

療方針が変更となることは現時点では考えられない。

2. 成人健康被検者は、判断能力には問題がない。ただし、アルツハイマー病の確実な予防手技が確立されていない現状では、本検査によって脳内にアミロイドβ蛋白が異常蓄積していることが判明した場合、その情報開示に関する配慮が求められる。そこで健康被検者に対しては、本検査結果の開示を希望するか否かの意思確認を検査前に行い、その意思を最大限尊重する。

## V 予測される危険と不利益とそれに対する配慮

(研究等によって被験者に生じうる危険と不快に対する配慮具体的に箇条書きで記し、それぞれに対する配慮の内容も記すこと)

1. PETによる脳イメージングは、東北大学放射線性核種を用いる臨床研究委員会の審査を得て過去10年間継続して行なわれてきた。日本、諸外国の施設でその施設の関連する委員会の承認を得てPETを用いた研究と診療が広く行なわれている。正常被検者に投与することについても癌検診などの健康診断に用いる施設も存在する。
2. 本PET検査における被曝量は5 mSv以下であり、医療被曝に属する。
3. 検査は、担当医とそれを補助する1名以上の医師のもとで実施し、検査に伴う不安の除去など心理的サポートにも十分配慮する。
4. 動脈ラインの留置は熟練した医師が行い、側副血行の十分な左橈骨動脈において行う。検査終了後は医師がカニューラを抜去して、さらに圧迫止血を行う。検査直後は動脈穿刺部位を激しく動かすような動作は避けるよう指導し、出血事故を防止する。

## VI 備考

(特許申請等が絡んでいる場合あるいは、その他の利害関係がある場合についてもその旨記入すること。)

本診断薬剤の特許は東北大学が保有している。本研究に関連して、研究責任者および分担者らは企業からの資金的援助は受けておらず、利害関係は存在しない。

なお本研究で使用する診断薬剤 (FACT) の効果・安全性については、評価委員会を設置して、外部委員により継続的な監視を行う。

効果・安全性評価委員会 予定人員：  
須原哲也 (放射線医学総合研究所)  
樋口真人 (放射線医学総合研究所)  
伊藤健吾 (国立長寿医療センター)  
石渡喜一 (東京都老人総合研究所)

患者の方への説明と協力をお願い  
患者の方の同意文書

## 「アルツハイマー病における脳内アミロイド蓄積量の計測：

### <sup>18</sup>F 標識 PET プローブを用いたアルツハイマー病早期診断法の確立」

#### への参加のお願い

研究に参加していただく患者様とご家族の方へ

はじめに

アルツハイマー病は、物忘れを初期症状とし、進行性に脳機能が障害される神経変性疾患です。高齢化社会の進展にともなって、アルツハイマー病の患者数は増加の一途をたどっており、社会問題化しています。高齢者で見られる物忘れには、加齢にともなう“良性”の物忘れと、認知症の一症状である“悪性”の物忘れ、の二種類があります。このような“悪性”の物忘れが出始めたばかりの初期段階で、正確にアルツハイマー病の診断をつけることは難しく、しばしば病気が見過ごされることもあります。早い段階で正確にアルツハイマー病を診断することができれば、早期から適切な治療を開始することができ、生命予後が改善します。

アルツハイマー病では、脳の形態に目立った変化がみられないにも関わらず、脳内にアミロイドβ蛋白と呼ばれる物質が蓄積することが知られています。これまでの研究から、<sup>[18F]</sup>FACT という薬剤には、脳内で凝集したアミロイドβ蛋白を検出する能力があることが判りました。そこでこの薬剤を用いたPET検査が、アルツハイマー病の早期診断に役立つかどうか、が注目されています。このような背景から、「アルツハイマー病における脳内アミロイド蓄積量の計測：

<sup>18</sup>F 標識 PET プローブを用いたアルツハイマー病早期診断法の確立」がはじまりました。

#### 本調査研究の目的

この調査研究は、健常成人、物忘れ症状のみがみられる軽度認知障害の方々、そしてアルツハイマー病などの認知症の患者様を対象として、アルツハイマー病の早期診断に<sup>[18F]</sup>FACT を用い

た PET 検査が役立つかどうかを調べることを目的としています。このためには、一人でも多くの方々にご協力いただき、資料を蓄積する事が大切になります。

### 参加の同意について

1) この調査研究への参加に、ご同意いただくか、否かは、あなたの自由です。

なお、あなたの意志でいつでも同意の取り消しができます。

2) なお、この調査研究に参加されても参加されなくても、また途中で同意を撤回した場合でも、診断および治療に不利益は生じません。

### ご協力いただきたい内容

今回お願いするのは、PET 検査、MRI 検査、認知機能検査により脳の健康状態を調べさせていただき、そのデータを「アルツハイマー病における脳内アミロイド蓄積量の計測：<sup>18</sup>F 標識 PET プローブを用いたアルツハイマー病早期診断法の確立」に使用させていただきたいということです。したがって、参加いただきましたら検査と調査に参加していただくこととなります。

調査は、同意をいただいてから半年以内に行います。調査内容は、主治医による認知機能を含めた健康状態の診察と検査であり、具体的には以下のとおりです。

#### ①医師の問診と診察

#### ②神経心理検査

脳のはたらきを調べるために神経心理検査を受けていただきます。

#### ③MRI 検査

脳の萎縮と脳血管障害の有無を調べるために MRI 検査を行います。MRI 検査は通常行われている臨床検査と同じものです。今回の研究において行なわれる MRI 検査について検査料をいただくことはありません。

#### ④FDG-PET 検査

FDG-PET 検査は悪性腫瘍（大腸癌や悪性リンパ腫など）やてんかん等の疾患では保険診療とし

て認められており、安全性は確立されています。放射能を投与することによる被曝の危険性は、胃透視の検査と同程度かそれ以下です。なお、検査前には4時間以上の絶食が必要となります。アルツハイマー病の診断に関しても、その有用性は確認されているのですが、現在のところ保険診療としては認められていません。今回の研究において行なわれるPET検査について検査料をいただくことはありません。

#### ⑤ [<sup>18</sup>F]FACT を用いた PET 検査

アルツハイマー病では、脳の中にアミロイド蛋白の集合体である老人斑が多数みられます。<sup>[18F]FACT</sup> は、この老人斑の蓄積している量を調べるために新たに開発された診断薬剤です。類似の薬剤 (<sup>[11C]BF-227</sup>) を用いた探索的臨床試験が東北大学ですでに実施されていますが、薬の投与による副作用は全くみられず、検査の有用性を示唆する所見がみられています。今回の研究において行なわれるPET検査について検査料をいただくことはありません。

#### PET 検査の概要

ポジトロン断層 (PET) 装置のベッドに横になり、放射性薬剤を投与して断層撮影を行います。一般の病院で行われているX線CTと装置の外観や検査中の姿勢は同様ですが、放射性薬剤を投与すること (静脈内に注射します)、動脈から採血を行うこと、時間が長くかかることが異なります。放射性薬剤は、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会の承認を得たもので、品質管理基準を満たしたもののみを使用します。検査に用いる薬剤は、薬物の量としてはごく微量で、呼吸や血圧、心拍など身体のはたらきに対する影響はありません。注射をする場合は上肢の静脈から行います。

検査の所用時間は約1時間半です。これに、検査前の説明と前後の処置に要する時間 (約30分程度) が加わります。ポジトロン断層装置のベッドに横になった状態で検査を行いますが、撮影中は身体、特に頭を動かさないようにしていただく必要があります。

アミロイドβ蛋白の蓄積量を測定するために、撮影と同時に採血が必要となります。採血は橈骨動脈 (手首の親指側で脈をふれるところ) に、テフロン性の細い柔らかなカニューラ (留置針)

を留置してそこから行います。検査に先立ってカニューラを挿入しますが、針を刺すときに痛みがあります。これは普通の採血や注射で針を刺すときと同様です。検査終了後はカニューラを抜き、医師が圧迫止血をします（5～10分）。止血したことを確認したら穿刺部位を圧迫するようテープで固定します。検査の当日は入浴を差し控えていただいたほうが安全です。また検査直後に重い荷物を持ったり、スポーツなどをして動脈穿刺部位を激しく動かすことは避けてください。

### 予想される危険性・副作用について

これまでの小動物を用いた研究から $[^{18}\text{F}]$ FACTの安全性は十分に確立していると考えています。この検査によって受ける放射線の影響は、検診で胃のX線検査を行う場合と同等かそれ以下であり、被曝量は人体にはほとんど影響のない量です。

動脈の穿刺は熟練した医師が十分注意して行いますが、検査後の止血が不十分な場合、穿刺した部位から皮下に出血して血腫になることがあります。また稀に穿刺した血管がつまる可能性があります。また稀に穿刺した血管がつまる可能性がありますが、東北大学サイクロトロンRIセンターではこれまでこのような副作用が生じたことはありません。万一血管がつまっても側副血行（血管のバイパス）の十分な場所ですので、障害をおこす心配はありません。採血量は約40 ml程度ですので、健康状態に影響を与えることはありません。

また東北大学サイクロトロンRIセンターでは、1983年からこれまでに数千人がFDGを用いたPET検査を受けていますが、特に重篤な副作用は報告されていません。FDG-PET検査は世界的にも安全な検査法として受け入れられています。

### 健康被害が生じた場合の補償について

この研究に参加したことにより、何らかの健康被害が生じた際には担当医師にお申し出ください。必要な治療を含めた適切な最善の処置を行います。なお普段から薬物などを服用されている方は、通常通りの服用を続けて下さい。

### 患者様のプライバシー（秘密）の保護

いかなる場合におきましても、あなたのお名前や住所などプライバシーにかかわる事項は一切公表されることはありません。この調査研究に関するデータを取り扱う際、参加のご同意後から、検査に参加された方のお名前は用いず、順番に付けられたコード番号で取り扱われます。したがって、集計・解析においては、お名前がわからない状態になります。

#### 検査内容・結果の説明について

検査する内容については、いつでも担当医から詳しい説明を受けることができます。また検査結果についても、検査後に、主治医もしくは担当医から詳しい説明を受けることができます。

#### 研究結果の公表などについて

調査研究で得られた結果は、医学論文等で公表することを予定しております。研究の結果として特許権などが生じる可能性があります、その権利は研究機関および研究者などに属することになり、あなたには属しません。

#### 利害関係について

本研究計画は、国から交付された研究費（厚生労働科学研究費補助金、科学研究費補助金）の協力を得て行われる予定ですが、本研究は東北大学の主任研究者のグループによって公正に行われます。臨床研究経過中に生じた利害関係については、東北大学利益相反マネジメント委員会の承認を得る予定です。その場合には、当該研究経過を定期的に東北大学利益相反マネジメント委員会へ報告等行うことにより、本研究の利害関係についての公正性を保ちます。

## 問い合わせ、苦情等の窓口

この調査研究に関するお問い合わせなどありましたら、ご遠慮なく下記研究者または主治医にお尋ねください。

研究責任者 東北大学大学院医学系研究科先進漢方治療医学講座  
教授 荒井啓行  
連絡先 電話 022-717-7182 FAX 022-717-7186

分担研究者 東北大学大学院医学系研究科先進漢方治療医学講座  
准教授 古川勝敏  
連絡先 電話：022-717-7182 FAX：022-717-7186



## 患者様とご家族への協力の同意文書

「アルツハイマー病における脳内アミロイド蓄積量の計測：  
<sup>18</sup>F 標識 PET プローブを用いたアルツハイマー病早期診断法の確立」への協力の同意書

東北大学病院長 里見 進 殿

この度、東北大学サイクロトロン RI センターで行われる「アルツハイマー病における脳内アミロイド蓄積量の計測：<sup>18</sup>F 標識 PET プローブを用いたアルツハイマー病早期診断法の確立」への協力と、その際に実施される [<sup>18</sup>F]FACT と FDG を用いたポジトロン断層 (PET) 検査、MRI 検査、神経心理検査についてについて、その方法、目的、予想される結果および安全性などについて担当医師 (東北大学 科 医師) より説明を受け、これに同意します。

署名 (本人) \_\_\_\_\_

日付 \_\_\_\_\_

住所 \_\_\_\_\_

署名 (代諾者) \_\_\_\_\_

日付 \_\_\_\_\_

住所 \_\_\_\_\_

検査担当責任医師 \_\_\_\_\_ 印

検査担当協力医師 \_\_\_\_\_ 印

(東北大学サイクロトロン RI センター用)

(担当責任医師控え用)

(被検者控え用)

健康被検者の方への説明と協力をお願い  
健康被検者の方の同意文書

## 「アルツハイマー病における脳内アミロイド蓄積量の計測：

### <sup>18</sup>F 標識 PET プローブを用いたアルツハイマー病早期診断法の確立」

#### への参加のお願い

研究に参加していただく健康成人被検者の方へ

はじめに

この説明はあらかじめ検査について正しく理解していただいたあとに、あなたの自由な意志に基づいてこの検査を受けるかどうかを判断していただくためのものです。以下の検査の内容や目的についての説明で、不明な点などありましたら、どんなことでも遠慮なくご質問ください。

検査の概要

脳は私たちが物事を見たり聞いたり考えたりするときや、喜んだり悲しんだりするときに働いているところで、私たちの思考、感情など人間らしさを作り出している大切な臓器です。脳の神経細胞が障害されると、正しい思考ができなくなり、また感情が不安定となり、生活に不自由します。高齢者において、このような脳のはたらきが衰える原因として最も有名な病気はアルツハイマー病です。今のところ、アルツハイマー病の進行を止める、あるいは予防するための特效薬はありませんが、近い将来、そのような薬が登場する可能性があります。

私どもの研究グループは、アルツハイマー病の早期診断を目的とした新しい画像診断法の開発に取り組んでいます。アルツハイマー病では、アミロイドβタンパクというタンパク質が“老人斑”と呼ばれるシミを形成し、脳の中に蓄積します。この老人斑は、もの忘れ症状が出るよりもかなり前の段階から、脳の中に現れるといわれています。今回の検査の目的は、老人斑に結合する性質をもつ[<sup>18</sup>F]FACT とよばれる薬剤を用いて、脳の中に蓄積した老人斑を計測する手法を確立することにあります。この研究の成果は、アルツハイマー病の新しい診断法や治療法を産み出す上での重要な資料となります。

## 参加の同意について

1) この調査研究への参加に、ご同意いただくか、否かは、あなたの自由です。

なお、あなたの意志でいつでも同意の取り消しができます。

2) なお、この調査研究に参加されても参加されなくても、また途中で同意を撤回した場合でも、診断および治療に不利益は生じません。

## ご協力いただきたい内容

今回お願いするのは、PET 検査、MRI 検査、認知機能検査により脳の健康状態を調べさせていただき、そのデータを「アルツハイマー病における脳内アミロイド蓄積量の計測：<sup>18</sup>F 標識 PET プローブを用いたアルツハイマー病早期診断法の確立」に使用させていただきたいということです。したがって、参加いただきましたら検査と調査に参加していただくこととなります。調査は、同意をいただいてから半年以内に行います。調査内容は、担当医師による認知機能を含めた健康状態の診察と検査であり、具体的には以下のとおりです。

### ①医師の問診と診察

### ②神経心理検査

脳のはたらきを調べるために神経心理検査を受けていただきます。

### ③MRI 検査

脳の萎縮と脳血管障害の有無を調べるために MRI 検査を行います。MRI 検査は通常行われている臨床検査と同じものです。今回の研究において行なわれる MRI 検査について検査料をいただくことはありません。

### ④FDG-PET 検査

FDG-PET 検査は悪性腫瘍（大腸癌や悪性リンパ腫など）等の疾患では保険診療として認められており、安全性は確立されています。放射能を投与することによる被曝の危険性は、胃透視の検査と同程度かそれ以下です。なお、検査前には 4 時間以上の絶食が必要となります。アルツハイ

マー病の診断に関しても、その有用性は確認されているのですが、現在のところ保険診療としては認められていません。今回の研究において行なわれる PET 検査について検査料をいただくことはありません。

#### ⑤<sup>18</sup>F]FACT を用いた PET 検査

アルツハイマー病では、脳の中にアミロイド蛋白の集合体である老人斑が多数みられます。<sup>18</sup>F]FACT は、この老人斑の蓄積している量を調べるために新たに開発された診断薬剤です。類似の薬剤（<sup>11</sup>C]BF-227）を用いた探索的臨床試験が東北大学ですでに実施されていますが、薬の投与による副作用は全くみられず、検査の有用性を示唆する所見がみられています。今回の研究において行なわれる PET 検査について検査料をいただくことはありません。

#### PET 検査の概要

ポジトロン断層 (PET) 装置のベッドに横になり、放射性薬剤を投与して断層撮影を行います。一般の病院で行われている X 線 CT と装置の外観や検査中の姿勢は同様ですが、放射性薬剤を投与すること（静脈内に注射します）、動脈から採血を行うこと、時間が長くかかることが異なります。放射性薬剤は、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会の承認を得たもので、品質管理基準を満たしたもののみを使用します。検査に用いる薬剤は、薬物の量としてはごく微量で、呼吸や血圧、心拍など身体のはたらきに対する影響はありません。注射をする場合は上肢の静脈から行います。

検査の所用時間は約1時間半です。これに、検査前の説明と前後の処置に要する時間（約30分程度）が加わります。ポジトロン断層装置のベッドに横になった状態で検査を行いますが、撮影中は身体、特に頭を動かさないようにしていただく必要があります。

アミロイドβ蛋白の蓄積量を測定するために、撮影と同時に採血が必要となります。採血は橈骨動脈（手首の親指側で脈をふれるところ）に、テフロン性の細い柔らかなカニューラ（留置針）を留置してそこから行います。検査に先立ってカニューラを挿入しますが、針を刺すときに痛みがあります。これは普通の採血や注射で針を刺すときと同様です。検査終了後はカニューラを抜

き、医師が圧迫止血をします（5～10分）。止血したことを確認したら穿刺部位を圧迫するようテープで固定します。検査の当日は入浴を差し控えていただいたほうが安全です。また検査直後に重い荷物を持ったり、スポーツなどをして動脈穿刺部位を激しく動かすことは避けてください。

### 予想される危険性・副作用について

これまでの小動物を用いた研究から $[^{18}\text{F}]$ FACTの安全性は十分に確立していると考えています。この検査によって受ける放射線の影響は、検診で胃のX線検査を行う場合と同等かそれ以下であり、被曝量は人体にはほとんど影響のない量です。

動脈の穿刺は熟練した医師が十分注意して行いますが、検査後の止血が不十分な場合、穿刺した部位から皮下に出血して血腫になることがあります。また稀に穿刺した血管がつまる可能性があります。東北大学サイクロトロンRIセンターではこれまでこのような副作用が生じたことはありません。万一血管がつまっても側副血行（血管のバイパス）の十分な場所ですので、障害をおこす心配はありません。採血量は約40 ml程度ですので、健康状態に影響を与えることはありません。

また東北大学サイクロトロンRIセンターでは、1983年からこれまでに数千人がFDGを用いたPET検査を受けていますが、特に重篤な副作用は報告されていません。FDG-PET検査は世界的にも安全な検査法として受け入れられています。

### 健康被害が生じた場合の補償について

この研究に参加したことにより、何らかの健康被害が生じた際には担当医師にお申し出ください。必要な治療を含めた適切な最善の処置を行います。なお普段から薬物などを服用されている方は、通常通りの服用を続けて下さい。

### プライバシー（秘密）の保護

いかなる場合におきましても、あなたのお名前や住所などプライバシーにかかわる事項は一切公表されることはありません。この調査研究に関するデータを取り扱う際、参加のご同意後から、

検査に参加された方のお名前は用いず、順番に付けられたコード番号で取り扱われます。したがって、集計・解析においては、お名前がわからない状態になります。

### 検査内容・結果の説明について

検査する内容については、いつでも担当医から詳しい説明を受けることができます。また検査結果についても、検査後に、主治医もしくは担当医から詳しい説明を受けることができます。もし検査結果を知りたくない場合には、あらかじめ担当医にお申し付け下さい。

### 研究結果の公表などについて

調査研究で得られた結果は、医学論文等で公表することを予定しております。研究の結果として特許権などが生じる可能性があります、その権利は研究機関および研究者などに属することになり、あなたには属しません。

### 利害関係について

本研究計画は、国から交付された研究費（厚生労働科学研究費補助金、科学研究費補助金）の協力を得て行われる予定ですが、本研究は東北大学の主任研究者のグループによって公正に行われます。臨床研究経過中に生じた利害関係については、東北大学利益相反マネジメント委員会の承認を得る予定です。その場合には、当該研究経過を定期的に東北大学利益相反マネジメント委員会へ報告等行うことにより、本研究の利害関係についての公正性を保ちます。

## 問い合わせ、苦情等の窓口

この調査研究に関するお問い合わせなどありましたら、ご遠慮なく下記研究者または担当医にお尋ねください。

研究責任者 東北大学大学院医学系研究科 先進漢方治療医学講座

教授 荒井啓行

連絡先 電話 022-717-7182 FAX 022-717-7186

E-mail: harai@geriat.med.tohoku.ac.jp

相談窓口 東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野

助教 岡村信行

連絡先 電話 : 022-717-8058 FAX : 022-717-8060

携帯電話 : 080-1699-4557

E-mail: oka@mail.tains.tohoku.ac.jp



## 健康被検者の方への協力の同意文書

「アルツハイマー病における脳内アミロイド蓄積量の計測：  
 $^{18}\text{F}$  標識 PET プローブを用いたアルツハイマー病早期診断法の確立」への協力の同意書

東北大学大学院医学系研究科長 菅村和夫 殿

この度、東北大学サイクロトロン RI センター等で行われる「アルツハイマー病における脳内アミロイド蓄積量の計測： $^{18}\text{F}$  標識 PET プローブを用いたアルツハイマー病早期診断法の確立」への協力と、その際に実施される [ $^{18}\text{F}$ ]FACT と FDG を用いたポジトロン断層 (PET) 検査、MRI 検査、神経心理検査について、その方法、目的、予想される結果および安全性などについて担当医師より説明を受け、試験に参加することに同意します。

署名 \_\_\_\_\_

日付 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

住所 \_\_\_\_\_

検査結果の開示を  希望する  希望しない

検査担当責任医師 \_\_\_\_\_ 印

検査担当協力医師 \_\_\_\_\_ 印

(東北大学サイクロトロン RI センター用)

(担当責任医師控え用)

(被検者控え用)

## [<sup>18</sup>F]FACT 注射液

### 1. 放射性薬剤の基準

本品は、水性の注射剤で <sup>18</sup>F を FACT の形で含む\*<sup>1</sup>。

本品は、担体として FACT を含むことができる。

本品は、定量するとき表示された検定日時において、<sup>18</sup>F の表示された放射能の 90～110% を含む。

本品は、定量するとき表示された検定日時において、[<sup>18</sup>F]FACT の表示された比放射能の 90～110%を持つ。

### 〔製 法〕

<sup>18</sup>O-濃縮水を陽子で照射して、<sup>18</sup>O(p,n)<sup>18</sup>F の核反応で生成した担体無添加の H<sup>18</sup>F に炭酸カリウムと Kryptofix 2.2.2 (K.222) を添加して十分に乾燥させた後、無水の DMSO に溶解した標識前駆体(THK-762)を加えて得られた[<sup>18</sup>F]FACT を固相抽出カラムで粗精製する\*<sup>2</sup>。  
[<sup>18</sup>F]FACT を含む溶出液を液体クロマトグラフィにより精製分取し\*<sup>3</sup>、引き続き固相抽出法により HPLC 溶離液を分離除去し\*<sup>4</sup>、その溶出液を留去した後注射剤の製法により製する。

### 〔性 状〕

本品は無色澄明の液体である。

### 〔確認試験〕 \*<sup>5</sup>

- (1) 本品について、ガンマ線測定法のガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定を行うとき、511 keV にピークを認める。
- (2) 本品について、ガンマ線測定法による定量により半減期を測定するとき、その値は 105～115 分である。
- (3) 本品について逆相用カラムでラジオ液体クロマトグラフ法により試験を行う時、FACT のフラクションに放射能を認める\*<sup>6</sup>。

### 〔純度試験〕 \*<sup>5</sup>

- (1) 異核種  
確認試験(1)により試験を行うとき、511 keV、1022 keV 以外にピークを認めない。
- (2) 放射化学的異物  
確認試験(3)により試験を行うとき、FACT 以外の不純物は 5%以下である。

### 〔pH〕

5.0～7.0

### 〔発熱性物質試験〕 \*<sup>7</sup>

エンドトキシン試験を行う時、これに適合する。

### 〔無菌試験〕 \*<sup>7</sup>

試験を行う時、これに適合する。

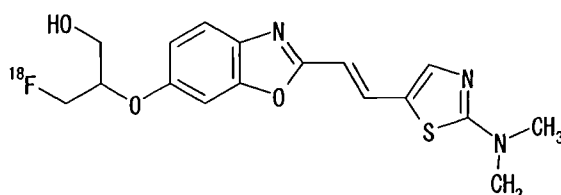
〔定量法〕

- (1) 本品の適当量について、ガンマ線測定法の定量法により放射能を測定する。
- (2) 紫外吸光測定器を検出器とする液体クロマトグラフ法により、FACT 標準液について検量線を作製する。本品の一定量について同様な試験を行い、検量線より求めた本品中の FACT の量と(1)によって求めた放射能より比放射能を算出する\*8。

〔有効期間〕

検定日時から 6 時間。

- \*1 本品に含まれる<sup>18</sup>F]FACT は次の化学構造式で示される。

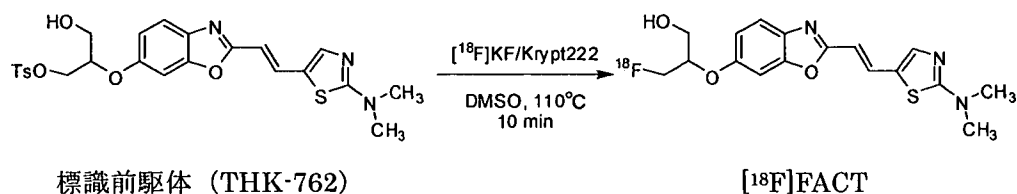


[<sup>18</sup>F]FACT

(FACT = Fluorinated Amyloid imaging Compound of Tohoku university)

FACT の化合物名は、(E)-6-[(1-Fluoromethyl-2-hydroxy)ethoxy]-2-[2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl]benzoxazole であり、分子式は C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>FO<sub>3</sub>S (分子量 363.4) で表される。FACT は融点 164-165°C の淡黄色結晶性化合物であり、水には不溶、高極性有機溶媒(DMSO、アセトン、エタノール等)には可溶性を示す。溶液状態にある FACT は光によりシス・トランス異性化が進行するが、遮光条件にある溶液中や固体状態では進行しない。

- \*2 本法による製造法は下記の化学反応式で示される。



標識前駆体 (THK-762)

[<sup>18</sup>F]FACT

通常 DMSO を 1 mL、THK-762 (MW=515.6) を 5.0 mg (9.7 μmol) 使用し、K.222 で活性化した<sup>18</sup>F]フッ素イオンと 110°C で 10 分間加熱して反応させる。反応後水 (7 mL) を加えて Sep-Pak C18 カートリッジに通して生成物を保持させ、C18 を水および緩衝液 (アセトニトリル-20 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (30/70)) で洗った後、エタノールで溶出する。

- \*3 通常オクタデシルシリカなどの逆相 HPLC カラム (Inertsil ODS-3、250 X 10 mm ID) を使用し、移動相にはアセトニトリル-20 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (35/60) を用いる。流速は 6.0 mL/分として、19~21 分に溶出する FACT のピークを分取する。
- \*4 通常固相抽出カラムとしては Sep-Pak tC18 カートリッジ (Waters) を使用する。予めア

スコルビン酸 250 mg (日本薬局方 25%アスコルビン酸溶液 1.0 mL) を添加した約 30 mL の注射用蒸留水に<sup>18</sup>F]FACT 分画を加え、この混合液を tC18 に通して<sup>18</sup>F]FACT を捕集する。注射用蒸留水でカラムを洗った後、約 5 mL のエタノールで予め 5%ポリソルベート 80 エタノール溶液 (0.5 mL) を入れたフラスコ中に溶出する。

- \*5 確認試験(1)、(2)および純度試験(1)について、同一の製造設備および製造工程で得られた製剤が3ロット以上適合した場合は、本検定を省略することができる。
- \*6 逆相 C18 カラム (YMC-Pack Pro C18 RS、100 X 4.6 mm ID) を用い、移動相にアセトニトリル-20 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (35/65) を使用するとき、FACT の保持容量は 7 mL 前後である。
- \*7 投与前の発熱性物質試験および無菌試験による検定が困難な製剤については、同一の製造設備および製造工程で得られた製剤が連続 3 ロット以上これらの試験に適合した場合には事後検定を行うことができる。
- \*8 使用する測定波長は 400 nm である。通常比放射能は、7.4 GBq/μmol 以上である。

## 2. <sup>18</sup>F]FACT 注射液の臨床診断投与指針

### 薬効または診断目的

加齢に伴う認知症の主要原因疾患であるアルツハイマー病 (AD) では、神経病理学的特徴としてアミロイドβ蛋白質 (Aβ) の凝集体によって構成される老人斑の沈着がみられる。この病理変化は、疾患特異性が高く、臨床症状の発現よりも数十年先行するといわれていることから、Aβ凝集体に対する PET 用リガンドを用いてその脳内蓄積量を非侵襲的に定量評価できれば、精度の高い AD の鑑別診断や早期診断が可能になると期待されている。実際、近年 Aβ凝集体リガンドを用いた PET 臨床研究が数多く行われるようになり、AD 診断における脳内 Aβ画像化 (アミロイドイメージング) の有用性が示されつつある<sup>文献 1)</sup>。

FACT は Aβ凝集体に対して強い結合性 (K<sub>d</sub>: 3.6 nM) を示すベンゾオキサゾール誘導体であり、動物実験において静脈内投与直後に速やかに脳内へ移行し、且つ脳正常組織に対して非特異的集積性を示さずに短時間で脳外へ排泄される。このような性質を有するアミロイドイメージング薬剤 (PIB、BF-227 など) は、これまでの研究から臨床 PET において脳内 Aβの沈着を感度よく定量的に画像化できることが明らかにされている<sup>文献 2,3)</sup>。従って、本注射液を投与し PET 撮像を行った場合、Aβ凝集体の蓄積 (老人斑の沈着) を反映する PET 画像の取得が可能となり、AD の病理学的進行度評価や早期診断への応用が期待される。

### 用量

一回に投与できる注射液の量は、安全性を考慮し、以下に示す放射能量、非放射性担体量、及びポリソルベート 80 投与量の基準をみたすものとする。

放射能量: 通常、一回の PET 検査につき投与できる放射能量は推定被曝線量が 5 mSv を超えない範囲とする。被検者の体重が 57kg の場合、男性では 360 MBq (9.7 mCi) 以下、女性では 294 MBq (7.9 mCi) 以下となる。ただし、臨床的な利益や有用性が認められる場合は、555 MBq (15 mCi) を超えない範囲で投与可能とする。