

## 論文審査結果の要旨

学位申請者 氏名	中村 亮	学籍番号	200502
審査委員	主査 千葉 康司 副査 岩瀬 由美未子 副査 矢野 健太郎		
学位論文題目	クラスタースタウニョウ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		
論文審査の要旨			
<p>多くの薬物は、受容体や酵素などの蛋白質との結合により薬効を示し、この結合は、薬物動態の精密な観測によっても検出することができる。本研究では、dipeptidyl eptidase-4 (DPP-4) 阻害薬リナグリプチン (LNG) が、標的酵素 DPP-4 への結合に由来する非線形性体内動態を示すことに着目し、先行研究において報告されたヒトでの DPP-4 依存性の腎再吸収システムをラットにも適用できることを示し、さらにラットにおいて得られた各種臓器の DPP-4 含量比をヒトに適用し、DPP-4 依存性の腎再吸収の存在および非線形性に及ぼす寄与を定量的に示すことに成功した。</p> <p>この研究では、新規パラメータ推定アルゴリズム、Cluster Gauss-Newton (CGNM) 法 (Aoki ら (2020)) を用い、従来の生理学的薬物速度論 (PBPK) モデル解析における問題点であった初期値依存性を回避している。これにより、ラットにおいて報告されていた<sup>[14C]</sup>LNG オートラジオグラフィデータを、ヒトでの DPP-4 依存性の腎再吸収システムを含む PBPK モデルに適用し、ラットの薬物動態データを矛盾なく説明した。ここに 1 つ目の新規性がある。さらに、多くの DPP-4 発現臓器 (腎臓, 肝臓, 肺, 皮膚, 脾臓, 唾液腺, 胸腺) の DPP-4 発現量比を推定し、これをヒトの PBPK モデルに組み込み、LNG の非線形薬物動態推移を矛盾なく説明したことに 2 つ目の新規性がある。これらの研究成果は、学位申請者が第 1 著者として <i>Clin Transl Sci</i> (英文国際誌、査読付き) に掲載されている。学位論文では、さらに LNG で推定されたヒトの DPP-4 分布を用いて、他の DPP-4 阻害薬においても、LNG の解析で推定された DPP-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ている。</p> <p>以上の研究成果を総合的に判断し、本研究は博士号に値すると思料する。</p>			