



経口セマグルチドにて血糖マネジメント不十分の 2 型糖尿病患者に対するインスリングラルギン/ リキシセナチド配合注への切り替えの有用性： 2 型糖尿病患者 60 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

経口セマグルチドは初めて経口投与が可能となった GLP-1 受容体作動薬であり，吸収促進剤であるサルカプロラートナトリウム（SNAC）を配合することで，胃内での分解を回避し，ペプチド製剤でありながら経口投与を実現している。インスリングラルギン/リキシセナチド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 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 剤で達成できる注射製剤である。

今回，経口セマグルチドを 24 週間以上治療継続中で血糖マネジメント不十分の 2 型糖尿病患者 60 例に対し 1 日 1 回注射投与のインスリングラルギン/リキシセナチド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，また低血糖や胃腸障害等の重篤な副作用はなく，減量等の対応でマネジメント可能であった。

また，糖尿病治療満足度質問票（DTSQ）の第 1 因子（治療満足度）の 5 項目において経口薬から注射薬への変更にもかかわらず有意に患者満足度が上昇し，経口セマグルチドからインスリングラルギン/リキシセナチド配合注への切り替えに関しての有用性が確認された。

Key word : 2 型糖尿病，経口セマグルチド，インスリングラルギン/リキシセナチド配合注

はじめに

2 型糖尿病患者では，その診断の時点で既に膵 β 細胞のインスリン分泌能が半減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。経口セマグルチドは経口投与が可能となった GLP-1 受容体作動薬で PIONEER 試験²⁾では有意な HbA1c 低下効果および体重減少効果が確認されている。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ほうが良好であることから³⁾，GLP-1 受容体作動薬の利点を経口糖尿病薬として使用することができるため幅広く使わ

れるようになっている。しかしながら経口セマグルチドで血糖マネジメント不十分患者がみられることもある。経口セマグルチド治療による血糖マネジメント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内服から朝食まで 30 分以上の時間が取れず薬剤血中濃度が低下している⁴⁾，③飲み忘れが増えてアドヒアランスに影響する，④血糖測定がなく薬剤の効果がわかりにくい，といったことが考えられるが経口セマグルチド治療で血糖マネジメント不十分な場合，治療強化の手段としての報告が少ない。どのような治療が適切かと考えた時に①内因性インスリン分泌低下が予想される場合に対し

表1 IGlaLixi の調整方法

経口セマグルチドから切替え導入：6～10 ドーズで開始

空腹時血糖値の目標範囲：100～130 mg/dL ※ 調整目安：1週間に1回

空腹時血糖値の平均値	IGlaLixi 配合注
130 mg/dL 超	+ 1～2 ドーズ / 日
100 mg/dL 以上 130 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	IGlaLixi 配合注
悪心・消化器症状発現時	- 2～4 ドーズ / 日

てインスリンを補充したいこと、②体重を増加させたくないこと、③食後血糖と空腹時血糖を同時に改善することで糖毒性を解除し内因性のインスリン分泌を回復させることが考えられる。そこでこれまで著者が報告してきた結果から⁵⁾、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たインスリン グラルギン / リキシセナチド配合注（以下、IGlaLixi）が治療の選択肢として考えられた。そこで今回経口セマグルチドで血糖マネジメント不十分な患者に対して IGlaLixi 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。

本試験の目的

経口セマグルチドで血糖マネジメント不十分な 2 型糖尿病患者に、IGlaLixi 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糖尿病治療満足度質問表（DTSQ）⁶⁾ への影響を検討する。

対象と方法

1) 対 象

経口セマグルチドを 24 週間以上治療継続中で HbA1c 7.0%以上である 2 型糖尿病患者で、IGlaLixi 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 60 例（男性 29 例、女性 31 例）。

2) 方 法

経口セマグルチドから IGlaLixi を 1 日 1 回、朝食前 6～10 ドーズより切り替えを開始し、表 1 に示す用量調整をした上で 24 週間の投与を行い評価した。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 週間に 1 回その最終 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」〕、100～130 mg/dL 以下→「変更なし」、130 mg/dL 超→「+ 1～2 ドーズ」を目安に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。

3) 評価項目

(1) 有 効 性

ベースラインから 24 週時までの HbA1c の変化度を主要評価項目として、本剤の有効性を検討した。副次評価項目として各食前空腹時血糖値、各食後 2 時間血糖値の変化度、空腹時血中 C ペプチドの変化度。0 週、4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週における HbA1c と投与量の推移、経口セマグルチドから注射薬である IGlaLixi への変更による DTSQ（糖尿病治療満足度質問表）⁶⁾ の変化度、併用経口血糖降下薬の変化とした。

(2) 安 全 性

体重、低血糖の頻度について集計し、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病院倫理委員会（令和6年4月8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。

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。

表2 患者背景

年齢（歳）	59.0 ± 16.0
性別（男 / 女）	29 / 31
BMI (kg/m ²)	25.3 ± 3.9
糖尿病罹病期間（年）	10.7 ± 6.8
経口セマグルチド治療期間（年）	2.6 ± 1.0
経口セマグルチド投与量（7 mg錠/14 mg錠）	18 / 42
朝食前空腹時血糖値（mg/dL）	157.0 ± 15.5
朝食後2時間血糖値（mg/dL）	281.0 ± 36.8
HbA1c（%）	8.84 ± 1.45
空腹時血中Cペプチド（ng/mL）	0.88 ± 0.32

結 果

1) 患者背景（表2）

対象症例60例（男性29例、女性31例）に途中脱落はなく、すべての症例でIGlaLixi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59.0 ± 16.0歳、糖尿病罹病期間は10.7 ± 6.8年、BMI 25.3 ± 3.9 kg/m²、経口セマグルチド治療期間は2.6 ± 1.0年であった。

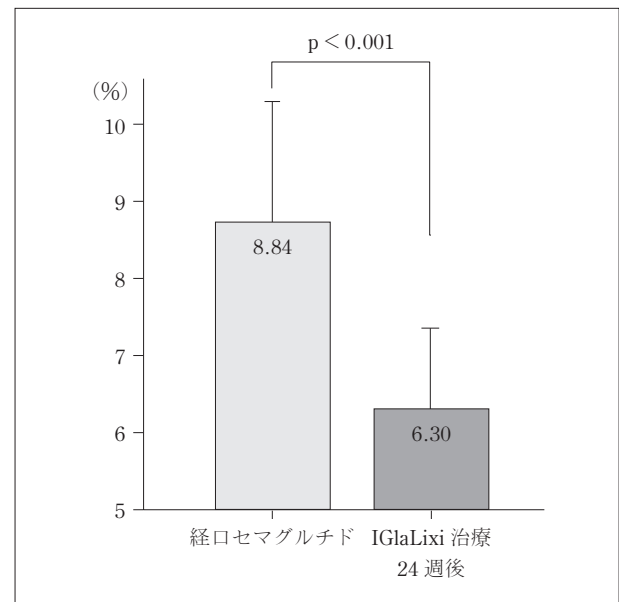


図1 HbA1c

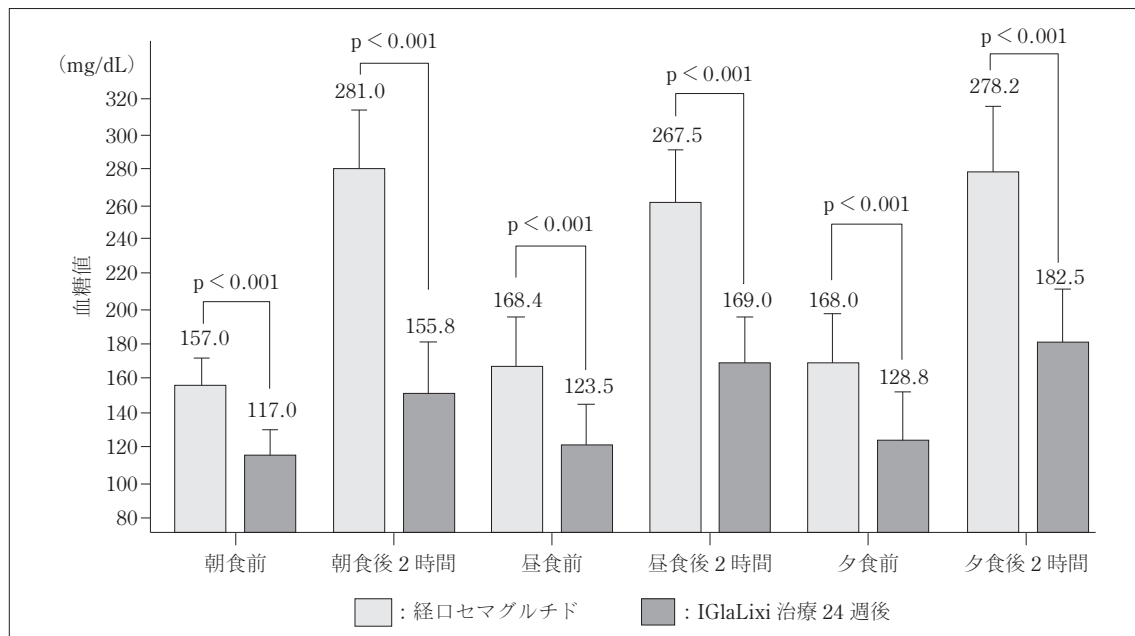


図2 各食前、食後2時間血糖値

IGlaLixi への切り替え前の HbA1c は $8.84 \pm 1.45\%$ 、朝食前、昼食前、夕食前血糖値はそれぞれ 157.0 ± 12.0 mg/dL, 168.4 ± 25.2 mg/dL, 168.0 ± 20.2 mg/dL であった。朝食後、昼食後、夕食後 2 時間血糖値はそれぞれ 281.0 ± 39.6 mg/dL, 267.5 ± 28.0 mg/dL, 278.2 ± 32.1 mg/dL で、空腹時血中 C ペプチドは 0.88 ± 0.32 ng/mL であった。

前治療の経口セマグルチドの併用薬としては SGLT2 阻害薬が 24 例、ビッグアナイド薬が 17 例と多く、イメグリミン、SU 薬、 α GI、グリニド薬の併用もあり、経口セマグルチド単独症例は 5 例であった。

2) HbA1c の変化度 (図 1)

本剤開始前の $8.84 \pm 1.46\%$ から 24 週後 $6.30 \pm 1.15\%$ へと有意 ($p < 0.001$) に低下した。

3) 各食前、食後血糖値の変化度 (図 2)

朝食前、昼食前、夕食前空腹時血糖値はそれぞれ 157.0 ± 12.0 mg/dL から 117.0 ± 13.4 mg/dL, 168.4 ± 25.2 mg/dL から 123.5 ± 18.5 mg/dL, 168.0 ± 20.2 mg/dL から 128.8 ± 26.7 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 281.0 ± 35.6 mg/dL から 155.8 ± 24.2 mg/dL, 267.5 ± 23.5 mg/dL から 169.0 ± 22.5 mg/dL, 278.2 ± 31.8 mg/dL から 182.5 ± 27.5 mg/dL へと 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 3)

本剤切り替え後 0.88 ± 0.32 ng/mL から 1.60 ± 0.61 ng/mL へと有意 ($p < 0.001$) に上昇した。

5) HbA1c と投与量の推移 (図 4)

図 4 に投与量と HbA1c 値の 4 週ごとの推移を示す。6 ~ 10 ドーズで開始したが、4 週後に 12.2 ドーズ、12 週後に 17.0 ドーズとピークとなり、それ以降は減量されていた。減量後も HbA1c の低下は維持されていた。

6) 体重の推移

ベースラインから 8 週後 0.70 ± 0.92 kg, 16 週後

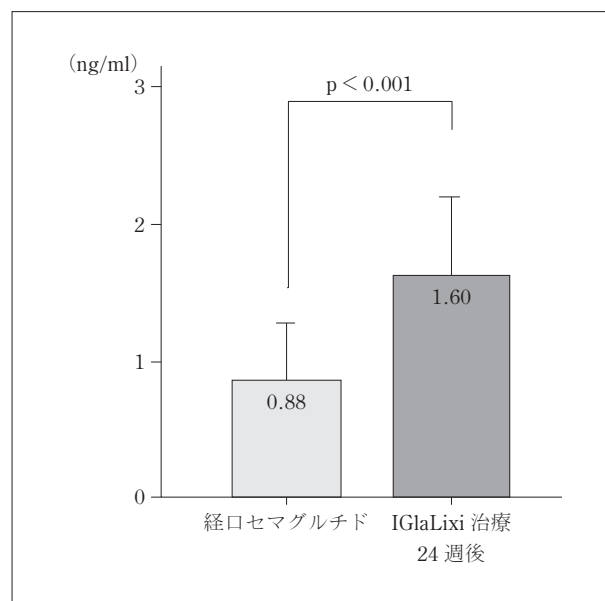


図 3 空腹時血中 C ペプチド

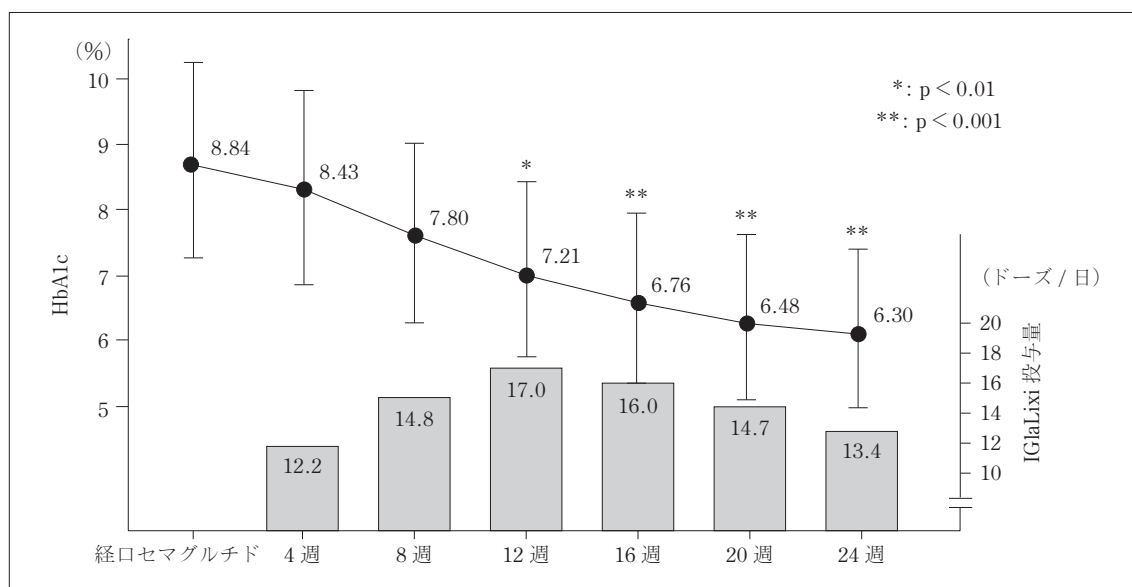


図 4 経口 GLP-1RA から切り替えた IGlaLixi 治療経過

表3 経口セマグルチドから IGlaLixi 治療 24 週後の糖尿病治療患者満足度 (DTSQ) の変化

質問項目	経口 GLP-1 受容体作動薬	IGlaLixi 治療 24 週後
あなたは、あなたの現在の治療法にどの程度満足していますか？	3.0 ± 0.6	5.2 ± 0.8 *
最近のあなたの治療法は、あなたにとってどの程度便利なものだと感じていますか？	2.8 ± 0.5	4.5 ± 0.5 *
最近のあなたの治療法は、あなたにとってどの程度融通性があると感じていますか？	2.9 ± 0.4	4.5 ± 0.6 *
この治療法をあなたと同じ種類の糖尿病を持つ人に勧めますか？	3.2 ± 0.9	5.0 ± 0.4 *
あなたは、現在の治療法を続けていくことにどの程度満足していますか？	2.9 ± 0.6	5.3 ± 0.8 *

* p < 0.001

表4 併用経口血糖降下薬

	(重複あり)	IGlaLixi 治療 24 週後
なし (経口セマグルチド単剤)	5 例	→ (IGlaLixi 単独) 21 例
SGLT2 阻害薬	24 例	→ 18 例
ビグアナイド薬	17 例	→ 12 例
イメグリミン	10 例	→ 7 例
SU 薬	4 例	→ 2 例
α- グルコシダーゼ阻害薬	2 例	→ 中止
グリニド薬	2 例	→ 中止

0.87 ± 1.11kg と増加傾向ではあったが有意差はなく、24 週後に 0.82 ± 0.95 kg の有意な増加が認められた (p < 0.05)。

7) 経口セマグルチドから IGlaLixi 治療 24 週後の糖尿病治療満足度 (DTSQ) の変化 (表 3)

経口セマグルチド治療から IGlaLixi 治療に変更し、24 週後において糖尿病治療満足度質問表 (DTSQ) を用い評価したところ、各質問項目において有意に IGlaLixi 治療の患者満足度が上昇した (p < 0.001)。

8) 併用経口血糖降下薬の変化 (表 4)

IGlaLixi 治療開始後、SGLT2 阻害薬 24 例から 18 例、ビグアナイド薬 17 例から 12 例、イメグリミン 10 例から 7 例、SU 薬 4 例から 2 例、αGI とグリニド薬は中止となり、経口セマグルチド単剤 5 例から IGlaLixi 単剤 18 例となった。

9) 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 IGlaLixi 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 4.3 ± 3.6 回 / 人の頻度で認められたが、その後は漸減し、13 ～ 16 週では 3.0 ± 1.8 回

/ 人、21 ～ 24 週では 2.6 ± 1.6 回 / 人であった。「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 18.3%，嘔吐なし、腹部不快感 8.3%，便秘 6.3% 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

経口セマグルチドにて血糖マネジメント不十分の 2 型糖尿病患者 60 例に、IGlaLixi への切り替えを行ったところ、HbA1c は本剤開始前 8.84% から 24 週後 6.30% へと有意に低下し (図 1)，各食前、食後血糖値も有意に低下した (図 2)。また、空腹時血中 C ペプチドも 0.88 ng/mL から 1.60 ng/mL へと有意に上昇し (図 3)，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、経口セマグルチドから IGlaLixi に切り替えることで空腹時血糖値低下から肝および末梢組織でのインスリン抵抗性を改善させ⁷⁾、かつ食後血糖低下から糖毒性を解除させて内因性インスリン分泌の回復をもたらしたことが考えられた。

投与量については、6～10 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セルフタイトレーションによる調整を加えた結果、4 週後 12.2 ドーズ、12 週後 17.0 ドーズと増量をみたが、それ以降は減量に転じた（図 4）。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、糖毒性が解除され内因性のインスリン分泌が回復したことが考えられ、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。

経口セマグルチドからインスリンを配合する IGlaLixi への切り替えで危惧される体重の増加であるが、IGlaLixi は短時間型 GLP-1 受容体作動薬である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 0.82 kg の増加にとどまり、本剤のメリットが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 4.3 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にて血糖マネジメント不十分例に IGlaLixi 治療を行った結果を報告しているが⁵⁾、それに比べ経口セマ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。

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 100～130 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。

今回の検討では、IGlaLixi の有用性をみるにとどまらず、実臨床における本剤の自己注射による治療が、患者 QOL に対してどのような影響を及ぼすのかを確認することも大きな関心事であった。とくに経口血糖降下薬から注射薬治療への切り替えは、2 型糖尿病患者にとって高いハードルとなる。それを示すのが DTSQ の結果であり（表 3）、DTSQ の第一因子（治療満足度）の 5 項目すべてにおいて経口セマグルチドから IGlaLixi への変更による治療満足度が上昇したことは、経口薬から注射薬のハードルを考えると特筆すべきことと考える。この理由を考えると、ひとつは経口セマグルチドの服薬方法にあると考えられる。内服から朝食まで 30 分以上の時間を取らなければならないことは特に朝の時間が調整しにくい方にとってはアドヒアランスの低下があったことが考えられる。もう一つは、今回「24 週後の評価」を被験者に提示し、試験終了後は経口薬に戻せる可能性があることを提示したところ、これが対象患者において「一つのゴール」として認識され、注射薬導入が比較的スムーズに行われたこと、また、患者に試験のプロトコルを示し、患者自身が血糖値の自己測定を行った結果が投与量の増減につながることを患者に対して透明なかたちで示されており、そして薬剤の効果が目に見えてわかるので、セルフタイトレーションの観点から、大きく患者のモチベーションを上げるものであった。こうした対応は IGlaLixi で投与量が細かく調整できるがゆえに可能であったことを付言したい。もうひとつ経口セマグルチドから IGlaLixi への変更により、併用されていた経口薬の減少がみられ（表 4）、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、こういった面でも治療満足度の向上につながったことが考えられた。

今回、経口セマグルチドから IGlaLixi への変更による有用性を報告したが、一方で最近多く汎用されている Weekly GLP-1 受容体作動薬の使用も考えられる。今回 IGlaLixi を選択した理由を述べる。先述のとおり、経口セマグルチド使用で血糖マネジメント不十分の要因として内因性インスリン分泌の低下が予想され、また罹病歴が長く糖毒性がかかった状態では膵β細胞の GLP-1、GIP 受容体が減少するという報告もあり⁸⁾、その場合には GLP-1 受容

体作動薬単独では効果が期待しにくいことが考えられるため、グラルギンの補充が必要と考えられた。加えて体重減少の一つの目的として経口セマグルチドが使われていることを考えると GLP-1 受容体作動薬の成分を残すべきと考えられ、かつインスリン分泌低下症例でも効果を示す胃排泄遅延型のリキシセナチドが適していると考えられ⁹⁾、以上のことから IGlaLixi を選択した。また、経口セマグルチド使用後の食後 CPR を確認することができれば、経口セマグルチド使用であまり食後 CPR が上がっていないような場合には Weekly GLP-1RA を使用しても効果が期待できないため IGaLixi を選択すべきであるとする。グラルギンを補充することで空腹時血糖値を低下させ、リキシセナチドにより食後血糖値を低下させる、すなわち空腹時血糖値と食後血糖値を同時に低下させることで初めて「糖毒性解除」がされて、内因性インスリン分泌が回復することが期待され、著者以外にも IGlaLixi による糖毒性解除の報告もされている¹⁰⁾。

また、weekly GLP-1 受容体作動薬では難しいが、IGlaLixi は空腹時血糖を目標にセルフタイトレーションが可能であり、患者の治療に対するモチベーションが向上することが期待できると考えられた。

ま と め

経口セマグルチドにて血糖マネジメント不十分な 2 型糖尿病患者 60 例に対し 1 日 1 回投与の IGlaLixi 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、経口薬から注射薬への切り替えというハードルが考えられたが、DTSQ の結果から IGlaLixi の有用性が糖尿病治療満足度の上昇

につながり、経口セマグルチドで血糖マネジメント不十分な 2 型糖尿病患者に対する治療として有用であることが示唆された。

【COI】大工原裕之はサノフィ株式会社、日本イーライリリー株式会社、ノボノルディスク株式会社から講演料を受けている。

文 献

- 1) UKPDS Group : U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; **44**: 1249-1258.
- 2) Rosenstock J, et al: Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; **321**: 1466-1480.
- 3) Cramer JA: A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1218-1224.
- 4) Overgaard RV, et al: Clinical Pharmacokinetics of Oral Semaglutide: Analyses of Data from Clinical Pharmacology Trials. *Clin Pharmacokinet* 2021; **60**: 1335-1348.
- 5) 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** : 605-615.
- 6) 石井 均, 他：糖尿病治療満足度質問表 (DTSQ) の日本語翻訳と評価に関する研究. *医学のあゆみ* **192** : 809-814, 2000.
- 7) 石田俊彦：2 型糖尿病では何が起こっているか肝 - 肝インスリン抵抗性. *内科* 2003 ; **91** : 40-46.
- 8) Xu G, et al: Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia: possible contribution to impaired incretin effects in diabetes. *Diabetes* 2007; **56**:1551-1558
- 9) Yamada T, et al: Distinct hypoglycemic effect of different formulations of a fixed ratio of basal insulin plus glucagon-like peptide-1 receptor agonist in a patient with pancreatic diabetes. *Diabetol Int* 2023; **14**: 294-297.
- 10) Miura H, et al: Successful Resolution of Glucose Toxicity With the Use of Fixed-Ratio Combination Injection of Basal Insulin and Short-Acting Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Receptor Agonist. *Cureus* 2022; **14**: e25889.