

氏名	滝澤 昌臣		
学位の種類	博 士 (生物工学)		
学位記番号	博 甲 第 10469 号		
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査学術院	理工情報生命学術院		
学位論文題目	新規脂肪酸アミド加水分解酵素阻害薬ASP3652のバイオマーカーを用いた医薬品開発に関する研究		
主査	筑波大学教授	理学博士	繁森 英幸
副査	筑波大学教授	博士 (理学)	内海 真生
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	山田 小須弥
副査	筑波大学准教授	博士 (農学)	宮前 友策

論 文 の 要 旨

本論文で著者は、新規脂肪酸アミド加水分解酵素 (Fatty acid amide hydrolase : FAAH) 阻害薬ASP3652の医薬品開発において、薬物動態およびバイオマーカーを活用した臨床試験計画を策定することで研究開発の効率化を行うための研究について述べている。

第 1 章において著者は、FAAH がアナンダミドや 2-アラキドノイルグリセロールなどの内因性カンナビノイド (eCB) を分解することから、FAAH が阻害されると eCB の濃度が上昇してカンナビノイド (CB) 受容体が刺激され求心性ニューロンの伝達抑制が起こることについて述べている。CB 受容体は、 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノールなどの外因性カンナビノイドによっても刺激されるが、このような CB 受容体に直接作用するアゴニストでは、副作用 (精神活性作用、運動作用など) の問題が報告されているが、中枢神経系の CB 受容体の活性化は中枢性副作用と関連するため、特に向精神作用が問題になると考えている。一方で、ASP3652 は新規 FAAH 阻害薬で eCB を介して作用するため、CB 受容体に直接作用するアゴニストより副作用が軽度であると想定されること、また本剤は脳血管関門の透過性が低いために中枢性の副作用の発現も抑えられると想定されることから、膀胱の求心性知覚ニューロンの過活動が症状に重要な役割を果たすと考えられる間質性膀胱炎/ブラッダーペインシンドローム、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群および過活動膀胱などの治療薬として期待されると述べている。また、昨今医薬品の研究開発費は近年増加傾向にあり、医薬品開発成功確率は年々低下してきているため、研究開発の生産性向上に取り組むことは重要である。そこで著者は、ASP3652 の研究開発を進めるにあたり、薬物動態およびバイオマーカーを活用した臨床試験計画を策定することで研究開発の効率化を行うことを目的とした。

第 2 章において著者は、ASP3652 の開発において、最初に欧州健康成人男女を対象とする第 I 相単回投与試験 [3652-CL-0001] を実施し ASP3652 のバイオマーカーである FAAH 活性、安全性、忍容性を確認し、ASP3652 の血中薬物濃度の上昇ののち FAAH 活性が低下することを見出した。この結果を踏まえ、著者は欧州健康成人男女を対象とする第 I 相反復投与試験 [3652-CL-0002] を実施した。その結果、ASP3652 反復投与における

安全性および忍容性に問題は認められず、ASP3652 の血中薬物濃度の上昇ののち、FAAH 活性の低下が起こり、バイオマーカーである eCB の上昇を見出した。

第 3 章において著者は、日本人第 I 相単回および反復投与試験 [3652-CL-0013] を実施して欧州で実施した第 I 相試験と同様の結果を得ている。このことから、ASP3652 300 mg において FAAH 活性の最大の低下が生じ、eCB については C_{max} を示し投与量のさらなる増加を行っても eCB の C_{max} の上昇は見られなかった。したがって著者は、以降のより大規模な臨床試験で用いる至適投与量を、バイオマーカーである FAAH 活性低下と血漿中 eCB 濃度の最大値を示した 300 mg に設定した。

第 4 章において著者は、ASP3652 の中枢への移行性を評価するために、欧州反復投与試験 [3652-CL-0048] を実施した結果、ASP3652 の CSF 濃度は血漿中濃度と比較し約 1/1000 程度であり、CSF への移行が低く、中枢での影響は小さいと考察した。さらに中枢神経系への影響を評価するために ASP3652 高用量を投与する欧州単回投与試験 [3652-CL-0049] を実施し ASP3652 1800 mg までの安全性を確認した。ASP3652 の血漿中濃度は、1800 mg まで用量依存的に増加することを確認したが、血漿中 eCB 濃度の C_{max} は他の第 I 相試験結果と同程度であることを見出した。

第 5 章において著者は、医薬品開発においては本研究のような薬物動態やバイオマーカーの調査が重要な役割を担っていること、その標的部位において作用発現を確認することは薬物が適切に作用を発揮していることを確認する上で大切であることを述べている。また、その作用が生じた証としてのバイオマーカーの変動を調査することも重要であると述べている。一方で、副作用などの好ましくない事象が現れないことを確認するため、副作用発現部位で薬物濃度が低くまたバイオマーカーの変動も低いことを確認することも副作用の可能性を評価するために有用であると考察している。

審 査 の 要 旨

本論文において著者は、新規脂肪酸アミド加水分解酵素 (FAAH) 阻害剤である ASP3652 の医薬品開発の効率化を行うために、薬物動態およびバイオマーカーを活用した臨床試験計画を策定した。ASP3652 のバイオマーカーである FAAH 活性、安全性、忍容性を確認した上で、本剤の臨床試験を欧州および日本における健康成人（高齢男女、非高齢男女）を対象に第 I 相単回および反復投与試験を実施した。とくに、ASP3652 の脳脊髄液中の薬物濃度評価に加え、バイオマーカーの評価を臨床試験で実施している点に新規性がある。本論文成果から、このような薬物動態とバイオマーカーの精査が他の医薬品開発の戦略立案においても重要であると考えられる。したがって、本論文内容は、医薬品開発の効率化を目指す医薬科学分野の発展に大いに寄与するものと思われる。

令和 4 年 1 月 21 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物工学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。