

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

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 は腎近位尿細管に発現していることが知られており、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。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。イプラグリフロジンは SGLT2 選択的阻害薬であり、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。

Model Informed Drug Development のアプローチは、曝露応答関係の評価、臨床試験計画の最適化などにおいて、近年の医薬品開発で広く用いられている。イプラグリフロジンは新規機序の医薬品であったことから、開発当初、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いなかった。そのため、開発戦略や用法・用量設定において、モデルを用いた定量的評価が必要であると考えられた。

目的

本研究では、SGLT2 阻害薬の曝露応答関係の理解と臨床エンドポイントである血糖降下作用の予測を目的として、本邦で実施したイプラグリフロジンの7つの臨床試験（表1）の結果を統合して定量的モデルを構築し、個々の被験者の血糖降下作用のシミュレーションを実施した。さらに、他のSGLT2 阻害薬の公表論文を分析することにより、各SGLT2 阻害薬の薬物治療において一般化または差別化の知見が得られるかどうかを検討した。

表1 解析に用いた国内臨床試験の概要

A	健康成人を対象とした第1相試験
B	2型糖尿病患者を対象とした薬物動態/薬力学評価試験
C	2型糖尿病の腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験
D	2型糖尿病患者を対象とした第2相試験
E	2型糖尿病患者を対象とした第3相試験
F	2型糖尿病患者を対象とした第3相長期投与試験
G	2型糖尿病の腎機能低下者を対象とした第3相長期投与試験

方法

臨床エンドポイントである血糖降下作用を予測するため、図1に示す手順でモデルの構築を行った。初めに、イプラグリフロジンの曝露量を予測するモデルを構築し、次に、曝露と薬理作用である尿糖排泄の変化量の間関係をモデル化した。最後に、尿糖排泄量のモデル予測値を変数として、空腹時血糖（FPG : Fasting Plasma Glucose）及びヘモグロビン A1c（HbA1c）の経時推移を予測するモデルを構築した。各モデルの構築には非線形混合効果モデル NONMEM®を用いた。

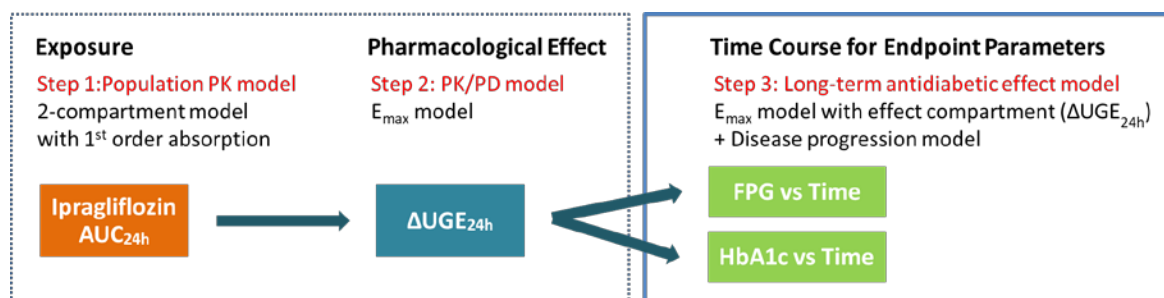


図1 イプラグリフロジンのモデル構築過程の概略

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

2 型糖尿病患者を対象とした 6 試験 (試験 B-G) から得られたデータを用いて PPK モデルを構築し、曝露の変動因子とその影響度を検討した。

2. 母集団 Pharmacokinetics (PK)/Pharmacodynamics (PD)モデルの構築¹⁾

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_{24h})、ベースラインの尿糖排泄量 ($UGE_{24h, base}$)、尿糖排泄量 (UGE_{24})、尿糖排泄のベースラインからの変化量 (ΔUGE_{24}) を用い、曝露量 (AUC_{24h}) と薬理作用の関係を検討し、モデル化した。

3. 長期的な血糖降下作用モデルの構築²⁾

後期臨床試験 3 試験 (試験 D-F) で得られた FPG 及び HbA1c について、経時推移モデルを構築した。モデル構造は、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モデルとした。腎機能低下者対象長期投与試験 (試験 G) のデータは、構築したモデルの再現性評価に用いた。

4. 曝露量・薬理作用・治療効果のシミュレーション²⁾

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 を投与した際のイプラグリフロジンの AUC_{24h} 、 ΔUGE_{24} 、52 週時点の血糖低下 (ΔFPG 及び $\Delta HbA1c$) をシミュレーションした。また、腎機能が血糖降下作用に与える影響についても評価した。

結果

1. PPK モデル¹⁾

イブラグリフロジンの PK は、1 次吸収過程、2 コンパートメントモデルで記述し、実測値を偏りなく予測できた。モデルはイブラグリフロジンの曝露が体表面積及び糸球体濾過速度 (GFR) が大きいほど減少することを示唆したが、用法・用量に影響を与えるほどの変動ではなかった。

2. PK/PD モデル¹⁾

イブラグリフロジン投与前後の尿糖排泄量の関係を図 2 に示した。腎での糖濾過速度は血糖値と GFR によって変化するため、図 2 の横軸は糖濾過速度 = $FPG \times GFR$ とした。通常、SGLT の糖再吸収能を上回る糖濾過がある場合に尿に糖が排泄される。イブラグリフロジン投与後は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るため、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、腎における糖濾過速度 160-180 mg/min 以上ではほぼ一定になると考えられた。

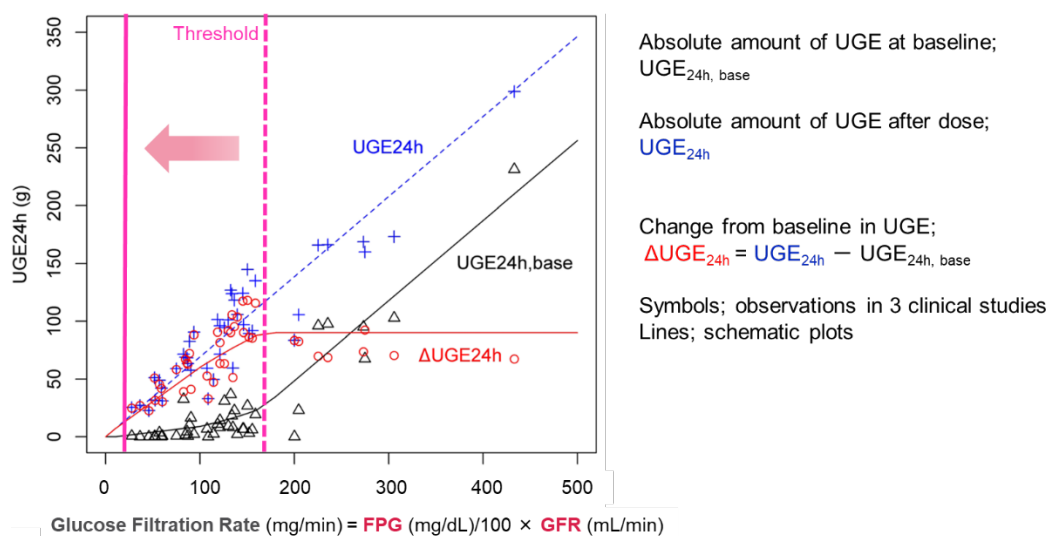


図 2 イブラグリフロジン投与前後の尿糖排泄量の関係

この結果より、PK/PD モデルは AUC_{24h} に対する ΔUGE_{24h} の E_{max} モデル

で記述し、被験者の FPG 及び GFR は Emax の有意な変動因子であった。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、 ΔUGE_{24h} の個体差を説明することが可能となった。

3. 長期的な血糖降下作用モデル²⁾

PK/PD モデルから予測される ΔUGE_{24h} 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。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。

4. 曝露量・薬理作用・治療効果のシミュレーション²⁾

構築したモデルからのシミュレーションにより、イプラグリフロジンの曝露応答関係を明らかにすることができた（図 3）。また、中等度腎機能低下者の HbA1c 低下作用は、ベースライン HbA1c が同程度の軽度腎機能低下者と比較して弱いことが示唆された。

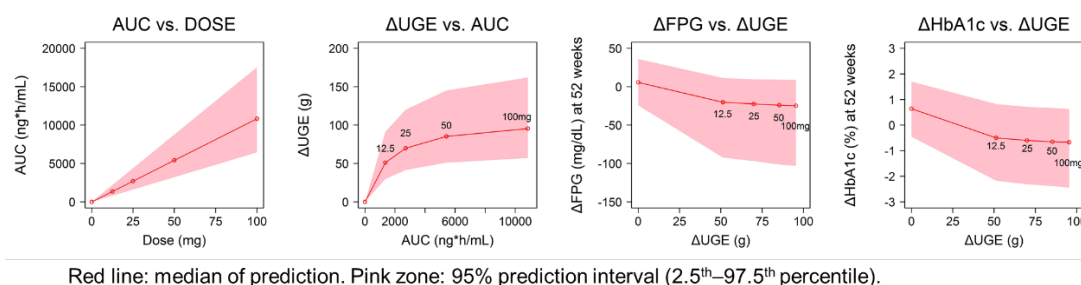


図 3 イプラグリフロジンの用量・曝露・尿糖排泄・血糖降下作用の関係

5. SGLT2 阻害薬の論文評価からの考察²⁾

2 型糖尿病の腎機能低下者対象臨床試験成績について、イプラグリフロジン及びその他の SGLT2 阻害薬（エンパグリフロジン³⁾、カナグリフロジン⁴⁾、ダバグリフロジン⁵⁾）の公表論文の調査を行い、被験者の血糖値×

腎機能に対して、治療開始 1 年後の HbA1c 低下成績をまとめた (図 4)。

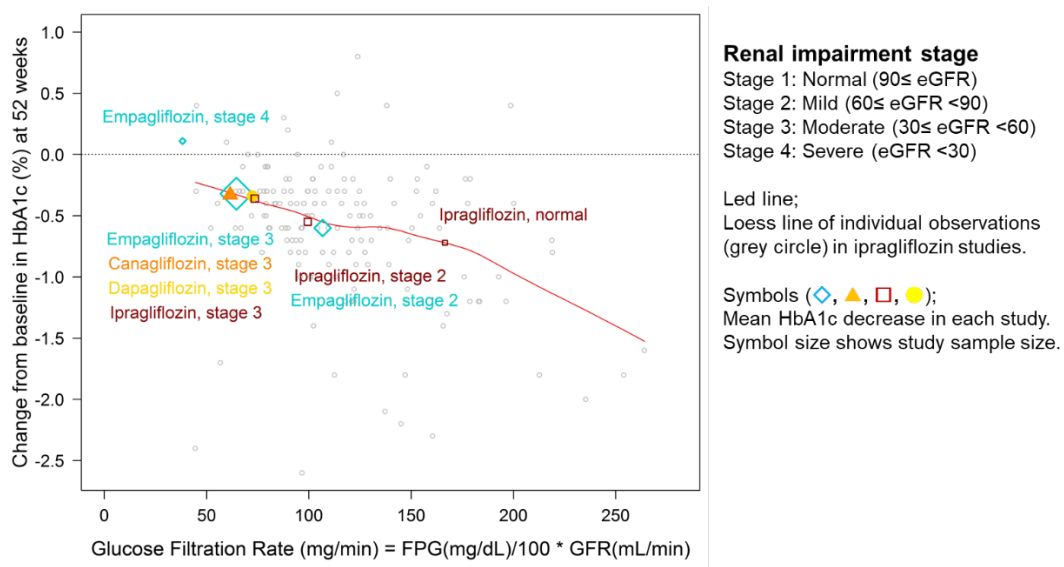


図 4 2 型糖尿病患者対象、腎機能低下者試験における SGLT2 阻害薬 4 剤の FPG 及び GFR と HbA1c 低下成績の関係

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、被験者の血糖値×腎機能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。

結論

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モデルを構築し、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。

《参考文献》

- 1) Saito M, Kaibara A., Kadokura T., Toyoshima J., Yoshida S., Kazuta K., Ueyama E., *Br J Clin Pharmacol.*, **85**, 1808-1819 (2019).
- 2) Saito M, Kaibara A., Kadokura T., Toyoshima J., Yoshida S., Kazuta K., Ueyama E., *Diabetes Ther.*, **11**, 951-964 (2020).
- 3) Barnett AH., Mithal A., Manassie J., Jones R., Rattunde H., Woerle HJ., Broedl UC., *Lancet Diabetes Endocrinol.*, **2**, 369-384 (2014).
- 4) Yale JF., 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).
- 5) Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. *Kidney Int.*, **85**, 962-971 (2014).