

# GLP-1受容体作動薬

埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科

伊藤大輔(左) 犬飼浩一(右)



インクレチンは、経口摂取されたグルコースに反応して消化管から分泌され、インスリン分泌を刺激するホルモンの総称で、GLP-1(glucagon-like peptide-1)はその一つである。GLP-1は、グルコース濃度依存的なインスリン分泌刺激、グルカゴン分泌抑制、胃内容排出遅延、食欲抑制などの作用に加え、動物実験では膵 $\beta$ 細胞の成長と増殖を促進することから、2型糖尿病の治療薬候補であるが、血中で速やかに分解されるため臨床応用には適さない。そこで、分解されにくい構造を有するGLP-1受容体作動薬としてエクセナチドとリラグルチドが開発され、海外ですでに発売されており、本邦では両者とも承認申請中である。

リラグルチド単剤投与の本邦における臨床試験<sup>1)</sup>によると、食事運動療法または経口糖尿病薬単剤で治療中の日本人2型糖尿病患者(平均HbA<sub>1c</sub> 8.30%、平均BMI 23.9kg/m<sup>2</sup>)にリラグルチド0.1mg、0.3mg、0.6mg、または0.9mgを1日1回皮下投与したところ、14週後のHbA<sub>1c</sub>値はプラセボ投与群と比較して各々0.79%、1.22%、1.64%、1.85%有意に低値を示し、かつ用量依存性が確認された。空腹時血糖値、食事負荷試験における血糖値AUC(0~3hr)やインスリンAUC(0~3hr)もプラセボ投与

群に比較して用量依存的に有意に優れた値を示した。膵 $\beta$ 細胞機能を示す指標であるHOMA- $\beta$ 、空腹時プロインスリン/インスリン比、空腹時プロインスリン/C-ペプチド比も、リラグルチド投与群がプラセボ投与群に比較して有意に優れ、かつ用量依存性が示された。0.9mg投与群のHbA<sub>1c</sub>7.0%未満達成率は75%、6.5%未満達成率は57%であった。有害事象は68%の症例で報告された。胃腸障害の頻度はプラセボ投与群で24%、リラグルチド0.1mg投与群で18%、0.3mg投与群で15%、0.6mg投与群で31%、0.9 mg投与群で30%であった。治療に伴う抗リラグルチド抗体あるいは体重の増加は見られなかった。また、重大な低血糖、重大でない低血糖とも報告されなかった。これらのデータから、日本人の2型糖尿病患者においてリラグルチドは1日0.9mgまで忍容性が高く、体重増加や低血糖を起こすことなく優れた血糖降下作用および $\beta$ 細胞機能保護作用を有するといえる。

エクセナチドを日本人2型糖尿病患者に1日2回12週間投与した臨床試験<sup>2)</sup>でも高い血糖降下作用および良好な忍容性が報告されている。ただし、この試験ではエクセナチドをSU薬、ビグニアイド、チアゾリジン誘導体と併用しているので、前述のリラグルチド単剤投与の

試験と並列することはここでは控えることとする。

GLP-1受容体作動薬は日本人2型糖尿病患者において血糖降下作用に優れることに加え、リラグルチドでは $\beta$ 細胞機能保護作用も示す。さらに、動物実

験の結果からは2型糖尿病の進展遅延も期待される。こうした薬剤が臨床の場に早期に供されることを期待したい。

#### 文献

- 1)Seino Y. et al: Diabetes Res Clin Pract 81: 161-168. 2008
- 2)Kadowaki T. et al: Endocr J 56: 415-424. 2009