

リナグリプチンのヒト非線形薬物動態を記述する生理学的薬物速度論モデルの構築と応用

著者	更科 晶子
著者別表示	SARASHINA Akiko
雑誌名	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第5176号
学位名	博士（創薬科学）
学位授与年月日	2020-09-28
URL	http://hdl.handle.net/2297/00061302

doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.03.031>



学位論文要旨

Abstracts:

Linagliptin, a dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor, for type 2 diabetes exhibits nonlinear plasma protein binding in the therapeutic concentration range due to its high affinity binding to the pharmacological target DPP-4, and its pharmacokinetics both in plasma and urine is also nonlinear. The purpose of the present study was to explain the nonlinear pharmacokinetic profiles using a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model with saturable binding of linagliptin to soluble and membrane-bound DPP-4 in blood and organs, and show the possibility of application of the model. The PBPK model was first built to describe the data after intravenous (iv) dose. Then the final iv-po based model was built by including gastrointestinal absorption-associated parameters. Data from [¹⁴C]linagliptin mass balance study were also used for optimizing parameters related to enterohepatic circulation. The PBPK model was thus constructed and well describes the nonlinear pharmacokinetic profiles of linagliptin in both plasma and urine, demonstrating that the nonlinear pharmacokinetics are fully explained by its specific binding to target protein. The model thus shows the involvement of target-mediated disposition for linagliptin in humans. Sensitivity analysis using the final PBPK model indicated the importance of each parameter, confirming safety of clinical application of this drug.

要旨:

【序論】

リナグリプチンは DPP-4 への高親和性かつ飽和性の結合のため、臨床濃度範囲で血漿中蛋白結合率が非線形性を示し、さらに血漿中薬物動態は経口投与後及び静脈内投与後ともに非線形であり、AUC は用量比以下の増加を示す。このような血漿中及び尿中の非線形性は DPP-4 への結合の飽和によるものであると推察されているが、ヒトにおいて血漿中蛋白結合の非線形性と薬物動態の非線形性との関係を示す直接的な根拠はこれまでに得られていない。生理学的薬物速度論 (physiologically-based pharmacokinetic: PBPK) モデルは、生理学的な臓器を想定したモデルであるという特徴を有することから、PBPK モデルはリナグリプチンの非線形な薬物動態や標的介在性の薬物消失 (target mediated drug disposition: TMDD) を記述するために有用なツールであると考えられる。本研究では、市販のソフトウェアで構築されている PBPK モデルのようにヒトの全臓器を組み込んだモデルを構築するのではなく、必要最小限の臓器を組み込んだ PBPK モデルを構築することにより、リナグリプチンの標的介在性の非線形な薬物動態を探索的に記述することを試みた。また、リナグリプチンの薬物動態には非線形性に加えて腸肝循環も示唆されており、経口投与後のデータを記述するにはより複雑な PBPK モデルの構築が必要となる可能性が考えられたため、まず静脈内投与後のデータに基づいてモデルを構築した後、経口投与後のデータも含めてモデルを構築する、というように段階的なモデル構築を行った。さらに構築したリナグリプチンの PBPK モデルを用いて薬物動態に重要であると考えられるパラメータについて様々な条件で薬物動態をシミュレーションし、それらのパラメータの血漿中総薬物濃度並びに安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる血漿中非結合形濃度への影響について考察した。

【本論】

本研究では、まず静脈内投与後のデータに基づいてモデルを構築した後、経口投与後のデータも含めてモデルを構築する、というように段階的にモデル構築を行った (Fig.1)。

PBPK モデルは、3つの腸管コンパートメント、門脈コンパートメント、3つの腸肝循環コンパートメント、血液コンパートメント、肝臓コンパートメント、筋肉コンパートメント、皮膚コンパートメント及び2つの腎臓コンパートメントからなり、胃コンパートメントは経口投与後のデータを解析する際のみを含めた (Fig. 2)。

十二指腸、空腸、回腸、腸壁、門脈コンパートメントからなる吸収過程のモデルは Guo H の文献を、腸肝循環に関しては Yoshikado らの文献を基にモデルを構築した。腎臓モデルは Sirianni らの文献を若干変更したモデルを用いた。リナグリプチンが主に分布する臓器である肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚コンパートメントをモデルに含めた (Fig. 2)。さらに DPP-4 の発現情報を加味し、非線形な蛋白結合を血液、筋肉、皮膚及び腎臓コンパートメントに組み込み、 K_1 (飽和性の結合部位の結合定数) は全臓器で同一と仮定し、血漿中 (N_1)、筋肉中 (N_{1mus})、皮膚 (N_{1skin}) 及び腎臓 (N_{1k}) の結合部位濃度は臓器によって異なると仮定した。健康成人に 4 用量 (0.5、2.5、5 及び 10 mg) のリナグリプチンを静脈内投与後の血漿中濃度推移及び尿中排泄量に対してモデルを当てはめることにより、蛋白結合に関するパラメータ (K_1 , N_1 , N_{1mus} , N_{1k} , 及び $N_2 \cdot K_2$)、肝固有クリアランス ($CL_{int,h}$)、腎臓での分泌クリアランス (CL_{sec}) 並びに腸肝循環コンパートメントの通過速度定数 (k_{ehc}) を推定した。Base iv model (=Model 1) の腎臓モデルでは糸球体濾過と分泌過程のみを考慮し、腎臓での再吸収過程を考慮しなかった (Fig.3)。リナグリプチンの尿中排泄の非線形性をより適切に記述するために、さらに2つのモデルを検討した。1つは非結合形のリナグリプチンが尿細管腔から尿細管細胞内への膜を透過すると仮定した model 2、もう1つ

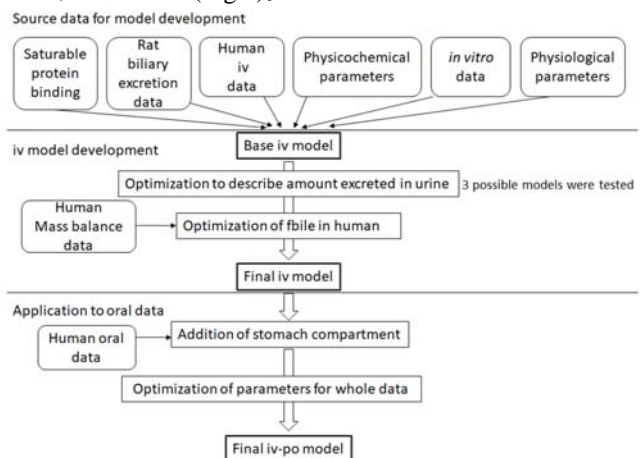


Fig. 1 A framework for the model development in the present study

The base iv model was first developed with linagliptin saturable protein binding data, biliary excretion data in rats, iv data in humans, physicochemical parameters, *in vitro* data, and physiological parameters. After optimization of the kidney component of the PBPK model, the final iv model was developed by further optimization of the ratio of biliary excretion to sum of biliary excretion and metabolism (f_{bile}) value using human mass balance data. The stomach compartment was incorporated into the final iv model, and the blood concentration and urinary excretion profiles after oral dosing were then simulated. The final iv-po model was then built by re-estimating the parameters including those related to the gastrointestinal absorption process using both iv and po data.

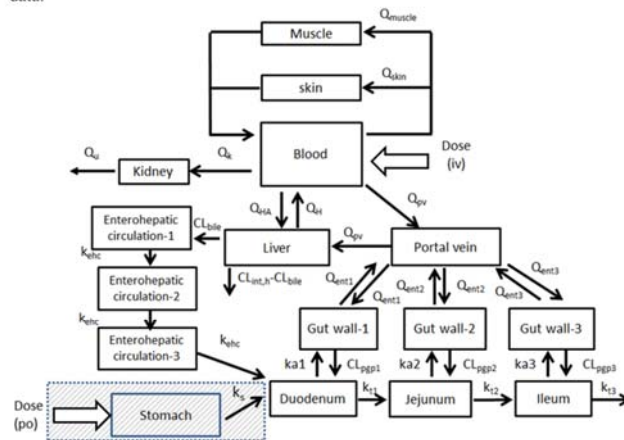


Fig. 2 Schematic representation of PBPK model for linagliptin after intravenous administration

The shaded box including the stomach compartment was incorporated only in the final iv-po model. k_a is the gastric emptying rate; k_{a1-3} the absorption rate constant in duodenum (k_{a1}), jejunum (k_{a2}), and ileum (k_{a3}); k_t the transit rate constant from duodenum (k_{t1}), jejunum (k_{t2}), and ileum (k_{t3}); k_{ehc} the transit rate constant for enterohepatic circulation; CL_{pp1} , CL_{pp2} , and CL_{pp3} are the clearances for basolateral to apical transfer in duodenum, jejunum, and ileum, respectively; Q_{ent1-3} is the enterocytic blood flow between gut wall 1-3 and portal vein compartment; Q_{pv} the portal vein blood flow; Q_H the liver blood flow; Q_{HA} the hepatic artery blood flow; Q_k the renal blood flow rate; Q_{muscle} the muscle blood flow; Q_{skin} the skin blood flow; Q_u the urinary flow rate; $CL_{int,h}$ the hepatic intrinsic clearance; f_{bile} the ratio of biliary excretion to sum of biliary excretion and metabolism; GFR is the glomerular filtration rate; CL_{sec} the clearance from tubule to duct and $CL_{d,t}$ the clearance from duct to tubule. Note that CL_{pp} was assumed to be saturable in the present study.

は結合形のリナグリプチンが尿細管腔から尿細管細胞内への膜を透過すると仮定した model 3 である (Fig. 3)。Model 3 によって血漿中及び尿中排泄量の推移は適切に記述されたこと及びモデルの妥当性を評価するための指標として用いた Akaike information criterion 及び $-2 \log \text{likelihood}$ の値が model 3 において最も小さかったことから model 3 が最も適切と考え、以降のモデル構築に用いた。また、ヒトでの $[^{14}\text{C}]$ 標識リナグリプチン投与後のマスバランス試験から得られた尿中および糞中排泄データを用いることによって、ヒトでのデータを得ることが困難な腸肝循環コンパートメントに関するパラメータ (胆汁中排泄と代謝過程の合計に対する胆汁中排泄の比: f_{bile}) を推定した。 f_{bile} の値を得られた推定値に固定し、model 3 を再度 4 用量の静脈内投与後の血漿中及び尿中データに当てはめることにより final iv model を得た。さらに final iv model に胃コンパートメントを追加したモデルを静脈内及び経口投与後のデータにフィッティングすることにより final iv-po model を構築した。この final iv-po model の各パラメータの推定値の CV は小さく ($<27\%$)、推定値を文献値と比較したところ、パラメータの推定値は、 $\text{N2}\cdot\text{K2}$ を除いて文献で報告されている値の範囲内 (約 0.3 から 2.6 倍) であり、これらの推定値は

生理学的に想定される範囲の値であることが示唆された。Final iv-po model によって静脈内投与後の血漿中濃度推移及び尿中排泄データは適切に記述された (Fig.4)。経口投与後の薬物動態パラメータの非線形性も良く記述された (Fig. 5) が、吸収相の血漿中濃度推移に関しては 1 mg 投与後のデータは良く記述されたものの、2.5、5、10 mg 投与後は、実測値より高く推定する傾向が見られた (Fig. 5A)。感度分析の結果、吸収に関するパラメータの値を変化させることにより吸収相の血漿中濃度推移の推定が改善することが明らかとなった。このことから、吸収及び消化管の移行に関するヒトのデータが得られれば、そのデータを追加することによって現在の PBPK モデルがさらに改善する可能性があることが示唆された。

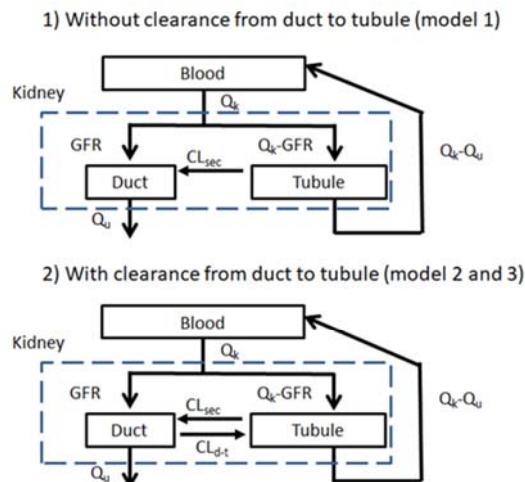


Fig. 3 Schematic representation of the kidney models included in the PBPK model

All models included GFR and CL_{sec} , whereas models 2 and 3 also included the clearance from duct to tubule of unbound and bound linagliptin, respectively, to describe the nonlinear urinary excretion of linagliptin.

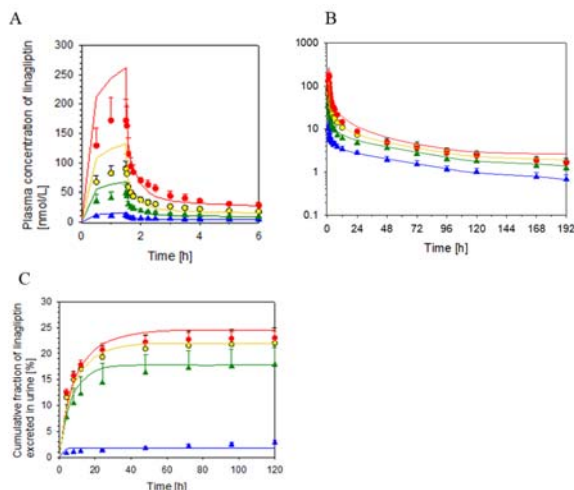


Fig. 4 Observed mean with SD and fitted lines of linagliptin-time profiles after intravenous administration (iv-po final model)

Panel A shows plasma concentrations of linagliptin on a linear scale, panel B shows the same on a semi-log scale, and panel C shows the fraction of linagliptin excreted into the urine (%). The blue triangles, green triangles, yellow circles, and red circles show the observed data after 0.5, 2.5, 5, and 10 mg iv administration, respectively. The blue, green, yellow, and red lines indicate the fitted values derived from the final iv model after 0.5, 2.5, 5, and 10 mg iv administration, respectively.

以上より、血液、筋肉、皮膚及び腎臓での飽和性の蛋白結合を考慮することによってリナグリプチンの薬物動態の非線形性を記述出来ること、さらにリナグリプチンの薬物動態が高親和性で飽和性の標的蛋白である DPP-4 へのリナグリプチンの結合によって説明されることを示した。本 PBPK モデルは、リナグリプチンの患者での薬物動態を正確に理解するために有用であるのみならず、DPP-4 阻害剤のような低分子薬剤の TMDD の薬物動態モデルの事例としても役立つと考えられる。

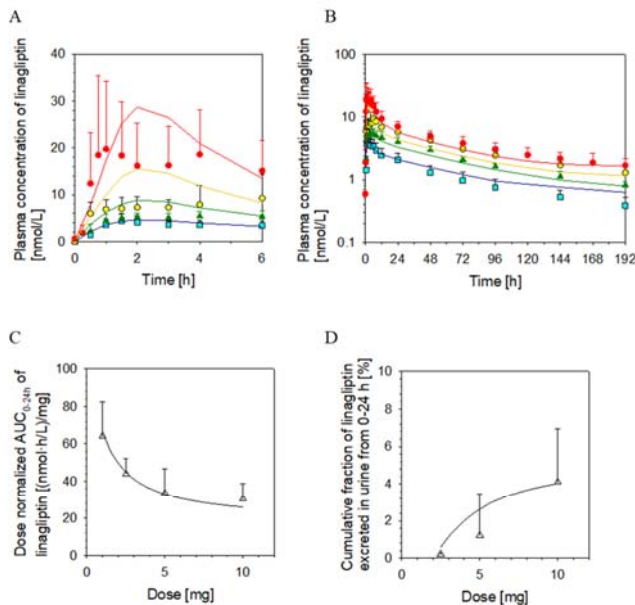


Fig. 5 Observed mean with SD values and fitted lines based on the final iv-po model of linagliptin-time profiles in plasma (A and B), dose normalized AUC (C), and urinary excretion (D) after oral administration

Panels (A) and (B) show plasma concentrations of linagliptin on the linear (up to 6 hours) and semi-log scale, respectively. Panels (C) and (D) show dose normalized AUC and the fraction of linagliptin excreted into the urine (%) from 0 to 24 hours after drug administration, respectively. Panel (A) and (B); pale blue squares, green triangles, yellow circles, and red circles show the observed data after 1, 2.5, 5, and 10 mg po administration, respectively. The dark blue, green, yellow, and red lines indicate the fitted values derived from the final iv-po model after 1, 2.5, 5, and 10 mg oral administration, respectively. Panels (C) and (D); closed circles show the observed values, and solid line shows the values calculated by fitted concentration-time profiles.

次に、構築した PBPK モデルにおいて種々のパラメータを変化させた時の血漿中総薬物濃度及び非結合形薬物濃度をシミュレーションし、薬効や毒性に関係する後者に影響を与えるパラメータの解明を試みた。蛋白結合に関するパラメータ (K_1 , N_1) を変化させることにより、血漿中総薬物濃度のみならず、非結合形濃度も変化することが示されたが、臨床用量である 5 mg では非結合形濃度への K_1 の影響はほとんどなく、 N_1 を大きくすると若干非結合形濃度は低くなる傾向がみられた (Fig.6)。

この結果から、今回シミュレーションした範囲での K_1 や N_1 の変化によってリナグリプチンの非結合形濃度はほとんど影響を受けないか、または受けても低下する方向であることから、蛋白結合に関するパラメータの変化により非結合形濃度が上昇して安全性に問題を生じる可能性は低いと考えられ、ヒトでのリナグリプチンの高い安全性をサポートする結果であると考えられる。また、臨床用量である 5 mg で

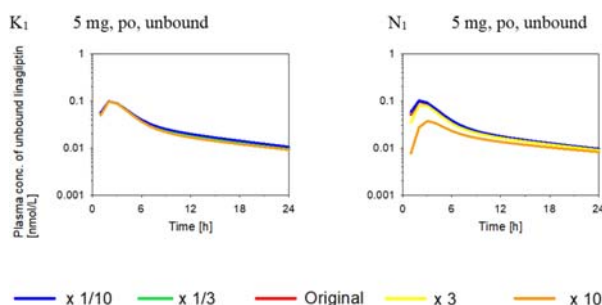


Fig.6 Sensitivity analysis of the protein binding related parameters in simulation of plasma concentration-time profiles of linagliptin after oral administration of 5 mg linagliptin (left panel: effect of K_1 , right panel: effect of N_1)

の非結合形濃度はいずれのシミュレーション条件でも単回投与 24 時間後まで K_d 値 (K_1 の逆数: 0.0025 nM) より高く、蛋白結合に関するパラメータ (K_1 、 N_1) の変化が有効性に関して大きな影響を与えることはないことが示唆された。

【結論】

本研究から、ヒトでのリナグリプチンの薬物動態の非線形性を、血液及び組織での飽和性の標的蛋白である DPP-4 への結合を考慮した PBPK モデルによって記述出来ることを示した。DPP-4 阻害剤のような低分子薬剤の TMDD の薬物動態モデルの事例としても役立つ可能性及び PBPK モデルを用いて非結合形薬物濃度を予測することにより種々のパラメータの安全性や有効性への影響の考察への応用の可能性が示された。

審査結果の要旨

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬リナグリプチンは、臨床用量付近において血中濃度が投与量の増加比以下の増加を示す非線形が見られる。DPP-4 は血漿中にも存在し、リナグリプチンの結合タンパクとして働くため、DPP-4 への結合飽和が非線形の一因と考えられるが、ヒトにおいて血漿タンパク結合の飽和が薬物動態の非線形性の原因であることを定量的に解明した報告はない。本論文では、リナグリプチンの生理学的薬物速度論モデルを、文献情報、インビトロで得られたパラメータおよびヒトでの薬物動態の情報をもとに構築することにより、非線形な薬物動態を決めるメカニズムを探索的に解明することが試みられた。結果、血液、筋肉、皮膚、腎臓でのタンパク結合を考慮することで薬物動態の非線形性を定量的に記述出来ること、腎においてタンパク結合形リナグリプチンの一部が再吸収されることを示した。この際、ヒトでの情報を得ることが困難な腸肝循環の情報を補うため、 $[^{14}\text{C}]$ 標識体投与後のマスバランス試験のデータを用いる工夫を行い、パラメータの決定に至った。得られたモデルをもとに感度分析を行うことで、臨床用量付近でのタンパク結合の変化による血漿中非結合形濃度への影響はほとんどないことが示唆された。以上の知見は、リナグリプチンの安全な投与に対し有益な情報を与えるばかりでなく、低分子薬物の標的介在性薬物動態のヒトにおけるモデリングを提示した点において学術的に価値あるものと考えられるため、本論文が博士(創薬科学)論文に値すると判定された。