

保存期腎不全，透析患者に対する GLP-1 受容体作動薬について

— 使用の実際と注意 —

藤田浩樹

秋田大学大学院医学系研究科代謝・内分泌内科学

key words : GLP-1 受容体作動薬，2型糖尿病，糖尿病性腎症，保存期腎不全，透析

要 旨

わが国では，現在6種類の glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬の注射製剤と1種類の経口薬が2型糖尿病に対する治療薬として使用可能となっている。GLP-1 受容体作動薬はその作用機序から単独投与では低血糖の発生が少なく，体重減少効果も期待できる特徴を有する。加えて，安全性の面や週1回投与製剤も使用可能であるといった利便性の面から，介護が必要な高齢者においても円滑に治療の遂行が可能であり，超高齢化社会のわが国において，今後ますますその使用頻度が高まることが予想される。近年のわが国での2型糖尿病患者の増加に伴い，糖尿病性腎症の進展による保存期腎不全，透析患者に対しても，GLP-1 受容体作動薬を用いた治療の選択を考慮する機会が増えると思われる。最近の臨床試験・基礎研究からのGLP-1 受容体作動薬の腎保護効果を示す多くのエビデンスも，2型糖尿病に対する治療としてGLP-1 受容体作動薬を選択する契機となっている。保存期腎不全，透析患者に対しては主要消失経路が腎であり，exen-
din-4 由来のGLP-1 受容体作動薬は禁忌または慎重投与となっているが，主要消失経路が非腎でありヒトGLP-1 由来のGLP-1 受容体作動薬については使用制限がなされていないため，現時点では使用可能である。保存期腎不全，透析患者においても，ヒトGLP-1 由来のGLP-1 受容体作動薬の忍容性は高いと考えられるが，インスリンとの併用による低血糖の発生や，比較的高頻度にみられる胃腸症状の発生には十分に注意して使

用する必要がある。

はじめに

glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬は，血糖依存性に膵β細胞からのインスリン分泌を促進することで血糖降下作用を発揮する2型糖尿病治療薬である。2010年にわが国初のGLP-1 受容体作動薬として，1日1回注射製剤のリラグルチド（ビクトーザ[®]）が臨床の場に登場して以来，これまでに1日2回注射製剤のエキセナチド（バイエッタ[®]），1日1回注射製剤のリキシセナチド（リキスミア[®]），そして週1回注射製剤の持続性エキセナチド（ビデュリオン[®]），デュラグルチド（トルリシティ[®]），セマグルチド（オゼンピック[®]）が次々と上市され，これら6種類の注射製剤が現在糖尿病診療の場で使用可能となっている。さらに，2021年2月には，世界初の経口GLP-1 受容体作動薬セマグルチド（リベルサス[®]）がわが国でも上市され，糖尿病診療におけるGLP-1 受容体作動薬を用いた治療の選択の幅が広がってきている。

2型糖尿病治療薬としてのGLP-1 受容体作動薬は様々な優れた効果を有することが知られている。超高齢化社会のわが国においては，今後のさらなる高齢化の進行に伴い，高齢2型糖尿病患者の増加が予想される。高齢者は無自覚低血糖や重症低血糖を起しやすという特徴があり，低血糖のリスクを考慮した慎重な薬剤選択を要する。この点において，GLP-1 受容体作動薬は，血糖依存的にインスリン分泌を促進し血糖降下をもたらすという薬剤の特性から，単独投与では

低血糖を起こしにくいと、高齢2型糖尿病患者に対する有用な薬剤の一つと評価されている¹⁾。

また、GLP-1 受容体作動薬は、心血管・腎を含む様々な臓器に対する保護的作用（膵外作用）を有することが基礎研究ならびに臨床研究から報告されてきている。とりわけ、近年の GLP-1 受容体作動薬の心血管系に対する安全性（心血管アウトカム）を主要評価項目とした複数の大規模臨床試験において、副次的評価項目として腎アウトカムの評価が行われたところ、GLP-1 受容体作動薬による腎保護効果が示され²⁻⁴⁾、注目すべきエビデンスとして多くの関心が寄せられている。

今後、2型糖尿病患者の増加に伴い、糖尿病性腎症を合併、ならびに腎機能が低下した患者に対する GLP-1 受容体作動薬を用いた治療を考慮する機会が増えることが予想される。本稿では、GLP-1 受容体作動薬の血糖降下に関する作用機序など薬剤の特徴、膵外作用としての腎保護効果、保存期腎不全ならびに透析療法中の2型糖尿病患者に対する安全性や使用上の注意点について文献からの知見を交えて概説する。

1 2型糖尿病治療薬としての GLP-1 受容体作動薬の特徴

1-1 GLP-1 受容体作動薬の血糖降下作用

栄養素の摂取に伴い消化管から分泌され、インスリ

ン分泌促進作用をもつ消化管ホルモンを総称してインクレチンと言うが、下部小腸の L 細胞から分泌される GLP-1 と上部小腸の K 細胞から分泌される GIP (gastric inhibitory polypeptide または glucose-dependent insulinotropic polypeptide) の2種類のホルモンがインクレチンの代表的な構成因子となっている。

GLP-1 と GIP のインクレチンは膵 β 細胞膜上のそれぞれの受容体に結合し、細胞内 cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 濃度を上昇させることで、グルコース代謝によるインスリン分泌経路でのインスリン分泌の促進を増幅するように働く (図1)。GLP-1 受容体作動薬は、この GLP-1 の作用に基づいて開発された2型糖尿病治療薬であり、薬理的濃度まで血中 GLP-1 を上昇させ、膵 β 細胞での GLP-1 受容体シグナルを活性化することで、血糖降下作用を発揮する。

インクレチンによるインスリン分泌増幅は、グルコースによるインスリン分泌経路の存在下でのみなされるため、すなわち血糖依存的であるため、血糖値が高くない状況下では行われなことから、GLP-1 受容体作動薬はその単独投与では低血糖を起こしにくいという特徴を有する。さらに、GLP-1 受容体作動薬には膵 α 細胞からの過剰なグルカゴン分泌を抑制する作用、胃内容物排出遅延作用があり⁵⁾、これらの作用も GLP-1 受容体作動薬の血糖降下作用に関与していることが知られている。

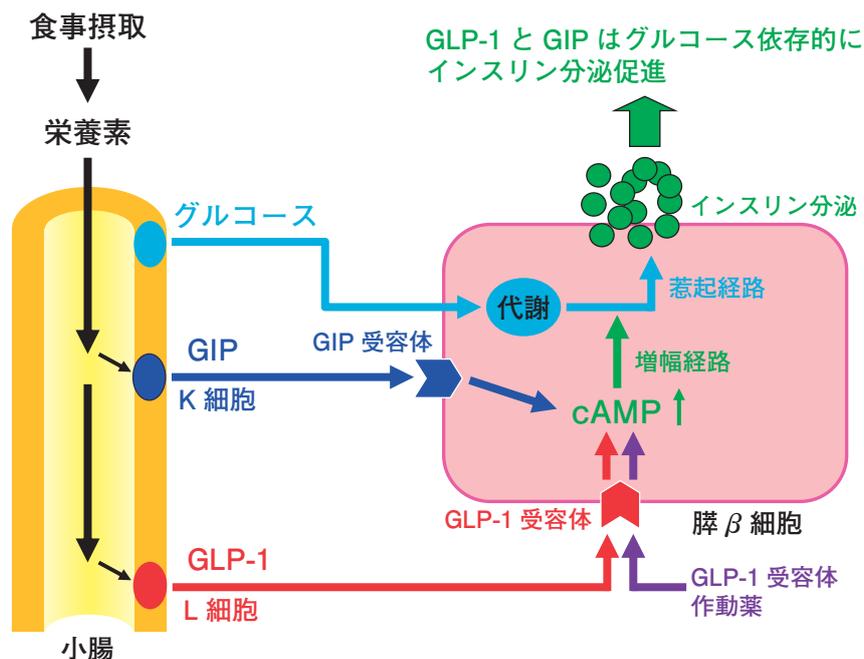


図1 GLP-1 受容体作動薬の血糖降下作用のメカニズム (著者作成)

1-2 GLP-1 受容体作動薬の体重減少作用

GLP-1 受容体作動薬は中枢食欲抑制作用ならびに胃内容物排出遅延作用を介して体重減少効果をもたらすことが示されている。中枢神経系には GLP-1 受容体が発現していることを我々は報告しているが⁶⁾、これまでに行われた基礎研究から、末梢で分泌された GLP-1 が血液脳関門を通過し視床下部に作用することで、あるいは末梢の自律神経に作用してそのシグナルを視床下部に伝達することで、食欲抑制作用を発揮すると考えられている⁷⁾。また、生理的な濃度の GLP-1 には食欲抑制作用はみられないことから⁸⁾、こうした食欲抑制作用は GLP-1 受容体作動薬を投与した場合にみられるような薬理的濃度の GLP-1 による刺激でもたらされるものと考えられる。

さらに、薬理的濃度の GLP-1 は迷走神経系への作用により胃内容物排出遅延作用を発揮し、早期膨満感をもたらすと考えられている。実際に最近、我々が行った呼気試験法による胃排出能検査を用いた臨床研究においても、GLP-1 受容体作動薬の胃内容物排出遅延作用が示されている⁵⁾。こうした GLP-1 受容体作動薬の食欲抑制作用と胃内容物排出遅延作用は、摂取エネルギー量の減少から体重減少につながるとともに、2 型糖尿病における血糖降下に貢献しうる。

2 GLP-1 受容体作動薬の腎保護効果

2-1 GLP-1 受容体作動薬の腎保護効果に関する

臨床試験からの知見

近年、2 型糖尿病患者を対象とし、GLP-1 受容体作

動薬の心血管イベントに対する効果を主要評価項目として検証することを目的とした複数の大規模臨床試験において、副次的評価項目として腎関連アウトカムの評価も行われ、GLP-1 受容体作動薬が腎保護効果をもたらすことが示されてきている。

LEADER は、心血管疾患リスクの高い 2 型糖尿病患者 9,340 例を対象とし、GLP-1 受容体作動薬リラグルチド 0.6~1.8 mg の 1 日 1 回投与+標準治療、またはプラセボ+標準治療に無作為に割り付け、観察期間中央値 3.8 年で評価を行ったスタディである。腎関連アウトカムの発現件数を比較したところ、腎関連複合アウトカムならびに顕性アルブミン尿の新規発症において、リラグルチド群で有意に少ない結果であった²⁾(表 1)。

また、SUSTAIN6 は、心血管疾患リスクの高い 2 型糖尿病患者 3,297 例を対象とし、標準療法+GLP-1 受容体作動薬セマグルチド週 1 回皮下投与製剤 1.0 mg 群、標準療法+セマグルチド週 1 回皮下投与製剤 0.5 mg 群、標準療法+プラセボ 1.0 mg 群、標準療法+プラセボ 0.5 mg 群に無作為に割り付け、観察期間 109 週間で評価を行ったスタディである。SUSTAIN6 においても、セマグルチド群 (1.0 mg 群+0.5 mg 群) とプラセボ群 (1.0 mg 群+0.5 mg 群) の比較において、腎症の新規発症または悪化ならびに持続的顕性アルブミン尿の発症がセマグルチド群で有意に少ない結果であった³⁾(表 1)。

ごく最近発表された GLP-1 受容体作動薬デュラグルチドの 2 型糖尿病患者における心血管イベントの発

表 1 大規模臨床試験における GLP-1 受容体作動薬の腎関連アウトカムの評価

試験	LEADER	SUSTAIN6	REWIND
薬剤	リラグルチド	セマグルチド	デュラグルチド
対象患者数	9,340 人	3,297 人	9,901 人
観察期間	中央値 3.8 年	109 週間	中央値 5.4 年
主要評価項目	3 Point MACE	3 Point MACE	3 Point MACE
主要心血管複合アウトカム			
HR [95% CI]	0.87 [0.78-0.97]*	0.74 [0.58-0.95]*	0.88 [0.79-0.99]***
腎関連複合アウトカム			
HR [95% CI]	0.78 [0.67-0.92]**	0.64 [0.46-0.88]**	0.85 [0.77-0.93]*
顕性アルブミン尿新規発症			
HR [95% CI]	0.74 [0.60-0.91]**	0.54 [0.37-0.77]**	データなし

3 Point MACE (major adverse cardiovascular event: 主要心血管イベント): 心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中から構成される。

腎関連複合アウトカム: 顕性アルブミン尿の新規発症, 血清クレアチニン値の 2 倍化, ベースラインから 30% 以上の推定 GFR の低下, 腎代替療法, 腎関連死などを含む。

*P<0.001, **P<0.01, ***P<0.05 vs. プラセボ群。
文献 2~4 より引用, 著者作成。

現率を検証する無作為化二重盲検比較試験 REWIND の結果においても，同様に GLP-1 受容体作動薬の腎保護効果が示されている。REWIND では 50 歳以上の 2 型糖尿病患者 9,901 例を対象とし，既存の糖尿病治療薬 + デュラグルチド 1.5 mg 週 1 回皮下投与群，既存の糖尿病治療薬 + プラセボ週 1 回皮下投与群に無作為に割り付け，中央値で 5.4 年追跡を行ったスタディである。顕性アルブミン尿の新規発症，ベースラインから 30% 以上の estimated glomerular filtration rate (eGFR) の低下，腎代替療法からなる腎アウトカムの発現件数は，デュラグルチド群で有意に少ない結果であった⁴⁾(表 1)。ただし，本邦でのデュラグルチドの承認用量は 0.75 mg 週 1 回投与であり，REWIND で用いられた用量は承認用量外であることから，結果の解釈には注意が必要である。

2-2 GLP-1 受容体作動薬の腎保護効果に関する 基礎研究からの知見

このような GLP-1 受容体作動薬を用いた治療で観察された腎保護効果は，同薬剤による血糖コントロールの改善を介したものであるとは考えられるが，それ以外にも GLP-1 受容体作動薬による腎臓への直接的

な作用が腎保護に大いに貢献している可能性が近年の基礎研究の結果から示されてきている。この背景として，まず GLP-1 受容体が膵臓のみならず，腎臓においても発現していることが挙げられる⁶⁾。

我々はこれまでにマウスを用いた基礎研究から，in situ hybridization の手法を用いた解析を通じて，GLP-1 受容体は腎臓において糸球体係蹄壁および血管壁に沿って局在して発現していることを確認した⁹⁾。また，この手法による解析では，GLP-1 受容体は尿細管では発現は認められないことも報告した⁹⁾。したがって，腎臓内での GLP-1 受容体シグナルの増加は，糸球体や血管の保護に貢献することが想定され，我々は非肥満型インスリン欠乏型で進行性腎症を発症する KK/Ta-*Ins2*^{Akita} (KK/Ta-Akita) 糖尿病マウス¹⁰⁾を用いて解析を進めてきた。

KK/Ta-Akita マウスに GLP-1 受容体作動薬リラグルチドの投与を行ったところ，血糖値に有意な変化を与えることなく，アルブミン尿を減少させ，糖尿病性糸球体硬化病変の進行を抑制することを観察した⁹⁾。また，この糖尿病性腎症に対する GLP-1 受容体作動薬の腎保護効果の機序に関しては，GLP-1 受容体作動薬投与後の腎臓内 GLP-1 受容体シグナルの増加は，そ

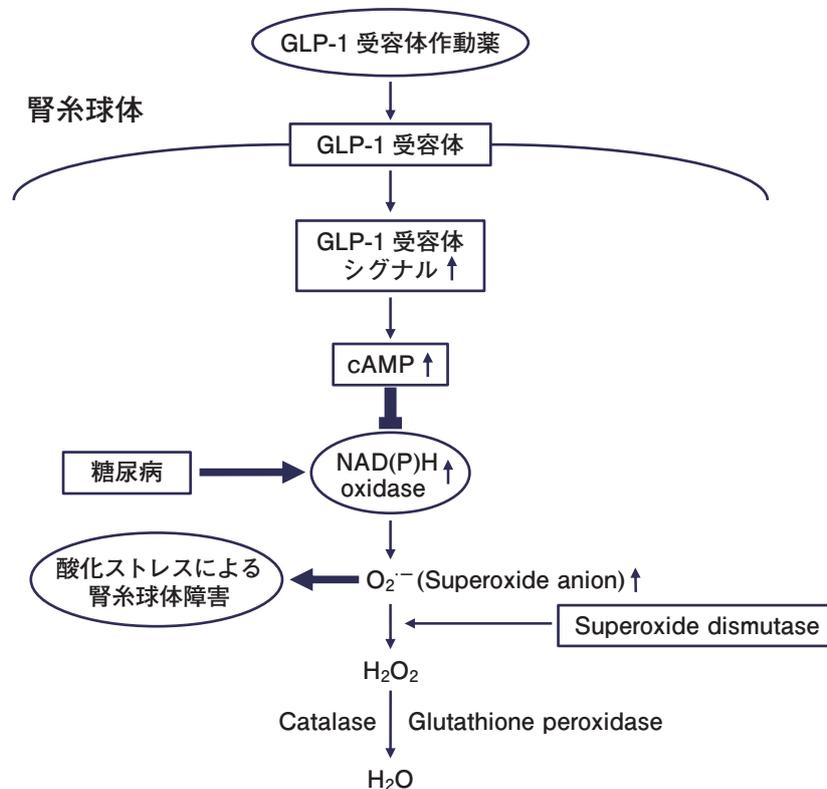


図 2 GLP-1 受容体作動薬の腎保護効果のメカニズム
(文献 9 より引用)

のセカンドメッセンジャーである cAMP の腎臓内レベルの上昇を介して活性酸素の産生源である NAD(P)H (reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oxidase を抑制し、高血糖状態下で増加する酸化ストレスから糸球体を保護することを明らかにしてきた⁹⁾(図 2)。すなわち、GLP-1 受容体作動薬はその血糖降下作用から独立した抗酸化作用を有し、腎保護効果をもたらすものと考えられる。

同様に、基礎研究から GLP-1 受容体作動薬の腎保護効果を説明するいくつかの機序が示されている。糖尿病モデルラットに対する GLP-1 受容体作動薬 exendin-4 投与による抗炎症作用を介した糸球体保護効果¹¹⁾、糖尿病モデルマウスに対する exendin-4 投与によるアンジオテンシン II シグナル伝達系の抑制を介した糸球体内皮細胞の保護効果¹²⁾が報告されている。

3 GLP-1 受容体作動薬の分類と腎機能低下患者における使用上の注意点

現在、本邦で使用可能な 7 種類の GLP-1 受容体作動薬の分類と腎機能低下患者での使用に関する添付文書上の記載について、表 2 にまとめた。このうちアメリカドクトカゲの唾液腺から単離されたペプチド exendin-4 由来であるエキセナチドとリキシセナチドは、主として腎臓で分解されることから、腎機能低下とともに血中濃度が上昇することで胃腸障害が発生しやすくなる。このような背景から、エキセナチドは透析患者ならびに保存期腎不全（クレアチニンクリアランス [creatinine clearance; Ccr] 30 mL/分未満）の患者で

は禁忌となっている。また、同じく exendin-4 由来のリキシセナチドも、重度腎機能障害（Ccr 30 mL/分未満）または末期腎不全の患者では慎重投与とされている。

一方で、ヒト GLP-1 由来のリラグルチド、デュラグルチド、皮下注ならびに経口セマグルチドは、内因性 GLP-1 に比べて分解は緩やかではあるが、DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) および中性エンドペプチダーゼにより代謝・分解されることから、すなわち主要消失経路が非腎であることから、それらの血中濃度は腎機能により影響を受けないとされている。現時点でヒト GLP-1 由来の GLP-1 受容体作動薬については、添付文書上、透析患者ならびに保存期腎不全患者に対する禁忌や慎重投与の記載はなく、使用の制限はなされていない（透析患者ならびに保存期腎不全患者に対して使用は可能である）。しかしながら、これらの患者に対する臨床試験での評価が十分に行われていないことから、使用するには慎重に経過観察を行う必要がある。

4 慢性腎臓病、保存期腎不全、透析患者に対する GLP-1 受容体作動薬の使用の実際と安全性

慢性腎臓病、保存期腎不全、透析患者に対して、GLP-1 受容体作動薬を用いた臨床試験からの報告は限られているが、これまでに報告された臨床試験の成績ならびに症例報告について紹介する。

表 2 GLP-1 受容体作動薬の分類と腎機能低下患者での使用に関する添付文書上の記載

一般名	商品名	用法	用量	主要消失経路	腎機能低下患者における使用
エキセナチド	バイエッタ [®]	1日2回皮下注	1回5~10 μ g	腎	透析患者またはCcr 30 mL/分未満の患者では禁忌
リキシセナチド	リクスミア [®]	1日1回皮下注	1回10~20 μ g	腎	Ccr 30 mL/分未満または末期腎不全の患者では慎重投与
持続性エキセナチド	ビデュリオン [®]	週1回皮下注	1回2 mg	腎	透析患者またはCcr 30 mL/分未満の患者では禁忌
リラグルチド	ビクトーザ [®]	1日1回皮下注	1回0.3~1.8 mg	非腎	記載なし
デュラグルチド	トルリシティ [®]	週1回皮下注	1回0.75 mg	非腎	記載なし
セマグルチド	オゼンピック [®]	週1回皮下注	1回0.25~1.0 mg	非腎	記載なし
経口セマグルチド	リベルサス [®]	1日1回経口	1回3~14 mg	非腎	記載なし

各製剤の添付文書をもとに著者作成。

4-1 慢性腎臓病

(1) LIRA-RENAL

まず，慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）に対する GLP-1 受容体作動薬の安全性については，二重盲検無作為化比較対照試験 LIRA-RENAL において評価が行われている¹³⁾。LIRA-RENAL では，中等度の腎機能障害すなわちステージ 3 の CKD（eGFR 30～59 mL/分/1.73 m²）を有する 279 人の 2 型糖尿病患者を対象とし，現行の血糖降下薬治療に GLP-1 受容体作動薬リラグルチド（0.6～1.8 mg/日）を追加することで，その安全性と有効性が検証されている。

140 人の CKD 患者がリラグルチド治療群に，139 人がプラセボ群に無作為に割り付けられ，観察期間は 26 週間であった。26 週間後の HbA1c は，リラグルチド治療群でベースラインの平均値 8.08% から 1.05% 減少し，プラセボ群でベースラインの平均値 8.00% から 0.38% の減少がみられ，群間の差の推定値は -0.66%（95% CI -0.90 to -0.43, P<0.0001）で，リラグルチド群で有意な HbA1c 減少効果を示す結果であった。

26 週間後の腎機能に関しては，リラグルチド群ではベースラインの eGFR の平均値 45.4 mL/分/1.73 m² から 1% 減少，プラセボ群でベースラインの eGFR の平均値 45.5 mL/分/1.73 m² から 1% 増加していたが，群間の比の推定値は 0.98（95% CI 0.94～1.02, P=0.3575）で，両群間での有意な差はみられなかった。

26 週間後のアルブミン尿に関しても，尿アルブミン/クレアチニン比で群間の比の推定値は 0.83（95% CI 0.62～1.10, P=0.1856）と，両群間での有意な差はみられなかった。有害事象に関しては，悪心・嘔吐など胃腸症状がリラグルチド群で多い傾向にあったが，そのほとんどは軽度で短期間で消失する傾向にあった。重篤な有害事象の発生はリラグルチド群とプラセボ群の間で同等であった。また，低血糖の頻度についてもリラグルチド群とプラセボ群との間でほぼ同程度であった。

このように LIRA-RENAL の結果からは，中等度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に対する GLP-1 受容体作動薬リラグルチドを用いた治療は，腎機能を悪化させることなく，優れた HbA1c 改善効果をもたらすことが示されているが，胃腸症状の発生には十分に注意しつつ使用すべきであろう。

(2) AWARD-7

最近，LIRA-RENAL よりも CKD が進行した患者を対象に含む GLP-1 受容体作動薬デュラグルチドの臨床試験 AWARD-7 からの興味深い成績も報告されてきている¹⁴⁾。なお，本邦でのデュラグルチドの承認用量は 0.75 mg 週 1 回投与であることを申し添えておく。

AWARD-7 は，ステージ 3～4（中等度～重度）の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者 577 人を対象とし，インスリンリスプロとの併用下において，デュラグルチド 1.5 mg 週 1 回投与群（193 人），デュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与群（190 人），インスリングルルギン 1 日 1 回投与群（194 人）の 3 群に無作為に割り付け，ベースラインから投与 26 週後の HbA1c 値の変化を主要評価項目とした臨床試験である。結果としては，両デュラグルチド群とインスリングルルギン群との間で投与 26 週後の HbA1c 値の低下に差はみられなかった（両デュラグルチド群はインスリングルルギン群に対して非劣性であった）。

副次的評価項目として，eGFR と尿アルブミン/クレアチニン比のベースラインからの変化についても解析された。52 週後のシスタチン C による eGFR は，最小二乗平均でデュラグルチド 1.5 mg 群 34.0 mL/分/1.73 m²（p=0.005 vs インスリングルルギン群），デュラグルチド 0.75 mg 群 33.8 mL/分/1.73 m²（p=0.009 vs インスリングルルギン群），インスリングルルギン群 31.3 mL/分/1.73 m² と両デュラグルチド群で有意に高値であった。52 週後の尿アルブミン/クレアチニン比の低下度については，両デュラグルチド群とインスリングルルギン群との間で有意な差はみられなかった。

重篤な有害事象の発生は 3 群間で同等であり，予想されたように両デュラグルチド群で胃腸症状の発生が多く，低血糖の発生が少なかった。

以上の結果より，中等度～重度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に対する GLP-1 受容体作動薬デュラグルチドを用いた治療は，インスリングルルギンと同等の HbA1c 改善効果を発揮し，インスリングルルギンよりも腎機能低下速度を小さくすることが示されている。

4-2 保存期腎不全

本邦でごく最近上市された GLP-1 受容体作動薬の経口セマグルチドの保存期腎不全での使用については，

Granhall らが、重度の腎機能障害すなわちステージ 4 (Ccr 15~29 mL/分/1.73 m²) の患者 12 人 (糖尿病患者 5 人を含む) において、薬剤の安全性と忍容性を中心に評価を行っている¹⁵⁾。

重度の腎機能障害を有する患者に対し、経口セマグルチド 5 mg を 5 日間、引き続いて 10 mg を 5 日間服用させた後のセマグルチドの血中濃度を評価しているが、その血中濃度は健常人よりもむしろ低値であり、懸念されたような血中濃度の上昇はみられなかった。有害事象として重篤なものはなかったが、発生頻度の高いものは胃腸症状であった。また、重篤な低血糖の発生はみられなかったと報告されている。

以上の結果に基づいて、経口セマグルチドは腎機能障害を有する患者での忍容性においても問題なく、投与量調整の必要はないだろうと結論づけている。

4-3 透析患者

透析患者に対する GLP-1 受容体作動薬の使用の評価については、透析療法中の 2 型糖尿病患者 24 人をリラグルチド群 (14 人) とプラセボ群 (10 人) に割り付け、従来の糖尿病治療に 1 日 1 回のリラグルチド (0.6~1.8 mg)、またはプラセボの追加投与にて 12 週間のフォローアップを行った二重盲検無作為化比較対照試験の結果が海外から報告されている^{16, 17)}。

予想されたように、初期および一時的な胃腸症状の発生はリラグルチド群で高頻度に見られたが、血糖コントロールはリラグルチド群で改善傾向にあった。しかしながら、リラグルチド群で低血糖の発生が多かったことが報告されている。この背景として、従来の糖尿病治療としてインスリン使用中の患者が多かったことが挙げられている。また、リラグルチドを投与された腎機能正常の 2 型糖尿病患者 (11 人) と透析療法中の 2 型糖尿病患者の比較において、投与量で補正したリラグルチドの血中濃度は、透析療法中の 2 型糖尿病患者で高値であったことも示されている。

以上の結果より、透析患者では GLP-1 受容体作動薬の使用に伴う胃腸症状を減らすために、投与量の減量を考慮すべきと結論づけており、また GLP-1 受容体作動薬とインスリンとの併用においては、低血糖の発生に十分に注意を払う必要があると言える。

日本人の透析患者を対象とした臨床試験としては、10 人の透析療法中の 2 型糖尿病患者において、1 日 1

回注射製剤リラグルチド 0.6~0.9 mg 皮下投与後のリラグルチドの血中濃度の評価、ならびに低血糖を含む有害事象の評価が行われている¹⁸⁾。

まず、皮下投与後のリラグルチドの血中濃度であるが、透析日と非透析日の間でその変化に差はみられず、透析はリラグルチドの薬物動態のパラメーターに影響を及ぼさないことを示している。また、リラグルチド皮下投与後の低血糖の徴候を含む有害事象は、透析日ならびに非透析日において観察されなかったと報告している。これらの結果に基づいて、透析療法中の 2 型糖尿病患者では、GLP-1 受容体作動薬の投与量の調整なしに使用することが可能であろうと結論づけている。

GLP-1 受容体作動薬週 1 回皮下投与製剤に関しては、日本人の透析療法中の 2 型糖尿病患者に対するセマグルチドの使用に関する 4 症例報告において、同薬剤による優れた血糖コントロール改善効果が示されている¹⁹⁾。同じく、GLP-1 受容体作動薬週 1 回皮下投与製剤のデュラグルチドに関しても、日本人の透析療法中 2 型糖尿病患者 15 人への投与を行った臨床試験の結果は、低血糖の発生を増加させることなく、血糖コントロールの改善と使用中のインスリン投与量の減量を可能にすることを示している²⁰⁾。セマグルチドとデュラグルチドの週 1 回皮下投与という使用上の簡便性については透析患者にとって有益ではあるが、現時点で透析患者への使用に関する臨床試験からの報告が少なく、使用する際には慎重な経過観察を行う必要がある。特に、高齢の透析患者でインスリンと併用する際には、インスリン投与量の減量を検討するなどして重篤な低血糖の発生を防ぐように注意しなければならない。

添付文書上、慢性腎臓病、保存期腎不全、透析患者に対して使用の制限がなされていないヒト GLP-1 由来の GLP-1 受容体作動薬を用いた報告から考察すると、主要消失経路が非腎であるヒト GLP-1 由来の GLP-1 受容体作動薬に関しては、これらの患者においても忍容性が高く、優れた血糖コントロール改善効果をもたらすことが期待され、治療の選択肢の一つと評価される。しかしながら、インスリンとの併用による低血糖の発生や比較的高頻度に見られる胃腸症状の発生には十分に注意して使用する必要がある。また、透析患者に対する GLP-1 受容体作動薬投与後の血中濃度の上昇については一定の見解が得られていないようであり、

血中濃度の上昇に伴う胃腸症状出現の際には投与量の減量を考慮するなど注意が必要と考える。

おわりに

わが国で GLP-1 受容体作動薬が臨床の場に登場して以来、10 年余りが経過したが、現在、同薬剤は 2 型糖尿病治療薬の主流として幅広く用いられている。GLP-1 受容体作動薬はその作用機序から単独投与では低血糖の発生が少なく、高齢者でも比較的 safely に投与が可能であり、また週 1 回投与製剤も使用可能であることから、介護が必要な高齢者においても円滑に治療の遂行が可能であるという利点もある。

近年のわが国での 2 型糖尿病患者の増加に伴い、糖尿病性腎症の進展から腎機能の低下した患者、保存期腎不全ならびに透析患者に対する GLP-1 受容体作動薬を用いた治療を考慮する機会が今後ますます増えることが予想される。また、最近の臨床試験・基礎研究において、GLP-1 受容体作動薬の腎保護効果を示す多くのエビデンスが集積してきていることから、GLP-1 受容体作動薬は 2 型糖尿病患者に対する腎保護を考慮した治療戦略として位置づけられていくことが期待される。

保存期腎不全、透析患者に対する GLP-1 受容体作動薬の使用に関しては、主要消失経路が腎であり、exendin-4 由来の GLP-1 受容体作動薬エキセナチドとリキシセナチドは禁忌または慎重投与と使用制限があるが、主要消失経路が非腎であり、ヒト GLP-1 由来の GLP-1 受容体作動薬については使用制限がなされていないため、現時点では使用可能となっている。限られた臨床試験からの成績に基づくと、これらの患者においてもヒト GLP-1 由来の GLP-1 受容体作動薬の忍容性は高いと考察される。しかしながら、使用にあたっては、インスリンとの併用による低血糖の発生や、比較的高頻度にみられる胃腸症状の発生には十分に注意する必要があると言えよう。これらの患者を対象とした臨床試験からのエビデンスは少なく、今後有効性や安全性に関するさらなるエビデンスが集積することを期待する。

利益相反自己申告

日本ベーリンガーインゲルハイム（株）、エスビー食品（株）より共同研究費を、また田辺三菱製薬（株）、

第一三共（株）、小野薬品（株）、ノボノルディスクファーマ（株）より奨学寄附金を受領している。

文 献

- 1) Bode BW, Brett J, Falahati A, et al. : Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes ≥ 65 and < 65 years of age : a pooled analysis from phase III studies. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9 : 423-433.
- 2) Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. : Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377 : 839-848.
- 3) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. : Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375 : 1834-1844.
- 4) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. : Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND) : a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394 : 121-130.
- 5) Sugauma Y, Shimizu T, Sato T, et al. : Magnitude of slowing gastric emptying by glucagon-like peptide-1 receptor agonists determines the amelioration of postprandial glucose excursion in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2020; 11 : 389-399.
- 6) Yamada Y, Tsukiyama K, Sato T, et al. : Novel extrapancreatic effects of incretin. *J Diabetes Investig* 2016; 7(Suppl 1) : 76-79.
- 7) Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. : Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 2019; 30 : 72-130.
- 8) Scrocchi LA, Brown TJ, MaClusky N, et al. : Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat Med* 1996; 2 : 1254-1258.
- 9) Fujita H, Morii T, Fujishima H, et al. : The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy : possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int* 2014; 85 : 579-589.
- 10) Fujita H, Fujishima H, Chida S, et al. : Reduction of renal superoxide dismutase in a murine model of progressive diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 : 1303-1313.
- 11) Kodera R, Shikata K, Kataoka HU, et al. : 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. *Diabetologia* 2011; 54 : 965-978.
- 12) Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q, et al. : Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC β activation in diabetes. *Diabetes* 2012; 61 : 2967-2979.
- 13) Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. : Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL) : a randomized clinical trial. *Diabetes*

- Care 2016; 39 : 222-230.
- 14) Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. : Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7) : a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6 : 605-617.
 - 15) Granhall C, Søndergaard FL, Thomsen M, et al. : Pharmacokinetics, safety and tolerability of oral semaglutide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57 : 1571-1580.
 - 16) Idorn T, Knop FK, Jørgensen MB, et al. : Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease : an investigator-initiated, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39 : 206-213.
 - 17) Bomholt T, Idorn T, Knop FK, et al. : The glycaemic effect of liraglutide evaluated by continuous glucose monitoring in persons with type 2 diabetes receiving dialysis. *Nephron* 2021; 145 : 27-34.
 - 18) Osonoi T, Saito M, Tamasawa A, et al. : Effect of hemodialysis on plasma glucose profile and plasma level of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and end-stage renal disease : a pilot study. *PLoS ONE* 2014; 9 : e113468.
 - 19) Saito S, Nakao T : Semaglutide, a newly available glucagon-like peptide receptor agonist, shows remarkable favorable effects in hemodialysis patients with obesity and type 2 diabetes. *Ther Apher Dial* 2021; doi: 10.1111/1744-9987.13651.
 - 20) Yajima T, Yajima K, Hayashi M, et al. : Improved glycaemic control with once-weekly dulaglutide in addition to insulin therapy in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis evaluated by continuous glucose monitoring. *J Diabetes Complications* 2018; 32 : 310-315.