

論文内容要旨

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

主指導教員：高野 幹久 教授
(基礎生命科学部門 医療薬剤学)

副指導教員：小池 透 教授
(基礎生命科学部門 医療分子機能科学)

副指導教員：湯元 良子 助教
(基礎生命科学部門 医療薬剤学)

唯保 祐介

(医歯薬学総合研究科 薬学専攻)

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

薬学専攻 D110622 唯保 祐介
主指導教員 高野 幹久

【序論】

経口 Dipeptidyl peptidase -4 (DPP-4) 阻害剤であるリナグリプチン (LGP) は、II 型糖尿病を適応症として開発され、2011 年に米国、欧州、本邦にて承認された。

日本人 II 型糖尿病患者 (T2DM) の第 III 相試験の結果、5 mg を申請用量として選択したが、第 II 相試験では、0.5 mg, 2.5 mg, および 10 mg の用量のみを検討し、承認用量である 5 mg は検討していない。

本研究では、T2DM での本剤の用法・用量をサポートすることを目的として、T2DM の第 II 相試験のデータを用いて PK/PD モデルを構築し、5 mg 投与後の DPP-4 阻害率をシミュレーションした。

また、sensitivity analysis を実施し、薬物動態および DPP-4 阻害率に対する BMAX, KD, AMAX2 の変動の影響を検討した。さらに、CL/F1, V2/F1, F1 の変動に対する影響が、DPP-4 への親和性の違いにより変化するかを検討した。

【実験方法】

解析データセット：本解析には、計 55 例、LGP の血漿中濃度を 1547 ポイント、DPP-4 阻害率のデータを 1606 ポイント用いた。

モデル構築：LGP は DPP-4 への濃度依存的な結合による非線形の薬物動態を示すことから、PK モデルは DPP-4 への結合を組み込んだ Target drug disposition (TMDD) model を用いた。なお、本モデル中では、DPP-4 に比べて LGP の血中濃度が常に高い状態を仮定しているが、0.5 mg 群のデータは、この仮定に当てはまらないため、解析から除外した。PD モデルには、以下のモデルを用いた。

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

E_{\max} : maximal effect
 C_b/BMAX : percentage of DPP-4 molecules bound/inhibited by linagliptin calculated by PK model

モデル診断：実測値と母集団予測値 (PRED) および個別予測値 (IPRED) との相関 (GOF plots) により評価した。また、Visual predictive check (VPC) を実施した。

シミュレーション：構築したモデルを用いて、LGP 2.5 mg, 5 mg, および 10 mg, 1 日 1 回反復投与後、DPP-4 阻害率をシミュレーションした。

Sensitivity analysis：構築したモデルをもとに、BMAX, KD, および AMAX2 を変動させ、LGP の血漿中濃度および DPP-4 阻害率に及ぼす影響を検討した。また、LGP に比べて低親和性薬剤の場合、CL/F1, V2/F1, F1 の変動が血漿中濃度および DPP-4 阻害率に及ぼす影響を検討した。

【結果・考察】

モデル診断：

GOF plots の結果、LGP の血中濃度は、PRED および IPRED と実測値は概ね良好な相関を示していたが、高濃度側では過小評価の傾向が認められた。一方、DPP-4 阻害率は、PRED および IPRED と実測値は概ね良好な相関を示した。

VPC の結果、LGP の血中濃度は、予測値の中央値と実測値の中央値は良く一致していたものの、10 mg 群では C_{\max} 付近の濃度を過小評価していたものの、DPP-4 阻害率は >10 nmol/L では飽和していることから、モデルの予測精度は問題ないと考えられた。DPP-4 阻害率は、予測値の中央値と実測値の中央値は良く一致していた。

シミュレーション

5 mg および 10 mg 投与後の DPP-4 阻害率は、投与間隔を通して 80%以上 (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必要) が維持されていることが示された。一方、2.5 mg 投与ではトラフ DPP-4 阻害率は、80%を下回った。

Sensitivity analysis

LGP の $AUC_{\tau,ss}$ は、KD および AMAX2 では顕著な影響は受けなかったものの、BMAX では大きく変動した。トラフ DPP-4 阻害率は、BMAX および AMAX2 によって顕著な影響は受けなかったものの、KD では大きく変動した。

LGP に比べて低親和性薬剤では、CL/F1 の変動に伴い、 $AUC_{\tau,ss}$ およびトラフ DPP-4 阻害率は大きく変動した。また、F1 でも同様の傾向が認められた。一方、V2/F1 では親和性の違いによる差は認められなかった。

【結論】

- T2DM での LGP の薬物動態および DPP-4 阻害率は、DPP-4 への結合を組み込んだ TMDD model で適切に記述することができた。
- シミュレーションの結果、T2DM において LGP 5 mg が最適な用量であることが支持された。
- Sensitivity analysis の結果、LGP は、DPP-4 への親和性が低い他の薬剤に比べて、安定した血漿中濃度および DPP-4 阻害率を示すと考えられた。