

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 薬 学 )	氏名	唯保 祐介
学位授与の要件	学位規則第4条第1・2項該当		
論 文 題 目			
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			
論文審査担当者			
主 査	教 授	森 川 則 文	印
審査委員	教 授	松 尾 裕 彰	
審査委員	准 教 授	永 井 純 也	
〔論文審査の要旨〕			
<p>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経口Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害剤である。本剤は、II型糖尿病を適応症として開発され、2011年に米国(5月)、欧州(8月)、本邦(7月)にて承認された。本剤の承認用量は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HbA1c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。一方、日本人II型糖尿病患者の第II相試験では、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は検討していない。そこで本研究では、日本人II型糖尿病患者での本剤の用法・用量をサポートすることを目的として、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、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した。また、構築したモデルを用いた sensitivity analysisを実施し、本剤の薬物動態およびDPP-4阻害率に対する Protein-binding parameterの変動の影響を検討した。さらに、リナグリプチンは他のDPP-4阻害剤に比べてDPP-4への親和性が高いことから、CL/F1, V2/F1, およびF1の変動に対する影響が、DPP-4への親和性の違いにより、どの様に変化するかを検討した。</p>			

### モデル診断

リナグリプチンの血漿中薬物濃度は、モデルから推定された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。また、血漿中濃度およびDPP-4阻害率ともに、CWRESとPREDとの間に一定の傾向は認められず、0回りに均等な分布を示した。リナグリプチンの血漿中濃度は、モデルから予測される中央値と実測値の中央値はよく一致していたものの、10 mg群ではC<sub>max</sub>付近の濃度を過小評価している傾向が認められた。一方、DPP-4阻害率は、モデルから予測される中央値と実測値の中央値は良く一致しており、モデルの予測性が良好であることが確認された。血漿中濃度で認められた過小評価については、DPP-4阻害率は10 nmol/L 以上では飽和していることから、DPP-4阻害率の予測精度には影響しないと考えられた。

### シミュレーション

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。シミュレーションの結果、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%以上に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

BMAX, KD, およびAMAX2の変動の影響を検討した。リナグリプチンのAUC<sub>τ, ss</sub>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、1 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、特に低親和性（高KD値）になるに従い、大きく低下した。さらに、リナグリプチンと低親和性薬剤との間でCL/F<sub>1</sub>の変動の影響を比較した。その結果、リナグリプチンに比べて低親和性薬剤では、CL/F<sub>1</sub>の変動に伴い、AUC<sub>τ, ss</sub>およびトラフDPP-4阻害率は大きく変動した。また、F<sub>1</sub>の変動においても同様の傾向が認められた。一方、V<sub>2</sub>/F<sub>1</sub>の変動によるAUC<sub>τ, ss</sub> 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。

以上の結果から、本論文は日本人 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、重要な基礎的知見を与えるものと考えられる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（薬学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。