



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	(2) GLP-1受容体作動薬 (III. 糖尿病治療薬に関する最近の話題 3. インクレチン関連薬)
Author(s)	三好, 秀明
Citation	日本臨牀, 78(7), 1139-1145
Issue Date	2020-07-01
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78867
Type	journal article
File Information	JJCM_78_1139-1145.pdf



III. 糖尿病治療薬に関する最近の話題 インクレチン関連薬

GLP-1 受容体作動薬

三 好 秀 明

GLP-1 receptor agonists

Hideaki Miyoshi

Division of Diabetes and Obesity, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine,
Hokkaido University

Abstract

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) demonstrate hypoglycemic effects with decreasing daily glycemic variability via plasma glucose-dependent insulin secretion and glucagon suppression, and delayed gastric emptying. GLP-1RAs also reduce appetite via the central nervous system, resulting in body weight reduction. There are many other targets of GLP-1RAs reported recently such as heart, kidney, and liver. Importantly, large cardiovascular outcomes trials revealed and confirmed that GLP-1RAs reduced major adverse cardiovascular events, cardiovascular death, and chronic kidney disease progression. The priority and frequency of use of GLP-1RAs among the anti-hyperglycemic agents are increasing worldwide. Moreover, new kinds of GLP-1RAs, which are expected to further reduce HbA1c and body weight, will be available in the near future.

Key words: GLP-1 receptor agonist, diabetes, cardiovascular outcome

はじめに

2005年に海外(米国)で、2010年には本邦で使用開始になった GLP-1 受容体作動薬 (GLP-1RA) は、その血糖降下や体重減少といった有効性や低血糖リスクが少ないという安全性とともに、心血管イベント抑制や腎保護に関する多くのエビデンスが集積されてきている。注射製剤ではあるが、注射デバイスの改善や週1回など、投与方法の改善もあり、糖尿病治療の中心的役割を担うようになってきている。

1. 有効性、多面的効果と安全性

1) 血糖降下作用

GLP-1RA は、同じインクレチン関連薬である DPP-4 阻害薬よりも薬理的濃度まで血中 GLP-1 が上昇するため、血糖降下作用がより強力で、国内第 III 相試験での HbA1c 低下はいずれの GLP-1RA も 1.4~1.7% 程度であり、どの経口血糖降下薬よりも大きな低下作用を示している。血糖依存的なインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制によるため、単独での低血糖リスクは極めて少ないが、SU 薬やインスリン製

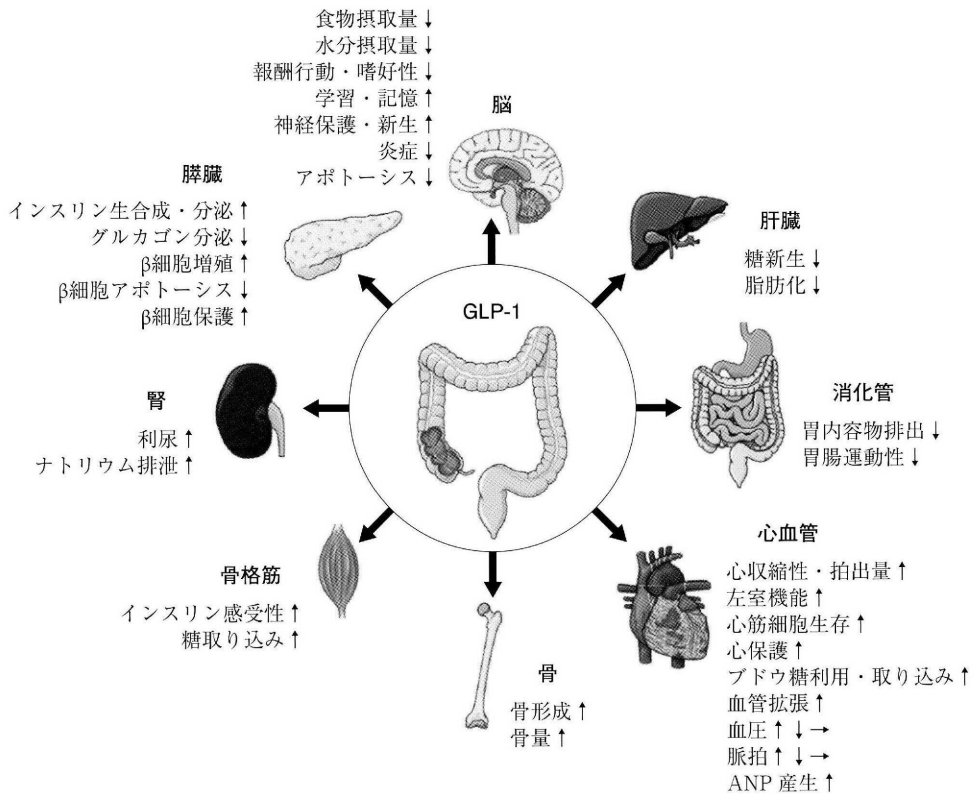


図 1 GLP-1 受容体作動薬の多面的効果 (文献 2 より引用, 日本語に改変)

剤との併用の際は, それらの血糖降下作用の増強により低血糖リスクが上昇するため, 「インクレチンの適正使用に関する委員会」から発表されている Recommendation に準じて SU 薬とインスリン製剤を適切に減量してから投与開始する必要がある¹⁾.

2) 体重減少効果

GLP-1RA は, 中枢神経への直接作用や消化管 GLP-1 受容体からの神経ネットワークを介した中枢食欲抑制作用の他に, 迷走神経系を介した胃内容物排出遅延作用 (早期満腹感) により体重減少効果を発揮すると考えられている. 前述の消化管 GLP-1 受容体を介した刺激は, 迷走神経求心路を介して脳幹へ伝達され, GLP-1 産生能を有する延髄孤束核で増幅されることで, GLP-1 受容体を発現する脳内のさまざまな部位で摂食抑制作用を発揮するものと考えられている²⁾. GLP-1 の半減期は DPP-4 の作用により数

分間と極めて短いため, 内因性 GLP-1 が血液脳関門を通過して中枢で作用することは考えにくい, 薬物 GLP-1 受容体作動薬は脳脊髄液中でも検出され, 少なくとも一部は血液脳関門を通過して直接作用すると考えられている.

さらに近年, 腸内細菌叢と肥満の関連が多く報告されているが, GLP-1 の体重減少効果の一部にも腸内細菌叢が関与していることが示唆されている³⁾.

3) 多面的効果

GLP-1 は主に回腸 L 細胞から分泌される分子量 3.3 kDa のペプチドであるが, 膵臓のみならず腎臓, 心臓, 消化管, 中枢神経など多彩な臓器・組織で作用を発揮する²⁾ (図 1). 脂肪肝の改善効果についても, リラグルチドの第 II 相多施設共同二重盲検無作為化試験 (LEAN 試験) で証明され⁴⁾, 日本人でも有効性が示されたことから (LEAN-J 試験) 期待されている.

4) 副作用・注意点

臨床の場では上記の食欲抑制効果や体重減少効果を期待して、本剤を選択することも実際には多いが、その作用が嘔気や便秘などの副作用として過度に表れるケースもある。しかし、現在使用可能な GLP-1RA に関しては、この食欲抑制効果も嘔気の副作用も、反復投与により減弱すること(タキフィラキシー：脱感作)が多いことが知られており、嘔気などの副作用軽減や予防を目的に、添付文書通り低用量から投与を開始し用量を漸増していくことが重要である。

サルコペニアや元々食事摂取量が少ない高齢者には、本剤による食事摂取のさらなる減量により、筋量減少が起きないように注意が必要であるが、反対に GLP-1RA が、筋萎縮関連因子の抑制と筋線維合成系の亢進により、筋増量/増強に有効であったとする動物実験もある⁵⁾。また、洞房結節に発現している GLP-1 受容体への作用により脈拍が増加し、まれだが、動悸を訴える患者がいることにも注意が必要である。

2. 分類

表 1 にある通り、現在 5 種類の GLP-1RA が使用可能である。由来となる分子、分子量、作用時間がそれぞれ異なっており、投与回数・方法、併用可能な糖尿病治療薬などに違いがある。血糖降下作用や食欲抑制作用、消化器症状の副作用頻度に薬剤間で若干の違いがあり、後述するが、心血管イベントアウトカム試験の結果についても違いがあることが示唆されている。

アメリカオオトカゲの唾液に含まれる exendin-4 由来の GLP-1RA にエキセナチドとリキシセナチドがあり、両剤とも短時間作用型で、胃運動低下作用による強力な食後血糖低下作用を認めるが、1 日 1～2 回の使用が必要である。エキセナチドの徐放性製剤であるエキセナチド LAR も exendin-4 由来であるが、エキセナチドを d,l-ラクチド-グリコリド共重合体のマイクロスフェア内に包埋することで、週 1 回投与が可能な長時間作用を可能にした。リラグルチドとデュラグルチドはヒト内因性 GLP-1 由来の製剤であり、長鎖脂肪酸の付加や IgG4 との共

表 1 GLP-1 受容体作動薬 (各製剤プロフィールなど参考に筆者作成, 2020 年 2 月現在)

	一般名	製品名	他剤との併用制限	投与回数・方法	承認使用量	半減期	分子量	嘔気頻度(%)
短時間型	エキセナチド	バイエッタ	SU 薬 (+/-BG 薬, TZD 薬)	1 日 2 回皮下注	5~10 µg	2.4 時間	4.2 kDa	25.0 (5 µg)/36.1 (10 µg)
	リキシセナチド	リキスミア	併用薬制限なし	1 日 1 回皮下注	10~20 µg	3 時間	4.9 kDa	26.1
長時間型	エキセナチド LAR (徐放性注射薬)	ビデュリオン	SU 薬, BG 薬, TZD 薬	週 1 回皮下注	2 mg	記載なし	3.8 kDa	12.6
	リラグルチド	ビクトーザ	併用薬制限なし	1 日 1 回皮下注	0.3~1.8 mg	13 時間	3.8 kDa	4.5~8.1
	デュラグルチド	トルリシテイ	併用薬制限なし	週 1 回皮下注	0.75 mg	4.7 日	59.7 kDa	5.4
	セマグルチド	オゼンピック	承認申請中	週 1 回皮下注	0.5~1.0 mg (未定)	165 時間	4.1 kDa	12.1 (0.5 mg)/19.1 (1.0 mg)
	セマグルチド (経口薬)	リベルサス	承認申請中	1 日 1 回経口	3~14 mg (未定)	記載なし	4.1 kDa	4.1 (3 mg)/8.3 (14 mg)
	アルビグルチド		国内発売予定なし	週 1 回皮下注		~5 日間	73.0 kDa	

SU: スルホニル尿素, BG: ビグアナイド, TZD: チアゾリジン。

有結合により長時間作用を可能にした。長時間作用型 GLP-1RA は短時間作用型と比較して、投与直後の食後血糖降下作用は小さいが、空腹時血糖をより低下させ、1 日を通して食後を中心とした血糖低下作用を認めることで、血糖日内変動を縮小化することができる。

中等量の GLP-1RA 連日投与製剤から週 1 回製剤デュラグルチドへの切り替えを行った日本人介入研究の結果では、HbA1c と体重の差はなかったが患者満足度が改善していた⁶⁾。注射製剤は経口薬と比べると高薬価で注射の手間がかかる問題があるが、週 1 回製剤は多様化する日常生活に対する影響が小さく、デバイスも改善されていることが満足度の改善につながったと考えられる。高度の認知症の場合も週 1 回の GLP-1RA 注射を家族や訪問看護師に依頼することで血糖管理が改善し、複雑な内服薬を減量、整理できることも多い。

悪心の副作用は短時間作用型で強く出現し(第 III 相試験では 30% 以上)、数週間から数カ月かけてタキフィラキシーにより減弱するのに対し、長時間作用型は頻度も 5~10% と低く比較的速やかに(1~2 カ月までに)減弱する。国内第 III 相試験における体重減少効果については、短時間作用型 2 製剤とエキセナチド LAR で 1~1.5 kg と比較的減少効果が大きい、リラグルチド 0.9 mg とデュラグルチド 0.75 mg に関しては、1 kg 未満の減少でプラセボとの差を認めなかった。

現在、承認申請中のセマグルチドは、国内第 III 相試験の結果において 0.5 mg で 1.4 kg、1.0 mg で 3 kg 以上の体重減少を認めており、体重減少効果も血糖降下作用も既存の GLP-1RA と比較してより大きい結果であったため⁷⁾、既存の GLP-1RA で血糖管理や体重管理が不十分な症例を含め、大いに期待され承認が待たれているところである。経口セマグルチドは今年 2019 年 9 月に FDA で製造承認が下りた。経口薬である点と既存の GLP-1RA 注射製剤と同等以上の強力な血糖降下および体重減少作用を発揮することが PIONEER 試験で示されており、本邦でも近い将来、使用可能になる予定で、

最強の経口血糖降下薬として期待されている。しかし、本剤は FDA 認可の添付文書にも糖尿病の第一選択療法として推奨されない旨が記載されている。1 日の最初の飲食または服薬の 30 分前に 120 mL 未満の常水で服用する必要があるという点、おそらく高額になるであろうと予想されている薬価などが、実際に使用できることになった際の制約になるのかもしれない。

3. 他の糖尿病治療薬との併用

本剤はインスリン製剤ではないため、インスリン依存状態の患者にインスリン製剤の代わりに投与することはあってはならない。発売当初にインスリンからの切り替えにより、急激な高血糖やケトアシドーシスに至った症例も報告された。そして、GLP-1RA はインスリン分泌能が保たれている患者ほど有効性が高い。GLP-1RA と数種類の経口血糖降下薬の多剤併用療法でも血糖管理が不十分な際は、治療法を強化インスリン療法、もしくは持効型溶解インスリンを上乗せして注射剤併用療法(combination injectable therapy: CIT)に切り替えるなどの治療のステップアップが必要になる。インスリン頻回注射療法と CIT を比較したメタ解析では、血糖降下作用、低血糖リスク、体重増加リスク、いずれにおいても CIT が優れていたとする報告があり⁸⁾、内因性インスリン分泌が枯渇していなければ、CIT は比較的安全・簡便で有効な治療法である。

2019 年にリラグルチド 1.8 mg と持効型インスリンデグルデク 50 単位との配合注 IDegLira が発売になった。日本人第 III 相試験 DUAL I JAPAN 試験⁹⁾の中で、IDegLira は GLP-1RA リラグルチドと比較して有意な HbA1c 低下と空腹時血糖低下を認めていた。また、持効型インスリンデグルデクと比較して有意な HbA1c 低下と食後血糖低下の他に、体重増加抑制、低血糖頻度低下を認めインスリンの弱点を弱めることが示された。GLP-1RA や持効型インスリンと同様に、注射製剤の導入薬としても IDegLira が使用される頻度が増えてくることが予想される。

表 2 心血管イベントを主要評価にいた大規模臨床試験のまとめ (GLP-1 受容体作動薬 vs. プラセボ)

試験名	ELIXA	LEADER	SUSTAIN6	EXSCEL	REWIND	PIONEER6
対象薬剤	リキシセナチド (10~20 µg/日) vs. プラセボ	リグルチナド (1.8 mg/日) vs. プラセボ	セマグルチナド (0.5~1 mg/週) vs. プラセボ	エキセナチド LAR (2 mg/週) vs. プラセボ	デュラグルチナド (1.5 mg/週) vs. プラセボ	経口セマグルチナド (14 mg/日) vs. プラセボ
対象患者数 (人)	6,058	9,340	3,297	14,752	9,901	3,183
期間 (年)	2.1	3.8	2.1	3.2	6.5	1.6
対象患者の選択基準 概要	急性冠症候群 発症 6 カ月以内	心血管疾患 高リスク患者	心血管疾患 高リスク患者	心血管疾患 高リスク患者	心血管疾患 高リスク患者	心血管疾患 高リスク患者
心血管疾患既往者 (%)	100	81 (含 CKD)	72	73	31	85 (含 CKD)
主要評価項目	4P-MACE	3P-MACE	3P-MACE	3P-MACE	3P-MACE	3P-MACE
結果 (HR [95% CI])						
MACE	1.02 [0.89~1.17]	0.87* [0.78~0.97]	0.74* [0.58~0.95]	0.91 [0.83~1.00]	0.88* [0.79~0.99]	0.79 [0.57~1.11]
心血管死	0.98 [0.78~1.22]	0.78* [0.66~0.93]	0.98 [0.65~1.48]	0.88 [0.76~1.02]	0.91 [0.78~1.06]	0.49* [0.27~0.92]
心筋梗塞	1.03 [0.87~1.22]	0.86 [0.73~1.00]	0.74 [0.51~1.08]	0.97 [0.85~1.10]	0.96 [0.79~1.16]	1.18 [0.73~1.90]
脳卒中	1.12 [0.79~1.58]	0.86 [0.71~1.06]	0.61* [0.38~0.99]	0.85 [0.70~1.03]	0.76* [0.61~0.95]	0.74 [0.35~1.57]
全死亡	0.94 [0.78~1.13]	0.85* [0.74~0.97]	1.05 [0.74~1.50]	0.87* [0.77~0.97]	0.90 [0.80~1.01]	0.51* [0.31~0.84]
心不全による入院	0.96 [0.75~1.23]	0.87 [0.73~1.05]	1.11 [0.77~1.61]	0.94 [0.78~1.13]	0.93 [0.77~1.12]	0.86 [0.48~1.55]
複合腎アウटकム	記載なし	0.78* [0.67~0.92]	0.64* [0.46~0.88]	記載なし	0.87* [0.79~0.95]	記載なし

*: p<0.05 vs. プラセボ.

4. 心血管イベント抑制・腎保護に関するエビデンス

1) 心血管イベント抑制

SGLT2 阻害薬と同様に、GLP-1 受容体作動薬においても、心血管イベント抑制・腎保護に関する多くのエビデンスが、近年になり報告さ

れてきた(表 2)。

血糖降下・体重減少作用や血圧・脂質への良い影響、抗酸化・抗炎症作用による直接的作用などにより、動脈硬化を含む合併症の進行抑制に寄与するのではないかと考えられている。臨床のエビデンスとしては、最初に報告された短時間作用型リキシセナチドを用いた ELIXA 試

験¹⁰⁾では、プラセボ群と比べて心血管イベント抑制における優越性を示すことはなかったが、その後報告された LEADER 試験¹¹⁾、SUSTAIN6、REWIND 試験、Harmony Outcomes 試験では、3P-MACE(心血管死、非致死性の心筋梗塞・脳卒中)において、リラグルチド 1.8 mg、セマグルチド 0.5/1.0 mg、デュラグルチド 1.5 mg、アルビグルチド 30 mg のプラセボに対する有意なイベント抑制効果を示した。

EXSCEL 試験¹²⁾ではエキセナチド LAR による優越性を示すことはできなかったが、プラセボと比較した経過図は上記 4 試験とほぼ同様であり、p 値 0.061 であったことから、上記 4 試験との違いについては、試験薬の中止例が多かったことや対照群に DPP-4 阻害薬や SGLT2 阻害薬が高率に使われていたこと、設定人数や設定期間による影響も可能性として考えられている。経口セマグルチドを用いた PIONEER6 試験では、3P-MACE で有意な抑制効果は示されなかったものの、わずか 1.6 年で心血管死を 51% も減少させた。ELIXA 試験から PIONEER 試験までのプラセボ対照上記全 7 試験についてのメタ解析の結果では¹³⁾、3P-MACE を 12%、心血管死を 12%、心筋梗塞を 9%、脳卒中を 16%、いずれもプラセボに対して GLP-1RA は有意に減少させていた。

さらに、LEADER 試験、SUSTAIN6、REWIND 試験のサブ解析において、各 GLP-1RA はプラセボに比して、複合腎アウトカム(LEADER 試験：アルブミン尿新規出現、血清クレアチニン値倍化、末期腎不全、腎疾患死；REWIND 試験：アルブミン尿新規出現、eGFR 低下 $\geq 30\%$ 、腎代替療法導入)を有意に改善させていた(表 2)¹⁴⁾。

これらのエビデンスの集積から、海外では心血管イベント抑制効果と腎保護効果について、長時間作用型 GLP-1RA を SGLT2 阻害薬と同程度に高く評価しており、治療アルゴリズムの優先順位も高い。しかし、上記に挙げた試験の幾つかでは、日本での標準用量と異なる用量で使用されている試験もあることには注意が必要である。また、心不全を主体に改善する SGLT2 阻害薬と違って、GLP-1RA は動脈硬化を主体に改善する。重症心不全患者を対象にした FIGHT 試験¹⁵⁾では、全死亡+心不全入院の主要評価項目において、プラセボに比べむしろ増悪傾向であったため、重症心不全患者での使用には、逆に注意が必要かもしれない。

5. 今後の展望

欧米人と比べアジア人の方がインクレチン関連薬の血糖降下作用が大きいことは広く知られていたが、GLP-1 受容体遺伝子多型が、その一因の可能性が最近になって発表され話題になっている。使用し始めて 10 年近く経過する GLP-1RA も、まだ今後も研究が進む領域である。臨床においては、本邦でもおそらくセマグルチドが近々に使用可能となり、さらに海外では、月 1 回投与の新規薬剤やエキセナチドの埋め込み型ポンプなども開発中である。安全性が高く低血糖を来しにくい薬剤であるからこそ、1 週間に 1 回投与が可能になった本薬剤が、超高齢社会を迎えた本邦において、在宅医療の現場でますます活用されていくようになることが考えられる。そして、本剤の有効活用によって、医療費圧迫の大きな問題になっている血液透析の導入患者が、減少に転じていくことにも期待したい。

文 献

- 1) 日本糖尿病学会[www.fakyorin.co.jp/jds/uploads/photos/797.pdf] (2020 年 4 月閲覧)
- 2) Müller TD, et al: Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* **30**: 72-130, 2019.
- 3) Wang L, et al: Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep* **6**: 33251, 2016.
- 4) Armstrong MJ, et al: Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* **387**: 679-690, 2016.
- 5) Hong Y, et al: Amelioration of muscle wasting by glucagon-like peptide-1 receptor agonist in muscle

atrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **10**: 903-918, 2019.

- 6) Takase T, et al: Improvement in treatment satisfaction after switching from liraglutide to dulaglutide in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Diabetes Investig* **10**: 699-705, 2019.
- 7) Kaku K, et al: Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized trial. *Diabetes Obes Metab* **20**: 1202-1212, 2018.
- 8) Eng C, et al: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **384**: 2228-2234, 2014.
- 9) Kaku K, et al: Superior efficacy with a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with insulin degludec and liraglutide in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes in a phase 3, open-label, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* **21**: 2674-2683, 2019.
- 10) Pfeffer MA, et al: Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* **373**: 2247-2257, 2015.
- 11) Marso SP, et al: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **375**: 311-322, 2016.
- 12) Holman RR, et al: Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **377**: 1228-1239, 2017.
- 13) Kristensen SL, et al: Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* **7**: 776-785, 2019.
- 14) Gerstein HC, et al: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **394**: 121-130, 2019.
- 15) Margulies KB, et al: Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **316**: 500-508, 2016.