

## REPORT

トレンド◎ GLP-1作動薬セマグルチドの経口薬が承認申請

## 経口GLP-1薬は糖尿病治療に革命を起こすか

普及の鍵は「丁寧な服薬指導」

2019/8/22

安藤 亮 = 日経メディカル

2019年7月、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬**セマグルチド**の経口薬が、2型糖尿病を適応として日本でも承認申請された。従来、ペプチドである**GLP-1受容体作動薬**には注射薬しか存在せず、経口製剤化は初めて。糖尿病薬物治療にどのような変化をもたらすのだろうか。

「注射がネックになり血糖コントロールが不十分だった2型糖尿病患者にとって、大きな福音となる」――。横浜市立大学大学院医学研究科分子内分泌・糖尿病内科学教授の寺内康夫氏は、ノボノルディスクが開発したセマグルチド経口薬の登場に大きな期待を示す。寺内氏は同薬の国際共同第3a相試験**PIONEER1**において、日本の研究代表を務めた。



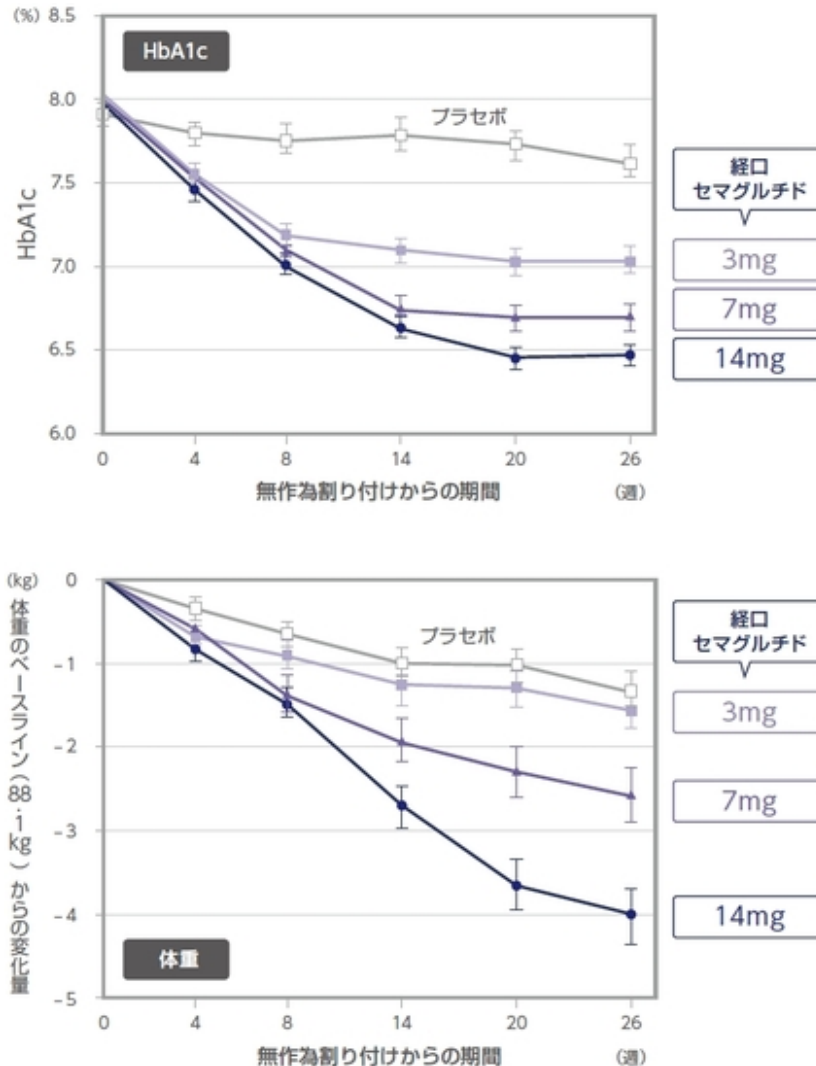
「注射がネックだった糖尿病患者に大きな福音となる薬剤だ」と語る横浜市立大の寺内康夫氏。

糖尿病治療薬の1つである**GLP-1受容体作動薬**は、GLP-1受容体に作用して血糖依存的にインスリン分泌を促す。既に複数の注射薬が上市されているが、経口薬はこれまで実現していなかった。ペプチドである同系薬をそのまま経口投与しても、消化酵素によって分解されてしまい吸収できないためだ。

セマグルチドの注射薬は、既に国内外で承認されている（日本では未発売）。経口薬にできたのは、サルカプロザートナトリウム（**SNAC**）と呼ばれる吸収促進剤を添加することで、セマグルチドの胃からの吸収が可能になったためだ。

PIONEER1試験では、日本を含む9カ国において食事・運動療法のみを行っている2型糖尿病患者703人を対象とした。経口セマグルチドの3mg、7mg、14mgの各投与群とプラセボ投与群とに均等に割り付け、投与26週間後のHbA1cや体重変化などを比較した。

その結果、主要評価項目であるHbA1cのベースラインからの変化量は、3mg投与群が-0.9%、7mg投与群が-1.2%、14mg投与群が-1.4%であり、いずれもプラセボ群（-0.3%）に比べて有意な低下を認めた（**図1**）。副次評価項目である体重のベースラインからの変化量については、14mg投与群が-4.1kgで、プラセボ群（-1.5kg）と比べて有意な体重減少を認めたが、3mg投与群（-1.5kg）および7mg投与群（-2.3kg）では有意差は認められなかった。



**図1 PIONEER1試験の結果** (Diabetes Care. 2019;42:1724-32. を基に編集部作成)

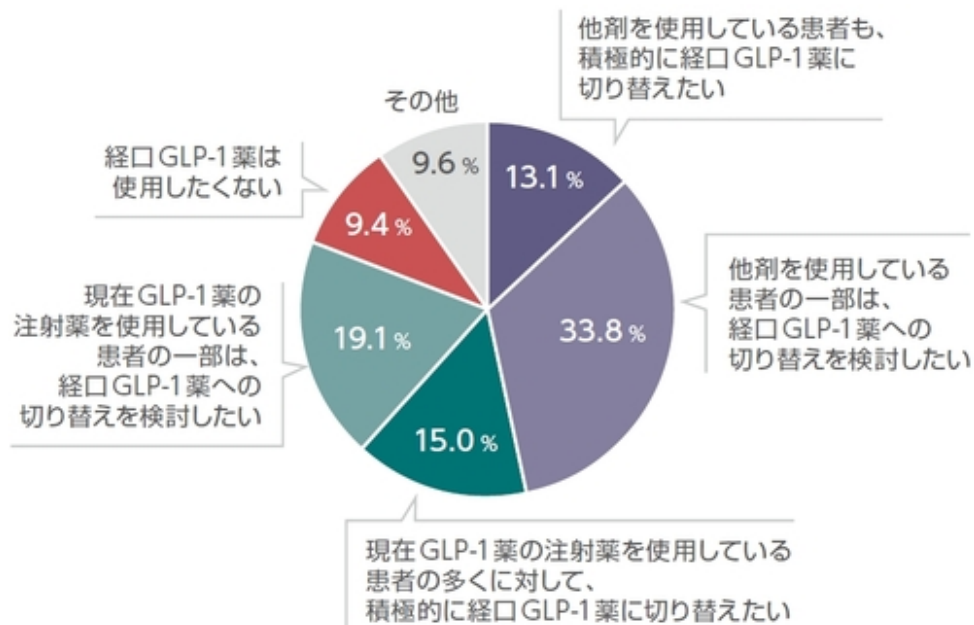
18歳以上でHbA1cが7.0~9.5%の2型糖尿病患者703人を、4群に無作為割り付けした。3mg投与群およびプラセボ群は割り付け後26週間にわたって経口セマグルチド3mgまたはプラセボを投与した。7mg投与群は、4週間経口セマグルチド3mgを投与後、7mgに切り替えた。14mg投与群は、開始4週間は3mg、4~8週は7mg、8週以降は14mgを投与した。

なお、同試験では悪心、嘔吐、下痢など胃腸障害に至った有害事象が報告されているが、その発現頻度は経口セマグルチド投与群とプラセボ群で同等で、安全性と忍容性が確かめられた。

最大用量の14mgの投与群で有意な血糖降下と体重減少が認められたことを踏まえ、寺内氏は「高用量の経口セマグルチドは、肥満があり経口薬を複数使っていても血糖コントロールが不十分な患者に対して、有望な選択肢となる」と期待する。例えば注射を受け入れられなかった患者に対して、従来は導入が困難だったGLP-1受容体作動薬を経口薬として使用できるようになる。

一方、3mgや7mgの投与群では体重減少が限定的だったが、寺内氏は「低用量でも血糖降下作用は十分にある。比較的軽度の肥満患者や高齢者など、体重を大きく下げる必要のない患者に適している」との考えを示す。血糖降下と体重減少のいずれも用量依存的な効果だが、減量効果はより高用量で明確になるので、高用量と低用量とでは対象となる患者像が異なるとの見解だ。

経口セマグルチドに対する臨床医の期待は高いようだ。日経メディカル Onlineが会員医師を対象に行ったアンケートでは、他剤を処方している糖尿病患者に対して、経口GLP-1受容体作動薬に「積極的に切り替えたい」または「一部の患者は切り替えを検討したい」と回答した医師が計46.9%に上った（図2）。寺内氏も「注射に拒否感を示す患者は必ず一定数存在する。従来GLP-1受容体作動薬を使っていなかった患者が導入しやすくなることで、同薬を使用する患者数は増えるはずだ」と語る。



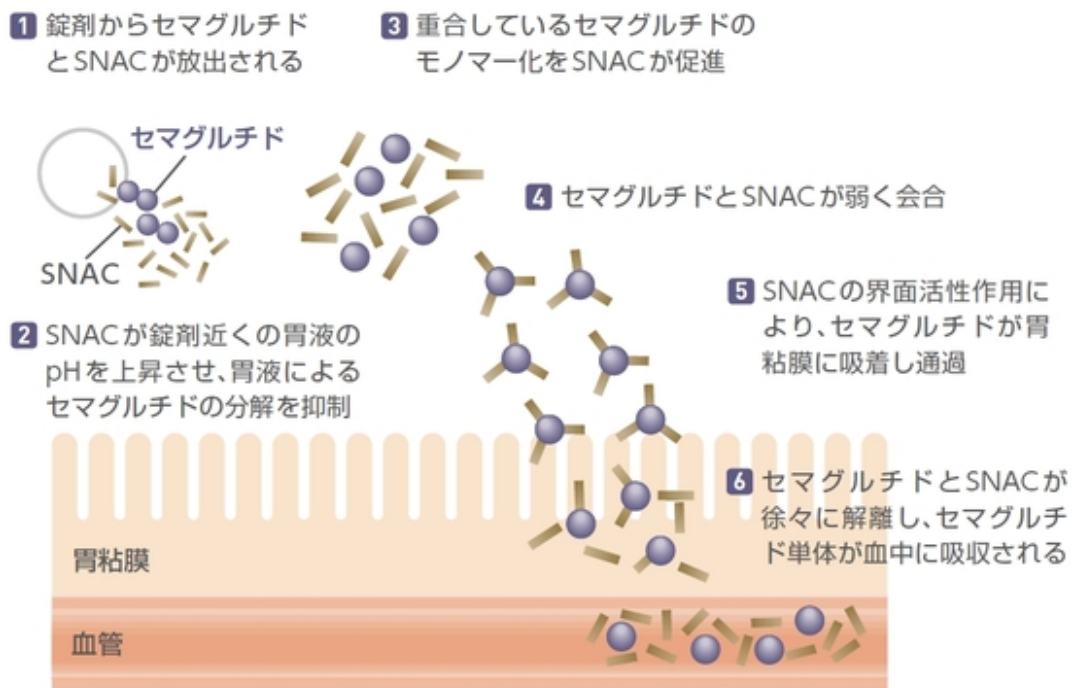
**図2 経口GLP-1受容体作動薬が日本で承認された場合、処方したいと思いますか？** (n=2773)

調査期間は2019年7月8～14日。総回答者数4070人のうち、「糖尿病患者は診ていない」と回答した医師を除く2773人を対象とした。図4も同様。

## 複雑な服用法を徹底させられるかが普及の鍵

ペプチドのバイオ医薬品を経口製剤化できたのはセマグルチドが初めてだ。これを可能にした吸収促進剤のSNACは、錠剤から溶け出すと周囲のpHを上昇させ、胃液によるセマグルチドの分解を抑制する。さらに、重合しているセマグルチドのモノマー化を促進し、SNACとセマグルチドが会合する。SNACは界面活性作用を有するため、脂質膜である胃粘膜に吸着してセマグルチドを胃粘膜から血管内へと吸収させる（**図3**）。

セマグルチドを胃で十分に吸収させるために、同薬は起床時にコップ半分（約120mL）程度の水とともに服用し、その後最低30分は絶飲絶食状態を保つ（朝食はその後）必要がある。食物を摂った状態ではセマグルチドが胃粘膜に吸着せず、薬剤の効果は著しく低下する。服用時の水の量が多くても少なくても十分な効果を発揮できず、服用後30分より短い時間しか置かずには食事を摂ると、やはり効果は減弱してしまう。



**図3** セマグルチドが胃から吸収される過程の模式図（取材を基に編集部作成、セマグルチドおよびSNACの大きさや形状は簡略化したものです）

「ペプチドであるGLP-1受容体作動薬を経口投与できるようになることは、糖尿病診療を行う医師なら誰も待ち望む画期的な技術革新だが、経口セマグルチドが有効な治療薬として普及し糖尿病治療を大きく変えられるかどうかは、丁寧な服薬指導を徹底できるかにかかっている」と指摘するのは、治験に携わり同薬の処方経験を有する矢部大介氏（岐阜大学大学院医学系研究科分子・構造学講座内分泌代謝病態学分野教授）だ。

経口セマグルチドが使用できるようになった直後は、「まずは医師や薬剤師、糖尿病療養指導士による丁寧な服薬指導が行える体制がある医療機関で、慎重に導入が進んでいくのが望ましい」と矢部氏。かかりつけ医などでGLP-1受容体作動薬の処方初めてのという場合は、「専門医と連携するのが望ましい」と呼び掛ける。



「経口セマグルチドの普及は、丁寧な服薬指導を徹底できるかにかかっている」と語る岐阜大の矢部大介氏。

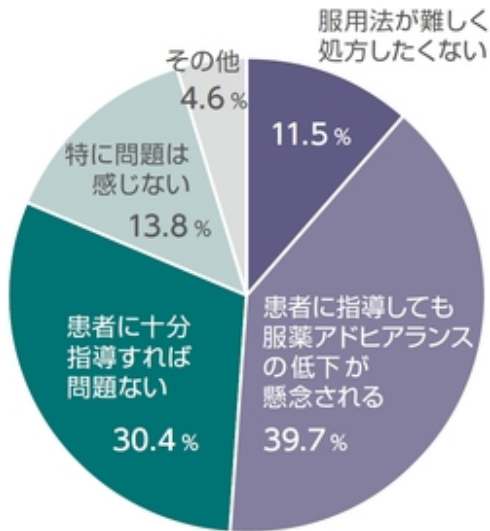


図4 経口セマグルチドの服用法についてどのように思いますか？ (n=2773)

実際、経口セマグルチドの服用法を患者に遵守させることに

懸念を覚える医師は少なくない。前述のアンケートでは、回答した医師の11.5%が「服用法が難しく処方したくない」、39.7%が「患者に指導しても服薬アドヒアランスの低下が懸念される」としている（図4）。

経口セマグルチドの主要な処方対象として、矢部氏は「30～50歳代で肥満の患者」を挙げる。同薬の服用法の意味を理解した上で実践できることが必要条件となるとともに、

GLP-1受容体作動薬として食欲抑制効果による体重減少が期待できるためだ。

一方で矢部氏は、高齢者への処方については注意を促す。服薬法を遵守できる患者を選ぶ必要があることに加え、食欲抑制効果がサルコペニアの進展を助長しかねないとの懸念があるためだ。また、GLP-1受容体作動薬の副作用としての消化器症状は、高齢者の方が発現しやすい。それでも「慎重な用量調節と、食事量が多少減っても蛋白質を十分に摂取するような食事指導、骨格筋量を維持するレジスタンス運動の指導ができる体制下であれば、高齢者にとっても有力な治療選択肢になる」（矢部氏）。

こうした適応患者の選定と十分な服薬指導がなされれば、経口セマグルチドは薬価次第で「DPP-4阻害薬の処方の一部を置き換えるはずだ」と矢部氏。「心血管系や腎臓への効果も期待が高まっているGLP-1受容体作動薬のシェアは、2型糖尿病患者の1割を超える可能性もある」との展望を語る。

## 予想外だった「胃からの吸収」

GLP-1受容体作動薬の経口製剤化は「薬物送達システム研究の歴史を塗り替える成果だ」と語るのは、インスリンなどのバイオ医薬品の経口・経鼻デリバリー方法の研究を専門とする武田真莉子氏（神戸学院大学薬学部薬物送達システム学研究室教授）だ。



「GLP-1受容体作動薬を胃から吸収できるとは誰も予想していなかった」と語る神戸学院大の武田真莉子氏。

武田氏は「分子量の大きなGLP-1受容体作動薬を胃から吸収できるなどとは、誰も予想していなかった」と話す。胃や小腸の消化酵素で分解されやすいバイオ医薬品の経口製剤化を検討する上では、腸溶性カプセルなどを用い、消化酵素の影響を受けにくい小腸下部などで吸収させる方針が一般的だ。武田氏によると、経口セマグルチドも当初は小腸での吸収が想定されていたようだが、添加されたSNACにより胃から吸収されることが後から明らかになったという。

なお、経口セマグルチドのバイオアベイラビリティは1%に満たない。そのため、吸収されるセマグルチドの量にはばらつきが生じやすく、薬効にもある程度の個人差が生じることは避けられない。それでも、GLP-1受容体作動薬は血糖依存的にインスリン分泌を促進するため、「たとえ薬剤が多く吸収されても血糖値が正常以下なら作用せず、低血糖に陥るリスクは低い」（武田氏）。過剰投与が低血糖に直結するインスリンではなく、血糖依存的に作用するGLP-1受容体作動薬だからこそ、実用化できたといえるだろう。

SNACの技術は、米国のベンチャー企業Emisphere Technologyが開発し、ノボノルディスクがライセンス契約により使用している。武田氏は「SNACが他剤の経口製剤化にどの程度の汎用性を持っているかはまだ未知数だが、シェアの大きな糖尿病治療薬で製品化にこぎつけたことで、他の蛋白製剤の経口化にも弾みがつくのではないかと期待する。

経口セマグルチドが実臨床で期待通りの成果を挙げられるのか、発売後の動向が注視される。

© 2006-2019 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.