

# 博士論文要旨

## 新規アルツハイマー病治療薬の臨床開発に関する研究

菊池 正史

高齢化社会の進展により、アルツハイマー病の患者数が今後急速に増加すると推計されており、世界中で社会的な問題となっている。一方で、アルツハイマー病に関する病因や新規バイオマーカーの研究が進み、より早期段階での患者特定が可能となり、発症早期の患者を対象とした臨床試験が実施されている。また、近年、国際共同治験としてアルツハイマー病に対する疾患修飾薬の後期臨床試験が盛んに実施されている。しかしながら、革新的な新薬は近年承認されておらず、失敗の一因として、アルツハイマー病特有の診断、評価の不均質さを起因とした臨床試験における薬効評価の難しさなどが考えられる。現状の臨床試験が潜在的に持つ新たなリスクを明らかにし、将来の臨床試験の立案の一助にすることは、医療ニーズが極めて高い本疾患への対策として重要である。そこで本研究ではまず初めに、近年のアルツハイマー病を対象とした新薬開発について、新薬候補品の特徴及び多様化している後期臨床試験のデザインについて検討した。次に、国際共同治験を実施する際に懸念となる地域差について、後期臨床試験において最も高頻度で対象とされた患者集団とその際に用いられた主要有効性評価項目について検討した。

### (一) 新規アルツハイマー病治療薬の後期臨床試験

2014 から 2018 年の間に、48 の後期臨床試験が開始されており、そのうち約半数は疾患修飾薬の試験で、その 56% は早期アルツハイマー病患者を対象としてい

た。また、主要有効性評価項目としては、Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB)が最も高頻度 (64%) で用いられていた。

## (二) 主要有効性評価項目の日米の比較

日米で実施された大規模な前向き観察研究 (Japanese Alzheimer' s Disease Neuroimaging Initiative, J-ADNI 及び Alzheimer' s Disease Neuroimaging Initiative, ADNI) に参加した早期アルツハイマー病患者の背景情報は概ね類似していたが、教育歴は前者で低かった。観察開始時の CDR-SB は J-ADNI の方が軽度であったが、観察 2 年後の変化量は同程度であった (J-ADNI: 2.3, ADNI: 2.7,  $P = 0.190$ )。しかしながら、CDR の日常生活機能評価に注目すると、J-ADNI の変化量の方が小さかった (J-ADNI: 1.0, ADNI: 1.4,  $P = 0.031$ )。

以上本研究により、新規アルツハイマー病治療薬の臨床開発はより発症早期の患者を対象にする傾向を明らかにした。早期の患者における疾患進行は緩徐であり、試験期間中の変化量は小さく、薬効 (実薬とプラセボの差) を検出するのはただでさえ難しい上に、アルツハイマー病を対象とした国際共同治験においては、社会や文化の地域差が有効性評価、特に日常生活機能に影響を及ぼすことが示唆された。そのため、使用する有効性評価指標に関しては、それぞれの特徴を踏まえ注意深く決定する必要があると考えられた。例えば、近年の傾向である、より詳細に客観的に評価するのではなく、評価手法を規定した上で、担当医や被験者の日常生活に近い家族等が、被験者の生活全般を主観的に評価することも新規アルツハイマー病治療薬の臨床開発を成功させる一案になると考えられた。

## 論文審査結果の要旨

|         |                          |
|---------|--------------------------|
| 氏名（本籍）  | 菊池 正史<br>( 秋田県 )         |
| 学位の種類   | 博士（薬科学）                  |
| 学位記番号   | 甲 第 24 号                 |
| 学位授与年月日 | 令和2年3月10日                |
| 学位授与の条件 | 学位規則第4条第1項該当者            |
| 学位論文の題名 | 新規アルツハイマー病治療薬の臨床開発に関する研究 |
| 論文審査委員  | (主査) 原 英彰                |
|         | (副査) 位田 雅俊               |
|         | (副査) 原 宏和                |

高齢化社会の進展によるアルツハイマー病患者数の増大は、世界中の社会問題となっているが、新薬の開発は遅々として進んでいない。本研究は、アルツハイマー病治療新薬開発の最大の障壁である臨床試験に関して、実施された後期臨床試験を網羅的に解析し、また、主要評価項目の地域間差について分析したものである。その結果、より早期患者を対象とした臨床試験の実施が鍵であること、主要評価項目には日米差があることを明らかにした。場合によっては無症状、無受診の早期患者をどのように臨床試験に組み入れるのか、国際共同治験の実施に際しては評価項目の地域間差をどのように補正するのかと言った課題を浮き彫りとした。新たなバイオマーカーや診断方法の開発が必要ではあるが、本研究で示唆された臨床試験実施上の特徴並びに課題は、今後の革新的なアルツハイマー病治療薬の開発に新たな知見を与えるものであり、本研究結果に留意して後期臨床試験をデザインすることにより、より確度の高い開発が進むと考えられる。以上、本研究は極めて社会的ニーズの高い新規アルツハイマー病治療薬の臨床開発に寄与する知見を与えており、博士（薬科学）論文として価値あるものと認める。