

そ こ が 知 り た い

# 医 薬 ? 情 報

## 新規糖尿病薬： GIP/GLP-1受容体作動薬

2023年4月18日、新規の糖尿病治療薬として「チルゼパチド（医薬品名：マンジャロ<sup>®</sup>皮下注アテオス）」が発売されました。本剤は週1回投与の皮下注射製剤であり、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）とグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）の2つの受容体に単一分子として作用する世界初の持続性GIP/GLP-1受容体作動薬です。近年、GLP-1受容体作動薬セマグルチド（オゼンピック<sup>®</sup>）またはデュラグルチド（トルリシティ<sup>®</sup>）を対照薬としたランダム化比較試験が実施され、いずれの試験でも主要評価項目であるHbA1cのベースラインからの低下量がチルゼパチド群で有意に大きかったことを認めています<sup>1,2)</sup>。そのため、本剤は糖尿病治療薬の新たな選択肢として高い注目を集めていることから、その有効性と安全性についてご紹介します。

### 糖尿病の治療目標と求められるニーズ

2型糖尿病の治療目標は、微小血管および大血管の合併症を防ぐことです。そのため、可能な限り早期から血糖コントロールを行い、目標値を維持することが重要となります。この血糖コントロールの目標値として、日本糖尿病学会ではHbA1c 7.0%未満を目指すことを推奨しています<sup>3)</sup>。

近年、糖尿病治療薬の中でもGLP-1受容体作動薬やジペプチジルペプチダーゼ-4阻害薬（DPP-4阻害薬）、ナトリウム・グルコース共輸送体2阻害薬（SGLT2阻害薬）などが頻用されるようになったことで、2型糖尿病患者の血糖コントロール状況は改善してきています。しかし、治療中の2型糖尿病患者におけるHbA1cの平均値は7.1%であり、目標

とした7.0%未満を達成していない患者が多くいることが問題視されています。また、インスリン抵抗性と肥満には正の相関が認められており、糖尿病治療においては体重管理も重要な要素となります。そのため、日本糖尿病学会では肥満者の場合には3%の体重減少を目指すことを推奨しています<sup>3)</sup>。一方、厚生労働省が2020年に行った「国民健康・栄養調査」では、BMI（Body Mass Index）が25 kg/m<sup>2</sup>を超える肥満者の割合は男性：33.0%、女性：22.3%であり、特に男性ではこの10年間で肥満者の割合が有意に増加していることが報告されています<sup>4)</sup>。これらのことから、体重への影響度も加味した糖尿病治療薬を選択することが重要と考えられています。

今回、新規糖尿病治療薬として登場したチルゼパチドは、優れた血糖降下作用を有するとともに体重減少効果も高い薬剤であり、患者の予後改善に大きく寄与することが期待されています。

### チルゼパチドと作用機序<sup>5,6)</sup>

チルゼパチドの作用点となるGIPおよびGLP-1は血糖値依存的にインスリン分泌を促進する消化管ホルモンです。GIPは腸内分泌細胞のK細胞から分泌され、GLP-1は腸内分泌細胞のL細胞から分泌されます。これらホルモンの分泌は食後15分以内に上昇するとされており、食事による過度の血糖上昇を抑えることや耐糖能の維持を行っていると考えられています。また、GIPやGLP-1は血中に存在するDPP-4によって速やかに不活性化されるため、その消失半減期は数分程度と短いことが知られています。血糖およびエネルギー代謝におけるGIPとGLP-1作用について表1にまとめます。

チルゼパチドは、GIPのアミノ酸配列をもとに設計された39個のアミノ酸を含む合成ペプチドで、GIP受容体およびGLP-1受容体に作用してグルコー

表1 GIP と GLP-1の作用

| 作用部位 |     | GIP                         | GLP-1                |
|------|-----|-----------------------------|----------------------|
| 膵臓   | β細胞 | インスリンの合成・分泌の増加, グルコース感受性の増加 |                      |
|      | α細胞 | グルカゴン分泌の増加<br>(正常血糖・低血糖時)   | グルカゴン分泌の抑制<br>(高血糖時) |
| 胃腸   |     | —                           | 消化管運動の低下<br>胃内容排出遅延  |
| 脂肪組織 |     | 血管内脂肪分解の増加<br>脂肪酸取り込みの増加    | —                    |
| 脳    |     | —                           | 食欲低下<br>満腹感の増加       |

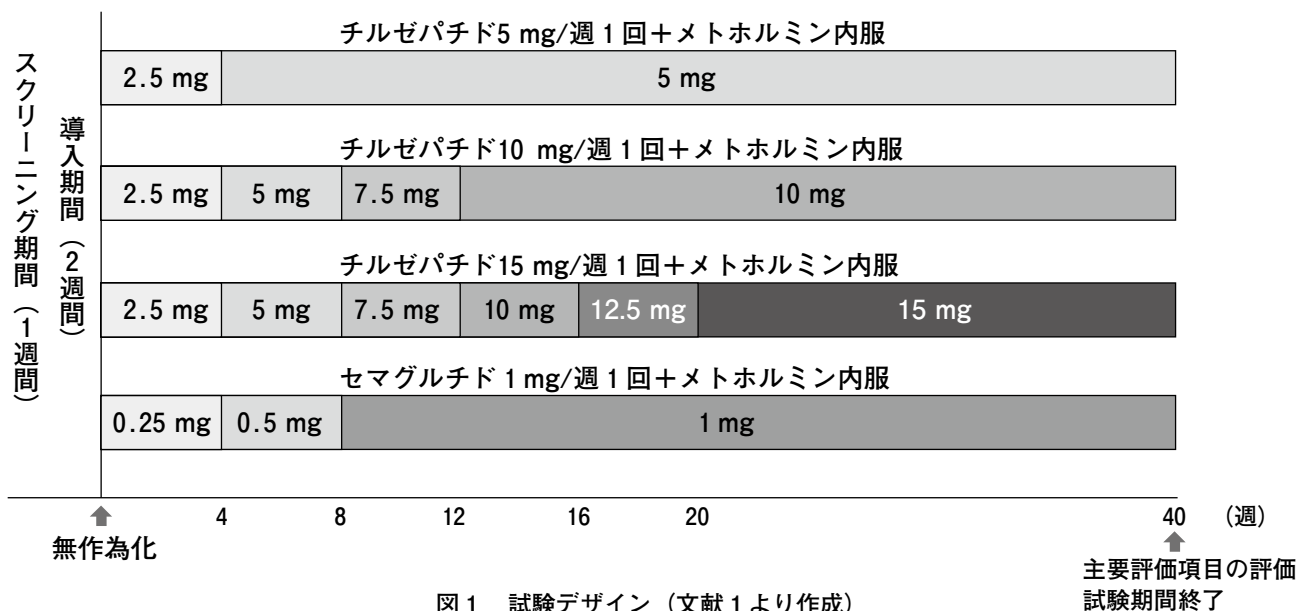


図1 試験デザイン (文献1より作成)

ス依存性にインスリン分泌を促進させます。また、側鎖として二価の C20脂肪酸鎖を持つことで作用時間を持続化しています。消失半減期は約5日で週1回投与での治療が可能です。

**SURPASS-2試験**

チルゼパチドの臨床試験ではプラセボ対照の試験だけではなく、既存治療薬を対照とした臨床試験が実施されています。今回はセマグルチドとのランダム化比較試験についてご紹介します。

[SURPASS-2試験：国際共同第Ⅲ相試験（ランダム化，オープンラベル，多施設共同）]<sup>1)</sup>

メトホルミン単独でコントロール不良の2型糖尿病患者を対象に、チルゼパチド週1回投与の「有効

性」と「安全性」について、セマグルチド週1回投与を対照として検証。

〈対象〉

メトホルミン単独（1,500 mg/日以上）でコントロール不良の2型糖尿病患者1,878例

[18歳以上, HbA1c：7.0~15.0%, BMI ≥25.0 kg/m<sup>2</sup> (登録前3ヵ月の変動±5%以内)]

除外基準：1型糖尿病, eGFR <45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> など

〈方法〉

チルゼパチド各群（5 mg, 10 mg, 15 mg）およびセマグルチド群（1 mg）に無作為に1：1：1：1で割り付け。投与期間は各群週1回の皮下注射を40週間継続（図1）。

・チルゼパチド群：開始用量2.5 mg, 4週間ご

とに2.5 mg ずつ規定された用量まで漸増。

- ・セマグルチド群：開始用量0.25 mg, 4週間ごとに倍量に増量し, 1 mg まで漸増。

〈主要評価項目〉

- ・ベースラインから40週後までの HbA1c の変化量

〈重要な副次評価項目〉

- ・ベースラインから40週後までの体重の変化

〈結果〉

主要評価項目

チルゼパチド各群は, セマグルチド群に対する非劣性かつ優越性が証明されました (表2)。

重要な副次評価項目

セマグルチド群と比較し, チルゼパチド各群で有意な体重減少を認めました (表3)。また, 用量依存的に体重減少効果が大きくなることも確認されました (図2)。

有害事象

いずれの群でも10%以上の頻度で報告された症状は「嘔気」と「下痢」でした。「嘔気」や「下痢」の重症度はほとんどの症例で軽度から中等度かつ一過性で, 症状は全群で用量漸増期に発現していました。なお, いずれの群でも低血糖の報告は2%未満でした (表4)。

〈結論〉

メトホルミン投与下の2型糖尿病患者において, チルゼパチドはベースラインから40週までの HbA1c の変化量に関して, GLP-1受容体作動薬のセマグルチド1 mg に対する非劣性かつ優越性を認めました。

結果の解釈については, 対象患者に腎機能低下例が含まれていないことや肥満症例が多いこと, 急速な血糖コントロールで悪化することが知られている

表2 ベースラインから投与40週後までの HbA1c の変化量 (文献1より作成)

| HbA1c (%)                                       | チルゼパチド<br>5 mg<br>(N=470) | チルゼパチド<br>10 mg<br>(N=469) | チルゼパチド<br>15 mg<br>(N=470) | セマグルチド<br>1 mg<br>(N=469) |
|---|---------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| ベースライン <sup>a)</sup>                            | 8.32±1.08                 | 8.30±1.02                  | 8.26±1.00                  | 8.25±1.01                 |
| 投与40週までの変化量 <sup>b)</sup>                       | -2.01                     | -2.24                      | -2.30                      | -1.86                     |
| 群間差 <sup>b)</sup><br>(チルゼパチド-セマグルチド)<br>[95%CI] | -0.15<br>[-0.28, -0.03]   | -0.39<br>[-0.51, -0.26]    | -0.45<br>[-0.57, -0.32]    | -                         |

a) 平均±標準偏差, b) 最小二乗平均値

表3 ベースラインから40週後までの体重の変化 (文献1より作成)

| 体重 (kg)   | チルゼパチド<br>5 mg<br>(N=470)      | チルゼパチド<br>10 mg<br>(N=469)     | チルゼパチド<br>15 mg<br>(N=470)     | セマグルチド<br>1 mg<br>(N=469)      |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ベースライン <sup>a)</sup>                            | 92.5±21.76<br>(BMI: 33.8±6.85) | 94.8±22.71<br>(BMI: 34.3±6.60) | 93.8±21.83<br>(BMI: 34.5±7.11) | 93.7±21.12<br>(BMI: 34.2±7.15) |
| 投与40週までの変化量 <sup>b)</sup>                       | -7.6                           | -9.3                           | -11.2                          | -5.7                           |
| 群間差 <sup>b)</sup><br>(チルゼパチド-セマグルチド)<br>[95%CI] | -1.9<br>[-2.8, -1.0]           | -3.6<br>[-4.5, -2.7]           | -5.5<br>[-6.4, -4.6]           | -                              |

a) 平均±標準偏差, b) 最小二乗平均値

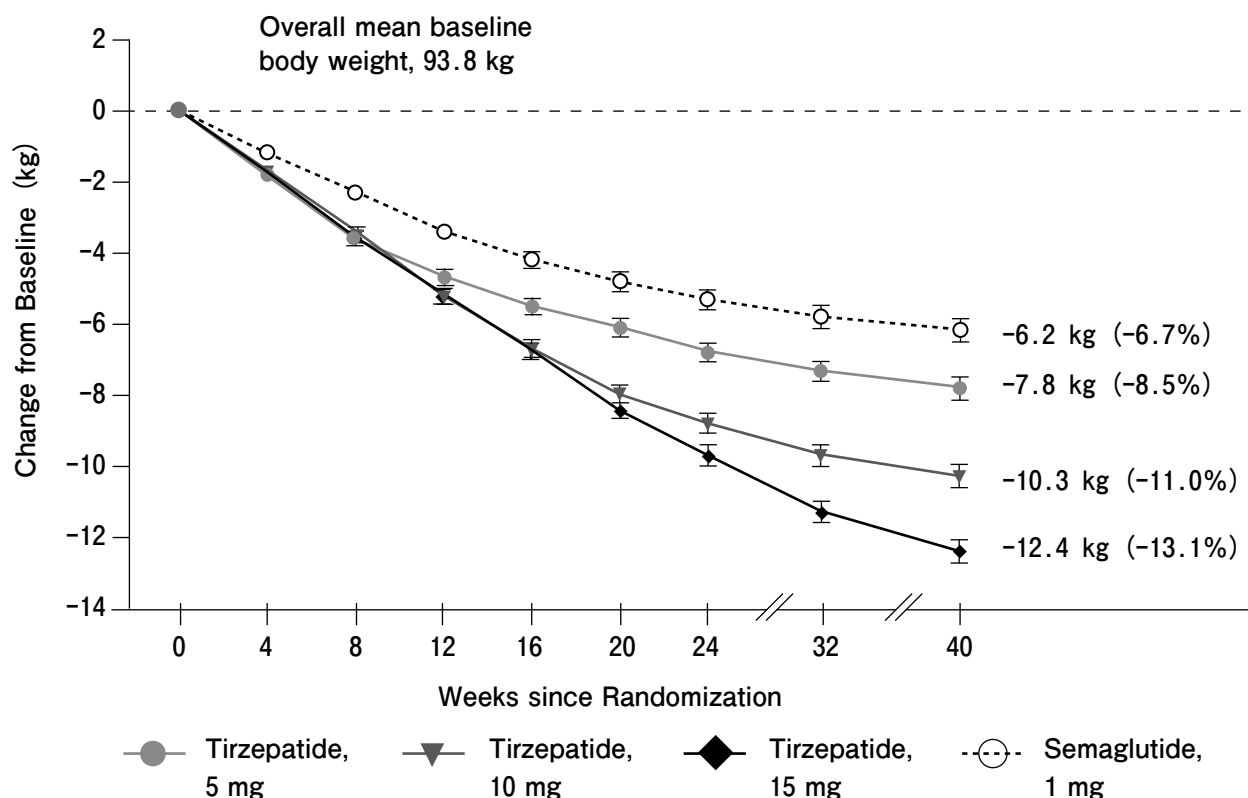


図2 投与40週後までの体重減少の経時変化 (文献1より抜粋)

表4 いずれかの群で5%以上の頻度で報告された有害事象 (文献1より作成)

| 有害事象<br>発現者数 (%) |         | チルゼパチド<br>5 mg<br>(N = 470) | チルゼパチド<br>10 mg<br>(N = 469) | チルゼパチド<br>15 mg<br>(N = 470) | セマグルチド<br>1 mg<br>(N = 469) |
|------------------|---------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 消化器症状            | 嘔気      | 82 (17.4)                   | 90 (19.2)                    | 104 (22.1)                   | 84 (17.9)                   |
|                  | 下痢      | 62 (13.2)                   | 77 (16.4)                    | 65 (13.8)                    | 54 (11.5)                   |
|                  | 嘔吐      | 27 (5.7)                    | 40 (8.5)                     | 46 (9.8)                     | 39 (8.3)                    |
|                  | ディスペプシア | 34 (7.2)                    | 29 (6.2)                     | 43 (9.1)                     | 31 (6.6)                    |
|                  | 食欲低下    | 35 (7.4)                    | 34 (7.2)                     | 42 (8.9)                     | 25 (5.3)                    |
|                  | 便秘      | 32 (6.8)                    | 21 (4.5)                     | 21 (4.5)                     | 27 (5.8)                    |
|                  | 腹痛      | 14 (3.0)                    | 21 (4.5)                     | 24 (5.1)                     | 24 (5.1)                    |
| その他              | 低血糖     | 3 (0.6)                     | 1 (0.2)                      | 8 (1.7)                      | 2 (0.4)                     |
|                  | 投与部位反応  | 9 (1.9)                     | 13 (2.8)                     | 21 (4.5)                     | 1 (0.2)                     |

糖尿病網膜症患者における安全性や有害事象として報告された消化器症状が体重減少にどの程度の影響を与えているのかなどに注意が必要です。

また、投与期間が40週と事前に規定されていたため、漸増期の長いチルゼパチド15 mg 群では維持期としての投与期間が16週間しかありませんでした。そのため、有効性と安全性の適応範囲には限界があることにご注意ください。

### チルゼパチドの位置付け

2型糖尿病の発症は、膵β細胞の機能不全による「インスリン分泌低下」とインスリン抵抗性の増大による「インスリン感受性の低下」が大きく関与するとされています。

2022年に日本糖尿病学会が公開した「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」では、GLP-1受容体作動薬は①強いHbA1c低下作用、②体重減少効果、③慢性腎臓病や心血管疾患における臓器保護効果の

3つの有用性が示されており、特に肥満症例における薬剤としては良い適応とされています<sup>7)</sup>。

GIP/GLP-1受容体作動薬チルゼパチドはGLP-1受容体作動薬セマグルチドを対照とした海外第Ⅲ相臨床試験(SURPASS-2試験)において、HbA1cの低下量、体重減少で有意な低下を示しています<sup>1)</sup>。また、日本人を対象として実施された国内第Ⅲ相臨床試験(SURPASS J-mono試験)でもGLP-1受容体作動薬デュラグルチドとの比較でHbA1cの低下量、体重減少で有意な低下を示しました<sup>2)</sup>。これらのことから、チルゼパチドもGLP-1受容体作動薬と同様に、肥満症例(特に血糖管理に難渋している症例)における薬剤として良い適応を持っていると考えます。表5に現在販売されているGLP-1受容体作動薬とチルゼパチドについてまとめます。

### おわりに

2型糖尿病治療薬は病態に応じて治療薬を選択す

表5 GLP-1受容体作動薬(合剤を除く)とGIP/GLP-1受容体作動薬の一覧<sup>8)</sup>

| 分類    | GIP/GLP-1受容体作動薬                    |              |         |         |         |          | GLP-1受容体作動薬        |           |  |
|-------|------------------------------------|--------------|---------|---------|---------|----------|--------------------|-----------|--|
| 商品名   | マンジャロ皮下注アテオス                       |              |         |         |         |          | オゼンピック皮下注          |           |  |
| 規格・単位 | 2.5 mg                             | 5 mg         | 7.5 mg  | 10 mg   | 12.5 mg | 15 mg    | SD 0.25 mg         | SD 0.5 mg |  |
| メーカー  | 日本イーライリリー                          |              |         |         |         |          | ノボノルディスク           |           |  |
| 一般名   | チルゼパチド                             |              |         |         |         |          | セマグルチド<br>(遺伝子組換え) |           |  |
| 効能・効果 | 2型糖尿病                              |              |         |         |         |          | 2型糖尿病              |           |  |
| 用法    | 投与経路                               | 皮下注射         |         |         |         |          |                    | 皮下注射      |  |
|       | 回数                                 | 週1回          |         |         |         |          |                    | 週1回       |  |
| 用量    | 初期                                 | 2.5 mg       |         |         |         |          |                    | 0.25 mg   |  |
|       | 維持                                 | 5 mg ~ 15 mg |         |         |         |          |                    | 0.5 mg    |  |
|       | 最大                                 | 15 mg        |         |         |         |          |                    | 1 mg      |  |
| 増量方法  | 2.5 mg ずつ                          |              |         |         |         |          | 倍量に増量              |           |  |
|       | 間隔                                 | 4週間以上        |         |         |         |          |                    | 4週間以上     |  |
| 薬価    | 1,924.0                            | 3,848.0      | 5,772.0 | 7,696.0 | 9,620.0 | 11,544.0 | 1,376.0            | 2,752.0   |  |
| 備考    | 1回使い切り製剤<br>2024年3月末までは1回の処方14日分まで |              |         |         |         |          | 1回使い切り製剤           |           |  |

| 分類    |      | GLP-1受容体作動薬        |          |                     |                    |                |
|-------|------|--------------------|----------|---------------------|--------------------|----------------|
| 商品名   |      | オゼンピック皮下注          |          | トルリシיתי皮下注<br>アテオス  | ビクトーザ<br>皮下注       | バイエッタ<br>皮下注ペン |
| 規格・単位 |      | SD 1.0 mg          | 2 mg     | 0.75 mg を週1回        | 18 mg              | 300 $\mu$ g    |
| メーカー  |      | ノボノルディスク           |          | 日本イーライリリー           | ノボノルディスク           | アストラゼネカ        |
| 一般名   |      | セマグルチド<br>(遺伝子組換え) |          | デュラグルチド<br>(遺伝子組換え) | リラグルチド<br>(遺伝子組換え) | エキセナチド         |
| 効能・効果 |      | 2型糖尿病              |          | 2型糖尿病               | 2型糖尿病              | 2型糖尿病※         |
| 用法    | 投与経路 | 皮下注射               |          | 皮下注射                | 皮下注射               | 皮下注射           |
|       | 回数   | 週1回                |          | 週1回                 | 1日1回               | 1日2回           |
| 用量    | 初期   | 0.25 mg            |          | －                   | 0.3 mg             | －              |
|       | 維持   | 0.5 mg             |          | 0.75 mg             | 0.9 mg             | 5 $\mu$ g      |
|       | 最大   | 1 mg               |          | －                   | 1.8 mg             | 10 $\mu$ g     |
| 増量方法  |      | 倍量に増量              |          | 固定用量                | 0.3 mg ずつ          | 5 $\mu$ g ずつ   |
| 間隔    |      | 4週間以上              |          |                     | 1週間以上              | 1カ月以上          |
| 薬価    |      | 5,504.0            | 11,008.0 | 2,807.0             | 9,458.0            | 8,772.0        |
| 備考    |      | 1回使い切り製剤           | ペン型製剤    | 1回使い切り製剤            | ペン型製剤              | ペン型製剤          |

※バイエッタ皮下注：食事・運動療法に加えSU剤（BGまたはチアゾリゾン系薬との併用を含む）を使用しても効果不十分な場合

| 分類    |      | GLP-1受容体作動薬  |                    |             |       |
|-------|------|--------------|--------------------|-------------|-------|
| 商品名   |      | リクスミア<br>皮下注 | リベルサス錠             |             |       |
| 規格・単位 |      | 300 $\mu$ g  | 3 mg               | 7 mg        | 14 mg |
| メーカー  |      | サノフィ         | ノボノルディスク/MSD       |             |       |
| 一般名   |      | リキシセナチド      | セマグルチド<br>(遺伝子組換え) |             |       |
| 効能・効果 |      | 2型糖尿病        |                    | 2型糖尿病       |       |
| 用法    | 投与経路 | 皮下注射         |                    | 内服（空腹時）     |       |
|       | 回数   | 1日1回         |                    | 1日1回        |       |
| 用量    | 初期   | 10 $\mu$ g   |                    | 3 mg        |       |
|       | 維持   | 20 $\mu$ g   |                    | 7 mg        |       |
|       | 最大   | 20 $\mu$ g   |                    | 14 mg       |       |
| 増量方法  |      | 5 $\mu$ g ずつ |                    | 1規格ずつ       |       |
| 間隔    |      | 1週間以上        |                    | 4週間以上       |       |
| 薬価    |      | 4,958.0      | 139.6              | 325.7       | 488.5 |
| 備考    |      | ペン型製剤        |                    | 錠剤に吸収促進剤を含有 |       |

ることが推奨されています。2型糖尿病治療薬はDPP-4阻害薬やSGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬の登場で治療選択肢が広がり、病態に応じた薬剤選択が可能となってきています。

今回、新たな薬剤としてGIP/GLP-1受容体作動薬チルゼパチドが加わったことで、さらに治療選択肢の幅が広がりました。チルゼパチドは臨床試験で示された有効性について大きな注目を集めている薬剤であるため、今後、既存のGLP-1受容体作動薬との使い分けや臨床上の位置付けが明確になっていくことを期待します。

#### 《参考文献》

- 1) JP Frías, MJ Davies, J Rosenstock, FC Pérez Manghi, L Fernández Landó, BK Bergman, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes, *N Engl J Med*, 385: 503-15 (2021)
- 2) N Inagaki, M Takeuchi, T Oura, T Imaoka, Y Seino. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono) : a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial, *Lancet Diabetes Endocrinol*, 10(9), 623-633 (2022).
- 3) 糖尿病治療ガイド2022-2023 日本糖尿病学会
- 4) 令和元年 国民健康・栄養調査 厚生労働省
- 5) マンジャロ<sup>®</sup>皮下注アテオス添付文書・インタビューフォーム
- 6) マンジャロ<sup>®</sup>皮下注アテオス Common Technical Document
- 7) 2型糖尿病の薬物療法アルゴリズム 日本糖尿病学会
- 8) 各製剤添付文書  
(東邦大学医療センター大森病院 横山 拓生)