

10

特集 血糖降下薬療法のコツ

GLP-1受容体作動薬治療のコツ

勝野朋幸¹⁾, 楠 宜樹¹⁾, 宮川潤一郎²⁾, 難波光義³⁾

1) 兵庫医科大学 内科学 糖尿病科

2) 兵庫医科大学 内科学 糖尿病科 教授

3) 兵庫医科大学 内科学 糖尿病科 主任教授

新たな糖尿病治療薬であるインクレチン関連薬として、GLP-1 受容体作動薬や DPP-4 阻害薬がある。

本稿では、GLP-1 受容体作動薬について、日本において販売済みの薬剤であるリラグルチド、エキセナチドを中心に、その効果と安全性について詳説した。さらに、『日本糖尿病治療ガイド 2010』でも解説されているが、今までの経口血糖降下薬に、インスリン、DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬を加えた位置づけとその選択に関する指標について、筆者らの考えを交えて論じている。そして最後に、当院での 2 型糖尿病症例におけるインスリン治療から GLP-1 受容体作動薬による治療に変更した例を提示し、GLP-1 受容体作動薬の適応となる症例についての検討を紹介した。

GLP-1 と GLP-1 受容体作動薬

血糖調節を担う消化管ホルモン（インクレチン）のひとつとして、食物摂取時に下部小腸～大腸粘膜上皮内の L 細胞から glucagon-like peptide-1 (GLP-1) が分泌される。GLP-1 は、グルコース依存性のインスリン分泌促進作用とグルカゴン分泌抑制作用の他、食欲抑制作用、胃内容物排泄遅延作用、膵β細胞のアポトーシス抑制作用と増殖・分化促進作用（げっ歯類での検討のみ）を有している。腸管から分泌された GLP-1 は生体内に存在する失活酵素 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) によってすみやかに分解されるため、その半減期はきわめて短い。したがって、このインクレチンの分泌と作用の両者が減弱しているのではないかと考えられている 2 型糖尿病患者に対する臨床応用を目指して、GLP-1 受容体作動薬が開発された。

GLP-1 受容体作動薬を **表 1** にまとめた。DPP-4 によ

る分解を受けにくくするために、アメリカオトカゲ (gila monster lizard) の唾液腺から単離されたペプチドである exendin-4 を利用した GLP-1 受容体アゴニストのエキセナチド (バイエッタ[®]) と、それを長時間作用型化したエキセナチド LAR、および内因性 GLP-1 の誘導体であるヒト GLP-1 アナログ製剤のリラグルチド (ビクトーザ[®]) に分類される。

リラグルチド

特徴

リラグルチドは、GLP-1 (7-37) の 26 位リジンにパルミチン酸を付加して血中アルブミンとの親和性を高めるとともに、自己会合で 7 量体を形成しやすくした GLP-1 受容体作動薬である。DPP-4 の分解を受けにくく、1 日 1 回皮下注射で約 13 時間の半減期を示す。GLP-1 作用を有するペプチドを薬理的な血中濃度で投与することになるため、消

表 1 GLP-1 受容体作動薬 (2011 年 2 月現在)

薬品名	開発会社	開発状況
リラグルチド (ビクトーザ [®])	ノボ・ノルディスク	日本販売済
エキセナチド (バイエッタ [®])	アミリン/イーライリリー	日本販売済
lixisenatide	サノフィ・アベンティス	日本第 3 相
エキセナチド LAR (long acting release)	アミリン/イーライリリー	日本第 3 相
albiglutide (Syncria) (GLP-1 Albumin conjugate)	グラクソ・スミスクライン	日本第 2 相
dulaglutide (Glp-Fc LAR)	イーライリリー	日本第 2 相
semaglutide (リラグルチド LAR)	ノボ・ノルディスク	日本第 1 相

LAR: long-acting release

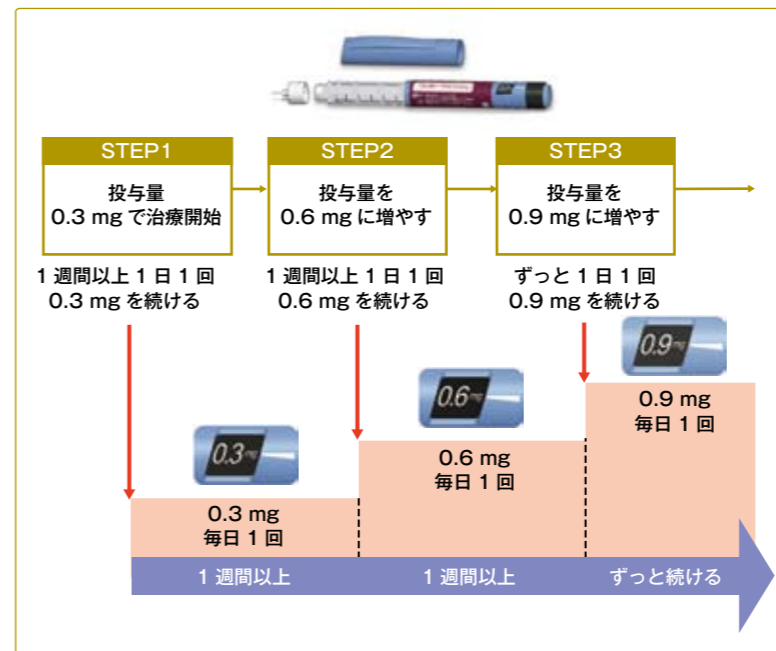


図 1 リラグルチドの用法・用量

化器系の副作用（悪心、便秘、下痢など）が現れやすい。そのためリラグルチド開始時には、0.3 mg 1 日 1 回を 1 週間以上、その後 0.6 mg 1 日 1 回投与を 1 週間以上、最終的に 1 日用量の 0.9 mg 1 日 1 回を投与する。漸増法で行う（**図 1**）。リラグルチドの注入器は、インスリン製剤と同様の形状・使用方法のプレフィルド型注入器であり、インスリン製剤で使用している注射針をそのまま使用できる。

効果と安全性

国内第 III 相臨床試験におけるリラグルチド単独療法試験では、主要評価項目の HbA1c (JDS 値) が、開始時の 8.9 % から投与 24 週後に 7.0 % と、-1.8 % 低下し、対照であるグリベンクラミド群の -1.4 % 低下と比べて有意な血糖降下作用が認められた^{1,2)}。さらに対照群では、投与後 24 週に約 1 kg の体重増加が認められた一方、リラグルチド群では約 0.9 kg の体重減少が認められた。また低血糖

発現頻度においても、重篤ではない低血糖（第三者の介助を必要としないもの）が対照群で 1.6 件/人・年に対して、リラグルチド群では 0.25 件/人・年であった。このようにリラグルチドは、2 型糖尿病患者に対して 1 日 1 回皮下注射で 24 時間にわたって GLP-1 作用を発揮し、単独投与では低血糖を伴わずに血糖コントロール改善作用を発揮することが明らかにされている。

従来の 2 型糖尿病治療薬、とりわけスルホニル尿素 (SU) 薬やインスリンでは、血糖コントロールが改善される際、低血糖とともに体重増加（食事療法の不徹底も加わって）がしばしば認められる。これに対してリラグルチドの特徴は、体重増加の抑制作用と単独療法時にはとくに低血糖発現頻度が低いことが挙げられる。

一方 SU 薬との併用試験でも優れた血糖降下作用が示されたが、体重減少はみられず、また、重篤ではないものの、低血糖が対照群より高頻度に発現したことに注意を要する。