

JASMO 第11回CRC継続研修会

糖尿病の治験からCRC業務を考える 【依頼者の立場から】

糖尿病領域医薬品開発の現状と将来

2010年2月27日

日本イーライリリー株式会社
研究開発本部 岩本和也

1. 糖尿病の現状

2. 糖尿病治療に求められるもの

3. 糖尿病治療薬の現状

4. 今一番ホットな薬剤—インクレチン製剤

5. 今後期待される開発領域

1. 糖尿病の現状

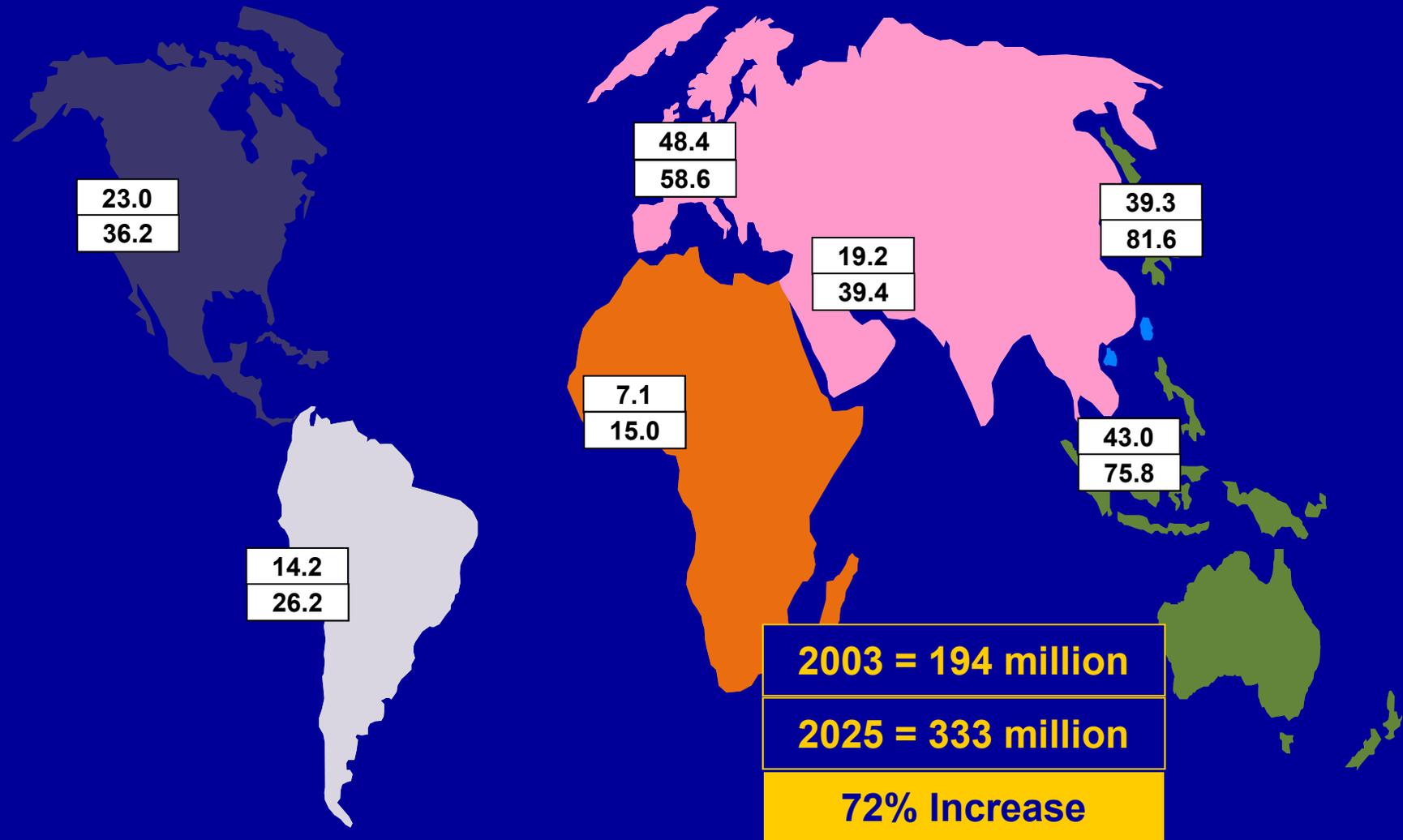
2. 糖尿病治療に求められるもの

3. 糖尿病治療薬の現状

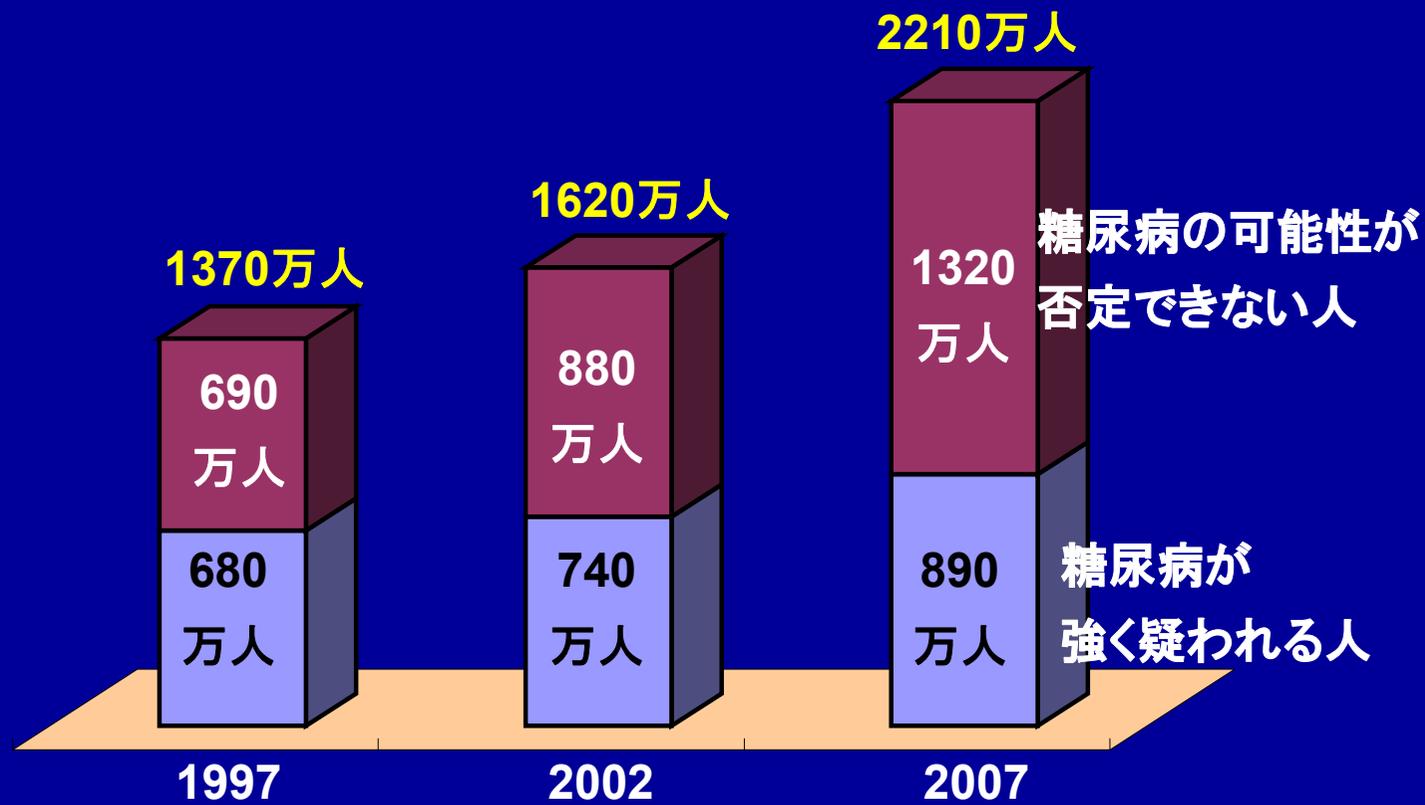
4. 今一番ホットな薬剤—インクレチン製剤

5. 今後期待される開発領域

糖尿病患者は全世界的に増加している



日本の糖尿病患者数

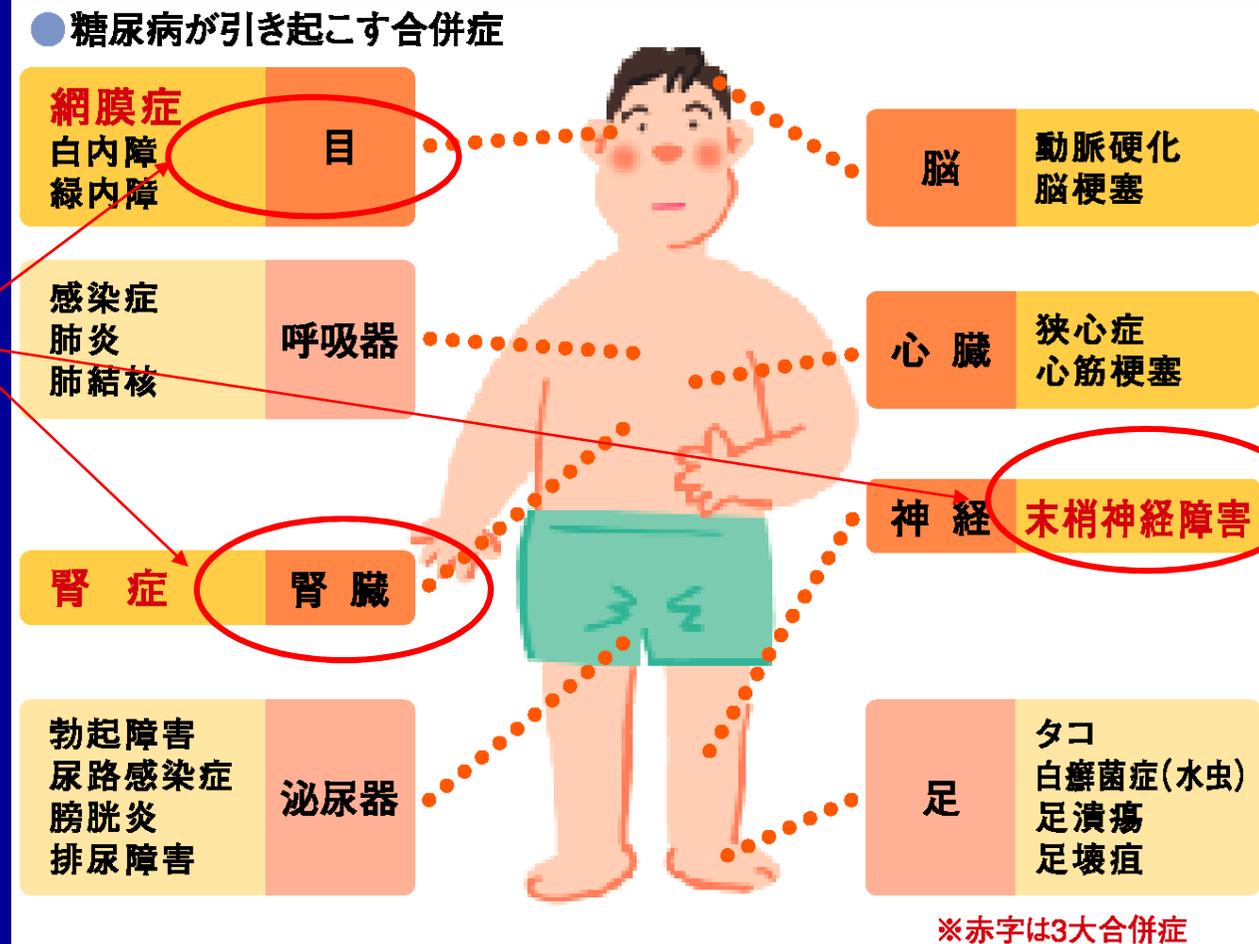


糖尿病はとても身近な病気です

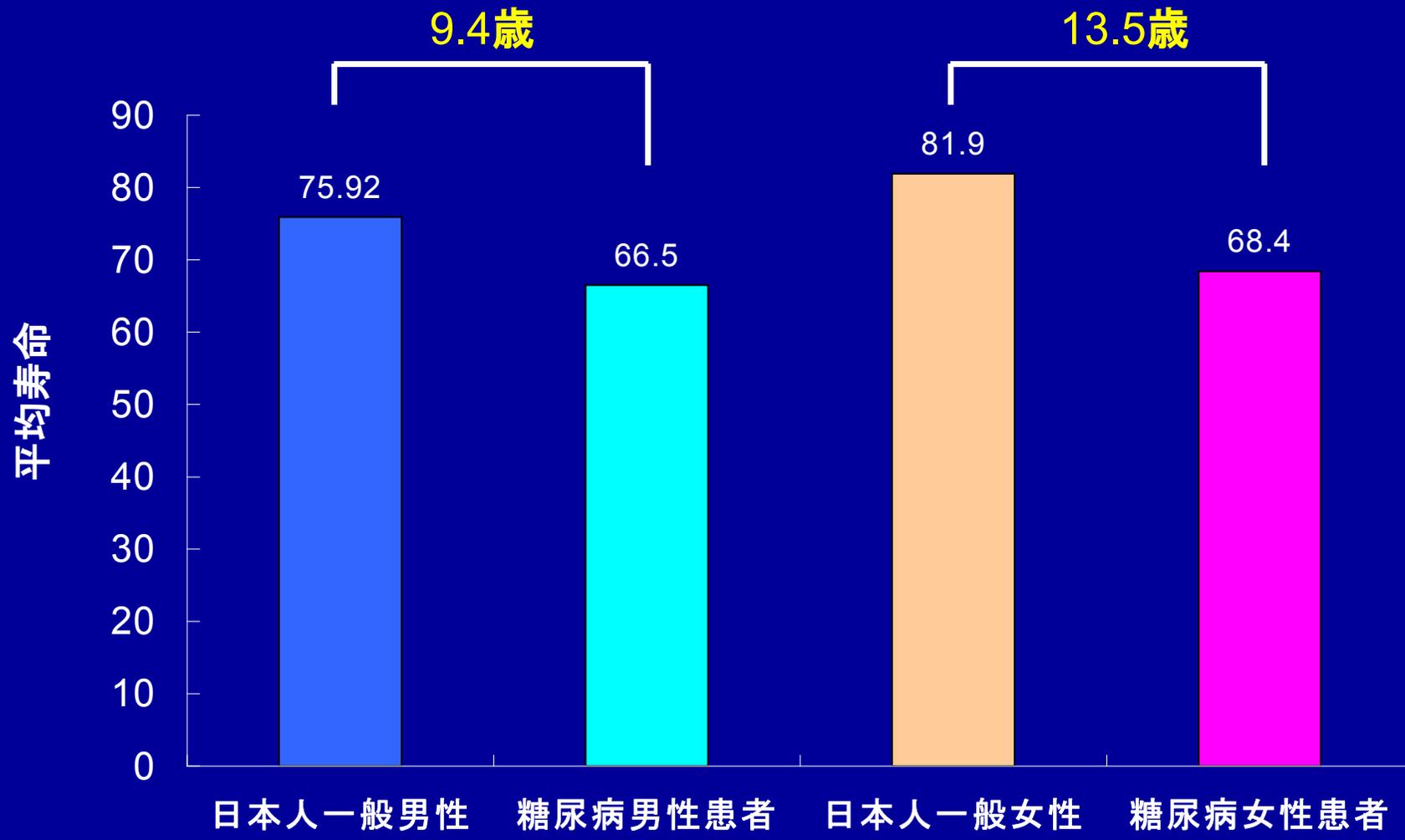
- ✓ 成人の6人に1人は有病者か予備軍である。
- ✓ 女性より男性の方が有病者の割合が高い。
- ✓ 加齢とともに有病者、予備軍は増加する。
(男性の70歳以上では2.7人に1人の割合である)
- ✓ 有病者のうち、治療を受けている人は50.6%。

糖尿病の慢性合併症

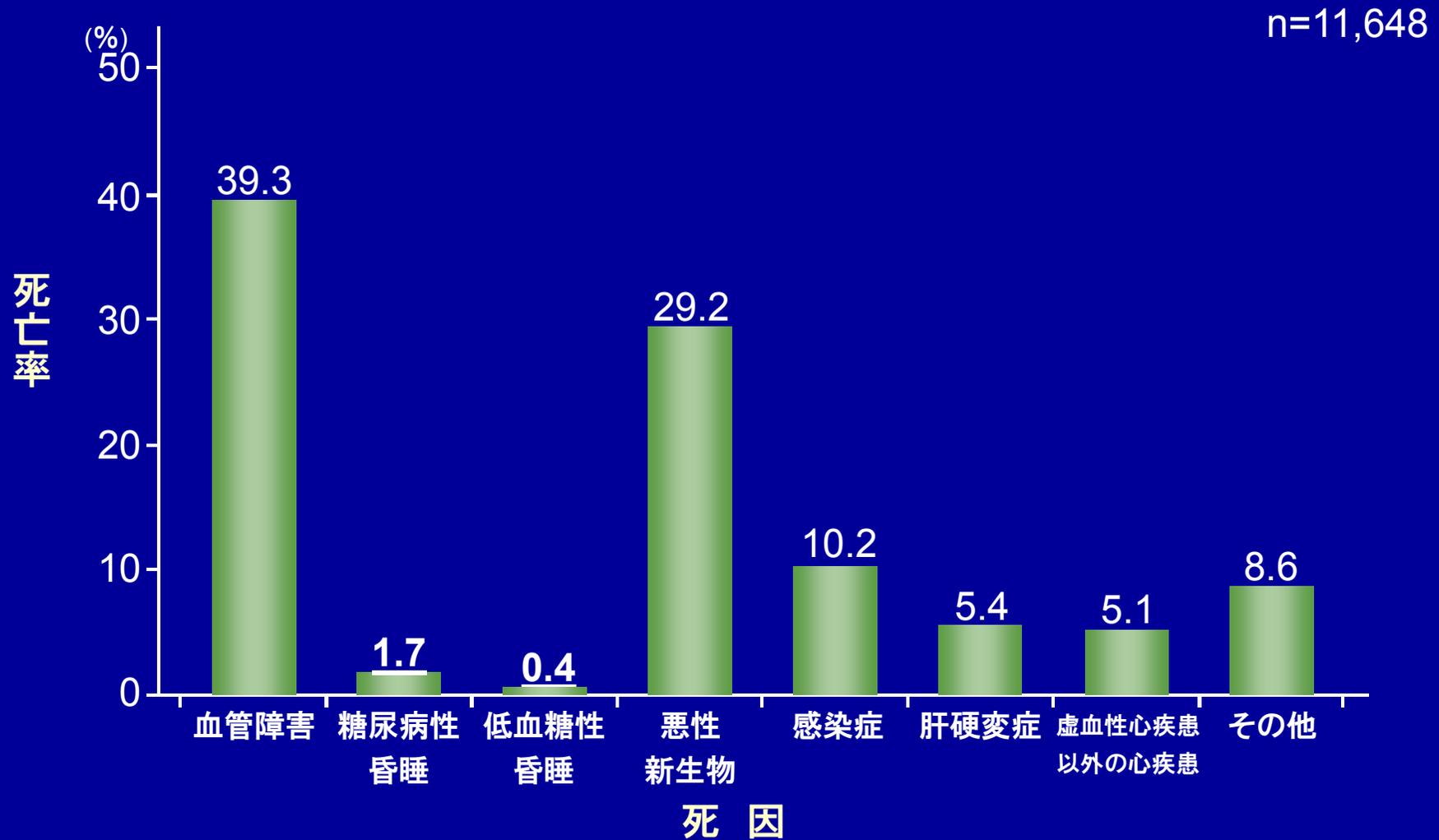
3大合併症



糖尿病患者の平均寿命



日本人糖尿病の死因統計



糖尿病治療の目標

健康な人と変わらない日常生活の
質(QOL)の維持、
健康な人と変わらない**寿命**の確保

糖尿病細小血管合併症(網膜症、腎症、神経障害)
および動脈硬化性疾患(虚血性心疾患、脳血管障害、
閉塞性動脈硬化症)の発症、進展の阻止

血糖, 体重, 血圧, 血清脂質の良好な
コントロール状態の維持

1. 糖尿病の現状

2. 糖尿病治療に求められるもの

3. 糖尿病治療薬の現状

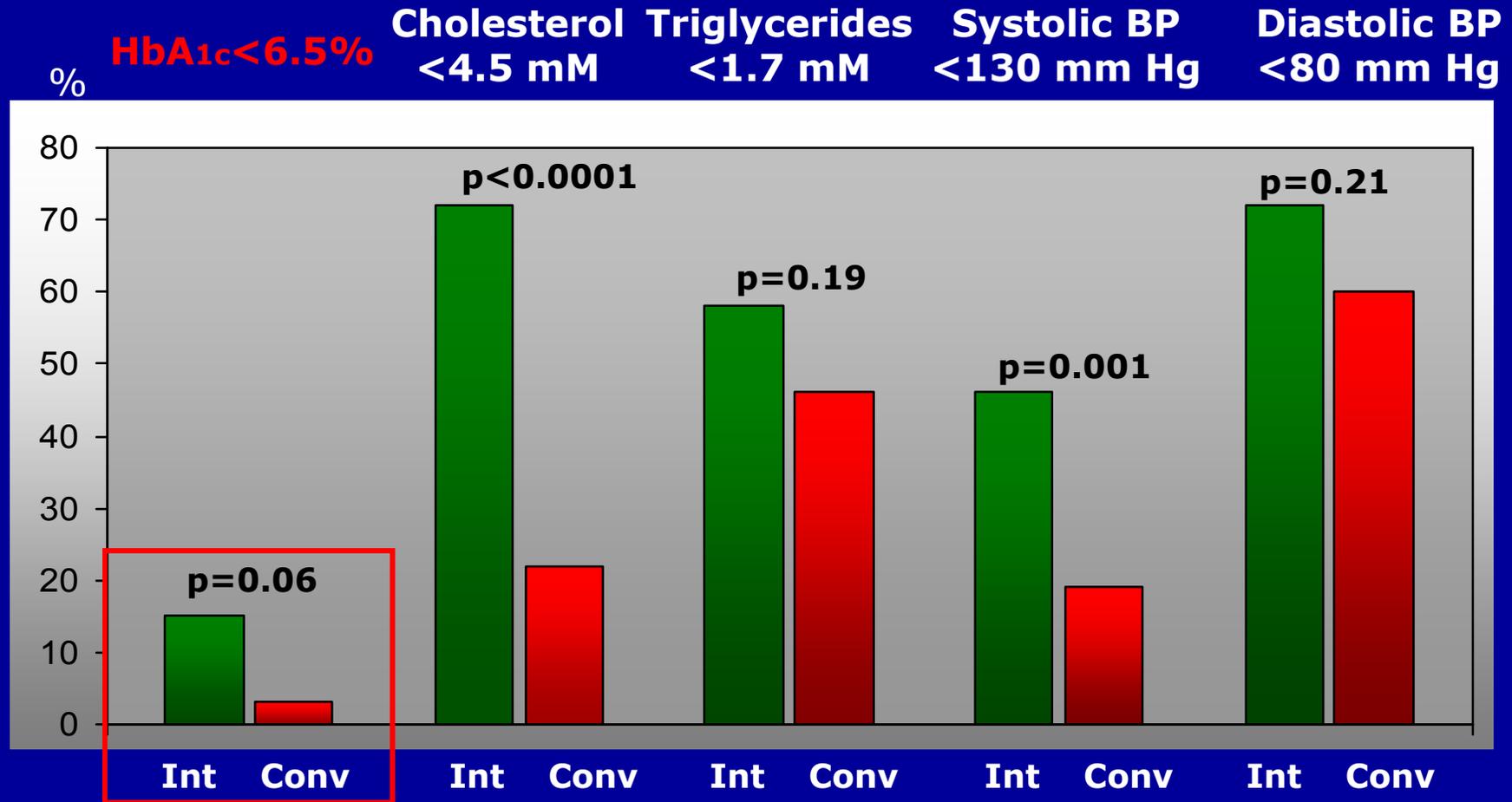
4. 今一番ホットな薬剤—インクレチン製剤

5. 今後期待される開発領域

糖尿病治療の指標

指 標	コントロールの評価とその範囲				
	優	良	可 不十分	不良	不可
HbA _{1c} 値 (%)	5.8未満	5.8~6.5未満	6.5~7.0未満	7.0~8.0未満	8.0以上
空腹時血糖値 (mg/dℓ)	80~110未満	110~130未満	130~160未満		160以上
食後2時間血糖値 (mg/dℓ)	80~140未満	140~180未満	180~220未満		220以上

血糖コントロール達成は難しい -STENO-2より-



2型糖尿病の治療薬に求められること

将来の治療薬に求められること

- 不十分な血糖コントロール
- 体重増加
- 低血糖
- 膵 β 細胞の機能低下

現状の問題点

- 合併症予防、進展抑制
 - 大血管症
 - 細小血管合併症
- 血糖コントロール
 - 空腹時、食後血糖のコントロール
 - 長期間にわたる効果の持続
- 膵 β 細胞の保護作用
- 低血糖
- 体重増加
- その他の副作用がない

1. 糖尿病の現状

2. 糖尿病治療に求められるもの

3. 糖尿病治療薬の現状

4. 今一番ホットな薬剤—インクレチン製剤

5. 今後期待される開発領域

現在 本邦で発売中の経口血糖降下薬

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		ビグアナイド (BG)剤		チアゾリ ジン系剤	α グルコシダーゼ 阻害剤(α GI)			
国内発売年	1984	1971	2000	1999	2004	1961	1969	1999	1993	1994	2006	
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) オイグル コン (アス テラス)	アマリール (サノフィ ・アベン ティス)	ファス 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)	メルピン (大日本住友)	グリコラン (日本新薬)	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)
作用時間	6~12	12~18	6~24	2~3	2	6~14	6~14	—	2~3	2~3	1~3	

主な抗糖尿病薬の世界売上高 (インスリン製剤を除く)

単位:百万ドル(前年比%)

商品名	成分名	会社名	2006	2007
Actos	pioglitazone hydrochloride	武田薬品	約3060	約3600(△17.6)
Avandia/Avandamet*	rosiglitazone maleate	英GSK社	2588	2438(▲5.8)
Januvia	sitagliptin phosphate hydrate	米Merck社	43	668(△1553.5)
Glycobay	acarbose	独Bayer社	約470	約430(▲8.5)
Bayetta *	exenatide	米Eli-Lilly社	—	301
Amaryl	grimepride	独Sanofi-Aventis社	約695	約600(▲13.7)

* : 日本未発売

1. 糖尿病の現状

2. 糖尿病治療に求められるもの

3. 糖尿病治療薬の現状

4. **今一番ホットな薬剤—インクレチン製剤**

5. 今後期待される開発領域

インクレチン

消化管で作られ、栄養素の摂取に伴い血中レベルが上昇し、膵B細胞からのインスリン分泌を促進する因子。受容体の発現する細胞により膵外作用も有する。

- **GLP-1**: glucagon-like peptide 1、消化管L細胞で産生
- **GIP**: gastric inhibitory polypeptide、消化管K細胞で産生
GLP-1と約40%相同

ヒトにおけるGLP-1 作用:

GLP-1は食物摂取に伴って分泌される

↑ β 細胞
反応

β 細胞: グルコース依存性のインスリン分泌を亢進

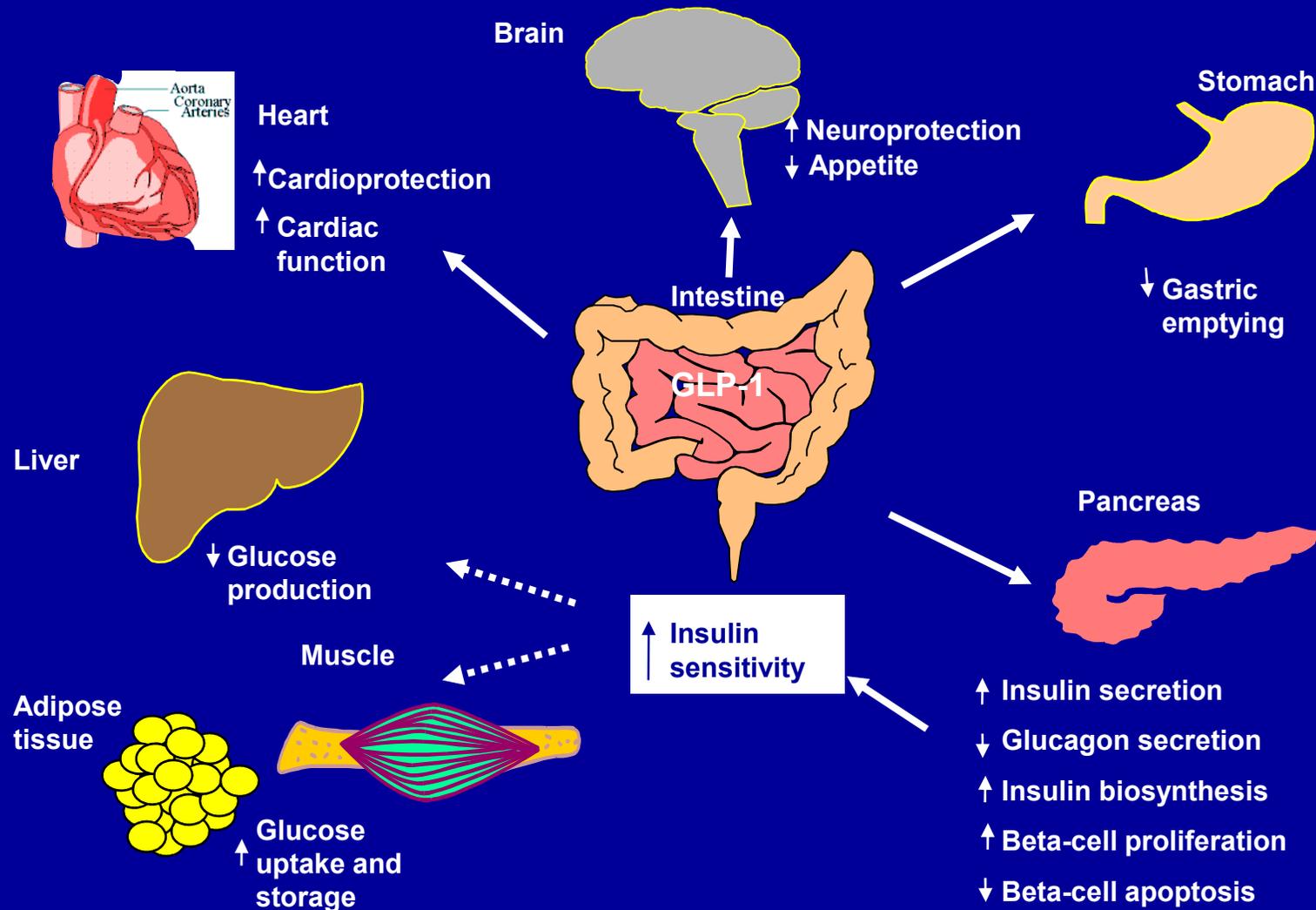
満腹感の亢進と食欲の減退

↓ β 細胞
反応

α 細胞: 食後グルカゴン分泌の減少

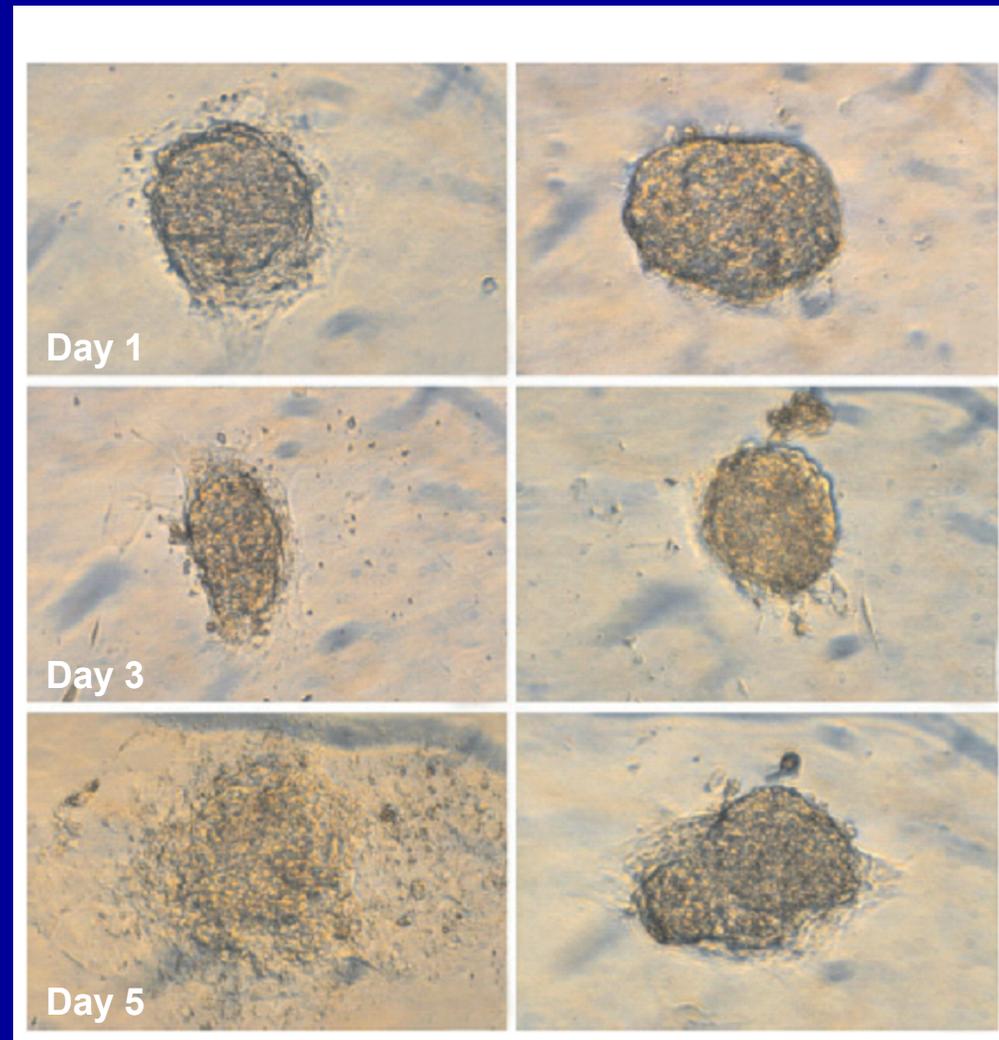
肝臓: グルカゴン減少により肝からのグルカゴン放出を抑制
胃: 胃内容排出の抑制

末梢組織におけるGLP-1の作用

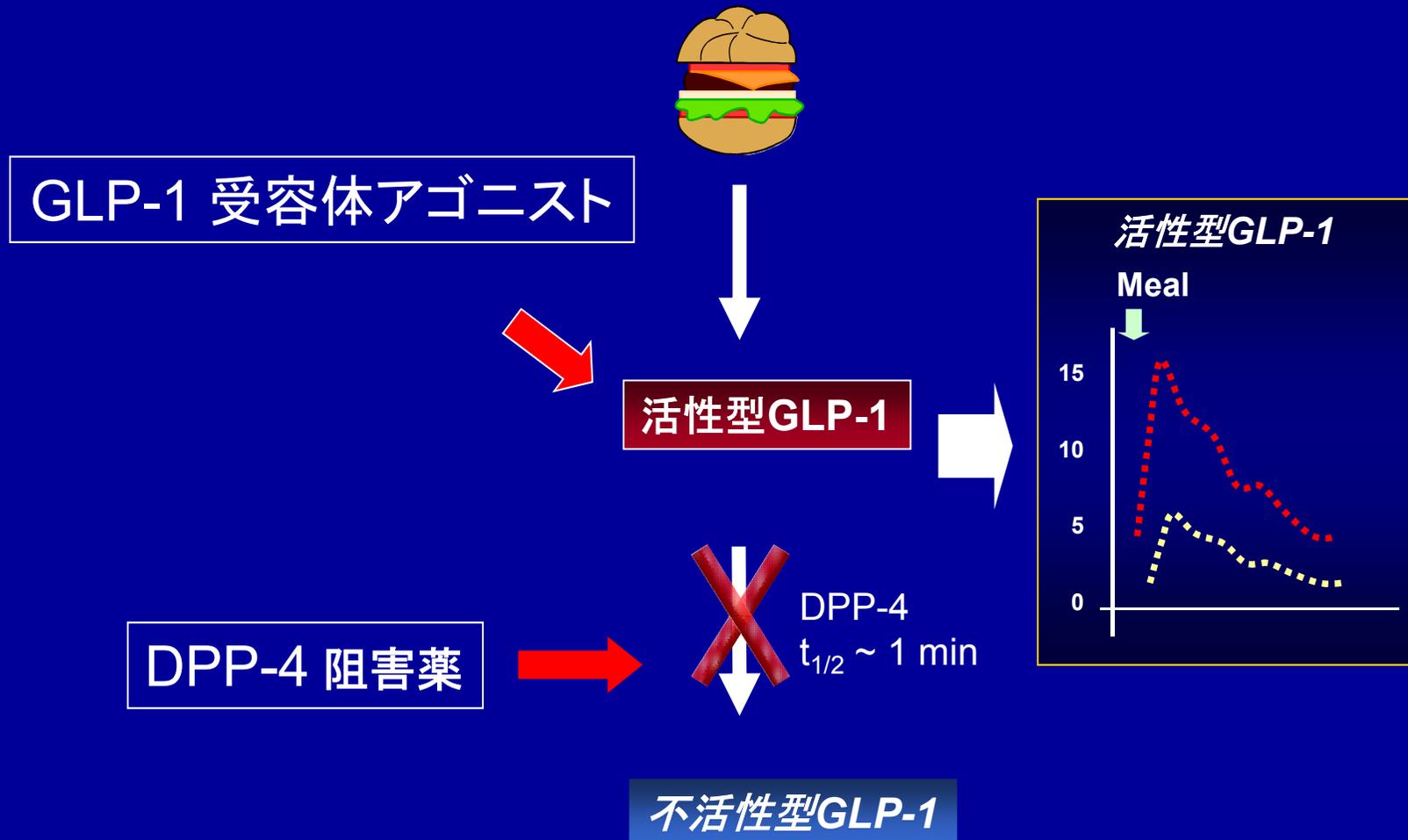


GLP-1 はヒト膵島細胞の形態を保持する (*In Vitro*)

- ◆ Pancreatic islets cultured in the absence of GLP-1 lost organisation after 5 days
- ◆ By Day 5, 45% of islets in control cultures had lost their 3-D structure
- ◆ Only 15% of GLP-1–treated islets lost their 3-D structure in 5 days ($p < .01$ versus control)



2種類のインクレチン関連製剤



インクレチン関連製剤の開発状況

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	申請中	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	－
	◎ AVE0010 (ZP-10A)	仏Sanofi-Aventis社/ 米Zealand Pharma社	フェーズⅡ	フェーズⅢ	フェーズⅢ
	◎ R1583/ITM-077/BIM51077 (taspoglutide)	中外製薬/帯人ファーマ/ スイスRoche社/仏Ipsen社	フェーズⅡ	フェーズⅢ	フェーズⅢ
	◎ 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 米Eli-Lilly社/米Amylin社/ 米Nastech Pharmaceuticals社	－ －	前臨床 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/プリストルマイヤーズ 米BMS社/英Astra Zeneca社	フェーズⅠ	フェーズⅢ	フェーズⅢ
	Ondero (BI1356BS)	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	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	PI準備	－	フェーズⅠ
	TAK-100	武田薬品	－	フェーズⅠ	－
R1579	中外製薬/スイスRoche社	フェーズⅠ	－	フェーズⅡ	
ARI-2243	米Arisph社	－	前臨床	－	

1. 糖尿病の現状

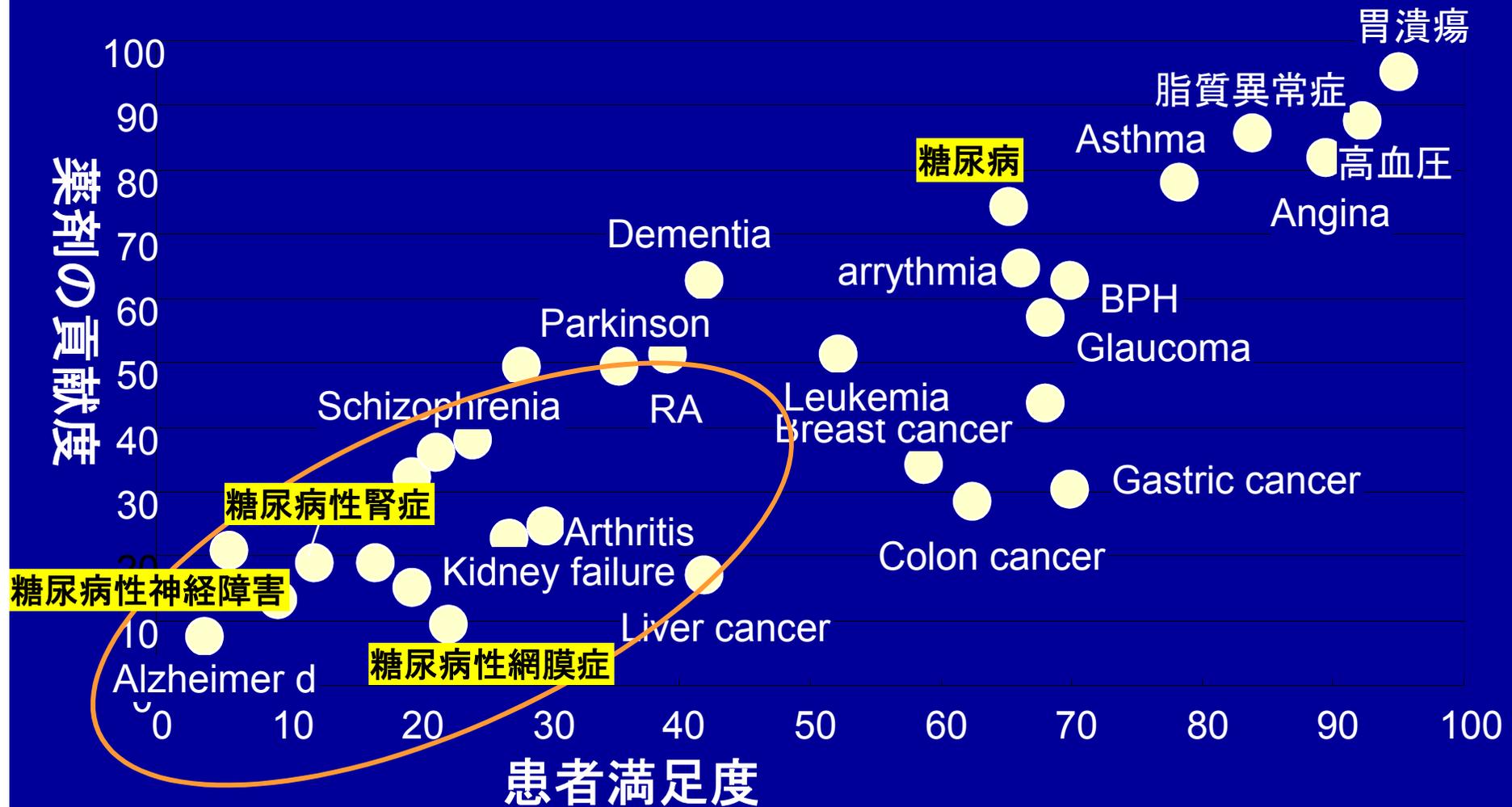
2. 糖尿病治療に求められるもの

3. 糖尿病治療薬の現状

4. 今一番ホットな薬剤—インクレチン製剤

5. 今後期待される開発領域

糖尿病合併症治療のニーズは満たされていない



2型糖尿病の治療薬に求められること

将来の治療薬に求められること

- 不十分な血糖コントロール
- 体重増加
- 低血糖
- 膵 β 細胞の機能低下

現状の問題点

- 合併症予防、進展抑制
 - 大血管症
 - 細小血管合併症
- 血糖コントロール
 - 空腹時、食後血糖のコントロール
 - 長期間にわたる効果の持続
- 膵 β 細胞の保護作用
- 低血糖
- 体重増加
- その他の副作用がない