

デュラグルチド Dulaglutide の効果(151020)

一人暮らしの認知症を合併する糖尿病患者。ほぼ毎日来院してもらい、1 か月以上外来で指導を行うも、インスリンの自己注射が出来ない……。このような患者は今後も増えてくると思われる。トルリシティに変更したところ、かろうじて自己注射可能となった。

薬剤の効果より、デバイスの簡便さがこの薬剤の大きな特徴だ。

- 1 回使い切りである
- 針の取り付け不要
- 薬剤の混和不要
- 空打ち不要

日本イーライリリー トルリシティ紹介ページ

<https://trulicity.jp/>

この薬剤の効果を検討した論文を何本か読んでみることにした。血管イベントを評価した論文は無く、血糖降下作用についての論文。

まずは一本文。プラセボと比較試験から読んでみる。

●PECO

P: patients with Type 2 diabetes treated with lifestyle measures with or without previous metformin. (167 patients who were anti-hyperglycaemic medication-naïve or had discontinued metformin monotherapy [mean baseline HbA(1c) 59 ± 8 to 61 ± 8 mmol/mol (7.6 ± 0.7 to $7.8 \pm 0.8\%$)])

E: once-weekly dulaglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue (once-weekly injections of dulaglutide (0.1, 0.5, 1.0 or 1.5 mg).)

C: once-weekly injections of placebo

O: Study endpoints: The primary efficacy measure was change from baseline in HbA1c at 12 weeks.

薬物治療を受けたことが無い、又はメトホルミンを過去に使用したことがある 2 型糖尿病患者に対して、1 週間に 1 回 dulaglutide を投与(0.1, 0.5, 1.0 or 1.5 mg)すると、placebo を投与する場合と

比較して、12 週間後の HbA1c がよりベースラインより減少するかどうかを検討した研究であることが分かる。

●妥当か

抄録中に、12-week, double-blind, randomizedなどの記載がある。本文の Statistical analysis に、The primary and secondary analyses were performed on the intention-to-treat population (n = 167)の記載がある。妥当性に大きな問題はなさそうである。

●結果

12 週間後の HbA1c のベースラインからの変化は、dulaglutide 0.5, 1.0, 1.5 mg 群で各々、0.9、1.0、1.0%減少し、placebo では 0.0%であり、各群で有意に減少していた。

A significant dose-dependent reduction in HbA(1c) (least squares mean \pm SE) was observed across doses ($P < 0.001$). HbA(1c) reductions in the 0.5, 1.0 and 1.5 mg dulaglutide groups were greater than in the placebo group [-10 ± 1 , -11 ± 1 and -11 ± 1 vs. 0 ± 1 mmol/mol (-0.9 ± 0.1 , -1.0 ± 0.1 and -1.0 ± 0.1 vs. $0.0 \pm 0.1\%$), respectively, all $P < 0.001$]. Dose-dependent reductions in fasting plasma glucose were also observed [least squares mean difference (95% CI) ranging from -0.43 (-1.06 to 0.19) mmol/l for dulaglutide 0.1 mg to -1.87 (-2.56 to -1.19) mmol/l for dulaglutide 1.5 mg, $P < 0.001$]. Dose-dependent weight loss was demonstrated across doses ($P = 0.009$), but none of the groups were different from placebo. The most common adverse events were nausea and diarrhoea.

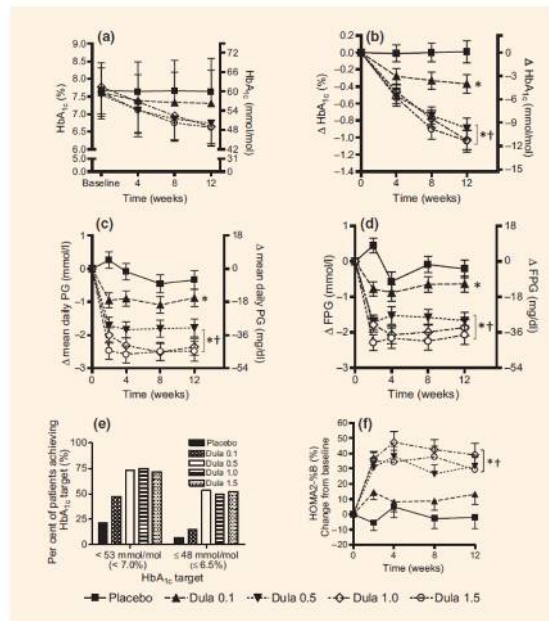


FIGURE 3 Glycaemic control in patients with Type 2 diabetes (intent-to-treat population, $n = 164$) in response to treatment with placebo ($n = 32$), Dula 0.1 ($n = 35$), Dula 0.5 ($n = 34$), Dula 1.0 ($n = 34$) or Dula 1.5 mg ($n = 29$): (a) HbA_{1c} by study visit (mean \pm sd); (b) least-squares mean change from baseline in HbA_{1c} by study visit (least-squares mean \pm SE); (c) least-squares mean change from baseline in mean daily plasma glucose (PG) from 7-point self monitored plasma glucose (7-point SMPG) profile by visit; (d) least-squares mean change from baseline in fasting plasma glucose (FPG) by study visit; (e) percentage of patients achieving HbA_{1c} targets of < 53 mmol/mol ($< 7.0\%$) and ≤ 48 mmol/mol ($\leq 6.5\%$) at week 12. Statistically significant dose effect is observed for both targets, $P < 0.001$ by Cochran-Armitage trend exact test; and (f) least-squares mean change in HOMA2-%B by visit. Glucose values in mg/dl were converted to mmol/l by dividing by 18. * $P < 0.05$ vs. baseline; † $P < 0.05$ vs. placebo.

(参考文献 1 より引用)

プラセボと比較して、HbA1cを1%程度減少させるような効果は期待できるということだ。低血糖の頻度は少ないが、当然注意が必要である。

There were no severe hypoglycaemic events reported. The overall incidence of hypoglycaemia was not different among groups ($P = 0.822$): placebo, 3.1% ($n = 1/ 32$); Dula 0.1, 5.7% ($n = 2/ 35$); Dula 0.5, 8.8% ($n = 3/ 34$); Dula 1.0, 5.9% ($n = 2/ 34$); and Dula 1.5, 10.3% ($n = 3/ 29$).

二本目。dulaglutide と 1 日 1 回の liraglutide を比較した試験。

●PECO

P: Patients with inadequately controlled type 2 diabetes receiving metformin (≥ 1500 mg/day), aged 18 years or older, with glycated haemoglobin (HbA1c) 7.0% or greater (≥ 53 mmol/mol) and 10.0% or lower (≤ 86 mmol/mol), and body-mass index 45 kg/m² or lower

E: once-weekly dulaglutide (1.5 mg)

C: once-daily liraglutide (1.8 mg)

O: The primary outcome was non-inferiority (margin 0.4%) of dulaglutide compared with liraglutide for change in HbA1c (least-squares mean change from baseline) at 26 weeks.

メトホルミン服用中でコントロールが不良(HbA1c7.0~10.0%)な、18歳以上の2型糖尿病患者に対して、dulaglutide (1.5 mg)を週1回投与すると、liraglutide (1.8 mg)を1日1回投与する場合と比較して、26週間後のHbA1cが0.4%以上増悪しないことを検討した非劣性試験であることが分かる。

● 妥当か

抄録中に、randomised, open-label, Analysis was by intention to treatなどのキーワードが記載されている。

● 結果

HbA1c は、dulaglutide (1.5 mg)群で-1.42%、liraglutide 群で-1.36%であり、0.4%劣ることは無かった。
(-0.06% (95% CI -0.19 to 0.07, p non-inferiority<0.0001))

Least-squares mean reduction in HbA1c was -1.42% (SE 0.05) in the dulaglutide group and -1.36% (0.05) in the liraglutide group. Mean treatment difference in HbA1c was -0.06% (95% CI -0.19 to 0.07, p non-inferiority<0.0001) between the two groups. The most common gastrointestinal adverse events were nausea (61 [20%] in dulaglutide group vs 54 [18%] in liraglutide group), diarrhoea (36 [12%] vs 36 [12%]), dyspepsia (24 [8%] vs 18 [6%]), and vomiting (21 [7%] vs 25 [8%]), with similar rates of study or study drug discontinuation because of adverse events between the two groups (18 [6%] in each group). The hypoglycaemia rate was 0.34 (SE 1.44) and 0.52 (3.01) events per patient per year, respectively, and no severe hypoglycaemia was reported.

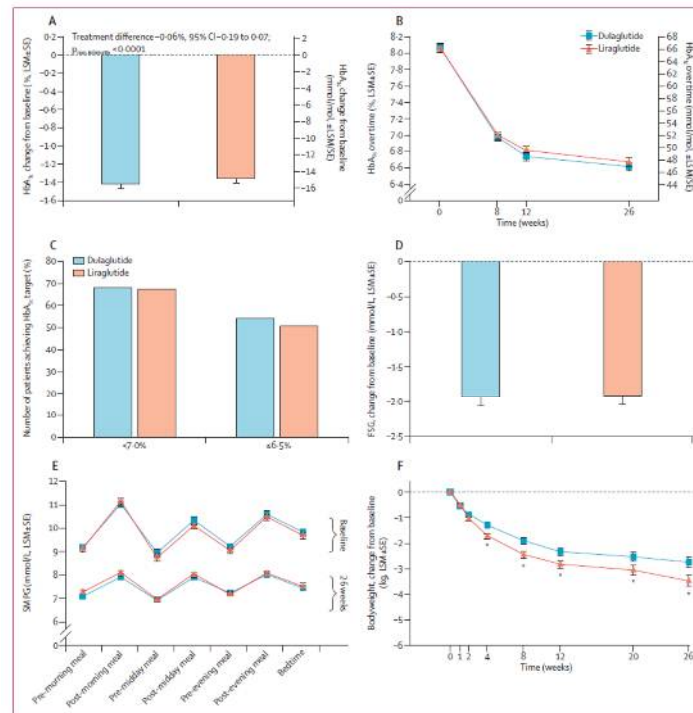


Figure 2: Trial outcome measures
 (A) Change in HbA_{1c} from baseline to week 26 (MMRM). (B) HbA_{1c} values from baseline to week 26 (MMRM). (C) Percentage of patients achieving HbA_{1c} targets. (D) Change in fasting plasma glucose concentrations from baseline to week 26, as measured by a central laboratory. (E) Seven-point self-measured plasma glucose by time of day. (F) Bodyweight from baseline to 26 weeks (MMRM). HbA_{1c}=glycated haemoglobin. MMRM=mixed model for repeated measures. LSM=least-squares mean. FPG=fasting serum glucose. SMPG=seven-point self-measured glucose. *p<0.05.

(参考文献 2 より引用)

週 1 回製剤であっても、低血糖を増やすことなく HbA1c を低下することが期待できる。少なくとも、血糖を低下させる作用については既存の薬剤に劣らないという点は評価できる。

三本目。日本人における RCT。

●PECO

P: Japanese patients with type 2 diabetes. (492 Japanese patients with type 2 diabetes who were aged ≥ 20 years.)

E: once-weekly dulaglutide monotherapy (0.75 mg) (dulaglutide, n=281)

C: placebo and once-daily liraglutide (0.9 mg) (liraglutide, n=141; and placebo, n=70)

O: The primary objective evaluated the superiority of dulaglutide versus placebo on change from baseline in glycated haemoglobin (HbA1c) at 26 weeks.

20 歳以上の日本人 2 型糖尿病患者に対して、1 週間に 1 回 dulaglutide (0.75 mg) を投与すると、

placebo を投与する場合と比較して、26 週間後の HbA1c が改善するかどうかを検討した試験であることが分かる。

セカンダリーエンドポイントとして、1 日 1 回の liraglutide (0.9 mg)を投与する場合と比較して、HbA1c が 0.4 以上劣ることが無いことを検討した非劣性試験も行われている。

Outcomes and Statistical Analyses

non-inferiority of dulaglutide to liraglutide with a margin of 0.4%

●妥当か

抄録中に、52-week (26-week primary endpoint), randomized, double-blind, Analyses were performed on the full analysis set.と記載されている。(liraglutide は open-label)

●結果

HbA1c は、dulaglutide 群で placebo 群と比較して 1.57%減少した。(95% confidence interval -1.79 to -1.35)

dulaglutide 群は liraglutide 群と比較して、HbA1c が 0.4%以上劣ることは無い。

At 26 weeks, once-weekly dulaglutide was superior to placebo and non-inferior to once-daily liraglutide for HbA1c change from baseline [least squares mean difference: dulaglutide vs placebo -1.57% (95% confidence interval -1.79 to -1.35); dulaglutide vs liraglutide -0.10% (95% confidence interval -0.27 to 0.07)]. The most frequently reported adverse events were nasopharyngitis, constipation, diarrhoea, nausea, abdominal distension and decreased appetite; only decreased appetite was different between the dulaglutide and liraglutide groups [dulaglutide, n=2 (0.7%); liraglutide, n=8 (5.8%); p=0.003]. Nine (1.8%) patients experienced hypoglycaemia [dulaglutide, n=6 (2.1%); liraglutide, n=2 (1.5%); placebo, n=1 (1.4%)], with no event being severe

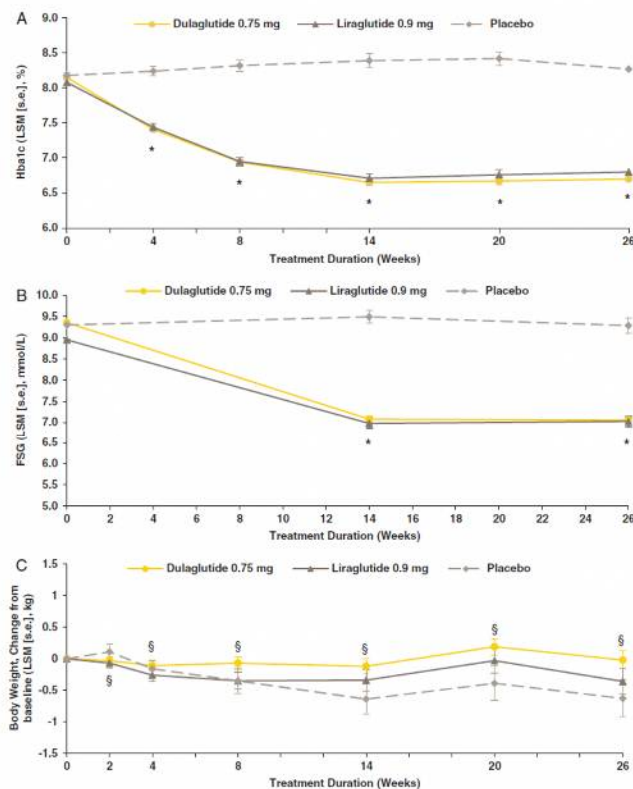


Figure 2. Glycated haemoglobin (HbA1c), fasting serum glucose and body weight baseline values up to 26 weeks. (A) HbA1c values from baseline to 26 weeks (%). (B) Fasting serum glucose values from baseline to 26 weeks (mmol/L). (C) Body weight change from baseline to 26 weeks. FSG, fasting serum glucose; LSM, least-squares mean; s.e., standard error. * $p < 0.001$ dulaglutide vs placebo. §All dulaglutide comparisons vs placebo and liraglutide $p > 0.05$.

(参考文献 3 より引用)

製剤というより、デバイスにも大きな特徴があると思う。認知機能が低下しているような集団では、もっと差が大きくなるような気がする。

そもそも、認知機能が低下して、自宅でインスリンができないような患者の問題は、自己注射だけでなく、もっと根本的な生活の問題があったりするわけで、氷山の一角としてこのような問題があることを忘れてはならない。

参考文献

1. Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, Botros FT, Bsharat R, Milicevic Z. Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in patients with Type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabet Med.* 2012 Oct;29(10):1260-7. doi:

10.1111/j.1464-5491.2012.03745.x. PubMed PMID: 22804250.

2. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W, Fahrback JL. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014 Oct 11;384(9951):1349-57. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4. Epub 2014 Jul 10. Erratum in: *Lancet*. 2014 Oct 11;384(9951):1348. PubMed PMID: 25018121.
3. Miyagawa J, Odawara M, Takamura T, Iwamoto N, Takita Y, Imaoka T. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide is non-inferior to once-daily liraglutide and superior to placebo in Japanese patients with type 2 diabetes: a 26-week randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Oct;17(10):974-83. doi: 10.1111/dom.12534. Epub 2015 Aug 20. PubMed PMID: 26179187.