

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
(早期・探索的臨床試験研究分野)

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25年度 総括研究報告書

研究代表者 岩坪 威

平成26(2014)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 ----- 3
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 ----- 12
百瀬敏光、大友邦

多系統萎縮症の治療に向けたゲノム解析研究 ----- 22
辻省次、後藤順

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 25

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 29

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、H24 年度から H25 年度にかけ、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。第 II 相試験（POC 確認）の実施に備え、第 I 相試験と併行し、TAK-070 代謝産物 M-II（以下 M-II）のサルを用いた 26 週間長期毒性試験（GLP 準拠）を計画し、実施した。先ず、H24 年度に実施した予備毒性試験（単回・2 週間反復投与）結果を基にした長期毒性試験計画の内容の妥当性について PMDA と相談・確認した。その後、すみやかに委託試験契約を交わし、26 週間の毒性試験を遂行した。本試験結果より、第 II 相試験の安全性を考慮した TAK-070 の用量設定及び安全性モニタリング項目の設定に役立つ知見を得ることができた。

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。その後、順次 25、50、100 mg と増量させた。単回投与試験終了後キーコードを開票し、安全性を確認後反復投与試験に移行した。H25 年 6 月から反復投与試験（16 日間投与）を 10 mg から開始し、単回投与試験と同様に安全

研究要旨

性と血漿中および尿中薬物濃度を確認しながら 25mg、5mg および 75mg と増量した、全ての投与、観察は、H26 年 3 月に終了した。

分担研究者の百瀬・大友らは、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。

辻、後藤らは、多系統萎縮症の発症に関与する遺伝的要因を解明するために、多系統萎縮症多発家系 6 家系について、連鎖解析、全ゲノム配列解析を実施し、2 家系で COQ2 遺伝子にホモ接合性、あるいは複合ヘテロ接合性変異を見出した。さらに、孤発性多系統萎縮症においても、機能障害性の COQ2 変異が多系統萎縮症発症のリスクを高めることが示された。今後、コエンザイム Q10 を用いた臨床治験の実現に向けて、準備を進めていく。

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（H25 年度末まで）。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氏、
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。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、追加前臨床試験、及び治験開始：

TAK-070 の臨床試験実施計画について PMDA との相談を踏まえ、主代謝産物 M-II の長期毒性試験を計画した。昨年度末迄に完了させた予備試験を基に、GLP 準拠の毒性試験計画書を策定し、再度、PMDA とその妥当性を確認した。その結果、26 週間の 3 用量での長期毒性試験計画を確定させ、H25 年度中に予定通り試験を完遂した。同結果を基に第 II 相試験の用量選択および安全性モニタリング項目候補の情報を得ることができた。

1-1) M-II の予備毒性試験結果を基にした長期毒性試験計画の妥当性の確認：

TAK-070 本薬は、動物試験ではターゲット組織である脳で一番多く存在していたのに対し、血漿中では代謝産物 M-II が多いことが特徴であった。更に、①M-II は動物だけでなくヒトでも多いこと、②M-II の消失が種に共通し緩徐であること、③M-II は毒性の本体であることを否定する間接的なデータはあったものの、TAK-070 を投与した時の最高用量での重篤な毒性の本体が、万が一、M-II であると仮定した場合、TAK-070 の安全域が狭くなる懸念があったこと。以上から、TAK-070 を投与した場合の毒性に、M-II がどのように関与しているかを明確にする為に、M-II の経口投与による長期毒性試験を実施した。毒性試験計画の留意点として以下の 3 点に着目した。即ち、TAK-070 の 39 週毒性試験結果を基に、1) 重篤な毒性がみられた期間（最大 115 日）を超える投与期間（26 週間）とすること、2) 用量は 3 用量とし、無毒性用量相当の 3 mg/kg、及び、TAK-070 の試験での最高用量での死亡個体の血中 M-II 曝露量（AUC[0-24h]）200 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ の約 2 倍に相当する 20 mg/kg、更に、用量の高い 60 mg/kg での M-II の毒性プロファイルを明確にすること、3) 安全性マーカーのモニタリングの頻度は、通常

よりも多く、投与後 2 週目に加え、以後、約 1 ヶ月毎に実施することとした。

1-2) M-II の 26 週毒性試験の実施：

1-2-1) M-II バルクの純度検定：

26 週間投与終了後、直ちに、保管してある M-II バルクの純度の再試験を H24 年度と同じ委託施設にて実施した。

CERTIFICATE OF ANALYSIS	
TEST SUBSTANCE	
Name of substance	: TAK-070 M-II
Lot No.	: M070-M1002
Analysis date	: December 12, 2013 to December 27, 2013
Storage conditions	: Store in a tight-closed, light resistant container between 2 and 8°C.
Description	: White crystalline powder
Identification (IR)	: Identified as TAK-070 M-II since the IR spectrum met the specification.
Optical rotation	: + 50.00°
Heavy metals	: ≤ 20 ppm
Related substances	
enantiomer	: Not detected
except enantiomer	: UK-1.12: Less than limit of quantitation (0.03%), UK-2.11: 0.05%
total amount	: 0.05%
Residual solvent	: Less than limit of detection (10 ppm)
Water	: 0.02%
Residue on ignition	: 0.02%
Assay	: 99.91%

図 1 M-II バルクの純度試験結果

図 1 に示すとおり、純度は 99.9%以上で保持されており、GLP 下の毒性試験に利用可能な状態が投与後も保持されていたことを再確認できた。

1-2-2) 毒性試験での薬物動態：

H24 年度に予備毒性試験を実施した委託試験会社にて、引き続き、サルを用いた 26 週間の M-II の毒性試験を 3、20、および 60 mg/kg の用量で開始した。

薬物動態測定は、同じく測定バリデーションを完了している委託試験先で、引き続き、測定した。

投与後、8 週目の薬物動態測定データが得られた段階で、20 mg/kg 群の M-II 曝露量が予想した値より少なく約 300 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった為、投与 71 日(10 週)目から 30 mg/kg へ増量した。その後、投与終了後の 26 週目

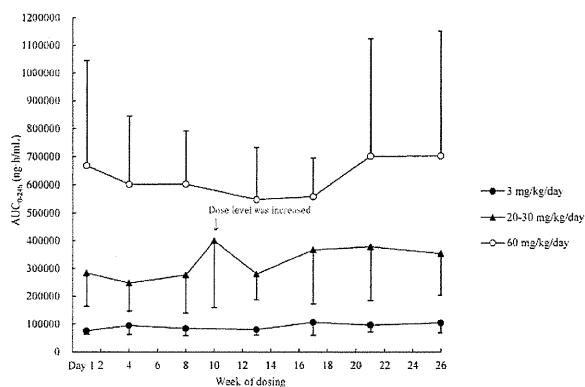


図2 血中 M-II 曝露量の経時変化
(Day 71 日より 20 から 30 mg/kg へ増量、n=6、
60 mg/kg 群 (○) は Day 45 日以後、n=5)

迄、平均値で $400 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ に近い曝露量に改善された (図 2)。なお、予備毒性試験では、各投与用量での M-II 血中曝露量は、10 mg/kg まで用量比に依存した線形的な増加がみられ、それを越えた用量では曝露量は飽和しつつあった。図 3 に本試験の、初回、4 週後、26 週後の M-II 曝露量の各個体の値をプロットした。予想されたように本試験でも、20-30 及び 60 mg/kg では用量に依存して M-II 曝露量は増加したものの、3 mg/kg の投与量に比した増加からは下まわり、飽和しつつあることが確認できた。

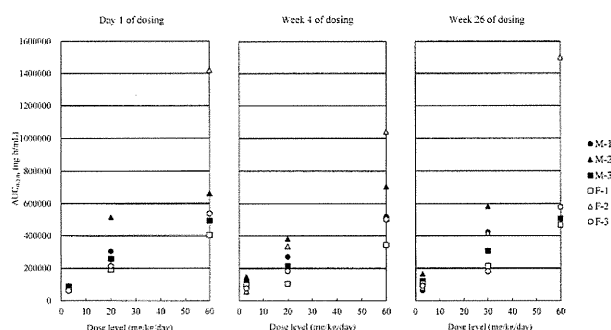


図3 サルでの 26 週投与後の M-II 曝露量
(黒:雄、白:雌、26 週後のみ用量は 20 から 30 mg/kg
へ変更された値)

最高用量 60 mg/kg では、6 例中 1 例 (雄) について、状態悪化を理由に 45 日迄の投与後、休薬することを決定した。状態悪化に先行し、検査開始の 2 週目から既に肝機能

マーカー (AST、ALT) の増加、AIP 及び T. Cho (総コレステロール) の増加があり、引き続き、4 週目には T. Bil (総ビリルビン) の増加が顕著となった。その後、持続的な T. Bil の増加と黄疸症状がみられた。摂餌量は、休薬 10 日前から持続的に低下し、2 日前から殆ど摂餌がなかった。摂餌量低下に引き続き、体重低下がみられた。なお、バイタルには異常は認められなかった。投与 45 日目には T. Bil が投与前の 100 倍以上に増加していた。状態悪化の主因は、T. Bil の異常増加と黄疸を特徴とする胆管系の機能異常と判断された。

これらの異常は、休薬により回復し、26 週後の剖検では、組織に異常所見は全く認められなかった。

30 mg/kg 投与群及び 60 mg/kg 投与完遂群では、肝機能マーカー (AST、ALT) の増加がみられ、26 週後の剖検では、限局的で軽微な肝細胞壊死、胆管系の過形成、免疫細胞の浸潤がみられた。なお、TAK-070 の臨床想定用量での M-II 曝露量に相当する考えられた 3 mg/kg では毒性所見はみられず、無毒性用量であることが確認できた。ラットでの M-II 毒性試験でみられた軽微な副腎皮質の毒性は、サルでは観察されず、かつ、副腎機能のサロゲートとして測定したコルチゾール値にも異常はみられなかった。

i) TAK-070 の 39 週毒性試験での死亡個体の約 2 倍の曝露量群では死亡例や状態の悪化は一例もなく、また、病理を含む毒性所見は重篤ではなかったこと、ii) 最高用量では 1 例のみ状態悪化がみられたが、その状態悪化の主因とみられる変化 (T. Bil の増加、黄疸症状) は TAK-070 の最高用量での死亡個体にみられなかったこと、以上から、TAK-070 の最高用量での死亡原因に M-II の関与はないものと考えられた。M-II の高用量では状態の悪化があったが、休薬により回復したことから、その状態悪化に先行して、変化した AST・ALT、T. Bil 等の変動をモニタリングすることにより、未然に重篤化を防ぐことが可能であると考えられた。

追加毒性試験結果及び第 I 相試験結果を踏まえて、H26 年度に、投与量、安全性モニタリング項目を含む、第 II 相試験の試験計画を策定し、その内容の妥当性を PMDA と相談する予定である。

1－3) 第 I 相試験での薬物動態測定の為の標準品純度の安定性試験：

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に、標準品純度試験を完遂し、治験を進めた。H25 年度は、1 年後の確認試験として、引き続き、同標準品の純度試験を実施した。その結果、純度は保持されており、薬物動態測定に問題のない品質であることが確認できた。

(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。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。

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)

- ・用量群：10、25、50、100 (75) mg
- ・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・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。

(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：単回投与試験の成績：

12 例 (実薬 10 例及びプラセボ 2 例) に TAK-070 10、25、50 および 100mg 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 (表 1 参照)
10、25、50、100mg 単回投与時の血漿中の TAK-070 未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ (TAK-070: AUC、tmax、Cmax、AUC[inf]、T1/2 M-II: AUC、tmax、Cmax) は、10mg については、海外 TL-070-001 試験でのデータとほぼ同様の結果であり、大きな差異は認められなかった。

効果安全性評価委員会の判断として、単回投与の結果に基づき、反復投与時の TAK-070 未変化体や代謝物の曝露量を推定するシミュレーションを実施すべきであるとされ、この推定曝露量がヒトで毒性が生じる可能性のある曝露量を下回っていれば、反復投与の最高用量を 100mg にすることが可能とされた。

反復投与 50mg まで完了した時点で、それ

までに得られた薬物動態成績、シミュレーション結果および M-II サル 26 週間投与毒性試験中間成績をもとに、東大病院内で最高用量を検討し、検討結果を効果安全性評価委員会 委員に提示することとなった。

表 1

TAK-070 単回投与試験での薬物動態の平均パラメータ				
パラメータ (単位)	TAK-070			
	10mg(N=10) Mean	25mg(N=10) Mean	50mg(N=10) Mean	100mg(N=10) Mean
AUC(0-last) (ng·hr/mL)	7.8	22.2	60.1	122.8
AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	8.0	22.6	60.5	123.2
Cmax (ng/mL)	0.6	1.9	4.8	9.7
Tmax (hr)	4.8	5.0	5.1	5.0
T1/2 (hr)	8.9	9.9	12.8	17.5

M-I 単回投与試験での薬物動態の平均パラメータ				
パラメータ (単位)	M-I			
	10mg(N=10) Mean	25mg(N=10) Mean	50mg(N=10) Mean	100mg(N=10) Mean
AUC(0-last) (ng·hr/mL)	-	-	0.4	0.8
AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	-	-	-	-
Cmax (ng/mL)	-	-	0.0	0.1
Tmax (hr)	-	-	7.7	9.7
T1/2 (hr)	-	-	-	-

M-II 単回投与試験での薬物動態の平均パラメータ				
パラメータ (単位)	M-II			
	10mg(N=10) Mean	25mg(N=10) Mean	50mg(N=10) Mean	100mg(N=10) Mean
AUC(0-last) (ng·hr/mL)	9387.8	23079.5	54032.0	122768.0
Cmax (ng/mL)	128.8	344.8	876.0	1817.3
Tmax (hr)	7.6	11.6	8.8	12.4

2. 安全性プロファイル

有害事象は 40 例中 8 例に 9 件発現し、その内薬剤投与との因果関係が否定されなかった事象は、5 例に 6 件発現した。いずれも重症度は軽度であり、投与量増加により件数が増えた症状はなかった。

効果安全性委員会の結論として、状態悪化を鋭敏に、かつ可逆的に回復する時点で検出可能なマーカーが必要である。これまでの非臨床試験成績から、当該試験においてはこの条件を満たすマーカーとして AST/ALT に頼らざるを得ないので、安全に試験を遂行するためには、反復投与時に AST/ALT を頻回に測定する必要があるとされた。

(5) 第 I 相治験の結果：反復投与試験の成績

12 例（実薬 10 例及びプラセボ 2 例）に TAK-070 10、25、50 および 75mg を 1 日 1 回、16 日間投与し、安全性および薬物動態を検討した。なお、50mg 反復投与までの成績を検討し、効果安全性評価委員会へも諮

問した結果、最高用量は 75mg とすることにした。

1. 血漿中薬物動態パラメータ(表 2 参照)

TAK-070 未変化体の血漿中薬物濃度は用量依存的に高くなった。10mg 反復投与時と比較し、他の用量で血漿中薬物濃度の上昇が大きく見えるのは、10mg 反復投与時の血漿中薬物濃度が全体的にやや低めであるためではないかと考えられる。代謝物 M-I の用量反応関係も、TAK-070 未変化体の用量反応関係と非常によく似ていた。

代謝物 M-II では、TAK-070 未変化体とは異なり、50mg 反復投与時の血漿中薬物濃度と 75mg 反復投与時の血漿中薬物濃度に大きな差があるが、これは 50mg 反復投与時の血漿中薬物濃度が全体的にやや低めであるのに対し 75mg 反復投与時の血漿中薬物濃度が全体的にやや高めであるためと考えられる。このように、TAK-070 未変化体と代謝物 M-II とでは用量反応関係が異なることが推察される。

表 2

TAK-070 反復投与試験(Day 1)での薬物動態の平均パラメータ				
パラメータ (単位)	TAK-070			
	10mg(N=10) Mean	25mg(N=10) Mean	50mg(N=10) Mean	75mg(N=9) Mean
AUC(0-last) (ng·hr/mL)	7.6	27.0	52.1	93.1
AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	8.4	30.1	61.0	103.8
Cmax (ng/mL)	0.8	2.5	4.8	9.8
Tmax (hr)	4.3	5.4	4.7	5.6
T1/2 (hr)	6.2	6.4	7.8	6.8

M-I 反復投与試験(Day 1)での薬物動態の平均パラメータ				
パラメータ (単位)	M-I			
	10mg(N=10) Mean	25mg(N=10) Mean	50mg(N=10) Mean	75mg(N=9) Mean
AUC(0-last) (ng·hr/mL)	-	-	0.4	0.7
AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	-	-	1.1	5.8
Cmax (ng/mL)	-	-	0.0	0.0
Tmax (hr)	-	-	10.8	8.2
T1/2 (hr)	-	-	27.0	177.6

M-II 反復投与試験(Day 1)での薬物動態の平均パラメータ				
パラメータ (単位)	M-II			
	10mg(N=10) Mean	25mg(N=10) Mean	50mg(N=10) Mean	75mg(N=9) Mean
AUC(0-last) (ng·hr/mL)	2351.8	9582.8	13666.7	24789.5
Cmax (ng/mL)	144.8	532.3	800.6	1417.4
Tmax (hr)	9.6	16.8	12.4	17.8

表 3

TAK-070 反復投与試験(Day 16)での薬物動態の平均パラメータ				
パラメータ (単位)	TAK-070			
	10mg(N=10) Mean	25mg(N=10) Mean	50mg(N=10) Mean	75mg(N=9) Mean
AUC(0-last) (ng·hr/mL)	9.4	34.9	76.0	101.0
AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	10.9	40.2	91.0	123.6
Cmax (ng/mL)	0.7	2.8	6.3	8.8
Tmax (hr)	4.3	5.1	5.3	5.9
T1/2 (hr)	7.6	7.6	8.6	8.9

M-I 反復投与試験(Day 16)での薬物動態の平均パラメータ				
パラメータ (単位)	M-I			
	10mg(N=10) Mean	25mg(N=10) Mean	50mg(N=10) Mean	75mg(N=9) Mean
AUC(0-last) (ng·hr/mL)	-	-	0.7	0.8
AUC(0-inf) (ng·hr/mL)	-	-	1.8	1.8
Cmax (ng/mL)	-	-	0.0	0.0
Tmax (hr)	-	-	9.6	8.2
T1/2 (hr)	-	-	29.7	26.1

M-II 反復投与試験(Day 16)での薬物動態の平均パラメータ				
パラメータ (単位)	M-II			
	10mg(N=10) Mean	25mg(N=10) Mean	50mg(N=10) Mean	75mg(N=9) Mean
AUC(0-last) (ng·hr/mL)	10697.2	46234.5	73633.3	117947.6
Cmax (ng/mL)	555.6	2282.6	3610.7	5927.4
Tmax (hr)	9.6	7.1	10.8	4.6

2. 安全性プロファイル

有害事象は 39 例中 28 例に 47 件発現（プラセボ投与群は 7 例中 6 例に 11 件発現）し、その内薬剤投与との因果関係が否定されなかった事象は、25 例に 38 件発現した。いずれも重症度は軽度であり、投与量増加により件数が増えた症状はなかった。

(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（H26 年度下半期）。第 I 相反復投与試験の最高投与量を、安全性及び薬物動態の成績から 75mg/日としたこと、M-II に重篤な毒性がないことが判明したことから、適切な安全性モニタリング指標の設定した上で、50 mg/日を最高用量とする試験計画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) 本橋慧樹、福元宏明、森豊隆志、岩坪威：創薬におけるバイオマーカーの重要性. 実験医学 2014 年 2 月

2) 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

3) Norihide Maikusa I, Fumio Yamashita, Kenichiro Tanaka, Osamu Abe, Atsushi Kawaguchi, Hiroyuki Kabasawa, Shoma Chiba, Akihiro Kasahara, Nobuhisa Kobayashi, Tetsuya Yuasa, Noriko Sato, Hiroshi Matsuda, Takeshi Iwatsubo and The Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging: Improved volumetric measurement of brain structure with a distortion correction procedure using an ADNI phantom. Medical Physics 40: 062303, 2013

4) 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

5) 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 369: 341-350, 2013

6) 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* 55: 869-875, 2013

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 β 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。早期探索臨床試験における 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、試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

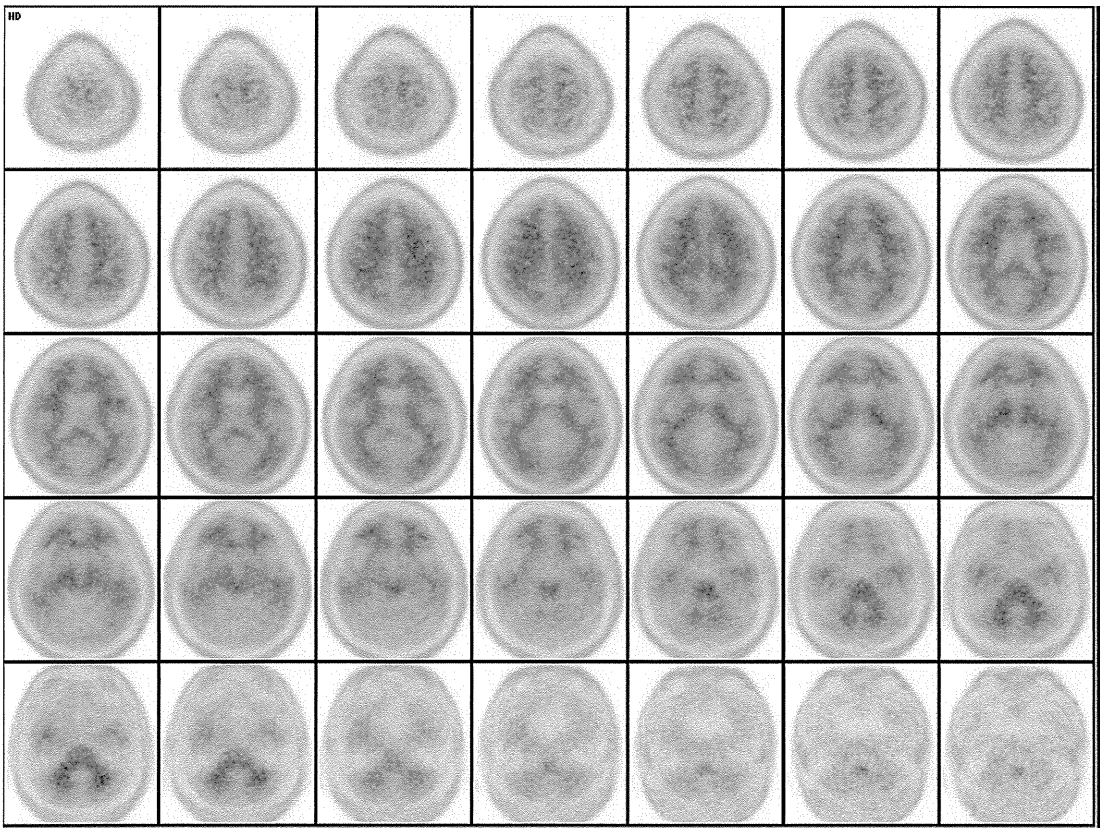


図1-a HD

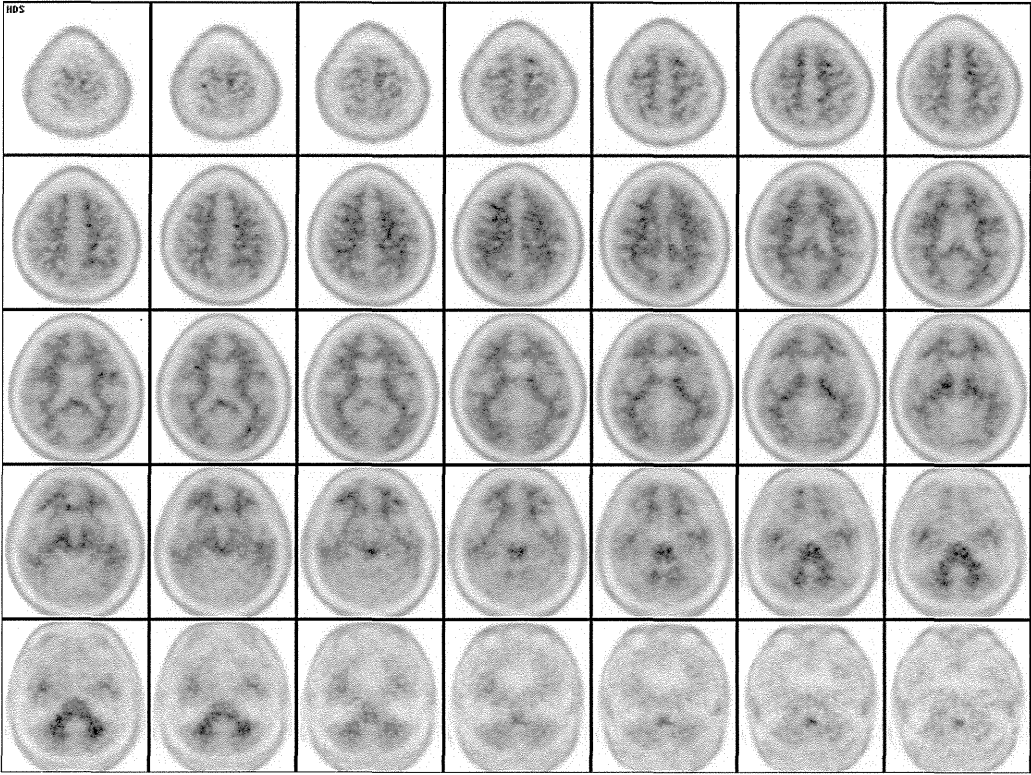


图 1 - b HDS

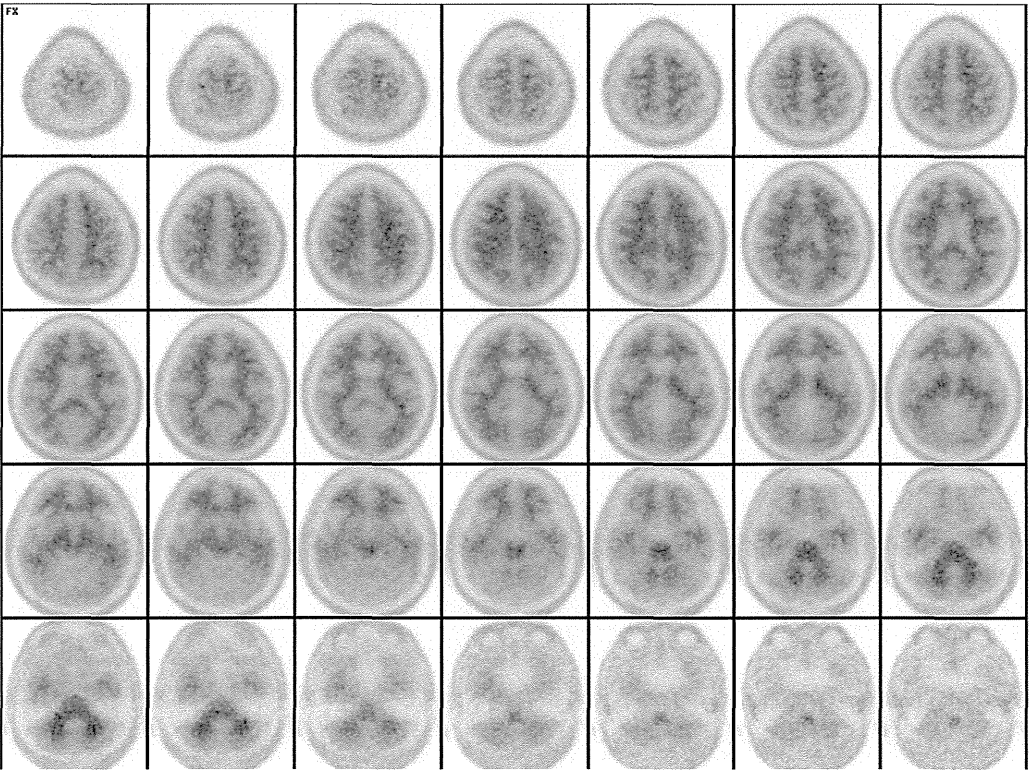


图 1 - c FX

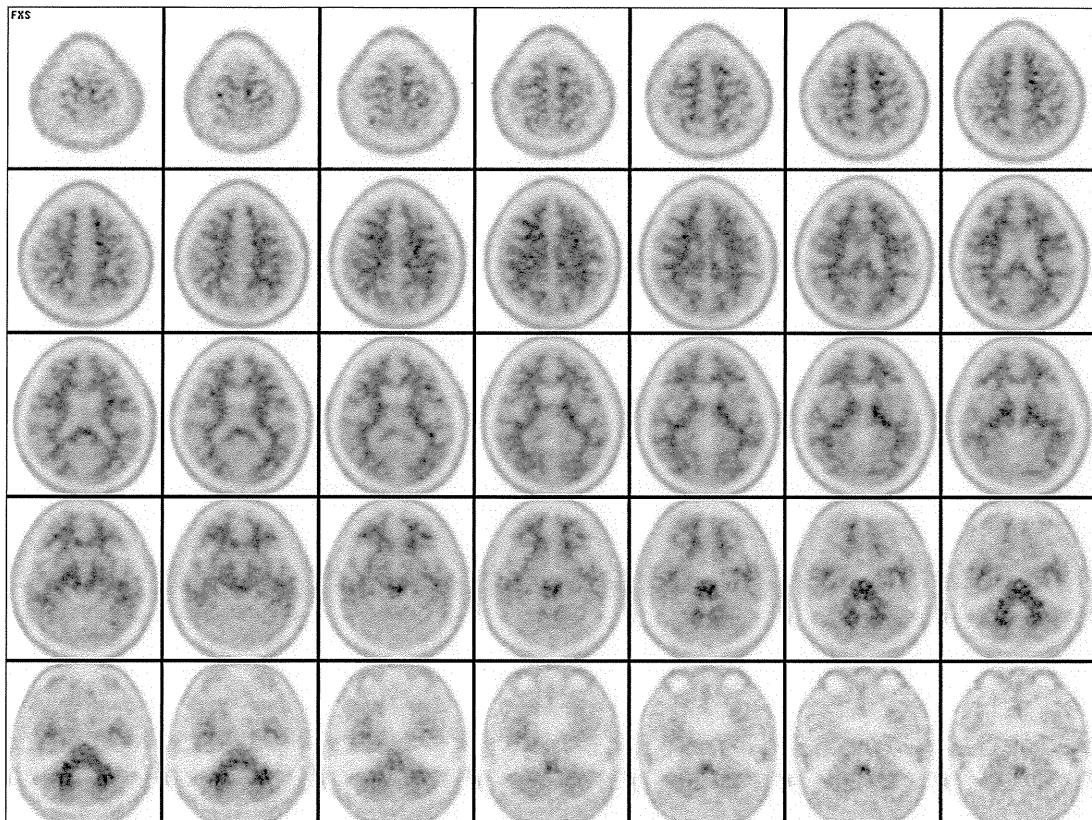


図 1－d FXS

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、安全性を保證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の実施して必要がある。

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思われる。

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）