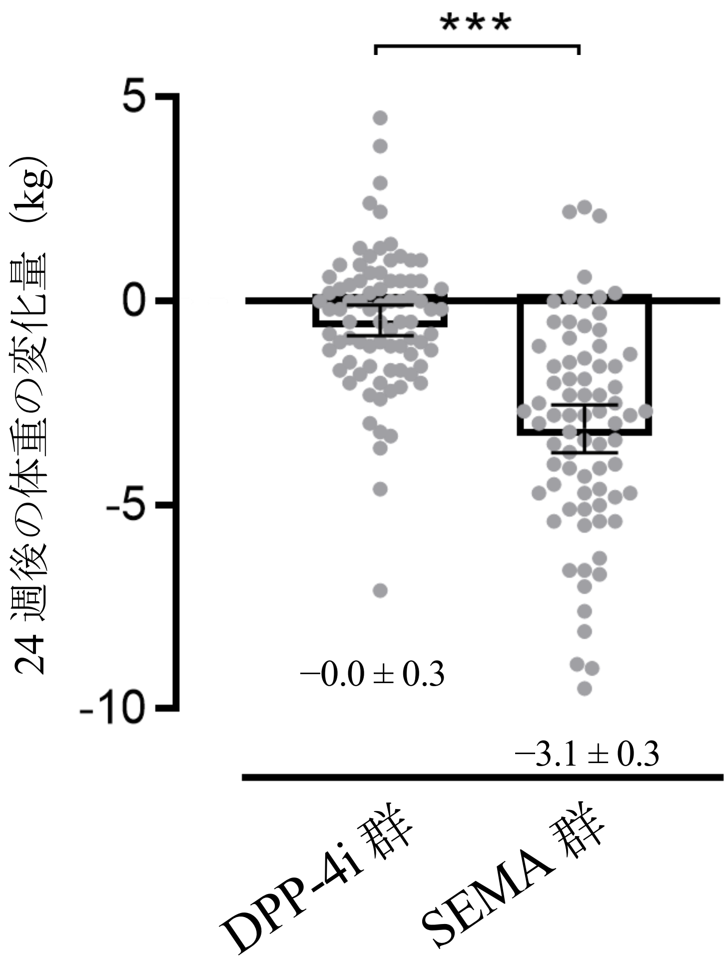

図 11.
DPP-4i 群および SEMA 群における 24 週後の体重の 0 週からの変化量。グラフは平均値および標準偏差を表している。***P<0.01（対応のない t 検定）

表 8. HbA1c の変化とベースラインの臨床パラメータとの関係

	DPP-4i 群 (*n* ＝ 82)		**SEMA 群 (*n* ＝ 75)**	
	相関係数	P 値	相関係数	P 値
年齢	−0.222	0.045	0.001	0.995
BMI (kg/m^2)	0.215	0.053	−0.082	0.659
HbA1c (%)	−0.085	0.448	−0.305	0.008
HOMA2-R	0.178	0.110	−0.243	0.036
AST (U/L)	−0.121	0.280	−0.272	0.018
ALT (U/L)	−0.065	0.564	−0.199	0.087
eGFR (mL/min/1.73m^2)	0.038	0.734	−0.017	0.882

P 値はスピアマンの順位相関分析により算出した。

表 9. HbA1c の変化と臨床パラメータの多重線形回帰

	回帰係数	**95% 信頼区間**	**P 値**
Baseline HbA1c (%)	−0.30	−0.47, −0.12	0.001
HOMA2-R	−0.02	−0.05, 0.01	0.208
AST (U/L)	−0.01	−0.14, 0.00	0.139
Age (years)	−0.01	−0.01, 0.01	0.097
切替群	0.33	0.25, 0.42	0.001

ベースラインの HbA1c、AST、HOMA2-R、年齢および群を調整した上で、重回帰分析を実施した。

2.3.4.有害事象

試験期間を通じて、SEMA 群の 37.8%の参加者に胃腸障害を認め、悪心（セマグルチド 3 mg、7 mg、14 mg で n＝7、11、2）、下痢（セマグルチド 3 mg、7 mg で n＝1、6）、便秘（セマグルチド 3 mg、7 mg で n＝1、2）、腹痛（セマグルチド 3 mg で n＝1）が観察された(表 10)。3 人の参加者は悪心のためにセマグルチドの用量を 7 mg/日から 3 mg/日に減量されたが、24 週間治療を継続することができた。SEMA 群の 7.9%の参加者が有害事象のためにセマグルチドを中止された。セマグルチドの投与中止に至ったこれらの事象を除くと、上記の有害事象は軽度から中等度であった。DPP-4i 群では有害事象は発生しなかった。試験期間中に新たに発症した肝胆道系疾患は報告されなかった。24 週間の試験期間中、いずれの群においても重篤な低血糖の報告はなかった。

表 10. 有害事象

	DPP-4i 群 (n=82)	SEMA 群 (n=82*)
嘔気, n (%)	0.0 (0.0)	20.0 (24.3)
便秘, n (%)	0.0 (0.0)	8.0 (9.8)
下痢, n (%)	0.0 (0.0)	3.0 (3.7)
胃痛, n (%)	0.0 (0.0)	1.0 (1.2)

データの結果値は人数 (%)で示した。

* 2 例は無関係な併存疾患の悪化により除外され、4 例は同意の撤回により除外された。

2.4.考察

本研究は、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が血糖マネジメント、安全性に与える影響を検討した実臨床でははじ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、経口セマグルチドは DPP-4 阻害薬のシダグリプチンとの比較試験である PIONEER 7（Pieber et al, 2019）にて、HbA1c と体重をより強く減少させた。本検討では DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドの切り替え効果を検討したが、24 週後の HbA1c は DPP-4 阻害薬からの切り替えにおいても有意な改善を認めた。またこれまでの第 3 相試験のメタアナリシス（Li et al, 2023）において HbA1c（平均 8.0%以上）および BMI（平均 30 kg/m^2 以上）が高い被験者が対象であった。しかし本検討では 0 週時の HbA1c（平均 7.61%）および BMI（平均 26.4 kg/m^2）といずれもより低い被験者集団が対象であった。日本人を対象としたこのような患者集団において、DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドへの切り替えが、これらの代謝異常を改善させうることを示した。経口セマグルチドは 3 つの投与量（3、7、14 mg/日）すべてにおいて HbA1c の低下が確認された（図 10）。これは第 1 章と同様の結果であった。

本検討では、0 週の HbA1c が経口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った（表 8）。DPP-4 阻害薬は、安全性と有効性から本邦において、処方頻度の高い経口血糖降下薬である（Miyazawa et al, 2023）。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おり（Takahashi et al, 2023; Nomiyama et al, 2012; Kirino et al, 2012; Firneisz et al, 2010）、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（Firneisz et al, 2010）。このように肥満病態下や脂肪性肝疾患を合併した症例において血清 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。

また経口セマグルチドへの切り替えにより、体重が大幅に減少し、AST、γGTP、LDL コレステロール、中性脂肪が改善した（表 6）。AST、γGTP の改善を認めた一方で、ALT は有意な改善を示さなかった。ALT は脂肪性肝疾患の重症度と相関する（Schindhelm et al, 2006）。本検討で 0 週時点の ALT、BMI が国際第 3 相試験と比較して低く（Aroda et al, 2019; Rodbard et al, 2019; Buse et al, 2020）、肝脂肪化の程度が軽度であった可能性が考えられた。

SEMA 群においてのみ胃腸障害がみられた(表 9)。また胃腸症状による中止率は、第 1 章と同様、国際第 3 相試験と同程度かそれ以下であった（Pieber TR et al, 2019）。

本研究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。特に経口セマグルチドの内服方法が、糖尿病や服薬アドヒアランスに対する患者の態度に影響を与えた可能性は否定できない。第二に、セマグルチドと GLP-1 の血

清濃度をモニターすることができなかった。第三に、QOL や患者の満足度は評価されなかったことである。DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドへ切り替えがこれらの指標に及ぼす影響については、今後の研究で検討されることが望ましい。

2.5.本章の結論

本研究は、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が血糖マネジメント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 DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドへの切り替えによって、HbA1c は有意な改善を認めた。
② DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドへの切り替えによって、体重は有意に減少し肝逸脱酵素、LDL コレステロール、中性脂肪などの代謝パラメータが有意差をもって改善した。
③ DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドの切り替えによる HbA1c の変化は、切り替え時の HbA1c、HOMA2-R、AST と有意な負の相関を認めた。
④ ベースラインの HbA1c の高値は, 治療 24 週後の HbA1c の改善と独立して関連していた。

これらの結果は、DPP-4 阻害薬から経口セマグルチドへの切り替えは、HbA1c が高値でインスリン抵抗性を有する人の血糖マネジメントと代謝異常に対して有益である可能性がある。

今後の研究の展望としては、本研究は比較的短期間で行われた研究であった。より長期的な経口セマグルチドの有効性と安全性の追跡調査を行いたいと考える。また経口投与という利点が、治療アドヒアランスや患者満足度にどのように影響するかを調査することも重要と考えられる。これは、実臨床での治療効果に大きく影響する可能性がある。近年注射製剤のセマグルチドについて、脂肪性肝疾患に対する有効性が報告されており（Newsome et al, 2021）、サブグループ解析として経口セマグルチドの脂肪性肝疾患に対する有効性の副次的な検討を行いたいと考えている。

結論

今回の 2 つの検討で以下に述べる成果を得た。

第 1 章

経口セマグルチドは実臨床において新規の追加投与、他の血糖降下薬からの切り替えのどちらにおいても HbA1c の低下と体重減少に有効であった。胃腸障害による中止率も第 3 相試験と同程度の認容性であることが明らかとなった。

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って、HbA1c、体重、肝逸脱酵素、脂質などの代謝パラメータは改善した。とくに 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の切り替えによる有益性が得られる可能性が明らかとなった。

これらの結果からは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。今後、実臨床でのさらなるデータの蓄積と長期的な安全性・有効性の検討により、個々の患者に基づいた最適な使用法の確立や、血糖、肥満、高血圧、脂質異常など包括的な代謝因子の是正に対する有用性が期待される。

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・代謝内科学教室助教であった野本博司先生には研究の計画、実施、論文作成に至るまで終始、丁寧かつ熱心なご指導、適切なご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、研究開始当時北海道大学病院　医療・ヘルスサイエンス研究開発機構に在籍されていた曺圭龍特任助教には統計分野を中心に、大変有益なご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、研究協力施設としてご協力いただいた 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、萬田記念病院院長種田紳二先生、函館中央病院高橋清彦先生をはじめとする、ご協力いただいたすべての先生方、医療スタッフの皆様のおかげであり、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。

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。

野本博司教授は、ノボノルディスクファーマ株式会社および住友製薬株式会社から講演料を受け取った。また興和株式会社から研究助成金を得ている。種田紳二萬田記念病院院長は、日本イーライリリー、ノボノルディスクファーマ、住友製薬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、グラクソ・スミスクライン株式会社、日本イーライリリー株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、エーザイ株式会社、アッヴィ合同会社、ユーシービージャパン株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、ファイザー株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、第一三共株式会社、アストラゼネカ株式会社、旭化成ファーマ株式会社、アステラス製薬株式会社、中外製薬株式会社より講演料を受け取った。また、日本イーライリリー株式会社、アッヴィ合同会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、第一三共株式会社、旭化成ファーマ株式会社、エーザイ株式会社、中外製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、ファイザー株式会社、ユーシービージャパン株式会社から研究資金提供を受けた。中村昭伸講師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。また、田辺三菱製薬株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、興和株式会社、大正製薬株式会社よりから研究資金提供を受けた。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、野本博司教授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。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。

引用文献

Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, Jeppesen OK, Christiansen E, Hertz CL and Haluzík M (2019) PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 42, 1724-1732.

Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, Niskanen L, Rasmussen MF, Rissanen A and Rössner S (2012) Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. Int J Obes (Lond) 36, 843-854.

Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, Maarbjerg SJ, Pyke C, Ahnfelt-Rønne J, Madsen KG, Schéele SG, Alanentalo T and Kirk RK (2018) Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Sci Transl Med 10(467).

Bunck MC, Diamant M, Eliasson B, Cornér A, Shaginian RM, Heine RJ, Taskinen MR, Yki-Järvinen H and Smith U (2010) Effects of exenatide on measures of β-cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 33, 1734-1737.

Buse JB, Bode BW, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, Hertz CL, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Nauck MA, et al (2020) Cardiovascular risk reduction with liraglutide: an exploratory mediation analysis of the LEADER trial. BMJ Open Diabetes Res Care 8.

Firneisz G, Varga T, Lengyel G, Fehér J, Ghyczy D, Wichmann B, Selmeci L, Tulassay Z, Rácz K and Somogyi A (2010) Serum dipeptidyl peptidase-4 activity in insulin resistant patients with non-alcoholic fatty liver disease: a novel liver disease biomarker. PLoS One 5, e12226.

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

Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, et al (2019) Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 394, 121-130.

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, 580-591.

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

Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, et al (2019) Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 381, 841-851.

Kaku K, Yamada Y, Watada H, Abiko A, Nishida T, Zacho J and Kiyosue A (2018) Efficacy and safety of once-weekly semaglutide vs once-daily sitagliptin as add-on to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 10): a double-blind, randomised, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 20, 1202-1212.

Kirino Y, Sei M, Kawazoe K, Minakuchi K and Sato Y (2012) Interrelationship of dipeptidyl peptidase IV (DPP4) with the development of diabetes, dyslipidaemia and nephropathy: a streptozotocin-induced model using wild-type and DPP4-deficient rats. J Endocrinol 59, 949-953.

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.

Li A, Su X, Hu S and Wang Y (2023) Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 198, 110605.

Madsbad S (2016) Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabetes Obes Metab 18, 317-332.

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, et al (2016) Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 375, 311-322.

Marso SP, Holst AG and Vilsbøll T (2017) Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 376, 891-892.

Miyazawa I, Yokoyama H, Yagi N, Maegawa H, Uchigata Y, Iwamoto Y, Yamada H, Nishida Y, Oishi M and Araki E (2023) Risk factors for chronic kidney disease progression in Japanese

patients with type 2 diabetes: A nationwide observational cohort study. Diabetes Res Clin Pract 198, 110599.

Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, Sanyal AJ, Sejling AS and Harrison SA (2020) A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med 383, 1113-1124.

Nomiyama T, Akehi Y, Takenoshita H, Nagaishi R, Terawaki Y, Nagasako H, Kudo T, Kodera T, Yanase T and Nawata H (2012) Contributing factors related to efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 95, e27-28.

Overgaard RV, Navarria A, Hertz CL, Ingwersen SH and Jeppesen OK (2021a) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral semaglutide. Clin Pharmacokinet 60, 1335-1348.

Overgaard RV, Hertz CL, Ingwersen SH, Navarria A and Drucker DJ (2021b) Oral semaglutide provides superior glycaemic control compared to subcutaneous semaglutide in patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, crossover trial. Cell Rep Med 2, 100387.

Pieber TR, Bode B, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, Hertz CL, Jeppesen OK, Nilsson AG, Poulter N, Sheridan D, et al (2019) Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol 7, 528-539.

Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, Pedersen KB, Saugstrup T and Meier JJ (2019) Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet 394, 39-50.

Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, Lingvay I, Søndergaard AL, Treppendahl MB and Montanya E (2019) Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: The PIONEER 2 trial. Diabetes Care 42, 2272-2281.

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.

Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, Serusclat P, Violante R, Watada H and Davies M (2019) Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: The PIONEER 3 randomized clinical trial. JAMA 321, 1466-1480.

Rossi MC, Nicolucci A, Ozzello A, Gentile S, Aglialoro 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.

Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, Tushuizen ME, Teerlink T and Heine RJ (2006) Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Diabetes Metab Res Rev 22, 437-443.

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.

Takahashi Y, Nomoto H, Yokoyama H, Takano Y, Nagai S, Tsuzuki A, Cho KY, Miya A, Kameda H and Takeuchi J (2023) Efficacy and safety of oral semaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. Diabetes Obes Metab 25, 1503-1511.

Thomas MC (2017) The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes. Diabetes Metab 43 Suppl 1, 2S20-2S27.

Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH and Joles JA (2017) Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. J Am Soc Nephrol 28, 1023-1039.

Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR and Bekiari E (2020) Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med 173, 278-286.

Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K and Hara K (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.

Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, Deenadayalan S, Navarria A, Gislum M, Inagaki N, Masuda K, Matsuo Y and Okada Y (2020) Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol 8, 392-406.

Yagi N, Komiya I, Arai K, Tanaka M, Takeda K, Nakanishi N, Yamamoto H, Kato K and Ogawa Y (2022) Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A post-hoc analysis of the REWIND cardiovascular outcomes trial. J Diabetes Investig 13, 65-73.

Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, Hayward RA, Craven T, Coleman RL and Chalmers J (2017) Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol 5, 431-437.