

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24年度 総括研究 報告書

研究代表者 岩坪 威

平成25（2013）年4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 岩坪 威	-----	3
--	-------	---

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 百瀬敏光、大友邦	-----	12
--	-------	----

多系統萎縮症の治療に向けたゲノム解析研究 辻省次、後藤順	-----	22
---------------------------------	-------	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	24
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	27
-----------------	-------	----

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、H23 年度に引き続き、計画に従って研究活動を推進した。

H24 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(TAK-070)について武田薬品工業株式会社（導入元）と秘密保持契約を交わし導入評価を終了させた。併行し、本化合物の評価・治験推進に必要な人材の採用もほぼ完了した。

また、医師主導治験終了後の事業化に向けて、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、TAK-070 の前臨床試験（物性、薬効薬理、薬物動態、安全性試験）データ、化合物バルクおよび知的財産権一式について H24 年 6 月に譲渡契約を完了させた。また、治験開始の為に、導入元に治験薬の GMP 基準下の作製を委託し完了した。

さらに、TAK-070 の機密情報を基に、日本国内にて医師主導治験を実施する上で、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 2 回、対面助言を 1 回実施し、第 I 相試験の実施が可能であることを確認すると共に、アルツハイマー病患者で第 II 相試験を開始する為の準備を開始した。即ち、ヒトでの長期投与を見据えて、代謝産物についても長期安全性で問題ないことを確認すべく、前臨床試験（主要代謝産物 M-II の 26 週間 GLP 準拠長期毒性試験）を追加実施することを決定した。H24 年度は、その準備として、予備毒性試験（単回・2 週間反復投与）を終了させ、長期毒性試験のプロトコル案の詳細を策定した。

臨床試験関連では、米国で用いた治験薬概要書および米国で実施された第 I 相試験成績を参考に、日本版治験薬概要書を作成、第 I 相試験プロトコル策定および治験同意文書等の書類作成等を完了させた。その後、東京大学附属病院の臨床試験審査委員会（IRB）の承認を経て、PMDA へ第 I 相試験の治験計画届書を提出し受理された。H25 年 3 月より健康男性高齢者（60～85 歳）12 例（実薬群 10 例、プラセボ群 2 例）を対象に、二重盲検下に TAK-070 の 10 mg の単回投与を開始した。今後、順次 25、50、100 mg と増量させ、単回投与試験終了後、同各用量の 16 日間反復投与を実施する計画である。H25 年 3 月末に完了した 10 mg 単回投与試験では、既に 2004 年に実施された米国での試験と同様の薬物動態の結果であること、および安全性面でも問題がないことを確認した。

研究要旨

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い、東大病院内における院内製剤としての PET 薬剤のより信頼性のある安全な製造、品質管理体制の確立をめざし、管理体制の一層の強化を図った。また、新規に導入した、飛行時間差 (Time of Flight: TOF) 機能と分解能補正 (PSF correction) 機能を有する PET における、アミロイドイメージングの画質および定量性に与える影響についても評価をおこなった。これらの結果、C-11 標識、F-18 標識それぞれのアミロイドイメージング用 PET 製剤の、GMP に準拠した製造管理、品質管理体制を構築することが可能となり、種々の臨床治験に対応する準備が整った。また、TOF および PSF 補正機能を活用することで、アミロイドイメージングにおける視覚的評価および定量的評価に寄与することを確認できた。

辻、後藤らは多系統萎縮症の CoQ10 治療の根拠となるミトコンドリア CoQ10 合成系変異の解析を進め、臨床試験における評価方法について検討を進めた。

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 Seed 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、更に POC を確認する第 II 相試験の実行可能な体制を作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博士を特任研究員として採用。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を特任専門員とし、プロジェクトマネジメントに当初は高木美那子、後任として、三澤知代氏を採用。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各々特任准教授および特任助教として採用した。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行い、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。各立案内容については独立行政法人日本医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と適宜相談し推進した。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を特任専門員とし、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。また、臨床薬理試験を受託実施し、試験が円滑に実施できることを確認した。更に、被験者が脱落した場合の予備被験者を待機させるため、H24 年度後半には 12 床から 1 床追加し全体で 13 床にした。(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 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・評価、導入、及び治験開始の為の準備：

TAK-070 の前臨床試験の物性、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。

1-1) 前臨床試験評価：本候補化合物は AD の原因と深く関与している Aβ 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のみならず、ヒト由来の神経系細胞でも確認でき、ヒトでの効果が期待された。最小有効能濃度は齧歯類やヒト細胞で 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可系で、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、Aβ 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、NOEAEL 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。Tmax を考慮して、1 日 1 回の経口投薬で十分である事を確認した。一方、血漿中では他の代謝産物 M-II が多い事も特徴であることが確認された。なお、本候補化合物の他の代謝産物 M-II 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。

1-2) 前臨床追加試験の実施：

動物（ラット、サル）およびヒトに共通して代謝産物 M-II が血中に多いことについて注目し、M-II の本薬 TAK-070 の毒性発現への関与を明確にする長期毒性試験の実施を新たに決定した。その為に導入元より、M-II のバルクを購入し、GLP 試験規格の確認の為に純度試験を委託施設にて実施した。

CERTIFICATE OF ANALYSIS

TEST SUBSTANCE

Name of substance	: <u>TAK-070 M-II</u>
Lot No.	: <u>M070-M1002</u>
Analysis date	: <u>October 12, 2012 to November 15, 2012</u>
Storage conditions	: <u>Store in a tight-closed, light resistant container between 2 and 8°C.</u>
Description	: White crystalline powder
Identification (IR)	: Identified as TAK-070 M-II since the IR spectrum met the specification.
Optical rotation	: +50.43°
Heavy metals	: ≤20 ppm
Related substances	
enantiomer	: Not detected
except enantiomer	: UK-1.12: Less than limit of quantitation (0.03%), UK-2.10: 0.05%
total amount	: 0.05%
Residual solvent	: Less than limit of quantitation (25 ppm)
Water	: 0.00%
Residue on ignition	: 0.01%
Assay	: 99.94%

図 1 M-II バルクの純度試験結果

分析の結果純度は99.94%以上であり、GLP下の毒性試験として利用可能であることを確認した(図1)。なお、GLP試験の規則に則り、M-IIバルクは試験完了後に再度純度試験を実施する計画である。

サルを用いた追加長期毒性試験を実施するべく、種々の会社と面談、ヒアリングを行い、競合入札を経た後に委託会社を決定した。その後、投与期間、投与用量、留意すべきモニタリング項目を明確にするべく、サルを用いた単回および2週間の予備毒性試験を3、10、30および60 mg/kgの用量で実施した。

毒性試験で併行して実施する薬物動態測定については、別途、委託試験先でバリデーション試験を完了させ、回収率、測定再現性、溶液中の長期安定性試験、検量線の線形性を含め、M-II曝露量を問題なく測定可能なことを確認した。典型的な検量線を示す(図2)。

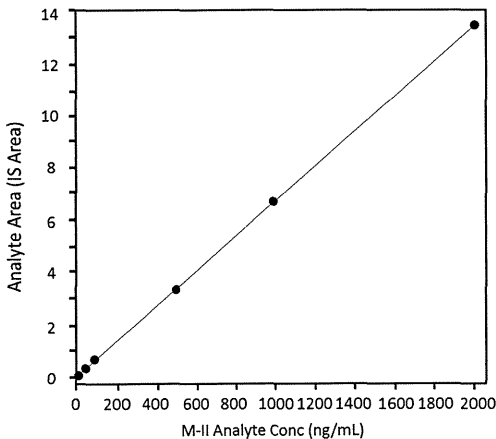


図2 血中M-II薬物動態測定の検量線

その後、予備毒性試験での各用量の初回投与後の血中曝露量(AUC[0-24h])を調べたところ、10 mg/kgまでは線形的に曝露量が増加するものの(図3-1)、それを超えた高用量では飽和しつつあることが判った(図3-2)。この初回投与後のM-II曝露量は2週間後もほぼ同程度であった。

また、60 mg/kgと10 mg/kg群について2週間の反復経口投与を実施した結果、60 mg/kg投与群のみ雌雄各3例中、2例(個体

番号113、114、116および118)に肝機能酵素(AST・ALT)活性増加が確認された。他には全く毒性所見はみられなかった(表1)。従って、M-IIの長期毒性試験では、AST・ALTの変動をモニタリングすることにより、初期にM-IIの毒性所見を見出すことが可能であると推察された。

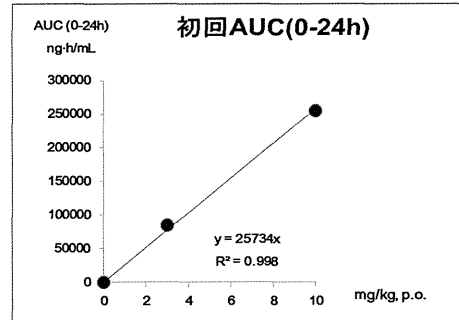


図3-1 サルでの初回投与後のM-II曝露量

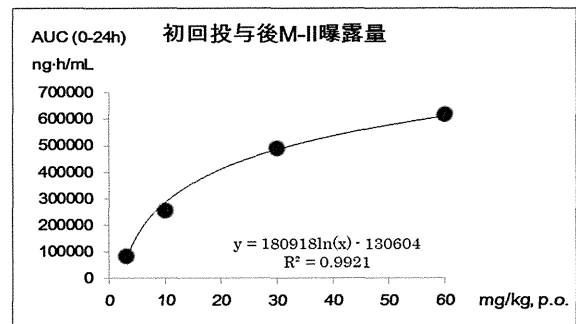


図3-2 サルでの初回投与後のM-II曝露量

表1 M-IIの2週間反復投与後の毒性所見

(Male)					
Group	Animal No./Day	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
		Pre	14	Pre	14
Control	101	28	23	47	30
	102	52	33	63	33
	103	29	27	49	52
	Mean	36.3	27.7	53.0	38.3
	±S.D.	13.6	5.0	8.7	11.9
TAK-070 MII 10 (mg/kg/day)	107	30	28	27	31
	108	30	20	39	28
	109	22	15	23	18
	Mean	27.3	21.0	29.7*	25.7
	±S.D.	4.6	6.6	8.3	6.8
TAK-070 MII 60 (mg/kg/day)	113	30	68	39	287
	Mean	36.0	51.3	38.7	117.0
	±S.D.	1.7	33.5	7.4	100.1

M-II 長期毒性試験は、TAK-070 で重篤な毒性が出現する約3ヶ月以上の26週間の投与期間を設定し、投与用量は無毒性用量と推察される3 mg/kg および2週間予備毒性試験で毒性の兆候を示した60 mg/kg およびその中間の20 mg/kg の3用量を設定することとした。これらを基本とし、M-II 長期毒性試験のプロトコルの詳細案を策定した。H25年度上半期に、同プロトコル案の妥当性をPMDAと相談し、長期毒性試験を遂行する予定である。

1-3) 海外第I相試験結果の評価：

いずれのTAK-070の用量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ヒトで観察された。単回投与では、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、投与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。これらの情報および前臨床試験の長期安全性試験データを基に、ヒトで問題ないと考えられる単回および約2週間の反復投与可能な用量は50-100 mg/日と推定した。この判断については、H24年度に実施した。PMDAとの対面助言でも理解された。次の用量へ増量する際は、海外で得られている薬物動態成績との差異および安全性の確保について条件を設定し、慎重に増量していくことにしている。

1-4) 第I相試験の準備：

ヒトでの第I相試験開始前までに、薬物動態を解析する為の準備を完了させた。先ず、標準物質としてTAK-070、M-IおよびM-IIの2種類の代謝産物とそれらの重水素異性体(D体)を導入元から契約下に入手した。その後、測定系に耐えられる品質の化合物か否かを見極める純度試験を、別途選定した試験機関に委託し実施した。試験結果から、各化合物は分解しておらず安定

性が高いことが判った。今後、定期的に各測定用標準品の純度試験を実施する必要がある。次に、ヒト血漿および尿を用いた事前の各化合物の測定方法のバリデーション試験を、新規に委託先を選定し、治験開始前のH24年度下半期に完了させた。H24年3月から、TAK-070 10 mgの単回投与第I相試験において薬物動態の測定を遂行した。なお、治験薬の調達はH23年度の追加報告書に記載の通りである。

(2) 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、開発計画および第I相試験プロトコルを策定し、PMDAとの相談、助言を経て確定した。プロトコルの骨子は、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、50mg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(コルチゾール測定も含む種々の臨床検査項目の評価)、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：10-100 mg/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もの。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を評価する。
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 (Tmax)、最高血漿中濃度 (Cmax)、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[0-24h]、AUC[0-last])、消失半減期 (T1/2)、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 (CLr) 及び未変化体排泄率 (Fe%) を算出する。

(3) 治験可能な施設の整備：第 I 相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。12 名の被験者に加え、脱落の起きた場合の代替被験

者（待機者）として 1 名が入院可能となるように 13 床のベッドを準備した。また、セットアップした主要機器は、バイタルサインの測定機器（心電図、血圧計、等を含む）、血液採取関連機器（遠心機、冷蔵庫、冷凍庫などの備品も含む）である。

(4) 第 I 相治験の結果: 10 mg 単回投与試験の途中経過：

12 例（実薬 10 例及びプラセボ 2 例）に TAK-070 10mg を 1 回投与し、安全性および薬物動態を検討した。

1. 血漿中薬物動態パラメータの国内外の差異

1) 血漿中濃度

今回の TAK-070 第 I 相試験の 10mg 単回投与の平均血漿中濃度は、各時点とも海外 TL-070-001 試験でのデータと同様の結果であり、大きな差異は認められない。

2) 血漿中の薬物動態パラメータ(表参照)

今回の TAK-070 第 I 相試験の 10mg 単回投与の血漿中の TAK-070 未変化体および代謝物 M-II の薬物動態パラメータ(TAK-070: AUC、MRT、VRT、tmax、Cmax、AUC[inf]、MRT[inf]、VRT[inf]、T1/2 M-II: AUC、MRT、VRT、tmax、Cmax)は、海外 TL-070-001 試験でのデータと同様の結果であり、大きな差異は認められない。

TAK-070 薬物動態の平均パラメータ(日本)(N=10)							
TAK-070	AUC ₀₋₂₄	MRT	tmax	Cmax	AUC _{inf}	MRT _{inf}	t1/2
平均	6644	11.6	5	633	7996	12.6	8.6
SD	1135	0.9	1.0	108.9	1405.5	1.1	1.0
CV	17.1%	7.9%	21.5%	17.2%	17.6%	8.9%	11.9%

TAK-070 薬物動態の平均パラメータ(アメリカ)(N=10)							
TAK-070	AUC ₀₋₂₄	MRT	tmax	Cmax	AUC _{inf}	MRT _{inf}	t1/2
平均	6463	10.6	5	595	7596	12.1	7.7
SD	1910	2.1	1.0	170.9	2586.3	2.0	1.8
CV	29.6%	19.9%	17.9%	28.7%	34.0%	16.8%	23.1%

M-II 薬物動態の平均パラメータ(日本)(N=10)							
M-II	AUC ₀₋₂₄	MRT	tmax	Cmax	AUC _{inf}	MRT _{inf}	t1/2
平均	2169	94.2	8	129	13049	259.5	235.0
SD	539	11.9	3.5	36.7	6526.1	192.9	176.5
CV	24.9%	12.6%	46.1%	28.5%	50.0%	74.3%	75.1%

M-II 薬物動態の平均パラメータ(アメリカ)(N=10)							
M-II	AUC ₀₋₂₄	MRT	tmax	Cmax	AUC _{inf}	MRT _{inf}	t1/2
平均	2381	92.3	12	130	13468	193.5	180.1
SD	661	10.3	5.1	37.6	5264.8	129.8	124.8
CV	27.7%	11.2%	44.4%	28.9%	39.1%	67.1%	69.3%

2. 安全性プロファイル

下記のとおり、今回の TAK-070 第 I 相試験の 10mg 単回投与における安全性に問題は認められない。また、海外 TL-070-001 試験での安全性プロファイルとも異なるものではない。

1) 有害事象

有害事象は 1 件発現したが、治験薬との因果関係は否定されている(事象名：下痢、治験薬との因果関係を否定する理由：冷たい牛乳を飲んだことによるもの)。

2) 臨床検査

投与前と比較し、TAK-070 投与後に臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められない。

3) バイタルサイン

投与前と比較し、TAK-070 投与後に臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められない。

4) 心電図

投与前と比較し、TAK-070 投与後に臨床的に問題となる心電図所見は認められない。

3. 10mg 単回投与から 25mg 単回投与への増量の可否

治験実施計画書に規定された試験成績、パラメータに関する規定従い、10mg 単回投与から 25mg 単回投与への増量の可否を検討した。その結果、投与量増量を判断する基準である下記の 4 条件には抵触せず、25mg への増量は可能であると判断された。

1) 血漿中薬物動態 上記 1. 2)のとおり、今回の TAK-070 第 I 相試験の 10mg 単回投与の血漿中の TAK-070 未変化体および代謝物 M-II の AUC、C_{max} の平均値は、海外 TL-070-001 試験でのデータと同様の結果であり、海外成績の 1.5 倍は超えていない。そのため、現時点で最高用量(100mg/日)の反復投与試験を実施しない、あるいは最高用量を 75mg/日に変更する条件には抵触しない。

2) 有害事象に関する基準 上記 2. 1)のとおり、治験薬との因果関係が否定できない

と考えられる有害事象は発現していない。

3) 副腎機能に関する基準

早朝血清コルチゾールが 4.0μg/dL、あるいは尿中遊離コルチゾールが 11.2μg/日をそれぞれ下回った症例はない。そのため、投与量増量を保留する条件には抵触しない。

4) その他次投与量への移行は困難であると判断した場合該当せず。

(5) 第 II 相試験に向けた準備

PMDA との対面助言に基づき、第 I 相試験の結果および先述した M-II の長期毒性試験結果を基に、第 II 相試験の TAK-070 投与用量を設定する予定にしている (H25 年度下半期)。M-II に重篤な毒性がない場合は、適切な安全性モニタリング指標の設定した上で、100 mg/日を最高用量とするプロトコルを策定する予定である。

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。前臨床試験データ及び治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た。

E. 研究発表 (論文、学会発表)

論文発表

1) Takasugi N, Sasaki T, Ebinuma I, Osawa S, Isshiki H, Takeo K, Tomita T, Iwatsubo T: FTY720/Fingolimod, a sphingosine analogue, reduces amyloid-β production in neurons. PLOS One 8: e64050, 2013

2) Maikusa N, Yamashita F, Tanaka K, Abe O, Kawaguchi A, Chiba S, Kasahara A, Kobayashi N, Yuasa T, Sato N, Matsuda H, Iwatsubo T and the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A phantom-based geometrical distortion correction method in MRI images for longitudinal and cross-sectional analysis with Alzheimer's

disease and mild cognitive impairment.

Medical Physics in press

3) Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Makishi Y, Nishio T, Ikari Y, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Equal sensitivity of early and late scans after injection of FDG for the detection of Alzheimer pattern: an analysis of 3D PET data from J-ADNI, a multi-center study. Ann Nucl Med in press

4) Doody RS, Raman R, Siemers E, Sethuraman G, Mohs R for the Semagacestat Study Group, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, Kieburtz K, He F, Sun X, Thomas RG, Aisen PS for the Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee: A phase three trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. N Engl J Med in press

5) Goto M, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Miyati T, Takao H, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Yano K,

Ohtomo K; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. DARTEL provides reduced effect of scanner for cortex volumetry with atlas-based method in healthy subjects. Neuroradiology in press

学会発表

福元宏明: β セクレターゼ阻害薬 第 31 回日本認知症学会学術集会 トピックス徹底討論「抗 $A\beta$ 療法の最新現状と徹底討論」口頭発表

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 の治験に向けた院内 PET 製剤の GMP 化と

TOF-PET による

脳アミロイドイメージング画像評価に関する検討

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*

東京大学医学部付属病院 放射線部**

要旨

アルツハイマー病 (AD) の根本治療薬 (DMD: disease-modifying drugs) 開発の潮流は、アミロイド仮説に基づき、できるだけ早期にその最上流にあたるアミロイド凝集の抑制を図ることを目標としている。その際、アミロイドの脳内蓄積を in-vivo で計測できる手法の確立はもっとも重要な課題のひとつである。すでに東大病院においては、C-11 標識 PiB による脳内アミロイドの定量測定法が確立しており、J-ADNI 等における臨床研究に用いられている。早期探索臨床治験における AD の DMD 開発においても、PET アミロイドイメージング法により、アミロイド蓄積陽性者を適切に選別し、治験薬による効果を定量的に測定・評価することが求められる。本年度は、昨年度に引き続き、東大病院内における院内製剤としての PET 薬剤のより信頼性のある安全な製造、品質管理体制の確立をめざし、管理体制の一層の強化を図った。また、新規に導入した、飛行時間差 (Time of Flight: TOF) 機能と分解能補正 (PSF correction) 機能を有する PET における、アミロイドイメージングの画質および定量性に与える影響についても評価をおこなった。これらの結果、C-11 標識、F-18 標識それぞれのアミロイドイメージング用 PET 製剤の GMP に準拠した製造管理、品質管理体制を構築することが可能となり、種々の臨床治験に対応する準備が整った。

また、TOF および PSF 補正機能を活用することで、アミロイドイメージングにおける視覚的評価および定量的評価に寄与することを確認できた。

A.研究目的

アルツハイマー病（AD）の根本治療薬（DMD: disease-modifying drugs）開発の潮流は、アミロイド仮説に基づき、できるだけ早期にその最上流にあたるアミロイド凝集の抑制を図ることを目標としている。その際、アミロイドの脳内蓄積をin-vivoで計測できる手法の確立はもっとも重要な課題のひとつである。すでに東大病院においては、C-11 標識 PiB による脳内アミロイドの定量測定法が確立しており、J-ADNI 等における臨床研究に用いられている。早期探索臨床治験におけるADのDMD開発においても、PETアミロイドイメージング法により、アミロイド蓄積陽性者を適切に選別し、治験薬による効果を定量的に測定・評価することが求められる。本年度は、昨年度に引き続き、東大病院内における院内製剤としてのPET薬剤のより信頼性のある安全な製造、品質管理体制の確立をめざし、管理体制の一層の強化を図った。PET製剤は、院内製造される医薬品であり、本来、医薬品の不適切な品質、安全性もしくは有効性により、被験者をリスクにさらすことのないよう高質な医薬品を提供するためには、最終製品の品質試験結果のみに頼る品質保証は十分ではなく、原料の受け入れから、製造、品質試験、最終製品の出荷にいたる全工程にわたる組織的な管理を行わなければならない。医薬品の品質を保証する実践方法がGMP（Good Manufacturing Practice：医薬品および医薬部外品の製造管理および品質管理の基準）であり、その体系には、（1）製造責任体制を明確にする、（2）標準的な作業手順に沿い作業をする、（3）各作業工程で作業内容を表示する、（4）作業を複数人員で確認する、（5）適切な品質

試験を行う、（6）作業手順の適格性の確認することなどが含まれる。また、構造設備面では、作業に適切な設備を構築し、それらを基に人為的な誤りを最小限にし、医薬品に対する汚染を防止した上で、高い品質を保証する体系を設計することを要求している。PET薬剤を治験等の臨床試験に使用する場合においても、当然のことながら、その製造所にはGMPに準拠した製造管理、品質管理が求められる。しかしながら、本邦においては、病院内で製造されるPET薬剤について、GMPのような厳格な基準は存在せず、現在に至るまで各施設の自主基準に基づき製造が行われてきたのが実情であり、本院のPET薬剤製造エリアにおいて品質、安全性を保証できる薬剤を製造するためには、作業管理（ソフト）、製造設備（ハード）の両面についての大幅な是正が必要な状況であった。このため、PET薬剤を利用した医薬品開発、先端医療研究の推進を目的として実施しているPET薬剤製造環境の整備について、現在までの進捗状況を報告する。

また、TOFおよびPSF補正機能を搭載したPET装置による再構成アルゴリズムの画質、定量性へ与える影響について、昨年では、頭部FDG-PETに与える影響について評価をおこなったが、今回、C-11 PiB-PETによるアミロイドイメージングにおける影響について検討したので報告する。

B.研究方法

・B-1 東大病院におけるPET医薬品製造のGMP化の実際

東大病院におけるPET医薬品製造のためのGMP基準に準拠した製造・品質管理体制を強化するため、下記の点について具体

的な運用体制を記載した。

作業管理（ソフト）の是正として（１）GMP 文書の作成、（２）製造作業者の増員、（３）製造作業者の教育 について記載した。また、製造設備（ハード）の是正として

（１）空調設備、（２）製造作業室の管理、（３）製造作業室の床の塗装、（４）クリーンルーム前室の新設、（５）製造管理・品質管理関連機器の購入、（６）製造管理・品質管理関連機器の管理

・B-2 TOF および PSF 補正機能を搭載した PET 装置による再構成アルゴリズムのが画質、定量性へ与える影響の検討
健康成人例における C-11 PiB 撮像を ADNI プロトコールに従って実施した。TOF 機能および PSF 補正機能を搭載した PET 装置 D690 を用いた。3D リストモード収集されたデータから TOF 機能の有無、PSF 補正機能の有無により、HD(TOF なし、PSF なし)、HDS (TOF なし、PSF あり)、FX(TOF あり、PSF なし)、FXS(TOF あり、PSF あり) の4種類の画像を作成した。最初の10分間の加算画像から血流を主に反映した早期画像を作成し、50分から70分の20分間加算画像からアミロイド蓄積を反映した後期画像を得た。まず、HD、HDS、FX、FXS 4種類の再構成画像について、後期画像を視覚的に評価した。また、早期加算画像上に、左右小脳皮質に左右2個ずつ円形 ROI を設置し、これら4個の同一 ROI を後期画像上に設置し、4個の ROI 平均値を小脳皮質基準値とした。大脳皮質上では、早期画像上に、左右前頭葉皮質、側頭葉皮質、頭

頂葉皮質、後頭葉皮質、楔前部皮質、海馬領域に ROI を設定し、後期画像上にも同一 ROI を設置し、小脳皮質基準値で除した値を SUVR とした。海馬を除く大脳皮質の各 ROI の平均値を平均皮質 SUVR として算出した。

C.研究結果

C-1 東大病院における PET 医薬品製造の GMP 化の実際

作業管理（ソフト）の是正

1) GMP 文書の作成

GMP 省令において要求される以下の基準書、手順書およびこれらの文書に付随する記録類を作成し、実際に運用を開始した。また、文書の内容について、随時評価、改訂を行っている。

- ・ GMP 組織図の作成と管理手順書
- ・ 出荷可否判定に関する手順書
- ・ 薬剤に関する文書
- ・ 衛生管理基準書
- ・ 製造管理基準書
- ・ 品質管理基準書
- ・ 機器管理手順書
- ・ 変更管理手順書
- ・ 逸脱管理手順書
- ・ 品質に関する情報および品質不良の処理手順書
- ・ 回収処理手順書
- ・ 自己点検手順書
- ・ 教育訓練手順書
- ・ 文書および記録の管理手順書
- ・ 製品標準書（薬剤毎）
- ・ 製造関連標準作業手順書（薬剤毎）
- ・ 品質試験標準作業手順書（薬剤毎）

2) 製造作業者の増員

GMP の原則である、製造段階における人為的な誤りを最小限にすることを目的として、製造作業者（住重加速器サービス株式会社）を 1 名増員し、製造関連作業をダブルチェックする体制を整備した。

3) 製造作業者の教育

製造作業者に対して、以下の項目について定期的（年 1 回）に教育を行うことで、GMP 運営の円滑化および改善の推進に努めている。

- ・ GMP 概論
- ・ 製造所における GMP の概要
- ・ 衛生管理区域の清掃手順
- ・ 衛生管理区域における服装基準および更衣手順
- ・ 衛生管理区域の清浄度試験手順に関する教育
- ・ 製造管理および品質管理関連機器の管理手順
- ・ 製造管理および品質管理作業（無菌作業等）に関連する事項
- ・ 製造管理および品質管理に係る変更管理手順に関する教育
- ・ 逸脱管理手順に関する教育
- ・ 文書および記録の管理手順に関する教育

製造設備（ハード）の是正

1) 空調設備

製造作業室の空調設備の改修工事を実施した。その結果、日本薬局方、無菌医薬品製造区域の空気清浄度、環境微生物数の基準値を上回る清浄環境下での薬剤製造が可能となった。また、空気清浄度および温湿度については、クリーンルームモニタリングシステ

ムを導入し、リアルタイムに 24 時間監視することで薬剤製造環境の管理を行っている。さらに、製造作業室の温度管理に関して、室内の空調設備は病院全体の空調から振り分けられたものであるため、温度の調整が困難であった。そのため、新たにクリーンルーム対応のクーラーを設置することにより、常時適切な室内温度を維持することが可能となった。

2) 製造作業室の管理

GMP 運用開始後、衛生管理区域として、製造作業室に発生した問題点に対しては改修・補修工事を実施した。また、消毒剤を用いた製造作業室の清掃を週に 1 回実施し、清浄環境を維持するとともに、定期的に環境微生物測定を行って評価を行っている。

3) 製造作業室の床の塗装

製造作業室の床塗装が耐薬品性仕様ではなかったこと、ならびに室内を走っている地下ピットとその扉の密閉度が不十分で、清浄環境に影響を及ぼすことが懸念されたため、耐薬品性の塗床材で床全面を厚く塗装することで、これらの問題に対処した。

4) クリーンルーム前室の新設

製造作業室入室時の無塵衣への更衣を、清浄度管理がなされていない一般エリアで行っていたため、新たにクリーンエリアに隣接した前室を更衣室として増設した。

5) 製造管理・品質管理関連機器の購入

薬剤の品質保証の観点から、製造管理、品質管理において必要不可欠である機器を新たに購入した。また、既存の機器の中で、要求される性能、機能を十分に有していないと考えられる

ものについては更新を行った。さらに、購入した全ての機器については、GMPの要求事項であるバリデーションを実施し、その適格性（据付時・稼動時・運転時適格性）を確認した。

6) 製造管理・品質管理関連機器の管理

既存の機器も含め、前回点検実施より1年経過しているものについて、メーカーによる点検、校正を実施し、性能・機能仕様に適合して稼働することを確認した。また、1年毎の点検、校正を規則として規定し、引き続き管理を行う予定である。

PET 装置による再構成アルゴリズムの画質、定量性へ与える影響の検討

健康成人の PiB 後期加算画像を図1（a-HD b-HDS ,c,-FX, d-FXS）に示した。視覚的な評価では、いずれもアミロイド陰性と判定されるが、TOF 機能をオンとした場合、PSF 補正機能をオンとした場合が、より灰白質と白質のコントラストが良好であった。

定量的な評価では皮質平均 SUVR は、HD 0.90、HDS 0.91、X 0.88、FXS 0.87 と算出された。

C-2 TOF および PSF 補正機能を搭載した

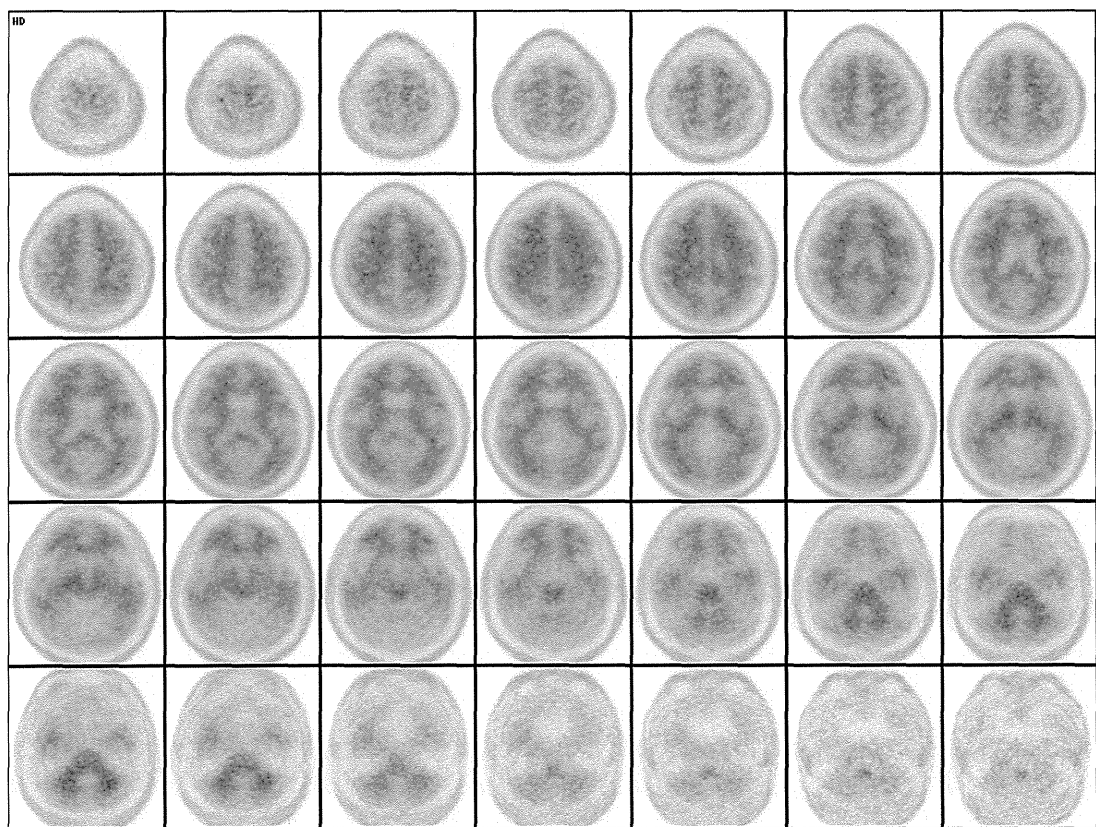
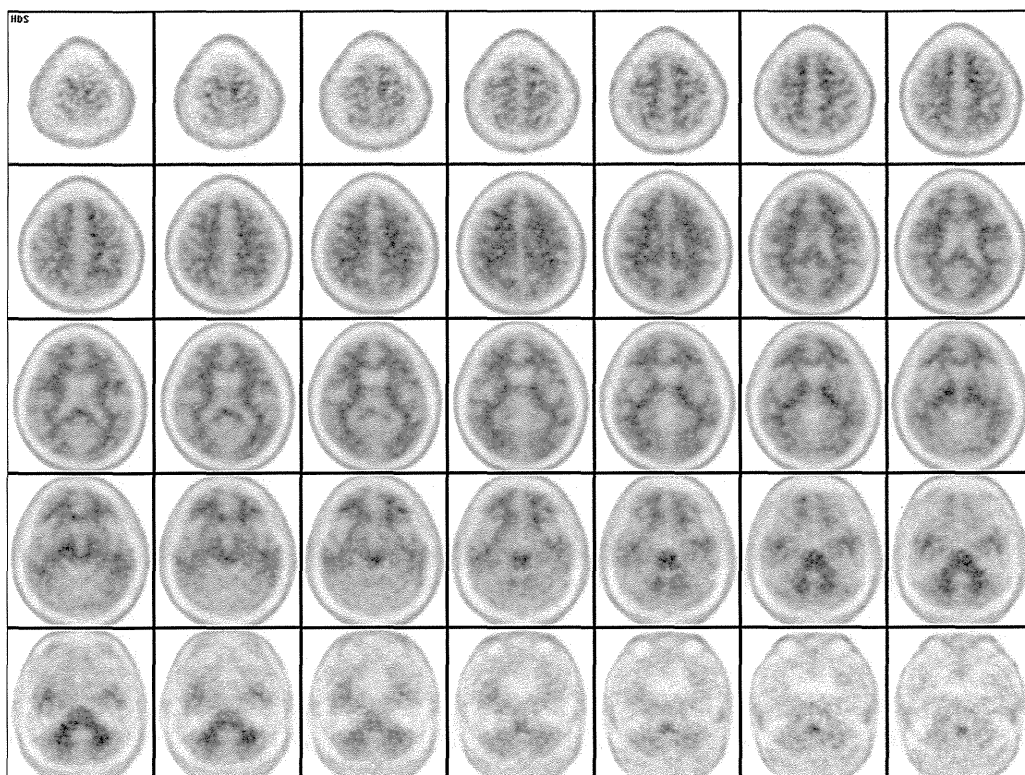
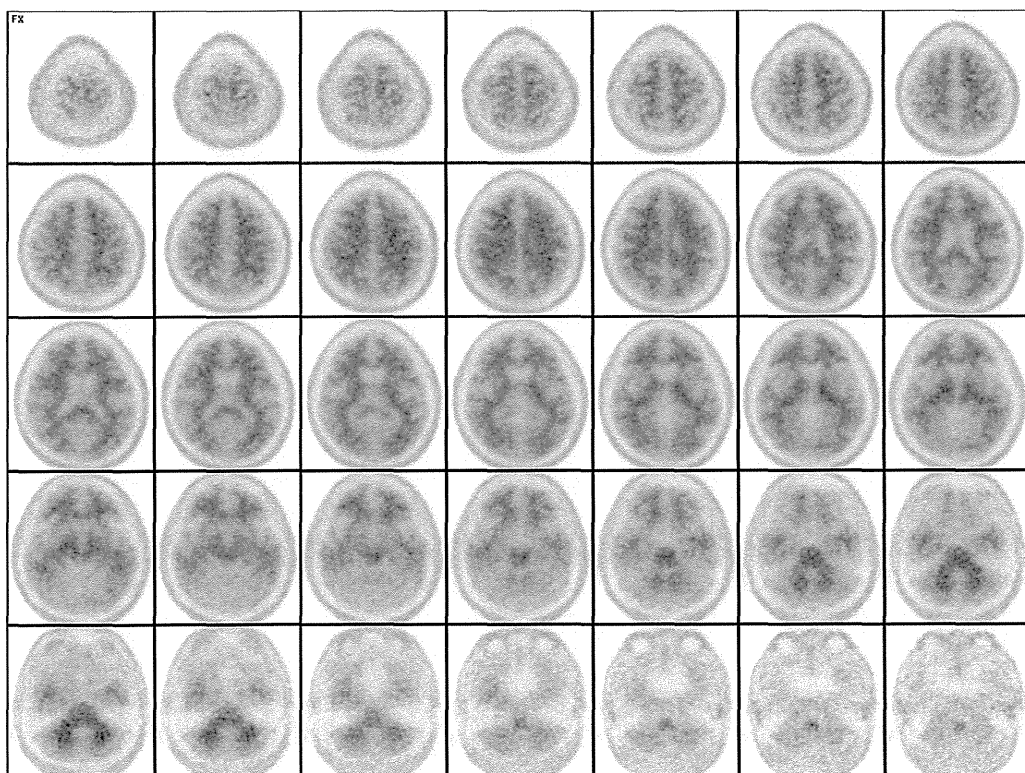


図1 -a HD



☒ 1 - b HDS



☒ 1 - c FX

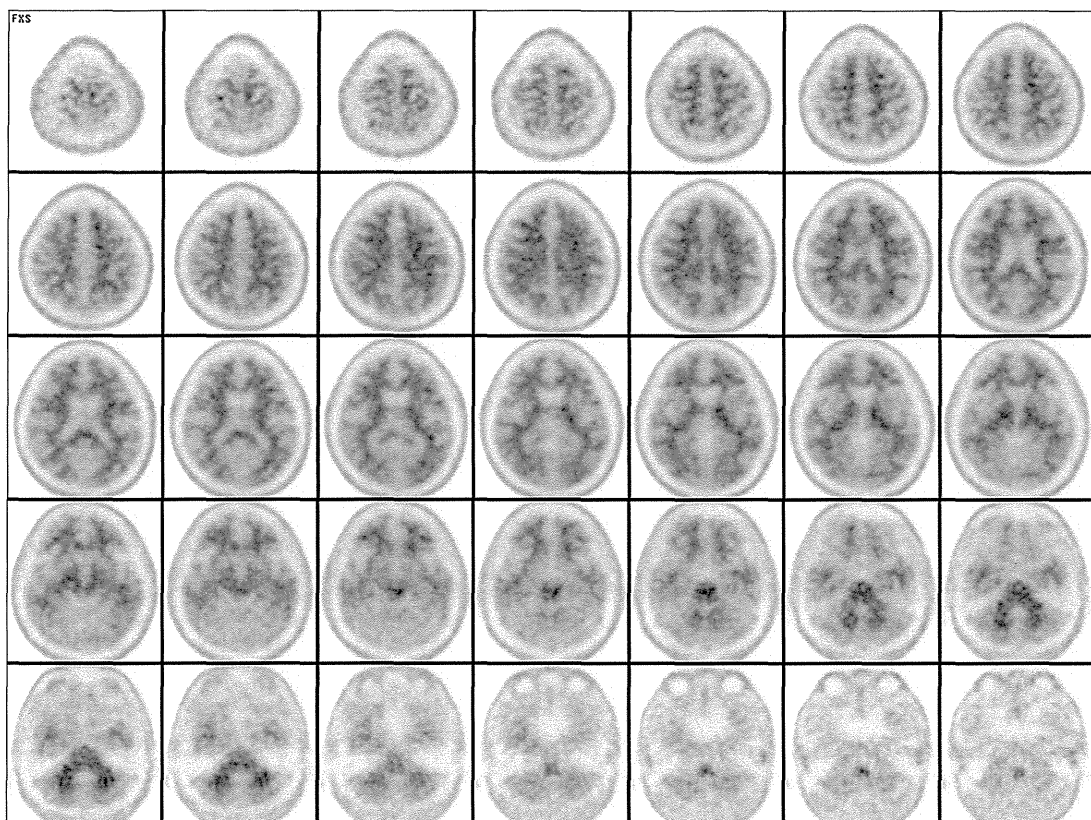


図1-d FXS

D.考察

PET 薬剤を治験等の臨床試験に使用する場合においても、当然のことながら、その製造所には GMP に準拠した製造管理、品質管理が求められる。しかしながら、本邦においては、病院内で製造される PET 薬剤について、GMP のような厳格な基準は存在せず、現在に至るまで各施設の自主基準に基づき製造が行われてきたのが実情であり、本院の PET 薬剤製造エリアにおいて品質、安全性を保証できる薬剤を製造するためには、作業管理（ソフト）、製造設備（ハード）の両面についての大幅な是正が必要な状況であった。今回、早期探索臨床試験拠点整備事業の選定を受けて、治験薬の評価系としての PET 技術を安全面、信頼面においてより高い水準を維持するために PET 院内製造部門の整備をおこなった。

今後は、確立された GMP 基準施設を維持

していくための長期的な財源の確保と院内製造にかかわるスタッフおよび PET 実施施設のスタッフの教育を定期的実施して必要である。

アミロイドイメージングにおける TOF 機能および PSF 補正機能については、これらの機能は、同一例の比較からは、いずれも活用した方が、より確実な安定した評価を行えることが示唆された。特に視覚的評価においては、より確実性が増すと考えられた。定量性については、SUV_R が、HD,HDS,FX,FXS 各々の画像再構成法で異なっており、特に、HD と FXS でかなり差がでることが明らかとなった。このことは、多施設共同研究などで、異なった画像再構成機能を有する装置を用いた場合、運用法を考慮する際重要と考えられた。定量評価については、今後、陽性例を含めてさらに検討を要すると考えられる。

E. 結論

今回、東大病院において、早期探索臨床試験拠点整備事業の選定を受けて、治験薬の評価系としての PET 技術を安全面、信頼面においてより高い水準を維持するために PET 院内製造部門の整備をおこなった。

アミロイドイメージングにおける TOF 機能および PSF 補正機能の影響をアミロイド陰性例において評価した。その結果、視覚的評価では大脳皮質と白質の高いコントラストを得られ、より確実な視覚的評価に役立つと推測された。定量値については、従来の方法と異なった傾向があり、今後、陽性例を含めてさらなる検討が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kobayashi S, Momose T, Sakurai M, Kanazawa I. Postanoxic Akinesia with Bilateral Pallidal Lesions: A PET Study. Intern Med. 2012, 51(17): 2449-51.
2. Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameyama Y, Yamamoto H, Iijima K, Momose T, Akishita M, Ouchi Y. The high frequency of periodic limb movements in patients with Lewy body dementia. J Psychiatr Res. 2012, 46(12): 1590-1594.
3. Takahashi M, Soma T, Kawai K, Koyama K, Ohtomo K, Momose T. Voxel-based comparison of preoperative FDG-PET between mesial temporal lobe epilepsy patients with and without postoperative seizure-free outcomes. Ann Nucl Med. 2012, 26: 698-706.
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, 26(4): 319-26.

5. 北田 孝幸、古山 桂太郎、藤原 健太郎、高橋 美和子、百瀬 敏光 PET 装置を利用した分子イメージング法の紹介: 高分解能小動物用 PET/PET-CT 装置の応用 放射線生物研究 48(1), 82-100, 2013.
6. 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 1 側の視床下核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, 中外医学社: 228-230, 2012.
7. 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 新機能抗体開発ハンドブック 浜窪 隆雄 監, NYS: 369-373, 2012.
8. 荒井 拓也、百瀬 敏光 ラジオアイソトープによるモノクローナル抗体の標識 新機能抗体開発ハンドブック 浜窪 隆雄 監, NYS: 374-378, 2012.
9. 北田 孝幸、百瀬 敏光 PET/SPECT を用いた *in vivo* イメージング技術 新機能抗体開発ハンドブック 浜窪 隆雄 監, NYS: 379-382, 2012.

10. 百瀬 敏光 神経伝達機能イメージング Annual Review 神経 2013 鈴木 則宏、他編, 中外医学社: 51-62, 2013.
11. 百瀬 敏光、高橋 美和子 間脳・下垂体の核医学検査 ビジュアル脳神経外科 6 間脳・下垂体・傍鞍部 齊藤 延人 編, メジカルビュー社: 80-91, 2013.
12. 百瀬 敏光 診療に役立つ核医学の基本 「脳神経核医学 臨床編その1」臨床核医学 46-1 : 8-12, 2013.
13. 百瀬 敏光 診療に役立つ核医学の基本 「脳神経核医学 臨床編その2」臨床核医学 46-2 : 23-26, 2013.
2. 学会発表
1. Takayuki Kitada, Keitaro Koyama, Kentaro Fujiwara, Kosuke Suga, Takuya Arai, Yoshiki Kojima, Miwako Takahashi, Toshimitsu Momose. Evaluation of arterial input function and reconstruction correction algorithms for pharmacokinetics using the small animal PET scanner GCOE retreat・International Symposium, Kanagawa, Japan, January 19, 2013.
2. 百瀬 敏光、高橋 美和子、古山 桂太郎、北田 孝幸、藤原 健太郎、加藤 誠二、小島 良紀、相馬 努、荒井 拓也、関本 道治、大友 邦 アルツハイマー病、軽度認知機能障害、健常者におけるアミロイド蓄積量の経時的変化に関する検討 第52回日本核医学会学術総会、2012年10月12日、札幌.
3. 藤原 健太郎、相馬 努、北田 孝幸、古山 桂太郎、荒井 拓也、高橋 美和子、関野 正樹、百瀬 敏光 マウス標準脳テンプレートの作成と PET-MRI 画像を用いた局所脳領域における FDG 集積の定量的評価 第 52 回日本核医学会学術総会、2012年10月13日、札幌.
4. 北田 孝幸、加藤 誠二、古山 桂太郎、藤原 健太郎、相馬 努、荒井 拓也、高橋 美和子、荒井 拓也、百瀬 敏光 Time of Flight PET 画像再構成アルゴリズムを用いた画質評価 第 52 回日本核医学会学術総会、2012年10月13日、札幌.
5. 百瀬 敏光 「アミロイドイメージングからみた認知症」第68回秋田脳神経画像研究会、平成24年6月22日、秋田.
6. 百瀬 敏光 「総評ー早期探索5拠点における整備状況と共通の課題」公開シンポジウム 臨床研究における信頼性保証・品質保証、平成25年1月17日、千葉.
7. 百瀬 敏光 「アルツハイマー病の画像診断 アミロイドイメージングから新しい治療法へ」第16回東大レントゲン祭、平成25年2月8日、東京.
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)