JHospitalist Network

TOKYO BAY MEDICAL CENTER

GLP-1受容体作動薬で最も効果が高いのは？

2023/6/19

作成者：東京ベイ・浦安市川医療センター　総合内科　小林俊昭
監修者：東京ベイ・浦安市川医療センター　総合内科　江原　淳

症例：50歳代男性〔主訴〕右足底の疼痛，発熱

〔現病歴〕糖尿病性腎症で血液維持透析中の方.

右足底の胼胝からの膿の流出と周囲の発赤・腫脹・疼痛，および38度までの発熱があり受診となった.

〔治療薬〕

・デュラグルチド（トルリシティ®） 0.75mg 週1回

症例の経過

- 足部の皮下膿瘍・骨髄炎の評価で創部の洗浄および抗菌薬投与をおこなった.
- 入院食においても，早朝空腹時が160-180mg/dL程度，随時血糖が200mg/dLを超えることがあり，感染症治療中であることを踏まえてもう少し糖尿病の治療強化を行うことが求められた.
- 一時はインスリン併用も，退院を見据えて治療の変更が検討され…

→腎臓内科の先生より，「血糖管理を強化するため，デュラグルチドをセマグルチドへ変えよう！」

Clinical Question

GLP-1受容体作動薬間で臨床効果に差があるのか？

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの疑問を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者さんへの適応を検討
5. Step1からStep4の評価

Step1：Clinical Questionを定式化

- GLP-1受容体作動薬間で臨床効果に差があるのか？（セマグルチド vs デュラグルチド）

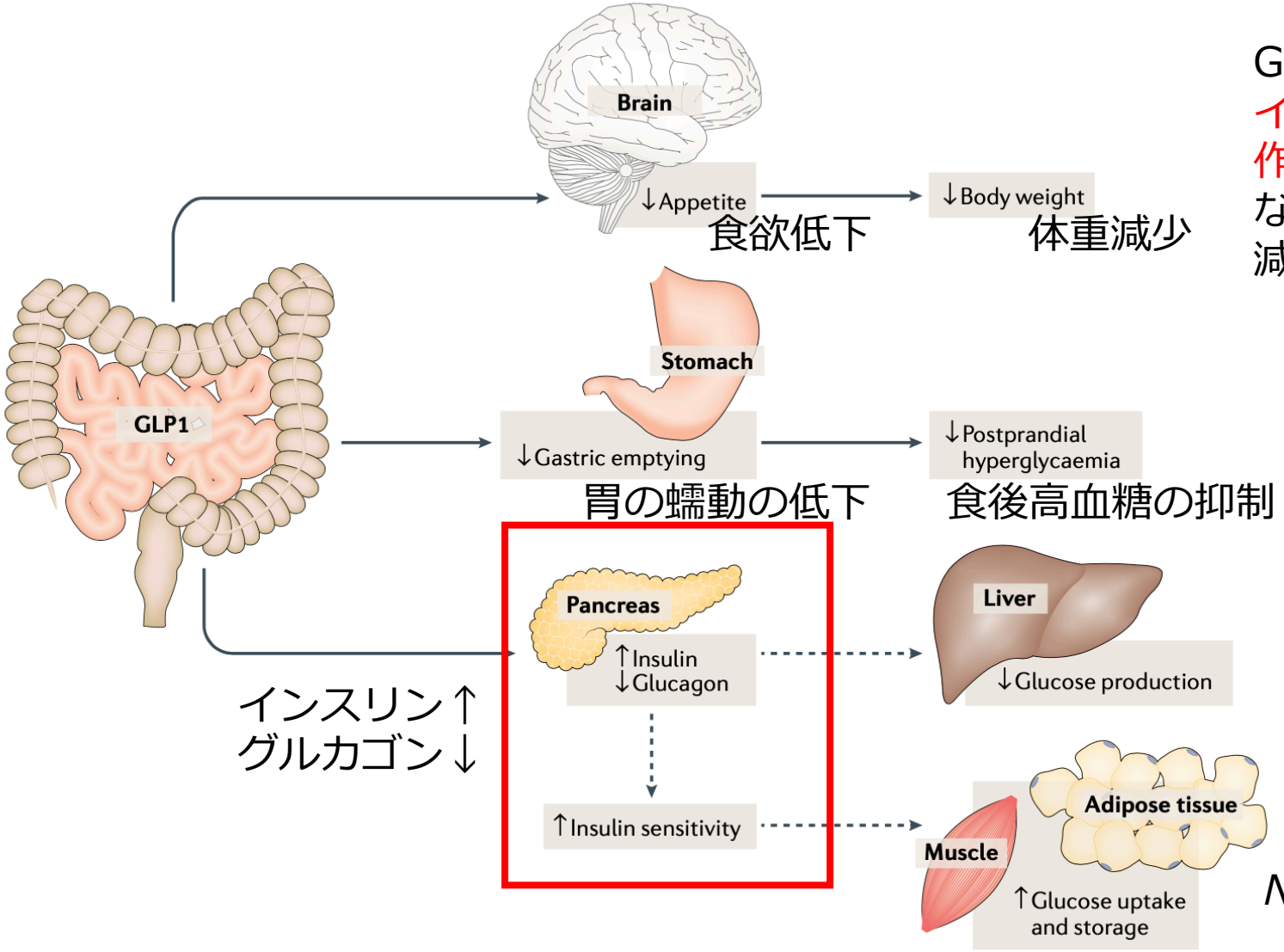
P	2型糖尿病の患者
I	セマグルチド
C	デュラグルチド
O	血糖降下作用

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの疑問を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者さんへの適応を検討
5. Step1からStep4の評価

GLP-1のはたらき

GLP-1(Glucagon-Like Peptide-1)：グルカゴン様ペプチド



GLP-1は腸管から分泌され，インスリン分泌促進，グルカゴン分泌抑制作用により，直接血糖降下に働くだけではなく，様々な臓器に働き，血糖低下や体重減少をおこす機序がある．

*Nat Rev Endocrinol.*2020;16:642-653.

GLP-1受容体作動薬(GLP-1RA)のはたらき

- GLP-1RA：GLP-1のはたらきを強める.

〔参考〕DPP-4阻害薬：インクレチン(GLP-1，GIP*など)の分解するDPP-4のはたらきを抑制してGLP-1（とGIP）のはたらきを強める.

〔作用〕

膵作用

①血糖依存性のインスリン分泌促進，グルカゴン分泌抑制による血糖改善作用

②胃内容排泄遅延による食後高血糖の改善作用

③体重減少作用

膵外作用

①消化管運動低下による悪心，食欲低下

②脂質改善，脂肪肝改善

③収縮期血圧の低下

適応

インスリン分泌がまだ保たれている.

高度肥満

間食，過剰摂食

*GIP：gastric inhibitory polypeptide（胃抑制ポリペプチド）／Glucose-dependent insulinotropic polypeptide（グルコース依存性インスリン分泌促進ポリペプチド）．小腸から分泌され，血糖依存性に膵β細胞からのインスリン分泌を促進する消化管ホルモンの1つ.

ガイドラインにおけるGLP-1RAの位置づけ（日本）

インスリンの適応はあるか？

↓ なし

まずは食事・運動療法

↓ 反応なし

ステップ１：単剤で開始
A　ビグアナイド薬
（eGFR≧30mL/min/1.73m^2）

↓ 反応なし

ステップ2：１剤上乗せ
B　DPP-4阻害薬
C　SGLT2阻害薬*
（*：心血管疾患の既往，心不全，微量アルブミン尿・蛋白尿，肥満の際は積極的に投与開始してよい）．

反応なし ↗

ステップ3：種類の異なるステップ2の薬剤の追加または，下記D, Eの追加

D　αグリコシダーゼ阻害薬
E　SU薬（少量）またはグリニド薬

↓ 反応なし

ステップ4：さらに１剤上乗せ
B, C, D, Eからさらに他種を追加する．

↓ 反応なし

ステップ5：多剤併用やインスリンや
GLP-1受容体作動薬（注射薬）を考慮

↑GLP-1受容体作動薬はここで登場する．

※それぞれのステップは，数ヶ月ごとに効果判定して進んでいく．

糖尿病標準診療マニュアル2023より一部抜粋・作者改変

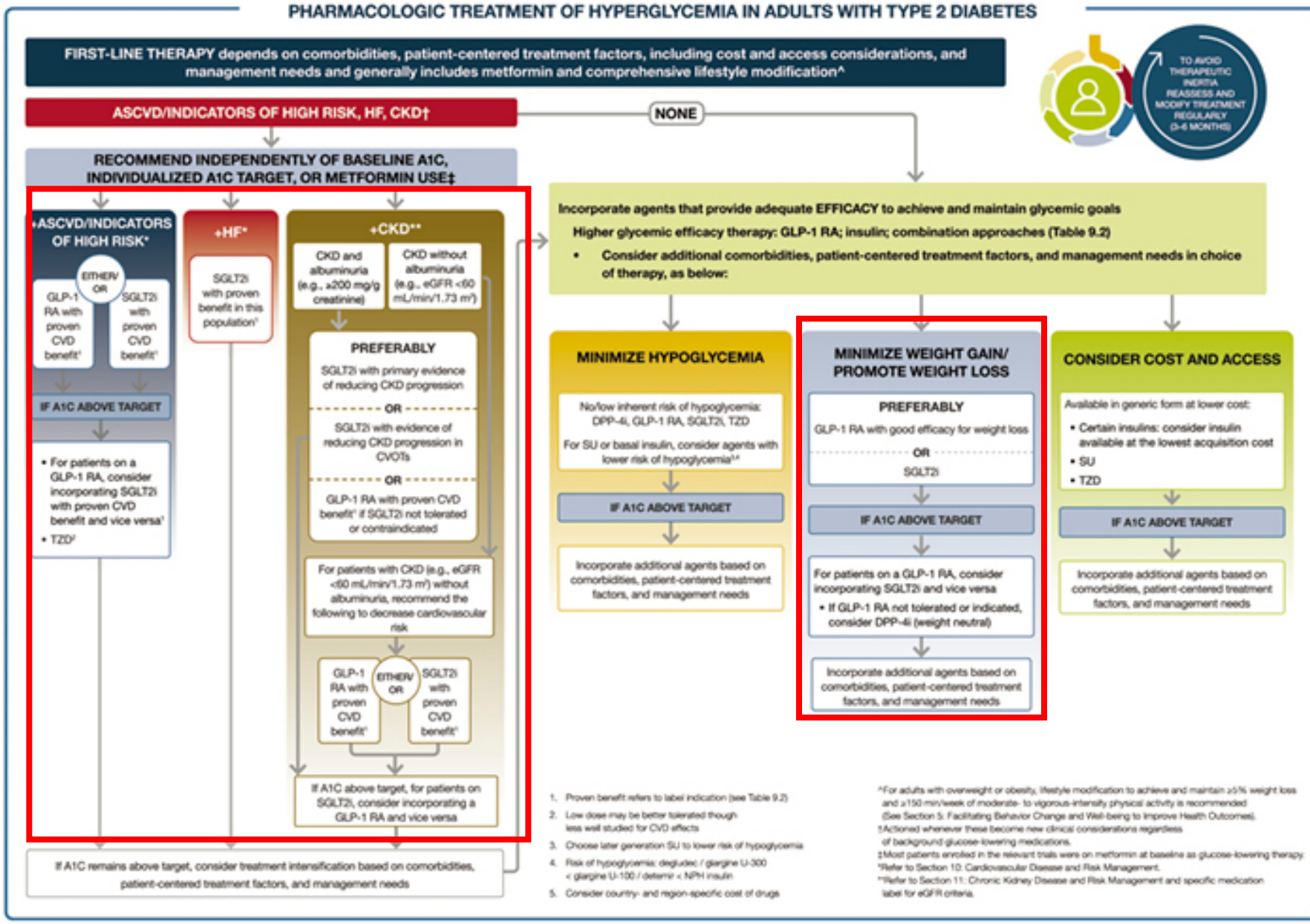
ガイドラインにおけるGLP-1RAの位置づけ（米国）

・**ASCVD***や**心不全**，**CKD**のリスクがあれば，HbA1cのtargetやメトホルミンの内服有無によらず，
GLP-1作動薬 or **SGLT2阻害薬**
を考慮.
※特に心不全，CKDがある際は，SGLT2阻害薬優先.

・体重増加抑制/体重減少を目指すなら，
GLP-1作動薬 or **SGLT2阻害薬**

*ASCVD：動脈硬化生心血管疾患

アメリカ糖尿病学会(ADA)
DMの標準薬物治療について
2022年版
American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45:S1-S264.



GLP-1RAの種類はたくさんあるが，
週１回の皮下注射が使いやすい．

デュラグルチド；トルリシティ®
セマグルチド；オゼンピック®

この２製剤についての比較について調べてみる．

※「糖尿病リソースガイド」の「インスリン製剤早見表2022-2023より」

GLP-1受容体作動薬

GLP-1受容体作動薬（注射薬）

製造販売元 販売元	製品名	一般名	薬価（円）	用量	用法	備考
ノボノルディスク ファーマ	オゼンピック皮下注0.25mg SD	セマグルチド	1376 (0.25mg/1キット)	1週間 0.25～1.0mg	1週間1回	製剤・注入器一体型
	オゼンピック皮下注0.5mg SD		2752 (0.5mg/1キット)			
	オゼンピック皮下注1.0mg SD		5504 (1.0mg/1キット)			
	ビクトーザ皮下注18mg	リラグルチド	9473 (18mg/1キット)	1日 0.3～1.8mg	1日1回	製剤・注入器一体型
アストラゼネカ	バイエッタ皮下注5μgペン300	エキセナチド	8792 (300μg/1キット)	1日 10～20μg	1日2回	製剤・注入器一体型
	バイエッタ皮下注10μgペン300					
	ビデュリオン皮下注用2mgペン 経過措置 2023年3月まで		3234 (2mg/1キット)	1週間 2mg	1週間1回	製剤・注入器一体型
サノフィ	リキスミア皮下注300μg	リキシセナチド	5389 (300μg/1キット)	1日 10～20μg	1日1回	製剤・注入器一体型
日本イーライリリー 住友ファーマ	トルリシティ皮下注0.75mgアテオス	デュラグルチド	2917 (0.75mg/1キット)	1週間 0.75mg	1週間1回	製剤・注入器一体型

GLP-1受容体作動薬（経口薬）

製品名／製造販売元等	一般名	内容量	薬価（円／錠）	用量	用法
リベルサス錠 製造販売元：ノボ ノルディスク ファーマ 販売提携：MSD	セマグルチド	3mg	143.20	1日 3～14mg	1日1回
		7mg	334.20		
		14mg	501.30		

Step2：論文の検索

National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

Log in

PubMed®

(semaglutide) AND (dulaglutide) AND (type 2 diabetes)

Search

Advanced Create alert Create RSS User Guide

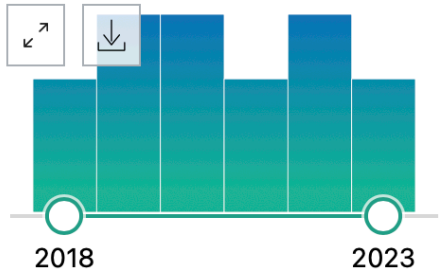
Save Email Send to Sorted by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS

12 results

Page 1 of 2

RESULTS BY YEAR



Filters applied: Clinical Trial. Clear all

1

Cite

Share

Semaglutide versus **dulaglutide** once weekly in patients with **type 2 diabetes** (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial.

Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, Viljoen A; SUSTAIN 7 investigators.

Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Apr;6(4):275-286. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X. Epub 2018 Feb 1.

PMID: 29397376 Clinical Trial.

BACKGROUND: Despite common mechanisms of actions, glucagon-like peptide-1 receptor agonists differ in structure, pharmacokinetic profile, and clinical effects. This head-to-head trial compared **semaglutide** with **dulaglutide** in patients with inadequately controlled ...

Back to Top

TEXT AVAILABILITY

- Abstract
- Free full text
- Full text

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの疑問を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者さんへの適応を検討
5. Step1からStep4の評価

SUSTAIN7試験

Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial

Richard E Pratley, Vanita R Aroda, Ildiko Lingvay, Jörg Lüdemann, Camilla Andreassen, Andrea Navarria, Adie Viljoen, on behalf of the SUSTAIN 7 investigators

*Lancet Diabetes Endocrinol.*2018;6:275-286.

多施設，無作為化，open-label*，2剤の直接比較，第3b相試験
実施場所：16ヶ国（アジアはインド，香港を含む）
追跡期間：40週間
解析：Intention-to-treat解析

＊：2種類の注射製剤のデバイスが異なるため.

論文のPICO

P	18歳以上のHbA1c 7.0-10.5%の2型糖尿病患者.
I	セマグルチド 0.5mg/週 301人 セマグルチド 1.0mg/週 300人
C	デュラグルチド 0.75mg/週 299人 デュラグルチド 1.5mg/週 299人
O	・40週時点のHbA1cのベースラインからの変化率，ベースラインからの体重減少

論文の背景

- 2型糖尿病患者の約85%が肥満を合併し，肥満はインスリン抵抗性を促進し，長期的な臨床転帰を悪くする.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep.2004;53:1066-68.

*N Engl J Med.*2014;370:233-44.

- GLP-1受容体作動薬は低血糖のリスクが低く，体重減少を促進する.

Exp Clin Endocrinol Diabetes.2017;125:419-35.

- セマグルチドおよびデュラグルチドは，第3相試験において，プラセボおよび他の血糖降下薬と比較され，HbA1c低下や体重減少作用が示されているが，週１回のGLP-1RA同士での比較はされていない.

*Lancet Diabetes Endocrinol.*2017;5:251-60.

*Lancet Diabetes Endocrinol.*2017;5:341-54.

Diabetes Metab Res Rev. 2016;32:776-90.

Inclusion criteria

- 18歳以上の2型糖尿病患者.
- スクリーニング時HbA1c 7.0-10.5%.
- スクリーニング前にメトホルミン1500mg/日以上または患者ごとの最大耐容量で90日間以上治療をうけている.

Exclusion criteria

- 妊娠中，授乳中，妊娠を計画している女性，妊娠の可能性があり，適切な避妊方法を使用していない女性.
- スクリーニング前90日間にメトホルミン以外の糖尿病治療薬の投与を受けている.
- 急性/慢性膵炎の既往.
- 多発性内分泌腫瘍2型，または甲状腺髄様がんの既往/家族歴.
- eGFR 60mL/min/1.73m^{2}の腎機能障害.
- NHYAⅣの心不全.
- 急激な治療を要する増殖性網膜症または黄斑症.
- 過去5年以内に悪性新生物の既往または存在.

Study design

- セマグルチド0.5mg/週，1.0mg/週，デュラグルチド0.75mg/週，1.5mg/週の4群に1:1:1:1に割り付ける.
- セマグルチドは，0.25mg/週から開始して，4週後に0.5mg/週に増量，1.0mg群はさらに4週後に1.0mg/週に増量する.
- デュラグルチドは最初から規定の量を注射する.
- スクリーニング期間中に服用していたメトホルミンはそのままの量で継続する.

Outcome

Primary outcome

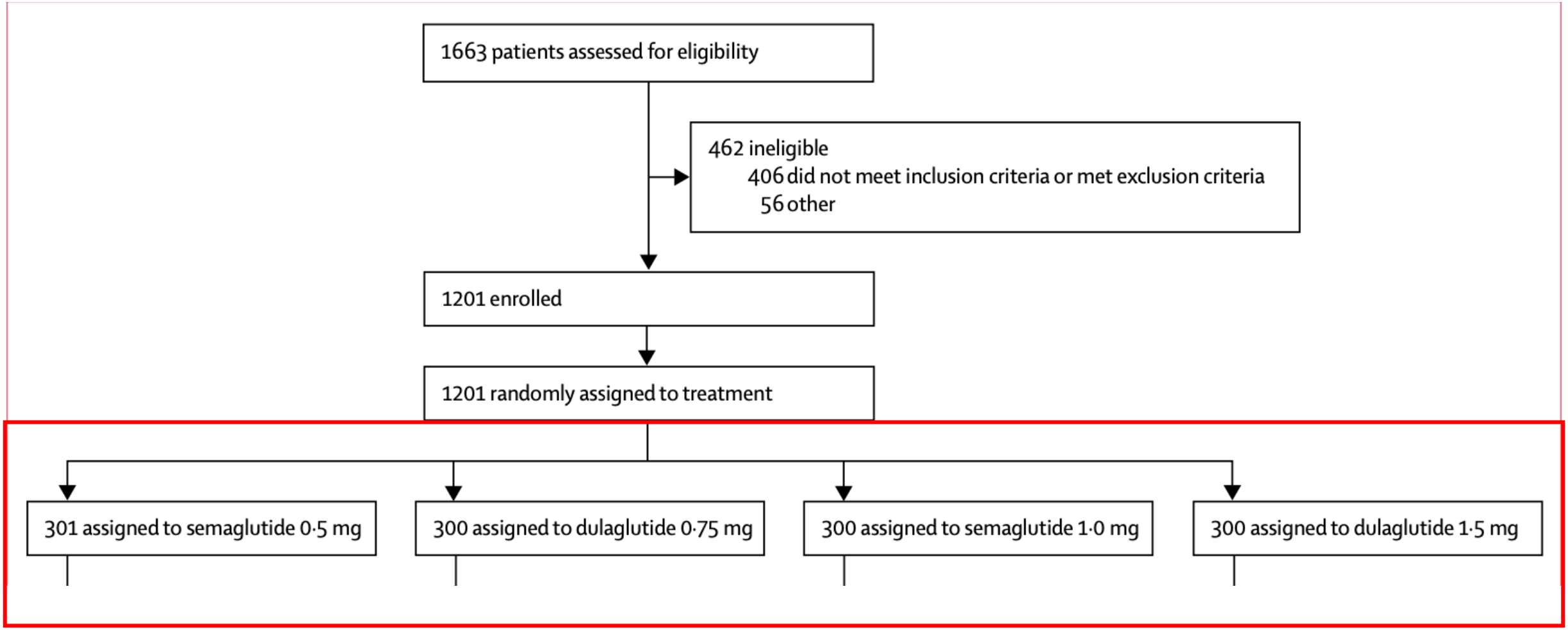
・ベースラインから40週目までのHbA1cの割合の変化

Secondary outcome

・ベースラインから40週目までの体重の変化

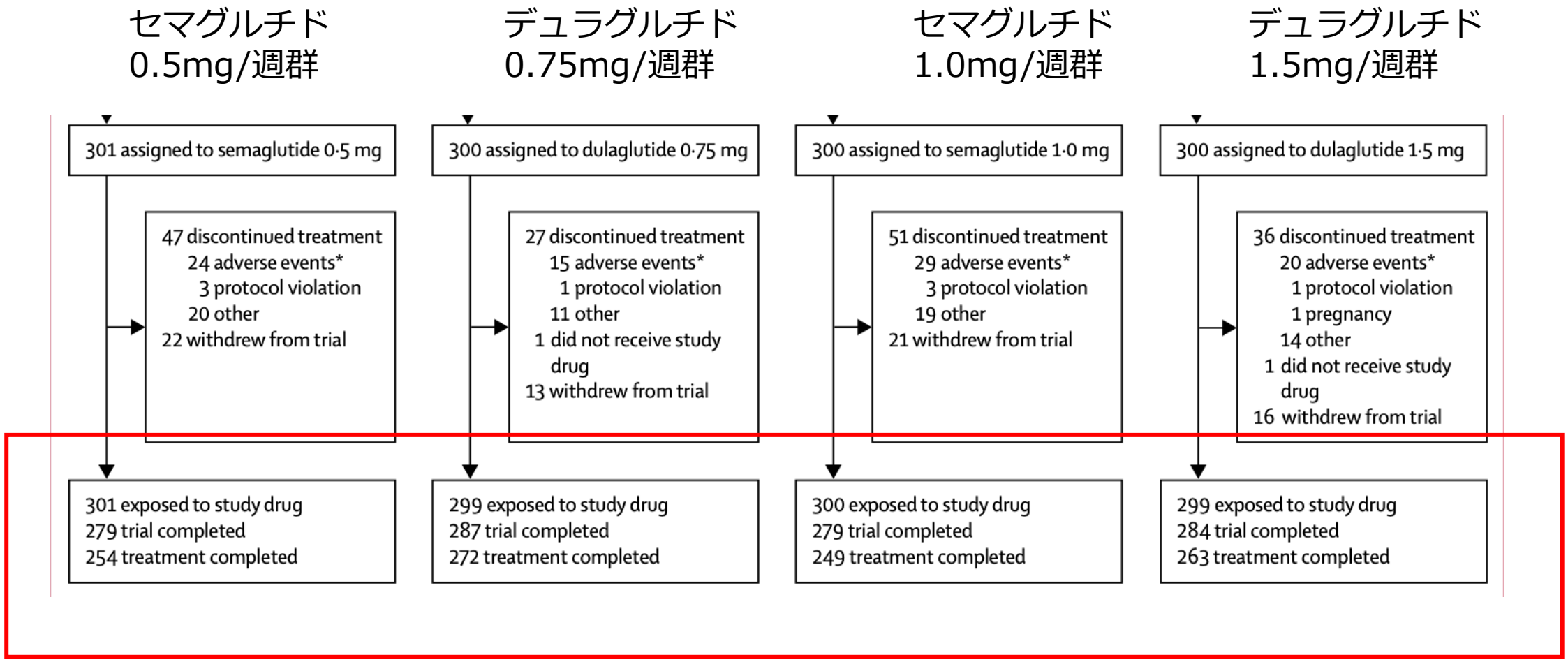
・血糖値（空腹時，食後など）の変化，など

論文の妥当性の検討：患者の組み入れ，ランダム化



セマグルチド，デュラグルチドをそれぞれ低用量，高用量の2群ずつ計4群に1:1:1:1で割り付け

論文の妥当性の検討：患者の組み入れ，ランダム化



追跡率	279/301 =92.6%	287/300 =95.6%	279/300 =93.0%	284/300 =94.6%

患者背景

	Semaglutide 0·5 mg (n=301)	Dulaglutide 0·75 mg (n=299)	Semaglutide 1·0 mg (n=300)	Dulaglutide 1·5 mg (n=299)
Age (years)	56 (10·9)	55 (10·4)	55 (10·6)	56 (10·6)
HbA_{1c} (%)	8·3 (0·9)	8·2 (0·9)	8·2 (0·9)	8·2 (0·9)
HbA_{1c} (mmol/mol)	67·5 (10·5)	65·7 (9·9)	66·2 (10·1)	66·1 (9·7)
Fasting plasma glucose (mg/dL)	176·3 (45·7)	173·9 (47·7)	177·1 (46·5)	172·5 (41·2)
Fasting plasma glucose (mmol/L)	9·8 (2·5)	9·7 (2·6)	9·8 (2·6)	9·6 (2·3)
7-point self-measured blood glucose (mmol/L)	10·6 (2·5)	10·2 (2·3)	10·4 (2·3)	10·4 (2·5)
7-point self-measured blood glucose, increment across meals (mmol/L)	2·1 (1·8)	2·1 (1·8)	2·4(1·8)	2·3 (1·9)
Diabetes duration (years)	7·7 (5·9)	7·0 (5·5)	7·3 (5·7)	7·6 (5·6)
Bodyweight (kg)	96·4 (24·4)	95·6 (23·0)	95·5 (20·9)	93·4 (21·8)
Body-mass index (kg/m^2)	33·7 (7·1)	33·6 (6·9)	33·6 (6·5)	33·1 (6·6)
Waist circumference (cm)	111 (16·9)	111 (14·8)	111 (14·4)	109 (14·9)

	Semaglutide 0·5 mg (n=301)	Dulaglutide 0·75 mg (n=299)	Semaglutide 1·0 mg (n=300)	Dulaglutide 1·5 mg (n=299)
Estimated glomerular filtration rate (mL/min per 1·73 m² [CV])	96 (16·7)	96 (17·5)	97 (17·2)	95 (18·0)
Systolic blood pressure (mm Hg)	134 (14·8)	133 (14·0)	133 (14·5)	132 (13·6)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	81 (9·0)	81 (8·9)	82 (9·1)	80 (8·7)
Heart rate (bpm)	75 (10·1)	75 (10·2)	76 (10·6)	75 (10·5)
Sex				
Male	169 (56%)	160 (54%)	162 (54%)	171 (57%)
Female	132 (44%)	139 (46%)	138 (46%)	128 (43%)
Race				
White	233 (77%)	232 (78%)	243 (81%)	220 (74%)
Black or African American	17 (6%)	17 (6%)	18 (6%)	18 (6%)
Asian	50 (17%)	48 (16%)	38 (13%)	55 (18%)
Other	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	6 (2%)
Ethnic origin				
Hispanic or Latino	29 (10%)	31 (10%)	35 (12%)	43 (14%)
Not Hispanic or Latino	272 (90%)	268 (90%)	265 (88%)	256 (86%)

Step3：情報の批判的吟味

- 患者はランダム割り付けされていたか
- ランダム化割り付けは隠蔽化(concealment)されていたか

→web 応答システムを用いて，隠蔽化されたランダム割り付けができていたと考えられる.

- 既知の予後因子は群間で似ていたか=base lineは同等か

→等しくなっている.

Step3：情報の批判的吟味

- 研究はどの程度盲検化されていたか

→open label

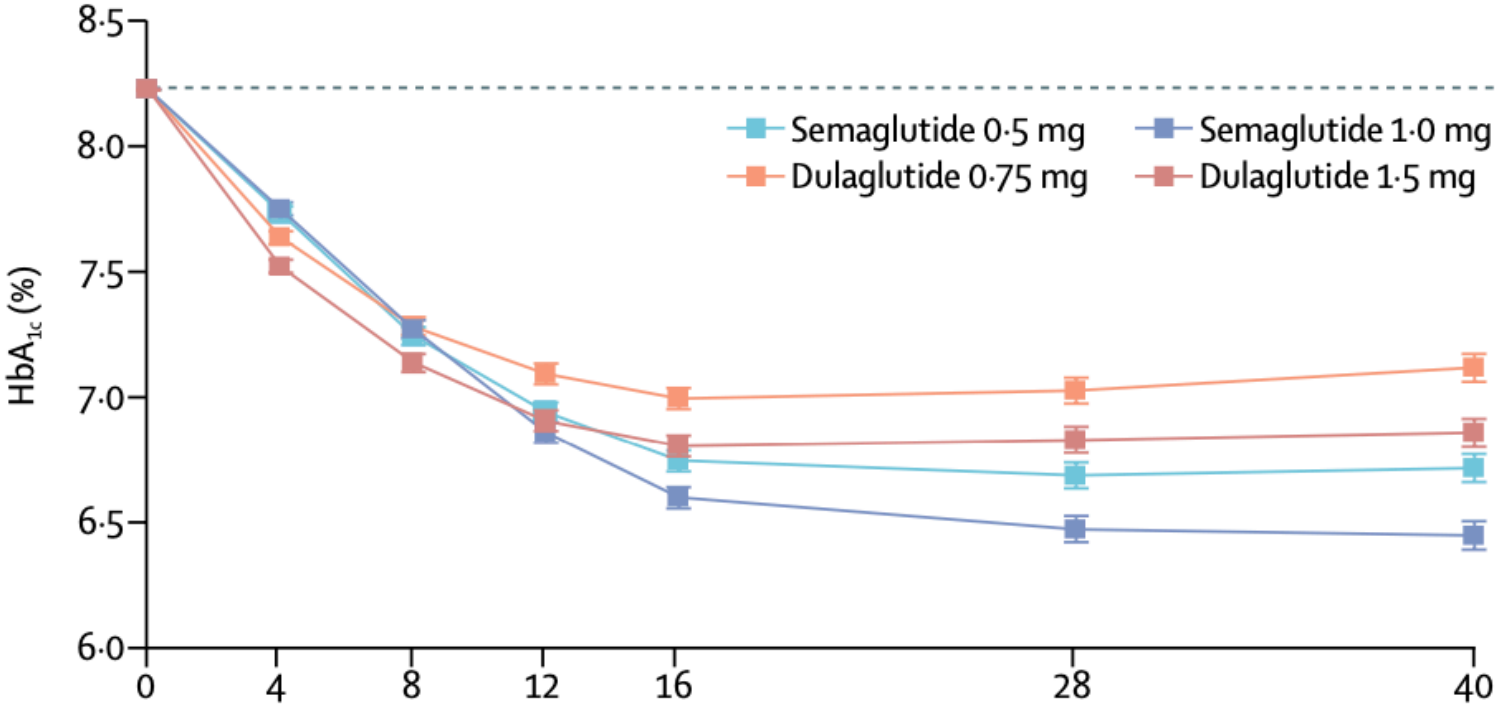
- 追跡は完了しているか＝追跡率・脱落率はどうか

→追跡率：94.0%

- 患者はIntention to treat解析されたか

→○

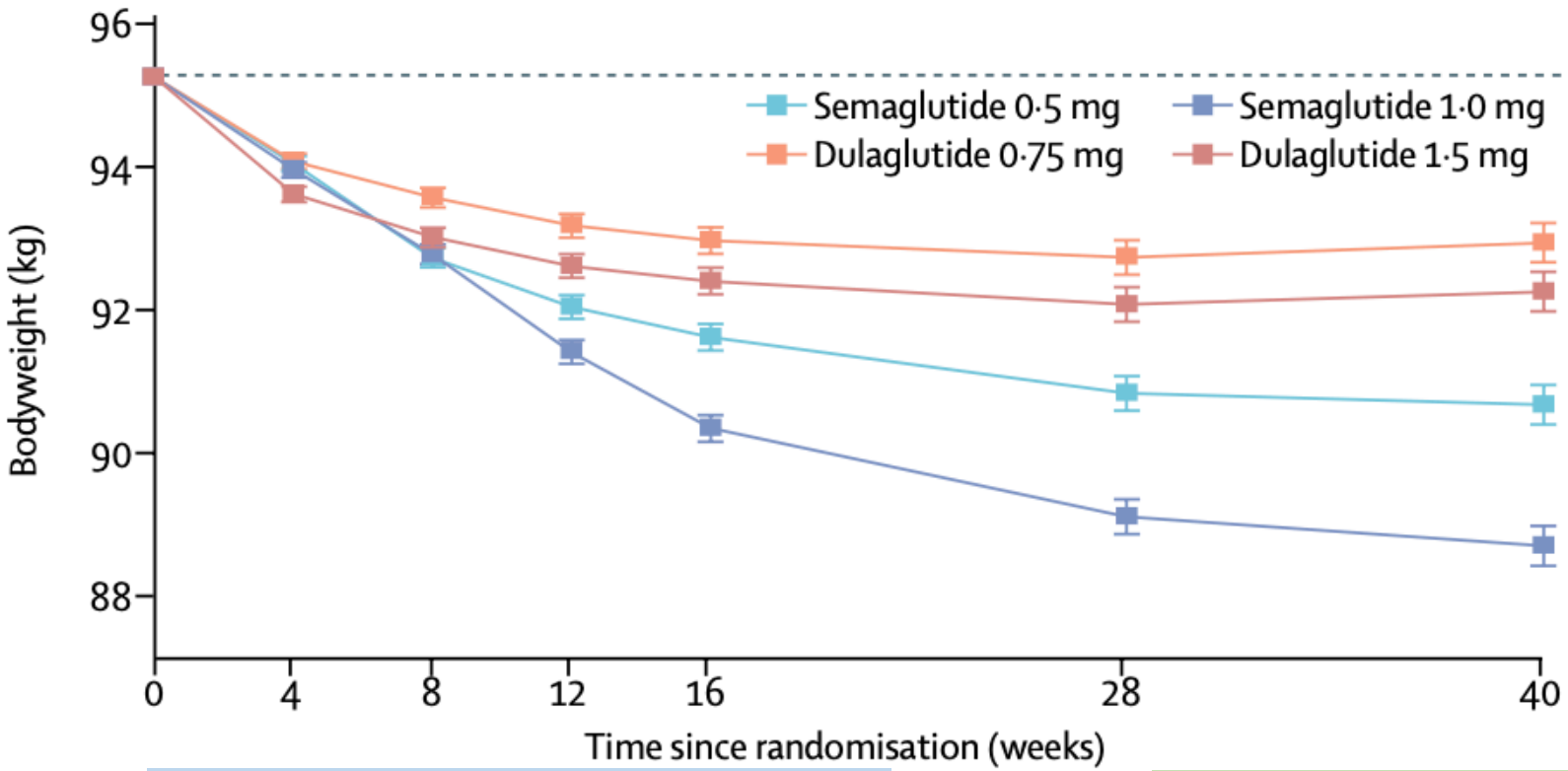
Primary outcome：40週後のHbA1c



それぞれ有意差をもって，
セマグルチドの方が低下した.

セマグルチド 0.5mg -1.5%	VS	デュラグルチド 0.75mg -1.1%	(p<0.0001)
セマグルチド 1.0mg -1.8%	VS	デュラグルチド 1.5mg -1.4%	(p<0.0001)

Scondary outcome：40週後の体重減少



それぞれ有意差をもって，
セマグルチドの方が低下した.

セマグルチド 0.5mg -4.6kg	VS	デュラグルチド 0.75mg -2.3kg	(p<0.0001)
セマグルチド 1.0mg -6.5kg	VS	デュラグルチド 1.5mg -3.0kg	(p<0.0001)

Limitation

- 2種類の薬剤で異なるデバイスを用いたため，open labelの試験になったこと.
- メトホルミン投与可能な腎機能の比較的保たれた患者群であり，腎障害患者は含まないこと.
- セマグルチド1.0mg群は，40週時点でも体重減少が続いており，長期間ではもっと減少が見られた可能性がある.
- 複数の用量設定を用いたが，低用量群同士/高用量群同士のみでの比較にとどまるデザインであったこと.

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの疑問を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者さんへの適応を検討
5. Step1からStep4の評価

Step4:本症例における検討

- 50代の糖尿病性腎症で透析中の日本人男性におけるデュラグルチドからセマグルチドへの切り替えは治療強化になるか？

→<u>本症例で直接当てはめられない点</u>

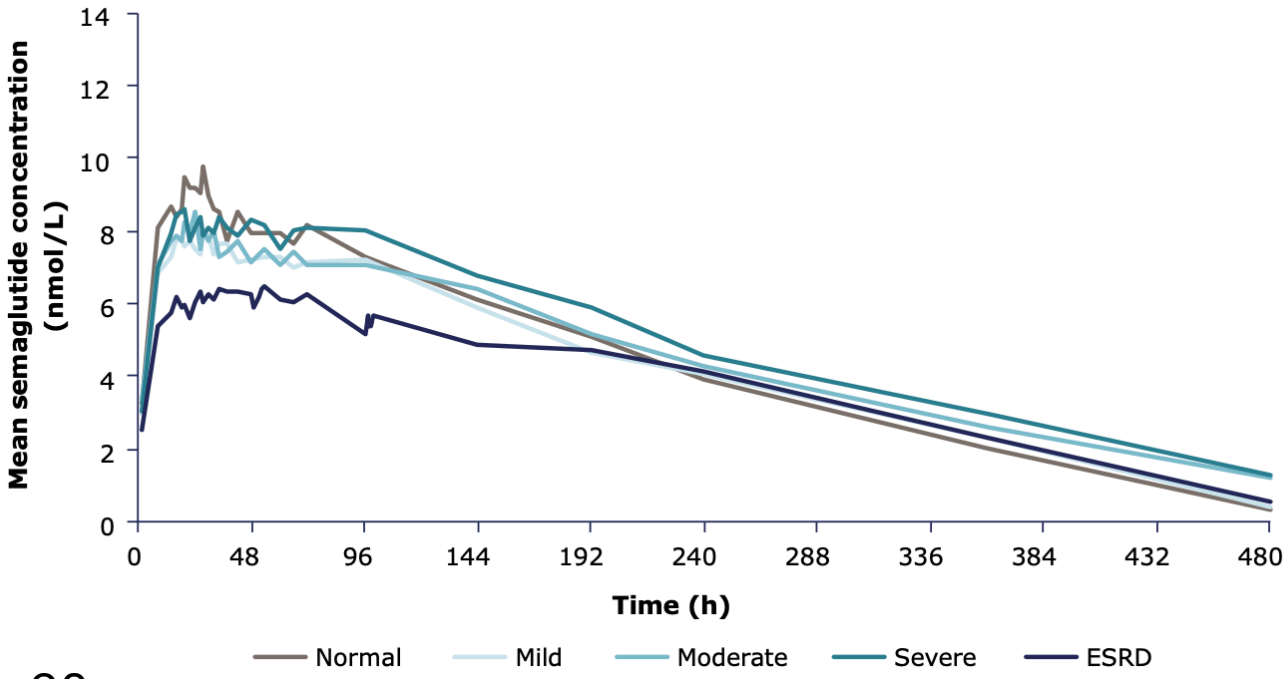
・血液維持透析中など腎不全患者であること.

・メトホルミン内服中ではないこと.

2剤の直接比較した珍しい試験ではあるが,
患者背景が本症例とは異なってはいる….

腎障害/血液透析とセマグルチド

少数ずつではあるが，腎機能とセマグルチドの血中濃度は相関がなかったとする報告あり．
血液透析の影響も受けないと報告されている．



セマグルチド0.5mgの単回投与後における血中濃度→
↓患者背景

*Clin Pharmacokinet.*2017;56:1381-90.

Parameter	Renal function group				
	Normal	Mild	Moderate	Severe	ESRD
Subjects (*n*)	14	11	11	10	10
Sex [M/F (*n*)]	9/5	6/5	6/5	6/4	7/3
Age (years)	54.6 ± 9.1	62.9 ± 8.0	66.5 ± 6.6	62.8 ± 9.1	48.2 ± 7.2
Weight (kg)	84.9 ± 19.1	80.1 ± 13.8	78.7 ± 16.5	78.1 ± 22.7	97.2 ± 15.7
BMI (kg/m^2)	29.2 ± 4.1	28.5 ± 4.3	27.9 ± 5.2	27.8 ± 5.2	31.7 ± 5.1
FPG (mmol/L)	5.6 ± 0.5	5.8 ± 0.6	6.6 ± 1.8	5.8 ± 1.6	5.2 ± 2.4
T2D (*n*)	0	1	2	2	4
Estimated CL_{CR}[a] (mL/min)	119.7 ± 42.6	63.2 ± 9.0	41.5 ± 5.7	21.5 ± 6.2	15.4 ± 6.2

GLP-1RAが血液透析の影響を受けないのであれば，本患者においてもSUSTAIN7試験の結果を当てはめることができる可能性あり！

セマグルチドとデュラグルチドの用量の検討

日本における承認用量は,

・セマグルチド：0.25mg>0.5mg>1.0mg　いずれもあり！
（ただし，0.25mg/週から開始し，4週ごとに増量）

・デュラグルチドは0.75mgのみ.

→SUSTAIN7試験の結果から，臨床効果が,

　デュラグルチド0.75mg<セマグルチド0.5mg<セマグルチド1.0mg

と期待ができ，実臨床においては忍容性さえあれば，糖尿病に対するより高い治療効果（血糖降下，体重減少）が期待できるのでは？

EBMの5つのステップ

1. 患者さんの疑問を定式化
2. 問題についての情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者さんへの適応を検討
5. Step1からStep4の評価

Step5:Step1-4のふりかえり

Step1

- 実臨床における薬剤の使い分けという疑問を定式化した.

Step2

- 2薬剤を直接比較した前向きランダム化試験を選定した.

Step3

- フォーマットに則り批判的吟味を行った.

Step4

- 透析患者という背景には直接は合致しなかった.
- 一方で，今回検討したGLP-1RAは透析患者でも血中濃度が変わらないという別の既報もある.

→ 本症例においても本試験の結果を踏まえ，治療薬の変更を検討する価値は十分にあると考えた.

Take home message

- GLP-1受容体作動薬は糖尿病患者において，血糖降下作用のみならず，食欲減退などより体重減少のエビデンスもある薬剤である.

- 連日注射，週１回注射など様々な種類・投与法があるが，現時点では週１回皮下注射のセマグルチドが血糖降下作用，体重減少の作用の点で最も効果が高い.

- GLP-1受容体作動薬は腎不全患者，透析患者において血中濃度は正常腎機能患者と変わらないと言われているが，一方で，臨床効果に関するエビデンスが限られていることに注意が必要である.