



2 型糖尿病患者における経口セマグルチドの薬効プロファイルの検討

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健／調 進一郎／斎藤三代子／細谷 満／道口佐多子／
大淵健介／加藤 誠

Beneficial Effects of Oral Semaglutide on Glycemic and Body Weight Control in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Takeshi OSONOI/Shinichiro SHIRABE/Miyoko SAITO/Mitsuru HOSOYA/
Satako DOUGUCHI/Kensuke OFUCHI/Makoto KATO

Naka Kinen Clinic

● 抄録

背景: 経口セマグルチドは 2021 年 2 月に発売された経口投与可能な GLP-1 受容体作動薬である。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経口セマグルチドの血糖および体重への影響を後方視的に評価した。

方法: 2021 年 9 月～2022 年 11 月に当院で経口セマグルチド（開始用量：3 mg/日）を 3 カ月以上投与した患者 93 例を対象とし、HbA1c および Body mass index (BMI) および経口セマグルチドの用量を検討した。

結果: 経口セマグルチドは、HbA1c および BMI を投与後 1 カ月から 9 カ月まで、いずれもベースライン値と比較して有意な低下作用を示し、平均 HbA1c は 7.8% から投与 5 カ月後に 7.0% に低下し、平均 BMI は 27.8 kg/m² から投与 5 カ月後に 26.6 kg/m² に低下し、どちらもほぼプラトーに達した。HbA1c 7% 未満達成率は経口セマグルチド投与 1 カ月後から徐々に増加し、5 カ月後に約 60% とプラトーに達した。DPP-4 阻害薬からの切り替え 16 例において、経口セマグルチドは投与 4 カ月後まで HbA1c を低下させなかったが、それ以降は低下推移を示し、BMI は投与 2 カ月以降で有意な低下が認められた。SGLT2 阻害薬からの切り替え 15 例において、経口セマグルチドは投与 3 カ月後まで HbA1c を低下させなかったが、それ以降は低下推移を示し、BMI は投与 1 カ月後から持続的な低下推移が観察された。DPP-4 阻害薬または SGLT2 阻害薬からの切り替えでは、投与 1 カ月後から 3 カ月後のセマグルチドの漸次増量の割合が高く、3 カ月後の平均用量はそれぞれ 7.1 mg/日および 6.9 mg/日であった。

結論: 経口セマグルチドは HbA1c および BMI の強力な低下効果を示し、DPP-4 阻害薬または SGLT2 阻害薬からの切り替えでも HbA1c および BMI の低下推移が観察された。経口セマグルチドは血糖および体重管理に優れた血糖降下薬であり、新たな治療オプションとして期待される利便性の高い GLP-1 受容体作動薬と示唆された。

Key words: GLP-1 受容体作動薬, 経口セマグルチド, HbA1c, BMI, 2 型糖尿病

緒 言

糖尿病治療薬の進歩はめざましく、近年、続々と新規薬剤が上市されている。国内では、現在、DPP-4阻害薬が処方割合の最も高い経口血糖降下薬である¹⁾。DPP-4阻害薬はインクレチンであるグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) およびグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) の分解酵素 DPP-4 を阻害することによりインクレチン作用を増強させ、膵臓からのインスリン分泌などを調整して血糖降下作用を示すが体重にはほとんど影響を示さない²⁾。一方、インクレチン関連薬の1つである GLP-1 受容体作動薬は、血糖値改善効果のみならず、体重減少効果もあり、また大規模臨床試験において、心血管保護作用や腎保護作用など多面的作用も確認され^{3,4)}、海外の主要な糖尿病治療ガイドラインにおいてその使用が推奨されている⁵⁾。

GLP-1 受容体作動薬は、現時点ではペプチド構造を有した高分子量の薬剤のみが上市しており、これらは消化管での透過性が低く、胃で分解されるため、注射剤として用いられている。しかしながら、最近、革新的な技術により GLP-1 受容体作動薬の1つであるセマグルチドは吸収促進剤サルカプロザートナトリウム (SNAC) を1錠に含有した製剤を開発し、1日1回経口投与が可能となった。この経口投与可能なセマグルチド (経口セマグルチド; リベルサス[®]錠) は、2021年2月5日より国内で発売されている。一般に経口糖尿病治療薬では、前治療薬で血糖管理不十分な際に併用や切り替えが比較的容易に行えること、また糖尿病治療薬のアドヒアランスは注射薬よりも経口薬の方が良好であること⁶⁾ から、経口セマグルチドは、GLP-1 受容体作動薬のベネフィットをより利便性の高い経口糖尿病治療薬として使用することができる。ただし、経口セマグルチドの投与方法は、空腹時に 120 mL 以下の水で服用し、服用後 30 分は飲食を避けるという制限があり、これを遵守しないと薬剤血中濃度が低下すると報告されている⁷⁾。さらに、治験 (PIONEER 1, 2, 3, 5, 8, 9 試験) で実施した経口セマグルチドの血中濃度は皮下注セマグルチドに比較し、個人差が非常に大きいことも報告されている⁸⁾。これらのことから、経口セマグルチドの日常診療下での

成績が治験と同程度の効果となることは難しいと推測される。しかしながら、経口セマグルチドの日常診療下での有効性や日本人 2 型糖尿病患者に関する報告は非常に少ない。

そこで、本研究では日本人 2 型糖尿病患者において、日常診療下で経口セマグルチドによる HbA1c および BMI に対する作用、ならびにその投与用量の推移を評価した。加えて、経口セマグルチドの前治療別に層別解析し、経口糖尿病治療薬への切り替えまたは追加での使用についても解析した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

2021年9月～2022年8月に当クリニックを受診した 2 型糖尿病患者で経口セマグルチド (リベルサス[®]錠) を 1 日 1 回、3 カ月以上投与した患者 93 例を薬効プロファイルの対象とした。調査期間は 2021 年 3 月～2022 年 11 月とし、日常診療下での診療記録を最長 9 カ月間において後方視的に解析した。また、同調査期間に経口セマグルチドの投与 3 カ月未満で中止した患者 8 例および薬効プロファイルの 93 例の低血糖発生を安全性プロファイルの対象とした。

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の科学的、倫理的に審査され、承認された。患者の同意取得は、那珂記念クリニックでの掲示およびウェブサイトでオプトアウトを実施して得られ、拒否した患者はいなかった。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」(世界医師会) および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省) を遵守して実施した。

2. 調査項目

性別、年齢、HbA1c、Body mass index (BMI)、体重、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、脈拍数、推算糸球体濾過量 (eGFR)、糖尿病治療薬、経口セマグルチドの投与用量および処方中止理由、低血糖 (自覚および無自覚低血糖)。

3. 評価項目

セマグルチド投与後 9 カ月間の HbA1c の実測値および 7% 未満達成率 (ベースライン HbA1c 7.0% 以上の症例)、BMI、体重、SBP、DBP および脈拍数の推移、HbA1c および BMI のベースラインから

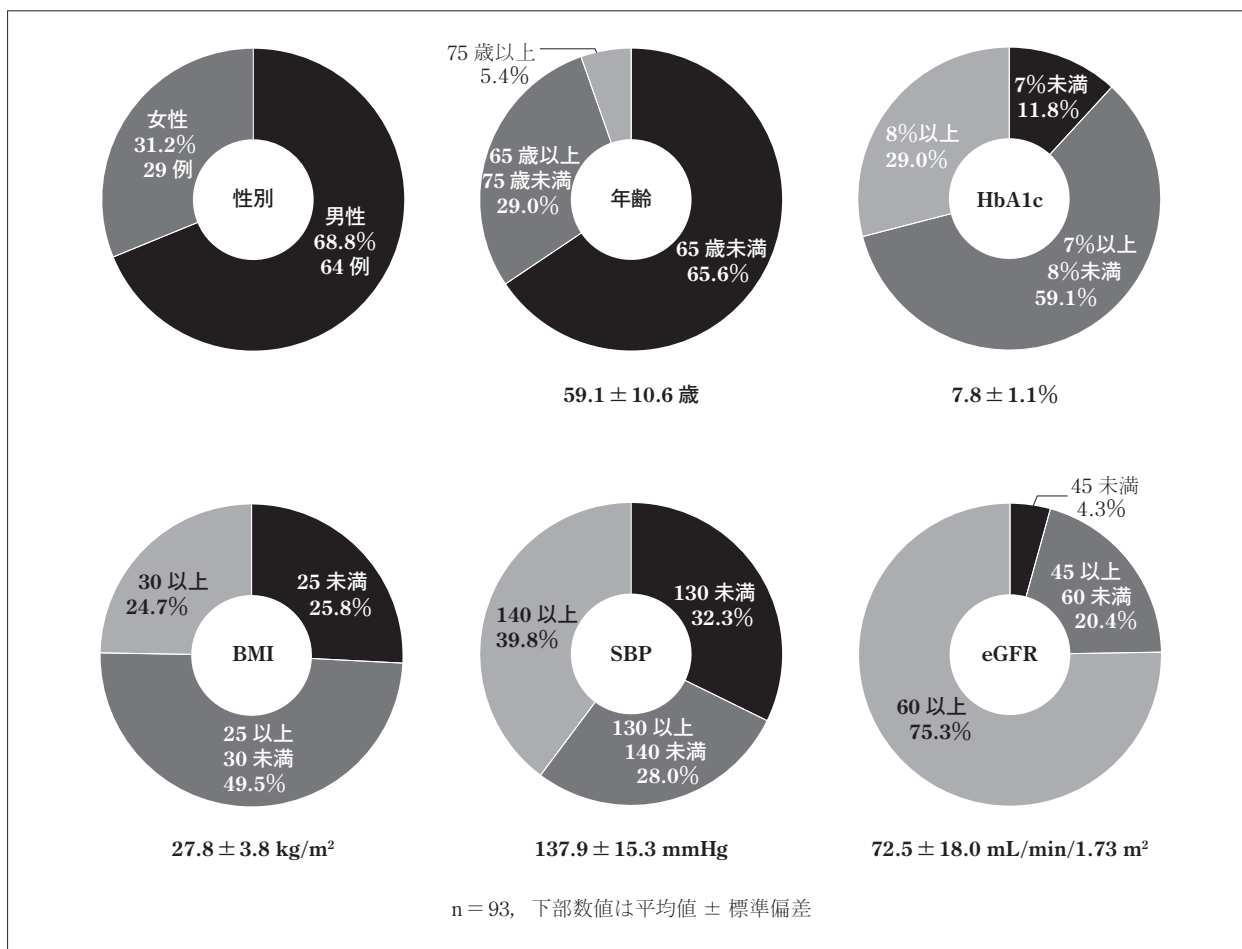


図1 経口セマグルチド投与前の患者背景

3カ月後の個別症例の変化，ベースライン値と3カ月後の変化量との相関性（HbA1c, BMI），HbA1c, BMI および経口セマグルチドの投与用量の割合の推移の層別解析（前治療の糖尿病治療薬別；DPP-4阻害薬またはSGLT2阻害薬からの切り替え，メトホルミン/ α -グルコシダーゼ阻害薬の単剤または併用への追加）を実施した。経口セマグルチド投与前の糖尿病治療薬の種類と処方数を調査した。また，経口セマグルチド投与前後6カ月間の低血糖の発生率を調査した。

4. 統計解析

数値は平均値 ± 標準偏差（SD）で示した。経時的評価は投与0カ月に対する投与後1～9カ月または投与前6カ月～投与後9カ月までの変化を反復測定分散分析後 Bonferroni 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。また，相関性の解析として，2因子間の関係の強度と方向をピアソンの相関係数 r を算出して評価し

た。なお，解析は統計解析ソフト GraphPad Prism 8.4.3 を用いて実施した。

結 果

1. 患者背景

対象患者93例の経口セマグルチド投与前の患者背景を図1に示した。対象患者全体において，男性が68.8%とやや多く，平均年齢は59.1 ± 10.6歳とやや若く，HbA1cは7.8 ± 1.1%とやや高く，BMIは27.8 ± 3.8 kg/m²であり，74.2%が肥満（BMI > 25 kg/m²）であった。なお，eGFRは72.5 ± 18.0 mL/min/1.73 m²と腎機能が正常な患者が多かった。

経口セマグルチド治療開始前の患者一人当たりの平均処方数は2.2 ± 0.8剤であった。経口セマグルチド治療開始前の糖尿病治療薬（処方率）において，メトホルミン（91.4%）， α -グルコシダーゼ阻害薬（81.7%），SGLT2阻害薬（24.7%），DPP-4

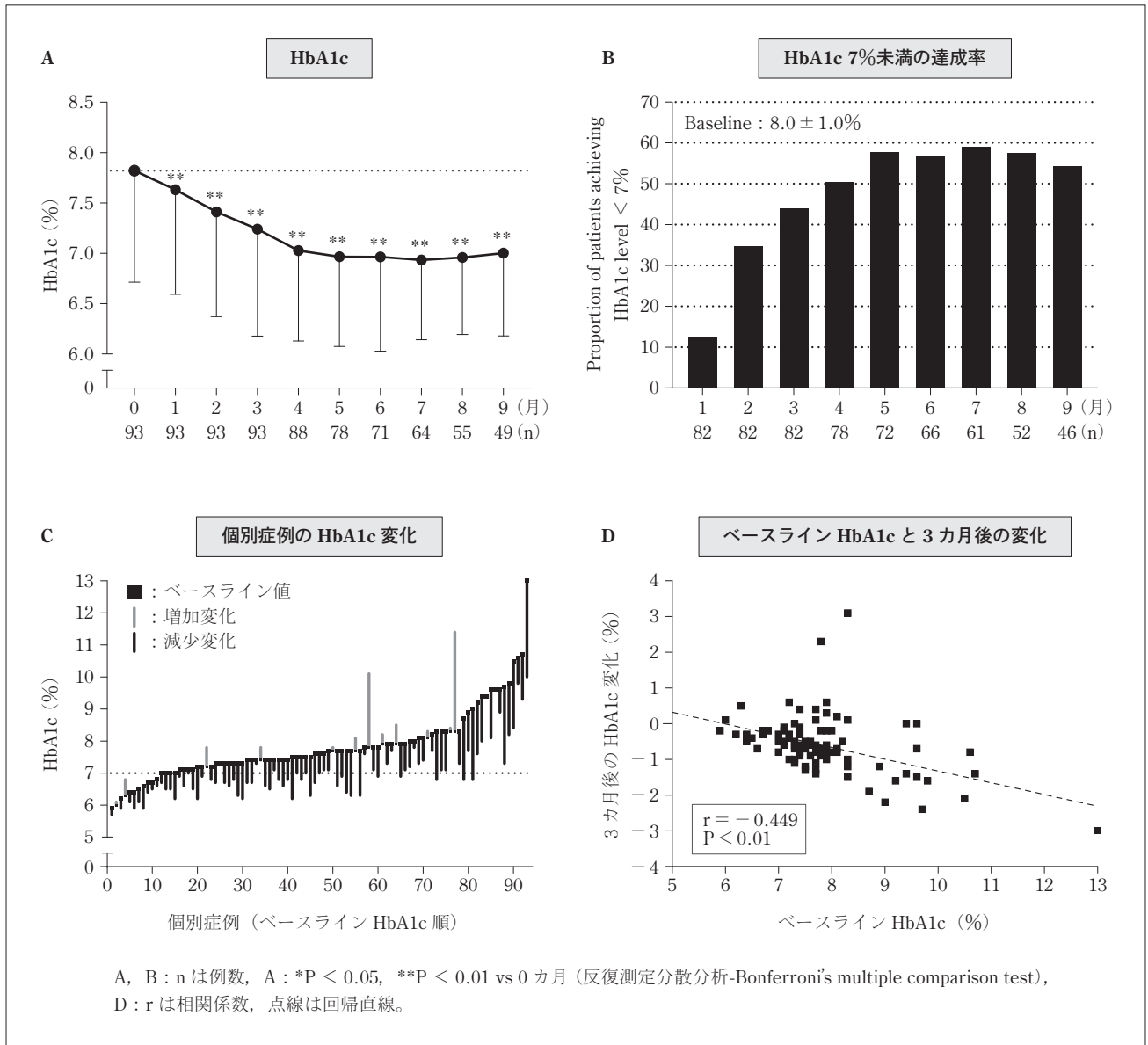


図2 経口セマグルチド投与後9カ月間のHbA1cの実測値 (A) および7%未満達成率の推移 (B), ならびにHbA1cのベースラインから3カ月後の変化 (C) および相関性 (D)

阻害薬 (17.2%), グリニド薬 (5.4%), GLP-1 受容体作動薬 (3.2%) およびインスリン製剤 (1.1%) の順で処方されていた。なお, 糖尿病治療薬未使用の患者が3例 (3.2%) 含まれていた。

2. 経口セマグルチド投与後9カ月間のHbA1cの実測値および7%未満達成率の推移, ならびにHbA1cのベースラインから3カ月後の変化および相関性

経口セマグルチド投与後9カ月間のHbA1cの実測値および7%未満達成率の推移を図2Aおよび2Bに示した。経口セマグルチドは, HbA1cを投与後1~9カ月までベースライン値と比較して有意な低下

作用を示し, HbA1cはベースライン値の $7.8 \pm 1.1\%$ から投与5カ月後に $7.0 \pm 0.9\%$ に低下 (変化量; $-0.9 \pm 1.0\%$) し, ほぼプラトーに達した (図2A)。HbA1c 7%未満達成率は, ベースラインのHbA1c値が7.0%以上の82例 (HbA1c; $8.0 \pm 1.0\%$) を対象とし, 経口セマグルチド投与後にHbA1c 7%未満を達成した割合を算出した。経口セマグルチドは投与後1月から7%未満達成率が徐々に増加し, 5カ月後に58.0%とほぼプラトーに達した (図2B)。

経口セマグルチド投与後3カ月のHbA1c変化量において, 2型糖尿病患者93例を個別に, ベース

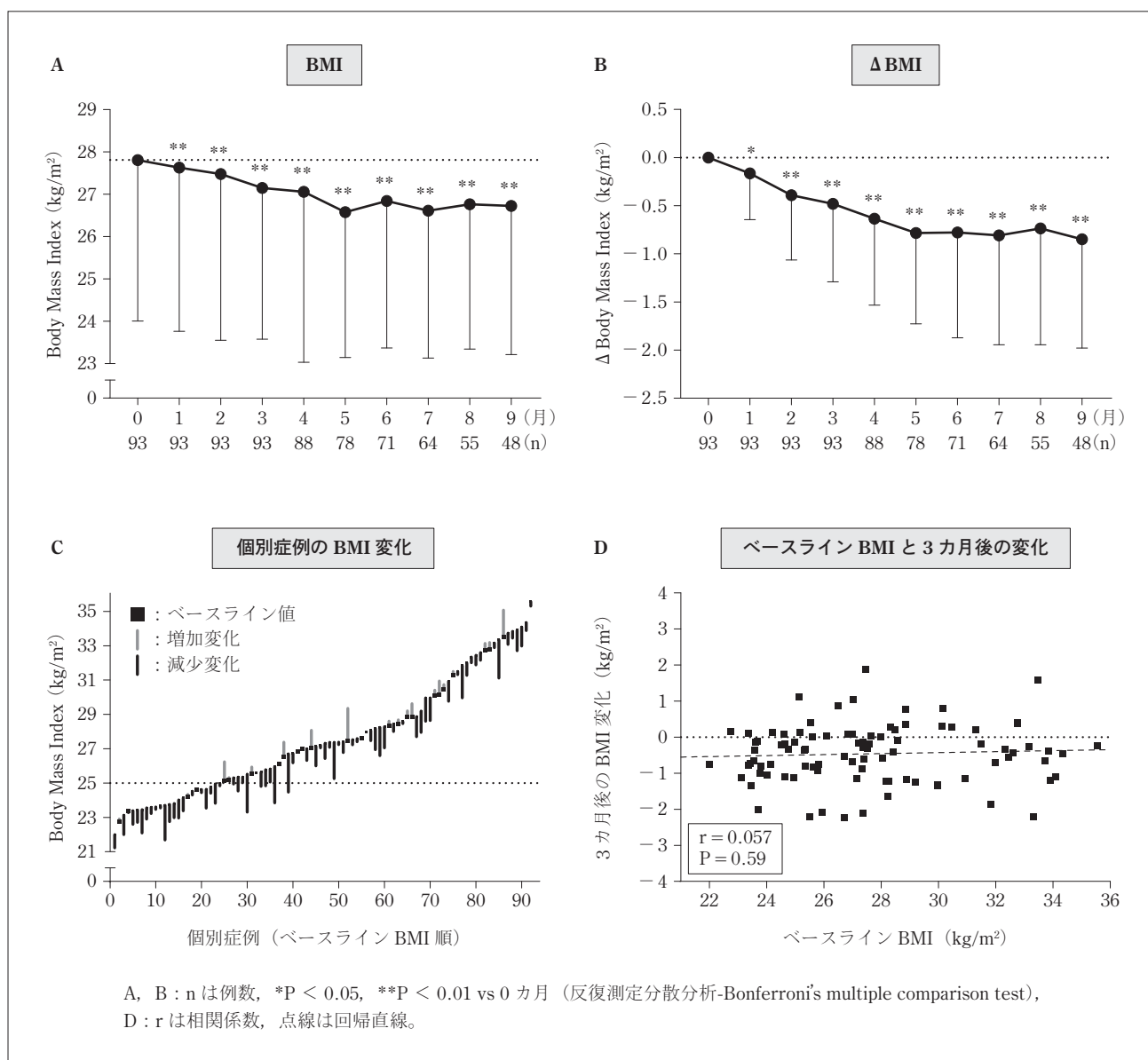


図3 経口セマグルチド投与後9カ月間のBMIの実測値(A)および変化量の推移(B),ならびにBMIのベースラインから3カ月後の変化(C)および相関性(D)

ラインのHbA1c順に図2Cに示した。経口セマグルチド投与後3カ月にHbA1cが減少した症例は78例(83.9%),増加した症例は12例(12.9%),不変は3例(3.2%)であった。ベースラインのHbA1cと経口セマグルチド投与後3カ月のHbA1cの変化量の相関性を検討し,図2Dに示した。経口セマグルチドは,ベースラインHbA1c値が高いほど投与後3カ月のHbA1cが低下する有意な負の相関($r = -0.449$, $P < 0.01$)を示した。

3. 経口セマグルチド投与後9カ月間のBMIの実測値および変化量の推移,ならびにBMIのベースラインから3カ月後の変化および相関性

経口セマグルチド投与後9カ月間のBMIの実測値および変化量の推移を図3Aおよび3Bに示した。経口セマグルチドは,BMIを投与後1~9カ月までベースライン値と比較して有意な低下作用を示し,BMIはベースライン値の 27.8 ± 3.8 kg/m²から投与後5カ月に 26.6 ± 3.4 kg/m²に低下(変化量; -0.8 ± 0.9 kg/m²)し,ほぼプラトーに達した(図3A, 3B)。なお,経口セマグルチドは,体重をベースライン値(76.1 ± 14.5 kg)と比較して,投

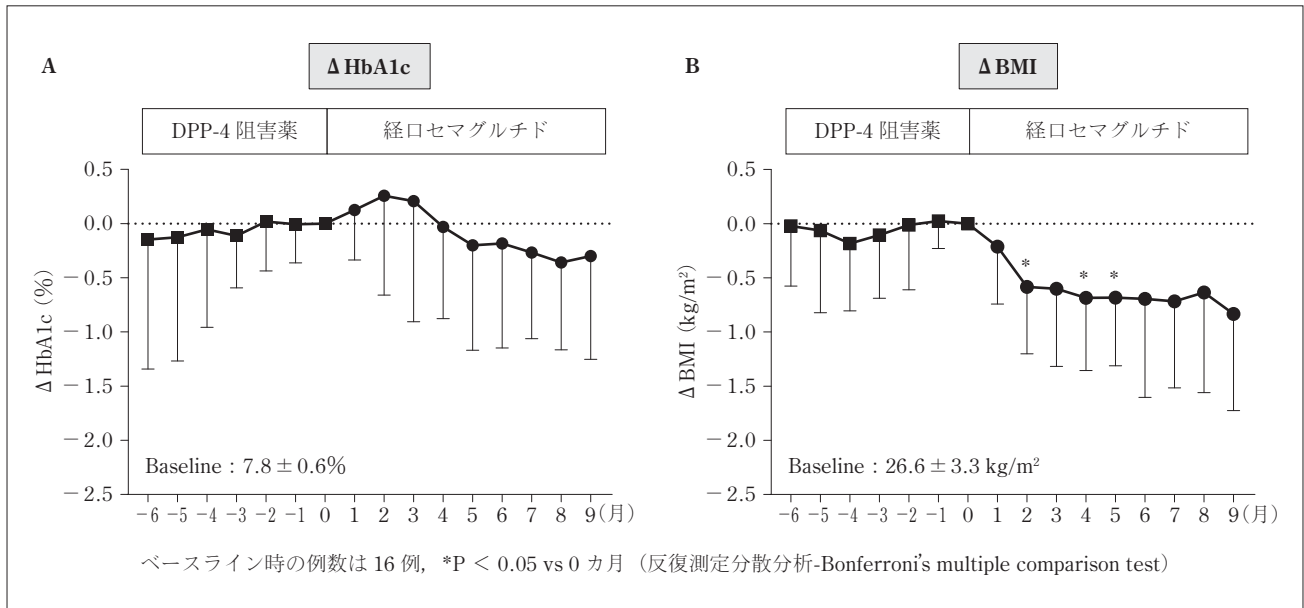


図4 DPP-4阻害薬から経口セマグルチドへ切り替えた2型糖尿病患者のHbA1c (A) およびBMI (B) の変化量の推移

与後1カ月 ($75.5 \pm 14.8 \text{ kg}$) から9カ月 ($73.4 \pm 14.4 \text{ kg}$) まで有意な低下作用を示し、その5カ月後の変化量は $-2.1 \pm 2.5 \text{ kg}$ であった。

経口セマグルチド投与後3カ月のBMI変化量において、2型糖尿病患者93例を個別に、ベースラインのBMI順に図3Cに示した。経口セマグルチド投与後3カ月にBMIが減少した症例は65例 (69.9%)、増加した症例は26例 (28.0%)、不変は2例 (2.2%) であった。ベースラインのBMIと経口セマグルチド投与後3カ月のBMIの変化量の相関性を検討し、図3Dに示した。経口セマグルチドは、ベースラインBMI値と投与後3カ月のBMIの変化量との間で有意な相関性を示さなかった ($r = 0.057$, $P = 0.59$)。

4. 前糖尿病治療薬別における経口セマグルチド投与前後でのHbA1cおよびBMIの推移

DPP-4阻害薬から経口セマグルチドへ切り替えた2型糖尿病患者16例のHbA1cおよびBMIの推移を図4に示した。経口セマグルチドに切り替え前のDPP-4阻害薬治療時にHbA1cは増加方向がみられ、BMIには大きな変化がなかった。経口セマグルチド切り替え後、投与4カ月間はHbA1cの低下がみられなかったが、投与後5カ月よりその低下推移が観察された (図4A)。BMIでは経口セマグルチド投与後1カ月から低下推移を示し、2, 4, 5カ月後では有意な低下が認められた (図4B)。

SGLT2阻害薬から経口セマグルチドへ切り替えた2型糖尿病患者15例のHbA1cおよびBMIの推移を図5に示した。経口セマグルチドに切り替え前のSGLT2阻害薬投与時にHbA1cおよびBMIは増加推移 (リバウンド) が観察された。経口セマグルチド切り替え後、投与3カ月間はHbA1cの低下がみられなかったが、投与後4カ月よりその低下推移が観察された (図5A)。BMIでは経口セマグルチド投与後1カ月から持続的な低下推移を示し、その変化はSGLT2阻害薬のリバウンド変化と同程度であった (図5B)。

DPP-4阻害薬およびSGLT2阻害薬から経口セマグルチドへ切り替えた症例を除いて、メトホルミンおよび α -グルコシダーゼ阻害薬の単剤または併用 (メトホルミン \pm α -GI) へ経口セマグルチドを追加した2型糖尿病患者61例のHbA1cおよびBMIの推移を図6に示した。経口セマグルチド追加前のメトホルミン \pm α -GI治療時にHbA1cが有意に増加し、BMIには大きな変化がなかった。経口セマグルチド追加投与後1カ月よりHbA1cの有意な低下が、投与後2カ月よりBMIの有意な低下が認められ、投与後約5カ月でどちらの低下もプラトーに達した (図6Aおよび6B)。

5. 前糖尿病治療薬別における経口セマグルチド投与9カ月間の用量の推移

経口セマグルチド投与後9カ月間の投与用量の割

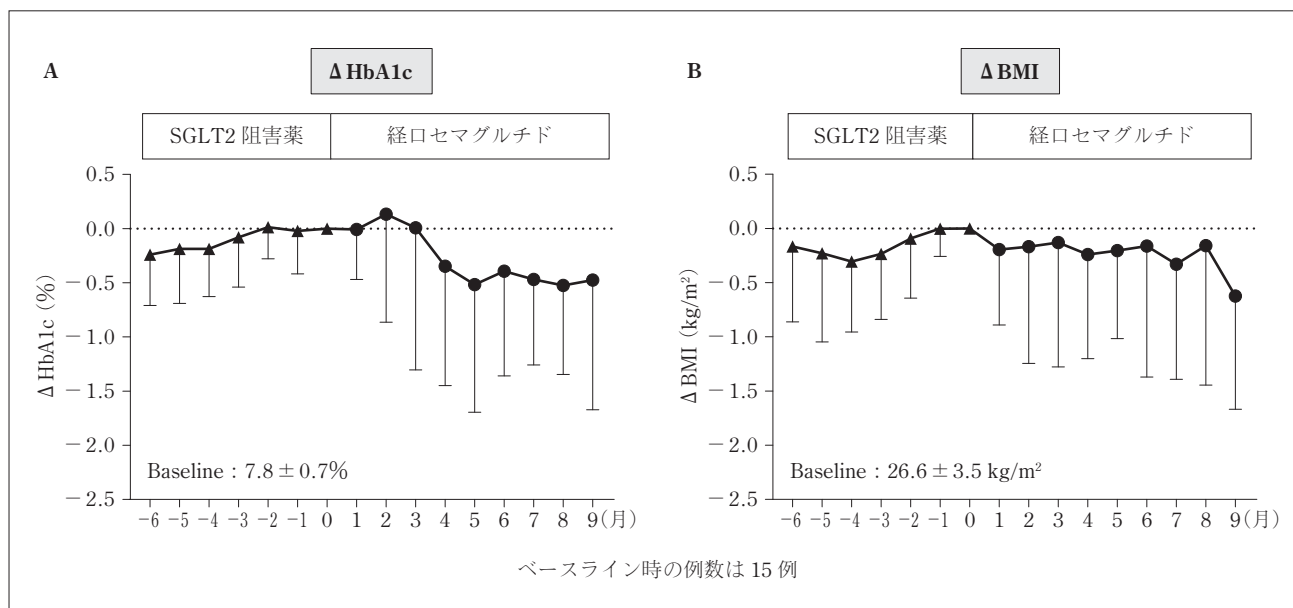


図5 SGLT2阻害薬から経口セマグルチドへ切り替えた2型糖尿病患者のHbA1c (A) およびBMI (B) の変化量の推移

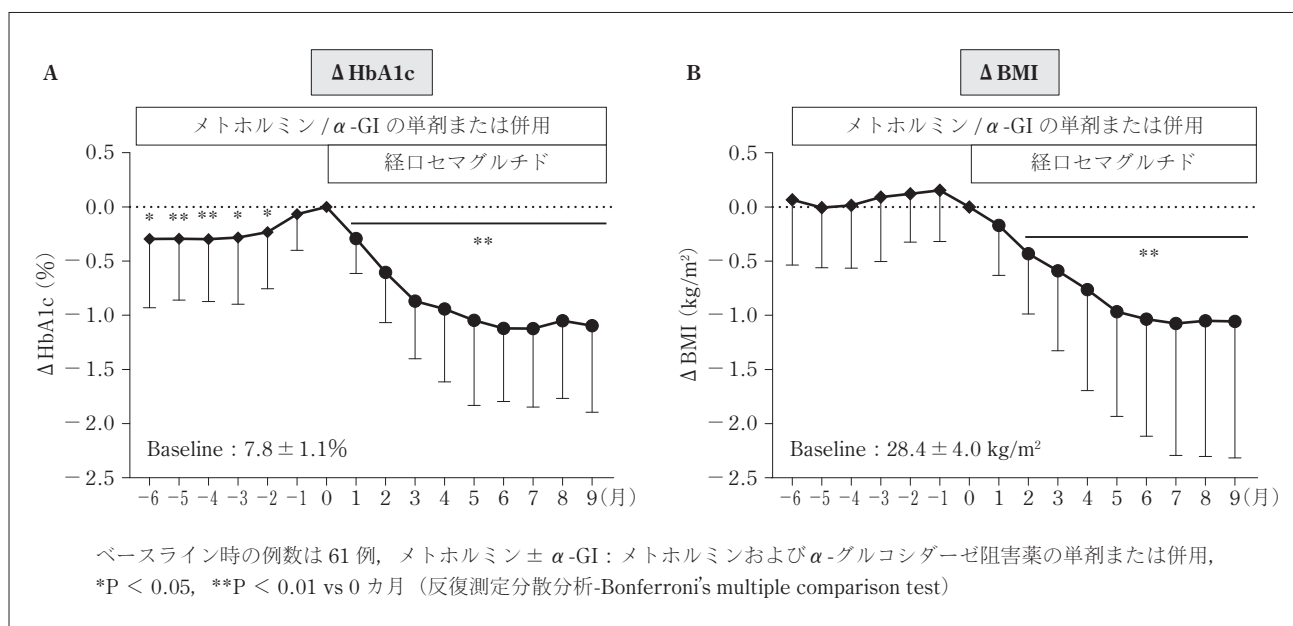


図6 メトホルミン± α -GIに経口セマグルチドを追加した2型糖尿病患者のHbA1c (A) およびBMI (B) の変化量の推移

合および平均値の推移を図7に示した。経口セマグルチドは、いずれも開始用量は3 mg/日であったが、メトホルミン± α -GIへの追加では投与後9カ月でも約3割は3 mg/日を保持され、平均用量は6.5 mg/日であった(図7A)。一方、DPP-4阻害薬またはSGLT2阻害薬からの切り替えでは、投与後1～3カ月のセマグルチドの漸次増量の割合がメトホルミン± α -GIへの追加(3カ月後の平均用量; 5.4 mg)よりも高く、3カ月後の平均用量は

それぞれ7.1 mg/日および6.9 mg/日であった(図7Bおよび7C)。また、DPP-4阻害薬またはSGLT2阻害薬からの切り替え後9カ月では、経口セマグルチドの平均用量がそれぞれ8.4 mg/日および7.5 mg/日と増加推移となった(図7Bおよび7C)。

6. 経口セマグルチド投与後9カ月間のSBP、DBPおよび脈拍数の推移

経口セマグルチド投与後9カ月間のSBP、DBPおよび脈拍数の推移を図8に示した。SBPおよび

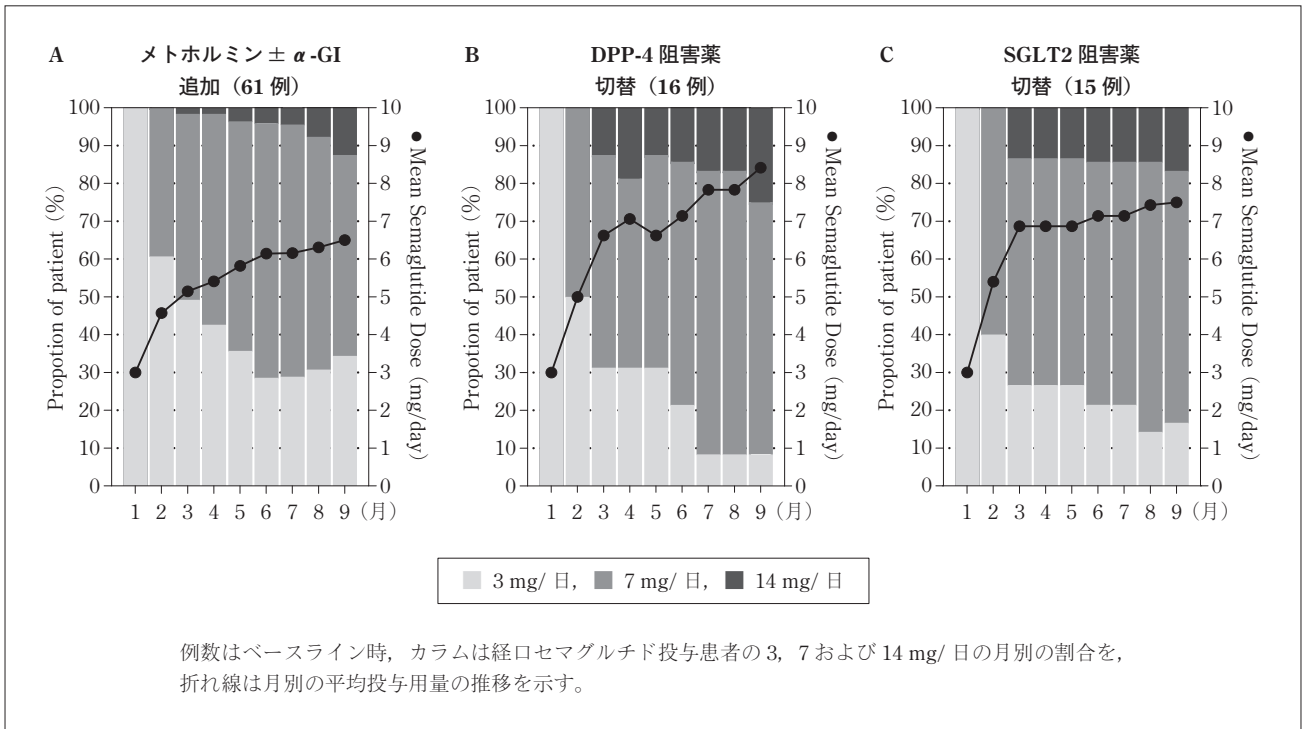


図7 前糖尿病治療薬別における経口セマグルチド投与9カ月間の用量の推移

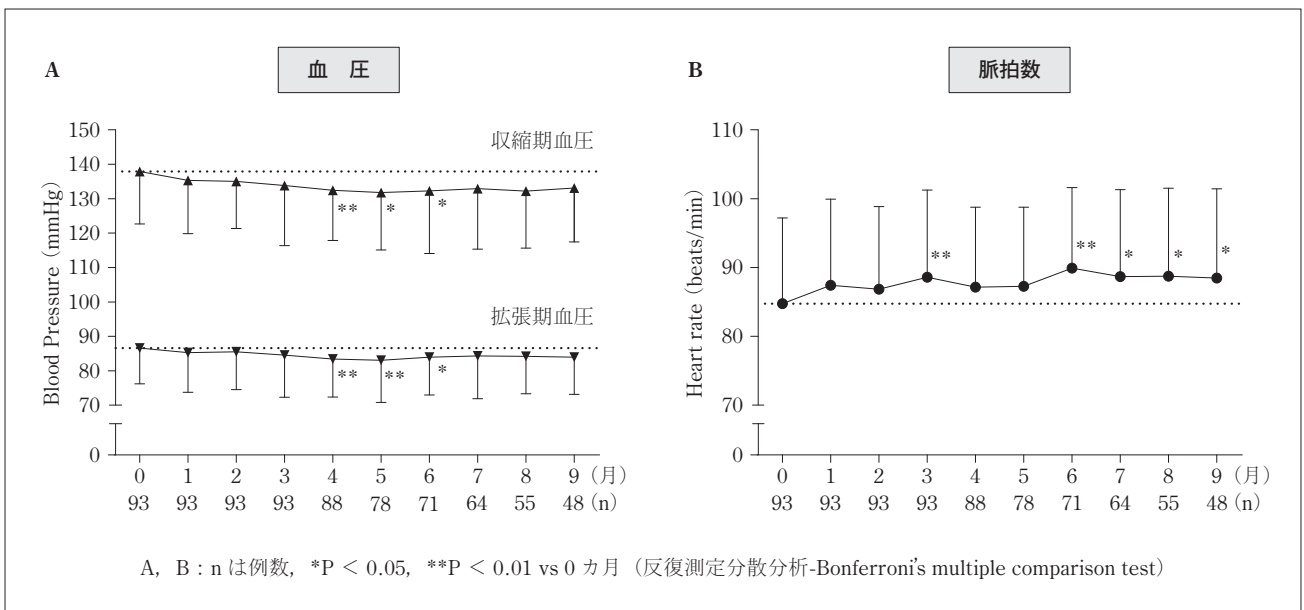


図8 経口セマグルチド投与後9カ月間の血圧 (A) および脈拍数 (B) の推移

DBP はどちらも経口セマグルチド投与後1カ月から低下推移を示し, どちらも4~6カ月後に有意な低下が認められた (図8A)。脈拍数は経口セマグルチド投与後1カ月から増加推移を示し, 3および6~9カ月後では有意な増加が認められた (図8B)。

7. 経口セマグルチド投与の安全性プロファイル

経口セマグルチド投与患者120例において, 投与後3カ月未満で中止となった患者は8例 (6.7%) であった。経口セマグルチドの中止理由は消化器系有害事象 (下痢, 吐き気, 腹痛など) が5例, 効果不十分による治療方針の変更が3例であった。

また, 経口セマグルチド投与前後6カ月間での低

血糖発生した症例を調査した結果、自覚および無自覚低血糖の発生はなかった。

考 察

本研究は、日本人2型糖尿病患者において、日常臨床下で経口セマグルチドによるHbA1cおよびBMIに対する作用を評価した。経口セマグルチドは、投与後1～9カ月までHbA1cおよびBMIを有意に低下させた。また、DPP-4阻害薬またはSGLT2阻害薬から経口セマグルチドへの切り替えは、HbA1cの低下推移が観察されるまで、投与後4、5カ月間要したが、HbA1cおよびBMIを改善させた。これらの結果から、経口セマグルチドは血糖および体重管理に優れた血糖降下薬であり、新たな治療オプションとして期待される利便性の高いGLP-1受容体作動薬と示唆された。

本研究において、経口セマグルチドはHbA1cおよびその7%未満達成率が投与後1カ月から徐々に増加し、それぞれ5カ月後に-0.9%および58.0%とほぼプラトーに達した。経口セマグルチド1日1回3、7、または14mgを柔軟な用量調整で、シタグリプチン100mgと比較したPIONEER 7試験での報告⁹⁾では、経口セマグルチド投与後52週のHbA1cおよび7%未満達成率がそれぞれ-1.3%および58%であり、本研究の結果とほぼ一致した。この報告⁹⁾では、経口セマグルチドはシタグリプチン100mg投与のHbA1c 7%未満達成率(25%)よりも強力であった。我々は最近、アナグリプチンのHbA1c 7%未満達成率が40%前後であることを報告した¹⁰⁾。これらの結果から、経口セマグルチドは、DPP-4阻害薬よりもHbA1c 7%未満達成率が高い可能性が示唆された。

経口セマグルチドはHbA1c低下効果だけでなく、体重減少効果も認められている。本研究では投与後1カ月から徐々にBMIが低下し、投与後5カ月(体重変化量:-2.1kg)にほぼプラトーに達した。この結果は、PIONEER 7試験における報告⁹⁾(経口セマグルチド投与52週後の体重低下が-2.6kg)とほぼ一致し、シタグリプチン⁹⁾やアナグリプチン¹⁰⁾などのDPP-4阻害薬にはみられない有益な体重低下効果が観察された。

DPP-4阻害薬から経口セマグルチドへ切り替えた2型糖尿病患者において、HbA1cは初期にわず

かな増加がみられ、投与後5カ月から低下推移が、BMIは投与後1カ月から低下推移がそれぞれ観察された。これらの結果は、PIONEER 7延長試験であるシタグリプチン100mgの52週間投与後に、経口セマグルチド(3mgで開始し、その後柔軟な用量調整)を切り替えた結果¹¹⁾と同様であった。このHbA1cの推移は、経口セマグルチドの切り替え後、投与用量を7mg/日および14mg/日へ漸次増量することで、改善効果が発揮されたと推察された。このように、DPP-4阻害薬で血糖降下不十分な症例に対して、経口セマグルチドへの切り替えは、漸次増量することで血糖コントロールを改善するだけでなく、体重低下効果も期待できるという利点が日常診療下でも確認できた。

SGLT2阻害薬から経口セマグルチドへ切り替えた2型糖尿病患者において、HbA1cは初期にわずかな増加がみられ、投与後4カ月から低下推移が、BMIは投与後1カ月から低下推移がそれぞれ観察された。このHbA1cの推移は、DPP-4阻害薬からの切り替え時と同様に、経口セマグルチドの切り替え後、投与用量を7mg/日および14mg/日へ漸次増量することで低下したと示唆された。また、SGLT2阻害薬は尿糖排泄によりカロリー損失するため、糖尿病動物モデルでは過食を起こすこと¹²⁾や2型糖尿病患者では投与約6カ月後からエネルギー摂取量が増加すること¹³⁾¹⁴⁾が報告されている。本研究では、前治療時のSGLT2阻害薬投与時にHbA1cおよびBMIでリバウンド現象が観察された。GLP-1受容体作動薬の体重低下機序は食欲抑制に関連する脳領域に作用し、満腹感を増強し、空腹感を減少させることにより食欲を抑えることが報告されている¹⁵⁾。このように、GLP-1受容体作動薬は、SGLT2阻害薬でリバウンド現象を生じた患者に対して、血糖および体重のコントロールを改善させる可能性が示唆された。

経口セマグルチドは、通常の経口剤よりも服用方法が煩雑であり、服用方法を遵守しないと、薬剤血中濃度が低下する⁷⁾。我々は、1日3回投与のメトホルミンおよび α -グルコシダーゼ阻害薬の単剤または併用を前治療として実施している患者(全体の93.5%)で、比較的若い人(平均年齢59.1歳)に経口セマグルチドを処方した。その結果、経口セマグルチド投与後1カ月よりHbA1cの有意な低下

が、2カ月後よりBMIの有意な低下が認められ、これらの効果は9カ月間保持された。このことは、比較的容易に経口セマグルチドの服用方法を遵守できる、朝食前に薬剤投与の習慣がある患者および煩雑な服用方法に対応できそうな比較的年齢の若い患者を対象としたことが関連している可能性がある。したがって、経口セマグルチドは服薬アドヒアランスだけでなく、服薬方法の遵守を継続することを鑑みて、患者へ処方することも重要であるかもしれない。

皮下注GLP-1受容体作動薬から経口セマグルチドへの切り替えは、本研究では対象症例が3例のため、十分な解析ができなかった。最近、日常診療下で実施した経口セマグルチドの有効性の報告¹⁶⁾において、皮下注GLP-1受容体作動薬(セマグルチド:73%、デュラグルチド:27%)から経口セマグルチドへの切り替えは、投与6カ月後に体重低下が認められたものの、HbA1cの低下は示さなかった。セマグルチドは経口および皮下注による投与経路の違いがあっても、血漿中濃度が同程度であればHbA1cおよび体重の低下レベルに差のないことが報告されている⁸⁾。したがって、皮下注から経口へのセマグルチドの切り替えは、自己注射に抵抗を示す患者や注射手技が困難な患者などの利便性を向上させることには有効であり、薬効の維持が期待できると考えられた。他の皮下注GLP-1受容体作動薬から経口セマグルチドへの切り替えによる有用性は、今後のさらなる研究が必要である。

本研究の血行動態において、経口セマグルチドは収縮期および拡張期血圧の低下、ならびに心拍数の増加が投与用量の漸次増量時期から観察された。これらの作用はGLP-1受容体作動薬のクラス効果として知られ、経口セマグルチドでの報告³⁾も含め、すでに他のGLP-1受容体作動薬でも報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。また、その作用メカニズムは明確ではないが、心拍数増加は洞房結節におけるGLP-1受容体の活性化を介している可能性が示唆されている¹⁹⁾。経口セマグルチドはPIONEER 6試験において、良好な心血管安全性プロファイルを示し、プラセボと比較して心血管死および全死因死亡率の有意な減少を示した³⁾。この機序には、血糖および体重コントロールの改善や収縮期血圧の低下が一部関与していると示唆される。一方、経口セマグルチドの心拍数

増加による生理学的意義は不明である。

我々はリラグチドの長期投与により腎機能低下の改善をすでに報告している²⁰⁾。腎保護効果に関しては、長期的な観察期間が必要であり、さらに本研究では腎機能低下患者(eGFR<60 mL/min/1.73 m²)が少なかった(23/93例)ことから、経口セマグルチドの腎保護は明らかにできなかった。しかしながら、皮下注セマグルチドでは、SUSTAIN 6試験において、腎臓転帰に対する有益な効果が示されており⁴⁾、また、HbA1c、収縮期血圧、および体重の低下がそれに一部寄与していると報告されている²¹⁾。

消化器系有害事象(吐き気、嘔吐、下痢など)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²²⁾。本研究では消化器系有害事象のため5例(発生頻度:6.7%)が経口セマグルチドの処方中止となったが、既知報告と同程度もしくは低い発生頻度であり、経口セマグルチドの忍容性は高かった。

ま と め

経口セマグルチドはHbA1cおよびBMIの強力な低下効果を示し、DPP-4阻害薬またはSGLT2阻害薬の効果不十分例からの切り替えでもHbA1cおよびBMIの低下推移が観察された。経口セマグルチドは注射に抵抗のある患者においても使用可能であり、GLP-1受容体作動薬の有益な効果を得ることができる。また、経口セマグルチドはGLP-1受容体作動薬共通の投与初期に吐き気や下痢などの消化器系副作用を生じることがあるが、安全性および忍容性プロファイルに過度の懸念はないと考えられた。経口セマグルチドは血糖および体重管理に優れた血糖降下薬であり、新たな治療オプションとして期待される利便性の高いGLP-1受容体作動薬と示唆された。

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伊藤正樹氏、稲葉信照氏および川又賢司氏ならび

に経口セマグルチドの情報提供をいただいた芦田恭嗣氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Yagi N, Komiya I, Arai K, et al. Current status of oral antidiabetic drug prescribing patterns based on the body mass index for Japanese type 2 diabetes mellitus patients and yearly changes in diabetologists' prescribing patterns from 2002 to 2019 (JDDM61). *J Diabetes Invest.* 2022; **13**: 65-73.
- 2) Li N, Wang LJ, Jiang B, et al. Recent progress of the development of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Eur J Med Chem.* 2018; **151**: 145-157.
- 3) Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; **381**: 841-851.
- 4) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; **375**: 1834-1844.
- 5) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022; **45**: S1-S264.
- 6) Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care.* 2004; **27**: 1218-1224.
- 7) Overgaard RV, Navarria A, Ingwersen SH, et al. Clinical Pharmacokinetics of Oral Semaglutide: Analyses of Data from Clinical Pharmacology Trials. *Clin Pharmacokinet.* 2021; **60**: 1335-1348.
- 8) Overgaard RV, Hertz CL, Ingwersen SH, et al. Levels of circulating semaglutide determine reductions in HbA1c and body weight in people with type 2 diabetes. *Cell Rep Med.* 2021; **2**: 100387.
- 9) Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al; PIONEER 7 investigators. 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.* 2019; **7**: 528-539.
- 10) 遅野井健, 斎藤三代子, 細谷満, 他. 2型糖尿病患者におけるアナグリプチンの最大7年間の長期有効性および安全性に関する検討. *診療と新薬.* 2022; **59**: 685-697.
- 11) Buse JB, Bode BW, Mertens A, et al; PIONEER 7 investigators. Long-term efficacy and safety of oral semaglutide and the effect of switching from sitagliptin to oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: a 52-week, randomized, open-label extension of the PIONEER 7 trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; **8**: e001649.
- 12) Shiba K, Tsuchiya K, Komiya C, et al. Canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, attenuates the development of hepatocellular carcinoma in a mouse model of human NASH. *Sci Rep.* 2018; **8**: 2362.
- 13) Ferranini G, Hach T, Crowe S, et al. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015; **38**: 1730-1735.
- 14) Matsuba I, Kanamori A, Takihata M, et al. Canagliflozin Increases Calorie Intake in Type 2 Diabetes Without Changing the Energy Ratio of the Three Macronutrients: CANA-K Study. *Diabetes Technol Ther.* 2020; **22**: 228-234.
- 15) Sécher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014; **124**: 4473-4488.
- 16) Yanaia H, Hakoshima M, Adachia H, et al. A Significant Effect of Oral Semaglutide on Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes. *Cardiol Res.* 2022; **13**: 303-308.
- 17) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; **374**: 311-322.
- 18) Kaneko S, Nishijima K, Bosch-Traberg H, et al. Efficacy and safety of adding liraglutide to existing insulin regimens in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A post-hoc analysis of a phase 3 randomized clinical trial. *J diabetes invest.* 2018; **9**: 840-849.
- 19) Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology.* 2014; **155**: 1280-1290.
- 20) 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.
- 21) Mann JFE, Buse JB, Idorn T, et al. Potential kidney protection with liraglutide and semaglutide: Exploratory mediation analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021; **23**: 2058-2066.
- 22) Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018; **27**: 740-756.