

· 研究进展 ·

# 口服胰高血糖素样肽-1受体激动剂研究进展及非临床评价的考虑

李峥<sup>#</sup>, 尹茂山<sup>#</sup>, 王寅, 尹华静, 吴爽, 戴学栋, 王庆利, 孙涛<sup>\*</sup>, 于冰<sup>\*</sup> (国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

**摘要:** 胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like Peptide-1, GLP-1) 是一种由肠道L细胞分泌的肠促胰素 (Incretin), 根据人体血糖水平调控胰岛素和胰高血糖素分泌, 维持血糖稳定。胰高血糖素样肽-1受体激动剂 (GLP-1 Receptor Agonists, GLP-1RA) 是近年来开发的新型降糖药, 通过模拟天然GLP-1而激活GLP-1受体, 达到控制血糖的目的, 同时GLP-1RA还具有控制体质量和改善非酒精性脂肪肝等多重临床获益, 正逐步成为治疗糖尿病的第一大处方药物。目前已上市的GLP-1RA主要为注射用药, 而与注射给药相比, 口服制剂给药方便、治疗痛苦小, 患者依从性更好。口服GLP-1RA药物已成为新的糖尿病治疗药物的重要研发方向之一。本文梳理了目前在研GLP-1RA口服小分子和肽类降糖药的研发现状, 分析该靶点药物研究应用进展, 并从非临床有效性和安全性方面提供评价策略, 以期为同类药物的研发和应用提供参考。

**关键词:** 胰高血糖素样肽-1; 胰高血糖素样肽-1受体激动剂; 2型糖尿病; 口服; 改剂型新药; 安全性; 非临床评价

中图分类号: R97 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)07-0825-09

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.07.012

## Research Progress of Oral Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Consideration of Non-clinical Evaluation

Li Zheng<sup>#</sup>, Yin Maoshan<sup>#</sup>, Wang Yin, Yin Huajing, Wu Shuang, Dai Xuedong, Wang Qingli, Sun Tao<sup>\*</sup>, Yu Bing<sup>\*</sup> (Centre for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

**Abstract:** Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) is a kind of incretin secreted by intestinal L cells, which regulates the secretion of insulin and glucagon according to the body's blood sugar level and maintains blood sugar stability. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RA) is a new hypoglycemic drug developed in recent years, which activates GLP-1 receptors by simulating natural GLP-1 to achieve the purpose of controlling blood sugar, while GLP-1RA also has multiple clinical benefits such as weight control and improvement of non-alcoholic fatty liver, and is gradually becoming the first prescription drug for the treatment of diabetes. GLP-1RA that has been marketed is mainly injectable drugs, and compared with injection administration, oral preparations are convenient to administer, less painful to treat, and better patient compliance. Oral GLP-1RA has become one of the important research and

作者简介: 李峥 E-mail: lizh@cde.org.cn

共同第一作者: 尹茂山 E-mail: yinmsh@cde.org.cn

通信作者: 孙涛 E-mail: sunt@cde.org.cn

于冰 E-mail: yub@cde.org.cn

development directions of new diabetes treatment drugs. In this paper, the current research and development status of GLP-1RA oral small molecule and peptide hypoglycemic drugs under research is summarized, the research and application progress of this target drug is analyzed, and evaluation strategies are provided from the aspects of non-clinical efficacy and safety, in order to provide references for the development and application of similar drugs.

**Keywords:** glucagon-like peptide-1; glucagon-like peptide-1 receptor agonist; Type 2 diabetes mellitus; take orally; modified dosage form of new drugs; security; non-clinical evaluation

糖尿病, 是以血糖升高为基本特征的慢性代谢紊乱性疾病, 持续的高血糖状态可导致身体各部位的长期损伤、功能障碍或衰竭, 例如心脏、血管、眼睛、肾脏和神经等<sup>[1-5]</sup>。糖尿病包括多种类型, 常见的为1型糖尿病 (Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM) 和2型糖尿病 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM), 其中T2DM约占90%以上<sup>[6]</sup>。2020年4月发表于BMJ杂志的有关中国成人流行病学数据显示, 国内成人糖尿病患病率已高达12.8%, 中国已成为全球糖尿病第一大国<sup>[7]</sup>。诱发糖尿病的重要潜在因素超重或肥胖的患病率也在迅速升高。全球范围内, 肥胖导致约43%的T2DM, 部分发达国家超过了80%<sup>[8]</sup>。我国成人糖尿病合并超重、肥胖、中心型肥胖的比例分别为41%、24.3%、45.4%<sup>[9]</sup>。研究表明, 适当的体质质量降低能够有效降低T2DM患者糖化血红蛋白 (Glycosylated Hemoglobin, HbA1c) 以及减少降糖药物的使用<sup>[10]</sup>。由此可见, 对T2DM合并超重或肥胖患者进行减重管理非常重要。

目前, 对于无法通过改善生活方式控制血糖的糖尿病患者, 应辅以降糖类药物治疗<sup>[6]</sup>。传统降糖药物如二甲双胍、格列奈类、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂等存在诱发胃肠道不良反应、降糖效果不明显等弊端, 胰岛素、磺酰脲类药物则可能增加低血糖和肥胖的风险<sup>[11]</sup>; 而胰高血糖素样肽-1受体激动剂 (GLP-1 Receptor Agonists, GLP-1RA)、胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like Peptide-1, GLP-1) 类似物, 在控制血糖和减轻体质量的同时, 也具有低血糖风险低、治疗窗较宽等安全性特征<sup>[12]</sup>, 是近年来研发的重磅品种。GLP-1RA模拟天然GLP-1, 通过作用于GLP-1受体, 激活胰岛 $\beta$ 细胞从而以血糖依赖型的方式分泌胰岛素<sup>[13]</sup>。

自2005年FDA批准全球首个治疗糖尿病的GLP-1RA药物艾塞那肽后, 多家药企争相进入GLP-1RA市场, 从单靶点发展到双靶点协同降

糖药, 例如GLP-1和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (又称胃抑制性多肽, Glucose Dependent Insulin Stimulating Polypeptide, GIP), 这些药物不但降糖疗效确切, 并具有心血管及减重等方面的获益; 给药方式从注射给药向口服用药转变, 因其能够为药物临床应用提供便捷以及更多的临床获益, 为近年研发的热点<sup>[14]</sup>。

## 1 GLP-1R的结构及特点

胰高血糖素样肽-1受体 (GLP-1R) 是一种B型G蛋白偶联受体 (G Protein-coupled Receptor, GPCR), 位于胰腺的 $\beta$ 细胞和大脑的神经元<sup>[15]</sup>。GLP-1R的特征包括: 与GLP-1的C端螺旋结合的胞外域 (Extra Cellular Domain, ECD) 氨基酸N端<sup>[16]</sup>, 与GLP-1的N端区域结合的7次跨膜结构域 (7 Transmembrane Domain, 7 TMD)<sup>[17]</sup>, 以及连接跨膜域 (TMD) 的相对较短的胞内域C端域 (Intracellular C-terminal Domain, ICD)。配体与GLP-1R结合后, TMD中的一个极性残基支点可调节受体的偏向信号传导, 从而通过多种G蛋白偶联介导不同的下游信号, 影响下游通路<sup>[18]</sup>。

GLP-1R与GLP-1结合后, G蛋白 $\alpha$ 亚基与 $\beta$ 、 $\gamma$ 亚基解离并对不同信号通路进行介导<sup>[19]</sup>。在胰腺 $\beta$ 细胞中, GLP-1通过激活cAMP/PKA通路提高葡萄糖敏感性, 并血糖依赖性刺激胰岛素的分泌和抑制胰高血糖素的分泌, 从而控制血糖<sup>[20]</sup>。此外, GLP-1通过不同的G蛋白亚基激活磷脂酰基醇-3-激酶 (Phosphoinositide 3-kinases, PI3K) 和丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated Protein Kinase, MAPK) 的信号通路, 以及通过与 $\beta$ 细胞中cAMP调节的鸟苷酸交换因子 (cAMP-regulated Guanine nucleotide Exchange Factors, cAMP-GEFs) 相互作用, 诱导和促进 $\beta$ 细胞的增殖与分化<sup>[21]</sup>。研究<sup>[22-23]</sup>发现, GLP-1R通过募集 $\beta$ -抑制蛋白 ( $\beta$ -arrestin) 实现其功能, 如敲除 $\beta$ -arrestin1的野生型小鼠可降低cAMP和胰岛素的释放, 敲除

$\beta$ -arrestin2的野生型小鼠可见餐后糖耐性降低、血糖升高以及胰岛素抵抗等症状。同时,肽类GLP-1RA通过模拟天然GLP-1激活GLP-1受体,以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌,抑制胰高糖素分泌;并能够延缓胃排空,调控大脑食欲调节中枢,抑制食欲,减少进食量,从而达到降低血糖和减重的作用<sup>[13]</sup>。

## 2 口服GLP-1RA制剂

与胰岛素相比, GLP-1具有独特的生物学功能,即GLP-1RA类降糖药物通过血糖依赖性胰岛素的分泌调控血糖水平,在控制血糖和减轻体质量的同时,在探究GLP-1RA的心血管结果(Cardiovascular Outcome, CVOT)的临床试验中也被证明可以降低心血管事件及肾脏相关终点的风险<sup>[24]</sup>。传统的GLP-1RA类药物均为注射给药,虽已有无针、无痛注射等多种注射给药方式<sup>[25]</sup>,但长期注射给药的不便性,以及注射带来的恐惧感,是患者更倾向于口服制剂的主要原因<sup>[14,26]</sup>。与注射给药相比,口服给药具有给药方式简单、安全无痛、可减轻患者心理负担,增加患者的依从性等方面的优势。然而,尽管口服GLP-1RA类药物的研究日益成熟,但考虑到2型糖尿病患者通常会同时服用多种药物并且具有复杂的饮食情况,口服给药将面临食物/药物-药物相互作用的潜在风险。因此,口服GLP-1RA多肽类或小分子药物的研发最终走向成熟,还需要大量的临床试验以及真实世界证据的验证。

### 2.1 肽类GLP-1RA口服制剂

肽类GLP-1RA面临与胃肠道结构组织和生理功能相关的诸多障碍。如摄入的多肽可能被pH敏感的蛋白酶分解为氨基酸,胃肠道内壁复杂的细胞结构及分子和粘液屏障可阻止GLP-1RA通过细胞旁路或跨细胞膜等被动吸收途径进入血液循环,胃肠道生理学的个体差异也是开发口服肽类GLP-1RA的重要考虑因素<sup>[27]</sup>。为改善肽类GLP-1RA的被动转运效率,提高生物利用度,通过可逆缀合或非共价结合将疏水性化学基团(吸收促进剂)装配到肽类药物的外部,吸收促进剂为肽类药物提供缺乏蛋白水解酶的环境,避免药物吸收转运过程中被酶水解失活,并能通过短暂增强细胞膜通透性,提高药物的跨细胞转运<sup>[28]</sup>。目前,采用N-[(2-羟基苯甲酰)氨基]辛酸钠(Salcaprozate Sodium, SNAC)

增强肽类药物的跨细胞转运,已广泛应用于口服胰岛素及GLP-1RA的研发<sup>[29]</sup>,如SNAC与司美格鲁肽(Semaglutide)的可逆性结合,促进司美格鲁肽片剂在胃内的吸收,通过抵抗胃蛋白酶降解,从而延长药物半衰期,提高司美格鲁肽片剂的生物利用度<sup>[30]</sup>。此外,可通过主动运输途径改善多肽类药物的口服生物利用度,如应用一种多肽片段中缀合的主动转运底物(如生物素),通过钠依赖性复合维生素转运体(Sodium Dependent Multivitamin Transporter, SMVT)自饮食中主动摄取, GLP-1-生物素缀合物已设计为潜在的口服药物DB-GLP-1和DBP-GLP-1<sup>[31]</sup>。

目前,国内外上市的肽类口服GLP-1RA仅有诺和诺德的司美格鲁肽片(RYBELSUS<sup>®</sup>),开发进展较快的是以色列Oramed医药公司研发的口服艾塞那肽(代号ORMD-0901)。这两款肽类GLP-1RA口服制剂应用不同的降糖药物及给药平台,具有不同的药理特征和临床表现。

司美格鲁肽片为全球首个且目前唯一批准的口服GLP-1RA, RYBELSUS<sup>®</sup>于2019年9月在美国批准上市,于2020年先后在欧盟和日本获批上市。与司美格鲁肽注射液(OZEMPIC<sup>®</sup>)相比, RYBELSUS<sup>®</sup>的生物利用度更低,患者之间的吸收变异性更大<sup>[32]</sup>,这也是口服制剂需要更高剂量且每日给药的原因。但司美格鲁肽口服制剂仍表现出明显临床优势,如降糖效果显著、低血糖风险低、肝肾功能受损不影响药物暴露量、药物联用无显著临床影响,以及潜在的心血管和阿兹海默症(Alzheimer's Disease, AD)获益等。Ⅲ期临床试验(PIONEER)结果对RYBELSUS<sup>®</sup>的安全性和有效性进行充分评估,涉及与不同口服降糖药比较的盲法研究,结果显示与安慰剂、DPP-4抑制剂西格列汀、SGLT-2抑制剂恩格列净相比,口服司美格鲁肽的HbA1c降低幅度更大,且不弱于临床常用同靶点对照药利拉鲁肽注射液;与安慰剂、西格列汀和利拉鲁肽相比,口服司美格鲁肽的减重效果更好,与恩格列净减重效果相似。此外,在肾功不全、心血管疾病患者中也确认了产品的药效和安全性,但在降低主要不良心血管事件(Major Adverse Cardiovascular Events, MACE)方面未见明显获益<sup>[32]</sup>。除糖尿病和心血管领域外,多项非临床模型数据、真实世界证据及心血管试验数据

的分析均可见GLP-1对于阿兹海默症的潜在益处,目前司美格鲁肽片剂用于治疗AD的Ⅲ期临床试验(EVOKE and EVOKE Plus)研究正在开展中<sup>[33]</sup>。

ORMD-0901是由以色列Oramed医药公司研发的口服肽类GLP-1RA。利用蛋白质口服给药技术平台(PODTM),将GLP-1类似物艾塞那肽胶囊化。与司美格鲁肽片剂相比,ORMD-0901采用pH敏感肠溶性涂层胶囊作为吸收促进剂,对pH敏感的肠溶性涂层胶囊到达小肠后开始溶解,胶囊内的艾塞那肽透过肠粘膜进入血液循环,以期减少胃肠道破坏,提高生物利用度。该产品特有的蛋白酶抑制剂可阻止蛋白酶对活性物质的降解,保护药物的完整性<sup>[34]</sup>。在健康受试者中进行的首次人体试验表明,与安慰剂组相比,ORMD-0901组胰岛素水平平均上升明显(21%),提示在保留艾塞那肽的生物活性基础上,能抑制葡萄糖耐量试验引起的血糖波动<sup>[34]</sup>。在一项Ib期临床试验中,ORMD-0901在T2DM患者中显示出良好的安全性和耐受性<sup>[35]</sup>。目前,Oramed正在美国进行ORMD-0901的多项I期临床试验,II期临床试验也已在计划之中<sup>[35-36]</sup>。

## 2.2 小分子GLP-1RA口服制剂

由于口服肽类GLP-1RA的生物利用度个体差异较大,且糖尿病患者常患有其他疾病,SNAC等吸收促进剂可能会增加其他伴随用药的吸收,多肽类药物还存在诱发不良免疫反应的风险,因此小分子化药也是口服GLP-1RA的研究热门方向之一<sup>[27,37]</sup>。相较于肽类GLP-1RA,小分子GLP-1RA可以克服大分子固有缺陷,提高生物利用度(相对于多肽),降低患者的个体间药效差别,避免免疫原性的困扰。

目前在研非肽类小分子GLP-1RA口服制剂共有7个,其中5个处于临床试验阶段,最快已进入Ⅲ期,涉及4种结构类型,包括单靶点GLP-1R激动剂或GLP-1R和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽受体(GIPR)双靶点激动剂。

(1) Danuglipron (PF-06882961): 由辉瑞(Pfizer)开发,通过高通量药物筛选(High Throughput Screen, HTS),在其小分子化合物库中筛出<sup>[38]</sup>。潜在优点:1)能够有效控制血糖和体质量;2)与肽类GLP-1RA相似的耐受性、安全性;3)良好的生物利用度;4)不受食物影响或剂量限制;5)可单药或联合用药治疗T2DM<sup>[39]</sup>。

一项I期临床研究(NCT03538743)数据表明,T2DM患者在服药(15 mg、70 mg和120 mg,1天2次)28天后,空腹血糖(Fasting Blood Glucose, FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)和体质量均可见显著降低;120 mg剂量组疗效显著:FBG下降 $90 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ,HbA1c下降1.2%,体质量减轻 $8 \text{ kg}^{[40]}$ ;同时,表现出良好的药代动力学特点,如24 h曲线下面积( $\text{AUC}_{24}$ )和最大血药浓度( $C_{\text{max}}$ )与剂量呈比例增加,达峰时间( $T_{\text{max}}$ )、半衰期( $t_{1/2}$ )分别为3~14 h、4.7~6.7 h<sup>[41]</sup>。已完成多项II期临床研究,进一步研究Danuglipron在2型糖尿病患者中的降糖和减重效果。鉴于Danuglipron在临床需要每天2次口服给药,辉瑞已推出同靶点迭代产品PF-07081532,以期1天1次口服给药,该产品已于2021年7月完成I期临床试验<sup>[42]</sup>。

(2) LY3502970 (OWL833): 是礼来(Eli Lilly)收购Chugai Pharmaceutical开发的口服小分子GLP-1RA部分激动剂<sup>[43]</sup>,能高效且有选择性地结合其他B型GPCRs,从而达到有利于口服给药的药代动力学特征<sup>[41]</sup>。LY3502970拟定临床每日1次口服用药,无需限制饮食,可在餐前或餐后服用,目前已完成多项I期临床试验,其中一项为期12周的概念验证试验(NCT05048719)表明LY3502970在T2DM患者中可见降糖减重效果:HbA1c降低1.77%,减重近5 kg<sup>[44]</sup>。礼来已启动了针对T2DM和肥胖症的两项II期临床试验<sup>[45]</sup>。

(3) TTP-054 & TTP-273: 是vTv Therapeutics公司(曾用名Trans Tech Pharma)采用小分子药物研发平台TTP Translational Technology发现的系列高选择性口服GLP-1RA。典型的2个GLP-1RA为TTP-054和TTP-273,其作用机制尚未清楚。临床前试验提示二者在GLP-1R激动功能上存在偏差,并不会激活 $\beta$ -抑制蛋白。GLP-1R部分激动剂TTP-054的活性较弱,II期临床试验中最高剂量为800 mg(1天1次),因为降糖效果不够显著,且与安慰剂相比未见体质量降低,II期临床后停止了该产品的开发。TTP-273与TTP-054结构类似,但活性有所提高。早期临床试验表明,TTP-273比TTP-054控制血糖的效果更好,与安慰剂相比12周HbA1c降低可见统计学显著差异( $p < 0.001$ )<sup>[46]</sup>。回顾性分析研究表明,TTP-273还可降低II期高血压患者收缩压<sup>[47]</sup>。

(4) SCO-094: 日本SCOHIA PHARMA, Inc.的SCO-094是GLP-1R和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽受体(GIPR)的双重激动剂。非临床研究表明, SCO-094在改善糖尿病和肥胖症方面比GLP-1R单靶点激动剂具有更明显的有效性优势, 与同类GLP-1R/GIPR双重激动剂效果相当或更有效。SCO-094还可改善糖尿病伴肥胖症模型动物肝脏功能指标, 如降低甘油三酯、抑制肝脏脂肪等。目前, 正在英国开展T2DM患者SCO-094每日给药1次的I期临床试验(JapicCTI-205323)。结合SCO-094动物研究中表现出的口服吸收能力强、半衰期长的特点, 有望延长其给药间隔<sup>[48]</sup>。

国内已有多家企业开发了口服小分子GLP-1RA药物, 目前处于早期临床开发阶段, 开发适应症围绕降糖和减重的同时, 也在结合国外同靶点多肽类药物适应症开发的方向, 同时探索非酒精性脂肪肝(NASH)等适应症的开发。

### 3 口服GLP-1RA制剂的非临床安全性评价考虑

对于口服GLP-1RA制剂的开发, 主要涉及剂型改变的问题, 目前国内尚无明确的技术指导原则和规范可循, 研发和评价中均存在一定的难度, 建议关注以下因素。

(1) 改变剂型或给药途径: 常见的开发方式为注射给药制剂(皮下或静脉注射)改为口服制剂。改变给药途径可能会导致制剂处方, 药代动力学/吸收、分布、代谢、排泄(PK/ADME)以及给药途径相关的毒性改变。非临床药效学方面, 应开展改剂型后的有效性验证, 常采用动物模型进行降糖作用研究, 可以设置不同的药效剂量组, 并开展时效关系研究; 非临床药代研究, 关注新制剂与原处方制剂相比的药代动力学变化, 探究口服给药的生物利用度, 另外, 可以伴随体内药效试验或毒理学进行药物效应动力学及药物毒性-剂量关系研究。由于注射给药制剂生物利用度较高, 为达到相当的血糖控制效果, 口服制剂一般需要增加给药剂量, 甚至口服给药剂量数倍于注射给药剂量, 这可能增加更高的全身暴露风险。在非临床研究阶段, 应充分评估注射制剂已有的临床数据, 结合非临床暴露量等数据, 重点关注随着口服剂量的增加是否会增加安全性的担忧。FDA发布的《改变制剂处方和变更给药途径的非临床安全性评价技术指

导原则》(Guidance for Industry and Review Staff: Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route)中, 对于所有改变给药途径或者改变制剂处方的药物均推荐进行临床拟用给药途径的单次给药毒性试验和/或重复给药毒性试验, 并进行完整的组织病理学检查。重复给药毒性试验的给药周期应符合ICH M3(R2)和ICH S9(仅晚期肿瘤适应症)的要求, 对于仅改变制剂处方未改变给药途径的药物, 提供的重复给药毒性试验的给药周期比ICH M3(R2)中规定的周期稍短可能是合适的。若新给药途径中药物活性成分的暴露量低于或相当于原给药途径, 可对给药局部暴露的组织进行组织病理学检查。

(2) 新辅料(如吸收促进剂): GLP-1RA类药物由注射制剂改为口服制剂待解决的核心问题为生物利用度, 其关键在于吸收促进剂的研究。口服GLP-1RA制剂辅料多采用肠道吸收促进剂, 而新辅料可能带来新的安全性担忧。若制剂处方中辅料成分信息较少或者有特殊的安全性担忧, 在所进行毒性试验中应考虑设溶媒或者辅料组作为对照组。推荐对新处方/新给药途径和已批准药品进行全面的PK/ADME对比, 通过对比研究评价已有的全身毒性信息是否充分。若已有的全身毒性信息不足以支持新制剂处方/新给药途径的暴露情况, 或者全身暴露模式发生了显著性改变, 应提供附加的毒性试验, 如安全药理学试验、生殖毒性试验等, 长期使用的药物可能还需要考虑进行致癌性试验。若吸收促进剂等新辅料已获得充分的临床应用数据或经验时, 可结合相关的临床数据进行综合风险评估。此外, 针对含新辅料制剂的药效学研究方面, 应提供新辅料对吸收促进作用研究、用量、配比的选择理由等研究信息。

### 4 总结与展望

GLP-1作为回肠内分泌细胞分泌的一种肠促胰岛素, 具有调节血糖、保护胰岛 $\beta$ 细胞、降低体重、抗炎降脂降压、保护心血管等多重生理作用, 同时可以弥补胰岛素和普通口服降糖药的缺陷, 避免低血糖的发生。GLP-1受体激动剂除具有更多样的临床获益, 相比1~2 min被降解的天然GLP-1<sup>[49]</sup>, 其半衰期更长。GLP-1受体激动剂通过作用于多种不同的靶器官或组织, 使患者多重获

益。目前,口服GLP-1RA仅1款肽类药物司美格鲁肽(RYBELSUS®)上市,其市场份额逐年稳步增长,在2021年的全球销售额达7.7亿美金,并将在2027年达到48.9亿美金<sup>[50]</sup>,可见肽类口服制剂的未来发展空间巨大。

小分子均处于临床研究阶段,预计上市后将凭借较高的生物利用度、患者间药效差异较低以及药物相互作用风险较低等优势快速占领口服GLP-1RA市场。随着研发的进一步开展,口服GLP-1RA将在糖尿病和其他相关疾病的治疗领域起到颠覆性的作用。

目前,GLP-1RA作为具有巨大潜力的可开发为口服药的降糖靶点,已经越来越受到新药研发者的青睐。笔者认为,未来几年可从以下两个方面予以关注。

(1)从GLP-1单一受体到多受体激动剂的发展。目前,已有多款GLP-1/GIP、GLP/胰高血糖素受体(GCGR)双激动剂或GLP-1/GIP/GCGR三激动剂的临床开发。其中GIP是一种在口服营养素摄入后刺激胰岛素分泌的胰岛素多肽,GIP和GLP-1都参与调节能量稳态。GIPR属于B1类G蛋白偶联受体,在脂肪生成、胰岛β细胞增殖和胰岛素分泌方面发挥重要作用,与2型糖尿病、肥胖症和神经退行性疾病相关<sup>[51-52]</sup>。研究发现GIP和GLP-1有相互协同的作用,GIP/GLP-1双重受体激动剂成为各大药厂研发重点。礼来公司研发的Tirzepatide(TZP)是首个进入Ⅲ期临床研究的GIP/GLP-1双重受体激动剂,表现出良好的协同降糖作用;新型GIP、GLP-1和胰高血糖素三重受体激动剂LY3437943,同样展示了令人期待的临床研究结果。但目前仍处于注射剂型的开发阶段,多受体激动剂将成为口服GLP-1RA类药物未来的研发方向。

(2)口服GLP-1RA类药物其他方面获益的开发。现有司美格鲁肽临床数据<sup>[53]</sup>显示,在具有心血管风险的2型糖尿病患者中,接受司美格鲁肽治疗的患者与接受安慰剂的患者相比,其心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中的发生率显著降低。结合多种注射剂型GLP-1RA类降糖药的临床心血管获益被证实,GLP-1受体激动剂研发适应症已从2型糖尿病及肥胖,逐步拓展至伴随心血管保护、非酒精性脂肪肝、帕金森病及糖尿病并发症等诸多领域。

同时也应关注,虽然口服肽类GLP-1受体激动剂司美格鲁肽上市,开启了口服治疗2型糖尿病的新时代,但是由于其需要清晨空腹或者餐前半小时服用,限制了患者的用药依从性,此外,司美格鲁肽的口服生物利用度低,使得药物的制药成本和使用成本明显提高。因此,这些都是GLP-1RA类注射剂型药物向口服药物发展亟需解决的问题。而Danuglipron作为第一个可以口服的小分子GLP-1受体激动剂,不仅避免了皮下注射,而且服药不受饮食限制,这一优势将有望进一步提高患者的治疗依从性。由此可见,口服GLP-1RA药物的迅速发展将会使其成为糖尿病和肥胖治疗领域里的另一颗新星。

总之,GLP-1RA制剂的多肽结构导致其药学工艺受到很大限制,同靶点多数药物制剂只能采用非口服途径给药,注射剂是主要的开发形式,口服制剂开发难度非常大。而非临床研究作为新药开发的重要一环,对这种难度较大制剂的早期开发,在其有效性、安全性及药代行为的表征方面具有重要意义。

#### 参考文献:

- [1] World Health Organization. Diabetes[EB/OL]. (2021) [2022-02-28]. [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1).
- [2] American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus[J]. Diabetes Care, 2004, 27 (Suppl 1): S5-S10.
- [3] American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus[J]. Diabetes Care, 2014, 37 (Suppl 1): S81-S90.
- [4] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD [published correction appears in Eur Heart J. 2020 Dec 1; 41 (45): 4317][J]. Eur Heart J, 2020, 41 (2): 255-323.
- [5] Maahs DM, West NA, Lawrence JM, et al. Epidemiology of Type 1 Diabetes[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010, 39 (3): 481-497.
- [6] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2021 10th Edition[R/OL]. (2021) [2022-02-28]. <https://>

- diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/.
- [7] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of Diabetes Recorded in Mainland China Using 2018 Diagnostic Criteria from the American Diabetes Association: National Cross Sectional Study[J/OL]. *BMJ*, 2020, 369: m997 (2020-04-28) [2022-02-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345662/>. doi:10.1136/bmj.m997.
- [8] International Diabetes Federation and the World Obesity Federation. Obesity and Type 2 Diabetes: A Joint Approach to Halt the Rise[EB/OL]. (2022-04-04) [2022-05-12]. <https://idf.org/our-activities/advocacy-awareness/advocacy-activities/advocacy-events/obesity-and-type-2-diabetes-a-joint-approach-to-halt-the-rise>.
- [9] Hou X, Lu J, Weng J, et al. Impact of Waist Circumference and Body Mass Index on Risk of Cardiometabolic Disorder and Cardiovascular Disease in Chinese Adults: A National Diabetes and Metabolic Disorders Survey[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (3): e57319 (2013-03-08) [2022-05-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23520466/>. doi:10.1371/journal.pone.0057319.
- [10] Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of Modest Weight Loss in Improving Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Individuals with Type 2 Diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (7): 1481-1486.
- [11] Bashyam M. Diabetic Medications: Pros and Cons[EB/OL]. (2019-12-20) [2022-02-28]. <https://diabetesconsult.in/diabetic-medications-pros-and-cons/>.
- [12] Romera I, Cebri n-Cuenca A, Álvarez-Guisola F, et al. A Review of Practical Issues on the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of Type 2 Diabetes[J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10 (1): 5-19.
- [13] Collins L, Costello RA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists [M/OL]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (2022-03-31) [2022-05-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>.
- [14] AJMC. Challenges in Diabetes Management: Glycemic Control, Medication Adherence, and Healthcare Costs[EB/OL]. (2017-08-21) [2022-02-28]. <https://www.ajmc.com/view/challenges-in-diabetes-management-article>.
- [15] Brubaker PL, Drucker DJ. Structure-function of the Glucagon Receptor Family of G Protein-coupled Receptors: the Glucagon, GIP, GLP-1, and GLP-2 Receptors[J]. *Recept Channels*, 2002, 8 (3-4): 179-188.
- [16] Underwood CR, Garibay P, Knudsen LB, et al. Crystal Structure of Glucagon-like Peptide-1 in Complex with the Extracellular Domain of the Glucagon-like Peptide-1 Receptor[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (1): 723-730.
- [17] Song G, Yang D, Wang Y, et al. Human GLP-1 Receptor Transmembrane Domain Structure in Complex with Allosteric Modulators[J]. *Nature*, 2017, 546 (7657): 312-315.
- [18] Wooten D, Reynolds CA, Koole C, et al. A Hydrogen-Bonded Polar Network in the Core of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Is a Fulcrum for Biased Agonism: Lessons from Class B Crystal Structures[J]. *Mol Pharmacol*, 2016, 89 (3): 335-347.
- [19] Willard FS, Sloop KW. Physiology and Emerging Biochemistry of the Glucagon-like Peptide-1 Receptor [J/OL]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 470851 (2012-05-14) [2022-02-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22666230/>. doi:10.1155/2012/470851.
- [20] 胡中平, 程念, 杨帆, 等. GLP-1R结构和功能及小分子药物筛选研究进展[J]. *生物技术通报*, 2017, 33 (2): 30-40.
- [21] Leech CA, Holz GG, Chepurny O, et al. Expression of cAMP-regulated Guanine Nucleotide Exchange Factors in Pancreatic Beta-cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 278 (1): 44-47.
- [22] Shukla AK, Xiao K, Lefkowitz RJ. Emerging Paradigms of  $\beta$ -arrestin-dependent Seven Transmembrane Receptor Signaling[J]. *Trends Biochem Sci*, 2011, 36 (9): 457-469.
- [23] Luan B, Zhao J, Wu H, et al. Deficiency of a Beta-arrestin-2 Signal Complex Contributes to Insulin Resistance[J]. *Nature*, 2009, 457 (7233): 1146-1149.
- [24] Gallwitz B, Giorgino F. Clinical Perspectives on the Use of Subcutaneous and Oral Formulations of Semaglutide [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 645507 (2021-06-29) [2022-03-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34267725/>. doi:10.3389/fendo.2021.645507.
- [25] Ravi AD, Sadhna D, Nagpaal D, et al. Needle Free Injection

- Technology: A Complete Insight[J]. *Int J Pharm Investig*, 2015, 5 (4) : 192-199.
- [26] Giorgino F, Penformis A, Pechtner V, et al. Adherence to Antihyperglycemic Medications and Glucagon-like Peptide 1-receptor Agonists in Type 2 Diabetes: Clinical Consequences and Strategies for Improvement[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2018, 12: 707-719.
- [27] Drucker DJ. Advances in Oral Peptide Therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19 (4) : 277-289.
- [28] Zelikin AN, Ehrhardt C, Healy AM. Materials and Methods for Delivery of Biological Drugs[J]. *Nat Chem*, 2016, 8 (11) : 997-1007.
- [29] Malkov D, Angelo R, Wang HZ, et al. Oral Delivery of Insulin with the Eligen Technology: Mechanistic Studies[J]. *Curr Drug Deliv*, 2005, 2 (2) : 191-197.
- [30] Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al. Transcellular Stomach Absorption of a Derivatized Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(467):eaar7047 (2018-11-14) [2022-03-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30429357/>. doi:10.1126/scitranslmed.aar7047.
- [31] Chae SY, Jin CH, Shin HJ, et al. Preparation, Characterization, and Application of Biotinylated and Biotin-PEGylated Glucagon-like Peptide-1 Analogues for Enhanced Oral Delivery[J]. *Bioconjug Chem*, 2008, 19 (1) : 334-341.
- [32] Bucheit JD, Pamulapati LG, Carter N, et al. Oral Semaglutide: A Review of the First Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2020, 22 (1) : 10-18.
- [33] Novo Nordisk. Novo Nordisk to Enter Phase 3 Development in Alzheimer's Disease with Oral Semaglutide[EB/OL]. (2020-12-16) [2022-03-01]. <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/12/16/2146164/0/en/Novo-Nordisk-to-enter-phase-3-development-in-Alzheimer-s-disease-with-oral-semaglutide.html>.
- [34] Oramed Pharmaceuticals Inc. Breakthrough Technology for a Brighter Future[EB/OL]. (2014-02-27) [2022-03-01]. [http://media.corporate-ir.net/media\\_files/IROL/18/180902/presentations/2014-02-27-Oramed-Corporate-Presentation-Feb-2014.pdf](http://media.corporate-ir.net/media_files/IROL/18/180902/presentations/2014-02-27-Oramed-Corporate-Presentation-Feb-2014.pdf).
- [35] Oramed Pharmaceuticals Inc. Oramed Initiates Phase I Oral GLP-1 Study Under IND[EB/OL]. (2019-01-22) [2022-03-01]. <https://chinese.oramed.com/oramed-initiates-phase-i-oral-glp-1-study-under-ind/>.
- [36] Oramed Pharmaceuticals Inc. Oramed Issues Letter to Shareholders[EB/OL]. (2021-01-27) [2022-03-01]. <https://www.nasdaq.com/press-release/oramed-issues-letter-to-shareholders-2021-01-27>.
- [37] Fernandez L, Bustos RH, Zapata C, et al. Immunogenicity in Protein and Peptide Based-Therapeutics: An Overview[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2018, 19 (10) : 958-971.
- [38] NIH. ChemDplus[M/OL]. Bethesda, MD, USA: National Center for Biotechnology Information, 2018[2022-03-02]. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/2230198-02-2>.
- [39] Pfizer. Internal Medicine Presentation[EB/OL]. (2020) [2022-03-02]. [https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc\\_presentation/2020/09/14/Internal-Medicine\\_FINAL.pdf](https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc_presentation/2020/09/14/Internal-Medicine_FINAL.pdf).
- [40] Saxena AR, Gorman DN, Esquejo RM, et al. Danuglipron (PF-06882961) in Type 2 Diabetes: A Randomized, Placebo-controlled, Multiple Ascending-dose Phase 1 Trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27 (6) : 1079-1087.
- [41] Kawai T, Sun B, Yoshino H, et al. Structural Basis for GLP-1 Receptor Activation by LY3502970, an Orally Active Nonpeptide Agonist[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117 (47) : 29959-29967.
- [42] Clinicaltrials.gov. Multiple Escalating Oral Doses Study of PF-07081532 in Adult Participants With Type 2 Diabetes Mellitus[EB/OL]. (2021-09-22) [2022-03-02]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04305587>.
- [43] Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Chugai and Lilly Enter into a License Agreement for Oral GLP-1 Agonist, OWL833[EB/OL]. (2018-09-27) [2022-03-02]. [https://www.chugaipharm.co.jp/english/news/detail/20180927080000\\_551.html#:~:text=TOKYO%20%2F%20INDIANAPOLIS%2C%20IN%2C%20-%20Chugai%20Pharmaceutical%20Co.%2C,studied%20for%20the%20treatment%20of%20type%20%20diabetes](https://www.chugaipharm.co.jp/english/news/detail/20180927080000_551.html#:~:text=TOKYO%20%2F%20INDIANAPOLIS%2C%20IN%2C%20-%20Chugai%20Pharmaceutical%20Co.%2C,studied%20for%20the%20treatment%20of%20type%20%20diabetes).
- [44] Eli Lilly. Diabetes & Obesity (Investment Community Meeting, 2021) [EB/OL]. [2022-03-02]. <https://investor.lilly.com/static-files/34f9ec12-02a9-4452-843e-0501309bde98>.



- [45] Eli Lilly. Medicines in Development[EB/OL]. [2022-05-12]. <https://www.lilly.com/discovery/clinical-development-pipeline>.
- [46] Freeman J, Gustafson S, Dunn I, et al. Oral Small Molecule GLP-1 Receptor (GLP-1R) Agonists for Type 2 Diabetes (T2DM) with Negligible Nausea and Vomiting[EB/OL]. (2016) [2022-03-02]. [http://vtvtherapeutics.com/wp-content/uploads/pdf/GLP\\_Poster\\_LaJolla\\_2016\\_19APR2016\\_FINAL.pdf](http://vtvtherapeutics.com/wp-content/uploads/pdf/GLP_Poster_LaJolla_2016_19APR2016_FINAL.pdf).
- [47] Freeman J, Dunn I, Valcarce C. Beyond Topline Results for the Oral (Non-Peptide) GLP-1R Agonist TTP273 in Type 2 Diabetes: How much and When?[EB/OL] (2017-09-13) [2022-03-02]. <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/beyond-topline-results-for-the-oral-non-peptide-glp-1r-agonist-ttp273-in-type-2-diabetes-how-much-and-when>.
- [48] SCOHIA PHARMA, Inc. SCO-094 (GLP-1R/GIPR Dual Agonist) [EB/OL]. [2022-05-12]. <https://www.scohia.com/eng/sys/pipeline/sco-094/>.
- [49] Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1)[J]. *Mol Metab*, 2019, 30: 72-130.
- [50] Evaluate Pharma. Rybelsus[EB/OL]. [2022-03-14]. <https://app.evaluate.com/ux/WebReport/tabbedsummarypage.aspx?Type=modData&itemId=121367&compId=1002&reportingCurrency=&sceneName=&showTabs=1398>.
- [51] Yuliantie E, Darbalaei S, Dai A, et al. Pharmacological Characterization of Mono-, Dual- and Tri-peptidic Agonists at GIP and GLP-1 Receptors[J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177:114001 (2020-04-29) [2022-05-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360365/>. doi:10.1016/j.bcp.2020.114001.
- [52] Cho YM, Merchant CE, Kieffer TJ. Targeting the Glucagon Receptor Family for Diabetes and Obesity Therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 135 (3): 247-278.
- [53] Ipp E, Genter P, Childress K. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (9): 890-891.

(收稿日期 2022年8月6日 编辑 王雅雯)