

博士論文

日本人 II 型糖尿病患者における
Dipeptidyl peptidase -4 阻害剤リナグリプチンの
Population Pharmacokinetics / Pharmacodynamics 解析

2013 年

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 薬学専攻

医療薬学講座 医療薬剤学研究室

平成 23 年度入学 唯保 祐介

指 導 教 員 高野 幹久

目次

序論	1
本論	4
第 I 章 日本人 II 型糖尿病患者におけるリナグリプチンの母集団薬物動態解析	4
第 I 節 方法	4
1.1 解析データセット	4
1.2 モデル構築	7
1.2.1 コンピュータープログラム	7
1.2.2 モデル構築の方法	7
1.2.2.1 Structure model の検討	7
1.2.2.2 Stochastic model の検討	9
1.3 モデル診断	9
第 II 節 結果	10
2.1 解析データセット	10
2.2 モデル構築	10
2.2.1 Structure model の検討	10
2.2.2 0.5 mg 投与群データの除外	13
2.2.3 Stochastic model の検討	16
2.3 モデル診断	19
第 III 節 考察	23
第 IV 節 小括	25
第 II 章 日本人 II 型糖尿病患者におけるリナグリプチンの母集団薬物動態/薬力学解析 およびシミュレーション	26
第 I 節 方法	26
1.1 ソフトウェア	26
1.2 モデル構築	26
1.2.1 Structure model の検討	26
1.2.2 Stochastic model の検討	27
1.3 モデル診断	27
1.4 シミュレーション	27
第 II 節 結果	28
2.1 モデル構築	28
2.2 モデル診断	34
2.3 シミュレーション	42
第 III 節 考察	44

3.1	モデル構築.....	44
3.2	シミュレーション	46
第 IV 節	小括	47
第 III 章	Target-mediated drug disposition model を用いた sensitivity analysis の検討	48
第 I 節	リナグリプチンの薬物動態および DPP-4 阻害率に対する Protein binding parameter の変動が及ぼす影響の検討	48
1.1	方法.....	48
1.2	結果.....	49
1.3	考察.....	55
第 II 節	DPP-4 への親和性が異なる薬剤間での CL/F1, F1, および V2/F1 の変動が及ぼす影響の検討.....	57
2.1	方法.....	57
2.2	結果.....	57
2.3	考察.....	61
第 III 節	小括	64
結論	66
謝辞	67
論文目録	68
参考文献	69

略語一覽

ε	Random effect parameter in NONMEM for the residual variability
η	Random effect parameter in NONMEM for the inter-individual variability
σ	Symbol for the estimate of variance of ε
AMAX2	Amount of binding sites in the peripheral compartment
AUC	Area under the concentration-time curve in plasma
BMAX	Concentration of binding sites in the central compartment
C_b	Concentration of linagliptin bound to DPP-4 calculated by PK model
CL	Clearance
C_{max}	Maximum plasma concentration
CWRES	Conditional weighted residual
DPP-4	Dipeptidyl peptidase -4
E_{max}	Maximum measured effect
E_{24}	Measured effect after one dosing interval ($\tau=24$ hours)
FOCE-inter	First Order Conditional Estimation with INTERACTION
F1	Bioavailability
GOF	Goodness of fits
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
HbA1c	Haemoglobin A1c
HPLC-MS/MS	High performance liquid chromatography tandem mass spectrometric detection
IIV	Inter-individual variability
IPRED	Individual prediction
IQR	Inter-quartile range
KA	Absorption rate constant
KD	Dissociation constant
M&S	Modeling&Simulation
N	Number of subject/sample
NONMEM	Non-linear mixed effect modeling

OBJF	Objective function
PK	Pharmacokinetics
PD	Pharmacodynamics
PRED	Population prediction
Q3	Intercompartmental clearance between central and peripheral compartment
RSE	Relative standard error
ss	Steady state
τ	dosing interval
THETA	Fixed effect parameter in NONMEM
TMDD	Target-mediated drug disposition
V2	Central volume of distribution
V3	Peripheral volume of distribution
VPC	Visual predictive check

序論

Pharmacokinetic (PK) /Pharmacodynamic (PD) 解析とは、薬物の用量と薬物の濃度との関係を記述した PK モデルと作用部位における薬物の濃度と効果との関係を記述した PD モデルとを関連づけた数理統計モデルである PK/PD モデルを構築することで、血中濃度と効果との間にどのような関係があるのかを明らかにすることが目的の解析である。また、最近では、構築した PK/PD モデルを基に薬効予測を行う Modeling&Simulation (M&S) の手法が汎用されている。構築したモデルによる M&S により、未知の用量での効果の予測や、M&S の結果を次相の試験デザインの立案（用量，用法の設定根拠，試験期間，例数設定の根拠，等）に活用すること [1-4] で、医薬品開発の効率化に貢献しており、医薬品開発の効率化のための新たな手法として注目をあびている [5-11]。

II 型糖尿病とは、糖尿病全体の 90~95% を占め、その有病率は増加傾向にある。全世界で 1 億 8000 万人が罹患しており、2025 年の患者数は 3 億人と予測されている [12]。日本では「糖尿病が強く疑われる人」は約 890 万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」は約 1320 万人、合計約 2210 万人で、成人の 5.6 人に 1 人が糖尿病もしくはその予備軍とみられる [13]。II 型糖尿病治療の基本は、食事療法と運動療法であり、これらを実施しても十分な血糖コントロールが得られない場合に、薬物療法が行われる [14]。薬物療法は個々の患者の状態を考慮し、種々の血糖降下剤が選択される。現在、様々な機序の血糖降下剤が臨床現場で使用されているが、低血糖症、体重増加、および消化管不耐症といった有害事象が報告されている。このような有害事象が起こりにくいと考えられ開発されたのが、Dipeptidyl peptidase -4 (DPP-4) 阻害剤である。

DPP-4 は、消化管のインクレチンホルモンである Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) の分解に関わっている。GLP-1 は、炭水化物、脂肪などを摂取すると分泌され、グルコース刺激によりインスリン分泌を増強し血糖値を降下させるのに加え [15]、グルカゴン分泌の阻害、胃排出の遅延、満腹感の誘発などの作用を有する。DPP-4 を阻害すると活性型 GLP-1 の半減期が延長し、血漿中インスリン濃度の上昇と血糖値の低下が生じる [16]。また、GLP-1 は、血糖値が 55 mg/dL 未満になると GLP-1 によるグルコース依存性のインスリン分泌は停止するため、DPP-4 阻害剤による低血糖のリスクはほとんどないと考えられている [17]。

現在、DPP-4 阻害剤は、臨床現場で使用されている新しい作用機序の糖尿病治療薬であり、本邦にて、2009 年にシタグリプチンが発売されたのを皮切りに、現在までに 7 剤が発

売されている。

リナグリプチンは、ベーリンガーインゲルハイム社で創製されたキサンチン骨格構造を有する選択的経口 DPP-4 阻害剤である (Figure 1)。本剤は、2011 年に欧州、米国、および本邦にて承認され、現在、販売されている。

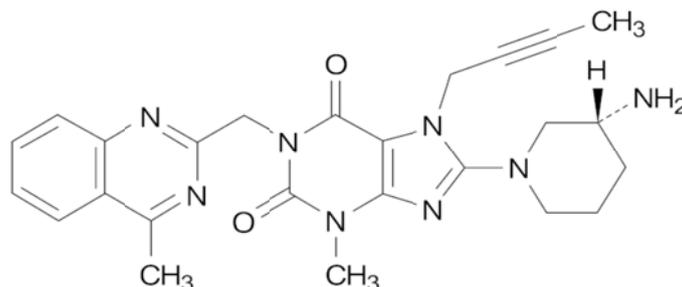


Figure 1 Chemical structure of linagliptin

リナグリプチンは非線型の薬物動態を示し、1 mg から 10 mg の用量範囲において、血漿中濃度の上昇は用量比以下である[18]。したがって薬物動態が線型な薬剤では用量に非依存的な薬物動態パラメータ（クリアランス、分布容積、尿中排泄率）が、リナグリプチンの場合には用量の増加とともに増加する[18]。リナグリプチン 5 mg 反復投与後の終末相消失半減期は、131 時間と非常に長いものの、反復投与 2~5 日後には定常状態に到達し、実際の C_{max}、AUC の累積係数は 1.33 であった[18]。このことから、非常に長い終末相消失半減期は本剤の累積には寄与していないと考えられ、薬物動態学的な特徴を表すと考えられる累積係数から求めた半減期は 11.4 時間であった[18]。リナグリプチンの投与量に対する尿中排泄率は 7%未満であり[18]、本剤の腎臓からの排泄の寄与は少ない。

リナグリプチンの承認用量は、5 mg である。日本人 II 型糖尿病患者の第 III 相試験では、5 mg および 10 mg の用量を検討した結果、5 mg 群にて HbA_{1c} の臨床上有意な低下が確認されたことから、5 mg を臨床用量として選択した[19, 20]。一方、日本人 II 型糖尿病患者の第 II 相試験では、幅広い用量反応性を確認するために、0.5 mg、2.5 mg、および 10 mg の用量を検討したが、承認用量である 5 mg は検討しなかった[21]。本剤の日本人 II 型糖尿病患者の申請データパッケージを構築する上で、日本人での本剤の用量反応関係に対して、何らかの補完が必要と考えられた。前述した M&S の手法は、本剤の申請データパッケージの実データを補完するために有用であり、その結果によって日本人 II 型糖尿病患者での本

剤の用法・用量の設定根拠をサポートすることが可能と考えられた。

以上のことから、本研究では、日本人 II 型糖尿病患者の第 II 相試験のデータに基づいた薬物動態/薬力学モデルを構築し、その構築したモデルに基づき本剤の承認用量である 5 mg 投与後の DPP-4 阻害率をシミュレーションすることとした (Figure 2)。

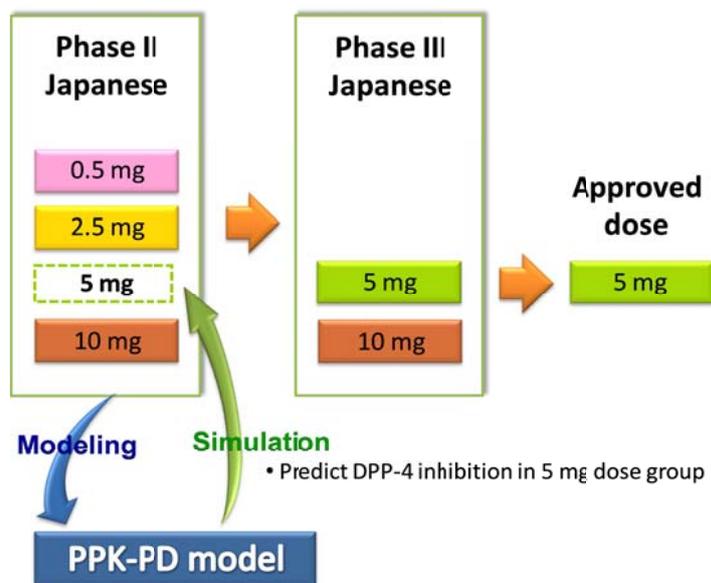


Figure 2 Motivation of PK/PD analysis

第 I 章では、本剤の日本人 II 型糖尿病患者の第 II 相試験のデータに基づく PK モデルの構築し、第 II 章では、引き続き、PK/PD モデルの構築および構築したモデルによるシミュレーションを実施した。

さらに、第 III 章では、リナグリプチンの薬物動態および DPP-4 阻害率の変動要因による影響の程度を探索的に考察することを目的として、構築した PK/PD モデルを用いた sensitivity analysis を実施した。

第 I 章 日本人 II 型糖尿病患者におけるリナグリプチンの母集団薬物動態解析

リナグリプチンは、非線形の薬物動態を示し、1 mg から 10 mg の用量範囲において、血漿中濃度の上昇は用量比以下である[18]。なお、他 DPP-4 阻害剤（シタグリプチン、サクサグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン）では、この様な非線形性は認められていない[22-25]。非臨床試験にて、リナグリプチンのタンパク結合率は、濃度依存的に変動することが確認されており、<1 nmol/L での蛋白結合率は 99%であったのに対して、100 nmol/L 以上の濃度では 70~80%に低下した[26]。また、この濃度依存性は、DPP-4 欠損マウスおよびラットの血漿では認められなかった[27]。さらに、野生型ラットでは、リナグリプチンの非線形性は観察されたのに対して、DPP-4 欠損ラットでは観察されなかった。以上のことから、リナグリプチンの非線形性の原因は、DPP-4 への濃度依存的な結合が要因と考えられている。なお、これまでに、ACE 阻害剤であるトランドラプリルやラミプリルの活性体であるトランドラプリラートやラミプリラートもリナグリプチンと同様の非線形な薬物動態特性を示すことが報告されている[28, 29]。

本章では、日本人 II 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験の結果を用いて、本剤の薬物動態の非線形性を適切に記述することを目的に PK モデルを構築した。

第 I 節 方法

1.1 解析データセット

本解析には、日本人 II 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験の結果を用いた。以下に試験デザインを示した。

- 試験デザイン: 第 II 相試験, ランダム化二重盲検, プラセボ対照, 5 施設, 28 日間反復経口投与試験
- 対象: 日本人 II 型糖尿病患者
- 投与群:
 - リナグリプチン 0.5 mg 1 日 1 回
 - リナグリプチン 2.5 mg 1 日 1 回
 - リナグリプチン 10 mg 1 日 1 回
 - プラセボ

- 患者数：72 例 (0.5 mg 群：19 例, 2.5 mg 群：18 例, 10 mg 群：18 例, プラセボ群：17 例)

- 患者背景 (平均(SD))

		プラセボ	0.5 mg 群	2.5 mg 群	10 mg 群
例数		17	19	18	18
性別(%)	男性	13 (76.5)	15 (78.9)	14 (77.8)	13 (72.2)
	女性	4 (23.5)	4 (21.1)	4 (22.2)	5 (27.8)
年齢 (years)		59.7 (6.4)	60.8 (9.2)	60.2 (6.4)	59.1 (8.6)
体重 (kg)		67.2 (10.0)	64.5 (9.0)	69.6 (9.4)	63.5 (12.2)
HbA1c (%)		7.0 (0.5)	6.9 (0.9)	7.1 (0.5)	7.2 (0.9)

- ウォッシュアウト期間：14 日間

- 投与条件：絶食下投与

リナグリプチンの血漿中濃度および DPP-4 阻害率の測定ポイントは Table 1 に示した。

Table 1 Plasma sampling schedule for PK and DPP-4 measurements

Day (after the first administration)	Time
1	before and 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, and 12 hours after the first administration
2, 14	before linagliptin administration
28 to 43	-6, before, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 120, 168, 240, 312, and 360 hours after the last administration

リナグリプチンの血漿中濃度の測定は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 (High performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry, HPLC-MS/MS 法) を用いて、Covance Laboratories Ltd. (UK) で行った。定量下限は、0.100 nmol/L であった。

DPP-4 のヒト血漿中活性の測定は、蛍光検出を用いた標準的な酵素活性アッセイを用

いて、Institut für Klinische Forschung und Entwicklung (ikfe) GmbH (Germany) にて行った。DPP-4 阻害率[%]は、以下の式に従って算出した。

$$\text{DPP-4 inhibition [\%]} = 100 - \left(\frac{\text{DPP-4 activity}}{\text{DPP-4 activity at predose}} \right) \times 100$$

1.2 モデル構築

1.2.1 コンピュータープログラム

本解析には、NONMEM, version V level 1.1, NM-TRAN version III level 1.1 および PREDPP version IV level 1.1 (ICON Development solution, USA) を用い[30], g77 を用いてコンパイルした。NONMEM の output の統計処理および図表の作成には、SAS 9.2 (SAS institute Inc., USA), Sigmaplot version 10.0 (Systat Software Inc., USA), または R/Xpose version 4 (<http://xpose.sourceforge.net/>)を用いた。

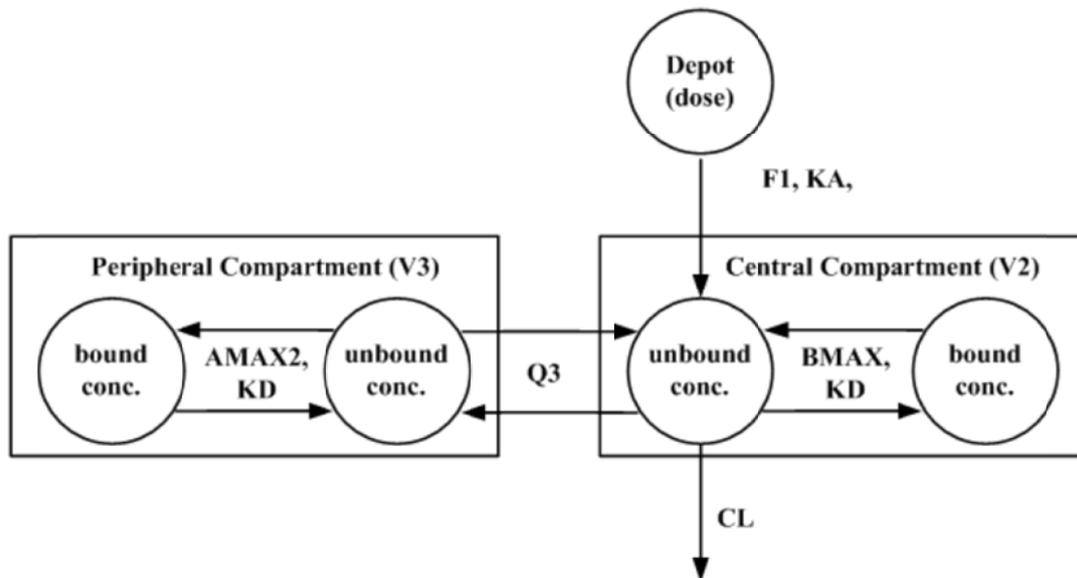
1.2.2 モデル構築の方法

PK モデルは、Structure model および Stochastic model を検討した。なお、本解析では、解析対象の例数が少ないため、共変量モデルの構築は行わなかった。

1.2.2.1 Structure model の検討

リナグリプチンの PK モデル解析は、すでに外国人 II 型糖尿病患者のデータを用いて検討されている[31]。その報告では、リナグリプチンの薬物動態の非線形性を、濃度依存性を有する Protein binding site を含む 2-コンパートメントモデル (Figure 3) を用いて解析している。そこで、本モデルが日本人 II 型糖尿病患者においてもリナグリプチンの非線形性の薬物動態を適切に記述できるかについて、①1-コンパートメントモデル、②2-コンパートメントモデル、③protein binding site を含む 1-コンパートメントモデル、④中心および末梢コンパートメントそれぞれに protein binding site を含む 2-コンパートメントモデル (Figure 3), の 4 つの structure model を検討した。なお、モデルの妥当性は実測濃度と母集団予測濃度 (Population prediction : PRED) との相関プロットおよび目的関数値にて確認した。

なお、本解析では、全過程を通して、First Order Conditional Estimation with INTERACTION (FOCE-inter)法を用いた[32]。



Legend: F1, bioavailability; KA, absorption rate constant; BMAX, concentration of binding sites in the central compartment; KD, dissociation constant; V2, central volume of distribution; V3, peripheral volume of distribution; Q3, intercompartmental clearance between central and peripheral compartment; AMAX2, amount of binding sites in the peripheral compartment; CL, clearance

Figure 3 Structure of the PK model

本モデルにおける物質収支式（微分方程式）を以下に示す。

Depot compartment :

$$\frac{dA(1)}{dt} = -KA \times A(1)$$

Central compartment :

$$\frac{dA(2)}{dt} = \frac{KA \times A(1) + K_{32} \times A(3) - K_{23} \times A(2) - K_{20} \times A(2)}{1 + \frac{AMAX \times K_1}{(A(2) + K_1)^2}}$$

Peripheral compartment :

$$\frac{dA(3)}{dt} = \frac{K_{23} \times A(2) - K_{32} \times A(3)}{1 + \frac{AMAX2 \times K_2}{(A(3) + K_2)^2}}$$

上記の式の中の各パラメータは、以下の式から変換した。

$$A_{MAX} = B_{MAX} \cdot V_2$$

$$K_1 = K_D \cdot V_2$$

$$K_2 = K_D \cdot V_3$$

$$K_{20} = CL/V_2$$

$$K_{23} = Q_3/V_2$$

$$K_{32} = Q_3/V_3$$

なお、リナグリプチンの血漿中濃度 (C_{tot}) は、以下の式で記述される。

$$C_{tot} = \frac{A(2)}{V_2} + \frac{B_{MAX} \times \frac{A(2)}{V_2}}{K_D + \frac{A(2)}{V_2}}$$

1.2.2.2 Stochastic model の検討

個体間変動 (IIV) は、最初に F1, KA, CL, V2, および BMAX に組み込み、その後、それぞれのパラメータの IIV を取り除く変数除去 (Backward elimination) を行った。IIV は、対数誤差モデルを仮定し、以下のような式で記述した。

$$P_j = \tilde{P} * \exp(\eta_j)$$

ここで P_j は被験者 j のパラメータ値、 \tilde{P} は母集団の平均パラメータ値、 η_j は被験者 j の個体間変動であり、平均が 0 で分散が ω^2 の正規分布に従うものとする。

次に、残差変動を示す誤差モデルとして、比例誤差モデルおよび混合誤差モデル (等誤差モデル+比例誤差モデル) を検討した。本解析では、リナグリプチンの血漿中濃度は対数変換して用いたため、残差誤差モデルは、比例誤差モデルは等誤差モデル、等誤差モデルは比例誤差モデルとして記述している。

1.3 モデル診断

● Goodness of fits (GOF) plots

モデルの評価は、実測濃度とモデルから得られた母集団予測濃度 (Population prediction: PRED) および個別予測濃度 (Individual prediction: IPRED) との相関、条件付き重み付き残差 (Conditional weighted residual: CWRES) と母集団予測濃度および投与後時間と

のプロットにより評価した。

- Visual predictive check (VPC)[33, 34]

最終モデルが適切に実際のデータを記述できているか否かを検討するため、Visual predictive check (VPC) を行った。今回解析に用いたデータセットと同じ患者数、投与方法、採血時刻の試験を 1000 回行ったときに得られる血漿中濃度を NONMEM の \$SIM 機能を用いてシミュレーションし、各時点での予測血漿中濃度の中央値および 90% prediction interval を SAS で算出した。その後、投与群ごとに各時点での実測濃度と予測血漿中濃度の中央値および 90% prediction interval とを比較した。実測濃度のほとんどが予測血漿中濃度の 90% prediction interval 内に含まれており、予測血漿中濃度の中央値付近に均一に分布している場合に、最終モデルが適切に実際のデータを記述できていると判断した。

第 II 節 結果

2.1 解析データセット

本解析には、総計 55 名、リナグリプチンの血漿中濃度データとして 1547 ポイント、DPP-4 阻害率として 1606 ポイントを用いた。

Table 2 Number of data for PK/PD analysis

Linagliptin [mg]	Number of patients [N]	PK Observations [N]	DPP-4 inhibition Observations [N]
0.5	19	529	548
2.5	18	498	520
10	18	520	538
Total	55	1547	1606

2.2 モデル構築

2.2.1 Structure model の検討

日本人 II 型糖尿病患者のデータに対して、①1-コンパートメントモデル、②2-コンパートメントモデル、③protein binding site を含む 1-コンパートメントモデル、④中心および末梢コンパートメントそれぞれに protein binding site を含む 2-コンパートメントモデル (Figure 3)、の 4 つの structure model を適応し、各モデルにおける実測値と母集団予測値との相関図を Figure 4 に示した。また、各モデルにおける目的関数値を Table 3 に示した。

まず、①および②のモデルでは、実測濃度とモデルによる母集団予測濃度との間に大きなバイアスが認められ (Figure 4)、これら非線形性を考慮しないモデルでは、日本人においてもリナグリプチンの薬物動態は適切に記述できないことが示唆された。一方、モデル中に **protein binding site** を含有している③および④のモデルでは、①および②に比べてモデルによる予測性は大幅に改善された。この結果から、日本人 II 型糖尿病患者においても、外国人 II 型糖尿病患者と同様に **protein binding site** を含有するモデルがリナグリプチンの薬物動態を適切に表現するのに有用であると考えられた。なお、Figure 4 では③と④の間でモデルの予測性に明確な差は認められなかったものの、目的関数値は③に比べて④で大きく低下した (-226.465)。

また、リナグリプチンの薬物動態の特性を日本人 II 型糖尿病患者[21]と外国人 II 型糖尿病患者[18] との間で比較した結果、薬物動態が非線形であること、消失相での半減期は長い薬物動態的な特徴を表す半減期ではないこと、および尿中排泄率は低いこと、などのリナグリプチンの薬物動態学的な特性は、人種間で同様であった[35]。また、リナグリプチンの薬物動態の非線形性は、DPP-4 への濃度依存性の結合が要因として考えられており、この機構が人種間で異なる可能性は低いと考えられた。

以上のことから、外国人 II 型糖尿病患者のデータに基づいて構築したモデル (Figure 3) を、日本人 II 型糖尿病患者に対して当てはめることは問題ないと考えられたことから、本解析の **structure model** とした。

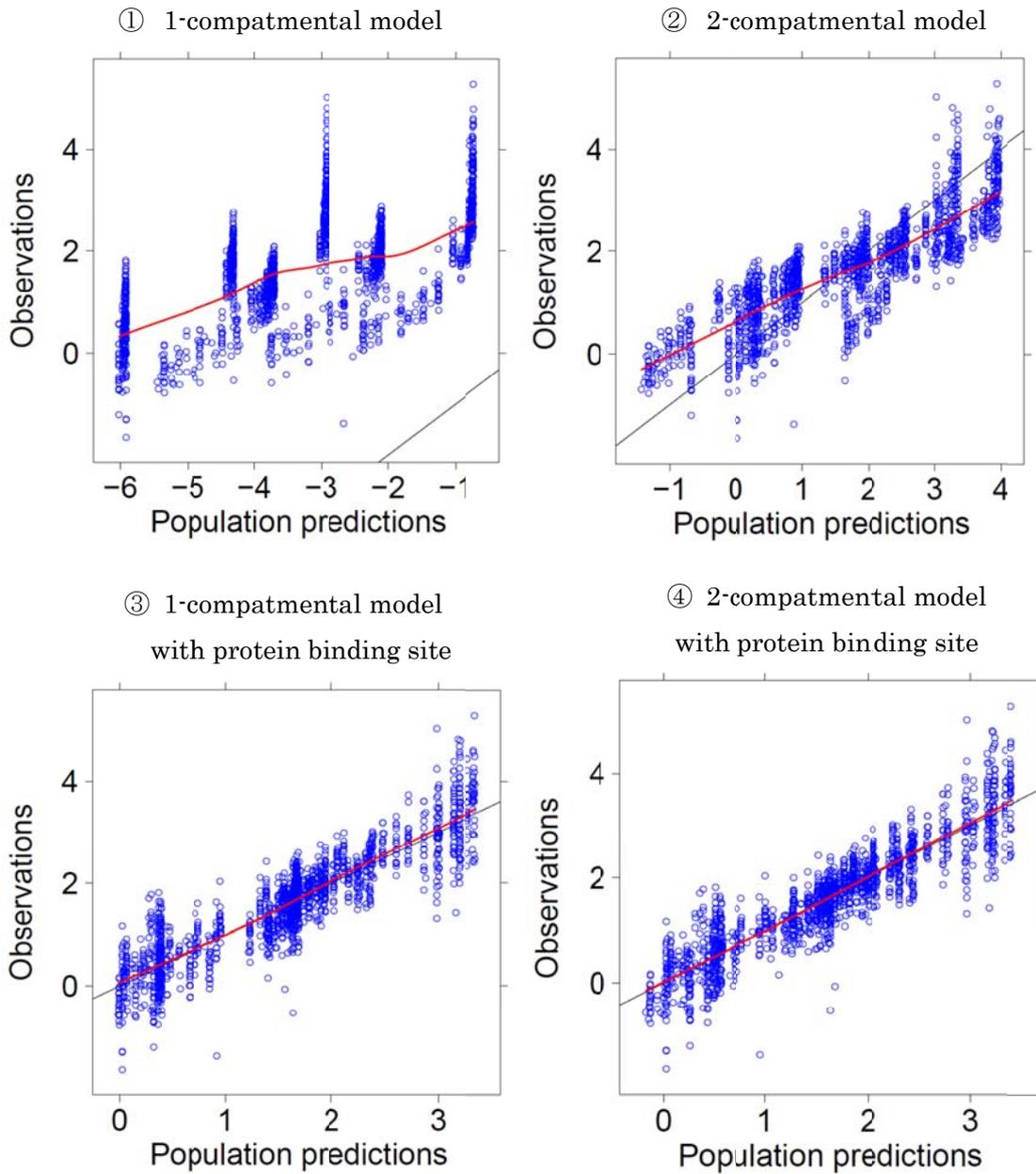


Figure 4 Observations vs population predictions plot: linagliptin plasma concentration in PK model ① 1-compartmental model, ② 2-compartmental model, ③ 1-compartmental model with protein binding site, ④ 2-compartmental model with protein binding site. The solid black and red line represent the line of identity and smoothing, respectively.

Table 3 Objective function values in the each structure model

Model No.	Hypothesis	OBJF
Liner model		
1	1-compartmental model	2130.553
2	2-compartmental model	-1415.114
Protein binding model		
3	1-compartmental model with protein binding site in the central compartment	-1819.632
4	2-compartmental model with protein binding site in the central and peripheral compartment	-2046.097

2.2.2 0.5 mg 投与群データの除外

0.5, 2.5, および 10 mg 投与群全てのデータを用いて, Structure model として, 中心および末梢コンパートメントそれぞれに protein binding site を含む 2-コンパートメントモデル (Figure 3) を適応した。その結果, F1, V2, および BMAX のパラメータ推定値に用量依存性が認められた (Figure 5)。これは, 本モデルの前提条件が 0.5 mg 投与群には適応できないことが要因と考えられた (詳細は, 第 III 節を参照)。パラメータ推定値に用量依存性が認められることは, 解析データセットに含まれていない用量でのパラメータを推定する際に障害となり, 本解析の最終目的が, 5 mg 投与後の DPP-4 阻害率をシミュレーションすることを考慮すると, パラメータの用量依存性は適切ではないと考えられる。0.5 mg を除外して解析した場合のパラメータ推定値には, 用量依存性は認められなかった (Figure 6)。以上のことから, パラメータ推定値の用量依存性を回避するため, 0.5 mg 投与群のデータは解析から除外することとした。なお, 本解析の主目的は, 5 mg 投与時のシミュレーションであり, 当該用量は 2.5 mg から 10 mg の用量範囲内に含まれることから, 今後の解析を進めることは問題ないと考えられた。

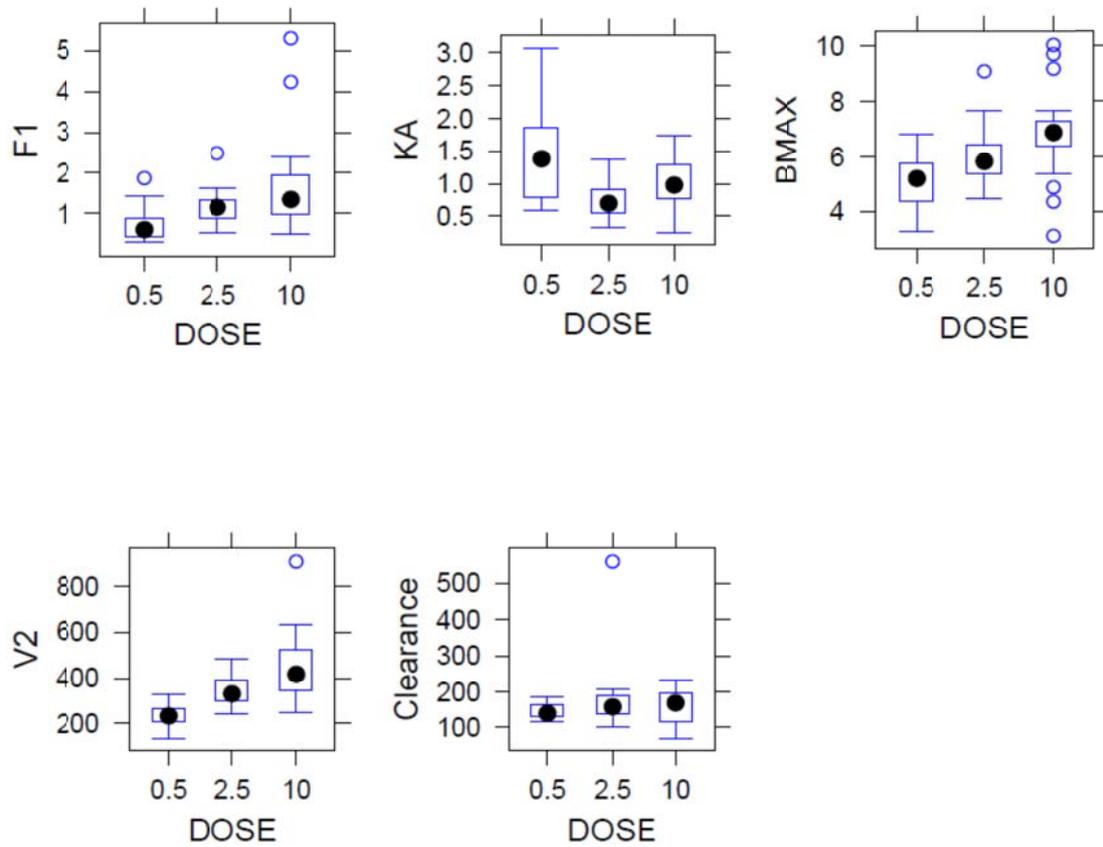


Figure 5 Parameter vs DOSE plots of the PK model for the dataset including 0.5 mg, 2.5 mg, and 10 mg dose groups

In the box and whisker plot, median values are designated by a solid black circle within the box. Boxes indicate the inter-quartile range (IQR). Whiskers represent $1.5 \times \text{IQR}$. Data outside the whiskers are marked as blue circles.

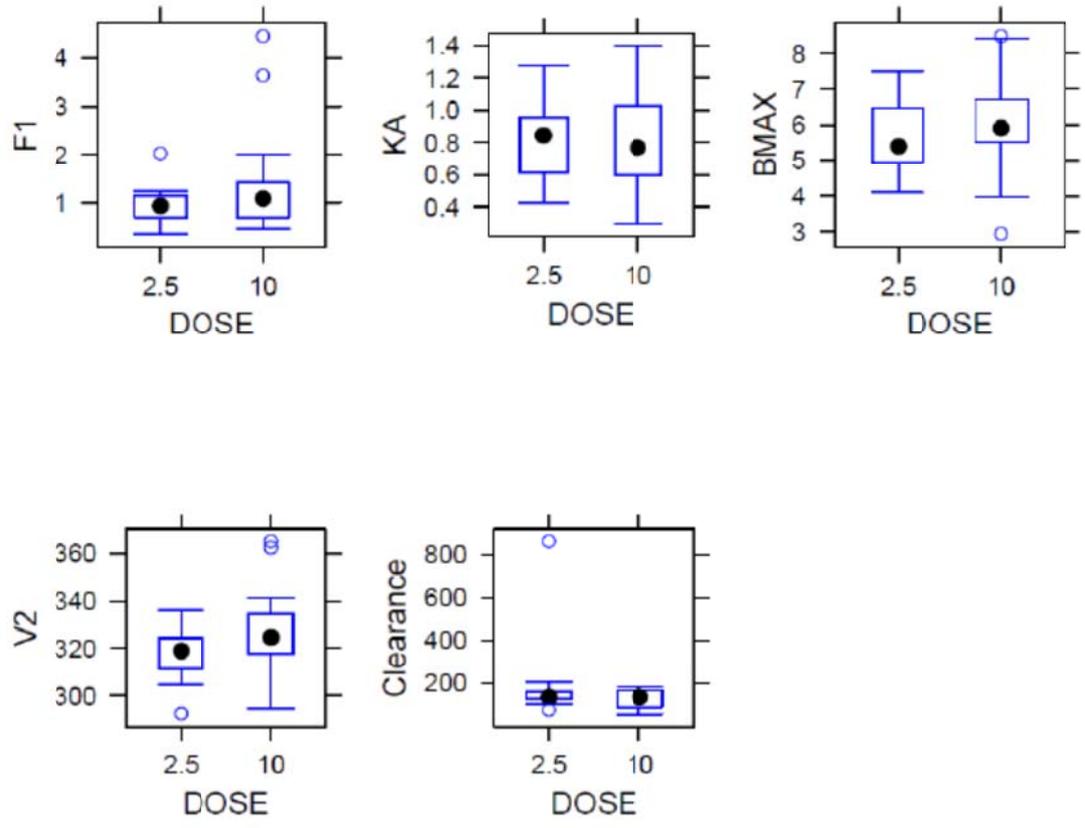


Figure 6 Parameter vs DOSE plots of the PK model for the dataset including 2.5 mg and 10 mg

In the box and whisker plot, median values are designated by a solid black circle within the box. Boxes indicate the inter-quartile range (IQR). Whiskers represent 1.5*IQR. Data outside the whiskers are marked as blue circles.

2.2.3 Stochastic model の検討

本項で検討したモデルの目的関数値を Table 4 に示した。

最初のモデルでは、個体間変動 (IIV) は F1, KA, CL, V2, および BMAX に組み込んだ。その後、それぞれのパラメータの IIV を取り除く Backward elimination を行った。その結果、V2 の IIV は有意ではなく (目的関数値の上昇が 1.21), また、GOF plots の結果も V2 の IIV を組み込まなかった場合でも、実測値と予測値との間で問題となるバイアスは認められなかった (Figure 7)。一方、他のパラメータの IIV については、Backward elimination を行った結果、目的関数値の有意な上昇が認められた。次に、V2 に IIV を含まないモデル (Model No. 104) で、再度、各パラメータの IIV の Backward elimination を行った結果、いずれの IIV を除外した場合においても目的関数値の有意な上昇が認められた。以上のことから、IIV は、F1, KA, CL/F1, および BMAX に組み込むこととした。

次に、誤差モデルについて、比例誤差モデルおよび混合誤差モデル (比例誤差モデル+等誤差モデル) を検討した。その結果、混合誤差モデルでは、比例誤差モデルに比べて、若干の目的関数値の減少 (-7.394) が認められたものの (Table 4), モデル中の等誤差モデルのパラメータ推定値の 95%信頼区間が 0 を含んでいたことから、等誤差モデルは誤差モデルには不要と考えられた。以上の結果から、残差誤差モデルは、比例誤差モデルとした。

Table 4 Objective function values in the each stochastic model

Model No.	Hypothesis	OBJF	Δ OBJF
001	Initial model; IIV on F1, KA, CL, V2, and BMAX Proportional error model	-1547.693	-
1 st IIV setting			
101	Model No. 001 without IIV on F1	-1484.363	63.33
102	Model No. 001 without IIV on KA	-1513.48	34.213
103	Model No. 001 without IIV on CL	-1529.371	18.322
104	Model No. 001 without IIV on V2	-1546.488	1.205
105	Model No. 001 without IIV on BMAX	-1529.787	17.906
2 nd IIV setting			
201	Model No. 104 without IIV on F1	-1462.957	83.531
202	Model No. 104 without IIV on KA	-1517.877	28.611
203	Model No. 104 without IIV on CL	-1520.067	26.421
204	Model No. 104 without IIV on BMAX	-1513.476	33.012
Residual error model setting			
301	Proportional error model (Model No. 104)	-1546.488	-
302	Combined error model (Model No. 104 with Combined error model)	-1553.822	-7.394

以上の検討の結果、最終の PK モデルは、中心および末梢コンパートメントそれぞれに protein binding site を含む 2-コンパートメントモデルとし、F1, KA, CL/F1, および BMAX に IIV を、誤差モデルに比例誤差モデルを組み込んだモデルとした。最終の PK モデルの各パラメータの推定値を Table 5 に示した。パラメータの IIV は 27.6~56.7%, 相対誤差は 23.9%と中程度であった。AMAX2 を除く他のパラメータの RSE (%) は 10~30%程度であり、良好に推定できていると考えられた。

Table 5 Parameter estimates in final PK model

	Parameter Estimate	SE (%)	Description
F1	1	FIX	Absolute bioavailability
KA [h ⁻¹]	0.837	33.3	First order absorption rate constant
CL/F1 [L/h]	136	17.7	Apparent clearance
V2/F1 [L]	355	28.0	Apparent volume of distribution for central compartment
Q3/F1 [L/h]	223	18.2	Apparent inter-compartmental clearance between central and peripheral compartment
V3/F1 [L]	734	18.3	Apparent volume of distribution of the peripheral compartment
BMAX [nmol/L]	5.75	9.03	Concentration of binding sites in the central compartment
KD [nmol/L]	0.0502	24.1	Dissociation constant of the nonlinear binding
AMAX2/F1[nmol]	640	64.8	Apparent amount of binding sites in the peripheral compartment
Model parameters: IIV parameters			
IIV in F1 [CV%]	55.8	34.7 ^{a)}	Inter-individual variability in the absolute bioavailability
IIV in KA [CV%]	44.8	34.1 ^{a)}	Inter-individual variability in the absorption rate constant
IIV in CL [CV%]	56.7	72.6 ^{a)}	Inter-individual variability in the clearance
IIV in BMAX [CV%]	27.6	46.7 ^{a)}	Inter-individual variability in the concentration of binding sites in the central compartment
Model parameters: Residual variability			
Proportional residual variability PK [CV%]	23.9	6.99 ^{b)}	

a) SE is given on the variance scale

b) SE was derived by coding the residual error using THETAs

2.3 モデル診断

● GOF plots

最終 PK モデルの GOF plots を Figure 7 に示した。実測値と母集団予測値および個別予測値との間では概ね良好な相関を示したが、高濃度側では過小評価の傾向が認められた。また、条件付き重み付き誤差を母集団予測値および投与後時間に対してプロットした場合においても、条件付き重み付き誤差は 0 を中心に均等に良好な分布を示した。

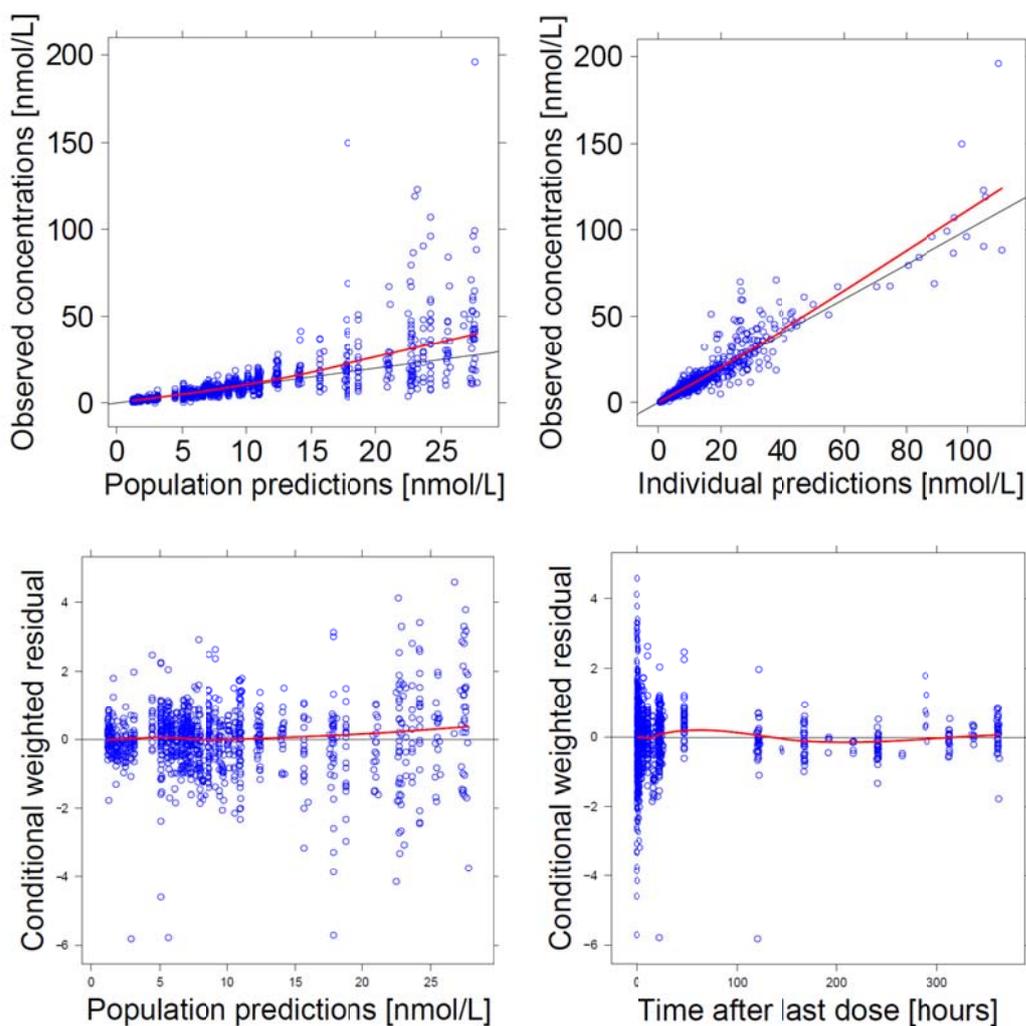


Figure 7 Goodness of fit plots: linagliptin plasma concentration in the final PK model

The solid black and red line represent the line of identity or the ordinate value of zero and smoothing, respectively.

- VPC

次に、モデルから予測される血漿中濃度が実測値と一致していることを確認するため、VPCを行った (Figure 8, Figure 9)。今回解析に用いたデータセットと同じ患者数、投与方法、採血時刻のデータセットに対して、血漿中濃度を 1000 回シミュレーションし、各時点での予測血漿中濃度の中央値および 90% prediction interval を算出し、実測濃度と投与群ごとに比較した。その結果、2.5 mg 群では、初回投与後および反復投与後において、モデルによる推定値の 90% prediction interval が実測値の分布に比べて若干広がったものの、モデルの推定値の中央値は実測値の中央値とよく一致していた。一方、10 mg 群では、初回投与後および反復投与後において、 C_{max} 付近のモデルの推定値の中央値は実測値の中央値に比べて小さく、モデルでは過小評価されていた。それ以外の点については、推定値の中央値は実測値の中央値とよく一致しており、モデルの予測性は良好であることが確認された。

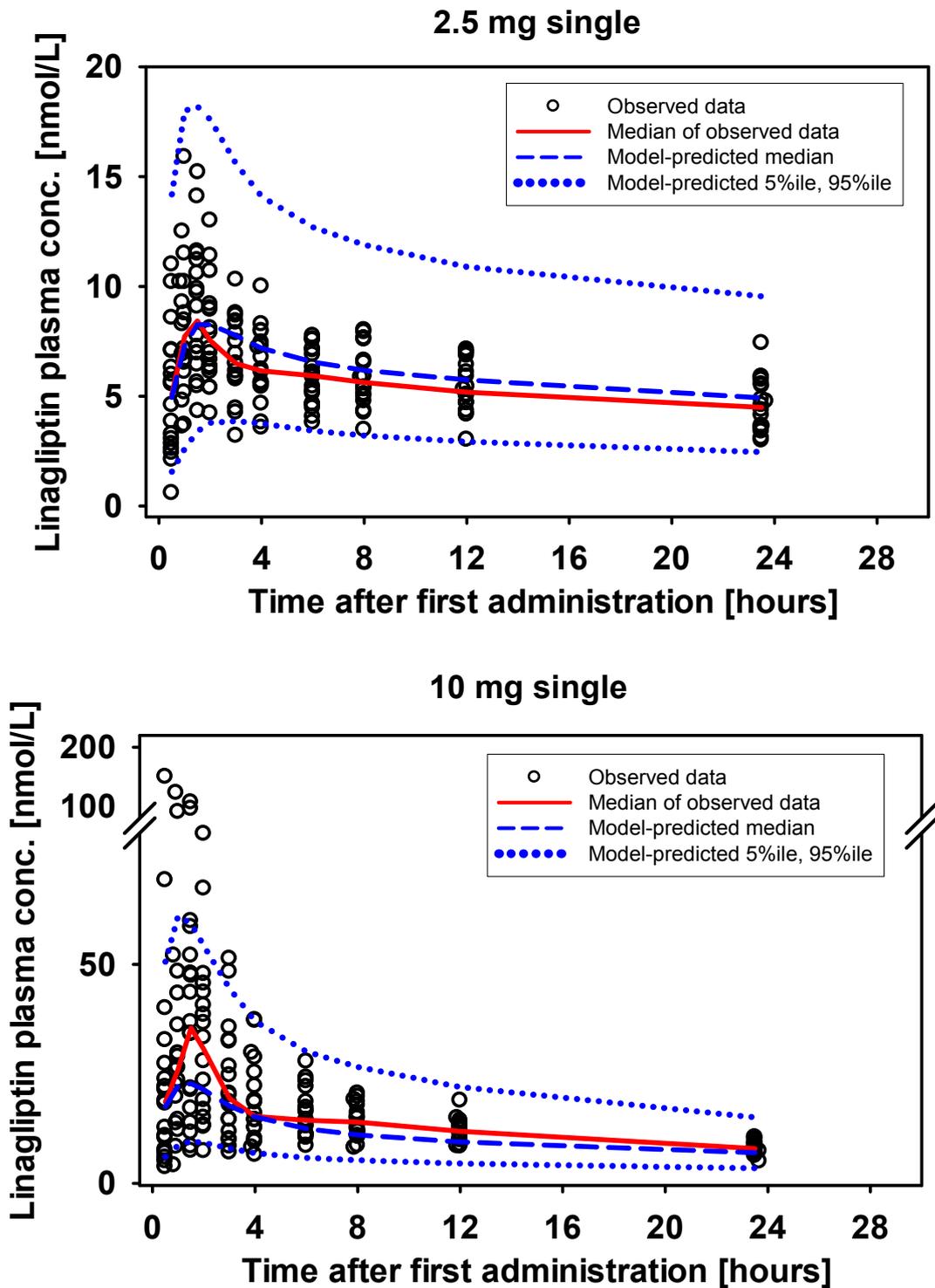


Figure 8 Visual predictive check: description of the linagliptin plasma concentration-time profile for a single dose of linagliptin based on the final PK model

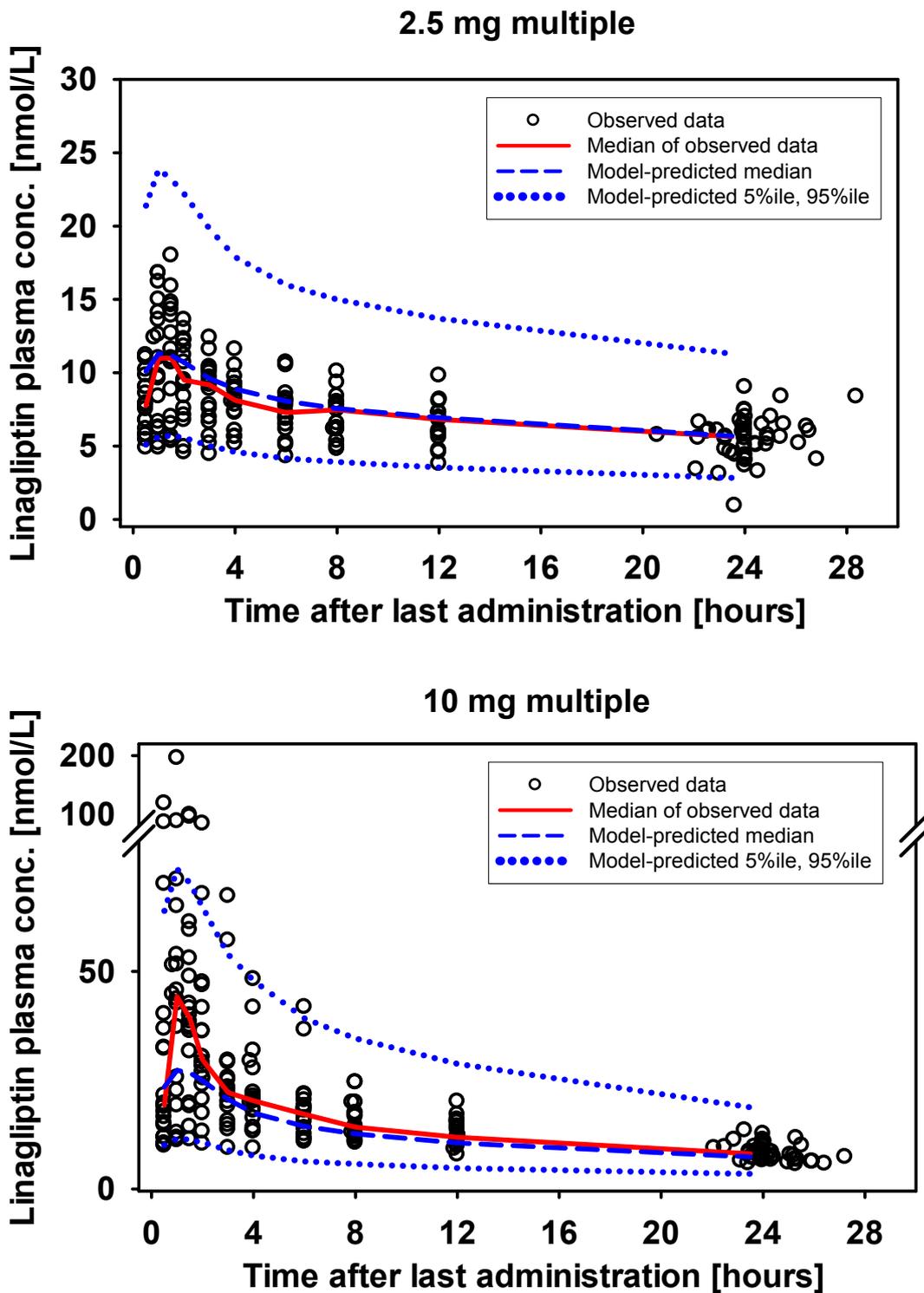


Figure 9 Visual predictive check: description of the linagliptin plasma concentration-time profile for multiple doses of linagliptin based on the final PK model

第 III 節 考察

本章では、日本人 II 型糖尿病患者の第 II 相試験のデータを用いて、リナグリプチンの PK モデルを構築した。

当初、0.5 mg, 2.5 mg および 10 mg 投与群のデータを解析に用いる予定であったが、全ての投与群を入れた解析では、モデル中のパラメータ推定値に用量依存性が認められた (Figure 5)。また、VPC にて、0.5 mg 投与群におけるモデルでの推定精度を確認したところ、モデルから推定された中央値と実測値の中央値との間に乖離が認められ、0.5 mg 投与群のデータに対するモデルの予測性は良好ではなかった (Figure 10)。この原因として、本モデル中の微分方程式を簡略化させるために用いている仮定が影響している可能性が考えられた。本モデル中ではタンパク結合プロセスにおいて quasi-equilibrium conditions の仮定を適応している。quasi-equilibrium conditions とは、リガンド (本検討では、リナグリプチン) の濃度が結合タンパク (本検討では、DPP-4) の濃度よりも常に高い状態にあることを仮定しており、そうすることで、モデル中のタンパク結合サイトに関する微分方程式を簡略化することができる [36]。この quasi-equilibrium conditions の仮定が、解析データセットに対して成立しているかを確認するため、実際の血漿中濃度とモデルから推定された BMAX 濃度 (血漿中 DPP-4 濃度と仮定) を比較した (Figure 11)。その結果、2.5 mg および 10 mg 投与群の実際の血漿中濃度は、モデルから推定された BMAX よりも高かったが、0.5 mg 投与群では BMAX よりも低い値であった。このことから、0.5 mg 投与群では、本モデル中の quasi-equilibrium conditions の仮定が成立していないと考えられた。以上のことから、本解析から、0.5 mg 投与群のデータは除外することとした。なお、0.5 mg 投与群を含めて、quasi-equilibrium conditions の仮定しないモデルでの解析を実施したが、モデルの複雑性が高く、収束値を得ることはできなかった。

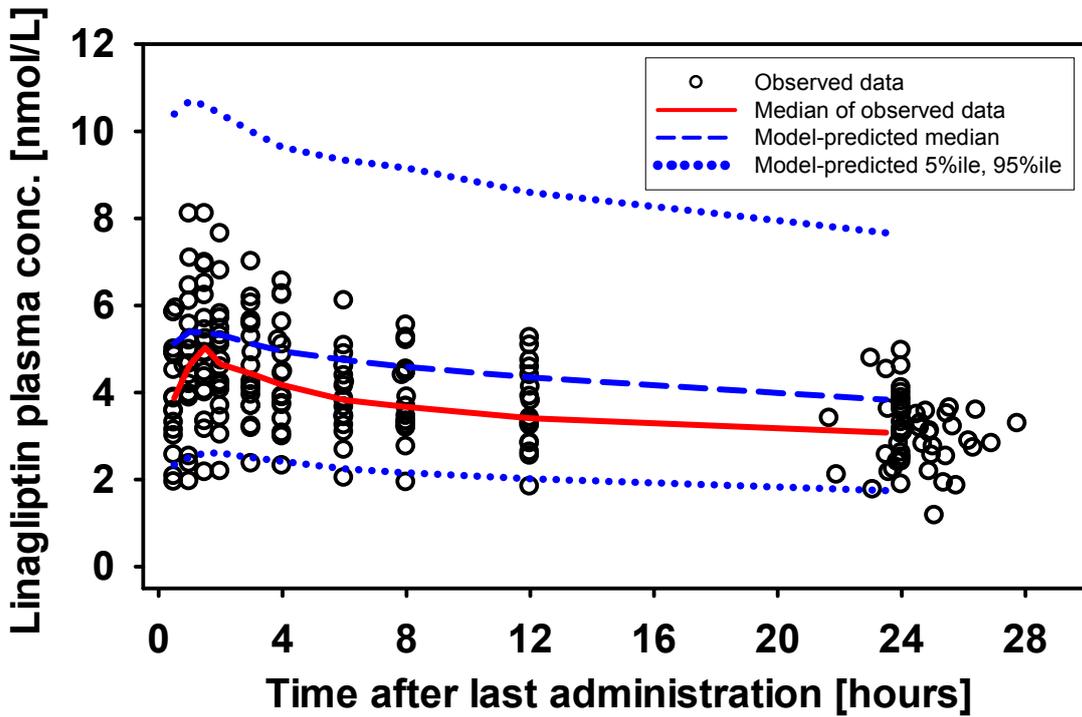


Figure 10 Visual predictive check: description of the linagliptin plasma concentration-time for multiple doses of 0.5 mg linagliptin based on the PK model with the dataset including 0.5 mg, 2.5 mg, and 10 mg dose groups

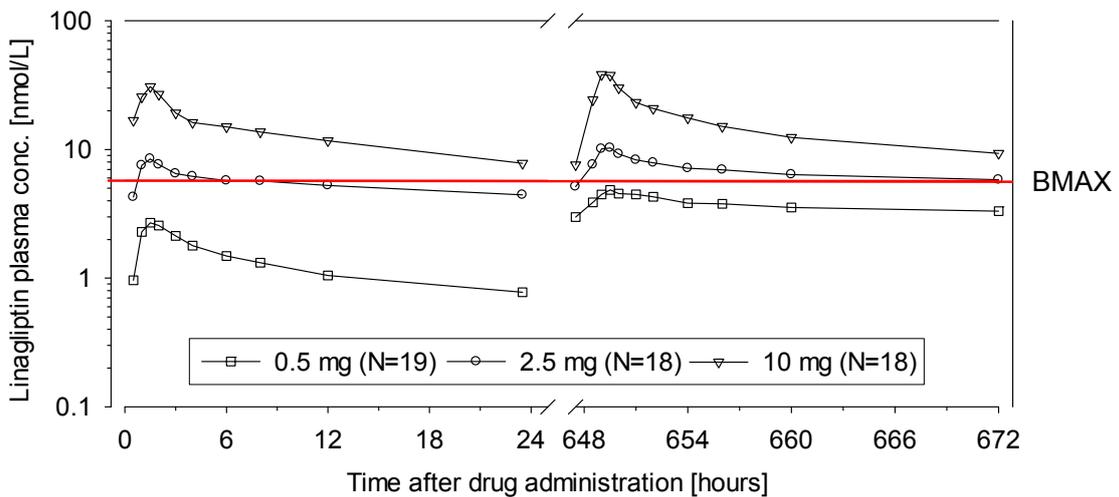


Figure 11 Geometric mean linagliptin plasma concentration-time profiles with lines of BMAX predicted by PK model with the dataset including 0.5 mg, 2.5 mg, and 10 mg dose groups

VPCの結果、10 mg 投与群において、モデルによる予測値では C_{max} 付近の過小評価が認められた (Figure 8, Figure 9)。しかしながら、日本人 II 型糖尿病患者の第 II 相試験の結果[21]、リナグリプチンによる DPP-4 阻害作用は血漿中濃度が 10 nmol/L 以上ですでに飽和していることから、モデルによるこの過小評価は DPP-4 阻害率の予測性に重要ではないと考えられた。

第 IV 節 小括

本検討により、日本人 II 型糖尿病患者でのリナグリプチンの薬物動態は、リナグリプチンの非線形性の mechanism に基づいた濃度依存的なタンパク結合サイトを含む 2 コンパートメントモデルを用いることで適切に記述することができた。個体間変動は、 $F1$, KA , $CL/F1$, および $BMAX$ に組み込み、誤差モデルは比例誤差モデルとした。本解析で適応したモデル上の仮定の制限から、0.5 mg 投与群のデータは、解析データセットから除外することとしたが、本解析の目的が 5 mg 投与時の DPP-4 阻害剤のシミュレーションであることを考慮すると、2.5 mg と 10 mg の用量群のみのデータを用いることは問題ないと考えられた。

第 II 章 日本人 II 型糖尿病患者におけるリナグリプチンの母集団薬物動態/薬力学解析およびシミュレーション

リナグリプチンは、DPP-4 の活性を阻害することで、GLP-1 の分解を遅らせ、その結果、血漿中インスリン濃度の上昇と血糖値の低下が生じる。臨床試験において、健康成人および II 型糖尿病患者におけるリナグリプチンの血漿中濃度と血漿中 DPP-4 活性との間の相関性は良好であり、その関係にヒステシスは認められていない[21]。

本章では、以上の特性に基づき、日本人 II 型糖尿病患者における本剤の PK/PD モデルを構築した。また、構築したモデルを基にリナグリプチン 5 mg 投与後の DPP-4 阻害率をシミュレーションした。

第 I 節 方法

1.1 ソフトウェア

第 I 章と同様のソフトウェアを用いた。

1.2 モデル構築

本解析中では、PK/PD モデルの検討は、第 I 章と同様に Structure model および Stochastic model を検討した。なお、本解析では、第 I 章と同様に、解析対象の例数が少ないため、共変量モデルの構築は行わなかった。

1.2.1 Structure model の検討

日本人 II 型糖尿病患者での第 II 相試験の結果[21]、リナグリプチンの血漿中濃度と DPP-4 阻害率との相関関係は、sigmoid E_{max} model によって適切に記述された。このことから、本解析でも、同様の sigmoid E_{max} model を検討することとした。加えて、semi-mechanistic model として、occupancy model を検討した。このモデルは、PK モデルから推定した DPP-4 占拠率 (C_b/B_{max}) に基づき血中 DPP-4 阻害作用が発現し、血中の全ての DPP-4 にリナグリプチンが結合した時に最大効果 (E_{max}) に到達するというモデルである。以下にモデル式を示した。

$$\text{DPP-4 inhibition} = E_{max} \times \frac{C_b}{B_{max}}$$

E_{max} : 最大効果

C_b/B_{max} : PK モデルから推定した DPP-4 占拠率

本解析では、全過程を通して、FOCE-inter法を用いた[33]。DPP-4阻害率は、未変換値を用いた。

1.2.2 Stochastic model の検討

個体間変動は、対数誤差モデル（第I章参照）を仮定した。PKモデル中のIIVは再度検討せず、PDモデル中のパラメータについてのみ検討することとした。

また、残差変動を示す誤差モデルは、DPP-4阻害率が最大効果に到達するに従い、残差が小さくなる、一方、阻害作用が低下するに従い残差が大きくなると考えられたことから、以下の式で表したモデルを検討することとした。

$$Y = \hat{Y} + (100 - \hat{Y}) \times \varepsilon$$

ここで Y はDPP-4阻害率を、 \hat{Y} はモデルによる推定値を示す。 ε は平均が0で分散が σ^2 の正規分布に従うランダム変数とする。また、上記の誤差モデルと等誤差モデルを含む混合誤差モデルを検討した。

1.3 モデル診断

モデルの診断は、リナグリプチンの血漿中濃度およびDPP-4阻害率に対してGOF plotsおよびVPCにて実施した。方法の詳細は、第I章を参照。

1.4 シミュレーション

構築した最終のPK/PDモデルを用いて、日本人II型糖尿病患者でのリナグリプチン2.5 mg, 5 mg, および10 mg 1日1回反復投与後の定常状態時のDPP-4阻害率の24時間推移をシミュレーションした。例数は、日本人II型糖尿病患者の第III相試験[19, 20]での例数を基に1群200例とした。

シミュレーションに用いたデータセットの概要は以下の通り：

- 用法・用量：2.5, 5.0 and 10 mg 1日1回
- 被験者数：各群200例
- 定常状態時
- ポイント:投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24時間

上記のデータセットを用いて、1000回シミュレーションし、1回のシミュレーション毎に各投与群の中央値を算出した。そして、その結果を集計し、中央値及び90% prediction intervals を算出した。

第II節 結果

2.1 モデル構築

2.1.1 Structure model の検討

occupancy model と sigmoid E_{\max} model のどちらのモデルが適切に本試験のデータを記述できるかを確認した。その結果、(1) occupancy model は、リナグリプチンの DPP-4 阻害作用の mechanism に基づいたモデルであること、(2) Figure 12 に示した実測値と母集団予測値および個別予測値の相関図のモデル間の比較結果から、sigmoid E_{\max} model では40%以下の予測性が良好ではなかったこと、(3) VPC の結果、sigmoid E_{\max} model では、モデルの予測値の90% prediction interval が occupancy model に比べて非常に広がったこと (sigmoid E_{\max} model: Figure 13, Figure 14, occupancy model: Figure 19, Figure 20), 以上の理由から、structure model として、occupancy model を選択することとした。

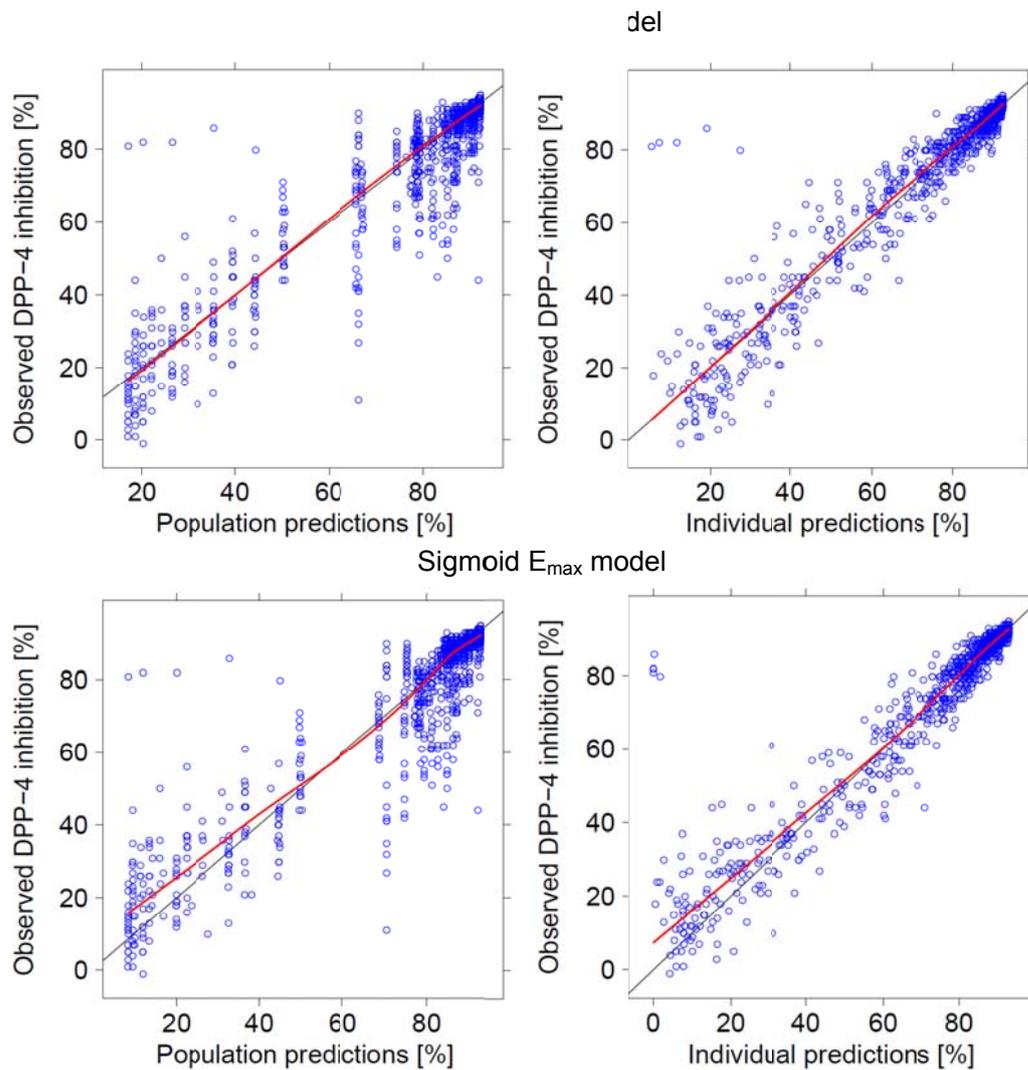


Figure 12 Goodness of fit plots: DPP-4 inhibition in the PK/PD model with occupancy model (upper) and with sigmoid E_{max} model (lower)

The solid black and red line represent the line of identity and smoothing, respectively.

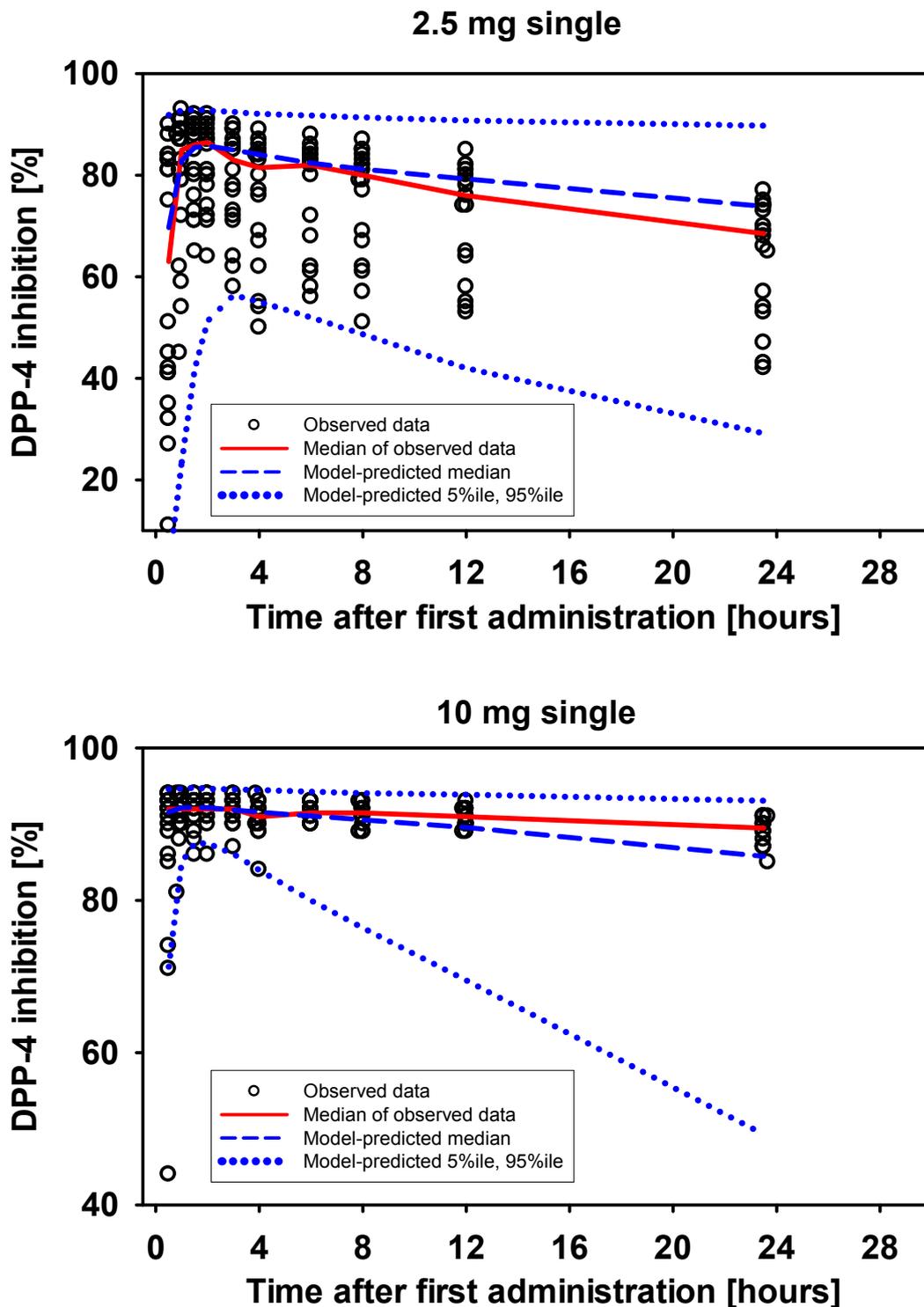


Figure 13 Visual predictive check: description of the linagliptin plasma concentration-time profile for a single dose of linagliptin based on the PK/PD model with sigmoid E_{max} model

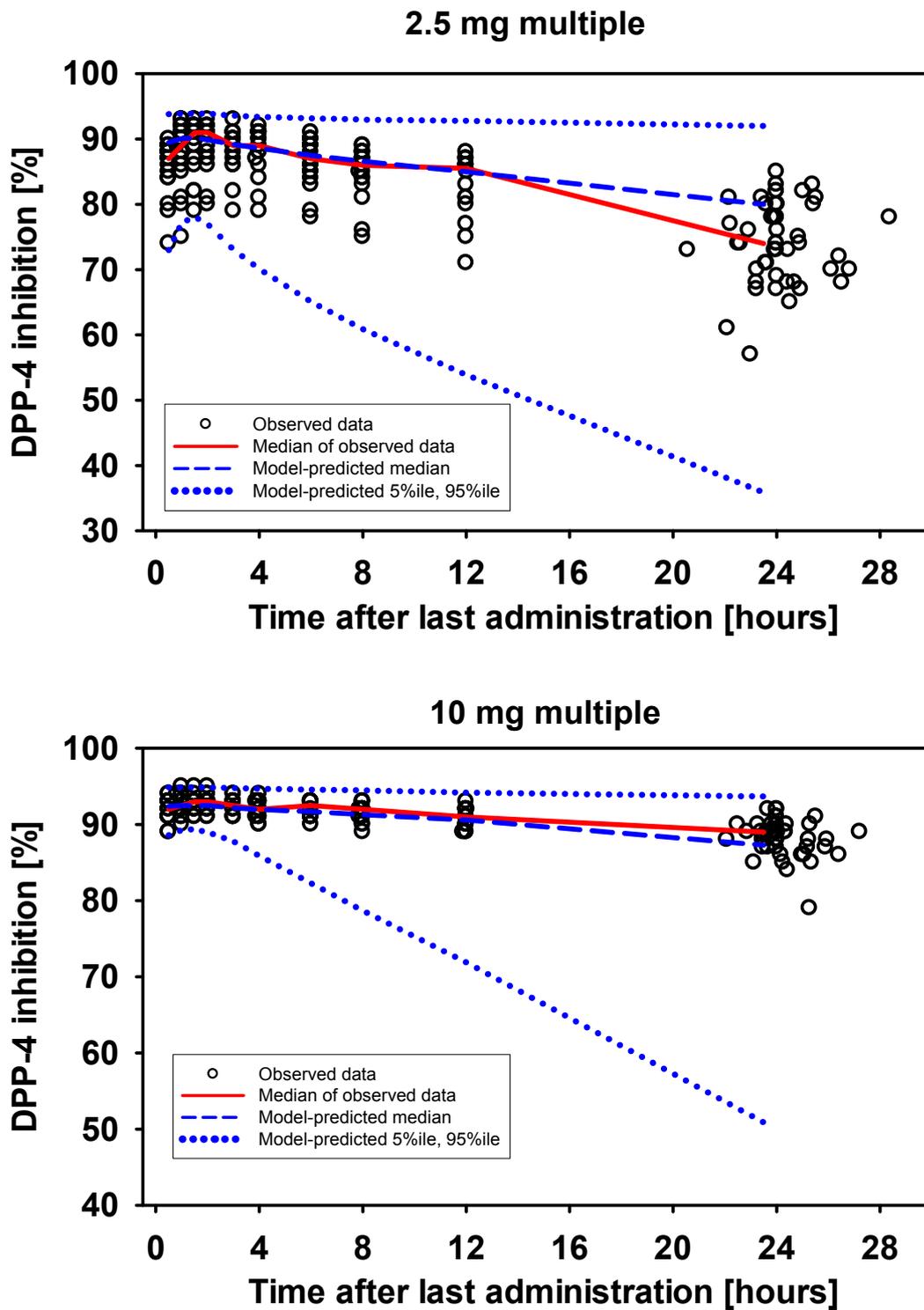


Figure 14 Visual predictive check: description of the linagliptin plasma concentration-time profile for multiple doses of linagliptin based on the PK/PD model with sigmoid E_{max} model

2.1.2 Stochastic model の検討

本項で検討したモデルの目的関数値を Table 6 に示した。

PD モデル中のパラメータは EMAX のみであることから、IIV の EMAX への組み込みを検討した。その結果 (Model No. 501), 目的関数値は有意に減少したものの、IIV の推定値は<3%と非常に小さかった。このことから、EMAX に IIV は組み込まないこととした。

次に、誤差モデルの比例誤差モデルに等誤差モデルを追加した混合誤差モデルを検討したところ、目的関数値は変動せず (Table 6), また等誤差モデルの推定値の 95%信頼区間が 0 を含んでいたことから、誤差モデルには等誤差モデルを含めないこととした。

Table 6 Objective function values in the each stochastic model

Model No.	Hypothesis	OBJF	ΔOBJF
401	Initial model; PK: IIV on F1, KA, CL, V2, and BMAX PD: no IIV PK: Proportional error model PD: Proportional error model	2312.106	-
IIV setting			
501	Model No. 001 with IIV on EMAX	2068.809	-243.297
Residual error model setting			
601	PD: Combined error model (Model No. 401 with Combined error model)	2312.106	0

以上の検討の結果、最終の PK/PD モデルは、occupancy model とし、IIV を F1, KA, CL/F1, および BMAX, 残差誤差モデルに PK および PD に比例誤差モデルを組み込んだモデルとした。最終モデルの各パラメータの推定値を Table 7 に示した。DPP-4 阻害率の残差誤差は 20.1%と中程度であった。EMAX の RSE (%) は 1%未満であり、非常に良好に推定できていると考えられた。

Table 7 Parameter estimate in final PK/PD model with occupancy model

	Parameter Estimate	SE (%)	Description
F1	1	FIX	Absolute bioavailability
KA [h ⁻¹]	1.63	22.2	First order absorption rate constant
CL/F1 [L/h]	121	15.5	Apparent clearance
V2/F1 [L]	633	12.7	Apparent volume of distribution for central compartment
Q3/F1 [L/h]	73.0	68.8	Apparent inter-compartmental clearance between central and peripheral compartment
V3/F1 [L]	683	14.0	Apparent volume of distribution of the peripheral compartment
BMAX [nmol/L]	6.07	5.17	Concentration of binding sites in the central compartment
KD [nmol/L]	0.108	28.5	Dissociation constant of the nonlinear binding
AMAX2/F1 [nmol]	534	104	Apparent amount of binding sites in the peripheral compartment
EMAX [%]	92.5	0.48	Maximum inhibition in percentage based on baseline activity
Model parameters: IIV parameters			
IIV in F1 [CV%]	46.7	30.8 ^{a)}	Inter-individual variability in the absolute bioavailability
IIV in KA [CV%]	73.6	32.5 ^{a)}	Inter-individual variability in the absorption rate constant
IIV in CL [CV%]	68.8	25.7 ^{a)}	Inter-individual variability in the clearance
IIV in BMAX [CV%]	14.2	30.5 ^{a)}	Inter-individual variability in the concentration of binding sites in the central compartment
Model parameters: Residual variability			
Proportional residual variability PK [CV%]	23.9	6.99 ^{b)}	
Proportional residual variability PD [CV%]	20.1	14.6	

a) SE is given on the variance scale

b) SE was derived by coding the residual error using THETAs

2.2 モデル診断

● GOF plots

最終 PKPD モデルの GOF plots をリナグリプチンの血漿中濃度について Figure 15, DPP-4 阻害率について Figure 16 に示した。リナグリプチンの血漿中濃度の実測値と母集団予測値および個別予測値との間では概ね良好な相関を示したが、高濃度側では過小評価の傾向が認められ (Figure 15), 最終 PK モデルで認められた傾向と同様であった。一方, DPP-4 阻害率は, 実測値と母集団予測値および個別予測値との間では概ね良好な相関を示した。また, 血漿中濃度および DPP-4 阻害率ともに, 条件付き重み付き誤差を母集団予測値および投与後時間に対してプロットした場合においても, 条件付き重み付き誤差は 0 を中心に均等に良好な分布を示した。

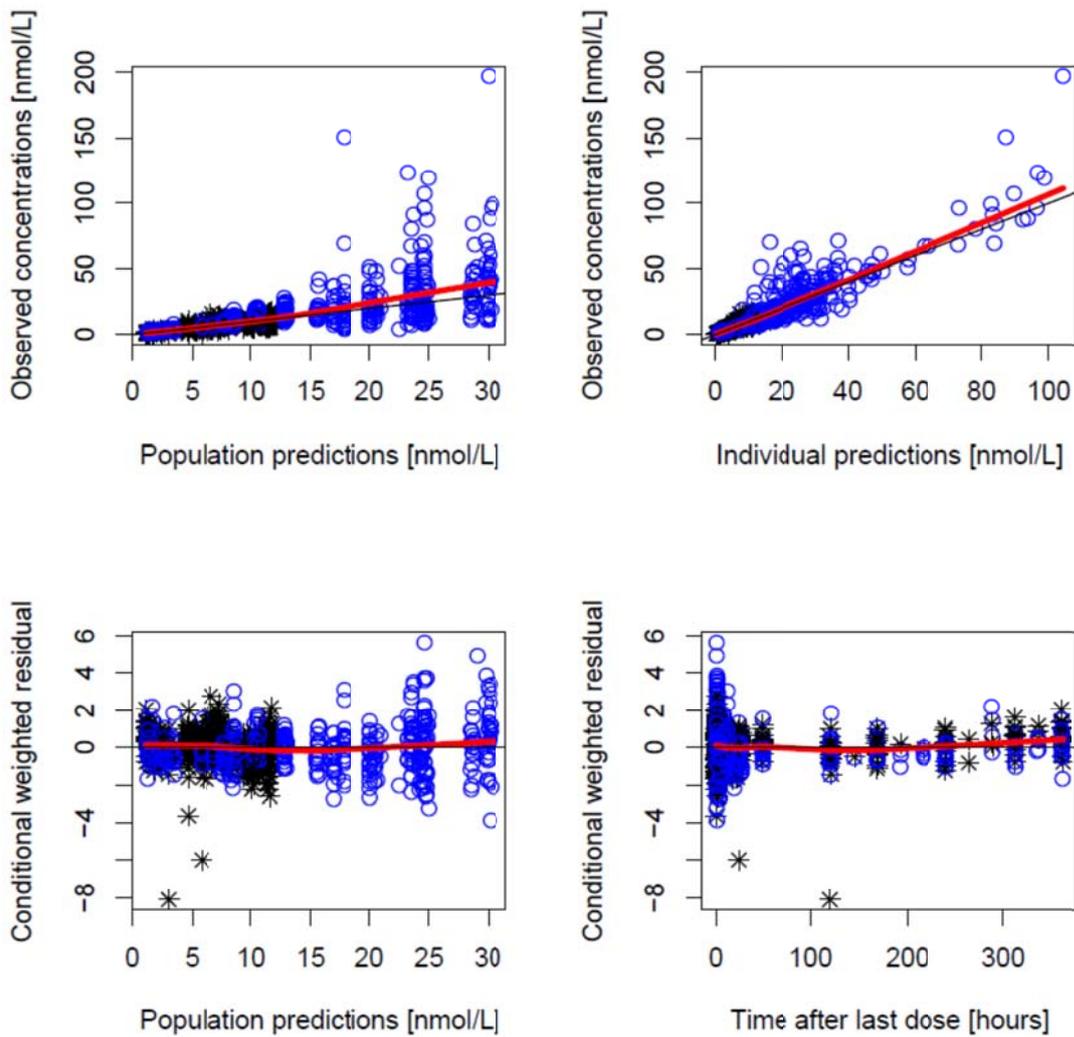


Figure 15 Goodness of fit plots: linagliptin plasma concentration (*: 2.5mg, ○: 10 mg) in the final PK/PD model
 The solid black and red line represent the line of identity or the ordinate value of zero and smoothing, respectively.

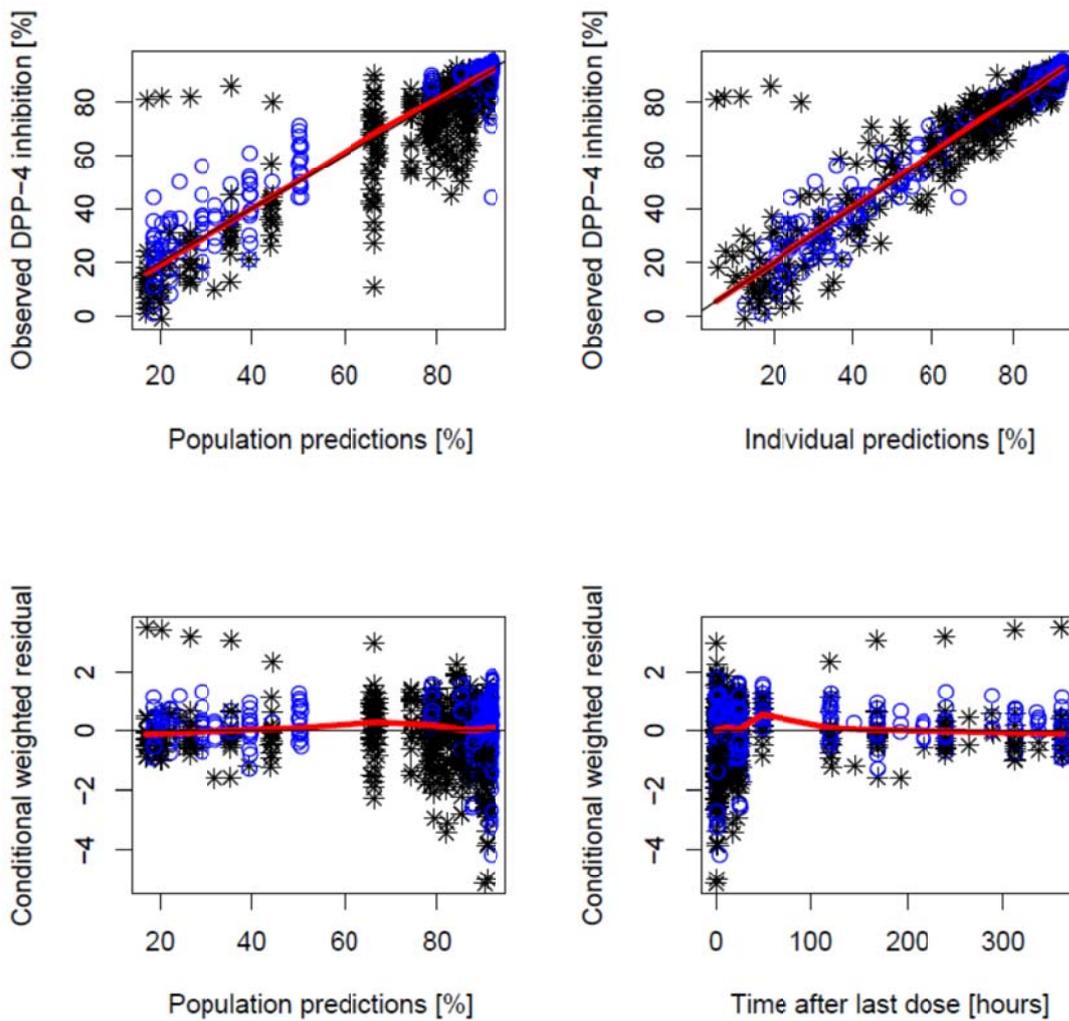


Figure 16 Goodness of fit plots: DPP-4 inhibition (*: 2.5mg, ○: 10 mg) in the final PK/PD model

The solid black and red line represent the line of identity or the ordinate value of zero and smoothing, respectively.

- VPC

次に、モデルから予測される血漿中濃度および DPP-4 阻害率が実測値と一致していることを確認するため、VPC を行った（リナグリプチン血漿中濃度：Figure 17, Figure 18, DPP-4 阻害率：Figure 19, Figure 20）。今回解析に用いたデータセットと同じ患者数、投与方法、採血時刻のデータセットに対して、血漿中濃度および DPP-4 阻害率を 1000 回シミュレーションし、各時点での予測値の中央値および 90% prediction interval を算出し、実測値と投与群ごとに比較した。その結果、リナグリプチンの血漿中濃度は、2.5 mg 群では、初回投与後および反復投与後において、モデルによる推定値の 90% prediction interval が実測値の分布に比べて若干広がったものの、モデルの推定値の中央値は実測値の中央値とよく一致していた。一方、10 mg 群では、初回投与後および反復投与後において、 C_{max} 付近のモデルの推定値の中央値は実測値の中央値に比べて小さく、モデルでは過小評価されていた。それ以外の点については、推定値の中央値は実測値の中央値とよく一致しており、モデルの予測性は良好であることが確認された。これらの傾向は、最終の PK モデルで確認されたことと同様であった。一方、DPP-4 阻害率は、2.5 mg 投与群の反復投与後 24 時間付近の中央値はモデルによる若干の過大評価が認められたが、それ以外の点では、モデルの推定値の中央値は実測値の中央値と概ね一致しており、モデルの予測性は良好であることが確認された。

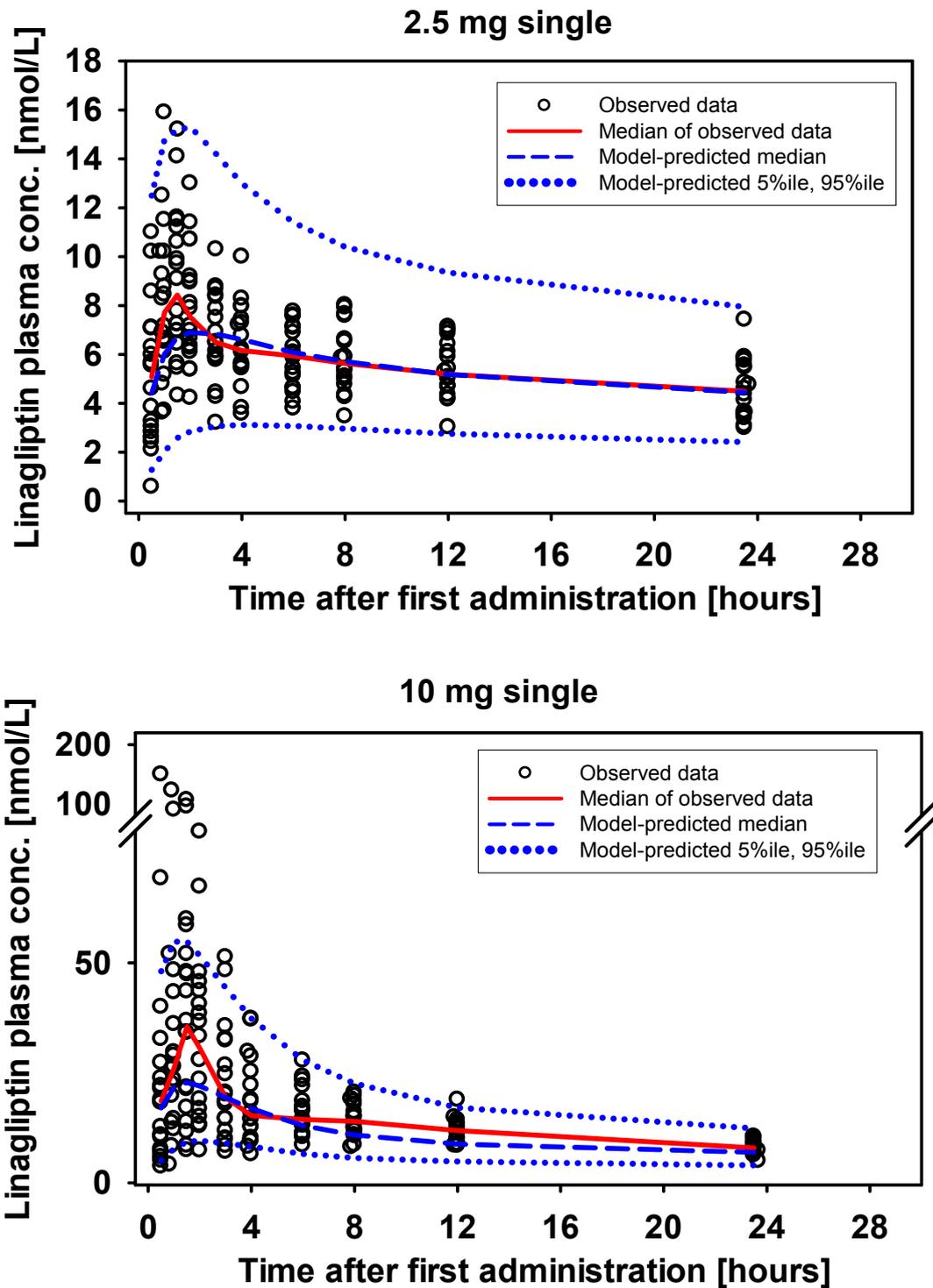


Figure 17 Visual predictive check: description of the linagliptin plasma concentration-time profile for a single dose of linagliptin based on the final PK/PD model

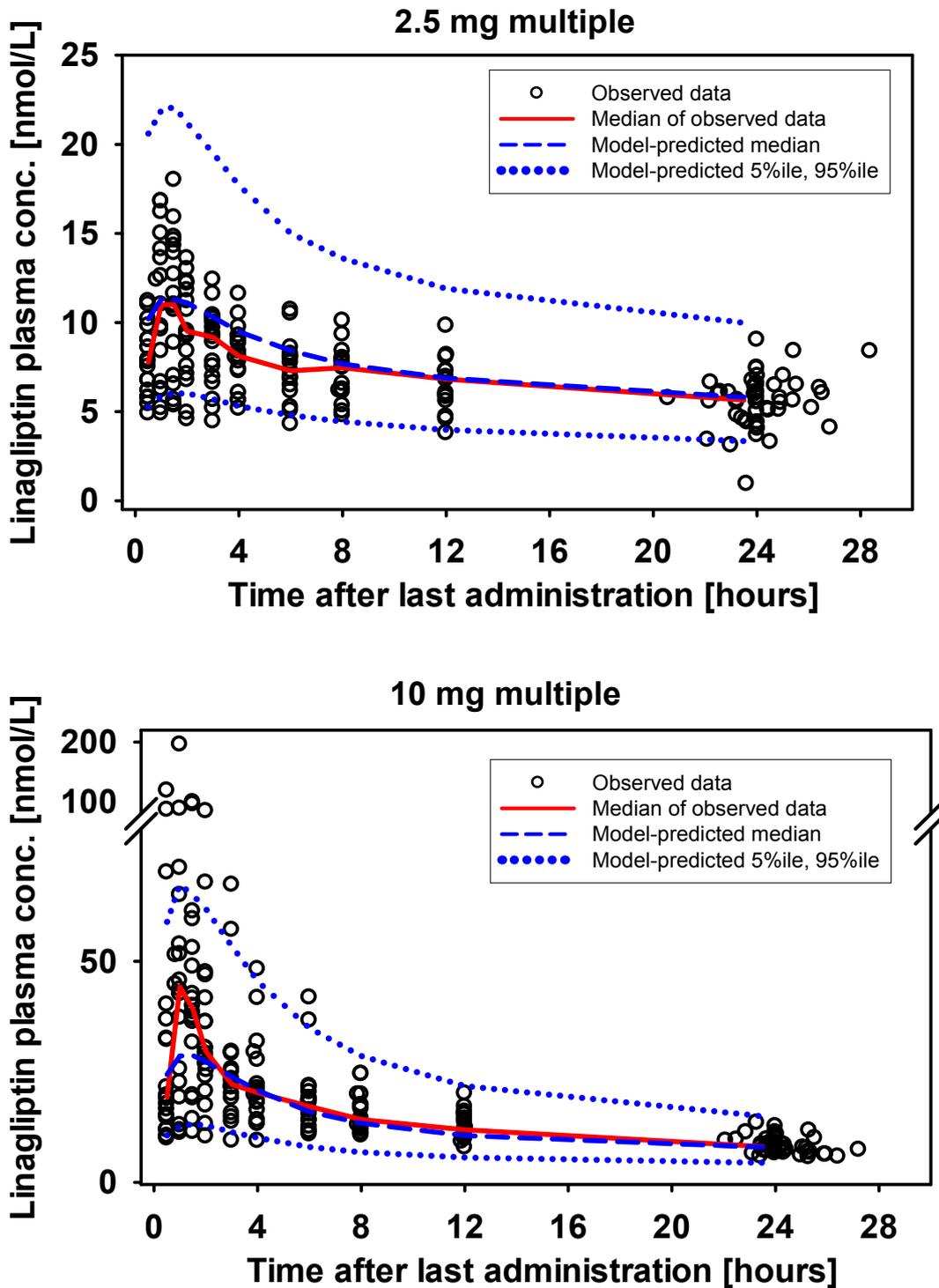


Figure 18 Visual predictive check: description of the linagliptin plasma concentration-time profile for multiple doses of linagliptin based on the final PK/PD model

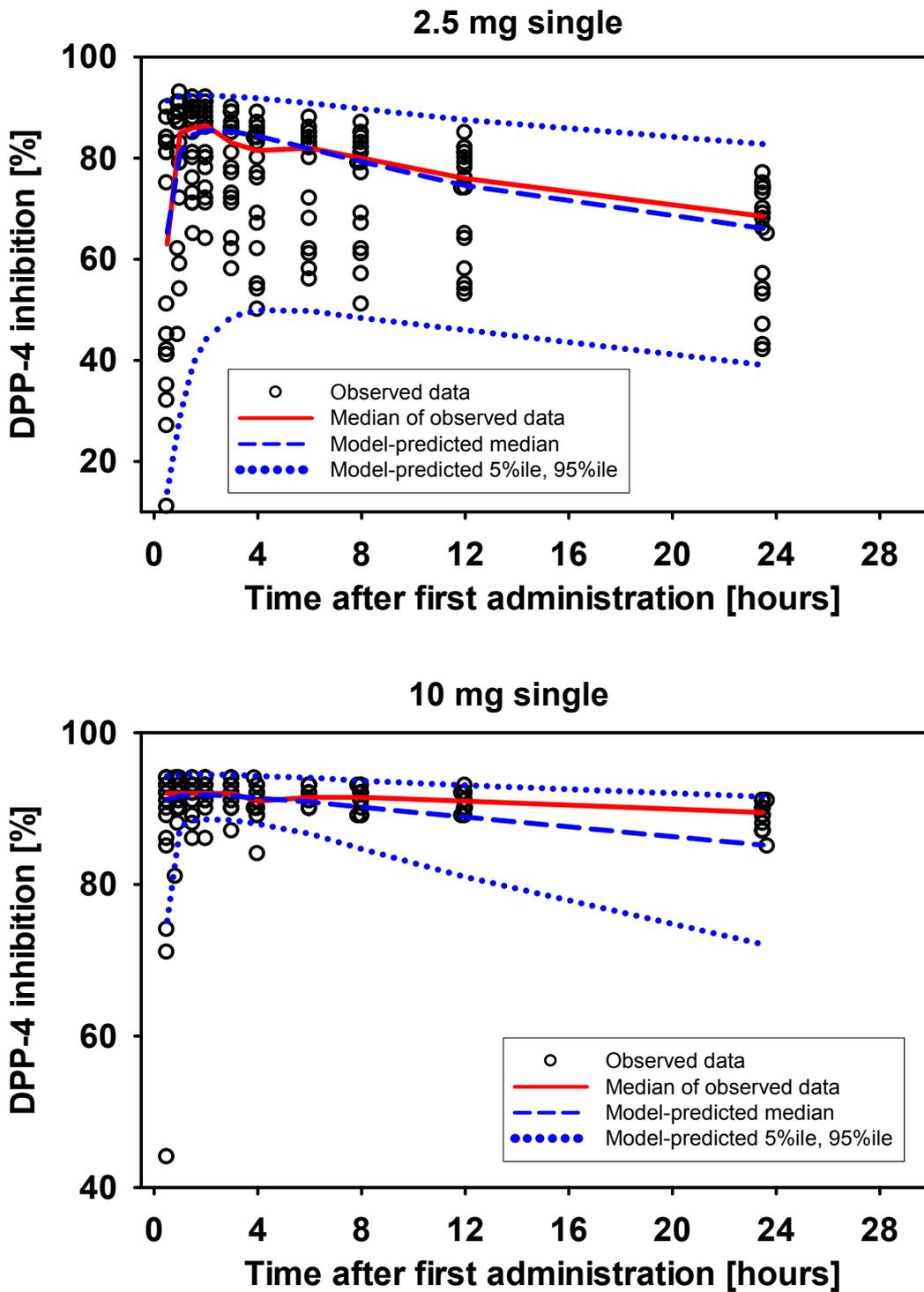


Figure 19 Visual predictive check: description of the DPP-4 inhibition-time profile for a single dose of linagliptin based on the final PK/PD model

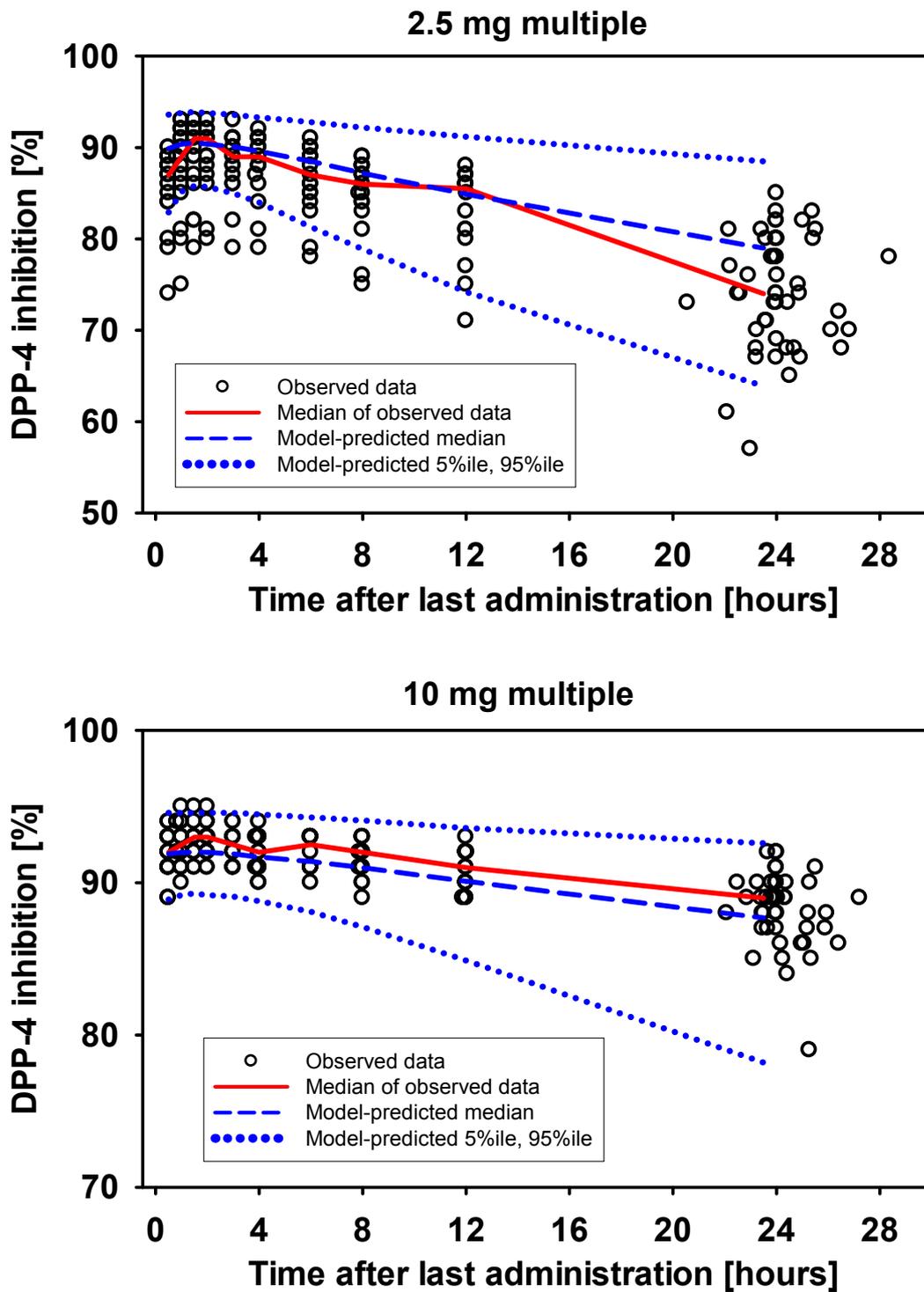


Figure 20 Visual predictive check: description of the DPP-4 inhibition-time profile for multiple doses of linagliptin based on the final PK/PD model

2.3 シミュレーション

構築した最終 PK/PD モデルを用いて、日本人 II 型糖尿病患者での 2.5 mg, 5 mg, および 10 mg 反復投与後の定常状態時の DPP-4 阻害率をシミュレーションした (Figure 21, Table 8)。その結果, 5 mg および 10 mg 投与後の定常状態時の DPP-4 阻害率の中央値は投与 24 時間後においても 80%以上 (5 mg : 84.2%, 10 mg : 87.7%) であると予測された。一方, 2.5 mg 投与後の定常状態時の投与後 24 時間後の DPP-4 阻害率の中央値は 80%未満 (79.2%) であると予測された。

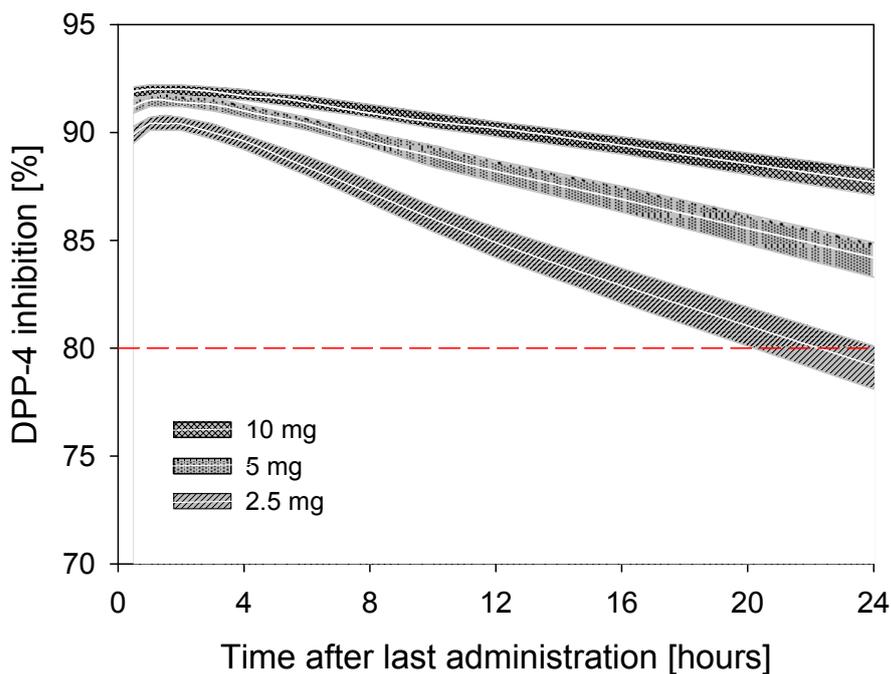


Figure 21 Predicted steady-state DPP-4 inhibition-time profile for Japanese patients with T2DM receiving 2.5, 5, or 10 mg linagliptin once daily. For each dose group the predicted median inhibition (solid line) and the 90% prediction interval (shaded area) are depicted

Table 8 Summary statistics of median value of each simulated trough DPP-4 inhibition at steady state ($E_{24,ss}$)

$E_{24,ss}$ [%]									
Dose [mg]	N	Min	P5	P25	Median	P75	P95	Max	Mean
2.5	1000	76.1	78.1	78.7	79.2	79.6	80.1	81.2	79.1
5.0	1000	81.9	83.3	83.8	84.2	84.5	84.9	85.6	84.2
10	1000	86.6	87.1	87.5	87.7	88.0	88.3	88.9	87.7

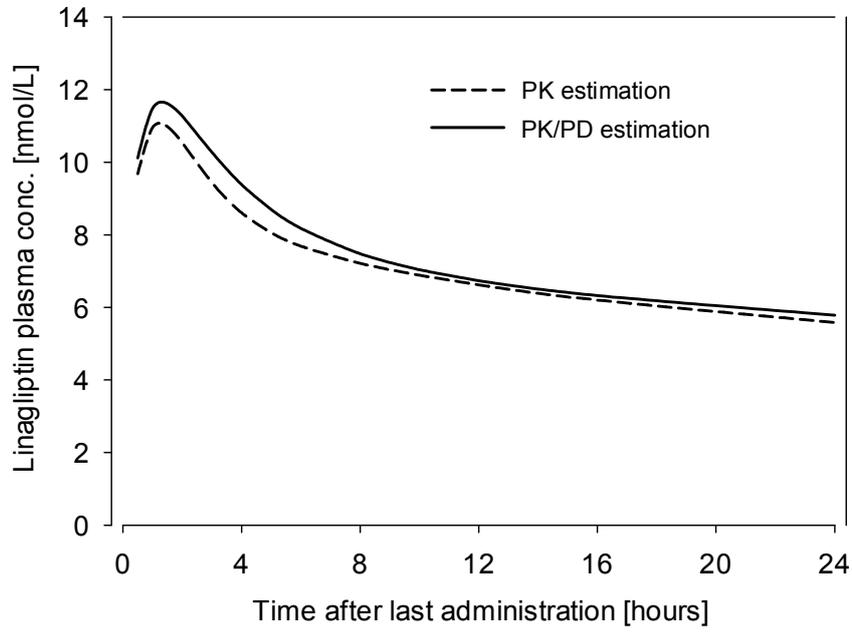
第 III 節 考察

3.1 モデル構築

本章では、日本人 II 型糖尿病患者の第 II 相試験のデータを用いて、PK/PD モデルを構築した。

薬物動態パラメータの推定値は、最終 PK モデルから最終 PK/PD モデルで変わっており、最も大きく値が変動したパラメータは Q3 であった (67%の低下)。最終の PK モデルと PK/PD モデルのそれぞれの推定値を用いてリナグリプチンの血漿中濃度推移をモデル間で比較したところ (Figure 22)、PK モデルに比べて PK/PD モデルでは C_{max} 付近の血漿中濃度が高かった。しかしながら、その差は 20%以下であり、これらのパラメータ値の変動は軽微なものと考えられた。

DOSE: 2.5 mg



DOSE: 10 mg

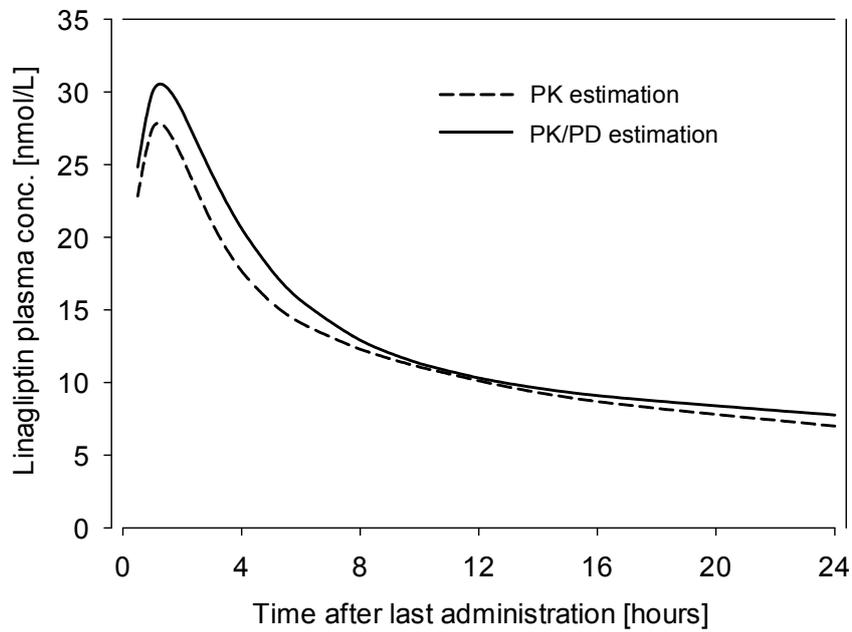


Figure 22 Comparison of the linagliptin plasma concentration-time profile between the final PK model and final PK/PD model

VPCの結果、DPP-4阻害率は、2.5 mg投与群の反復投与後24時間付近の中央値はモデルによる若干の過大評価が認められた(実測値の中央値:74.0%,モデルの予測値の中央値:79.0%)。本試験では、反復投与24時間後のデータは、投与開始後14日目の投与前($E_{pre,ss,14}$)、投与開始後28日目の最終投与直前($E_{pre,ss,28}$)、最終投与後24時間後($E_{24,ss,28}$)の3つのポイントで評価している(Table 1)。本剤投与後のDPP-4阻害率は、投与開始後、遅くとも4日目には定常状態に到達することが確認されていることから[37]、本試験でのこれらのポイントにおけるDPP-4阻害率は、定常状態到達後の評価であると考えられた。しかしながら、DPP-4阻害率の実測値の中央値は、 $E_{pre,ss,14}$:73.0%、 $E_{pre,ss,28}$:73.0%、 $E_{24,ss,28}$:80.0%、と $E_{pre,ss,14}$ および $E_{pre,ss,28}$ と $E_{24,ss,28}$ との間で大きく異なっており、モデルの予測値の中央値(79.0%)は $E_{24,ss,28}$ の中央値と近いものの、 $E_{pre,ss,14}$ および $E_{pre,ss,28}$ の中央値とは乖離していた。この要因として、各評価時点におけるモデルに与える情報量が影響している可能性が考えられた。 $E_{pre,ss,14}$ および $E_{pre,ss,28}$ はトラフ時点のみの評価であり、この時点以前のデータは採取していないのに対して、 $E_{24,ss,28}$ の評価時点以前および以降のデータは採取されている。そのため、 $E_{pre,ss,14}$ および $E_{pre,ss,28}$ に比べて、 $E_{24,ss,28}$ のほうがモデルに与える情報量が大きい可能性が考えられた。そのため、結果として、モデルの推定値の中央値は $E_{24,ss,28}$ の中央値に近くなった可能性が考えられた。この評価時点間のバラツキについてはデータの制約上最終のPK/PDモデルによって適切に表現できなかったものの、それ以外の点については、モデルの予測性は概ね良好であると考えられた。

3.2 シミュレーション

構築した最終PK/PDモデルを基にして、日本人II型糖尿病患者にリナグリプチン2.5 mg, 5 mg, および10 mgを1日1回反復投与後の定常状態時のDPP-4阻害率のプロファイルをシミュレーションした。

シミュレーションの結果、反復投与24時間後のDPP-4阻害率(平均値)は、2.5 mg:79.1%、5 mg:84.2%、10 mg:87.7%と予測された。反復投与24時間後のDPP-4阻害率の実測値(平均値)は、日本人II型糖尿病患者[21]では2.5 mg:77.8%、10 mg:89.7%、外国人II型糖尿病患者[18]では2.5 mg:76.8%、5 mg:84.8%、10 mg:89.1%であり、シミュレーションの結果と実測値との間に大きな乖離は認められなかった。

シミュレーションの結果、リナグリプチン5 mgおよび10 mg反復投与後では、投与間隔を通して、80%以上のDPP-4阻害率を維持することが示された。一方で、2.5 mg反復投与後では、投与後24時間のDPP-4阻害率は80%を下回ることが示された。また、臨床試験においても、リナグリプチン2.5 mg反復投与24時間後のDPP-4阻害率は80%を下回っていた[18, 21]。

げっ歯類モデルを用いた検討[38-40]から、DPP-4 阻害作用によって血中グルコース濃度低下作用を最大現発揮させるためには、DPP-4 阻害率を投与間隔を通して 80%以上に維持することが重要と考えられている。また、この関係は、臨床試験においても確認されている。

リナグリプチンの日本人 II 型糖尿病患者の第 II 相試験[21]において、空腹時血漿グルコース濃度のベースラインからの変化率（平均値）は、10 mg 投与群に比べて、0.5 mg 投与群および 2.5 mg 投与群で小さく（0.5 mg : -11.5 mg/dL, 2.5 mg : -13.6 mg/dL, 10 mg : -25.0 mg/dL）、2.5 mg 投与群では血中グルコース低下作用は最大効果に到達していないものと考えられた。また、リナグリプチンの日本人 II 型糖尿病患者の第 III 相試験[19]では、5 mg 投与群において、プラセボ群および対照群（ボグリボース投与群）に比べて有意な HbA1c の減少が認められ、また 10 mg 投与群との間でその変化率に大きな差は認められなかった。

ビルダグリプチンの日本人 II 型糖尿病患者の第 II 相試験[41]において、50 mg 投与では、投与間隔を通して 80%以上の DPP-4 阻害率を維持することが示されたが、25 mg 投与では示されず、空腹時血漿グルコース濃度のベースラインからの変化率（平均値）は 50 mg 投与群に比べて、25 mg 投与群で小さかった（25 mg : -4.8 mg/dL, 50 mg : -12.0 mg/dL）。そして、日本人 II 型糖尿病患者の第 III 相試験[42]では、50 mg 投与群に対して 25 mg 投与群でのベースラインからの HbA1c の変化率（平均値）は小さく（25 mg : -0.67%, 50 mg : -0.92%）、25 mg では最大効果に到達していない可能性が考えられた。

また、他の DPP-4 阻害剤（シタグリプチン、アログリプチン）においても、HbA1c が臨床上有意な減少を示した用量では、80%以上の DPP-4 阻害率が維持される用量であることが臨床試験の結果から確認されている[43-46]。

以上のことから、DPP-4 阻害剤の効果の判断基準として、投与間隔を通した 80%以上の DPP-4 阻害率を維持することを設定することは妥当と考えられた。

第 IV 節 小括

本検討により、日本人 II 型糖尿病患者でのリナグリプチンの薬物動態および DPP-4 阻害率推移は、Sigmoid E_{max} model ではなく、リナグリプチンと DPP-4 への結合関係を model 中に組み込んだ Target-mediated drug disposition model によって適切に記述することができた。個体間変動は、F₁, K_A, CL/F₁, および B_{MAX} に、残差は相対誤差モデルに組み込まれた。

構築した PK/PD モデルを用いたシミュレーションの結果、リナグリプチン 5 mg 投与後、DPP-4 阻害率が投与間隔を通して 80%以上維持できることが示されたことから、日本人 II 型糖尿病患者においてリナグリプチン 5 mg が最適な用量であることが支持された。

第 III 章 Target-mediated drug disposition model を用いた sensitivity analysis の検討

第 I 章および第 II 章の検討により、日本人 II 型糖尿病患者でのリナグリプチンの薬物動態および DPP-4 阻害率推移は、DPP-4 への結合を model 中に組み込んだ Target-mediated drug disposition model (TMDD model) によって適切に記述することができた。このような TMDD model が、薬物の複雑な非線形性を記述するために用いられている例は、現在まで数多く報告されている[47-49]。TMDD model では、薬物とその薬物の薬理学的標的との相互関係を表しているパラメータは重要であり、これらのパラメータによって薬物の血漿中濃度および薬効の時間推移は規定されていると考えられる[48, 50]。今回の検討で構築したモデル中では、リナグリプチンと薬理学的標的である DPP-4 との相互関係は Protein binding parameter (KD, BMAX, および AMAX2) によって規定されている。以上のことから、本剤の薬物動態および DPP-4 阻害率の変動要因を探索的に検討するため、これらのパラメータの変動が、本剤の血漿中濃度および DPP-4 阻害率の時間推移にどのような影響を及ぼすかを sensitivity analysis にて確認することとした。

また、リナグリプチンは、他の DPP-4 阻害剤であるシタグリプチン、ビルダグリプチン、およびアログリプチンに比べて、DPP-4 に対する K_i 値は非常に低く、DPP-4 への親和性は非常に高いと考えられている[51]。そのため、リナグリプチンは、これら他の DPP-4 阻害剤に比べて臨床用量は低い。一方で、DPP-4 への高い親和性が要因と考えられる非線形の薬物動態、および非常に長い半減期が認められている[35]。今回構築した TMDD model 中には、DPP-4 への親和性を規定しているパラメータとして DPP-4 への親和性 (KD) が含まれている。そこで、リナグリプチンの薬物動態および薬理学特性について理解を深めることを目的として、KD が異なる薬剤間で、CL/F1, F1, および V2/F1 の変動に対して薬物動態および DPP-4 阻害率への影響がどのように変化するかを検討した。

第 I 節 リナグリプチンの薬物動態および DPP-4 阻害率に対する Protein binding parameter の変動が及ぼす影響の検討

1.1 方法

最終の PK/PD モデル中の KD, BMAX, もしくは AMAX2 のパラメータ値を変動させて、リナグリプチンの血漿中濃度および DPP-4 阻害率の定常状態時の時間推移をシミュレーションした。各パラメータの変動幅は、最終 PK/PD モデルから得られた推定値 (Table 7) を基準として、KD は 0.1 倍から 10 倍、BMAX は 0.1 倍から 8 倍、AMAX2 は 0.1 倍から 10 倍の幅で変動させた。なお、変動させたパラメータ以外の値は最終モデルの値で固定した。用量は 5 mg に固定した。

各パラメータの変動が及ぼす影響は、リナグリプチンの血漿中濃度および DPP-4 阻害率の時間推移、リナグリプチンの $AUC_{t,ss}$ およびトラフ DPP-4 阻害率について確認した。

シミュレーションには NONMEM Version VI を用いた。ノンコンパートメント解析のパラメータの算出には WinNonlin® を用いた。

1.2 結果

リナグリプチンの血漿中濃度および DPP-4 阻害率の時間推移への各 Protein binding parameter (BMAX, KD, および AMAX2) の変動が及ぼす影響を検討した結果を Figure 23, 24, および 25 に示した。

BMAX の変動に関しては (Figure 23), BMAX の上昇に伴い、リナグリプチンの血漿中濃度は上昇した。一方、DPP-4 阻害率は、BMAX の変動に関わらず、ほぼ一定であった。

KD の変動に関しては (Figure 24), リナグリプチンの血漿中濃度は、基準値に比べて、高親和性 (低 KD 値) では大きく変動しなかったものの、低親和性 (高 KD 値) になるに伴い、低下した。また、DPP-4 阻害率は、血漿中濃度の変動と同様に、高親和性 (低 KD 値) では変動しなかったものの、低親和性になるに従い、大きく低下した。

AMAX2 の変動に関しては (Figure 25), リナグリプチンの血漿中濃度および DPP-4 阻害率への影響は認められなかった。

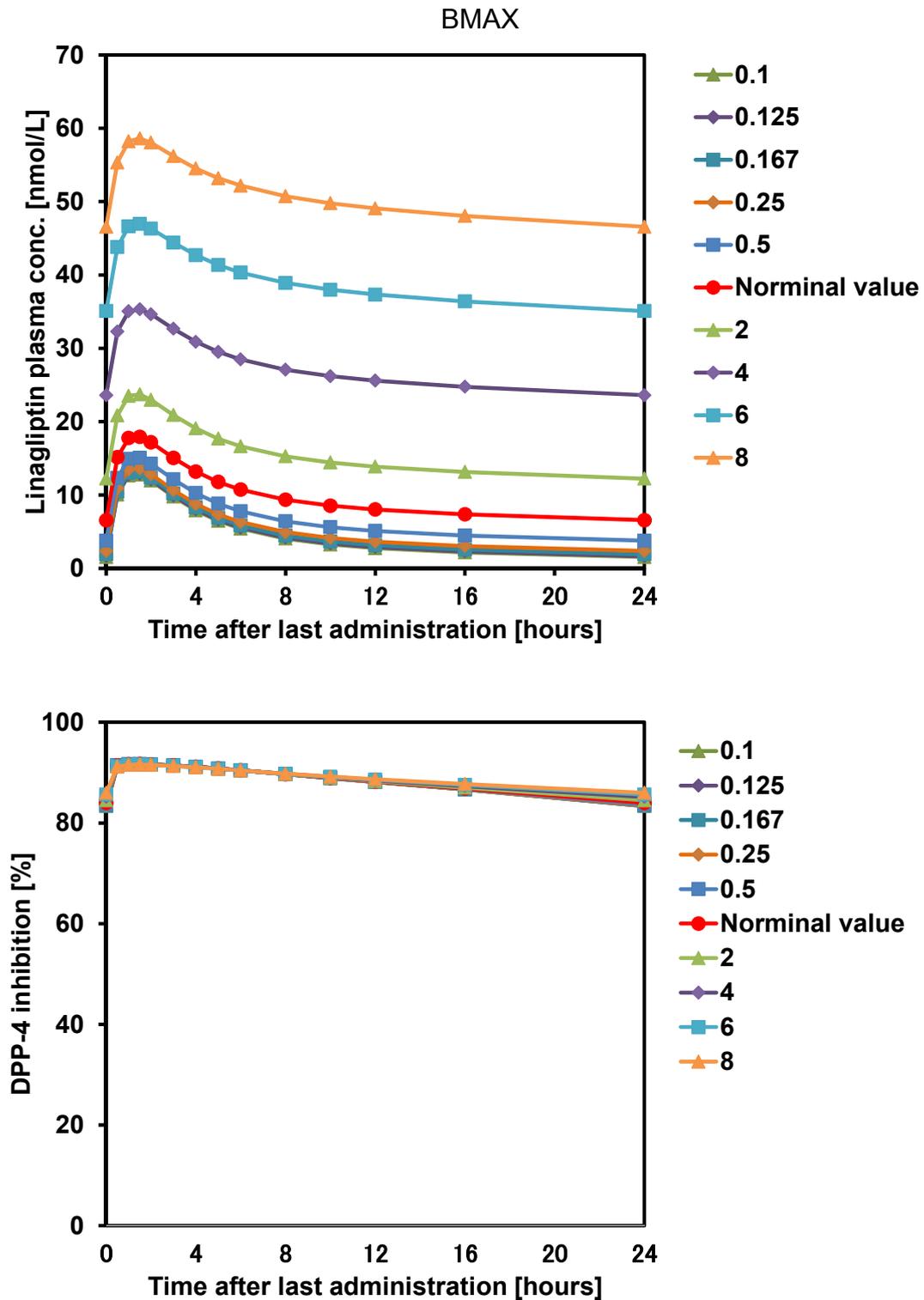


Figure 23 Simulated plasma concentration (upper) and DPP-4 inhibition (lower) -time profile at steady state for perturbations in BMAX at linagliptin 5 mg once daily administration

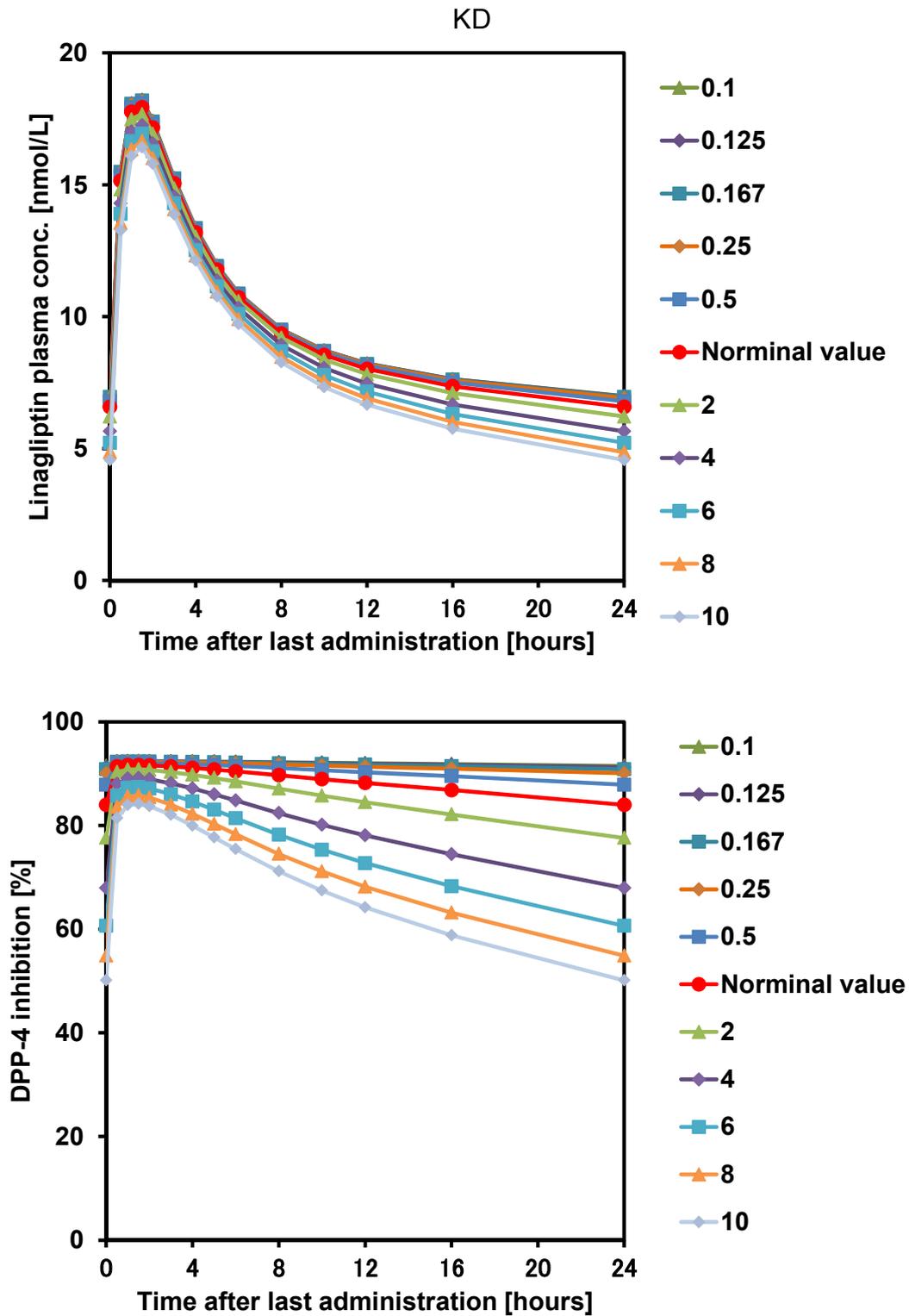


Figure 24 Simulated plasma concentration (upper) and DPP-4 inhibition (lower) -time profile at steady state for perturbations in KD at linagliptin 5 mg once daily administration

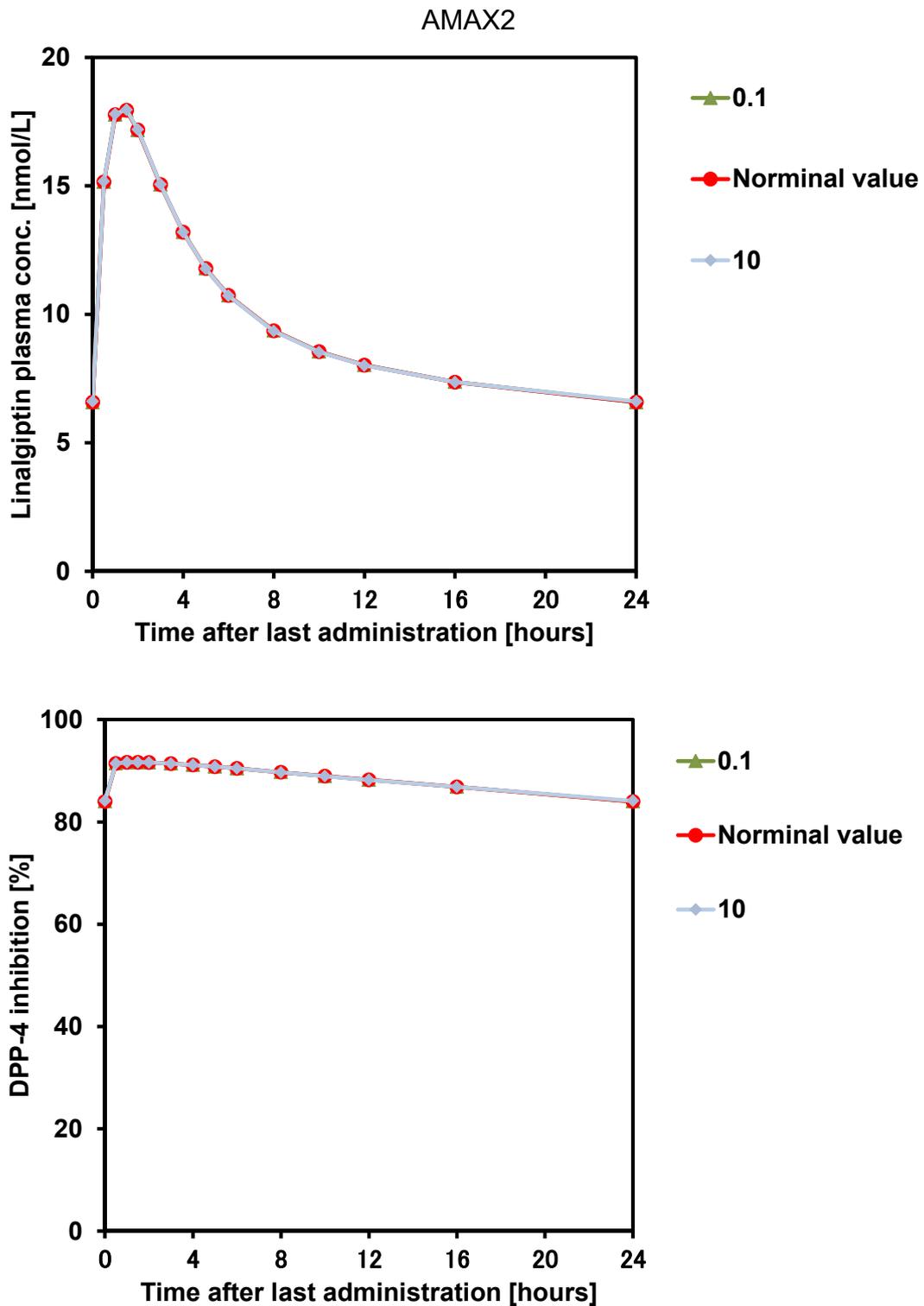


Figure 25 Simulated plasma concentration (upper) and DPP-4 inhibition (lower) -time profile at steady state for perturbations in AMAX2 at linagliptin 5 mg once daily administration

リナグリプチンの $AUC_{\tau,ss}$ およびトラフ DPP-4 阻害率への BMAX, KD, および AMAX2 の変動の影響を検討した結果を Figure 26 に示した。リナグリプチンの $AUC_{\tau,ss}$ は, KD および AMAX2 の変動によって顕著な影響は受けなかったものの, BMAX においては, 基準値以上で大きく上昇した。一方, トラフ DPP-4 阻害率は, BMAX および AMAX2 の変動によって顕著な影響は受けなかったものの, KD では大きく変動し, 特に基準値よりも低親和性 (高 KD 値) になるに従い, 大きく低下した。

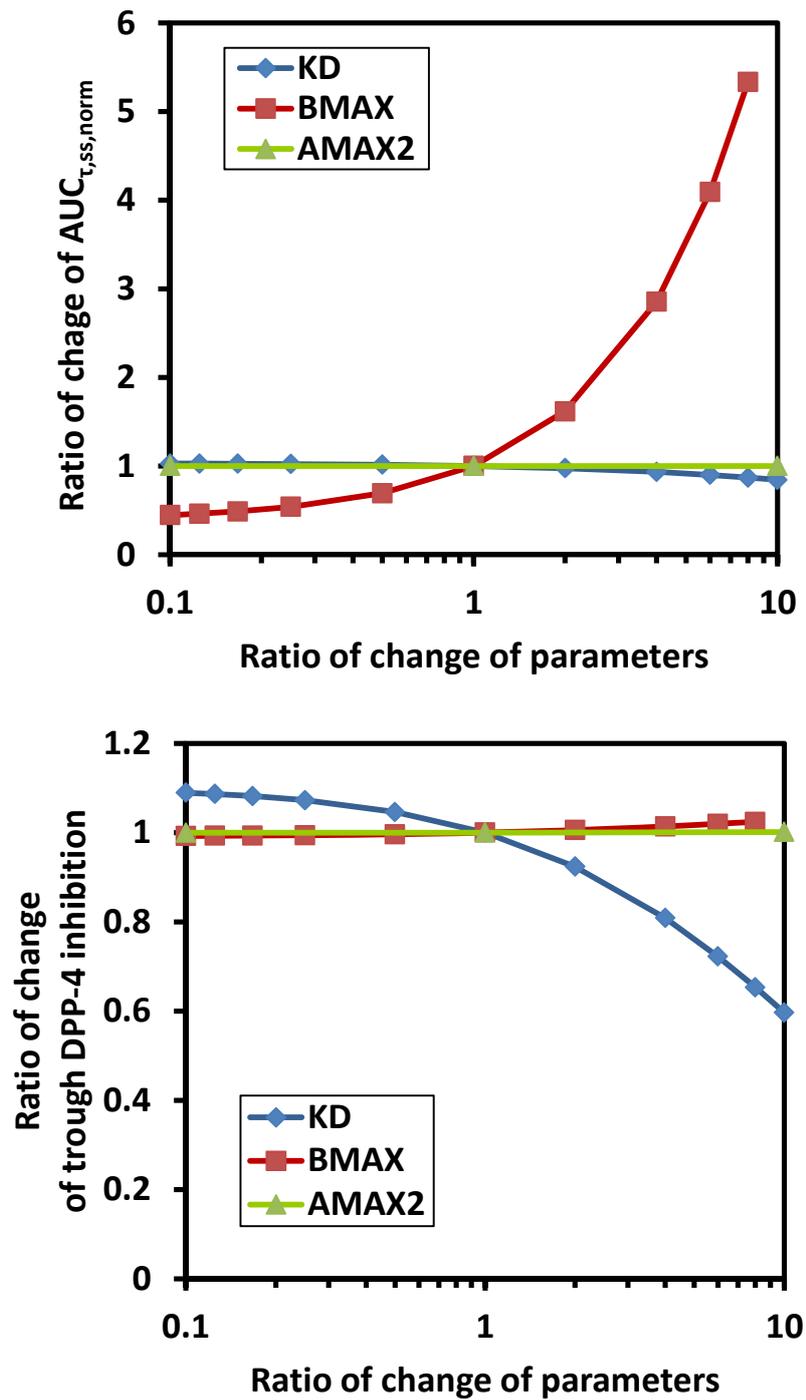


Figure 26 Sensitivity analysis of the perturbation of the protein binding parameters (KD, BMAX, and AMAX2) in $AUC_{T,ss,norm}$ of linagliptin plasma concentration (upper) and trough DPP-4 inhibition (lower) after linagliptin 5 mg administration

1.3 考察

本節では、構築した PK/PD モデルを用いた sensitivity analysis を実施し、リナグリプチンの血漿中濃度および DPP-4 阻害率に及ぼす KD, BMAX, および AMAX2 の変動の影響を検討した。

検討の結果、リナグリプチンの血漿中濃度は BMAX の変動の影響を最も受けやすかった。モデル中の BMAX は、血漿中 DPP-4 濃度を想定しており（なお、モデルの推定値は 6.07 nmol/L であり、文献で報告されている値（日本人では 7.84 nmol/L）[51-54]と同程度であった。）、このことから、血漿中 DPP-4 濃度の変動に伴い、リナグリプチンの血漿中濃度が大きく変動する可能性が考えられる。日本人 II 型糖尿病患者の第 II 相試験では、血漿中 DPP-4 濃度は測定していないため、試験内での血漿中 DPP-4 濃度の個体間のバラツキの範囲に関しては不明である。一方、薬力学評価のため、血漿中 DPP-4 活性を測定しており、個別の投与前の血漿中 DPP-4 活性と最終の PK/PD モデルから推定した個別の BMAX との間には、正の相関が認められた（Figure 27）。したがって、投与前の血漿中 DPP-4 活性の変動に伴い、リナグリプチンの血漿中濃度が個体間で大きく変動する可能性が示唆された。しかしながら、本試験の投与前の血漿中 DPP-4 活性（中央値（最小値・最大値））は、12500 RFU（6840 RFU-17600 RFU）と中央値に比べて 0.544~1.40 倍程度の個体間差であり、臨床試験および非臨床試験の結果から、リナグリプチンは広い安全域を有することが示唆されていることから[55]、この程度の血漿中 DPP-4 濃度の変動による影響は、安全性上、問題ない範囲であると考えられる。また、本検討の結果から、BMAX の変動によるトラフ DPP-4 阻害率への影響は認められなかったことから、本剤の有効性には血漿中 DPP-4 濃度の変動は影響しないと考えられる。以上の観点から、血漿中 DPP-4 濃度に基づく用量調節の必要性はないと考えられる。

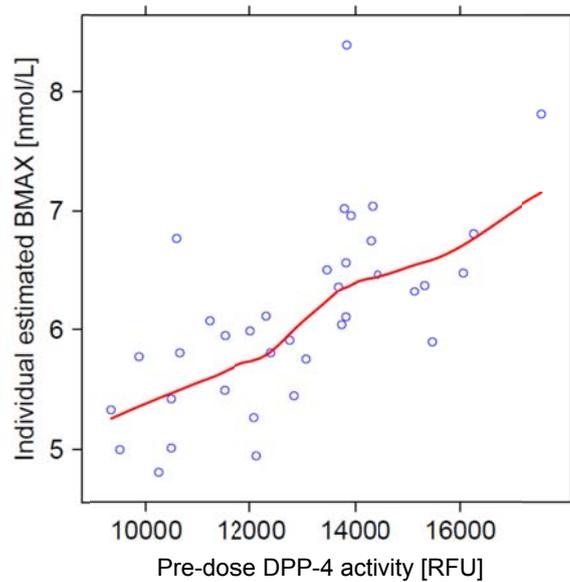


Figure 27 Relationship between the individual estimated BMAX by final PK/PD model and actual pre-dose DPP-4 activity

KDの変動の影響は、高親和性（低KD値）では、リナグリプチンの血漿中濃度の変動は認められないものの、トラフDPP-4阻害率への影響は認められた。このことから、KDの変動によっては、十分なDPP-4阻害率に到達しない可能性が考えられる。しかしながら、現時点では、本剤のDPP-4への親和性が変動するような現象（DPP-4の遺伝多型、反復投与による耐性、など）は報告されていない。

以上のことから、リナグリプチンの血漿中濃度はBMAX、DPP-4阻害率はKDの影響を受ける可能性が示唆されたものの、これらのパラメータの変動に伴う用量調節は必要ないと考えられた。

第 II 節 DPP-4 への親和性が異なる薬剤間での CL/F1, F1, および V2/F1 の変動が及ぼす影響の検討

2.1 方法

リナグリプチンに比べて DPP-4 への親和性が低い化合物として、最終 PK/PD モデルの KD の値を基準として、それぞれ、2 倍 (KD x 2), 5 倍 (KD x 5), および 10 倍 (KD x 10) に変動させたモデル化合物を使用した。各モデル化合物において、定常状態時のトラフ DPP-4 阻害率がリナグリプチン 5 mg 投与時と同程度の値となるように用量を調整し、KD x 2 : 10 mg, KD x 5 : 30 mg, KD x 10 : 40 mg で設定した。

リナグリプチンおよび低親和性モデル化合物に対して、最終の PK/PD モデル中の CL/F1, F1, もしくは V2/F1 のパラメータ値を変動させて、血漿中濃度および DPP-4 阻害率の定常状態時の時間推移をシミュレーションした。各パラメータの変動幅は、最終モデルから得られた推定値 (Table 7) を基準として、0.1 倍から 10 倍とした。なお、変動させたパラメータ以外の値は最終モデルの値で固定した。

パラメータの変動の影響は、 $AUC_{t,ss}$ およびトラフ DPP-4 阻害率について確認した。

シミュレーションおよびパラメータの算出は、1.1 章と同様の手法で行った。

2.2 結果

リナグリプチンと低親和性モデル化合物との間で CL/F1, F1, および V2/F1 の変動の影響を比較した結果を、それぞれ Figure 28, Figure 29, および Figure 30 に示した。

リナグリプチンに比べて低親和性モデル化合物では、CL/F1 の変動に伴い、 $AUC_{t,ss}$ およびトラフ DPP-4 阻害率は大きく変動した (Figure 28)。また、F1 の変動においても同様の傾向が認められた (Figure 29)。一方、V2/F1 の変動による $AUC_{t,ss}$ およびトラフ DPP-4 阻害率への影響に薬剤の親和性の違いによる差は認められなかった (Figure 30)。

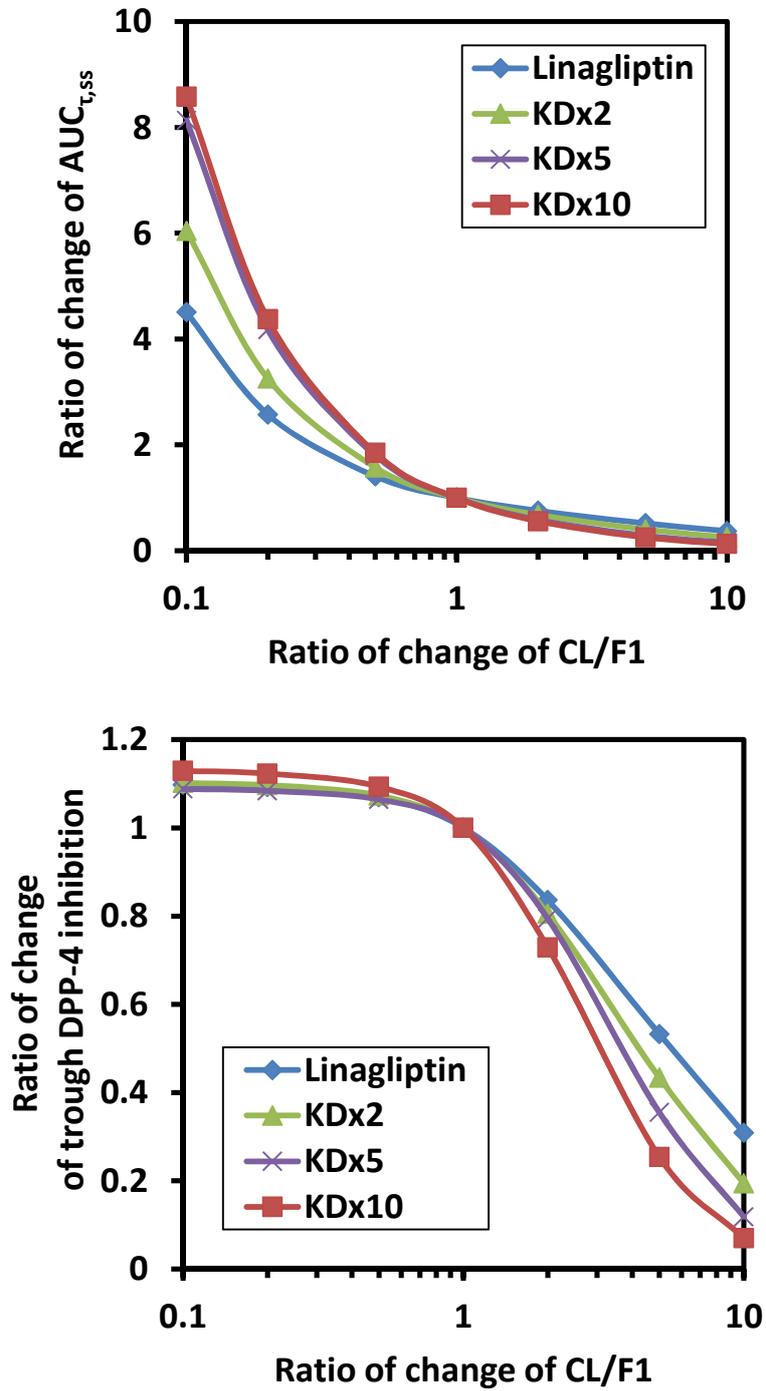


Figure 28 Comparison between linagliptin and high KD drug (KD x 2, x 5, x 10) in sensitivity analysis of the perturbation of CL/F1 in $AUC_{\tau,ss}$ (upper) and trough DPP-4 inhibition (lower)

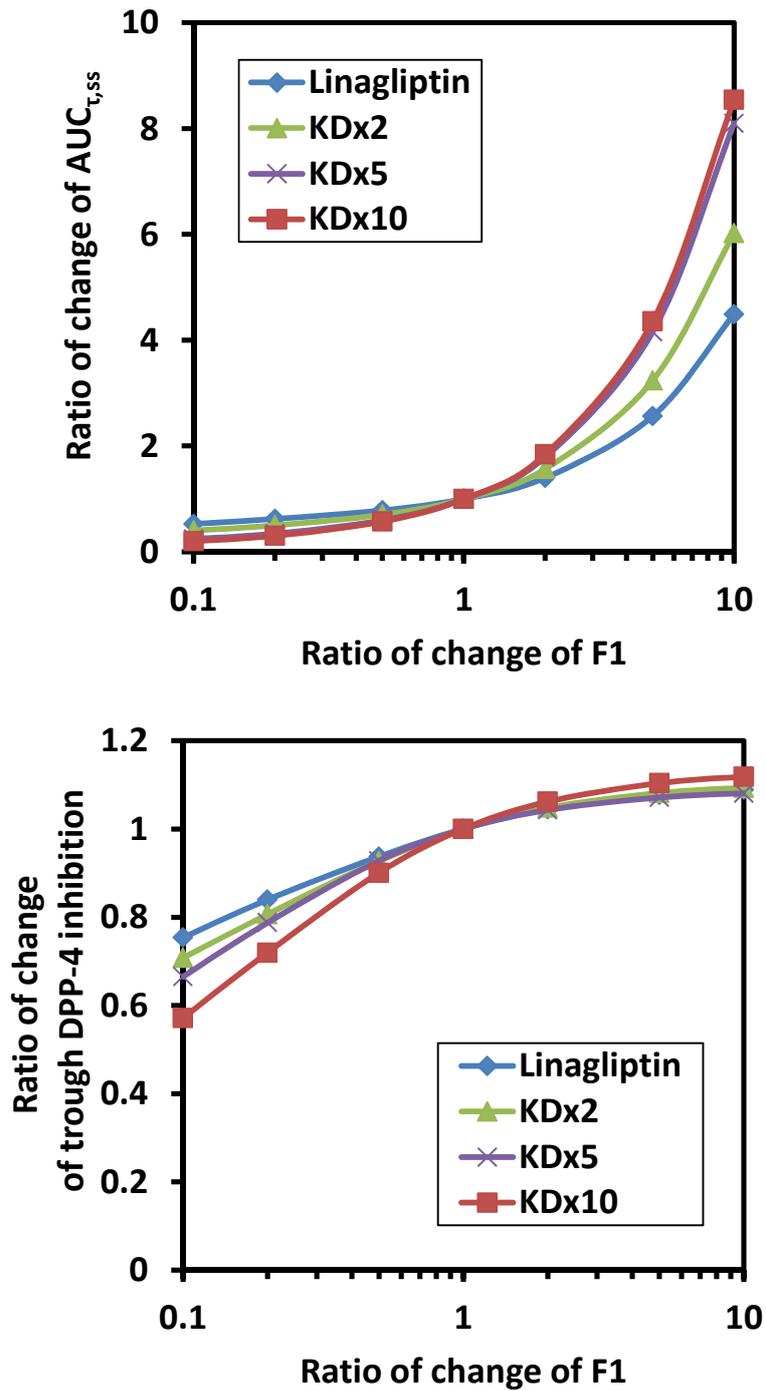


Figure 29 Comparison between linagliptin and high KD drug (KD x 2, x 5, x 10) in sensitivity analysis of the perturbation of F1 in $AUC_{T,ss}$ (upper) and trough DPP-4 inhibition (lower)

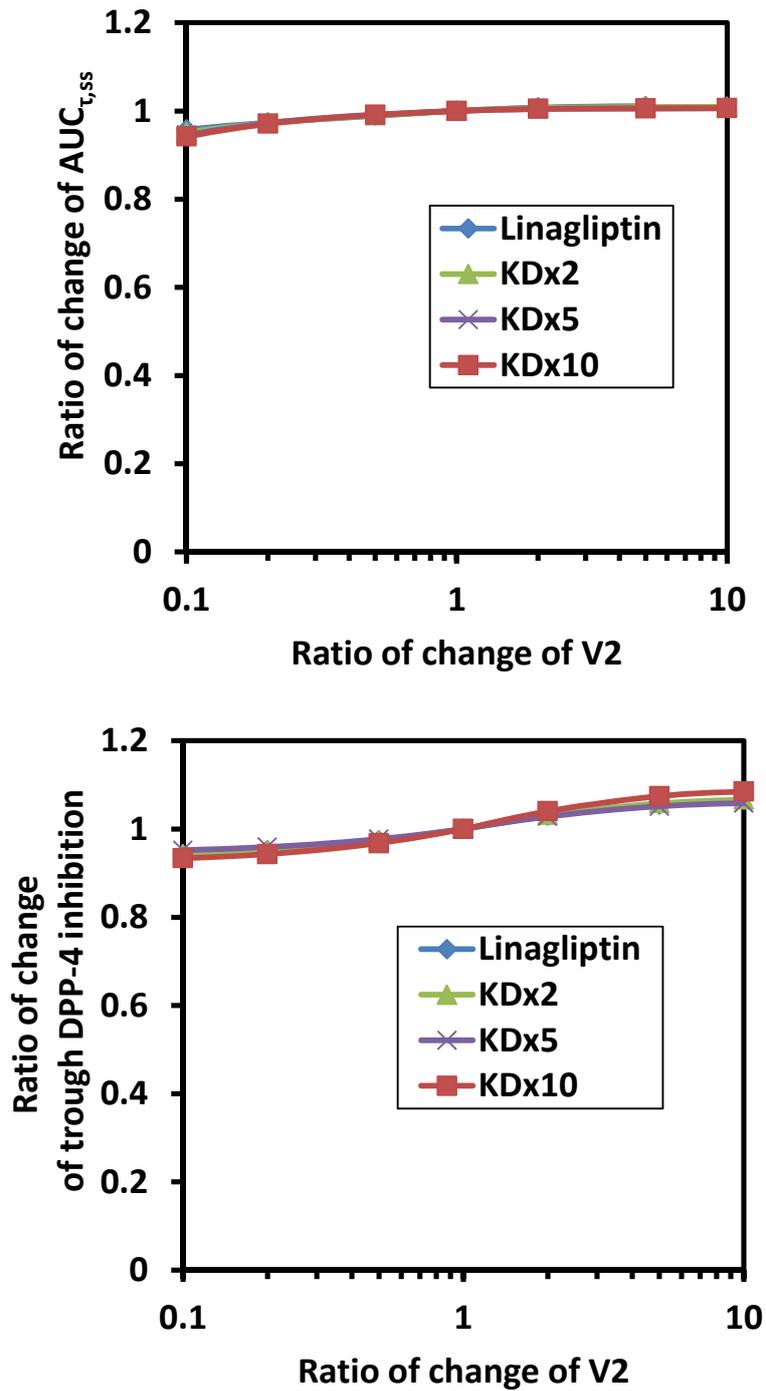


Figure 30 Comparison between linagliptin and high KD drug (KD x 2, x 5, x 10) in sensitivity analysis of the perturbation of V2 in AUC_{τ,ss} (upper) and trough DPP-4 inhibition (lower)

2.3 考察

本節では、DPP-4 への親和性 (KD) が異なる薬剤間で、CL/F1, F1, および V2/F1 の変動に対して薬物動態および DPP-4 阻害率への影響がどの様に変化するかを検討した。

その結果、CL/F1 および F1 の変動に伴う血漿中濃度および DPP-4 阻害率の変動には、リナグリプチンと低親和性モデル化合物との間で違いが認められ、リナグリプチンに比べて低親和性モデル化合物に対する影響が大きかった。このような違いが認められた要因について、血漿中濃度が上昇する場合 (基準値に比べて、CL/F1 が減少, もしくは F1 が上昇) と低下する場合 (基準値に比べて、CL/F1 が上昇, もしくは F1 が減少) とで、以下に考察した。

血漿中濃度が上昇する場合、いずれの化合物においてもトラフ DPP-4 阻害率は一定であり、また、パラメータの変動によるトラフ DPP-4 阻害率の変動幅に、リナグリプチンと低親和性モデル化合物との間で差は認められなかった。これは、いずれの化合物においても、血漿中濃度の変動が DPP-4 阻害作用がほぼ飽和している範囲内であったため、パラメータの変動の影響を受けなかったと考えられた。一方、 $AUC_{t,ss}$ は、パラメータの変動による影響が大きく、また、リナグリプチンに比べて、低親和性モデル化合物では変動幅が大きかった。これは、各化合物における総濃度に対する非結合型濃度と結合型濃度の比の違いに起因すると考えられた。Figure 31 にリナグリプチンおよび低親和性モデル化合物における CL/F1 および F1 の変動が及ぼす非結合型薬物と結合型薬物それぞれの $AUC_{t,ss}$ への影響を示した。また、Figure 32 にリナグリプチンおよび低親和性モデル化合物における CL/F1 および F1 の変動が及ぼす総濃度に対する非結合型濃度の $AUC_{t,ss}$ の比への影響を示した。Figure 31 に示した通り、結合型濃度は大きく変動しなかったものの、非結合型濃度は、CL/F1 および F1 の変動に伴い大きく変動した。しかしながら、いずれの化合物においてもパラメータの変動による結合型濃度および非結合型濃度の $AUC_{t,ss}$ の変動幅に大きな差は認められなかった。一方、Figure 32 に示した通り、低親和性モデル化合物では、リナグリプチンに比べて、血漿中の総濃度に占める非結合型濃度の割合が高かった。以上のことから、血漿中濃度が上昇する場合に $AUC_{t,ss}$ の変動幅に親和性による違いが認められた要因は、結合型濃度および非結合型濃度の変動幅に化合物間で差は認められないものの、低親和性モデル化合物では、リナグリプチンに比べて、総濃度に占める非結合型濃度が高いため、パラメータの変動により大きく変動する非結合型濃度の影響を総濃度が受けやすいためと考えられた。DPP-4 阻害剤のタンパク結合率[56]は、リナグリプチンは 75-99%であるのに対して、シタグリプチン : 38%, ビルダグリプチン : 9%, アログリプチン : 20%と、DPP-4

への親和性が低い薬剤では、タンパク結合率は小さくなる傾向が認められている。今回の検討の結果、総濃度に占める非結合型濃度の割合が高い場合、血漿中濃度はパラメータの変動の影響を受けやすいと考えられたことから、リナグリプチンに比べて他の DPP-4 阻害剤の血漿中濃度は、パラメータの変動の影響を受けやすい可能性が示唆された。

血漿中濃度が低下する場合、リナグリプチンに比べて、低親和性モデル化合物のトラフ DPP-4 阻害率は、パラメータの変動の影響を受けやすく、また、その影響は KD の増加に伴い大きくなった。パラメータの変動が及ぼす結合型濃度の $AUC_{t,ss}$ への影響を確認したところ (Figure 31)、結合型濃度の $AUC_{t,ss}$ は、低親和性モデル化合物では、リナグリプチンに比べて、パラメータの変動に伴う変動幅が大きかった。これは、低親和性モデル化合物では、リナグリプチンに比べて、DPP-4 への親和性が低いため、血漿中濃度が低下した場合に、DPP-4 に結合していた薬物から非結合型となる薬物の割合が大きくなるためと考えられる。以上のことから、血漿中濃度が低下する場合、トラフ DPP-4 阻害率へ及ぼす影響に親和性の違いによって差が認められた要因は、低親和性モデル化合物では、DPP-4 への親和性が低いため、結合型薬物濃度が変動の影響を受けやすく、一方、リナグリプチンは DPP-4 への親和性が高いため、結合型薬物濃度は変動の影響を受けにくいことが考えられた。

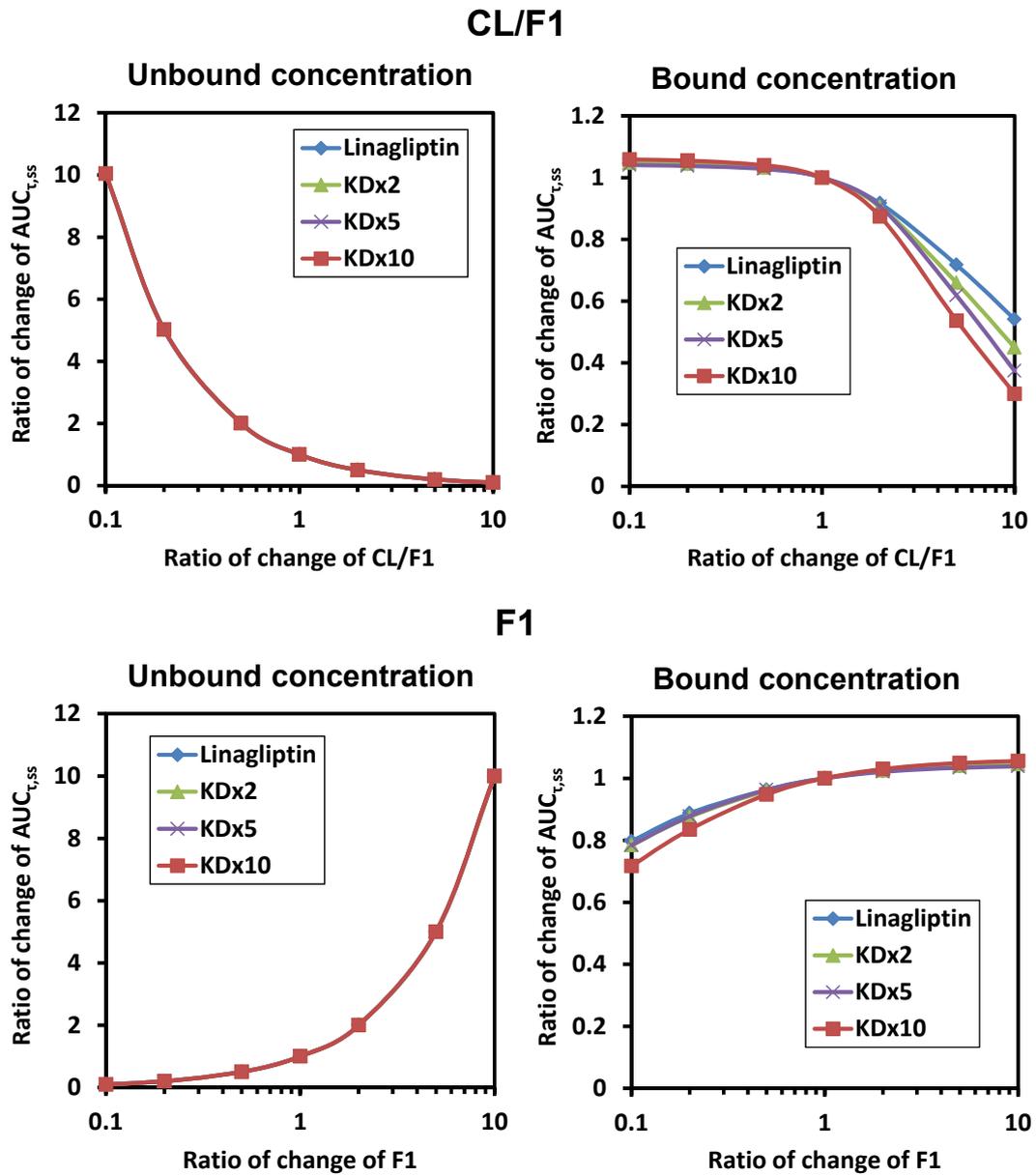


Figure 31 Comparison between linagliptin and high KD drug (KD x 2, x 5, x 10) in sensitivity analysis of the perturbation of CL/F1 (upper) or F1 (lower) in AUC_{τ,ss} of unbound (left) and bound concentration (right)

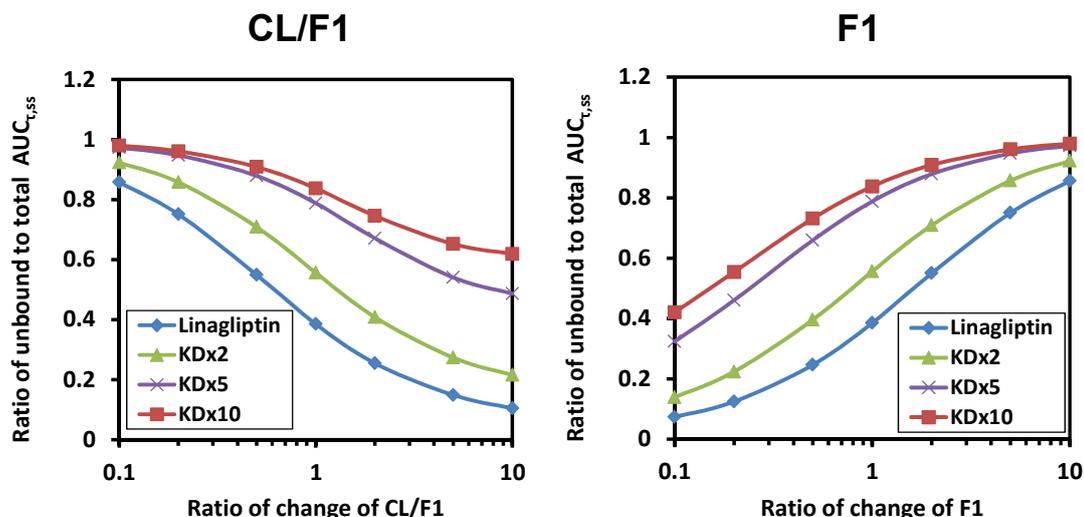


Figure 32 Comparison between linagliptin and high KD drug (KD x 2, x 5, x 10) in sensitivity analysis of the perturbation of CL/F1 (left) or F1 (right) in ratio in $AUC_{t,ss}$ of unbound to total concentration

以上のことから、リナグリプチンの薬物動態およびトラフ DPP-4 阻害率は、DPP-4 への親和性が低い他の薬剤と比較して、パラメータの変動の影響を受けにくいことが示唆され、本剤は、安定した血漿中濃度および DPP-4 阻害率を維持できる薬剤であると考えられた。

第 III 節 小括

本章では、薬物の薬物動態および薬理学特性を考慮した Target-mediated drug disposition model を用いた sensitivity analysis を実施した。まず、Target-mediated drug disposition model 中の protein binding parameter の変動が及ぼす影響を検討した結果、リナグリプチンの血漿中濃度は BMAX、DPP-4 阻害率は KD の影響を受ける可能性が示唆された。しかしながら、これらのパラメータの実際の変動範囲・変動要因を考慮すると、これらのパラメータによる用量調節は必要ないと考察された。

次に、DPP-4 への親和性の違いにより、CL、V2、および F1 の変動が及ぼす影響がどの様に変動するかを検討した。その結果、リナグリプチンの薬物動態およびトラフ DPP-4 阻害率は、DPP-4 への親和性が低い薬剤と比較して、これらパラメータの変動の影響を受けにくいことが示唆され、本剤は、DPP-4 への親和性が高いことにより、安定した血漿中濃度および DPP-4 阻害率を維持できる薬剤であると考えられた。

以上の検討から、本剤の薬物動態および DPP-4 阻害率の変動を考察することができ、本

剤の変動特性を理解する一助になると考えられた。

結論

- 日本人 II 型糖尿病患者でのリナグリプチンの薬物動態および DPP-4 阻害率推移は、DPP-4 への結合を model 中に組み込んだ Target-mediated drug disposition model によって適切に記述することができた。
- 構築したモデルを用いたシミュレーションの結果、日本人 II 型糖尿病患者においてリナグリプチン 5 mg が最適な用量であることが支持された。
- 構築したモデルを用いた sensitivity analysis の結果、リナグリプチンの薬物動態およびトラフ DPP-4 阻害率は、DPP-4 への親和性が低い他の薬剤と比較して、パラメータの変動の影響を受けにくいことが示唆され、本剤は、安定した血漿中濃度および DPP-4 阻害率を維持できる薬剤であると考えられた。

これらの知見は、日本人 II 型糖尿病患者での本剤の用法・用量の設定根拠および本剤の薬物動態および DPP-4 阻害率の変動を考察する上で、重要な知見と考える。

謝辞

終わりに臨み、本研究に終始ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました恩師 高野 幹久 教授をはじめ、永井 純也 准教授、湯元 良子 助教に深甚たる謝意を表します。

さらに、この論文を作成するにあたり、数々のご助言、ご指導していただきました、広島大学大学院医歯薬保健学研究院 森川 則文 教授、松尾 裕彰 教授、小池 透 教授に深く感謝致します。

共同研究者として、本研究に多大なるご協力をいただきました日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 多々見 真司 博士、更科 晶子 氏、津田 育宏 博士、ドイツベーリンガーインゲルハイム社 Silke Retlich 博士、Alexander Staab 博士に心から感謝申し上げます。

さらに、本研究の基礎を作るうえで、またその継続に多大なるご協力、ご支援をいただきました日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 医薬開発本部の皆様および臨床薬物動態部の皆様に深く感謝いたします。

最後に、研究を行うにあたって陰で暖かく支えてくれた妻の由紀美、息子の有仁、そして両親に心からお礼を述べたいと思います。

論文目録

本論文の基礎となる原著を以下に示す。

Yusuke Tadayasu, Akiko Sarashina, Yasuhiro Tsuda, Shinji Tatami, Christian Friedrich, Silke Retlich, Alexander Staab, Mikihisa Takano. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the DPP-4 inhibitor linagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2013;16(5):708-721.

参考文献

- [1] *Kowalski KG, Olson S, Remmers AE, Hutmacher MM.* Modeling and simulation to support dose selection and clinical development of SC-75416, a selective COX-2 inhibitor for the treatment of acute and chronic pain. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(6):857-66.
- [2] *Veyrat-Follet C, Bruno R, Olivares R, Rhodes GR, Chaikin P.* Clinical trial simulation of docetaxel in patients with cancer as a tool for dosage optimization. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68(6):677-87.
- [3] *Ng CM, Bai S, Takimoto CH, Tang MT, Tolcher AW.* Mechanism-based receptor-binding model to describe the pharmacokinetic and pharmacodynamic of an anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin monoclonal antibody (volociximab) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;65(2):207-17.
- [4] *Madabushi R, Cox DS, Hossain M, Boyle DA, Patel BR, Young G, Choi YM, Gobburu JV.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic basis for effective argatroban dosing in pediatrics. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(1):19-28.
- [5] *Sheiner LB, Steimer JL.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug development. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2000;40:67-95.
- [6] *Chien JY, Friedrich S, Heathman MA, de Alwis DP, Sinha V.* Pharmacokinetics/Pharmacodynamics and the stages of drug development: role of modeling and simulation. *AAPS J.* 2005;7:E544-59.
- [7] *Lalonde RL, Kowalski KG, Hutmacher MM, Ewy W, Nichols DJ, Milligan PA, Corrigan BW, Lockwood PA, Marshall SA, Benincosa LJ, Tensfeldt TG, Parivar K, Amantea M, Glue P, Koide H, Miller R.* Model-based drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82:21-32.
- [8] *Holford N, Ma SC, Ploeger BA.* Clinical trial simulation: a review. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(2):166-82
- [9] *Chien JY, Friedrich S, Heathman MA, de Alwis DP, Sinha V.* Pharmacokinetics/Pharmacodynamics and the stages of drug development: role of modeling and simulation. *AAPS J.* 2005;7(3):E544-59.
- [10] *Chaikin P, Rhodes GR, Bruno R, Rohatagi S, Natarajan C.*

- Pharmacokinetics/pharmacodynamics in drug development: an industrial perspective. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(12 Pt 2):1428-38.
- [11] *De Ridder F*. Predicting the outcome of phase III trials using phase II data: a case study of clinical trial simulation in late stage drug development. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;96(3):235-41.
- [12] *King H, Aubert RE, Herman WH*. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-31.
- [13] *Ministry of Health, Labour and Welfare*. Outline of the National Health and Nutrition Survey Japan, 2008. Original in Japanese.
- [14] *日本糖尿病学会*. 糖尿病治療ガイド 2012-2013: 文光堂; 2012.
- [15] *Nauck MA, Bartels E, Orskov C, Ebert R, Creutzfeldt W*. Additive insulintropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulintropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(4):912-17.
- [16] *Meier JJ, Nauck MA*. Glucagon-like peptide 1(GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21:91-117.
- [17] *Elrishi MA, Khunti K, Jarvis J, Davies MJ*. The dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitors: a new class of oral therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Pract Diabetes Int*. 2007;24(9):474-82
- [18] *Heise T, Graefe-Mody EU, Hüttner S, Ring A, Trommshauser D, Dugi KA*. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(8):786-94.
- [19] *Kawamori R, Inagaki N, Araki E, Watada H, Hayashi N, Horie Y, Sarashina A, Gong Y, von Eynatten M, Woerle HJ, Dugi KA*. Linagliptin monotherapy provides superior glycaemic control versus placebo or voglibose with comparable safety in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo and active comparator-controlled, double-blind study. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(4):348-57.
- [20] *Araki E, Kawamori R, Inagaki N, Watada H, Hayashi N, Horie Y, Sarashina A,*

- Thiemann S, von Eynatten M, Dugi K, Woerle HJ.* Long-term safety of linagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(4):364-71
- [21] *Horie Y, Kanada S, Watada H, Sarashina A, Taniguchi A, Hayashi N, Graefe-Mody EU, Woerle HJ, Dugi KA.* Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin: a 4-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa study in Japanese type 2 diabetes patients. *Clin Ther.* 2011;33(7):973-89.
- [22] Januvia (sitagliptin) prescribing information. Whitehouse Station (NJ): Merck and Co. Inc., 2012
- [23] Onglyza (Saxagliptin) prescribing information. Princeton (NJ): Bristol-Myers Squibb Company, 2011
- [24] *He YL, Yamaguchi M, Ito H, Terao S, Sekiguchi K.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(9):582-95.
- [25] *Christopher R, Covington P, Davenport M, Fleck P, Mekki QA, Wann ER, Karim A.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects. *Clin Ther.* 2008;30(3):513-27
- [26] *Fuchs H, Tillement JP, Urien S, Greischel A, Roth W.* Concentration-dependent plasma protein binding of the novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor BI 1356 due to saturable binding to its target in plasma of mice, rats and humans. *J Pharm Pharmacol.* 2009;61(1):55-62.
- [27] *Retlich S, Withopf B, Greischel A, Staab A, Jaehde U, Fuchs H.* Binding to dipeptidyl peptidase-4 determines the disposition of linagliptin (BI 1356)-investigations in DPP-4 deficient and wildtype rats. *Biopharm Drug Dispos.* 2009;30(8):422-36.
- [28] *Rowland M, Tozer TN.* Clinical pharmacokinetics: concepts and applications (3rd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1995.
- [29] *Brockmeier D.* Tight binding of ramiprilat to ACE: consequences for pharmacokinetic and pharmacodynamic measurements. *Int J Clin Pharmacol*

Ther. 1995;33(12):631-38.

- [30] *Beal SL, Sheiner LB, Boeckmann AJ*. NONMEM User's Guide-Part I-VII. Ellicott City, MD: Icon Development Solutions
- [31] *Retlich S, Duval V, Graefe-Mody U, Jaehde U, Staab A*. Impact of target-mediated drug disposition on Linagliptin pharmacokinetics and DPP-4 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(8):873-85.
- [32] Wahlby U, Jonsson EN, Karlsson MO. Assessment of actual significance levels for covariate effect in NONMEM. *J Pharmacokinet Phamacodyn*. 2001;28:231-52.
- [33] *Holford N*. VPC, the visual predictive check-superiority to standard diagnostic (Rorschach) plots. 2005; abstract 738, 14. Available at <http://www.page-meeting.org/?abstract=738> (last accessed 12 Jan 2013)
- [34] *Karlsson MO, Holford N*. A tutorial on visual predictive checks. 2008, 17, Abstract 1434. Available at <http://www.page-meeting.org/?abstract=1434> (last accessed 12 Jan 2013)
- [35] *Graefe-Mody U, Retlich S, Friedrich C*. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of linagliptin. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(7):411-27.
- [36] *Picard-Hagen N, Gayraud V, Alvinerie M, Smeyers H, Ricou R, Bousquet-Melou A, Toutain PL*. A nonlabeled method to evaluate cortisol production rate by modeling plasma CBG-free cortisol disposition. *Am J Physiol*. 2001;281:E946-56.
- [37] *Sarashina A, Sesoko S, Nakashima M, Hayashi N, Taniguchi A, Horie Y, Graefe-Mody EU, Woerle HJ, Dugi KA*. Linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in development for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a Phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of single and multiple escalating doses in healthy adult male Japanese subjects. *Clin Ther*. 2010;32(6):1188-204.
- [38] *Krishna R, Herman G, Wagner JA*. Accelerating drug development using biomarkers: a case study with sitagliptin, a novel DPP4 inhibitor for type 2 diabetes. *AAPS J*. 2008;10(2):401-9.
- [39] *Roy RS, Wu J, Eiermann G, Lyons K, He H, Weber A, Thornberry N*. Plasma DPP-4 inhibition by sitagliptin and other DPP-4 inhibitors correlates with and predicts glucose lowering efficacy. 69th Sci Sess of the American Diabetes

- Association (ADA), New Orleans, 5 - 9 Jun 2009. *Diabetes* 2009;58(6)(Suppl)
- [40] *Kim D, Wang L, Beconi M, Eiermann GJ, Fisher MH, He H, Hickey GJ, Kowalchick JE, Leiting B, Lyons K, Marsilio F, McCann ME, Patel RA, Petrov A, Scapin G, Patel SB, Roy RS, Wu JK, Wyvratt MJ, Zhang BB, Zhu L, Thornberry NA, Weber AE.* (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem.* 2005;48(1):141-51.
- [41] *He YL, Yamaguchi M, Ito H, Terao S, Sekiguchi K.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(9):582-95.
- [42] *Kikuchi M, Abe N, Kato M, Terao S, Mimori N, Tachibana H.* Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83(2):233-40.
- [43] *Iwamoto Y, Taniguchi T, Nonaka K, Okamoto T, Okuyama K, Arjona Ferreira JC, Amatruda J.* Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2010;57(5):383-94.
- [44] *Herman GA, Mistry GC, Yi B, Bergman AJ, Wang AQ, Zeng W, Chen L, Snyder K, Ruckle JL, Larson PJ, Davies MJ, Langdon RB, Gottesdiener KM, Wagner JA.* Evaluation of pharmacokinetic parameters and dipeptidyl peptidase-4 inhibition following single doses of sitagliptin in healthy, young Japanese males. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(3):429-36.
- [45] *Covington P, Christopher R, Davenport M, Fleck P, Mekki QA, Wann ER, Karim A.* Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2008;30(3):499-512.
- [46] *Seino Y, Fujita T, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K.* Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind,

- dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(9):1781-92.
- [47] *Mager DE.* Target-mediated drug disposition and dynamics. *Biochem Pharmacol.* 2006;72(1):1-10.
- [48] *Mager DE, Jusko WJ.* General pharmacokinetic model for drugs exhibiting target-mediated drug disposition. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2001;28(6):507-32.
- [49] *Zhao L, Shang EY, Sahajwalla CG.* Application of pharmacokinetics-pharmacodynamics/clinical response modeling and simulation for biologics drug development. *J Pharm Sci.* 2012;101(12):4367-82.
- [50] *Levy G.* Pharmacologic target-mediated drug disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56(3):248-52.
- [51] *Thomas L, Eckhardt M, Langkopf E, Tadayyon M, Himmelsbach F, Mark M.* (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-yl methyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;325(1):175-82.
- [52] *Cordero OJ, Ayude D, Nogueira M, Rodriguez-Berrocal FJ, de la Cadena MP.* Preoperative serum CD26 levels: diagnostic efficiency and predictive value for colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2000;83(9):1139-46.
- [53] *Cuchacovich M, Gatica H, Pizzo SV, Gonzalez-Gronow M.* Characterization of human serum dipeptidyl peptidase IV (CD26) and analysis of its autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(6):673-80.
- [54] *Aso Y, Ozeki N, Terasawa T, Naruse R, Hara K, Suetsugu M, Takabayashi K, Shibasaki M, Haruki K, Morita K, Inukai T.* Serum level of soluble CD26/dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) predicts the response to sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes controlled inadequately by metformin and/or sulfonylurea. *Transl Res.* 2012;159(1):25-31.
- [55] *Ohmura T, Hayashi N, Encinas J.* Pharmacological and clinical profiles of the

DPP-4 inhibitor linagliptin (Trazenta). *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2012;139(4):174-83.

- [56] *Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT*. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(8):501-14.