

氏 名	古 田 晋 士
国 籍 ・ 本 籍	愛知県
学 位 の 種 別	博士（学術）
学 位 の 番 号	乙第200号
学位授与の日付	平成27年 2 月27日
学位授与の要件	名城大学学位規程第 3 条第 5 項該当
学位論文題目	2 型糖尿病治療における DPP- 4 阻害薬 Anagliptin の薬物動態学的特徴と効果的な 臨床使用に関する研究
論文審査委員	主 査 原 田 健 一 副 査 森 裕 二 副 査 田 中 義 人 副 査 合 田 敏 尚

論 文 内 容 の 要 旨

本邦において 2 型糖尿病患者は年々増加しており、血管障害に起因する合併症の増加が深刻な社会問題となっている。2 型糖尿病の治療において、DPP-4 阻害薬は、既存の経口血糖降下薬（SU 薬、BG 薬、 α -GI 薬、TZD 薬及びグリニド薬）と比較して、3 つの利点（①血糖に依存したインスリン分泌を促進するため低血糖が起こりにくい、②体重増加を伴わない、③膵臓 β 細胞数の増加と機能改善作用があり、長期的な血糖コントロール改善が期待できる）が知られている。効果及び安全性の高い DPP-4 阻害薬は、2 型糖尿病治療に貢献できると考え、筆者が所属する三和化学研究所において、高活性・高選択性の DPP-4 阻害薬 Anagliptin を創製した。筆者はヒトで高い有効性と安全性を示す医薬品を開発するためには、薬物動態研究が重要であると考え、Anagliptin の [14 C] 標識体を動物（ラット、イヌ）及びヒトに経口投与し、放射能を指標にして、Anagliptin の消化管からの吸収性、組織分布、代謝及び排泄を明らかにした。更に、Anagliptin の薬物動態（PK）と薬理作用（PD）の関係を検討し、Anagliptin が臨床でより高い効果を示すための用法・用量を明らかにした。

1) アナグリプチンの薬物動態的特徴

ラット、イヌ及びヒトに [14 C] Anagliptin を経口投与したとき、Anagliptin は消化管から速やかに吸収され、吸収率はラットで 38.1～85.5%、イヌで 70.4%、ヒトで 73.2%以上と良好な吸収性を示すことを明らかにした。ラット薬効用量付近において、吸収率は投与量に依存して増加し、血漿中 Anagliptin 濃度の $C_{\max}$ と $AUC_{0-\infty}$ は投与量の公比を上回る上昇を示した。P-gp 発現細胞を用いた *in vitro* 試験より、Anagliptin は P-gp の基質であり、*in situ* 試験の結果より、Anagliptin の消化管からの

吸収は P-gp によって制限されていた。このことより、投与量の増加に伴う吸収率の増加は、投与量の増加に伴い小腸に存在する P-gp の輸送能が飽和したためと推察した。一方、ヒトの臨床用量付近（10～400 mg）において、血漿中 Anagliptin 濃度の C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ は投与量の公比に概ね比例して上昇した。この結果及び消化管からの Anagliptin の吸収率がヒトで高い結果から、ヒトの臨床用量付近において、Anagliptin の消化管からの吸収は、P-gp による吸収制限をほとんど受けないと推察した。

ラットに [^{14}C] Anagliptin を経口投与したとき、[^{14}C] Anagliptin 由来放射能は速やかに全身に分布し、小腸、腎臓及び肝臓などの DPP-4 が高く発現している組織への移行性は高く、眼球及び中枢組織への移行性は低いことを明らかにした。

動物及びヒトともに Anagliptin の主代謝経路はシアノピロリジン環のニトリル基からカルボキシル基への加水分解であり、代謝物 M1 が生成した。M1 は DPP-4 阻害活性がなく薬理作用には関与しないこと、安全性試験及び臨床試験にて M1 の安全性に問題がないことを明らかにした。ニトリル基の加水分解には DPP-4、コリンエステラーゼ及びカルボキシルエステラーゼが関与していることを明らかにした。

動物及びヒトともに Anagliptin の主排泄経路は腎であることを明らかにした。投与した [^{14}C] Anagliptin 由来の放射能は、ほぼ完全に尿糞中から回収され、Anagliptin 由来物質の体内残留性がないことを明らかにした。ラット及びヒトでは糸球体濾過に加え腎尿細管からの分泌があることを明らかにし、その分泌機構として、Anagliptin は OAT1 及び OAT3 で腎尿細管に取り込まれ、P-gp 及び MRP2 で尿中に汲み出されると推察した。

2) Anagliptin の用法・用量設定のためのラット PK/PD 試験

DPP-4 阻害薬は血漿中 DPP-4 活性を 80%以上阻害することにより、十分な血糖低下作用を示すと報告されており、既存の DPP-4 阻害薬は、血漿中 DPP-4 活性を 80%阻害する薬物濃度（ IC_{80} ）を指標に用法・用量を設定している。しかし、GLP-1 の代謝は血漿中よりむしろ組織での代謝の寄与が大きいと報告されている。そこで、血漿中薬物濃度が IC_{80} のときに、組織も含めた全身での GLP-1 の代謝抑制は十分か否かを評価した。なお、この評価は、ラットに GLP-1 を定速持続注入し、定常状態での活性型 GLP-1 濃度を指標とする方法を新たに確立して実施した。GLP-1 を全身循環に持続注入したときの定常状態における活性型 GLP-1 濃度は、血漿中 Anagliptin 濃度が IC_{80} でコントロール群と比較して有意に上昇した。更に、Anagliptin 濃度が IC_{80} からその 10 倍にかけて濃度依存的に活性型 GLP-1 濃度は上昇し、 IC_{80} の 10 倍の濃度で IC_{80} と比較して有意に 1.3 倍上昇した。この結果より、 IC_{80} では、GLP-1 の全身での代謝抑制は不十分であることを明らかにした。また、全身の組織及び血漿に広く分布する DPP-4 から十分に GLP-1 の代謝を抑制するには IC_{80} の 10 倍のような更に高い薬物濃度が必要であることを明らかにした。

GLP-1 が小腸 L 細胞から分泌され、全身循環に到達するまでの GLP-1 の代謝についても考慮するため、GLP-1 を門脈から定速度持続注入した。定常状態での活性型 GLP-1 濃度は、血漿中アナグリプチン濃度が IC_{80} のときに対してその 10 倍の濃度のときに有意に 1.6 倍増加し、 IC_{80} とその 10 倍のときの活性型 GLP-1 濃度の差は、GLP-1 を全身循環に注入したときと比べ大きくなった。この結果から、GLP-1 が分泌されてから全身循環に到達するまでの代謝を十分抑制することが重要であることを明らかにした。

内因性の GLP-1 についても同様の結果が確認され、スターチ負荷後の活性型 GLP-1 濃度は、ア

ナグリプチン濃度が IC_{80} のときに対してその 10 倍の濃度のときに 1.9 倍高値を示した。

これらのラットの知見より、臨床において、活性型 GLP-1 濃度を指標にした用法・用量を設定すれば、より活性型 GLP-1 濃度を高めることができる可能性があることを明らかにした。

3) 2 型糖尿病患者における Anagliptin の効果的な用法・用量設定

ヒトの血漿中 Anagliptin 濃度とラット PK/PD 試験で得られた知見を基に、ヒトにおいて、活性型 GLP-1 濃度がより高くなると考えられる用法・用量の設定を行った。すなわち、毎食後の Anagliptin 濃度が IC_{80} の 10 倍に到達する 100 mg 1 日 2 回投与（朝食時及び夕食時投与）を用法・用量として設定した。日本人 2 型糖尿病患者において、Anagliptin の国内臨床用量である 100 mg 1 日 2 回投与（本試験では朝食前と夕食前に投与）と Sitagliptin の国内臨床用量である 50 mg 1 日 1 回投与（本試験では朝食前投与）をクロスオーバー法にて 3 日間行い、活性型 GLP-1 濃度を比較した。その結果、朝食後の活性型 GLP-1 濃度は両群で同等であったが、夕食後の活性型 GLP-1 濃度は、Anagliptin 投与群の方が Sitagliptin 投与群より有意に高値を示した。1 日 1 回投与の Sitagliptin は夕食後も IC_{80} 以上を維持しているが、 IC_{80} の 2 倍程度である。一方、1 日 2 回投与の Anagliptin は毎食後 IC_{80} の 10 倍以上の濃度を示す。この結果はラット試験と同様に、ヒトにおいてもより効果的に GLP-1 の代謝を抑制するためには、 IC_{80} より十分高い薬物濃度が必要であることを明らかにした。また、Anagliptin 100 mg 1 日 2 回投与は、活性型 GLP-1 濃度を指標としたとき、効果的な用法・用量であることを明らかにした。

GLP-1 には膵臓 β 細胞量の増加及び膵機能改善作用が報告されており、Anagliptin 100 mg 1 日 2 回投与で活性型 GLP-1 濃度を高く維持することは、2 型糖尿病患者の長期的な血糖コントロール改善につながることを期待できる。更に、GLP-1 分泌促進作用のある Metformin 又は Miglitol と Anagliptin を併用投与すると、相乗効果により活性型 GLP-1 濃度の上昇と血糖コントロール改善作用の増強が認められた。Metformin は 1 日 2～3 回投与、Miglitol は 1 日 3 回投与であることを考慮すると、Anagliptin 1 日 2 回投与は、これら薬剤と併用した際の相乗効果が 1 日 1 回投与より高くなり、膵機能改善効果及び血糖コントロール改善作用の増強が期待できる。

論文審査の結果の要旨

申請者が所属する三和化学研究所において、高活性かつ高選択性の 2 型糖尿病治療薬である DPP-4 阻害薬、anagliptin が創製された。申請者は、ヒトで高い有効性と安全性を示す医薬品を開発するためには、薬物動態研究が重要であると考え、anagliptin の [^{14}C] 標識体を動物（ラット、イヌ）およびヒトに経口投与し、放射能を指標にして消化管からの吸収性、組織分布、代謝および排泄を明らかにした。さらに、薬物動態（PK）と薬理作用（PD）の関係を検討し、本薬物が臨床でより高い効果を示すための用法・用量を明らかにした。

本申請論文は、anagliptin の薬物動態的特徴の把握、用法・用量設定のためのラット PK/PD 試験および効果的な用法・用量設定の 3 種の研究結果から成り立っている。第 1 の研究では、動物およびヒトともにその主排泄経路は腎臓であることを明らかにした。投与した [^{14}C] anagliptin 由来の放射能は、ほぼ完全に尿糞中から回収され、anagliptin 由来物質の体内残留性がないことを明らかにした。また、その主要代謝経路はニトリル基からカルボキシル基への加水分解であり、これは薬効に関与しないことも判明した。第 2 の研究では、臨床において、活性型 GLP-1 濃度を指標にした用法・用量を設定すれば、より活性型 GLP-1 濃度を高めることができる可能性があることを明らかにした。この結果に基づく第 3 の研究では、anagliptin 100 mg 1 日 2 回投与は、活性型 GLP-1 濃度を指標としたとき、効果的な用法・用量であることを明らかにした。また、既存の GLP-1 分泌促進作用のある薬剤と併用することにより活性型 GLP-1 濃度の上昇と血糖コントロール改善作用の増強が認められた。以上の結果は査読付き論文誌 3 編に公表されており、論文博士号取得のための基準を満たしている。

以上のことから、学位論文としての条件を備えていると評価できる。従って、学位を授与することを妥当なものと判断する。