

# GLP-1受容体作動薬の 心血管イベント抑制に対する エビデンス

原島 伸一 *Shinichi Harashima* (京都大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・栄養内科学講師)

● key words GLP-1受容体作動薬／心血管イベント／ELIXA試験／LEADER試験／SUSTAIN-6試験

## はじめに

GLP-1受容体作動薬の心血管イベントに関する大規模臨床研究の結果はこれまでに3つ報告されている。リキシセナチド(リキセミア®)で検証されたELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) 試験, リラグルチド(ビクトーザ®)で検証されたLEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) 試験, そしてセマグルチド(週1回製剤)を用いて検証されたSUSTAIN-6 (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes 6: Long-term outcomes trial) 試験である。ELIXA試験では心血管イベントに関して非劣勢が、LEADER試験およびSUSTAIN-6試験では優越性が示された。3つの試験は、患者背景や観察期間などが異なり一概に比較できない。ここでは、3つの試験結果についてまとめる。

## I. ELIXA試験

GLP-1受容体作動薬リキシセナチドの心血管イベントへの影響を検討した大規模国際無作為化プラセボ対照試験であるELIXA試験は、GLP-1受容体作動薬による心血管への影響を検討した初めての大规模臨床試験である<sup>1)</sup>。対象は、急性冠症候群 (acute coronary syndrome : ACS) 発

症後180日以内の心血管イベントリスクの高い2型糖尿病患者で、日本を含むアジア、北米、中南米、欧州、中東など49ヵ国782施設で6,068例(平均60.3歳、女性31%、白人75%)が登録された(表)。

本試験は、米国食品医薬局 (Food and Drug Administration : FDA) が新規糖尿病治療薬に対して実施を求めている心血管安全性の評価を目的としており、プラセボと比べた主要評価項目のハザード比 (HR) の95%信頼区間が1.3未満の場合を非劣性と定義している。主要評価項目は、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院の複合評価項目であり、標準治療を行っている対象者を、リキシセナチド追加群(初回10  $\mu$ g/日、維持用量最大20  $\mu$ g/日)とプラセボ追加群に無作為に割り付けた。追跡期間は、2.1年間(中央値)であった。

登録患者背景に群間差はなく、平均年齢60歳、ACS発症から無作為化までの期間は平均72日、BMI (body mass index) は平均30.2kg/m<sup>2</sup>、心筋梗塞の既往22%、心不全の既往22%で、2型糖尿病罹患期間、HbA1c値、PCI (percutaneous coronary intervention) の既往は、プラセボ群、リキシセナチド群それぞれ平均で、9.4年、9.2年、7.6%、7.7%、66.8%、67.6%だった。糖尿病治療薬は、39%がインスリンを、65~67%がメトホルミンを、33%がスルホニル尿素 (SU) 薬を投与され、また9割以上がスタチンを、8割以上がARBや $\beta$ 遮断薬などを使用していた。追跡期間中にリキシセナチド群で406例 (13.4%)、プラセボ群で399例 (13.2%) に心血管イベントが発生した。プラセボ群に対するリキシセナチド群のHRは1.02 (95%