第50回日化協技術賞総合賞
受賞講演会

逆転の発想が生んだ糖尿病治療薬「カナグリフロジン」

田辺三菱製薬株式会社

田辺三菱製薬

その効果、日本発 グローバル。

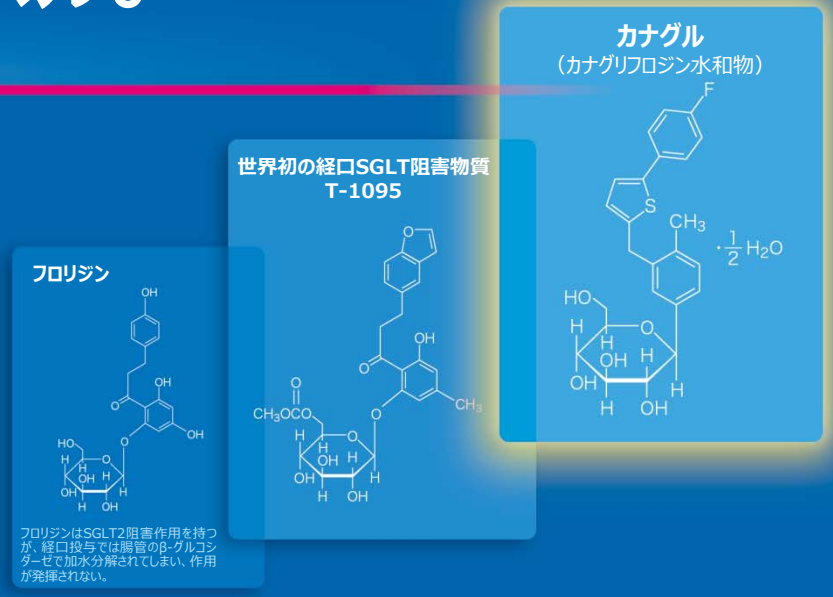
SGLT2阻害薬のパイオニア

1990年、田辺三菱製薬は世界に先駆け、
尿糖排泄促進による高血糖改善に着目し、研究を始めました。

1999年には、
天然配糖体フロリジンから研究を展開し、
世界初の経口投与でSGLTを阻害する物質、T-1095の創製に
成功しました。
（Oku A, et al., Diabetes 1999 ; 48:1794-1800）

このT-1095をルーツに、
SGLT2に対する選択性の最適化や、
バイオアベイラビリティ、血糖低下作用の向上など、
治療薬としてより適した化合物を求め、探究を続けました。

こうして誕生したのが経口SGLT2阻害薬、
カナグル（カナグリフロジン）です。



カナグルはこれまでに
米国でファーストインクラスで承認されたのを
はじめとして日本，欧州，オーストラリアなど
世界70か国以上で販売され，お使いいただいています

SGLT2:ナトリウム-グルコース共輸送体.
腎尿細管での糖の再吸収を担っている

糖尿病の発見と
SGLT2登場までの治療の歴史

田辺三菱製薬

紀元前	尿に糖が出てくる病気が“Diabetes*”として詳しく記録に残された
1~11世紀	中国,日本で尿糖と肥満の関係,多飲・多尿,視力低下の症状が記録された
1889年	「イヌのすい臓を全摘出すると糖尿病になる」事が発見された
1921年	血糖を下げるホルモン“インスリン”が発見された（23年には治療薬に）
1935年	国内初のインスリン製剤による糖尿病治療開始
1965年	WHOが糖尿病を定義（その後，1980年には診断基準を発表）

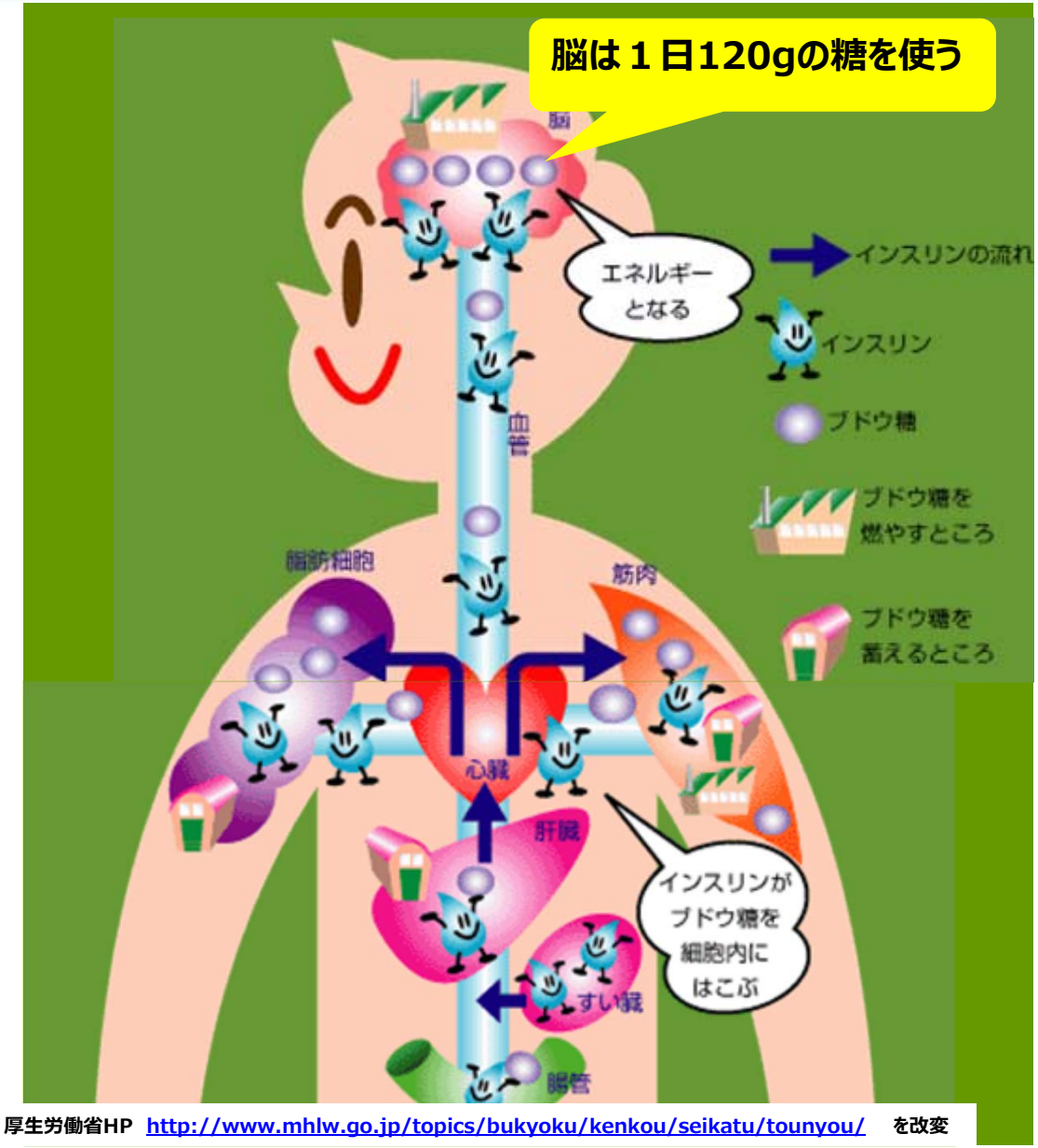
このころから2型糖尿病が急増
血糖を低下させる薬物治療法として，
・1920年代よりインスリン（初めての血糖低下薬）
・1950年代よりスルホニルウレア薬（初の経口薬）
・1960年前後よりビグアナイド薬
がそれぞれ使用されるようになった

その後，
・1990年代にはαグルコシダーゼ阻害薬，チアゾリジン系薬剤，グリニド系薬剤
・2000年代にはDPP4阻害薬，GLP-1受容体作動薬（注射剤）

そして
・2010年代にはSGLT2阻害薬
がそれぞれ使用されるようになった

*Diabetes
絶え間なく水が流れ出る，という意味．後に尿中の糖が増えていることが証明され、はちみつを意味するMellitusを付して，“Diabetes Mellitus”＝糖尿病として病名がつけられた

糖尿病とはどのような病気か



厚生労働省HP http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/seikatu/tounyou/ を改変

「**インスリン**」
からだの中で**唯一の**
血糖を下げるホルモン

インスリンの**不足**
インスリンが**うまく作用しない**

ブドウ糖をエネルギーとして使えなくなり、**血液中ブドウ糖が多く**なってしまう。

これが**糖尿病**という病気

カナグル（**カナグリフロジン**）は
２型糖尿病の治療薬です

２型糖尿病とは？

1型糖尿病と2型糖尿病

田辺三菱製薬

糖尿病の類型と特徴

➢ 1型糖尿病

主な発症要因：
膵臓のβ細胞の破壊

インスリンが膵臓でほとんどつくられなくなる

- 子どもや若者に多い
- 急激な発症と悪化が多い
- インスリン注射で治療

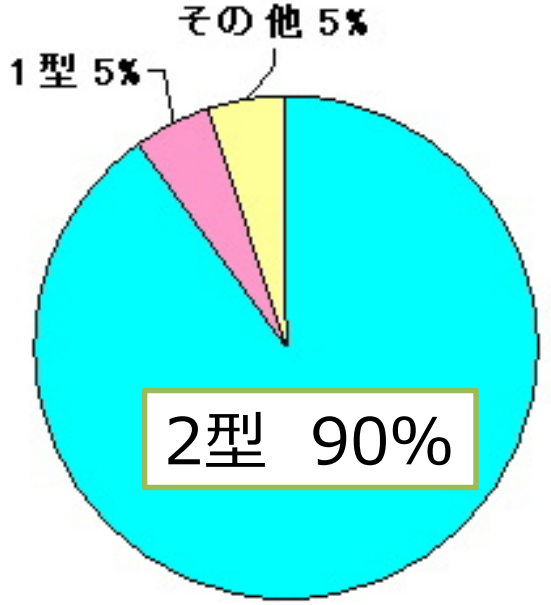
➢ 2型糖尿病

主な発症要因：
遺伝的要因
＋生活習慣

インスリン量が少なかったり、作用しにくくなる

- 中高年に多い
- 発症、進行は**緩やか**
- 食事・運動療法が主、**進行に応じ薬物療法**

糖尿病患者全体に占める割合



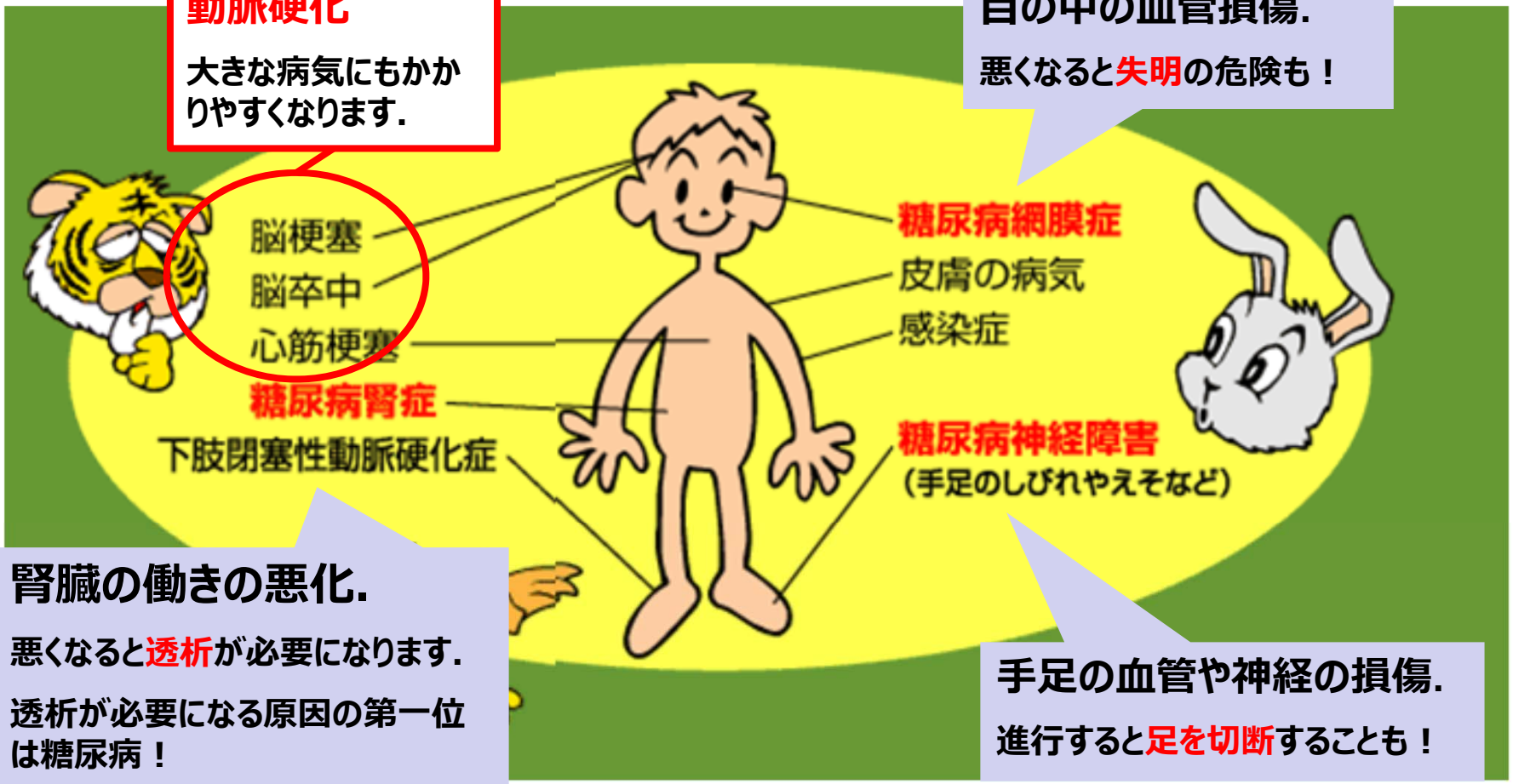
糖尿病全体の約9割は　インスリンが作用しにくくなる
and/or インスリンが少なくなる2型糖尿病

http://糖尿病食事メニュー.com/2017/06/20/125724/ を改変

糖尿病とその合併症

田辺三菱製薬

糖尿病が進み悪化すると，さまざまな合併症が現れます



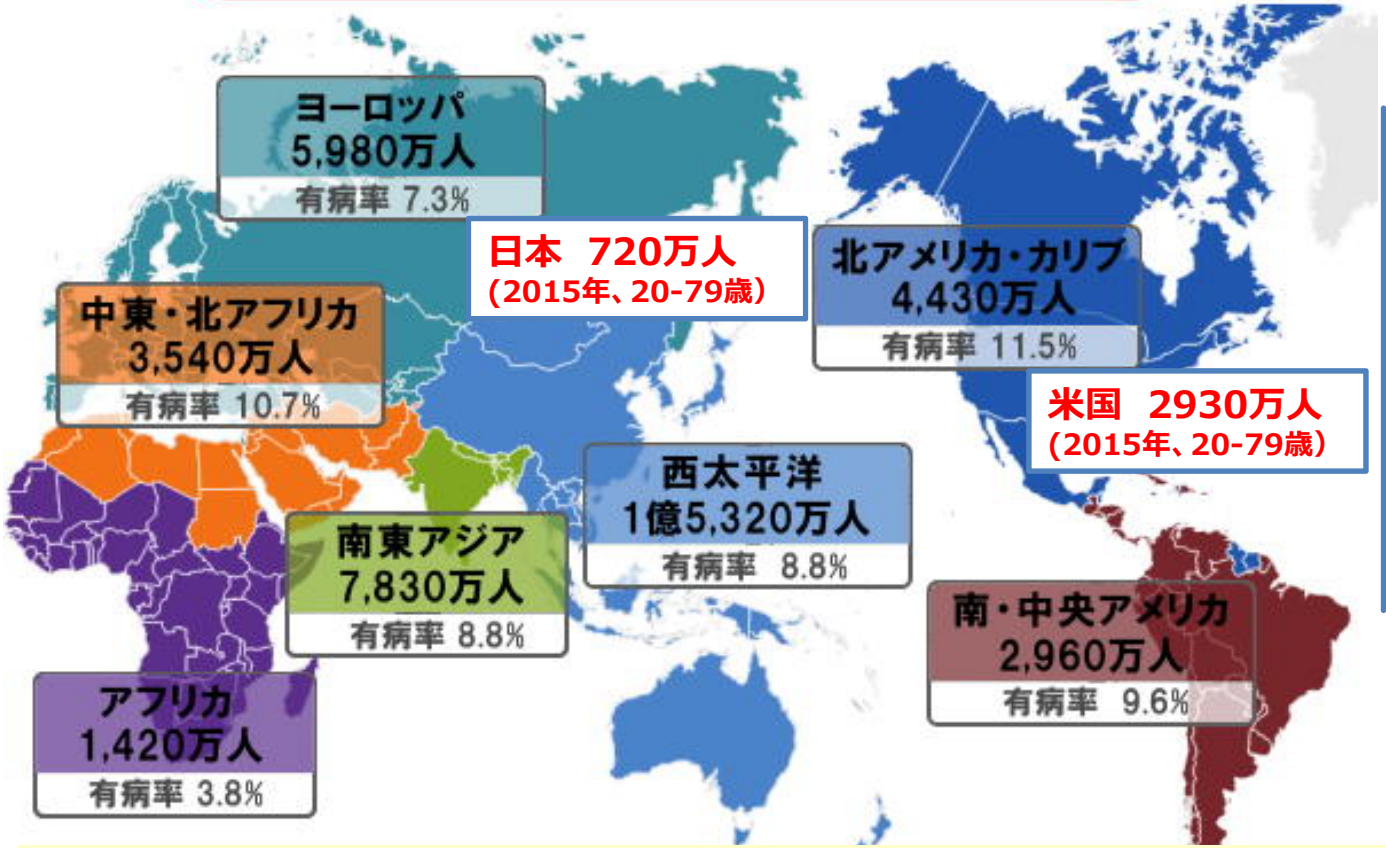
厚生労働省HP　http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/seikatu/tounyou/　を改変

世界における糖尿病の患者数

田辺三菱製薬

日本を含む西太平洋地区は世界最大の糖尿病人口を抱える

世界の糖尿病人口　4億1,500万人（2015年）



しかも

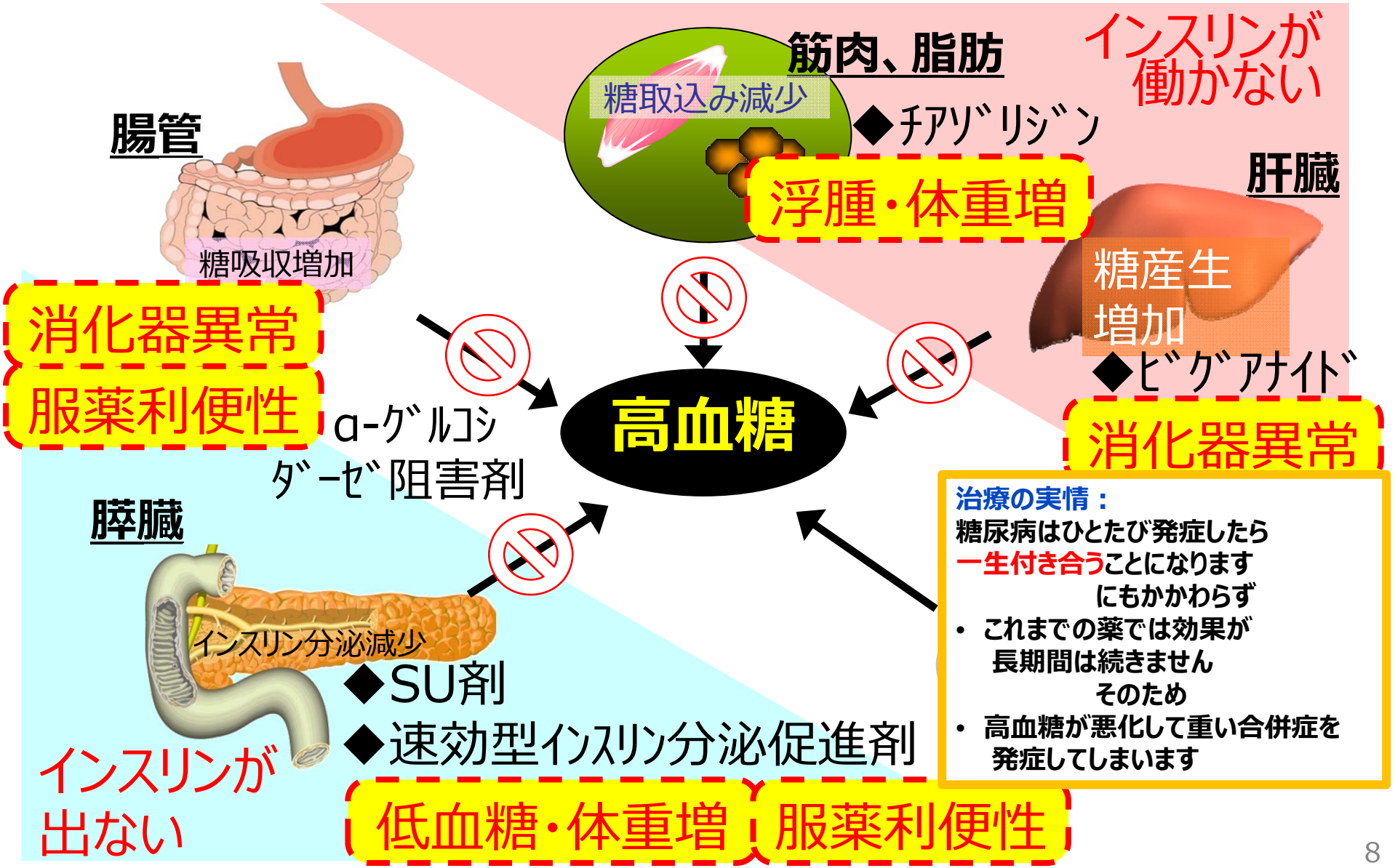
糖尿病有病者の2人に1人は
自分が糖尿病であることを知らない

糖尿病に関する世界の医療費合計はおよそ90兆円(2015年)

http://www.dm-net.co.jp/calendar/2015/024448.php を改変

2型糖尿病の治療と課題

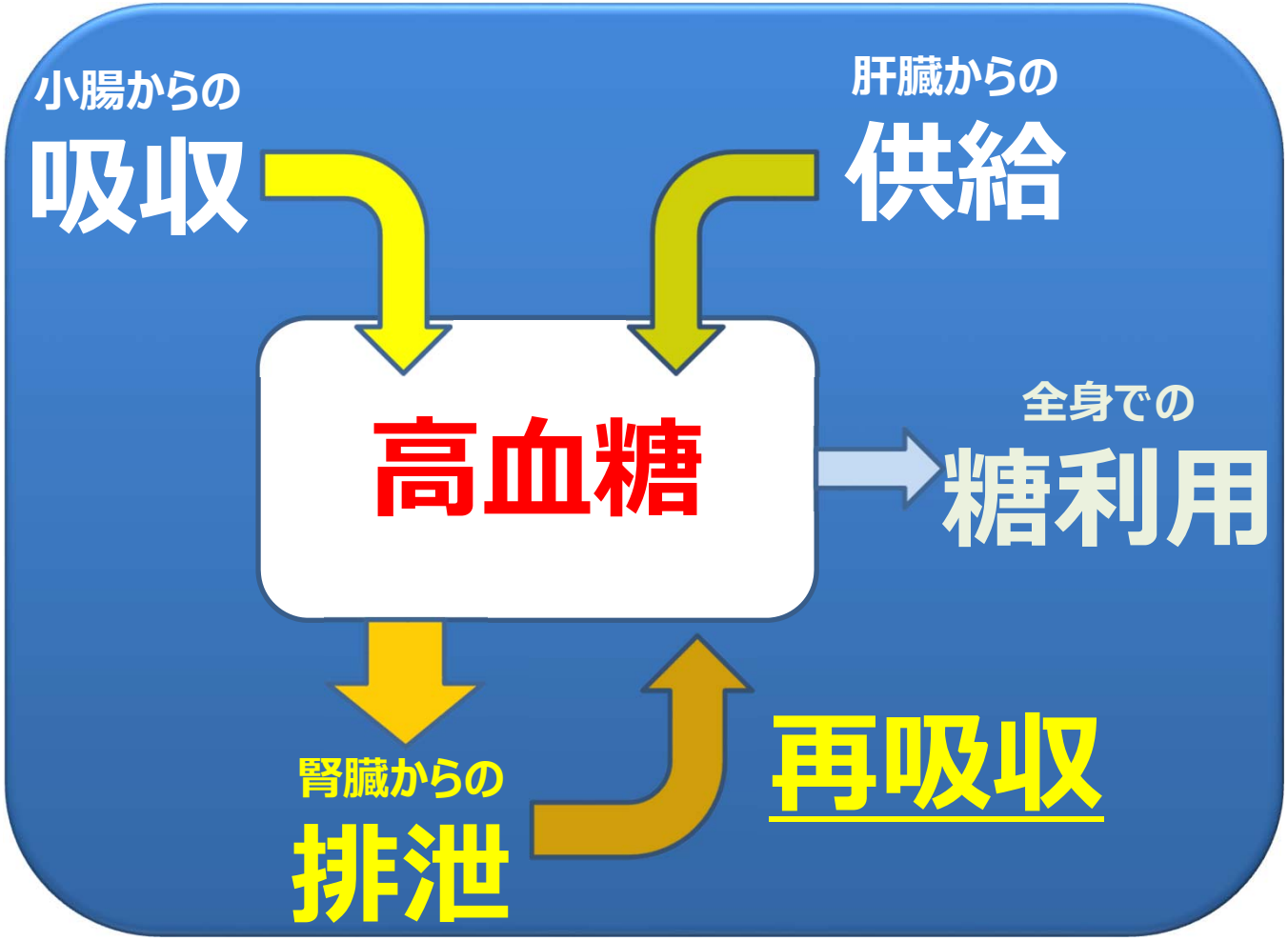
田辺三菱製薬



私達の発想

田辺三菱製薬

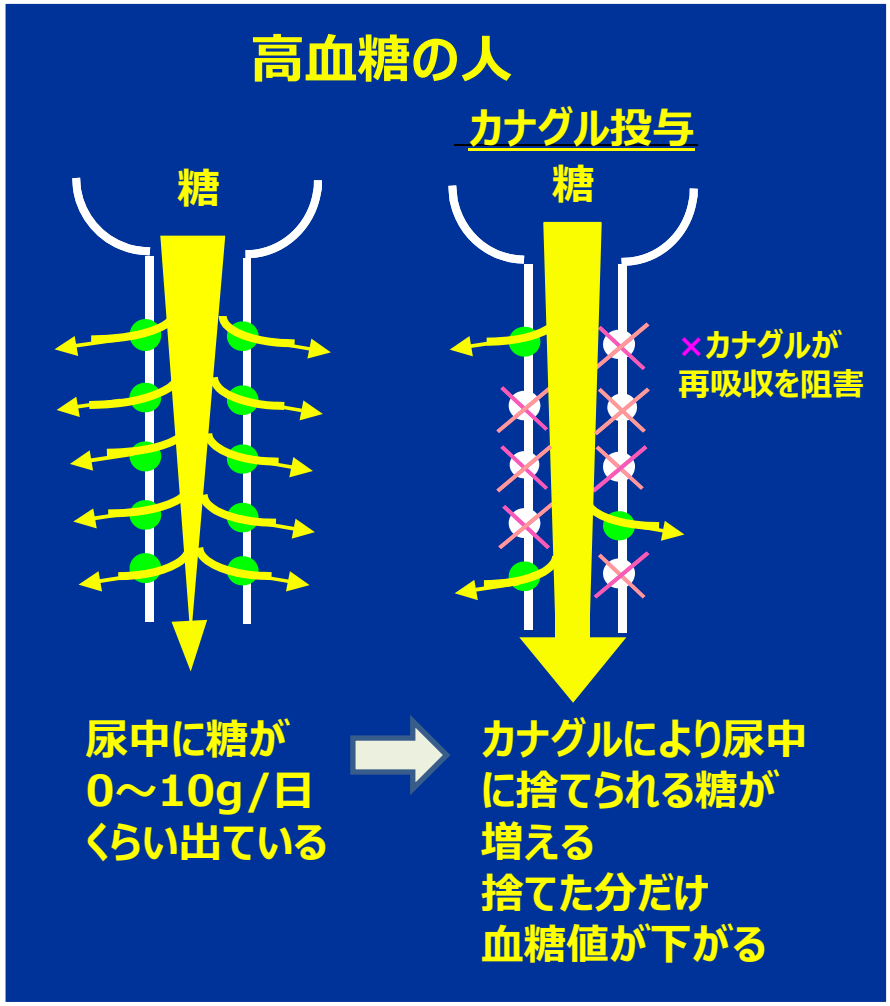
体の中の
糖の流れを
改めて
考えました



過剰なものは，
体外に捨てればよいのでは？！

カナグルの作用機序　～余分な糖を尿中に排泄～

田辺三菱製薬



SGLT2：ナトリウム-グルコース共輸送体.
腎尿細管での糖の再吸収を担っている

つまり，SGLT2阻害薬は尿と一緒に
余分な糖を体の外に捨てる.

どれくらい糖を捨てるのでしょうか？

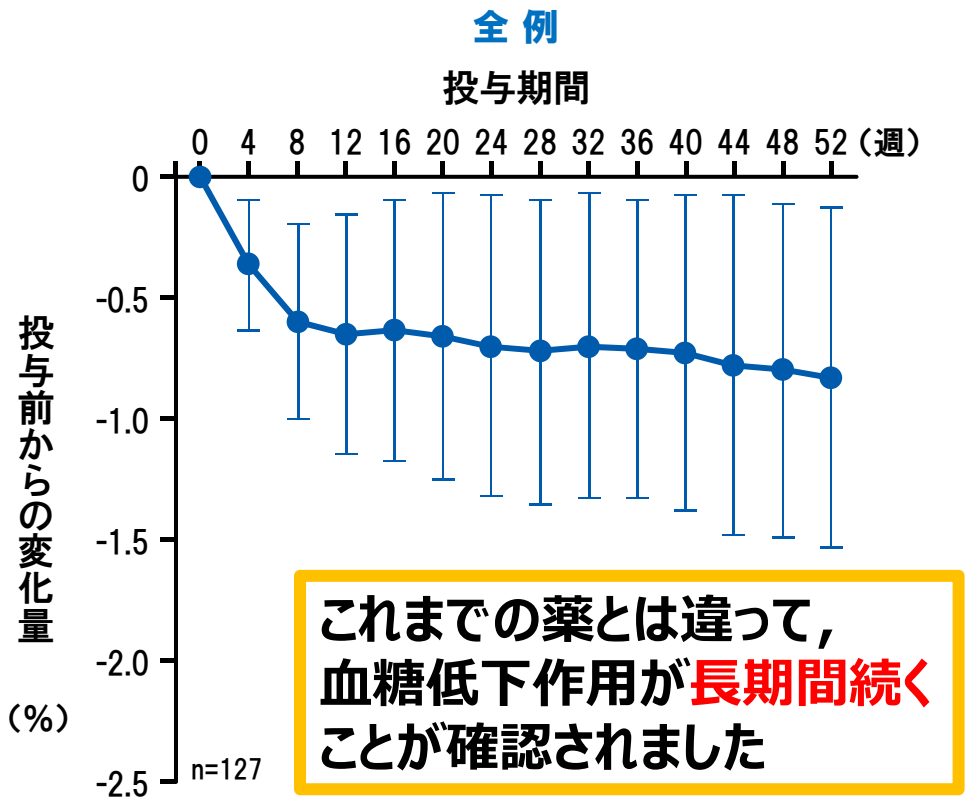
だいたい1日80～100g

320～400kcal相当！

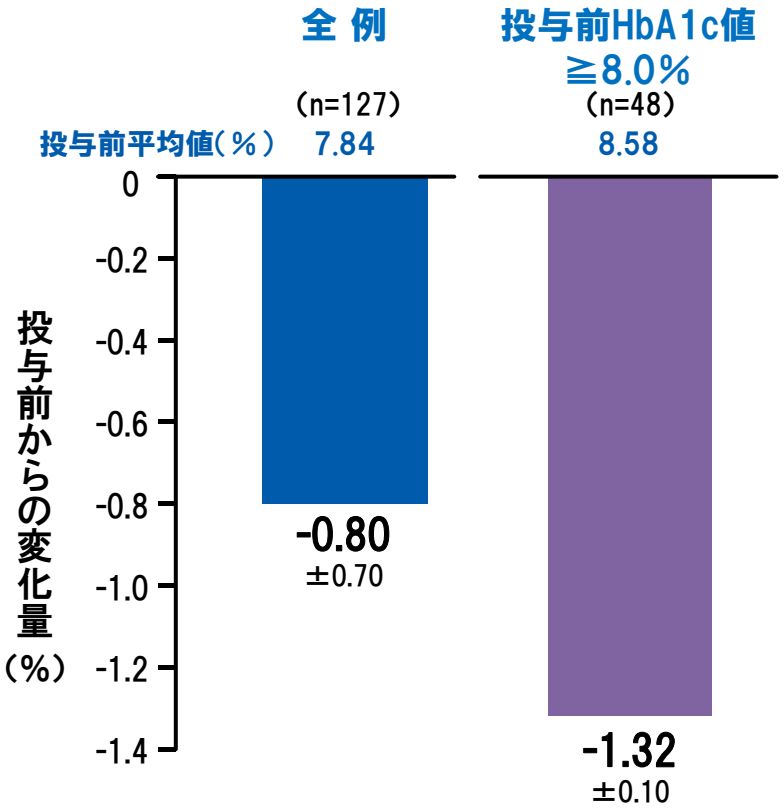
カナグリフロジンの血糖低下作用（単独投与）

田辺三菱製薬

HbA1c値変化量の推移



HbA1c値変化量〔最終評価時（52週）〕



カナグリフロジン100mgを投与　全例：平均値±SD、投与前HbA1c値≧8.0%：調整済み平均値±SE　LOCF（全ての測定時点）

対　象：治療期開始前12週間以上にわたって食事療法・運動療法のみでは血糖コントロールが不十分、または食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬※（1剤）を投与しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者1299例〔単独投与群：7.0%≦HbA1c値≦10.0%、追加投与群：7.0%≦HbA1c値≦10.6%〕

方　法：カナグリフロジン100mgまたは200mgを単独または他の経口血糖降下薬※（1剤）への追加投与で、1日1回朝食前に52週間投与した。

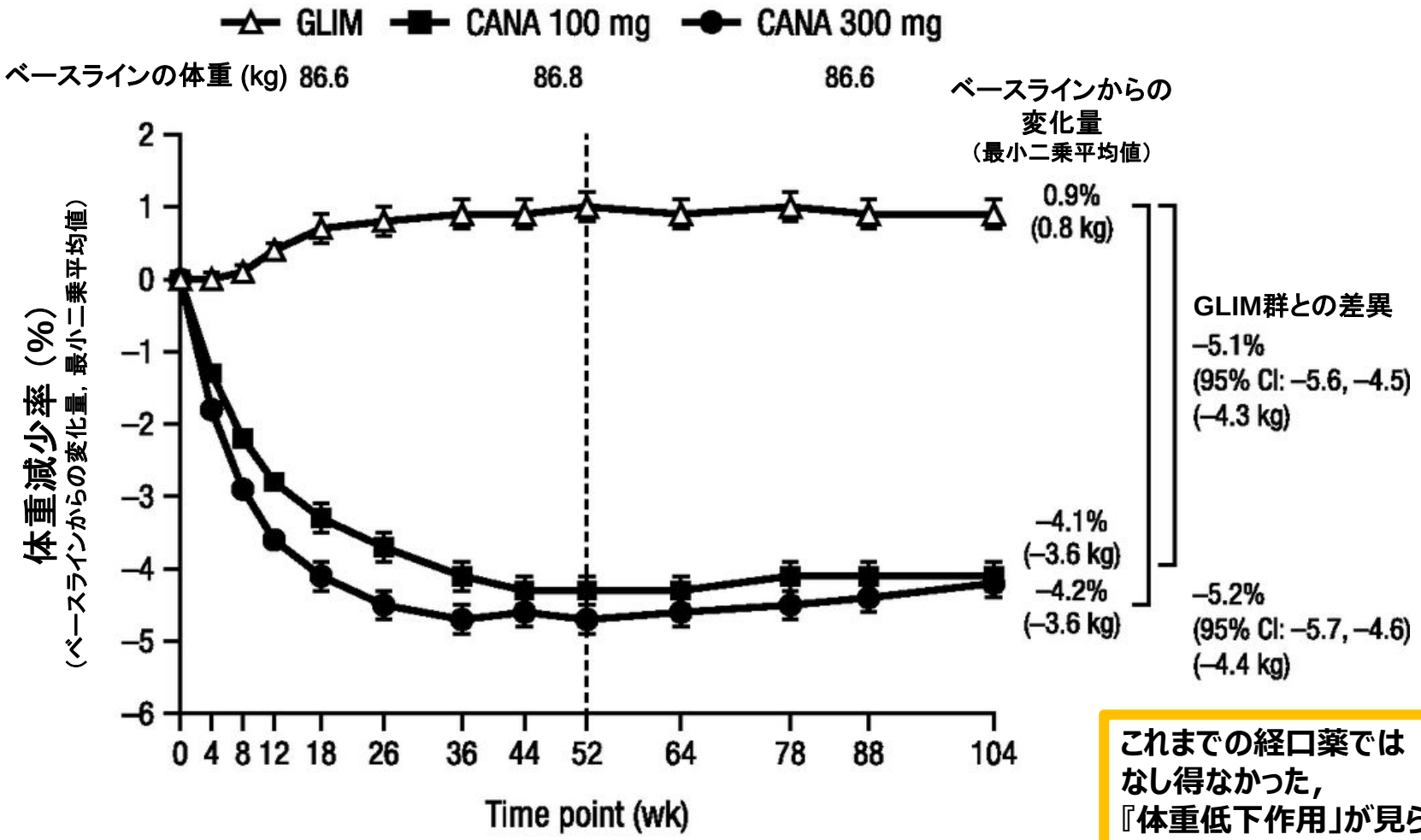
※：DPP-4阻害薬（DPP-4i）、スルホニルウレア剤（SU）、ビグアナイド薬（BG）、α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）、チアゾリジン薬（TZD）、速効型インスリン分泌促進薬（グリニド）

副作用：副作用発現率は、単独投与群33.9%（43/127例）、追加投与群31.5%（144/457例）であった。

国内で承認を受けた用法・用量の成績のみを紹介しています。

田辺三菱製薬社内資料（承認時評価資料）

2型糖尿病患者を対象とした グリメピリドとの比較試験：体重減少

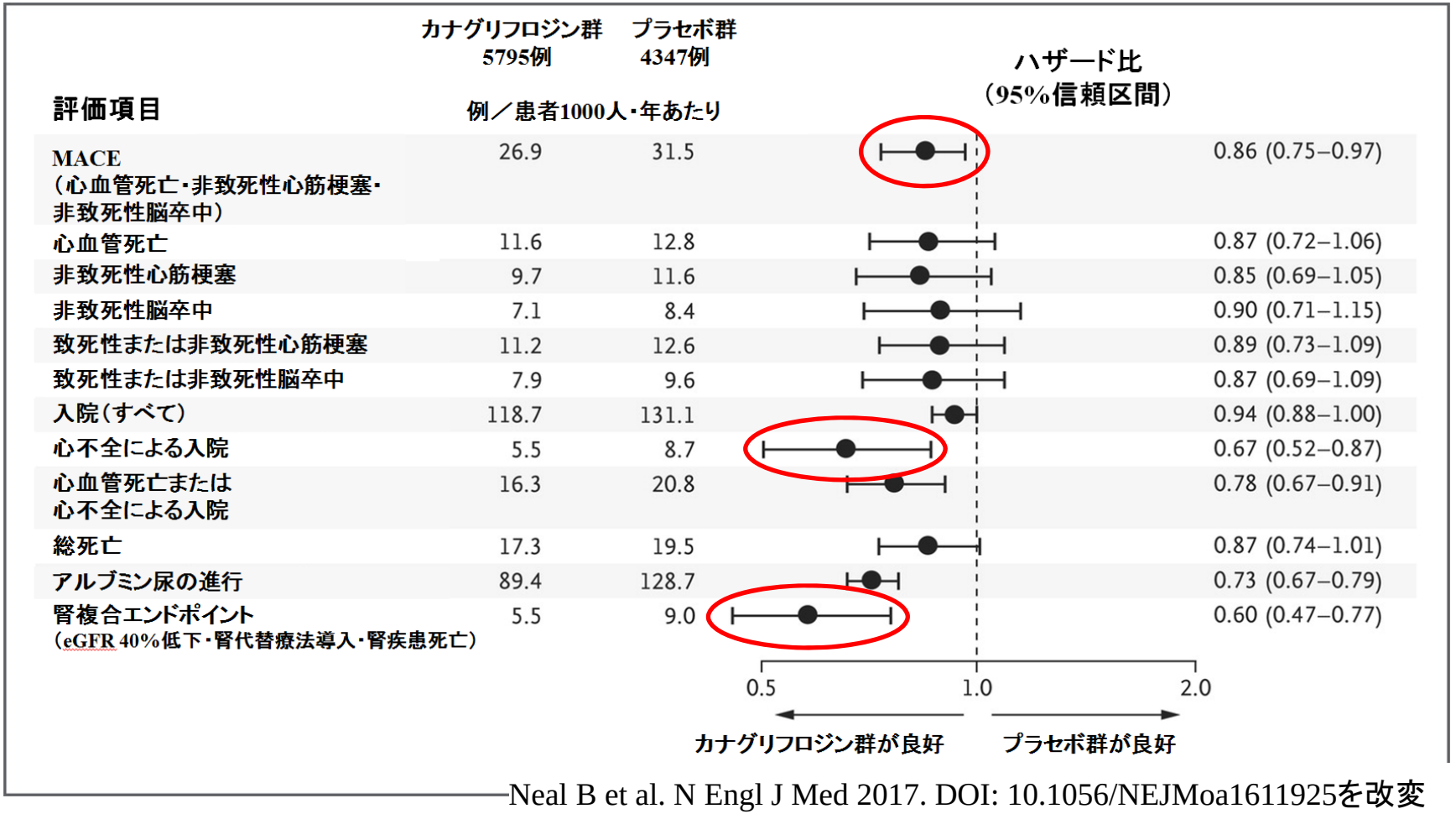


GLIM：グリメピリド（スルホニル尿素薬），CANA：カナグリフロジン

これまでの経口薬ではなし得なかった，『体重低下作用」が見られ，この作用も長期間続くことが確認されました

Lawrence A. Leiter et al. *Diabetes Care* 2015;38:355-364. を改変

CANVAS Program



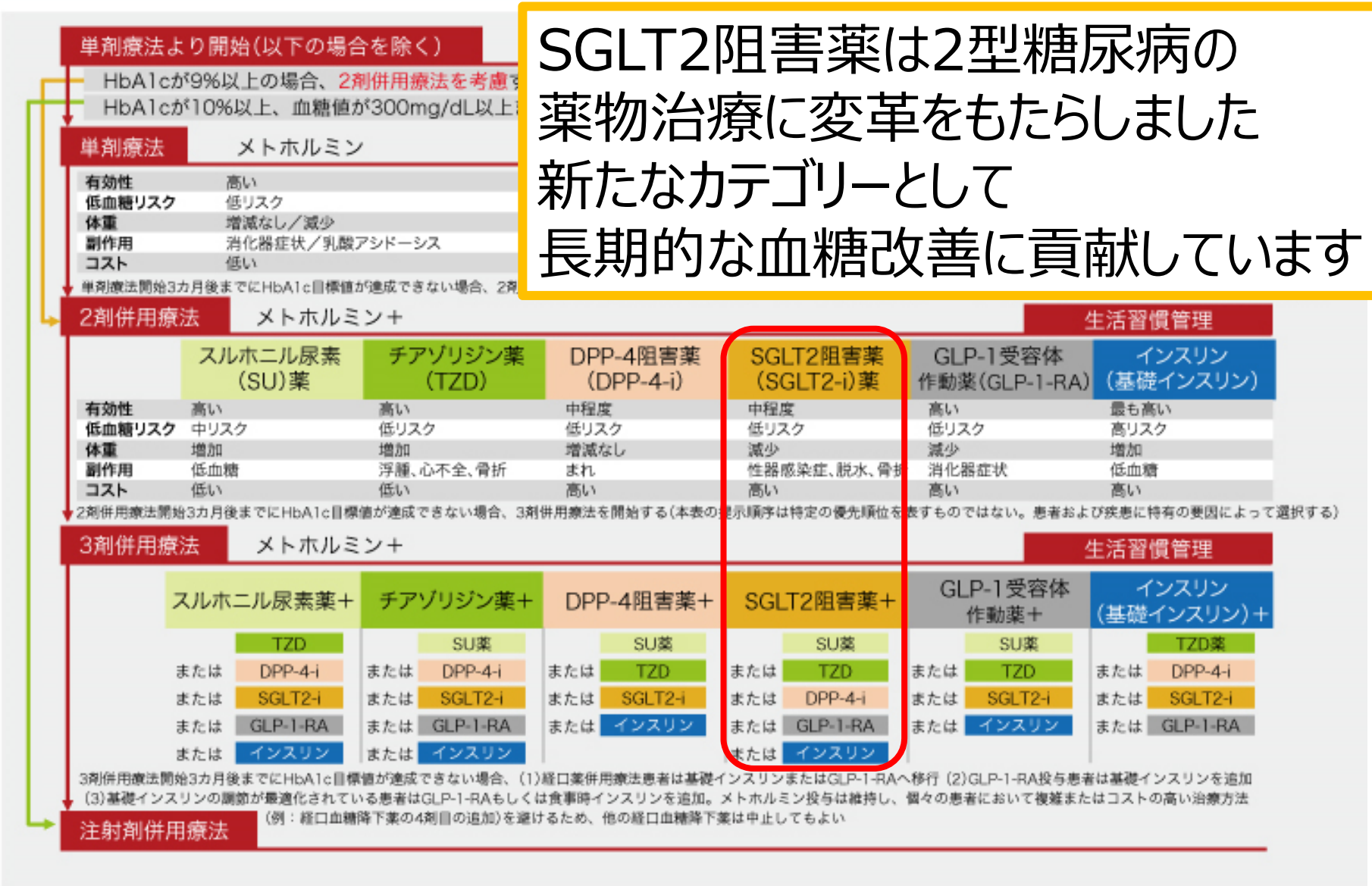
Neal B et al. N Engl J Med 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925を改変

大規模臨床試験 CANVAS Program
カナグリフロジンは心筋梗塞，脳卒中リスクを含む脳・心血管系リスクを14%有意に低下させました．また，心不全・腎機能への良い影響が注目されています

糖尿病の薬物治療体系

田辺三菱製薬

SGLT2阻害薬は2型糖尿病の
薬物治療に変革をもたらしました
新たなカテゴリーとして
長期的な血糖改善に貢献しています



https://medical-tribune.co.jp/rensai/2017/1222511993/?_login=1 , Diabetes Care 2017;40:S64-S74.を改変.

経口糖尿病治療薬の市場

田辺三菱製薬

（各社プレスリリースより）		全世界の売上（単位：億円） 2014年	2015年	2016年	2017年
シタグリプチン	DPP4阻害薬（Merck)	6,400	6,400	6,500	6,300
カナグリフロジン	SGLT2阻害薬（田辺三菱製薬，JNJ）	620	1,400	1,500	1,200
エンパグリフロジン	SGLT2阻害薬（Boehringer Ingelheim, Eli lilly)	—	64	220	480
糖尿病治療薬全体					77,000

カナグリフロジンは，SGLT2阻害薬の中でトップシェアであるのはもちろんのこと、経口糖尿病薬の中でも2位の売上です.今後，SGLT2阻害薬全体の伸びをけん引していくことが期待されています

逆転の発想：

*Turning Symptoms into Therapy

尿に糖を出して糖尿病を治す

- SGLT2阻害薬は，T-1095の開発研究を通してそのコンセプトの確立に至った新しい糖尿病治療薬である.
- 腎でのグルコースの再吸収を抑制し，過剰なグルコースを尿糖として捨てることで血糖値を低下させる. 糖毒性の軽減により，インスリン分泌およびインスリン抵抗性を改善する. また，糖尿病性腎症･神経障害等の合併症を抑制する効果にも期待ができる.
- カナグリフロジンは，T-1095をベースに代謝安定性を高める等して治療薬として最適化した化合物である.

* Diamant, M., Morsink, L.M. **Lancet** 382 (9896), pp. 917-918, 2013
SGLT2 inhibitors for diabetes: turning symptoms into therapy

逆転の発想が生んだ糖尿病治療薬：カナグリフロジン

田辺三菱製薬

- 「尿中に糖が出る」病気を，見かけ上病気を悪化させることで治療できないだろうか？　という逆転の発想から，SGLT2阻害薬；カナグリフロジンは生まれました
- カナグリフロジンは米国にて2013年4月にファーストインクラスの薬剤として発売されました
- 2015年の時点で，全世界でおよそ1,400億円の売上を記録し，経口糖尿病薬の中では2位，SGLT2阻害薬中トップシェアです
- 私たちはカナグリフロジンを創り出すことで，その過程で同時に『SGLT2阻害薬』という分野，新たな糖尿病治療のトレンドを創出しました
- 治療方法の確立にインパクトを与えただけではなく，SGLT2阻害薬は重篤な合併症の抑制も可能にすることで，患者さんのより良い生活に貢献し，新たな産業の進展へとつながっています

田辺三菱製薬

わたくしたち
田辺三菱製薬は、逆転の発想を結実させ、
カナグリフロジンを創製いたしました。
これからも「独自の価値を一番乗りでお届けする、
スピード感のある企業」をめざし、独創性・先見
性に溢れた医薬品の創製を行い、患者さん、そし
て医療の未来を切り拓いてまいります。

Canagliflozin was developed by Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
in collaboration with Janssen Research & Development, LLC.

田辺三菱製薬株式会社