



# GLP-1受容体作動薬から GIP/GLP-1受容体作動薬への 切り替えの長期効果

前橋広瀬川クリニック 糖尿病センター

清水弘行

## はじめに

チルゼパチドは、Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) と Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)、双方の受容体に作用を有する新たな2型糖尿病治療薬として開発された<sup>1)2)</sup>。日本人2型糖尿病症例における SURPASS J-mono, SURPASS J-combo 試験においてもその有用性が明らかとなり<sup>3)4)</sup>、昨年春より一般臨床の場において使用が可能となった。チルゼパチドは、週1回5.0 mg以上の用量においてはセマグルチドに比較して血糖改善効果が高いことが示されている<sup>5)</sup>。しかしながら、従来のGLP-1受容体のみに作用する薬剤から本剤へと切り替えた場合にどのようなさらなる改善効果が期待できるか否かについては、未知の部分も少なくない。チルゼパチドはまだ上市後約1年と短期間のために、日本人におけるGLP-1受容体作動薬から切り替え後の長期的な有効性に関する検討結果の報告も少ない。そこで今回切り替え後12カ月間継続的にチルゼパチドを投与された症例におけるその有効性について振り返り解析を実施した。

## 対象と方法

当院外来通院中の2型糖尿病症例のうち従来から使用されてきたGLP-1受容体作動薬の単独ならびに一定量の経口糖尿病薬やインスリンとの併用療法

がチルゼパチドへの切り替え前までに3カ月以上安定して併用継続されていた症例において、チルゼパチドへの切り替えの同意が得られ、切り替え後12カ月以上経過した症例を抽出、今回の振り返り解析の対象とした。

解析の対象とした症例は、全13例（男性7例、女性6例）であった。症例の詳細は、年齢65.4 ± 9.4歳、体重74.98 ± 18.93 kg、BMI 27.54 ± 4.14 kg/m<sup>2</sup>であり、切り替え前の血糖管理状況は、HbA1c 8.18 ± 1.03%、来院時の随時血糖値は188.5 ± 68.0 mg/dLであった。切り替え前までに使用されていたGLP-1受容体作動薬の詳細については、デュラグルチド週1回0.75 mg投与からの切り替え症例が5例、セマグルチドからの切り替え症例は全7例であり、週1回0.5 mg投与の症例が4例、1.0 mg投与の症例が3例であった。リラグルチド配合注からの切り替え症例が1例であった。インスリン注射療法が併用されていた症例は配合注使用例も含めて5例（1日総インスリン投与量：32.0 ± 8.8単位/日）であった。

チルゼパチドへの切り替え後4週間は、チルゼパチド週1回2.5 mgにて開始、その後血糖管理状況や各症例の忍容性を確認した後に週1回5 mgへと増量、5 mgへの増量後4週間以上経過後にもさらなる血糖管理強化が必要と考えられた症例においては週1回7.5 mgへと増量が行われた。その結果、

**Key words** : チルゼパチド, HbA1c, 体重, 2型糖尿病

連絡先 : 〒371-0022 群馬県前橋市千代田町2-10-9 前橋広瀬川クリニック 糖尿病センター 清水弘行

Tel : 027-231-4101, Fax : 027-231-4112 E-mail : shimizu-h@hirosegawa.or.jp

チルゼパチドへの切り替え後 12 カ月におけるチルゼパチドの最終的な平均投与用量は週 1 回 5.6 ± 1.6 mg であった。

結果は平均値 ± 標準偏差にて示した。統計学的解析は繰り返しのある one-way ANOVA を実施した後に、有意差のある事象については Newman-Keuls 検定により個別比較を実施した。

結 果

表 1 に今回分析した各因子に関する統計学的解析結果を示した。HbA1c、来院時随時血糖値と体重については、いずれも  $p < 0.0001$  と非常に高い有意な変動が確認された。収縮期血圧についても有意な変動がみられたが、脈拍数については有意な変動

は認められなかった。

各因子について個別に検討してみた。血糖コントロール状況については、まず図 1a に示したように、随時血糖値は切り替え後 3 カ月以降から 6 カ月、9 カ月、12 カ月のいずれの時期においても有意な改善が認められ、12 カ月後には切り替え前

表 1 各観察因子の統計解析結果

	p 値
随時血糖値	$p < 0.0001$
HbA1c	$p < 0.0001$
体重	$p < 0.0001$
収縮期血圧	0.0226
脈拍数	0.9784

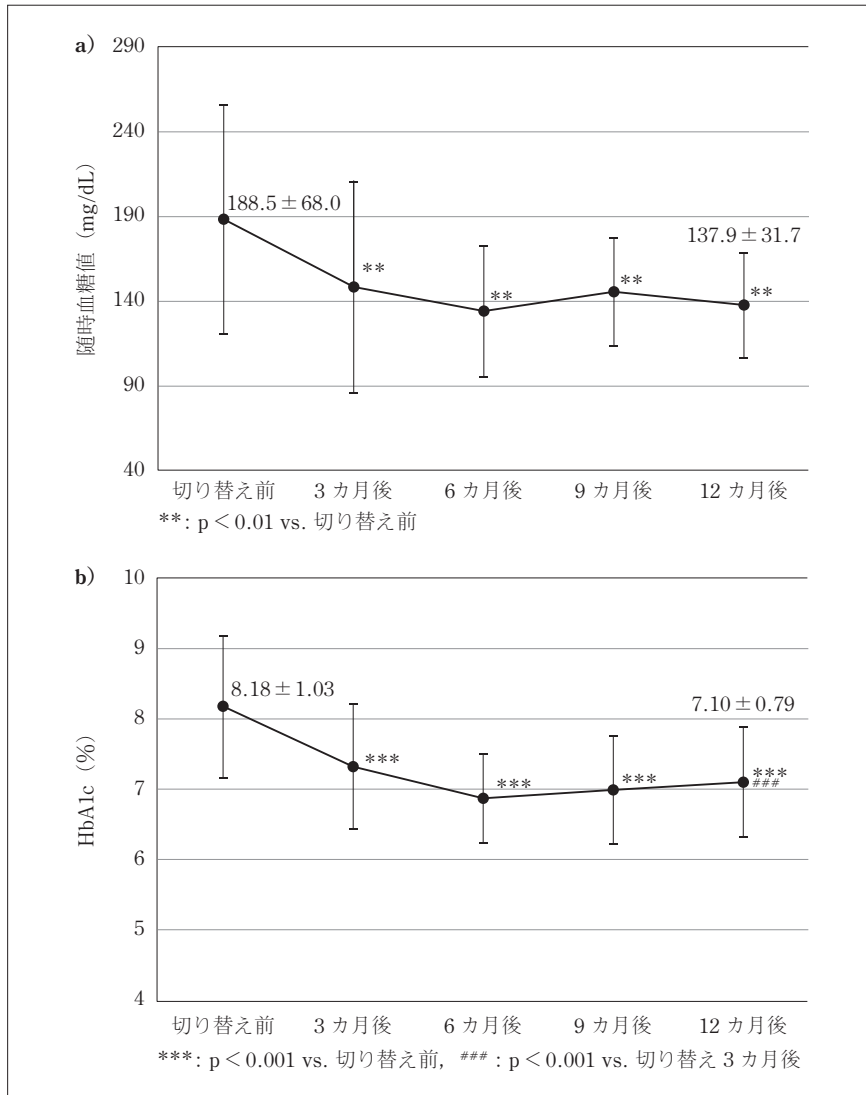


図 1 GLP-1 受容体作動薬からチルゼパチドへ切り替え後 12 カ月間の来院時随時血糖値 (a) および HbA1c (b) の変動

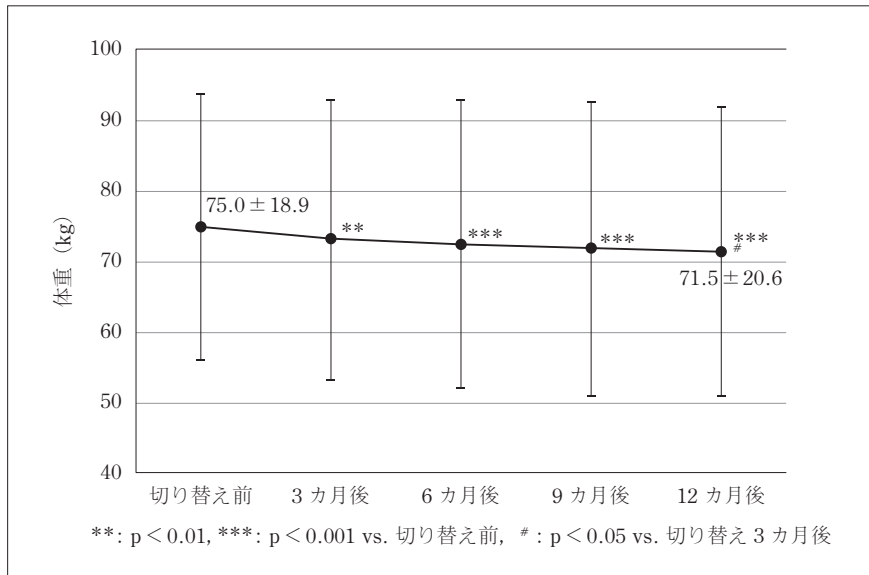


図2 GLP-1受容体作動薬からチルゼパチドへ切り替え後12カ月間の体重の変化

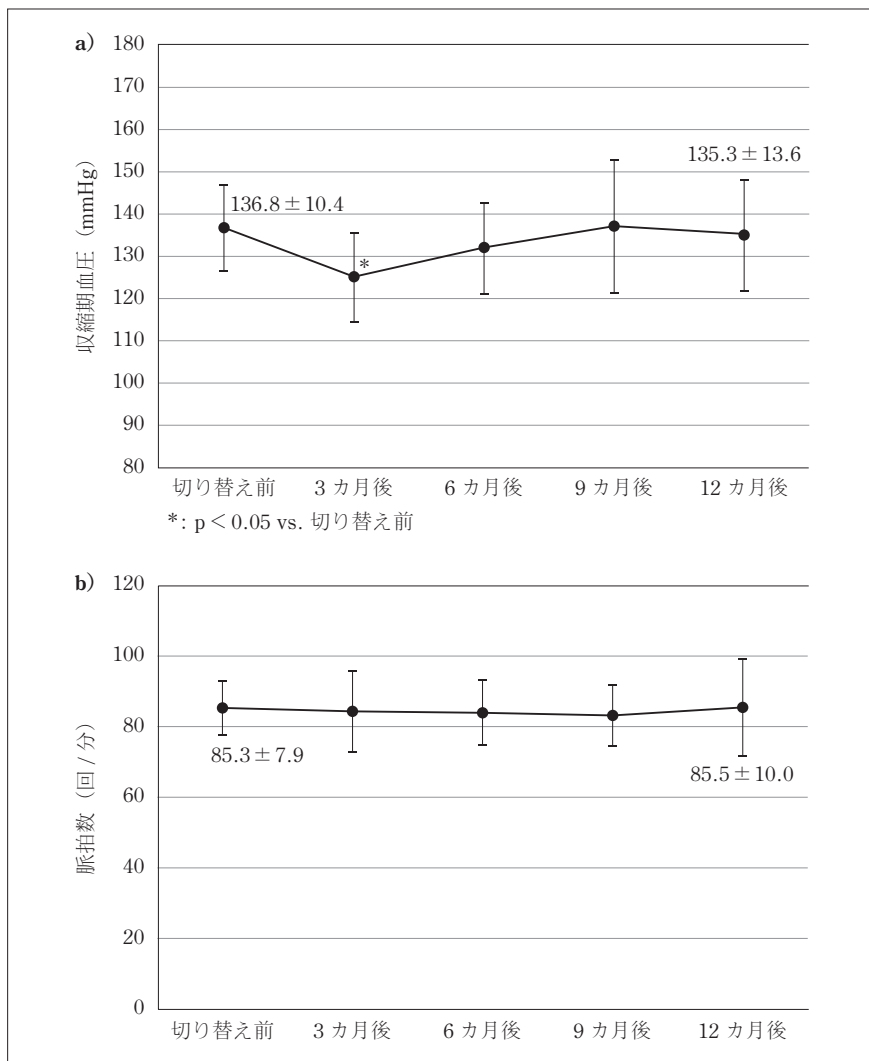


図3 GLP-1受容体作動薬からチルゼパチドへ切り替え後12カ月間の収縮期血圧 (a) と脈拍数 (b) の変動

188.5 mg/dL から 137.9 mg/dL へと 50.6 mg/dL の改善が認められた。その結果、**図 1b** に示したように HbA1c も切り替え後 3 カ月、6 カ月、9 カ月、12 カ月後に有意な改善が認められ、12 カ月後には切り替え前 8.18% から 7.10% へと 1.08% の改善が認められていた。さらに切り替え後 3 カ月後と比較しても 12 カ月後に有意な改善が認められていた。切り替え後 6 カ月以降、12 カ月後まで随時血糖値および HbA1c に安定してその改善効果が維持されていた。このような結果、インスリン併用例では 1 日総インスリン投与量が 16% 減少を認めた。

また **図 2** に示した体重への影響については、切り替え後 3 カ月から 6 カ月、9 カ月、12 カ月と有意な減少が認められ、12 カ月後において 75.0 kg から 71.5 kg へと 3.5 kg の減少が観察され、その結果 BMI も 1.37 kg/m<sup>2</sup> 低下していた。また切り替え 3 カ月後に比較しても、12 カ月後には有意な体重の減少が認められた。

**図 3a** に示した収縮期血圧については、切り替え 3 カ月後に一過性の血圧低下が認められたが、12 カ月後には切り替え前と同様なレベルに復していた。そのような状況において **図 3b** に示したように脈拍数については全観察期間を通じて明らかな変動は認められていなかった。

## 考 察

GLP-1 受容体作動薬から GIP/GLP-1 受容体作動薬へ切り替えを実施した際の 12 カ月間の長期的効果について振り返り解析を行った。その結果、切り替え後 12 カ月後においても安定して随時血糖値、HbA1c と体重の減少が認められることが確認された。今回の観察結果より、切り替え効果が 6 カ月後から 12 カ月後にわたり安定して同様なレベルで継続して認められることが明らかとなった。さらに HbA1c、体重については切り替え 3 カ月後と比較しても 12 カ月後には有意な減少が認められていた。

日本 2 型糖尿病症例を対象として実施された SURPASS J-mono, SURPASS J-combo 両試験では、チルゼパチド週 1 回 5 mg を 52 週間使用後に、SURPASS J-mono 試験では HbA1c が 2.4 %, SURPASS J-combo 試験では 2.6% の改善が認められことが報告されている。GLP-1 受容体作動薬からチルゼパチドへの切り替えについては、切り

替え後 4 カ月、6 カ月後においてその有用性が示されている<sup>6)7)</sup>。今回の GLP-1 受容体作動薬からの切り替えによって、より長期間において HbA1c 1% 程度の改善が継続して認められていることが確認された。

また日本人における両試験においても収縮期血圧の低下と、脈拍数の増加が報告されている<sup>3)4)</sup>。脈拍数については、著者の以前のデュラグルチドに関する報告においても GLP-1 受容体作動薬ナীবな症例においては脈拍数が増加したものの 1 日 1 回型の GLP-1 受容体作動薬からの切り替え症例においては、脈拍数には影響がないことが判明している<sup>8)</sup>。今回の既存の GLP-1 受容体作動薬使用例においても一過性の血圧減少は認められたものの、12 カ月後においては収縮期血圧と脈拍数には明らかな変動は認められず、GIP 受容体への新たな作用の追加による収縮期血圧や脈拍数への影響は少ないものと考えられた。

今回の検討は、まだ長期処方のできない期間が主体となる観察結果であるために、切り替え前より来院頻度も高くなり、その影響が血糖管理の改善に寄与した可能性も否定できない。また限定出荷が実施されていた期間における観察結果でもあり、投与用量が最高 7.5 mg/週までに限定され、それ以上の高用量への切り替えもできない期間でもあった。今回の観察結果は、このような制限のある期間の観察結果でもあり、このような切り替え効果の最終的な評価には、今後のより多くの症例における検討が望まれる。

## お わ り に

従来の GLP-1 受容体作動薬からチルゼパチドへの切り替えによる血糖コントロールの改善や体重への影響に関する長期効果について検証した。

## COI

本研究における利益相反はない。

## 文 献

- 1) Coskun T, Sloop KW, Loghini C, Alsina-Fernandez J, Urva S, et al: LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus : From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab* 2018; **18**: 3-14.

- 2) Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, Kaneko S, Lee CJ, et al: Efficacy and safety of a novel GIP-GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1) : a double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2021; **398**: 143-155.
- 3) Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, et al: Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono) : a double-blind, multicentre, randomized, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; **10**: 623-633.
- 4) Kadowaki T, Chin R, Ozeki A, Imaoka T, Ogawa Y: Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicenter, randomized, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; **10**: 634-644.
- 5) 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**: 503-515.
- 6) 清水弘行 : GLP-1 受容体作動薬から新たな GIP/GLP-1 受容体作動薬, チルゼパチドへの切り替え効果の検証. *Therap Res* 2024 ; **45** : 205-209.
- 7) Suzuki T, Sato T, Tanaka M, Endo k, et al: Tirzepatide ameliorates eating behaviors regardless of prior exposure to glucagon-like peptide receptor agonists in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Comp* 2024; **38**: 108779.
- 8) 清水弘行 : 血液透析中の 2 型糖尿病症例におけるデュラグルチドの有用性の検証. *Therap Res* 2016 ; **37** : 789-794.

---

## Long-Term Efficacy of Switch From GLP-1 Receptor Agonist to GIP/GLP-1 Receptor Agonist, Tirzepatide in Japanese Out-Patients With Type 2 Diabetes

Hiroyuki SHIMIZU

Diabetes Center, Maebashi Hirosegawa Clinic Diabetes Center

### Abstract

Long-term efficacy of switch from GLP-1 receptor agonist to GIP/GLP-1 receptor agonist, tirzepatide was examined in Japanese out-patients with type 2 diabetes. At 12 month after switch to tirzepatide, HbA1c remained to decrease by  $1.04 \pm 0.83\%$  in poorly controlled Japanese out-patients with type 2 diabetes. In addition, body weight was also significantly reduced by switch to tirzepatide. Systolic blood pressure was temporarily decreased only at 3 months after switch. However, pulse rates were not changed at all throughout the whole observation period for 12 months. Long-term efficacy of switch from GLP-1 receptor agonist to GIP/GLP-1 receptor agonist, tirzepatide was confirmed in Japanese out-patients with type 2 diabetes.

**Key words:** Tirzepatide, HbA1c, Body Weight, Type 2 Diabetes

---