

## 1. はじめに

ペプチド性医薬品であるインスリンやグルカゴン様ペプチド（Glucagon-like peptide-1 : GLP-1）アナログは、優れた血糖降下作用を示す代表的な糖尿病治療薬である。これら薬物は、アミノ酸配列の改変や分子修飾を施すことにより多様な作用持続時間を有する製剤が開発されている。しかしながら、共通して生体膜透過性が低いいため、いずれの製剤も消化管などの粘膜経路から吸収させることは難しく、開発された投与剤型は注射剤に限定されている。患者の身体的、精神的な負担を軽減した新たな投与形態の開発は、永きにわたり渴望されてきたが、課題が多く実用化に至る例はなかった。

そのような中、2019年に Novo Nordisk A/S が開発した世界初となる経口 GLP-1 製剤リベルサス<sup>®</sup>錠が米国で承認されて話題となった。また、本剤は 2020 年 6 月に日本においても製造販売承認を取得しており、臨床での使用に向けて期待が集まっている。

そこで、本稿では、リベルサス<sup>®</sup>錠の解説を交えて、今後の臨床使用に向けた期待と課題について考察していきたい。

## 2. リベルサス<sup>®</sup>錠の開発を成功に導いた吸収促進剤 SNAC

リベルサス<sup>®</sup>錠は、すでに週 1 回の皮下投与製剤として開発されていた GLP-1 アナログであるセマグルチドの経口投与型製剤である。製剤中には、セマグルチドの経口送達を可能とするため、吸収促進剤であるサルカプロザートナトリウム（Sodium *N*-[8-(2-hydroxybenzoyl)aminocaprylate]（SNAC）が添加されている。SNAC は、セマグルチドと複合体を形成することで多量体として存在するセマグルチドのモノマー化の促進に関与しており、さらに pH の緩衝作用により、セマグルチドの溶解度の上昇ならびに胃内での消化酵素の活性を低下させて、セマグルチドの分解を抑制することが示されている<sup>1)</sup>。また、SNAC が生体の脂質膜の流動化を促すことで、薬物の受動的な細胞透過を向上させていることが吸収促進



図1 セマグルチドの経胃吸収の概略図

に關与していると示唆されている<sup>1)</sup>。この透過促進機構は、インスリンを対象とした過去の検討の結果からも裏付けられている<sup>2)</sup>。これらの作用が複合的に組み合わさることで、治療効果の発揮に十分なセマグルチドの吸収が達成されている。

また、特徴的な点として SNAC によるセマグルチドの吸収部位は、小腸ではなく胃であることが挙げられる<sup>1)</sup>。そのため、リベルサス<sup>®</sup>錠の錠剤表面には腸溶性コーティングのような加工はされておらず、投与 1 時間程度で錠剤の完全な崩壊が起こり、そのまま胃粘膜を介して全身循環にセマグルチドが送達される (図 1)。

### 3. 第Ⅲ相臨床試験「PIONEER」における糖尿病の治療成績

承認前の第Ⅲ相臨床試験では、「PIONEER」と名付けられた大型の国際共同臨床開発プログラムが計画され、2 型糖尿病患者 9543 例 (内、日本人 1293 例) を対象とした合計 10 にも及ぶ試験が実施された。本項では、その試験の結果の一部を紹介する<sup>3)</sup>。

ほぼすべての試験において経口セマグルチド 14 mg (SNAC 300 mg 含有) を投与した後の HbA1c の変化を評価している。それらの試験では、26、52 または 78 週経過後の経口セマグルチドの HbA1c の改善効果が、SGLT-2 阻害剤エンパグリフロジン (PIONEER 2)、DPP-4 阻害剤シタグリブチン (PIONEER 3 および 7)、それに加えセマグルチドと同分類薬であるリラグルチド (PIONEER 4 および 9)、デュラグルチド (PIONEER 10) より優れていることが証明された。さらに同様の傾向は、体重減少についても認められている。その他にも、腎障害または肝障害患者に投与した際に薬物動態が変動しないこと (PIONEER 5)、注射剤投与時と同等の心血管イベントの減少率の達成 (PIONEER 6) が報告されている。

### 4. リベルサス<sup>®</sup>錠の実用化に対する臨床医からの評価

これまで達成し得なかった経口投与型 GLP-1 製剤が登場したことは、これからの糖尿病治療に大きな変化を与えることが期待される。実際に、糖尿病を診療している医師からの評価は高いようで、約 8 割がリベルサス<sup>®</sup>錠を処方したいと回答している (図 2a)<sup>4)</sup>。一方で、この製剤は、空腹の状態で服用する必要があるため、服用後も 30 分は飲食をすることができない。このことが理由で、処方したくないと考えている医師は少なくない (図 2b)<sup>4)</sup>。また、この用法が患者の服薬状況にどのような影響をもたらすかは、今後の臨床での使用で慎重に評価される点であると考えている。

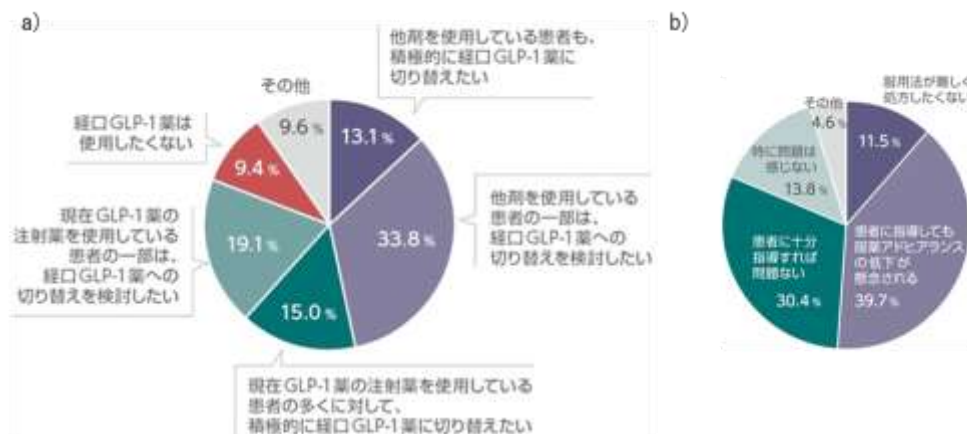


図2 リベルサス®錠に関する医師への調査結果 (n=2773)

調査期間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人を対象としている。

(日経メディカルより引用)

- a) 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？  
 b) 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？

## 5. おわりに

インスリンに代表されるバイオ薬物の経口送達を目指した研究は、数多くされておりそのなかで実用化する技術の登場がながらく待ち望まれていた。この第一歩として、経口 GLP-1 アナログの実現につなげた吸収促進剤 SNAC の使用は非常に革新的な技術であったといえる。しかしながら、低血糖を生じにくく安定した効果が得られる GLP-1 アナログでは、問題にならないかもしれないが、SNAC を利用したセマグルチドの経口吸収率は 1.0%程度と低く、これが薬物動態の大きな個体間変動をもたらす懸念がある。また、リラグルチドに適用した際には、SNAC の消化管吸収の改善効果が得られないことから、吸収促進させる適用薬物は特定の条件を満たす必要があるのかもしれない。いずれにしても、これらの点はこれからの評価で明らかになることであろう。今後、これらの課題が改善された優れた技術が開発されることを願うとともに、リベルサス®錠が糖尿病治療に大きく貢献することを期待したい。

## COI 開示について

執筆者は本トピックス執筆に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはありません。

## 文献

- 1) Buckley S.T., *et al.*, *Sci. Transl. Med.*, 10, eaar7047 (2018)
- 2) Malkov D., *et al.*, *Curr. Drug Deliv.*, 2, 191-197 (2005)
- 3) Rasmussen M.F., *Diabetol Int.*, 11, 76-86 (2020)
- 4) <https://medical.nikkeibp.co.jp/inc/mem/pub/report/201908/561968.html> (最終閲覧日：2020年11月18日)