2025 年 11 月 1 日
企画制作:足立博一
https://www.adachipas.com

# PAS kara News(591)

## 肥満症治療薬のGIP/GLP-1受容体作動薬

１０月初めのテレビニュースで糖尿病治療薬GIP/GLP-1受容体作動薬**マンジャロ**皮下注アテオスを肥満治療に利用しているニュースが流れていました。ニュースに出ていた利用者は二週間程度で２～３ｋｇ程度痩せたそうですが、吐き気を含めた食欲不振などによるというニュースで、ＰＭＤＡでは健康被害例も紹介し注意喚起をしています。当然自由診療となり注射代も自費になるわけですが、そちらに利用される数量が増えると本来利用されるべき糖尿病患者さんへの供給量が減少するという事態が生まれ、ここ数年の大きな問題になっています。そのような中で２０２５年４月１１日に日本イーライリリー社からマンジャロ皮下注アテオスと同成分の肥満症治療薬**ゼップバウンド**皮下注アテオスが発売されました。薬価がついているので保険医療対象薬になります。この注射薬は果たして糖尿患者さんへの供給不足を解消できているのでしょうか？　結論から言うと**実態調査をしていないので不明**です。

### １）とは言え「ゼップバウンド皮下注アテオス」とは

ゼップバウンド皮下注アテオスはマンジャロ皮下注アテオスと同一成分のチルゼパチドで規格は２．５ｍｇ、５．０ｍｇ、７．５ｍｇ、１０ｍｇ、１２．５ｍｇ、１５ｍｇを含む６キットで両薬とも同じラインナップで構成されています。両薬は全く同じ成分なので適応症だけを比較してみましょう。単に肥満症と言っても下表の①②にあるようにかなりの制限があることが分かります。

| 商品名 | 適応症 | 適応条件など | 用法・薬価 |
|---|---|---|---|
| **ゼップバウンド** | 肥満症 | 高血圧･脂質異常症または２型糖尿病のいずれかを有し食事療法･運動療法を行っても十分な効果を得られない下記に該当する場合に限る。<br>**① ＢＭＩが２７ｋｇ/ｍ²以上であり、２つ以上の肥満に関連する健康障害を有する※**<br>**② ＢＭＩが３５ｋｇ/ｍ²以上** | 漸増し週１回**１０ｍｇ**を維持量。最大量は週１回１５ｍｇ迄<br>**10mg:8999 円**<br>15mg：11242 円 |
| **マンジャロ** | ２型糖尿病 | 糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上での利用。 | 漸増し週１回**５ｍｇ**を維持量。最大量は週１回１５ｍｇ迄<br>**5mg：3848 円**<br>15mg：11544 円 |

※：肥満に関連する健康障害とは臨床治験時で条件となった耐糖能異常、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患、高血圧、閉塞性睡眠時無呼吸症候群に相当する。

### ２）ゼップバウンド皮下注の一つの臨床試験結果

添付文書に記載のあった臨床試験結果を紹介するとプラセボ、１０ｍｇ群、１５ｍｇ群の３つに症例(約７５例ずつ)を分けて注射後**７２週**で体重変化(いずれの群も当初は約９２ｋｇ)をみたところプラセボ群との群間差[95%信頼区間]が１０ｍｇ群で**－１６．１ｋｇ**[－１８．７，－１３．５]、１５ｍｇ群で**－２１．１ｋｇ**[－２３．６、－１８．５]と有意にゼップバウンド皮下注の効果がでたとしています。

週に１回１５ｍｇを**７２週間**(約**１年半**)注射すると当初９２ｋｇの体重があった人が**２１ｋｇ**も体重が**減少**したのですから驚いてしまいますが、単純計算で１週間あたり約３００ｇずつじわじわと体重を減らしてきた結果になります。冒頭で紹介した二週間程度で２～３ｋｇ程度痩せたというのはかなり過剰な薬効がでたと考えられます。むしろ過量投与による副作用がでたのではないかと疑ってしまいます。そのような指示も処方した医師がしたのでしょうが美容クリニック医による安易な処方が横行しているようで気になります。ゼップバウンド皮下注の適応症は肥満症ですが、その肥満症への適用にあたっては上記のような厳しい制限があります。この制限を逸脱した処方は適応外になるため私費診療になり、かつ適応外使用になるため、なんらかの副作用が起きたとしても原則として医薬品副作用被害救済制度の対象外となってしまいます。またゼップバウンド皮下注の対象患者は２型糖尿病患者より圧倒的に少ないと思われますから製品の生産数も少なく適応外の私費診療でゼップバウンド皮下注を使ったとしても結局は医薬品不足を招いてしまい「自分が肥満だ」と感じている人たちにマンジャロ皮下注が今後も利用されすぎてしまうのではないかと危惧されます。

## ３）最後にＧＩＰとＧＬＰ−１について改めて復習してみましょう。

ＧＩＰとＧＬＰ−1 は炭水化物や脂質の摂取により消化管から分泌される**インクレチン**と総称されるポリペプチドホルモンで主にインスリン分泌を促します(以下、ラング・デール薬理学等から)。

**a. ＧＩＰ**(「グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド」の英語略名)

十二指腸から空腸にかけて存在する**Ｋ細胞**から分泌される４２個のアミノ酸からなるポリペプチド。膵臓β細胞内にあるＧＩＰ受容体を血糖値依存的に刺激してインスリンを分泌して血糖値を下げます。ＤＰＰ−４によって速やかに分解されますが、血糖低下作用以外には次のような作用が知られています。

1. 中枢神経のＧＩＰ受容体に直接作用し食欲抑制に作用し体重減少。
2. 脂肪細胞のＧＩＰ受容体に作用し脂質代謝を亢進して体重減少。
3. 分泌されたインスリンが中枢神経系に作用して食事量を制限し体重減少。

☛高血糖時にはすでにＧＩＰ分泌は最大になっているためインクレチン関連薬はＧＬＰ−１関連薬しかないと、昔メーカーさんから説明を受けた記憶があるのですが何故今ＧＩＰ関連薬も注目されてきたのでしょうか？逆に言うと**非糖尿病の肥満者**で何らかの条件(甘い物の食べ過ぎ等)で高血糖になった時にＧＩＰとＧＬＰ−１の両作用が重なり**低血糖**になりやすい気がしますが？

**b. ＧＬＰ−１**(「グルカゴン様ペプチド−１」の英語略名)

主に小腸下部に存在する**Ｌ細胞**から分泌されるポリペプチド。ＧＩＰと異なりグルカゴンを含む大きなポリペプチドからＮ末端アミノ酸の**１～３７**部分がペプチドとして切り出され、さらにＮ末端側アミノ酸の**７～３７**ならびに**６～３７**と切り出されたペプチドが**ＧＬＰ−１**としての活性を持ちます。それらが血中に放出され膵臓β細胞内のＧＬＰ−１受容体を血糖依存的に刺激してインスリンを分泌して血糖値を下げます。ＤＰＰ−４によって速やかに分解されますが、以下の作用も知られています。

1. 中枢神経系のＧＬＰ−１受容体に直接作用し食欲抑制に作用し体重減少。
2. 分泌されたインスリンが中枢神経系に作用して食事量を制限し体重減少。
3. 分泌されたＧＬＰ−１の９割が脳に、１割が膵臓に作用する(本ニュース１２２号)。

**【ミニコラム】**脂肪細胞に発現される**レプチン**というポリペプチドは**食欲抑制に作用**するとされます。そのレプチン合成を**インスリン**、グルココルチコイドやエストロゲンが促進するため、それらの成分も体重減少に作用するとされています(ラング・デール薬理学)。食欲抑制に作用する成分としてはインクレチンの直接作用とインクレチンにより分泌されるインスリンの作用が考えられますが、ほかにも様々な要因が食欲抑制からの体重減少に作用していると考えられます。ところで**不眠**はレプチン分泌を低下させるため夜中遅くまで起きていると空腹を覚え過食(つまり太る)になるとされています。　(終わり)