

28amF-074

循環器官用薬がインスリンの血糖低下効果に与える影響—母集団薬物動態解析を用いた相互作用の推定—

○宮崎 誠¹, 辻 陽平¹, 岩永 一範¹, 掛見 正郎¹(¹大阪薬大)

【目的】糖尿病や高血圧症、脂質異常症等の生活習慣病は併発することが多い。これには、共通してインスリン抵抗性が悪化しているためと考えられており、例えば高血圧合併糖尿病患者に対しては、インスリン抵抗性に悪影響を及ぼさない降圧剤が使用されている。しかしながら、降圧剤が糖尿病治療薬の効果に与える影響までは考慮されていない。これまでに私たちは、自然発症高血圧ラット(SHR)において2週間連続投与したロサルタン、プラゾシン、プラバスタチンがインスリンの血糖低下効果を増強することを報告した。そこで本研究では、これら循環器官用薬とインスリンとの相互作用を予測することを目的に、インスリンの体内動態(PK)と効果(PD)について速度論的な解析を行った。

【方法】各循環器官用薬を2週間連続皮下投与した SHR にインスリンを単回 i.v. bolus 投与し、経時的に得られた血漿中インスリン濃度(n=13)および血糖値(n=18)、QUICKI 値を解析に用いた。解析には NONMEM7.2 を用い、目的関数および尤度比検定によりモデルを構築した。PK モデルには基礎値のある線形 2-コンパートメントモデル、PK-PD モデルには結合モデルおよびシングモイド最大効果モデルを用いた。

【結果および考察】解析により得られた血漿中インスリンの全身クリアランスは、各循環器官用薬処置群で異なる傾向にあったが、インスリンの血糖低下効果との相関性は見られなかった。一方、PK-PD モデルにおいて、各循環器官用薬処置群の $1/\text{QUICKI}$ 値と EC_{50} 値および効果の持続性を表す K_{30} 値との間に指数関数的な相関性が認められ、 EC_{50} および K_{30} に対して $1/\text{QUICKI}$ 値を共変量とした。得られた PK-PD モデルは、いずれの循環器官用薬処置群においてもインスリンの血糖低下効果を上手く説明することができた。以上の結果は、インスリン抵抗性の指標である QUICKI 値のみで、薬理効果の異なる種々の循環器官用薬との相互作用を予想できる可能性を示唆する。