

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： アルツハイマー病の根本治療・予防を目指す β アミロイド抑制薬の first in man, proof of concept 試験 (H23-実用化 (臨床) -指定-004)
2. 研究開発代表者： 齊藤延人 (東京大学医学部附属病院)
3. 研究開発の成果

早期・探索的臨床試験拠点として下記の研究の円滑な推進を支援した。

平成 23～27 年度の研究開発の主な成果を以下に記載する。

1) アルツハイマー病治療薬に関する研究

本研究は、アルツハイマー病 (AD) 発症の原因物質の一つである $A\beta$ の産生酵素 BACE1 の阻害薬 TAK-070 を「わが国発の AD 根治薬」として医師主導治験によって開発することを目的とする。

- (1) TAK-070 に関する非臨床試験データを精査し、治験実施体制を構築した。
- (2) 第 I 相試験のプロトコルを作成し、PMDA との薬事戦略相談を経て確定した。
- (3) TAK-070 代謝物のサルでの長期安全性試験 (GLP 準拠) を実施した。
- (4) GMP に準拠して治験薬を製造した。
- (5) 東大病院・Phase 1 ユニットにおいて、65 歳以上の健康高齢者を対象にした医師主導の第 I 相試験 (FIH・GCP 準拠・プラセボ対照二重盲検・4 用量・各群 12 名・単回投与および 16 日間反復投与) を実施した。
- (6) 第 I 相試験の総括報告書を完成し監査証明を取得した。
- (7) 食事が TAK-070 の血漿中濃度に与える影響を検討するために、GCP 準拠の医師主導治験 (空腹時と食後の血漿中薬物濃度を比較するクロスオーバー試験) を実施した。
- (8) TAK-070 の POC 試験用の核医学検査施設をセットアップした。
- (9) 軽～中等症 AD 患者を対象として、GCP に準拠した TAK-070 の POC 試験を実施する体制を整備した。

2) 多系統萎縮症治療薬に関する研究

本研究は、希少難病である多系統萎縮症 (MSA) の一部患者が CoQ10 合成系遺伝子 COQ2 に変異を有し、細胞内の COQ2 活性と CoQ10 含量が低下しているという知見 (N Engl J Med 369: 233 (2013)) に基づき、還元型 CoQ10 を MSA 治療薬として開発することを目的とする。

- (1) 基礎的知見を集積し、自主臨床試験を準備した。
- (2) COQ2 変異を有する MSA 患者 1 例に対して CoQ10 大量補充試験を実施した。
- (3) 臨床評価方法と開発戦略を策定した。
- (4) 治験用 CoQ10 製剤を企業に委託して製造し、治験薬概要書を作成した。
- (5) 第 I 相試験のプロトコルを作成し、PMDA との薬事戦略相談を経て確定した。
- (6) 血漿中濃度を測定する委託企業を選定した。
- (7) 健常成人男子を対象とした医師主導の第 I 相試験 (FIH・GCP 準拠・プラセボ対照二重盲検・3 用量・各群 8 名・14 日間反復投与) を完了した。
- (8) MSA 患者に対する POC 試験の準備を開始した。

3) ドラッグリポジショニングによる統合失調症の新規治療法の開発

本研究は、初回エピソード統合失調症患者末梢血のメタボローム解析の結果に基づき、当該解析で見出された化合物 X を統合失調症治療薬として開発できるか検討するとともに、薬効と相関するバイオマーカーを探索することを目的とする。

- (1) 化合物 X の医療用製剤を入手した。
- (2) 化合物 X を統合失調症患者に投与して薬効を確認する探索的自主臨床試験のプロトコルを作成した。
- (3) 自主臨床試験の被験者募集を開始した。
- (4) バイオマーカー探索に着手した。