

II-2

特集 進化する糖尿病治療！～話題の新薬と治療法～

II. 注射製剤

週1回GLP-1受容体作動薬を活かす(注射)

高嶺 光¹⁾, 寺内康夫²⁾

1) 済生会横浜市南部病院 糖尿病内分泌内科
2) 横浜市立大学大学院 医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学

2016年8月の時点で、本邦で使用できる週1回GLP-1受容体作動薬(以下、GLP-1RA)は持続性エキセナチド(ピデュリオン[®])とデュラグルチド(トルリシティ[®])の2種類である。週1回投与製剤は、1日1~2回投与するリラグルチド(ピクトーザ[®])やエキセナチド(バイエッタ[®])などと比べ、患者のアドヒアランスがよいとする報告もある¹⁾。不規則な勤務時間や、家族の手助けが必要など、決まった時間に薬剤を投与することが困難な患者にとって、週1回投与製剤を利用するメリットは大きいといえる。持続性エキセナチドは当初シリンジ製剤だけであったが、ペン製剤も発売された。デュラグルチドにはアテオス[®]という専用ペンがあり、これは針の取り付けや溶解操作が不要である点で、患者側だけでなく、指導する医療者側の負担も軽減される。このように週1回GLP-1RAは、インスリンの代用とはなりえないが、2型糖尿病治療において有用な選択肢となりうる。

GLP-1RAは作用の持続時間によりShort-actingとLong-actingに分けられ、その効果に違いが認められている(表1)²⁾。Long-actingに分類される持続性エキセナチド、デュラグルチドは週1回投与製剤である。持続性エキセナチドは、リラグルチド、エキセナチドと比べ、アドヒアランスがよかったとする報告もあり¹⁾、治療の継続性の観点からも、週1回投与製剤を使いこなすことは患者にとっても、我々医療者にとっても有用といえる。本稿では本邦で使用可能な持続性エキセナチド、デュラグルチドの製剤的な特徴と、その用法について概説し、GLP-1RAの新たな用法について紹介する。

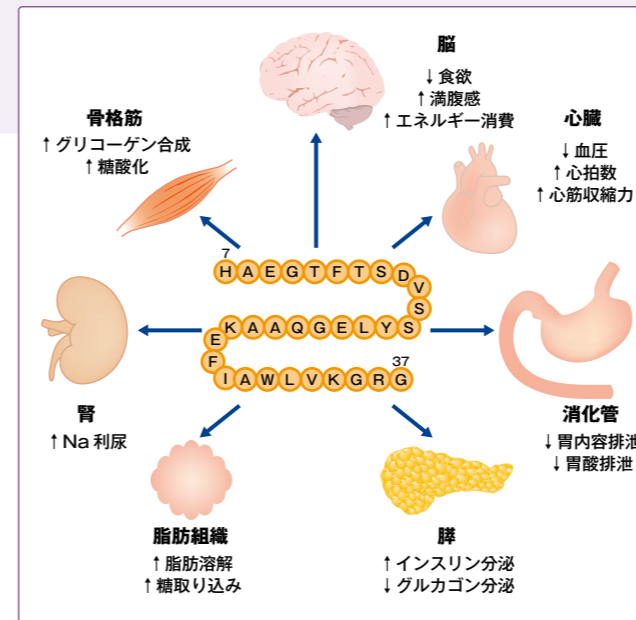


図1 GLP-1またはGLP-1受容体作動薬の多様な臓器作用
GLP-1またはGLP-1RAは膵だけでなく、消化管、心臓、中枢神経、骨格筋、腎、脂肪など多様な臓器に作用し、抗糖尿病効果を示す。

表1 Short-actingとLong-actingのGLP-1受容体作動薬の効果の比較

臨床効果	Short-acting	Long-acting
	エキセナチド リキシセナチド	リラグルチド 持続性エキセナチド デュラグルチド
GLP-1受容体活性化	断続的	持続的
HbA1c減少	+	++
空腹時血糖減少	+	++
食後血糖減少	++	+
胃内容物排泄遅延	++	±
体重減少	++	++
降圧効果	+	+
心拍数増加	±	+

持続性エキセナチド(ピデュリオン[®])の特徴

持続性エキセナチドは、世界で初めての週1回投与の糖尿病治療注射薬である。2013年5月に皮下注用2mgのシリンジ製剤が、2015年5月に皮下注用2mgペンが発売された。本剤の有効成分であるエキセナチドはGLP-1の主成分であるGLP-1amideの対応部分のアミノ酸配列において53%の相同性を示し、半減期は2~3時間と短い。

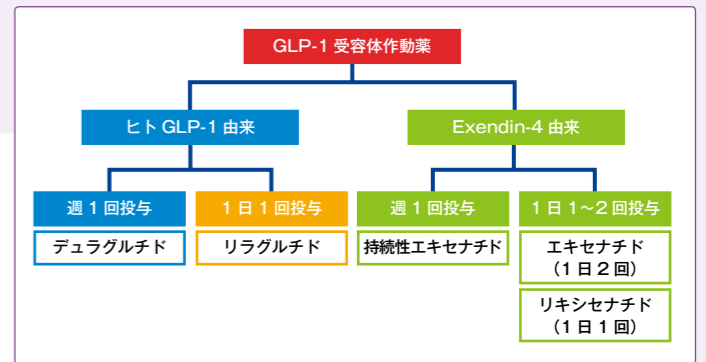


図2 GLP-1受容体作動薬の分類

本剤は、エキセナチドを生分解性のポリ乳酸・グリコール酸共重合体 (polyactic-co-glycolic acid ; PLG) のマイクロスフェア内に包埋することにより、徐放化した製剤である(図3)。PLGは皮下投与後、徐々に分解されるため、有効成分であるエキセナチドが循環血中に長時間にわたり放出され、週1回投与で2型糖尿病患者の持続的な血糖コントロールの改善を可能とした。国内第Ⅲ相臨床試験はGWBXとGWCK試験があり、その概要を説明する。

国内第Ⅲ相比較試験(GWBX試験)

本剤がインスリングルルギンに非劣性であることを示した試験である。対象は経口血糖降下薬単剤〔ビグアナイド(Biguanide ; BG)薬〕または2剤〔BG薬およびチアゾリジン(Thiazolidinedione ; TZD)薬〕を服用し十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者427例(本剤投与群:215例、インスリングルルギン群:212例)で、本剤2.0mgを週1回またはインスリングルルギンを1日1回皮下に追加投与した。主要評価項目は、投与開始時(ベースライン)から投与26週時までのHbA1cの変化量とし、HbA1c変化量は、本剤投与群-1.11%±0.06%、インスリングルルギン群-0.68%±0.06%で、インスリングルルギンに対する非劣性が示された。体重の変化量(ベースラインから26週後)は本剤投与群で-1.67±0.17kgと減少したのに対し、インスリングルルギン群で0.34±0.17kgと増加した。本剤投与群215例中、投与後26週間で低血糖症状は21例(9.8%)に認められ、第三者の手助けを必要とした低血糖は認められなかった。

はじめに

GLP-1RAは、血糖依存的に膵β細胞からインスリン分泌を促進し、同時に膵α細胞からの過剰なグルカゴン分泌を抑制することで、糖代謝の恒常性に寄与する。また、胃内容物の排泄遅延効果や、視床下部での食欲制御作用もあり、糖代謝改善のほか、体重減少にも寄与する(図1)²⁾。このような効果から、肥満を基礎にもつ2型糖尿病患者において有用な選択肢となっており、2016年8月時点で4成分5種類が本邦で使用可能となっている(図2)³⁾。