

トピック

心血管イベント抑制を見据えた GLP-1受容体作動薬

GLP-1 receptor agonists to reduce cardiovascular events

福島県立医科大学糖尿病内分泌代謝内科学講座

教授 島袋充生 Shimabukuro Michio

KEY WORD

GLP-1, 心血管イベント

はじめに

活性型Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)は、31個のアミノ酸から構成されるGLP-1(7-37)とC末端がアミド化されたGLP-1(7-36)amideがあり、インスリン分泌促進作用を有している(図1A)¹⁾。活性型GLP-1はdipeptidyl peptidase-4(DPP-4)により速やかに分解され、GLP-1(9-37)あるいは、GLP-1(9-36)amideとなり、不活性型GLP-1となる。活性型GLP-1の半減期は、1~2分と短い。現在使用されているGLP-1受容体作動薬には、活性型GLP-1と約50%の相同性を持ちながら、DPP-4により分解されないexendin-4ベースの製剤(エキセナチド、リキシセナチド)と、ヒトGLP-1をもとにDPP-4によって分解されにくくする工夫を加えた薬剤(GLP-1アナ

ログ; リラグルチド, デュラグルチド, セマグルチドなど)がある(図1B, C)²⁾。製剤ごとに作用時間は大きく異

なる(表1)。大規模臨床試験で、一部のGLP-1受容体作動薬が心臓血管病リスク抑制に影響することが示され注目

表1 GLP-1受容体作動薬の薬物動態プロファイル

薬剤	t _{1/2}	t _{max}
エキセナチドBID ¹	2.4時間	0.6時間
リキシセナチドOD ²	3時間	1~3.5時間
リラグルチドOD ³	13時間	8~12時間
デュラグルチドQW ⁴	約4日	24~48時間
Albiglutide*QW ⁵	約5日	3~5日
エキセナチドQW ⁶	7~14日	6~7週間
セマグルチドQW ^{7,8}	約7日	1~3日

*: 日本未承認

BID: 1日2回, OD: 1日1回, QW: 週1回, t_{1/2}: 半減期, t_{max}: 最高濃度到達時間

(1. Byetta. Summary of product characteristics, 2. Lyxumia. Summary of product characteristics, 3. Victoza. Summary of product characteristics, 4. Barrington P, et al. Diabetes Obes Metab. 2011; 13: 434-8., 5. Tanzeum. prescribing information, 6. Fineman M, et al. Clin Pharmacokinet. 2011; 50: 65-74., 7. Marbury T, et al. Diabetes. 2014; 63(Suppl. 1): A260(1010-P), 8. Kapitza C, et al. J Clin Pharmacol. 2015; 55: 497-504.)