

## 次世代糖尿病治療剤

# DPP-4阻害剤、SGLT阻害剤開発佳境

国内の成人糖尿病患者は、予備群も含めると1870万人（2006年）と4年で250万人も増えた。そのうち、治療を受けている患者は247万3000人程度である。

経口糖尿病治療剤の市場規模は4%程度の伸び率で、2006年には1460億円（決算ベース）に達した。

なかでも $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は3製品で50%を占めるが、国内唯一のチアソリジン（TZD）系インスリン抵抗性改善剤であるアクトス（武田薬品）が40%以上伸長した。

一方、世界の糖尿病患者数は、約2億3000万人（2006年）だが、10年後には3億5000万人規模に増加するとみられる。世界市場でもアクトスがライバルのTZD系薬剤アバンディア（GSK社）を逆転し、トップに立った。アバンディアは米で心臓発作のリスク増大の報告がマイナス要因となったが、後続のTZDクラスの開発競争にも大きく影響した。

新クラスの糖尿病治療剤として脚光を浴びているのが、インクレチン作用薬と呼ばれるもので、すでに欧米ではグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）アナログとGLP-1分解酵素であるDPP-4の阻害剤が登場した。なかでもDPP-4阻害剤の1番手として登場したジャヌビア（メルク社）は、メトホルミン配合剤も含め発売1年目の2007年に全世界で7億ドル近くを売上げた。メルク社と最後まで激しく開発競争を繰り広げたノバルティス社は、欧ではガルバスの発売にこぎ着けたが、米では大きく遅れた。ジャヌビアとガルバスは日本でも申請された。

次世代糖尿病治療剤でも先手を取りたい武田薬品は、3つのDPP-4阻害剤の開発に着手し、1番目のアログリプチンを2010年にも申請する。さらに、三和化学、田辺三菱製薬、大日本住友製薬などの国内企業やBMS社など欧米各社もDPP-4阻害剤の臨床を進めている。

次の次を狙うSGLT阻害剤の開発競争も中盤に入ってきた。

さらに、グルコキナーゼ活性化剤、グルコーゲンホスホリラーゼ阻害剤も有望視され、11 $\beta$ HSD1阻害剤、FBPase阻害剤も初期の臨床試験で検証されつつある。2型糖尿病と関連する肥満症治療効果も併せもつCB1阻害剤なども注目されている。

DPP-4阻害剤、GLP-1アナログを中心に佳境を迎えた次世代糖尿病治療剤の開発動向を展望した。

## 国内糖尿病患者数1800万人超

国内の糖尿病患者（血糖コントロールの指標HbA<sub>1c</sub>が6.1%以上）は2006年に820万人、予備群（HbA<sub>1c</sub>が5.6%以上6.1%未満）は1050万人、合わせて約1870万人（成人の5.6人に1人）に達し、4年で250万人も増えた（図1）。

このうち、治療を受けている患者は約247万3000人（2005年）で3年間で19万1000人増えた。

米では成人の7%2080万人が糖尿病に罹患していると推定されるが、その約1/3の620万人は症状に気付いていない。また、欧の2型糖尿病患者は2800万人を超えるが、半数以上は目標とする血糖値を達成していない。

糖尿病のうち90～95%を占めるのが2型糖尿病であり、肥満に最も多く関連し、生活習慣の変化で今後も世界規模での増加が予想される。

国際糖尿病連盟（IDF）によると2006年現在、世界で成人の5.9%が糖尿病に罹患し、患者数は約2億3000万人だが、2025年までに成人の7.1%、3億5000万人以上に増加すると予想されている（MMJ 3(3)232-234(2007.3)）。

## 世界市場125億ドル 武田が首位に

2型糖尿病の治療の主役となる経口糖尿病治療剤は、従来のSU剤、ピグアナイド（BG）剤に加え、日本では1990年代後半から2000年代にかけて、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン（TZD）系薬剤、速効型インスリン分泌促進剤が登場し、治療選択の幅を広げた（表1）。

これら経口糖尿病治療剤の日本市場は、2005年に1400億円に達し、2006年はほぼ4%増の1460億円（決算ベース）であった。3製品で50%以上を占める $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が競争の激化もあって減少に転じているのに対して、国内唯一のTZD系薬剤である武田薬品の「アクトス」（ピオグリタゾン）は40%近い伸び率となっている（表2）。

世界市場でも2005年時点でTZD系薬剤は、GSK社の「アバンディア」（ロシグリタゾン）が約21億ドル、武田薬品のアクトスが約24億ドルに急成長し、世界登場からわずか5年で125億ドルといわれる糖尿病治療剤市場の半数近くを占めた。翌2006年はアバンディアが18%増の25

糖尿病患者数	820万人(2006)
潜在患者数	1870万人(2006)
受療患者	247万3000人(2005)
(米)	2080万人)
(欧)	2800万人)
(全世界)	2億3000万人(2006)
経口糖尿病治療剤市場規模	1460億円(2006)
(全世界)	125億ドル)

億8800万ドルに対し、アクトスが38%増の33億6300万ドルで市場首位に立った。

アバンディアは、2007年6月に服用により死亡リスクが高まるとする論文が公表されたことが大きく影響し、マイナス成長となる見込み。比較対照臨床結果、アバンディアを服用している患者ではプラセボに比べて心臓発作や他の心臓関連の有害事象が最大40%高かった（N Engl J Med 356(24)2457-2471(2007.6.14)）。

心血管リスクの論文が公表された直後の2007年第3四半期のアバンディアの全世界売上げは、前年比38%減、特に米市場は48%も減少した。

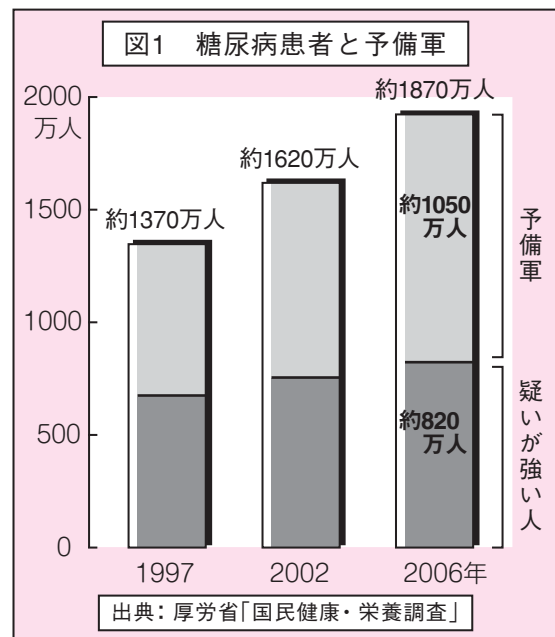


表1 主な市販経口糖尿病剤

主作用	インスリン分泌促進				インスリン抵抗性改善			食後過血糖改善			
分類(略称)	スルホニル尿素剤(SU剤)		速効型インスリン分泌促進剤		ピグアナイド(BG)剤	チアゾリジン系剤	$\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤( $\alpha$ GI)				
一般名	グリクラジド	グリベンクラミド	グリメピリド	ナテグリニド	ミチグリニド	メホルミン塩酸塩	ブホルミン塩酸塩	ピオグリタゾン塩酸塩	アカルボース	ボグリボース	ミグリトール
商品名(会社名)	グリミクロン(大日本住友)	ダオニール(サノフィ・アベンティス) オイゲルコン(アステラス)	アマリール(サノフィ・アベンティス)	ファックティック(第一三共) スターシス(アステラス)	グルファスト(キッセイ)	メルビン(大日本住友) ネルビス(三和化学) グリコラン(日本新薬)	ジベトスB(日医工) ジベトンS(寿製薬)	アクトス(武田薬品)	グルコバイ(バイエル)	ベイスン(武田薬品)	セイブル(三和化学)

表2 経口糖尿病治療剤の売上高上位品目

単位：億円(前年比%)

商品名	成分名	会社名	発売年月	2005年	2006年
ベイスン	ボグリボース	武田薬品	1994.9	636	557(▲12)
アクトス	ピオグリタゾン塩酸塩	武田製薬	1999.12	242	337(△39)
アマリール	グリメピリド	サノフィ・アベンティス	2000.4	160	185(△16)
グルコバイ	アカルボース	バイエル薬品	1993.12	120	120(0.0)
ファスティック	ナテグリニド	第一三共	2002.3	53	54(△2)
オイグルコン	グリベンクラミド	中外製薬	1993.4	50	40(▲20)
スターシス	ナテグリニド	アステラス製薬	1998.1	43	43(0.0)
グリミクロン	グリクラジド	大日本住友製薬	1984.5	47	44(▲6)
グルファスト	ミチグリニド	キッセイ薬品	2004.5	25	26(△4)
グルファスト	ミチグリニド	武田薬品	2004.5	25	26(△4)
ダオニール	グリベンクラミド	サノフィ・アベンティス	1971.10	30	25(△17)
メルビン	メトホルミン塩酸塩	大日本住友製薬	1961.2	24	25(△4)
セイブル	ミグリトール	三和化学	2006.1	-	10(-)

一方、アクトスの方はアバンディアの副作用を受け2007年7月に開かれたFDAの合同委員会で安全性が改めて確認された。

加えて、アクトスは2006年に2型糖尿病の脳卒中の再発を予防する「PROactive」と2型糖尿病の動脈硬化の進展を抑制する「CHICAGO」、「PERISCOPE」の3つの大規模試験の結果が発表され、さらに欧米でSU剤との合剤を相次いで発売するなどの好条件が揃った。

2007年6月以降、米市場では新規処方シェアはアクトスが30%上昇したのに対し、アバンディアは40%も減少した。だが、武田薬品によると「アクトスは売上げが伸びたものの、結果としては流通在庫が増えただけで、処方にはさほど伸びなかった」と明かしている。

経口糖尿病治療剤市場で拡大を続けるTZD系薬剤だが、体液保持作用による浮腫や心不全の悪化、体重増加の副作用がある。特に心不全に関しては2007年8月に米FDAの指摘を受け、ロシグリタゾンのみならず、全てのTZD系薬剤は最も注意喚起の度合いの高い「黒枠付き警告」を表示した。

また、TZD系薬剤は投与開始から1年間月1回の定期的な肝機能検査が必要である。そして、首位のアクトスは2011年までに大市場の米で物質特許が失効する。

米では後発品の参入後に先発品の売上げが急速に減少し大打撃を受けるケースが相次いでいる。

## 次期TZD系薬剤の開発停滞

アクトスやアバンディアの成功で、次期TZD系薬剤の開発が一斉に始まったが、ほとんどが不成功に終わった。BMS社の「ムラグリタザール」、アストラゼネカ社の「テサグリタゾール」はアクトスやアバンディアの作用メカニズムであるペルオキシゾーム増殖活性化受容体（PPAR）作用を発展させた「PPAR $\alpha/\gamma$ デュアル作動剤」と呼ばれるものだが、米FDAから心血管安全性の追加試験を求

められ、いずれも開発継続を断念した。

米では、アクトスの承認後2007年までに50以上のPPARアゴニストの試験申請があったが、ほとんどが中止した。

現在は、大日本住友製薬が米子会社を通じてフェーズIを予定している「DSP-8658」など数種が開発されているにとどまる。

田辺三菱製薬（当時三菱ウェルファーマ）、アステラス製薬（当時藤沢薬品）、日本たばこ、武田薬品などが新たなインスリン抵抗性改善剤を臨床後期まで進めた（日本臨床 59(11)2186-2194 (2001.11)）。しかし、いずれも心血管系の副作用から開発を断念している。

第一三共は、2011年の日米欧同時申請を目指してPPARアゴニスト「リボグリタゾン」の大規模フェーズIIIに入ったが、米の臨床試験のガイダンスの改訂を受けて、開発提携先を検討することにした。

現在の米FDAの指針では、①6ヵ月以上の臨床試験は発癌性試験、非げっ歯類での1年毒性を終了してから行う、②心循環系の副作用が出ないことが明らかで、臨床効果が期待できる投与量で試験する、③1年の比較試験と2年までのフォローアップオープン試験（500例・18ヵ月、200例・2年）を行うことが義務付けられている。

## イーライリリー GLP-1アナログで先手

足踏みするポスト・インスリン抵抗性改善剤の開発を後目に次世代糖尿病治療剤として浮上したのが2つの「インクレチン作用剤」と呼ばれる新クラスの薬剤で、食後に消化管内で起こるホルモンの活性を高めたり、その機能を回復する。

インクレチンとは、摂食時に腸管から分泌され、インスリン分泌を増強する消化管ホルモンである。代表的なインクレチンは、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）とGIPである。GLP-1は小腸下部のL細胞から分泌され、末

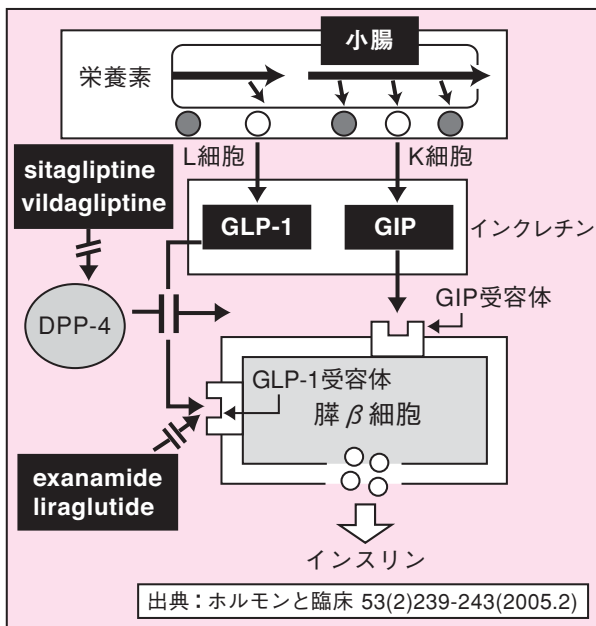


図2 インクレチン作用剤の作用メカニズム

梢では膵β細胞でのインスリン分泌を促進、膵α細胞でのグルカゴン分泌を抑制し、中枢では摂食抑制ホルモンとして作用することがわかった(図2)。

もう一つのGIPは小腸上部のK細胞から分泌されるが、インスリン分泌作用はGLPの方がGIPより3~5倍強い。

GIPを2型糖尿病患者に投与してもインスリン分泌は促進されず、一方、GLP-1を患者に静脈内投与すると血糖値を改善したことから、GLP-1を用いた糖尿病治療が行われた。GLP-1は、空腹時の血糖も正常化し、血糖が正常化するとインスリン分泌も減少して低血糖は引き起こさない。これまでのインスリン分泌促進剤であるSU剤は低血糖を助長するのが大きな欠点であった。

また、これまでのSU剤、インスリン、インスリン抵抗性改善剤は、体重増加をきたすが、GLP-1では食欲抑制作用により体重減少がみられる。このような利点からGLP-1は次世代の糖尿病治療剤として一躍注目を集めた(内分泌・糖尿病科 23(3)237-243(2006.9))。

GLP-1の治療への応用で最大の問題は、GLP-1は血中で分解酵素であるDPP-4により急速に分解されて活性を失うことであった。

当初は、GLP-1のアミノ酸の一部を置換することでGLP-1をDPP-4による分解から保護することが考えられたが、半減期を数分延長させたにとどまった。

そこで、DPP-4による分解を受けにくいGLP-1受容体(GLP-1R)アゴニストが考案された。その1つが1992年にアメリカドクトカゲの唾腺から発見されたインクレチン擬態剤(ミメティック)exendin-4である。ヒトのGLP-1の体内半減期は2分程度だが、米アミリン社が設計したexendin-4である「バイエッタ」(エクセナチド)皮下投与時の血中半減期は2~4時間で、1日2回の投与で治療可能である。

アミリン社とイーライリリー社が行ったSU剤、メトホルミンの治療で血糖コントロール不良の2型糖尿病患者を

対象とする複数の30週間の無作為化比較試験の結果、エクセナチドとこれらの併用投与はプラセボと比べて空腹時、食後血糖値が低下した。

一方、SU剤との併用では低血糖(14~36%)がプラセボ(3%)より多く認められたが、メトホルミンとの併用ではプラセボを上回らなかった。さらに、SU剤、メトホルミン投与中の肥満糖尿病にエクセナチドを併用した30週間の研究では長期的血糖コントロールの指標であるHbA<sub>1c</sub>の目標値(7%)達成率(27~34%)はプラセボ(9%)を上回り、体重減少(1.6kg)もプラセボ(0.9%)より有意に高いことが注目された。

これらの好結果を基にエクセナチドは2005年4月に米でSU剤、メトホルミンの追加療法剤として発売された。欧でも35件の臨床試験で、空腹時血糖値と食後血糖値を低下させることでHbA<sub>1c</sub>値を改善し、インスリンとの比較試験では同等の血糖コントロール効果を示し、米と同様の適応で承認された。エクセナチドの副作用は軽度の悪心などである。日本でも日本イーライリリーが2008年からフェーズⅢに入った。

イーライリリー社は、エクセナチドを世界20カ国で販売し、2007年の売上は3億70万ドルにのぼった。

## ノボとロシュ 1日1回GLP-1アナログで追撃

エクセナチドのライバルと見られるのがノボノルディスク社の「リラグルチド」とロシュ社の「タスポグルチド」で、ともにGLP-1のアナログで1日1回の注射で済む。

このうち、リラグルチドは、GLP-1のアミノ酸(7-37)に脂肪酸を結合させることでアルブミンとの親和性を高めた。リラグルチドは、アルブミンと結合した後、血中に徐々に放出され、半減期が約10時間と長時間の作用が期待できる。1日1回の皮下注射で済み、1日2回食事の30分前に皮下注射するエクセナチドより利便性が高い。また、エクセナチドは異種蛋白であるため抗体産生の懸念があるが、リラグルチドは生体蛋白のアナログである。さらに、SU剤やメトホルミンと併用するエクセナチドに対し、リラグルチドは単独療法も可能。

ただし、投与されたリラグルチドの約99%がアルブミンと結合するため、エクセナチドの100倍の投与量が必要となる。

ノボノルディスク社は、リラグルチドの単独投与あるいは既存の経口糖尿病治療剤との併用療法の有効性を検証する複数のフェーズⅢを進め、2008年5月に欧米で申請した。日本も2008年9月までに申請する計画。

ノボノルディスク社は、2型糖尿病に加え海外では肥満患者でもリラグルチドのフェーズⅡに入ったが、日本市場に関してはニーズの有無を分析した上で肥満への適応拡大を検討する。

ノボノルディスク社は、インスリン製剤で世界大手インスリン製剤を中心とした糖尿病領域製品が70%以上を占める。さらに糖尿病分野の拡充を目指しており、リラグルチドはその筆頭に位置付けられている。

タスポグルチドは、仏イプセン社が創薬したGLP-1のア

ナログで、1日1回投与の徐放製剤を用いた臨床試験ではリラグルチドを上回る結果が出ている。

メトホルミンの治療で十分に血糖コントロールされていない2型糖尿病患者306例を対象としたフェーズIIでは、週1回のタスポグルチド投与による8週間の治療は、プラセボと比較してHbA<sub>1c</sub>値を有意に低下させた。また、安全性試験では、軽～中等度で一過性の悪心が認められたのみで、膵炎もみられなかった。

仏ではイプセン社が、仏以外ではロシュ社が販売する予定。ロシュ社は2008年後半からフェーズIIIに入り、2009年から2010年に参入すると見られる。タスポグルチドは日本では帝人ファーマが単独で2005年からフェーズIに入ったが、開発スピードを加速するためにロシュ子会社の中外製薬と共同開発することで合意した。開発費用を折半し、承認後はそれぞれのブランドで販売する予定である。

サノフィ・アベンティス社も米ゼアランド社から導入した1日1回投与型のGLP-1アナログ「AVE0010」(ZP-10A)のフェーズIIIに入った。天然型GLP-1のアミノ酸を置換し、DPP-4の分解を防ぎ、アルブミンとの親和性を高めて血中濃度を持続させた。

メトホルミンで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者542例を対象としたフェーズIIbでは、13週間AVE0010の4用量を1日1回または1日2回皮下注射する群とプラセボ群に無作為に割り付けた結果、プラセボと比較してHbA<sub>1c</sub>値が0.28～0.69ポイント低下し、有意な用量反応性が認められた。

サノフィ・アベンティス社は3800例以上を対象とするフェーズIIIを2008年5月にスタートしており、欧米では2010年頃に承認される見込み。日本ではフェーズIIを終了しており、国際共同試験への参加を計画している。

アミリン社とイーライリリー社もライバル企業の1日1回型GLP-1アナログの参入を見据えて週1回投与型のエクセナチドの投入を急ぐ。週1回型は、米アルカミーズ社独自の長時間持続医薬品技術を用いたもので、ポリマーの微小球体の内部に有効成分を封じ込め、注射後に成分を徐々に放出する。

週1回型エクセナチドの2型糖尿病に対するフェーズII/IIIでは、HbA<sub>1c</sub>値がベースラインより約1.9ポイント低下し、1日2回型エクセナチド(約1.5ポイント低下)と有意差が認められ、患者の半数がHbA<sub>1c</sub>目標値(6.5%以下)を達成した。イーライリリー社など3社は2009年上半年期までに週1回型エクセナチドを米FDAに申請する。日本でもフェーズIを行っている。

加コンジュケム社の「CJC-1134-PC」は、天然のGLP-1のアミノ酸の第2位のD-アラニンにL-アラニンに置き換え、C末端を修飾することでアルブミンと共有結合し、DPP-4による急速な分解を防ぐよう設計されている。これによって血中半減期は15日を越えるまでに向上した。GLP-1受容体への結合能も高く週1回投与で持続的かつ強力なGLP-1作用を発揮する(BIO Clinica 21(14)1270-1274(2006.12))。現在、コンジュケム社がメトホルミン

などの併用薬として欧と加でフェーズIIを進めている。2型糖尿病患者58例に対する無作為化二重盲検増量試験ではCJC-1134-PC週1回の皮下投与でプラセボに比べて血糖値を改善した。投与初日にのみ軽度から中等度の嘔吐が認められた(米糖尿病学会(67回)0498-P(2007.6))。

一方で、GLP-1アナログ「SUN E7001」を鼻腔スプレー製剤として2型糖尿病を対象に開発していたアスピオファーマは、他のインクレチン作用剤であるDPP-4阻害剤の台頭もあってフェーズIで撤退した。

エクセナチドと同様のインクレチン類似体としてアミリン社は「シムリン」(プラムリンチド)を同じ時期に開発し、2005年7月に発売した。プラムリンチドは膵β細胞によって合成される「合成アミリン」の類似体である。プラムリンチドは食物から糖が吸収されるペースを遅らせて食後の血糖値の上昇を抑えるというインスリンと補助的な作用がある(MMJ 2(9)831-832(2006.9))。プラムリンチド皮下投与時の消失半減期は48分以下である。

プラムリンチドもエクセナチドも、ある程度の体重減少をもたらすが、軽度の副作用として悪心がある。

プラムリンチドをインスリン治療中の1型および2型糖尿病患者に1日2～4回皮下注射した無作為化二重盲検試験では血糖値の変動を抑えるとともに短時間作用型インスリンの必要量を減少させた。プラムリンチドのインスリンへの追加投与は、コントロール不良の糖尿病に対し、体重を増加させることなくHbA<sub>1c</sub>をある程度低下させるが、インスリン単独より重度低血糖のリスクが高いといった欠点も指摘されている(メディカルレター <日本語版> 21(11)43-44(2005.5.23))。

## DPP-4阻害剤開発競争 メルク、万有が先行

経口糖尿病治療剤でポスト・インスリン抵抗性改善剤の先頭に立つのがインクレチン作用薬の1つDPP-4阻害剤である。

DPP-4は、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)を分解する酵素。DPP-4を阻害するとGLP-1量が増加する。GLP-1はインクレチンとも呼ばれ、食後に産生されるホルモンの1種。膵β細胞を刺激することによりインスリンを分泌させる働きを有する。

また、GLP-1は膵α細胞からのグルカゴンの分泌を抑制する作用も有する。そのため、DPP-4阻害剤はインスリン分泌能の低下とグルカゴン上昇という糖尿病の病態の特徴を効果的に抑制することができる。

しかも、GLP-1のインスリン分泌増加作用とグルカゴン分泌低下作用は血糖値が高い時に起こり、低い時には起こらないのでDPP-4阻害剤は低血糖症を起こしにくい。

DPP-4阻害剤が画期的な糖尿病治療剤になるといわれる根拠は、これまでの糖尿病治療剤のような体重増加や浮腫(体内貯留)を引き起こさないところにある。

また、同じインクレチン作用薬であるGLP-1アナログに比べて経口投与ができる点が大きな利点となる(医学のあゆみ 220(13)1219-1223(2007.3.31))。

2006年初め、そのカギを握るとみられる2つのDPP-4阻害剤が米FDAに申請された。ノバルティス社の「ガルバス」(ビルダグリプチン)とメルク社の「ジャヌビア」(シタグリプチン)。

2製品のピーク時売上上げはリスクを考慮しても10億5000万ドルとされ、大型製品の激突が注目された (Scrip No. 3065: 30-31(2005.6.22))。

ビルダグリプチンとシタグリプチンを開発する両陣営は、2006年6月の米糖尿病学会で顔を揃え、レイト・ブレイカーセッションではともに初めてフェーズⅢの臨床試験の結果を報告し、舌戦を繰り広げた。

まず、ノバルティス社はビルダグリプチンと他の糖尿病剤、メトホルミンやアクトスと併用したフェーズⅢの結果を報告した。いずれの併用でも単独投与と同様に血糖コントロールの長期的な評価指数であるHbA<sub>1c</sub>値を6ヵ月にわたり有意に低下させた。

一方、アバンディアと直接比較した試験では、アバンディアが体重増加を示したのに対し、ビルダグリプチンは逆に減少させ、また浮腫の発現はアバンディアより少なかった。さらにメトホルミンと直接比較した1年間の試験では、消化器系の副作用がメトホルミンの半分程度であった。

これに対して、メルク社はシタグリプチンとメトホルミンやアクトスと併用したフェーズⅢの結果を報告。併用によって目標HbA<sub>1c</sub>を達成した患者がプラセボ(メトホルミンやアクトス単独)投与と比べて2倍になったこと、シタグリプチン単独投与でβ細胞機能が改善したことを報告した。また、2つの臨床試験を合わせて評価すると、低血糖症はプラセボとほぼ同率で、体重の変化もなかった。

両DPP-4阻害剤で認められた副作用は、鼻閉、鼻汁、そう痒感、頭痛、咽頭痛などであった。これはサブスタンスPなどのDPP-4基質の分解阻害が原因とみられる。これらの副作用の発現頻度はプラセボと同等で重篤ではなかった。ビルダグリプチンはインビトロでヒトT細胞活性化に影響しなかった(内分泌・糖尿病科 23(3)291-298(2006.9))。

世界中が注目したノバルティス社とメルク社による熾烈な次世代糖尿病治療剤の先陣争いは、メルク社の勝利に終わった。

メルク社は、2006年8月にメキシコで世界初となるDPP-4阻害剤ジャヌビアの承認を取得し、同じ年の10月に米FDA承認も取得し、欧では2007年4月に承認を得た。

対象は2型糖尿病で食事や運動療法で十分な血糖コントロールが得られない患者に対する単独療法とチアゾリジン系薬との併用療法で、1日1回100mgが推奨された。単独療法の18週間(521例)、24週間(741例)の2つの二重盲検プラセボ対照試験で、HbA<sub>1c</sub>値はプラセボよりそれぞれ0.8%と0.6%有意に低下した(Diabetologia 49(11)2564-2571(2006.11)、Diabetes Care 29(12)2632-2637(2006.12))。

シタグリプチンは、血糖コントロール不良の原因となっている3つの主な異常のうち、膵β細胞の機能不全によ

るインスリン減少や、膵α細胞・β細胞の機能不全による肝臓不全による肝臓でのグルコース産生の異常を改善した。また、インスリン抵抗性を改善するメトホルミンやピオグリタゾンと併用することで残る血糖コントロール不良の原因であるインスリン抵抗性に対しても上乘せ効果が期待できる臨床結果が得られた。

続いて2007年3月、メルク社はシタグリプチンとメトホルミンの配合剤「ジャヌメット錠」の米承認を取得し、シタグリプチン50mgとメトホルミン500mgまたは1000mgを含有する2種類のジャヌメット錠の販売を開始した。ジャヌビア100mg錠は1日1回投与だが、ジャヌメット錠は1日2回投与する。

メルク社は、2007年までに58ヵ国でシタグリプチンの承認を得て33ヵ国で発売した。ライバルに先行したことでジャヌビアは2007年に全世界で6億800万ドルを売上げ、合剤ジャヌメットも8600万ドルの売上げであった。ほとんどは米での売上げだが、ジャヌビアは欧でも販売している。

## ノバルティス DPP-4阻害剤を欧市場に集中

シタグリプチンのライバルであるノバルティス社のビルダグリプチンは、2007年までにブラジルとメキシコで承認された。米では2007年2月に承認可能通知を受け、ノバルティス社は腎臓機能障害を持つ患者で良好な忍容性を確認するための追加試験の実施をFDAに提案し、協議を続けていた。しかし、FDAから膨大な費用のかかる大規模試験を求められ、2007年11月までに米の開発を一時中断することを決めた。今後は承認を得た欧でのデータを蓄積し、再度米承認を目指す。開発担当も欧に移り、欧市場に焦点を当てて事業を進める方針である。

ノバルティス社は、欧では2007年9月にメトホルミン、TZD系薬剤、SU剤との併用で1日1回投与のガルブス錠の承認を得た。メトホルミンで血糖コントロールされていなかった2型糖尿病患者544例にビルダグリプチンを追加投与すると、プラセボに比較して血糖コントロールの達成率が4倍高くなるとする試験結果を提出した。

この試験では、ビルダグリプチンを追加投与することで患者の35.5%がHbA<sub>1c</sub>目標値(7.0%未満)を達成したが、メトホルミンとプラセボを併用した患者では9.4%の達成率であった。

また、ビルダグリプチンをメトホルミンと併用した場合、他の2型糖尿病治療剤でみられる体重増加も認められず、低血糖の頻度も少なかった(欧糖尿病学会(43回)A-07-899(2007.9))。

その後、ノバルティス社はビルダグリプチン100mg1日1回投与に比べて、50mg1日1回または50mg1日2回投与の方が肝酵素上昇の頻度が少ないことから、欧で一度承認された100mg1日1回ではなく、用法用量を50mg1日1回または1日2回に変更するようビルダグリプチンの添付文書を変更し、2008年2月に50mg製剤の欧承認を得た。

SU剤併用では50mgを1日1回、メトホルミンまたはTZD系薬剤併用では50mgを1日2回投与する。治療開始後は定

期的な肝機能検査の実施が求められ、中等度・重度の腎機能障害患者またはうつ血性心不全患者には推奨されない。

メルク社に先行されたノバルティス社は、「ビルダグリプチンのマーケティングはDPP-4阻害剤の市場全体を拡大することに注力し、シタグリプチンとの差別化は考えていない」という（月刊ミクス 35(1)66-67(2007.1)）。また、ノバルティス社はビルダグリプチンがTZD系薬剤と同等かつ有意な血糖降下作用を有するとの示唆を得て、米でメトホルミン治療で血糖コントロールされていない2型糖尿病患者7500例以上を対象に有効性と安全性をTZD系薬剤と直接比較する大規模試験「GALIAN」を開始した。

さらにノバルティス社は、欧で2008年2月にビルダグリプチンとメトホルミンの配合剤「ユークレア錠」の承認を得た。対象は、メトホルミン単独では十分に血糖コントロールができない2型糖尿病患者、またはビルダグリプチンとメトホルミンを併用している患者。ビルダグリプチン50mgとメトホルミン850mgまたは1000mgを配合した2種類があり、1日2回投与する。

シタグリプチンとビルダグリプチンは日本ではともに申請中。ノバルティスファーマは、2008年4月に申請しており、2010年までに発売し年間100億円以上の大型化を狙っている。ただし、ノバルティス社は日本市場でも世界市場でも有力な糖尿病治療剤を持たない。一方のシタグリプチンの万有製薬は日本市場で小野薬品と共同開発販売することが決まり、フェーズⅢから本格的な共同開発に入り、ノバルティスファーマより4ヵ月早く2007年12月に申請した。小野薬品は10年以上にわたって糖尿病合併症治療剤「キネダック」を販売し実績をあげている。

シタグリプチンの日本人対象の臨床試験では、投与期間が海外の半分だったにもかかわらず、海外データを上回るHbA<sub>1c</sub>改善効果が示された。日本人2型糖尿病に対するフェーズⅡの結果、投与開始3ヵ月後のHbA<sub>1c</sub>値はプラセボ群では0.3%上昇したのに対し、シタグリプチン投与4群は0.4~0.8%いずれも有意に低下した。もう1つのフェーズⅡでもシタグリプチン投与2群の血糖値がいずれも有意に低下した。万有製薬は日本でも先行したメリットを生かしたい考えで、2009年の発売を期待している（月刊ミクス 35(3)18-20(2007.3)）。

## 武田 市場死守へアログリプチン投入

TZD系薬剤のアバンディアとアクトスで明暗を分けたGSK社と武田薬品は、DPP-4阻害剤の開発でも明暗を分けた。

GSK社はフェーズⅢまで進めてきたDPP-4阻害剤「レドナ」（デナグリプチン）の開発を一時中断することを2006年10月に発表した。前臨床の長期毒性試験で不利な結果が出た。さらに分析を続けるが、再開できたとしても「持ち駒の準備が出来た頃にはDPP-4阻害剤市場は出来上がっている。現実的な対応をするしかない」（GSK社）と、アバンディアの後継品ファルグリタザルの撤退、アバンディアの添付文書変更につき大きな痛手を受けることになった。日本でもフェーズⅡの用量設定試験に入っ

たところであった。

ライバルの武田薬品も、各社がDPP-4阻害剤の開発に成功し、自社の看板製品アクトスやベイスンは特許消滅が迫っており、市場首位とは言っても安泰ではない。

「グローバルで見ればアクトスは2008年も2ケタ成長を実現できる」とするが、一時米市場で引き離れたアバンディアは、「徐々に回復しつつある」と見ている。TZD系薬剤に対する医師の慎重姿勢やメルク社によるDPP-4阻害剤ジャヌビアの猛烈な攻勢を受け、TZD系薬剤全体が伸び悩んでいると分析している。

DPP-4阻害剤の併用薬として他のSU剤やメトホルミンが使用されれば、治療薬の主流が移り、アクトスの市場も失いかねない。DPP-4阻害剤はメトホルミンやTZD系薬剤との併用でHbA<sub>1c</sub>値を引き下げる効果のあることがメルク社やノバルティス社の海外データで示されている。

だが、自前でDPP-4阻害剤を持つことができれば状況は一転する。アクトスに匹敵するとみられる次世代糖尿病でもリーダーシップを握り、アクトスと併用または配合剤とすることで経口糖尿病治療剤市場を圧倒することも可能。

そこで目をつけたのが複数のDPP-4阻害剤を持つ米シリックス社。武田薬品は、自社でもDPP-4阻害剤をフェーズⅠ手前まで進めていたが、2005年2月に候補化合物を持つシリックス社を約300億円で買収し子会社化した。

シリックス社は、創薬ターゲットの蛋白質について極微量でも解析でき、結晶化しにくい蛋白質を結晶化させるX線解析技術をもつ。この技術を用いてDPP-4阻害剤の開発を決定したのが2002年。4ヵ月でDPPの結晶構造の解析を終え、その年の11月には低濃度で阻害活性を示す化合物を見つけ、翌2003年4月に経口吸収率が80~100%の化合物を選び出した。最終的に臨床試験に入る3つの化合物の選び出しを終えたのが2003年10月という（日経バイオテク 2005.12.5）。

武田薬品は、化合物の中から「SY-322」（アログリプチン）に絞って急ピッチで臨床試験を進め、2005年4月にフェーズⅡ、2006年2月にはフェーズⅢにこぎつけ、2007年末に米FDAに申請、2010年発売のメドをつけた。アログリプチンは創薬決定からわずか5年で申請に至ったことになる。

武田薬品は米でアログリプチンの承認申請の際にアクトスとの併用効果を示すデータも添付した。また、2008年からは欧米でアログリプチンとアクトスの配合剤のフェーズⅢに入った。配合剤の承認申請時には生物学的同等性試験を中心に、2剤併用効果を示すデータなどを使用するため、通常のフェーズⅢより試験期間は短くなることから早期に申請できる。

さらに武田薬品はアログリプチンのバックアップ品「SYR-472」、「TAK-100」の治験を行っており、経口糖尿病治療剤市場を死守する。

## BMS、BI、ファイザーなどもDPP-4阻害剤開発

BMS社もTZD系薬剤ムラグリタザールの米申請を断念

した後、自社で創薬したDPP-4阻害剤「サクサグリプチン」の欧米フェーズⅢに入った。2007年1月にアストラゼネカ社と日本を除く全世界で提携し、2社連合で勝負する。開発費はアストラゼネカ社が負担し、販売後の損益を折半する。

サクサグリプチンは、未治療の2型糖尿病患者401例に対する24週間のプラセボ対照二重盲検無作為化フェーズⅢ試験で、血糖コントロールの主要な指標（HbA<sub>1c</sub>、空腹時血糖、食後血糖）を有意に改善している。

サクサグリプチンの日本の独占的開発・販売権は2006年12月に大塚製薬が獲得した。BMS社は日本での共同販売権を保有する。大塚製薬は中枢神経・循環器系が主力だが、糖尿病領域では新たな参入になる。

国内もDPP-4阻害剤の開発競争が激化してきた。

TZD系薬剤の日米開発を断念した杏林製薬は、DPP-4阻害剤「KRP-104」の国内フェーズⅠを2006年7月に開始、2008年2月にフェーズⅡを開始した。米でも子会社を通して初めて自社単独で臨床試験を開始し、2007年9月にフェーズⅡに進めた。今後は欧米企業に海外の開発・販売権をライセンスし悲願の上市に結びつける。

2008年5月に国内学会で、6月には米学会で初めてDPP-4阻害剤「SK-0403」の前臨床とヒトでの薬物動態試験の結果を発表した三和化学もフェーズⅡ初期の段階だが注目される存在。三和化学は新薬開発を糖尿病関連分野に絞ることで経営資源を集中してきた。

国内で $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤「セイブル」を2006年に発売、2010年にアルドース還元酵素阻害剤「アモア」（フィダレストット）の発売を計画するなどその成果が実りつつある。セイブルでは大日本住友製薬と提携し、経口糖尿病治療剤市場で上位に進出してきた。フィダレストットは日米でフェーズⅡの段階。

糖尿病と精神科領域に開発の重点を置く大正製薬も2003年から国内でDPP-4阻害剤「TS-021」の臨床に入り、2005年7月にはイーライリリー社に日本・中国を除く全世界での開発販売権を供与した。しかし、翌2006年8月にイーライリリー社は海外での非臨床試験で期待した効果が得られなかったとして契約を解消した。大正製薬は海外でのフェーズⅠを米子会社が引き継ぐか、再導出を検討する。

大日本住友製薬も2008年2月に「DSP-7238」が欧でフェーズⅠに入り、DPP-4阻害剤開発に名乗りを上げた。薬効持続性にすぐれ1日1回投与を目指す。フェーズⅡで有効性と安全性を確認した上で海外導出も検討する。

田辺三菱製薬は、当時の田辺製薬が早くからBMS社と共同でDPP-4阻害剤の研究を行っていたが、自社創製の「TA-6666」の国内フェーズⅠを2006年8月に開始、大型化を狙う。米では2005年からフェーズⅡに入り、国内より先行している。他社との共同開発を予定している。

一方、当時の三菱ウェルファーマもDPP-4選択性と阻害効力が強力で作用持続性にすぐれる「MP-513」の国内フェーズⅡを2006年に開始した。海外でもフェーズⅠに入った。

一方でエーザイは臨床準備の段階でDPP-4阻害剤「E3024」の開発から撤退した。ノボノルディスクもDPP-4阻害剤「NN7201」を欧でフェーズⅠに進めたが、競争激化もあって中止した。経口2型糖尿病は早期発症期に使用され一般開業医で処方される。ノボノルディスクの国内のMRは450人だが、今のところ開業医市場を広範にカバーする営業力は持っているが、患者数の増加や経口剤の発売に向けて「開業医市場に参入していかなければならない」状況。

ノボノルディスクは国内では速効型インスリン分泌促進剤「ノボノルム」（レバグリニド）で経口剤市場に参入する予定であった。同クラスではキッセイ薬品のミチグリニドや味の素のナテグリニドと先陣競いを繰り広げた。欧米ではノボノルディスク社が1998年に発売したが、国内ではミチグリニドやナテグリニドに大きく遅れた。ノボノルディスクは当初、武田薬品に販売を委ねる予定であったが、国内開発の遅れで提携を解消、その後武田薬品はキッセイ薬品と提携し、ミチグリニドを販売することになった。結局ノボノルディスクのレバグリニドは大日本住友製薬が引き継ぐことになり、2004年からフェーズⅡに入り、現在フェーズⅢ。大日本住友製薬は2010年の申請を目指す。

外資では日本ベーリンガーインゲルハイムも国内でDPP-4阻害剤「BI1356-BS」のフェーズⅢに入った（本号p14）。ベーリンガーインゲルハイム社は、海外でもメルク社などの先行グループを追う。同社は、味の素から別の次世代糖尿病候補「SGLT2阻害剤」の全世界での独占的開発販売権を取得し、欧でフェーズⅠに入った。

2006年段階でDPP-4阻害剤のピーク時の市場規模はクラス全体で30億ドルを超えるとも予想され、海外でも多くの企業が開発を行っている（表3）。

米フェノミクス社は2008年1月に新株式公開で資金を調達し、リード製品「PHX1149」のフェーズⅡを加速させる。PHX1149は2型糖尿病患者174例を対象とした無作為化二重盲検試験で、最高用量の1日400mgでプラセボより有意にHbA<sub>1c</sub>値を低下させ、最低用量から生物学的指標のGLP-1を増加させた（欧糖尿病学会（43回）Abst0114（2007.9））。

大手ではファイザー社が「PF-734200」を2009年までにフェーズⅢに引き上げることを計画をしている。健康人にPF-734200を単回経口投与した試験では、プラセボより2.3%のDPP-4阻害作用が認められ、最高用量の300mgで24時間ほぼ完全に阻害した（米糖尿病学会（67回）0508-P（2007.6））。

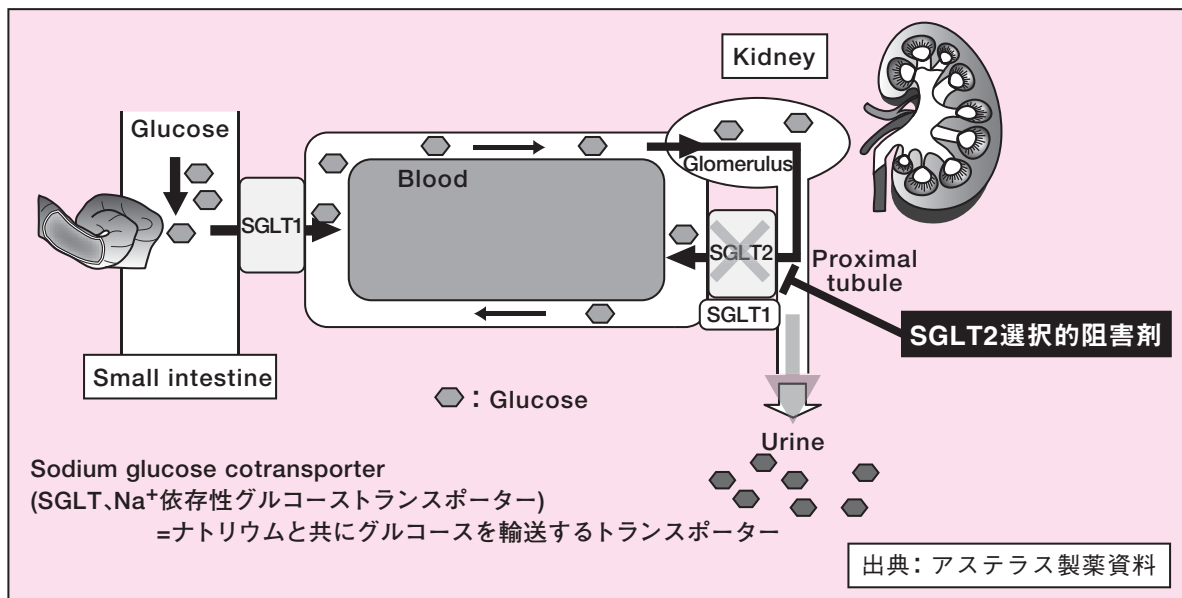
アムジェン社は、DPP-4阻害剤「ALS2-0426」の前期フェーズⅡを行っていた米アラントス社を2007年7月に買収、経口糖尿病治療剤に参入する。アラントス社は仏セルヴィエ社と共同でALS2-0426の開発を進めていた。

インドのグレンマーク社は、2008年末から2009年前半には「GRC8200」（メログリプチン）のフェーズⅡbの結果を報告する予定。メログリプチンで開発提携していたスイス・メルクセローノ社は2008年2月に提携を解消し

表3 新世代の糖尿病治療剤

◎ 注射剤

作用機序分類	薬品名	会社名	日本	米国	欧州
GLP-1アゴニスト	◎ Bayetta (exenatide)	日本イーライリリー/ 米Eli-Lilly社/米Amylin社	フェーズⅢ	発売	発売
	◎ NN2211 (liraglutide)	ノボ ノルディスクファーマ/ デンマークNovo Nordisk社	フェーズⅢ	申請中	申請中
	◎ exenatide ER	日本イーライリリー/ 米Eli-Lilly社/米Amylin社	フェーズⅠ	フェーズⅢ	-
	◎ AVE-0010 (ZP-10A)	仏Sanofi-Aventis社/ 米Zealand Pharma社	臨床準備	フェーズⅡ	-
	◎ R1583/ITM-077/BIM51077 (tasoglutide)	中外製薬/常人ファーマ/ スイスRoche社/仏psen社	フェーズⅡ	フェーズⅡ	フェーズⅡ
	◎ CJC-1134-PC	加ConjuChem社	-	フェーズⅡ	フェーズⅡ
	◎ Syncria (albiglutide)	米HGS社/英GSK社	-	フェーズⅡ	-
	◎ OP286CR (GLP-1 Analog)	蘭OctoPlus社/ 加Theratechnologies社	-	-	前臨床
	◎ CVX-096 (GLP-1 Analog) exenatide経鼻剤	米CovX社	-	前臨床	-
	◎ Xeneta (exenatide) exenatide経鼻剤	米Eli-Lilly社/米Amylin社/ 米Nastech Pharmaceuticals社	-	フェーズⅠ	-
	◎ Symlin (pramlintide acetate)	米Amylin Pharmaceuticals社	-	発売	申請中
DPP-4阻害剤	Januvia/グラクティブ (sitagliptin)	万有製薬/小野薬品/米Merck社	申請中	発売	発売
	Galvus (vildagliptin)	ノバルティスファーマ/ スイスNovartis社	申請中	申請中	発売
	SYR-322 (alogliptin)	武田薬品	フェーズⅡ	申請中	フェーズⅢ
	Onglyza (saxagliptin)	大塚製薬/ブリistolマイヤーズ 米BMS社/英Astra Zeneca社	臨床準備	フェーズⅢ	フェーズⅢ
	B11356BS	日本ベーリンガーインゲルハイム/ 独Boehringer Ingelheim社	フェーズⅢ	フェーズⅢ	フェーズⅢ
	GRC8200 (melogliptin)	印Glenmark社	-	フェーズⅡ	-
	PF-00734200	米Pfizer社	-	フェーズⅡ	-
	MP-513	田辺三菱製薬	フェーズⅡ	フェーズⅠ	フェーズⅠ
	PHX1149	米Phenomix社	-	フェーズⅡ	-
	SK-0403	三和化学研究所	フェーズⅡ	-	-
	ALS2-0426	米Amgen社	-	フェーズⅡ	-
	SYR-472	武田薬品	フェーズⅠ	フェーズⅡ	フェーズⅡ
	TA-6666	田辺三菱製薬	フェーズⅠ	フェーズⅡ	-
	KRP-104	杏林製薬	フェーズⅡ	フェーズⅡ	-
	ABT-279	米Abbott社	-	フェーズⅠ	-
	LC15-0444	韓国LG Life Science社	-	PI/II(韓国)	-
	DA-1229	韓国Dong-A社	-	PI(韓国)	-
	TS-021	大正製薬	フェーズⅠ	フェーズⅠ	-
	DSP-7238	大日本住友製薬	-	-	フェーズⅠ
TAK-100	武田薬品	-	フェーズⅠ	-	
ARI-2243	米Arisph社	-	前臨床	-	
SGLT2阻害剤	dapagliflozin	ブリistolマイヤーズ/ 米BMS社/英AstraZeneca社	フェーズⅠ	フェーズⅡ	フェーズⅡ
	AVE2268	仏Sanofi-Aventis社	-	フェーズⅡ	-
	TS-033	大正製薬	フェーズⅡ	フェーズⅡ	-
	YM543	アステラス製薬/寿製薬	-	-	フェーズⅡ
	TA-7284	田辺三菱製薬/米J&J社	フェーズⅠ	フェーズⅡ	フェーズⅡ
	GSK189075 (remogliflozin)	英GSK社/キッセイ薬品	-	フェーズⅡ	-
	ASP1941	アステラス製薬/寿製薬	フェーズⅡ	フェーズⅡ	-
	未定	味の素/独Boehringer Ingelheim社	-	-	フェーズⅠ
	ISIS388626 (SGLT2 Antisense)	米ISIS Pharmaceuticals社	-	前臨床	-
SGLT1阻害剤	KGA/DSP-3235	キッセイ薬品/大日本住友製薬/英GSK社	フェーズⅠ	-	-
FBPase阻害剤	MB07803	米Metabasis社	-	フェーズⅡ	-
11βHSD1阻害剤	INCB13739	米Incyte社	-	フェーズⅡ	-
	INCB20817	米Incyte社	-	フェーズⅠ	-
GP阻害剤	JTT-651	日本たばこ	フェーズⅠ	-	-
GPR119アゴニスト	PSN821	米OSI Prosidion社	-	臨床準備	-
グルコキナーゼ活性化剤	RO4389620 (piragliatin)	スイスRoche社	-	-	フェーズⅡ
	ARRY-588	米Array BioPharm社	-	臨床準備	-
	TPP355	デンマークTrans Tech社	-	-	フェーズⅠ
	PSN-010	米OSI Prosidion社/米Eli-Lilly社	-	フェーズⅠ	-
インスリンシグナル活性化剤	AJD101	味の素/第一三共	フェーズⅡ	フェーズⅠ	フェーズⅠ
PTP-1Bアロステリック阻害剤	◎ ISIS-113715	米ISIS社	-	フェーズⅡ	-
	◎ trodusquemine	米Genaera社	-	前臨床	-
CB1拮抗剤	Acomplia (rimonabant)	サノフィアベンティス/仏Sanofi-Aventis社	フェーズⅢ	申請中	発売
	V24343	米Vernalis社	-	フェーズⅠ	-
グルカゴン受容体標的アンチセンス	◎ ISIS-325568	米ISIS Pharmaceuticals社/ 米J&J社	-	フェーズⅠ	-
グルコース取り込み活性化剤	AKP-020 (vanadium)	米Akesis社	-	フェーズⅡ	-
速効型インスリン分泌促進剤	NovoNorm (repaglinide)	大日本住友製薬/ デンマークNovo Nordisk社	フェーズⅢ	発売	発売
グルコース依存性インスリン分泌促進剤	TAK-875	武田薬品	フェーズⅠ	-	-
グルコース依存性分泌受容体 (GDIR) アゴニスト	APD668	米Arena Pharmaceuticals社/ 米Ortho-McNeil社	-	フェーズⅠ	-
PPARγ活性化剤	CS-011 (rivoglitazon)	第一三共	フェーズⅡ	フェーズⅢ	フェーズⅢ
PPARγモジュレーター	INT131	英Intekrin Therapeutics社	-	フェーズⅡ	-
	MBX-102	米Metabolex社	-	フェーズⅡ	-
PPARδアゴニスト	KD3010	米Kalypsys社	-	フェーズⅠ/Ⅱ	-
PPARα/δモジュレーター	DSP-865	大日本住友製薬	-	臨床準備	-
インスリン拮抗性改善剤	TAK-379	武田薬品	-	フェーズⅠ	-
抗酸化・抗炎症剤	AGI-1067 (succinobucol)	米AtheroGenics社	-	フェーズⅢ	-
胆汁吸着剤	Welchol DM (colestevlam)	第一三共/米Genzyme社	-	発売	-
陰イオン交換樹脂剤	コレバイン (コレステミド)	第一三共	フェーズⅡ	-	-



SGLT1：小腸に多く発現するトランスポーター。食事由来のグルコースを体内へ取り込む役割を担う。腎臓の尿細管にもわずかに存在する。

SGLT2：腎臓の尿細管に多く発現。腎臓の糸球体において血液から尿へ濾過されたグルコースを体内へ再び血液中に取り込む役割を担う。

図3 SGLT阻害剤の作用メカニズム

DPP-4阻害剤から撤退した。

## SGLT2阻害剤の開発 国内外で本格化

DPP-4阻害剤に続く新クラスの経口糖尿病治療剤と目されるのが「Na<sup>+</sup>-グルコース共輸送担体」(SGLT)を阻害する薬剤。

過剰の糖を体外に排出することで高血糖状態を是正するもの。そのメカニズムから、血糖値が正常にまで低下した時はグルコースをそれ以上に排泄しないので低血糖の副作用を回避できる。SGLT阻害剤は、腎糸球体で濾過されたグルコースが近位尿細管上皮細胞のSGLTによって再吸収するのを阻害する(図3)。

血中のグルコースは腎糸球体で濾過されるが、濾液(原尿)中に移行したグルコースは近位尿細管で再吸収され循環血中に戻るしくみになっている。正常血糖時にはこうして100%が再吸収され無駄なく活用されるが、過剰のカロリーが体内にある時にはこの機構が働かない方が生体には好ましいとも考えられる。このような考えに基づいて生体内で過剰となっているグルコースの再吸収を抑え体外に排泄しようとするのがSGLT阻害剤の狙い。SGLTは2つのタイプがあり、腎臓に特異的に存在し腎臓での糖再吸収の主要な役割を担うのがSGLT2で、一方、小腸に特異的に存在し消化管での糖吸収に主要な役割を担うのがSGLT1である。

ただ、SGLT阻害剤は本格的な臨床試験で安全性と臨床的有用性が証明されていない。新しいクラスの経口血糖降下剤となるが、当面は小腸で二糖類の分解を抑制して食後の糖吸収を遅らせるα-グルコシダーゼ阻害剤との競合が予想される。

世界でも初めて実用可能なSGLT阻害剤を開発し、1998年に国内学会で初めて報告した当時田辺製薬の辻原健二氏は、「食事療法や運動療法は生体にとってエネルギー量を減少させるが、現在使われている血糖改善剤は全てエネルギーを体内に貯蔵する方向に向けているため体重増加が副作用として現われる。SGLT阻害剤は患者の過剰なグルコースを体外に排出するという食事療法や運動療法の延長にある新しいタイプ」と説明している。

辻原氏らは、天然物質である「フロリジン」を原型にしてバイオアベイラビリティを向上させたプロドラッグタイプの「T-1095」を創薬した(Chem Pharm Bull 46(1)22-23(2001.3))。

田辺三菱製薬は、T-1095を前期フェーズⅡまで進めた後、腎臓での糖の再吸収に関係するSGLT2の特異的阻害剤「TA-7284」に切り替えて開発を進めている。田辺三菱製薬はJ&J社にSGLT阻害剤の日本とアジアの一部を除く世界市場で独占的に開発販売する権利を供与している。J&J社はヒトでのSGLT2阻害剤の作用メカニズムを確立し肥満症の治療剤としての可能性も見いだした。日本では、2007年に田辺三菱製薬が独自にフェーズⅠに入った。

SGLT2阻害剤で世界トップはBMS社とアストラゼネカ社のグループの「ダパグリフロジン」。米でフェーズⅡ、日本ではBMSが単独でフェーズⅠと先行している。

2型糖尿病患者47例を対象としたフェーズⅡでは、メトホルミンとダパグリフロジンを併用した2例に低血糖がみられたほか、ダパグリフロジン単独とメトホルミンを併用した各1例に膣感染が認められた。2週間投与した時の空腹時血糖値はダパグリフロジン5、25、100mgはそれぞれ14.5、25、21.9%の低下であった(米糖尿病学会(67回)0188-OR(2007.6))。

キッセイ薬品も早くからSGLT阻害剤の研究を進め、SGLT2阻害剤「KGT」（レモグリフロジンなど）の開発に成功した。同社は「SGLT2阻害剤は余分な糖を体外に排泄することで糖尿病を治療するメカニズム」と説明し、KGTは、膵β細胞に負担を与えずに高血糖を是正し、さらに糖毒性を解除させてインスリン抵抗性を改善する画新的な薬剤で肥満病としての可能性もあるとみる。

キッセイ薬品は、自社の経口糖尿病治療剤グルファストの販売に注力することを理由に、KGTの日本、中国、韓国、台湾での独占の開発権をGSK社に供与した。国内ではフェーズⅠに入っていた。欧米など全世界の権利は2006年にGSK社に供与している。

GSK社は、キッセイ薬品から導入したレモグリフロジンを2型糖尿病でフェーズⅡに進めており、肥満症でもフェーズⅠの段階にある。キッセイ薬品のもう1つのSGLT2阻害剤「セルグリフロジン」もGSK社が獲得し、肥満症でフェーズⅡを行っていたが中止した。

また、キッセイ薬品は小腸に存在するSGLT1の特異的阻害剤「KGA」の開発にも成功したが、国内とアジアでは大日本住友製薬に、それ以外の国ではGSK社に開発販売権を供与した。

アステラス製薬も寿製薬と共同でSGLT2阻害剤の開発に名乗りを上げた。YM543は2008年からフェーズⅡと国内では最も先行した。バックアップ品の「ASP19411」も同時に治験を行っている。

寿製薬は、2002年頃から辻原氏と同じSGLT阻害作用をもつフロリジンに着目し、グルコシダーゼ代謝に安定な「C-グルコシド誘導体」の研究を進めてきた。

## 大日本住友 次世代3製品相次ぎ治験

医薬品売上げで国内12位の大日本製薬と15位の住友製薬が合併し、2005年10月に誕生した大日本住友製薬。合併でベスト10入りし、大手製薬企業と肩を並べた。MR数も1500人強。国際化戦略品の統合失調症治療剤は、旧大日本製薬と住友製薬がそれぞれに創製していた2製品。

2007年度から3年間の中期計画では糖尿病領域の研究開発を重点領域の1つに設定した。もともと大日本製薬の時代から「グリミクロン」や「メルピン」で販売実績がある。

他社からα-グルコシダーゼ阻害剤や速効型インスリン分泌促進剤の販売権を取得し、自社の糖尿病合併症治療剤も臨床後期段階に進め、ほぼ全てのクラスの経口糖尿病治療剤を揃える。2008年には新世代治療剤でもDPP-4阻害剤、SGLT阻害剤、インスリン抵抗性改善剤が相次いで治験入りした。国内外とも競争が激しい分野だが、患者数の増加で市場拡大が見込める上に「自社の研究・開発・営業の強みを生かせる領域」とみる。あらゆるクラスの治療剤を持つことで、今後予想される併用治療や配合剤開発でも先手が取れる。

国内外の多くの企業が開発から撤退したインスリン抵抗性改善剤にもあえて挑戦する。2008年から米でフェーズⅠに入る「DSP-8658」は、PPARα/γモジュレーターで、糖代謝改善に加えて脂質代謝改善も併せ持つ。体重

増加などの副作用がないことを安全性試験などで確認していく。

## GK活性化剤やGP阻害剤も臨床入り

DPP-4阻害剤やSGLT阻害剤に続く糖尿病治療剤として有望視されているのが「グルコキナーゼ（GK）活性化剤」や「グリコーゲンホスホリラーゼ（GP）阻害剤」などである。

GKは、酵素を発現する細胞（膵臓β細胞）でグルコースのリン酸化を触媒することで、グルコース調整に大きな役割を果たす。そのためGKの活性化は内因性インスリンを産生することができる。

ロシュ社がフェーズⅡに入ったGK活性化剤「RO4389620」（ピラグリアチン）は、食事療法中の2型糖尿病患者15例のプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験で、糖負荷による血糖値の上昇を抑え、β細胞機能も改善した（米糖尿病学会（68回）332-OR(2008.6)）。

デンマークのトランステック社も、肝臓選択的なGK活性化剤「TTP355」が糖尿病ラットでメトホルミンを上回るHbA<sub>1c</sub>の改善を有することを見いだした（米糖尿病学会（68回）328-OR(2008.6)）。

英OSIプロシジョン社も2007年1月からGK活性化剤「PSN010」のフェーズⅠに入り、イーライリリー社に導出した。

OSIプロシジョン社は、米OSIファーマシューティカルズ社が米アイテック社を買収して2005年に誕生した企業で、田辺三菱製薬などと共同で糖尿病・肥満症治療剤の研究を行っている。同社は、G蛋白質共役受容体であるGPR119のアゴニスト「PSN821」も2型糖尿病と肥満症を対象に2008年中にフェーズⅠに入る予定である。

日本たばこ産業は、インスリン受容体を脱リン酸化する酵素であるPTP1Bの活性化を阻害する「JTT-551」の国内外のフェーズⅠを中止し、現在はGP阻害剤「JTT-651」のフェーズⅠを行っている。GP阻害剤は、ブドウ糖重合体のグリコーゲンの分解酵素であるGPの働きを阻害することで、生体内でのグリコーゲン（肝臓と筋肉に存在する）からグルコースへの変換を阻害、肝臓から血中への糖の放出を抑制し、血糖を下げる。OSIプロシジョン社もGP阻害剤「PSN357」のフェーズⅡまで進めたが、現在は中止している。

癌や糖尿病の低分子化合物を開発している米インサイト社は、2つの11β-水酸化ステロイド脱水素酵素（11βHSD1）阻害剤の臨床試験に取り組んでいる。

11βHSD1は、コルチゾンをコルチゾールに変換する酵素で、肥満や糖尿病に深く関わる。

リード製品の「INCB013739」は、28日間のフェーズⅡaでは、肥満のある2型糖尿病患者の空腹時血糖、コレステロール、トリグリセリドなど6つの指標を改善し、肝臓や末梢のインスリン感受性を改善した。さらに3ヵ月投与試験を進めている。

米メタベイス社は、フルクトース1,6-ビスホスファターゼ（FBPase）阻害剤「CS-917（MB-6322）」を第一三共と共同でフェーズⅡまで進めたが、HbA<sub>1c</sub>の低下が不十

分で臨床的有効性を証明できず、2型糖尿病患者を対象とした4つの臨床試験を中止した。第一三共も2007年に共同開発から降りた。FBPaseは肝臓の糖新生を調整する律速酵素であり、その阻害剤は糖尿病の初期から後期まで単独あるいは他の経口剤との併用効果も期待できる。メタベシス社は、CS-917の10倍以上の効力をもつ第2世代FBPase阻害剤「MB07803」の開発に成功しており、フェーズIIbで有効性のエンドポイントである空腹時血糖値を改善することを証明した。

カンナビノイド1型（CB1）受容体拮抗剤は、肥満症と2型糖尿病治療剤として開発されている。サノフィ・アベンティス社は、CB1受容体拮抗剤「アコンプリア」（リモナバン）を欧米などで肥満症で発売しており、2型糖尿病

でも2009年までにグローバルで申請する計画である。インスリン治療で十分な効果が得られない患者368例を対象とした11ヵ月の試験では、リモナバンは20mgでHbA<sub>1c</sub>をベースラインより0.89%、コントロール群より0.64ポイント改善した。

糖尿病と微量元素との関連は古くから提唱されてきたが、金属元素のバナジウムは、ヒトにはほとんど役立たないとされていた。しかし、バナジウムがインスリンによりリン酸化されたキナーゼの脱リン酸化を防止することでグルコース取り込みを刺激することから、米アケシス社は、バナジウム関連化合物「AKP-020」を2型糖尿病治療剤として開発した（Scrip No.3357：27-30(2008.4.11)）。現在、フェーズIIaまで進めている。