

1. はじめに

世界初の経口 GLP-1 受容体作動薬であるリベルサス®錠（経口セマグルチド）が2021年2月に発売した。本剤の特徴を抜粋し、紹介する。

2. PIONEER 試験について

経口セマグルチドにおける第Ⅲ相臨床試験は全て PIONEER 試験と名付けられ、10 試験が実施された。各試験の特徴を Table1 に示す。¹⁾⁻¹⁰⁾また、下記に主要な試験の概要を示す。

Table 1 : PIONEER試験の概要

試験	N	ベースライン				観察期間	概要
		年齢(歳)	男性(%)	日本人	HbA1c値(%)		
PIONEER 1 ¹⁾	703	55 ± 11	50.8	含む	7.9 ± 0.7	26週間	経口セマグルチド3mg,7mg,14mgとプラセボの比較.二重盲検.食事・運動療法のみ患者に追加.ベースラインから26週目までのHbA1c値の変化(一次評価)と体重の変化(二次評価). HbA1c値:3mg群 (ETD -0.6% [95%CI -0.8 to -0.4]; $p < 0.001$), 7mg群 (ETD -0.9% [95%CI -1.1 to -0.6]; $p < 0.001$), 14mg群 (ETD -1.1% [95%CI -1.3 to -0.9]; $p < 0.001$). 体重:3mg群 (ETD -0.1kg [95%CI -0.9 to 0.8]; $p = 0.87$),7mg群 (ETD -0.9kg [95%CI -1.9 to 0.1]; $p = 0.09$), 14mg群 (ETD -2.3kg [95%CI -3.1 to -1.5]; $p < 0.001$).
PIONEER 2 ²⁾	822	58 ± 10	50.6	含まない	8.1 ± 0.9	52週間	経口セマグルチド14mgとエンバグリフロジン25mgの比較.非盲検試験.メトホルミン単剤に追加.ベースラインから26週目までのHbA1c値の変化 (一次評価) と体重 (確認的二次評価).HbA1c値(ETD -0.4% [95%CI -0.6 to -0.3]; $p < 0.0001$), 体重(ETD -0.1kg [95%CI -0.7 to 0.5]; $p = 0.7593$).他,Control of Eating Questionnaireなど.
PIONEER 3 ³⁾	1,864	58 ± 10	53	含む	8.3 ± 0.9	78週間	経口セマグルチド3mg,7mg,14mgとシタグリプチン100mgを比較.二重盲検二重ダミー試験.メトホルミン±SU剤に追加.ベースラインから26週目までのHbA1c値の変化(主要評価項目),体重の変化(主要な副次的評価項目).いずれも52週目と78週目に追加し評価.26週のHbA1c値:3mg群 (ETD 0.2% [95%CI 0.1 to 0.3]; $p = 0.09$), 7mg群(ETD -0.3% [95%CI -0.4 to -0.1]; $p < 0.001$),14mg群 (ETD -0.5% [95%CI -0.6 to -0.4]; $p < 0.001$).リラグルチドと比較 (ETD -0.1%[95%CI -0.3 to 0.0]; $p = 0.065$).体重:3mg群は有意性のテスト無し, 7mg群 (ETD -1.6kg [95%CI -2.0 to -1.1]; $p < 0.001$),14mg群 (ETD -2.5kg [95%CI -3.0 to -2.0]; $p < 0.001$).
PIONEER 4 ⁴⁾	711	56 ± 10	52.0	含む	8.0 ± 0.7	52週間	経口セマグルチド14mgとプラセボ,リラグルチド1.8mgの3群比較.二重盲検ダブルダミー試験.メトホルミン±SGLT2阻害薬に追加.ベースラインから26週目までのHbA1c値の変化(主要評価項目),体重変化(確認的二次評価項目).HbA1c値:プラセボ比較 (ETD -1.1% [95%CI -1.2 to -0.9]; $p < 0.0001$),リラグルチドと比較 (ETD -0.1%[95%CI -0.3 to 0.0]; $p = 0.065$).体重:プラセボ比較(ETD -4.0kg [95%CI -4.8 to -3.2]; $p < 0.0001$),リラグルチド比較(ETD -1.5kg [95%CI -2.2 to -0.9]; $p < 0.0001$).
PIONEER 5 ⁵⁾	324	70 ± 8	48.1	含まない	8.0 ± 0.7	26週間	経口セマグルチド14mgとプラセボ比較.無作為化二重盲検試験.中等度の腎機能障害がある(eGFR30-59mL/min/1.73m ²)患者.メトホルミン±SU剤又は基礎インスリン製剤±メトホルミンに追加.エンドポイントはベースラインから26週目までのHbA1c値の変化(一次),体重(確認的二次).HbA1c値(ETD -0.8% [95%CI -0.1 to -0.6]; $p < 0.0001$),体重(ETD -2.5kg [95%CI -3.2 to -1.8]; $p < 0.0001$).
PIONEER 6 ⁶⁾	3,183	66 ± 7	#####	含まない	8.2 ± 1.6	event driven	経口セマグルチド14mgとプラセボの比較.二重盲検試験.50歳以上で心血管疾患または慢性腎臓病を伴う者,または60歳以上で心血管危険因子のみ伴う者. 主要評価項目は主要有害心血管イベント (MACE) (心筋梗死, 非致死性心筋梗塞, または非致死性脳卒中の複合).OAD/インスリン製剤/その他心血管疾患関連治療薬に追加.CVアウトカム試験.試験期間の中央値15.9か月.MACEの発生は経口セマグルチド群61例(3.8%), プラセボ群76例(4.8%)で, プラセボに対する非劣性が認められた (HR 0.79, [95%CI 0.57 to 1.11], 非劣性の $p < 0.0001$, 優越性の $p = 0.17$).
PIONEER 7 ⁷⁾	504	57 ± 10	56.5	含まない	8.3 ± 0.6	52週間	経口セマグルチド3mg,7mg,14mgをシタグリプチン100mgと比較.無作為化非盲検試験.OAD1-2剤(メトホルミン/SU剤/SGLT2阻害薬/TZD)に追加.フレキシブルな用量調節.HbA1c値の7%未満達成率(主要評価項目):(オッズ比4.40.[95%CI 2.89 to 6.70]; $p < 0.0001$),ベースラインから52週目までの体重の変化(確認的副次的評価項目):(ETD -1.9kg [95%CI -2.6 to -1.2]; $p < 0.0001$).他,DTSQやSF-36など.
PIONEER 8 ⁸⁾	731	61	54.0	含む	8.2	52週間	経口セマグルチド3mg,7mg,14mgをプラセボと比較.二重盲検試験.インスリン製剤±メトホルミンに追加.評価項目はHbA1c値(一次)および体重(確認的二次)のベースラインから26週目までの変化.HbA1c値:3mg群(ETD -0.5% [95%CI -0.7 to -0.3]; $p < 0.0001$),7mg群(ETD -0.9% [95%CI -1.1 to -0.7]; $p < 0.0001$),14mg群(ETD -1.2% [95%CI -1.4 to -1.0]; $p < 0.0001$).体重:3mg群(ETD -0.9kg [95%CI -1.8 to -0.0]; $p = 0.0392$),7mg群(ETD -2.0kg [95%CI -3.0 to -1.0]; $p = 0.0001$),14mg群(ETD -3.3kg [95%CI -4.2 to -2.3]; $p < 0.0001$).
PIONEER 9 ⁹⁾	243	59 ± 9	78.6	日本人のみ	8.2 ± 0.9	52週間	経口セマグルチド3mg,7mg,14mgとリラグルチド0.9mgまたはプラセボの比較.リラグルチド群は非盲検.経口セマグルチドおよびプラセボ群は二重盲検.ドラッグナイーブもしくは経口血糖降下薬単剤(ウォッシュアウト). 主要評価項目はベースラインから26週目までのHbA1c値の変化.プラセボ比較:3mg群(ETD -1.1% [95%CI -1.4 to -0.8]; $p < 0.0001$),7mg群(ETD -1.5% [95%CI -1.7 to -1.2]; $p < 0.0001$),14mg群(ETD -1.7% [95%CI -2.0 to -1.4]; $p < 0.0001$).リラグルチドと比較:3mg群(ETD 0.3% [95%CI -0.0 to 0.6]; $p = 0.0799$),7mg群(ETD -0.1% [95%CI -0.4 to 0.2]; $p = 0.3942$),14mg群(ETD -0.3% [95%CI -0.6 to -0.0]; $p = 0.0272$).
PIONEER 10 ¹⁰⁾	458	58 ± 10	74.5	日本人のみ	8.3 ± 0.9	52週間	経口セマグルチド3mg,7mg,14mgとデュラグルチド0.75mgの比較.非盲検試験.OAD1剤(SU剤/グリニド薬/TZD/ α -GI/SGLT2阻害薬)に追加.一次評価項目は,57週における治療上の有害事象の発生数.補助的な副次的評価項目 (多重性は管理されていない)には,52週目におけるHbA1c値のベースラインからの平均変化量と体重.有害事象は経口セマグルチド3mg(77%),7mg(80%),14mg(85%),デュラグルチド(82%).有害事象により早期治療中止につながったのは経口セマグルチド3mg(3%),7mg(6%),14mg(6%),デュラグルチド(3%).HbA1cの変化:3mg群(ETD 0.4% [95%CI 0.1 to 0.7]; $p = 0.0026$),7mg群(ETD -0.1% [95%CI -0.4 to 0.1]; $p = 0.2710$),14mg群(ETD -0.4% [95%CI -0.7 to -0.2]; $p = 0.0006$).体重の変化:3mg群(ETD -0.5kg [95%CI -1.3 to 0.4]; $p = 0.2632$),7mg群(ETD -1.3kg [95%CI -2.2 to -0.5]; $p = 0.0023$),14mg群(ETD -2.5kg [95%CI -3.3 to -1.7]; $p < 0.0001$).

いずれも2型糖尿病患者が対象.ETD:推定治療差(estimated treatment difference)

■PIONEER2 -SGLT2 阻害薬との比較-

経口セマグルチド 14mg はエンパグリフロジン 25mg に比し、26 週時の HbA1c 値は有意に低下し、治療間の差は 52 週で有意なままであった。空腹時血糖値の低下は両グループで類似しており、血糖コントロールの違いは経口セマグルチドによる食後血糖値の大幅な低下によるものと示唆している。

■PIONEER3 -DPP-4 阻害薬との比較-

経口セマグルチド 7mg はシタグリプチン 100mg に比し、26 週、52 週の HbA1c 値及び 26 週、52 週、78 週の体重を、14mg は 3 時点すべての HbA1c 値及び体重を有意に低下させた。消化管の有害事象による早期中止患者の割合は、経口セマグルチド 3mg 及び 7mg 群とシタグリプチン 100mg 群で同程度であった。しかし経口セマグルチド 14mg 群では約 2 倍の割合(皮下セマグルチド 1.0mg/週と同様)であり、シタグリプチンに比して経口セマグルチドの中止率が高かった。これにより、治療効果の評価に影響を与えた可能性があると考えられている。また、投与量の増加はプロトコルに従って 4 週毎と固定されていたため、患者個別の有効性と忍容性に基づいて投与量の増加が行われる臨床診療を反映していない可能性がある。

■PIONEER10 -GLP-1 受容体作動薬(週 1 回投与)との比較-

経口セマグルチド 3mg,7mg,14mg はデュラグルチド 0.75mg に比し、忍容性が高く、有害事象の発生率は同程度であった。国際共同試験での頻度が高い有害事象は悪心であるが、日本人のみで行われた本試験では便秘であった。これは食事療法または有害事象の報告傾向の集団間の違いを反映している可能性があると考えしている。

3. 服用方法における注意点

- ・通常、成人には、セマグルチドとして 1 日 1 回 7mg を維持用量とし経口投与する。ただし、1 日 1 回 3mg から開始し、4 週間以上投与した後、1 日 1 回 7mg に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 1 回 7mg を 4 週間以上投与しても効果不十分な場合には、1 日 1 回 14mg に増量することができる。
- ・胃の内容物により低下することから、空腹時に服用する。
- ・コップ約半分(約 120mL 以下)の水で服用する。
- ・服用後、30 分は飲食および他の薬剤は服用禁止である。
- ・吸収を促進するサルカプロザートナトリウムが添加剤として含有されており、その量がセマグルチドの吸収を低下させるため、14mg を投与する際、7mg 錠を 2 錠投与してはいけない。

以下に、食事の影響及び絶食時間・飲水量の影響について示す。

■食事の影響

健康被験者を対象に、1 日 1 回本剤 5mg を 5 日間投与後に本剤 10mg を 5 日間反復経口投与したときのセマグルチドの曝露量は絶食下投与では以下のとおりであった。一方、食後投与した 26 例中 14 例ではいずれの時点でも定量下限を超える濃度は認められなかった(外国人データ)¹¹⁾

投与群	飲水量 (mL)	投与後絶食時間 (min)	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-24h} (nmol · h/L)	t _{max} (h)
6 時間絶食	120	30	26	15.53 ± 6.46	296.90 ± 124.51	1.00 [0.50,4.00]
10 時間絶食	240	240	26	29.18 ± 28.69	554.50 ± 546.71	1.75 [0.50,6.02]

平均値 ± 標準偏差, t_{max} は中央値 [範囲].

■絶食時間及び飲水量の影響

健康男性被験者を対象に,1日1回本剤10mgを10日間反復経口投与したときのセマグルチドの曝露量は投与後絶食時間,飲水量別では以下のとおりであった(外国人データ).¹¹⁾

飲水量 (mL)	投与後絶食時間 (min)	例数	C _{max} (nmol/L)	AUC _{0-24h} (nmol・h/L)	t _{max} (h)
50	15	20	12.6±10.74 ^{a)}	254.9±227.98 ^{a)}	0.5 [0.5,3.0] ^{b)}
	30	20	21.3±10.43	422.0±220.57	1.0 [0.5,4.0]
	60	20	21.8±11.70 ^{b)}	439.6±243.87 ^{b)}	1.5 [0.5,4.0] ^{b)}
	120	19	33.4±16.87 ^{b)}	685.9±333.89 ^{b)}	2.3 [0.5,12.0] ^{b)}
120	15	19	11.2±7.28	221.7±140.06	0.5 [0.5,6.1]
	30	20	16.8±5.84	338.5±114.95	1.0 [0.5,12.0]
	60	20	32.5±29.07 ^{a)}	634.9±517.68 ^{a)}	1.5 [0.5,6.0] ^{a)}
	120	20	32.9±15.15 ^{b)}	668.6±333.13 ^{b)}	2.0 [1.0,4.0] ^{b)}

平均値±標準偏差,t_{max}は中央値 [範囲]. a)19例 b)18例

4. 副作用

最も頻度の高い副作用として報告されているのは,皮下注射のGLP-1受容体作動薬と同様に胃腸障害であり,用量依存的である点も変わらなかった.経口セマグルチドのPhase II試験において,5mg→10mg→20mg→40mgを4週間,8週間,2週間の間隔で増量したところ,2週間で増量した際に最も胃腸障害の発現割合が高く,10mgに増量後,8週経過して20mgに増量した時の割合が最も低かった.Phase III試験においては,胃腸障害を発現した患者の大部分は投与開始後16週間の用量漸増期間に初めての胃腸障害を発現していた.(審議結果報告書より)

5. 薬価

リベルサス®錠 3mg : 143.20円 , 7mg : 334.20円 , 14mg : 501.30円 (いずれも1錠あたり).¹²⁾

6. 考察

日本人を含む東アジアの2型糖尿病患者では, β 細胞機能やインスリン抵抗性が欧米人に比べて低いことが指摘されている.PIONEER9,10の対象患者が日本人のみという点は非常に興味深いものである.一方,他のPIONEER試験では,対照薬が日本においてよく処方されている用量か,また,長期に渡り承認されている用量か確認が必要と考える.

ドラッグナイーブな患者への投与,SGLT2阻害薬やDPP-4阻害薬,皮下注射のGLP-1受容体作動薬との比較,中等度の腎機能障害がある患者への投与,心血管系の安全性など,多岐にわたるPIONEER試験で得られた有効性や安全性は魅力的な結果であった.その一方で,用法通りに服用する重要性や薬剤費用負担のバランスを考慮し,対象患者が選定されると考える.

かつてSGLT2阻害薬を開始したものの血糖コントロールに変化が見られない患者から「排尿回数が増え,仕事に支障が出るために全く飲んでいなかった。」と聴きとれたことがある.どれだけ「良い薬」であっても,患者の生活を害すことがあれば,その患者における糖尿病治療には適さないと考えなければならない.“飲まない薬は効かない”ことは当然だが,本剤では更に”【正しく】飲まない薬は効かない”かもしれない.Julioら³⁾,民輪¹³⁾も述べているように,本剤では特に患者のアドヒアランスが重要である.PIONEER試験では,用法を遵守していることを前提としているからか,アドヒアランスやコンプライアンスを測定した報告は見つからなかつ

た.米国やカナダなど,先行して発売した国からの報告を期待し,アドヒアランスなど測定した報告を探したが,残念ながら見つからなかった.(Pubmed,2020年12月31日時点)

本剤を服用するにあたり,生活習慣を変えずに服用できる患者を想起すると,まずは起床から朝食開始までに30分以上ゆとりのある患者が対象となる.自宅で服用し,出勤後 職場やその近くで朝食を摂る習慣のある患者も,用法通りに服用可能と考える.朝食を欠食する患者が頭をよぎるが,食事療法の基本を逸脱していることを許容する指導は避けるべきであろう.本剤服用後30分は食事だけではなく他の薬剤も服用してはならない為,ビスホスホネート製剤を始めとした空腹時投与が推奨されている薬との併用も困難と考える.いずれにせよ,本剤の治療開始時には用法を遵守する重要性を丁寧に服薬指導し,実際の生活の中で継続して正しく服用できるイメージをしてもらい,患者を動機づけることが薬剤師としての責務であると考え.また,服用開始後は正しい用法のリマインド及び悪心などの副作用の聴き取りをし,用量増加の時期を見極める参考として医師に情報共有することも薬剤師の役割であると考え.

最後に薬価である.維持用量である7mg錠の1日あたりの薬価を他の薬剤と比較すると,皮下注射のセマグルチド0.5mgやデュラグルチドよりは安価であるものの,経口薬であるエンパグリフロジン10mgの2倍弱,シタグリプチン50mgの3倍弱である.(いずれも維持用量・通常用量で比較.)いかに良い薬であっても,懐が厳しければ継続困難かもしれない.治療開始時には,患者に薬剤費用負担がどれ位増えるか,個人の自己負担の割合に合わせて伝えることも治療満足度に貢献するかもしれない.

「注射よりも飲み薬が良いだろう.」「この患者は,用法通りに服用できないだろう.」など医療者の思い込みで判断せず,目の前の患者と対話し,治療方針を立てることが本剤においては特に重要であると考え.

■COI開示について

執筆者は本文に関連し,開示すべきCOI関係にある企業などはない.

■参考文献

- 1) Vanita R Aroda et al.Diabetes Care,2019,42(9):1724-1732.
- 2) Rodbard HW et al.Diabetes Care,2019,42(12):2272-2281.
- 3) Julio Rosenstock et al.JAMA,2019,321(15):1466-1480.
- 4) Richard Pratley et al.Lancet,2019,394(10192):39-50.
- 5) Ofri Mosenzon et al.Lancet Diabetes Endocrinol,2019,7(7):515-527.
- 6) Mansoor Husain et al.N Engl J Med,2019,381(9):841-851.
- 7) Thomas R Pieber et al.Lancet Diabetes Endocrinol,2019,7(7):528-539.
- 8) Bernard Zinman et al.Diabetes Care,2019,42(12):2262-2271.
- 9) Yuichiro Yamada et al. Lancet Diabetes Endocrinol,2020,8(5):377-391.
- 10) Yabe D, et al.Lancet Diabetes Endocrinol,2020,8(5):392-406.
- 11) リベルサス®錠インタビューフォーム p.12-13.
- 12) 厚生労働省 <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000693022.pdf> (最終閲覧 2021年1月15日).
- 13) 民輪英之.くすりと糖尿病学会,2021,糖尿病に関するトピックス紹介 No.29.