

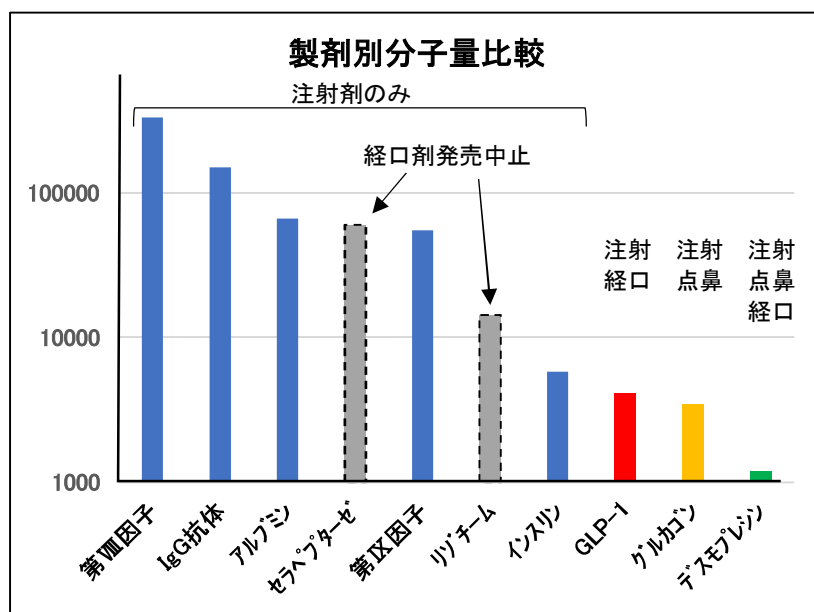
ペプチド製剤の消化管吸収



蛋白質を内服して体内に吸収させてから効果を発揮させようという試みはことごとく失敗していると言ってよいでしょう。一番の障壁は消化酵素の1つ蛋白質分解酵素による分解があります。さらに分解を免れても高分子化合物は一般に消化管吸収されないという障壁もあります。消化酵素剤や外用薬で利用されている蛋白質製剤は体内に吸収させる必要がないため、相応の役割を果たしています。ただ一部のペプチド製剤には経口薬があるのも事実です。今回はこの付近のお話になります。

1) 蛋白質・ペプチド製剤と分子量の関係について

注射薬や点鼻薬も含めて体内で作用する蛋白質やペプチド製剤と分子量にはどのような関係性があるかを代表的な製剤を例にあげて分子量別に並べてみました(縦軸は分子量で対数目盛表示)。



製剤名	分子量
第Ⅷ因子製剤	330,000
I g G抗体製剤	150,000
アルブミン	66,000
セラペプターゼ	60,000
第Ⅸ因子製剤	55,000
リゾチーム	14,307
インスリン	5,808
GLP-1 製剤(セマグルチド)	4,114
グルカゴン	3,483
デスマプレシン	1,183

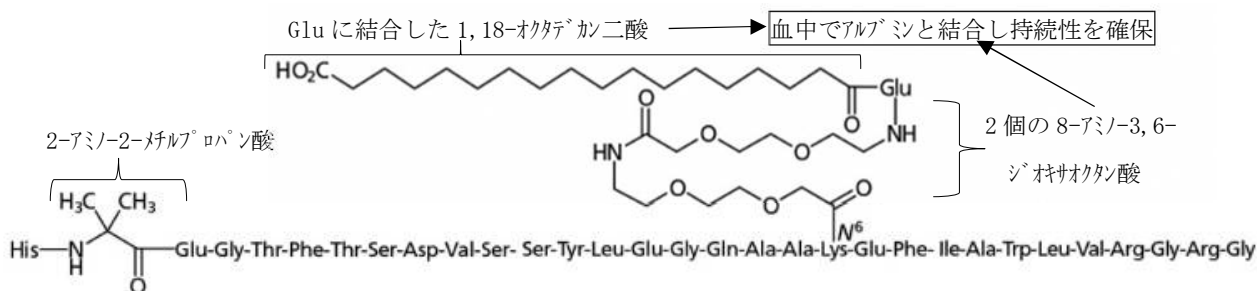
セラペプターゼやリゾチーム等、かつて消炎酵素剤と呼ばれていた内服薬は結局エビデンスが証明できずに数年前に消えてしまいました。つまり分子量1万以上の蛋白質の経口投与は無理だろうという話になります。デスマプレシンには注射薬の他に経口薬(ミニリンメルト®)と点鼻薬があり、グルカゴンには注射薬と点鼻薬(バクスミー®)があるところから、私は消化管吸収可能な経口の蛋白質やペプチド製剤の分子量はせいぜいで2,000までが限界ではないかと数年前までは思っていました。

ところが丁度1年前(2021年2月)にGLP-1受容体作動薬のポリペプチド製剤セマグルチド(リベルサス®)が発売されました。分子量はグルカゴンより大きく4,000超えになります。これまで注射薬しかなかった薬効群の中に経口薬が加わった形ですが、消化酵素で分解されずに体内にどれだけ吸収されるのでしょうか?分子量がさらに1,500ほど大きいインスリンは製品こそありませんが鼻粘膜や肺胞から吸収されることは知られていますが、経口投与は分解されるため無理とされています。

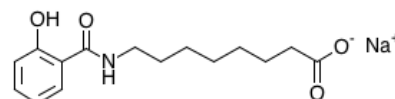
2) セマグルチドの消化管吸収とは

セマグルチドは2020年6月にオゼンピック®皮下注として発売された持続型GLP-1受容体作動薬で週1回の皮下注射の2型糖尿病治療薬です。リベルサス®錠はセマグルチドそのものを利用した経口

薬の位置付けになります。構造式は以下のようなヒトGLP-1の7～37番目のアミノ酸に相当する部分の一部を修飾した31個のアミノ酸から形成される完全なポリペプチド製剤になります。リジン(Lys)に付加された脂肪酸は血中でアルブミンと結合して持続性を保つ役割があります。



①添加物サルカプロザートナトリウムの存在(300mg/錠)



ペプチドの消化管吸収を可能にさせたのは添加物サルカプロザートナトリウム(SNAC;右上図)の存在で、これは弱酸性の界面活性剤の一種で緩衝作用も示すためセマグルチドを胃内で単量体にし、かつ薬の周辺のpHを上げてペプシンからの分解を抑制し、動物実験ですがSNACの界面活性作用によりセマグルチドの胃壁細胞内への直接吸収を可能にしています。またラグリチド(ビクトワ®注)の経口ではSNACとの併用効果はなくセマグルチド特有の作用ともされています。

②バイオアベラビリティー

胃から吸収される薬剤は私自身アルコールしか知らなかったのでペプチド製剤も胃吸収されると知り驚いたのですが、実際の吸収率はかなり悪くバイオアベラビリティーは約1%(添付文書)とされています。

商品名(投与量)	C _{max} (nmol/L)	AUC(nmol·h/L)
リベルサス錠(10mg)	19	374(24h)
オゼンピック皮下注(0.5mg)	25	3583(168h)

セマグルチドの内服薬(1日1回)と皮下注射薬(1週1回)の各定常状態におけるC_{max}とAUCは上表のようになります。内服薬のAUCが24時間計算、皮下注のAUCが168時間計算なので、168時間に統一すると内服薬AUCは7倍の2618となり皮下注の73%(2618/3583)に相当し皮下注より優れはしないだろうがある程度の効果が期待できそうな値となっています。リベルサス錠の臨床比較試験ではラグリチド(ビクトワ®皮下注)と比較しており26週投与後のHbA1cの低下に有意な差が無く、プラセボより有意にHbA1cを低下させていますので臨床効果がでる量が体内に吸収されている証拠と言えるでしょう。

③リベルサス錠を内服する際の条件

1%程度のバイオアベラビリティーしかありませんので胃内容物によっては直ぐに吸収阻害を受ける可能性があります。服用する水の量が多くても吸収が悪くなるため、空腹時(起床時)に120mL以下の水と共に単独で服用します(50mL、120mL、240mL比較試験有り)。さらに同じ錠剤でも2錠飲むことは不適とされ、湿気や光の影響も受けやすいため一包化もできないなど様々な服用制限が課せられていますから、糖尿病薬に詳しい友人の言葉を借りれば「リベルサスを利用できる患者は『注射薬を嫌がる患者で、一包化をしない、服用方法をしっかり守れる患者に限定』される」となります。

3) まとめ

分子量が1,000台のデスモプレシン内服薬は吸収促進剤の利用無しでバイオアベラビリティーが0.25%(外国人)でした。さらに分子量が4,000付近のセマグルチドは吸収促進剤SNACを利用しても1%程度でしたから、ポリペプチド製剤の消化管吸収可能な分子量は吸収促進剤を利用しても4,000前後が限界ではないだろうかという感想をもちました。また、分子量が8,000以上から異種蛋白質や多糖類は単独で抗原性を持ち始めるとされますから、やたらと異種蛋白質を吸収させるのはアレルギー発現の基になるので注意が必要です。

(終わり)