

Meet the Expert

インクレチン関連治療薬の最新トピックス～機序、適応症例～ 演題：「インクレチン関連薬のエビデンスとリアル

～実臨床における臨床研究データも含めて～」

所属：旭川医科大学 内科学講座

内分泌・代謝・膠原病内科学分野 教授

氏名：野本 博司 先生

第80回全国臨床糖尿病医会学術集会 日時：2025年9月6日(土) 会場：第一ホテル両国5F 北斎

糖尿病治療の最終目標は、単に血糖値を下げることでなく、「糖尿病のない人と変わらない寿命と生活の質(QOL)を実現すること」である。私たちはこれまで、血糖・血圧・脂質の包括的管理が生命予後を改善することを、UKPDS、DCCT/EDIC、J-DOIT3などの臨床試験を通じて確認してきた。とくに発症初期からの多因子介入が、将来の合併症抑制に寄与する「メタボリック・メモリー効果」を生むことが示されており、早期治療の重要性は揺るぎない。

糖尿病の病態を考えると、発症時点で既に膵β細胞機能は半減しており、その後も年率3～4%ずつ低下していく。したがって、残存するインスリン分泌能をいかに維持するかが治療の鍵となる。北海道で行われたCGM解析を用いたコホート研究では、インスリン分泌が低下している患者ほど血糖変動が大きく、低血糖リスクが高いことが明らかになった。これらの事実を考慮すると、患者アウトカムの向上のためには膵β細胞保護も見据えた治療戦略が必要であることが示唆される。

治療介入の第一歩は生活習慣の是正である。DPP(Diabetes Prevention Program)研究では、7%の体重減少と運動量の増加により糖尿病発症リスクが半減したことが報告されている。初期段階での介入は、膵β細胞機能の回復にも寄与する。しかし、病期が進行し、インスリン分泌が著しく低下した段階では、薬物療法の併用が不可欠である。

薬物療法の中でも、私は膵β細胞を「守りながら働かせる」観点から、インクレチン関連薬に注目している。メホルミンは肝糖新生抑制に加え、腸管での胆汁酸代謝やTGR5経路を介してL細胞からのGLP-1分泌を促進し、内因性インクレチン作用を高める。一方、DPP-4阻害薬はGLP-1やGIPの分解を抑制し、内因性インクレチン濃度を維持する。さらにGLP-1受容体作動薬は、食欲抑制・体重減少効果に加え、心血管および腎保護作用を示す。これらはいずれもインスリン分泌を促進しつつ、低血糖リスクを抑える特徴を有している。

日本人では、インクレチン関連薬の効果が欧米人より顕著であることが知られている。これは、遺伝的背景として

GLP-1受容体遺伝子多型やインスリン分泌特性の違いが関与している可能性がある。実際、JDDM研究の解析でも、DPP-4阻害薬およびGLP-1受容体作動薬の有効性が高く、メホルミンと並んで日本人治療の中核を担っている。

私はこれまで、GLP-1受容体作動薬を用いた多くの実臨床研究に従事してきた。これらの薬剤は血糖、体重、血圧のいずれにも良好な影響を与え、心腎保護作用を併せ持つことが確認されている。また、高齢者や軽度腎機能低下例においても忍容性が高く、安全に使用できる。週1回製剤の登場により、アドヒアランスの改善と患者満足度の向上が得られている点も重要である。

近年では、SGLT2阻害薬との併用療法による相乗効果にも注目が集まっている。両者は作用機序が異なり、相補的に体重・血糖・血圧を改善する。また、臨床試験の成果だけでなく、現場でのリアルワールドデータの重要性も高まっている。国内の種々の多機関共同研究において、治療継続率、副作用、費用対効果といった現実的な指標を踏まえた評価が進められており、こうしたデータが今後の治療指針の進化につながると考えている。

糖尿病治療の目的は、血糖値の数字を整えることではなく、患者が笑顔で長く暮らせることにある。科学的エビデンスを土台としつつ、実臨床で得られるリアルワールドの知見を組み合わせ、患者一人ひとりの最適解を追求することが、これからの糖尿病診療の方向性であると考えている。



旭川医科大学

第80回全国臨床糖尿病医学会学術集会

インクレチン関連薬のエビデンスとリアル

～実臨床における臨床研究データも含めて～

旭川医科大学 内科学講座
内分泌・代謝・膠原病内科学分野
野本 博司

2025.9.6. 第一ホテル両国 5F(北斎)

COI開示

<講演料>
住友ファーマ株式会社、ノボルディスクファーマ、MSD株式会社、興和株式会社
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、日本イーライリリー株式会社、
田辺三菱株式会社

<奨学寄付金>
興和株式会社、持田製薬株式会社

講演内容についての諸注意

この講演内容には、国内未承認情報が含まれる場合がありますが
その使用を推奨しているものではありません。
各薬剤の効能・効果、用法・用量については日本の添付文書をご参照いただき、
適正使用にご留意ください。

旭川医科大学
Asahikawa Medical University

本日の内容

1. 糖尿病・肥満症診療における**着目点**
2. インクレチン関連薬の**特長とエビデンス**
3. GLP-1RA・GIP/GLP-1RAの**話題**

旭川医科大学
Asahikawa Medical University

糖尿病治療の目標 in 2014

健康な人と変わらない日常生活の質(QOL)の維持、
健康な人と変わらない寿命の確保

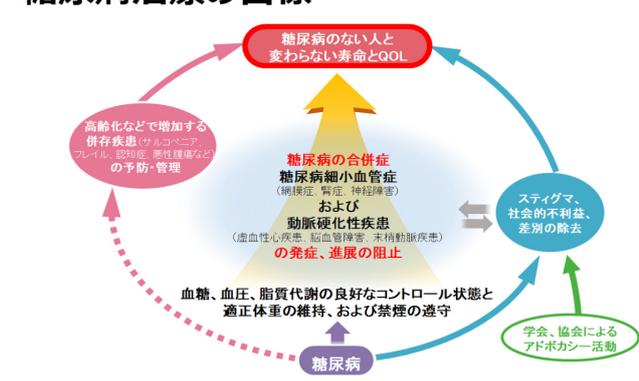
糖尿病細小血管合併症（網膜症、腎症、神経障害）および
動脈硬化性疾患（冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患）の
発症、進展の阻止

血糖、体重、血圧、血中脂質の
良好なコントロール状態の維持

旭川医科大学
Asahikawa Medical University

日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド2014-2015

糖尿病治療の目標



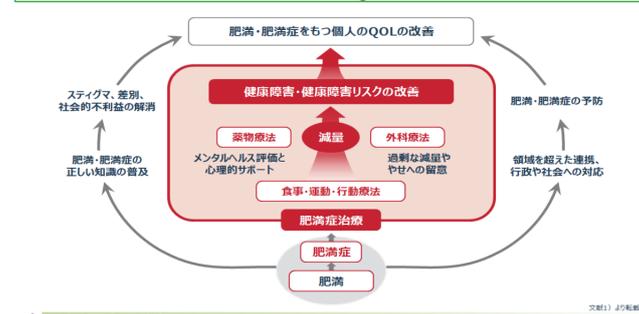
旭川医科大学
Asahikawa Medical University

日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2014 文光堂

肥満症治療の目的

日本肥満学会（JASSO）肥満症診療ガイドライン2022

肥満症治療の目的は、減量により
健康障害・健康障害リスクを改善し、QOLの改善につなげることである。

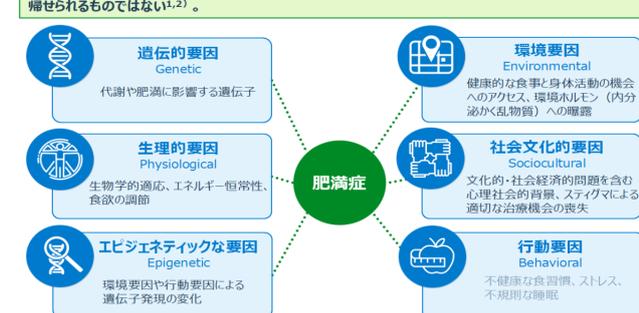


旭川医科大学
Asahikawa Medical University

1) 日本肥満学会 編：肥満症診療ガイドライン2022。ライオン文芸出版。2022；p.4.

肥満および肥満症の要因

肥満や肥満症の発症にはさまざまな要因が関係し、食習慣などの個人の生活上の要因のみに
帰せられるものではない^{1),2)}。



旭川医科大学
Asahikawa Medical University

1) Schwartz MW, et al.: Endocr Rev. 2017; 38(4): 267-296.
2) Bray GA, et al.: Lancet. 2016; 387(10013): 1549-1556.

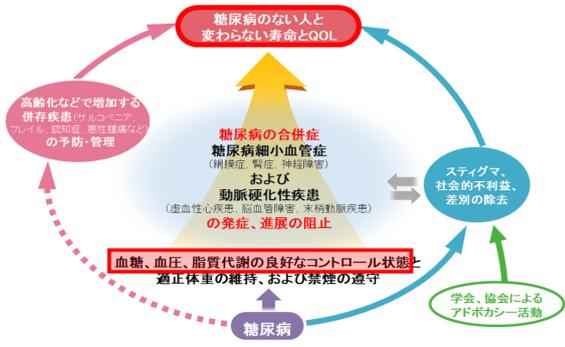
大規模臨床研究からみる血糖マネジメント強化と大血管症・死亡リスク

試験名	細小血管障害	大血管障害	総死亡
UKPDS ^{1),2)}	減少	減少*	減少*
DCCT/ EDIC ^{3),4)}	減少	減少*	減少*
ACCORD ⁵⁾	影響なし	影響なし	増加
ADVANCE ⁶⁾	減少	影響なし	影響なし
VADT ⁷⁾	減少	影響なし	影響なし

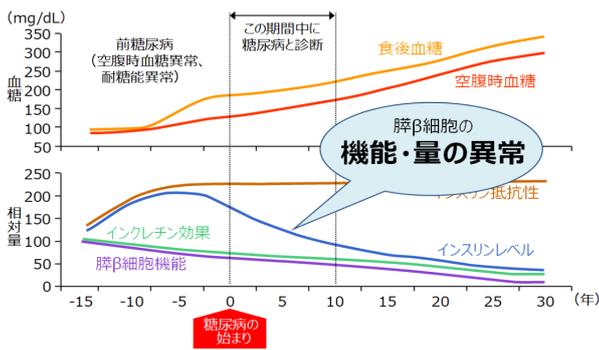
旭川医科大学
Asahikawa Medical University

Bergensal RM, et al.: Am J Med. 123 (4) : 374. e9-18, 2010;7作図

糖尿病治療の目標



2型糖尿病の自然史

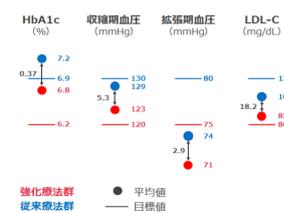


J-DOIT3 : 日本人 2 型糖尿病における 血糖、血圧、脂質の集学的管理による合併症抑制の検討

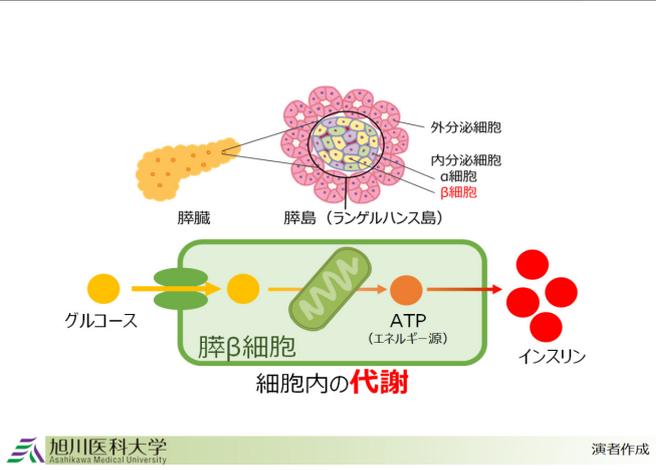
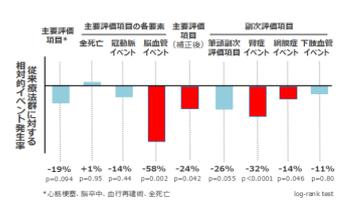
● 従来療養群に比べ強化療養群で脳血管イベントや腎イベント等の有意なリスク低下

・強化療養群 : 120/75 mmHg
・従来療養群 : 130/80 mmHg

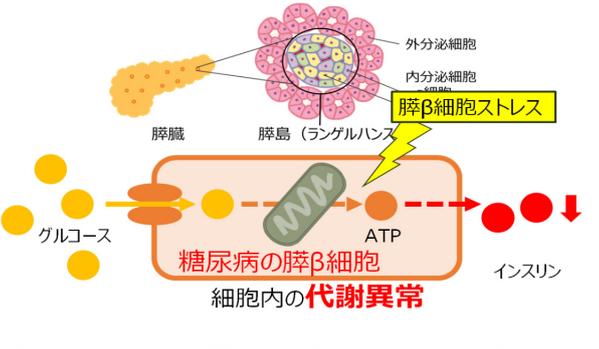
治療状況のまとめ



強化療養群における治療効果

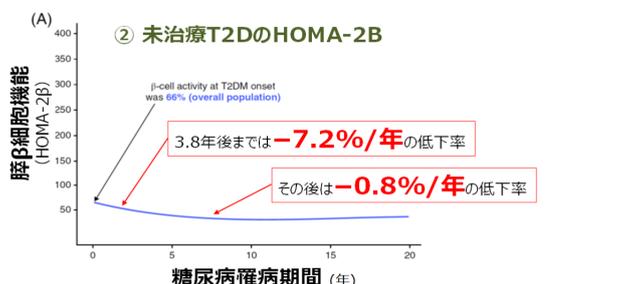


2型糖尿病の自然史



未治療の場合の膵β細胞機能

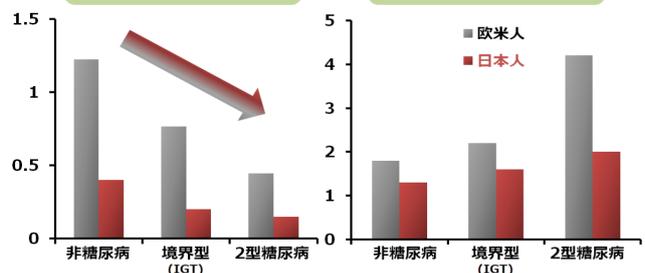
複数の臨床試験から収集した12,000名以上の ① IGT ② 未治療 T2D ③ メトホルミン 1,500mg以上の単剤で治療されているT2D のベースラインデータから作成



欧米人と日本人とのインスリン分泌能・抵抗性の違い

Insulinogenic index = インスリン分泌能

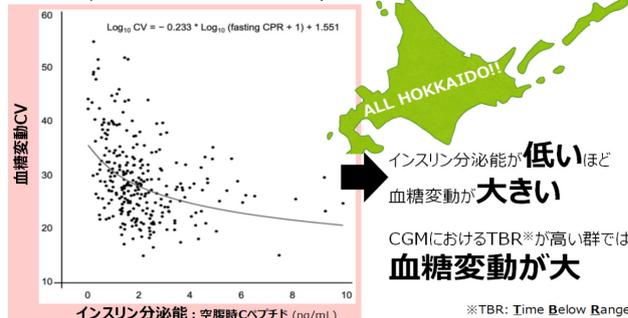
HOMA-IR = インスリン抵抗性



病態の差異はあれどインスリン分泌能は進行性に低下する

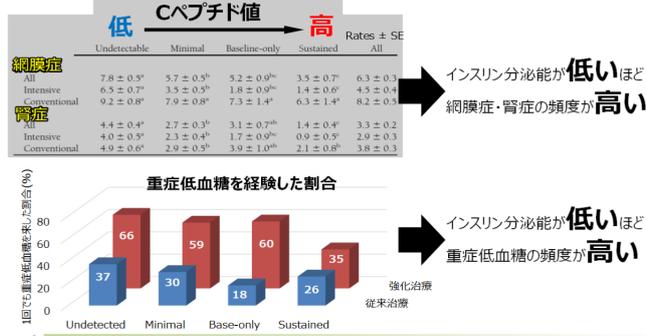
インスリン分泌能が低いと血糖変動が大きい

日本人2型糖尿病患者284名(年齢 68歳, BMI 25, HbA1c 7.1%)に ambulatory CGMを装着し血糖変動を記録し、患者背景と比較検討した。



インスリン分泌能が低いと合併症が多い

DCCTに参加した1型糖尿病患者1,442名をBaselineと1年後のCペプチド値で4群に分けて合併症の頻度を比較した。



旭川医科大学 Asahikawa Medical University Steffes MS, et al. Diabetes Care. 2003より引用・作図

治療ガイドにおけるインスリン非依存状態の治療



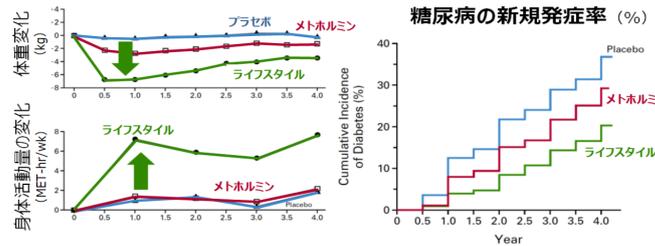
旭川医科大学 Asahikawa Medical University 日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2024 文光堂より改変

Q. 生活への介入は？

旭川医科大学 Asahikawa Medical University

ライフスタイルへの取り組みの重要性

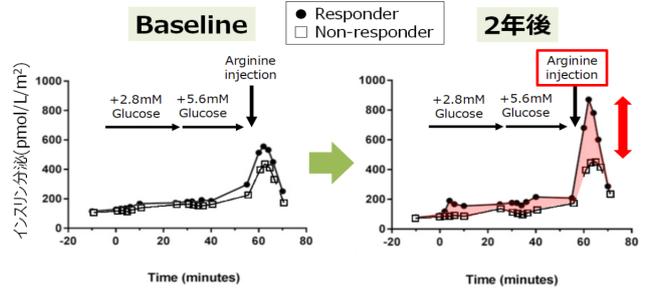
DPP study: 2型糖尿病発症の高リスク患者 3234例(平均51歳, BMI 34 kg/m²)を対象に、ライフスタイルの改善やメトホルミンが糖尿病の発症を抑制するかを検証した。



旭川医科大学 Asahikawa Medical University Knowler WC et al. N Engl J Med. 2002より改変

発症早期の体重管理はβ細胞機能を回復させる

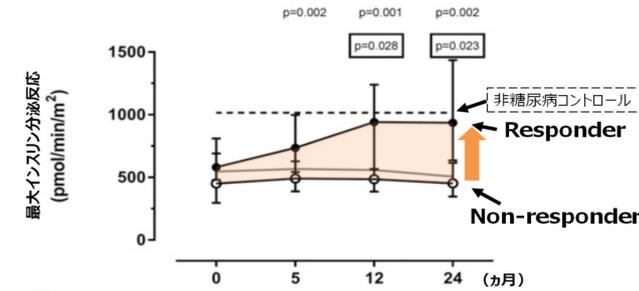
発症後6年未満の肥満2型糖尿病への体重減少(体重管理プログラム)を用いた介入研究。5年間の経過をみた。糖尿病寛解に至ったResponderとNon-responderとを比較した。



旭川医科大学 Asahikawa Medical University Zhyzhneuskaya SV, et al. Diabetes Care. 2020より引用・作図

発症早期の体重管理はβ細胞機能を回復させる

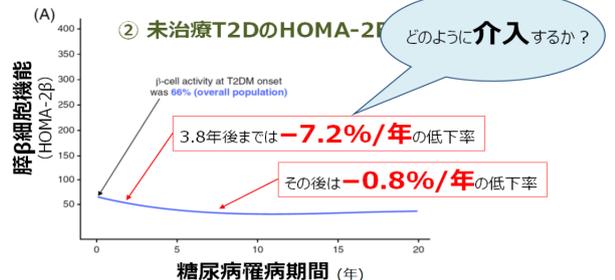
発症後6年未満の肥満2型糖尿病への体重減少(体重管理プログラム)を用いた介入研究。5年間の経過をみた。糖尿病寛解に至ったResponderとNon-responderとを比較した。



旭川医科大学 Asahikawa Medical University Zhyzhneuskaya SV, et al. Diabetes Care. 2020より引用・作図

未治療の場合の膵β細胞機能

複数の臨床試験から収集した12,000名以上の①IGT ②未治療T2D ③メトホルミン 1,500mg以上の単剤で治療されているT2Dのベースラインデータから作成



旭川医科大学 Asahikawa Medical University Blumer M, et al. Diabetes Obes Metab. 2023より改変

Q. 薬物治療の選択肢は？

旭川医科大学 Asahikawa Medical University

インスリンの効き目を高めるお薬

インスリンの分泌を促すお薬

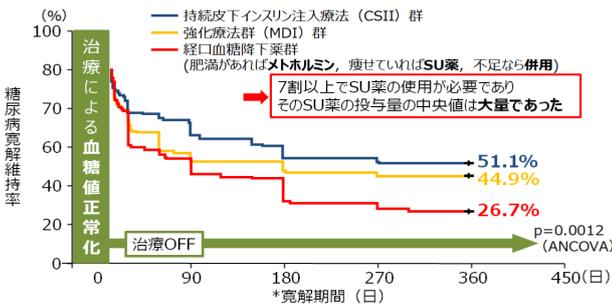
インスリンそのもの

機序	種類	主な作用
インスリン分泌促進薬	α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)	腸管での炭水化物の吸収分解速度による食後血糖上昇の抑制
	SGLT2阻害薬	腎臓でのナトリウム糖共輸送体による尿中ブドウ糖排泄促進
	チアゾリジン薬	骨格筋・肝臓でのインスリン感受性改善
インスリン分泌促進薬	ピグナイド薬	肝臓での糖原生抑制
	イメグリミン	血糖依存性インスリン分泌促進、インスリン感受性改善作用
	DPP-4阻害薬	GLP-1とGIPが分解阻害されることによる血糖依存性のインスリン分泌促進・グルココース分泌抑制
	GLP-1受容体作動薬	DPP-4による分解を受けずGLP-1作用増強による血糖依存性インスリン分泌促進・グルココース分泌抑制
非依存性	GIP/GLP-1受容体作動薬	DPP-4による分解を受けずGLP-1/GIP作用増強によるインスリン分泌促進・グルココース分泌抑制
	スルホニル尿素 (SU) 薬	インスリン分泌の促進
インスリン製剤	速効型インスリン分泌促進薬 (グリント薬)	より速やかなインスリン分泌の促進、食後高血糖の改善
	①基礎インスリン製剤 (持続型インスリン製剤、中間型インスリン製剤) ②速効型インスリン製剤、速効型インスリン製剤 (速達速効型インスリン製剤、速効型インスリン製剤) ③速達速効型インスリン製剤、速効型インスリン製剤、速効型インスリン製剤 ④速達速効型インスリン製剤、速効型インスリン製剤	経導管型速効型インスリン製剤は、食後高血糖を改善し、持続型速効型中間型インスリン製剤より血糖変動を改善する

Q. インスリン・インスリン分泌促進薬は？

早期の膵β細胞の負担解除の重要性

382名の新たに糖尿病と診断された中国人2型糖尿病患者を対象としたRCT



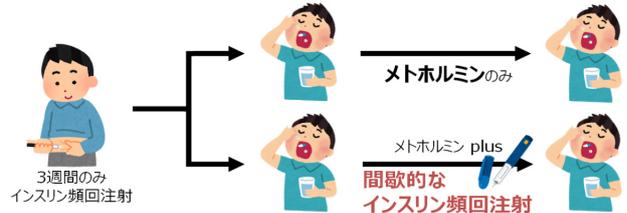
インスリン後の膵β細胞機能保持に肝のインスリン抵抗性の改善が重要

罹病期間5年未満の2型糖尿病患者108名に、**3週間のインスリン頻回注射療法**を行ったあとインスリンを中止しメトホルミンを導入し

- ①メトホルミンのみ
- ②メトホルミンに、3か月毎に2週間の間歇的なインスリン頻回注射療法を実施

の2群に分け、2年間の膵β細胞機能を比較した。

結果: 間歇的なインスリン治療は2年後の膵β細胞機能に影響を及ぼさなかった



インスリン後の膵β細胞機能保持に肝のインスリン抵抗性の改善が重要

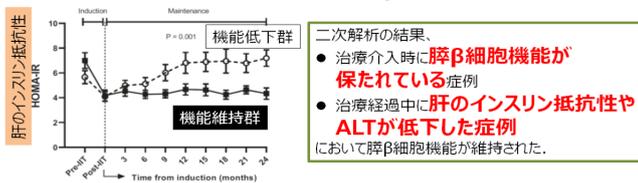
罹病期間5年未満の2型糖尿病患者108名に、**3週間のインスリン頻回注射療法**を行ったあとインスリンを中止しメトホルミンを導入し

- ①メトホルミンのみ
- ②メトホルミンに、3か月毎に2週間の間歇的なインスリン頻回注射療法を実施

の2群に分け、2年間の膵β細胞機能を比較した。

結果: 間歇的なインスリン治療は2年後の膵β細胞機能に影響を及ぼさなかった

二次解析結果: 試験を完了した**99名中55名で膵β細胞機能が保持**された



治療ガイドにおけるインスリン非依存状態の治療



Q. メトホルミンは？

メトホルミンの膵β細胞への影響

- ✓ 2型糖尿病患者由来の膵島にメトホルミンを添加することで
 - ・インスリン分泌顆粒の数・量が回復
 - ・遠流実験で高グルコース時のインスリン分泌が回復
 ⇒ β細胞障害の低減 (Marchetti P et al. J Clin Endocrinol Metab. 2004)
- ✓ メトホルミンで治療した糖尿病モデルマウス膵島では
 - ・GLP-1受容体遺伝子・GIP受容体遺伝子の発現が上昇した
 (Maida A et al. Diabetologia. 2011)
- ✓ メトホルミンで治療したマウスでは胆汁酸の再吸収が低下し
 - ・その影響でインクレチンの分泌が上昇する可能性がある
 ⇒ インクレチンシグナルの増強 (Cho YM et al. Diabetologia. 2011)
- ✓ メトホルミンで治療中の2型糖尿病患者由来の膵島では
 - ・2型糖尿病膵島で発現が亢進したVDAC1 (ATPを細胞外に組みだしてしまう)の発現が非糖尿病膵島レベルまで正常化している ⇒ 膵島内代謝の正常化 (ATP上昇)
 (Zhang E et al. Cell Metab. 2019)

メトホルミンの膵β細胞への影響

Ferroptosis

- 鉄に依存し、過酸化脂質の蓄積によって特徴付けられる**プログラム細胞死**の一種
- アポトーシスなどの他の制御された細胞死とは遺伝学的にも生化学的にも異なる
- フェロトーシスは、**グルタチオン依存性な抗酸化防御の破綻**によって始まり、脂質の過酸化が抑制されず、最終的には細胞死を引き起こす。

Larrick JW, et al. *Rejuvenation Res.* 2020

- メトホルミンが膵β細胞 (細胞株・マウス膵島) のFerroptosisを軽減させる
Sun Y et al. *Eur J Pharmacol.* 2023
- メトホルミンが膵β細胞 (糖尿病モデルマウス) のFerroptosisを軽減させる
Sun Y et al. *Biomed Pharmacother.* 2023

旭川医科大学
細胞死からの防御

未治療の場合の膵β細胞機能

複数の臨床試験から収集した12,000名以上の
①IGT ②未治療T2D ③メトホルミン 1,500mg以上の単剤で治療されているT2Dのベースラインデータから作成

(A) ② **未治療T2DのHOMA-2B**

β-cell activity at T2DM onset was 66% (overall population)

3.8年後までは**-7.2%/年**の低下率
その後は**-0.8%/年**の低下率

Blüher M, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2023より改変

旭川医科大学

メトホルミン群では膵β細胞機能の低下が緩やか

— 未治療群
— Met治療群

複数の臨床試験から収集した12,000名以上のT2D患者のベースラインデータから作成

未治療群
Met治療群

旭川医科大学
Blüher M, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2023より改変

本日の内容

1. 糖尿病・肥満症診療における**着目点**
 2. インクレチン関連薬の**特長とエビデンス**
 3. GLP-1RA・GIP/GLP-1RAの**RWE**
- 旭川医科大学

Q. インクレチン関連薬は？

旭川医科大学

12週間以上のDPP-4阻害薬の効果のみた93論文のメタ解析。日本人と非日本人の比較。

(a) DPP-4 inhibitors

Mean Difference Random, 95% CI

非日本人の研究 (n=69)
HbA1c (%): -0.62 [-0.66, -0.59] P=50%

日本人の研究 (n=24)
HbA1c (%): -0.86 [-0.92, -0.81] P=56%

FPG (mg/dL)
非日本人の研究: -16.76 [-18.41, -15.10] P=53%

日本人の研究: -18.95 [-20.99, -16.91] P=49%

p=0.00001 (HbA1c), p=0.10 (FPG)

DPP-4阻害薬が良い プラセボが良い DPP-4阻害薬が良い プラセボが良い

Ito Y, et al. *Clin Transl Sci.* 2020より改変

20万人規模の日本人集団の遺伝情報を用いたゲノムワイド関連解析

GLP-1によって誘導されるインスリン分泌を2倍以上にすることが報告されている**GLP-1R R131Q変異**の比率が日本人2型糖尿病患者において高いことが示された

Suzuki K, et al. *Nat Genet.* 2019より改変

経口セマグルチドにおけるHbA1cへの影響 (プラセボ比較)

アジア人	sema 7mg (26 weeks)		placebo (26 weeks)		Mean Difference	
	Mean	SD	Mean	SD	IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
PIONEER 11 2024	-1.5	0.8	117	-0.2	106	28.4% -1.30 [-1.52, -1.08]
PIONEER 9 2020	-1.7	0.8	45	-0.2	41	14.2% -1.50 [-1.82, -1.18]
Subtotal (95% CI)			162		147	42.6% -1.37 [-1.55, -1.18]
Heterogeneity: Chi ² = 1.02, df= 1 (P= 0.31); I ² = 2%						
Test for overall effect: Z= 14.82 (P < 0.00001)						
非アジア人	sema 7mg (26 weeks)		placebo (26 weeks)		Mean Difference	
	Mean	SD	Mean	SD	IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
PIONEER 1 2018	-1.3	1	160	-0.3	160	25.1% -1.00 [-1.24, -0.76]
PIONEER 8 2019	-1	1.1	174	-0.1	176	32.2% -0.90 [-1.11, -0.69]
Subtotal (95% CI)			334		344	57.4% -0.94 [-1.10, -0.79]
Heterogeneity: Chi ² = 0.36, df= 1 (P= 0.54); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z= 11.71 (P < 0.00001)						
Total (95% CI) Heterogeneity: Chi ² = 13.14, df= 3 (P= 0.004), I ² = 77%						
Test for overall effect: Z= 18.42 (P < 0.00001)						
Test for subgroup differences: Chi ² = 11.75, df= 1 (P= 0.0006), I ² = 91.5%						

プラセボ投与と比較した非重篤な有害事象の発現は
Semaglutide 7 mgで アジア人 (p=0.56)、非アジア人 (p=0.04)
Semaglutide 14 mgで アジア人 (p=0.42)、非アジア人 (p<0.00001)

旭川医科大学
Wang T, et al. *Diabetes Ther.* 2025

HOMA-βを評価したメタ解析

360の臨床試験から収集した約16万人のT2Dデータ。
HOMA-βやHOMA-IRなどを薬物療法レジメンごとに比較した。

Comparison	NO. of studies/participants	WMD (95% CI)	I ² (%)
DPP-4阻害薬			
DPP-4i vs Placebo	71/25515	9.94 (8.00, 11.92)	89
GLP-1RA vs Placebo	20/6410	20.98 (14.54, 27.41)	78
GLP-1RA vs DPP-4i	7/2300	18.30 (14.38, 22.23)	0
Met vs Placebo			
Met vs Placebo	2/625	2.74 (-6.43, 13.90)	87
Met vs DPP-4i			
Met vs DPP-4i	5/1911	-1.81 (-6.95, 3.32)	54
Met vs GLP-1RA	2/593	-10.13 (-25.17, 4.92)	65
SU vs Placebo			
SU vs Placebo	3/641	25.38 (14.74, 36.01)	0
SU vs DPP-4i			
SU vs DPP-4i	14/2967	6.85 (1.26, 12.43)	56
SU vs GLP-1RA			
SU vs GLP-1RA	4/2172	-0.48 (-13.34, 12.39)	43
Insulin vs GLP-1RA			
Insulin vs GLP-1RA	2/120	-1.74 (-2.15, -1.33)	0
TZD vs Placebo			
TZD vs Placebo	3/785	11.50 (2.70, 20.29)	0
DPP-4阻害薬			
TZD vs DPP-4i	8/2435	-11.59 (-20.89, -2.29)	62
TZD vs GLP-1RA	2/1667	-15.50 (-27.41, -3.58)	0
DPP-4阻害薬			
AGI vs DPP-4i	6/1437	-7.52 (-9.99, -5.04)	0

旭川医科大学
Wu S, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2019より引用-改変

2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム(第2版)



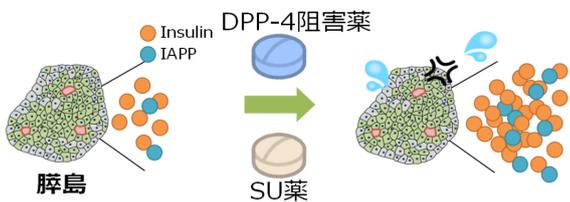
Q. DPP-4阻害薬の有効性は?



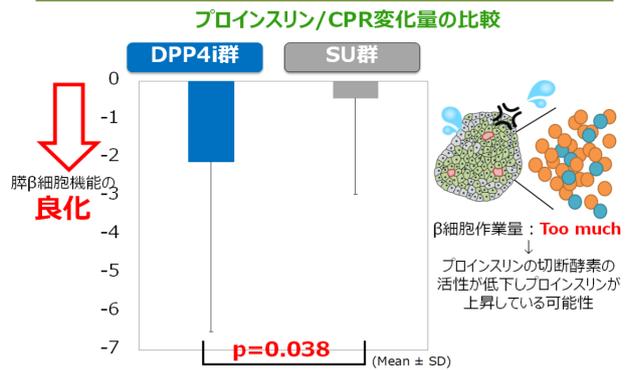
	Sitagliptin (DPP-4阻害薬)	Glimepiride (SU薬)
HbA1c	改善	改善
主要評価項目: 血管内皮機能 (%FMD)	→	→
炎症マーカー (TNF-α, 酸化ストレス指標d-ROMs)	TNFαの改善	→
抗酸化ストレス (SOD, 抗酸化力BAP)	改善	→
脂質代謝 (adiponectin, HDL-C)	改善	→
β細胞機能 (SUIT, C-peptide index)	改善	改善
動脈硬化指標 (Augmentation index, NT-proBNP)	→	→

インスリン分泌促進薬はインスリン分泌を上昇させる

	DPP-4阻害薬		SU薬	
	変化量 (95%CI)	P value	変化量 (95%CI)	P value
%FMD	0.00 (-3.89 to 3.89)	ns	0.43 (-3.57 to 4.44)	ns
HbA1c (%)	-0.7 (-1.7 to 0.2)	<0.001	-0.7 (-1.3 to -0.2)	<0.001
CPR (ng/mL)	0.10 (-0.05 to 0.25)	ns	0.05 (-0.10 to 0.19)	ns
C-peptide index	0.13 (-0.39 to 0.47)	0.005	0.18 (-0.24 to 0.66)	<0.001

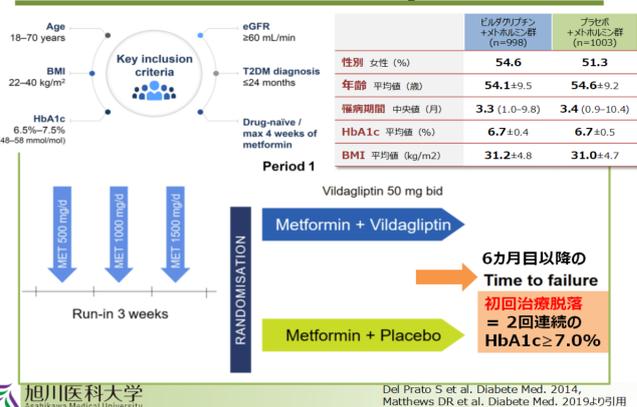


DPP-4阻害薬はプロインスリン比を低下させる

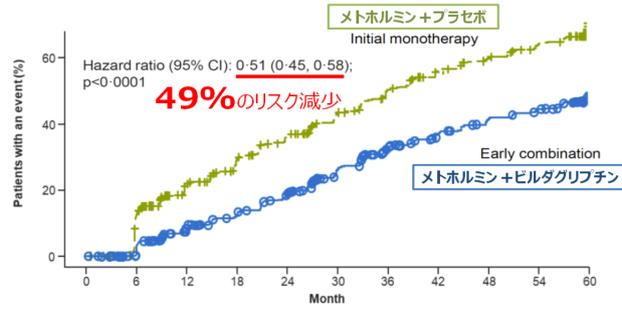


Q. 併用治療の有効性は?

VERIFY studyの概要

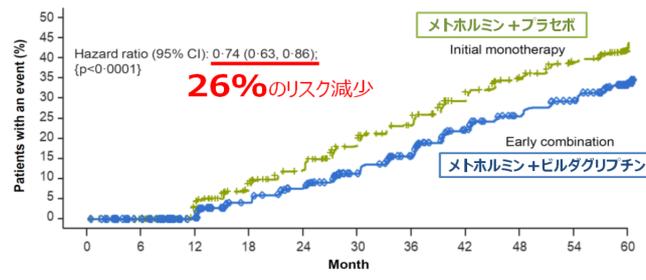


主要評価項目：初回治療脱落率 (2回連続のHbA1c>7%以上)



旭川医科大学 Asahikawa Medical University Matthews DR et al. Lancet 2019より引用

副次的評価項目：二次治療脱落率 (初回脱落後の2連続のHbA1c>7%以上)



旭川医科大学 Asahikawa Medical University Matthews DR et al. Lancet 2019より引用

【VERIFY試験サブ解析（海外データ）】 膵β細胞機能の解析を実施した サブグループの患者背景（サブグループ解析）

	HOMA-βを指標とした 空腹時膵β細胞機能解析対象集団		ISR/G-AUCを指標とした 食後膵β細胞機能解析対象集団	
	ビルダグリプチン+ メトホルミン群 (n=747)	プラセボ+ メトホルミン群 (n=676)	ビルダグリプチン+ メトホルミン群 (n=228)	プラセボ+ メトホルミン群 (n=227)
年齢、歳	54.5 ± 9.51	54.9 ± 8.90	55.1 ± 9.55	54.4 ± 9.31
女性、例 (%)	410 (54.9)	341 (50.4)	127 (55.7)	118 (52.0)
BMI, kg/m ²	31.0 ± 4.77	31.0 ± 4.72	31.7 ± 4.67	31.3 ± 4.93
2型糖尿病 罹病期間、月	6.3 ± 7.06	6.3 ± 8.17	7.5 ± 7.52	7.1 ± 8.08
HbA1c, %	6.7 ± 0.44	6.7 ± 0.41	6.7 ± 0.45	6.8 ± 0.44

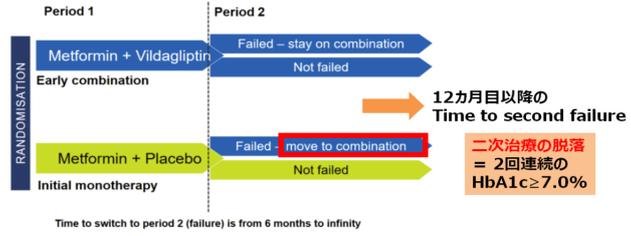
旭川医科大学 Asahikawa Medical University

1日に、 何回・何錠の 治療・服薬が 必要だろうか？

機序	種類	主な作用
インスリン分泌非促進薬	α-グルコシターゼ阻害薬 (α-GI)	腸での食食物の吸収分解速度による食後血糖上昇の抑制
	SGLT2阻害薬	腎臓でのナトリウム再吸収阻害による尿中グリコーゲン排泄促進
	チアゾリジン薬	膵臓・肝臓でのインスリン抵抗性改善
血糖依存性	ピグライド薬	肝臓での糖生合成抑制
	イマグリニン	血中の既存インスリンを遊離 インスリン抵抗性改善作用
	DPP-4阻害薬	GLP-1/GIPの分解阻害による血中既存性のインスリン分泌促進作用
非依存性	GLP-1受容体作動薬	DPP-4による分解を受けずにGLP-1作用期間延長による腸腸管性のインスリン分泌促進作用
	GIP/GLP-1受容体作動薬	DPP-4による分解を受けずにGLP-1/GIP作用期間延長によるインスリン分泌促進作用
	スルホニル尿素 (SU) 薬	インスリン分泌の促進
インスリン	速効型インスリン分泌促進薬 (グリブメク)	より速やかなインスリン分泌の促進、食後血糖の改善
	①速効型インスリン製剤 (速効型インスリン製剤、中間型インスリン製剤) ②持続型インスリン製剤 (基礎型インスリン製剤、速効型インスリン製剤) ③インスリン製剤 ④基礎型インスリン製剤	速効型作動薬インスリン製剤は、食後血糖を改善し、持続型製剤は中間型インスリン製剤より持続性が高い

旭川医科大学 Asahikawa Medical University 日本糖尿病学会編・著、糖尿病治療ガイド2024より改変

VERIFY studyの概要 その2

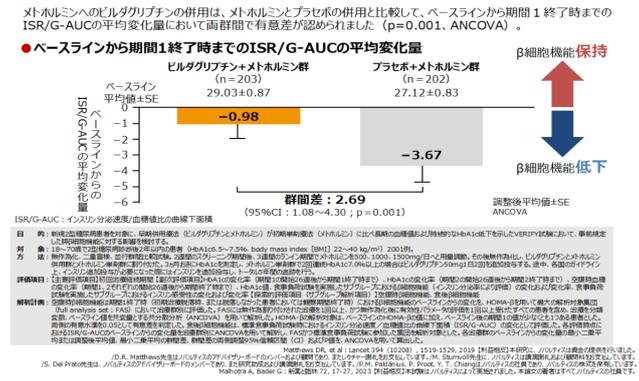


旭川医科大学 Asahikawa Medical University Del Prato S et al. Diabete Med. 2014, Matthews DR et al. Diabetes Obes Metab. 2019より引用

Q. 膵β細胞機能への影響は？

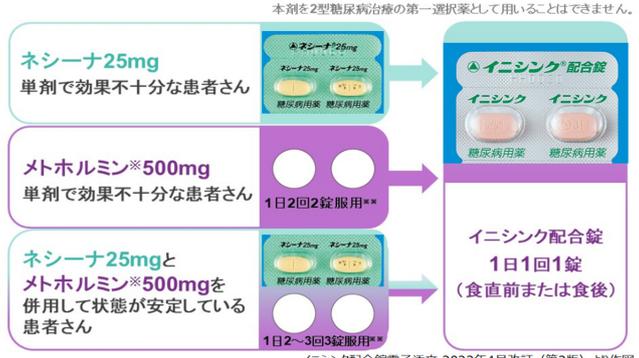
旭川医科大学 Asahikawa Medical University

【VERIFY試験サブ解析（海外データ）】 参考情報 ISR/G-AUCを指標とした食後膵β細胞機能 (副次評価項目) (サブグループ解析)



旭川医科大学 Asahikawa Medical University

配合剤を用いた治療の簡単step up



旭川医科大学 Asahikawa Medical University

1日に、週に、月に、何回・何錠の治療・服薬が必要だろうか？

機序	種類	主な作用
インスリン分泌促進系	α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)	腸管での炭水化物の吸収分解過程による食後血糖上昇の抑制
	SGLT2阻害薬	腎臓でのナトリウム吸収阻害による尿中ブドウ糖排泄促進
	チアゾリジン薬	骨格筋・肝臓でのインスリン感受性改善
インスリン分泌非促進系	ピグアナイド薬	肝臓での糖原生抑制
	イメグリチン	血糖依存性インスリン分泌促進 インスリン感受性改善作用
	DPP-4阻害薬	GLP-1/GIPの分解阻害による血糖依存性インスリン分泌促進とグルゴン分泌抑制
血糖依存性	GLP-1受容体作動薬	DPP-4による分解を受けたGLP-1作用増強による血糖依存性インスリン分泌促進とグルゴン分泌抑制
	GIP/GLP-1受容体作動薬	DPP-4による分解を受けたGLP-1/GIP作用増強によるインスリン分泌促進とグルゴン分泌抑制
	スルホニル尿素 (SU) 薬	インスリン分泌の促進
非依存性	速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬)	より速やかなインスリン分泌の促進・食後高血糖の改善
	インスリン製剤	①基礎インスリン製剤 (持続型インスリン製剤、中間型インスリン製剤) ②速効型インスリン製剤 ③速効型インスリン製剤、遅効型インスリン製剤 ④速効型インスリン製剤、中間型インスリン製剤 ⑤速効型インスリン製剤、中間型インスリン製剤、遅効型インスリン製剤

旭川医科大学
日本糖尿病学会編・著、糖尿病治療ガイド2024より改変

DPP-4阻害薬連日から週1回への切り替え

年齢 : 62.0 ± 10.9 歳
HbA1c : 6.7 ± 0.5%
服薬数 : 3.1 ± 1.3 剤/日
服薬回数 : 2.0 ± 0.7 回/日

DPP-4 inhibitors 49 participants

Randomization

- Daily DPP-4 inhibitors 24 participants
- Weekly DPP-4 inhibitors 25 participants

1 patient excluded (Moving house) | 1 patient excluded (Skin erosion of side effect)

旭川医科大学
Oita M, Miyoshi H, et al. *Endocr J.* 2018より引用・作図

DPP-4阻害薬連日から週1回への切り替え

■ Daily
■ Weekly

Domain 1 社会活動・日常活動への負担
Domain 2 治療への不安と不満
Domain 3 低血糖
Domain 4 治療満足度

旭川医科大学
Oita M, Miyoshi H, et al. *Endocr J.* 2018より引用・作図

週1回製剤はアドヒアランスが高い

■ Daily
■ Weekly

P < 0.05

旭川医科大学
Oita M, Miyoshi H, et al. *Endocr J.* 2018より引用・作図

若い人と安価なことが満足度に関連

< DTR-QOLの変化と各種パラメーターとの関連 >

	p	p
HbA1cの変化 (%)	0.349	0.095
体重の変化 (kg)	0.143	0.506
年齢 (years)	-0.423	0.040
併用薬剤数 (数)	-0.050	0.816
服薬回数 (回)	0.150	0.485
薬代の変化 (¥)	-0.401	0.049

旭川医科大学
Oita M, Miyoshi H, et al. *Endocr J.* 2018より引用・作図

糖尿病治療の目標

糖尿病のない人と変わらない寿命とQOL

高齢化などで増加する併存疾患 (サルコペニア、フレイル、認知症、慢性疼痛等) の予防・管理

糖尿病の合併症
糖尿病細小血管症 (網膜症、腎症、神経障害) および
動脈硬化性疾患 (虚血性心疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患) の発症・進展の阻止

ステイグマ、社会的不利益、差別の除去

血糖、血圧、脂質代謝の良好なコントロール状態と適正体重の維持、および禁煙の遵守

糖尿病

学会、協会によるアドボカシー活動

旭川医科大学
日本糖尿病学会 編・著、糖尿病治療ガイド2024 文光堂

肥満症治療の目的 日本肥満学会 (JASSO) 肥満症診療ガイドライン2022

肥満症治療の目的は、減量により健康障害・健康障害リスクを改善し、QOLの改善につなげることである。

肥満・肥満症をもつ個人のQOLの改善

健康障害・健康障害リスクの改善

肥満・肥満症の予防

薬物療法、減量、外科療法

メンタルヘルス評価と心理的サポート、食事・運動・行動療法

肥満症治療

肥満症、肥満

ステイグマ、差別、社会的不利益の解消

肥満・肥満症の正しい知識の普及

領域を超えた連携、行政や社会への対応

旭川医科大学
1) 日本肥満学会 編、肥満症診療ガイドライン2022、タイプAエッセンス版、2022、p.4

日本人のリスクとなるのは

本邦の2007年の感染症疾患および外因による死亡数への各種リスク因子の寄与

喫煙
高血圧
低い身体活動
高血糖
食塩摂取過多
アルコール摂取
H. Pylori感染
LDL高値
C型肝炎ウイルス
低い多価不飽和脂肪酸摂取量
高BMI
B型肝炎ウイルス
果物・野菜の摂取が少ない
ヒトロタウイルス
HTLV-1
TFA摂取過剰

Diseases
Cardiovascular diseases
Cancer
Diabetes
Other non-communicable diseases
Respiratory diseases
Injuries

旭川医科大学
N Ikeda, et al. *Lancet* 2011より引用・作図

2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム(第2版)

Step 2 安全性への配慮

別表の考慮すべき項目で赤に該当するもの避ける

例1) 低血糖リスクの高い高齢者にはSU薬、グリニド薬を避ける
 例2) 腎機能障害合併者にはビグアナイド薬、SU薬、チアゾリジン薬、腎排型のグリニド薬を避ける(高度障害ではSU薬、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬は禁忌)
 例3) 心不全合併者にはチアゾリジン薬、ビグアナイド薬を避ける(禁忌)

Additional benefitsを考慮すべき併存疾患

慢性腎臓病*	心不全	心血管疾患
SGLT2阻害薬 [†] 、GLP-1受容体作動薬	SGLT2阻害薬 [†]	SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬

*:特に慢性腎臓病 †:一部の薬剤には適応症あり

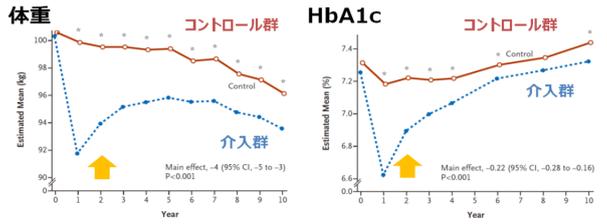
考慮すべき患者背景

別表の服薬継続率およびコストを参考に薬剤を選択

薬物療法開始後は、およそ3か月ごとに治療法の再評価と修正を検討する

積極的な体重減少が心血管イベントに及ぼす影響

年齢 59歳, Black 16%, White 63%, Asian 1%で, BMI 36.0kg/m²、HbA1c 7.3%の5,145例の集団に、カロリー制限と活動量の増加を指示した介入群とコントロール群で心血管イベントへの影響を検討。



主要評価項目 (心血管死・非致死性心筋梗塞・非致死性脳卒中および狭心症による入院) に群間の有意差なし

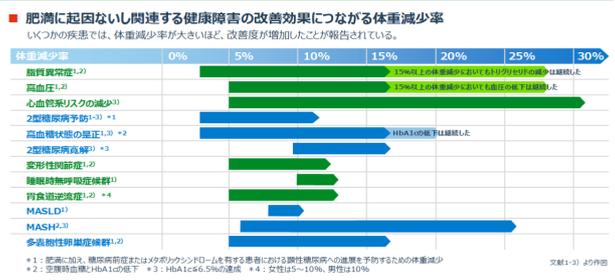
初年度の10%以上の体重減少が鍵

Lood-AHEADの集団を初年度の体重減少別度別にアウトカムと比較を行った二次解析論文。

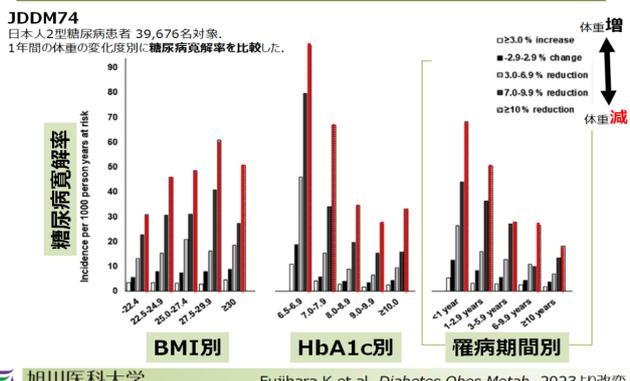
Weight-change categories (percentage weight loss in first year; n=4834)	Weight-change categories (percentage weight loss in first year; n=4834)				p value
	Gain or stable (<2% loss)	Small loss (≥2-5%)	Medium loss (≥5-10%)	Large loss (≥10%)	
Primary outcome 心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中, 心筋虚血による入院	289/17,075	141/7870	154/8570	128/8942	-
Events per person-years	1.69	1.79	1.80	1.43	-
Crude rate per 100 person-years	1.00	1.07	1.07	0.83	-
Unadjusted hazard ratio (95% CI)	1.00	(0.88-1.31)	(0.88-1.31)	(0.67-1.02)	0.21
Adjusted hazard ratio† (95% CI)	1.00	1.08 (0.88-1.33)	1.16 (0.95-1.42)	0.79 (0.64-0.98) p=0.034*	0.17
Secondary outcome 上記+バイパス術, 頸動脈内膜剥離術, 経皮的冠動脈形成, 心不全による入院など	422/16,699	206/7,657	203/8,411	186/8,792	-
Events per person-years	2.53	2.69	2.41	2.12	-
Crude rate per 100 person-years	1.00	1.08	0.96	0.83	-
Unadjusted hazard ratio (95% CI)	1.00	(0.91-1.27)	(0.81-1.13)	(0.70-0.99), p=0.035*	0.04
Adjusted hazard ratio† (95% CI)	1.00	1.05 (0.88-1.25)	0.97 (0.82-1.16)	0.76 (0.63-0.91), p=0.003*	0.006

体重減少の健康障害の改善への影響度

肥満は慢性疾患であり, 多様な健康障害に影響を与える。肥満を治療することで, 起因ないし関連する健康障害の発症や進行を予防できる可能性がある¹⁻³⁾。



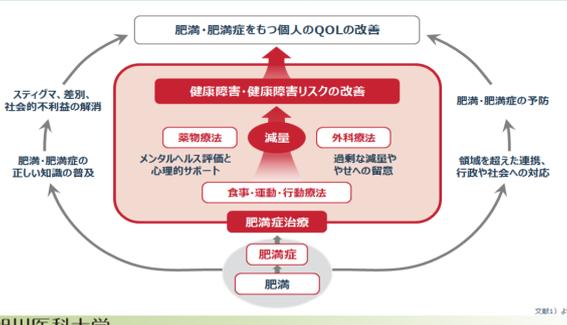
減量は糖尿病寛解の規定因子である



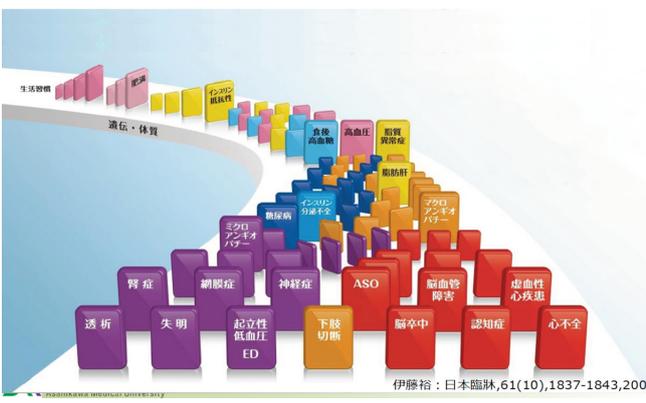
肥満症治療の目的

日本肥満学会 (JASSO) 肥満症診療ガイドライン2022

肥満症治療の目的は, 減量により健康障害・健康障害リスクを改善し, QOLの改善につなげることである。



いま, 改めてメタボリックドミノ



肥満症に対する薬物療法・外科療法

1. 薬物療法

- マズンドール
- オルリスタット (ダイレクトOTC薬)
- 高用量セマグルチド
- チルゼパチド

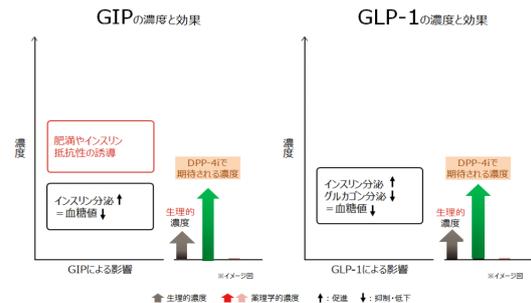
2. 外科療法

- スリーブ状胃切除術
- スリーブ状胃切除術および十二指腸空腸バイパス術

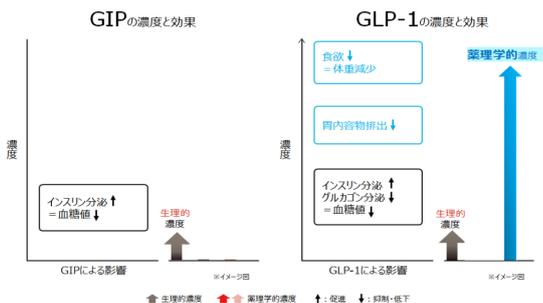
本日の内容

1. 糖尿病・肥満症診療における**着目点**
2. インクレチン関連薬の**特長とエビデンス**
3. GLP-1RA・GIP/GLP-1RAの**話題**

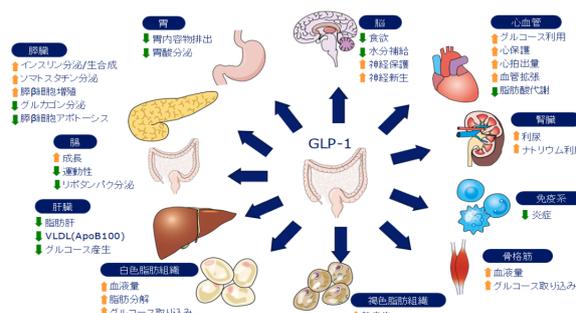
GIP、GLP-1の血中濃度と認められる効果の違い DPP-4阻害薬で達成される血中濃度のイメージ



GIP、GLP-1の血中濃度と認められる効果の違い GLP-1受容体作動薬で達成される血中濃度のイメージ



GLP-1のもつ生体への**多彩な影響**



セマグルチド皮下注



心血管アウトカム試験 SUSTAIN6

Marso SP, et al. N Engl J Med. 2016

腎アウトカム試験 FLOW trial

Parkovic V, et al. N Engl J Med. 2024

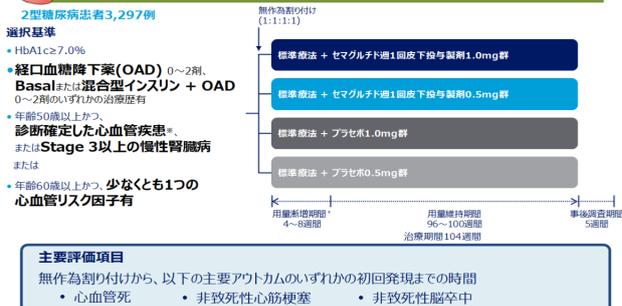
PADへの機能的アウトカム試験 STRIDE trial

Bonaca MP, et al. Lancet. 2025

GLP-1RAからの切替eRCT SWITCH-SEMA1

Takahashi Y, et al. Diabetes Obes Metab. 2023

海外第3相臨床試験：SUSTAIN 6



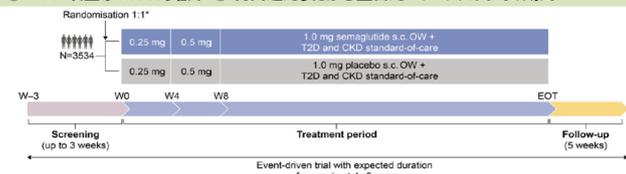
腎アウトカムの評価試験：FLOW trial

Research objective

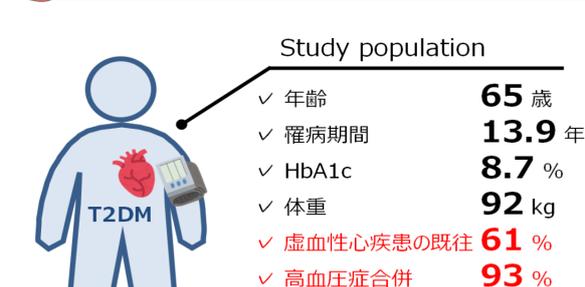
セマグルチド皮下注がプラセボと比し
CKDを有する2型糖尿病患者の腎症の進行防止に有効かどうかを検証する

対象患者：eGFR 50~75 mL/min/1.73m²でUACR 300~5000 mg/g
または eGFR 25~50 mL/min/1.73m²でUACR 100~5000 mg/g の成人2型糖尿病患

主要評価項目：① eGFR<15 mL/min/1.73m²または腎代替療法の導入、
② 50%以上のeGFRの低下 ③ 腎関連死または心血管死 のいずれかまでの期間



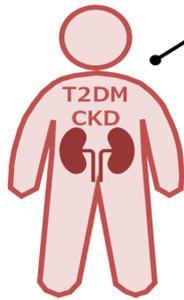
海外第3相臨床試験：SUSTAIN 6



腎アウトカムの評価試験：FLOW trial

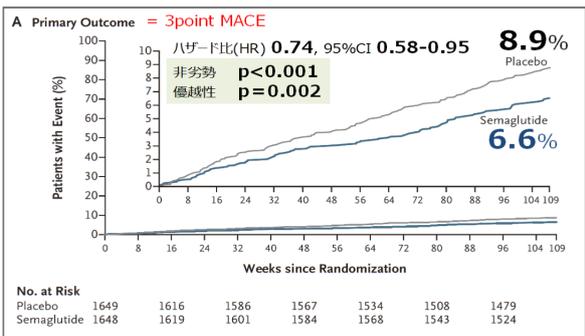


Study population



- ✓ 年齢 **67** 歳
- ✓ BMI **32.0** kg/m²
- ✓ 罹病期間 **17.4** 年
- ✓ HbA1c **7.8** %
- ✓ eGFR **47** mL/min/1.73m²
- ✓ 虚血性心疾患 **23** %
- ✓ 慢性心不全 **19** %

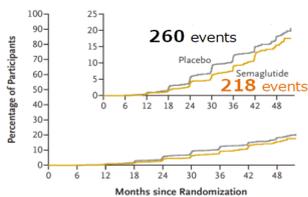
主要評価項目：SUSTAIN 6



イベント毎の解析

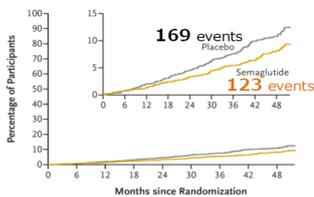
初回の腎関連イベント発生

Hazard ratio **0.79**
(95%CI, 0.66-0.94)



心血管関連死

Hazard ratio **0.71**
(95%CI, 0.56-0.89)



年間のeGFR低下の差は、**1.16** mL/min/1.73m²
(95%CI, 0.86-1.47) P<0.001

PAD機能的アウトカム試験 (Ⅲb) STRIDE trial

Inclusion criteria

- Age ≥18 years old
- T2D diagnosis ≥180 days prior to screening
- HbA_{1c} ≤10%
- Early stage symptomatic PAD (Fontaine stage I-II)
- Pain-free walking distance ≥200 m on a flat treadmill test
- Maximum walking distance ≤600 m on a constant load treadmill test
- ABI ≤0.9 or TBI ≤0.7

Exclusion criteria

- Conditions other than PAD that limit walking
- Planned orthopaedic leg surgery or surgery affecting walking ability
- Vascular revascularisation within 180 days prior to screening or planned arterial revascularisation
- Heart failure (NYHA Class III-IV)
- MI, stroke, hospitalisation for unstable angina or TIA within 180 days prior to screening
- Current or previous treatment with any GLP-1RA within 90 days prior to screening
- eGFR <30 mL/min/1.73 m² measured within the previous 6 months

<主要評価項目>

最大歩行可能距離の変化の比較



虚血性心疾患

FLOW 22.9% SUSTAIN 6 60.5%

心不全

FLOW 19.2% SUSTAIN 6 23.6%



eGFR

≥60

FLOW 20.4% SUSTAIN 6 71.5%

30-60

FLOW 68.3% SUSTAIN 6 25.2%

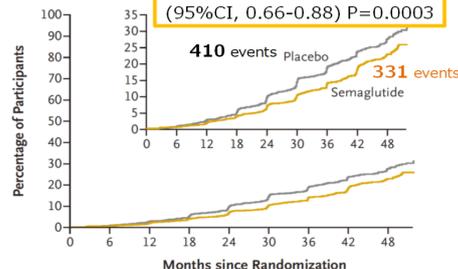
<30

FLOW 11.3% SUSTAIN 6 3.3%

First Major Kidney Disease Event

854のイベント数が必要と事前算出していたが、事前規定された2/3のイベント数(570イベント時点)での中間解析により中央観察期間3.4年で早期終了となった。

Hazard ratio **0.76**
(95%CI, 0.66-0.88) P=0.0003



No. at Risk	Placebo	Semaglutide
1766	1767	
1736	1738	
1682	1693	
1605	1640	
1516	1572	
1408	1489	
1048	1131	
660	742	
354	392	

セマグルチド皮下注



心血管アウトカム試験

SUSTAIN6

Marso SP, et al., N Engl J Med. 2016

腎アウトカム試験

FLOW trial

Perkovic V, et al., N Engl J Med. 2024

PADへの機能的アウトカム試験

STRIDE trial

Bonaca MP, et al., Lancet. 2025

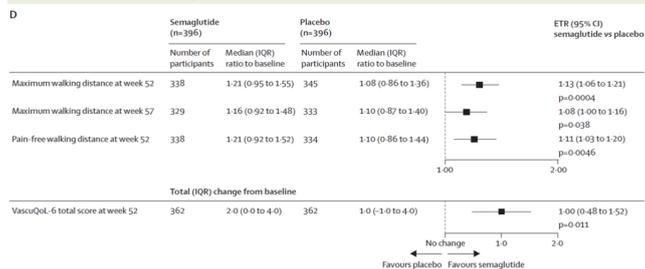
GLP-1RAからの切替eRCT

SWITCH-SEMA1

Takahashi Y, et al., Diabetes Obes Metab. 2023

PAD機能的アウトカム試験 (Ⅲb) STRIDE trial

男性 75%, 年齢 68.0 歳, 糖尿病罹病期間 10年以上が61%, ベースラインABI 0.75, 最大歩行距離 185.5 mの, 歩行時の下肢痛をともなう症候性PADを有する2型糖尿病患者集団



52週時点の最大歩行距離の対ベースライン比中央値は、セマグルチド群がプラセボ群よりも有意に大きかった

セマグルチド皮下注

心血管アウトカム試験
SUSTAIN6
Marso SP, et al., *N Engl J Med.* 2016

腎アウトカム試験
FLOW trial
Perkovic V, et al., *N Engl J Med.* 2024

PADへの機能的アウトカム試験
STRIDE trial
Bonaca MP, et al., *Lancet.* 2025

GLP-1RAからの切替えRCT
SWITCH-SEMA1
Takahashi Y, et al., *Diabetes Obes Metab.* 2023

既存のGLP-1RA (Liraglutide, Dulaglutide) からの切替えエビデンス

旭川医科大学
Asahikawa Medical University

本邦で活用されてきたGLP-1受容体作動薬

GLP-1受容体作動薬

- Human GLP-1由来
 - 1回/日: Liraglutide (ビクトーザ®)
 - 1回/週: Dulaglutide (トルリシティ®)
 - 1回/週: Semaglutide (オゼンピック®)
 - 1回/日, 経口: Semaglutide (リヘルサス®)
- Exendin-4由来
 - 2回/日: Exenatide (バイエッタ®)
 - 1回/日: Lixisenatide (リキスミア®)
 - 1回/週: Exenatide (ビデュリオン®)

旭川医科大学
Asahikawa Medical University

※本講義内に販売中止医薬品 (ビデュリオン・リキスミア) の情報を含みます

SWITCH-SEMA1 study protocol

JRCT1011200008

目標症例数: 100例

対象患者: 研究参加医療機関 (道内9施設) に通院中の2型糖尿病患者

選択基準:

- 20歳以上90歳未満
- HbA1c 6.0%以上10.0%未満
- BMI 22 kg/m²以上
- 12週間以上、GLP-1RAで治療

臨床検査 0週 + 質問紙表 (DTSQ) → 12週 → 24週 + 質問紙表

前GLP-1RA* 継続群 (割付: 最小化法 (割付因子: 年齢, BMI, HbA1c))

セマグルチド (0.25-1.0 mg/日) 変更群

* Plan A: Liraglutide (1日1回投与) との比較 (目標36例)
Plan B: Dulaglutide (週1回投与) との比較 (目標64例)

主要評価項目: HbA1cの変化量
副次評価項目: QOL指標, 代謝指標の変化など

旭川医科大学
Asahikawa Medical University

Takahashi Y, Nomoto H, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2023

主要評価項目: HbA1cの変化

年齢 60歳, HbA1c 7.8%, BMI 30の集団 (Plan A: Liraglutide との比較)

年齢 62歳, HbA1c 7.8%, BMI 28の集団 (Plan B: Dulaglutide との比較)

Changes in HbA1c at week 24 (%)

Liraglutide: -0.1 ± 0.6
Semaglutide: -0.6 ± 0.5

Dulaglutide: 0.1 ± 0.5
Semaglutide: -0.7 ± 0.7

旭川医科大学
Asahikawa Medical University

Mean ± SD, 対応のないt検定. **P < 0.01, ***P < 0.001
Takahashi Y, Nomoto H, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2023

MASLD対象の二次解析

SWITCH-SEMAの患者集団から FLI ≥ 30の集団を抽出した解析

Continue baseline GLP-1RA (n=50) vs Switch to once-weekly semaglutide (n=50)

Continue group (n=27) vs SWITCH group (n=31)

Fatty liver index (0-120)

Change in fatty liver index analyzed by ANCOVA

Continue Lira vs Switch from Lira to Sema: p = 0.8481
Continue Dula vs Switch from Dula to Sema: p = 0.001

旭川医科大学
Asahikawa Medical University

Nomoto H, Takahashi Y, et al. *Pharmaceutics.* 2023

セマグルチド皮下注

旭川医科大学
Asahikawa Medical University

Semaglutide, Tirzepatideの脳関連疾患への影響

170万人の40歳以上の2型糖尿病患者の電子データベースから、SemaglutideまたはTirzepatideの治療と、その他の糖尿病治療が開始された患者データを背景をそえて抽出・解析。

Table 1. Baseline Characteristics of Enrolled Tirzepatide Individuals With Type 2 Diabetes and Obesity Before and After Propensity Score Matching

Covariate	Before propensity score matching			After propensity score matching		
	GLP-1RA group (n=32,826)	Other antidiabetic drug group (n=30,430)	SMD	GLP-1RA group (n=30,430)	Other antidiabetic drug group (n=30,430)	SMD
Age at index date, mean (SD), y	57.2 (9.9)	59.8 (10.8)	0.249	57.9 (9.9)	58.0 (10.8)	0.010
Sex						
Female	28 562 (84.1)	76 973 (47.5)	0.131	15 290 (50.2)	15 639 (51.4)	0.023
Male	20 104 (58.1)	77 619 (47.9)	0.200	13 017 (42.8)	13 083 (43.0)	0.004
Unknown	4160 (12.3)	7383 (44.5)	0.307	2123 (7.0)	3708 (12.1)	0.056
BMI	40.3 (7.6)	38.4 (8.0)	0.245	39.8 (7.7)	39.2 (7.6)	0.080
Comorbidities						
Hypertension	37 027 (70.1)	119 262 (73.6)	0.079	21 822 (71.7)	21 997 (72.3)	0.013
Hyperlipidemia	33 068 (62.6)	92 145 (56.9)	0.116	19 164 (63.0)	19 296 (63.4)	0.009
Ischemic heart disease	6386 (19.5)	34 573 (21.3)	0.239	4636 (15.2)	4691 (15.4)	0.005
Acute kidney failure	1719 (5.2)	17362 (11.3)	0.307	1537 (5.1)	1564 (5.1)	0.004
CKD	5180 (9.8)	20 286 (12.5)	0.087	3389 (11.1)	3406 (11.2)	0.002
Atrial fibrillation or flutter	3298 (6.2)	18 348 (11.3)	0.180	2323 (7.6)	2356 (7.7)	0.004
Heart failure	4163 (7.9)	26 808 (16.6)	0.267	3289 (10.8)	3405 (11.2)	0.012
COPD	2555 (4.8)	16 362 (10.1)	0.201	1805 (5.9)	1846 (6.1)	0.006
Asthma	5265 (16.0)	14 930 (9.2)	0.027	3014 (9.9)	2884 (9.5)	0.014
Neoplasm	6950 (13.2)	19 950 (11.8)	0.042	3855 (12.7)	3764 (12.4)	0.009

旭川医科大学
Asahikawa Medical University

Lin HT, et al. *JAMA Netw Open.* 2025より引用・改変

Semaglutide, Tirzepatideの脳関連疾患への影響

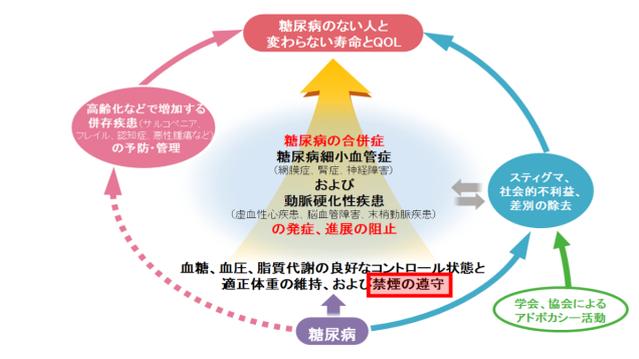
Table 2. Risk of Neurodegenerative and Cerebrovascular Diseases in the Matched Cohort Treated With GLP-1RAs vs Other Antidiabetic Drugs*

Outcome	Patients with outcome, No.	Cumulative probability of outcome since index date, % ^b				HR (95% CI) ^c
		1-y Follow-up	3-y Follow-up	5-y Follow-up	7-y Follow-up	
Overall						
Neurodegenerative and cerebrovascular diseases (primary)						
Overall	680	1.32	3.46	6.38	7.19	0.83 (0.75-0.93)
GLP-1RA users	166	0.21	0.59	1.17	1.37	1 (Reference)
Other antidiabetic drug users	769	1.70	4.16	7.06	9.96	1 (Reference)
認知症						
Dementia						
Overall	112	0.20	0.53	1.09	1.65	0.63 (0.50-0.81)
GLP-1RA users	166	0.37	0.92	1.48	1.98	1 (Reference)
Other antidiabetic drug users	57	0.12	0.24	0.62	0.96	0.56 (0.46-1.38)
GLP-1RA users	56	0.15	0.29	0.55	0.55	1 (Reference)
Other antidiabetic drug users	444	0.93	2.43	4.04	6.41	1 (Reference)
虚血性脳卒中						
Ischemic stroke						
Overall	378	0.70	2.00	3.61	3.94	0.81 (0.70-0.93)
GLP-1RA users	444	0.93	2.43	4.04	6.41	1 (Reference)
Other antidiabetic drug users	378	0.70	2.00	3.61	3.94	1 (Reference)
総死亡						
All-cause mortality (secondary)						
Overall	576	1.08	3.01	5.05	5.64	0.70 (0.63-0.78)
GLP-1RA users	106	0.24	0.60	0.92	1.12	1 (Reference)
Other antidiabetic drug users	769	1.69	4.17	6.64	8.05	1 (Reference)

旭川医科大学
Asahikawa Medical University

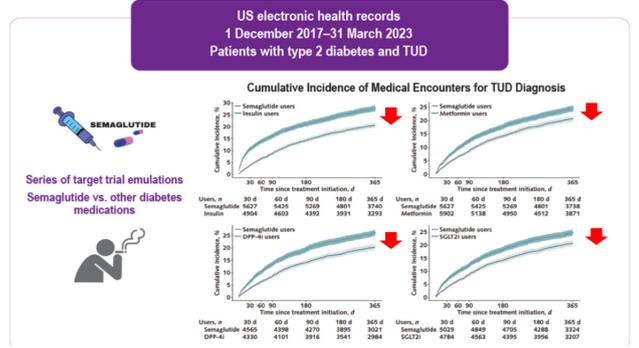
Lin HT, et al. *JAMA Netw Open.* 2025より引用・改変

糖尿病治療の目標



旭川医科大学 Asahikawa Medical University
日本糖尿病学会 編・著:糖尿病治療ガイド2024 文光堂

Is semaglutide prescribed for type 2 diabetes associated with tobacco use disorder (TUD)-related health care use?



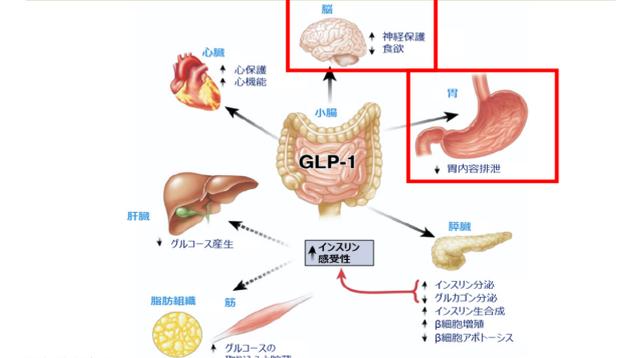
旭川医科大学 Asahikawa Medical University
Wang W, et al. Ann Intern Med. 2024;より引用・作図

セマグルチド皮下注



旭川医科大学 Asahikawa Medical University

GLP-1のもつ生体への多彩な影響



旭川医科大学 Asahikawa Medical University
Baggio LL, Drucker DJ.: Gastroenterology, 2007;より引用

SELECT試験は、心血管疾患の既往があり、糖尿病の既往がない過体重又は肥満者又は糖尿病患者がセマグルチド2.4mgを投与して、心血管アウトカムに及ぼす影響を評価した。主要評価項目は心血管死亡である。SELECT試験は国内で承認された効果又は効果不足は不明であるが一部含まれています。本試験は過体重者または糖尿病患者に選択された患者を対象とした。患者は、過体重者または糖尿病患者に選択された患者に比べて、以下に該当する場合は除外された。BMIが27kg/m²以上である。BMIが35kg/m²以上である。

過体重※又は肥満者におけるセマグルチド2.4mgによる心血管アウトカムへの影響 (SELECT試験) : 日本人を含む国際共同試験

旭川医科大学 Asahikawa Medical University
Lincoff AM et al.: N Engl J Med 389 (24) : 2221-2232, 2023
本試験は、日本、ルイスジアの2カ国で行われた。

試験デザイン

心血管疾患の既往があり、糖尿病の既往がない過体重※1又は肥満者17,604例

主な選択基準:
 • 45歳以上
 • BMI 27kg/m²以上
 • 心血管疾患 (心筋梗塞の既往歴、脳卒中の既往歴又は症候性末梢動脈疾患) を有する

無作為割り付け (非層別、1:1)

0.24mg 0.5mg 1.0mg 1.7mg セマグルチド2.4mg用1日投与
 プラセボ1日投与

イベントドリブン型 推定試験期間59ヶ月

※1 日本肥満学会の基準では肥満に該当する
 ※2 患者の過体重が糖尿病の既往歴のアウトカムに及ぼす

試験概要
 • 国際共同 (41か国)、多施設共同 (804施設)、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、イベントドリブン試験

主要評価項目
 • MACE (心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中) が初回発現するまでの時間 (検証的解析項目)

検証的解析項目
 • 心血管死までの時間
 • 心不全発症までの時間 (心血管死、心不全による入院又は緊急受診) が初回発現するまでの時間
 • 全ての死亡までの時間

旭川医科大学 Asahikawa Medical University
Lincoff AM et al.: N Engl J Med 389 (24) : 2221-2232, 2023

海外第3相臨床試験: SELECT trial

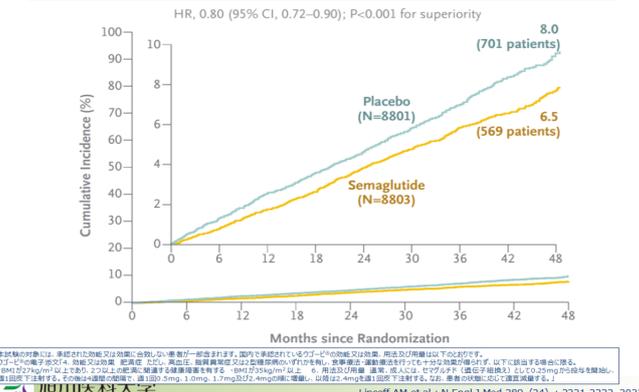
Study population

- ✓ 年齢 **62** 歳
- ✓ 人種 白人 **84%**、アジア人 **8%**
- ✓ 体重 **97** kg
- ✓ HbA1c **5.8%**
- ✓ 心筋梗塞のみ **68%**
- ✓ 脳卒中のみ **18%**
- ✓ PADのみ **4%**
- ✓ 2つ以上に該当 **8%**

Obesity

旭川医科大学 Asahikawa Medical University
Marso SP, et al. N Engl J Med. 2016

主要評価項目: MACE



旭川医科大学 Asahikawa Medical University
Lincoff AM et al.: N Engl J Med 389 (24) : 2221-2232, 2023

経口セマグルチドを用いた北海道発の3つのRWE

1. Sapporo-Oral SEMA

Retrospective observational study
2型糖尿病患者における新規糖尿病治療薬
経口セマグルチドの有効性と安全性に関する検討 (UMIN000050583)

2. Otaru-Oral SEMA

Retrospective observational study
高齢2型糖尿病患者における経口セマグルチドの
血糖コントロールへの影響に関する検討 (UMIN000048782)

3. SWITCH-SEMA2

Randomized controlled trial
2型糖尿病におけるDPP-4阻害薬から
経口セマグルチド切り替えによる血糖コントロールへの
影響に関する検討 (JRCT1011210032)



経口セマグルチド処方症例のリアル

- ✓ 比較的若年でBMIが高めの症例に使用される傾向を認めた
- ✓ 新規投与のみならず既存薬からの切り替えにおいてもHbA1c低下を認めた
- ✓ 約30%に胃腸症状が出現したが、中止に至ったのは全体の7%

1. Sapporo-Oral SEMA
2. Otaru-Oral SEMA
3. SWITCH-SEMA2



竹内淳, 野本博司ら, 第66回 日本糖尿病学会年次学術集会
Furusawa S, Nomoto H, et al. *Endocr J*, 2024

自立した高齢者に対する経口セマグルチドのリアル

- ✓ 後期高齢者においては腹部症状, 食不振の発現が比較的高かった。

➡ シックデイ時の対応について再確認を

- ✓ HbA1c・体重は既報と同等に低下した。

➡ サルコペニア・フレイルリスクについては留意し, 過度な体重減少に注意

インクレチン関連薬の安全な使用に関するRecommendation 第2版



1. Sapporo-Oral SEMA
2. Otaru-Oral SEMA
3. SWITCH-SEMA2

DPP-4iからの切り替えRCTにおけるリアル

- ✓ セマグルチド 3~14mgの幅でHbA1cの低下はほぼ同等であった。
- ➡ 7mgを基本に14mgも含め最適な投与量を
- ✓ DPP-4iで治療効果不十分 または/かつインスリン抵抗性の高い患者に有効であった。
- ✓ 膵β細胞機能の観点からもbeneficialであった。

➡ 治療のstep upとしての選択肢に

1. Sapporo-Oral SEMA
2. Otaru-Oral SEMA
3. SWITCH-SEMA2

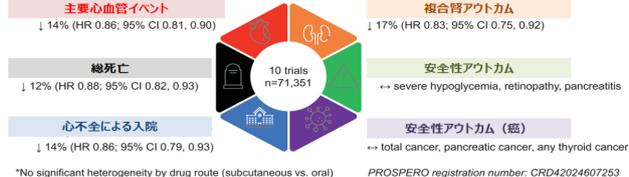


Furusawa S, Nomoto H, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2024
Nomoto H, Furusawa S, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024

最新のGLP-1RAsの2型糖尿病に対するメタ解析

※ FLOWもSOUL試験も含む

Do long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists including subcutaneous and oral formulations, improve cardiovascular and kidney outcomes and mortality in type 2 diabetes? Systematic review & meta-analysis of randomized placebo-controlled trials including new data from SOUL & FLOW.

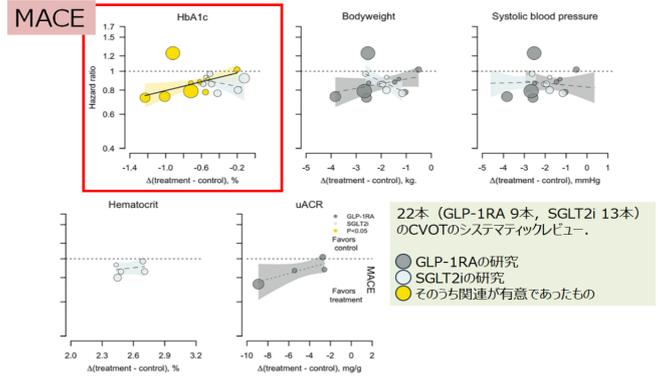


From: Cardiovascular and Kidney Outcomes and Mortality With Long-Acting Injectable and Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Individuals With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials



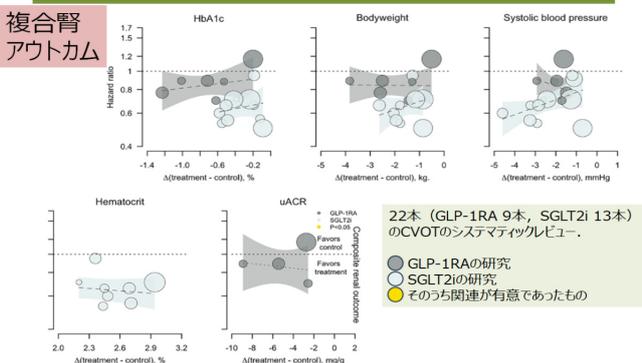
Diabetes Care. 2025. doi:10.2337/d25-0241より改変

リスクのあるT2DへのGLP-1RA・SGLT2iの統合解析



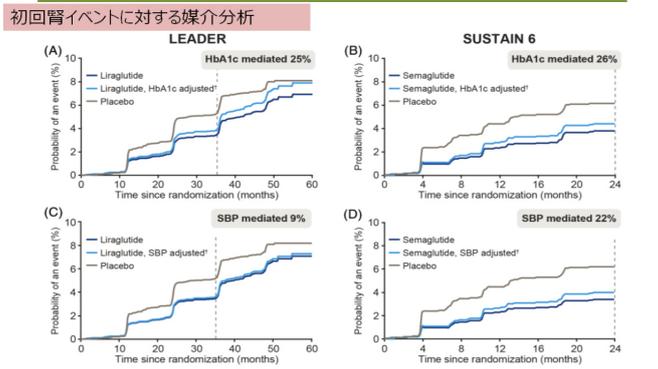
Rodriguez-Valadez JM, et al. *J Am Heart Assoc*. 2024より引用

リスクのあるT2DへのGLP-1RA・SGLT2iの統合解析



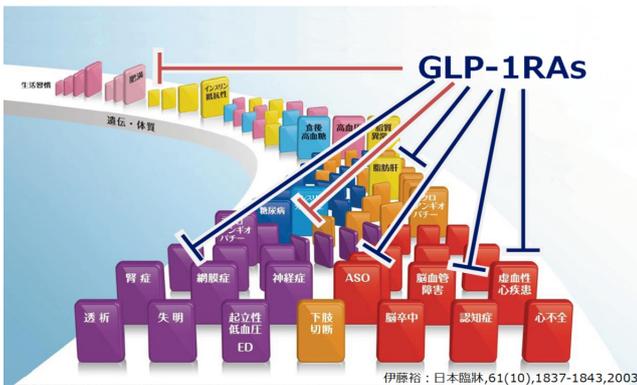
Rodriguez-Valadez JM, et al. *J Am Heart Assoc*. 2024より引用

LEADERとSUSTAIN 6の媒介分析では

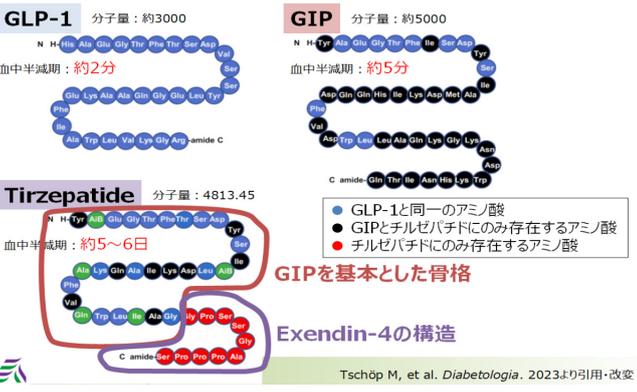


Mann JEF, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2021より引用

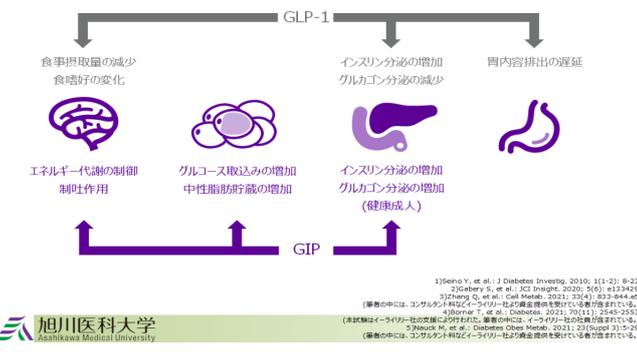
GLP-1RA (Semaglutide) のエビデンス



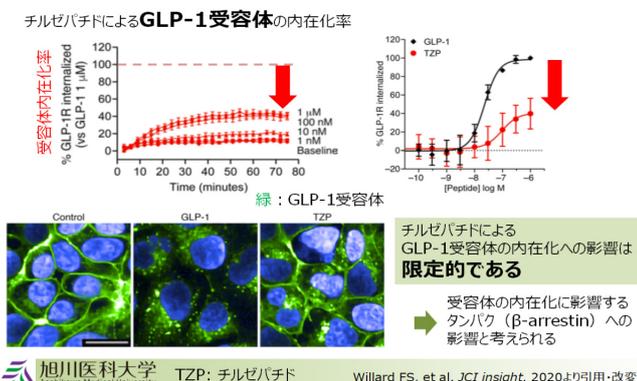
インクレチン・TZPの構造



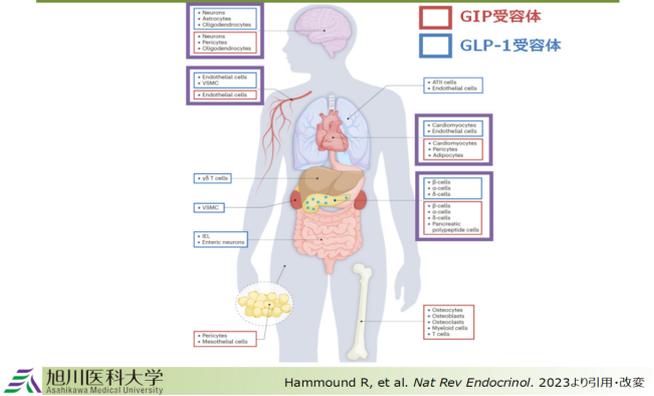
GIPとGLP-1の役割1-5)



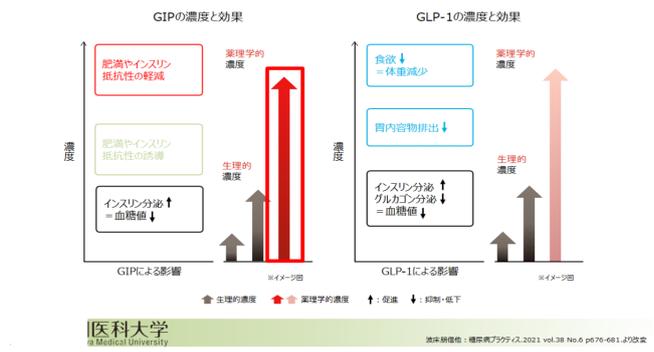
チルゼパチドのGIP受容体とGLP-1受容体の内在化への影響



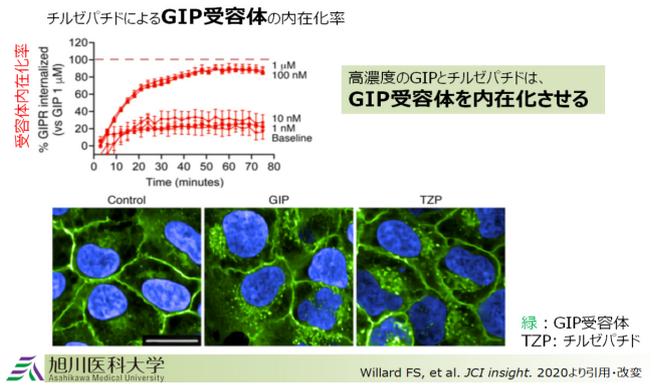
全身におけるインクレチン受容体の発現



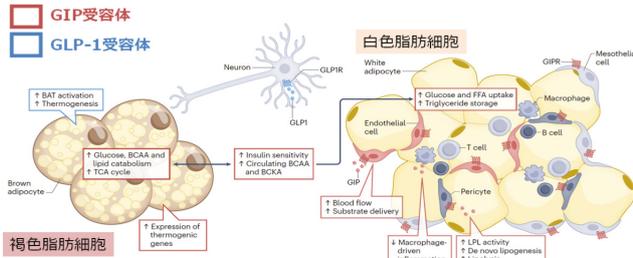
GIP, GLP-1の血中濃度と認められる効果の違い GIP/GLP-1受容体作動薬で達成される血中濃度のイメージ



チルゼパチドのGIP受容体とGLP-1受容体の内在化への影響



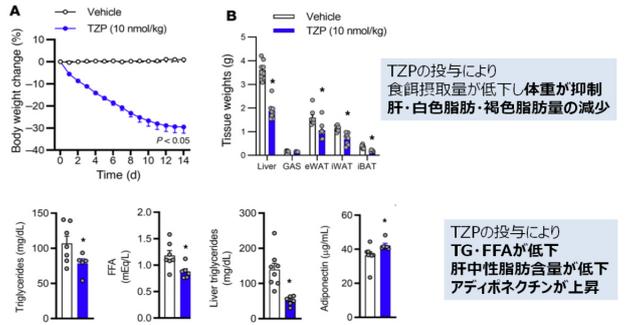
脂肪細胞におけるGIPRとGLP-1Rの発現と役割



旭川医科大学 Asahikawa Medical University Hammond R, et al. *Nat Rev Endocrinol.* 2023より引用

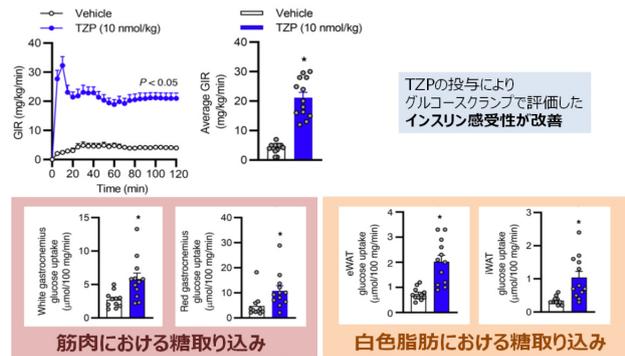
高脂肪食負荷マウスへのTirzepatideの影響

12週以上高脂肪食負荷マウスにTirzepatideを投与



旭川医科大学 Asahikawa Medical University Samms RJ, et al. *J Clin Invest.* 2021より引用

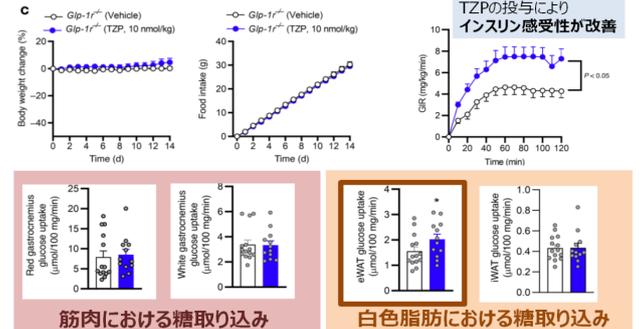
高脂肪食負荷マウスへのTirzepatideの影響



旭川医科大学 Asahikawa Medical University Samms RJ, et al. *J Clin Invest.* 2021より引用

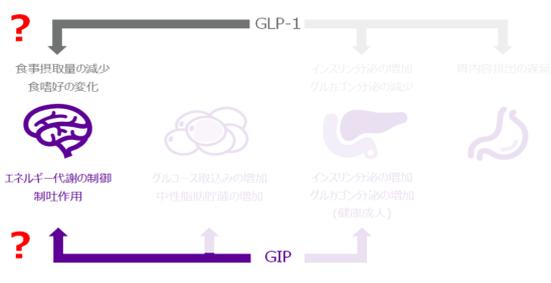
全身GLP-1 KOマウスにおけるTirzepatideの影響

12週以上高脂肪食負荷をした全身GLP-1KOマウスにTirzepatideを投与



旭川医科大学 Asahikawa Medical University Samms RJ, et al. *J Clin Invest.* 2021より引用

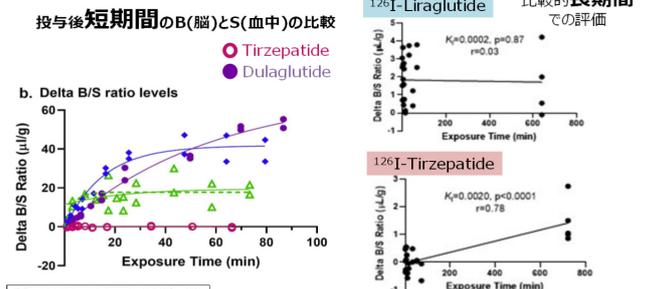
GIPとGLP-1の役割1-5)



旭川医科大学 Asahikawa Medical University

チルゼパチドは脳に移行する？

マウスに標識したGLP-1RAやDual agonistを投与し脳への移行を検討した



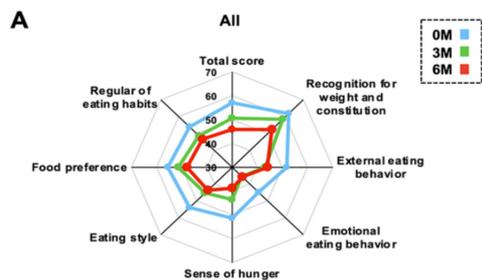
本邦で上市されていない薬剤のデータを含みます

旭川医科大学 Asahikawa Medical University

Rhea EM, et al. *Tissue Barriers.* 2024より引用・改変

チルゼパチドの日本人食行動への影響

チルゼパチドが導入された33名の日本人の6か月間での血糖マネジメント・代謝指標を検討し食行動の変化を質問紙票を用いて評価した縦断研究.

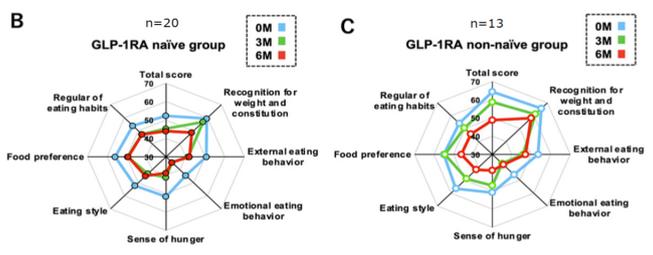


旭川医科大学 Asahikawa Medical University

Suzuki T, et al. *J Diabetes Complications.* 2024より引用

チルゼパチドの日本人食行動への影響

チルゼパチドが導入された33名の日本人の6か月間での血糖マネジメント・代謝指標を検討し食行動の変化を質問紙票を用いて評価した縦断研究.

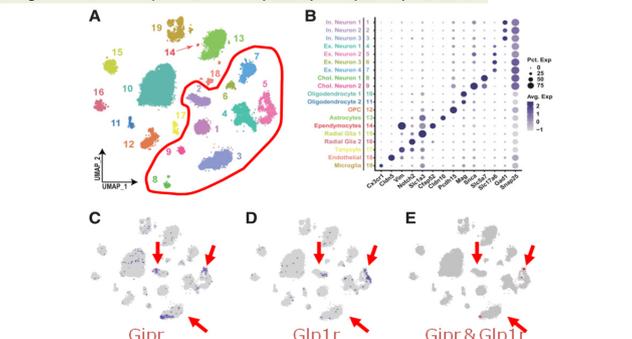


旭川医科大学 Asahikawa Medical University

Suzuki T, et al. *J Diabetes Complications.* 2024より引用

中枢ニューロンにおけるGIPRとGLP-1Rの発現細胞は異なる

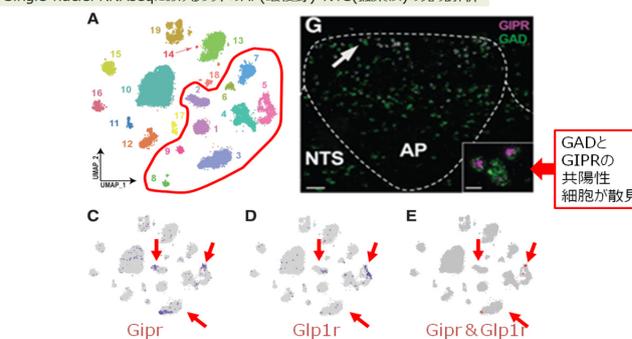
Single-nuclei RNAseqにおけるラットのAP(最後野)・NTS(孤束核)の発現解析



旭川医科大学 | Borner T, et al. Diabetes. 2021より引用・改変

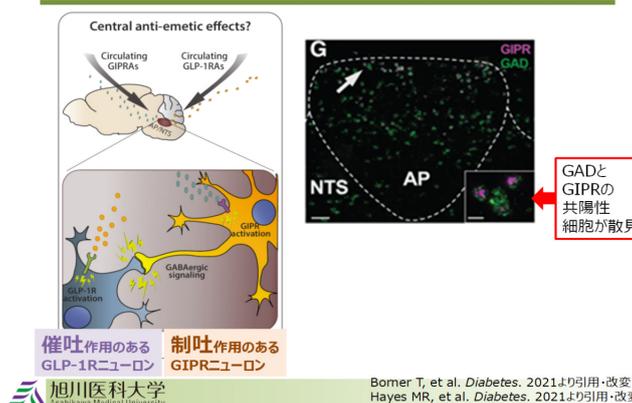
中枢ニューロンにおけるGIPRとGLP-1Rの発現細胞は異なる

Single-nuclei RNAseqにおけるラットのAP(最後野)・NTS(孤束核)の発現解析



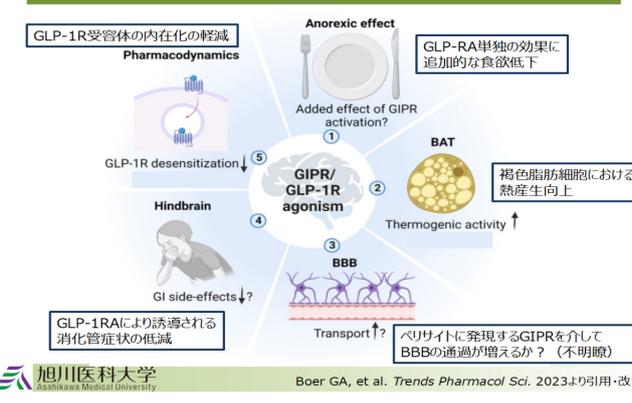
旭川医科大学 | Borner T, et al. Diabetes. 2021より引用・改変

中枢ニューロンにおけるGIPRとGLP-1Rの発現細胞は異なる



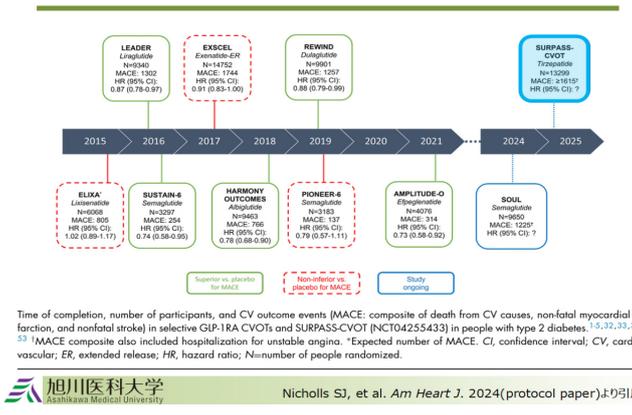
旭川医科大学 | Borner T, et al. Diabetes. 2021より引用・改変
Hayes MR, et al. Diabetes. 2021より引用・改変

GIP/GLP-1RA dual agonismの中核へのまとめ



旭川医科大学 | Boer GA, et al. Trends Pharmacol Sci. 2023より引用・改変

TZPのCVOTは？



旭川医科大学 | Nicholls SJ, et al. Am Heart J. 2024(protocol paper)より引用

チルゼパチドを用いた北海道発のRWE

1. Kushiro CKD-TZP study
Prospective observational study
慢性腎不全合併2型糖尿病患者におけるチルゼパチドの有効性と安全性に関する検討—前向き観察研究—

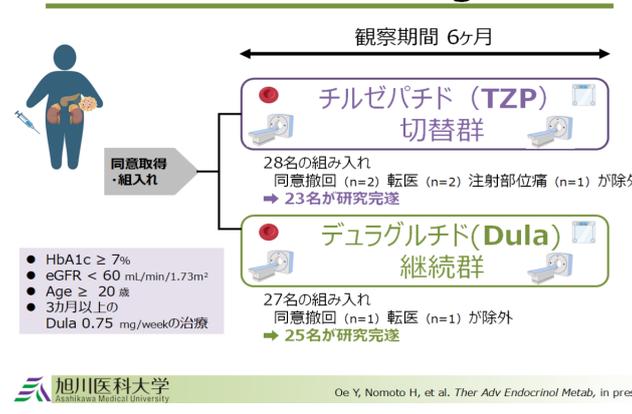
研究の特徴:
CKD合併2型糖尿病患者においてGLP-1RAの継続とTZPへの切替及び耐糖能や体組成・骨代謝に及ぼす影響をみたReal World Evidence

主要評価項目:
26週後の群間のHbA1cのベースラインからの変化量

北海道 | 釧路市
交江 悠希 先生

旭川医科大学 | Oe Y, Nomoto H, et al. Ther Adv Endocrinol Metab, in press

組み入れ基準とFlow diagram



旭川医科大学 | Oe Y, Nomoto H, et al. Ther Adv Endocrinol Metab, in press

解析対象者の患者背景

	TZP群 (n=23)	Dula群 (n=25)	P値
年齢 (歳)	73.0 [67.0-76.0]	72.0 [58.0-75.5]	0.54
女性 (人(%))	14 (60.9)	12 (48.0)	0.40
BMI (kg/m ²)	27.5 [22.7-30.6]	26.3 [22.4-30.3]	0.70
HbA1C (%)	8.2 [7.4-8.8]	7.4 [7.2-8.4]	0.11
eGFR _{cr} (mL/min/1.73m ²)	43.5 ± 10.6	42.6 ± 12.1	0.77
eGFR _{cys} (mL/min/1.73m ²)	45.1 ± 12.7	43.6 ± 15.7	0.72
UACR (mg/gCre)	279 [57-1321]	142 [28-235]	0.54

旭川医科大学 | Oe Y, Nomoto H, et al. Ther Adv Endocrinol Metab, in press

解析対象者の患者背景

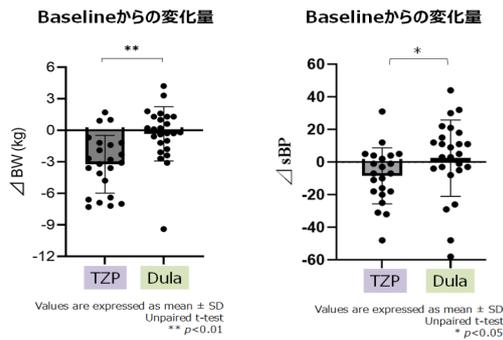
	TZP群 (n=23)	Dula群 (n=25)	P値
併用薬 (人(%))			
Met	13 (56.5)	14 (56.0)	1.00
SGLT2i	15 (65.2)	10 (40.0)	0.09
SU薬	5 (21.7)	2 (8.0)	0.24
Glinides	9 (39.1)	8 (32.0)	0.76
αGI	9 (39.1)	6 (24.0)	0.35
TZD	1 (4.3)	0 (0.0)	0.48
Insulin	13 (56.5)	19 (76.0)	0.22

Values are expressed as numbers (%). Fisher's exact test



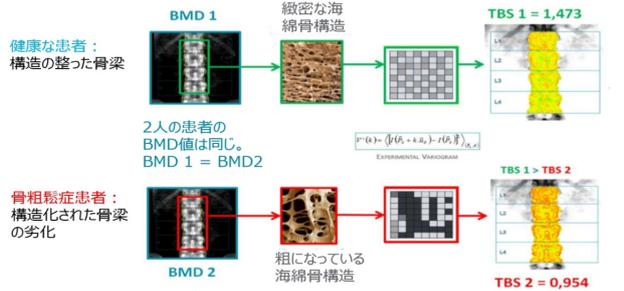
Oe Y, Nomoto H, et al. *The Adv Endocrinol Metab*, in press

体重・血圧の変化量 (副次的評価項目)



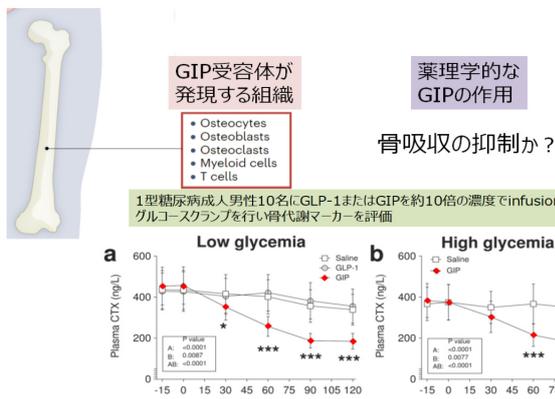
Oe Y, Nomoto H, et al. *The Adv Endocrinol Metab*, in press

BMDでは評価できない骨質



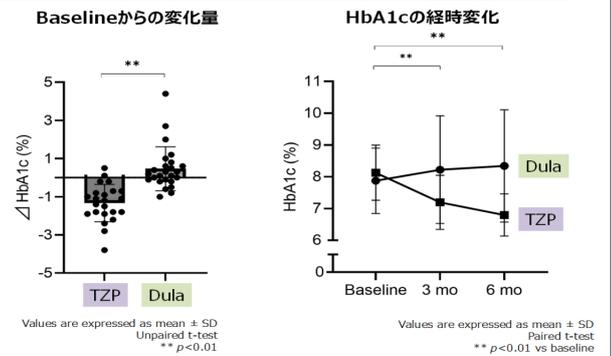
TBSは骨梁数、骨梁間隙のような骨微細構造の指標を反映し、骨質を反映する

<https://www.gehealthcare.co.jp/products/bone-and-metabolic-health/kotsumitsu/chapter01> より引用・改変



Hammond R, et al. *Nat Rev Endocrinol*. 2023より引用・改変
Christensen MB, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018より引用・改変

ベースラインからのHbA1cの変化量 (主要評価項目)



Oe Y, Nomoto H, et al. *The Adv Endocrinol Metab*, in press

副次的評価項目の変化量

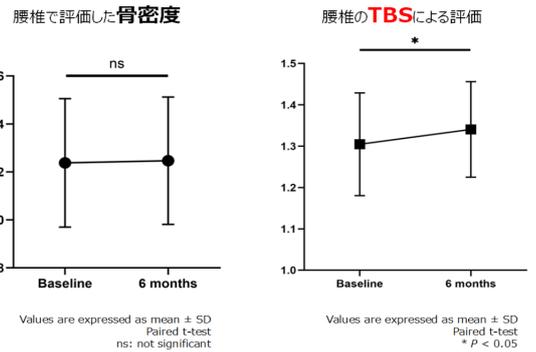
	TZP群 (n=23)	Dula群 (n=25)	P値
FPG	-22.0 [-39.0, -9.0] *	2.0 [-21.5, 20.0]	< 0.05
TG	-24.0 [-81.0, -3.0] *	4.0 [-15.0, 15.5]	< 0.01
HDL-C	-1.0 [-3.0, 3.0]	0.0 [-2.5, 3.5]	0.53
LDL-C	-7.0 [-16.0, 5.0]	2.0 [-10.0, 14.5]	0.16
eGFRcre	2.3 [-2.4, 5.0]	-0.5 [-2.2, 2.8]	0.18
eGFRcys	-2.4 [-7.2, 2.3]	-3.3 [-6.7, 0.9] *	0.74
UACR	-4 [-129, 118]	77 [5.0, 476] *	< 0.05
皮下脂肪 (cm ²)	-13.9 [-39.4, -1.2] *	-6.5 [-20.0, 3.9]	0.12
内臓脂肪 (cm ²)	-27.3 [-31.0, -5.5] **	-1.8 [-12.1, 6.5]	< 0.05

Values are expressed as median (interquartile range). P-values were obtained using Mann-whitney test.



Oe Y, Nomoto H, et al. *The Adv Endocrinol Metab*, in press

TZP切り替え群における骨質の評価



UMIN00051442, Manuscript in preparation
大江 悠希, 野本 博司 他. 第37回北海道骨粗鬆症研究会学術集会

TBSの変化は代謝因子の改善と相関した

Variables	r	P-value
Δ 体重	-0.216	0.32
Δ BMI	-0.051	0.82
Δ 腹囲	0.119	0.59
Δ 空腹時血糖	-0.393	0.06
Δ HbA1c	-0.550	<0.01
Δ eGFR	-0.267	0.22
Δ BAP	-0.317	0.14
Δ TRACP-5b	-0.101	0.65
Δ Intact-PTH	-0.099	0.65
Δ 1,25-(OH) ₂ VitD	0.017	0.94
Δ 腰椎BMD	0.132	0.55
Δ 大腿骨BMD	0.337	0.12
Δ 皮下脂肪面積	0.039	0.86
Δ 内臓脂肪面積	-0.472	<0.05

代謝の変化と骨質の改善との関連? Missing linkがあるかも?



UMIN00051442, Manuscript in preparation
大江 悠希, 野本 博司 他. 第37回北海道骨粗鬆症研究会学術集会

チルゼパチドを用いた北海道発のRWE

RWE: Real-World Evidence

2. Hokkaido TZP cohort study retrospective observational study

2型糖尿病患者における糖尿病治療薬チルゼパチドの有効性と安全性に関する検討 - 後ろ向き観察研究 -

研究の特徴:

旭川・札幌の糖尿病専門医たちによる
マンジャロ®が処方された
全患者さんのデータを集めた

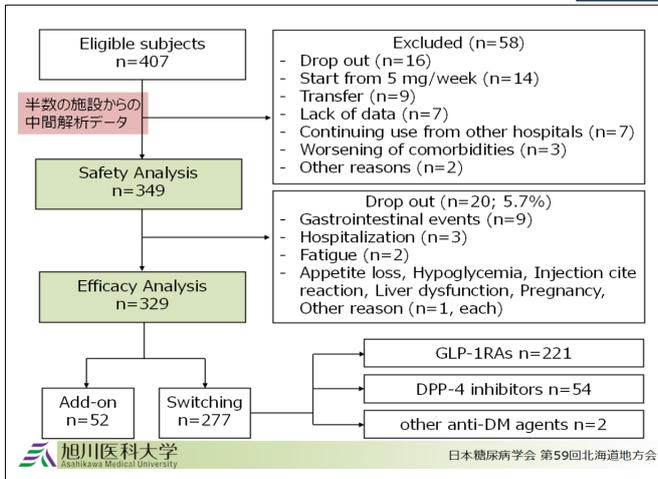
Real World Evidence



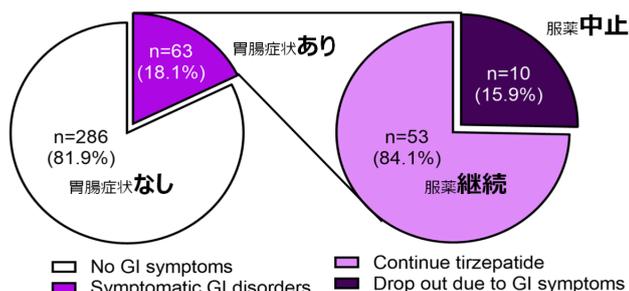
研究期間と研究対象 : 2023年4月8日~2024年12月31日までの間にチルゼパチドを新規に開始された全患者
データの収集対象 : 有効性評価として、使用開始前6か月~後6か月の各種代謝指標・有害事象
* 旭川市内 5施設、札幌市内 4施設 (通内計 9施設)

旭川医科大学
Asahikawa Medical University

UMIN00056962, 旭川医科大学倫理委員会 (No. 24142)



胃腸症状の頻度と継続率 (北海道TZP研究)



旭川医科大学
Asahikawa Medical University

日本糖尿病学会 第59回北海道地方会

患者背景 (北海道TZP研究: 中間解析) N=349

Variables	Values	Variables	Values
年齢 (歳)	53.0 ± 11.7	糖尿病治療薬 (n (%))	
性別 (女 (%))	155 (44.5%)	インクレチン関連薬	283 (81.1%)
体重 (kg)	85.8 ± 19.2	注射GLP-1RA	173 (49.6%)
BMI (kg/m ²)	31.4 ± 6.5	経口GLP-1RA	55 (15.8%)
HbA1c (%)	7.6 ± 1.7	DPP-4阻害薬	55 (15.8%)
罹病期間 (n (%))		SGLT2阻害薬	231 (66.2%)
5年未満	70 (20.1%)	メトホルミン	189 (51.2%)
5年以上10年未満	80 (22.9%)	SU薬	27 (7.7%)
10年以上15年未満	73 (20.9%)	イメグリミン	18 (5.2%)
15年以上	114 (32.8%)	グリニド薬	17 (4.9%)
不明	11 (3.2%)	αグルコシダーゼ阻害薬	12 (3.4%)
		チアゾリジン薬	11 (3.2%)
		インスリン療法	186 (53.3%)

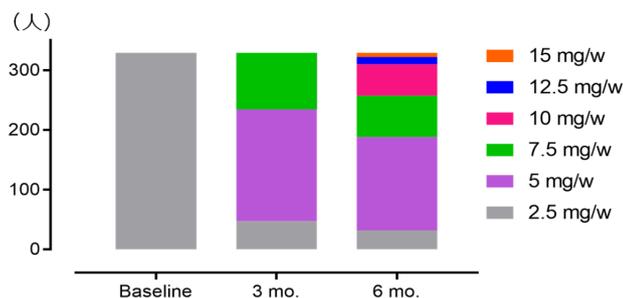
旭川医科大学
Asahikawa Medical University

平均 ± SD

日本糖尿病学会 第59回北海道地方会

観察期間中のTZP投与量

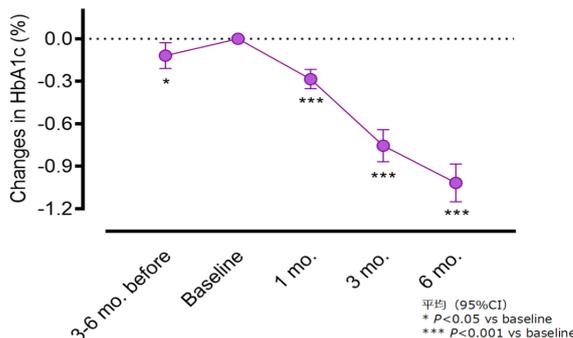
N=329



旭川医科大学
Asahikawa Medical University

日本糖尿病学会 第59回北海道地方会

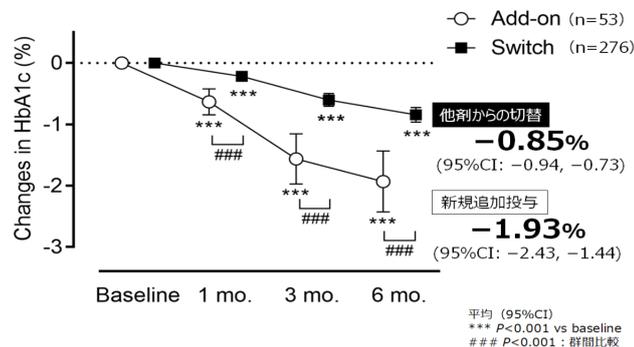
HbA1cの推移 (全症例)



旭川医科大学
Asahikawa Medical University

日本糖尿病学会 第59回北海道地方会

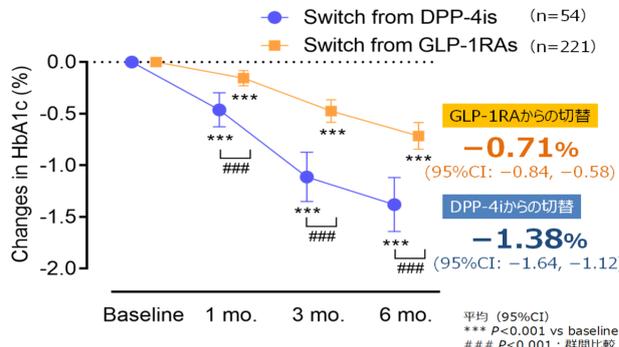
新規投与と切り替えとの比較



旭川医科大学
Asahikawa Medical University

日本糖尿病学会 第59回北海道地方会

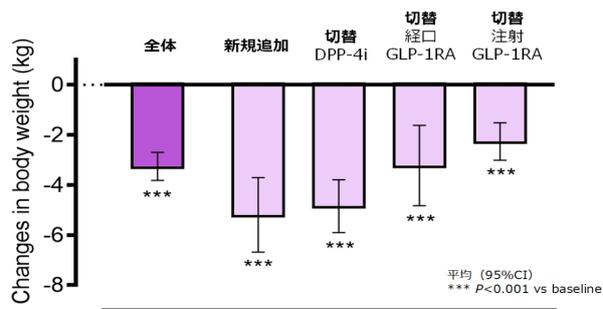
切り替え前治療別での比較



旭川医科大学
Asahikawa Medical University

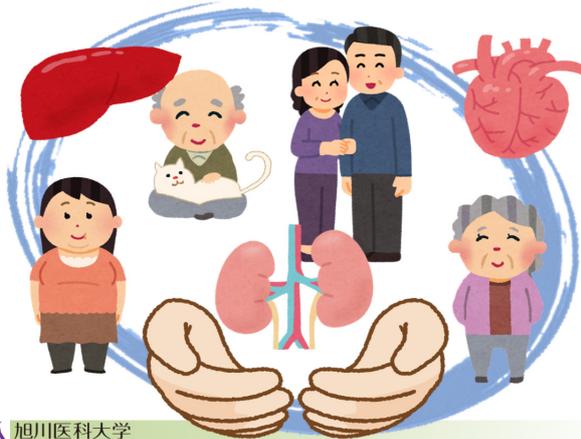
日本糖尿病学会 第59回北海道地方会

体重の変化（治療内容別）



インクレチン関連薬の安全な使用に関する Recommendation 第2版（2024年5月18日改訂）

- 1) インクレチン関連薬と重症低血糖が危惧される薬剤の併用について
- 2) インスリン製剤からGLP-1受容体作動薬、GIP/GLP-1受容体作動薬への切り替えについて
- 3) サルコペニア・フレイルのリスクの高い高齢者へのGLP-1受容体作動薬、GIP/GLP-1受容体作動薬の使用について
- 4) インクレチン関連薬と水疱性類天疱瘡について
- 5) インクレチン関連薬と膵疾患について
- 6) インクレチン関連薬と胆道系疾患について
- 7) インクレチン関連薬とRS3PE症候群について



ご清聴いただきありがとうございました

北海道大学大学院・医学研究院
免疫・代謝内科学教室



旭川医科大学 内科学講座
内分泌・代謝・膠原病内科学分野

本日の内容

1. 糖尿病・肥満症診療における**着目点**
2. インクレチン関連薬の**特長とエビデンス**
3. GLP-1RA・GIP/GLP-1RAの**話題**