

博士学位論文要旨

専攻・課程 薬学専攻・博士課程

学籍番号 200502

氏名 中村亮

研究指導教員 千葉康司 吉門崇

クラスターガウスニュートン法を用いたリナグリプチンの生理学的薬物速度論モデル解析による DPP-4 の動態と全身分布の解明

【背景・目的】

Dipeptidyl eptidase-4 (DPP-4) 阻害薬リナグリプチン (LNG) は Target mediated drug disposition (TMDD) に由来する非線形性体内動態を示す¹。ヒトでの血漿中 LNG 濃度—時間曲線下面積 (AUC) の非線形性は、主に LNG が血漿中の可溶性 DPP-4 (sDPP-4) に飽和性の結合を示すことによって説明されるが、腎クリアランス (CL_R) の非線形性はこれらのメカニズムでは説明できない²。さらに、 CL_R の非線形性は DPP-4 ノックアウトマウスでは観察されなくなる³ことから、LNG の CL_R の非線形性には tDPP-4 が関与していることが示唆される。

我々はこれまでの研究で、血漿中 LNG 濃度推移及び尿中 LNG 排泄量推移を含むヒト臨床試験データを用いた生理学的薬物速度論 (PBPK) モデル解析によって、DPP-4 依存性の腎再吸収過程が存在する可能性を示してきた¹。しかしながら、PBPK モデルの数理的複雑により、この結果が初期値に依存した偶発的な結果似すぎない可能性を排除することは困難であったほか、解析の収束安定性の問題から、複雑なモデルを構築することができず、本来全身に存在する tDPP-4 の考慮は筋肉、皮膚、及び腎臓の 3 つの臓器に限定されていた。

Cluster Gauss-Newton 法 (CGNM) は、Aoki らによって導入された新しいパラメータ推定アルゴリズムである⁴。CGNM では複数の初期値の組み合わせからパラメータ推定を開始し、複数の推定値の組み合わせが得られるため、初期値依存的に偶発的な結果を得てしまう可能性を回避できる。本研究では、LNG の PBPK モデルを新規に構築し、血漿中 sDPP-4 に加え、我々の以前の研究で検討できなかった全身の臓器／組織に発現する tDPP-4 を組み入れた。ヒトでの臓器／組織中の tDPP-4 は未知であったため、新たにラットの PBPK モデルを構築し、 $[^{14}C]$ LNG オートラジオグラフィデータ⁵の

PBPK モデル解析を実施し、推定された tDPP-4 発現パターンがラット-ヒト間で類似していると仮定することで、ヒトでの tDPP-4 分布および DPP-4 依存性腎再吸収を推定した。

LNG の PBPK モデル解析で明らかにしたヒトでの tDPP-4 分布および DPP-4 依存性腎再吸収は、他の DPP-4 阻害薬に対しても適用可能であることが期待される。本研究では、LNG で推定されたヒトの tDPP-4 分布を用いて、シタグリプチン、ビルダグリプチン、およびオマリグリプチンの PBPK 解析を実施し、LNG の解析で推定された tDPP-4 分布および DPP-4 依存性腎再吸収が、複数の DPP-4 阻害薬を包括的に説明できることを確認した。

【方法】

PBPK モデルの概要

種々の DPP-4 発現臓器（腎臓、肝臓、肺、皮膚、脾臓、唾液腺、胸腺）を含むラット及びヒトの PBPK モデルを新たに構築した。DPP-4 と LNG の結合は、解離定数および解離速度定数 (K_d , k_{off}) を用いることで時間依存的な過程として記述した。さらに腎臓では LNG-DPP-4 複合体の腎再吸収 ($CL_{reab,DPP4}$) を組み入れた。

Cluster Gauss-Newton 法による PBPK モデルパラメータの推定

PBPK モデルパラメータの推定には cluster Gauss-Newton 法 (CGNM) を用いた。CGNM では複数の初期パラメータセットを発生させて同時に最適化計算を行うことで、複数の推定パラメータセットを得ることができる。本研究では、1000 セットのパラメータセットを生成して最適化計算を行い、 χ^2 検定と Elbow 法を組み合わせることで残差平方和 (SSR) のカットオフ値を決定し、カットオフ値よりも低い SSR を示す推定パラメータセットを選択して評価対象とした。さらに本研究では、ペナルティ付き推定法と呼ばれるアプローチを用いた。ペナルティ付き推定法では、パラメータの *in vitro* 実験値と推定値の乖離を SSR に加算することで、生理学的に妥当な値から逸脱した値が推定されることを回避できる。

【結果・考察】

ラットオートラジオグラフィデータの解析による tDPP-4 発現レベルの推定

PBPK モデルに CGNM を組み合わせた PBPK-CGNM 解析により、オートラジオグラフィーによって測定されたラットでの臓器別 [^{14}C]LNG 濃度データ及び尿・糞中排泄データ⁵を解析し、臓器毎の tDpp-4 発現量を推定した。得られた推定パラメータセットを用いたシミュレーションは実測値を精度良く再現した (Figure 1)。さらに、推定された tDpp-4 発現量がラットの血漿中濃度推移の非線形性⁶を再現可能か確認するために、オートラジオグラフィデータの解析で得られた Dpp-4 発現量比を用いて、ラットの血漿中濃度推移データの PBPK-CGNM 解析を実施した。この解析では、ラットの血漿中濃度推移は精度良く再現され、推定された全身の tDpp-4 分布が、ラットでの非線形性の血漿中 LNG 濃度推移を記述可能であることが確認された (Figure 2)。

ヒト臨床試験データの解析による PBPK モデルパラメータの推定

ラットオートラジオグラフィデータの解析から得られた臓器毎の tDPP-4 発現濃度比をヒト PBPK モデルに適用することで、ヒトにおける LNG (i.v. 0.5~10 mg および p.o. 1.0~10 mg) 投与時の血漿中濃度、及び尿・糞中の排泄量推移^{1,7}を解析し、sDPP-4, tDPP-4 の発現量 (A_{sDPP4} , A_{tDPP4}), 解離定数 (K_d), 解離速度定数 (k_{off}), 及び DPP-4 依存性腎再吸収クリアランス ($CL_{reab,DPP4}$) を含む 16 個の未知パラメータを推定した。PBPK-CGNM 解析の結果、193 通りのパラメータセットが得られ、 A_{sDPP4} , A_{tDPP4} , K_d , k_{off} , $CL_{reab,DPP4}$ が推定された。得られた推定パラメータセットを用いたシミュレーションは、ヒト臨床試験データを精度良く再現した (Figure 3)。推定された $CL_{reab,DPP4}$ は、我々の以前の研究での推定値と類似していた。また、 $CL_{reab,DPP4}$ を仮定せずに行った解析ならびに尿中非結合型薬物の再吸収 ($CL_{reab,u}$) を仮定した解析を行った場合では、ヒトでの尿中未変化体排泄率の非線形性は記述できず、DPP-4 依存性腎再吸収の仮定が LNG の非線形性の尿中排泄を記述するうえで必須であることが確認された。

他の DPP-4 阻害薬への応用

LNG の PBPK-CGNM 解析で推定されたヒトでの tDPP-4 分布および DPP-4 依存性腎再吸収が他の DPP-4 阻害薬にも適用可能であることを確認するために、シタグリプチン、ビルダグリプチン、およびオマリグリプチンの PBPK-CGNM 解析を実施した。いずれの DPP-4 阻害薬においても LNG で推定された tDPP-4 分布と DPP-4 依存性腎再吸収を適用することでヒト臨床試験データは精度良く記述され、LNG の解析で推定された tDPP-4 分布と DPP-4 依存性腎再吸収が他の DPP-4 阻害薬にも一貫して適用可能であることが示唆された。

【結論】

本研究では、ラットのオートラジオグラフィによる臓器別 LNG 濃度データとヒト臨床試験データの包括的な解析により、全身の DPP-4 に対する飽和性の分布と DPP-4 依存性腎再吸収を記述可能なヒト PBPK モデルを構築した。ヒト臨床試験データの PBPK-CGNM 解析の結果、以前の研究で示唆された DPP-4 依存性腎再吸収が LNG の非線形性体内動態を再現する上で必須であることが示唆された。LNG で推定されたヒトでの tDPP-4 分布および DPP-4 依存性腎再吸収クリアランスは、他の DPP-4 阻害薬に対しても適用可能であることが確認され、LNG で推定されたこれらのパラメータは、ヒトでの DPP-4 の分布と動態に関連するパラメータであると考えられる。今後、さらに多くの DPP-4 阻害薬を同時に記述可能な PBPK モデルを構築することで、LNG では見出されなかった様々な DPP-4 の動態や機能が明らかになることが期待される。

結論として、本研究ではラット及びヒトの包括的な PBPK-CGNM 解析の結果、LNG の複雑な TMDD に対して DPP-4 介在性の腎再吸収が関与している可能性が示唆され、さらにヒトでの tDPP-4 分布を推定することに成功した。推定されたヒトでの tDPP-4 分布は、他の DPP-4 阻害薬にも適用可能であり、今後種々の DPP-4 阻害薬の包括的な解析を進めることで、ヒトでの DPP-4 の役割に関連するさらなる知見が得られることが期待される。

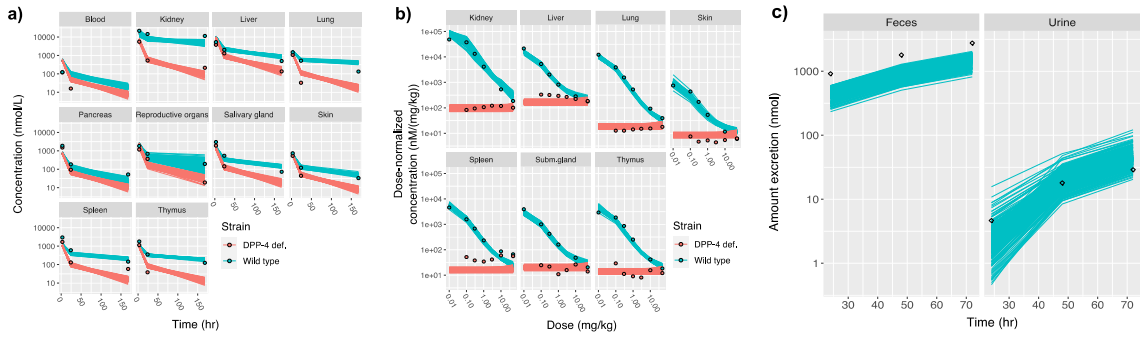


Figure 1. ラットのオートラジオグラフィデータのパブリックCGNM解析でのシミュレーションと実測値

a) 組織内 LNG 濃度の時間推移。b) 組織内 LNG 濃度の用量依存性データ。c) 糞・尿中未変化体排泄量の時間推移。実線と点はそれぞれシミュレーションと実測値を示す。

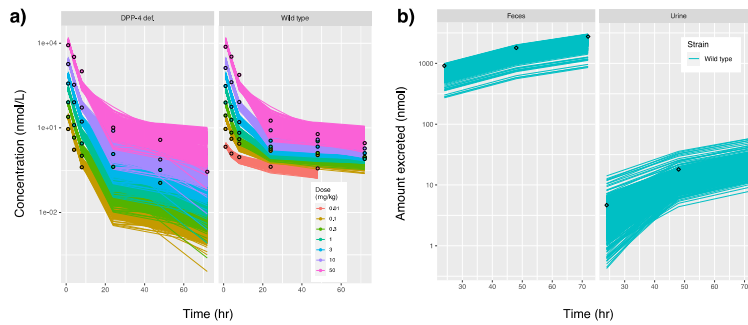


Figure 2. ラットの血漿中 LNG 濃度データの PBPK-CGNM 解析でのシミュレーションと実測値

a) 血漿中 LNG 濃度の時間推移。b) 糞・尿中未変化体排泄量の時間推移。実線と点はそれぞれシミュレーションと実測値を示す。

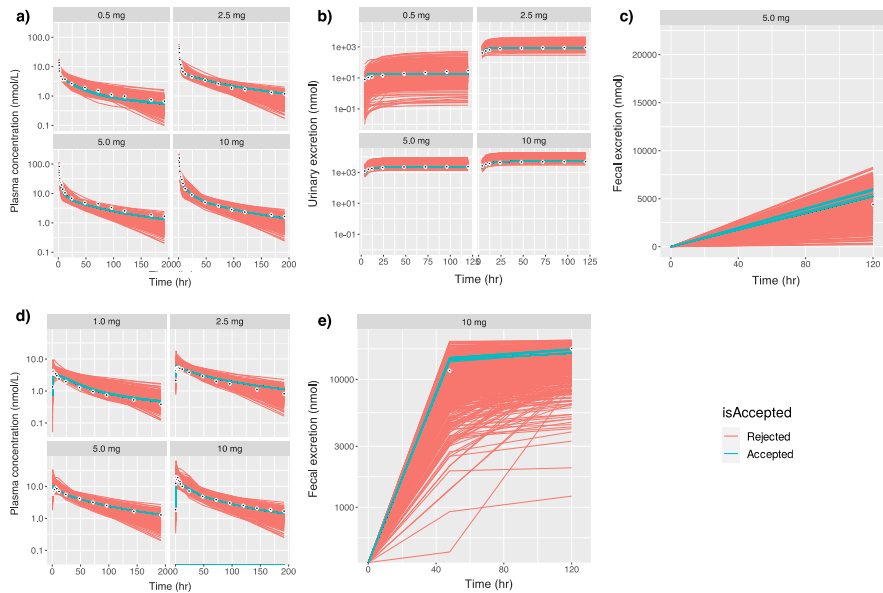


Figure 3. ヒト臨床試験データの PBPK-CGNM 解析でのシミュレーションと実測値

a) 静脈内投与時の血漿中 LNG 濃度の時間推移。b) 静脈内投与時の尿中未変化体排泄量の時間推移。c) 静脈内投与時の糞中未変化体排泄量の時間推移。d) 経口投与時の血漿中 LNG 濃度の時間推移。e) 経口投与時の糞中未変化体排泄量推移。実線と点はそれぞれシミュレーションと実測値を示す。

【参考文献】

1. Sarashina A, Chiba K, Tatami S, Kato Y. Physiologically Based Pharmacokinetic Model of the DPP-4 Inhibitor Linagliptin to Describe its Nonlinear Pharmacokinetics in Humans. *J Pharm Sci* **109** 2336-2344. (2020)
2. Nakamura R, Yoshikado T, Aoki Y, Sugiyama Y, Chiba K. Elucidation of DPP-4 involvement in systemic distribution and renal reabsorption of linagliptin by PBPK modeling with a cluster Gauss-Newton method. *Clin Transl Sci* **17** e70047. (2024)
3. Fuchs H, Tillement JP, Urien S, Greischel A, Roth W. Concentration-dependent plasma protein binding of the novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor BI 1356 due to saturable binding to its target in plasma of mice, rats and humans. *J Pharm Pharmacol* **61** 55-62. (2009)
4. Aoki Y, Hayami K, Toshimoto K, Sugiyama Y. Cluster Gauss-Newton method. *Optimization and Engineering* **23** 169-199. (2020)
5. Fuchs H, Binder R, Greischel A. Tissue distribution of the novel DPP-4 inhibitor BI 1356 is dominated by saturable binding to its target in rats. *Biopharm Drug Dispos* **30** 229-240. (2009)
6. Retlich S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single rising intravenous doses (0.5 mg-10 mg) and determination of absolute bioavailability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin (BI 1356) in healthy male subjects. *Clin Pharmacokinet* **49** 829-840. (2010)
7. Blech S, Ludwig-Schwellinger E, Grafe-Mody EU, Withopf B, Wagner K. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab Dispos* **38** 667-678. (2010)