○マンジャロ皮下注アテオス　［注］

【重要度】　【一般製剤名】チルゼパチド　Tirzepatide（LY3298176）　【分類】dual GLP-1R/GIPR Agonist (twincretins)
【単位】○2.5mg・○5mg・▼7.5mg・▼10mg・▼12.5mg・▼15mg/本 アテオス
【常用量】
消化器症状のため2.5mgから開始，維持量5mg［最大15mg］
▼4週間以上の間隔で2.5mgずつ増量可［HbA1c 7%未満を目標］
△切り替え用量の設定はなく，原則初期量より開始
【用法】週1回 皮下注
投与忘れ：次回まで72時間以上であればその時点で投与可（次回はずらす必要なし）
曜日変更：前回より3日以上あければ可
【透析患者への投与方法】常用量（1）
【保存期CKD患者への投与方法】常用量（1）
腎機能はPKに影響しないため常用量適用可能（Urva S, et al: Clin Pharmacokinet 2021 PMID: 33778934）
インスリングラルギンよりもeGFR低下を抑制し，アルブミン尿を減らした（Heerspink HJL, et al: Lancet Diabetes Endocrinol 2022 PMID: 36152639[SURPASS-4]）
【特徴】週1回投与型のGIP受容体とGLP-1受容体へのdual agonist．薬理作用としてGIP受容体への寄与率が7割．GIPペプチド配列がベースであるが，GLP-1受容体にも結合するように改変されている．血糖降下作用とともに体重減少作用が強い．

薬理学的にGLP-1RAに対する優越性にはグルカゴン作用の保持が肝要（Zhao F, et al: Nat Commun 2022 PMID: 35217653）

トルリシティ0.75mg/週より，5mg/週はHbA1c低下作用が強い．
【主な副作用・毒性】血管性浮腫，アナフィラキシー，低血糖，急性膵炎，胆嚢炎，胆管炎，胆石，消化器症状，注射部位反応，血圧低下など
体重減少は消化器症状だけでは説明されない．
【安全性に関する情報】
臨床試験のレビューでは，　低血糖3%，重篤な有害事象4%，治療の中断7%（Bhagavathula AS, et al: Pharmaceuticals (Basel) 2021 PMID: 34681215）
国内臨床試験においてはBMI 23 kg/m^2未満の患者は除外されている（2023RMP）
【F】
【tmax】
【代謝】
【排泄】
【t1/2】5～6日（1）
【蛋白結合率】
【Vd】
【MW】
【透析性】
【O/W係数】
【肝障害患者への投与方法】PKに影響なし（Urva S, et al: Clin Pharmacokinet 2022 PMID: 35674880）
【小児CKD患者における報告】
【妊婦・授乳婦への投薬】
【主な臨床報告】デュラグルチドより血糖降下作用や体重減少作用が強い（Frias JP, et al: Lancet 2018 PMID: 30293770, phase 2）
血糖降下作用は高用量で，体重減少作用は低用量で効果を示す（Coskun T, et al: Mol Metab 2018 PMID: 30473097）
用量依存的な悪心が出現しやすく，低用量からの漸増が必要（Frias JP, et al: Diabetes Obes Metab 2020 PMID: 31984598）
NASHのバイオマーカーを改善（Hartman ML, et al: Diabetes Care 2020 PMID: 32291277）
GLP-1アゴニストと同様の胃排出速度低下作用がある（Urva S, et al: Diabetes Obes Metab 2020 PMID: 32519795）
薬理作用としてGLP-1よりもGIP受容体への寄与率が高い（Willard FS, et al: JCI Insight 2020 PMID: 32730231）
インスリン抵抗性，インスリン感受性を改善させる［一部体重減少を介する］（Thomas MK, et al: J Clin Endocrinol Metab 2021 PMID: 33236115）
リポプロテイン代謝を改善させ，インスリン抵抗性，心血管リスク因子の改善効果が期待（Wilson JM, et al: Diabetes Obes Metab 2020 PMID: 33462955）
5～15mgの用量はセマグルチド1mgよりも血糖降下作用において非劣勢で優越性がある（Frias JP, et al: N Engl J Med 2021 PMID: 34170647）
安全性はGLP-1RAと同じ（Rosenstock J, et al: Lancet 2021 PMID: 34186022）
持効型インスリンのタイトレーション治療に比べ，血糖降下作用や安全性（低血糖）において優れている（Ludvik B, et al: Lancet 2021 PMID: 34370970）

日本人での phase1（Furihata K, et al: Diabetes Obes Metab 2022 PMID: 34647404）
グラルギンに比べて血糖コントロールおよび低血糖頻度においてともに優れている［SURPASS-4，52 週，phase3］（Del Prato S, et al: Lancet 2021 PMID: 34672967）
グラルギンへの上乗せ効果を確認［SURPASS-5，40 週，2.5mg/週から開始］　（Dahl D, et al: JAMA 2022 PMID: 35133415）
少なくとも MACE リスクは上昇させない（Sattar N, et al: Nat Med 2022 PMID: 35210595）
CGM による評価でグラルギンよりも TIR 率が高い［SURPASS-3 CGM］（Battelino T, et al: Lancet Diabetes Endocrinol 2022 PMID: 35468321）
肝や腹部の脂肪組織への良好な効果 SURPASS-3 MRI）（Gastaldelli A, et al: Lancet Diabetes Endocrinol 2022 PMID: 35468325）
【備考】GLP-1RA と比較して GLP-1 受容体の脱感作を起こしにくい（Sun B, et al: ProNAS 2022 PMID: 35333651）臨床試験のメタ解析（Karagiannis T, et al: Diabetologia 2022 PMID: 35579691）

今回のマンジャロの承認は、主に２つの国内第Ⅲ相臨床試験（SURPASS J-mono ⅰ、SURPASS J-combo ⅱ）および２つの国際共同試験（SURPASS-1 ⅲ、SURPASS-5 ⅳ）の有効性および安全性の結果に基づいています。国内単独療法試験（SURPASS J-mono ⅰ）では、主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量について、デュラグルチド 0.75 mg に対するチルゼパチド 5 mg、10 mg、15 mg の優越性が検証されました。また、国内併用療法試験（SURPASS J-combo ⅱ）では、チルゼパチド 5mg、10 mg、15 mg を経口血糖降下薬単剤と併用した際の安全性の検討および有効性の検証がされました。
【更新日】20230920

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。
※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。