

イプラグリフロジンの臨床開発におけるモデル情報に基づく医薬品開発  
アプローチ

Model Informed Drug Development Approaches in Clinical Drug Development of  
Ipragliflozin

令和 2 年度

論文博士申請者

齊藤 正子 (Saito, Masako)

指導教員

花田 和彦

## 目次

緒言 .....	1
目的 .....	3
薬効薬理の概要 .....	3
薬物動態の概要 .....	3
臨床試験の概要 .....	4
本研究の概要 .....	2
第 1 章 曝露応答関係の検討 .....	5
1. 母集団薬物動態（PPK：Population Pharmacokinetics）モデルの構築.....	5
1.1. 解析データ .....	5
1.2. 方法 .....	5
1.2.1. データの探索的評価 .....	5
1.2.2. 事前情報を用いたベースモデル.....	5
1.2.3. 共変量探索 .....	7
1.2.4. モデル評価 .....	7
1.3. 結果 .....	8
1.3.1. データの探索的評価 .....	8
1.3.2. 事前情報を用いたベースモデル.....	10
1.3.3. 共変量探索 .....	12
1.3.4. モデル評価 .....	17
1.4. 考察 .....	18
1.5. 小括 .....	20

2. 母集団 PK/PD モデルの構築 .....	21
2.1. 解析データ .....	21
2.2. 方法 .....	21
2.2.1. データの探索的評価 .....	21
2.2.2. ベースモデル.....	21
2.2.3. 共変量探索 .....	22
2.2.4. モデル評価 .....	23
2.3. 結果 .....	23
2.3.1. データの探索的評価 .....	23
2.3.2. ベースモデル.....	25
2.3.3. 共変量探索 .....	26
2.3.4. モデル評価 .....	32
2.4. 考察 .....	32
2.5. 小括 .....	34
3. 長期的な血糖降下作用モデルの構築 .....	35
3.1. 解析データ .....	35
3.2. 方法 .....	35
3.2.1. データの探索的評価 .....	35
3.2.2. ベースモデル.....	35
3.2.3. 共変量探索 .....	37
3.2.4. モデル評価 .....	37
3.3. 結果 .....	38

3.3.1.	データの探索的評価 .....	38
3.3.2.	FPG モデル .....	40
3.3.3.	HbA1c モデル .....	43
3.3.4.	モデル評価 .....	47
3.4.	考察 .....	48
3.5.	小括 .....	48
第 2 章	個々の患者における血糖降下作用の経時推移の予測 .....	49
1.	曝露量・薬理作用・治療効果のシミュレーション .....	49
1.1.	解析データ .....	49
1.2.	方法 .....	49
1.3.	結果 .....	49
1.4.	考察 .....	50
1.5.	小括 .....	50
2.	腎機能低下者における治療効果のシミュレーション .....	51
2.1.	解析データ .....	51
2.2.	方法 .....	51
2.3.	結果 .....	51
2.4.	考察 .....	53
2.5.	小括 .....	53
第 3 章	各 SGLT2 阻害薬の薬物治療における一般化または差別化の検討	54
1.1.	解析データ .....	54

1.2.	方法 .....	54
1.3.	結果 .....	54
1.4.	考察 .....	55
1.5.	小括 .....	57
	総括 .....	58
	謝辞 .....	59
	参考文献 .....	60

## Figure 一覧

Fig. 1	イブラグリフロジンにおける M&S の概略 .....	2
Fig. 2	患者第 1 相試験（試験 B、C）における血漿中イブラグリフロジン濃度－時間推移 .....	9
Fig. 3	第 2 相試験（試験 D）におけるトラフ血漿中イブラグリフロジン濃度 .....	9
Fig. 4	Prior PPK Model の診断プロット .....	11
Fig. 5	Final PPK Model の診断プロット .....	16
Fig. 6	Final PPK Model における CL に対する共変量の影響 .....	16
Fig. 7	Final PPK モデルにおける VPC プロット .....	17
Fig. 8	ノンコンパートメントモデルから算出した定常状態の $AUC_{24}$ とモデル予測 $AUC_{24}$ の相関 .....	18
Fig. 9	イブラグリフロジンの曝露量と尿糖排泄量の関係 .....	23
Fig. 10	血糖値または糖濾過速度に対するイブラグリフロジン投与前後の尿糖排泄量の関係 .....	24
Fig. 11	イブラグリフロジン投与前後の尿糖排泄量の関係（概念図） .....	25
Fig. 12	Final PK/PD Model の診断プロット .....	31
Fig. 13	Final PK/PD モデルにおける VPC プロット .....	32
Fig. 14	試験別、投与群別の FPG の経時推移 .....	38
Fig. 15	試験別、投与群別の HbA1c の経時推移 .....	39
Fig. 16	ベースラインの血糖レベルに対する治療開始後 12 週の FPG 及び HbA1c の変化量 .....	39
Fig. 17	Final FPG Model の診断プロット .....	41

Fig. 18	HbA1c における病態進行の外れ値の検討 .....	43
Fig. 19	Final HbA1c Model の診断プロット .....	45
Fig. 20	Final FPG モデルにおける VPC プロット .....	47
Fig. 21	Final HbA1c モデルにおける VPC プロット .....	47
Fig. 22	用量・曝露・尿糖排泄・血糖降下作用のシミュレーション .	49
Fig. 23	腎機能別の血糖降下作用経時推移のシミュレーション .....	52
Fig. 24	2 型糖尿病患者対象、腎機能低下者試験における SGLT2 阻害薬 4 剤の FPG 及び GFR と HbA1c 低下成績の関係 .....	55

## Table 一覧

Table 1	国内臨床試験の概要 .....	0
Table 2	被験者背景及び臨床検査値の要約 .....	4
Table 3	Prior PPK model のパラメータ推定値 .....	11
Table 4	PPK model における共変量探索結果 .....	13
Table 5	Final PPK Model のパラメータ推定値 .....	15
Table 6	PK・PD model における共変量探索結果 .....	27
Table 7	Final PK/PD model のパラメータ推定値 .....	31
Table 8	Final FPG model のパラメータ推定値 .....	41
Table 9	Final HbA1c model のパラメータ推定値 .....	45
Table 10	腎機能別の曝露、薬理作用、及び 52 週時点の血糖降下作用の シミュレーション .....	53
Table 11	健康成人における SGLT2 阻害薬単回投与後の PK の比較 ....	56
Table 12	SGLT2 阻害薬の阻害活性の比較 .....	56



## 緒言

ナトリウム依存性グルコース共輸送体（SGLT：sodium-glucose co-transporter）はグルコースを細胞内へ能動輸送するトランスポーターである。SGLT1 は小腸及び腎尿細管に発現し、SGLT2 は腎近位尿細管のみに発現していることが知られている<sup>1,2)</sup>。消化管におけるグルコースの吸収には SGLT1 が、腎尿細管におけるグルコース再吸収については SGLT2 が主たる役割を担っていると考えられている<sup>3,4)</sup>。SGLT2 阻害薬は腎尿細管における SGLT2 によるグルコース再吸収を阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することで血糖値を低下させる<sup>5)</sup>。SGLT2 阻害薬は新規作用機序の化合物であったことから、承認取得時にもなお、その作用機序の詳細については議論があった。現在では Ohgaki らの研究により、糸球体濾過された未変化体の SGLT2 阻害薬が尿細管の管腔側に存在する SGLT2 を尿側の細胞外から作用して阻害すると考えられている<sup>6)</sup>。

イブラグリフロジン<sup>7)</sup>は SGLT2 選択的阻害薬であり、2014 年 1 月に SGLT2 阻害薬としては世界で初めて 2 型糖尿病を効能・効果とした製造販売承認を本邦で取得した。開発当初はヒトでの薬理機序や曝露応答関係についての定量的知見が得られておらず、臨床試験デザインの立案や試験結果の評価にあたり多くの議論が生じた。そのため、モデルを用いた定量的評価が必要であると考えられた。

Model Informed Drug Development（MIDD）のアプローチは、医薬品開発や臨床での薬物治療における Clinical question にこたえるため、近年では広く用いられている。創薬における Modeling & Simulation（M&S）の活用も含め、Model Informed Drug Discovery and Development（MIDD3）とも呼ばれており、2016 年にはこのアプローチの活用についての White paper も公表されている<sup>8)</sup>。M&S は、モデルを用いたデータの定量的評価により、試験

対象集団、症例数、評価項目、評価時点などの試験デザインの最適化、有効性・安全性のバランスの取れた至適用量の決定などの臨床開発の各段階の課題について、製薬企業及び規制当局における意思決定のための情報提供を可能にする。その結果として、医薬品開発の効率化、成功確率向上、コスト削減に貢献するとともに、市販後の適正使用のための情報提供にも寄与することができるのが **MIDD** のアプローチである。

本研究では、イプラグリフロジンの臨床開発における **Clinical question** にこたえるため、**MIDD** のアプローチを用いて臨床試験結果の定量的評価を試みた。

## 目的

MIDD アプローチによりイプラグリフロジンの曝露応答関係を理解し、臨床エンドポイントである血糖降下作用について個々の被験者の予測を可能とすることにより、適正使用と薬剤選択のための情報を提供することを本研究の目的とした。

## 薬効薬理の概要

イ プ ラ グ リ フ ロ ジ ン L プ ロ リ ン ((1S)-1,5-anhydro-1-C-{3-[(1-benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl}-D-glucitol compound with L-proline (1:1))は、イプラグリフロジンとして分子量 404.45 の化合物である。イプラグリフロジンはヒト型 SGLT2 及び SGLT1 を発現させた細胞における Na<sup>+</sup>依存的な [<sup>14</sup>C]methyl α-D-glucopyranoside の取り込みを抑制し、その 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub> 値) はそれぞれ 7.38 及び 1880 nmol/L であった。同様の試験系において、ヒト代謝物 (M1-M6) の SGLT2 に対する IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 686、1870、7110、3690、392 及び 399 nmol/L であり、未変化体の IC<sub>50</sub> 値の約 53~963 倍だった。また、代謝物の SGLT1 に対する IC<sub>50</sub> 値は 47500 nmol/L 以上であった<sup>7)</sup>。

## 薬物動態の概要

ヒトにおけるイプラグリフロジン経口投与後のバイオアベイラビリティは約 90% と良好であり<sup>9)</sup>、蛋白結合率は約 96% と高く<sup>10)</sup>、主な結合蛋白はアルブミンであった<sup>11)</sup>。

主な代謝経路は UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) である UGT2B7 によるグルクロン酸抱合であり、UGT2B4、UGT1A8 及び UGT1A9 も寄与することが示唆された<sup>12,13)</sup>。また、ヒトの肝、腎、及び小腸のミクロソーム

を用いた代謝臓器同定試験より、肝に加え腎での代謝も示唆されたが、小腸ではほとんど代謝されないと考えられた<sup>14)</sup>。

マスバランス試験の結果、放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 67.9%及び 32.7%であった<sup>15)</sup>。イブラグリフロジンの尿中への未変化体排泄率(Ae%)は 1%程度であり、代謝物の尿中排泄率はそれぞれ M1 で 2.08%～6.82%、M2 で 34.7%～64.79%、M3 で 3.08%～5.88%、M4 で 5.56%～31.72% 及び M6 で 0.938%～1.51%であった<sup>10,16)</sup>。イブラグリフロジンは P-glycoprotein (P-gp) の基質であり、排泄における腎分泌の寄与も示唆されている<sup>17)</sup>。一方で、未変化体の Ae%がわずかであるのは、SGLT2 阻害薬自身が SGLT により再吸収されるために糖の吸収を阻害するためと考えられている<sup>6)</sup>。

## 臨床試験の概要

本研究は、本邦で実施したイブラグリフロジンの 7 つの臨床試験から得られたデータを用いて検討を行った。各試験の概要を Table 1 に示す。

**Table 1**      国内臨床試験の概要

試験名 試験番号 National Clinical Trial (NCT) Number	被験者	デザイン	用法・用量	投与期間	被験者数 (実薬/プラセボ)	参照 文献
<b>試験 A</b> 第 1 相 単回・反復試験 <i>NCT01121198</i>	健康成人 男性	プラセボ対照、無作為化、 単盲検、用量漸増	1, 3, 10, 30, 100, and 300 mg 又はプラセボ を単回投与 20, 50, 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 投与	単回 7 日間	84 (60/24)	18)
<b>試験 B</b> 第 1 相 PK/PD 試験 <i>NCT01023945</i>	2 型糖尿病 患者	プラセボ対照、無作為化、 二重盲検	50, 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与	14 日間	28 (18/10)	19)
<b>試験 C</b> 第 1 相 腎機能低下患者試験 <i>NCT01097681</i>	2 型糖尿病 患者	非盲検	50 mg 単回投与 $\alpha$ -グリコシダーゼ阻害薬, SU 剤, メトホル ミン, ピオグリタゾンのうち、1 剤の 併用は可。	単回	25 (25/0)	20)
<b>試験 D</b> 第 2 相用量設定試験 <i>NCT00621868</i>	2 型糖尿病 患者	プラセボ対照、無作為化、 二重盲検、並行群間比較試験	12.5, 25, 50, 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与	12 週	360 (291/69)	21)
<b>試験 E</b> 第 3 相単独投与試験 <i>NCT01057628</i>	2 型糖尿病 患者	プラセボ対照、無作為化、 二重盲検、並行群間比較試験	50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与	16 週	129 (62/67)	22)
<b>試験 F</b> 第 3 相長期投与試験 <i>NCT01054092</i>	2 型糖尿病 患者	無作為化、非盲検	本剤 50 mg を朝食前又は朝食後に 1 日 1 回投与 20 週時に 100 mg への増量を可とした	52 週	181 (181/0)	23)
<b>試験 G</b> 第 3 相 腎機能低下患者試験 <i>NCT01316094</i>	2 型糖尿病 患者	プラセボ対照、無作為化、 二重盲検、並行群間比較試験 + 非盲検非対照	治療 I 期：50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 治療 II 期：50 mg を 1 日 1 回投与 24 週時に 100 mg への増量可 $\alpha$ -グリコシダーゼ阻害薬, SU 剤, ピオグ リタゾンのうち、1 剤の併用可	24 週 (治療 I 期) +28 週 (治療 II 期)	164 (118/46)	24)

第 1 相試験（試験 A）<sup>18)</sup>では健康成人男性を対象にイブラグリフロジンを経口投与し、薬物動態（PK）、薬力学（PD）、安全性、及び忍容性を評価した。単回投与パートではプラセボまたはイブラグリフロジン 1, 3, 10, 30, 100, 300mg を経口投与した。投与後の曝露量は用量比例的に増加し、300 mg までの忍容性が確認された。反復投与パートではプラセボまたはイブラグリフロジン 20, 50, 100 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与し、100 mg までの忍容性が確認された。また、本試験では薬理作用である尿糖排泄作用が健康成人においても確認された。50 mg 及び 100 mg 反復投与時の尿糖排泄量（UGE : Urinary Glucose Excretion）は、1 日当たりおよそ 50-60 g であり、50 mg と 100 mg でほぼ同程度であった。糸球体で一日あたりに濾過される糖はおよそ 180 g いわれているため<sup>2)</sup>、当初、SGLT2 を完全に阻害した場合はこのほとんどが尿糖として排泄されると考えていた。しかし、実際に観察された尿糖は半分以下であった。

第 1 相 PK/PD 試験（試験 B）<sup>19)</sup>では、2 型糖尿病患者にプラセボまたはイブラグリフロジン 50 または 100 mg を 14 日間反復投与した。単回及び反復投与時の UGE 及び血糖値の経時推移を評価し、実薬群ではプラセボ群と比較し有意な尿糖排泄と血糖値の低下が認められた。

第 1 相腎機能低下者試験（試験 C）<sup>20)</sup>では、推定糸球体濾過速度（eGFR）ごとに腎機能を分類し、2 型糖尿病の腎機能正常者（ $90 \leq \text{eGFR}$ ）、軽度腎機能低下者（ $60 \leq \text{eGFR} < 90$ ）、中等度腎機能低下者（ $30 \leq \text{eGFR} < 60$ ）にイブラグリフロジン 50 mg を単回経口投与し、PK、PD 及び安全性を評価した。腎機能低下者では腎機能正常者に比べ経口クリアランス（ $\text{CL}_{\text{po}}$ ）が低下し、血漿中イブラグリフロジン濃度が上昇した。腎クリアランス（ $\text{CL}_{\text{R}}$ ）は絶対値として小さいものの、GFR の低下に対し  $\text{CL}_{\text{R}}$  も低下傾向を示した。薬理作用である尿糖排泄量の変化量（ $\Delta \text{UGE}$ ）は、腎機能正常者と比較し、腎

機能低下者で有意に低かった。

第 2 相用量設定試験（試験 D）<sup>21)</sup>では、イプラグリフロジン 12.5, 25, 50, 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回投与において、12 週の血糖降下作用を評価し、用量依存的な空腹時血糖（FPG : Fasting Plasma Glucose）及びヘモグロビン A1c（HbA1c）の低下が認められた。試験結果から、血糖降下作用は 50 mg ではすでに頭打ちしているように考えられたが、曝露応答関係を明らかにし、適切な検証試験デザインを設計することが求められた。

第 3 相検証試験（試験 E）<sup>22)</sup>では、イプラグリフロジン 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与し、16 週の血糖降下作用を評価した。イプラグリフロジン 50 mg はプラセボと比較し有意な FPG と HbA1c の低下を示した。

第 3 相長期投与試験（試験 F）<sup>23)</sup>ではイプラグリフロジン 50 mg を朝食前又は朝食後に投与し、20 週時点での治療効果に応じて 100 mg への増量を許容し、52 週間の有効性・安全性を評価した。血糖低下作用については投与タイミングによる明らかな違いは認められなかった。

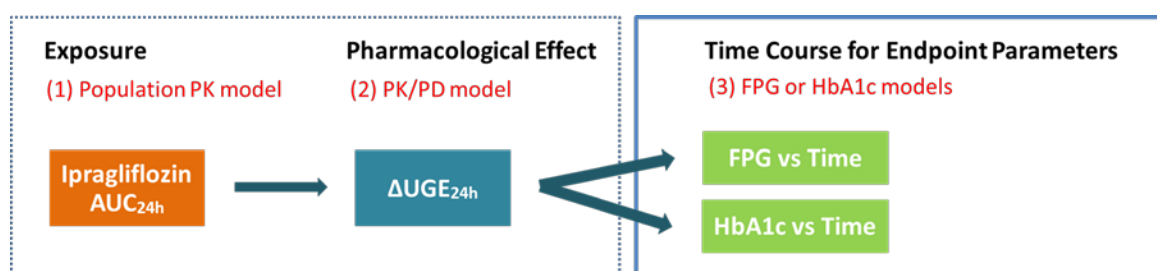
第 3 相腎機能低下患者試験（試験 G）<sup>24)</sup>では、イプラグリフロジン 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与し、24 週の二重盲検評価（治療 I 期）と 28 週の非盲検評価（治療 II 期）を実施した。治療 II 期では実薬群について 100 mg への増量を可とした。対象集団全体としてプラセボと比較し有意な FPG と HbA1c の低下を示したが、中等度腎機能低下者（ $30 \leq \text{eGFR} < 60$ ）における層別解析では、プラセボとの差は認められなかった。

## 本研究の概要

本研究では、イプラグリフロジン開発時の課題に MIDD のアプローチから答えるため、以下の 3 点を目的としてモデル構築及び文献の評価を行った。

- 1) 曝露応答関係の検討
- 2) 個々の患者における血糖降下作用の経時推移の予測
- 3) 各 SGLT2 阻害薬の薬物治療における一般化または差別化の検討

イプラグリフロジンにおける M&S の概略を Fig. 1 に示す。



**Fig. 1** イプラグリフロジンにおける M&S の概略

1 点目の目的であるイプラグリフロジンの曝露応答関係を明らかにするため、臨床試験で得られた実測データを用い 3 つのモデルを構築した。初めに、曝露量の指標としての個々の患者の血漿中イプラグリフロジン濃度—曲線下面積 (AUC, Area under the curve) の推定を可能とする母集団 PK モデルを構築した<sup>25)</sup>。次に、実測の AUC と尿糖排泄量 (UGE, Urinary Glucose Excretion) の変化量である  $\Delta$  UGE の関係について母集団 PK/PD モデルを構築し、個々の被験者の  $\Delta$  UGE の推定を可能にした<sup>25)</sup>。さらに、この推定  $\Delta$  UGE と空腹時血糖 (FPG, Fasting Plasma Glucose)、ヘモグロビン A1c (HbA1c) の低下作用の関係性をモデル化し、FPG と HbA1c の経時推



移を記述できるモデルを構築した<sup>26)</sup>。

構築した 3 つのモデルを用い、2 点目の目的である、異なる背景を持つ個々の患者の血糖降下作用についてのシミュレーションを行った。

さらに、3 点目の目的である SGLT2 阻害薬間の治療効果の比較のため、モデルで得られた知見をもとにして他の SGLT2 阻害薬の文献評価を行った<sup>26)</sup>。

本研究に用いた臨床試験における被験者背景及びベースラインである治療期投与前の臨床検査値の要約を Table 2 に示す。本論文中の HbA1c 値は特に注記がない限りは National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) で示すが、一部 Japan Diabetes Society (JDS) の HbA1c を用いた図表には注釈を記載した。

**Table 2** 被験者背景及び臨床検査値の要約

	第 1 相試験 試験 B, C	第 2・3 相試験 試験 D, E, F	腎機能低下者 第 3 相試験 試験 G	合計
症例数 (実薬/プラセボ)	53 (43/10)	670 (534/136)	164 (118/46)	887 (695/192)
<b>性別 n (%)</b>				
男性	37 (69.8%)	441 (65.8%)	128 (78.0%)	606 (68.3%)
女性	16 (30.2%)	229 (34.2%)	36 (22.0%)	281 (31.7%)
<b>年齢区分 n (%)</b>				
< 65 歳	34 (64.2%)	482 (71.9%)	81 (49.4%)	597 (67.3%)
≥ 65 歳	19 (35.8%)	188 (28.1%)	83 (50.6%)	290 (32.7%)
<b>腎機能区分 n (%)<sup>†</sup></b>				
正常 (eGFR ≥ 90)	22 (41.5%)	296 (44.2%)	0 (0.0%)	318 (35.9%)
軽度低下 (60 to < 90)	21 (39.6%)	362 (54.0%)	83 (50.6%)	466 (52.5%)
中等度低下 (30 to < 60)	10 (18.9%)	12 (1.8%)	81 (49.4%)	103 (11.6%)
重度低下 (eGFR<30)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>年齢 (歳)</b>				
Mean (SD)	59.3 (10.4)	57.3 (10.3)	64.4 (6.7)	58.7 (10.1)
Range (Min–Max)	(34–75)	(26–86)	(44–74)	(26–86)
<b>体重 (kg)</b>				
Mean (SD)	69.06 (11.89)	68.06 (12.31)	68.47 (11.42)	68.19 (12.11)
Range (Min–Max)	(45.6–100.8)	(43.7–128.0)	(41.5–101.5)	(41.5–128.0)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Mean (SD)	25.78 (3.14)	25.61 (3.66)	25.60 (3.44)	25.62 (3.59)
Range (Min–Max)	(20.0–33.9)	(19.1–40.6)	(20.0–35.9)	(19.1–40.6)
<b>体表面積 (m<sup>2</sup>)</b>				
Mean (SD)	1.744 (0.183)	1.729 (0.181)	1.738 (0.166)	1.732 (0.178)
Range (Min–Max)	(1.35–2.14)	(1.29–2.47)	(1.28–2.13)	(1.28–2.47)
<b>eGFR (mL/min)<sup>‡</sup></b>				
Mean (SD)	84.28 (29.29)	90.18 (21.65)	61.29 (14.83)	84.46 (23.91)
Range (Min–Max)	(29.8–169.8)	(50.5–175.4)	(24.1–98.4)	(24.1–181.5)
<b>総蛋白 (g/dL)</b>				
Mean (SD)	7.19 (0.47)	7.26 (0.38)	7.35 (0.43)	7.27 (0.40)
Range (Min–Max)	(6.1–8.3)	(5.9–8.4)	(5.8–9.1)	(5.8–9.1)
<b>総ビリルビン (mg/dL)</b>				
Mean (SD)	0.81 (0.33)	0.82 (0.32)	0.77 (0.28)	0.81 (0.31)
Range (Min–Max)	(0.4–2.7)	(0.2–3.6)	(0.3–1.8)	(0.2–3.6)
<b>空腹時血糖 (mg/dL)</b>				
Mean (SD)	156.0 (40.2)	175.2 (38.0)	144.2 (22.9)	168.3 (37.9)
Range (Min–Max)	(84–255)	(96–342)	(73–207)	(73–342)
<b>HbA1c (NGSP) (%)</b>				
Mean (SD)	8.05 (1.45)	8.22 (0.82)	7.52 (0.54)	8.08 (0.87)
Range (Min–Max)	(5.8–14.0)	(6.7–11.4)	(6.3–9.0)	(5.8–14.0)

†: 試験 G においてはプラセボ run-in 期の eGFR をベースライン値とした。

‡: 個々の体表面積で補正した eGFR を示す。

Abbreviations:

BMI, body mass index; GFR, glomerular filtration rate; HbA1c, hemoglobin A1c;

NGSP, National Glycohemoglobin Standardization Program.

## 第 1 章 曝露応答関係の検討

### 1. 母集団薬物動態（PPK：Population Pharmacokinetics）モデルの構築

#### 1.1. 解析データ

PPK モデルの構築には 2 型糖尿病患者を対象とした 6 試験から得られた血漿中イブラグリフロジン濃度を用いた。第 1 相患者試験（試験 B、C）では血漿中イブラグリフロジン濃度の経時推移プロファイルを評価し、後期 4 試験（試験 D-G）では血漿中イブラグリフロジンのトラフ濃度を来院日ごとに評価した。

#### 1.2. 方法

##### 1.2.1. データの探索的評価

解析に用いた試験の患者背景、臨床検査値の要約統計量を算出した。血漿中イブラグリフロジン濃度の経時推移の個別プロット、トラフ濃度の散布図を試験別、投与群別に作成した。

##### 1.2.2. 事前情報を用いたベースモデル

後期試験のトラフ濃度を解析するにあたり、PK パラメータの事前情報となる Prior model を構築するため、血漿中イブラグリフロジン濃度の経時推移プロファイルが得られた第 1 相患者試験（試験 B、C）のデータを用いてモデル構築を行った。プロファイルの視覚的評価から、モデルの基本構造は 1 次吸収過程をもつ 2-コンパートメントモデルとした。パラメータ推定には非線形混合効果モデルの解析ソフトである NONMEM®を用い、ADVAN4、TRANS4 サブルーチンで解析を行った。2-コンパートメントモデルで推定するパラメータは、吸収速度定数 ( $K_a$ )、相対バイオアベイラビリティ (F)、クリアランス (CL)、コンパートメント間クリアランス (Q)、

中心コンパートメントの分布容積 ( $V_c$ )、抹消コンパートメントの分布容積 ( $V_p$ ) である。2-コンパートメントモデルの速度式は以下に示すとおりである。

$$A_d(0) = \text{Dose} \cdot F$$

$$\frac{dA_d(t)}{dt} = -K_a \cdot A_d(t)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = \frac{K_a \cdot A_d}{V_c} - (K_{10} + K_{12}) \cdot C_1(t) + (K_{21}) \cdot C_2(t)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = K_{12} \cdot C_1(t) - K_{21} \cdot C_2(t)$$

$$K_{10} = \frac{CL}{V_c}, K_{12} = \frac{Q}{V_c}, K_{21} = \frac{Q}{V_p}$$

PK パラメータの個体間変動 (IIV, Inter Individual Variability) は対数比例誤差 ( $\eta$ ) とした。IIV は平均 0、分散  $\omega^2$  の正規分布を仮定している。

$$P_i = \theta \cdot \exp(\eta)$$

$$\eta \sim N(0, \omega_p^2)$$

残差変動 ( $\varepsilon$ ) は比例誤差 ( $\varepsilon_1$ )、絶対誤差 ( $\varepsilon_2$ )、または比例 + 絶対誤差を検討した。残差変動は平均 0、分散  $\sigma^2$  の正規分布を仮定している。

$$Y_{ij} = \bar{Y}_{ij} \cdot (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$$

$$\eta \sim N(0, \sigma^2)$$

$Y_{ij}$  は被験者  $i$  の  $j$  番目の観測値、 $\bar{Y}_{ij}$  はそれに対応するモデル予測値を示す。

Prior model 構築後、後期 4 試験 (試験 D-G) のトラフ濃度について、NONMEM の \$PRIOR サブルーチンを用いて解析を行い、この事前情報を用いた 2-コンパートメントモデルをベースモデルとした。解析における事前情報の重みを設定するため、個体間変動の事前情報 (OMEGA prior) についての自由度 ( $\nu$ ) は、患者数 ( $N$ ) と推定するパラメータ数 ( $\lambda$ ) から  $\nu = N - \lambda$  として設定した<sup>27)</sup>。

### 1.2.3. 共変量探索

共変量探索は CL の個体間変動についてのみ実施した。検討項目は、ベースラインの年齢 (AGE)、性別 (GEND)、体重 (BW)、体表面積 (BSA)、及び、各評価日のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、総蛋白 (TPRO)、総ビリルビン (TBIL)、糸球体濾過速度 (GFR)、食事条件 (FOOD) とした。共変量の影響度を組み込んだ CL/F の式は以下に示す通りである。θ<sub>1</sub> は CL の母集団平均、θ<sub>2</sub> は共変量変数 (COV) の影響度を示す係数である。

$$\text{連続変数} \quad CL_i = \theta_1 \cdot \left( \frac{COV}{\text{mean}(COV)} \right)^{\theta_2}$$

$$\text{カテゴリー変数} \quad CL_i = \theta_1 \cdot (\theta_2)^{COV}$$

共変量探索は逐次的な統計評価で実施し、モデルの目的関数値 (OFV) の尤度比検定により、有意水準 5% で共変量を追加した後、フルモデルから有意水準 1% で有意でないものを削除し、最終モデルとした。共変量を組み込んだモデルの構築にあたっては、共変量間の相関についても評価し、相関が強いパラメータについてはよりよくデータを説明する共変量を選択した。また、各因子の臨床的意義や影響度の大きさも考慮し、最終モデルを決定した。

### 1.2.4. モデル評価

モデル評価は European Medicines Agency (EMA) のガイドライン<sup>28)</sup>及び U.S. Food and Drug Administration (FDA) のドラフトガイダンス<sup>29)</sup>を参照し実施した。モデルの当てはまりの良さは、OFV、診断プロット、実測と予測値の同時プロット (GOF: Goodness-of-Fit) により評価した。モデルの予

測性能は、実測値とモデルからの予測平均及び予測区間をプロットし、視覚的に評価した（VPC：Visual Prediction Check）。モデルの頑健性はモデルパラメータの推定精度を相対誤差（RSE）及びブートストラップ法により評価した。RSEはパラメータの母集団平均推定値（MEAN）と標準誤差（SE）から以下の式で算出される。

$$RSE(\%) = \frac{SE}{MEAN} \times 100$$

イブラグリフロジンの曝露量の指標である AUC のモデル予測性能を評価するため、ノンコンパートメントモデル解析より算出した定常状態の  $AUC_{24}$  と、モデルから以下の式で予測される  $AUC_{24}$  との相関性を確認した。

$$AUC_{24,i} = \frac{Dose \cdot F_i}{CL_i}$$

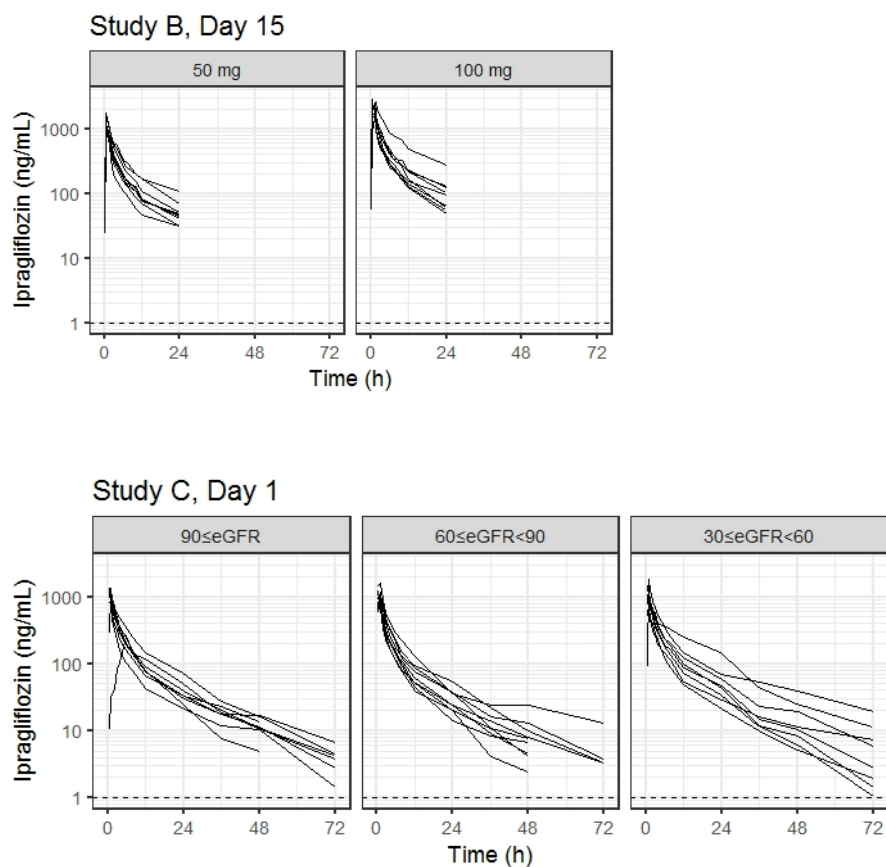
$AUC_{24}$  の予測精度は平均絶対誤差率（Mean Absolute Percentage Error：MAPE）により評価した。 $n$  はデータ数、 $y_i$  は  $i$  番目の被験者の実測値、 $f_i$  は  $i$  番目の被験者の予測値を示す。

$$MAPE = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{y_i - f_i}{y_i} \right|$$

### 1.3. 結果

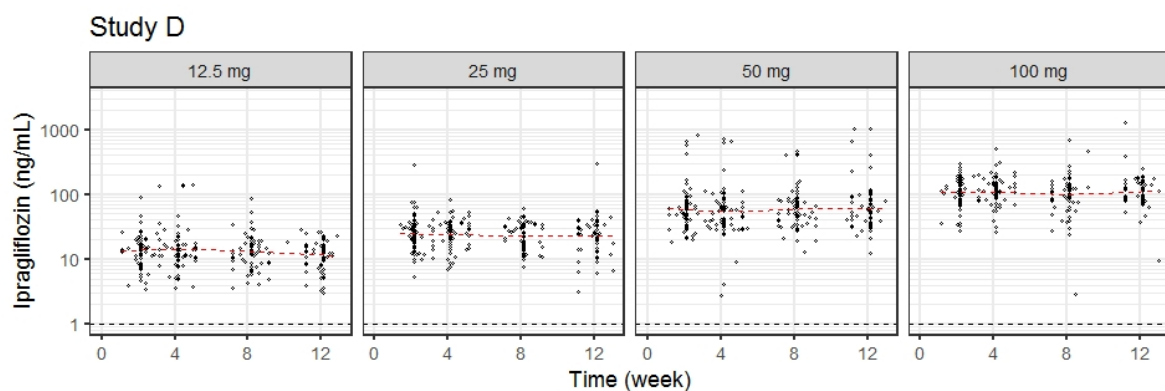
#### 1.3.1. データの探索的評価

血漿中イブラグリフロジン濃度の経時推移を Fig. 2、トラフ濃度の散布図を Fig. 3 に示す。血漿中イブラグリフロジン濃度は投与後速やかに上昇し、2相性の消失を示した。イブラグリフロジンの曝露量（AUC 及びトラフ濃度）は用量比例的に増加した。



**Fig. 2** 患者第 1 相試験（試験 B、C）における血漿中イプラグリフロジン濃度－時間推移

Black dash line: Lower limit of quantification (LLOQ) = 1 ng/mL



**Fig. 3** 第 2 相試験（試験 D）におけるトラフ血漿中イプラグリフロジン濃度

Black dash line: LLOQ = 1 ng/mL

Red dash line: lowest line of observations.

### 1.3.2. 事前情報を用いたベースモデル

43 名、534 点の血漿中イプラグリフロジン濃度について、2-コンパートメントモデルのパラメータ推定を実施した。パラメータ推定値を Table 3、診断プロットを Fig. 4 に示す。パラメータの推定精度を示す RSE はいずれも小さく、個別データへのフィッティングも良好であった。



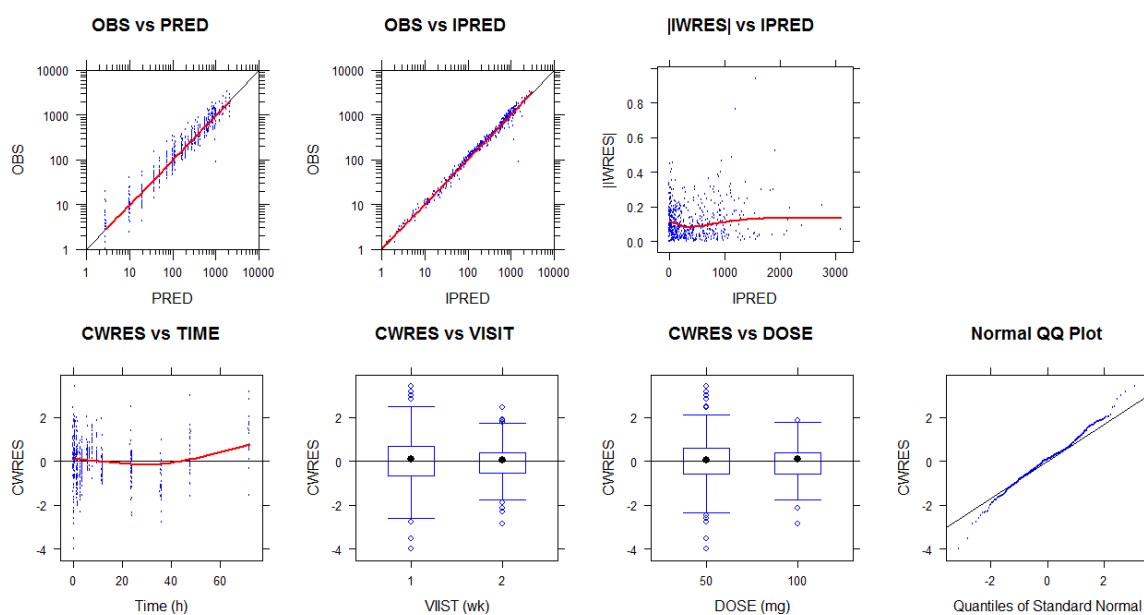
**Table 3** Prior PPK model のパラメータ推定値

Parameter	Estimate	SE	RSE (%) <sup>†</sup>	Lower 95% CI <sup>‡</sup>	Upper 95% CI <sup>‡</sup>	CV (%) <sup>§</sup>
Population Mean						
$\theta(1)$ : CL (L/h)	10.4	0.490	4.71%	9.44	11.4	-
$\theta(2)$ : $V_c$ (L)	41.0	1.61	3.93%	37.8	44.2	-
$\theta(3)$ : Q (L/h)	7.09	0.469	6.61%	6.17	8.01	-
$\theta(4)$ : $V_p$ (L)	70.8	3.51	4.96%	63.9	77.7	-
$\theta(5)$ : $K_a$ (/h)	6.74	1.00	14.8%	4.78	8.70	-
Inter-individual variability						
$\omega^2$ : CL	0.0357	0.0104	29.1%	0.0153	0.0561	19.1%
$\omega^2$ : $V_p$	0.0524	0.0136	26.0%	0.0257	0.0791	23.2%
$\omega^2$ : F	0.0381	0.00870	22.8%	0.0210	0.0552	19.7%
Residual error						
$\sigma^2$	0.0300	0.00377	12.6%	0.0226	0.0374	17.5%

†: RSE (%) = SE / Estimate $\times 100$

‡: Wald 95% confidence interval

§: Inter-individual variability or residual error,  $CV(\%) = \sqrt{\exp(\omega^2) - 1} \times 100$ ,  
 $CV(\%) = \sqrt{\exp(\sigma^2) - 1} \times 100$ , respectively

**Fig. 4** Prior PPK Model の診断プロット

Black line: the reference line ( $y=x$  or  $y=0$ )

Red line: the loess line

Abbreviations:

OBS, Observations

PRED, Predicted data based on population parameter estimates

IPRED, Individual Predicted Data based on individual empirical Bayes parameter estimates

IWRES, Absolute Individual Weighted Residuals

CWRES, Weighted Residuals evaluated at individual conditional estimates

QQ, Quantile-quantile

次に、このパラメータ推定値を事前情報として\$PRIOR に指定することで、640 名、3714 点のトラフ濃度について解析を実施した。観察値はトラフ濃度のみであることから、個体間変動は CL のみ推定することにした。事前情報の重みを示す OMEGA prior の自由度 ( $\nu$ ) は、患者数 ( $N=43$ ) と推定する PK パラメータ及び個体間変動の数 ( $\lambda=6$ ) から  $\nu=N-\lambda=37$  とした。その結果得られた事後のモデルをベースモデルとし、以降の共変量探索の基準とした。ベースモデルの OFV は 25208.615、CL の個体間変動は 26.8%、残差変動は 25.2%であった。

### 1.3.3. 共変量探索

共変量探索の過程を Table 4 に示す。

**Table 4 PPK model における共変量探索結果***Step 1*

Run No.	PK Parameter	OFV	ΔOFV	p-value	ref
D0000	Base model	25208.615			
D0001	$CL=\theta_1 \times (AGE/65)^{\theta_6}$	25138.275	-70.340	<0.0001	D0000
D0002	$CL=\theta_1 \times (BW/65)^{\theta_6}$	25142.008	-66.607	<0.0001	D0000
D0003	$CL=\theta_1 \times (HGHT/165)^{\theta_6}$	25163.108	-45.507	<0.0001	D0000
D0004	$CL=\theta_1 \times (BMI/25)^{\theta_6}$	25181.999	-26.616	<0.0001	D0000
D0005	$CL=\theta_1 \times (BSA/1.73)^{\theta_6}$	25136.239	-72.376	<0.0001	D0000
D0006	$CL=\theta_1 \times (AST/24)^{\theta_6}$	25186.232	-22.383	<0.0001	D0000
D0007	$CL=\theta_1 \times (ALT/28)^{\theta_6}$	25208.555	-0.060	0.8065	D0000
D0008	$CL=\theta_1 \times (ALP/250)^{\theta_6}$	25202.555	-6.060	0.0138	D0000
D0009	$CL=\theta_1 \times (TBIL/0.8)^{\theta_6}$	25136.639	-71.976	<0.0001	D0000
D0010	$CL=\theta_1 \times (ALB/4.4)^{\theta_6}$	25160.907	-47.708	<0.0001	D0000
D0011	$CL=\theta_1 \times (TPRO/7.0)^{\theta_6}$	25134.517	-74.098	<0.0001	D0000
D0012	$CL=\theta_1 \times (EGFR/90)^{\theta_6}$	25099.722	-108.893	<0.0001	D0000
<b>D0013</b>	<b><math>CL=\theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6}</math></b>	<b>25056.623</b>	<b>-151.992</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>D0000</b>
D0014	$CL=\theta_1 \times \theta_6^{(GEND)}$	25181.976	-26.639	<0.0001	D0000
D0015	$CL=\theta_1 \times \theta_6^{(FOOD)}$	25204.905	-3.710	0.0541	D0000

Abbreviations:

AGE, Age (year); BW, Body weight (kg); HGHT, Height (cm); BMI, Body mass index (kg/m<sup>2</sup>); BSA, Body surface area (m<sup>2</sup>) calculated by Du Bois equation; AST, aspartate aminotransferase (IU/L); ALT, Alanine aminotransferase (IU/L); ALP, Alkaline phosphatase (IU/L); TBIL, Total bilirubin (mg/dL); ALB, Albumin (g/dL); TPRO, Total protein (g/dL), EGFR, estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) calculated by MDRD equation modified by a Japanese coefficient; GFR, GFR corrected by individual BSA (mL/min); GEND, Gender (Male=0, Female=1); FOOD, Food conditions (Fasted=0, Fed=1)

*Step 2*

Run No.	PK Parameter	OFV	ΔOFV	p-value	ref
D2001	$CL=\theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (AGE/65)^{\theta_7}$	25039.382	-17.241	<0.0001	D0013
D2002	$CL=\theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (BSA/1.73)^{\theta_7}$	25023.139	-33.484	<0.0001	D0013
D2003	$CL=\theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (AST/24)^{\theta_7}$	25040.858	-15.765	0.0001	D0013
D2004	$CL=\theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (ALP/250)^{\theta_7}$	25046.752	-9.871	0.0017	D0013
D2005	$CL=\theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (TBIL/0.8)^{\theta_7}$	25002.806	-53.817	<0.0001	D0013
<b>D2006</b>	<b><math>CL=\theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (TPRO/7.0)^{\theta_7}</math></b>	<b>24999.691</b>	<b>-56.932</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>D0013</b>
D2007	$CL=\theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times \theta_7^{(GEND)}$	25034.416	-22.207	<0.0001	D0013

### Step 3

Run No.	PK Parameter	OFV	ΔOFV	p-value	ref
D3001	$CL = \theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (TPRO/7.0)^{\theta_7} \times (AGE/65)^{\theta_8}$	24978.661	-21.030	<0.0001	D2006
D3002	$CL = \theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (TPRO/7.0)^{\theta_7} \times (BSA/1.73)^{\theta_8}$	24961.324	-38.367	<0.0001	D2006
D3003	$CL = \theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (TPRO/7.0)^{\theta_7} \times (AST/24)^{\theta_8}$	24994.354	-5.337	0.0209	D2006
D3004	$CL = \theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (TPRO/7.0)^{\theta_7} \times (ALP/250)^{\theta_8}$	24999.090	-0.601	0.4382	D2006
<b>D3005</b>	<b><math>CL = \theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (TPRO/7.0)^{\theta_7} \times (TBIL/0.8)^{\theta_8}</math></b>	<b>24956.571</b>	<b>-43.120</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>D2006</b>
D3006	$CL = \theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (TPRO/7.0)^{\theta_7} \times \theta_8^{(GEND)}$	24979.167	-20.524	<0.0001	D2006

### Step 4

Run No.	PK Parameter	OFV	ΔOFV	p-value	ref
D4001	$CL = \theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (TPRO/7.0)^{\theta_7} \times (TBIL/0.8)^{\theta_8} \times (AGE/65)^{\theta_9}$	24936.486	-20.085	<0.0001	D3005
<b>D4002</b>	<b><math>CL = \theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (TPRO/7.0)^{\theta_7} \times (TBIL/0.8)^{\theta_8} \times (BSA/1.73)^{\theta_9}</math></b>	<b>24916.135</b>	<b>-40.436</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>D3005</b>
D4003	$CL = \theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (TPRO/7.0)^{\theta_7} \times (TBIL/0.8)^{\theta_8} \times (AST/24)^{\theta_9}$	24953.448	-3.123	0.0772	D3005
D4004	$CL = \theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (TPRO/7.0)^{\theta_7} \times (TBIL/0.8)^{\theta_8} \times \theta_9^{(GEND)}$	24932.755	-23.816	<0.0001	D3005

### Step 5

Run No.	PK Parameter	OFV	ΔOFV	p-value	ref
D5001	$CL = \theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (TPRO/7.0)^{\theta_7} \times (TBIL/0.8)^{\theta_8} \times (BSA/1.73)^{\theta_9} \times (AGE/65)^{\theta_{10}}$	24910.020	-6.115	0.0134	D4002
D5002	$CL = \theta_1 \times (GFR/90)^{\theta_6} \times (TPRO/7.0)^{\theta_7} \times (TBIL/0.8)^{\theta_8} \times (BSA/1.73)^{\theta_9} \times \theta_{10}^{(GEND)}$	24911.982	-4.153	0.0416	D4002

p<0.05 was applied as a criterion of the step-wise forward addition procedure

CL に対する個々の共変量候補の評価において、有意水準 5% ではほとんどすべての因子において有意であった。そこで、共変量同士の相関性や臨床的意義も考慮してフルモデルを構築後、有意水準 0.1% で有意ではなかった因子を削除し、最終モデルとした。

最終モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ法による推定値の要約を Table 5、診断プロットを Fig. 5 に示す。モデル予測値の条件付き重み付き残差 (CWRES) は、投与後経過時間、来院 Visit、投与量によらず同程度であり、モデル予測に偏りはなかった。最終モデルの OFV は 24916.135、CL の個体間変動は 23.4%、残差変動は 24.8% であった。

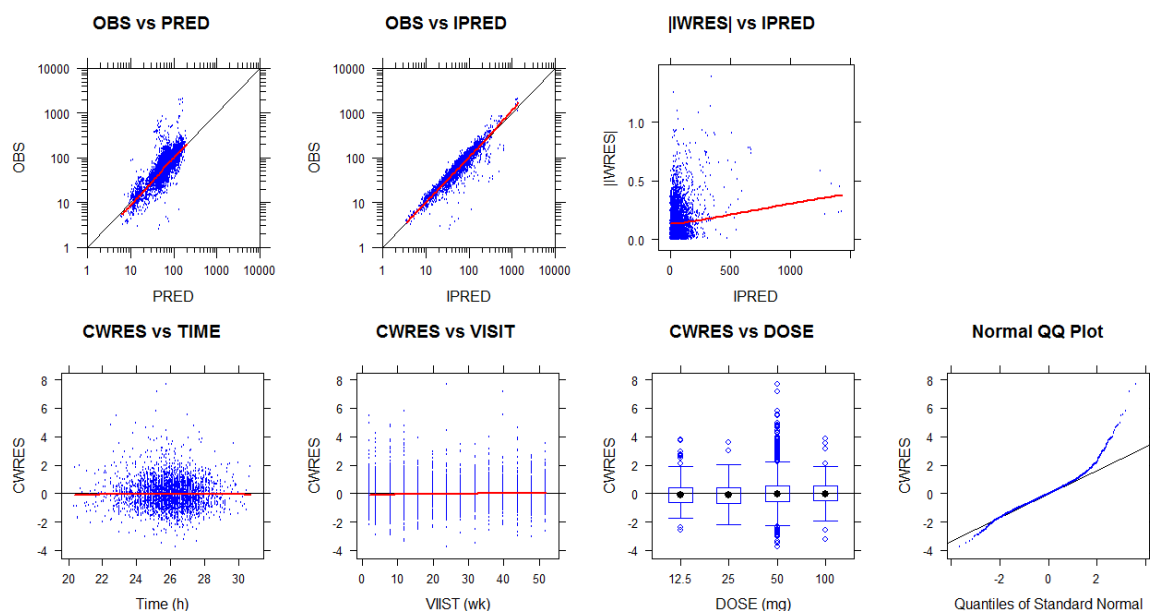
**Table 5 Final PPK Model のパラメータ推定値**

Parameter	Estimate	RSE (%) <sup>†</sup>	Lower 95% CI <sup>‡</sup>	Upper 95% CI <sup>‡</sup>	CV (%) <sup>§</sup>	Bootstrap runs (n=300/300)		
						Median	2.5 <sup>th</sup> percentile	97.5 <sup>th</sup> percentile
θ(1): CL (L/h)	9.47	2.03%	9.09	9.85	-	9.47	9.23	9.71
θ(2): V <sub>c</sub> (L)	39.4	3.58%	36.6	42.2	-	39.4	38.4	40.3
θ(3): Q (L/h)	6.63	6.17%	5.83	7.43	-	6.62	6.39	6.93
θ(4): V <sub>p</sub> (L)	68.1	4.76%	61.7	74.5	-	68.2	65.7	70.2
θ(5): K <sub>a</sub> (/h)	6.38	15.2%	4.48	8.28	-	6.39	6.00	6.70
θ(6): CL-GFR	0.233	10.7%	0.184	0.282	-	0.236	0.172	0.297
θ(7): CL-TPRO	-0.417	14.1%	-0.532	-0.302	-	-0.421	-0.583	-0.281
θ(8): CL-TBIL	-0.0681	14.8%	-0.0879	-0.0483	-	-0.0669	-0.0867	-0.0454
θ(9): CL-BSA	0.610	15.6%	0.424	0.796	-	0.604	0.441	0.790
ω <sup>2</sup> : CL	0.0533	6.02%	0.0470	0.0596	23.4%	0.0527	0.0404	0.0671
σ <sup>2</sup>	0.0596	2.70%	0.0564	0.0628	24.8%	0.0596	0.0522	0.0674

†: RSE (%) = SE / Estimate × 100

‡: Wald 95% confidence interval

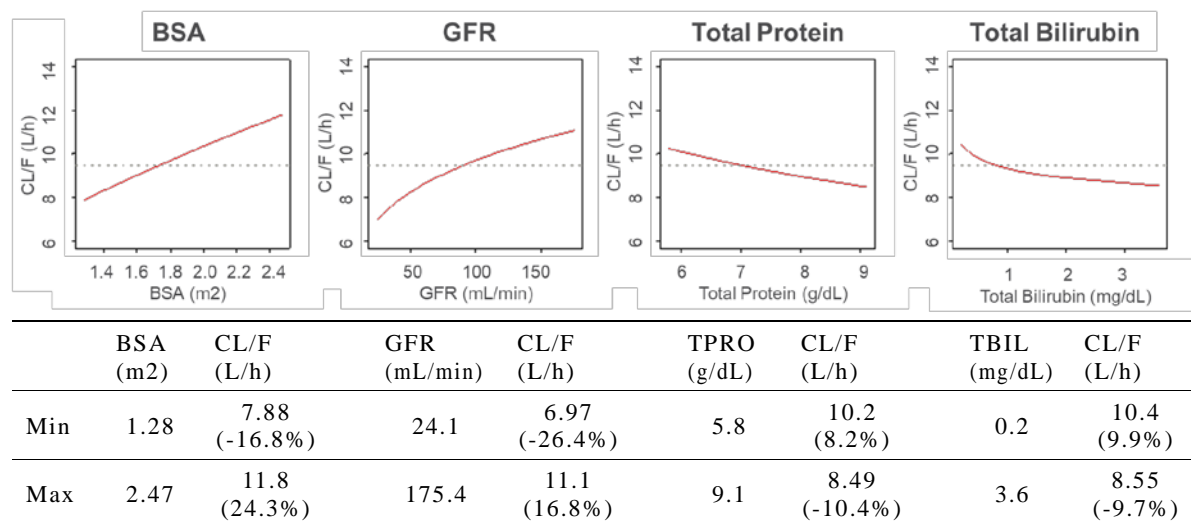
§: Inter-individual variability or residual error,  $CV(\%) = \sqrt{\exp(\omega^2) - 1} \times 100$ ,  
 $CV(\%) = \sqrt{\exp(\sigma^2) - 1} \times 100$ , respectively



**Fig. 5 Final PPK Model の診断プロット**

Black line: the reference line ( $y=x$  or  $y=0$ ). Red line: the lowess line.

最終モデルでは、CL の有意な共変量として、BSA、GFR、TPRO、TBIL が組み込まれた。各因子の影響度について、CL の母集団平均に対する変動度を感度分析により評価した。臨床試験に参加した患者における各因子の範囲に対して、他の因子を母集団平均値で固定した時のそれぞれの因子の変動を Fig. 6 に示す。

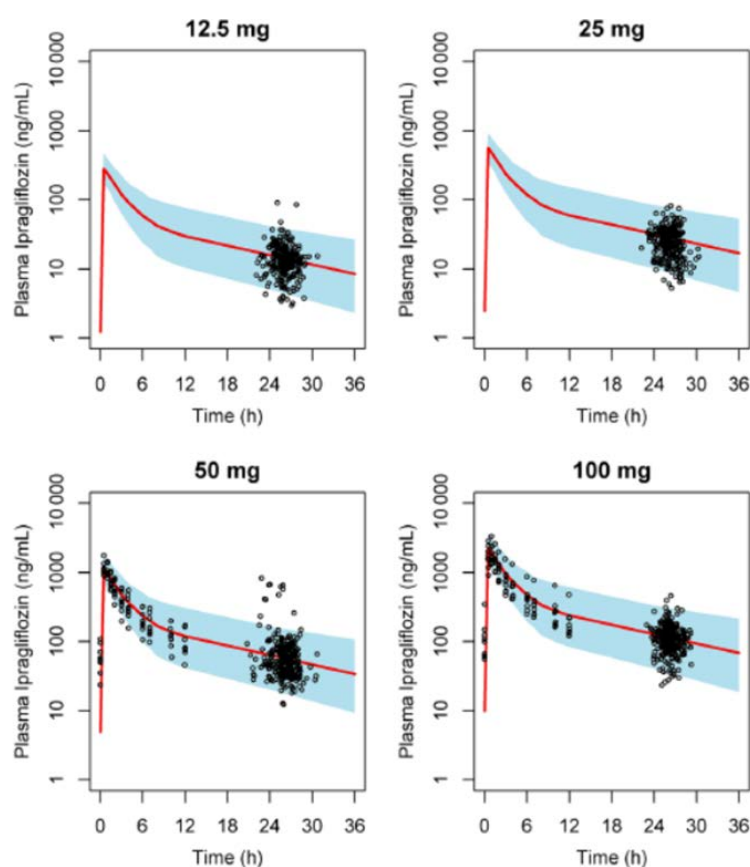


**Fig. 6 Final PPK Model における CL に対する共変量の影響**

モデルは、イプラグリフロジンの CL/F が BSA または GFR が大きいほど増加し、感度分析の結果、その影響度は平均 CL/F に対して最大でも 26.4%であった。また、TPRO または TBIL が大きいほど CL/F が減少することを示唆したが、その影響度は最大でも 10%程度であった。

#### 1.3.4. モデル評価

各用量群の最終モデルの VPC プロットを Fig. 7 に示す。VPC プロットによる視覚的評価から、モデルの予測性能は良好であると考えられた。



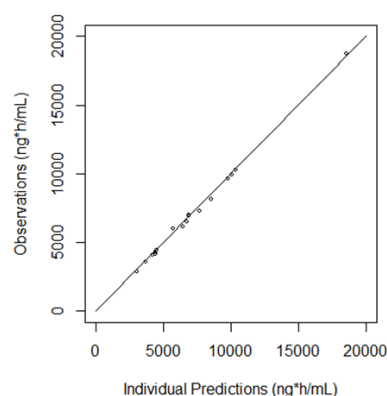
**Fig. 7** Final PPK モデルにおける VPC プロット

Black dots: Observations.

Red lines: Median of prediction.

Blue area: 95% prediction intervals (PIs)

イブラグリフロジンの曝露量の指標である AUC のモデル予測性能を評価した結果、ノンコンパートメントモデル解析より算出した定常状態の  $AUC_{24}$  とモデル予測  $AUC_{24}$  はほぼ一致しており (Fig. 8)、MAPE は 3.03% であった。



**Fig. 8** ノンコンパートメントモデルから算出した定常状態の  $AUC_{24}$  とモデル予測  $AUC_{24}$  の相関

Individual observed and predicted  $AUC_{24}$  at steady state after multiple dose of 50 mg or 100 mg in Study B.

Black solid line: the reference line ( $y=x$  or  $y=0$ ).

ブートストラップ法を用いてモデルの頑健性を評価した結果、モデルのパラメータ推定値とブートストラップの推定結果はほぼ等しく、モデルの頑健性は良好であった (Table 5)。

#### 1.4. 考察

最終モデルは実測値をよく説明し、モデルパラメータの推定精度も良好であった。イブラグリフロジンの薬物動態は、肝代謝 ( $A_e\% < 30\%$ ) の消失能依存型 (肝抽出比  $E_H < 0.3$ ) で、分布容積が大きく ( $V_d > 50\text{ L}$ )、蛋白結合依存型 (血漿非結合形分率  $fu_B < 0.2$ ) と特徴づけられる。腎代謝の寄与も大きいとは考えられるが、肝代謝を考えた場合、経口投与後のクリアランス



(CL<sub>po</sub>) 及び AUC<sub>po</sub> は以下のように定義できる。

$$CL_{po} = \frac{fuB \cdot CL_{intH}}{F_a} \quad AUC_{po} = \frac{D \cdot F_a}{fuB \cdot CL_{intH}}$$

この式より、CL<sub>po</sub> は fuB の減少（蛋白結合の上昇）及び肝機能を示す肝固有 CL<sub>intH</sub> の低下によって減少する。この特徴は、CL に対する TPRO 及び TBIL の影響に関する推定値から得られた結果と一致していた。一方で、遊離形濃度の曝露量は fuB の変動の影響を受けないことから、fuB の変動は薬効には影響を及ぼさないと考えられた。

肝機能低下者を対象とした臨床薬理試験では、中等度肝機能低下者において総濃度及び遊離形の曝露の上昇が確認されている。fuB は肝機能正常者と中等度肝機能低下者で同程度であった<sup>10)</sup>。

モデルは GFR の低下で曝露が上昇することを示唆した。腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験では、軽度及び中等度腎機能低下者において総濃度の上昇が確認された。CL<sub>R</sub> は全身クリアランスに対して 1%程度と小さいが、GFR と CL<sub>R</sub> の間には有意な相関関係が認められた。fuB は腎機能正常者と中等度腎機能低下者で同程度であったことから<sup>16)</sup>、血中の遊離形薬物濃度も上昇していると考えられる。腎機能低下者での曝露上昇理由は明確ではないが、本剤の代謝には腎での UGT2B7 による代謝が寄与していることから、腎機能低下者では CL<sub>R</sub> が低下する可能性が考えられる。また、慢性腎不全では CL<sub>R</sub> の低下とともに CL<sub>H</sub> も低下するケースが報告されている。チトクローム P450 (CYP) 酵素は腎機能低下者で発現量が低下することが知られているが<sup>30)</sup>、グルクロン酸抱合代謝においても腎機能低下者で曝露が上昇するケースが報告されている<sup>31,32)</sup>。

### 1.5. 小括

患者第 1 相試験のデータから得られた PK パラメータの事前情報を用いることで、トラフ濃度のみの後期試験データを解析し、PK プロファイルの情報量に偏りの大きいデータにおいても 2 コンパートメントモデルの適切な PK パラメータを推定できた。

イブラグリフロジンの総曝露は GFR と BSA が小さいほど増加し、TPRO と TBIL が大きいほど増加することが示唆されたが、薬効が 50 mg 付近でほぼ頭打ちであること、本剤の安全性プロファイルを考慮すると、用法用量に影響を与えるほどの変動ではなかった。

## 2. 母集団 PK/PD モデルの構築

### 2.1. 解析データ

健康成人を対象とした第 1 相試験（試験 A）及び 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（試験 B、C）で得られた 24 時間あたりのイプラグリフロジンの濃度－時間曲線下面積（AUC<sub>24h</sub>）、ベースラインの尿糖排泄量（UGE<sub>24h, base</sub>）、尿糖排泄量（UGE<sub>24</sub>）、尿糖排泄のベースラインからの変化量（ΔUGE<sub>24</sub>）を用い、曝露と薬理作用の関係を検討した。

### 2.2. 方法

#### 2.2.1. データの探索的評価

解析に用いた試験の患者背景、臨床検査値の要約統計量を算出した。イプラグリフロジンの曝露量（AUC<sub>24h</sub>）に対する尿糖排泄作用について、投与後の尿糖排泄量の絶対値（UGE<sub>24</sub>）または変化量（ΔUGE<sub>24</sub>）と AUC<sub>24h</sub> の関係性を散布図により検討した。また、ベースラインまたは投与後の尿糖排泄に影響を及ぼすと考えられた FPG または GFR との関係性を散布図により評価した。

#### 2.2.2. ベースモデル

PK/PD モデルは以下の式で定義される AUC<sub>24h</sub> に対する ΔUGE<sub>24h</sub> の E<sub>max</sub> モデルで記述した。

$$\Delta UGE_{24h} = \frac{E_{max} \cdot AUC_{24h}}{EC_{50} + AUC_{24h}}$$

推定するパラメータは ΔUGE<sub>24h</sub> の最大効果（E<sub>max</sub>）、最大効果の 50%を示す AUC（EC<sub>50</sub>）であり、パラメータ推定には NONMEM®を用い、\$PRED サブルーチンで E<sub>max</sub> モデルを記述した。

$\Delta UGE_{24h}$  は各被験者で 1 点または多くとも 2 点しか評価できていないことを考慮し、 $E_{max}$  及び  $EC_{50}$  の IIV 推定は不可能であると考え、誤差モデルは仮定しなかった。

残差変動 ( $\varepsilon$ ) は比例誤差 ( $\varepsilon_1$ )、絶対誤差 ( $\varepsilon_2$ )、または比例 + 絶対誤差を検討した。残差変動は平均 0、分散  $\sigma^2$  の正規分布を仮定している。

$$Y_{ij} = \bar{Y}_{ij} \cdot (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$$

$$\eta \sim N(0, \sigma^2)$$

$Y_{ij}$  は被験者  $i$  の  $j$  番目の観測値、 $\bar{Y}_{ij}$  はそれに対応するモデル予測値を示している。

### 2.2.3. 共変量探索

$E_{max}$  及び  $EC_{50}$  について共変量探索を実施した。検討項目は健康成人・患者 (DS)、単回・反復投与 (MD)、食事条件 (FOOD)、試験開始前に使用していた経口糖尿病薬の有無 (PM)、罹病期間 (DDM)、性別 (GEND)、年齢 (AGE)、体重 (BW)、身長 (HGHT)、BMI、体表面積 (BSA)、HbA1c (JHBA1CB)、血中尿素窒素 (BUN)、尿中クレアチニン (UCRE)、尿アルブミン (UALBCR)、尿蛋白 (UPRO)、尿中  $\beta$ -N アセチル D グルコサミナーゼ (UNAGCR)、尿中  $\beta$ 2 マイクログロブリン (UB2CR)、尿中  $\alpha$ 1 マイクログロブリン (UA1CR) とした。共変量探索は逐次的な統計評価で実施し、モデルの OFV の尤度比検定により、有意水準 5% で  $E_{max}$  及び  $EC_{50}$  にそれぞれ共変量を追加した後、 $E_{max}$  及び  $EC_{50}$  双方に共変量候補を組み込んだフルモデルから有意水準 0.1% で有意でないものを削除し、最終モデルとした。共変量を組み込んだモデルの構築にあたっては、共変量間の相関についても評価し、相関が強いパラメータについてはよりよくデータを説明する共変量を選択した。また、各因子の臨床的意義や影響度の大きさも考

慮し、最終モデルを決定した。

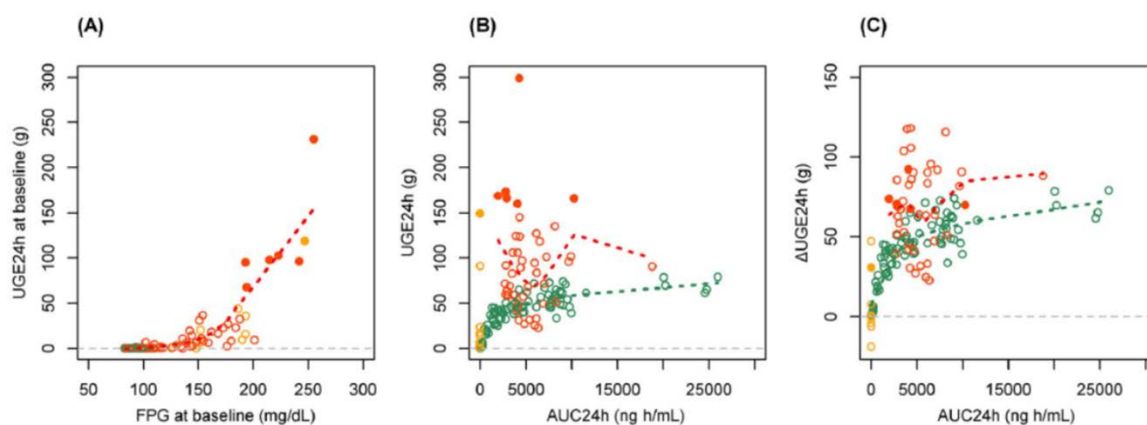
#### 2.2.4. モデル評価

モデルの当てはまりの良さは、OFV、診断プロット、GOFプロットにより評価した。モデルの予測性能はVPCプロット、モデルの頑健性はモデルパラメータのRSE及びブートストラップ法により評価した。

### 2.3. 結果

#### 2.3.1. データの探索的評価

健康成人 65 名及び 2 型糖尿病患者 46 名から得られた各 155 点の  $UGE_{24h, base}$ 、 $UGE_{24}$ 、 $\Delta UGE_{24}$  を解析に用いた。実薬群及びプラセボ群におけるイプラグリフロジンの曝露量 (AUC) と尿糖排泄量の関係を Fig. 9 に示す。



**Fig. 9** イプラグリフロジンの曝露量と尿糖排泄量の関係

Green circles: healthy subjects (ipragliflozin).

Black circles: healthy subjects (placebo).

Red circles: T2DM patients (ipragliflozin).

Yellow circles: T2DM patients (placebo).

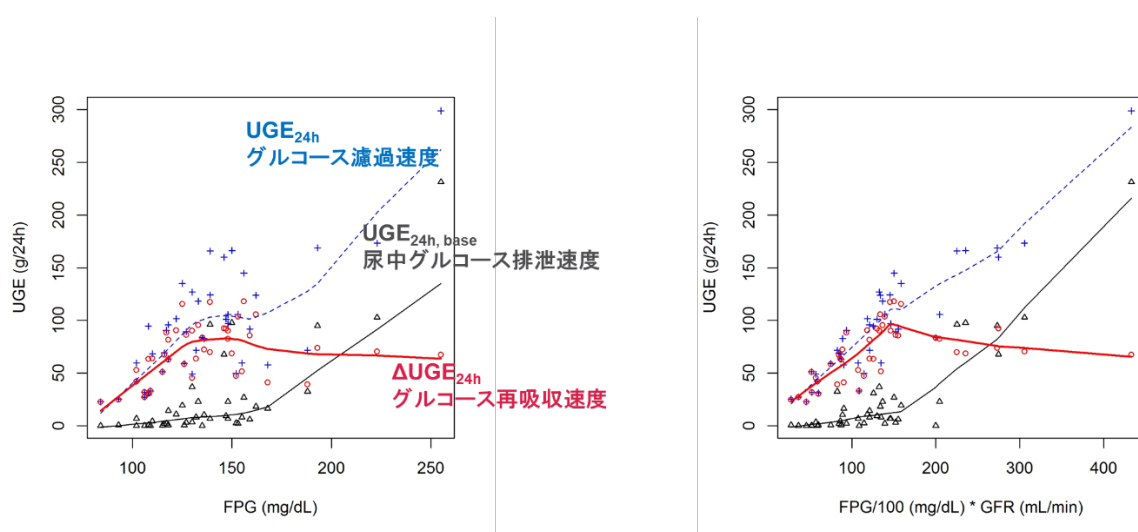
Filled circles: patients with significantly high baseline  $UGE_{24h}$  (>50 g).

Green dotted line: lowess line in healthy subjects (ipragliflozin).

Red dotted line: lowess line in T2DM patients (ipragliflozin).

一般に、再吸収能の閾値は糖の糸球体濾過速度として 375 mg/min であると考えられており、血糖値が 160～180 mg/dL をこえると尿に糖が排泄される<sup>33,34)</sup>。臨床試験で確認されたベースラインの尿糖排泄についても同様の傾向が認められた。

さらに、血糖レベルとベースライン及び投与後の尿糖排泄作用 ( $UGE_{24h, base}$ 、 $UGE_{24}$ 、 $\Delta UGE_{24}$ ) との関係性を確認した (Fig. 10)。



**Fig. 10** 血糖値または糖濾過速度に対するイブラグリフロジン投与前後の尿糖排泄量の関係

Blue plus:  $UGE_{24h}$  after dose ( $UGE_{24h}$ ).

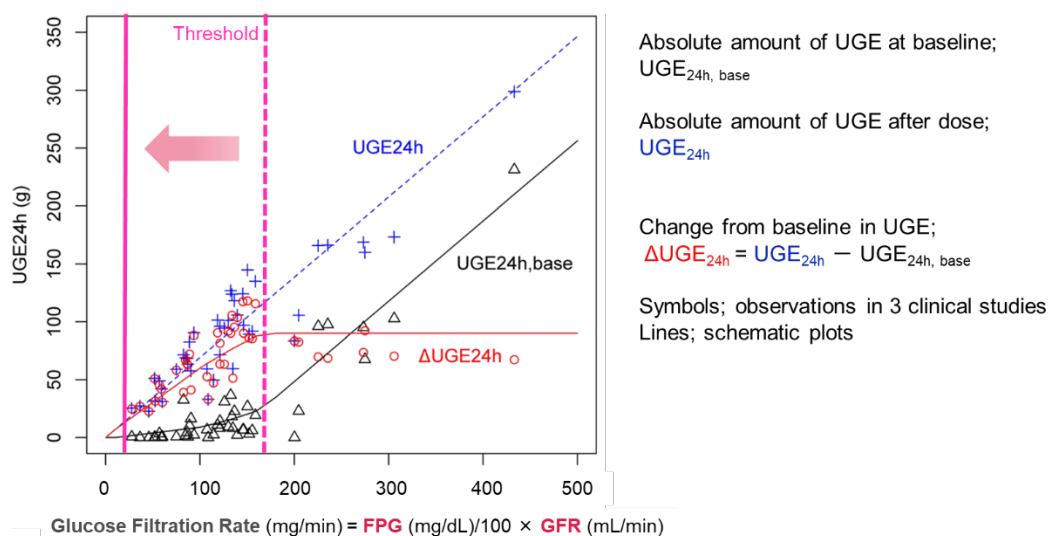
Black triangles:  $UGE_{24h}$  at baseline ( $UGE_{24h, base}$ ).

Red circles: Change in  $UGE_{24h}$  from baseline ( $\Delta UGE_{24h}$ ).

Lines: Lowess lines of observations.

Fig. 10 の横軸は FPG または糖濾過速度をより直接的に表すと考えられる  $FPG/100 \times GFR$  (mg/min)とした。ベースラインにおける 24 時間あたりの尿糖排泄量は、尿中へのグルコース排泄速度を示している。イブラグリフロジンが尿糖の再吸収を 100%阻害すると仮定すると、投与後 24 時間あたりの尿糖排泄量絶対値は糖濾過速度に相当し、尿糖排泄量の変化量は糖再吸収速度に相当すると考えられる。糖再吸収速度には閾値があるため、その閾値付近で変化量は一定となった。この生理学的知見が臨床データにおい

でも確認され、FPG に加え個々の患者の GFR も考慮した方が、よりこの関係が明確であった。この関係性についての概念図を Fig. 11 にまとめた。



**Fig. 11** イブラグリフロジン投与前後の尿糖排泄量の関係（概念図）

イブラグリフロジンの投与により糖の再吸収が阻害され、尿糖排泄を認める血糖値の閾値が低下した。血糖値が高く腎機能が保たれている糖尿病患者では、投与前から多くの尿糖排泄を認めたため、イブラグリフロジンの薬理作用としての尿糖排泄の変化量は、 $\text{FPG}/100 \times \text{GFR}$  として 160-180 mg/min 以上ではほぼ一定になると考えられた。

### 2.3.2. ベースモデル

探索的なプロットから、PK/PD モデルは  $\text{AUC}_{24\text{h}}$  に対する  $\Delta \text{UGE}_{24\text{h}}$  の  $E_{\text{max}}$  モデルで記述することが妥当であると考えられた。モデル解析に用いた  $\Delta \text{UGE}_{24\text{h}}$  は健康成人及び 2 型糖尿病患者 111 名から得られた 155 点であった。探索的評価の結果より、FPG 及び GFR は  $E_{\text{max}}$  の明らかな変動因子であると考えられたため、以下の式に示すように、これらの影響度をあらかじめ  $E_{\text{max}}$  に組み込んだモデルをベースモデルとした。

$$E_{max} = \overline{E_{max}} \cdot (FPG/100)^{\theta_5} \cdot (GFR/90)^{\theta_6}$$

$\overline{E_{max}}$ は FPG の参照値 100 mg/dL 及び GFR の参照値 90 mL/min における  $E_{max}$  の母集団平均、 $\theta_5$  及び  $\theta_6$  はそれぞれ、FPG 及び GFR が 1 変化した時の  $E_{max}$  の変化率を示す係数である。

### 2.3.3. 共変量探索

$E_{max}$  及び  $EC_{50}$  における共変量探索の過程を Table 6 に示す。 $E_{max}$  及び  $EC_{50}$  とともに、体重、尿アルブミン、尿蛋白が有意水準 5% で有意であった。また、探索的評価から FPG×GFR 及び HbA1c 値の閾値の影響についても検討し、このモデルは有意に OFV が改善した。得られたデータとモデルの構造上、 $E_{max}$  と  $EC_{50}$  の共変量は切り分けられないと考えられた。そのため、 $E_{max}$  及び  $EC_{50}$  双方に共変量候補を組み込んだフルモデルから有意水準 0.1% で有意でないものを削除し、最終モデルとした。



**Table 6** PK・PD model における共変量探索結果*Step 1: Fixed Effect on EC<sub>50</sub>*

Run	Fixed Effect Model	OFV	ΔOFV	p-value
B2001*	Base model	2802.546		
C0001	EC <sub>50</sub> = θ1×θ7 <sup>(DS)</sup>	2802.516	-0.030	0.8625
C0002	EC <sub>50</sub> = θ1×θ7 <sup>(MD)</sup>	2802.510	-0.036	0.8495
C0003	EC <sub>50</sub> = θ1×θ7 <sup>(FOOD)</sup>	2801.713	-0.833	0.3614
C0004	EC <sub>50</sub> = θ1×θ7 <sup>(PM)</sup>	2801.999	-0.547	0.4595
C0005	EC <sub>50</sub> = θ1×(DDM/80) <sup>θ7</sup>	2802.526	-0.020	0.8875
C0006	EC <sub>50</sub> = θ1×θ7 <sup>(GEND)</sup>	2801.640	-0.906	0.3412
C0007	EC <sub>50</sub> = θ1×(AGE/65) <sup>θ7</sup>	2802.121	-0.425	0.5145
C0008	EC <sub>50</sub> = θ1×(BW/65) <sup>θ7</sup>	2798.536	-4.010	<b>0.0452</b>
C0009	EC <sub>50</sub> = θ1×(HGHT/165) <sup>θ7</sup>	2801.986	-0.560	0.4543
C0010	EC <sub>50</sub> = θ1×(BMI/25) <sup>θ7</sup>	2800.797	-1.749	0.1860
C0011	EC <sub>50</sub> = θ1×(BSA/1.73) <sup>θ7</sup>	2798.924	-3.622	0.0570
C0012	EC <sub>50</sub> = θ1×(JHBA1CB/6.5) <sup>θ7</sup>	2799.024	-3.522	0.0606
C0013	EC <sub>50</sub> = θ1×(BUN/13) <sup>θ7</sup>	2800.629	-1.917	0.1662
C0014	EC <sub>50</sub> = θ1×(UCRE/100) <sup>θ7</sup>	2802.237	-0.309	0.5783
C0015	EC <sub>50</sub> = θ1×(UALBCR/20) <sup>θ7</sup>	2793.066	-9.480	<b>0.0021</b>
C0016	if UPRO≥2 UPROC=1 EC <sub>50</sub> = θ1×θ7 <sup>(UPROC)</sup>	2797.674	-4.872	<b>0.0273</b>
C0017	if UPRO≥3 UPROC=1 EC <sub>50</sub> = θ1×θ7 <sup>(UPROC)</sup>	2800.054	-2.492	0.1144
C0018	if UPRO≥4 UPROC=1 EC <sub>50</sub> = θ1×θ7 <sup>(UPROC)</sup>	2796.494	-6.052	<b>0.0139</b>
C0019	if FAC≤18,000 EC <sub>50</sub> = θ1 if FAC>18,000 EC <sub>50</sub> = θ7	2788.761	-13.785	<b>0.0002</b>
C0020	if JHBA1CB≤8.5 EC <sub>50</sub> = θ1 if JHBA1CB>8.5 EC <sub>50</sub> = θ7	2793.921	-8.625	<b>0.0033</b>

## Abbreviations:

DS, Disease status (Healthy=0, Type 2 diabetes mellitus=1); MD, Multiple dose effect (single dose=0, multiple dose=1); FOOD, Food conditions (Fasted=0, Fed=1); PM, Previous medications (drug-naive=0, drug not-naive=1), DDM, Disease duration (month); GEND, Gender (Male=0, Female=1); AGE, Age (year); BW, Body weight (kg); HGHT, Height (cm); BMI, Body mass index (kg/m<sup>2</sup>); BSA, Body surface area (m<sup>2</sup>) calculated by Du Bois equation; JHBA1CB, HbA1c in Japan Diabetes Society (JDS); BUN, Blood urea nitrogen (mg/dL); UCRE, Urine creatinine (Cr) (mg/dL); UALBCR, Urine albumin corrected by creatinine (mg/g·Cr); UPROC, Urine protein (- =1, ± =2, + =3, ++ =4, +++ =5), FAC, FPG (mg/dL) × GFR (mL/min)

Step 2: Fixed Effect on  $E_{\max}$

Run	Fixed Effect Model	OFV	$\Delta$ OFV	p-value
B2001 *	Base model	2802.546		
D0001	$E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times \theta 7^{(DS)}$	2801.258	-1.288	0.2564
D0002	$E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times \theta 7^{(MD)}$	2802.524	-0.022	0.8821
D0003	$E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times \theta 7^{(FOOD)}$	2802.519	-0.027	0.8695
D0004	$E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times \theta 7^{(PM)}$	2801.169	-1.377	0.2406
D0005	$E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times (DDM/80)^{\theta 7}$	2802.479	-0.067	0.7958
D0006	$E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times \theta 7^{(GEND)}$	2801.913	-0.633	0.4263
D0007	$E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times (AGE/65)^{\theta 7}$	2802.544	-0.002	0.9643
D0008	$E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times (BW/65)^{\theta 7}$	2798.025	-4.521	<b>0.0335</b>
D0009	$E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times (HGHT/165)^{\theta 7}$	2802.403	-0.143	0.7053
D0010	$E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times (BMI/25)^{\theta 7}$	2798.774	-3.772	0.0521
D0011	$E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times (BSA/1.73)^{\theta 7}$	2799.794	-2.752	0.0971
D0012	$E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times (JHBA1CB/6.5)^{\theta 7}$	2802.466	-0.080	0.7773
D0013	$E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times (BUN/13)^{\theta 7}$	2799.258	-3.288	0.0698
D0014	$E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times (UCRE/100)^{\theta 7}$	2802.091	-0.455	0.5000
D0015	$E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times (UALBCR/20)^{\theta 7}$	2796.710	-5.836	<b>0.0157</b>
D0016	if $UPRO \geq 2$ $UPROC = 1$ $E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times \theta 7^{(UPROC)}$	2799.927	-2.619	0.1056
D0017	if $UPRO \geq 3$ $UPROC = 1$ $E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times \theta 7^{(UPROC)}$	2801.996	-0.550	0.4583
D0018	if $UPRO \geq 4$ $UPROC = 1$ $E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max}) \times \theta 7^{(UPROC)}$	2796.150	-6.396	<b>0.0114</b>
<b>D0019**</b>	<b>if <math>FAC \leq 18,000</math> <math>E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max})</math></b> <b>if <math>FAC &gt; 18,000</math> <math>E_{\max} = \theta 7</math></b>	<b>2775.019</b>	<b>-27.527</b>	<b>&lt;0.0001</b>
D0020	if $JHBA1CB \leq 8.5$ $E_{\max} = (\text{baseline } E_{\max})$ if $JHBA1CB > 8.5$ $E_{\max} = \theta 7$	2784.175	-18.371	<b>&lt;0.0001</b>

$$(\text{baseline } E_{\max}) = \theta 2 \times (FPG/100)^{\theta 5} \times (GFR/90)^{\theta 6}$$

### Step 3: Combination of 2 covariates

Run	Fixed Effect Model	OFV	$\Delta$ OFV	p-value
D0019	Reference model	2775.019		
D2001	$EC_{50}=\theta 1$ $E_{max} = (\text{baseline } E_{max}) \times (BW/65)^{0.8}$ if $FAC > 18,000$ $E_{max} = \theta 7$	2770.869	-4.150	<b>0.0416</b>
D2002	$EC_{50}=\theta 1$ $E_{max} = (\text{baseline } E_{max}) \times (UALBCR/20)^{0.8}$ if $FAC > 18,000$ $E_{max} = \theta 7$	2770.005	-5.014	<b>0.0251</b>
<b>D2003***</b>	<b><math>EC_{50}=\theta 1</math></b> <b>if <math>UPRO \geq 4</math> <math>UPROC=1</math></b> <b><math>E_{max} = (\text{baseline } E_{max}) \times 0.8^{UPROC}</math></b> <b>if <math>FAC &gt; 18,000</math> <math>E_{max} = \theta 7</math></b>	<b>2768.495</b>	<b>-6.524</b>	<b>0.0106</b>
D2004	$EC_{50} = \theta 1 \times (BW/65)^{0.8}$ $E_{max} = (\text{baseline } E_{max})$ if $FAC > 18,000$ $E_{max} = \theta 7$	2769.521	-5.498	<b>0.0190</b>
D2005	$EC_{50} = \theta 1 \times (UALBCR/20)^{0.8}$ $E_{max} = (\text{baseline } E_{max})$ if $FAC > 18,000$ $E_{max} = \theta 7$	2773.603	-1.416	0.2341
D2006	if $UPRO \geq 4$ $UPROC=1$ $EC_{50} = \theta 1 \times 0.8^{UPROC}$ $E_{max} = (\text{baseline } E_{max})$ if $FAC > 18,000$ $E_{max} = \theta 7$	2775.006	-0.013	0.9092

$$(\text{baseline } E_{max}) = \theta 2 \times (FPG/100)^{0.5} \times (GFR/90)^{0.6}$$

### Step 4: Combination of 3 covariates

Run	Fixed Effect Model	OFV	$\Delta$ OFV	p-value
D2003	Reference model	2768.495		
D3001	$EC_{50} = \theta 1$ if $UPRO \geq 4$ $UPROC=1$ $E_{max} = (\text{baseline } E_{max}) \times 0.8^{UPROC} \times (UALBCR/20)^{0.9}$ if $FAC > 18,000$ $E_{max} = \theta 7$	2767.289	-1.206	0.2721
D3002	$EC_{50} = \theta 1$ if $UPRO \geq 4$ $UPROC=1$ $E_{max} = (\text{baseline } E_{max}) \times 0.8^{UPROC} \times (BW/65)^{0.9}$ if $FAC > 18,000$ $E_{max} = \theta 7$	2764.046	-4.449	<b>0.0349</b>
<b>D3003****</b>	<b><math>EC_{50} = \theta 1 \times (BW/65)^{0.8}</math></b> <b><math>UPRO \geq 4</math> <math>UPROC=1</math></b> <b><math>E_{max} = (\text{baseline } E_{max}) \times 0.8^{UPROC}</math></b> <b>if <math>FAC &gt; 18,000</math> <math>E_{max} = \theta 7</math></b>	<b>2762.551</b>	<b>-5.944</b>	<b>0.0148</b>

$$(\text{baseline } E_{max}) = \theta 2 \times (FPG/100)^{0.5} \times (GFR/90)^{0.6}$$

### Backward deletion step

Run	Fixed Effect Model	OFV	$\Delta$ OFV	p-value
D3003	Reference model	2762.551		
D2003	Drop BW from $EC_{50}$	2768.495	5.944	0.0148
D2004	Drop $UPROC$ from $E_{max}$	2769.521	6.970	0.0083

最終モデルとしては Run D0019 が選択された。探索的評価からも示唆されたとおり、FPG/100×GFR の閾値 180 mg/min が薬効の  $E_{\max}$  を最もよく説明するという結果であった。

最終モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ法による推定値の要約を Table 7、診断プロットを Fig. 12 に示す。最終モデルの  $E_{\max}$  は以下の式となった。

FPG/100 [mg/dL]×GFR [mL/min] <180 mg/min

$$E_{\max}[\text{g}/24\text{h}] = 72.3 \cdot (\text{FPG}/100)^{1.37} \cdot (\text{GFR}/90)^{0.623}$$

FPG/100 [mg/dL]×GFR [mL/min] ≥180 mg/min

$$E_{\max}[\text{g}/24\text{h}] = 107$$

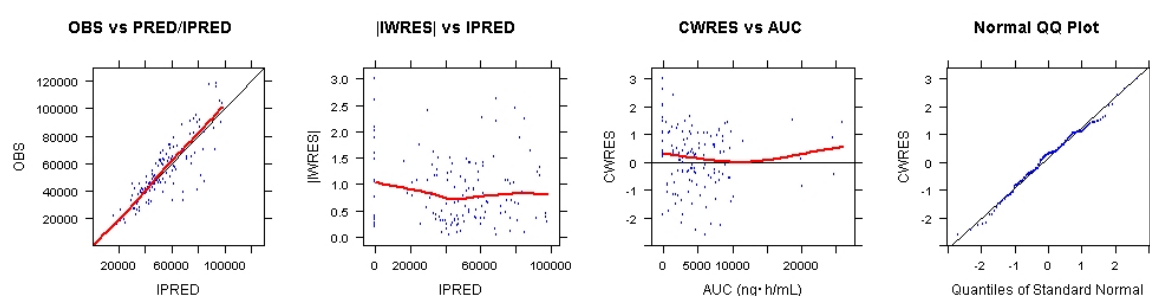
$E_{\max}$  は FPG×GFR が大きいほど大きく、血糖レベル及び GFR の参照値 (FPG 100mg/dL、GFR 90 mL/min) においては 72.3 g と推定された。ただし、FPG/100×GFR が 180 mg/min より大きい場合には  $E_{\max}$  はほぼ一定の 107 g と推定された。EC<sub>50</sub> の母集団平均は、イブラグリフロジンの AUC として 1590 ng·h/mL であった。

**Table 7** Final PK/PD model のパラメータ推定値

Parameter	Estimate	RSE (%) <sup>†</sup>	Lower 95% CI <sup>‡</sup>	Upper 95% CI <sup>‡</sup>	Bootstrap runs (n=300/300)		
					Median	2.5 <sup>th</sup> percentile	97.5 <sup>th</sup> percentile
$\theta(1)$ : EC <sub>50</sub> (ng·h/mL)	1590	13.8%	1160	2020	1610	1220	2080
$\theta(2)$ : E <sub>max</sub> (mg/24h)	72300	4.22%	66300	78300	73000	66900	79800
$\theta(3)$ : Additive error	352	21.4%	204	500	355	159	494
$\theta(4)$ : Proportional error	0.198	7.07%	0.171	0.255	0.193	0.170	0.220
$\theta(5)$ : E <sub>max</sub> -FPG	1.37	8.76%	1.13	1.61	1.36	1.12	1.57
$\theta(6)$ : E <sub>max</sub> -GFR	0.623	13.9%	0.454	0.792	0.630	0.446	0.786
$\theta(7)$ : E <sub>max</sub> (mg/24h): FAC>18,000	107000	6.76%	92800	121000	107000	91800	124000

<sup>†</sup>: RSE (%) = SE / Estimate×100

<sup>‡</sup>: Wald 95% confidence interval (CI)

**Fig. 12** Final PK/PD Model の診断プロット

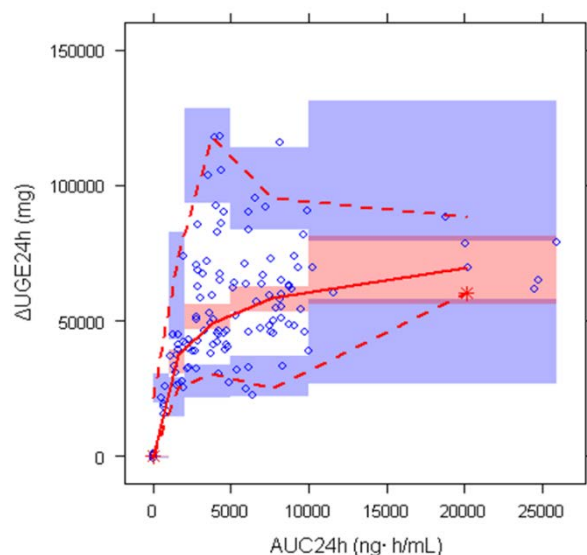
Black line: the reference line ( $y=x$  or  $y=0$ ). Red line: the lowess line.

E<sub>max</sub> 及び EC<sub>50</sub> の IIV を仮定していないため、PRED=IPRED である。

診断プロットより、 $\Delta$  UGE の実測と予測値の相関プロットに偏りはなく、イプラグリフロジンの曝露によってもモデル予測に偏りが無いことが確認できた。最終モデルの残差変動は、絶対誤差として $\pm 0.352$  g、相対誤差として 19.8%であった。

#### 2.3.4. モデル評価

最終モデルの VPC の結果を Fig. 13 に示す。データ数が少ないため、95% 予測区間 (PI) の信頼区間 (CI) は広い結果であったが、予測の中央値とその CI はおおむね実測値の傾向をとらえていた。



**Fig. 13** Final PK/PD モデルにおける VPC プロット

Simulations were performed using the parameter estimates of the final model to generate 1000 datasets.

Red solid curve: the median of observed data. Red dashed curves: 95% PI of observed data. Shaded area: 95% CIs for the median and 95% PI by each binning interval.

また、Table 7 に示したブートストラップの結果はモデルの頑健性を支持するものだった。

#### 2.4. 考察

構築したモデルにより、SGLT2 阻害薬の薬理機序と曝露応答関係を適切に記述し、 $\Delta UGE_{24h}$  の個体差を説明することが可能となった。薬理作用の個体差の大部分はベースラインの血糖値と GFR で説明できる。また、再吸収能の閾値のために薬理作用にも閾値が認められるというメカニズムをモデルで適切に表現できた。

腎がん患者の組織サンプルを用いた SGLT1 と SGLT2 発現量の比較では、糖尿病患者は背景を合致させた非糖尿病患者と比較し、SGLT1、SGLT2 ともに発現量が低下していることが報告されている<sup>35)</sup>。モデル構築過程においても健康成人と患者間の  $E_{\max}$  と  $EC_{50}$  の違いについて検討したが、有意な差は認められなかった。共変量探索時の  $\Delta OFV$  より、尿アルブミンや尿蛋白も  $E_{\max}$  に一定の影響を及ぼすと考えられた。この原因として、腎障害によって SGLT1 や SGLT2 の発現量が減少する可能性も考えられるが明らかではない。ベースラインの血糖レベルに依存する薬理作用の閾値をモデルに組み込んだ後はこれらの因子の影響が小さかったことを考えると、尿アルブミンや尿蛋白は糖尿病の重症度、すなわち血糖コントロールレベルと相関していると考えられる。

臨床試験で認められたイプラグリフロジンによる尿糖排泄量は、一日当たりの糖糸球体濾過量（約 180 g）に対して半分程度であったが、モデルはその原因が曝露の不足ではないことを明らかにした。現在、この剥離の大部分は、近位尿細管の後方に発現する SGLT1 による再吸収によって説明できると考えられている<sup>34,36)</sup>。通常時、尿細管の後方に位置する SGLT1 による糖再吸収は濾過された糖の 10% 程度であるが、SGLT1 は高親和性、低容量の取り込み機構であり、実際には濾過される糖の 40-50% を再吸収する能力があることが発現細胞の取り込み試験によって確認されている<sup>37,38)</sup>。

今回構築したモデルより、イプラグリフロジンの薬効の閾値が  $FPG/100 \times GFR$  として 180 mg/min であることが示唆されたが、この値は再吸収速度の閾値 375 mg/min に対して 50% 程度であった。つまり、以下の式で示すように、残り 50% が SGLT1 本来の再吸収速度の閾値と考えられる。このモデルからの知見は、発現細胞の試験結果から考えられる SGLT1 の再吸収能と一致した。

Reabsorption capacity of SGLT1 =

$$(1 - \text{Capacity of SGLT2}) = \left(1 - \frac{180 \text{ mg/min}}{375 \text{ mg/min}}\right) \sim 50\%$$

## 2.5. 小括

構築したモデルは生理学的作用に基づき **SGLT2** 阻害薬の薬理作用を考察し、血糖値と腎機能に依存した **SGLT2** 阻害薬の尿糖排泄作用について定量的な関係を明らかにした。



### 3. 長期的な血糖降下作用モデルの構築

#### 3.1. 解析データ

2 型糖尿病患者を対象とした試験 D-G では、834 名の患者において計 5,893 点の FPG 及び 5,371 点の HbA1c が評価された。モデル構築には第 2 相用量設定試験（試験 D）、第 3 相検証試験（試験 E）、第 3 相長期投与試験（試験 F）におけるプラセボ群及び実薬群のデータを用いた。また、外部バリデーションデータとして、腎機能低下者対象の第 3 相長期投与試験（試験 G）のデータをシミュレーションによるモデルの再現性評価に用いた。

#### 3.2. 方法

##### 3.2.1. データの探索的評価

解析に用いた試験の患者背景、臨床検査値の要約統計量を算出した。FPG 及び HbA1c について、試験別、投与群別に治療開始後の経時推移をプロットした。また、ベースラインの FPG 及び HbA1c に対する、治療開始後 12 週の FPG 及び HbA1c の変化量の相関プロットを作成した。

##### 3.2.2. ベースモデル

治療開始後 52 週までの FPG 及び HbA1c の経時推移をモデル化するため、Frey らが gliclazide について作成した FPG の長期推移モデルを参照し<sup>39)</sup>、病態進行による長期的な血糖上昇と薬理作用による血糖低下作用を組み合わせた経験的な数式を用いてモデルを構築した。パラメータ推定には NONMEM®を用い、\$PRED サブルーチンでモデルを記述した。

治療開始後  $t$  時点の FPG 及び HbA1c の絶対値 ( $EFF_t$ ) は、治療開始前のベースライン値 ( $BASE$ )、病態進行による血糖上昇 ( $S_t$ )、及び薬理

作用による血糖低下（ $DE_t$ ）の組み合わせとして以下の式で表現される。

$\varepsilon_{prop}$  は  $t$  時点での個体内変動または残差変動を示す。

$$EFF_t = (BASE + S_t - DE_t) \times (1 + \varepsilon_{prop})$$

病態進行の自然経過推移（ $S_t$ ）は以下の線形上昇または指数関数を用いてモデル化した。病態進行の傾きまたは絶対値（ $\theta_{DP}$ ）の個体間変動は絶対誤差（ $\eta_{abs}$ ）で記述した。病態進行の平衡速度定数（ $\theta_K$ ）には対数比例誤差（ $\eta_{prop}$ ）を仮定した。

$$S_t = \theta_{DP} \cdot t$$

$$S_t = \theta_{DP} \cdot (1 - \exp(-\theta_K \cdot t))$$

イブラグリフロジン投与による血糖低下作用（ $DE_t$ ）は、 $E_{max}$  を用いて記述した。ベースラインの FPG 及び HbA1c が薬理作用としての血糖レベルの変化量と明らかな相関関係を示したことから、ベースラインの FPG 及び HbA1c は  $E_{max}$  の有意な共変量としてあらかじめモデルに導入した。また、薬効が最大に達するまでの時間的遅れを表現するため、薬効コンパートメントを導入した。

$$DE_t = \frac{(E_{max} \times (FPG \text{ or } HbA1c)^{\theta}) \times \Delta UGE_{24h,t}}{\Delta UGE_{24h,t} + EC_{50}}$$

$$\Delta UGE_{24h,t} = \Delta UGE_{24h} \times \frac{(1 - \exp(-K_{eq} \times t))}{(1 - \exp(-K_{eq} \times T))}$$

通常、薬効の説明変数は薬剤の曝露量である薬物濃度や AUC であるが、糖の糸球体濾過速度に依存した薬理機序に基づく薬理作用を長期的な治療効果の予測に結びつけるため、薬効コンパートメントの物量は先に構築し

た母集団 PK/PD モデルから予測される個々の患者の一日あたりの尿糖排泄量 ( $\Delta UGE_{24h}$ ) を用いて表現した。薬効コンパートメントの経時推移は平衡速度定数 ( $K_{eq}$ ) 及びデータが評価された最大期間 ( $T=52$  週) によって記述した。

$E_{max}$  及び最大効果の 50% を示す  $\Delta UGE_{24h}$  である  $EC_{50}$  値の個体間変動は、対数比例誤差 ( $\eta_{prop}$ ) の導入を検討した。また、病態進行モデルの各パラメータの誤差との共分散構造も検討した。

### 3.2.3. 共変量探索

病態進行または薬効の  $EC_{50}$  に影響すると考えられた罹病期間、試験開始前に使用していた経口糖尿病薬の有無、年齢、性別、体重、BMI、体表面積、GFR、ベースラインの FPG 及び HbA1c について、モデル構築の過程でパラメータの個体間変動と各因子との関係について相関プロットを用いて探索的に確認した。ただし、本試験で観察されたプラセボ群の血糖レベルの上昇は、臨床試験開始前の治療薬の wash-out の影響もあり、必ずしも一般的な自然経過を示しているわけではないと考えられた。また、評価期間や症例数も限られていたことから、本モデルでは病態進行と薬効の個体間変動を完全に切り分けて推定することが難しいと判断し、最終モデルへの共変量の組み込みは行わないこととした。

### 3.2.4. モデル評価

モデルの当てはまりの良さは、OFV、診断プロット、GOF プロットにより評価した。モデルの予測性能は VPC プロット、モデルの頑健性はモデルパラメータの RSE 及びブートストラップ法により評価した。

### 3.3. 結果

#### 3.3.1. データの探索的評価

試験別、投与群別の FPG の経時推移を Fig. 14、HbA1c の経時推移を Fig. 15 に示す。また、ベースラインの FPG 及び HbA1c に対する、治療開始後 12 週の FPG 及び HbA1c の変化量の相関プロットを Fig. 16 に示す。

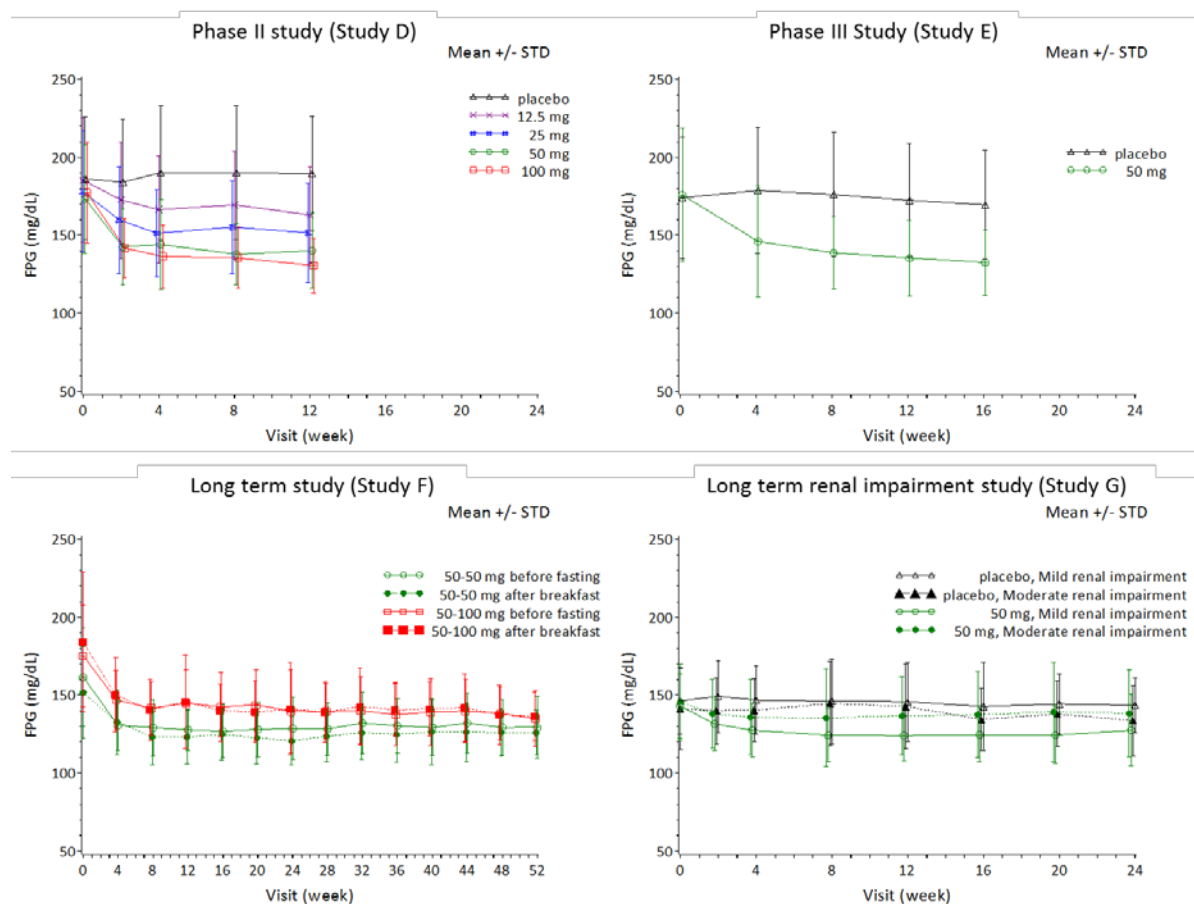
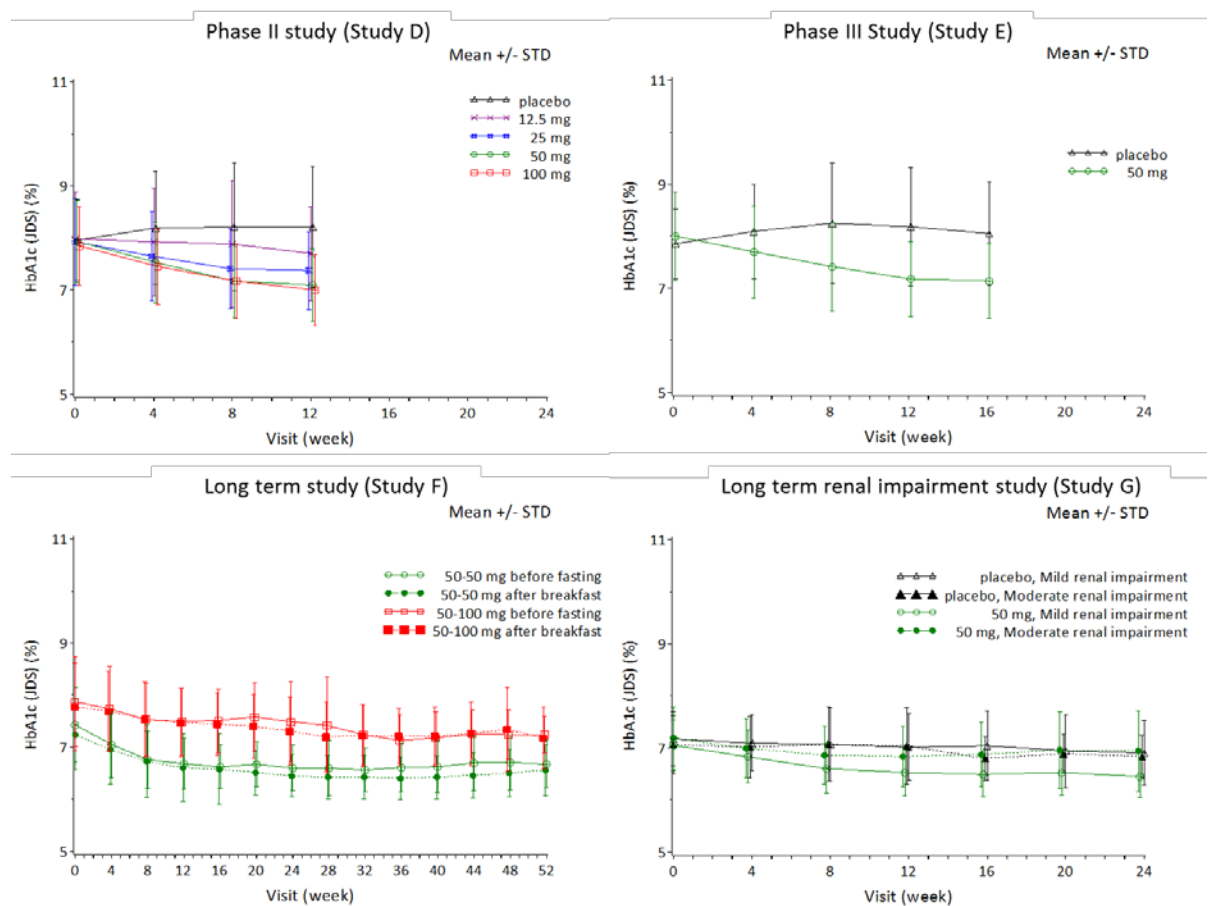
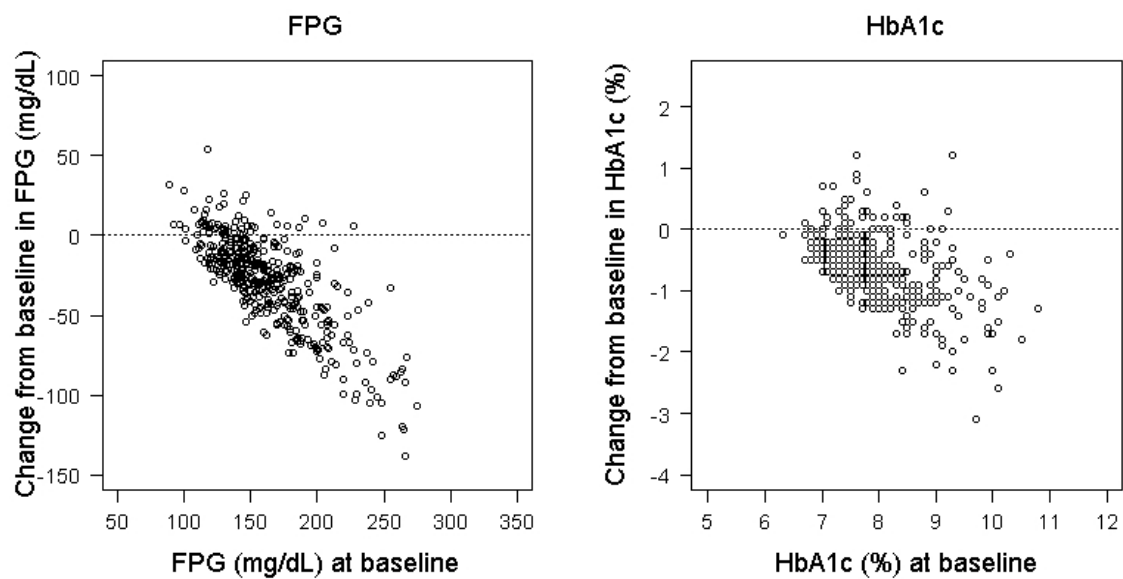


Fig. 14 試験別、投与群別の FPG の経時推移



**Fig. 15** 試験別、投与群別の HbA1c の経時推移

Japan Diabetes Society (JDS)の HbA1c 値を表示



**Fig. 16** ベースラインの血糖レベルに対する治療開始後 12 週の FPG 及び HbA1c の変化量

### 3.3.2. FPG モデル

2 型糖尿病患者 589 名から得られた計 3033 点を用いて解析を行い、FPG の経時推移は、病態進行と薬効のモデルの組み合わせで表現した。プラセボ群の経時推移より、治療開始後 4-8 週については FPG の大きな上昇が確認され、その後緩やかに上昇したことから、病態進行は指数関数を用いて表現した。モデル構築過程において、モデル予測値の条件付き重み付き残差（CWRES）の絶対値が 4 を上回った 11 点のデータについては外れ値として解析から除外した。最終的に計 3021 点の FPG データを解析に用いた。

最終 FPG モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ法による推定値の要約を Table 8、診断プロットを Fig. 17 に示す。

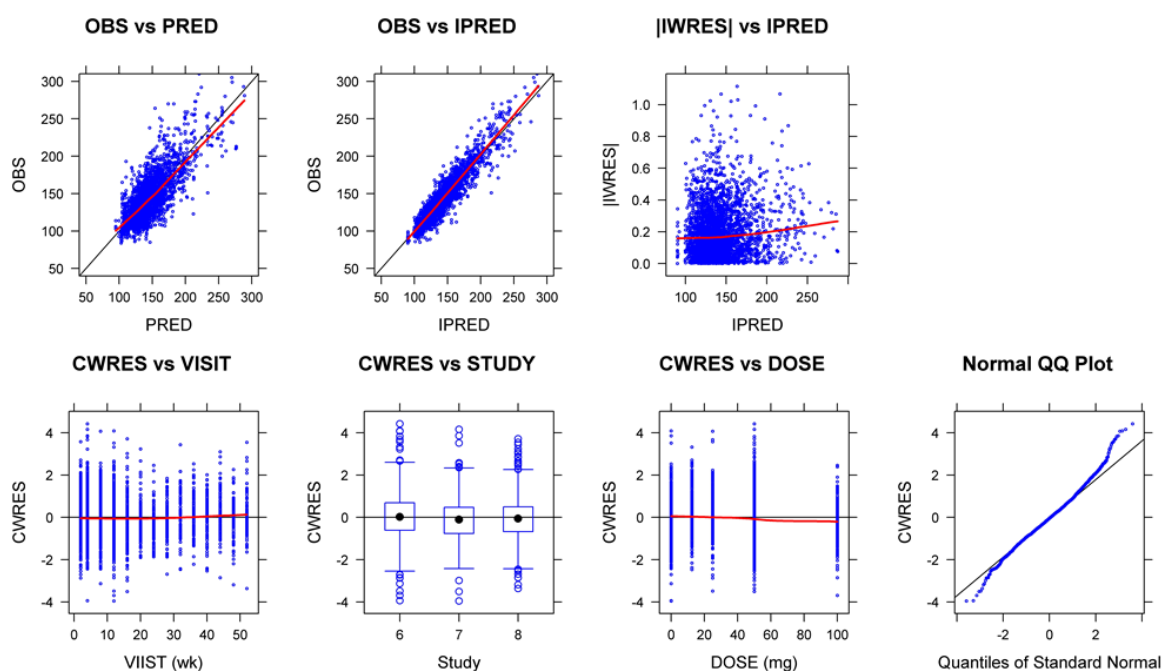
**Table 8** Final FPG model のパラメータ推定値

Parameter	Estimate	RSE (%) <sup>†</sup>	Bootstrap runs (n=963/1000)			
			Median	2.5 <sup>th</sup> percentile	97.5 <sup>th</sup> percentile	
Population Mean						
EC <sub>50</sub> (g/24h)	39.4	21.4%				
E <sub>max</sub> (mg/dL)	45.3	8.30%	39.7	21.5	62.9	
k <sub>eq</sub> (1/week)	0.283	14.5%	45.8	38.1	54.9	
DP (mg/dL)	5.48	28.5%	0.281	0.178	0.397	
K (1/week)	0.553	32.7%	5.70	2.61	9.31	
FPG effect on E <sub>max</sub>	2.52	5.30%	0.540	0.215	1.08	
			2.49	2.22	2.78	
Inter-individual variance						
ω <sup>2</sup> : EC <sub>50</sub>	2.16	33.2%	CV <sup>‡</sup> = 277%	2.11	1.09	3.51
Covariance (EC <sub>50</sub> , DP)	-14.8	39.4%	R <sup>§</sup> = -0.602	-14.8	-25.3	-2.16
ω <sup>2</sup> : DP	280	16.5%	SD = 16.7	281	200	367
ω <sup>2</sup> : K	0.816	35.5%	CV <sup>‡</sup> = 112%	0.903	0.345	1.73
Residual error						
Proportional error	0.0795	2.2%	CV = 28.2%	0.0792	0.0757	0.0829

†: RSE (%) = SE / Estimate × 100

‡: Inter-individual variability: CV (%) =  $\sqrt{\exp(\omega^2) - 1} \times 100$

§: Correlation coefficient

**Fig. 17** Final FPG Model の診断プロット

病態進行による FPG の上昇は以下のように推定された。病態進行の絶対値である  $\theta_{DP}$  の個体間変動は  $\pm 16.7$  mg/dL、平衡速度定数  $\theta_K$  の個体間変動は 112%であった。

$$S_t[\text{mg/dL}] = 5.48 \times (1 - \exp(-0.553 \times t))$$

薬効はベースラインからの変化量について  $E_{\max}$  モデルを用いて推定した。探索的評価から、ベースラインの FPG が薬効である FPG の変化量に明らかな影響があることが示唆されたことから、 $E_{\max}$  はベースライン FPG に依存するとして、その影響度を推定した。最終モデルの式を以下に示す。

$$DE_t[\text{mg/dL}] = \frac{45.3 \times (FPG_B/162)^{2.52}[\text{mg/dL}] \times \Delta UGE_{24h,t}}{\Delta UGE_{24h,t} + 39.4[\text{g/24h}]}$$

$$\Delta UGE_{24h,t} = \Delta UGE_{24h} \times \frac{(1 - \exp(-0.283 \times t))}{(1 - \exp(-0.283 \times 52))}$$

$E_{\max}$  の平均値は、本試験の平均ベースラインである参照値 162 mg/dL において 45.3 mg/dL と推定され、ベースラインの血糖レベルが高いほど  $E_{\max}$  が上昇すると推定された。モデル推定値はベースラインの FPG が 10%上昇すると  $E_{\max}$  が 25%上昇することを示唆していた。 $EC_{50}$  は  $\Delta UGE$  として 39.4 g/24h と推定された。

モデルパラメータ間の個体間変動の相関性を確認したところ、 $E_{\max}$  と  $EC_{50}$  の間には強い相関関係が認められた。そこで、誤差モデルの導入によるモデル推定の改善度を考慮し、最終モデルでは DP、K、 $EC_{50}$  についてのみ個体間変動を導入し、共分散構造についてもモデル化した。 $EC_{50}$  の個体間変動は CV=277%と非常に大きかった。



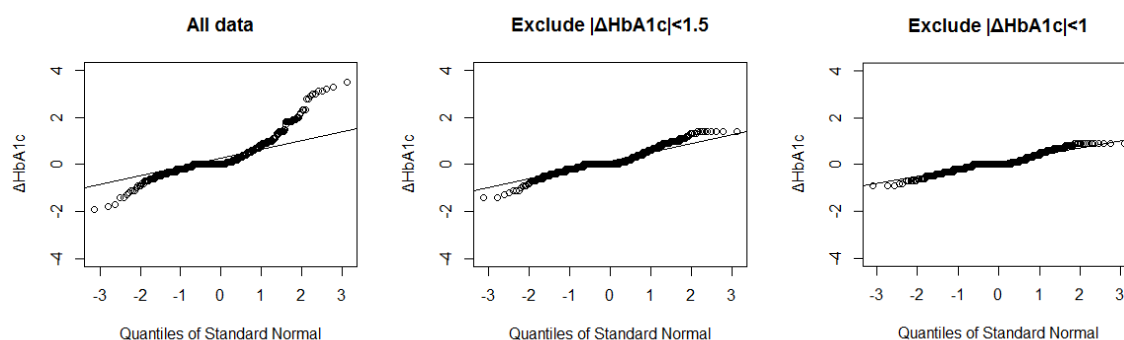
薬効コンパートメントの平衡速度定数 ( $K_{eq}$ ) は 0.283 /week と推定され、平衡半減期  $\ln(2)/K_{eq}$  の 5 倍程度である投与後 12 週で薬効が概ね平衡に達すると考えられた。

各時点の FPG の残差変動は  $CV = 28.2\%$  であった。

### 3.3.3. HbA1c モデル

2 型糖尿病患者 589 名から得られた計 2805 点を用いて解析を行い、HbA1c の経時推移は、FPG と同様の病態進行と薬効のモデルの組み合わせで表現した。しかしながら、HbA1c については薬効が平衡に達するまでの時間が長く、プラセボ群の評価データがない治療半年以降に緩やかな HbA1c の上昇を認めたことから、平衡速度定数の推定が不安定であった。そこで、モデルの修正を試みた。

本研究では、臨床試験開始前の薬剤の wash-out の影響が HbA1c 上昇の自然経過の推定に少なからず影響すると考えられた。また、モデル構築過程での VPC によるモデル評価から、外れ値が病態進行の個体間変動を過剰評価していると考えられた。そこで、病態進行を過剰評価する可能性のある外れ値をプラセボ群データの正規 quantile-quantile (QQ) プロットを用いて特定した (Fig. 18)。



**Fig. 18** HbA1c における病態進行の外れ値の検討

QQ プロットによる視覚的評価から、プラセボ群においては HbA1c の変化量として、ベースラインから  $\pm 1.0\%$  の変動が認められた観測値を、実薬群においては  $+1.0\%$  の変動が認められた観測値をモデル構築から除外した。最終的に、2 型糖尿病患者 589 名から得られた計 2674 点の HbA1c データを解析に用いた。外れ値として除外したデータは 131 点であり、観測値全体の約 5% であった。

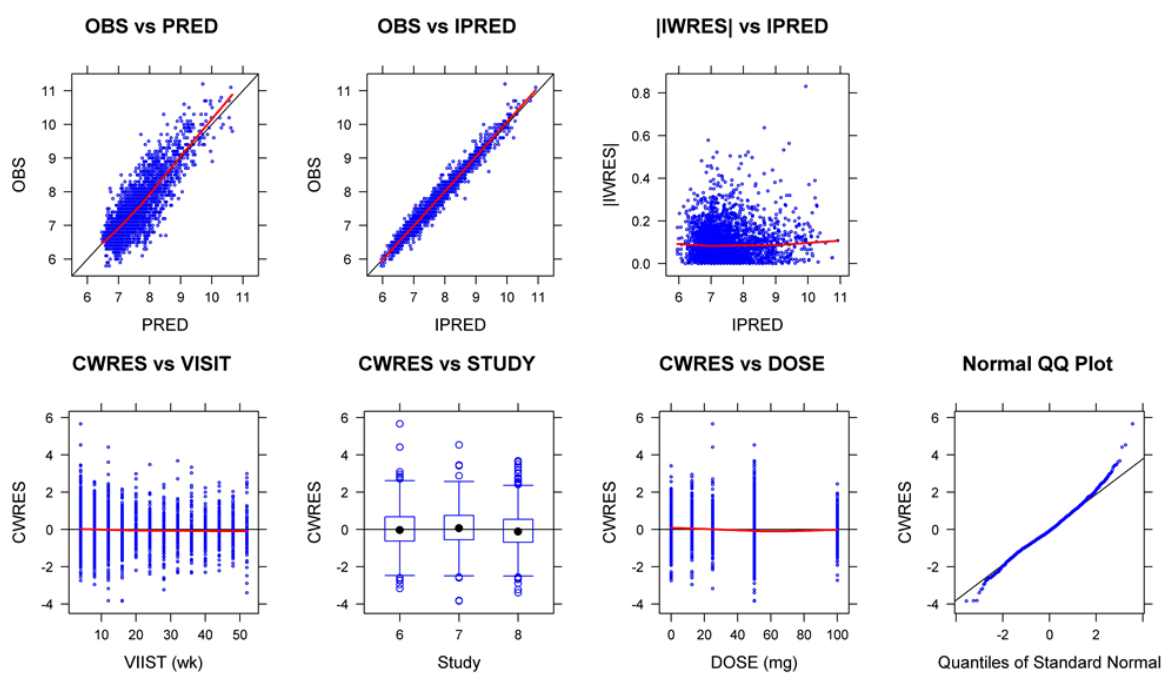
最終 HbA1c モデルのパラメータ推定値及びブートストラップ法による推定値の要約を Table 9、診断プロットを Fig. 19 に示す。

**Table 9** Final HbA1c model のパラメータ推定値

Parameter	Estimate	RSE (%) <sup>†</sup>		Bootstrap runs (n=900/1000)		
				Median	2.5 <sup>th</sup> percentile	97.5 <sup>th</sup> percentile
Population Mean						
EC <sub>50</sub> (g/24h)	24.1	11.9%		24.0	20.4	28.0
E <sub>max</sub> (%)	1.56	9.40%		1.56	1.34	1.79
DP (%)	0.0229	795%		0.0316	-0.139	0.213
K (1/week)	0.0708	22.2%		0.0698	0.0456	0.110
SL (1/week)	0.0123	15.1%		0.0123	0.00881	0.01604
HBA1CB effect on E <sub>max</sub>	3.36	13.8%		3.41	2.83	4.30
Inter-individual variance						
ω <sup>2</sup> : EC <sub>50</sub>	0.593	24.8%	CV <sup>‡</sup> = 90.0%	0.592	0.399	0.827
ω <sup>2</sup> : DP	0.404	17.4%	SD = 0.636	0.402	0.282	0.646
ω <sup>2</sup> : K	1.10	20.9%	CV <sup>‡</sup> = 142%	1.10	0.769	1.58
Residual error						
Proportional error	0.0235	3.34%	CV = 15.3%	0.0234	0.0221	0.0248

†: RSE (%) = SE / Estimate × 100

‡: Inter-individual variability:  $CV (%) = \sqrt{\exp(\omega^2) - 1} \times 100$

**Fig. 19** Final HbA1c Model の診断プロット

HbA1c の病態進行は FPG と同様、治療開始後 4-8 週で大きく、その後は緩やかであった。病態進行は指数関数に加え、実薬群で認められた長期的な HbA1c の上昇を表現するため、線形上昇の項も追加した。

$$S_t[\%] = 0.0229 \times (1 - \exp(-0.0708 \times t)) + 0.0123 \times t$$

病態進行の係数である  $\theta_{DP}$  の個体間変動は  $\pm 0.636\%$  と推定され、母集団平均である  $0.0229\%$  に比較し大きかった。平衡速度定数  $\theta_K$  の個体間変動は  $142\%$  であった。長期的な線形上昇の傾きは  $0.0123 / \text{week}$  と推定された。

薬効はベースラインからの変化量について  $E_{\max}$  モデルを用いて推定した。最終モデルの式を以下に示す。

$$DE_t[\%] = \frac{1.56 \times (HBA1CB/7.9)^{3.36}[\%] \times \Delta UGE_{24h,t}}{\Delta UGE_{24h,t} + 24.1[g/24h]}$$

$$\Delta UGE_{24h,t} = \Delta UGE_{24h} \times \frac{t}{52}$$

HbA1c においては薬効コンパートメントの平衡定数の推定が不安定であった。そこで、線形の式により薬効コンパートメント内の物量を記述し、52 週までの HbA1c の経時推移を記述することができた。

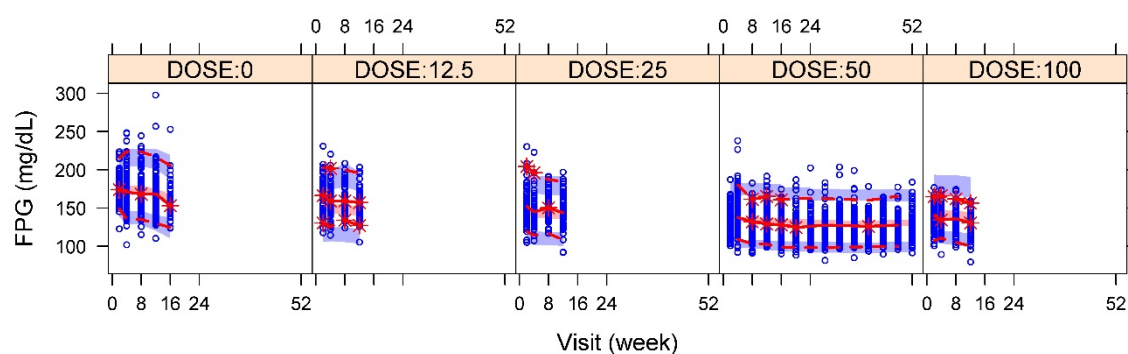
$E_{\max}$  の平均値は、本試験の HbA1c の平均ベースラインである参照値  $7.9\%$  において  $1.56\%$  と推定され、ベースラインの血糖レベルが高いほど  $E_{\max}$  が上昇すると推定された。モデル推定値はベースラインの HbA1c が  $10\%$  上昇すると  $E_{\max}$  が  $34\%$  上昇することを示唆していた。 $EC_{50}$  は  $\Delta UGE$  として  $24.1 \text{ g/24h}$  と推定された。

モデルパラメータ間の個体間変動の相関性を確認したところ、FPG 同様、 $E_{\max}$  と  $EC_{50}$  の間には強い相関関係が認められた。最終モデルでは  $\theta_{DP}$ 、 $\theta_K$ 、 $EC_{50}$  についてのみ個体間変動を導入し、共分散構造についても考慮した。 $EC_{50}$  の個体間変動は  $CV=90\%$  と大きかった。

各時点の FPG の残差変動は  $CV = 15.3\%$  であった。

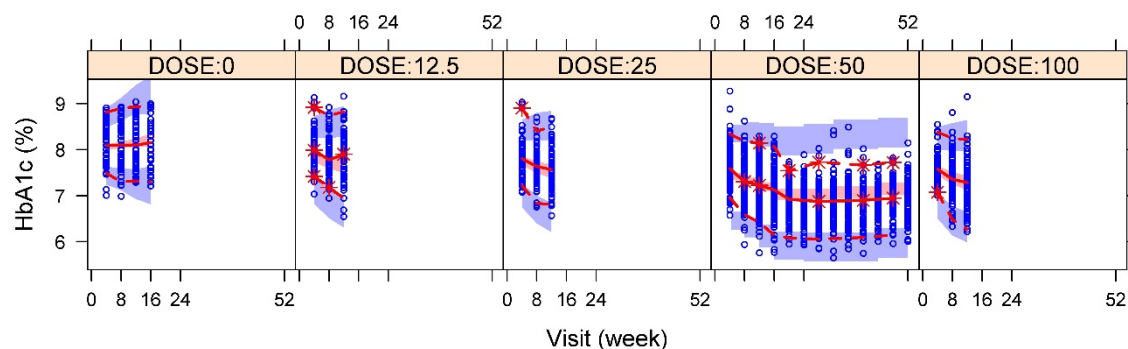
### 3.3.4. モデル評価

FPG 及び HbA1c の最終モデルについて、VPC の結果をそれぞれ Fig. 20、Fig. 21 に示す。VPC プロットによる視覚的評価から、モデルの予測性能は良好であると考えられた。



**Fig. 20** Final FPG モデルにおける VPC プロット

Blue dots: Observations  
Red dash lines: 5<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> prediction intervals  
Red solid line: Median of prediction  
Blue area: 95% CIs of prediction lines



**Fig. 21** Final HbA1c モデルにおける VPC プロット

Blue dots: Observations  
Red dash lines: 5<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> prediction intervals  
Red solid line: Median of prediction  
Blue area: 95% CIs of prediction lines

また、Table 8 及び Table 9 に示したブートストラップの結果はモデルの頑健性を支持するものだった。

### 3.4. 考察

今回構築したモデルは経験的なモデルであり、臨床試験での対象集団及び評価期間は限定的である。そのため、2 型糖尿病の病態進行の自然経過とその変動要因を評価するには限界があるが、モデルは 52 週までの実測データをよく表現できた。

構築したモデルから推定された長期的な HbA1c の病態進行速度は 0.0123% /week (0.64% / year)であり、Mahesh らの報告<sup>40)</sup>、長期大規模臨床試験である The United Kingdom Prospective Diabetes Study 33 (UKPDS 33)<sup>41)</sup>、または A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT)<sup>42)</sup>において推定された病態進行速度の 2 倍程度であった。この違いは、試験の規模や試験期間の違いを考慮すれば同程度であると考えられた。

モデルにおいて血糖値の低下が最大になる時間を推定し、HbA1c 低下のスロープも見積もることが可能となった。このモデルから、増量や治療変更を検討する目安としては、治療開始後少なくとも 3 か月程度は経過を観察すべきであろうと考えられた。

### 3.5. 小括

PK/PD モデルから予測される  $\Delta\text{UGE}_{24\text{h}}$  を説明変数としたモデルにより、直接的薬理作用と治療効果を関連づけ、FPG 及び HbA1c の経時推移の予測が可能となった。

## 第2章 個々の患者における血糖降下作用の経時推移の予測

### 1. 曝露量・薬理作用・治療効果のシミュレーション

#### 1.1. 解析データ

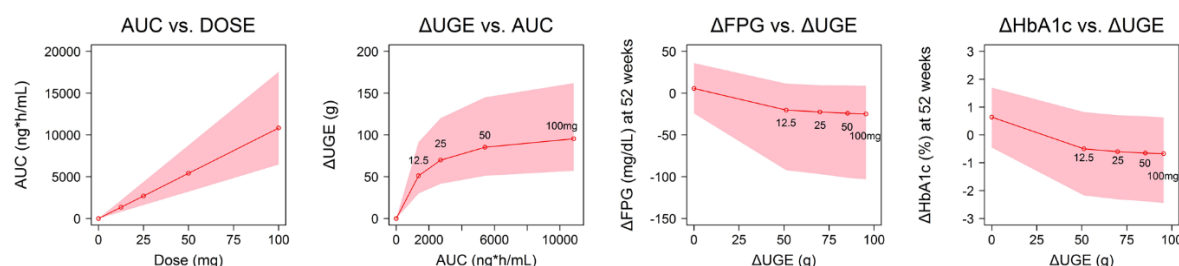
イブラグリフロジンの臨床試験 B-G に参加した計 887 名の 2 型糖尿病患者について、ベースラインの患者背景をシミュレーションに用いた。

#### 1.2. 方法

構築した 3 つのモデルから、各背景の個別被験者に 12.5, 25, 50, 100 mg を 1 日 1 回経口投与した際のイブラグリフロジンの  $AUC_{24h}$ 、 $\Delta UGE_{24}$ 、52 週間の FPG 及び HbA1c の推移をシミュレーションした。

#### 1.3. 結果

構築したモデルから予測されたイブラグリフロジンの曝露応答関係を Fig. 22 に示す。52 週時点の FPG 変化量の予測中央値 (95% PI) はプラセボ群で +5.7 mg/dL (-24.2 to +36.0)、実薬 50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -24.0 mg/dL (-101.3 to +9.1) 及び -24.9 (-103.0 to +8.8) mg/dL であった。また、52 週時点の HbA1c 変化量の予測中央値 (95% PI) はプラセボ群で +0.64% (-0.45% to +1.70%)、実薬 50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -0.65% (-2.38% to +0.67%) 及び -0.67% (-2.44% to +0.63%) であった。



**Fig. 22** 用量・曝露・尿糖排泄・血糖降下作用のシミュレーション

Median of predictions and the 95% PIs

#### 1.4. 考察

イブラグリフロジンの臨床試験においては、2 型糖尿病患者の尿糖排泄量は 50 mg または 100 mg 投与群しか評価しておらず、評価症例数も限られていた。そのため、モデルパラメータの影響因子に基づいてシミュレーションを実施することにより、想定される患者群での曝露、尿糖排泄、血糖降下作用の予測が可能となった。

#### 1.5. 小括

モデルを用いたシミュレーションにより、2 型糖尿病患者の集団における曝露 (AUC) と  $\Delta$  UGE の関係を明らかにし、薬理作用である  $\Delta$  UGE の変化量に基づいた長期の血糖低下作用の予測を可能にすることができた。



## 2. 腎機能低下者における治療効果のシミュレーション

### 2.1. 解析データ

イブラグリフロジンの臨床試験 B-G に参加した計 887 名の 2 型糖尿病患者について、ベースラインの患者背景をシミュレーションに用いた。また、長期投与試験（試験 F）及び腎機能低下者の長期投与試験（試験 G）のうち、52 週間 50 mg の投与を継続した症例の FPG 及び HbA1c の実測値をシミュレーションによる予測性の評価に用いた。

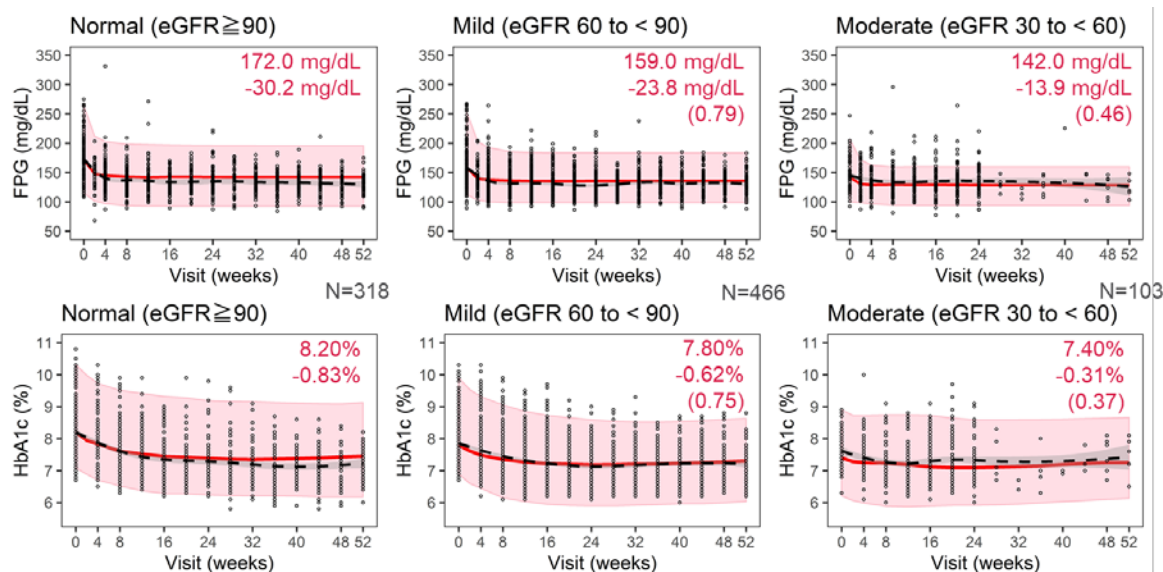
### 2.2. 方法

構築した 3 つのモデルから、各背景の個別被験者に 50 mg を 1 日 1 回経口投与した際のイブラグリフロジンの 52 週間の FPG 及び HbA1c の推移をシミュレーションし腎機能別に集計した。腎機能正常者は GFR 90 mL/min 以上、軽度腎機能低下者は GFR 60-90 mL/min、中等度腎機能低下者は GFR 30-60 mL/min と定義した。シミュレーション結果は長期投与試験（試験 F）及び腎機能低下者の長期投与試験（試験 G）の FPG 及び HbA1c の実測値とともにプロットし、構築したモデルによるシミュレーションが試験 G の腎機能低下者も含め問題なく予測できているかを確認した。また、腎機能の低下が 52 週時点の血糖降下作用に与える影響の程度について評価した。

### 2.3. 結果

腎機能別の血糖降下作用の経時推移のシミュレーション結果を Fig. 23 に示す。構築したモデルは、腎機能低下者対象長期投与試験（試験 G）の結果も適切に再現した。軽度又は中等度腎機能低下者では正常者に比べベースラインの血糖レベルが低めであり、変化量も小さかった。中等度腎機能低下者ではベースラインの血糖レベルが同程度であった軽度腎機能低

下者に比べても、血糖降下の変化量が小さかった。



**Fig. 23** 腎機能別の血糖降下作用経時推移のシミュレーション

Black dots: observations in Study F and Study G.

Red lines: Median of predictions.

Pink areas: 95% prediction intervals.

Black dash lines: Lowess lines.

Gray areas: 95% CIs of lowess lines.

腎機能別の定常状態の  $AUC_{24}$ 、 $\Delta UGE_{24}$ 、52 週時点の  $\Delta FPG$  及び  $\Delta HbA1c$  のシミュレーション結果を Table 10 に示す。血漿中イプラグリフロジンの  $AUC_{24}$  予測値は軽度または中等度腎機能低下者で腎機能正常者よりも大きかった。一方で、 $\Delta UGE_{24}$  の予測値は腎機能正常者と軽度腎機能低下者では同程度であった。中等度腎機能低下者では  $\Delta UGE_{24}$  が小さいことが示唆された。 $\Delta HbA1c$  も中等度腎機能低下者では -0.31% と小さかった。

**Table 10** 腎機能別の曝露、薬理作用、及び 52 週時点の血糖降下作用のシミュレーション

腎機能	症例数 (%)	シミュレーション予測値			
		AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)	ΔUGE <sub>24h</sub> (g)	ΔFPG (mg/dL)	ΔHbA1c (%)
正常者	318 (35.9%)	5083 (3010–8022) 1.00	86 (66–136) 1.00	-30.2 (-117.8–6.0) 1.00	-0.83 (-2.61–0.59) 1.00
軽度低下者	466 (52.5%)	5474 (3318–8835) 1.08	89 (54–154) 1.03	-23.8 (-91.9–10.4) 0.79	-0.62 (-2.35–0.62) 0.75
中等度低下者	103 (11.6%)	5969 (3872–9358) 1.17	65 (29–120) 0.76	-13.9 (-61.1–16.5) 0.46	-0.31 (-1.70–1.02) 0.37

中央値、95% 予測区間、及び、腎機能正常者に対する相対比を示す。

## 2.4. 考察

シミュレーション結果は腎機能の低下によりイプラグリフロジンの総濃度及び遊離形濃度が上昇することを示唆したが、その上昇程度の平均は 1.2 倍以内であった。薬効は 50 mg でほぼ総和していると考えられることから、曝露の上昇が薬効に及ぼす影響は限定的であると考えられる。一方で、薬効はベースラインの血糖レベルに最も依存する。ベースライン血糖レベルが同程度の場合は、腎機能の低下に伴う糸球体での糖濾過の減少が薬効の低下の原因であると考えられる。

## 2.5. 小括

構築したモデルに基づくシミュレーションは、腎機能低下者で観察された弱い血糖降下作用をよく説明し、その薬理作用に基づいた薬効低下の程度を定量的に明らかにした。シミュレーション結果は、特に中等度以上の腎機能低下者における SGLT2 阻害薬の選択や増量判断は慎重に考慮すべきであることを示唆していた。

### 第 3 章 各 SGLT2 阻害薬の薬物治療における一般化または差別化の検討

#### 1.1. 解析データ

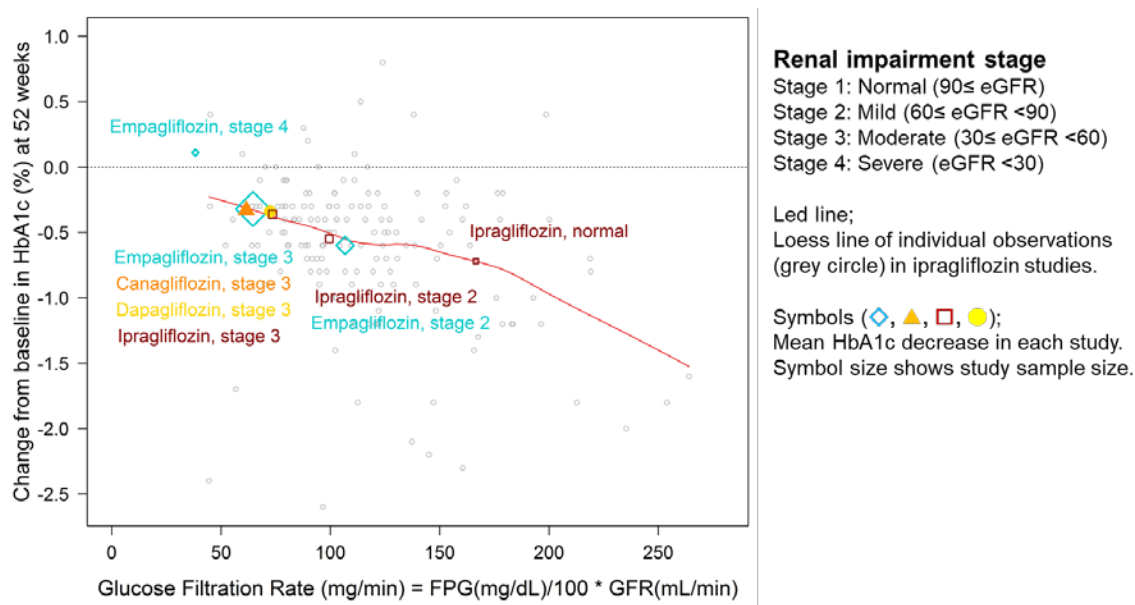
エンパグリフロジン<sup>43)</sup>、カナグリフロジン<sup>44)</sup>、ダバグリフロジン<sup>45)</sup>、及びイプラグリフロジン<sup>23,24)</sup>における 2 型糖尿病の腎機能低下者対象第 3 相試験の公表論文より、FPG 及び GFR のベースライン、治療開始 52 週後の HbA1c の変化量について、腎機能別の平均値及び症例数を抽出した。イプラグリフロジンについては、長期の治療効果を確認した 2 試験（試験 F 及び G）のうち、52 週間 50 mg が投与された症例について、FPG、GFR のベースライン、及び、治療開始 52 週後の HbA1c の変化量の個別データを解析に用いた。

#### 1.2. 方法

イプラグリフロジン<sup>23,24)</sup>及びその他の SGLT2 阻害薬（エンパグリフロジン<sup>43)</sup>、カナグリフロジン<sup>44)</sup>、ダバグリフロジン<sup>45)</sup>）の 2 型糖尿病の腎機能低下者対象臨床試験について、腎機能別の各群の症例数、ベースラインの平均 GFR、FPG、及び 52 週時点の HbA1c の変化量を抽出し、イプラグリフロジンの個々の症例のデータとその局所回帰平滑化曲線とともにプロットした。

#### 1.3. 結果

各薬剤の腎機能別の平均 FPG×GFR に対する HbA1c 低下成績の関係をまとめた（Fig. 24）。



**Fig. 24** 2型糖尿病患者対象、腎機能低下者試験における SGLT2 阻害薬 4 剤の FPG 及び GFR と HbA1c 低下成績の関係

その結果、各薬剤の臨床推奨用量における平均 HbA1c 低下成績は、被験者の  $\text{FPG} \times \text{GFR}$  のベースラインに対して同じ関係性にあり、化合物によらない糖濾過量に依存した SGLT2 阻害薬の有効性が示唆された。

#### 1.4. 考察

各 SGLT2 阻害薬の PK の特徴<sup>46-51)</sup>及び阻害活性 ( $\text{IC}_{50}$  値)<sup>36)</sup>を Table 11 及び Table 12 にそれぞれ示す。

**Table 11 健康成人における SGLT2 阻害薬単回投与後の PK の比較**

SGLT2 阻害薬	代謝酵素	承認用量 (mg)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	Ae% (%)	CL <sub>R</sub> (mL/min)
Ipragliflozin <sup>46)</sup>	UGT2B7	50	4534	9.81	1.29%	2.0
Dapagliflozin <sup>47)</sup>	UGT1A9	10 †	489	12.1	1.1%	3.6
Luseogliflozin <sup>48)</sup>	CYP3A4	2.5	1000	11.2	4.47%	NA
Tofogliflozin <sup>49)</sup>	CYP2C18	20	1900	5.29	18.2%	15.2 ‡
Canagliflozin <sup>50)</sup>	UGT1A9	100	5257	11.65	0.416%	1.4
Empagliflozin <sup>51)</sup>	UGT2B7	10	1204	9.88	21.3%	29.9

承認用量である投与群の平均値を示す。

†: 開始用量は 5 mg

‡: 2 型糖尿病患者における報告値

Abbreviations:

AUC<sub>inf</sub>, Area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to time infinity; t<sub>1/2</sub>, Half-life; Ae%, Percentage of administered dose excreted into urine as unchanged drug; CL<sub>R</sub>, Renal clearance, NA, Not available

**Table 12 SGLT2 阻害薬の阻害活性の比較**

SGLT2 阻害薬	分子量 (g/mol)	IC <sub>50</sub> SGLT2 (nM)	IC <sub>50</sub> SGLT1 (nM)	SGLT2 選択性 (SGLT1/SGLT2)
Ipragliflozin	404.45	7.38	1876	254
Dapagliflozin	408.87	1.12	1391	1242
Luseogliflozin	434.55	2.26	3990	1770
Tofogliflozin	386.44	2.9	2.26	3990
Canagliflozin	444.52	4.4	683	155
Empagliflozin	450.91	3.1	8300	2680

参考文献 36) Table 1 より引用

それぞれの薬剤の承認用量は、用量設定試験で薬効が最大となった用量であった。そのため、SGLT2 に対する IC<sub>50</sub> 値や選択性は化合物によって異なるものの、承認用量における糖濾過量に依存した SGLT2 阻害薬の有効性は化合物によらず同じであると考えられた。

化合物によって薬物動態の特徴は多少の違いがある。グルクロン酸抱合は薬物相互作用や遺伝子多型の影響が少ないと考えられるが、CYP 代謝に関しては併用薬の影響も考慮すべきである。また、トホグリフロジン、エンパグリフロジンについては未変化体の尿中排泄率が 20% 程度と他の化合物に比べ比較的大きかった。そのため、腎機能低下による曝露変動の影響を比較的受けやすいと考えられる。

### 1.5. 小括

臨床推奨用量においては、グルコース濾過量に依存した SGLT2 阻害薬の薬効はほぼ同じであると考えられた。

## 総括

母集団 PPK モデルよりイプラグリフロジンの曝露変動因子とその影響度を評価し、個々の患者の AUC を精度よく予測することを可能にした。この AUC と  $\Delta UGE$  の関係を記述した PK/PD モデルは、血糖値と腎機能に依存した SGLT2 阻害薬の尿糖排泄作用について定量的な関係を明らかにした。さらに、PK/PD モデルから予測される  $\Delta UGE_{24h}$  を説明変数とした経験モデルにより、直接的薬理作用と治療効果を関連づけ、FPG 及び HbA1c の長期的な経時推移の記述が可能となった。構築した 3 つのモデルに基づくシミュレーションは、腎機能低下者で観察された弱い血糖降下作用について、薬理作用に基づいた定量的な情報を提供した。

本研究により、血糖値と腎機能に依存した SGLT2 阻害薬の曝露応答関係の定量的関係を明らかにし、個々の患者の治療効果の予測が可能となった。これにより、適正使用と薬剤選択のための情報提供に寄与することができた。



## 謝辞

本研究にあたりご指導，ご鞭撻を賜りました明治薬科大学薬学部薬物動態研究室 花田和彦教授に深甚なる感謝の意を表します。

また副査として貴重なご意見，ご指導を賜りました明治薬科大学薬学部病態生理学研究室 石橋賢一教授、医療分子解析学研究室 植沢芳広教授に深く感謝申し上げます。

本研究の機会を与えてくださいましたアステラス製薬株式会社、イブラグリフロジンの共同開発先であります寿製薬株式会社に心より感謝の意を表します。

## 参考文献

- 1) Wright E.M., Loo D.D., Panayotova-Heiermann M., Hirayama B.A., Turk E., Eskandari S., Lam J.T., *Acta. Physiol. Scand. Suppl.*, **643**, 257-64 (1998).
- 2) Wright E.M., *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **280**, F10-8 (2001).
- 3) Wright E.M., Turk E., Martin M.G., *Cell Biochem. Biophys.*, **36**, 115-21 (2002).
- 4) van den Heuvel L.P., Assink K., Willemsen M., Monnens L., *Hum Genet.*, **111**, 544-7 (2002).
- 5) Jabbour S.A., Goldstein B.J., *Int. J. Clin. Pract.*, **62**, 1279-84 (2008).
- 6) Ohgaki R., Wei L., Yamada K., Hara T., Kuriyama C., Okuda S., Ueta K., Shiotani M., Nagamori S., Kanai, Y., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **358**, 94-102 (2016).
- 7) Tahara A., Kurosaki E., Yokono M., Yamajuku D., Kihara R., Hayashizaki Y., Takasu T., Imamura M., Qun L., Tomiyama H., Kobayashi Y., Noda A., Sasamata M., Shibasaki M., *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **385**, 423-36 (2012).
- 8) EFPIA MID3 Workgroup, Marshall S.F., Burghaus R., Cosson V., Cheung S.Y., Chenel M., DellaPasqua O., Frey N., Hamrén B., Harnisch L., Ivanow F., Kerbusch T., Lippert J., Milligan P.A., Rohou S., Staab A., Steimer J.L., Tornøe C., Visser S.A. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, **5**, 93-122 (2016).
- 9) Data on file: 1941-CL-0057, Absolute bioavailability study (NCT01611428), Ipragliflozin CTD 2.7.2.3.1.4. (2014).
- 10) Zhang W., Krauwinkel W.J., Keirns J., Townsend R.W., Lasseter K.C.,

- Plumb L., Kadokura T., Ushigome F., Smulders R., *Clin. Drug Investig.*, **33**, 489-96 (2013).
- 11) Data on file: 1941-ME-0006, Identification of major human plasma binding protein, Ipragliflozin CTD 2.7.2.2.1.1.2 (2014).
  - 12) Fujita E., Ushigome F., Suzuki K., Shiraga T., Tokunaga T., Sekiguchi M., Matsuo M., Kitayama S., Sato Y., Gunji S., Nagashima T., Iwatsubo T., Miyashita A., Kawamura A., Usui T., Poster W4408, The 25th American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting, Washington, DC, 2011.
  - 13) Ushigome F., Kasai Y., Uehara S., Yajima K., Fujita E., Arai H., Iwatsubo T., Miyashita A., Kawamura A., Usui T., Poster W4421, The 25th AAPS Annual Meeting, Washington, DC, 2011.
  - 14) Data on file: 1941-ME-0062, In vitro metabolism in human liver, kidney, and intestinal microsomes, Ipragliflozin CTD 2.7.2.2.1.2.3 (2014).
  - 15) Data on file: 1941-CL-0055, Mass balance study (NCT01302132), Ipragliflozin CTD 2.7.2.3.1.6 (2014).
  - 16) Data on file: 1941-CL-0064, Renal impairment study (NCT01302028), Ipragliflozin CTD 2.7.2.3.1.6 (2014).
  - 17) Data on file: 1941-ME-0030, In vitro transcellular transport study, CTD 2.7.2.2.1.4.1 (2014).
  - 18) Kadokura T., Saito M., Utsuno A., Kazuta K. Yoshida S., Kawasaki S., Nagase I., Kageyama S., *Diabetol. Int.*, **2**, 172-182 (2011).
  - 19) Kadokura T., Akiyama N., Kashiwagi A., Utsuno A., Kazuta K., Yoshida S., Nagase I., Smulders R., Kageyama S., *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **106**, 50-6 (2014).

- 20) Ferrannini E., Veltkamp S.A., Smulders R.A., Kadokura T., *Diabetes Care.*, **36**, 1260-5 (2013).
- 21) Kashiwagi A., Kazuta K., Yoshida S., Nagase I., *J. Diabetes Investig.*, **5**, 382-91 (2014).
- 22) Kashiwagi A., Kazuta K., Takinami Y., Yoshida S., Utsuno A., Nagase I., *Diabetol. Int.* **6**, 8-18 (2015).
- 23) Kashiwagi A., Kawano H., Kazuta K., Utsuno A., Yoshida S., *Jpn. Pharmacol. Ther.* **43**, 85-100 (2015).
- 24) Kashiwagi A., Takahashi H., Ishikawa H., Yoshida S., Kazuta K., Utsuno A., Ueyama E., *Diabetes Obes. Metab.*, **17**, 152-60 (2015).
- 25) Saito M., Kaibara A., Kadokura T., Toyoshima J., Yoshida S., Kazuta K., Ueyama E., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **85**, 1808-1819 (2019).
- 26) Saito M., Kaibara A., Kadokura T., Toyoshima J., Yoshida S., Kazuta K., Ueyama E., *Diabetes. Ther.*, **11**, 951-964 (2020).
- 27) Gisleskog P.O., Karlsson M.O., Beal S.L. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, **29**, 473-505 (2002).
- 28) European Medicines Agency (EMA)., “Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses”, 2008.
- 29) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA)., “Draft guidance for population pharmacokinetics”, 2019.
- 30) Ladda M.A., Goralski K.B., *Adv. Chronic Kidney Dis.*, **23**, 67-75 (2016).
- 31) Konishi K., Minematsu T., Nagasaka Y., Tabata K., *Biopharm. Drug Dispos.*, **40**, 176-187 (2019).
- 32) Moj D., Maas H., Schaeftlein A., Hanke N., Gómez-Mantilla J.D., Lehr T.,

- Clin. Pharmacokinet.*, **58**, 1577-93 (2019).
- 33) Nair S., Wilding J.P., *J Clin Endocrinol Metab.*, **95**, 34-42 (2010).
- 34) Chao E.C., Henry R.R., *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **9**, 551-9 (2010).
- 35) Solini A., Rossi C., Mazzanti C.M., Proietti A., Koepsell H., Ferrannini E., *Diabetes Obes Metab.*, **19**, 1289-94 (2017).
- 36) Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A., Norton L., *Diabetes.*, **62**, 3324-8 (2013).
- 37) Kanai Y., Lee W.S., You G., Brown D., Hediger M.A. *J. Clin. Invest.*, **93**, 397-404 (1994).
- 38) Lee W.S., Kanai Y., Wells R.G., Hediger M.A., *J. Biol. Chem.*, **269**, 12032-39 (1994).
- 39) Frey N., Laveille C., Paraire M., Francillard M., Holford N.H., Jochemsen R., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **55**, 147-57 (2003).
- 40) Samtani M.N., *Biopharm. Drug Dispos.*, **31**, 162-77 (2010).
- 41) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group., *Lancet.*, **352**, 837-53 (1998).
- 42) Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., Herman W.H., Holman R.R., Jones N.P., Kravitz B.G., Lachin J.M., O'Neill M.C., Zinman B., Viberti G.; ADOPT Study Group., *N. Engl. J. Med.*, **355**, 2427-43 (2006).
- 43) Barnett A.H., Mithal A., Manassie J., Jones R., Rattunde H., Woerle H.J., Broedl U.C., *Lancet Diabetes Endocrinol.*, **2**, 369-384 (2014).
- 44) Yale J.F., Bakris G., Cariou B., Nieto J., David-Neto E., Yue D., Wajs E., Figueroa K., Jiang J., Law G., Usiskin K., Meininger G.; DIA3004 Study Group., *Diabetes Obes Metab.*, **16**, 1016-1027 (2014).
- 45) Kohan D.E., Fioretto P., Tang W., List J.F., *Kidney Int.*, **85**, 962-971 (2014).

- 46) Ipragliflozin CTD 2.7.2.2.2.1.2.1 (2014).
- 47) Dapagliflozin CTD 2.7.2.2.1.1.1 (2014).
- 48) Luseogliflozin CTD 2.7.6.3 (2014).
- 49) Tofogliflozin CTD 2.7.6.1.2.4 and CTD 2.7.6.1.4 2 (2014).
- 50) Canagliflozin CTD 2.7.2.2.2.1 (2014).
- 51) Empagliflozin CTD 2.7.6.2.3 (2014).