

研究の詳細（倫理委員会（承認済み）資料 抜粋）

1. 実施名

新規アミロイドイメージング用 PET 薬剤： $[^{18}\text{F}]$ FPYBF-2

(5-(5-(2-(2-(2- $[^{18}\text{F}]$ Fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)benzofuran-2-yl)-*N*-methylpyridin-2-amine) を用いた認知症関連疾患の診断を目的とするポジトロン断層撮影法 (Positron Emission Tomography: PET) の検討

I. 正常健常ボランティアを対象にした検討

2. 実施内容

本研究は、新規アミロイドイメージング用 PET 薬剤 F-18 標識 5-(5-(2-(2-(2-Fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)benzofuran-2-yl)-*N*-methylpyridin-2-amine ($[^{18}\text{F}]$ FPYBF-2) を用い、アルツハイマー病 (AD) の主な特徴的病理学的変化の指標の一つである「老人斑」の主成分である脳内で β シート構造をとったアミロイドベータタンパク質 (A β) を半定量化することで、ポジトロンエミッション断層撮影 (PET) 法を用いた非侵襲的な認知症およびその関連疾患の診断を目指すものである。従来認知症診断に使われていた MRI や F-18 フルオロデオキシグルコース (FDG) を用いた糖代謝 PET 検査 (保険未収載) などの欠点を補い、MRI や糖代謝 PET との併用等により総合的な分子イメージング認知症診断 PET 法を確立する事を目標としている。

本研究の成果は、病理組織学的検索に匹敵しうる分子イメージング法の開発を目指すもので、AD を始めとする認知症およびその関連疾患などの脳神経疾患診療における「テーラーメイド医療」に貢献できるものであると考えている。

今回の検討では、この新しい分子イメージング法を用いた認知症およびその関連疾患患者を対象とした臨床診断法の確立を最終目標とした上で、正常健常ボランティアによる初期検討を行う。

3. 実施するための必要性・意義、期待される医学上の貢献

AD を始めとする認知症およびその関連疾患への対策は超高齢化社会に突入しつつある日本において喫緊の問題で有り、2026 年には高齢者の 10%以上、300 万人を超える患者が認知症症状を呈するものとされている。しかしながら、現在認知症関連疾患の中でも最も多い AD に対する治療は、進行を抑える内服薬 (認知機能改善剤) や作業療法等の非薬物療法等が主体で有り、AD の本体である脳内のアミロイドの沈着を減らしたり、取り除くような抜本的な薬物療法などは存在せず、一部の治療可能な認知症 (正常圧水頭症など) を除けば十分な治療体系があるとは言いがたい。また診断法においても記憶・認知機能などの程度を客観的に数値評価する検査法等が多数あるが、いずれも神経心理学的な症状の把握に留まるため、国際的な評価基準が必ずしも国内でも当てはまるとは言えないことや、検

査施行者によるバイアスなども問題となり、客観性に欠ける面がある。そのため、客観的な画像診断等による検査法の確立が求められているが、未だ十分ではない。

従来認知症診断には脳血流を見る脳血流SPECT検査や脳の萎縮を評価するMRIなどの検査法が有り、またF-18フルオロデオキシグルコース（FDG）を用いた糖代謝PET検査も有用であるとされ、世界的には広く用いられてきた（FDG-PETは日本では保険未収載）。しかしながら、これらの検査法はいずれもすでに完成された、または完成しつつある認知症の診断には有用であるが、この段階での診断は現在のような進行を抑える内服薬程度に限られている治療体系の現状を考えると全く不十分で有り、治療に役立つ診断法とは言えない。

そこで、現在認知症関連疾患の中でも最も多いADの病理組織学的変化の本体である脳内のアミロイドの沈着に注目した多くの検査法が現在考案されており、そのなかで最も有用と期待される診断法が今回のアミロイドイメージングである。認知症の前段階であるとされる無症状でかつアミロイド沈着の見られる段階での診断は、今後の予防や治療に結びつき、現在研究中であるアミロイド標的治療薬などの開発にも役立つ可能性を秘めている。アミロイドイメージングは、アミロイドベータタンパク質（A β ）に結合する物質にPET製剤として使用可能なポジトロン核種を標識し、PET検査でその脳内分布を画像化、結合量を定量的に診断しようとするイメージング検査で、世界各地で様々な薬剤が開発、臨床研究が進められている。

国内における認知症研究ではJ-ADNI (Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: 日本アルツハイマー病脳画像診断先導的研究)と呼ばれる他施設臨床研究が始まっており、神経心理検査、髄液検査、MIおよびPET検査を用いて、多数の健常者、前認知症患者、認知症患者を対象に追跡調査等が行われ、当センターでも山内浩研究所副所長を中心に研究が進められている。このJ-ADNIでもアミロイドイメージングとして、2種類の研究的なアミロイドイメージングPET製剤が用いられてきたが、近年米国ではさらに別の複数のアミロイドイメージングPET製剤が認可ないし認可待ちの状況にあり、依然としてどのアミロイドイメージングPET製剤が最も有用かなどの評価は定まっておらず、国内でも東北大学が独自のアミロイドイメージングPET製剤を開発するなど、群雄割拠とも言える状況にある。

今回我々は当研究所の共同研究員である京都大学薬学部病態機能分析学講座准教授である小野正博博士が中心となって開発した独自のアミロイドイメージングPET製剤に注目し、この新規アミロイドイメージングPET製剤の臨床使用に向けて、合成検討、安全性検討などを重ねてきた。十分に臨床検査に耐える合成効率、安全性が得られたと考え、当該薬剤は本センターの「短寿命放射性薬剤臨床利用委員会」に申請し、その審査を経て、2013年3月1日付けで承認を得た。

今回この新規アミロイドイメージング検査の臨床へ応用を念頭に、その前段階として、正常ボランティアによる検討を行う。本検討で[¹⁸F]FPYBF-2-PET検査の安全性が確認され、認知症およびその関連疾患に対する診断法としての有用性が期待できれば、別途、認知症

およびその関連疾患を有する患者を対象とした臨床研究プロトコールを計画し、倫理委員会の審査を経た上で、 $[^{18}\text{F}]\text{FPYBF-2-PET}$ を用いた認知症およびその関連疾患に対する診断法としてさらに開発をすすめていく予定である。臨床研究がさらに進み、先進的画像診断法として確立されれば、当成人病センターにおける診療への貢献ならびに医療・福祉にあたえる意義は大きいものとする。

5. 予想される危険性

軽微であるものと予想する：

$[^{18}\text{F}]\text{FPYBF-2}$ は、本邦初の PET 薬剤であるが、米国では、類似したアミロイドイメージング剤である $[^{18}\text{F}]\text{AV-45}$ ($[^{18}\text{F}]\text{Florbetapir}$) の臨床試験が FDA 承認のもと始まっている。

投与される $[^{18}\text{F}]\text{FPYBF-2}$ そのものは、一般に臨床応用されている PET 薬剤同様、生体への影響が無いと理論上考えられる程度の極微である（薬物量として $0.408\ \mu\text{g}$ ($1.09\ \text{nmol}$) 程度）。従って副作用および有害事象は非常に考えにくく、薬剤の安全性は高いと考える。また当研究所では改めて前臨床試験として、実験動物（マウス）を用いた急性毒性試験でも有害事象は認めなかった（有効成分、標識最終製剤）。これに基づき、当該薬剤は本センターの「短寿命放射性薬剤臨床利用委員会」の審査を経て、2013年3月1日付けで承認を得ており、副作用の心配は特になくものとする。

一点注意を要する点は下記である。今回薬剤の最終の製剤化行程において、固相抽出によって得られた $[^{18}\text{F}]\text{FPYBF-2}$ を含むエタノール (EtOH) を生理食塩水で希釈する方法 (EtOH 法) を行う予定である。日本人はアルコール脱水素酵素遺伝子の個人差によって、アルコールを酸化してアセトアルデヒドに変化させる酵素活性が低い人が多いこともあり、ごく微量（濃度 2.5%程度、液量 0.5mL 程度）ながら静脈注射されるエタノール (EtOH) による急性反応等の発現に留意する必要がある。EtOH の毒性を十分に考慮し、EtOH に対する過敏症を問診等にて十分確認の上、パッチテスト等にて過敏症がないことを確認の上、検査を施行し、検査時にも投与薬剤の注入時には、緩徐な投与を行うことを原則とする。この点に関しては短寿命放射性薬剤臨床利用委員会でも承認されている。

この $[^{18}\text{F}]\text{FPYBF-2}$ 検査は薬剤注射後最大 1.5 時間程度の PET 撮像であり、特に被験者に苦痛や危険を与える検査手技ではない。基本的な撮像は広く普及している $[^{18}\text{F}]\text{FDG-PET}$ 検査と同様の方法である。血中放射能や代謝物解析のために静脈採血も行うが、採血量は計 20mL 程度であり、身体に重大な影響を与える量とは考えられない。

また近年、創薬の分野ではマイクロドージングの概念が提唱され、創薬プロセスの短縮に応用されている。これは毒性を含む薬剤でも生理活性発現濃度に比べて極微量の投与では生体に影響しないため、試験的な投与・検査が可能であるとして、「有効量の 100 分の 1 未満で、 $100\ \mu\text{g}$ 以下の用量であれば安全にヒトへの投与可能」という考え方に準拠したものである（すでに、平成 20 年 6 月 3 日にマイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイドラインが公開されている）。PET はこのような微量の物質でも感度よく放射能を検知できるた

め、今後は、創薬早期における前臨床段階の検査として PET が大いに活用されることが期待されており、本研究もこの潮流に沿ったものである。

また放射線被ばくに関しては、前臨床試験データより、下記のように FDG-PET 検査で受ける被ばくと比べ同程度であると考ええる。

全身	0.015 mSv/MBq (5.55 mSv/370 MBq)
脾臓	0.010 mGy/MBq
腎臓	0.013 mGy/MBq
腸	0.042 mGy/MBq
肝臓	0.018 mGy/MBq
胃	0.028 mGy/MBq
(FDG の場合 全身	0.024 mSv/MBq)

6. 対象者

本研究の主旨について予め十分な説明を受け、参加に同意した正常健康ボランティア
40 歳～70 歳代 男女各 20 人程度 総計：最大で 40 人程度まで。

7. 実施場所

滋賀県立成人病センター 研究所 PET 検査室

8. 実施期間

平成 25 年 3 月 21 日～ 平成 26 年 3 月 31 日

9. 研究実施手順

①□ ボランティアの募集と同意

検査説明書に基づき、担当医師により研究主旨を十分に説明の上、アルコールに対する過敏症などの有無を確認の上、同意を得られた場合、承諾書に署名の上、検査日時を決定する。承諾書原本は診療録に保管する。

対象ボランティアから希望があれば、同意書の複写を本人にも同時保管していただくこととする。

② 検査

検査前にアルコールに対する過敏症などの有無を再度確認の上、パッチテスト等を行う。安全性を確認の上、下記検査を執り行う。事前に認知機能のテストを行い、認知機能の確認を行う。

1) 撮影装置： PET-CT カメラ； Biograph16 (Siemens 社製)

2) 37～370 MBq、最大 370MBq を目安とした^[18F]FPYBF-2 生理食塩水溶液(5mL

程度)の静脈投与

3) ダイナミック (動態) 撮像およびスタティック (静態) 撮像

4) 血中放射能、代謝物解析のために静脈採血 (薬物動態解析のため)

各 2mL x 10 献体 = 20mL (最大)

(0s, 1min, 2m, 3m, 4m, 5m, 10m, 15m, 30m, 60m)

5) 検査時間 1-1.5 時間程度。

6) 検査中の麻酔や鎮静の必要性なし。

7) 検査中および検査終了後 1 時間程度は有害反応等の発現のなきことを慎重に確認しかつ記録する。なんらかの有害反応等があれば、担当医師らにより速やかに対処し、安全確保に努める。

③検査後の経過観察

なお、本 PET 検査による副作用の危険性は極めて少ないものとするが、万が一の晩発障害の可能性も考え、少なくとも検査後 5 年間は検査記録を残し、検査後の経過を慎重に観察し、検査と密接な因果関係が疑われる有害事象が発生した場合はその処置・対応を速やかに講じる準備を整えておく。