



2 型糖尿病患者における 週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬 セマグルチドの有効性および安全性の検討

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健／斎藤三代子／国府田尚矢／道口佐多子／大淵健介／加藤 誠

Efficacy and Safety of Semaglutide, a Once-weekly Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist, in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Takeshi OSONOI / Miyoko SAITO / Naoya KODA / Satako DOUGUCHI /
Kensuke OFUCHI / Makoto KATOH

Naka Kinen Clinic

● 抄録

背景：週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬セマグルチドは 2020 年 6 月末に発売された新薬である。本研究では日本人 2 型糖尿病患者における日常診療下でのセマグルチドの有効性および安全性への影響を後方視的に検討した。

方法：2020 年 7 月～2021 年 1 月までに当院を受診し、2 型糖尿病患者でセマグルチドを処方された患者 101 例の安全性、およびそのうちの 3 カ月以上投与された患者 78 例の有効性を最長 6 カ月間の観察とともに、リラグルチドからの切り替えについても検討した。

結果：有効性対象患者において、セマグルチドは HbA1c を投与 3 カ月目より有意に低下させ、その作用は 6 カ月間持続したが、Body mass index (BMI) には有意な変化を示さなかった。リラグルチドからの切り替えにおいて、リラグルチドはいずれの患者も 5 カ月以上投与され、用量が安定している患者 44 例を 0.9 mg/日以下の低用量リラグルチド群 (23 例) と 1.2 mg/日以上の高用量リラグルチド群 (21 例) に層別してセマグルチドへの切り替え効果を検討した。その結果、低用量リラグルチド群ではセマグルチドへ切り替えても HbA1c および BMI の変動はなく、観察期間中ベースライン値をほぼ維持したが、高用量リラグルチド群では 6 カ月後に HbA1c の低下方向および 1 カ月後から BMI の有意な低下が観察された。また、GLP-1 受容体作動薬を前投与していない患者では、セマグルチド投与 3 カ月後から HbA1c の有意な低下がみられたが、BMI には有意な変化を示さなかった。安全性対象患者において、有害事象による 2 例の中止を含む、11 例の継続中止例が観察された。

結論：週 1 回投与のセマグルチドは HbA1c の有意な低下を示し、低用量リラグルチド治療患者からの切り替えでは現状を維持し、高用量リラグルチド治療患者からの切り替えでは BMI の有意な低下を示した。日常診療下においても、週 1 回投与のセマグルチドは忍容性および費用対効果の高い GLP-1 受容体作動薬である可能性が示唆された。

Key words： GLP-1 受容体作動薬、リラグルチド、セマグルチド、週 1 回、HbA1c、BMI、2 型糖尿病

緒 言

2型糖尿病患者の薬物療法は、欧米ではメトホルミンが第一選択薬となっているが、本邦では患者の病態、合併症の有無、薬剤の作用特性などを考慮して薬剤を選択する。2型糖尿病治療薬の1つである Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬は、グルコース依存性インスリン分泌を増強し、 β 細胞機能の維持、胃内容排出の遅延、食欲抑制、体重減少の促進、インスリン感受性の増加をもたらす¹⁾²⁾。日本では2010年6月にリラグルチドがGLP-1受容体作動薬としてはじめて上市され、現在、1日1～2回注入、週1回注入、1日1回経口の投与形態があり、5成分が処方可能となっている。

セマグルチド（オゼンピック[®]皮下注）は2020年6月末に本邦で発売された週1回皮下注射のGLP-1受容体作動薬である。セマグルチドは低血糖の発生頻度を高めることなくHbA1cを改善し、体重増加のリスクを抑制することが国内外の第3相試験によりすでに報告されている^{3)~7)}。セマグルチドはネイティブGLP-1と94%の相同性があり⁸⁾、リラグルチドと構造的に類似しているが⁹⁾、半減期が約1週間になるように変更されているため、セマグルチドは週1回の投与に適している⁸⁾⁹⁾。一方で、セマグルチドは強力な持続の長い薬効プロファイルから、サルカプロザートナトリウム (SNAC) と呼ばれる胃内の吸収促進剤を含有した製剤で、経口投与でも十分な効果を発揮できるようになり¹⁰⁾、1日1回経口投与のセマグルチド（リベルサス[®]錠）として、2021年2月5日より本邦で発売されている。

週1回投与のセマグルチドと他の週1回投与のGLP-1受容体作動薬との比較試験は、SUSTAIN3（対徐放性エキセナチド）³⁾ およびSUSTAIN7（対デュラグルチド）試験⁴⁾ で実施され、セマグルチドの血糖および体重の低下作用が強力であったと報告されている。さらにSUSTAIN10試験（30週間、第3相、非盲検、ランダム化比較試験）⁵⁾ において、週1回投与のセマグルチド1mgと1日1回投与のリラグルチド1.2mgを比較し、セマグルチドの方がHbA1cおよび体重の低下に優れていたとの報告がある。このように、ランダム化比較試験でのセマグルチドと他のGLP-1受容体作動薬とを比較した成績は、これからGLP-1受容体作動薬を投与する

際に、薬剤を選択するための情報として有用である。一方、日常診療下では従来のGLP-1受容体作動薬からセマグルチドへの切り替えも想定されるが、その成績はまだない。最近、日本人2型糖尿病患者において、リラグルチドおよびデュラグルチドからセマグルチドへの切り替えによる、有効性や治療満足度を比較する研究が計画されている¹¹⁾。

我々は日本人2型糖尿病患者において、リラグルチドからセマグルチドへの切り替えを実施し、また、GLP-1受容体作動薬を投与されていないケースも含めて、日常診療下でのセマグルチドの有効性および安全性を後方視的に検討した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

2020年7月～2021年1月までに当クリニックを受診した2型糖尿病患者でセマグルチドを処方された患者101例の安全性、およびそのうちの3カ月以上投与された患者78例の有効性を最長6カ月間の観察期間で解析した。

なお、本研究実施に先立って、研究実施計画書は那珂記念クリニック臨床研究審査委員会で科学的、倫理的に審査され、承認された。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」（世界医師会）および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省）を遵守して実施した。

2. 調査項目

性別、年齢、HbA1c、Body mass index (BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、総コレステロール、HDL-コレステロール、糖尿病治療薬剤、リラグルチドおよびセマグルチドの投与用量、セマグルチド中止例の頻度およびその理由、低血糖〔血糖自己測定 (SMBG) による血糖値70 mg/dL以下と規定〕。

3. 評価項目

有効性評価：セマグルチド投与後6カ月間の平均値の変化 (HbA1c, BMI)、層別解析 (HbA1c 別, BMI 別, 前治療の糖尿病治療薬別)。セマグルチド投与前および投与後3カ月の糖尿病治療薬の種類と処方数。セマグルチドの投与用量の割合および平均値の推移。

安全性評価：セマグルチド中止例の頻度およびその理由、セマグルチド投与前後の低血糖の発生率、低

表1 患者背景

項目	全患者	低用量 リラグルチド から切替	高用量 リラグルチド から切替	GLP-1RA 前投与無し
例数 (男/女)	78 (48/30)	23 (15/8)	21 (13/8)	34 (20/14)
年齢, 歳	54.8 ± 13.9	53.0 ± 15.4	56.9 ± 12.0	54.7 ± 14.2
HbA1c, %	8.0 ± 1.9	6.6 ± 1.2	8.6 ± 1.4**	8.5 ± 2.1**
BMI, kg/m ²	28.1 ± 5.5	26.7 ± 4.9	27.6 ± 4.1	29.3 ± 6.4
収縮期血圧, mmHg	134.6 ± 16.5	133.7 ± 15.2	134.2 ± 14.6	135.4 ± 18.7
拡張期血圧, mmHg	84.2 ± 10.0	83.6 ± 8.6	83.1 ± 9.6	85.3 ± 11.2
心拍数, beats/min	90.1 ± 13.6	90.1 ± 12.0	88.9 ± 10.3	90.9 ± 16.4
総コレステロール, mg/dL	184.6 ± 33.9	176.3 ± 39.7	177.8 ± 28.0	194.7 ± 31.1*
HDL-コレステロール, mg/dL	52.4 ± 14.0	51.6 ± 10.0	50.2 ± 11.0	54.2 ± 17.7

数値は平均値 ± SD, *P < 0.05, **P < 0.01 vs 低用量リラグルチド (one-way ANOVA 後 Tukey の多重比較検定)

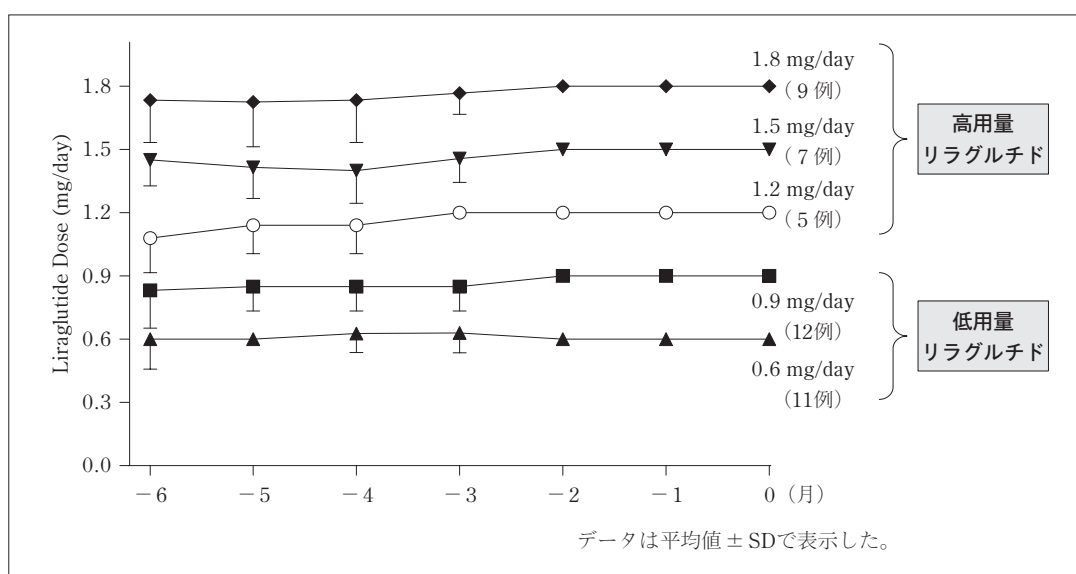


図1 リラグルチド前治療時の用量の推移

血糖発生症例の発生回数。なお、セマグルチド投与前後6カ月間で1回以上低血糖を示した患者を低血糖発生症例として発生率(全症例中の発症例の割合)を、また低血糖発生症例の6カ月間の発生回数をそれぞれ算出して評価した。

また、セマグルチド投与前6カ月間のリラグルチド投与用量の推移を検討した。

4. 統計解析

数値は平均値 ± 標準偏差 (SD) で示し、投与前後での比較は paired Student's t-test を、層別解析における3群間の比較は one-way ANOVA 後 Tukey による多重比較検定を用い、有意水準 0.05 未満を統計学的有意とした。

結 果

1. 患者背景

有効性対象患者78例のセマグルチド投与直前の患者背景の内訳を表1に示した。0.9 mg/日以下のリラグルチドからセマグルチドへの切り替えをした患者23例を低用量リラグルチド群、1.2 mg/日以上のリラグルチドからセマグルチドへの切り替えをした患者21例を高用量リラグルチド群、GLP-1受容体作動薬を前投与していない患者34例をGLP-1RA前投与無し群として3群間の背景を比較検討した。年齢、収縮期および拡張期血圧、心拍数の背景は3群間で有意な差は示さなかったが、HbA1cは低用量リラグルチド群に比較し、高用量リラグル

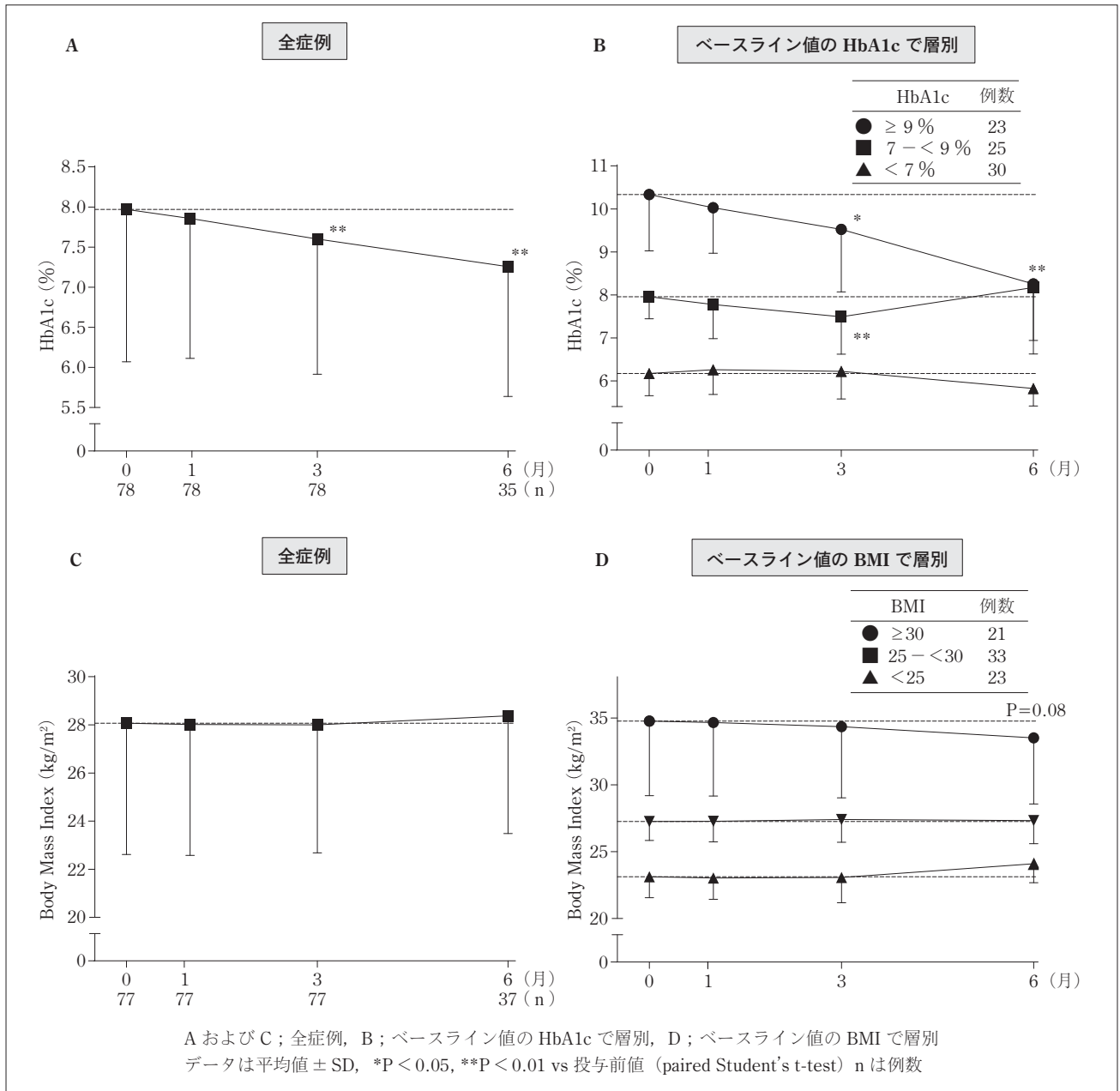


図2 セマグルチド投与後6カ月間のHbA1c (A, B) およびBMI (C, D) の推移

チド群およびGLP-1RA前投与無し群で有意に高く、BMIも有意差はなかったが同様の方向性を示した。また、総コレステロールは低用量リラグチド群に比較し、GLP-1RA前投与無し群で有意に高く、HDLコレステロールも有意差はなかったが同様の方向性を示した(表1)。

セマグルチド処方前の患者1人当たりの平均処方数は1.9 ± 1.3剤であり、セマグルチド投与3カ月後では2.0 ± 0.8剤とほとんど変化しなかったが、特に2剤以下の割合が64.1%から71.8%と増加し、3剤以上の割合が35.9%から28.2%と減少した。

セマグルチド治療開始前および3カ月後の糖尿病治療薬の処方率において、メトホルミン(57.7%から52.5%)、α-グルコシダーゼ阻害薬(48.7%から33.3%)、インスリン製剤(16.7%から9.0%)、SGLT2阻害薬(11.5%から0%)およびDPP-4阻害薬(2.6%から0%)の処方率が減少し、グリニド薬(1.3%から1.3%)の割合は変化しなかった。また、セマグルチド処方前にGLP-1受容体作動薬のリラグチドが56.4%処方されていた。セマグルチド処方前6カ月間のリラグチドの投与用量の推移を図1に示した。リラグチドを前投与され

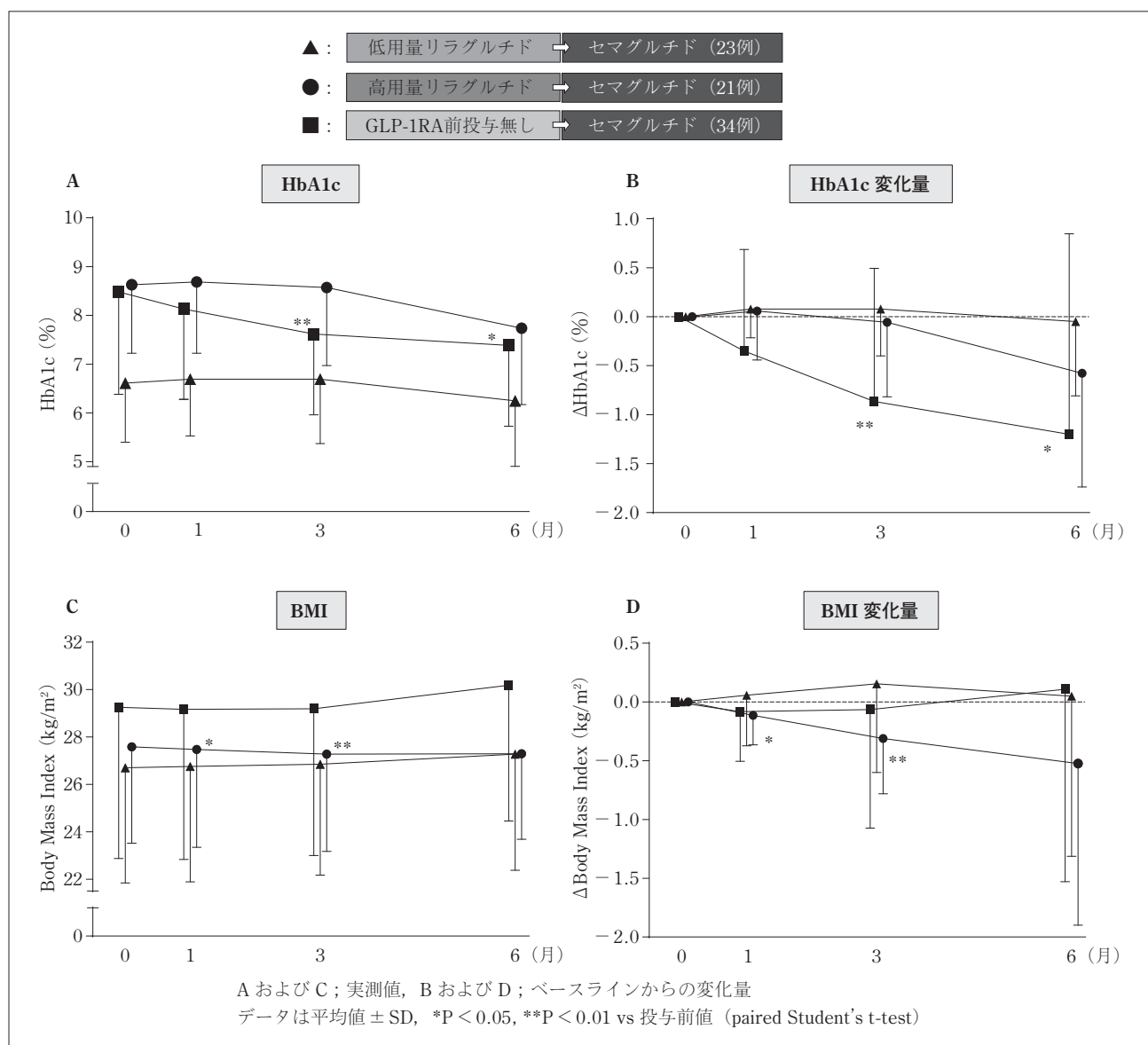


図3 リラグルチドからセマグルチドへ切り替えた患者 (低用量リラグルチド群と高用量リラグルチド群), および GLP-1 受容体作動薬を前投与していない患者 (GLP-1RA 前投与無し群) のセマグルチド投与後 6 カ月間の HbA1c (A, B) および BMI (C, D) の推移

た患者はいずれも 5 カ月以上投与され, セマグルチド処方前には用量が安定していた。

2. 有効性評価: セマグルチド投与後 6 カ月間の HbA1c および BMI の変化

セマグルチド投与患者の 6 カ月間の HbA1c および BMI の推移を図 2 に示した。HbA1c は投与後 3 カ月からベースライン値と比較して有意な低下を示し, その作用は 6 カ月後により低値を示した (図 2A)。ベースライン値の HbA1c で層別した結果, HbA1c 7%未満ではほとんど変化しなかったが, 7%以上 9%未満では投与 3 カ月後に, 9%以上では 3 および 6 カ月後にベースライン値と比較して有意

な低下が認められた (図 2B)。BMI は投与後 6 カ月間までベースライン値からほとんど変化しなかったが (図 2C), ベースライン値の BMI で層別した結果, BMI 30 kg/m² 以上では投与 6 カ月後に減少傾向 (P = 0.08) がみられたが, BMI 30 kg/m² 未満ではほとんど変化がみられなかった (図 2D)。なお, セマグルチドは観察期間において, 収縮期および拡張期血圧, 心拍数, 総コレステロール, および HDL-コレステロールに対してベースライン値からの変動がほとんどみられなかった。

次にリラグルチドからセマグルチドへ切り替えた患者 (低用量リラグルチド群と高用量リラグルチド

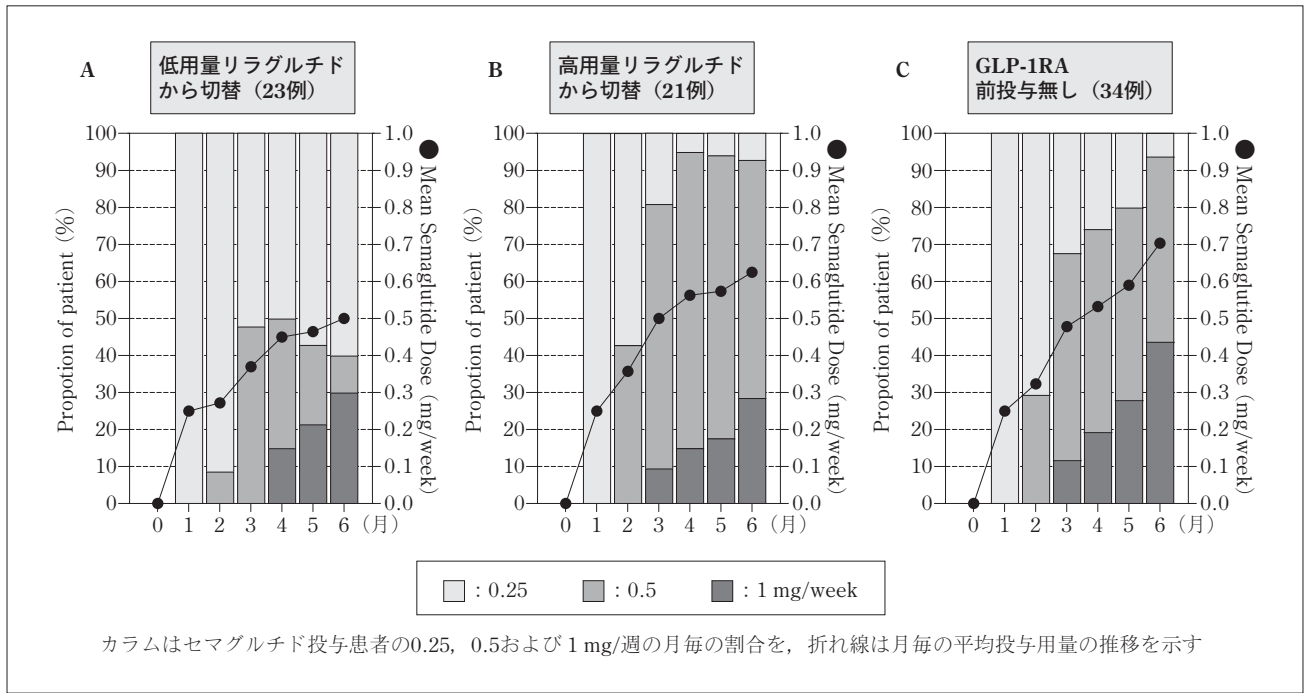


図4 セマグルチドの投与用量の割合および平均値の推移

群), および GLP-1 受容体作動薬を前投与していない患者 (GLP-1RA 前投与無し群) の HbA1c および BMI の推移を図 3 に示した。低用量リラグルチド群ではセマグルチドへ切り替えても HbA1c および BMI のどちらもベースライン値をほぼ維持した推移を示したが, 高用量リラグルチド群ではセマグルチドへ切り替え 6 カ月後に HbA1c を低下方向に, 1 カ月後から BMI を有意に低下させた。また, GLP-1RA 前投与無し群では, セマグルチド投与 3 カ月後から HbA1c を有意に低下させたが, BMI の有意な変化はみられなかった。

低用量リラグルチド群, 高用量リラグルチド群および GLP-1RA 前投与無し群において, セマグルチドの投与用量の割合および平均値の推移を検討し, 図 4 に示した。いずれも開始用量は 0.25 mg/週であったが, 低用量リラグルチド群では投与 6 カ月後でも約 5 割は 0.25 mg/週で保持されていた (図 4A)。一方, 高用量リラグルチド群および GLP-1RA 前投与無し群では, 経時的にセマグルチドの用量増加の割合が高くなり, 6 カ月後にはどちらも 9 割以上で 0.5 mg/週以上の用量となった (図 4B および図 4C)。

3. 安全性評価

1) セマグルチド投与中止例の理由

セマグルチド投与患者 101 例において, セマグルチド投与後中止となった患者は 11 例 (10.9%) であった。その内訳は, 嘔吐, 食欲減退の有害事象が各 1 例 (それぞれ手術予定患者および低 BMI 患者), 投与時の手技的問題が 4 例, 新医薬品の 14 日間処方制限により 2 週間毎の通院が困難となった患者が 4 例, 転院が 1 例であった。

2) セマグルチド投与前後 6 カ月間での低血糖発生の変化

セマグルチド投与前後 6 カ月間で低血糖が発生した症例の割合を低血糖発生率として検討した結果, 低血糖発生率は投与前 5.0% (5/101 例) から投与後 1.0% (1/101 例) と減少した。また, 低血糖が発生した症例の 6 カ月間の低血糖発生回数を検討した結果, セマグルチド投与前後の低血糖発生数は 1.2 ± 0.4 回 (5 例) から 1.0 回 (1 例) とほとんど変化しなかった。

考 察

本研究は, 2 型糖尿病患者において, リラグルチドからセマグルチドへの切り替えによる HbA1c および BMI に対する作用を評価した初めての論文で

ある。低用量リラグルチドからセマグルチドへの切り替えは、セマグルチドの初期用量(0.25 mg/週)を中心として、ベースライン時にすでに管理されたHbA1cおよびBMIを維持した。一方、高用量リラグルチドからセマグルチドへの切り替えは、管理不十分のHbA1cを低下方向に、またBMIを投与1カ月後から有意に低下させた。また、GLP-1受容体作動薬の前治療のない患者へのセマグルチドの投与は管理不十分のHbA1cを有意に低下させたが、BMIには有意な作用はなかった。これらの結果から、セマグルチドはリラグルチドよりもGLP-1受容体作動薬療法での費用対効果が優位である可能性を有し、また2型糖尿病治療薬としての有益な治療オプションとなり得るプロファイルが示された。

セマグルチドはHbA1cを有意に低下させ、その効果は特にベースライン時のHbA1c 9%以上の患者で顕著であった。ベースライン時のHbA1c 7%未満では、セマグルチドはHbA1cに影響を及ぼさなかったが、HbA1cレベルにより必要インスリン量や併用糖尿病治療薬を適切に調整しているためと考えられた。また、このことは低血糖発症患者数の減少にも寄与していると示唆された。

セマグルチドは対象患者全体ではBMIにほとんど影響を及ぼさなかった。一般に糖尿病患者では冬季に体重が増加し、夏季に体重が減少する年間変動サイクル(季節変動)が知られている¹²⁾。本研究のセマグルチドは、7月から投与が開始され、翌年の1月まで観察したため、すべての対象患者は季節変動による体重増加の影響を強く受けたと考えられた。したがって、このことはセマグルチドの体重減少効果をマスクした可能性が考えられた。加えて、日本人2型糖尿病患者を対象とした第3相試験では、セマグルチド0.5または1 mg/週投与による体重減少のピークは約1年後であった⁷⁾。したがって、本研究ではセマグルチド0.5または1 mg/週の投与期間が短かったために、明確な効果が発揮できなかった可能性も考えられた。

本研究ではリラグルチド前治療の患者において、セマグルチドへの切り替え効果を検討した。本邦では2019年までリラグルチドの1日最大用量は0.9 mgであったが、現在では1.8 mgまで増量が可能である。日本人は欧米人と比較してインスリン分泌能の低いことが特徴であり¹³⁾、このような患者では

リラグルチド0.9 mgでも欧米人の1.8 mgに匹敵する有効性を発揮する¹⁴⁾¹⁵⁾。今回、前治療のリラグルチド0.9 mg以下(低用量リラグルチド)とそれ以上(高用量リラグルチド)とで層別すると、ベースラインのHbA1cは低用量リラグルチドの方が高用量リラグルチドよりも有意に低値を示し、BMIも同様の方向であった。したがって、高用量リラグルチドの患者ではリラグルチド反応性が低い可能性が示唆された。さらに、高用量リラグルチドからセマグルチドへの切り替えにより、BMIは1カ月後から有意に低下した。このことは、リラグルチド低反応性であっても、セマグルチドが反応できることを示唆している。リラグルチドとセマグルチドはどちらもヒトGLP-1由来であり、セマグルチドはリラグルチドと比較して主に長時間作用する化合物として設計されたが⁹⁾、その薬効持続性を超えた利点(血糖および体重の低下)を提供することが報告されている¹⁶⁾。一方、セマグルチドはリラグルチドと比較して脳への取り込みが良好であることが示されているが¹⁷⁾、このことは減量効果の違いを説明するには不十分と指摘されている¹⁶⁾。リラグルチド低反応性患者に対して、セマグルチドが有効性を発揮する機序は今後の興味深い課題である。

我々はリラグルチドの長期投与による腎機能低下の改善をすでに報告しているが¹⁵⁾、本研究において、セマグルチドがリラグルチドよりも心血管および腎への保護に対して有益かどうかは明らかにできなかった。HbA1cと体重の減少から生じる臨床上の利点の多くは、長期的な観察期間が必要である。最近のメタ解析の報告では、GLP-1受容体作動薬の中で、ヒトGLP-1アナログは心血管および腎臓のイベント発生を有意に減少させたが、エキセンディン-4アナログは減少させなかった¹⁸⁾。このように、GLP-1受容体作動薬のサブクラス間での心腎保護効果の違いは明らかになりつつあるが、同じサブクラスでの薬剤間の心腎転帰に効果の差異があるかは長期的に追跡するさらなる研究が必要である。

本研究において、セマグルチド投与により、インスリン治療患者の減少やインスリン用量の低下が観察され、また低用量リラグルチドからセマグルチドへの切り替えは糖尿病管理を維持し、皮下注射の回数減少だけでなく、薬剤費の自己負担額の軽減もあり、少なくとも本観察期間内では糖尿病治療の費用

対効果がリラグルチドよりも優れていると示唆された。長期間での臨床的および経済的価値を評価するには、医療経済学モデリングが推奨され、実際に SUSTAIN10 試験で長期的な費用対効果を評価した結果では、週1回のセマグルチド 1 mg は、1日1回のリラグルチド 1.2 mg よりもより効果的で低費用の治療オプションであると報告されている¹⁹⁾。

胃腸有害事象（悪心や嘔吐など）は、GLP-1 受容体作動薬のクラス効果として知られ、治療の早期中止につながる最も頻繁に報告される有害事象である²⁰⁾。また、それに次ぐ頻度の高い有害事象として食欲減退がある。本研究では嘔吐と食欲減退のため2例がセマグルチド中止となったが、既知報告よりもその発生頻度は低く、セマグルチドの忍容性は高かった。

ま と め

週1回投与のセマグルチドは HbA1c の有意な低下を示し、高用量リラグルチド治療患者からの切り替えにより BMI の有意な低下を示した。今回、セマグルチド発売から7カ月という短期間での成績であり、例数も十分とは言えないが、本研究で示した成績は週1回投与のセマグルチドで治療をする際の参考となる情報が提供できたと思われる。週1回投与のセマグルチドは2型糖尿病患者の管理において、費用対効果の高い治療オプションであり、今後、患者の生活の質（QOL）の向上にもつながっていくと考えられる。

利 益 相 反

開示すべき利益相反関係にある企業として、ノボノルディスクファーマより講演料および研究費提供を受けた。

謝 辞

本研究をまとめるにあたり、データ抽出に多大なる貢献をされた稲葉信照氏、伊藤正樹氏および川又賢司氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Drucker DJ, Nauck MA: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; **368**: 1696-1705.
- 2) DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, et al: Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and

caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 2008; **24**: 2943-2952.

- 3) Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al: 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* 2018; **41**: 258-266.
- 4) Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al: SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; **6**: 275-286.
- 5) Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al: Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab* 2020; **46**: 100-109.
- 6) Seino Y, Terauchi Y, Osonoi T, et al: Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; **20**: 378-388.
- 7) Kaku K, Yamada Y, Watada H, et al: 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*. 2018; **20**: 1202-1212.
- 8) Kapitzka C, Nosek L, Jensen L, et al: Semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, does not reduce the bioavailability of the combined oral contraceptive, ethinylestradiol/levonorgestrel. *J Clin Pharmacol*. 2015; **55**: 497-504.
- 9) Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al: Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem*. 2015; **58**: 7370-7380.
- 10) Bucheit JD, Pamulapati LG, Carter N, et al: Oral Semaglutide: A Review of the First Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist. *Diabetes Technol Ther*. 2020; **22**: 10-18.
- 11) Nomoto H, Oba-Yamamoto C, Takahashi Y, et al: Effects of Switching from Liraglutide or Dulaglutide to Subcutaneous Semaglutide on Glucose Metabolism and Treatment Satisfaction in Patients with Type 2 Diabetes: Protocol for a Multicenter, Prospective, Randomized, Open-Label, Blinded-Endpoint, Parallel-Group Comparison Study (The SWITCH-SEMA 1 Study). *Diabetes Ther*. 2021 Jan 24. doi: 10.1007/s13300-020-00986-9.
- 12) 遅野井健, 斎藤三代子, 川又 幸, 他: 当院における2008年から2018年までの糖尿病患者プロファイルおよび糖尿病性腎臓病の有病率の経年変化に関する検討. *診療と新薬* 2019; **56**: 809-820.

- 13) Kaku K. Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *JMAJ* 2010; **53**: 41-46.
 - 14) Seino Y, Rassmussen MF, Nishida T, et al.: Efficacy and safety of the once-daily human GLP-1 analogue, liraglutide, vs glibenclamide monotherapy in Japanese patients with Type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2010; **26**: 1013-1022.
 - 15) Osonoi T, Saito M, Osonoi Y, et al: Liraglutide Improves Estimated Glomerular Filtration Rate Slopes in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: A 7-Year Retrospective Analysis. *Diabetes Technol Ther* 2020; **22**: 828-834.
 - 16) Knudsen LB, Lau J: The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; **10**: 155. doi: 10.3389/fendo.2019.00155.
 - 17) Jensen C, Secher A, Hecksher-Sorensen J, et al: Quantification of semaglutide distribution and action in mouse brain regions associated with reward and food intake. 77th Scientific Sessions of American Diabetes Association. San Diego, CA.
 - 18) Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A, et al: Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021; **20**: 14. doi: 10.1186/s12933-020-01197-z.
 - 19) Johansen P, Chubb B, Hunt B, et al: Evaluating the Long-Term Cost-Effectiveness of Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Daily Liraglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes in the UK. *Adv Ther* 2020; **37**: 2427-2441.
 - 20) Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 2018; **27**: 740-756.
-