



## < 最近の話題 >

## 肥満症と抗肥満薬について

前回のかわら版 No.52 で、「GLP-1 作動薬の次の進歩」として抗肥満薬について取り上げましたが、今回はさらに、GLP-1 作動薬と関連した抗肥満薬の話題について紹介したいと思います。

### < 肥満と肥満症の違い > (図 1)

「肥満」は「太っている状態」を指す言葉で、病気を意味するものではありません。しかし、「肥満」に伴って健康を脅かす合併症がある場合、または合併症になるリスクが高い場合、それは単なる「肥満」ではなく「肥満症」と診断され、医学的な減量治療の対象となります。

一方、健康診断などで指摘される「メタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)」は、「肥満」の有る無しに関わらず、内臓脂肪の蓄積及び血圧、血糖値、血清脂質値のうち2つ以上が基準値から外れている場合に診断されます。

### < これまでの肥満症の治療薬 >

肥満症に対するこれまでの薬物治療は、1992年から使用されているマジンドール(サノレックス®)で、投与対象が、BMI $\geq$ 35kg/m<sup>2</sup>の高度肥満症患者のみでした。しかし、この薬剤は薬理学的特性として覚醒剤のアンフェタミン類と類似していることから依存性に留意する必要があること、禁忌となる患者が多いことから、使用しにくい薬剤でした。

### < これからの肥満症の治療薬 >

#### ① セマグルチド(ウゴービ®皮下注)

GLP-1 作動薬「セマグルチド」は、既に2型糖尿病治療薬として皮下注製剤(オゼンピック®)と内服薬(リベルサス®錠)が使用されているが、本年3月に肥満症を適応としてウゴービ®皮下注(週1回投与)が販売されました。投与対象となる患者は、高血圧、脂質異常症又は2型糖尿病のいずれかを有している肥満症患者で、BMIが27kg/m<sup>2</sup>以上であり2つ以上の肥満に関連する健康障害を有しているか、35kg/m<sup>2</sup>以上の高度肥満症の患者となっています。最大投与量はオゼンピック®注の2倍以上の2.4mgとなっています(図2)。

#### ② チルゼパチド(マンジャロ®皮下注)

本年4月に発売された、従来のGLP-1受容体のみならずGIP(グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド)受容体にも同時に作用する2型糖尿病治療薬ですが、臨床試験の段階で高い体重減少作用が報告されており、BMIが30kg/m<sup>2</sup>などを目安に、既存のGLP-1受容体作動薬から切り替える形での使用が中心になるといわれています。しかし、米国糖尿病学会学術集会において、糖尿病を合併していない肥満患者におけるチルゼパチドの減量効果が昨年と今年の2年連続で報告されているので、肥満症を適応とした使用が近い将来に認められると考えられます。

#### ③ Orforglipron

この医薬品は中外製薬が創製したGLP-1作動薬であり、2018年にイーライリリー社に導出され、開発中の薬剤です。

本年6月に行われた米国糖尿病学会学術集会で、投与26週後のHbA1cの変化量と体重の変化量を主要評価項目とした第2相試験結果が報告され、それぞれについて対象薬と比較して有意な結果が得られ、第3相に進むことがアナウンスされたとのことです。orforglipronは経口投与可能な低分子化合物であり、現在の経口セマグルチド製剤のような服用後の飲食の制限も不要となります。

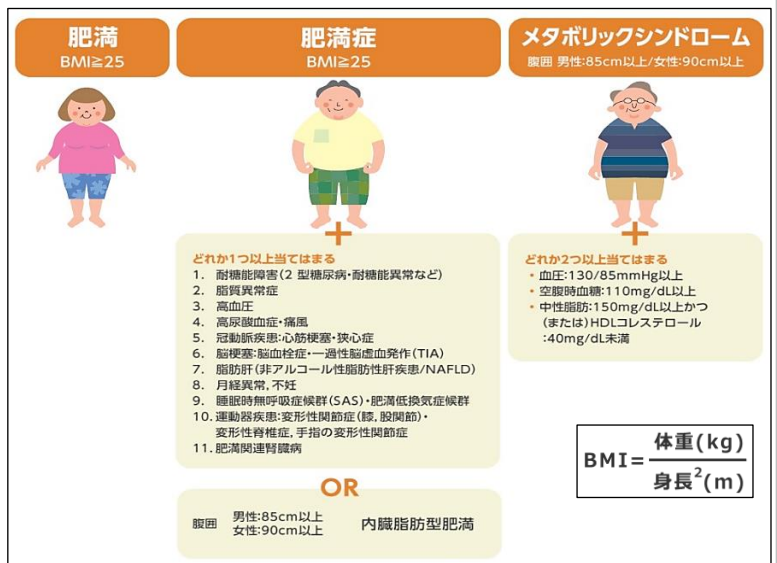


図1 肥満と肥満症(日本肥満学会 HP から引用(一部変更))  
(<http://www.jasso.or.jp/contents/wod/index.html>)

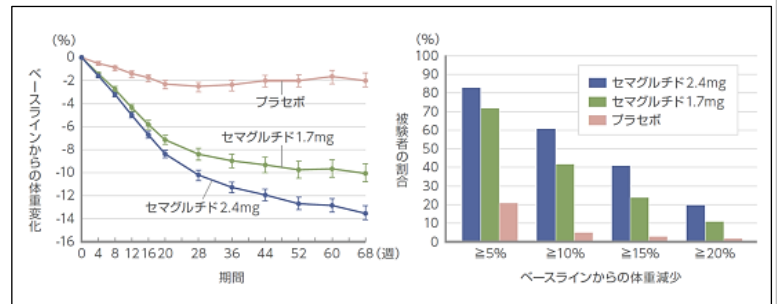


図2 セマグルチドによる体重減少(STEP6試験)

(Kadowaki T, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10:193-206.)

左: ベースラインからの体重変化の推移、  
右: 各体重減少率を達成した被験者の割合(投与68週時)

### < 一般用医薬品(ダイレクト OTC 薬) >

オルリスタット(製品名「アライ」:大正製薬)

消化管腔内で脂肪分解酵素リパーゼの活性を阻害し、食事由来の脂質の吸収を抑制します(図3)。食事・運動の改善(生活習慣の改善)を行うことで内臓脂肪が減少し、結果として腹囲の減少へと導くことが期待されます。本品は、医療用医薬品としての使用実績がないまま直接的に OTC 医薬品として承認されたダイレクト OTC であり、本年2月に承認されて要指導医薬品として発売されています。

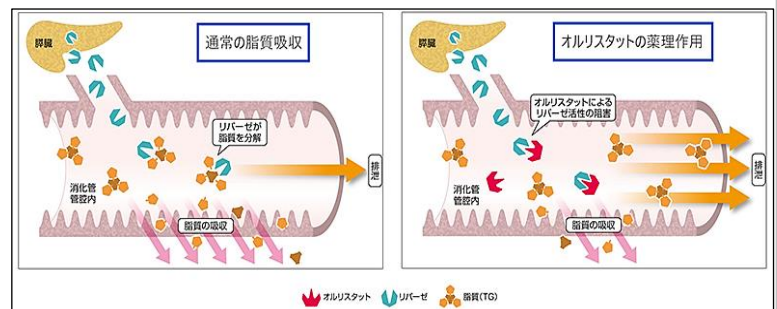


図3 オルリスタットの薬理作用

### 【引用文献】

- 1)日経メディカル、シリーズ「糖尿病診療の最新動向」2023、2/6~7
- 2)日経メディカル、GLP-1 作動薬の開発進む、2023年2月10日号
- 3)日経メディカル、新規経口GLP-1 作動薬、糖尿病と肥満の治療進む  
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/int/202307/580305.html>
- 4)DI オンライン、抗肥満薬「アライ」が要指導医薬品に  
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/trend/202212/577506.html>