

GLP-1受容体作動薬 リキシセナチド

CONTENTS

をどう使うか

総監修

難波 光義
小川 渉

Chapter 1

GLP-1受容体作動薬 の多彩な薬理作用

執筆 難波 光義 兵庫医科大学内科学糖尿病科 主任教授
宮川潤一郎 兵庫医科大学内科学糖尿病科 教授【兼監修】
勝野 朋幸 兵庫医科大学内科学糖尿病科 特任准教授
赤神 隆文 兵庫医科大学内科学糖尿病科 助教
楠 宜樹 兵庫医科大学内科学糖尿病科 特任講師
徳田 八大 兵庫医科大学内科学糖尿病科 助教

Chapter 2

リキシセナチド の概要

監修 小川 渉 神戸大学医学研究科糖尿病・内分泌内科学部門 教授
坂口 一彦 神戸大学医学研究科糖尿病・内分泌内科学部門 講師

Chapter 3

GLP-1受容体作動薬 の適正使用に向けて

監修 小川 渉 神戸大学医学研究科糖尿病・内分泌内科学部門 教授
執筆 坂口 一彦 神戸大学医学研究科糖尿病・内分泌内科学部門 講師

| | |
|---|------|
| ● GLP-1とGLP-1受容体作動薬の歴史 | p.6 |
| ● 膵β細胞、膵島への作用 | p.8 |
| 1. 膵β細胞に対する作用 | p.8 |
| 2. 膵β細胞以外に対する作用 | p.11 |
| 3. 膵β細胞死抑制作用 | p.11 |
| ● 膵外作用 | p.14 |
| 1. 食欲抑制作用 | p.14 |
| 2. 胃内容排出遅延作用 | p.16 |
| 3. 心保護作用 | p.16 |
| 4. 腎保護作用 | p.18 |
| 5. 神経細胞保護作用 | p.19 |
| 6. その他臓器に対する作用 | p.20 |
| ● GLP-1受容体作動薬の新たな展開 — 短時間作用型と長時間作用型の使い分け — | p.22 |
| 1. 短時間作用型GLP-1受容体作動薬 | p.23 |
| 2. 長時間作用型GLP-1受容体作動薬 | p.23 |
| 3. 短時間作用型、長時間作用型製剤の臨床成績 | p.24 |
| ● リキシセナチドとは？ | p.32 |
| 1. 開発の経緯 | p.32 |
| 2. 用法・用量 | p.33 |
| 3. 臨床効果 | p.34 |
| 4. 薬物動態 | p.39 |
| 5. 副作用・薬物相互作用 | p.40 |
| ● リキシセナチドの臨床試験とその考察 | p.42 |
| ● GetGoal-Mono | p.43 |
| ● GetGoal-S | p.46 |
| ● GetGoal-L Asia | p.49 |
| ● GetGoal-L | p.52 |
| ● GetGoal-Duo 1 | p.55 |
| ● GetGoal-X | p.59 |
| ● 2型糖尿病患者を対象とした リキシセナチドとリラグルチドの薬力学的評価 | p.62 |
| ● 2型糖尿病患者における リキシセナチド投与タイミングの柔軟性 | p.65 |
| ● インスリングルゲン投与患者に対する リキシセナチドまたはリラグルチド追加投与の影響 | p.68 |
| ● GLP-1受容体作動薬の臨床試験から読み解く適正症例、回避症例 | p.74 |
| 1. GLP-1受容体作動薬の日本国内での評価と今後 | p.74 |
| 2. GLP-1受容体作動薬の投与が望ましい症例像と望ましくない症例像 | p.75 |
| 3. 今後推奨されるGLP-1受容体作動薬の使い方 (短時間作用型・長時間作用型) | p.79 |

リキシセナチドとは？

1. 開発の経緯

リキシセナチド(販売名：リクスマ[®])は、Zealand Pharma A/Sにおいて創製・開発され、その後、サノフィ社により開発が進められたグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1、以下「GLP-1」)受容体作動薬である。

GLP-1は食事に応答して消化管から分泌され、膵臓からのインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制することで食後血糖の調節に重要な役割を果たしているが、生体内に広く存在するジペプチジルペプチダーゼ-4 (dipeptidyl peptidase-4、以下DPP-4)により急速に分解不活化され、その半減期は約90～120秒と極めて短いことから、nativeなGLP-1は治療薬として臨床応用はされていない。これに対し、本剤はDPP-4による分解切断に抵抗性を示すexendin-4に類似した構造を持つことから、作用の持続化を図ることが可能であり、臨床試験においては、そのインスリン分泌作用・グルカゴン分泌抑制作用・胃内容排出遅延作用により、優れた食後血糖抑制作用を示すことが確認されている。また、基礎インスリンとの併用試験では、血糖コントロールのさらなる改善と良好な忍容性が認められている。

本邦では、こうした臨床試験の成績に基づき、**2型糖尿病に対して①食事療法、運動療法に加えてスルホニル尿素(SU)薬(ビグアナイド系薬剤との併用を含む)を使用 ②食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤(SU薬との併用を含む)を使用にもかかわらず効果が得られない場合を効能・効果として承認を取得した。**また、日本で発売されているGLP-1受容体作動薬のなかで、最初にインスリンとの併用が保険適応となった薬剤でもある。

製品の治療学的・製剤学的特性を下記に示す¹⁾。

- ① 1日1回朝食前の投与で、優れた食後血糖低下作用を示し、HbA1cを有意に改善する
- ② 臨床試験で、基礎インスリンとの併用により食後血糖値およびHbA1cを改善した
- ③ 1日1回朝食前1時間以内の投与であり、基礎インスリンと同じタイミングで投与することが可能
- ④ ランタスと同じソロスタータイプのペンを使用
- ⑤ 第Ⅲ相臨床試験(日本人250例を含む2,672例に本剤が投与された)において副作用は45.8%の患者で報告され、主なものは悪心 635例(23.8%)、低血糖症 293例(11.0%)、

嘔吐 231例(8.6%)であった。また、日本人の副作用発現率は70.0%で、悪心 35.2%、低血糖症 16.4%、食欲不振 12.4%、嘔吐 10.8%と、他国の患者よりもやや多い傾向が認められた。重大な副作用としては、低血糖、急性膵炎、アナフィラキシー反応、血管浮腫が現れることがある。また、類薬の重大な副作用として、腸閉塞がある(承認時)。

2. 用法・用量

成人に対するリキシセナチドの用法・用量は、以下のとおりである¹⁾。

- ・リキシセナチドとして20 μ gを1日1回朝食前に皮下注射
- ・1日1回 10 μ gから開始し、1週間以上投与した後1日1回 15 μ gに増量し、1週間以上投与した後1日1回 20 μ gに増量する
- ・患者の状態に応じて適宜増減するが、1日 20 μ gを超えないようにする

● 1日1回朝食前皮下注射

リキシセナチド 20 μ g 1日1回投与と10 μ g 1日2回投与では有効性・安全性において臨床上の差がないことから(DRIG6012、PDY6797)、利便性の高さや長期的なコンプライアンスを考慮して1日1回投与が採用された。国内臨床試験においては、朝食前1時間以内に1日1回投与が用いられている¹⁾。

投与タイミングについては、海外の臨床試験(EFC6014)で1日1回朝食前投与と夕食前投与での検討が行われており、有効性・安全性ともに同等であることが示された²⁾。また、2014年には、患者が1日のなかで主な食事(メインミール)ととらえる食事時間の前に投与する場合と、朝食前投与との比較試験の結果が報告され、いずれの投与タイミングでも有効性・安全性はほぼ同等であることが確認されている(p.65参照³⁾)。

● 10 μ gからの2段階増量法^{1),2)}

日本人が組み入れられた第Ⅲ相国際共同プラセボ対照試験(p.43参照⁴⁾)および第Ⅲ相長期投与試験(LTS10888)では、増量法の違いによる胃腸障害の安全性・忍容性が検討された。GetGoal-Mono試験では、12週間の投与期間中、日本人の胃腸障害発現率は、1週間ごとに10 μ g→15 μ g→20 μ gと増量する2段階増量法では41.2%(7/17例)であったのに対し、10 μ gで開始→2週間後に20 μ gに増量する1段階増量法では75.0%(12/16例)であった。また、最終投与時点で維持用量である20 μ gに到達した日本人被験者の割合は2段階増量法で100%(17/17例)、1段階増量法で75.0%(12/16例)であった⁴⁾。LTS10888試験では、24週間の投与期間中、日本人での胃腸障害の発現率は2段階増量法では63.6%(21/33例)であったのに対し、1段階増量法では77.8%(28/36例)と、いずれの試験でも2段階増量法でより発現率が低かった。日本人は外国人に比べ胃腸障害の発現率がやや高いものの、2段階増量法で軽減でき忍容性の向上が期待できることから、この方法が採用された。

リキシセナチドの臨床試験とその考察

リキシセナチドは2013年2月に欧州で、6月に日本で製造販売承認を取得し、2015年1月現在、約40ヵ国で使用されている。その承認の根拠となったのが、国際的に展開されたGetGoal第III相臨床試験プログラムである。GetGoalプログラムは2008年5月に開始され、5,000例以上の2型糖尿病患者を対象とした11件の臨床試験から成り、種々の経口血糖降下薬単独あるいは基礎インスリンとの併用で治療中の成人2型糖尿病患者におけるリキシセナチドの有効性と安全性を検討している。このうち、リキシセナチドの単独療法の効果を検討したGetGoal-Mono、スルホニル尿素(SU)薬との併用効果を検討したGetGoal-S、メトホルミン(Met)との併用効果を検討したGetGoal-M、基礎インスリン(Metとの併用を含む)との併用効果を検討したGetGoal-L、さらにその併用効果をエキセナチドと比較したGetGoal-X、そしてMet(チアゾリジン系薬との併用を含む)にインスリングルルギンとリキシセナチドを追加した際の効果をプラセボと比較したGetGoal-Duo 1などの試験で、肯定的な結果が報告されている。

アジア人についても、基礎インスリン(SU薬との併用を含む)との併用効果を検討したGetGoal-L AsiaやMet(SU薬との併用を含む)への追加によるHbA1cの低下作用を検討したGetGoal-M Asiaなどが報告され、日本人を含む患者での有効性と安全性が明らかにされている。

本稿では、代表的なGetGoal試験の概要を紹介するとともに、最近報告された他のGLP-1受容体作動薬との比較試験や投与タイミングに関する報告についても併せて掲載した。

【用語補足】

- LOCF (Last Observation Carried Forward): 投与終了時の値が得られていない症例において、最終観察時点での測定値を代用して得た値
- ITT (Intention to Treat) 解析: 脱落患者を解析対象から除外せず、無効例として解析する方法
- LS mean (Least Square mean): 最小二乗平均。繰り返し数の不揃いを調整した値
- 95%CI (Confidence Interval): 95%信頼区間
- SE (Standard Error): 標準誤差
- SD (Standard Deviation): 標準偏差
- SMPG (Self-Monitored Plasma Glucose): 自己測定血糖
- AACE/ACE (American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology): 米国臨床内分泌学会 / 米国内分泌学会
- IDF (International Diabetes Federation): 国際糖尿病連合
- DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire): 糖尿病治療満足度質問票
- NPH (neural protamin Hagedorn insulin): 中間型インスリン
- OHA (Oral Hypoglycemic Agent): 経口血糖降下薬

※各論文の臨床検査値は、次の単位に統一して換算した
血糖: mg/dL (mmol/L×18.0182)、Cペプチド: ng/mL (nmol/L×3.1428)、グルカゴン: pg/mL (ng/L×1)

GetGoal-Mono

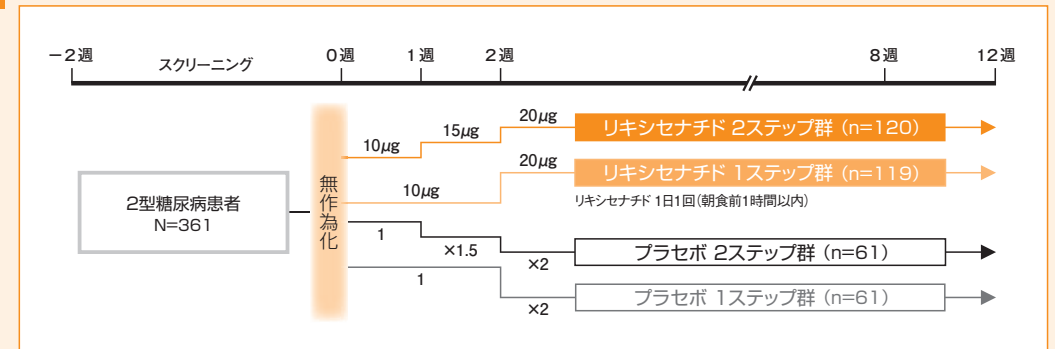
糖尿病未治療患者・リキシセナチド単独投与・プラセボ対照試験

Fonseca VA, et al. EFC6018 GetGoal-Mono Study Investigators. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). Diabetes Care 2012; 35(6): 1225-31.

目的 糖尿病未治療の2型糖尿病患者における、リキシセナチド単剤療法の有効性及び安全性の評価

対象患者 血糖降下療法を受けていない20~85歳の2型糖尿病患者(HbA1c 7.0~10.0%)
(除外基準: 過去3ヵ月以内に血糖降下薬を用いた治療歴。スクリーニング時の空腹時血糖値250mg/dL超。アミラーゼ/リパーゼレベルが正常値上限の3倍より高値。過去6ヵ月以内に長時間の悪心や嘔吐を伴う臨床的に重大な消化器疾患、慢性膵炎、胃/消化器手術歴。過去6ヵ月以内に入院を要する心筋梗塞や脳卒中、心不全の既往歴。肝・腎疾患/スクリーニング時の血液透析施行)

試験デザイン 無作為割付・プラセボ対照・二重盲検・オープンラベル(用量設定および増量時)・多施設(12ヵ国、61施設)
試験期間: 2008年~2009年



評価項目
一次評価項目: ベースライン(無作為割付時)から12週(LOCF)までのHbA1c値の変化量(ITT解析)
二次評価項目: 12週時点(LOCF)でのHbA1c 7.0%未満/6.5%以下の達成率、空腹時血糖値、体重の変化
安全性評価項目: 理学所見、血圧、心拍数、12誘導心電図、各種臨床検査、抗リキシセナチド抗体、有害事象(試験薬の投与を1回以上受けた全ての患者)

患者背景

●症例数 361例 ●追跡期間 12週間

| | リキシセナチド | | プラセボ群合計 (n=122) |
|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------|
| | 2ステップ 漸増処方群 (n=120) | 1ステップ 漸増処方群 (n=119) | |
| 年齢: 歳 | 53.3±9.7 | 53.8±10.9 | 54.1±11.0 |
| 男性: n (%) | 63 (52.5) | 63 (52.9) | 60 (49.2) |
| 人種: n (%) | 白人 | 88 (73.3) | 90 (73.8) |
| | 黒人 | 0 | 3 (2.5) |
| | アジア人 | 27 (22.5) | 29 (24.4) |
| | その他 | 5 (4.2) | 2 (1.7) |
| 糖尿病罹病期間: 年, 中央値 [範囲] | 1.4 [0.2-21.5] | 1.1 [0.2-23.9] | 1.4 [0.2-12.5] |
| HbA1c: % | 7.98±0.9 | 8.07±0.9 | 8.07±0.9 |
| 空腹時血糖: mg/dL | 165.8±36.0 | 162.2±36.0 | 160.4±39.6 |
| 食後2時間血糖: mg/dL | 266.7±70.3 | 263.1±61.3 | 257.7±86.5 |
| 血糖変動幅: mg/dL | 102.7±55.9 | 95.5±54.1 | 86.5±66.7 |
| 体重: kg | 89.0±22 | 86.5±21 | 86.1±22 |
| BMI: kg/m ² | 32.3±6.7 | 31.7±6.6 | 31.8±6.7 |