

論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 齊藤 正子 (Saito, Masako)

医薬品開発において、エビデンスに基づき用法用量を科学的に設定し、ある特殊集団における用法用量設定の必要性を示すことは非常に重要である。特に新規薬理作用を示す薬物では、事前情報が少ないため既存のデータをフル活用して以降の臨床試験に生かしていくことが望まれる。Model Informed Drug Development (MIDD) のアプローチは、曝露応答関係の評価や臨床試験計画の最適化など、近年の医薬品開発において広く用いられている。本研究では、ナトリウム依存性グルコース共輸送体 (SGLT) のうち SGLT2 を選択的に阻害するイプラグリフロジンを対象とし、開発時におけるクリニカルクエスチョンを研究目的とし検討された。

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のデータを用い3つのモデルを構築した。1) 曝露量の指標としての個々の患者の血中薬物濃度時間曲線下面積 (AUC) を推定するために、母集団薬物動態 (PPK) モデル解析を行った。2) 実測の AUC と尿糖排泄の変化量 (Δ UGE) の関係について母集団薬物動態/薬力学 (PK/PD) モデルを

構築し、個々の Δ UGE の推定を可能にした。3) さらにこの推定 Δ UGE と空腹時血糖 (FPG)、ヘモグロビン A1c (HbA1c) 低下作用の関係性をモデル化し、臨床効果の指標である FPG と HbA1c の経時推移を記述できるモデルを作成した。こうして構築した 3 つのモデルを用いて、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、これらの解析で得られた知見をもとに、他の SGLT2 阻害薬の文献評価を行い、SGLT2 阻害薬間の治療効果の比較を行った。

臨床試験の相によっては各被験者から得られる血中薬物濃度のデータは限定されている場合がある。通常の薬物動態解析法では、被験者から 1 点のみのデータ、例えばトラフ濃度だけが得られている場合、吸収や分布に関わる PK パラメータを推定するための情報がなく、クリアランスしか得ることが出来ない。そこで本研究では密な経時推移データが得られていた第 1 相試験データを用いて、PK パラメータの事前情報となる prior model を作成し、これらパラメータ推定値を事前情報として事後データである多数のトラフ濃度を用いてモデルパラメータを再推定する手法を試みた。その結果、有効に臨床データを活用でき、その後の変動因子の探索では、イプラグリフロジンの曝露が体表面積、糸球体濾過速度 (GFR)、総タンパク濃度および総ビリルビン濃度により影響をうけることを示すことができた。

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。イプ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ため、PK/PD モデルは AUC24h に対する Δ UGE24h の Emax 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ることを示した。また、予測される Δ UGE24h を説明変数としたモデルにより、直接的薬理作用と治

療効果に関連づけ、FPG 及び HbA1c の経時推移の予測を可能とし、投与してから治療効果が現れるまでのプロセスをシミュレーションすることが可能となった。

さらに 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 阻害薬の公表論文の調査を行い、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 阻害薬の有効性を明らかにした。

本研究の成果は、MIDD の手法を用いて、投与してから治療効果が現れるまでのプロセスをモデル化し、特殊な条件下での予測を可能とした。その過程において新しい手法を取り入れ、解決したことは重要である。さらに同効薬の比較を PK/PD の観点から検討し、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、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点に意義がある。内容的に十分に博士論文に値するものであると考える。

令和 2 年 6 月 29 日

主査 明治薬科大学 教授

花 田 和 彦 印

副査 明治薬科大学 教授

石 橋 賢 一 印

副査 明治薬科大学 教授

植 沢 芳 広 印