

GLP-1RAが医療・社会・経済に影響を及ぼす

◆GLP-1：小腸が放出するホルモン

GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) は、1983年に発見された消化管ホルモンの一種で、小腸内の糖などに反応して小腸粘膜上皮のL細胞から分泌される。GLP-1は膵臓に働き、インスリンとグルカゴンを介した血糖降下作用、胃のぜん動抑制などの生理作用を示す（図1）。類似の作用を持つ消化管ホルモんにGIP（Glucose-dependent insulinitropic polypeptide）、GLP-2やアミリンがある。

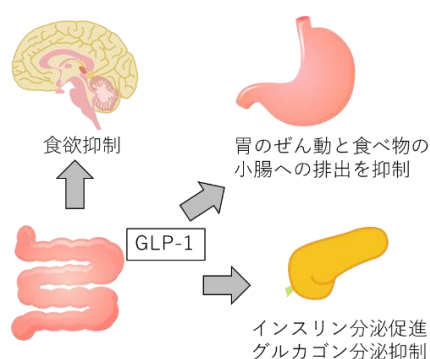


図1 生体ホルモンGLP-1の生理作用（各種資料を元にARC作成）

◆次々と新しく強力なGLP-1RAが出現し、強力な減量効果が明らかに

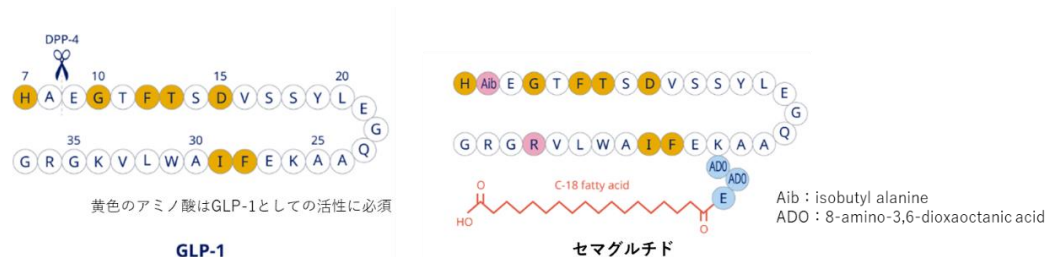
GLP-1は、血液中ではDPP-4と呼ばれる酵素により速やかに分解される（血中半減期1～2分）ため、そのまま糖尿病治療薬として用いるのは困難だ。GLP-1受容体に結合し、かつGLP-1と同じ働きを示し、血液中で安定かつ長時間作用するGLP-1受容体作動薬（GLP-1RA）が登場した（表1）。

表1 FDAが承認した主なGLP-1RAとその適応症

GLP-1RA		開発企業	FDA適応症（承認年）	用法	ジェネリック登場年
一般名	米国商品名				
エキセナチド	Byetta	Amylin/Eli Lilly	2型糖尿病（2005）	1日2回注射	済2024
リラグルチド	Victoza	Novo Nordisk	2型糖尿病（2010）、肥満症（2014）	1日1回注射	済2024
セマグルチド	Ozempic	Novo Nordisk	2型糖尿病（2017）、	週1回注射	2031～
	Rybelsus		2型糖尿病（2019）	1日1回経口	
	Wegovy		肥満・過体重（2021）、心血管疾患予防（2024）	週1回注射	
チルゼパチド	Mounjaro	Eli Lilly	2型糖尿病（2022）	週1回注射	2036～
	Zepbound		肥満・過体重（2023）、閉塞性睡眠時無呼吸（2024）		

（FDA 発表資料などを元に ARC 作成）

セマグルチドは、GLP-1分子のアミノ酸の一部を改変、脂肪酸を繋げることで、161時間の血中半減期を獲得し、週1回の投与が可能となっている（図2）。優れた糖尿病治療（HbA1c改善）効果や減量効果のみならず、心血管疾患予防効果も確認され、米国医薬品食品局（FDA）から承認を受けている（表1）。その後、GLP-1とGIPの両方の受容体を活性化するチルゼパチドが登場し、セマグルチドを上回る糖尿病治療効果と減量効果を達成した。また、チルゼパチドは2024年12月に肥満者の閉塞性睡眠時無呼吸症候群を適応症とするFDA承認を得ている。



（ノボ・ノルディスク ファーマ発表資料を元に ARC 作成）

図2 GLP-1とセマグルチドの構造

◆次々明らかになった新しい薬効、激化する新適応症開発競争

GLP-1RAの様々な優れた薬効が次々と明らかとなっている。GLP-1RAは、オピオイドなどの薬物、タバコ、アルコールに対する依存症を改善する。また、脂肪肝を改善し、肝炎、肝硬変や肝がんへの移行を抑制する。さらに、さまざまな疾患に対する効果も期待され、多くの治験が行われている（表2）。なかでも、前糖尿病状態から糖尿病への移行抑制、腎障害の悪化予防、心不全改善などは患者数も多くインパクトが大きい。アルツハイマー病やがんの予防も期待が大きい。今後、セマグルチドとチルゼパチドは、多くの適応症を新たに獲得するだろう。

表2 治験中のセマグルチドとチルゼパチドの適応疾患

疾患分類	疾患名
依存症	アルコール依存症、オピオイド依存症、タバコ依存症
肝臓疾患	非アルコール性脂肪肝炎
腎疾患	慢性腎炎
心血管疾患	心不全、心房細動
神経疾患	初期のアルツハイマー病
呼吸器疾患	慢性閉塞性肺疾患（COPD）
がん	HER2陰性乳がん、前立腺がん、子宮内膜がん
免疫疾患	関節炎、喘息、クローン病
予防、その他	前糖尿病予防、加齢、多嚢胞性卵巣症候群、嚢胞性線維症

（ClinicalTrials.gov 発表資料を元に ARC 作成）

◆GLP-1RAの対象疾患によって異なる副作用

強力な薬効を持つだけにGLP-1RAには副作用も存在する。GLP-1RAによる胃のぜん動抑制や胃内容物の小腸への通過抑制作用により、胃部不快感、膨満感などの消化器症状が高頻度に生じる。また、血糖降下作用に基づく低血糖も、糖尿病ではない肥満者には無用な作用だ。稀ではあるが、膵炎や腸閉塞などの重篤な副作用も報告されている。食欲や薬物への衝動を司る脳への作用から、自殺念慮の増加が疑われたが、ほぼ否定されている。

◆激化する新しいGLP-1RA開発競争

巨大な市場を目指して、次世代GLP-1RAの開発競争が激化している。現在使用されている主なGLP-1RAは注射剤である。低分子化合物となれば経口剤となり、価格の低下も期待できる。一方、GLP-1と似た作用を持つGIPやGLP-2、アミリンの受容体にも作用するデュアル、トリプルRAの開発も進んでいる（表3）。

表3 現在開発中の主なGLP-1RA

物質名	開発企業	開発段階	備考
retatrutide	Eli Lilly	Phase3	GLP-1/GIP/glucagon triple RA
survodutide	Boehringer Ingelheim	Phase3	GLP-1/glucagon dual RA
CagriSema	Novo Nordisk	Phase3	アミリン誘導体とセマグルチドの合剤
orforglipron	Eli Lilly	Phase3	低分子GLP-1RA 経口剤
AZD5004	AstraZeneca	Phase2	低分子GLP-1RA 経口剤
dapiglutide	Zealand Pharma	Phase2	GLP-1/GLP-2 dual RA
VK2735	Viking Therapeutics	Phase2	GLP-1/GIP dual RA

（各社発表資料などを元に ARC 作成）

◆GLP-1RA製造施設への巨額の投資

セマグルチドは酵母を用いた培養法で、チルゼパチドは固相合成法でポリペプチド部分が製造されている。さらに天然に存在しないアミノ酸や脂肪酸を化学合成的な方法で付加している。主なGLP-1RAは自己注射薬であるため、注射器に薬液を充てんする製剤施設も必要だ。急速に伸びる膨大なGLP-1RA需要に対応するために、セマグルチドの開発元のNovo Nordisk、チルゼパチド開発元のEli Lillyは相次いでGLP-1RA製造設備の増強を発表した（表4）。今後発生するジェネリック医薬品との価格競争に勝つための施策ともいえる。GLP-1RAの需要に応えるため、CMO（医薬品製造受託機関）の活用も進むかもしれない。

表4 Novo NordiskとEli LillyによるGLP-1RA製造投資

企業名	発表年月	発表内容
Novo Nordisk	2023年11月	デンマーク内の医薬品製造施設の増強計画を発表 投資総額420億デンマーククローネ(約9,000億円)
	2024年2月	米国の注射薬CDMOのCatalentを買収 総額約165億ドル
	2024年6月	米国ノースカロライナ州に2つ目の注射薬製造施設を建設 投資総額は41億ドル
Eli Lilly	2024年5月	レバノンと米国インディアナ州のチルゼパチド製造施設の増強計画を発表 投資総額53億ドル
	2024年9月	アイルランドのキンセール製造所(マウンジャロを製造)の増強計画を発表 投資総額8億ドル
	2024年12月	米国ウィスコンシン州の注射剤製造設備の増強計画を発表 投資総額30億ドル

(両社発表資料を元に ARC 作成)

◆GLP-1RAの社会・経済的影響

米国の成人の約半数にあたる1億3,680万人が、セマグルチドの適応対象（2型糖尿病、肥満・過体重、心血管疾患予防）である。セマグルチド発売元のNovo Nordiskは24年のセマグルチドの世界売上が約290億ドルになったと発表した。一方、Eli Lillyのチルゼパチドは24年の売上を約165億ドルと発表している。この2剤で年間約450億ドルの世界売上に達することになる。今後も年間20%を超える高い成長が予測されている。

GLP-1RAによりさまざまな疾患の患者数が減少することで、競合する医薬品の売上が減少するだけでなく、さまざまな産業に影響を及ぼす可能性がある（表5）。GLP-1RAの臨床試験結果が発表されると、透析、糖尿病ケア、経鼻的持続陽圧呼吸療法（CPAP）関連企業の株価が下落した。

GLP-1RAは食欲を抑制するだけでなく、食べ物に対する嗜好をも変えることが報告されている。25年1月、米国コーネル大学と消費調査企業Numeratorは、GLP-1RAを使用する人がいる世帯では、服用を始めて6ヵ月で、食品の購入額が6%減少、特にスナック類が11%減少したと報告している。

【毛利光伸】

表5 GLP-1RAによって影響を受ける可能性のある医薬品以外の産業

GLP-1RAの薬効	影響を受ける可能性のある医薬品以外の産業
食欲抑制	菓子・スナック、清涼飲料水、外食、食品小売り
減量	フィットネス、健康食品、航空
糖尿病予防	糖尿病ケア(インスリンポンプ、血糖測定など)
腎機能悪化予防	腎透析
睡眠時無呼吸症候群改善	経鼻的持続陽圧呼吸療法(CPAP)、在宅酸素療法
依存症改善	タバコ、アルコール、スナック類
脂肪肝改善	健康食品

(各種資料を元に ARC 作成)