

## 最新論文pick up

経鼻GLP-1製剤  
-RCTで臨床的有用性を確認

グルカゴン様ペプチド(GLP)-1受容体作動薬(GLP-1製剤)は注射製剤のため、患者によってはそれが治療上の障壁となることもある。自己投与の簡便さなどを考えると、GLP-1製剤の経鼻投与への期待は高まる。宮崎大学神経呼吸内分泌代謝内科の上野浩品氏、同科教授の中里雅光氏らは、独自に開発した経鼻投与用GLP-1製剤を専用のデバイスを用いて投与する治療法を考案。2型糖尿病患者を対象に薬物動態/薬理学評価および2週間投与のランダム化比較試験(RCT)を実施し、その成績を*Diabetes Care*(2014年3月25日オンライン版)に報告した。RCTでは複数の血糖管理指標の改善が認められたという。

投与15分後のインスリン濃度は  
実薬群で有意に高い

同研究グループが開発した経鼻投与用GLP-1製剤は、直径60 $\mu$ mの炭酸カルシウム粒を担体とし、その表面にコーンスターチと混ぜたりコンビナントヒトGLP-1(7-36)amideをコーティング。この微粒子をゼラチンカプセル内に充填した。1カプセルに含まれるGLP-1は1.2mg。投与方法は、同カプセルを専用のデバイスにセットし、同デバイスのノズルを両鼻孔にあてがい、ポンプ部を3回押圧して鼻腔内に薬剤を噴霧するという簡単なもの。3回の押圧によりカプセル内成分の99.5%が投与される仕組みだ。

今回の試験参加者は、経口糖尿病治療薬使用下で血糖管理不良な外来2型糖尿病患者26例(20~70歳)。細小血管・大血管の重度合併症、頻回な低血糖エピソード、鼻腔の異常、肝機能や腎機能の高度低下、気管支喘息のいずれかに該当する患者は除外した。

二重盲検で経鼻GLP-1群(18例)、プラセボ群(8例)にランダムに割り

付けた。両群間の患者背景(年齢、性、BMI、HbA1c、経口糖尿病治療薬の使用)に有意差はなかった。なお、試験期間中も経口糖尿病治療薬の使用は継続させ、変更は加えなかった。

まず、朝食前に単回投与を行い、薬物動態/薬理学評価を実施。経鼻投与により、活性型GLP-1、インスリン、血糖、グルカゴンの血中濃度がどのように変化するかを確認した(投与前、5、15、30、60、90、120、180分後に測定)。

活性型GLP-1血中濃度はGLP-1経鼻投与5分後の47.2 $\mu$ mol/Lがピークで、その後は徐々に低下していた。ちなみに、GLP-1の最高血中濃度到達時間(Tmax)は8.1分だった。投与

30分後までは経鼻GLP-1群におけるGLP-1濃度がプラセボ群より有意に高い状態が続いていた。

血中インスリン濃度は5分後と15分後の時点で、経鼻GLP-1群の方がプラセボ群より高く、15分後の時点では有意差が認められた(図1)。

血糖値は経鼻GLP-1群で総じて低い傾向にあったが、有意差は示されなかった。ただし、ベースラインからの血糖値の増加量は投与30分後で経鼻GLP-1群の方が有意に少ないことが示された(図2)。

グルカゴンについては血中濃度に両群で差は見られなかったが、ベースラインからの増加量を見ると、投与30分後、180分後で経鼻GLP-1群の方が有意に少なかった。

2週間投与でグリコアルブミン、  
1.5AGが改善

その後、2週間にわたり毎食前のGLP-1経鼻投与を行い、7日後、14日後の各種検査値を経鼻GLP-1群とプラセボ群で比較した。

その結果、経鼻GLP-1群においてのみ、14日後のグリコアルブミン(GA)濃度はベースラインとの比較で有意に低下しており(P=0.003)、プラセボ群との比較でも有意に低かった(P=0.034)。

食後血糖を表す指標であり、高血

糖時に血中濃度が低下する1.5アンピドログシトール(1.5AG)は、経鼻GLP-1群においてのみ14日後時点でベースラインより有意に上昇しており(P=0.036)、プラセボ群との比較でも有意に高かった(P=0.041)。試験期間中の体重、食物総摂取量、空腹感などに群間差はなかった。

経鼻GLP-1群では重度の有害事象(嘔吐を含む)は見られず、悪心が3例、不快感が2例で認められたが、いずれも3日以内に消失した。低血糖症状はプラセボ群の3例(いずれもスルホニル尿素薬使用)でのみ認められた。

以上のように、GLP-1は経鼻投与後、末梢血に速やかに発現、early phaseでのインスリン分泌の促進とグルカゴン分泌の抑制をもたらすことが明らかになった。加えて、複数の血糖コントロール指標の改善にもつながっており、有害事象も軽度かつ一過性のものだった。

同研究グループでは「毎食前に投与しなければならず、アドヒアランス低下の懸念は残るものの、皮下注射ということでGLP-1製剤の使用に踏み切れずにいた患者にとって経鼻投与薬は魅力的な剤形だと考えられる。今後、長期投与の安全性・有効性を検討していく必要がある」と締めくくっている。

図1) 血中インスリン濃度の推移

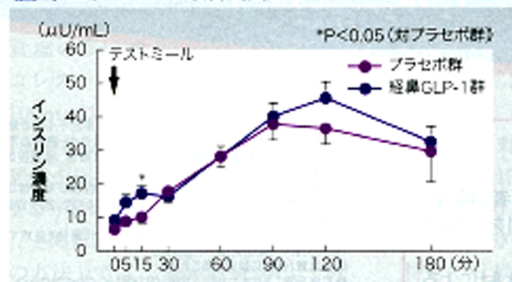
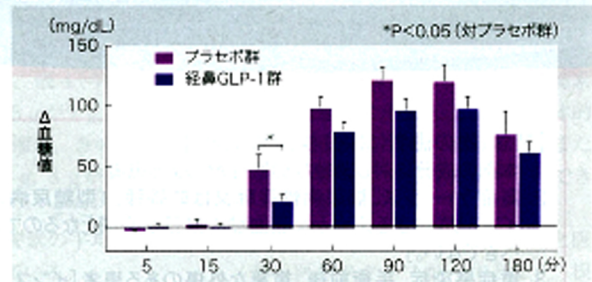


図2) 血糖値の増加量



(図1, 2ともDiabetes Care 2014年3月25日オンライン版)