

GLP-1受容体作動薬

POINT

- ▶ GLP-1受容体作動薬はインクレチノルモンであるGLP-1の生理作用を利用した新しい糖尿病治療薬である。
- ▶ GLP-1受容体作動薬の作用はインクレチノン作用に加えて、グルカゴン分泌抑制作用、中枢神経系を介する食欲抑制作用、胃排泄運動抑制作用など多面的である。
- ▶ 2型糖尿病では膵β細胞のGLP-1に対する反応性が減弱しており、GLP-1受容体作動薬はその病態を改善しうる。
- ▶ わが国ではエキセナチド(バイエッタ[®])およびリラグルチド(ビクトーザ[®])が承認されているが、1~2週間に1回といった持続型も開発中である。

- 新しい糖尿病治療薬インクレチノン関連薬はわが国においても2009年にDPP-4(dipeptidyl peptidase-4)阻害薬、2010年にGLP-1受容体作動薬が発売され、糖尿病治療の新たな時代を迎えている。
- インクレチノン治療における血糖改善作用は消化管ホルモンであるGLP-1(glucagon-like peptide-1)やGIP(glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide)のインクレチノン作用をはじめとする多面的な作用を利用したものである。
- 特に、血中濃度がGLP-1シグナルとして薬理学的濃度にまで上昇するGLP-1受容体作動薬を使いこなすためには、GLP-1の本来もつ生理作用やGLP-1の糖尿病の成因や病態へのかかわりについての理解も重要である。

● 2型糖尿病とGLP-1シグナル

- 2型糖尿病における病態の基盤は膵インスリン分泌の障害と末梢組織におけるさまざまな程度のインスリン抵抗性である。
- インクレチノンホルモンであるGLP-1は、経口摂取により消化管に流入した食物成分をいかに効率良く吸収し体内に栄養・エネルギー源として蓄積しようとする一方、過度の吸収・蓄積を防ごうとするかのような作用をもっている。
- したがって、GLP-1シグナルの異常は2型糖尿病における2つの病態の基盤に大きく影響し、糖尿病の成因にもかかわってくる可能性もある。

GLP-1の多面的生理作用

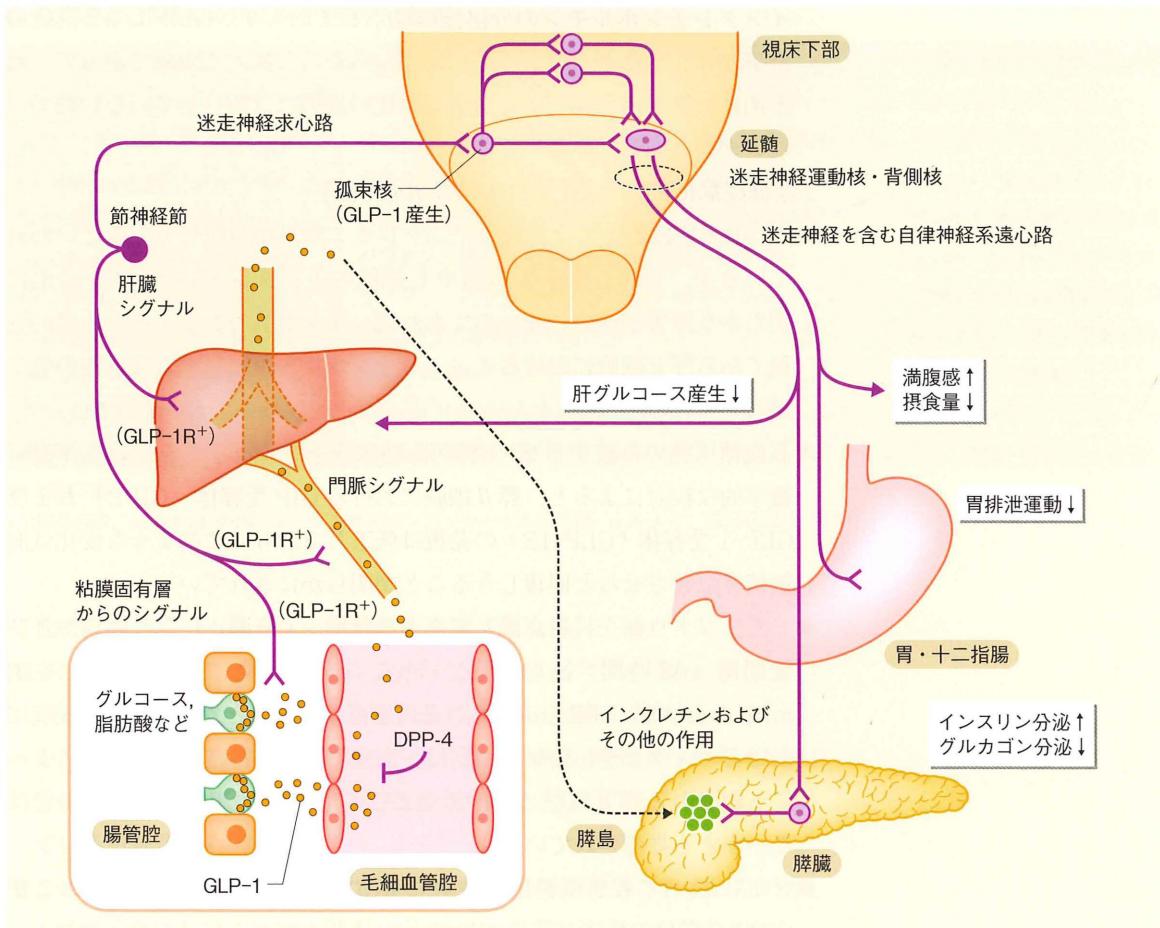
- 消化管は単に栄養・エネルギー源を摂取し消化・吸収する管腔器官では

ない。摂取した食物の量や種類等に対して消化吸収器官として対応するとともに、さまざまな情報を消化管全体に分布する自律神経系を介して視床下部を中心とする中枢にシグナルを送っている。

- また、血糖のコントロールに関連して「腸管-膵島軸 (entero-insular axis)」と呼ばれる以下 (①~③) のような腸管から膵島への作用に関する機構が存在する。
- 炭水化物ないし糖質の摂取に伴い、消化管で吸収されたブドウ糖は血糖値を上昇させ、膵 β 細胞ではグルコース応答性インスリン分泌 (① substrate stimulation) が惹起される。
- 一方、食物、特に炭水化物の消化管内流入により、消化管からインスリン分泌を促進する因子が分泌され、グルコース応答性インスリン分泌とは別の機構によるインスリン分泌増強機構 (② endocrine transmission) が存在し、「インクレチン作用」といわれている。
- さらに、消化管では満腹シグナル (satiety signal) と称される GLP-1, PYY (peptide YY), CCK (cholecystokinin) などが食物摂取に際して消化管に分布する求心性自律神経終末 (迷走神経求心路) を刺激し、→延髄→視床下部に神経性シグナルを送る。このような消化管からの延髄→視床下部への神経性シグナルは、高等動物になれば高次中枢からの情報による調節も加わるが、その後の摂食量や食欲を変化させると同時に、自律神経系を介して消化管運動や肝臓などのエネルギーバランスにかかわる内臓機能を変化させる。
- また、膵臓内でニューロンをかえた自律神経終末からアセチルコリンや VIP (vasointestinal polypeptide), PCAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) などのニューロトランスマッターも放出され膵島細胞に作用する (β 細胞に対してはインスリン分泌 ③ neuro-transmission)。
- 腸管-膵島軸を構成している「インクレチン作用」の主役を演じているのが、消化管に存在する 2 種類の内分泌細胞、K 細胞と L 細胞がそれぞれ分泌する GIP と GLP-1 という消化管ホルモンであり、インクレチンホルモンと呼ばれるゆえんとなっている。
- さらに、GLP-1 は、③ neuro-transmission の機構にもかかわり、満腹感増強・摂食量減少 (食欲抑制)、胃排泄運動抑制などの生理作用を有することも知られている (①)^{1,2)}.

2型糖尿病におけるインクレチンホルモン分泌

- 2型糖尿病患者においては、従来、健常者において経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) や食事負荷試験時にみられるインクレチン効果が減弱しているといわれてきた。
- 原因は明らかではないが、2型糖尿病患者において外因性に GLP-1 を



① 神経系を介するGLP-1の生理作用

破線はインクレチニンホルモンとしての末梢作用.

投与すると減弱しているインクレチニン効果が回復するが、GIPを投与してもインクレチニン効果が回復しないとされ³⁾、同じインクレチニンホルモンでありながらGLP-1とGIPにこのような差異が認められたことが、糖尿病治療薬の標的としてGLP-1が選ばれた理由とされている。

- ところが、最近、2型糖尿病といえども、病歴の比較的短いあるいは血糖コントロールのあまり悪くない患者や、耐糖能障害（impaired glucose tolerance : IGT）を有する人では、OGTTや食事負荷試験によるインクレチニンホルモンの分泌能は必ずしも低下していないという報告がみられるようになった⁴⁾.
- 75g OGTTにおいても同様の報告がみられ、高インスリン血症を伴うような糖尿病ないしIGTの状況下ではGIPやGLP-1の分泌反応は低下していない可能性が高い。
- すなわち、2型糖尿病患者ではインクレチニン効果は減弱しているものの

インクレチニンホルモンの分泌能は低下しておらず、GLP-1の分泌能の低下が存在したとしても、それはなんらかの二次的な現象であって、基本的には糖尿病発症ないし病態の悪化の成因には関与していないのではないかといわれている^{5,6)}。

2型糖尿病におけるGLP-1シグナルの異常

- 2型糖尿病においては食後のインクレチニン効果が減弱しているといわれているが、それを担うK細胞やL細胞のインクレチニンホルモン分泌に明らかな障害が存在しないのであれば、インクレチニンホルモンの標的細胞である膵β細胞におけるインクレチニンホルモンに対する反応性の低下を考えられる。
- 高血糖状態の持続する90%膵切除糖尿病モデルラットを用いた免疫組織学的な検討によると、膵β細胞におけるGIP受容体(GIPR)およびGLP-1受容体(GLP-1R)の発現は低下しており、このような変化は血糖値を改善させると回復しうることが明らかにされている。
- また、ブドウ糖を持続点滴して高血糖状態(4日間)にした膵島および短期間(48時間)高血糖下で培養した分離膵島において、GLP-1R mRNAおよびGIPR mRNAの発現が低下することから、2型糖尿病におけるインクレチニン効果の減弱は、高血糖状態の持続(糖毒性)によって惹起される膵β細胞のGIPRおよびGLP-1R発現低下によるのではないかとも推測されている⁷⁾。
- ヒトにおいても2型糖尿病患者の膵β細胞におけるGLP-1RおよびGIPRの発現の低下が見出されている。
- 血糖コントロール不良の2型糖尿病患者の膵島と健常者の膵島をGLP-1R+インスリン+グルカゴンおよびGIPR+インスリン+グルカゴンの三重蛍光染色法を用いて観察すると、健常者のGLP-1RおよびGIPRはインスリン陽性細胞上に検出されるが、2型糖尿病患者の膵島では、インスリンおよびGIPRはほとんど検出されない⁸⁾。
- 以上の報告から、糖尿病において高血糖状態が持続すると、GIPRおよびGLP-1Rの発現が低下し、GIPおよびGLP-1によるインスリン分泌増強作用(インクレチニン効果)は減弱する可能性が存在する。すべてではないにしても、その機序には糖毒性が関与していると考えられている^{7,8)}。

糖尿病の成因としてのGLP-1シグナル

- 2型糖尿病における最もオッズ比の高い疾患感受性遺伝子TCF7L2のある種の遺伝子変異(SNP)は、TCF7L2蛋白(TCF4)の発現を低下させGLP-1Rの発現を低下させるという報告もみられ、GLP-1シグナルの異常が2型糖尿病における成因にかかわっている可能性も示唆されている^{8,9)}。
- すなわち、個体によっては必ずしもGLP-1Rの発現低下が二次的な変

② 発売および開発中のGLP-1受容体作動薬

薬品名	会社名	開発状況(日本/米国/欧州)
リラグルチド(Victoza®/ビクトーザ®)	ノボ ノルディスク ファーマ/Novo Nordisk(デンマーク)	発売/発売/発売
エキセナチド(Byetta®/バイエッタ®)	日本イーライリリー/Eli Lilly & Co.(米)/Amylin Pharmac.(米)	発売/発売/発売
Bydureon(エキセナチドLAR)	日本イーライリリー/Eli Lilly & Co.(米)/Amylin Pharmac.(米)	phase III/申請/申請
RG-1583(taspoglutide)	帝人ファーマ/中外製薬/Roche(スイス)/Ipsen(仏)	phase II/申請準備/phase III
Syncria/Albugon(albiglutide)	グラクソ・スミスクライン/GSK(英)/HGS(米)	phase II/phase III/phase III
AVE0010(ixisentatide)	サンofi・アベンティス/Sanofi-Aventis(仏)	phase III/phase III/phase III
LY2189265(dulaglutide)	Eli Lilly & Co.(米)	phase II/phase III/phase III
NN9535(semaglutide)	Novo Nordisk(デンマーク)	-/phase II/phase II
ITCA 650(exenatide DUROS)	Intarcia Therapeutics(米)	-/phase II/-
NN9924*	Novo Nordisk(デンマーク)	-/-/phase I

* : 経口薬

(治験薬年報, ai Report 2010. シーマ・サイエンスジャーナル; 2010. p.34より。開発状況は2010年12月のデータに基づく)

化ではない場合も存在する可能性も否定できない。

- また、*TCF7L2*は β -カテニンを介するWntシグナル(Wnt/ β -カテニン経路)を介してGLP-1産生L細胞の分化・増殖にかかわっているといわれており、個体の胰 β 細胞機能およびL細胞機能すなわちGLP-1分泌能の両者が2型糖尿病の疾患感受性遺伝子*TCF7L2*の影響を受けている可能性も存在する^{9,10)}。
- このようなカテゴリーに属する糖尿病症例はまだ報告されていないが、2型糖尿病における病態の基盤にインクレチンシグナルの異常も加わってくる可能性を秘めている。

● GLP-1受容体作動薬の種類と特徴

- 現在わが国では2種類のGLP-1受容体作動薬が処方可能になっているが、構造および薬物動態はかなり異なっている。
- 開発中のGLP-1受容体作動薬を含めて主なものを②に示すが、将来的には1週間～1ヶ月に1回の皮下注射で血糖コントロールが可能となる薬剤も登場する可能性がある。

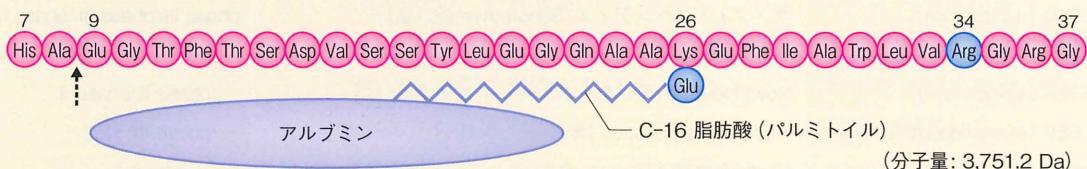
リラグルチド(ビクトーザ®)

- リラグルチドはGLP-1の26番目のアミノ酸リジン(Lys)に脂肪酸を付加し、34番目のアミノ酸Lysをアルギニン(Arg)に置換した構造を有しており、ヒトGLP-1のアミノ酸配列と97%の相同性を有している(③a,b)。
- リラグルチド自身が凝集し7量体を形成しやすく、かつ組織液や血中で脂肪酸を介してアルブミンと結合するため、血中半減期は11～13時間に延長する。そのため、朝または夕、一定の時刻に1日1回皮下注射す

a. GLP-1 (7-37) および GLP-1 (7-36) アミド



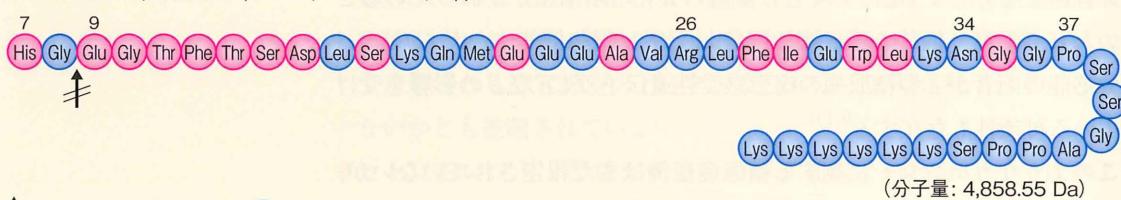
b. リラグルチド (ビクトーザ® (ノボ ノルディスク ファーマ))



c. エキセナチド (バイエッタ® (アミリン・ファーマシューティカルズ/イーライリリー))



d. lixisenatide (AVE0010 (サノフィ・アベンティス))



③ GLP-1 および GLP-1 受容体作動薬の構造

ることで血中濃度を維持できる。

- 我が国では 2010 年 6 月に承認され、第 II 相および第 III 相の治験成績が報告されている。前者の成績では、経口糖尿病治療薬を 1 剤服用ないし服用していない 2 型糖尿病患者をリラグルチド投与群 (0.1, 0.3, 0.6, 0.9 mg/日) およびプラセボ群に分け、14 週で比較検討された。
- 我が国の成績では欧米の成績に比較してその作用は強く、用量依存的な血糖改善作用が認められている。一方、欧米の成績とは異なり、体重減少作用はほとんど認められていない。
- 欧米での成績は対象患者が肥満を伴う症例がほとんどであるのに対し、我が国の対象患者は BMI $23.9 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ で肥満者はほとんど含まれず、明らかな体重減少作用を発揮しなかった可能性もある¹¹⁾。
- 第 III 相における成績では、リラグルチドとスルホニル尿素 (SU) 薬の併用療法 (SU 薬にて加療中の 2 型糖尿病患者における追加投与) の長

期効果について報告されている¹²⁾.

- SU 薬単剤による治療（グリベンクラミド 1.25～10 mg, グリクラジド 40～160 mg, グリメピリド 1～6 mg）を 8 週間以上実施している 2 型糖尿病患者に、リラグルチド投与群（0.6, 0.9 mg/日）およびプラセボ群に分け、前半 26 週（二重盲検）に続き、非盲検で 28 週観察された。
- 26 週で HbA1c は、リラグルチド投与群（0.6, 0.9 mg/日）およびプラセボ群でそれぞれ 1.46, 1.56, 0.40 % の改善が認められた。
- 空腹時血糖値は 26 週で両リラグルチド投与群ともに約 40 mg/dL、プラセボ群で 11.5 mg/dL 改善（26 週時のリラグルチド投与群（0.6, 0.9 mg/日）とプラセボ群の差はそれぞれ 26.5, 32.4 mg/dL）であった。
- 食後血糖値の改善もほぼ同程度で、血糖日内変動はほぼ平行移動的に改善している。
- 膵 β 細胞機能の指標である、HOMA- β やプロインスリン/インスリン比もプラセボ群（SU 薬のみ）に比して両リラグルチド投与群とも改善した。
- 体重の変化は開始時から 52 週まで有意な変化はみられず、肥満傾向の低い日本人に対しての体重減少作用は期待しにくいかもしれない。
- 悪心（nausea）、嘔吐などの胃腸障害の出現は最初の 1 か月で 10 % 程度の患者にみられるが、その後 5 % 以下に漸減し、常用量での比較では、エキセナチドの場合（後述）より発現率は低い傾向にある。
- リラグルチドは GLP-1 のアミノ酸配列が 98 % 温存されているため抗体は出現しにくく、抗リラグルチド抗体出現率は 53 週で両リラグルチド投与群（0.6, 0.9 mg/日）とも約 17 % である。抗体のなかには GLP-1 やグルカゴンとの交差抗体もみられ、両リラグルチド投与群それぞれ 14.5 %, 2.5 % に認められたが、これまでの解析では抗体出現と血糖コントロールの関連性は指摘されていない（④）¹²⁾。
- 同じ GLP-1 受容体作動薬でもリラグルチドとエキセナチドとでは薬理学的な差異が存在するが、日本人における比較検討はなされていない。海外においては、第 III 相の治験プログラムとして LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) が展開され、6 種類の治験（LEAD1～6）が行われているが、LEAD6 では、2 型糖尿病患者に対するエキセナチドとリラグルチドの治療効果の比較（非盲検）が行われている¹³⁾。
- メトホルミン and/or SU 薬（グリメピリド）を服用中の患者にリラグルチド（1.8 mg, 1 回/日）またはエキセナチド（10 μ g × 2 回/朝夕/日）を追加して 26 週間観察後、エキセナチドをリラグルチドに切り替えて 14 週間観察したものである。
- リラグルチド群とエキセナチド群を 26 週後（漸増期を含めて）に比較すると、それぞれ HbA1c が 1.12 %, 0.79 % 改善し、空腹時血糖値は 28.8 mg/dL, 10.8 mg/dL 低下し、有意にリラグルチド群のほうが改善した。

④ エキセナチドおよびリラグルチドの国内臨床成績

	エキセナチド	リラグルチド
FPG の改善度	25.1 mg/dL, 29 mg/dL (5 µg, 10 µg) (24 週)	60 mg/dL (0.9 mg, 単独, 24 週) 40 mg/dL (0.9 mg, SU 薬併用, 24 週)
PPG の改善度	87.5 mg/dL, 120 mg/dL (5 µg, 10 µg) (朝, 24 週) 85.8 mg/dL, 108.7 mg/dL (5 µg, 10 µg) (夕, 24 週)	50 mg/dL (0.9 mg, 単独, 24 週)
HbA1c 改善度	単独療法のデータなし 1.34 %, 1.62 % (5 µg, 10 µg) (SU 薬併用 24 週)	1.74 % (0.9 mg, 単独, 24 週) 1.46 %, 1.56 % (0.6 mg, 0.9 mg) (SU 薬併用, 24 週)
体重の変化	有意な減少なし, 1.54 kg 減少 (5 µg, 10 µg) (24 週) (平均 BMI 25.3 の患者群)	0.92 kg 減少 (単独, 24 週) (平均 BMI 24.9 の患者群) 有意な減少なし (SU 薬併用, 24 週) (平均 BMI 24.9 の患者群)
悪心、嘔吐の出現率	35.1 %, 8.1 % (悪心, 嘔吐) (10 µg) (12 週) 36.1 %, 16.1 % (悪心, 嘔吐) (10 µg) (24 週)	4.5 %, 1.9 % (悪心, 嘔吐) (0.9 mg, 単独, 24 週) 4.5 %, 0.0 % (悪心, 嘔吐) (0.9 mg, SU 薬併用, 24 週)
低血糖出現率	43.2 %, 54.1 % (5 µg, 10 µg) (SU 薬と併用, 12 週) 51.4 %, 58.3 % (5 µg, 10 µg) (SU 薬と併用, 24 週) (重症低血糖はみられない)	17.5 % (単独, 24 週) 24.6 % (単独, 52 週) (重症低血糖はみられない)
抗体出現率	29.7 %, 51.4 % (5 µg, 10 µg) (12 週) 59.7 %, 44.4 % (5 µg, 10 µg) (24 週) (GLP-1 およびグルカゴンとの交差反応なし)	17 % (SU 薬併用, 53 週) (GLP-1 との交差抗体を認める。0.6 mg, 0.9 mg でそれぞれ 14.5 %, 2.5 %)
腎機能障害を有する症例に対して	透析患者を含む重度腎機能障害例には禁忌	腎機能障害を有する患者には慎重投与

国内第 III 相試験の成績、インタビューフォーム、および薬剤添付文書等を参考にした。両薬の患者群は異なる。

FPG：空腹時血糖、PPG：食後血糖

- 体重はリラグルチド群とエキセナチド群でそれぞれ同程度の減少がみられた。消化器系の副作用、悪心は両群とも投与開始時に頻度が高く維持投与量となった後漸減するが、エキセナチド群のほうが頻度が高い。
- 膵島機能の変化についてはリラグルチド群がエキセナチド群に比して、空腹時インスリン、HOMA- β で有意な改善の差がみられているが、空腹時グルカゴンは両薬とも抑制され有意な差は認められない。

エキセナチド(バイエッタ®)

- エキセナチドは、アメリカ南西部の砂漠地帯に生息するアメリカオオトカゲ（毒トカゲ）Gila monster (*Herodierma suspectum*) の唾液腺から抽出されたペプチド exendin-4 そのものを人工合成したものである。
- exendin-4 は 39 個のアミノ酸から成り、ヒト GLP-1 のアミノ酸配列と 53 % の相同性を有し、GLP-1R に結合して GLP-1 と同様の生理活性を発揮する (③ a, c)。
- ヒト GLP-1 と異なり、N 端側から 2 番目のアラニン (Ala) がグリシン (Gly) となっているために分解酵素 DPP-4 による不活化が阻止され、皮下注射時の血中半減期は 2~4 時間に延長する。
- エキセナチドは、2 型糖尿病患者のインスリン分泌の初期分泌のみなら

ず第2相の分泌も増強し、血糖改善作用を示すが、膵 β 細胞以外に対して有するGLP-1のもつさまざまな生理活性も同様に有していると考えられる。

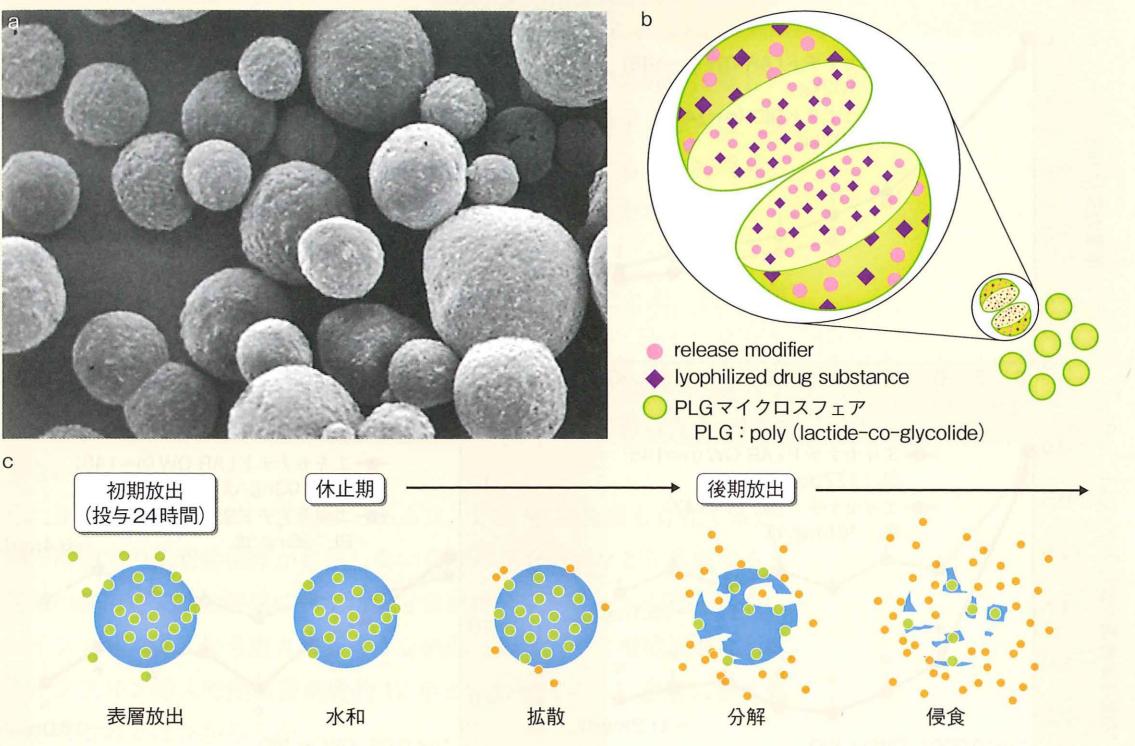
- エキセナチドは2005年6月からアメリカで発売され、世界的には糖尿病治療薬として5年余りの歴史を有している。わが国では2010年10月に承認された。1回の皮下注射5 μ g用と10 μ g用の2種類のペン型注入器（プレフィルド製剤）で、1日2回朝夕食前60分以内に皮下注射する。
- 国内の治験成績においては、①食事・運動療法に加え種々の経口糖尿病治療薬にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に対するエキセナチド追加併用療法（12週）の治験成績（第II相）、および②SU薬（ビグアナイド薬またはチアゾリジン薬との併用を含む）にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に対するエキセナチド追加併用療法（24週）の成績（第III相）が報告されている^{14), 15)}。
- ①においては、2型糖尿病患者に対して、2.5, 5, 10 μ g, 1日2回（朝・夕食前皮下注）の用量設定（12週間）での検討が行われ、8週後のHbA1cの変化はそれぞれ各群開始時に比して0.9±0.1%, 1.2±0.1%, 1.4±0.1%改善し、用量依存的な作用を認めている。
- 空腹時血糖も、2.5, 5, 10 μ g, 1日2回投与でそれぞれ18.6±5.7mg/dL, 25.0±7.0mg/dL, 28.9±5.9mg/dL改善する。
- 体重減少作用は、10 μ g, 1日2回投与群でのみ、同群開始時に比して1.3kg減少している¹⁴⁾。
- ②の国内第III相における治験成績では、SU薬（ビグアナイド薬またはチアゾリジン薬との併用を含む）にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に対して、5 μ g, 10 μ g, 1日2回皮下注射により用量依存的に血糖コントロールの改善がみられ、それぞれ24週で1.34%, 1.62%の低下（改善）が認められている。
- 血糖日内変動による検討では、空腹時血糖値の改善に加え、朝・夕の食後血糖値の改善が特徴的である。体重減少作用は10 μ g, 1日2回でのみ1.54kgの体重減少作用が認められている¹⁵⁾。
- 副作用としては、低血糖以外に、恶心、嘔吐、下痢、便秘などの消化器系症状が多くみられるが、用量依存的な面があり、少量からの処方で軽減可能とされている。
- また、トカゲ由来のexendin-4がそのまま薬剤となった本薬剤の特徴として、皮下注射による抗体出現がある。わが国における検討（12週）では、抗エキセナチド抗体は、5 μ g, 10 μ g（1日2回皮下注）で29.7%, 51.4%に出現しているが、抗体価は低い(<625倍)症例がほとんどである。
- 血糖コントロールへの明らかな影響は認められないが、高抗体価（≥

625) の持続する症例では HbA1c 改善度がやや低下する可能性がある。

- エキセナチド皮下注射により出現する抗体は、GLP-1 やグルカゴンとは交差反応を示さない。
- エキセナチドの使用にあたっては、透析症例を含めて重度腎機能障害のある患者では禁忌とされ、軽度、中等度の腎機能障害のある患者においても低血糖の発現頻度が上昇する傾向が認められることから、慎重を期する必要がある。
- ④に国内におけるリラグルチドおよびエキセナチドの第 III 相試験の主要な成果をまとめた。
- わが国では長期投与の成績は存在しないが、海外では 2 型糖尿病患者（メトホルミン単独ないしメトホルミン+SU 薬）に対して、2 年間の投与における成績が報告され、HbA1c は 1.1 %、4.7 kg の体重減少がみられている。
- 試験開始時に、AST、ALT 高値を示し脂肪肝を合併していると推測される患者の肝機能改善もみられ、脂肪肝ないしは非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD）に対する治療的効果を有する可能性も示唆される¹⁶⁾。
- さらに、約 3 年後の観察によると、体重は最終的に 5.3 kg 低下し、血圧、脂質の改善（総コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリドの低下および HDL コレステロールの増加）といった動脈硬化ないし冠動脈疾患のリスクファクターの減少も認められた¹⁷⁾。
- このように、動脈硬化進展のリスクファクターを改善する成績は認められるものの、実際に糖尿病の血管合併症である細小血管症や大血管症の進展を阻止しうるか否かについては今後の長期的な検討を待つ必要がある。
- 現在のところエキセナチドの適応は経口糖尿病治療薬でコントロール困難な 2 型糖尿病に限られており、食事・運動療法にても十分な血糖コントロールが得られない症例、インスリン使用中の 2 型糖尿病や 1 型糖尿病患者での使用は適応となっていない。
- 海外においては、持効型インスリン（グラルギン）および食事療法または経口糖尿病治療薬（メトホルミン and/or チアゾリジン薬）にて治療中の 2 型糖尿病患者においてエキセナチドを併用すると、低血糖の頻度を増すことなくさらに血糖コントロールが改善し、体重減少効果も認められると報告されており、インスリン治療との併用についての可能性も期待される¹⁸⁾。

エキセナチド LAR (Bydureon®)

- エキセナチドは 2 型糖尿病において 1 日 2 回の皮下注射が必要であり、エキセナチド LAR (long-acting release) という、より半減期の長い徐放化製剤が開発中である（日本で第 III 相試験終了）。



⑤ エキセナチドLAR (long-acting release)

a: 形状 (走査電子顕微鏡像), b: 構造, c: 徐放化機序.

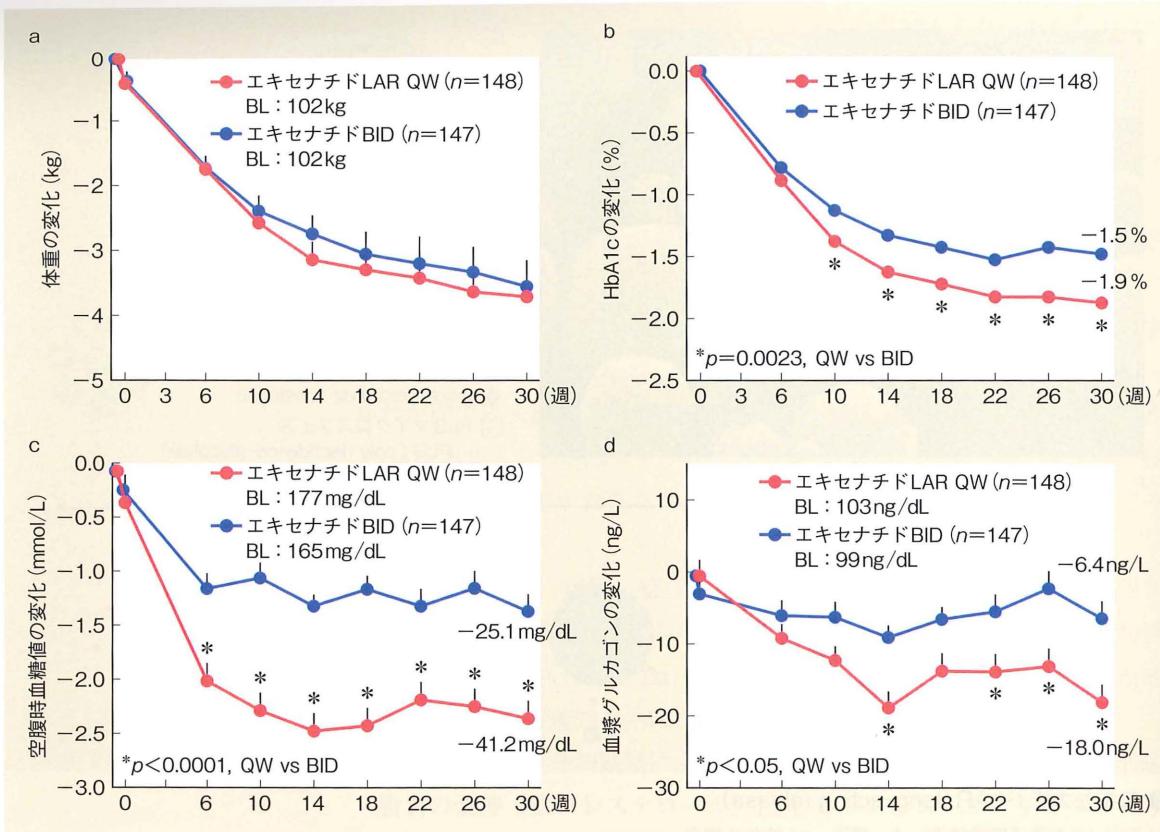
(a, b は Buse JB, et al. Clin Ther 2007¹⁶⁾ より, c は左記文献を参考に作図)

- エキセナチドLARはエキセナチドを生分解性ポリマーから成るマイクロスフェアに封入, ポリマー粒子の表層放出→水和→拡散→分解→侵食という過程(⑤)でエキセナチドが徐々に放出されるという構造をとつており, 1週間1回の皮下注射でエキセナチドの血中濃度が維持できる¹⁹⁾.
- 国内では第III相試験を終了しているが, 臨床成績の報告はまだ存在しない. 海外における成績では, エキセナチドLARを15週間皮下注射すると(0.8 mg群および2.0 mg群), 2.0 mg投与群では, HbA1cを $1.7 \pm 0.3\%$ 改善させている. また, 2.0 mg投与群では体重減少を認め, 3.5% ($3.8 \pm 1.4\text{ kg}$)減少したが, 0.8 mg投与群では有意な減少を認めなかつた²⁰⁾.
- 食事・運動療法のみ, あるいは経口薬で治療中の肥満を伴う2型糖尿病患者に対して, 1日2回の皮下注射を要するエキセナチド($10\text{ }\mu\text{g} \times 2\text{ 回/日}$)と1週間に1回の皮下注射であるエキセナチドLAR(2.0 mg 1回/週)を比較すると(30週), エキセナチドLARのほうが有意にHbA1cをより改善し, 空腹時血糖の改善度や体重減少作用も強い(⑥).

MEMO

今後登場するであろうGLP-1受容体作動薬は1週間1回の皮下注射タイプが多く, 1週間1回の皮下注射で血糖改善作用が得られるとすれば, 今後の糖尿病治療法を大きく変える可能性もある.

現在, より半減期の長い1か月に1回注射型のエキセナチド製剤, exenatide QMも開発中のようである.



⑥ エキセナチドおよびエキセナチドLARの比較

BL: base line, QW: 1週間1回, BID: 1日2回.

(Drucker DJ, et al. Lancet 2008²¹⁾より)

- また、副作用で最も多くみられる悪心はエキセナチドLARのほうが出現率は低い²¹⁾.

lixisenatide (AVE0010)

- lixisenatideはエキセナチドのアミノ酸配列C端側にさらに複数のLysを付加した構造となっており(③c,d), 血中半減期は28時間(20μg, 皮下注で)に延長する.
- わが国を含めたアジア地域での検討が終了し、一部成績が報告されており、近い将来国内臨床に登場する可能性が高い.

● GLP-1受容体作動薬をいかに使うか?

- GLP-1受容体作動薬では、インクレチン作用、残存する膵β細胞機能そのものの改善作用、種々の膵外作用やグルカゴン分泌抑制作用など多面的な作用により2型糖尿病の血糖コントロールを改善しうる.
- 加えて、膵β細胞保護的な作用、すなわち、膵β細胞に対するアポトーシス抑制作用、既存膵β細胞の増殖促進作用および分化・新生誘導作用

に基づく膵 β 細胞量 (β -cell mass) の維持ないし増大作用も期待されている（ただし、後二者についてはヒトでの実証はなされていない）。したがって、これまでの糖尿病治療薬の薬効カテゴリーでの分類は難しい。

- そのような糖尿病治療薬を用いて最大の臨床効果を期待するならば、薬理学的には、より「健全な膵 β 細胞」がより多く存在する発症初期あるいは軽症の糖尿病、場合によっては耐糖能障害をきたした時点（発症・診断前）から使用されるのが正しいかもしれない。
- 一方、薬理作用全体からみればどのような病態でも（たとえ、1型糖尿病であっても）それなりに薬効を発揮するともいえる。しかし、インスリンの補充が血糖コントロールのために必須の患者に対してはインスリンのような強力な血糖低下作用は期待できないため、その肩代わりはできない。
- したがって、実際には、注射薬である点、DPP-4 阻害薬も存在する点、副作用等での長期的保障が存在しないなどの点や薬価などを考慮すると、従来の経口糖尿病治療薬のみでは十分な血糖コントロールが得られない～インスリン導入が考慮されるような病態（わが国の2型糖尿病におけるインスリン導入時期は罹病歴約12年といわれている）患者に多く処方されるのではなかろうか。
- 経験的にはインスリン（±経口糖尿病治療薬）により治療中の2型糖尿病の一部ではインスリンからの切り替えも可能であり、患者のQOLの改善にも寄与しうる。
- GLP-1受容体作動薬使用の実際と注意点についての詳細は「3章 糖尿病治療薬の具体的投与法と注意点/GLP-1受容体作動薬」(p.150) を参照されたい。
- GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬という2種類のインクレチニン治療薬の登場により、糖尿病治療は新たな時代を迎えた。両薬の共通点はGLP-1という消化管ホルモンの生理作用を利用したもので安心感もある。
- しかし、GLP-1受容体作動薬では生体内のGLP-1受容体を薬理学的な濃度で持続的かつ長期間刺激すること、その作用がインクレチニン作用のみならず多面的であることから、処方に際してはGLP-1シグナルの十分な理解と注意深い観察が必要である。 (宮川潤一郎、難波光義)

● 文献

- 1) Baggio LL, et al. Biology of incretins : GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 2131-57.
- 2) 宮川潤一郎ほか. 2). GIP, GLP-1の多彩な作用. 2) GLP-1. インクレチニン治療—GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬による新たな糖尿病治療. フジメディカル出版; 2009. pp.26-40.
- 3) Nauck MA, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1[7-36 am-

- ide], but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301-7.
- 4) Vollmer K, et al. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes* 2008; 57: 678-87.
 - 5) Lee S, et al. Intact glucagon-like peptide-1 levels are not decreased in Japanese patients with type 2 diabetes. *Endocrine J* 2010; 57 (2): 119-26.
 - 6) Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetic treatment. *Pharmacol Rev* 2008; 60 (4): 470-512.
 - 7) Xu G, et al. Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia. Possible contribution to impaired incretin effects in diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 1551-8.
 - 8) Shu L, et al. Decreased TCF7L2 protein levels in type 2 diabetes mellitus correlate with downregulation of GIP- and GLP-1-receptors and impaired beta cell function. *Hum Mol Genet* 2009; 18 (13): 2388-99.
 - 9) Lyssenko V, et al. Mechanism by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2007; 117 (8): 2155-63.
 - 10) Yi F, et al. Cross talk between the insulin and Wnt signaling pathways: Evidence from intestinal endocrine L cells. *Endocrinology* 2008; 149: 2341-51.
 - 11) Seino Y, et al. Dose-dependent improvement in glycemia with once-daily liraglutide without hypoglycemia or weight gain: A double-blind, randomized, controlled trial in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 161-8.
 - 12) Kaku K, et al. Improved glycemic control with minimal hypoglycemia and no weight change with the once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide as added-on to sulphonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 341-7.
 - 13) Buse JB, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: A 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374 (9683): 39-47.
 - 14) Kadowaki T, et al. Exenatide exhibits dose-dependent effects on glycemic control over 12 weeks in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Endocr J* 2009; 56 (3): 415-24.
 - 15) Kadowaki T, et al. Improved glycemic control and reduced bodyweight with exenatide: A double-blind, randomized, phase 3 study in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes over 24 weeks. *J Diab Invest* 2010; 2 (3): 210-7.
 - 16) Buse JB, et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetics: An interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther* 2007; 29: 139-53.
 - 17) Klonoff DC, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (1): 275-86.
 - 18) Buse JB, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Ann Int Med* 2011; 154: 103-12.
 - 19) Bartus RT, et al. Sustained delivery of proteins for novel therapeutic products. *Science* 1998; 281: 1161-2.
 - 20) Kim D, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1487-93.
 - 21) Drucker DJ, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: A randomized open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240-50.