

糖尿病に関するトピックス紹介 by 研究推進委員会 No.27

肥満・過体重の2型糖尿病患者を対象とした GLP-1・グルカゴン受容体デュアルアゴニスト
(MEDI0382) の血糖管理と体重管理に関する有効性と安全性に関する報告

執筆担当：西村博之（陣内病院薬剤部）

トピックス担当：秋山滋男（東京薬科大学薬学部）

糖尿病治療において適正な体重管理は血糖コントロールのみならず血圧管理・脂質管理および動脈硬化性疾患の合併・進展抑制のために極めて重要である¹⁾。近年、GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬や SGLT-2 (Sodium glucose cotransporter-2)²⁾阻害薬など、血糖低下作用のみならず体重減少作用をもたらす薬剤が登場し、肥満や過体重のある糖尿病患者に処方されるようになり、体重増加および低血糖を起こすことなく安全に血糖値を正常化させることが可能となった。しかしながら、現在、発売されている GLP-1 受容体作動薬では、体重減少効果が十分ではない薬剤もある。今回、血糖コントロールと体重減少効果を期待して開発された MEDI0382 (GLP-1 受容体とグルカゴン受容体のデュアルアゴニスト) の有効性と安全性に関する臨床試験の論文を報告する。本研究はドイツの 11 ヶ所の病院や契約研究施設において実施された、プラセボ対照の二重盲検化無作為化複数用量漸増 (multiple-ascending dose :MAD) 試験および第 II a 相試験をまとめた報告である。対象は 18~65 歳の血糖コントロールされた 2 型糖尿病 (スクリーニング時 HbA1c 6.5~8.5%) で Body-Mass Index (BMI) が 27~40kg/m² 間にある患者である。MAD 試験ではコホート A~C は 2 : 1 (MEDI0382 群 : プラセボ群、以下同様)、コホート D と E は 3 : 1 の割合で、第 II a 相試験では 1 : 1 の割合で無作為に割り付けられた。また、MAD 試験の 5 つのコホートでは試験で決められた複数容量漸増 (multiple-ascending dose) しつつ最大 300 μg を最長 22 日間まで、第 II a 相試験では最大 200 μg を最長 41 日間まで、1 日 1 回皮下注射により投与した。第 II a 試験の主要エンドポイントは、41 日目までの混合食負荷試験 (mixed-meal tolerance test:MMTT) 前と 4 時間後の血糖値曲線下面積の変化量およびベースラインから 41 日目までの体重の変化量とした。安全性の解析については治験薬の投与を受けたすべての対象者について行われた。結果、MMTT 0~4 時間の血糖値曲線下面積 (AUC_{0-4h}) は MEDI0382 群がプラセボ群に比べ有意に低下した (MEDI0382 群 (最小二乗平均値 : -32.78% [90%信頼区間 : -36.98~-28.57]) vs プラセボ群 (-14.10% [-14.10~-6.21] ; p<0.0001)。また両群間には有意な差がみられた (平均-22.62%[-28.40 to -16.85]; p<0.0001)。第 II a 相試験の結果では、空腹時血糖値のべ

ースラインから試験最終日までの変化量は MEDI0382 群がプラセボ群よりも有意に減少した (-2.8mmol/L [90% CI -3.2 ~ -2.4] vs -1.1 mmol/L [-1.4 ~ -0.7]; p<0.0001)。また体重減少に関しても MEDI0382 群がプラセボ群に比べ有意に減少した (-3.84% [90% CI -4.55 ~ -3.12] vs -1.70 kg [-2.40 ~ -1.01]) [ITT 解析 (intention to treat)]。

本研究で有害事象があった患者の割合に、両群間で差はなかった (88% vs 88%)。しかしながら胃腸障害 (18 [72%] vs 13 [40%])、食欲減退 (5 [20%] vs 0 [0%]) が MEDI0382 群でプラセボ群よりも多くみられたが、グレード 3 以上の有害事象はなかった。

本結果より、MEDI0382 は過体重あるいは肥満の 2 型糖尿病患者に対して臨床的に意義のある血糖コントロールの改善および体重減少効果がみとめられた。また空腹時および食後血糖値の有意な減少は、投与後短期間で出現し (治験薬投与開始 7 日)、その効果は最高 41 日間持続した。各種コホート研究および第 II a 相試験に参加した患者の血液サンプルより得られた MEDI0382 の最高血中濃度到達時間は 4.0~6.0 時間、血中半減期は 8.0~11.8 時間であった。また、MEDI0382 を投与して 41 日という短期間で、プラセボ群と比較し有意に肝臓内の脂肪を減少したことも明らかとなった。グルカゴンは脂肪酸の酸化を増加させる作用があることから、MEDI0382 のグルカゴン受容体アゴニストとしての薬理作用が肝臓内の脂肪除去作用を示した可能性がある。これらの結果より、MEDI0382 は 2 型糖尿病への比較的短期間の投与により、プラセボ群と比較して有意に治療効果を示した。本治験薬である MEDI0382 の長期投与は、血糖コントロールを良好にするほか、体重減少効果、肝臓の脂肪減少効果は、2 型糖尿病の補完的治療となる可能性が示唆された。

(参考文献)

- 1) Balkau B *et al*: International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA). *Circulation* 116 (2007)1942-51.
- 2) Ambery P *et al*: MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet* 391 (2018) 2607-2618. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30726-8. Epub 2018 Jun 23.