

そ こ が 知 り た い

医 薬 ? 情 報

経口 GLP-1受容体作動薬について

GLP-1受容体作動薬は、現在本邦において自己皮下注射剤として既に複数の製剤が上市されている。その有効性においては血糖降下作用や体重減少作用に加え心血管イベント抑制効果が示唆されたことから注目されていた。

しかし、自己注射であるため患者の心理的・手技的な障壁があり導入に関しては大きなハードルとなっていた。またペプチドを基本骨格としており、分子量が大きいことから消化管での上皮細胞透過性が低く、胃の蛋白分解酵素により分解されてしまうため経口投与は適さないとされていた。

このようななか、2020年6月、世界初となる経口GLP-1受容体作動薬セマグルチド（商品名：リベルサス[®]錠、以下、本剤）が製造販売承認された（ちなみにセマグルチドを有効成分とする週1回皮下投与製剤オゼンピック[®]皮下注SDは2020年6月に発売されている）。効能効果は「2型糖尿病」であり、用法用量は1日1回3mgを4週間以上投与した後、維持用量である7mgに増量する。なお、患者の状態に応じて14mgまで増量可能となっている。

本剤はペプチドのバイオ医薬品を初めて経口製剤化した薬剤であり、吸収促進剤であるサルカプロザートナトリウムを添加することで、多量体を形成したセマグルチドを単量体へと変化させるとともに、pHを局所的に上昇させ、蛋白分解酵素による分解を抑え、吸収を高めることで経口投与を可能としている。有効性に関しては「PIONEER」プログラムと総称される一連の国際共同試験及び国内試験により、様々な病期の2型糖尿病患者において本剤の単独療法及び併用療法による持続的な有用性が示された。

心血管イベントのリスクを見たPIONEER6試験においてはイベント数が少なかったため、主要評価項目においては有意差こそ見られなかったが、心血管イベントの発症を21%低下させ、心血管死と総死亡に関しては、それぞれハザード比は0.49（95% CI 0.27-0.92）、0.51（95% CI 0.31-0.84）と本剤で有意にリスク減少を認めた。そして、この結果に基づき、心血管イベント抑制効果にも強い期待が寄せられ、その効果を証明するべく現在グローバル治験が進行中である。安全性に関しては、主な副作用は従来の注射剤であるGLP-1受容体作動薬と同様に食欲抑制効果による悪心などの消化器症状であり、特に注意すべき重篤な副作用は観察されなかった。しかし高齢者においては食欲抑制効果がサルコペニアの進展を助長しかねないとの懸念があるため、注意して投与する必要がある。

一方、本剤で最も注意しなければならないのが服用方法である。バイオアベイラビリティが1%と低く本剤の吸収にばらつきが生じやすいため、空腹の状態でコップ約半分の水（約120mL以下）とともに服用し、服用後少なくとも30分は飲食及び他の薬剤の服用を避けなければならない。食後投与ではほとんど吸収されず、水分摂取が多すぎても十分な効果が期待できない。このような服用上の観点から服薬指導が重要な役割を果たす薬剤でもある。

近年、本邦ではDPP-4阻害薬が単独では低血糖のリスクが低く安全性が高いこともあり処方が増加が著しい。しかし、血糖降下作用や体重減少効果が優れているGLP-1受容体作動薬の経口薬の登場は安全性が担保されれば、薬価次第ではDPP-4阻害薬を代替えしうる可能性を秘めている。本剤が実臨床において期待通りの成果を挙げられるかどうかは薬剤師による丁寧な服薬指導がカギを握るといっても過言ではない。

参考資料

- ・ノボ ノルディスク ファーマ株式会社：リベルサス®錠 3mg, 同錠 7mg, 同錠 14mg インタビューフォーム (2020年6月作成 第1版)
- ・西田友哉, 綿田裕孝：経口セマグルチド. 糖尿病・内分泌代謝科. 50 (5), 2020, 379-382.
(日本赤十字社医療センター薬剤部 田尻優吏重)

SGLT2阻害薬と心不全

SGLT2阻害薬は糖尿病治療薬として本邦では2014年より販売が開始され, これまでの知見から血糖降下作用以外の様々な作用が示唆されており, その一つが心血管予後の改善である。当時, アメリカ食品医薬品局 (FDA) により新規の糖尿病治療薬の承認に当たっては大規模な心血管イベントのリスク評価が義務づけられていたが, その中で SGLT2 阻害薬が心血管イベントの抑制に影響していることが見出され, SGLT2阻害薬と心血管イベントの関係を検証する複数の大規模臨床試験が実施された。代表的なものにエンパグリフロジンをを用いた EMPA-REG OUTCOME, カナグリフロジンをを用いた CANVAS Program, ダパグリフロジンをを用いた DECLARE-TIMI 58がある。

その後行われた DAPA-HF 試験は心不全の標準治療にダパグリフロジン10mg/日またはプラセボを上乗せし18.2ヵ月 (中央値) 追跡したもので, 糖尿病の有無とは関係なく主要評価項目の心血管イベント (心血管死亡+心不全悪化による入院または予定外の受診) の発生リスクを26%減少させた。一方でダパグリフロジンの追加の有無によらず, 副作用による脱落に差はなかった。この結果を受けて2020年5月にFDAはダパグリフロジンの心不全の適応を承認した。対象はNYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度の成人の左室駆出率 (EF) が低下した心不全 (HFrEF) 患者である。

SGLT2阻害薬が心不全を改善する機序について, そのすべてが解明されているわけではない。SGLT

には SGLT1～6と SMIT1の7つのアイソフォームが知られており, そのうち SGLT1は基本的に心臓や腎臓に発現しているが, SGLT2は心臓にはほとんど発現していないため, SGLT2阻害薬が直接作用しているとは考えにくい。

また SGLT2阻害薬には近位尿細管における糖及びナトリウムの再吸収抑制による浸透圧利尿とナトリウム利尿作用があり, その強さはループ系利尿薬とバソプレシン2受容体拮抗薬のおよそ中間であるとされるが, その利尿効果は長期にわたり持続しないとされ, SGLT2阻害薬の利尿作用のみで心不全の改善を説明づけることは困難である。現在推定されている機序として, ナトリウム利尿による前負荷・後負荷の減少, 心不全時に活性が上昇し心臓の組織障害に関与するとされる Na^+/H^+ 交換輸送体 (NHE3) の抑制による心筋内の電解質バランス補正, 交感神経活性化の抑制などが考えられているが, 特定には至っていない。むしろこれら多彩な作用が複合的に合わさった結果, 心不全をはじめとした心血管系の保護に結びついている可能性がある。

ダパグリフロジンはアメリカで先行して心不全の適応を取得したが, 日本でも2020年1月に慢性心不全の適応追加が申請されている。現在, 急性・慢性心不全診療ガイドラインにおいて糖尿病を合併した心不全に対する SGLT2阻害薬の使用は高いエビデンスレベルで推奨されているが, 近い将来日本においても糖尿病を合併していない心不全に SGLT2阻害薬が使用されるようになるかもしれない。心不全治療における SGLT2阻害薬の位置づけなど今後の動向に注目したい。

参考資料

- ・McMurray JJV, et. Al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 381, 1995-2008 (2019)
- ・田中敦史, 他. SGLT2阻害薬と心不全予防, *心臓*, 52, 19-25 (2020)

(東京大学保健・健康推進本部 本郷地区

梅澤 俊介)