

経口GLP-1受容体作動薬の特性について

－ 吸収機序から見た留意点 －

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 二宮 一敏

COI 開示

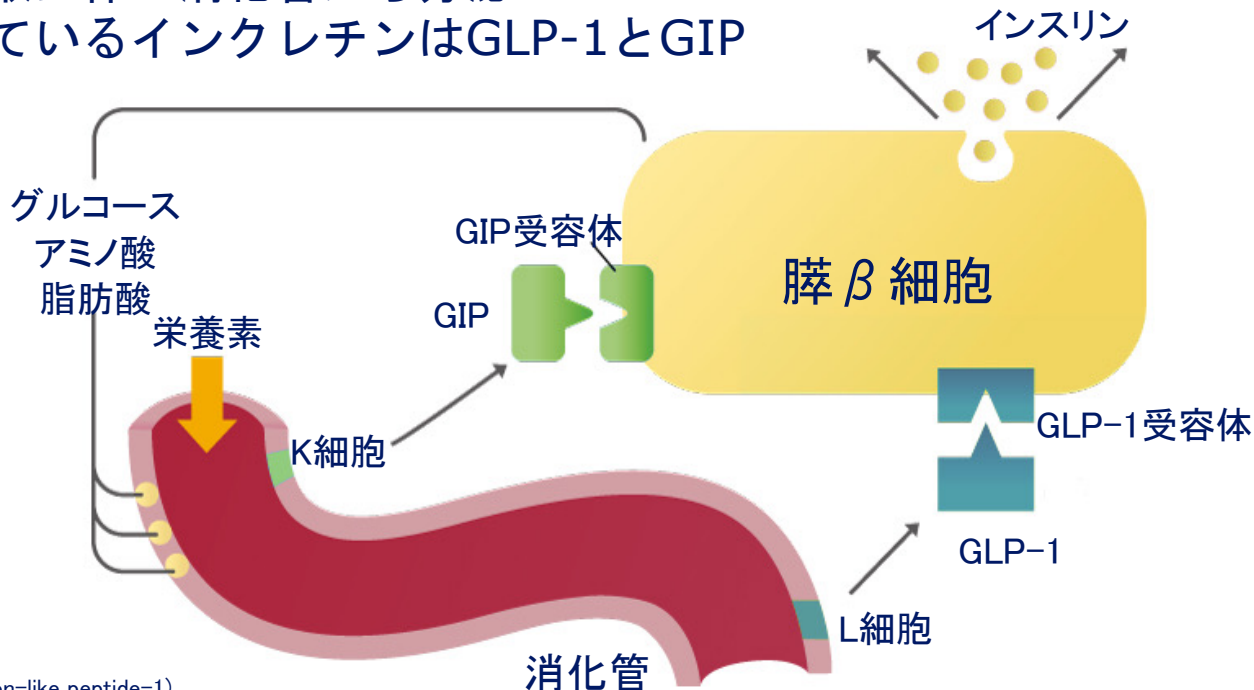
演者名：二宮 一敏（ノボノルディスク ファーマ株式会社）

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。

インクレチンとは(血糖コントロールへの作用は間接作用)

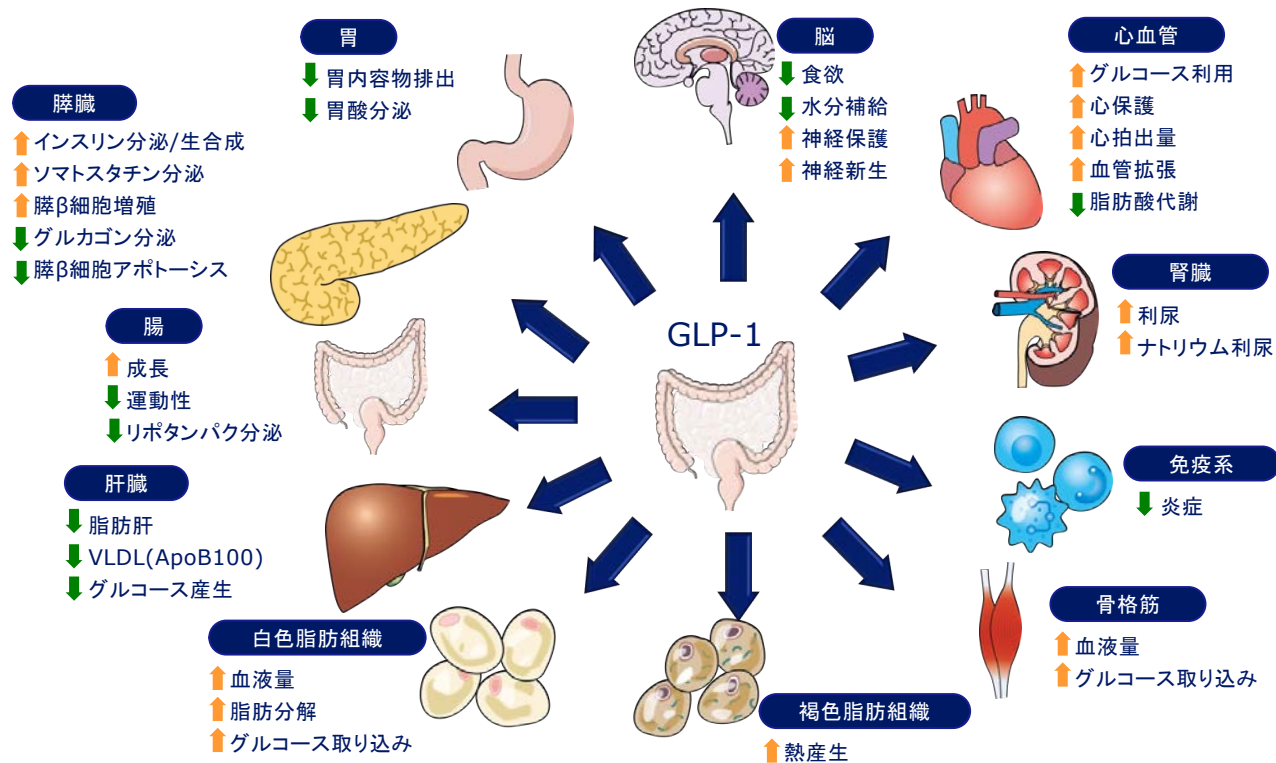
- 膵β細胞のインスリン分泌促進作用に参与する主要な消化管ホルモンの総称
- 栄養素の摂取に伴い消化管から分泌
- 現在知られているインクレチンはGLP-1とGIP



GLP-1(glucagon-like peptide-1)

GIP(glucose-dependent insulinotropic polypeptide)

GLP-1の多彩な生理作用(直接作用・一部間接的作用を含む)



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

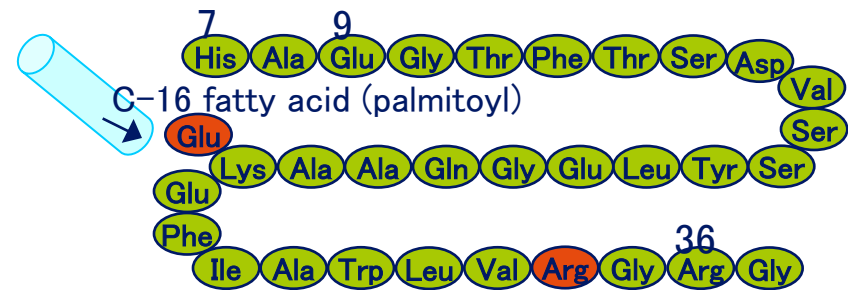
Human GLP-1



Enzymatic degradation by
DPP-4

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

Liraglutide

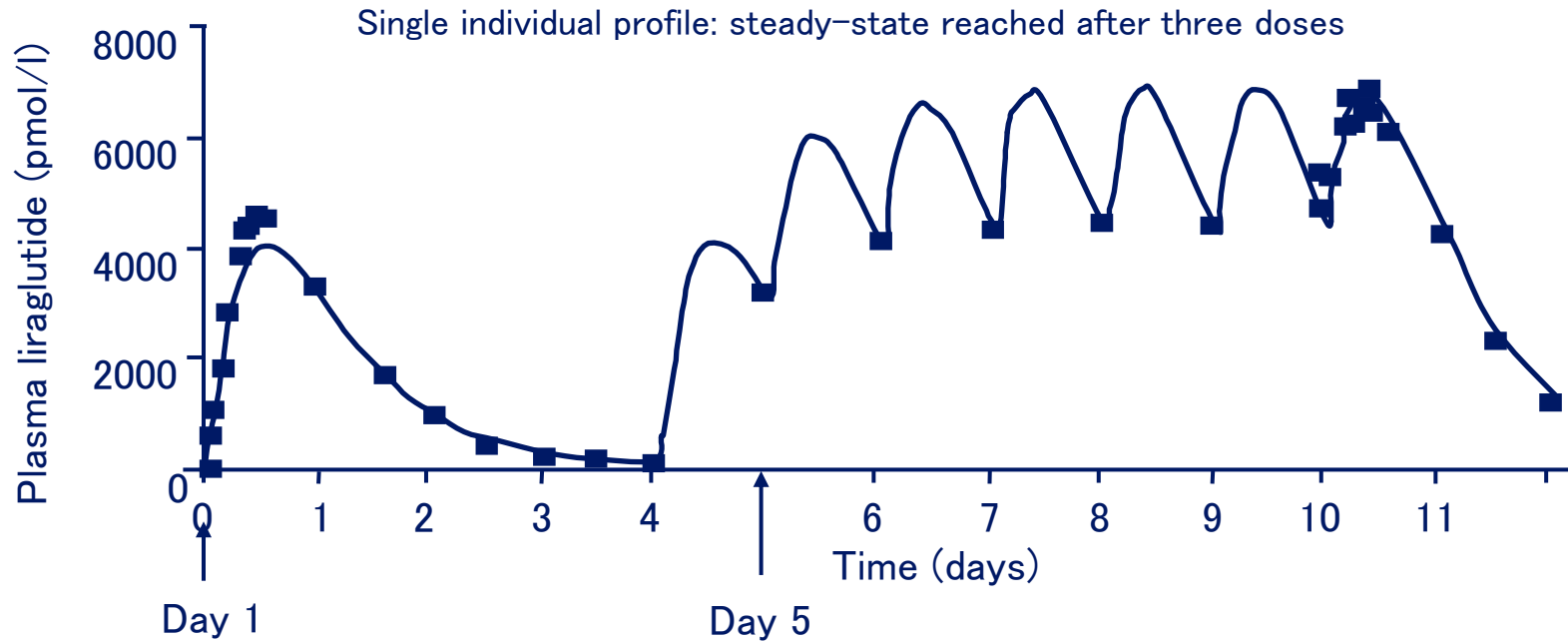


97% homology to human GLP-1

Improved PK: albumin binding through acylation;
self-association

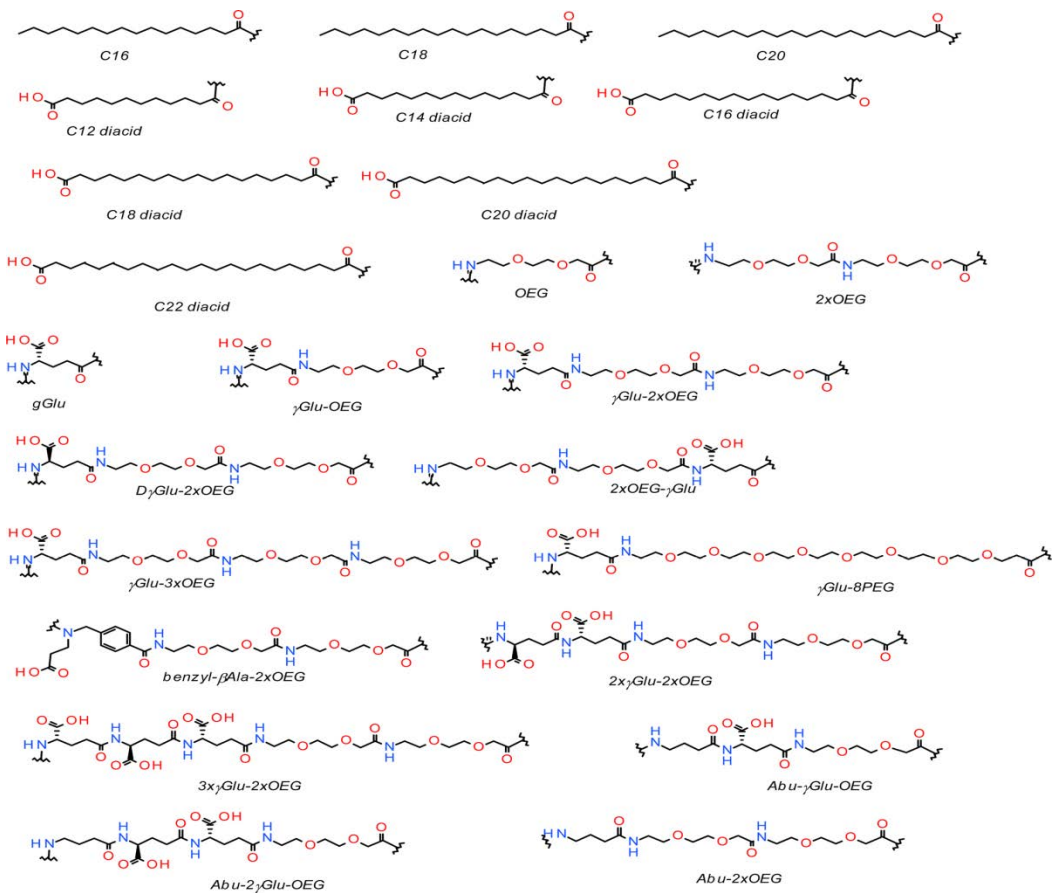
- Slow absorption from subcutis
- Resistant to DPP-4
- Long plasma half-life ($T_{1/2} = 13$ h)

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)



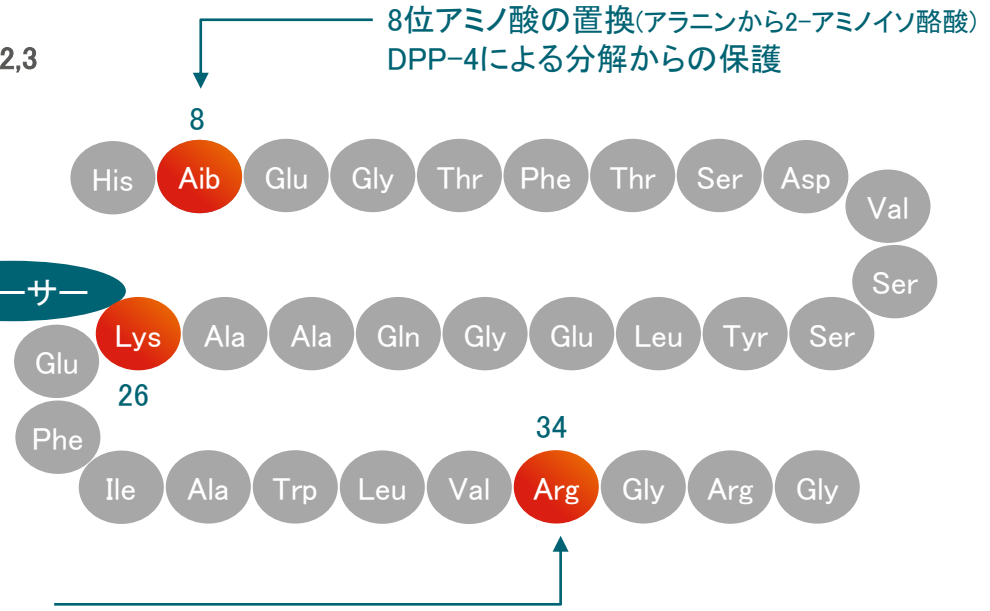
セマグルチドの構造

- 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**

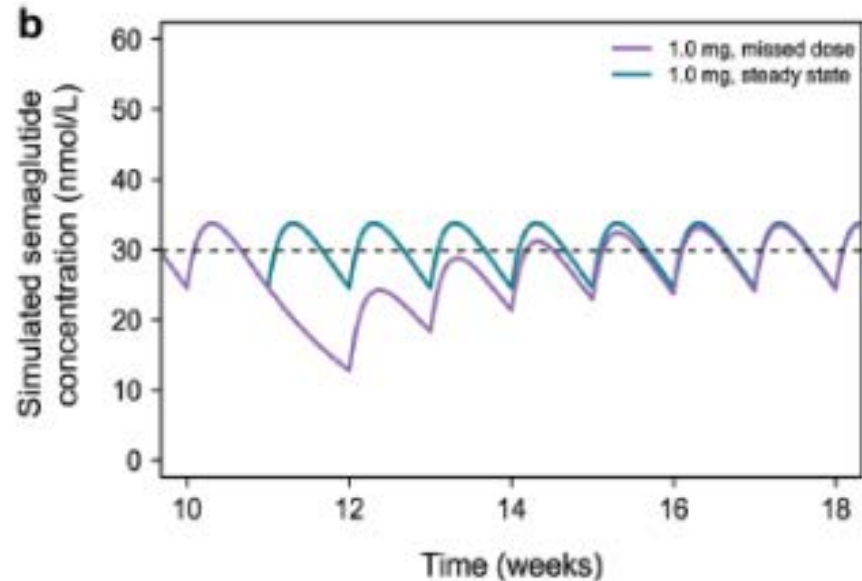
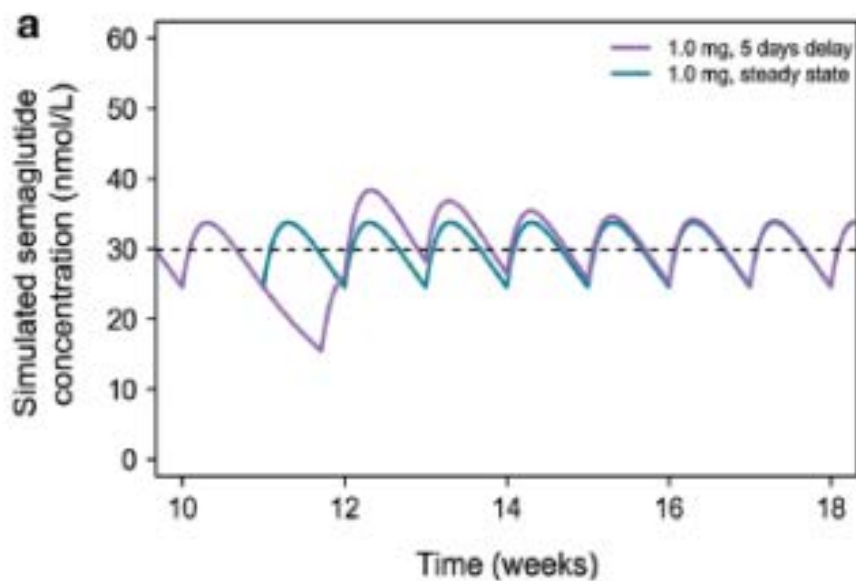
26位のリジンに結合したスペーサーおよび
オクタデカン二酸によってアルブミンに強く結合¹

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

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

日本人健康男性被験者における反復投与後の薬物動態パラメータ

セマグルチド用量	n	AUC _{0-168h} (nmol・h/L)	C _{max} (nmol/L)	t _{max} (h) [*]	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
0.5mg	8	3583 (17.8)	25.1 (17.8)	30 (12-72)	145 (8.0)	0.034 (17.8)	7.1 (12.8)
1.0mg	8	7449 (12.2)	51.6 (11.1)	36 (18-96)	163 (10.9)	0.033 (12.2)	7.7 (14.0)

CL/F：見かけの総クリアランス、V_z/F：見かけの分布容積
幾何平均(変動係数%)、※：中央値(最小値-最大値)

対 象：日本人健康男性被験者16例

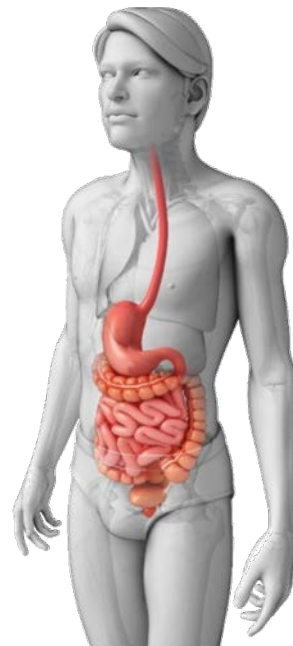
方 法：セマグルチドの皮下投与は週1回0.25mgより開始し、4週間投与後に0.5mgに増量し4週間投与した後、さらに0.5mgの投与を5週間継続するか、もしくは1.0mgに増量して5週間投与した。

社内資料：第I相臨床試験(NN9535-3634)：承認時評価資料(2018年3月23日承認オゼンピック®皮下注2mg)
Ikushima I et al. : Adv Ther, 35 (4) : 531-544, 2018
本試験はノボ ノルディスク社のスポンサーシップのもと実施された。

経口GLP-1受容体作動薬 経口セマグルチドについて

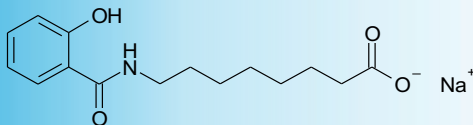
ペプチドをベースとする経口薬における 胃での吸収の課題

- 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



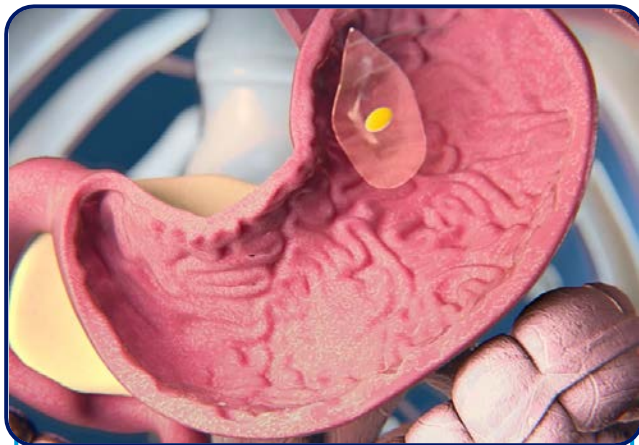
経口セマグルチドは セマグルチド及びSNACが含有された錠剤です

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



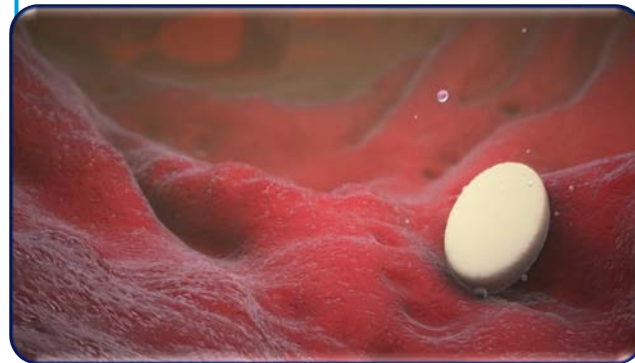
- 経口投与によって、セマグルチドの適切なバイオアベイラビリティを実現するためには、吸収促進剤であるSNACが必要です¹
- 吸収促進剤であるSNACは、低分子の脂肪酸誘導体であり、胃粘膜からのセマグルチドの吸収を促進します¹
- 経口セマグルチド錠には、セマグルチド及び300mgのSNAC¹が含有されています

胃内で吸収される経口セマグルチド

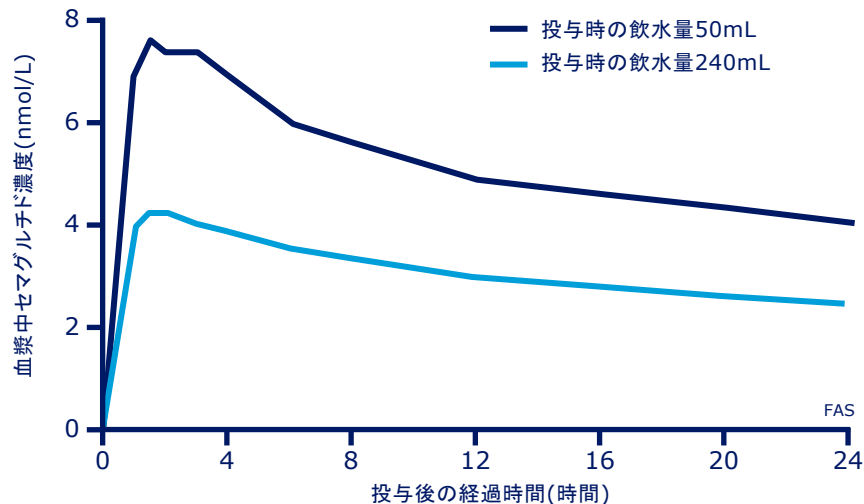


経口投与されたセマグルチドが
胃内で吸収はSNACにより促進されます

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



投与時の飲水量が240mLの場合、 セマグルチドの曝露量は低下する



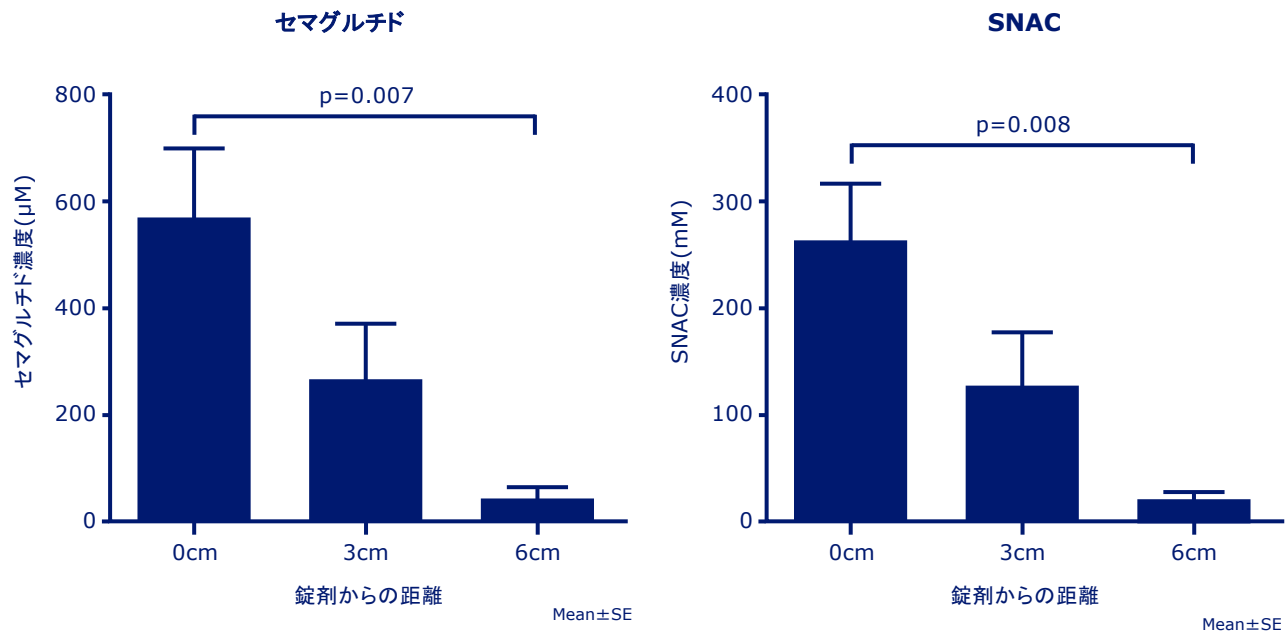
- 投与時の飲水量とは独立して、経口セマグルチドの体内吸収は、投与後早期から始まる
- 50mLの場合、投与時の飲水量が240mLと比べて錠剤が崩壊するまでに要する時間が長く、また、胃内容排出が遅延することで、セマグルチドの曝露量は増加する

FAS:最大の解析対象集団

対象：健康成人男性26例(22~62歳、平均体重 83kg、平均BMI 26kg/m²)

方法：対象にSNAC300mgを含有する経口セマグルチド10mgの単回投与を2回行い(投与時の飲水量はそれぞれ50mL及び240mL)、経口セマグルチド投与時の飲水量による錠剤崩壊時の解剖学的部位(胃又は近位小腸)への影響とセマグルチドの薬物動態との関係などについて、シンチグラフィによる撮影や血液サンプルを採取し、検討した。

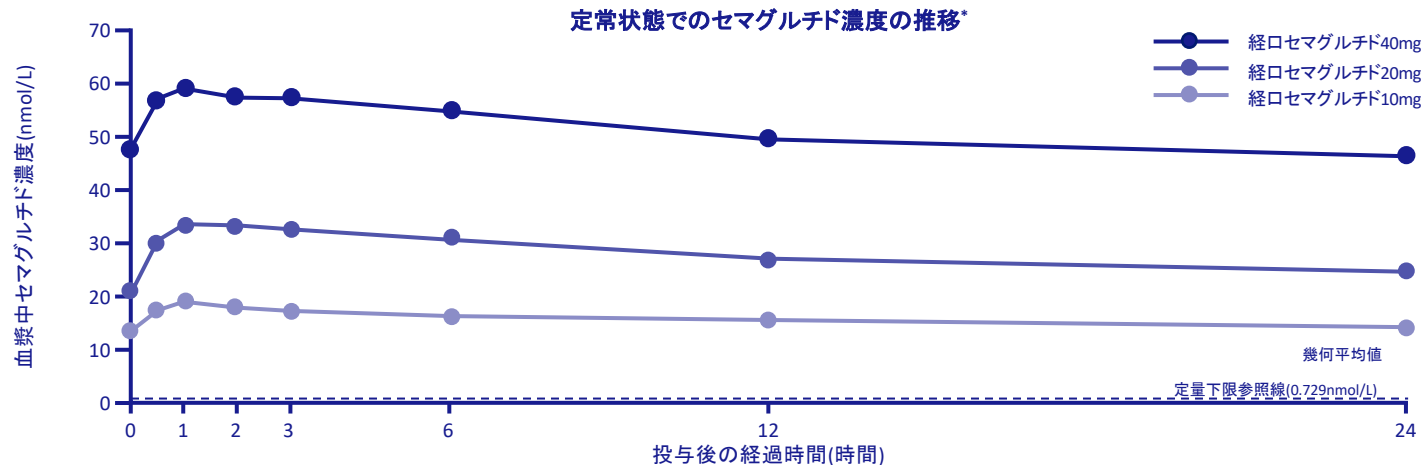
錠剤付近のセマグルチド及びSNAC濃度(イヌ)



方法 : 雄ビーグル犬(n=8、1-7歳、10-20kg)に、経口セマグルチド錠を胃内の胃液のない部分に10mLの水とともに直接投与した。投与後15分又は30分に内視鏡により錠剤の下、又は、錠剤から3cm、6cm離れた箇所の胃液を採取し、セマグルチド及びSNACの濃度を評価した。

解析法: One-way ANOVA

日本人健康男性被験者における定常状態でのセマグルチドの薬物動態



反復経口投与後のセマグルチドの薬物動態プロファイル*

用量	C _{max} (nmol/L) 幾何平均値 (CV%)	AUC _{0-24h} (nmol·h/L) 幾何平均値 (CV%)	t _{max} (h) 中央値 (最小; 最大)	t _{1/2} (h) 幾何平均値 (CV%)
10 mg	19.05 (62.07)	374.03 (59.17)	1.0 (0.5; 2.0)	—
20 mg	34.74 (46.26)	675.94 (43.84)	1.0 (0.5; 6.0)	—
40 mg	61.56 (38.52)	1,234.37 (36.99)	1.0 (0.0; 6.0)	161.11 (9.91)

AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度、CV%: 変動係数(%), t_{max}: 最高血漿中濃度到達までの時間、—: 未算出、*: 経口セマグルチド10mgは投与後35日、20mgは投与後63日、40mgは投与後91日

対象: 健康成人男性17例

方法: 1施設、反復投与、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験。SNACを含有する経口セマグルチド投与もしくはプラセボ投与に3:1の割合で無作為に割り付けた。経口セマグルチドは5mgから投与を開始し、その後「第1投与期間(Day 8~35)」では10mg、「第2投与期間(Day 36~63)」では20mg、「第3投与期間(Day 64~91)」では40mgを、少なくとも6時間の絶食及び2時間の絶飲の後、120mLの水で1日1回投与(投与後30分間絶食)した。

- 効能又は効果
2型糖尿病
- 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。
- 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]



反復投与後のセマグルチド薬物動態プロファイル（前スライドの表を拡大）

用量	C _{max} (nmol/L) 幾何平均値 (CV%)	AUC _{0-24h} (nmol·h/L) 幾何平均値 (CV%)	t _{max} (h) 中央値 (最小; 最大)	t _{1/2} (h) 幾何平均値 (CV%)
10 mg	19.05 (62.07)	374.03 (59.17)	1.0 (0.5; 2.0)	—
20 mg	34.74 (46.26)	675.94 (43.84)	1.0 (0.5; 6.0)	—
40 mg	61.56 (38.52)	1,234.37 (36.99)	1.0 (0.0; 6.0)	161.11 (9.91)

AUC: 血漿中濃度・時間曲線下面積、C_{max}: 最高血漿中濃度、CV%: 変動係数(%), t_{max}: 最高血漿中濃度到達までの時間、—: 未算出、*: 経口セマグルチド10mgは投与後35日、20mgは投与後63日、40mgは投与後91日

対象: 健康成人男性17例

方法: 1施設、反復投与、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験。SNACを含有する経口セマグルチド投与もしくはプラセボ投与に3:1の割合で無作為に割り付けた。経口セマグルチドは5mgから投与を開始し、その後「第1投与期間(Day 8~35)」では10mg、「第2投与期間(Day 36~63)」では20mg、「第3投与期間(Day 64~91)」では40mgを、少なくとも6時間の絶食及び2時間の絶飲の後、120mLの水で1日1回投与(投与後30分間絶食)した。

4. 効能又は効果

2型糖尿病

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。

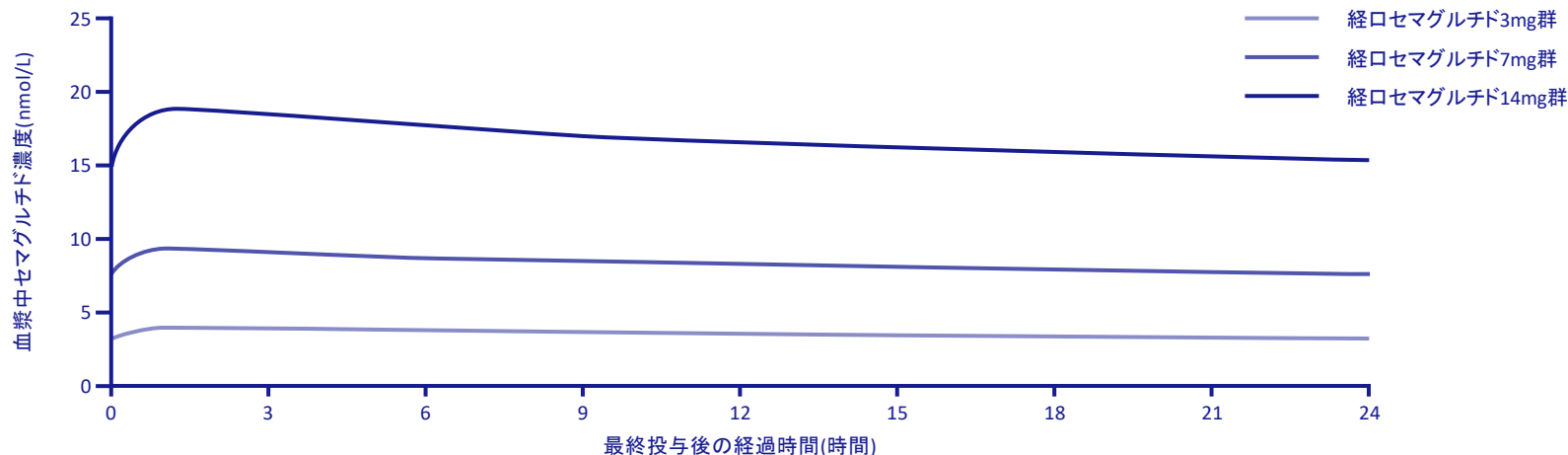
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 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、空腹の状態のコップ約半分の水(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]



2型糖尿病患者における経口セマグルチドの薬物動態

モデルで推定した定常状態における経口セマグルチドの薬物動態プロファイル



対象：日本人及び外国人2型糖尿病患者2,431例(日本人531例)

方法：6つの第3相臨床試験(PIONEER 1/2/3/5/8/9)で得られたスパースサンプリングによる薬物動態データ(日本人531例を含む2,431例)に基づき、母集団薬物動態モデルを構築し、リベルサス®を投与した日本人2型糖尿病患者のシミュレーションに基づく薬物動態プロファイルを検討した。なお、各試験において、リベルサス®は空腹状態でその日の最初の食事の30分以上前に、コップ半分以下の水とともに1日1回服用するように指導された。

6. 用法及び用量

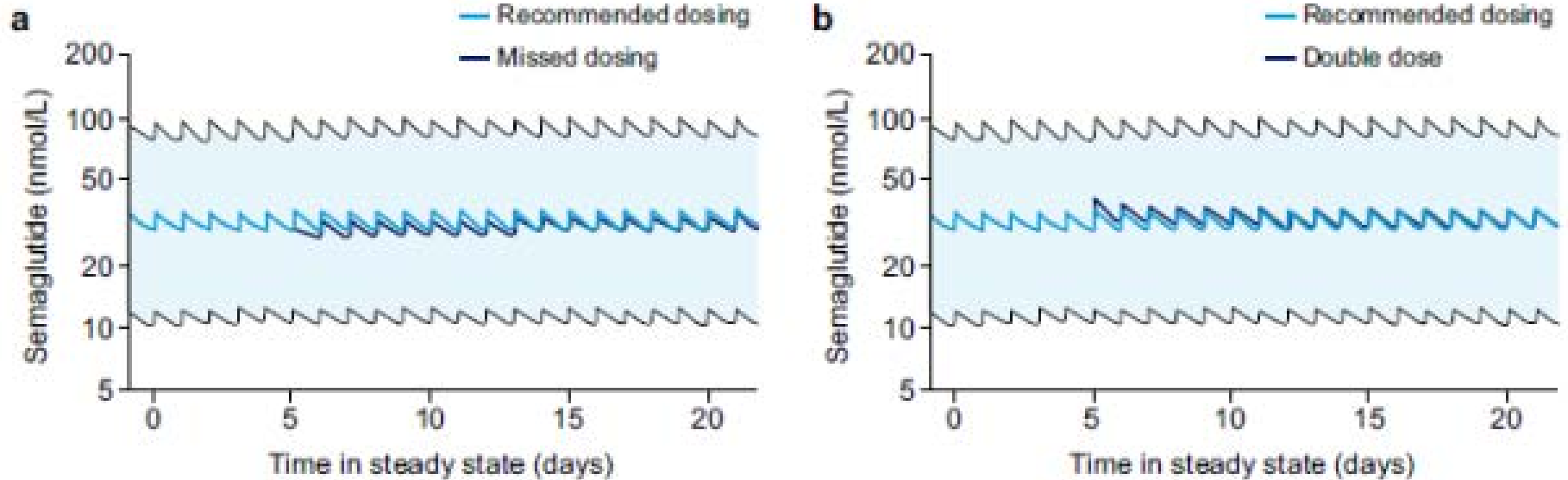
通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として1日1回7mgを維持用量とし経口投与する。ただし、1日1回3mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1回7mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、1日1回14mgに増量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 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、空腹の状態のコップ約半分の水(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】



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



Clinical Pharmacokinetics of Oral Semaglutide: Analyses of Data from Clinical Pharmacology Trials
Clinical Pharmacokinetics (2021) 60:1335-1348 Fig.5より

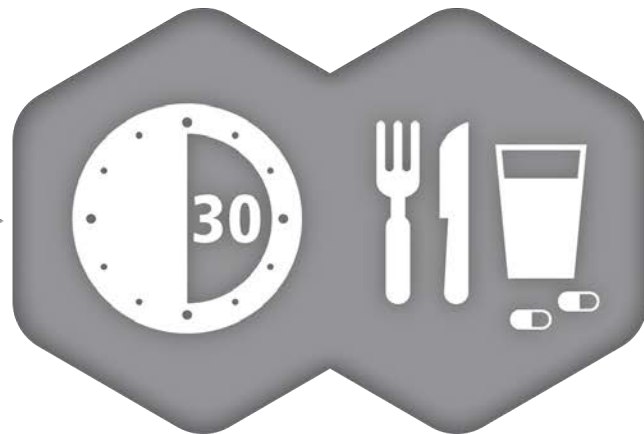
リベルサス[®]錠の服用の際の注意



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]