

ランチオンセミナー

『GLP-1受容体作動薬：経口剤と注射剤の使い分け』

**GLP-1受容体作動薬の  
経口剤と注射剤の使い分け**  
～腎症ステージを中心に～

JMAP代表理事

平井 愛山

# COI 開示

発表者名： 平井 愛山

演題発表内容に関連し、筆頭および共同発表者が開示すべきCOI 関係にある企業

①講演料： 小野薬品工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

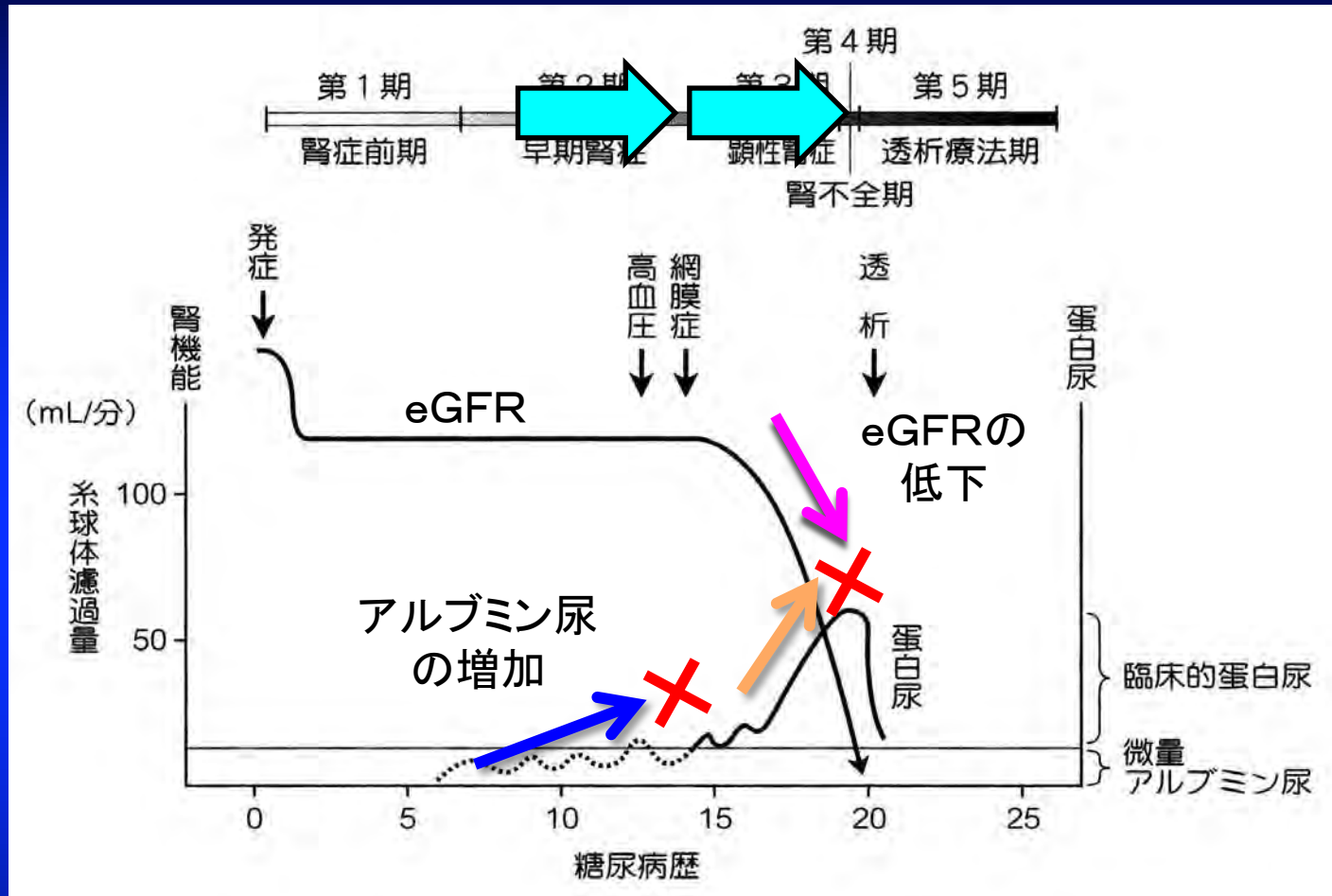
サノフィ株式会社

ノボ・ノルディスクファーマ株式会社

イーライリリー株式会社

重症化予防とは

# 糖尿病性腎症の臨床経過と透析予防の目標



腎症1・2期 アルブミン尿の増加阻止

腎症3期以降 eGFR低下の阻止

# 顕性期糖尿病性腎症の $\Delta eGFR$ について

When a patient develops overt diabetic nephropathy with persistent macroalbuminuria and elevated arterial blood pressure, kidney function starts to decline. In the microalbuminuric stage, hyperfiltration is often present, and the GFR is usually high or normal at the onset of nephropathy. Before the introduction of antihypertensive therapy, the rate of decline in GFR was 10–20 ml/min per year [73–76]. Today, antihypertensive medication, particularly blockade of the RAS, has reduced the mean rate of decline in GFR to 2.0–10 ml/min per year in randomised controlled trials

ARB剤導入前                       $-10 \sim -20$  ml/min/year

ARB剤導入後                       $-2 \sim -10$  ml/min/year

P. Rossing. Prediction, progression and prevention of diabetic nephropathy. The Minkowski Lecture 2005, Diabetologia (2006) 49: 11–19

# 急速進行性糖尿病腎症とは

慢性腎臓病の評価と管理のための  
2012 KDIGO 診療ガイドライン



# 急速進行性糖尿病腎症とは

- 急速な腎症の進行とは eGFRの低下が持続的に年間で **5ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上** の場合と定義する。
- eGFRの測定回数が増えるほど、また観察期間が長くなるほど腎症進行の評価は確実となる。**最低3回以上必要**。

**% $\Delta$ eGFR(年)と透析導入予想時期: 20%**

全7時の % $\Delta$ eGFR(年)後	透析導入予想
30	20%
24	6
44.0	

**急速進行性糖尿病腎症とは、  
 $\Delta$ eGFR(年間)が5以上で  
5年以内に透析導入になる患者**

**% $\Delta$ eGFRが20%の病態とは、 $\Delta$ eGFRが5以上で、  
5年以内に透析導入になる急速進行例である**



# GLP-1受容体作動薬の腎保護作用に関する 最初の臨床研究論文(2013年)

Tohoku J. Exp. Med., 2013, 231, 57-61

## The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, Liraglutide, Attenuates the Progression of Overt Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients

Shigeki Imamura,<sup>1</sup> Keiji Hirai<sup>1</sup> and Aizan Hirai<sup>1</sup>

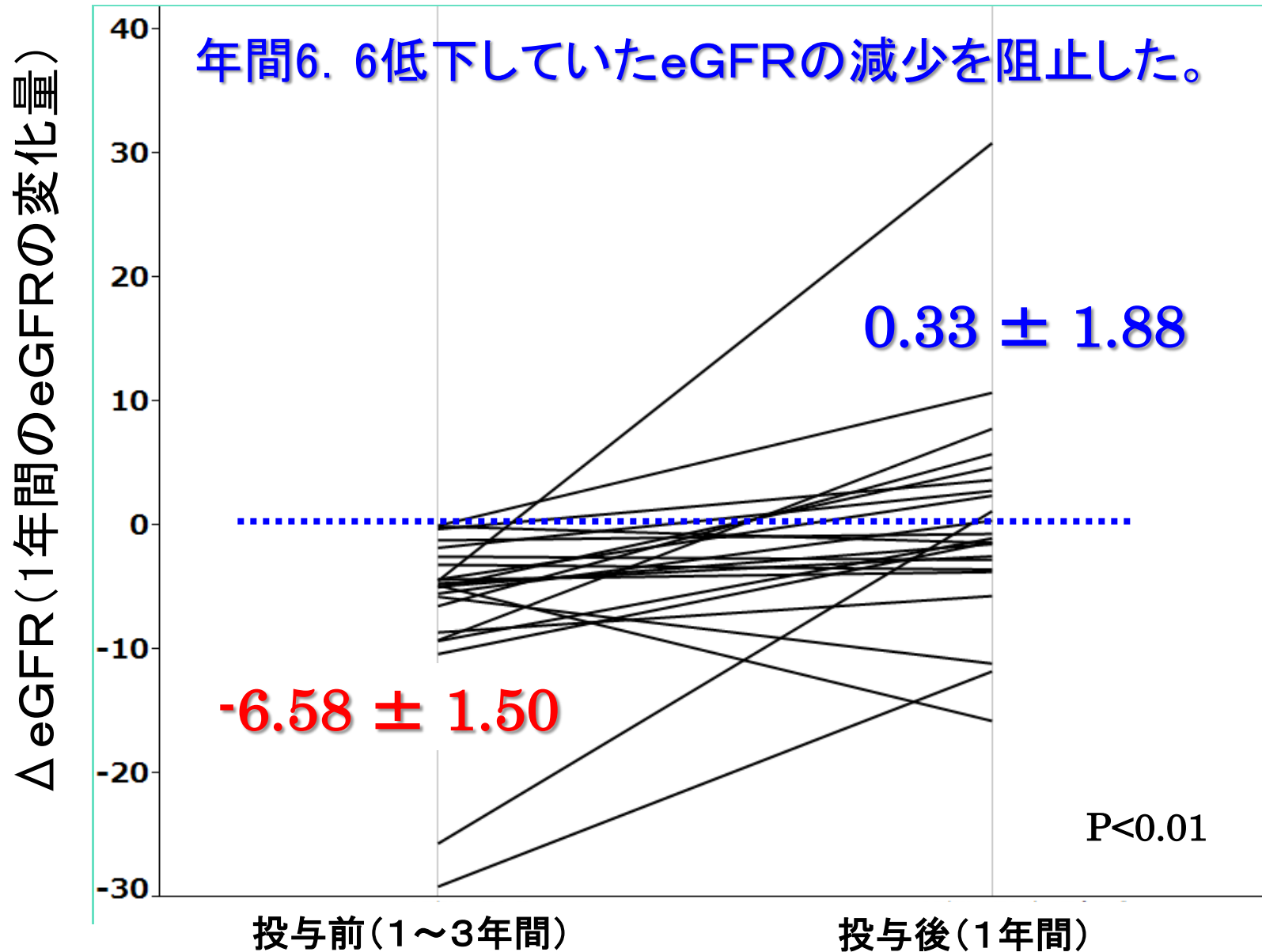
<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Chiba Prefectural Togane Hospital, Togane, Chiba, Japan

Diabetic nephropathy (DN) is the leading cause of end-stage renal disease. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is one of the incretins, gut hormones released from the intestine in response to food intake. GLP-1 receptor (GLP-1R) agonists have been used to treat type 2 diabetes. Here, we studied the effect of the administration of a GLP-1R agonist, liraglutide, on proteinuria and the progression of overt DN in type 2 diabetic patients. Twenty-three type 2 diabetic patients with overt DN, who had already been treated with blockade of renin-angiotensin system under dietary sodium restriction, were given liraglutide for a period of 12 months. Treatment with liraglutide caused a significant decrease in HbA1c from  $7.4 \pm 0.2\%$  to  $6.9 \pm 0.3\%$  ( $p = 0.04$ ), and in body mass index (BMI) from  $27.6 \pm 0.9 \text{ kg/m}^2$  to  $26.5 \pm 0.8 \text{ kg/m}^2$  after 12 months ( $p < 0.001$ ), while systolic blood pressure did not change. The progression of DN was determined as the rate of decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR). The 12-month administration of liraglutide caused a significant decrease in proteinuria from  $2.53 \pm 0.48 \text{ g/g creatinine}$  to  $1.47 \pm 0.28 \text{ g/g creatinine}$  ( $p = 0.002$ ). The administration of liraglutide also substantially diminished the rate of decline in eGFR from  $6.6 \pm 1.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$  to  $0.3 \pm 1.9 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$  ( $p = 0.003$ ). Liraglutide can be used not only for reducing HbA1c and BMI, but also for attenuating the progression of nephropathy in type 2 diabetic patients.

**Keywords:** diabetic nephropathy; extra-pancreatic actions; glucagon-like peptide-1 receptor agonist; liraglutide; overt proteinuria

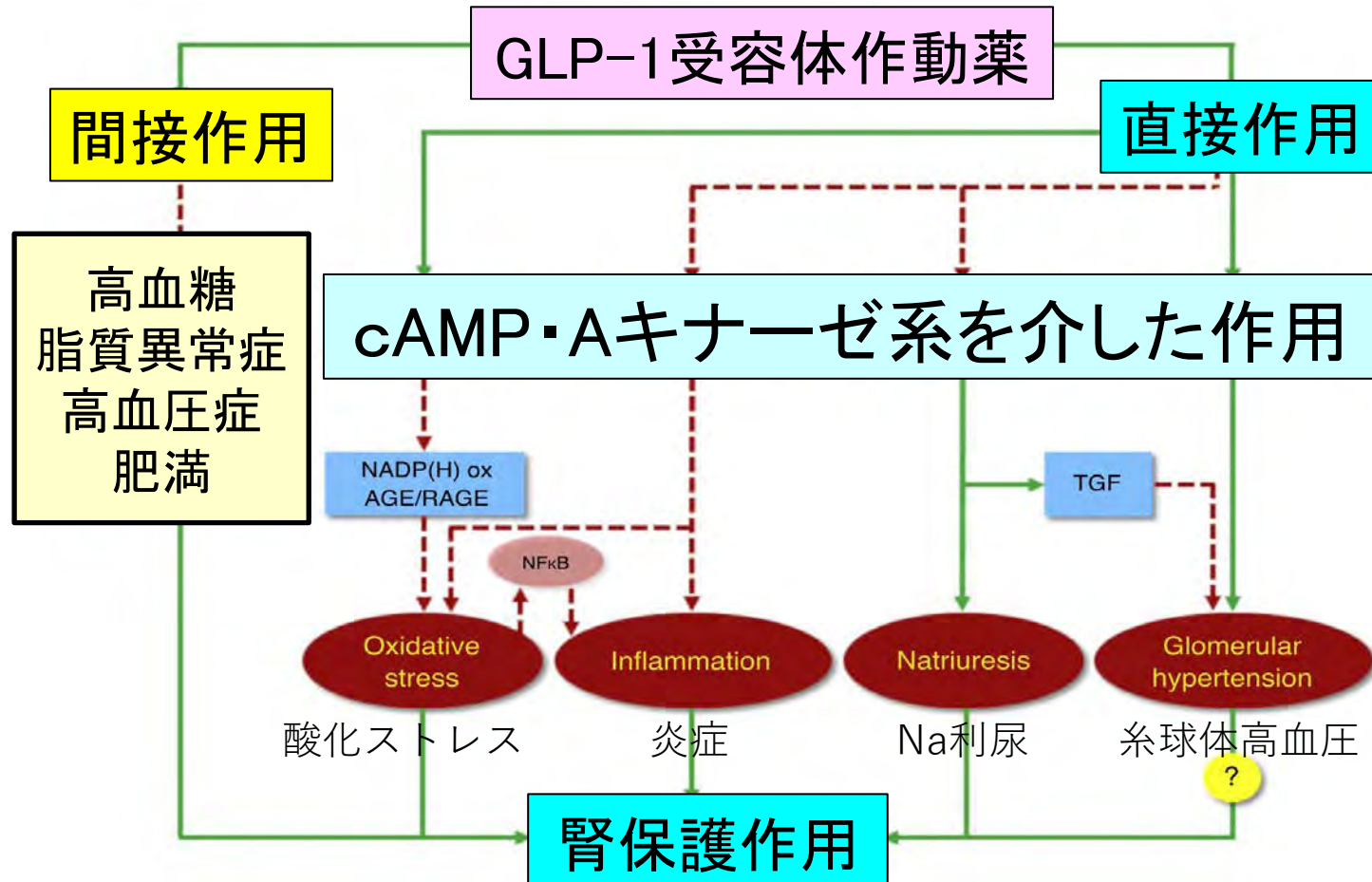
Tohoku J. Exp. Med., 2013 September, 231 (1), 57-61. © 2013 Tohoku University Medical Press

# リラゲルチド1年間投与の $\Delta$ eGFRに及ぼす影響



# GLP-1受容体作動薬による腎保護作用(eGFR低下阻止)の機序

■ Curr Opin Pharmacol 2020;54:91-101



# GLP-1受容体作動薬の 腎保護作用の本質はなにか？

**間接作用** vs **直接作用**  
(血糖改善) (抗炎症)

# 糖尿病モデル:GLP-1アナログの腎保護作用とその機序

Diabetologia (2011) 54:965–978  
DOI 10.1007/s00125-010-2028-x

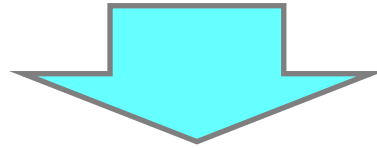
ARTICLE

## Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes

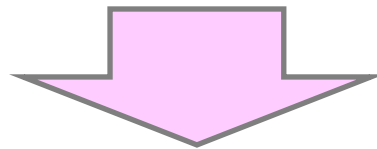
R. Kodera · K. Shikata · H. U. Kataoka · T. Takatsuka ·  
S. Miyamoto · M. Sasaki · N. Kajitani · S. Nishishita ·  
K. Sarai · D. Hirota · C. Sato · D. Ogawa · H. Makino

Received: 4 June 2010 / Accepted: 30 November 2010 / Published online: 21 January 2011  
© Springer-Verlag 2011

ストレプトゾトシン投与でラ氏島を破壊し  
1型糖尿病モデルラット作成



対象群とGLP-1受容体作動薬投与群で  
投与効果と比較



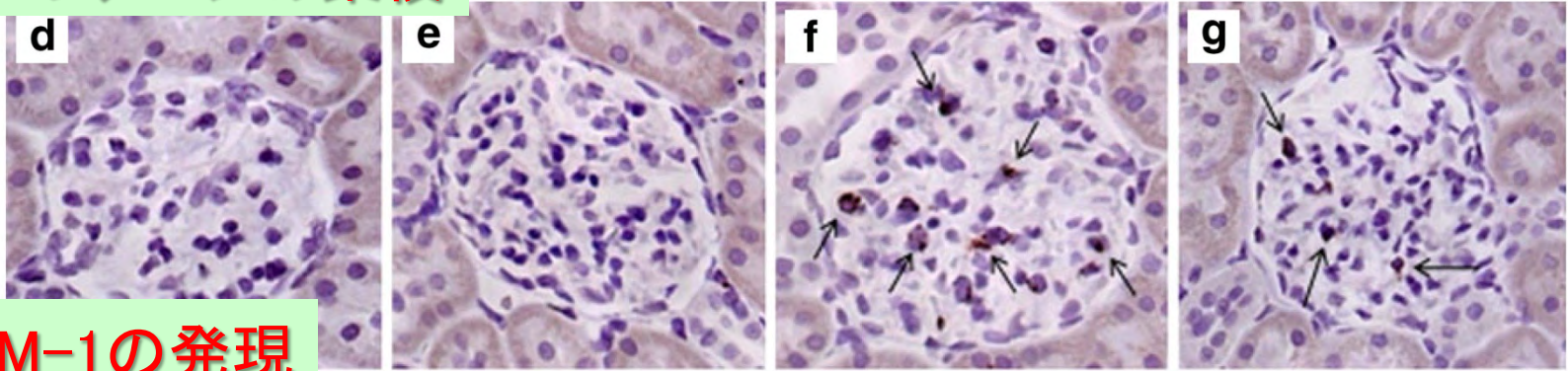
膵ラ氏島からはインスリンは分泌されず  
**間接作用が無い**

GLP-1受容体作動薬の**腎臓への直接作用**  
を見ることが出来る

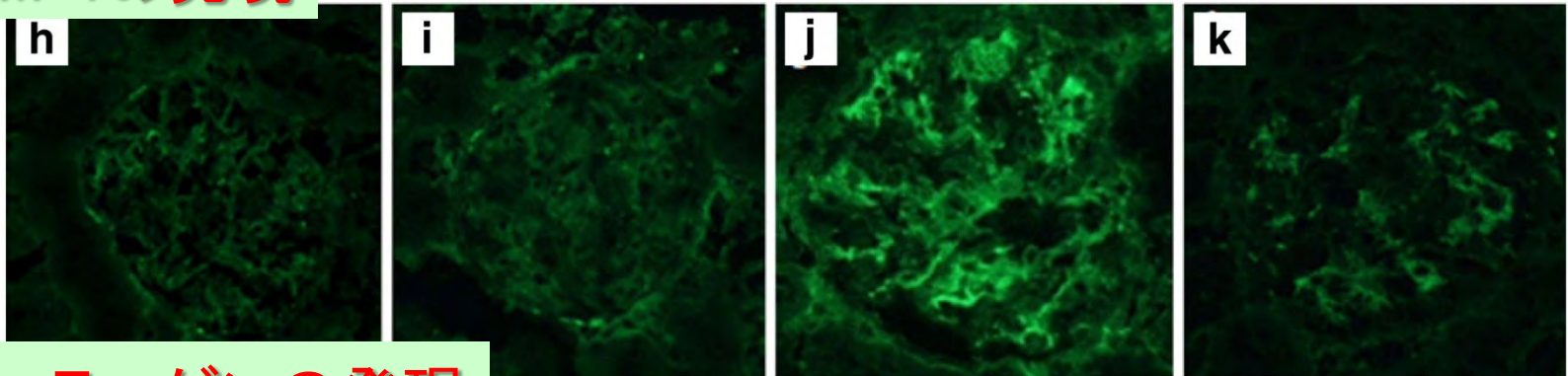
# GLP-1受容体作動薬投与の腎臓系球体：病理組織所見

Diabetologia (2011) 54:965-78

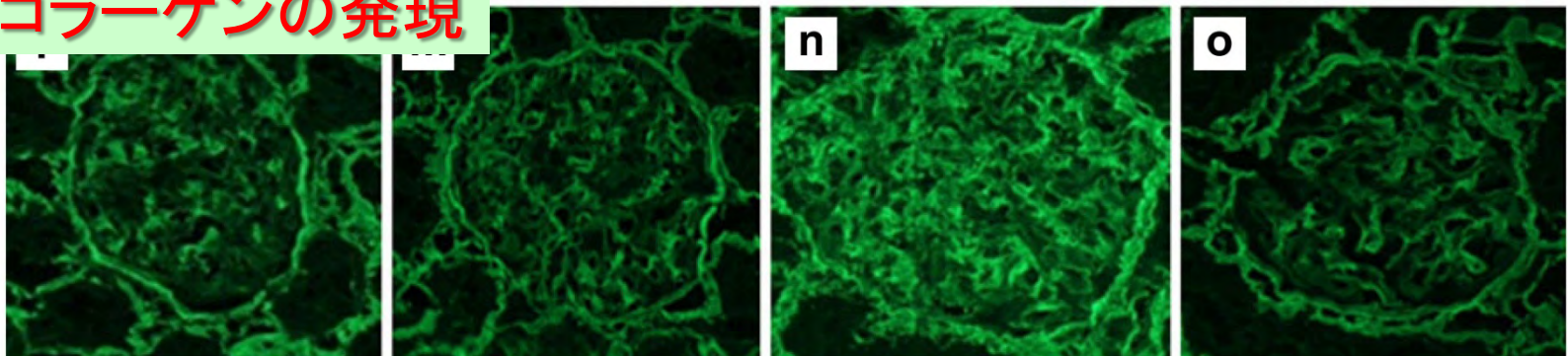
## マクロファージの集積



## ICAM-1の発現



## 4型コラーゲンの発現



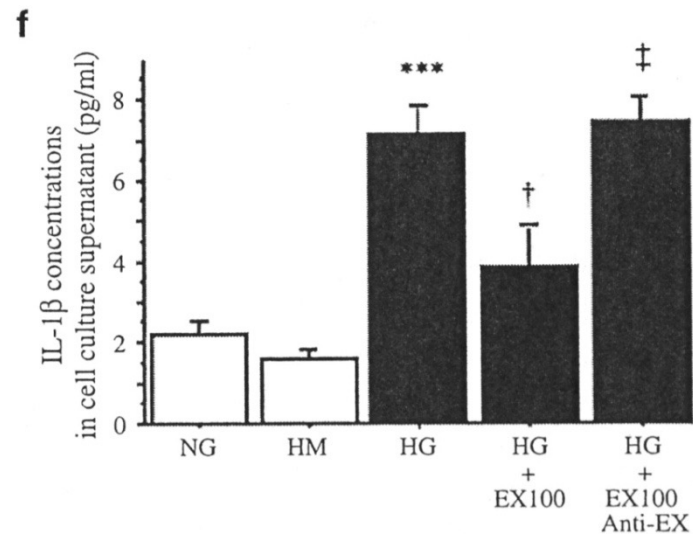
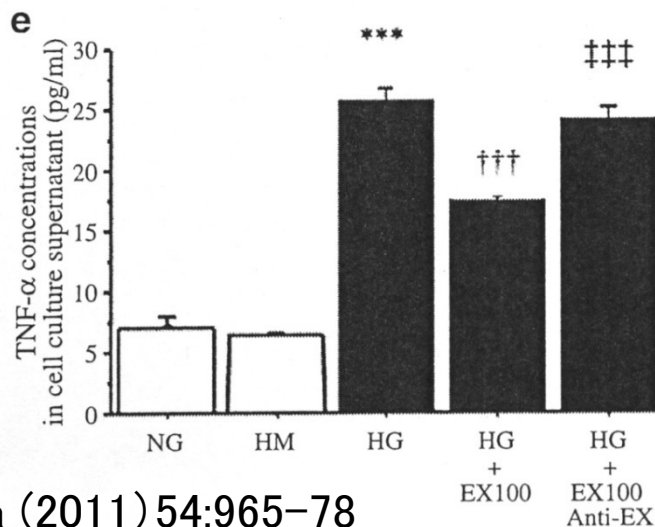
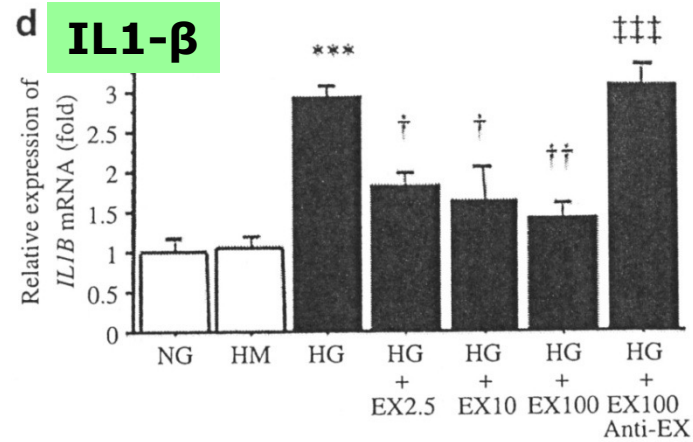
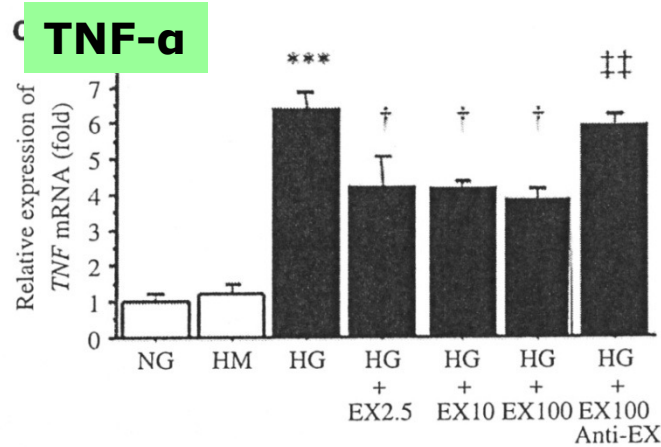
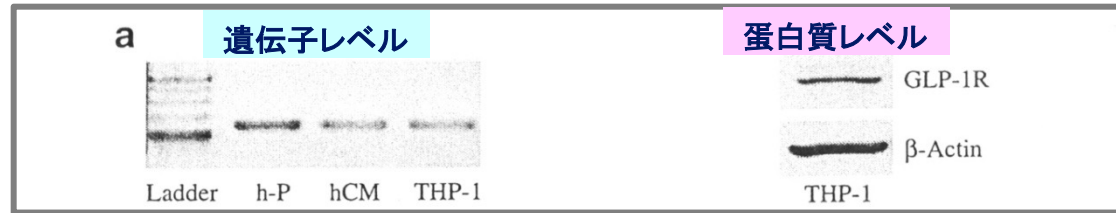
対象群

対象群+GLP-1

糖尿病群

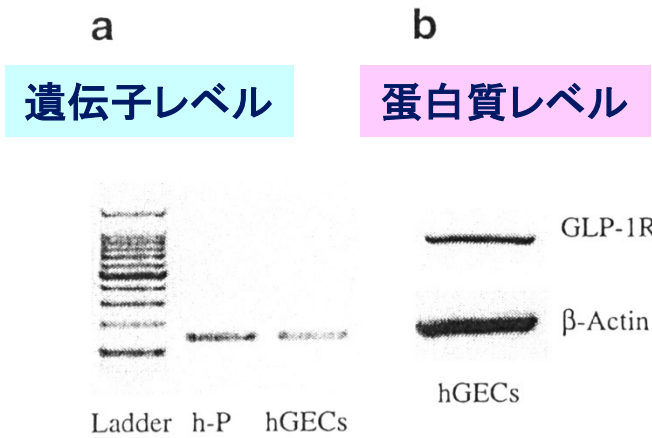
糖尿病群+GLP-1

# THP-1細胞(ヒト単核球)のGLP-1受容体発現と炎症性サイトカイン産生に及ぼすGLP-1の作用



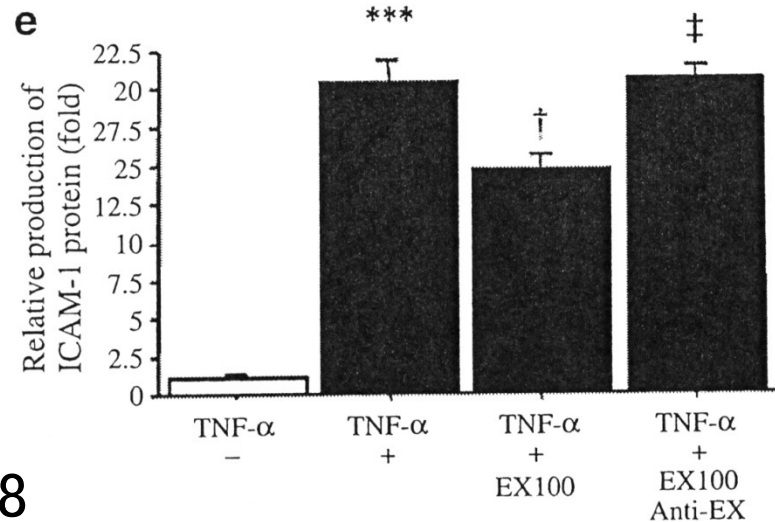
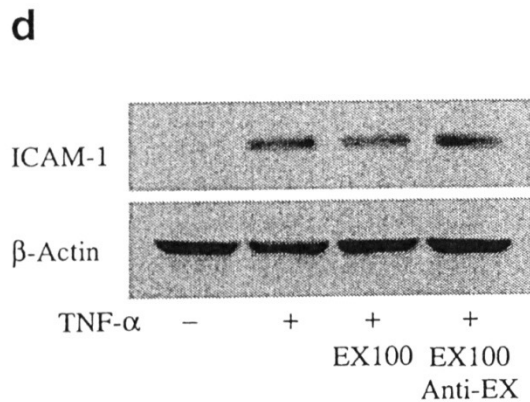
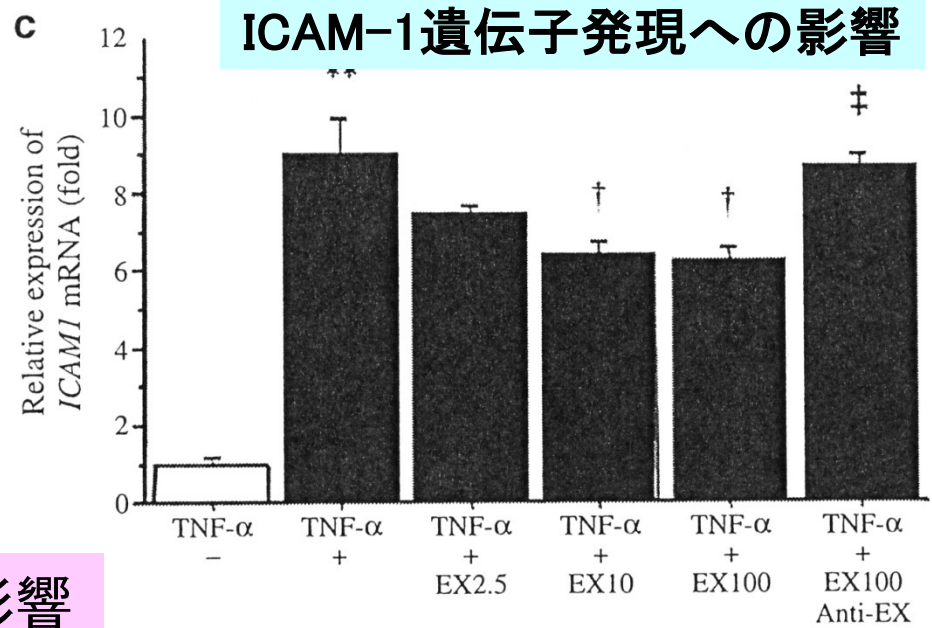


# ヒト系球体内皮細胞(hGECs)のGLP-1受容体発現とTNF- $\alpha$ 刺激時のICAM-1遺伝子発現と産生に及ぼすGLP-1の作用



## GLP-1受容体の発現

## ICAM-1蛋白発現への影響



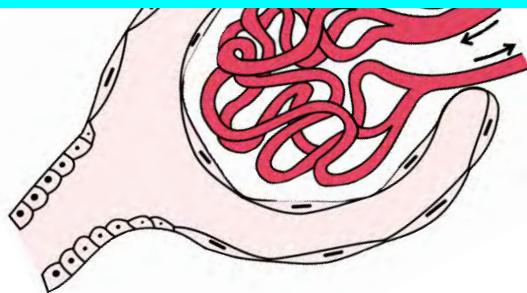
# GLP-1の腎保護作用(蛋白尿減少)の分子機構



**GLP-1受容体作動薬の腎保護作用は腎臓への直接作用による**

GLP-1受容体

↑  
高血糖



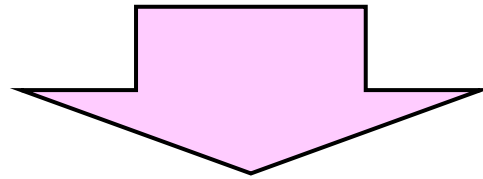
type IV collagen

↓  
糸球体病変

↓  
蛋白尿

GLP-1は、単核球および血管内皮細胞上にある受容体を介してcAMP系を直接的に発動することにより、その作用を発現する。

GLP-1は膵臓ではインスリンを増やすのに  
炎症細胞では炎症を抑える



なぜ、細胞の違いで  
その効果が正反対になるの？

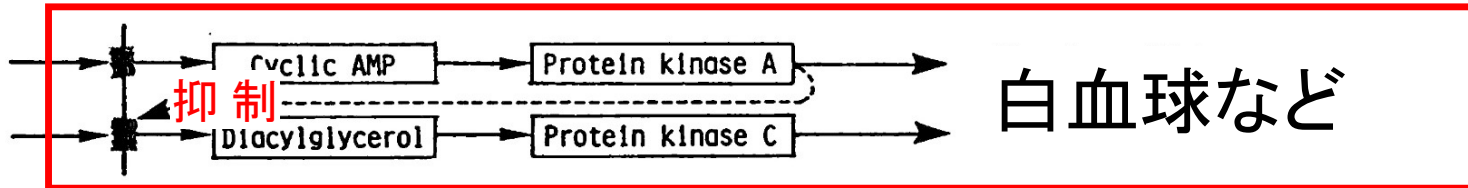


その答えは、  
GLP-1受容体作動薬は  
細胞内cAMPを増やす薬剤だから！

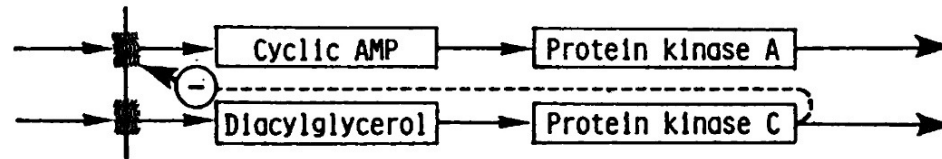
# サイクリックAMPをセカンドメッセンジャーとする情報伝達系と プロテインキナーゼCとの相互作用 (神戸大学元学長 西塚 泰美 先生)



## Bidirectional control systems

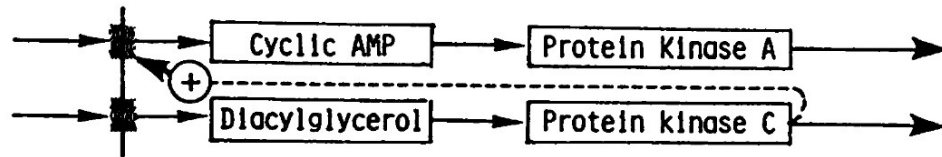


白血球など

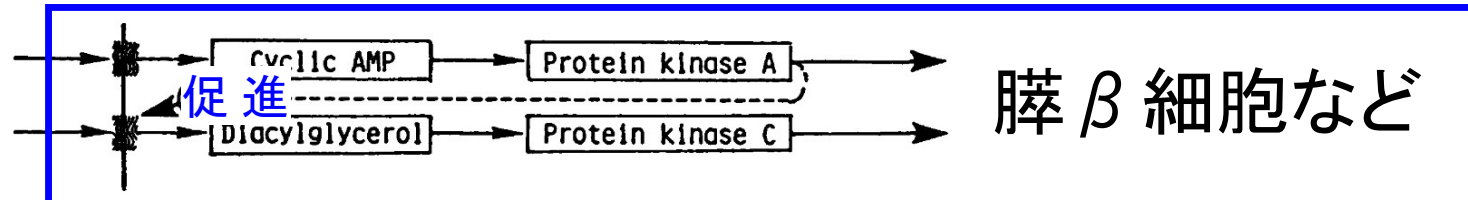


Avian erythrocytes (122) Hepatocytes (165)  
 Leydig cells (50, 162) Cardiac muscle (166)  
 Glioma C6 (163) Xenopus oocytes (167)  
 Ovarian granulosa cells (164)

## Monodirectional control systems



Pinealocytes (90, 168) Embryonal myoblasts (171)  
 Pituitary cells (169) Vascular smooth muscle (172)  
 Lymphoma S49 (170) Cerebral cortex slices (173)

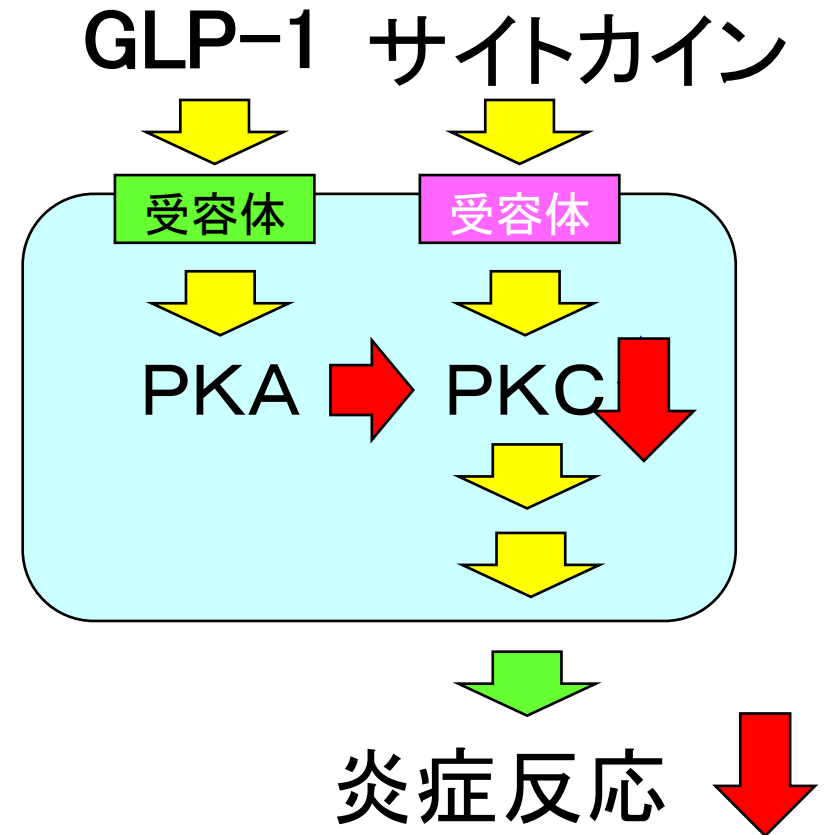
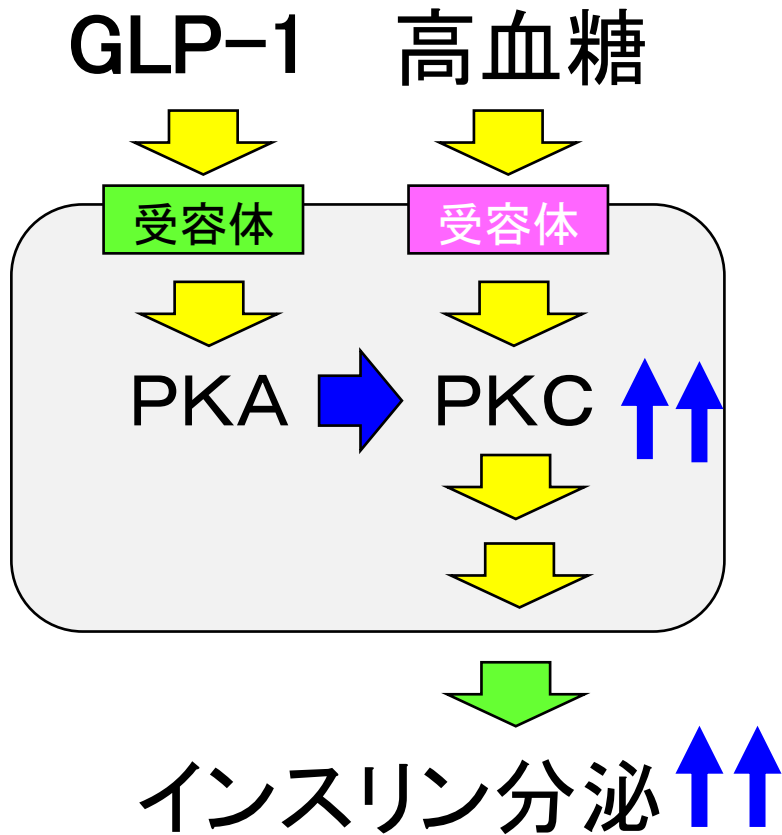


膵β細胞など

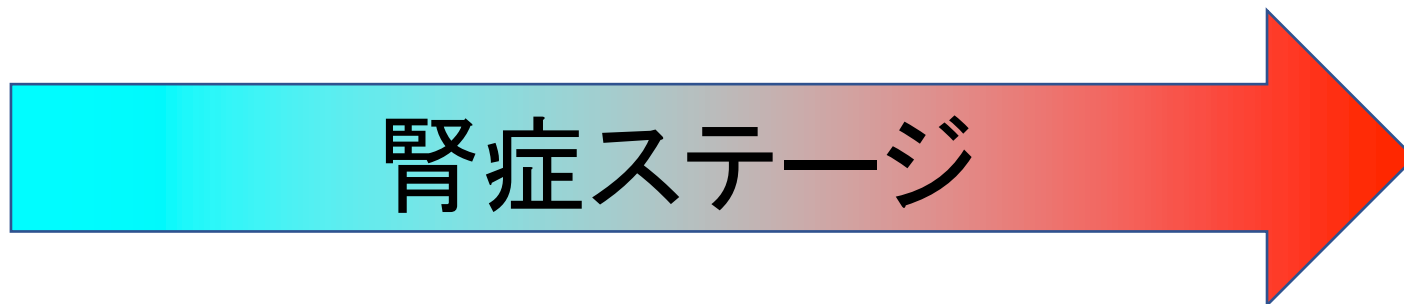
# GLP-1の細胞内情報伝達と作用の二面性

膵臓  $\beta$  細胞

白血球・血管壁細胞

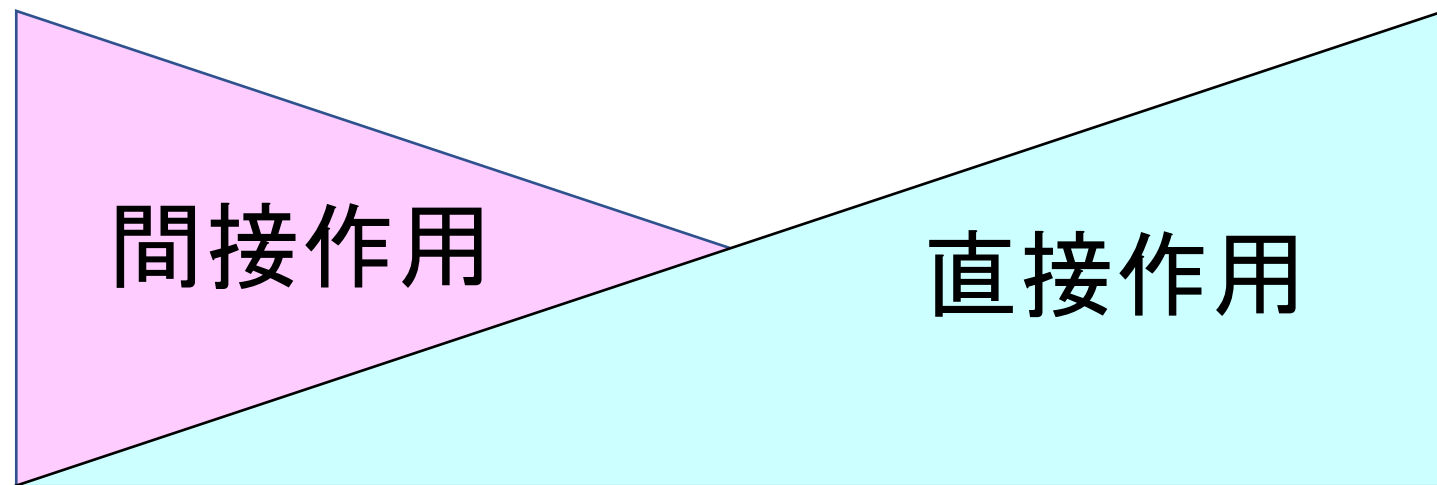


# 腎症ステージと GLP-1受容体作動薬に期待される臨床効果



腎症1・2期

腎症3期以降



腎臓への直接作用の効果を規定するのは  
持続的な薬剤の血中濃度のレベルである

## 薬物の代謝動態

1. 血中半減期
2. 吸収効率

# GLP-1受容体作動薬3製剤の 薬物動態プロファイル

薬 剤	$t_{1/2}$	$t_{max}$
リラグルチド OD <sup>1</sup>	13時間	8～12時間
デュラグルチド QW <sup>2</sup>	約4日	24～48時間
セマグルチド QW <sup>3,4</sup>	約7日	1～3日

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. Victoza. Summary of Product Characteristics;

2. Barrington P et al.: Diabetes Obes Metab,

3. Marbury T et al.: Diabetes, 63(Suppl. 1): A260(1010-P), 2014;

4. Kapitza C et al.: J Clin Pharm, 55: 497-504, 2015



# GLP-1受容体作動薬は 腎イベントを10～40%抑制する

セマグルチドが、他の2剤と比較して  
**腎保護効果が優れているのは  
血中濃度半減期が長いという  
その薬剤代謝特性による。**

-35

-40

-45

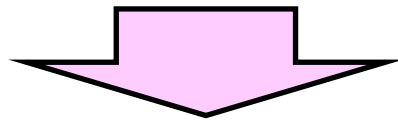


LEADER試験：  
本邦における用量漸増方法とは異なる。

MA; 顕性アルブミン尿  
RENAL; 透析導入+血清Cr倍化+顕性アルブミン尿

# 経口GLP-1受容体作動薬の 腎保護上の課題

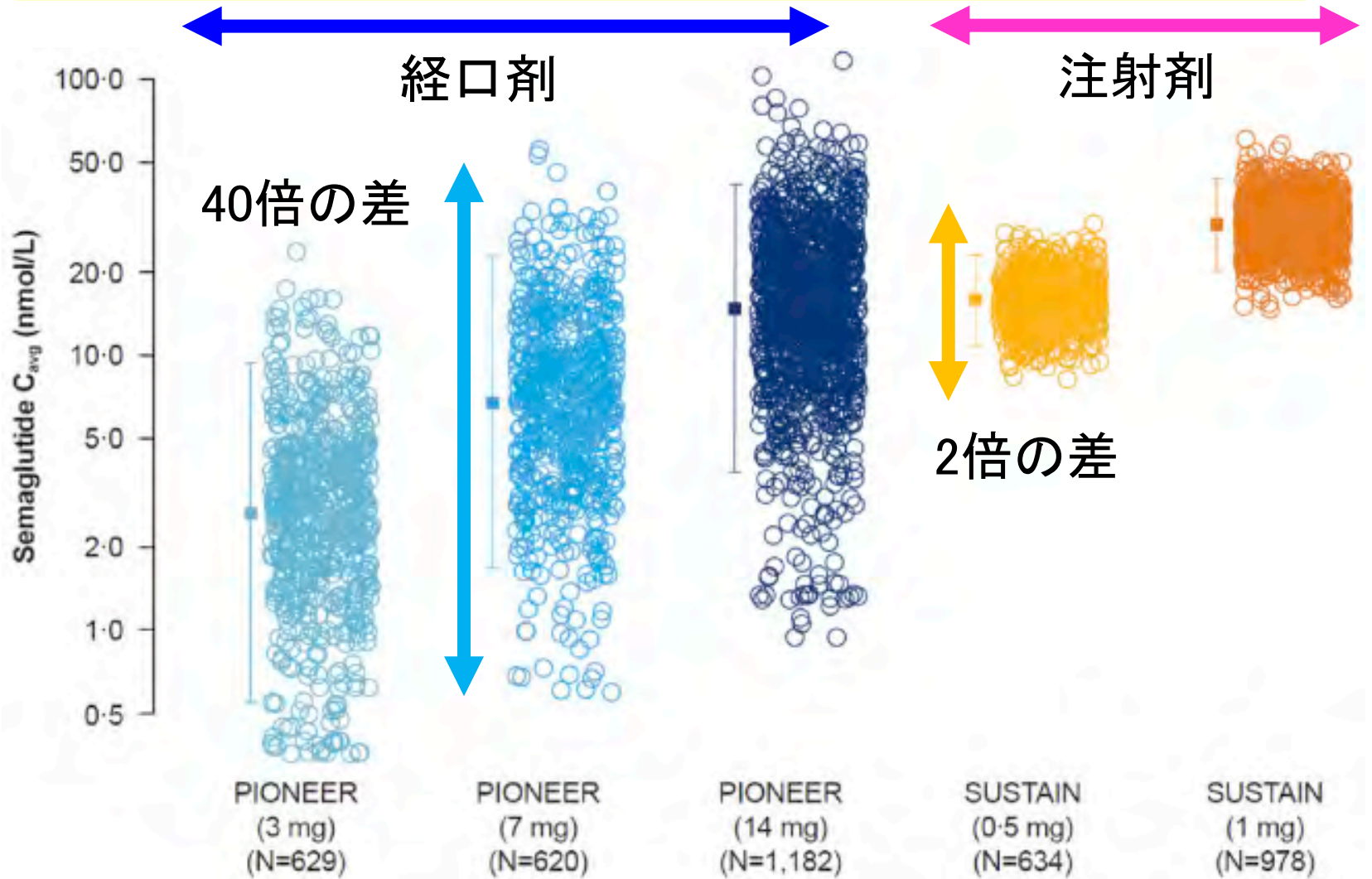
吸収効率の著しい個人差



薬剤選択上の課題

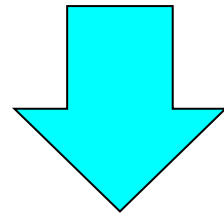
# セマグルチドに関する最新情報

## セマグルチドの経口剤と注射剤の血中濃度比較



# 個別化医療は？

経口セマグルチドの吸収の悪い人を  
事前に層別化するのは  
現状では不可能



腎症3期以降では  
血中濃度が確実に上昇する注射剤が  
第一選択肢となる

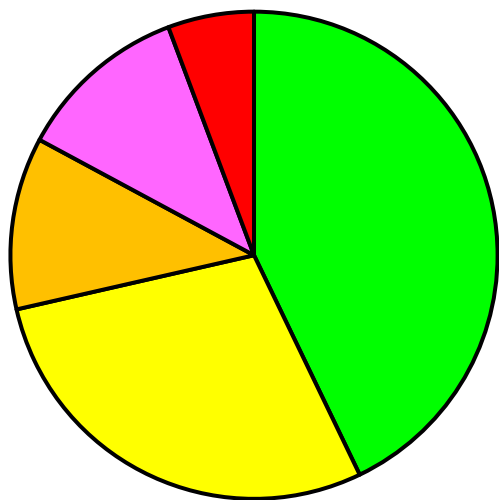
# 千葉県循環器病センターでの 腎症ステージ別のGLP-1受容体作動薬投与状況 (2022年8月26日現在) 症例数:赤字は中止例

		腎症1期	腎症2期	腎症3a期	腎症3b期	腎症4期
経口剤 (35名)	リベルサス錠 3mg	8(2)	7(2)	2	2	1(1)
	リベルサス錠 7mg	6	2	2	1(1)	1(1)
	リベルサス錠 14mg	1	1(1)	0	1	0
注射剤 (133名)	オゼンピック皮下 注2mg(0.25mg)	11	3	2	5	6
	オゼンピック皮下 注2mg(0.5mg)	34	20	14	11	3
	オゼンピック皮下 注2mg(1.0mg)	4	7	5	3	5

# 千葉県循環器病センターでの 腎症ステージ別のセマグルチド製剤投与状況 (2022年8月26日現在)

## 経口剤

リベルサス(35名)

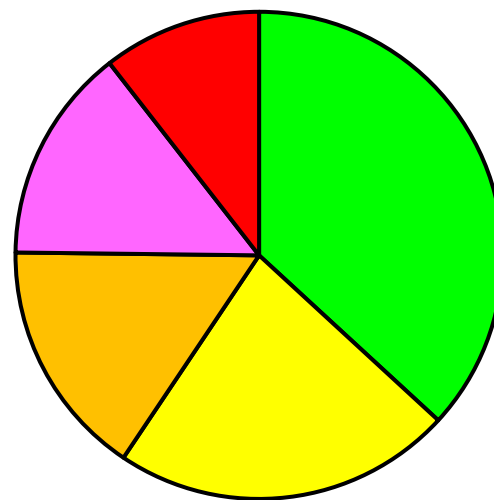


■ 腎症1期 ■ 腎症2期 ■ 腎症3a期  
■ 腎症3b期 ■ 腎症4期

腎症3期以降: 27%

## 注射剤

オゼンピック(133名)



■ 腎症1期 ■ 腎症2期 ■ 腎症3a期  
■ 腎症3b期 ■ 腎症4期

腎症3期以降: 41%

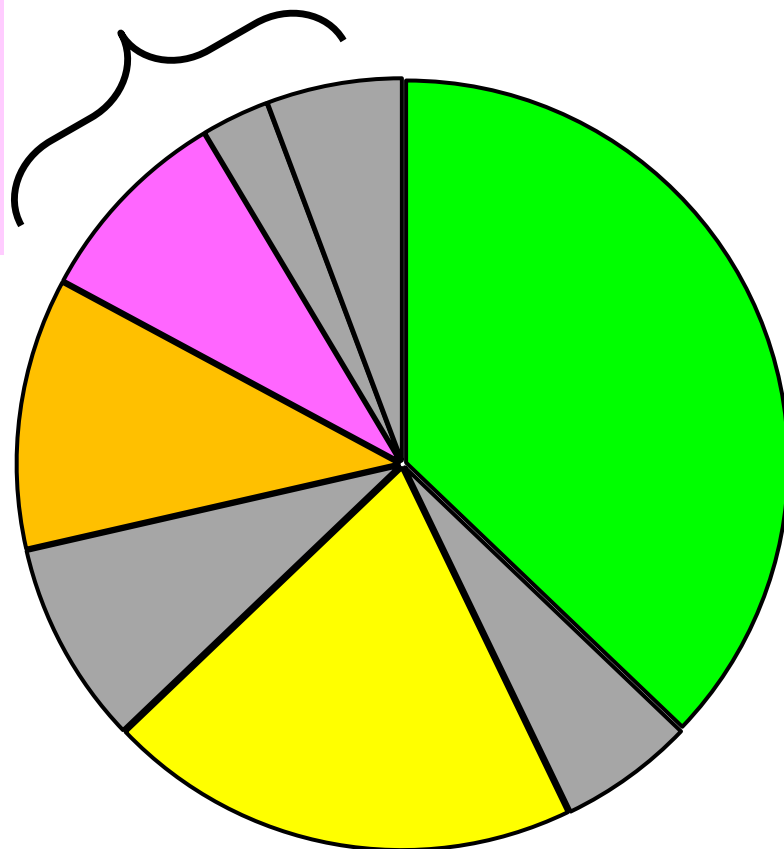
# 千葉県循環器病センターでの 腎症ステージ別のセマグルチド経口剤投与状況 (2022年8月26日現在)

## リベルサス(35名)

腎症3b期以降では、消化器症状に加えて蛋白尿の増加やeGFRの低下等により、**半数の症例で投与中止**となっている。

3期以降の腎症では、経口剤の投与は慎重に行う必要がある。

- |           |          |
|-----------|----------|
| ■ 腎症1期    | ■ 腎症1期中止 |
| ■ 腎症2期    | ■ 腎症2期中止 |
| ■ 腎症3a期   | ■ 腎症3b期  |
| ■ 腎症3b期中止 | ■ 腎症4期   |
| ■ 腎症4期中止  |          |



# GLP-1受容体作動薬と腎保護作用

経口剤と注射剤

適剤 適所  
腎症1・2期と腎症3期以降

腎症3b期以降では

血中濃度が確実に上昇する注射剤が

第一選択肢となる