

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療実用化研究事業

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

平成23年度 総括研究 報告書

研究代表者 岩坪 威

平成24（2012）年3月

目 次

I. 総括研究報告		
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		4
岩坪 威		
II. 分担研究報告		
First in humanの治験に向けたPET製剤のGMP化とTOF-PETによる脳機能画像評価に関する予備的検討		9
百瀬敏光、大友邦		
多系統萎縮症の治験デザインの策定を目指した自然歴研究		16
辻省次、後藤順		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	18
IV. 研究成果の刊行物・別刷		20

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

研究代表者 岩坪 威 東京大学大学院医学系研究科教授
分担研究者 荒川義弘 東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター副センター長
准教授
齊藤延人 東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター長 教授
窪田直人 東京大学医学部附属病院 糖尿病代謝内科 准教授

研究要旨

本拠点においては、認知症、神経難病、精神疾患に対する画期的な新規治療薬の早期・探索的治験を東京大学において施行可能な体制作りを目的として研究活動を行った。平成 23 年度は、アルツハイマー病(AD)およびその前駆段階としての MCI due to AD に対する治療薬候補化合物 1 剤につき、第 I 相試験への導入準備を行った。まず非機密下レベルで評価した当該低分子化合物について、導入先から改めて機密保持契約下に全ての機密資料を入手した。併せて、本化合物の評価に必要な人材を採用・確保した上で、東大内で前臨床試験（物性、薬効薬理、薬物動態、安全性試験）および同低分子化合物に関わる知的財産情報を精査し、最終的に医師主導治験を実施できる化合物であることを確認した。

また、機密情報を基に、医師主導治験を実施する上で、確認すべき点について独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)と薬事戦略相談の事前面談を実施し、治験遂行の為に準備すべき必要事項を確認した。引き続き、H24 年 6 月 24 日に必要書類を揃えて対面助言を実施した。対象化合物は米国で一部治験が実施されていたことから、日本での実施に向けて、必要書類英語版の QC 作業及び内容の修正・確定、対応する日本版治験薬概要書、対面助言の書類の策定、プロトコル策定等を完了させた。本薬事戦略相談においては、既に実施済みの非臨床試験成績が、第 I 相試験を開始するに当たり十分なものであるか否か、試験実施計画書の内容が適切であるかについて、PMDA から助言を得た。

医師主導治験終了後の事業化に向けて、導入元企業からの低分子化合物の知財の譲渡、治験薬のバルクの確保、及びバルクを基に治験用錠剤の製造を含む事項について、導入元と東京大学医学部附属病院との間で契約交渉を行い、契約の中身について合意し締結した。なお、治験薬については、新たな欧米でのガイドラインに合わせた製造が必要であるとの背景から、導入元で追加試験の必要性、製剤原料の精製の必要性について検討に時間を要した。結果的に、追加試験をした結果、製剤原料の精製は不要となり、H24 年 1 月に導入元より新たに製造された錠剤を購入し、供給を受けた。また、First in Man 試験を第 I 相の段階から実施する環境をほぼ整えた。H24 年に First in man 第 I 相試験の開始にむけて、健康被験者 12 名(実薬 10 名、プラセボ 2 名) x 4 用量の単回投与試験および 16 日間反復投与試験のプロトコル計画を遂行すべく、病院施設内の詳細な体制をプロジェクトチーム内で構築した。

分担研究者の百瀬・大友らは、AD の疾患修飾薬 POC 試験に必須な GMP, GCP 基準下での PET 撮像の標準化について基礎検討を行った。辻、後藤らは多系統萎縮症の臨床研究開始に向けて基礎的研究を遂行した。

研究分担者氏名・所属研究機関名
及び所属研究機関における職名

岩坪威 東京大学大学院医学系研究科・
附属病院早期・探索開発推進室 教授
荒川義弘 東京大学医学部附属病院 臨
床研究支援センター副センター長 准教
授
齊藤延人 東京大学医学部附属病院 臨
床研究支援センター長 教授
窪田直人 東京大学医学部附属病院 糖
尿病代謝内科 准教授
百瀬敏光 東京大学大学院医学系研究科
放射線医学講座 准教授
大友邦 東京大学大学院医学系研究科
放射線医学講座 准教授
辻省次 東京大学大学院医学系研究科神
経内科学講座 教授
後藤順 東京大学大学院医学系研究科神
経内科学講座 准教授

A. 研究目的

東京大学などを中心に行われてきた J-ADNI などの臨床研究により得られたアルツハイマー病 (AD) および AD の前発症期と考えられる MCI due to AD の客観的なバイオマーカーを活用し、日本発の根治療法薬 (疾患修飾療法薬) の創出を目的として、世界に先駆けてヒトに初めて候補化合物を投与・使用する体制を構築、実行する。これにより、海外に比し遅延しがちな日本での早期承認を目指し、早期・探索的臨床試験の治験環境の整備及び実施を行う。この目的のもと、(1)具体的な治験薬 (Seed) の獲得、(2)前臨床科学データの評価に卓越した人員の確保 (必要あれば追加前臨床試験の実施も可) と評価、(3)獲得後の第 I 相からの治験実施に精通した、開発プラン、開発マネジメント、医師・看護師・CRC 等の人員の確保と開発計画の確定。(4)治験可能な施設の整備を実行することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

①治験薬 (Seed) の獲得については、本事業の申請段階で、既に、候補化合物を機密資料に準じる資料でほぼ確定していた。この事業の採択後、導入先の機関より、東京大学契約部門の協力下に、順次、機密資料を CDA (confidential disclosure agreement) の契約下に受領した。②採択後、前臨床科学データの評価に卓越した人員を確保した。薬効薬理、毒性については福元宏明研究員を採用。また、薬物動態については樋坂章博特任准教授 (東京大学医学部附属病院薬剤部) を兼任として参画させた。③臨床開発専門家である何俊郎氏、プロジェクトマネジメントに高木美那子氏を採用。更に、臨床データの評価には、神経内科医である森豊隆志医師及び井原涼子医師を新規に採用した。それらコアの採用者を中心に、プロジェクト定例会を定期的に開催し、機密資料の評価を実施し、かつ、治験プラン、プロトコルを立案した。一方、本治験薬は、導入先との契約、知的財産の関係においては、新規に採用した知財及び外部との連携に明るい吉本真博士、東京大学の TLO 及び産学連携本部の担当者と協力して契約交渉にあたるようにした。④第 I 相試験実施施設が東京大学附属病院内に存在しなかったことから、早期・探索的臨床試験拠点整備事業により、旧施設を改造し、必要なベッド、機器等を新規にセットアップした。

(倫理面への配慮)ヘルシンキ宣言に基づき、東京大学医学部附属病院 IRB、倫理委員会の審査承認のもとに施行した。

C. 研究成果

(1) 治療薬シーズの確保及び評価：前臨床試験の物性、薬効薬理、薬物動態、急性毒性、長期毒性試験 (ラットで 26 週間の投薬、13 週間の回復性試験も含むもの、サルで 39 週間の長期毒性試験まで終了) 及び第 I 相の試験結果 (一部) について CDA 下に評価した。候補化合物は AD の原因と深く関与している A β ペプチドの産生を抑制できる

ことが、齧歯類由来の神経系細胞やヒト由来の神経系細胞で確認できた。最小有効濃度は 100 nmol/L 前後であった。この作用は、*in vivo* でも確認できた。また、ターゲット分子に直接作用して効果を発揮している事も cell-free の試験系で確認できた。その阻害濃度は、細胞での効果を説明できる濃度であった。*In vivo* での試験系では、短期間の投薬（1～3 週間）で AD モデルトランスジェニック動物や老齢動物等での種々の認知機能評価系で、候補化合物が改善作用を示す事が確認された。従って、本候補化合物には、A β 蓄積起因による疾患進行を止める、或いは、遅延させるだけでなく、積極的に症状を改善させる事が期待された。

これらの改善をもたらす薬効用量は、ラットやサルでの長期毒性試験で得られた NOAEL 以下の用量にもある事も確認した（ラットの場合、NOAEL の約 10 倍未満から認知行動を改善する作用）。長期毒性試験で、特に注目すべき事実として、通常、投薬が長期化すればするほど NOAEL の用量は低下するが、本化合物にはそのような兆候はみられず、4 週間投薬の NOAEL と 26 週間投薬の NOAEL（ラット）あるいは 39 週間投薬の NOAEL（サル）が一致していた。従って、本候補化合物の動物での長期安全性は担保されていることが判明した。この結果は、更に 9 か月以上を超える長期投薬においても NOAEL が変動しない事を示唆している。AD のような長期間の投薬を安全に行うことが求められる疾患に対しては、有用性が高い。なお、NOAEL を 3-4 倍超えて発現している主な毒性所見は、肝臓毒性、腎臓毒性、ホスホリピドシスであった。但し、ラットでの 26 週間投薬後の 13 週間の回復性をみる試験ではいずれの所見も回復がみられた。従って、何等かの副作用がでた場合でもヒトでも回復することが示唆された。

薬物動態に関しては、ターゲット組織である脳では原体が一番多く存在し、また、その活性代謝産物も次に多く存在していることを動物試験（ラット）で確認した。一

方、血漿中では他の代謝産物が多い事も特徴であることが確認された。T_{max} を考慮して、1 日 1 回の経口投薬で十分であることを確認した。なお、本候補化合物の他の代謝産物の消失が比較的緩徐であることから、臨床治験では、その緩徐な動態を追跡できる治験プロトコルの立案が不可欠であることが判った。

海外での第 I 相試験結果の評価についても検討を行った。

海外で主な評価項目は、本候補化合物の血液、尿、脳脊髄液中の薬物動態の検討、及び安全性・忍容性の検討であった。健康な高齢者で実施した単回投与試験は、長期投薬予定の用量を含む 6 用量であり、それらの評価は完了していた。更に、約 2 週間の反復投与試験が 1 用量においてのみ実施され、結果が得られていた。

いずれの結果でも動物試験で予想されたような、原体及びその代謝産物の薬物動態が観察された。単回投与試験では、各薬物動態値（C_{max}、AUC）がほぼ線形的に増加していることが確認された。更に、約 2 週間の反復投与試験の結果は、単回投与試験の結果から予想されるシミュレーションに合致するものである事が確認できた。従って、投薬用量の増加による血漿中の薬物濃度は、線形性があるという仮定で治験を進める事ができるものと判断された。安全性・忍容性の評価については、いずれの試験でも、治験医師によって薬物に起因すると判断されるような重篤な有害事象はないことが判った。

これらの情報および前臨床の長期安全性の試験データを基に、ヒトで長期投薬可能な用量は 50-100 mg/man と推定した。

(2) 治験薬の準備：新たな欧米でのガイドラインに合わせた治験薬製造が日本でも必要であることが明らかとなり、直ぐに治験薬の供給委託を実施することが困難となった。導入元で追加試験の必要性および製剤原料の精製の必要性について種々検討をして頂き、追加試験を実施したところ、製剤原料の精製は不要であることが判明した。

それを受けて、直ぐに、導入元に製剤原料からの新たな錠剤製造を委託し、H24年1月に以下の錠剤を購入した。プラセボ：700,000錠、TAK-070(5mg)：700,000錠、TAK-070(50mg)：350,000錠。

(3) 開発プランニング：前臨床試験及び海外での第I相試験の一部終了結果を基に、開発計画を策定した。また、第I相試験プロトコル(案)も策定した。主なプロトコルの内容は以下の通りである。

本試験は、65～80歳の健康高齢男性被験者96例を対象とした11日間入院の単回投与試験および26日間入院の16日間反復投与試験からなる、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増投与試験である。単回投与試験では、Day-3から入院しDay1に被験者に対して治験薬を単回投与した後、薬物動態プロファイルを15日間検討する。単回投与の用量を漸次10mg、25mg、5mgおよび100mgと増量し、薬物動態および安全性を確認する。その後、被験者に治験薬を1日1回16日間反復投与する試験に移行し、反復投与での薬物動態および安全性を検討する。単回投与試験および反復投与試験の各用量レベルでは、安全性及び忍容性が確認された後、次の用量レベルに進む。この方法で100mg又は最大耐量(MTD)(100mgより低い場合)に到達するまで用量漸増を継続する。各群の被験者数は12例(実薬10例及びプラセボ2例)とする。年齢による層別割付けは行わない。

主要目的：

健康高齢男性被験者を対象として候補化合物の安全性、忍容性、薬物動態パラメータ(原体及び主要代謝物)を検討する。

・治験実施施設数：1施設(東京大学医学部附属病院)

・用量レベル：10-100mg/man

・投与経路：経口投与

・投与期間：総投与期間 1回または16日

・評価期間：18日または40日

・主な選択基準：同意説明文書を理解可能かつ署名の意思があり、治験実施計画書の規定を理解し遵守することができ、全ての

選択基準を満たし、何れの除外基準にも抵触しない男性の健康高齢被験者。

・主な除外基準：候補化合物又は関連化合物に過敏症を有する者。重大な血液疾患、肝疾患、腎疾患、内分泌疾患、心血管疾患、胃腸疾患、肺疾患、又は代謝性疾患の既往歴/合併症を有する者、若しくは治験責任医師が理学的検査、12誘導心電図、又は臨床検査で重大な異常があると判断した者。また、被験者は治験実施計画書に規定される薬剤及び食物を服用、又は摂取してはならない。

・評価・解析項目

安全性：理学的検査所見、臨床検査値、有害事象、心電図所見、バイタルサイン。

薬物動態：原体及び代謝産物の血漿中、尿中の薬物動態パラメータ。

統計学的考察：安全性及び臨床検査データを、要約統計量を用いて解析する。薬物動態パラメータには、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})、最高血漿中濃度(C_{max})、投与から24時間後および最終測定時点迄の濃度-時間曲線下面積(AUC「0-24」、AUC[0-last])、消失半減期(T_{1/2})、平均滞留時間(MRT)が含まれる。尿検体を用いて、腎クリアランス(CL_r)及び未変化体排泄率(F_e%)を算出する。

(4) 治験可能な施設の整備：第I相試験実施施設が東京大学附属病院内に無かったことから、旧施設を改造し、必要なベッド、機器等を新規にセットアップした。

D. 健康危険情報

対象候補薬は、低分子化合物である為、組み換え型遺伝子産物やウイルス等に関係するカルタヘナ法などの規制対象とはならない。前臨床試験及び臨床試験データを基にインフォームドコンセント文書を策定し、それによる対応を準備している。

E. 研究発表(論文、学会発表)

論文発表

1) Takasugi N, Sasaki T, Suzuki K, Osawa S, Isshiki H, Hori Y, Shimada N, Higo T,

Yokoshima S, Fukuyama T, Lee VM, Trojanowski JQ, Tomita T, Iwatsubo T: BACE1 activity is modulated by cell-associated sphingosine-1-phosphate. *J Neurosci* 31: 6850-6857, 2011

2) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7:280-292, 2011

3) Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunitatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K, Japanese Alzheimer's Disease

Neuroimaging Initiative: Effects of Image Distortion Correction on Voxel-based Morphometry. *Magnetic Resonance in Medical Sciences* 11:27-34, 2012

4) 岩坪威：アルツハイマー病治療の今後の展望—予防介入の可能性 *Cognition and Dementia* 10 (suppl.1) 30-34, 2011

5) 岩坪威：J-ADNI 研究とアルツハイマー病の超早期治療 *日本老年医学会雑誌* 印刷中

6) 岩坪威、富田泰輔：アルツハイマー病— β アミロイドをめぐる分子病態と先制医療への展望— *最新医学* 67:314-336, 2012

学会発表

F. 知的財産権の出願・登録状況
導出元の武田薬品工業株式会社より、物質特許、用途特許、製造特許の譲渡契約を 2012 年 6 月に完了した。

First in human の治験に向けた PET 製剤の GMP 化と TOF-PET による 脳機能画像評価に関する予備的検討

分担研究者 百瀬敏光 東京大学大学院医学系研究科 放射線医学講座 准教授
大友邦* 同 教授

研究協力者 荒井拓也*、北田孝幸*、関根芳晴**、加藤誠二**、高橋美和子*、古山桂太郎、

東京大学大学院医学系研究科 放射線医学講座*

東京大学医学部附属病院 放射線部**

研究要旨

高齢化社会を迎える中、認知症の予防、早期診断、治療は社会的急務である。なかでもその半数以上を占めるアルツハイマー病(AD)の治療薬開発は、最重要課題といえよう。アルツハイマー病の発症と進展プロセスにおいては、その最上流に位置する β アミロイドの脳内蓄積にはじまり、比較的長い蓄積期に続いておこる神経原線維変化、神経機能障害、さらに神経細胞死へとカスケード的に病態が進行すると考えられ、治療戦略上、それぞれの段階に適した対策が必要と考えられる。すでに、J-ADNI,US-ADNI 等により、AD の進展における各バイオマーカーの役割が明らかにされつつあり、特に画像バイオマーカーである PET によるアミロイドイメージング、FDG-PET による脳局所糖代謝測定、MRI による脳容積測定(VBM)は、AD の進展を客観的に評価する定量的指標としての有用性が高く、新しい治療薬の客観的評価指標（サロゲートマーカー）として期待されている。

こうした社会的要請および世界水準の研究進捗状況を背景に、東大病院においては、PET 医薬品製造の GMP 化と世界最高水準の飛行時間差を利用した TOF 型 PET を導入し、first in human の治験にむけた準備を開始した。平成 23 年度は、既存 PET 薬剤製造エリアの改修を行い、製造エリア清浄度の 24 時間監視を可能とした。また、PET 薬剤の製造ならびに品質試験に必要なスペックを有した理化学機器を導入し、据付時・運転時適格性評価を実施した。さらに、TOF-PET を導入し、ファントムを用いて各種装置性能を評価するとともに、TOF 機能および分解能補正機能の有無による画質および定量性の評価をおこない、脳 FDG およびアミロイドイメージングにおける画像再構成条件の最適化に向けた基礎的検討をおこなった。その結果、TOF 機能 PSF 機能を活用することで、高いコントラストと定量性の向上が図られることを確認した。

A.研究目的

高齢化社会を迎える中、認知症の予

防、早期診断、治療は社会的急務であ

る。なかでもその半数以上を占めるア

ルツハイマー病 (AD) の治療薬開発は、最重要課題といえよう。

アルツハイマー病の発症と進展プロセスにおいては、その最上流に位置する β アミロイドの脳内蓄積にはじまり、比較的長い蓄積期に続いておこる神経原線維変化、神経機能障害、さらに神経細胞死へとカスケード的に病態が進行すると考えられ、治療戦略上、それぞれの段階に適した対策が必要と考えられる。すでに、

J-ADNI, US-ADNI 等により、AD の進展における各バイオマーカーの役割が明らかとなっており、PET によるアミロイドイメージング、FDG-PET による脳局所糖代謝測定、MRI による脳容積測定 (VBM) は、AD の進展を客観的に評価する定量的指標としての有用性が確立しつつあり、新しい治療薬の客観的評価法としてのサロゲートマーカーとして期待されている。

アミロイドイメージング、FDG-PET、MR-VBM は、各々アミロイド蓄積、神経機能障害、神経細胞死に対応する評価法とも考えられ、疾患の病態を把握する上で、有用性が高い。なかでも、発症早期からの治療薬投与、発症前の予防的介入を考慮した場合、アミロイドイメージングの果たす役割は極めて重要と考えられる。こうした社会的要請および世界水準の研究進捗状況を背景に、東大病院においては、PET 医薬品製造の GMP 化と世界最高水準の PET 装置を導入し、first in human の治験にむけた準備を開始した。本研究の中では、GMP 化へ向けた PET 医薬品

製造について検討するとともに、早期探索研究のため新たに導入した Time of flight (TOF) 型 PET 装置の性能評価をおこない、脳 FDG および脳アミロイドイメージングにおける画像再構成条件の最適化に関する基礎的検討もおこなった。

B. 研究方法

ポジトロン標識薬剤 GMP 管理下製造のための基盤整備

GMP 基準に則った β -アミロイド PET イメージング薬剤の製造を実施すべく、既存 PET 薬剤製造エリアの改修を行った。空調関係、建屋の改築、PET 薬剤の製造ならびに品質試験に必要なとなるスペックを有した理化学機器の導入を検討し、さらに GMP 関連文書の作製等、PET 薬剤製造体制確立のための準備を進めた。

Time of Flight (TOF) -PET の導入と性能評価の実施

東大病院においては、平成 23 年度に最新の TOF-PET 装置である PET/CT Discovery-690 (D-690) を導入した (早期探索拠点事業にて充当)。D-690 は、4.2mm x 6.3mm x 25mm の Lutetium-yttrium-orthosilicate (LYSO) 結晶を 13.824 個リング状に配し、64 列の CT スキャナーを備えた PET/CT 装置である。低エネルギーレベルの閾値下限は 425KeV で、同時計数の時間幅は 4.9ns である。24 リングを有し、axial 方向の有効視野 (FOV) は、157mm, transaxial の FOV は 70cm であ

る。データ収集は 3D モードのみである。画像再構成およびデータ処理には、IBM Blade Center を使用し、標準的な PET 画像再構成法として、3D-ordered subset expectation maximization (3D-OSEM) を採用し、scatter, random, deadtime, attenuation および normalization の各補正を組み込んで画像再構成 (HD) をおこなうことができる。さらに D-690 には、最大の特徴でもある、飛行時間差 (TOF) の情報とあらかじめ実験的に求められていた点線源に対する補正計算アルゴリズム (PSF) を用いて画像再構成をおこなう機能が搭載されている。今回、我々は、実際の臨床試験で治験薬の薬効評価をポジトロン放出核種 F-18 (半減期 110 分) で標識されたアミロイド診断用薬剤および FDG を利用することを想定し、F-18 FDG と水の混合溶液を用いてファントム実験をおこない、データ収集条件、各種画像再構成条件による画質の検討をおこなった。

ホフマン脳ファントム (Hoffman Brain Phantom:

HBP) を用いた検討

院内で製造された F-18 FDG と水を混合し、 $1\mu\text{Ci}$ (37KBq)/ml の濃度の水溶液を調整し、ホフマン脳ファントムに充填した。調整後速やかに D690 TOF-PET のガントリー視野中心にセットし、吸収補正用に X 線 CT を撮像し、引き続いて、リストモードにて、3 時間のデータ収集をおこなった。データ

収集開始から最初の 10 分間のデータを用いて、以下の各種条件にて画像再構成をおこない画質の評価をおこなった。

- (1) TOF 機能をオフ、部分容積効果を補正する機能 (PSF) オフとした従来の 3D 再構成のみをおこなう (HD)
- (2) TOF 機能のみオンとして画像再構成をおこなう (TOF)
- (3) PSF 機能のみをオンとして画像再構成をおこなう (PSF)
- (4) TOF 機能および PSF 機能ともにオンとして画像再構成をおこなう (TOF+PSF)

さらに上記 4 条件に対して、逐次近似法による画像再構成における subset (S) と iteration (I) の最適化をおこなうため、S と I のさまざまな値の組み合わせを用いて画像再構成をおこない画質の評価をおこなった。

(倫理面への配慮)

今回は、ファントムを用いた基礎的検討のみおこなった。人への臨床応用はおこなっていない。

C. 研究結果

ポジトロン標識薬剤 GMP 管理下製造のための基盤整備

GMP 基準に則った B-アミロイド PET イメージング薬剤の製造を実施すべく、既存 PET 薬剤製造エリアの改修を行った。空調関係では、GMP 環境下での製造を可能にすべく、空調設備の全面的な見直しを行うとともに、クリーンルーム定点常時モニタリ

ングシステムを導入し、製造エリア清浄度の24時間監視が可能となった。建屋については、クリーンルーム前室の新設、クリーンルーム対応床材による床全面の塗装等を行った。さらに、PET 薬剤の製造ならびに品質試験に必要となるスペックを有した理化学機器を導入し、据付時・運転時適格性評価まで実施した。現在、GMP 関連文書の作製等、PET 薬剤製造体制の整備を行っている。

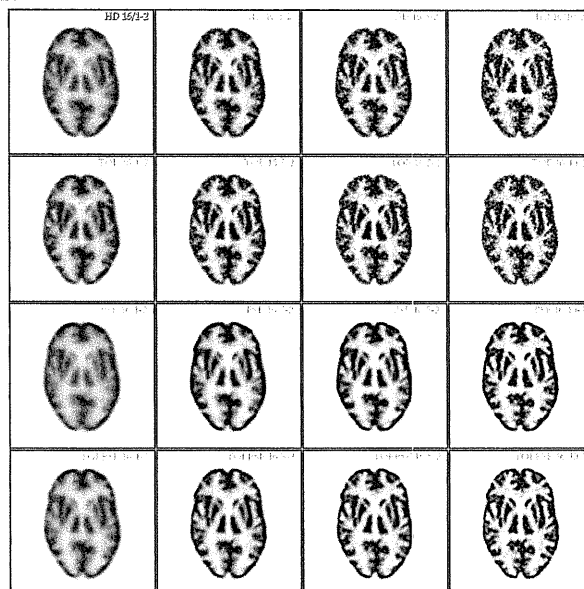
ホフマン脳ファントム(Hoffman Brain Phantom:HBP)を用いた検討

図1に、各種画像再構成条件によるホフマン脳ファントム画像を呈示した。上段から(1)HD, 2)TOF, (3)PSF, (4)TOF+PSF の各条件で、各々逐次近似法(OSEM)で、Subsetを16として、左の列からIterationを1, 3, 5, 10と変動させて画像を再構成したものを呈示した。TOFにより灰白質と白質のコントラストに改善がみられ、PSFにより灰白質の分解能に改善がみられた。逐次近似法では、iterationの回数の増加により画質の改善がみられた。図1においては、最下段(TOF+PSF)右端(Iteration10)の画像で、最も画質が得られている。Subset16の条件下では、Iteration5以上で、良好な画像が得られている。

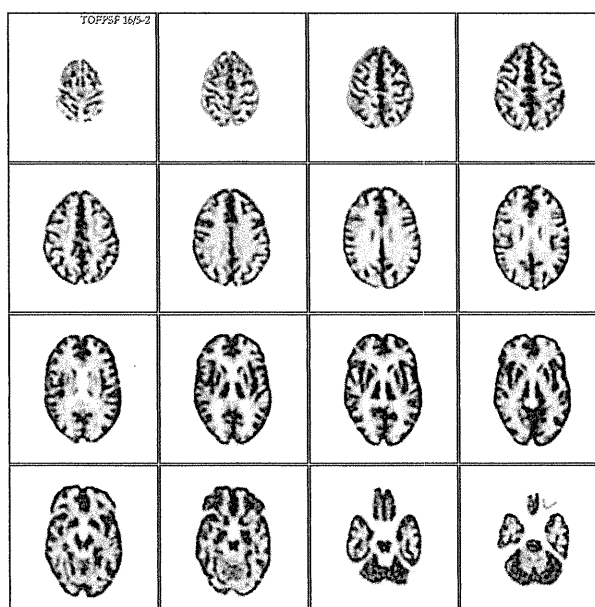
図2に、TOF機能オン、PSF機能オンにて、逐次近似法(Subsset16,Iteration5)にて画像再構成をおこなったホフマン脳ファントムの画像を呈示する。逐次近似の画像

再構成時間を考慮するとこの程度の再構成条件で、臨床的には十分な画質が得られると推測される。

【図1】



【図2】



考察

Lutetium系素材を用いた発光減衰時間の短いシンチレータを採用することで、消滅放射線の各検出器への到

達時間差を利用して、各検出器間をつなぐライン上(LOR: line of response)のどこで消滅放射線が発生したか位置を絞り込むことが可能となる。このような消滅放射線の飛行時間 (Time of Flight: TOF) 差を利用した PET (TOF-PET) はノイズの低減とコントラストの向上に寄与すると期待されている。実際に D-690 を用いたファントム実験では、灰白質と白質のコントラストの改善効果とノイズの改善を確認している。また、幾何学的な point spread function (PSF) の補正アルゴリズムを用いることで、灰白質の厚みを小さくし、定量性を向上させることを確認した。しかしながら、実際の脳ホフマンファントムでは、灰白質の辺縁が、やや強調されて描出される傾向がみられた。同時期に施行した Derenzo ファントムで、視野周辺の小円形の形状が、視野中心を同心円とする円周に沿って引き延ばされる現象がみられ、他の画像再構成条件を含め、今後の検討課題である。逐次近似画像再構成では、さまざまな subset と iteration の組み合わせを試みたが、実際の臨床での投与量および収集カウントを考慮すると、多数の subset や多数回の iteration は、ノイズの増大や計算時間の増大を招き、画質や処理効率を低下させると考えられる。今回の検討は、実際の脳 FDG-PET 検査を想定して、ファントム内の放射能濃度とデータ収集時間を設定した。Subset16, iteration 5~10 程度で、良好な画像が得られることが確認でき

た。今回は、灰白質 4 に対し白質 1 の割合で放射能が分布するモデルを用いたが、アミロイドイメージングでは、正常例 (アミロイド沈着なし) において、灰白質と白質の濃度の大小関係は逆転する。臨床的な用途からは、灰白質におけるアミロイド蓄積を高い感度で検出するとともに広いレンジで灰白質の高い定量性を確保する必要がある。今後、アミロイドイメージングを想定したファントム実験を行う必要があると思われるが、D-690 に装備されている TOF 機能および PSF 機能は、従来の画像再構成法を凌駕する画像を提供すると期待される。

結論

早期探索研究拠点における first in human の治験にむけた準備として、PET 医薬品製造の GMP 化のため、既存 PET 薬剤製造エリアの改修を行い、製造エリア清浄度の 24 時間監視を可能とした。また、PET 薬剤の製造ならびに品質試験に必要なスペックを有した理化学機器を導入し、据付時・運転時適格性評価を実施した。さらに、TOF-PET を導入し、ファントムを用いて各種装置性能を評価するとともに、TOF 機能および分解能補正機能の有無による画質および定量性の評価をおこない、画像再構成条件の最適化に向けた基礎的検討をおこなった。その結果、TOF 機能 PSF 機能を活用することで、高いコントラストと定量性の向上が図られることを確認した。

D.健康危惧情報

特になし。

E.研究発表

1. 論文発表

- 1). 百瀬敏光 PET 装置による分子イメージングと放射免疫療法の開発
東京大学アイソトープセンターニュース Vol.42, No.1 : 2-9, 2011
- 2). 百瀬敏光 診療に役立つ核医学の基本「脳神経核医学 基礎編」臨床核医学 Vol.44, No.6 : 86-91, 2011
- 3). 百瀬敏光、高橋美和子 特集 神経膠腫 診断から治療まで 核医学検査 脳腫瘍の分子イメージング 画像診断 Vol.31, No.14 : 1366-1377, 2011
- 4). Soma T, Momose T, Takahashi M, Koyama K, Kawai K, Murase K, Ohtomo K. Usefulness of extent analysis for statistical parametric mapping with asymmetry index using inter-ictal FGD-PET in mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Nucl Med.* 2012 Feb 8. (Epub ahead of print)
- 5). 新井憲俊、横地房子、大西隆、百瀬敏光、沖山亮一、谷口真、高橋宏、松田博史、宇川義一 一側視床刺激でも両側の症状の改善をみる機序について：PETを用いた研究 ジストニア 2012 長谷川一子 編著 中外医学社 : 228-230, 2012

2. 学会発表

- 1). 百瀬敏光 脳血流 SPECT の基礎と臨床応用 ー特に認知症と糖尿病

との関連性を評価するー 認知症診療における脳血流 SPECT の役割と可能性 日本老年医学会学術集会 2011年6月15日 東京

- 2). 百瀬敏光 うつ病と認知症のニューロイメージングーうつ病と関連疾患の PET 画像研究を中心にーうつ病・認知症研究会 2011年10月13日 福岡

- 3). 小出百合、宮川統爾、林俊宏、石浦浩之、吉田瑞、藤井くるみ、百瀬敏光、高橋美和子、岩田淳、辻省次 若年性アルツハイマー病の臨床的、遺伝学的背景の検討 第52回日本神経学会総会 2011年5月18日 名古屋

- 4). 百瀬敏光、高橋美和子、古山桂太郎、北田孝幸、藤原健太郎、小島良紀、荒井拓也、大友邦 C-11 PiB-PETを用いたレビー小体型認知症における脳内アミロイド蓄積の評価 第51回日本核医学会学術総会 2011年10月29日 つくば市

- 5). 高橋美和子、百瀬敏光 シンポジウム「増え続ける認知症における地域連携、治療の進歩」 認知症における画像診断の役割 第51回日本核医学学術総会 2011年10月28日 つくば市

- 6). 吉田瑞、林俊宏、井原涼子、藤井くるみ、浜中映子、代田悠一郎、高橋美和子、百瀬敏光、岩田淳、辻省次 視覚イメージの保たれた統合型視覚失認を呈した PiB 陽性 Posterior cortical atrophy の一例 第30回日本認知症学会学術集会 2011年11月11日 東京
- 7). 百瀬敏光 報酬系とドーパミンシ

ステムの画像化 第18回New Horizon
for Neuroscience 2011年12月3日
東京

8). 百瀬敏光 認知症の放射線・核医
学診断における最近の進歩 第7回
PET/脳SPECTフォーラム 2012年3
月31日 新潟

**F.知的財産権の出願・登録状況（予定
を含む）**

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

多系統萎縮症の治験デザインの策定を目指した自然歴研究

分担研究者

辻 省次：東京大学医学部附属病院神経内科 教授

後藤順：東京大学医学部附属病院神経内科講師

研究要旨：多系統萎縮症の臨床治験を具体化していく上で必須となる、自然歴に基づく臨床治験のデザインについての検討を行い、必要症例数の推定を行った。臨床治験のデザインにおいては、精度の高い縦断的な自然歴の解析が重要であり、精度の高い自然歴のデータの整備を進める。

A 研究目的

多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) は、大部分が孤発性で、あるが、一部に多発家系が存在することが知られている。MSA は、小脳失調、パーキンソニズム、自律神経症状などをさまざまな組み合わせで発症する疾患で、病因は未解明である。本研究では、全ゲノム解析/exome 解析に基づき、多系統萎縮症の発症に関わるゲノム要因を明らかにし、解明された病態機序について、疾患の進行を抑制する治療法を開発することを目的としている。これを達成するために、1.患者および健常者のゲノム収集を進めると共に、臨床治験のデザインをする上で必須となる自然歴の情報を収集する、2. 収集された大規模ゲノムリソースを用いて、全ゲノム配列解析、あるいは、exome 解析を実施して、発症に関与するゲノム要因を特定し、発症機構を解明する。3. これらの成果に基づき、本症に対する臨床治験を実施すること、を目的としている。

B 研究方法

多系統萎縮症の自然歴：2003 年に、本症の研究のためのコンソーシアムとして、JAMSAC (Japan Multiple System Research Consortium)を立ち上げて、ゲノム DNA の収集と、自然歴に関する情報収集を進めている。登録基準は、Gilman の 1st consensus statement に加えて、早期症例を取り込むために、MSA に特徴的な MRI 基準を追加して、早期症例を積極的に登録するようにした。機能評価スケールとして、UMSARS, Barthel index, ICARS 部分点、UPDRS 部分点を収集した。多系統萎縮症のゲノム解析：JAMSAC で収集した、孤発性 MSA 症例および健常対照者、および、MSA 多発家系について次世代シーケンサーを用いたゲノム配列解析を実施する。

C 研究結果

多系統萎縮症の自然歴：JAMSAC に参加する 24 施設で協力して自然歴の収集を行った。横断研究としては、225 名が登録され、平均発症年齢は、 58.0 ± 8.2 歳 (範囲: 35-79 歳)で、MSA-C が 71%, MSA-P が 27%であった。縦断的解析が可能だった症例 (19 例)

から、1年間あたりの UMSARS-ME スコアの変化を求めると、-5.7 (SD: 3.2)であった。May らの報告 (May S et al., Movement Disorder, 2007) に準じて ANCOVA 解析に基づいて、必要症例数の推計を行った。その結果、80%の検出力で、UMSARS-ME スコアが20%改善することを指標にすると、必要症例数は、112例と計算された。

MSA のゲノム解析：MSA 多発家系については、全ゲノム配列解析を実施し、MSA の発症に関与する遺伝子の絞り込み作業を進めた。

D 考察

緩徐進行性の神経変性疾患の治験において、病態機序に基づく disease-modifying therapy/preventive therapy の臨床治験を実現するには、感度の高い primary endpoint の設定が必須のものとなる。MSA の臨床評価スケールとしては、国際的に UMSARS が良く用いられており、この指標を用いた臨床治験のデザインが May らにより報告されており (May S et al., Movement Disorder, 2007)、今回の研究で、May らの手法に準じた検討を行い、検出力に関する検討を行った。評価スケールの経年変化についての正確な情報の収集が重要であり、縦断的な研究をさらに進める必要がある。また、病態機序に基づいた、

検出感度の高い surrogate marker の開発も必要である。次世代シーケンサーを駆使したゲノム解析により、発症に関与するゲノム要因の絞り込みが順調に進んでいる。

E 結論

これまでに得られている MSA の自然歴に基づき、臨床治験のデザインについての検討を行って、自然歴の縦断的研究を継続すると共に、病態機序に基づく臨床治験のデザインを進めていく。

F 健康危険情報

G 研究発表

1 論文発表

該当なし

2 学会発表

該当なし

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takasugi N, Sasaki T, Suzuki K, Osawa S, Isshiki H, Hori Y, Shimada N, Higo T, Yokoshima S, Fukuyama T, Lee VM, Trojanowski JQ, Tomita T, Iwatsubo T	BACE1 activity is modulated by cell-associated sphingosine-1-phosphate.	J Neurosci	31	6850-6857	2011
Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH	Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.	Alzheimers Dement	7	280-292	2011
Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K	Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Effects of Image Distortion Correction on Voxel-based Morphometry.	Magnetic Resonance in Medical Sciences	11	27-34	2012
岩坪 威	アルツハイマー病治療の今後の展望—予防介入の可能性	Cognition and Dementia 10 (suppl.1)		30-34	2011
岩坪威、富田泰輔	アルツハイマー病— β アミロイドをめぐる分子病態と先制医療への展望	最新医学	67	314-336	2012

岩坪 威	J-ADNI研究とアルツハイマー病の超早期治療	日本老年医学会雑誌			印刷中
百瀬敏光	PET装置による分子イメージングと放射免疫療法の開発	東京大学アイソトープセンターニュース	Vol.42, No.1	2-9	2011
百瀬敏光	診療に役立つ核医学の基本「脳神経核医学 基礎編」	臨床核医学	Vol.44, No.6	86-91	2011
百瀬敏光、高橋美和子	特集 神経膠腫 診断から治療まで 核医学検査 脳腫瘍の分子イメージング	画像診断	Vol.31, No.14	1366-1377	2011
Soma T, Momose T, Takahashi M, Koyama K, Kawai K, Murase K, Ohtomo K	Usefulness of extent analysis for statistical parametric mapping with asymmetry in FDG-PET in mesial temporal lobe epilepsy.	Ann Nucl Med		(Epub ahead of print)	2012 Feb 8
新井憲俊、横地房子、大西隆、百瀬敏光、沖山亮一、谷口真、高橋宏、松田博史、宇川義一	一側視床刺激でも両側の症状の改善をみる機序について：PETを用いた研究	ジストニア2012 長谷川一子 編著 中外医学社		228-230	2012

Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

Reisa A. Sperling^{a,*}, Paul S. Aisen^b, Laurel A. Beckett^c, David A. Bennett^d, Suzanne Craft^e,
Anne M. Fagan^f, Takeshi Iwatsubo^g, Clifford R. Jack, Jr.^h, Jeffrey Kayeⁱ, Thomas J. Montine^j,
Denise C. Park^k, Eric M. Reiman^l, Christopher C. Rowe^m, Eric Siemersⁿ, Yaakov Stern^o,
Kristine Yaffe^p, Maria C. Carrillo^q, Bill Thies^q, Marcelle Morrison-Bogorad^r, Molly V. Wagster^r,
Creighton H. Phelps^r

^aCenter for Alzheimer Research and Treatment, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

^bDepartment of Neurosciences, University of California San Diego, San Diego, CA, USA

^cDivision of Biostatistics, School of Medicine, University of California, Davis, CA, USA

^dRush Alzheimer's Disease Center, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA

^eGeriatric Research, Education, and Clinical Center, Veterans Affairs Puget Sound; Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA

^fDepartment of Neurology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

^gDepartment of Neuropathology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

^hDepartment of Radiology, Mayo Clinic Minnesota, Rochester, MN, USA

ⁱDepartments of Neurology and Biomedical Engineering, Layton Aging & Alzheimer's Disease Center, Oregon Center for Aging & Technology, Oregon Health & Science University and Portland Veteran's Affairs Medical Center, Portland, OR, USA

^jDepartment of Pathology, University of Washington, Seattle, WA, USA

^kCenter for Vital Longevity, University of Texas at Dallas, Dallas, TX, USA

^lBanner Alzheimer's Institute, Phoenix, AZ, USA

^mAustin Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia

ⁿEli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA

^oCognitive Neuroscience Division, Taub Institute, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA

^pDepartments of Psychiatry, Neurology, and Epidemiology and Biostatistics, University of California San Francisco, San Francisco VA Medical Center, San Francisco, CA, USA

^qAlzheimer's Association, Chicago, IL, USA

^rDivision of Neuroscience, National Institute on Aging, Bethesda, MD, USA

Abstract

The pathophysiological process of Alzheimer's disease (AD) is thought to begin many years before the diagnosis of AD dementia. This long "preclinical" phase of AD would provide a critical opportunity for therapeutic intervention; however, we need to further elucidate the link between the pathological cascade of AD and the emergence of clinical symptoms. The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association convened an international workgroup to review the biomarker, epidemiological, and neuropsychological evidence, and to develop recommendations to determine the factors which best predict the risk of progression from "normal" cognition to mild cognitive impairment and AD dementia. We propose a conceptual framework and operational research criteria, based on the prevailing scientific evidence to date, to test and refine these models

*Corresponding author. Tel.: + 1-617-732-8085; Fax: +1-617-264-5212.

E-mail address: reisa@rics.bwh.harvard.edu

with longitudinal clinical research studies. These recommendations are solely intended for research purposes and do not have any clinical implications at this time. It is hoped that these recommendations will provide a common rubric to advance the study of preclinical AD, and ultimately, aid the field in moving toward earlier intervention at a stage of AD when some disease-modifying therapies may be most efficacious.

© 2011 The Alzheimer's Association. All rights reserved.

Keywords:

Preclinical Alzheimer's disease; Biomarker; Amyloid; Neurodegeneration; Prevention

1. Introduction

Converging evidence from both genetic at-risk cohorts and clinically normal older individuals suggests that the pathophysiological process of Alzheimer's disease (AD) begins years, if not decades, before the diagnosis of clinical dementia [1]. Recent advances in neuroimaging, cerebrospinal fluid (CSF) assays, and other biomarkers now provide the ability to detect evidence of the AD pathophysiological process in vivo. Emerging data in clinically normal older individuals suggest that biomarker evidence of amyloid beta (A β) accumulation is associated with functional and structural brain alterations, consistent with the patterns of abnormality seen in patients with mild cognitive impairment (MCI) and AD dementia. Furthermore, clinical cohort studies suggest that there may be very subtle cognitive alterations that are detectable years before meeting criteria for MCI, and that predict progression to AD dementia. It is also clear, however, that some older individuals with the pathophysiological process of AD may not become symptomatic during their lifetime. Thus, it is critical to better define the biomarker and/or cognitive profile that best predicts progression from the preclinical to the clinical stages of MCI and AD dementia. The long preclinical phase of AD provides a critical opportunity for potential intervention with disease-modifying therapy, if we are able to elucidate the link between the pathophysiological process of AD and the emergence of the clinical syndrome.

A recent report on the economic implications of the impending epidemic of AD, as the "baby boomer" generation ages, suggests that more than 13.5 million individuals just in the United States will manifest AD dementia by the year 2050 (http://www.alz.org/alzheimers_disease_trajectory.asp). A hypothetical intervention that delayed the onset of AD dementia by 5 years would result in a 57% reduction in the number of patients with AD dementia, and reduce the projected Medicare costs of AD from \$627 to \$344 billion dollars. Screening and treatment programs instituted for other diseases, such as cholesterol screening for cardiovascular and cerebrovascular disease and colonoscopy for colorectal cancer, have already been associated with a decrease in mortality because of these conditions. The current lifetime risk of AD dementia for a 65-year-old is estimated to be at 10.5%. Recent statistical models suggest that a screening instrument for markers of the pathophysiological process of AD (with 90% sensitivity and specificity) and a treatment that slows down progression by 50% would reduce that risk to 5.7%.

Both laboratory work and recent disappointing clinical trial results raise the possibility that therapeutic interventions applied earlier in the course of AD would be more likely to achieve disease modification. Studies with transgenic mouse models suggest that A β -modifying therapies may have limited effect after neuronal degeneration has begun. Several recent clinical trials involving the stages of mild to moderate dementia have failed to demonstrate clinical benefit, even in the setting of biomarker or autopsy evidence of decreased A β burden. Although the field is already moving to earlier clinical trials at the stage of MCI, it is possible that similar to cardiac disease and cancer treatment, AD would be optimally treated before significant cognitive impairment, in the "presymptomatic" or "preclinical" stages of AD. Secondary prevention studies, which would treat "normal" or asymptomatic individuals or those with subtle evidence of impairment due to AD so as to delay the onset of full-blown clinical symptoms, are already in the planning stages. The overarching therapeutic objective of these preclinical studies would be to treat early pathological processes (e.g., lower A β burden or decrease neurofibrillary tangle pathology) to prevent subsequent neurodegeneration and eventual cognitive decline.

For these reasons, our working group sought to examine the evidence for a definable preclinical stage of AD, and to review the biomarker, epidemiological, and neuropsychological factors that best predict the risk of progression from asymptomatic to MCI and AD dementia. To narrow the scope of our task, we chose to specifically focus on predictors of cognitive decline thought to be due to the pathophysiological process of AD. We did not address cognitive aging in the absence of recognized pathological changes in the brain, or cognitive decline because of other common age-related brain diseases; however, we readily acknowledge that these brain diseases, in particular, cerebrovascular disease, Lewy body disease, and other neurodegenerative processes, may significantly influence clinical manifestations of AD and possibly its pathophysiology. Although there are likely lifelong characteristics and midlife risk factors that influence the likelihood of developing cognitive impairment late in life, for feasibility in current studies, we chose to focus on the 10-year period before the emergence of cognitive impairment.

Furthermore, we propose a research framework to provide a common language to advance the scientific understanding of the preclinical stages of AD and a foundation for the evaluation of preclinical AD treatments. These criteria are