

III-1

III. インクレチンの臨床への応用

インクレチン・ミメティック： エキセナチド

豊永哲至¹⁾，荒木栄一²⁾

1) 国立病院機構 熊本医療センター 内科医長

2) 熊本大学大学院 医学薬学研究部 代謝内科学 教授

GLP-1受容体作動薬であるエキセナチドは、2005年から米国で臨床使用されており、最も長期の臨床知見を有する製剤である。本稿では、その基礎的な特徴（構造・薬理動態）・2型糖尿病に対する治療効果・副作用について、日本人の最新のデータを含めて概説する。今後、日本においても本製剤が臨床使用されると考えられ、その特徴を十分に理解することは新しい糖尿病治療の実現に必須である。

Exenatide (エキセナチド)

GLP-1 (glucagon-like peptide-1) は分解酵素であるDPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4) により、血中においてわずか数分で活性が消失するため、GLP-1を糖尿病の治療に用いるためには持続的な投与が必要であった。この欠点を解決するため、DPP-4の作用点であるN端のアミノ酸を変化させたGLP-1誘導体の開発が行われていた。一方、Exendin-4はアメリカオオトカゲ (Gila monster lizard) の唾液腺に存在するグルカゴンに類似したペプチドであり、1992年に発見された¹⁾。

構造

Exendin-4は39アミノ酸からなり、GLP-1とアミノ酸配列で53%の相同性を有している (図1)。N端から2番目のアミノ酸がグリシン (GLP-1はアラニン) であるためにDPP-4抵抗性であり、皮下注射後の半減期が長い

が特徴である。GLP-1受容体発現細胞の研究ではGLP-1よりもexendin-4のほうが受容体親和性は強く、アゴニストとして作用することが明らかとなっている²⁾。アミリン社とイーライ・リリー社により糖尿病治療薬として開発された合成exendin-4がエキセナチド (商品名: Byetta) であり、米国では2005年からメトホルミンおよび/またはスルホニル尿素薬での治療効果が不十分な2型糖尿病患者への併用療法、2006年からはチアゾリジン薬での治療効果が不十分な2型糖尿病患者への併用療法が認められ、2007年にはペン型製剤が承認された (図2)。さらにエキセナチドの単独療法として、2型糖尿病を適応とした申請が2008年に行われている。欧州では2006年にメトホルミンおよび/またはスルホニル尿素薬での治療効果が不十分な2型糖尿病患者への併用療法が承認されており、わが国でも承認申請される予定である。

薬理動態(吸収・代謝・排泄)

エキセナチドはペプチドであり、皮下注射により投

GLP-1



DPP-4作用部位 (Ala)

Exendin-4



DPP-4作用部位 (Ala→Gly)

Exendin-4の特徴

- ヒトGLP-1とアミノ酸配列は53%の相同性を有する
- DPP-4作用部位がアミノ酸置換 (Ala→Gly) されているためDPP-4に抵抗性
- ヒトGLP-1受容体を強力に活性化する



アメリカオオトカゲ

図1 exendin-4のアミノ酸構造



図2 エキセナチドペン型注射器 (Byetta web site より)

与・吸収される。臨床研究での結果では、半減期は平均3.3～4時間、皮下投与後の血漿中検出時間は15時間、生物学的な効果は少なくとも8時間持続した³⁾。ラットにおける血糖降下作用はGLP-1に比較して最大5000倍⁴⁾であるが、膵臓・消化器・脳に対する作用はGLP-1と同じであった。

アメリカで処方されているエキセナチドは250 μg/mlの濃度となっており、1回あたり5 μgあるいは10 μgのエキセナチドを1日2回（朝食と夕食の前60分以内）に皮下投与する。ペン型注射器には皮下注射60回分（すなわち30日分）が含まれている2製剤（内容量1.2 mlと2.4 ml）がある。

現在、わが国ではエキセナチドは承認されていないため、薬物動態・合併症下での使用・薬物相互作用に関して、以下にアメリカでのByettaに関する薬剤情報を記述する⁵⁾。

吸収

エキセナチドを2型糖尿病の患者に皮下投与すると、最高血中濃度到達時間は平均2.1時間、10 μgの注射を

行うと最高血中濃度 (Cmax) は平均で211 pg/ml、平均曲線下面積 (AUC_{0-inf}) は1036 pg·h/mlであった。5 μgから10 μgまでの臨床用量でのAUCは投与量が増えることにより比例的に増加するものの、Cmaxは比例的には増加しない。腹部・大腿・腕の注射場所によるエキセナチドの吸収動態に差はない。

代謝

非臨床研究によればエキセナチドは蛋白分解されたのち、ほとんどが腎臓の糸球体から濾過される。ヒトにおけるエキセナチドの平均クリアランスは9.1 L/時であり、平均の半減期は2.4時間、投与後10時間は血中に存在するが、これらの薬理学的な特徴はエキセナチドの投与量には影響されない。

各種病態下での投与結果

1) 腎機能低下

軽症から中等症の腎不全患者 (Ccr 30～80 ml/分) では