



Weekly GLP-1 受容体作動薬から ソリクア[®]配合注への切り替えの有用性： 2 型糖尿病患者 53 例，24 週間投与の試験結果

坂出市立病院 糖尿病内科

大工原裕之

● 要旨

ソリクア[®]配合注は、インスリン グラルギン 1 単位と、GLP-1 受容体作動薬であるリキシセナチド（リキスミア[®]）1 μ g の割合で配合した注射薬であり、基礎インスリンと GLP-1 受容体作動薬の 2 剤を併用する治療法を 1 剤で達成できる製剤である。

今回、他院から当院に紹介された、週 1 回投与のデュラグルチドを 24 週間以上治療継続中で、血糖コントロール不十分の 2 型糖尿病患者 53 例に対し、1 日 1 回投与のソリクア[®]配合注治療への切り替えを行い、その有用性を検討した。24 週間の投与により、HbA1c、各食前空腹時血糖値、各食後 2 時間血糖値の有意な低下、空腹時血中 C ペプチドの有意な上昇が得られた。投与量は 12 週を境に減量に転じ、また低血糖の頻度も 24 週の間で減少が認められた。低血糖や胃腸障害等の重篤な副作用はなく、減量等の対応でコントロール可能であった。

また、患者アンケートの結果では、「食欲」の項目でのポジティブな方向への移行のみならず、「食事の嗜好」についても、より健康的な嗜好への移行が認められた。このことは、リキシセナチドの満腹中枢への作用に加えて、注射薬治療に伴うセルフタイトレーションにより、患者自身の治療へのモチベーションが高まった結果と推測され、本注射薬治療の大きなメリットの一つと考えられた。

Key word : 2 型糖尿病，注射薬治療，ソリクア[®]配合注，デュラグルチド，インスリン グラルギン，リキシセナチド，セルフタイトレーション，食事療法

はじめに

2 型糖尿病患者では、その診断の時点で既に膵臓の β 細胞の機能が低下していると考えられ¹⁾、このさらなる低下をいかに食い止めるかが合併症予防の鍵となる。近年、週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬であるデュラグルチドによる注射薬治療が幅広く行われるようになり、糖尿病患者の注射薬導入のハードルを下げる治療となっている。しかしながら、他院からデュラグルチド治療での血糖コントロール不十分患者の紹介は少なくない。デュラグルチド治療による血糖コントロール不十分の原因として、① 内因性インスリン分泌が低下している、② 食欲に負けてしまって食事療法が不十分、③ 薬剤

自体の用量不足（0.75 mg の固定用量）、④ インスリン抵抗性が大きい肥満症例、等が考えられる。

デュラグルチド治療で血糖コントロール不十分な場合、治療強化の手段として 1 日 1 回の持効型インスリンを追加するといった治療を行うことが考えられるが、患者にとって週 1 回の製剤と 1 日 1 回の製剤が混在することは、アドヒアランスの低下につながることも考えられる。注射薬治療の新たな選択肢であるソリクア[®]配合注には、1 剤で持効型インスリンと GLP-1 受容体作動薬が配合されていることから、今回、デュラグルチドにて血糖コントロール不十分の患者に対しソリクア[®]配合注を用い、その 24 週間の経過について検討した結果を報告する。

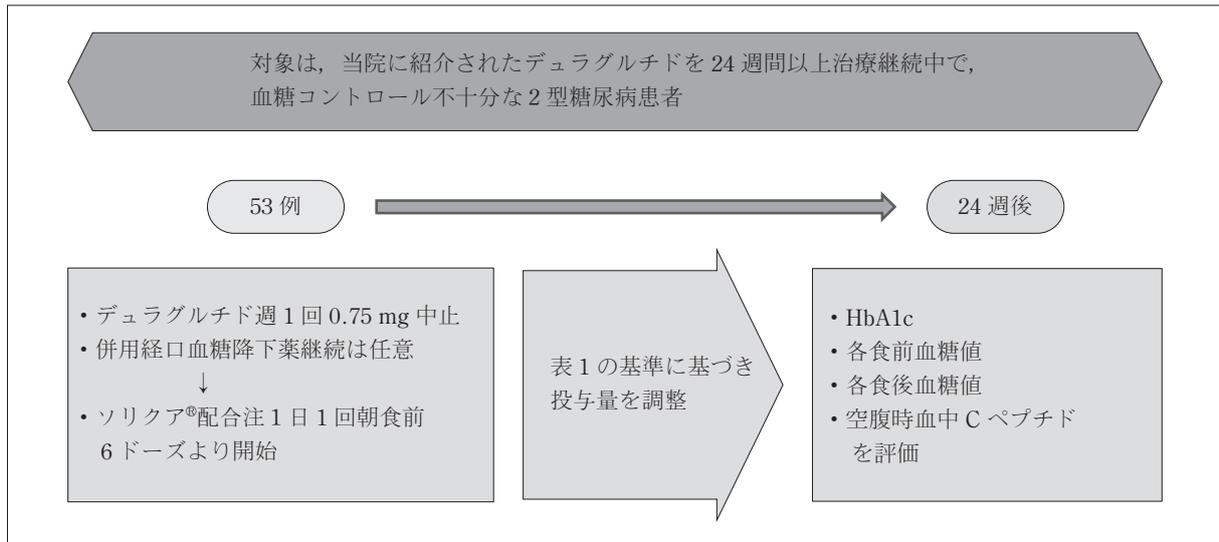


図1 方法

表1 ソリクア®配合注の用量調整

● 導入：6ドーズで開始	
● 空腹時血糖値の目標範囲：100～120 mg/dL	
● 1週間の最終3日間の空腹時血糖値3回の平均値に基づき投与量を調整	
空腹時血糖値の平均値	用量の調整
120 mg/dL 超	+1～2ドーズ/日
100 mg/dL 以上, 120 mg/dL 以下	変更なし
80 mg/dL 以上, 100 mg/dL 未満	変更なし〔午前中に低血糖(+)なら-1～2ドーズ/日〕
80 mg/dL 未満	-2ドーズ/日
《副作用マネジメント》	
悪心・消化器症状発現時	-2～4ドーズ/日

本試験の目的

デュラグルチド治療で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に、ソリクア®配合注を用いた注射薬治療を24週にわたり施行し、その有効性、安全性を明らかにする。併せて治療前後における患者の食行動への影響を検討する。

対象と方法

1) 対象

他院から当院に紹介された、デュラグルチドを24週間以上治療継続中で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者で、ソリクア®配合注を用いた注射薬治療への切り替えに同意が得られた連続53例(男性25例, 女性28例)。

2) 方法

デュラグルチドからソリクア®配合注(以下、本剤)を1日1回、朝食前、6ドーズより切り替えを開始し、図1に示すプロトコルに従って24週間の投与を行い評価した。用量調整については表1に示すように、患者の自己測定による空腹時血糖値を指標とすることとし、1週ごとにその最終3日間の空腹時血糖値の平均値を算出して、80 mg/dL 未満 → 「-2ドーズ」、80～100 mg/dL 未満 → 「変更なし」〔ただし、午前中に低血糖(+)の場合は「-1～2ドーズ」〕、100～120 mg/dL 以下 → 「変更なし」、120 mg/dL 超 → 「+1～2ドーズ」を目安に1日投与量を調整することとした。また、副作用マネジメントとして、悪心・消化器症状発現時には「-2～4ドーズ」とした。

表 2

患者背景	年齢 (歳)	58.6 ± 13.7	
	性別 (男 / 女) (例)	25 / 28	
	BMI (kg/m ²)	25.6 ± 4.3	
	糖尿病罹病期間 (年)	7.0 ± 5.2	
	デュラグルチド治療期間 (年)	3.6 ± 2.4	
	各食前空腹時血糖値 (mg/dL)	朝	138.4 ± 15.0
		昼	156.7 ± 20.8
		夕	154.3 ± 21.2
	各食後2時間血糖値 (mg/dL)	朝	277.2 ± 36.6
		昼	253.6 ± 34.0
夕		279.7 ± 35.1	
HbA1c (%)	8.45 ± 1.31		
空腹時血中Cペプチド (ng/mL)	0.90 ± 0.38		
併用経口血糖降下薬 (重複あり)	なし (デュラグルチド単独)	5例	
	ビグアナイド薬	36例	
	SGLT2阻害薬	22例	
	SU薬	8例	
	α-グルコシダーゼ阻害薬	7例	
	グリニド薬	2例	
	チアゾリジン薬	1例	

平均値 ± 標準偏差

3) 評価項目

(1) 有効性

ベースラインから24週時までのHbA1cの変化を主要評価項目として、本剤の有効性を検討した。併せて各食前空腹時血糖値、各食後2時間血糖値、空腹時血中Cペプチドについても評価を行った。

(2) 安全性

体重、低血糖の頻度、投与量の推移について集計し、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン等について評価した。なお、胃腸障害はGLP-1受容体作動薬で多く報告されている副作用であることから、リキシセナチドを配合した本剤においても胃腸障害に関する有害事象について注意深く評価することとした。

4) 統計処理

解析はITT (Intention to treat) 解析を採用した。測定値は平均値 ± 標準偏差で示した。各指標の開始前との比較について、対応のあるt検定を行った。両側検定で危険率5%未満 ($p < 0.05$) を有意差ありと判定した。

5) 倫理的配慮

本研究実施に先立ち、研究実施計画書は坂出市立

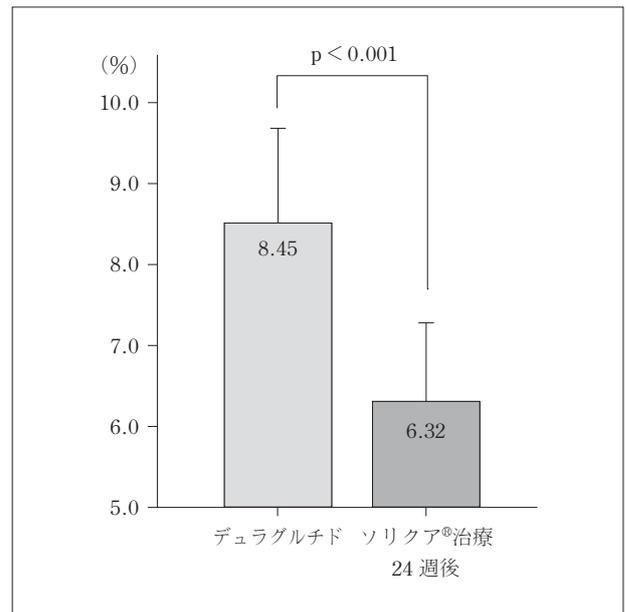


図2 HbA1cの推移

病院倫理委員会 (令和3年10月1日) 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。

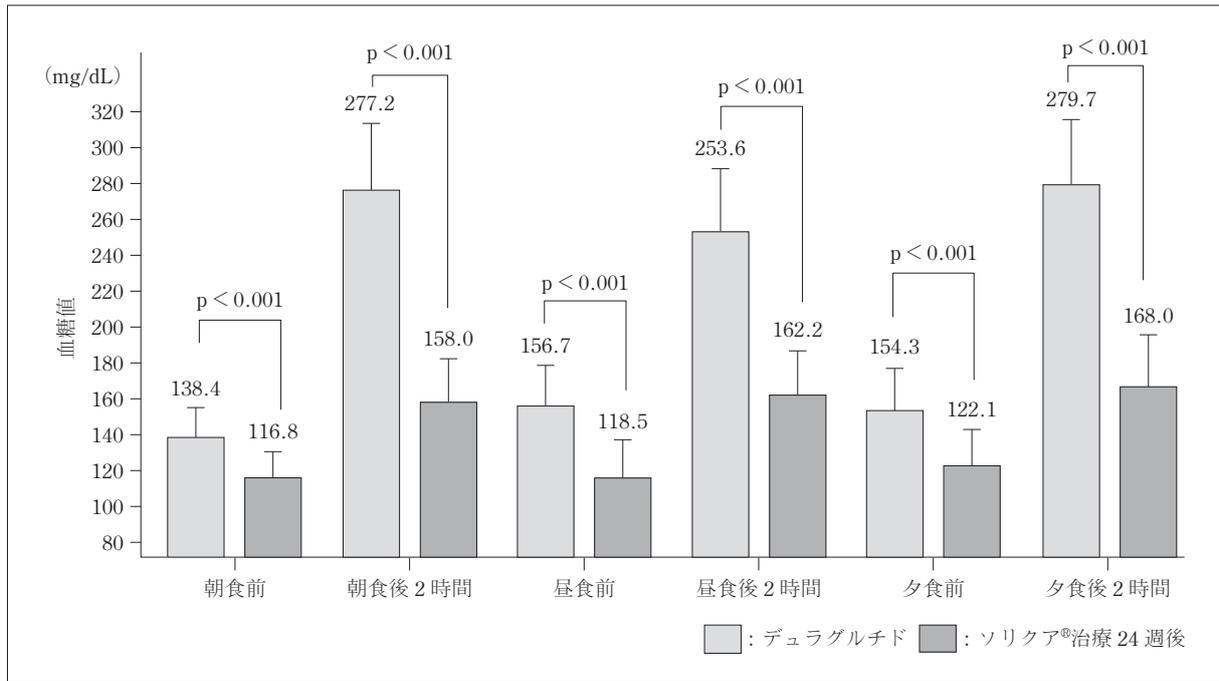


図3 各食前, 各食後2時間血糖値の推移

被験者に対しては、本療法が当該の疾患に対する標準的な治療であることを十分に説明し試験参加への同意を得、また、試験結果については統計処理を加えたうえで論文として公表することについての同意を得た。

結 果

1) 患者背景 (表2)

対象症例53例(男25例, 女28例)に途中脱落はなく、すべての症例でソリクア®配合注を用いた注射薬治療の24週間の実施が可能であった。

年齢は 58.6 ± 13.7 歳, 糖尿病罹病期間は 7.0 ± 5.2 年, デュラグルチド治療期間は 3.6 ± 2.4 年であった。

本剤への切り替え前のHbA1cは $8.45 \pm 1.31\%$, 朝食前, 昼食前, 夕食前空腹時血糖値はそれぞれ 138.4 ± 15.0 mg/dL, 156.7 ± 20.8 mg/dL, 154.3 ± 21.2 mg/dL, 朝食後, 昼食後, 夕食後2時間血糖値はそれぞれ 277.2 ± 36.6 mg/dL, 253.6 ± 34.0 mg/dL, 279.7 ± 35.1 mg/dLで, 空腹時血中Cペプチド 0.90 ± 0.38 ng/mLであった。

前治療のデュラグルチドの併用薬としてはビッグアナイド薬が36例, SGLT2阻害薬が22例と多く, SU薬や α -グルコシダーゼ阻害薬, グリニド薬の併用もあり, デュラグルチド単独症例は5例であっ

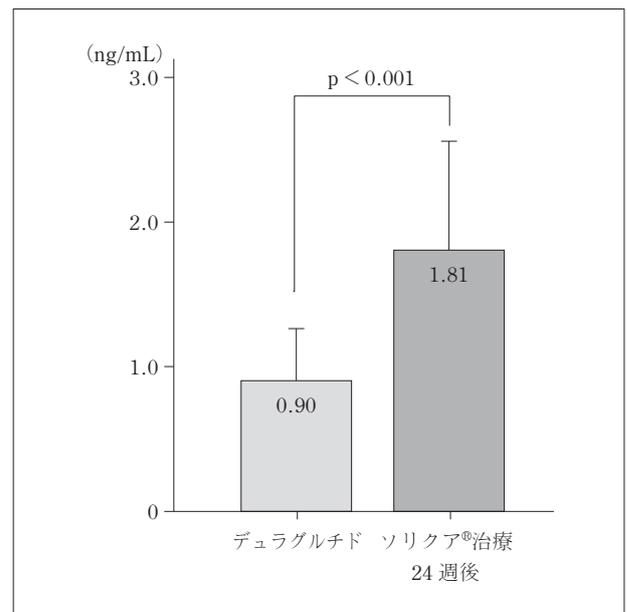


図4 空腹時血中Cペプチドの推移

た。

2) HbA1cの推移 (図2)

本剤開始前の $8.45 \pm 1.31\%$ から24週後 $6.32 \pm 1.05\%$ へと有意 ($p < 0.001$) に低下した。

3) 血糖値の推移 (図3)

朝食前, 昼食前, 夕食前空腹時血糖値はそれぞれ 138.4 ± 15.0 mg/dL から 116.8 ± 13.7 mg/dL, 156.7 ± 20.8 mg/dL から 118.5 ± 17.7 mg/dL,

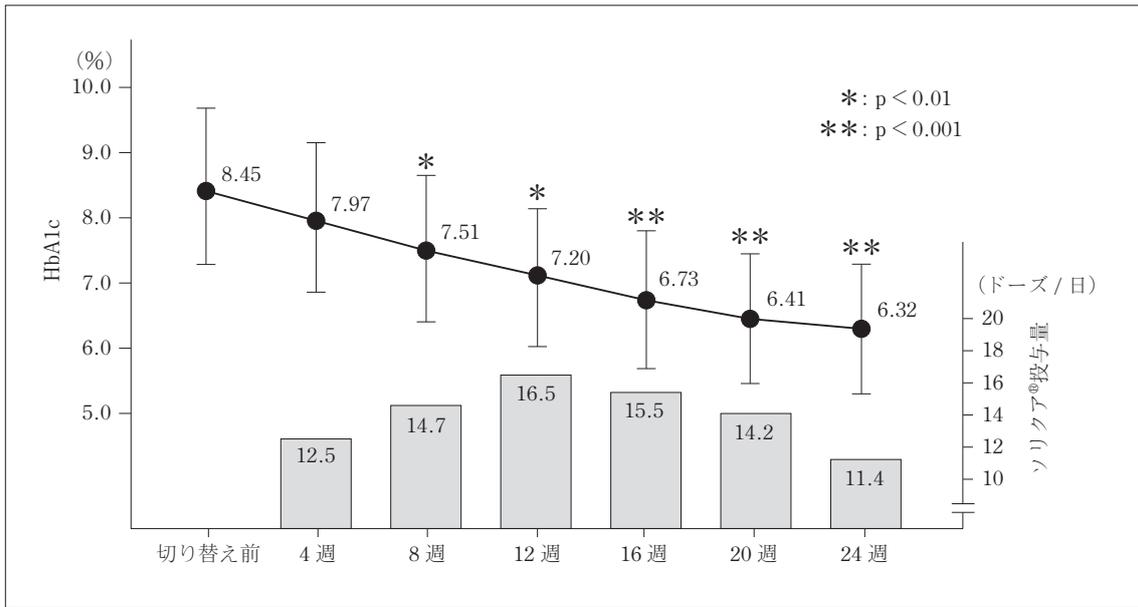


図5 投与量とHbA1cの4週ごとの推移

154.3 ± 21.2 mg/dL から 122.1 ± 17.4 mg/dL へといずれも 24 週後有意 (p < 0.001) に低下した。朝食後, 昼食後, 夕食後 2 時間血糖値はそれぞれ 277.2 ± 36.6 mg/dL から 158.0 ± 23.2 mg/dL, 253.6 ± 34.0 mg/dL から 162.2 ± 24.5 mg/dL, 279.7 ± 35.1 mg/dL から 168.0 ± 26.9 mg/dL へといずれも 24 週後有意 (p < 0.001) に低下した。

4) 空腹時血中 C ペプチドの推移 (図 4)

本剤切り替え後, 0.90 ± 0.38 ng/mL から 1.81 ± 0.75 ng/mL へと有意 (p < 0.001) に上昇した。

5) 投与量の推移

図 5 に投与量と HbA1c 値の 4 週ごとの推移を示す。6 ドーズで開始したが, 4 週後に 12.5 ドーズ, 12 週後に 16.5 ドーズとピークとなり, それ以降は減量されていた。図に示すように, 減量後も HbA1c の低下は維持されていた。

6) 体重の推移

24 週間で, ベースラインから 0.74 ± 0.95 kg の有意な増加が認められた (p < 0.05)。

7) 安全性 (低血糖, 胃腸障害等)

今回の検討で途中脱落はなく, すべての症例でソリクア®配合注を用いた注射薬治療の 24 週間の実施が可能で, 本注射薬治療は安全に施行できた。

低血糖の頻度を, 「低血糖の症状が出現し, その時点での血糖値 70 mg/dL 未満が確認できた回数」とし検討した結果, 本剤へ切り替え後 5 ~ 8 週の 4

週間に平均で 4.7 ± 3.6 回の頻度で認められたが, その後は漸減し, 21 ~ 24 週の 4 週間では 3.1 ± 2.8 回であった。「低血糖」と評価された場合でも, その多くは基準とした 70 mg/dL を大きく下回ることとはなく, 重篤な低血糖は認められなかった。

また, 懸念された胃腸障害については投与中止に至る重篤な症状は認められず, 悪心が 24.5% (嘔吐なし), 腹部不快感が 7.5%, 便秘が 5.7% にみられたが, 症状を訴えた症例についても減量により継続投与が可能であった。その他の有害事象についても特記すべきものは認められなかった。

考 察

他院から当院に紹介された, 週 1 回のデュラグルチド投与にて血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 53 例に, デュラグルチドからソリクア®配合注への切り替えを行ったところ, HbA1c は本剤開始前 8.45% から 24 週後 6.32% へと有意に低下し (図 2), 各直前, 食後血糖値も有意に低下した (図 3)。また, 空腹時血中 C ペプチドも 0.90 ng/mL から 1.81 ng/mL へと有意に上昇し (図 4), 対象の多くが内因性インスリン分泌の低下を来した症例と考えられたが, ソリクア®配合注による回復が示唆された。

投与量については, 6 ドーズで開始して以降, 空腹時血糖値の自己測定値を指標として調整を加えた

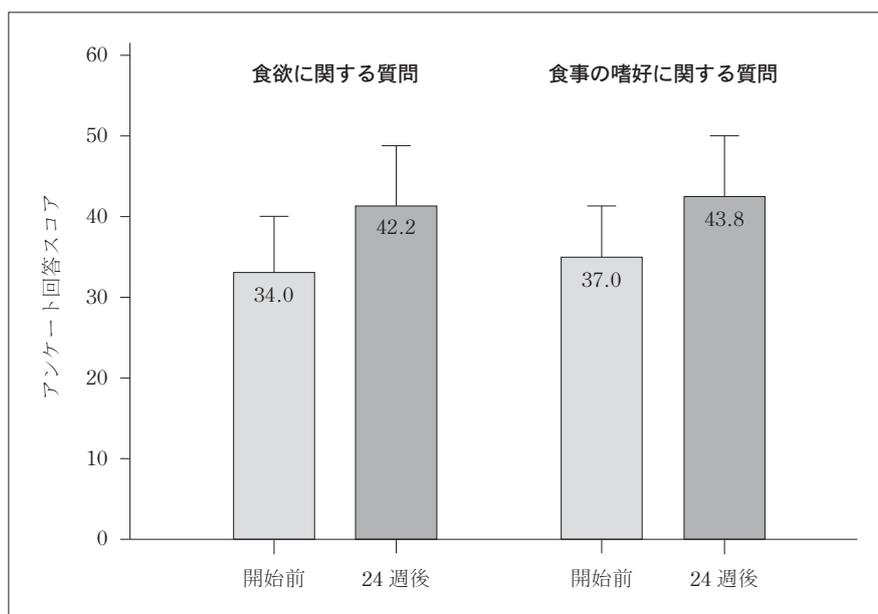


図6 「食行動に関するアンケート」評価結果

結果、4 週後 12.5 ドーズ、12 週後 16.5 ドーズと増量をみたが、それ以降は減量に転じた（図5）。減量後も HbA1c の低下は維持されていることから、3 カ月間程度の投与期間での調整により、患者ごとの適切な投与量が見いだせるものと考えられた。

GLP-1 受容体作動薬からインスリンを配合するソリクア[®]で危惧される体重の増加であるが、ソリクア[®]配合注はリキシセナチドを配合していることから、本剤 24 週間の投与での体重は平均 0.74 kg の増加にとどまり、本剤のメリットが実地診療下で確認されたと考える。また、同様に低血糖の頻度も、本剤開始後 5～8 週間の間の平均 4.7 回をピークに、投与量が安定するのと並行して減少している。「低血糖」と評価された場合でも、その多くは今回基準とした 70 mg/dL を大きく下回ることではなく、重篤な低血糖は認められなかった。リキシセナチド配合により懸念された胃腸障害についても、投与中止に至る重篤な症状は認められなかった。症状を訴えた症例についても減量により継続投与が可能であった。当院では経口血糖降下薬コントロール不十分例にソリクア[®]治療を行った結果を報告しているが²⁾、それに比べデュラグルチドから切り替えた今回の報告では消化器症状の低減がみられ、GLP-1 受容体作動薬治療が先行している症例に対して忍容性がより高いと考えられた。その他の有害事象についても特記すべきものは認められなかった。

今回の検討では、配合注による低血糖を危惧して朝食前空腹時血糖値の目標（増量を行わない値）を 100～120 mg/dL に置いたが、この目標で HbA1c の良好な改善が得られる結果となった。本剤の効果についてまとめると、主にインスリン グラルギンの作用によりこの目標値が達成され正常化されたことで、門脈から肝臓に到達した内因性のインスリンが、肝臓における糖の取り込みを促進し、糖放出を抑える効果も発揮され、肝臓でのインスリン抵抗性が改善し、それと同時にリキシセナチドの作用により、相加・相乗的にインスリン分泌が促進されたのに加え、グルカゴンの分泌抑制、胃内容排出抑制、体重増加の抑制が認められたものと考えられた。

2 型糖尿病患者の治療モチベーション維持において、血糖値の自己測定と並んで「体重」は大きな要素である。GLP-1 受容体作動薬の体重減少作用はこの観点からも大きなメリットであることはよく指摘されるところであるが、本剤はインスリンとの配合剤であることから、本剤の「体重減量効果」に大きく期待することは難しい。そこで「体重」という指標そのものではなく、GLP-1 受容体作動薬の満腹中枢に対する働きかけが、患者の食習慣（食事療法）に対しいかなる影響を及ぼすのかについて、今回アンケート調査を行って検討することとした。筆者は短時間作用型のリキシセナチドと長時間作用型のリラグルチドで食行動の変化に関して有意にリキ

表3 併用経口血糖降下薬の推移

	デュラグルチド併用薬	→	ソリクア®治療 24 週後
なし (デュラグルチド単独)	5 例	→	16 例 (ソリクア®単独)
ピグアナイド薬	36 例	→	21 例
SGLT2 阻害薬	22 例	→	13 例
SU 薬	8 例	→	1 例
α-グルコシダーゼ阻害薬	7 例	→	2 例
グリニド薬	2 例	→	中止
チアゾリジン薬	1 例	→	中止

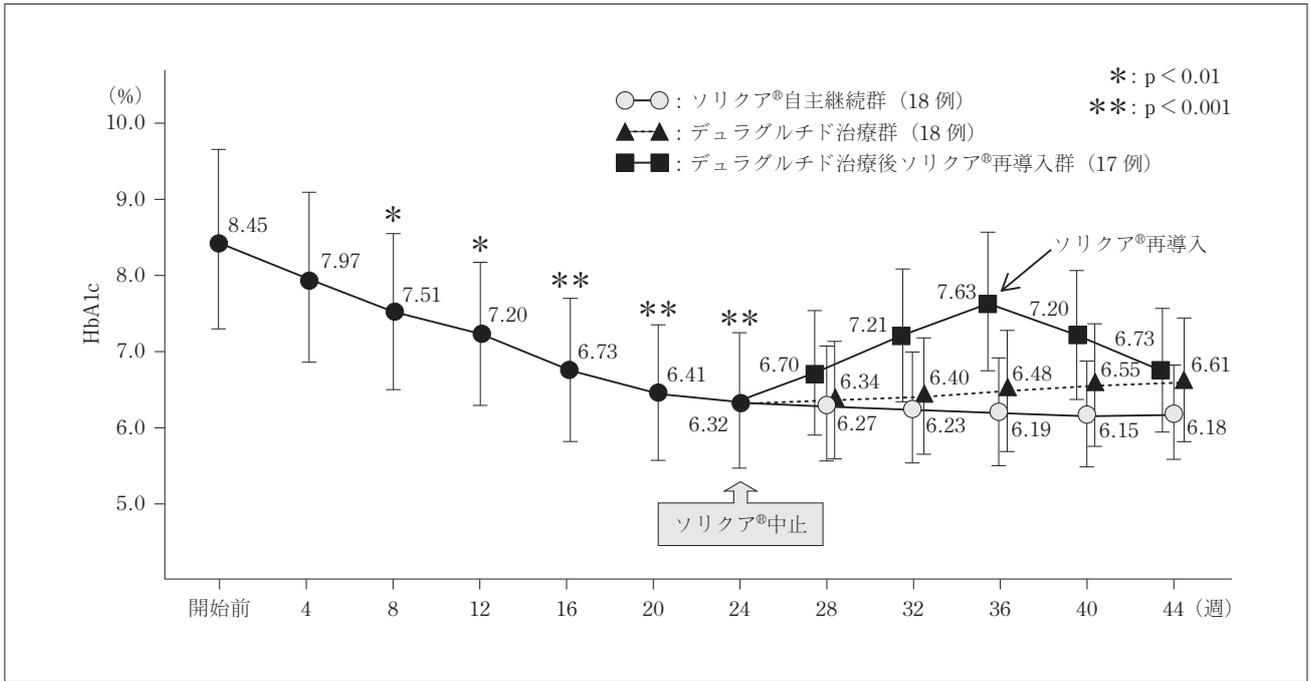


図7 ソリクア®治療 24 週間～その後の経過

シセナチドで改善したことを報告した³⁾。また経口血糖降下薬からソリクア®治療への切り替えでも同様の試験を行った結果ソリクア®治療で有意に食行動変化に改善がみられたことを報告している²⁾。今回はさらに長時間作用型 GLP-1 受容体作動薬であるデュラグルチドと短時間作用型であるリキシセナチドを配合したソリクア®で食行動の変化を検討することは非常に興味深いと考え、同様のアンケート調査を行った。本アンケート調査は「食欲に関する質問」15 問と、「食事の嗜好に関する質問」15 問からなり、各質問に対し 5 段階のスケールで回答していただき、「ポジティブな回答：4 点～ネガティブな回答：0 点」（それぞれ 60 点満点）としてスコア化し集計した。なお、本アンケートは既存の食行動アンケート⁴⁾⁵⁾や偏食尺度⁶⁾をもとに、当院独自に作成したものである⁷⁾。

その結果を図 6 に示す。「食欲に関する質問」では本剤開始前 34.0 ± 6.9 点から 24 週後 42.2 ± 7.2 点へ、「食事の嗜好に関する質問」では 37.0 ± 6.7 点から 43.8 ± 7.4 点へと、双方の設問群ともによりポジティブな方向への改善が認められた。

今回の検討では、体重は 24 週で 0.74 kg の増加を認めたが、それが個々の患者の治療へのモチベーションを損なわないばかりか、逆に GLP-1 受容体作動薬特に短時間作用型の作用によると思われる「食欲」の改善のみならず、食事の組み合わせや、「肉食」「濃い味」「油を使った料理」「甘いもの」「洋食」に傾いていた「食事の嗜好」が、逆の、より健康的な方向へと移行している。この結果から、患者にとって心理的ハードルが高いものであった注射薬治療であるが、ソリクア®配合注導入（血糖値の自己測定 of 投与量への反映）に伴い、リキシセナ

チドの満腹中枢への作用に加えて、患者のセルフトイトレーションへの意識が高まることで、食事療法においても良好なアドヒアランスが得られたのではないかと推測される。

また、今回デュラグルチドからソリクア®切り替えにより、併用されていた経口薬の減少がみられた(表3)。このことは患者にとって服用数や医療費負担の軽減につながり、こういった面でもアドヒアランスの向上につながったことが考えられた。

今回、週1回投与から1日1回投与に切り替えるうえで、注射回数が増えることによる患者の抵抗が考えられたため、切り替えの説明には「24週間には週1回投与に戻すこと」を約束したうえで同意を取り、切り替えを行った。24週間試験終了時にデュラグルチドに戻したのは35例であったが、ソリクア®を自主的に継続希望される患者も18例でみられた。また、デュラグルチドに戻した患者中、血糖コントロールの悪化がみられた17例の患者から、自主的にソリクア®の再導入が希望された。その血糖コントロールの経過を図7に示す。週1回投与は非常に簡便で継続性の高い治療ではあるが、今回、1日1回のソリクア®治療を導入することで患者自身が糖尿病治療を見つめなおすきっかけとなり、注射回数が増えることへの抵抗感よりも血糖コントロールの改善による満足度が高いことが示唆される結果となった。

ま と め

1) 基礎インスリンとGLP-1受容体作動薬の2剤を併用する治療法は、インスリンの空腹時血糖値降下作用とGLP-1受容体作動薬の食後血糖値降下作用をともに期待できる。かつGLP-1受容体作動薬の体重への影響は患者の治療モチベーションを上げ、それにより食事・運動療法のアドヒアランス向上につながるものである。

2) ソリクア®配合注は、インスリン グラルギン1単位とGLP-1受容体作動薬であるリキシセナチド(リキスミア®)1 μ gの割合で配合した注射薬であり、基礎インスリンとGLP-1受容体作動薬の2剤を併用する治療法を1剤で達成できる製剤であ

る。

3) 今回、週1回投与のデュラグルチドにて血糖コントロール不十分の2型糖尿病患者53例に対し1日1回投与のソリクア®配合注への切り替えを行い、その有用性を検討した。24週間の投与により、HbA1c、各食前空腹時血糖値、各食後2時間血糖値の有意な低下、空腹時血中Cペプチドの有意な上昇が得られた。投与量は12週を境に減量に転じ、また低血糖の頻度も24週の間で減少が認められた。低血糖や胃腸障害等の重篤な副作用はなく、減量等の対応でコントロール可能であった。

4) 今回行った患者アンケートの結果では、「食欲」の項目でのポジティブな方向への移行のみならず、「食事の嗜好」についても、より健康的な嗜好への移行が認められた。このことは、リキシセナチドの満腹中枢への作用に加えて、注射薬治療に伴うセルフトイトレーションにより、患者自身の治療へのモチベーションが高まった結果と推測され、注射薬治療の大きなメリットの一つと考えられた。

文 献

- 1) U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995; **44**: 1249-58.
- 2) 大工原裕之: ソリクア®配合注による糖尿病新規注射薬導入の有用性: 2型糖尿病患者40例, 24週間投与の試験結果. *診療と新薬* 2021; **58**: 605-15.
- 3) 大工原裕之: GLP-1受容体作動薬による血糖コントロールおよび食行動の変化における検討: 短時間作用のリキシセナチドと長時間作用のリラグルチドの比較. *診療と新薬* 2017; **54**: 89-92
- 4) 石谷圭子, 菅 淑江: 食行動への影響要因に関する一考察. *中国短期大学紀要* 1984; **16**: 42-6.
- 5) 福島幸子, 久永 文, 前田 均, 他: 睡眠時無呼吸症候群患者の食行動調査と食事内容の栄養学的分析. *日職医誌* 2003; **51**: 353-7.
- 6) 今田純雄, 長谷川智子, 坂井信之, 他: 食の問題行動に関する臨床発達心理研究(2) —偏食尺度の標準化と偏食の諸特徴—. *広島修大論集(人文)* 2007; **47**: 123-48.
- 7) 大工原裕之, 村岡都美江: インクレチン関連薬による食行動の変化—リキシセナチドとシタグリプチンの比較検討—. *Pharm Med* 2015; **33**: 112-7.