

GLP-1受容体作動薬開発の歴史から最新の製剤

—経口GLP-1受容作動薬への道—

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 二宮 一敏



COI 開示

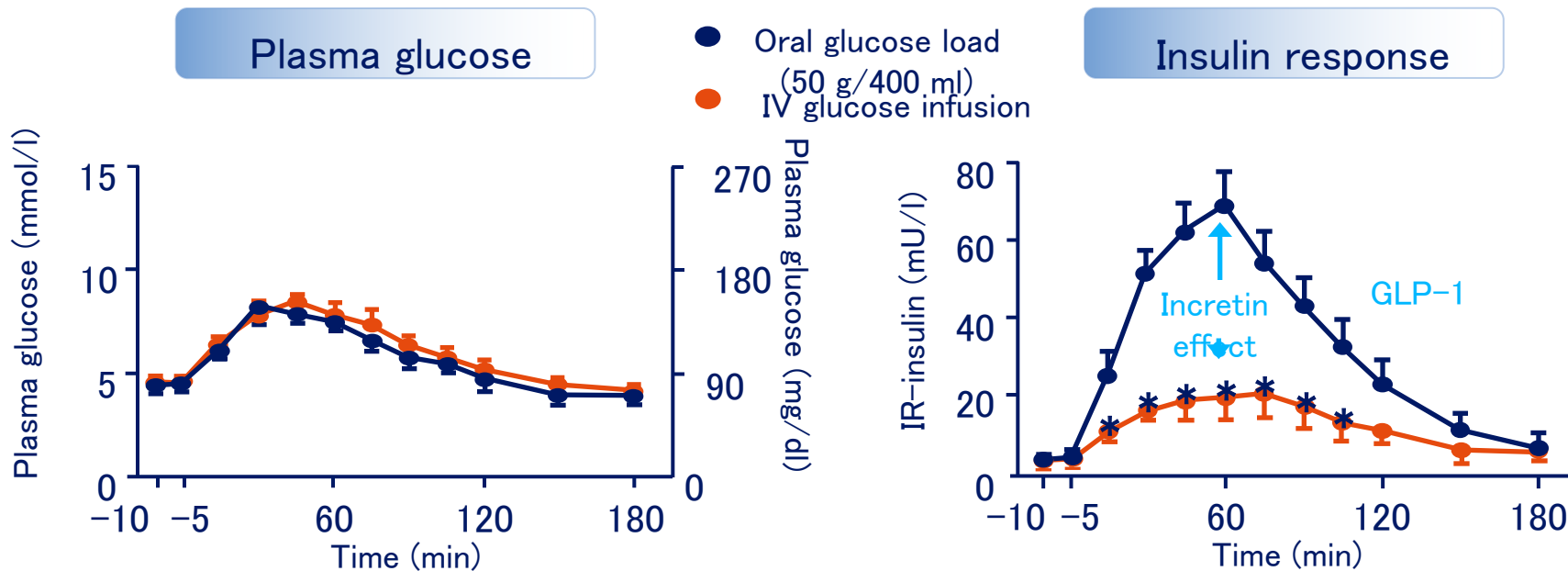
演者名：二宮 一敏（ノボノルディスク ファーマ株式会社）

発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

ノボノルディスクファーマ株式会社の社員である。



The incretin hormones play a crucial role in a healthy insulin response

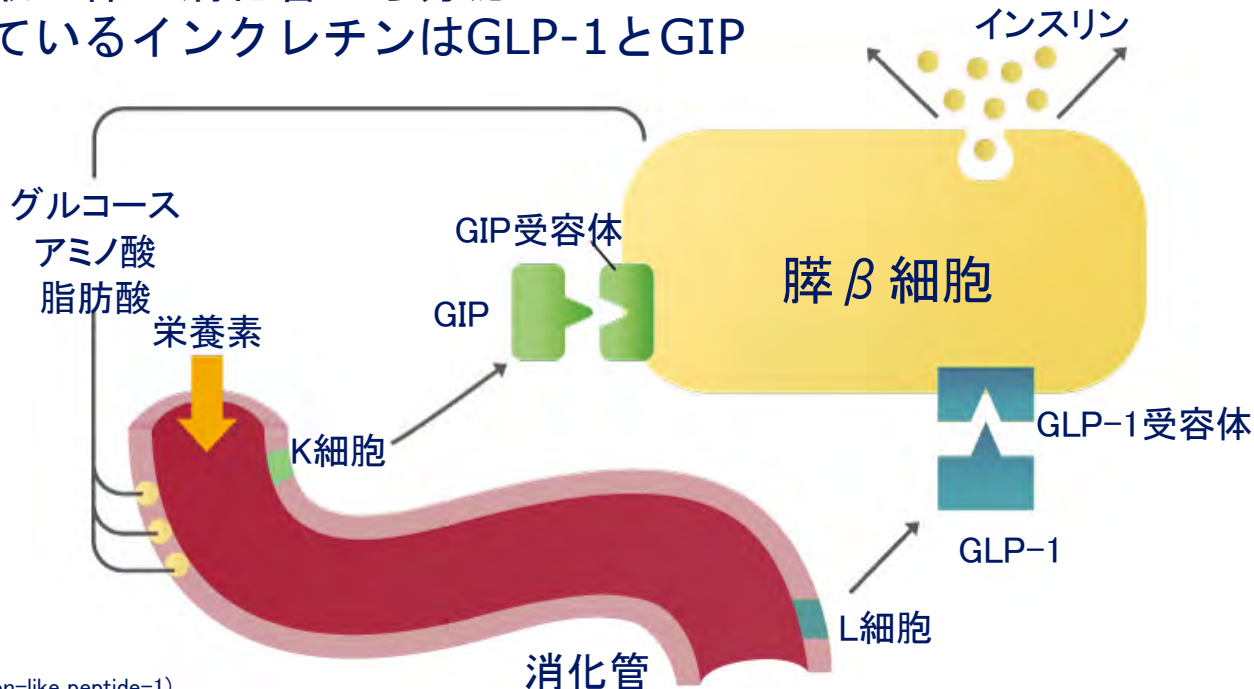


- Insulin response is greater following oral glucose than IV glucose, despite similar plasma glucose concentration



インクレチンとは

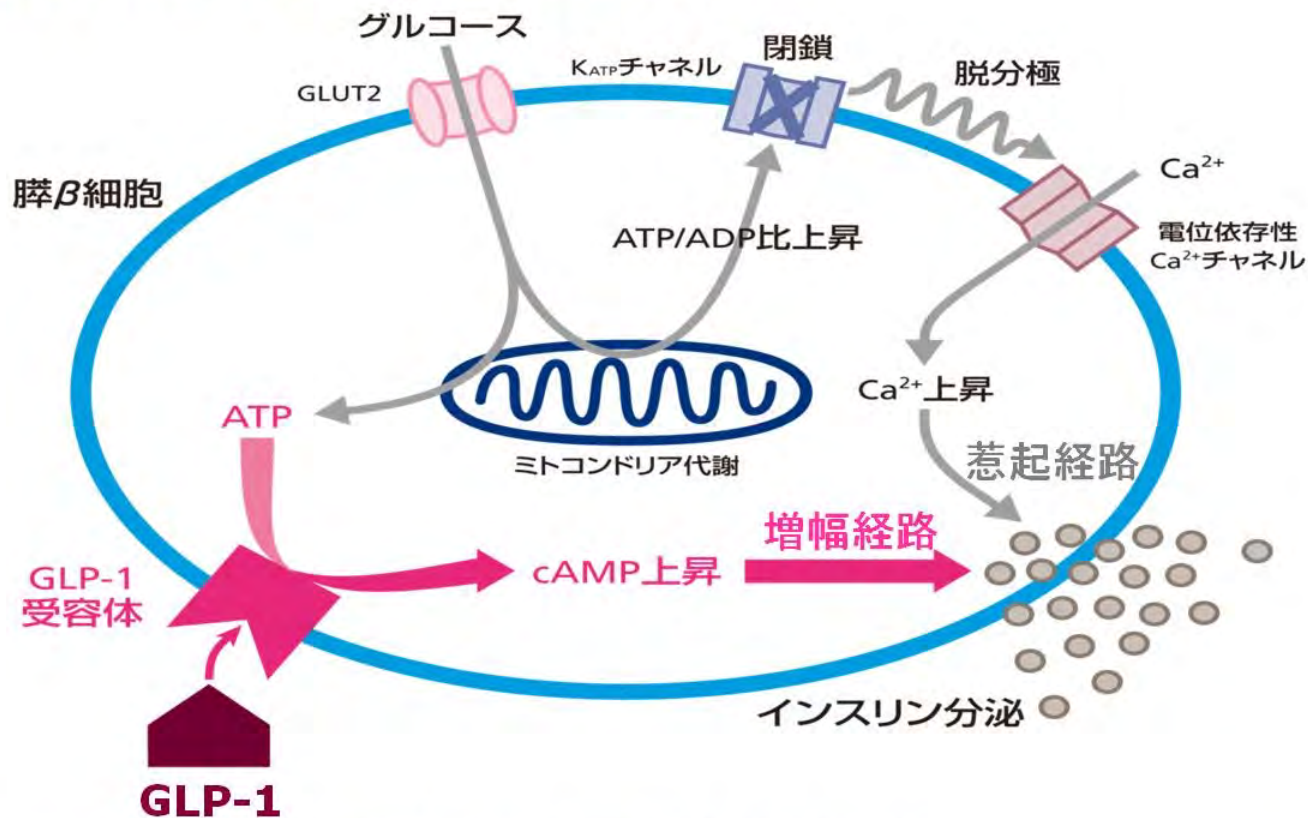
- 膵β細胞のインスリン分泌促進作用に関与する主要な消化管ホルモンの総称
- 栄養素の摂取に伴い消化管から分泌
- 現在知られているインクレチンはGLP-1とGIP



GLP-1(glucagon-like peptide-1)
GIP(glucose-dependent insulinotropic polypeptide)



GLP-1のインスリン分泌機序



Liraglutide is a once-daily, human GLP-1 analogue

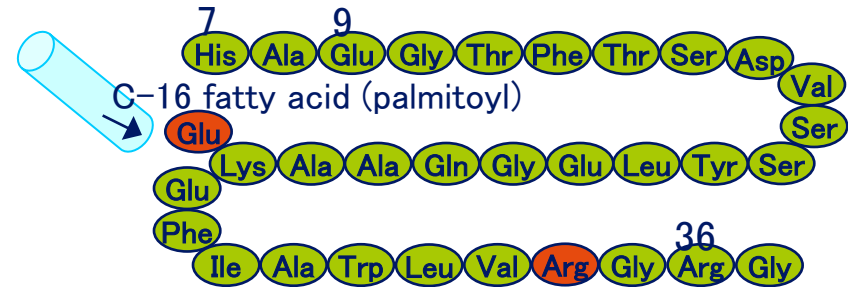
Human GLP-1



Enzymatic degradation by
DPP-4

$T_{1/2} = 1.5-2.1$ minutes

Liraglutide



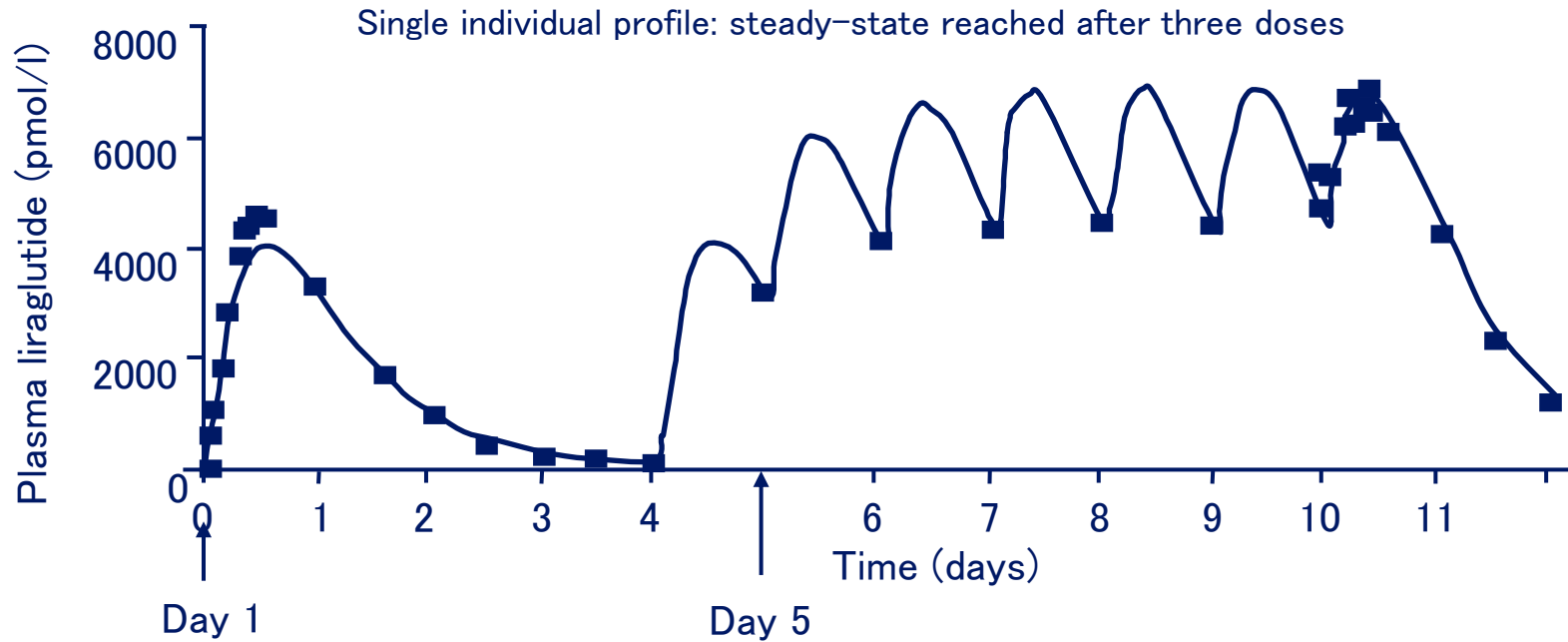
97% homology to human GLP-1

Improved PK: albumin binding through acylation;
self-association

- Slow absorption from subcutis
- Resistant to DPP-4
- Long plasma half-life ($T_{1/2} = 13$ h)



Once-daily liraglutide produces 24-hour steady state levels of GLP-1

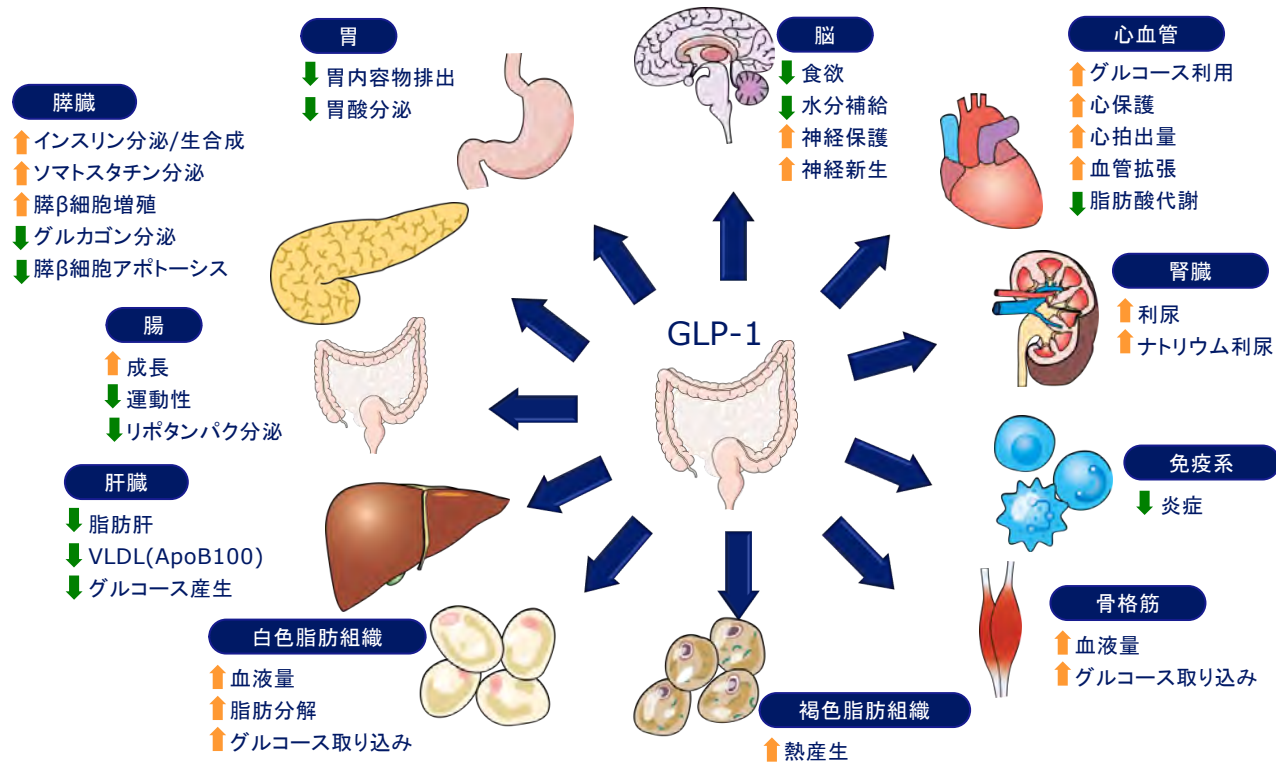


Model curve fitted to data points

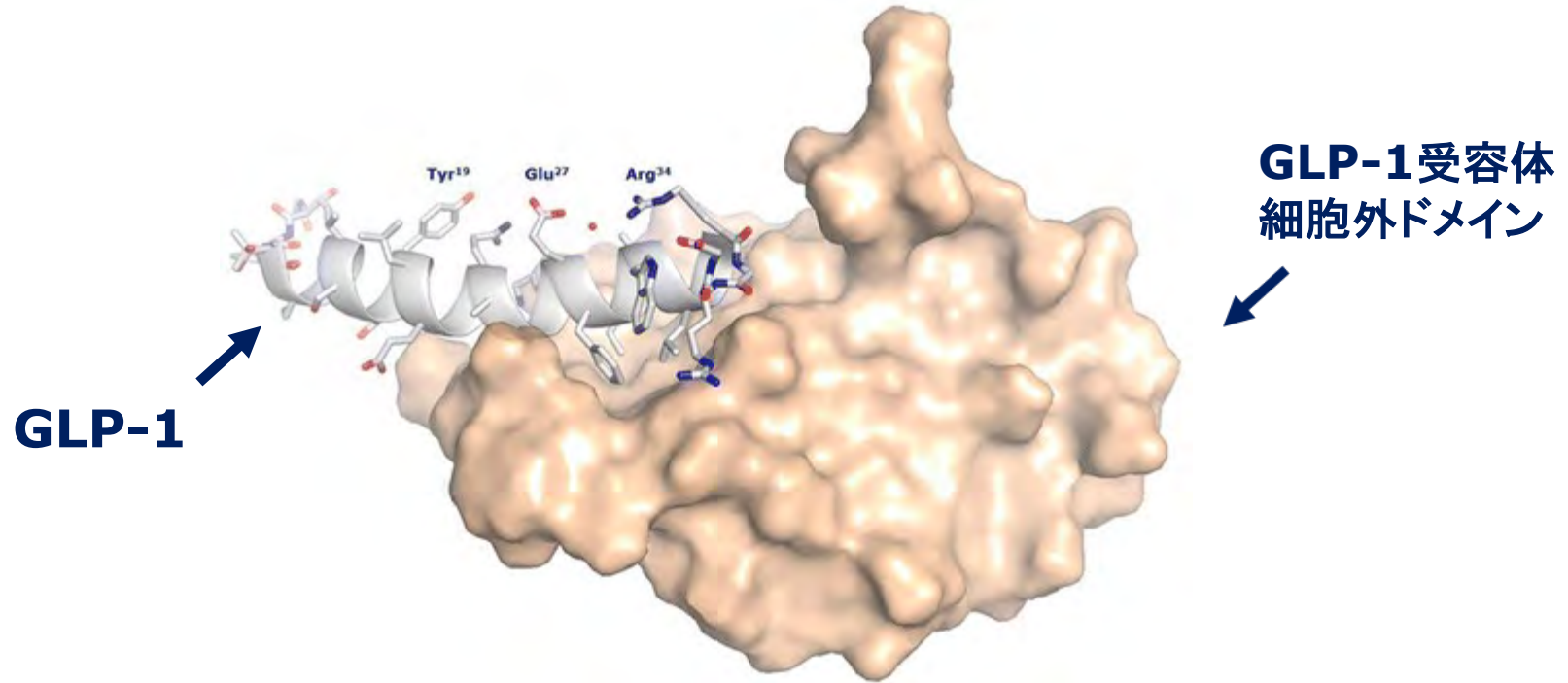
Agersø et al, Diabetologia 2002;45:195–202 (n=30)

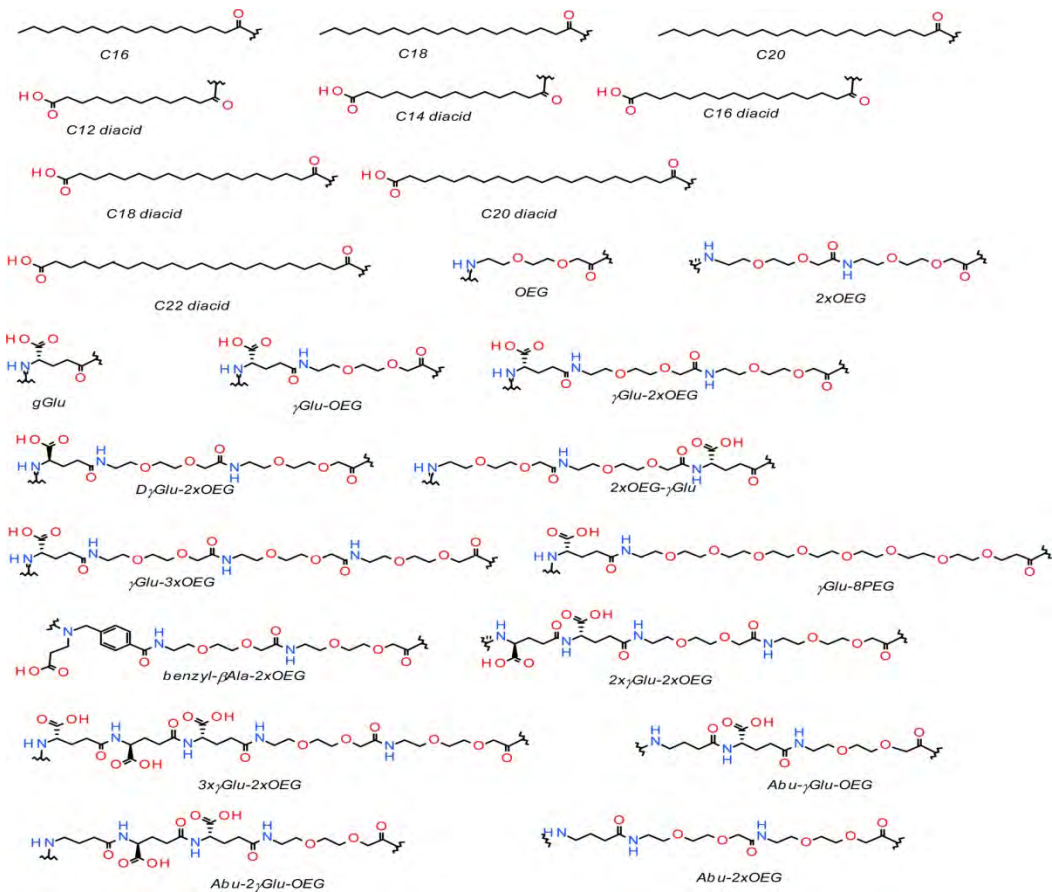


GLP-1の多彩な生理作用(間接的作用を含む)

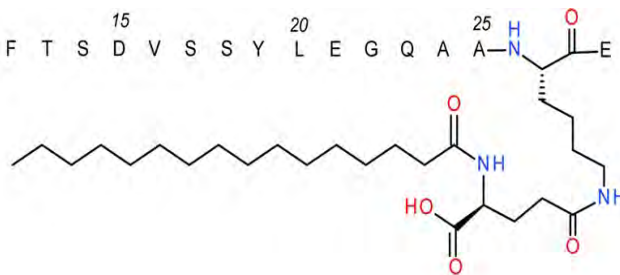


GLP-1とGLP-1受容体

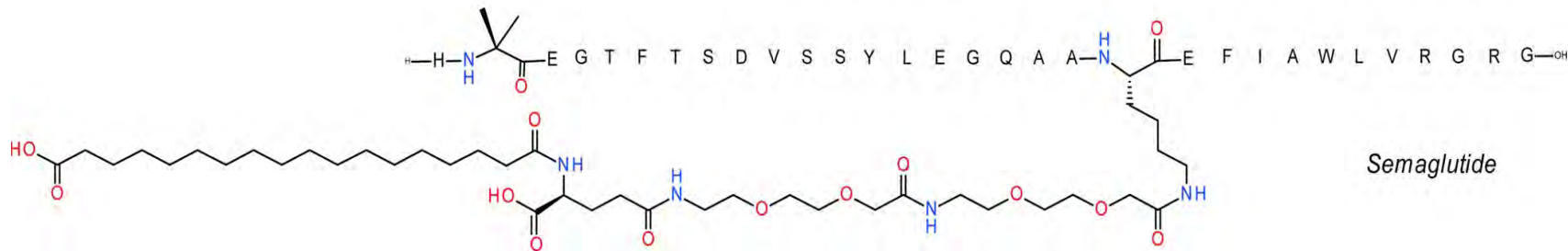




7 10 15 20 25 30 35
H A E G T F T S D V S S Y L E G Q A A-NH-E F I A W L V R G R G-OH



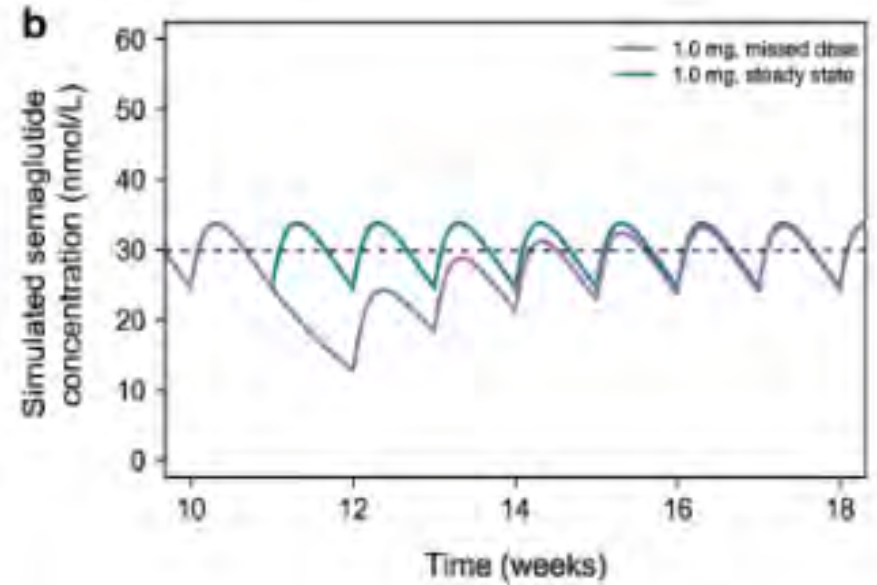
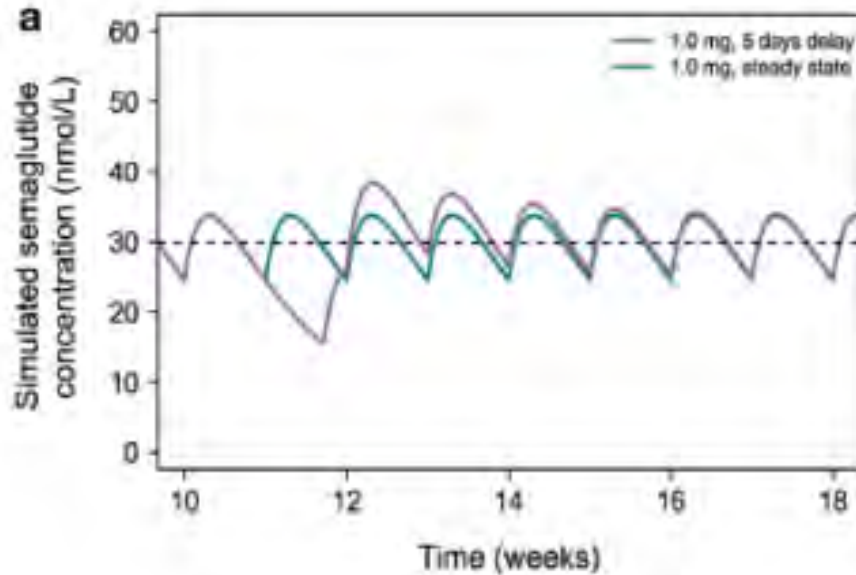
Liraglutide



Semaglutide



Simulated semaglutide concentration profile (Once-Weekly s.c.)




Semaglutide s.c. Once-Weekly in Type2 Diabetes: A Population Pharmacokinetic Analysis
Diabetes Ther(2018) 9:1533-1547 Fig.5より



セマグルチドの構造

- ヒトGLP-1と94%の相同性¹
- 血漿中濃度消失半減期は約1週間^{2,3}
- 分子量は4113.580

HOOC  スペーサー

26位のリジンに結合したスペーサーおよび
オクタデカン二酸によってアルブミンに強く結合¹

34位アミノ酸の置換(リジンからアルギニン)によって
オクタデカン二酸の誤った部位への結合を阻止¹



1. Lau J et al.: J Med Chem, 58: 7370-7380, 2015; 2. Kapitzka C et al.: J Clin Pharmacol, 55: 497-504, 2015; 3. Marbury TC et al.: Clin Pharmacokinet, 56(11): 1381-1390, 2017



週1回投与のオゼンピック®導入にあたって

開始用量

維持用量

治療の強化

0.25mg

4週間

0.5mg

4週間以上

1.0mg

患者の状態に応じて

- ・ 開始用量0.25mgは薬への忍容性を高めるための導入用量です。
- ・ 週1回投与(食事の時間にかかわらず)

0.25mg、0.5mg、1.0mgそれぞれの投与量に対応したオゼンピック®皮下注 SDをご使用ください。

0.25



0.5



1.0



オゼンピック®皮下注 SDとは？

- ・ 1回使いきりの製剤です。
- ・ 注射針の取り付けは不要です。
- ・ 投与量の設定は不要です。

6. 用法及び用量

通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として週1回0.5mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回0.25mgから開始し、4週間投与した後、週1回0.5mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回0.5mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、週1回1.0mgまで増量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。

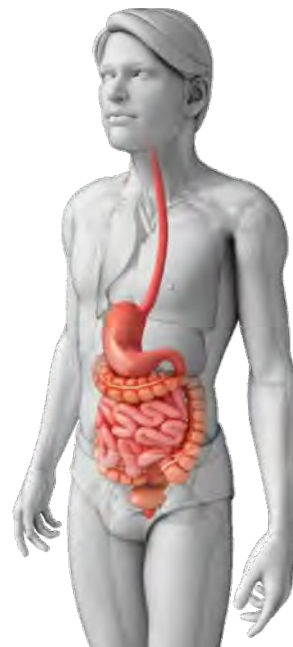


経口GLP-1受容体作動薬 経口セマグルチドについて



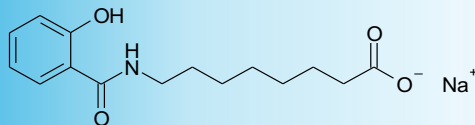
ペプチドをベースとする経口薬における胃での吸収の課題

- 胃での分解：
 - 酸性のpH
 - タンパク質分解酵素
- 消化管上皮細胞での低い透過性
 - 高い分子量
 - 親水性



経口セマグルチドは セマグルチド及びSNACが含有された錠剤です

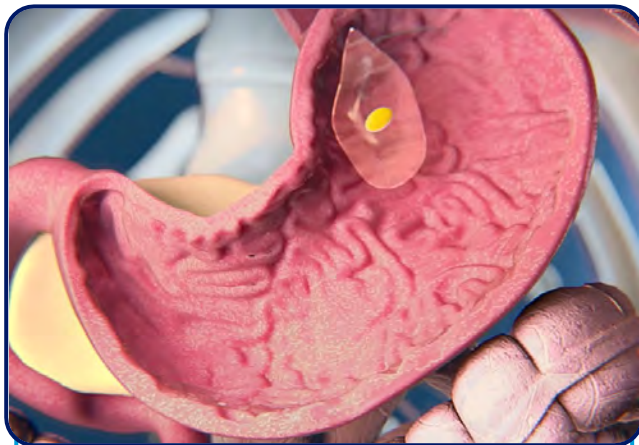
Sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) Amino) Caprylate (SNAC)



- 経口投与によって、セマグルチドの適切なバイオアベイラビリティを実現するためには、吸収促進剤であるSNACが必要です¹
- 吸収促進剤であるSNACは、低分子の脂肪酸誘導体であり、胃粘膜からのセマグルチドの吸収を促進します¹
- 経口セマグルチド錠には、セマグルチド及び300mgのSNAC¹が含有されています

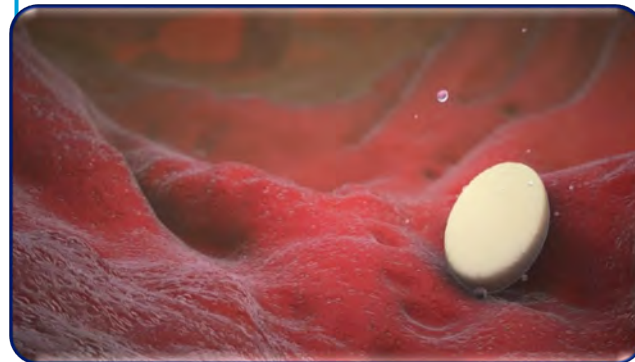


胃内で吸収される経口セマグルチド

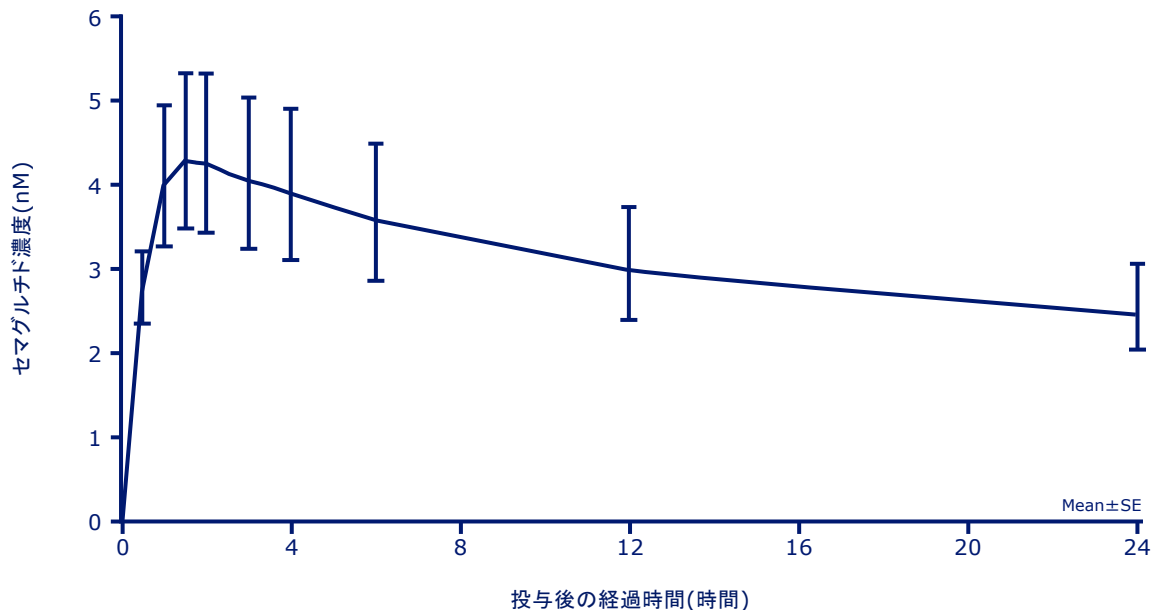


経口投与されたセマグルチドが
胃内で吸収はSNACにより促進されます

SNACは多量液を形成したセマグルチドを単量体に変化せるとともに、pHを局所的に上昇させ、タンパク質分解酵素による分解からセマグルチドを保護します



経口セマグルチドの薬物動態(ヒト)

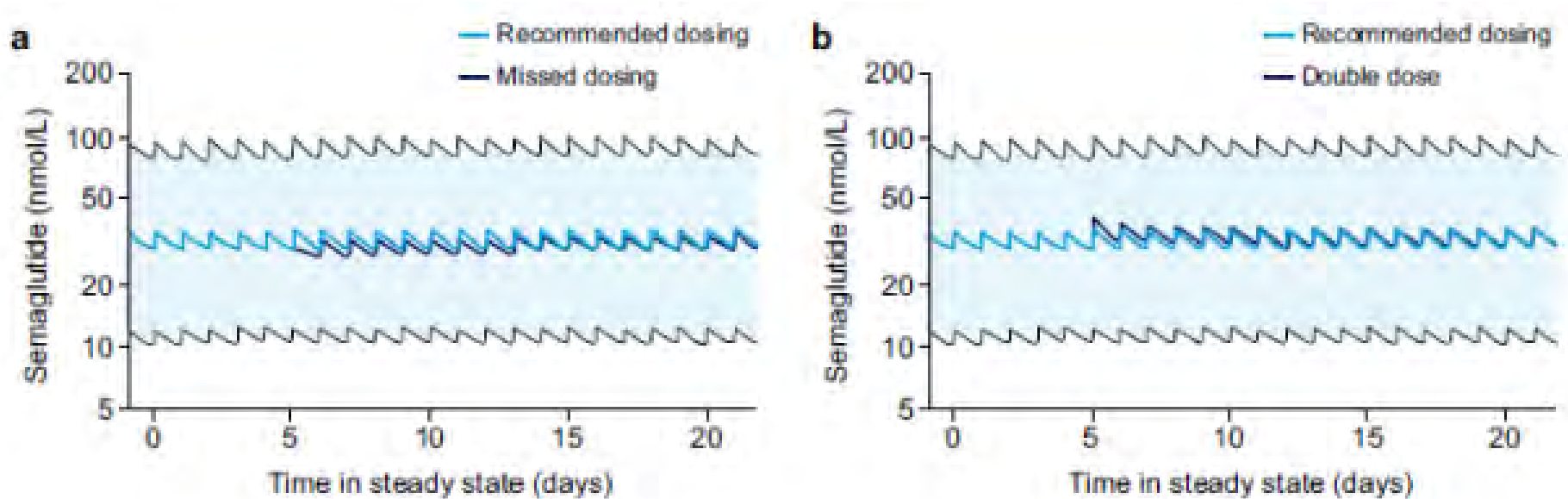


対象 : 健康成人男性26例(18-64歳、BMI 18.5-30.0kg/m²)

方法 : 8時間の絶食後(投与2時間以上前の飲水を除く)、経口セマグルチド錠(セマグルチド10mg/SNAC300mg)を1回240mLの水とともに単回投与し、その後4時間絶食した(2時間以降の200mLの飲水を除く)。血液サンプルを採取し、投与後のセマグルチドの薬物動態を確認した。



Concentration profiles for once-daily dosing of 14mg of semaglutide



経口セマグルチドの開始投与量と増量法

3 mg
1日1回3mg
から開始

開始用量

7 mg
4週間以上投与
した後、1日1回
7mgに増量

維持用量

14 mg
1日1回7mgを4週間以上
投与しても
効果不十分な場合には、
1日1回14mgに増量する
ことができる

治療の強化

本剤3mgの治療により十分な血糖コントロールが得られる患者については、本剤3mgでの投与継続が可能です。

いずれの用量においても1回1錠を投与すること。14mgを投与する際には、本剤の7mg錠を2錠投与することは避けること。

6. 用法及び用量

通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として1日1回7mgを維持用量とし経口投与する。ただし、1日1回3mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1回7mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、1日1回14mgに増量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 本剤14mgを投与する際には、本剤の7mg錠を2錠投与することは避けること。[添付文書16.2.1参照]



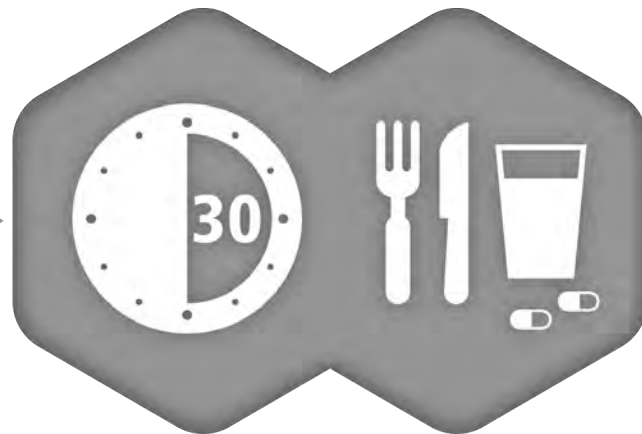
リベルサス®錠の服用の際の注意



1日のうちの
最初の食事又は飲水の前に
空腹の状態で服用



コップ約半分の水
(約120mL以下)
とともに1錠を服用



服用時及び服用後少なくとも30分は、
飲食及び他の薬剤の経口摂取を避ける

リベルサス®錠の服用にあたって

- 錠剤はそのままの状態⁷⁾で服用してください(分割・粉砕及びかみ砕いて服用しないでください)
- 多量の水、コーヒー、お茶、服薬ゼリーなどでの服用はできません
- PTPシートはミシン目に沿って切り取ってください(縦に切ったり丸く切ったりしないでください)
- 湿気と光の影響を受けやすいため、服用直前にPTPシートから取り出すようにしてください

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤の吸収は胃の内容物により低下することから、本剤は、1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態⁷⁾でコップ約半分の水(約120mL以下)とともに3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1錠服用すること。また、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること。分割・粉砕及びかみ砕いて服用してはならない。[添付文書16.2.1-16.2.3参照]

糖尿病治療の歴史とともに

NOVO

動物由来インスリン

ヒトインスリン

アナログ・GLP-1RA

