

II-8

特集 糖尿病治療薬はどこまできたか —新規治療薬開発の現状—

II. 新規糖尿病治療薬開発の現状

GLP-1 受容体作動薬 (Dulaglutide)

寺内康夫

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

DulaglutideはIgG4抗体のFc領域にGLP-1アナログを2分子結合させた融合蛋白であって、他のGLP-1製剤よりも半減期が長い(エキセナチド：1.3時間, リラグルチド：14～15時間, 本剤：約90時間)のが特徴である。Dulaglutideは米国食品医薬品局(FDA)、欧州医薬品庁(EMA)およびその他の海外規制当局に承認申請されている。AWARD(Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes)試験5試験(AWARD-1からAWARD-5)がこれらの規制当局への提出書類パッケージの一部として提出された。一方、日本において行われた臨床試験においても、Dulaglutide 0.75 mgの週1回皮下投与は全般的に忍容であり、日本人2型糖尿病患者での臨床推奨用量になると考えられた。国内外で承認されれば、Dulaglutideは週1回投与かつ溶解操作が不要である唯一のGLP-1受容体作動薬となり、重要な新しい治療選択肢ができる。

Dulaglutideの特徴

GLP-1受容体作動薬の分類を(図1)に示す¹⁾。DulaglutideはIgG4抗体のFc領域にGLP-1アナログを2分子結合させた融合蛋白(図2)²⁾であって、他のGLP-1製剤よりも半減期が長い(エキセナチド：1.3時間, リラグルチド：14～15時間, 本剤：約90時間)のが特徴である。予定される用法としては1週間に1回皮下注射となる。

最近のGLP-1受容体作動薬の総説としては、すでに市場に出ている製剤と開発中の製剤について、アミノ酸構造の模式図一覧、および簡単な有効性・安全性を解説している文献3が役に立つ。Short actingとLong actingに分けて有効性・安全性の特徴が簡潔にまとめられている。

文献4ではDulaglutideの開発の経緯が記載されてい

る。Dulaglutideは3カ所アミノ酸を置換したHuman GLP-1(1カ所はDPP-4認識部位)2つをリンカーペプチドでIgG4Fc領域を結合させたもので、血中半減期が長い。なぜIgG4が選ばれたかも含め、どのように安全性を高めたか(Fcγ receptorへのbindingを弱め、かつimmunogenic potentialを減らすように工夫)が記載されている。またin vitroでの血糖依存的なアゴニスト活性のデータも含まれている。

健康成人におけるDulaglutide単回投与によるPK/PD試験(Ph1)は、用量は0.1～12 mg, クロスオーバーで行われた(各人, プラセボおよび実薬2用量の3 phase実施)。T_{1/2}は90時間で、ほとんどの被験者で24～48時間にC_{max}があった⁵⁾。また、2型糖尿病患者におけるDulaglutide週に1回, 5週間反復投与によるPK/PD試験(Ph1b)では、2回目(2週目)の投与後にTrough値が定常状態に達することが示されている⁶⁾。

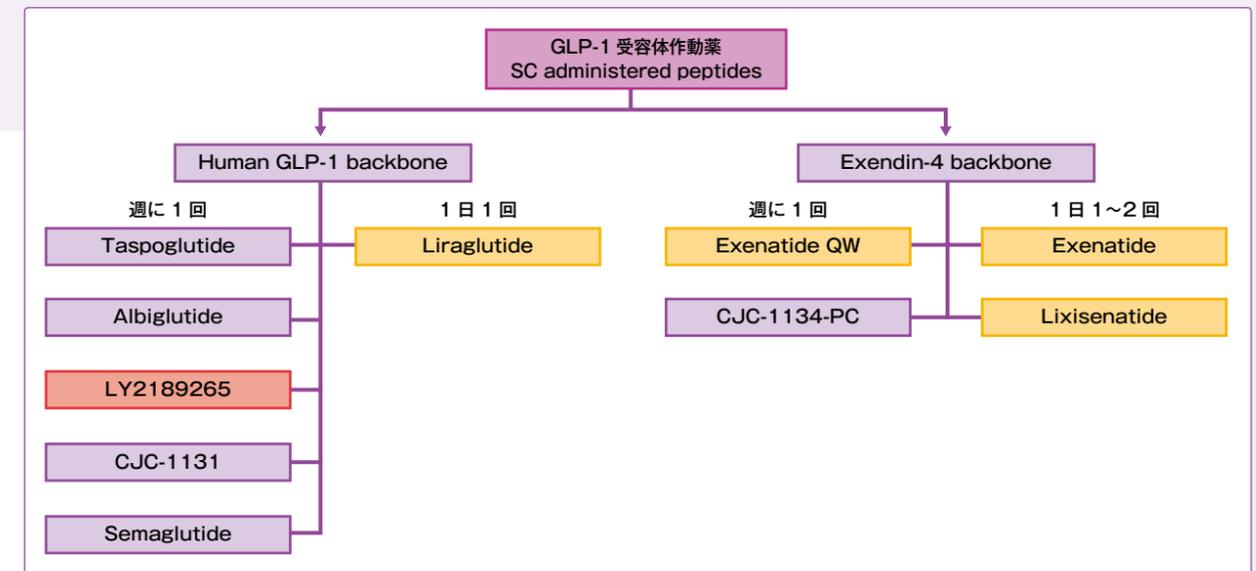


図1 GLP-1受容体作動薬の分類
Exenatide QW: マイクロスフィア(リユープリンと同様), Albiglutide・CJC-1134-PC・CJC-1131: アルブミンとの融合蛋白, Taspoglutide: 亜鉛化⇒開発中止, Semaglutide: 脂肪酸を結合

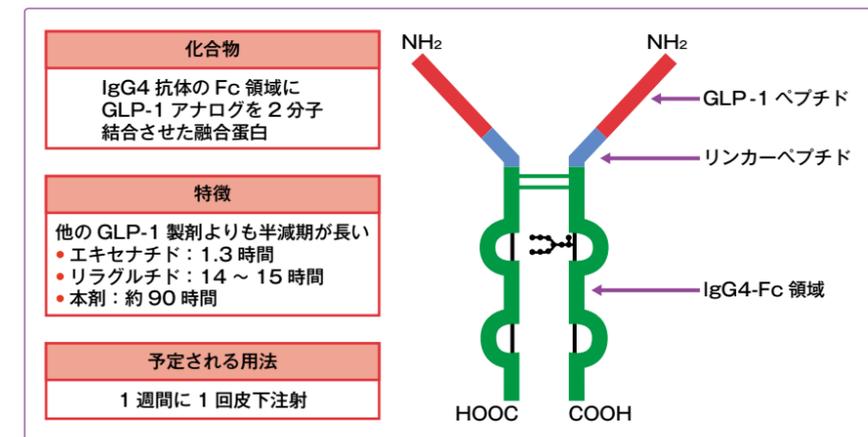


図2 Dulaglutide (LY2189265)の特徴(文献2)

Dulaglutideの海外臨床試験

AWARD-1 試験

AWARD (Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes) -1試験は、メトホルミンおよびピオグリタゾンによる治療を受けている2型糖尿病患者を対象として、Dulaglutideとエキセナチド(1日2回)の血糖コントロールへの効果を52週間にわたって比較した無作為化プラセボ対照試験(Ph3)である。Dulaglutide (0.75 mgまたは1.5 mg)はエキセナチド(1日2回)に比べて有意にA1cを低下させた⁷⁾。

AWARD-2 試験

AWARD-2試験は、メトホルミンおよびグリメピリドによる治療を受けている2型糖尿病患者を対象として、週1回Dulaglutideと1日1回インスリンラルギン投与の血糖コントロール効果を比較する78週間の無作為化非盲検比較試験である。原稿執筆段階では論文化されていないので、少し詳しく紹介する。

本試験はコントロール不良の2型糖尿病患者807名を対象に実施され、主要目的はベースラインから52週までのHbA1c低下量において、週1回投与のDulaglutide 1.5 mgはインスリンラルギンと比較して非劣性であるかを評価することである。インスリンラルギンの用量は treat-to-