

## 2型糖尿病患者のセマグルチド皮下注製剤変更に伴う 体重・血糖コントロールへ与える影響の検討

近藤 剛史      答島 悠貴      和田あゆみ      谷 真貴子      岩崎 優

徳島赤十字病院 糖尿病・内分泌内科

### 要 旨

【目的】Semaglutide (Sema) 皮下注製剤の治療変更に伴うHbA1cと体重変化を検討した。【対象】Sema皮下注製剤投与中の2型糖尿病患者100例について治療変更後もしくは治療再開後のHbA1cと体重変化を後方視的に検討した。

【結果】対象は男性63例/女性37例，年齢 $60.6 \pm 12$ 歳，BMI  $29 \pm 4.9$ kg/m<sup>2</sup>，HbA1c  $7.2 \pm 1.0$ %。60例がDulaglutide，38例がSema経口薬，2例はインスリン療法に変更していた。製剤変更後，平均観察期間は $3.6 \pm 2.0$ か月で $\Delta$ HbA1c $+0.48 \pm 0.77$ % ( $p < 0.001$ )， $\Delta$ 体重 $+0.41 \pm 2.7$ kg ( $p < 0.01$ )。製剤変更後にSema皮下注製剤を再開したのは52例で，再開後平均観察期間は $2.8 \pm 0.8$ か月で， $\Delta$ HbA1c $-0.57 \pm 0.87$ % ( $p < 0.001$ )， $\Delta$ 体重 $-0.59 \pm 0.89$ kg ( $p < 0.01$ )。【考察】Sema皮下注製剤は，血糖及び体重管理の双方において強い効果があり，治療変更時には，十分に留意すべきである。

Keywords : 2型糖尿病, GLP-1 受容体作動薬, Semaglutide

### はじめに

現在の肥満2型糖尿病の治療においてNa<sup>+</sup>/グルコース共役輸送担体 (SGLT) 2 阻害薬とGLP-1 受容体作動薬は，強力な血糖降下作用に加え，減量が期待でき，低血糖リスクが少なく，かつ，一部の薬剤では心血管イベントの有意な抑制<sup>1)~3)</sup>と腎保護効果<sup>4)</sup>が示されており，有用性が高い。

Semaglutide (以下，Sema) は，ヒトGLP-1を基本骨格とするGLP-1 受容体作動薬であり，皮下注製剤，経口薬の双方で十分なHbA1c低下効果と心血管イベント抑制効果が示されている<sup>5)</sup>。加えて，Semaは分子量が他のGLP-1 受容体作動薬と比較して小さいことから，脳内への移行が良好で，視床下部等のGLP-1 受容体陽性神経細胞を活性化し，食欲抑制や減量効果を発揮しやすいことが推察されている。Semaは糖尿病患者に対し，皮下注製剤で1.0mgまで，経口薬で14mgまで投与可能であるが，皮下注製剤で2.4mg投与することで，約15%の減量効果(68週間投与，平均体重105kg)が示されており<sup>6)</sup>，肥満患者での保険収載が期待されている。一方で，中止後のリバウンドも知られており<sup>7)</sup>，中止時は注意が必要である。

2020~2023年，Sema皮下注製剤は使用可能な薬剤で最も効果の高いGLP-1 受容体作動薬の位置づけであったが，2022年3月~5月まで，Sema皮下注製剤の出荷停止があり，その間，他のGLP-1 受容体作動薬への変更を余儀なくされた。我々は，Sema皮下注製剤を使用していた2型糖尿病患者において，治療変更後のHbA1cと体重変化を検討した。

### 対象と方法

対象は当科外来で2022年3月までSema皮下注製剤を投与していた2型糖尿病患者とした。主要評価項目は，Sema中止後もしくはSema再開後のHbA1cと体重変化とし，後方視的に検討した。結果は，体重以外は平均±標準偏差で，体重は中央値(四分位範囲)で示し，統計学的検討はIBM SPSS Statistics version 26を用いて行った。

### 結 果

患者背景を表1に示す。2022年3月までSema皮下注製剤を使用していた2型糖尿病患者は100例で平均年齢は $60.6 \pm 12.2$ 歳，男性63例，女性37例であった。

罹病期間は $14.8 \pm 10.2$ 年, BMIは $29.3 \pm 4.9 \text{kg/m}^2$ , HbA1cは $7.2 \pm 1.0\%$ であった. Sema皮下注製剤の変更前後, 注射薬の治療内容を表2に示す. 変更前, Sema 0.25mg/週使用例は15例, 0.5 mg/週使用例は38例, 1.0 mg/週使用例は47例であり, 変更後はDulaglutide 0.75mg/週使用例が60例, Sema経口薬使用例が38例, 2例がGLP-1受容体作動薬を使用していなかった. インスリン併用例が, 変更前は基礎インスリンのみが11例, 強化インスリン療法が

24例であり, 変更後は基礎インスリンのみが12例, 強化インスリン療法が27例であった. 次にSema皮下注製剤の変更前後, 血糖降下薬の治療内容を表3に示す.

肥満2型糖尿病の薬物治療を反映して, SGLT2阻害薬やビグアナイドの併用例が多いが, 概ね変更前後で大きな併用薬の変更はなかった.

Sema皮下注製剤開始前後のHbA1cと体重変化は, それぞれ7.8か月の観察期間で,  $8.2 \pm$

表1 患者背景

項目	
人数	100
年齢(歳)	$60.6 \pm 12.2$
性別	男(63)/女(37)
罹病期間(年)	$14.8 \pm 10.2$
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	$29.3 \pm 4.9$
HbA1c(%)	$7.2 \pm 1.0$
網膜症(人)	NDR(56),SDR(21), PPDR(8),PDR(15)
腎症(人)	1(53),2(25), 3(22),4(0)
神経障害(%)	70
心疾患(%)	26
脳血管障害(%)	8
高血圧症(%)	86
脂質異常症(%)	89
NDR:網膜症なし, SDR:単純網膜症, PPDR:前増殖網膜症, PDR:増殖網膜症	

表2 Sema皮下注製剤変更前後の治療内容

GLP-1受容体作動薬及び インスリンの治療状況	治療変更前	治療変更後
Sema 0.25mg	15例	-
Sema 0.5mg	38例	-
Sema 1.0mg	47例	-
Dulaglutide	-	60例
Sema経口薬	-	38例
Basal	11例	12例
BBT	24例	27例
Sema:セマグルチド, BBT:強化インスリン療法, Basal:基礎(持効型)インスリン		

表3 Sema皮下注製剤変更前後の治療内容

併用薬	治療変更前	治療変更後
SGLT2i	56	55
BG	32	30
Glinide	10	11
TZD	4	4
SU	4	3
$\alpha$ GI	2	2
SGLT2i: SGLT2阻害薬, BG: ビグアナイド薬, Glinide: 速効型インスリン分泌促進薬, TZD: チアゾリジン薬, SU: スルフォニル尿素薬, $\alpha$ GI: $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬		

1.2%→7.2±1.0% (-1.0±1.2%, p<0.001), 79.3 (70.5-89.5) kg→78.3 (67.3-89.9) kg (-1.9±3.9kg, p<0.001), 次にSema皮下注製剤変更前後のHbA1cと体重変化は, それぞれ3.6か月の観察期間で, 7.2±1.0%→7.7±1.3% (0.48±0.77%, p<0.001), 78.3 (67.3-89.9) kg→79.4 (68.0-90.6) kg (0.41±2.7kg, p<0.01), 次にSemaを再開していた例は, 52例で, Sema皮下注製剤再開前後のHbA1cと体重変化は, それぞれ2.8か月の観察期間で, 8.2±1.3%→7.6±1.0% (-0.57±0.87%, p<0.001), 79.5 (65.8-87.3) kg→78.8 (64.9-85.2) kg (-0.59±

0.89kg, p<0.01)であり, 一連の検討で, Sema皮下注製剤のHbA1c低下作用と減量効果が示された(図1, 2).

次に, Sema投与量別に, HbA1cと体重変化を検討した(図3, 4, 5). 0.25mg/週使用例では, 皮下注製剤変更前後のHbA1cと体重変化で大きな差がみられないが, 0.5mg/週や1.0mg/週では変更後のHbA1cの増悪と体重増加が顕著であった.

次に, Sema皮下注製剤からDulaglutide 0.75mg/週へ変更した例について検討した(図6). 製剤変更前

	N	Period (Month)	前HbA1c (%)	後HbA1c (%)	Difference (95%CI)
Sema皮下注開始前後	100	7.8±2.5	8.2±1.2	7.2±1.0 <sup>***</sup>	-1.0±1.2 (-1.27 to -0.77)
Sema皮下注変更前後	100	3.6±2.0	7.2±1.0	7.7±1.3 <sup>***</sup>	0.48±0.77 (0.33 to 0.64)
Sema皮下注再開前後	52	2.8±0.8	8.2±1.3	7.6±1.0 <sup>***</sup>	-0.57±0.87 (-0.81 to -0.32)

\*\*\* P<0.001, paired t-test

図1: HbA1cの変化

	N	Period (Month)	前体重 Median(IQR)	後体重 Median(IQR)	Difference
Sema皮下注開始前後	100	7.8±2.5	79.3 (70.5-89.5)	78.3 (67.3-89.9) <sup>***</sup>	-1.9±3.9
Sema皮下注変更前後	100	3.6±2.0	78.3 (67.3-89.9)	79.4 (68.0-90.6) <sup>**</sup>	0.41±2.7
Sema皮下注再開前後	52	2.8±0.8	79.5 (65.8-87.3)	78.8 (64.9-85.2) <sup>**</sup>	-0.59±0.89

\*\* P<0.01, \*\*\* P<0.001, Wilcoxonの符号付き順位検定

図2: 体重の変化

	N	前HbA1c (%)	後HbA1c (%)	Difference (95%CI)
変更前後	15	6.92±1.04	6.91±1.02 <sup>N.S.</sup>	0.00±0.66(-0.37 to 0.36)
再開前後	5	7.82±1.05	7.78±0.79 <sup>N.S.</sup>	-0.04±0.48(-0.63 to 0.55)

N.S. 有意差なし, \*\* P<0.01 \*\*\* P<0.001, paired t-test

	N	前体重 Median(IQR)	後体重 Median(IQR)	Difference
変更前後	15	77.0(64.8-83.7)	73.7(65.5-85.2) <sup>N.S.</sup>	0.13±2.3
再開前後	5	81.2(71.6-85.1)	79.7(70.6-82.9) <sup>*</sup>	-1.60±1.5

N.S. 有意差なし, \* P<0.05, Wilcoxonの符号付き順位検定

図3: Sema0.25mg皮下注使用症例 (HbA1c, 体重変化)

	N	前HbA1c (%)	後HbA1c (%)	Difference (95%CI)
変更前後	38	7.29±1.00	7.70±1.20 <sup>***</sup>	0.40±0.48(0.24 to 0.56)
再開前後	17	7.89±1.13	7.23±0.74 <sup>**</sup>	-0.65±0.78(-1.06 to -0.25)

\*\* P<0.01 \*\*\* P<0.001, paired t-test

	N	前体重 Median(IQR)	後体重 Median(IQR)	Difference
変更前後	38	75.5(62.8-82.5)	76.3(63.4-82.1) <sup>**</sup>	0.85±1.6
再開前後	17	74.6(62.1-82.1)	69.9(61.5-82.3) <sup>N.S.</sup>	-0.64±1.8

N.S. 有意差なし, \*\* P<0.01, Wilcoxonの符号付き順位検定

図4: Sema0.5mg皮下注使用症例 (HbA1c, 体重変化)

	N	前HbA1c (%)	後HbA1c (%)	Difference (95%CI)
変更前後	47	7.24±1.00	7.96±1.46 <sup>***</sup>	0.71±0.91(0.44 to 0.98)
再開前後	30	8.46±1.44	7.85±1.20 <sup>**</sup>	-0.61±0.96(-0.96 to -0.25)

\*\* P<0.01 \*\*\* P<0.001, paired t-test

	N	前体重 Median(IQR)	後体重 Median(IQR)	Difference
変更前後	47	81.5(72.6-96.9)	81.1(74.8-97.4) <sup>N.S.</sup>	0.19±3.5
再開前後	30	80.7(68.5-91.3)	80.4(68.5-90.1) <sup>**</sup>	-1.2±2.1

N.S. 有意差なし, \*\* P<0.01, Wilcoxonの符号付き順位検定

図5: Sema1.0mg皮下注使用症例 (HbA1c, 体重変化)

	N	前HbA1c (%)	後HbA1c (%)	Difference (95%CI)
Sema皮下注⇒Dulaglutide	60	7.5±0.95	8.1±1.28 <sup>***</sup>	0.53±1.28 (0.31 to 0.75)

\*\*\* P<0.001, paired t-test

	N	前体重 Median(IQR)	後体重 Median(IQR)	Difference
Sema皮下注⇒Dulaglutide	60	78.3 (65.2-86.4)	79.4 (66.6-88.5) <sup>***</sup>	1.0±1.9

\*\*\* P<0.001, Wilcoxonの符号付き順位検定

図6: Sema皮下注⇒Dulaglutide例 (HbA1c, 体重変化)

後のHbA1cと体重変化は、 $7.5 \pm 0.95\% \rightarrow 8.1 \pm 1.28\%$  ( $0.53 \pm 1.28\%$ ,  $p < 0.001$ ),  $78.3$  ( $65.2-86.4$ ) kg  $\rightarrow$   $79.4$  ( $66.6-88.5$ ) kg ( $1.0 \pm 1.9$ kg,  $p < 0.001$ )であった。Sema皮下注製剤からSema経口薬へ変更した例については、製剤変更前後のHbA1cと体重変化は、 $6.6 \pm 0.89\% \rightarrow 7.0 \pm 1.24\%$  ( $0.39 \pm 0.67\%$ ,  $p < 0.001$ ),  $79.2$  ( $73.8-94.0$ ) kg  $\rightarrow$   $78.7$  ( $73.6-94.9$ ) kg ( $-0.65 \pm 3.3$ kg, 有意差なし)であった(図7)。いずれの製剤へ変更してもHbA1cの増悪はあったが、Sema経口薬への変更例は体重増加が避けられていた。

	N	前HbA1c (%)	後HbA1c (%)	Difference (95%CI)
Sema皮下注 ⇒Sema経口薬	38	$6.6 \pm 0.89$	$7.0 \pm 1.24^{***}$	$0.39 \pm 0.67$ (0.17 to 0.61)
*** P < 0.001, paired t-test				
	N	前体重 Median(IQR)	後体重 Median(IQR)	Difference
Sema皮下注 ⇒Sema経口薬	38	79.2 (73.8-94.0)	78.7 <sup>N.S.</sup> (73.6-94.9)	$-0.65 \pm 3.3$
N.S. 有意差なし, Wilcoxonの符号付き順位検定				

図7：Sema皮下注⇒Sema経口例  
(HbA1c, 体重変化)

## 考 察

今回、Sema皮下注製剤を使用していた2型糖尿病患者において、約3か月間の出荷停止で起こったHbA1cと体重変化を検討した。患者背景からは、平均年齢は60.6歳と比較的若い、罹病期間は14.8年と長く、平均BMIは $29.3 \text{kg/m}^2$ であり、Sema皮下注製剤投与での平均HbA1cは7.2%で、これまでの治療で治療目標を達成出来ておらず、HbA1cの目標達成と減量を期待したい、Sema投与が最適と考えられた患者であったと考えられる。そのため、結果的には3か月の短い期間と考えられる出荷停止期間でも、治療変更はHbA1cの増悪と体重の増量をもたらしたので、患者にとっては悪影響だったと思われる。

また、製剤変更前後でのインスリン投与方法や経口血糖降下薬は大きく変わりはなく、今回の検討では、Sema皮下注製剤とDulaglutide, Sema経口薬の差を如実に反映したものと考えてよい。

製剤変更で使用したのは、Sema皮下注製剤が上市される前に頻用していたDulaglutideと、皮下注製剤

と同時期に上市されたSema経口薬であったが、前者は容量調整が必要なく、投与後から最大効果を期待できるのに対して、後者は、3mg, 7mg, 14mgと1か月毎に増量するステップが必要であることが、前者が60例、後者が38例と前者が多かった理由と考えられる。Dulaglutideは、脳血管門を通過しないといわれ、Sema製剤と比較すると、中枢神経への直接作用(食欲抑制)がなく、体重減少効果が少ないと言われている。そのため、より高齢患者の血糖調整には有効であるが、今回の対象患者のように、比較的若い肥満患者には、Sema製剤が最適と考えられる。また、特に減量効果の高いGLP-1受容体作動薬での中止後のリバウンドは既に知られており<sup>7)</sup>、中止後は明らかに増悪するため、例えHbA1cが6%未満の治療状況であったとしても、維持しているという考え方が妥当な可能性があり、減量のステップを踏むことや、中止するのであれば比較的短期間のフォローアップをお勧めしたい。

グルコース依存性インスリン刺激性ポリペプチド(GIP)とGLP-1の両インクレチンの作用を単一分子に統合した新規の週1回投与デュアルGIP/GLP-1受容体作動薬である、Tirzepatide<sup>8)</sup>は、Sema皮下注製剤を上回る血糖降下作用と減量効果として、2023年4月、本邦でも使用可能になった。近年の肥満2型糖尿病の創薬では、さらにグルカゴン受容体やペプチドYY等の他の消化管ホルモンの基礎代謝増加作用や摂食抑制作用にも着目されるようになり<sup>9)</sup>、今後の展開が期待される。実際、GIP/GLP-1/グルカゴン受容体のトリプルアゴニストであるRetatrutideの第2相試験の結果が2023年8月報告され、肥満患者への48週間の投与で24.2%の減量効果(12mg/週、平均体重107kg)が得られている<sup>10)</sup>。

肥満2型糖尿病の寛解は、減量で9割近くが達成できることが報告されている<sup>11)</sup>。しかしながら、その減量が困難な例が少なくなく、新展開を迎えようとしている消化管ホルモンのポリアゴニストの創薬に今後も目が離せない。

## おわりに

Sema皮下注製剤は、血糖及び体重治療において、効果が高い。その一方で、治療変更時は増悪する可能性が高いため、十分な注意が必要である。

## 利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

## 文 献

- 1) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22
- 2) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND) : a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-30
- 3) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28
- 4) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-306
- 5) Nauck MA, Quast DR: Cardiovascular safety and benefits of Semaglutide in patients with type 2 diabetes: Findings from SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Front Endocrinol* 2021; 12: 1-10
- 6) Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al: Once-weekly Semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989-1002
- 7) Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al: Effect of continued weekly subcutaneous Semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity : The STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 1414-25
- 8) Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al: Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 503-15
- 9) Alexiadou K, Tan TMM: Gastrointestinal peptides as therapeutic targets to mitigate obesity and metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2020; 20: 26
- 10) Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al: Triple-hormone-receptor agonist Retatrutide for obesity — A phase 2 trial. *N Engl J Med* 2023; 389: 514-26
- 11) Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al: Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT) : an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 541-51

---

## The effects for managing HbA1c and weight in patients with type 2 diabetes who changed weekly subcutaneous semaglutide

Takeshi KONDO, Yuki TOJIMA, Ayumi WADA, Makiko KOMATSU, Yu IWASAKI

Division of Diabetes and Endocrinology. Japanese Red Cross Tokushima Hospital

[Purpose] This study aimed to clarify the effects of hemoglobin A1c (HbA1c) and weight management in patients with type 2 diabetes who changed the therapy of weekly subcutaneous semaglutide.

[Methods] A total of 100 patients with type 2 diabetes who were controlled by weekly subcutaneous semaglutide were recruited. HbA1c levels and body weight changes after stopping or resuming subcutaneous semaglutide therapy were retrospectively evaluated.

[Results] At baseline, 63% of the enrolled patients were male. The mean age was  $60.6 \pm 12$  years, the mean BMI was  $29.6 \pm 4.9$  kg/m<sup>2</sup>, and the mean HbA1c level was  $7.2 \pm 1.0\%$ . Subcutaneous semaglutide was switched to dulaglutide (60 cases), the oral form of semaglutide (38 cases), and insulin therapy (2 cases). The HbA1c and weight change were  $+0.48 \pm 0.77\%$  ( $p < 0.001$ ) and  $+0.41 \pm 2.7$  kg ( $p < 0.01$ ), respectively, 3.6 months after changing subcutaneous semaglutide. Fifty-two cases were resumed with subcutaneous semaglutide. The HbA1c and weight change were  $-0.57 \pm 0.87\%$  ( $p < 0.001$ ) and  $-0.59 \pm 0.89$  kg ( $p < 0.01$ ), respectively, in 2.8 months after resuming subcutaneous semaglutide.

[Summary] Subcutaneous semaglutide was effective for the management of HbA1c and weight. Conversely, we need to be careful when changing the therapy.

Keywords : type 2 diabetes, GLP-1 receptor agonist, semaglutide

Japanese Red Cross Tokushima Hospital medical journal 29 : 12-17, 2024

---