

*** 検定時の放射能、容量、比放射能を検査担当者へ報告して下さい。

J-ADNI アミロイド PET コアより検査担当者へ配布される excel シートに検定時の放射能、容量、比放射能の 3 項目を入力すると、投与時に決められた基準を満たすための投与時刻の限界と投与容量の上限が表示されます。

- ・ 投与時の比放射能が 11.1 MBq/nmol (300 Ci/nmol) 以上
- ・ PIB の物質質量の上限 : 12.8 μ g (50 nmol)
- ・ BF-227 の物質質量の上限 : 6 μ g (19 nmol)

7 記録

本マニュアルに示した検定の測定結果は、各施設に保管し、問い合わせがあったときには提出できるようにしてください。

<参考文献>

- 1) Mathis C. A., Wang Y., Holt D. P., et al.: *J. Med. Chem.*, **46**, 2740–2754 (2003).
- 2) Wilson A. A., Garcia A., Chestakova A., et al.: *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **47**, 679–682 (2004)
- 3) Kudo Y., Okamura N., Furumoto S., Tashiro M., Furukawa K., Maruyama M., Itoh M., Iwata R., Yanai K., Arai H.: *J. Nucl. Med.*, **48**, 553–561 (2007)

参考資料

1. 第 15 改正日本薬局方
2. 放射性医薬品基準
3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会：サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準と臨床使用の指針(1999 年改定), *RADIOISOTOPES*, **48**, 65–90 (1999)
4. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会：サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準と臨床使用の指針(2001 年改定), *RADIOISOTOPES*, **50**, 190–204 (2001)
5. 日本核医学会：院内製造された FDG を用いた PET 検査を行うためのガイドライン(第 2 版), *核医学*, **42**, 1–22 (2005)
6. 医薬品の残留溶媒ガイドラインについて 平成 10 年 3 月 30 日 医薬審第 307 号

2008年8月1日発行

J-ADNI アミロイド合成マニュアル Version 1.1

作成: J-ADNI アミロイド PET コア (代表: 東京都老人総合研究所 石井賢二)

支援: 株式会社マイクロン (担当: 臨床開発部 山道直子)

発行: J-ADNI PET コア (代表: 国立長寿医療センター 伊藤健吾)

問い合わせ先: J-ADNI PET コア (pet@j-adni.org)

3. J-ADNI アミロイド PET 用プールファントム実験マニュアル

【目次】

1) 概 説.....	1
2) 必要な器具.....	1
3) プールファントム準備方法.....	1
4) 撮像手順.....	2
5) 再構成.....	2
6) その他の処理.....	2
7) 提出データ.....	2
C-11 計数率実験 報告書.....	3

もし、本手順に関して不明な点がございましたら、下記までご連絡ください。

—J-ADNI PET QC コア—

先端医療センター 分子イメージング研究グループ

・西尾 知之(にしお ともゆき) t-nishio@fbri.org

・井狩 彌彦(いかり やすひこ) ikari@fbri.org

〒650-0047 神戸市中央区港島南町 2 丁目 2 番 TEL : 078-304-5212

1) 概 説

アミロイドPET実施施設の施設認定のため、C-11(またはF-18)を用いたプールファントム撮像をおこないます。この撮像は J-ADNI アミロイド PET 試験における定量性を担保することを目的とします。そこで装置の計数率特性を確認するために、高い放射能濃度より物理学的減衰を利用して撮像を行います。ここでは各装置付属のプールファントムを使用します。

2) 必要な器具

- 各装置付属のプールファントム(φ20cm×高さ20cmまたはそれに近い形状のもの)
 - 2.5~5ccの注射器 2本
 - 注射針(通常のタイプと長めのもの)
 - 鉛ブロック(ファントムに核種を封入する際の遮蔽用)
 - 防護衣(汚染防止用)
 - 手袋(汚染防止用)
 - ドーズキャリブレーション
 - 時計またはストップウォッチ
 - 線源 11C(または18F-FDG)
- ・プールファントム内
スキャン開始時刻に 3.3-3.5mCi (122.1-129.5MBq)となるよう、各施設で必要量を準備してください。

3) プールファントム準備方法

- ① 各装置付属のプールファントムに純水(または水道水)を充填してください。
- ② スキャン開始時刻に、3.3-3.5mCi (122.1-129.5MBq)の放射能となるよう減衰計算をおこない、精度管理をおこなったドーズキャリブレーションを用いて必要量のC-11(またはF-18)を注射器に取り分けます。(測定時刻および放射能を記録する)
- ③ 取り分けたC-11(またはF-18)を均一ファントム内に注入してください。このときファントム内の溶液にて注射器内を数回フラッシュしてください。
- ④ 注入後の注射器をドーズキャリブレーションで測定し、注射器内に残っている放射能を求めます。(測定時刻および放射能を記録する)
- ⑤ ②および④の値より、実際にファントム内に注入した放射能を求めてください。
- ⑥ ファントム内に気泡を少し残し、しっかり栓をして十分に攪拌してください。
- ⑦ 再び栓を開け、ファントム内の気泡を可能な限り取り除いて、栓を閉めてください。
- ⑧ カメラ室に移動し、各装置の手順に従いファントムをセットします。

※放射性同位元素を扱う際は、手際よく短時間で作業をおこない、従事者の放射線被曝をできるかぎり低減できるように心がけてください。

4) 撮像手順

- ① プールファントムが PET カメラの視野中心となるように、位置合わせをしてください。
※各装置で定められた方法でプールファントムを装置に固定してください。

- ② 撮像条件

<Emission Scan>

- a. C-11を使用する場合

撮像は180秒×50フレームのダイナミックスキャンでおこないます。

- b. F-18を使用する場合

撮像は15分×55フレームのダイナミックスキャンでおこないます。

※(スキャン終了後に、各フレームのPrompt、Randomの計数値が取り出せるような方法を使用してください)

<Transmission Scan>

Post Injection Transmission (PIT)

実際のアミロイドPET検査ではDynamic Scanをおこなうため、Pre Transmission Scanとなります。そこで臨床での条件に近づけるため、可能な限り減衰させた後(10半減期以上経過後)に各装置メーカーの推奨する方法によりTransmission ScanあるいはCTによる減弱補正をおこなってください。

<その他>

- a. スキャンFOVや拡大率は、J-ADNIにおける脳FDG検査の条件と統一してください。
- b. 各種補正も同様におこなってください。

5) 再構成

得られたデータはJ-ADNIにおける脳FDG検査時と同じ再構成条件で再構成をおこなってください。

6) その他の処理

- ① スキャン時のPromptおよびRandom(True)の計数率データを、エクセルファイルまたはテキストファイルにして保存してください。
- ② プールファントムの画像データはcps単位としてください。

7) 提出データ

CD-RやDVD-RまたはMOディスクにて以下のファイルをPET QCコアまで送付してください。

- ・DICOMまたはECATフォーマットでの画像ファイル
- ・PromptおよびRandom(True)の計数率データファイル
- ・実験報告書(次頁)

(実験報告書はFAXまたは電子メールでの送付も可。)

C-11 計数率実験 報告書

実験日時	年 月 日		
施設名			
担当者			
装置メーカー名		機種名	
使用各種	C-11 ・ F-18		
投与前(シリンジ)放射能	MBq	測定時刻	
投与後(シリンジ)放射能	MBq	測定時刻	
スキャン開始時刻			
ファントムサイズ	内径	cm	長さ cm
備考			

2008年8月1日発行

J-ADNI アミロイド PET 用プールファントム実験マニュアル Version 1.1

作成: J-ADNI PET QC コア (代表: 先端医療センター 千田道雄)

J-ADNI アミロイド PET コア (代表: 東京都老人総合研究所 石井賢二)

支援: 株式会社マイクロン (担当: 臨床開発部 山道直子)

発行: J-ADNI PET コア (代表: 国立長寿医療センター 伊藤健吾)

問い合わせ先: J-ADNI PET コア (pet@j-adni.org)

4. J-ADNI PET 技術マニュアル

1 実施体制	1
2 マニュアル一覧	2
3 J-ADNI 試験について	4
3.1 J-ADNIにおけるPET検査の目的.....	4
3.2 J-ADNI試験 PET検査の流れ.....	4
3.3 最大撮像回数.....	5
3.4 撮像スケジュール.....	5
3.5 FDG-PETとアミロイドPETを同日に実施する場合の注意点.....	6
3.6 既に試験が開始されている被験者でアミロイドPETを実施する可能性.....	6
4 施設認定	7
4.1 施設認定とは？.....	7
4.2 施設認定の実際(FDG-PET参加施設).....	7
4.2.1 PET薬剤合成と品質管理の確認(サイクロトロン保有施設にて).....	7
4.2.2 ドーズキャリブレーションの精度確認.....	7
4.2.3 PETカメラ品質管理方法の確認.....	7
4.2.4 ファントムを用いた実験.....	8
4.3 結果の通知.....	8
5 試験期間中の装置の品質管理	9
5.1 PET装置、PET/CT装置.....	9
5.1.1 ハードウェア、ソフトウェアのバージョンの変更.....	9
5.1.2 メーカー定期点検.....	9
5.1.3 施設で行う定期的な品質管理.....	9
5.1.4 撮像日の品質管理.....	9
5.2 付属装置.....	10
5.2.1 ドーズキャリブレーション.....	10
5.2.2 血糖測定器.....	10
5.2.3 体重計.....	10
5.2.4 ウェルカウンター(クロスキャリブレーションで使用する場合).....	10
5.2.5 電子天秤(クロスキャリブレーションで使用する場合).....	10

6	データの管理方法、送信方法	11
6.1	データの種類	11
6.2	画像関連データ	12
6.2.1	データの形式	12
6.2.2	データの送信	12
6.2.3	施設でのデータの保管	12
6.3	スキャン情報用紙	13
6.3.1	スキャン情報用紙の入手、送信方法	13
6.3.2	スキャン情報用紙の保存	13
7	検査予約	13
8	同意書	13
9	FDG-PET 撮影の手順	14
9.1	被験者の管理	14
9.1.1	事前スクリーニング	14
9.1.2	被験者の準備、撮像後の対応	14
9.1.3	薬剤の投与	14
9.1.4	薬剤投与後の周辺環境の維持	15
9.1.5	被験者のポジショニング	15
9.2	検査の手順	16
10	アミロイド PET	18
10.1	アミロイド PET 参加施設の施設認定	18
10.1.1	アミロイド PET 薬剤合成と品質管理の確認	18
10.1.2	PET 装置の計数率特性の確認	18
10.2	被験者の管理	18
10.2.1	事前スクリーニング	18
10.2.2	被験者の準備、撮像後の対応	19
10.2.3	薬剤投与後の周辺環境の維持	19
10.2.4	被験者のポジショニング	19
10.3	放射性薬剤の準備	19
10.4	PIB-PET 検査の手順	20
10.5	BF-227 PET 検査の手順	22

1 実施体制

J-ADNI PET コア

伊藤健吾

国立長寿医療センター

〒474-8522 愛知県大府市森岡町源吾 36-3

Tel: 0562-46-2311

Fax: 0562-44-6596

E-mail: kito@nils.go.jp

担当者: 藤原謙

J-ADNI PET QC コア

千田道雄

財団法人先端医療振興財団 先端医療センター

〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 2 丁目 2 番

Tel: 078-304-5212

Fax: 078-304-5201

E-mail: senda@fbri.org

担当者: 井狩彌彦 (ikari@fbri.org)、西尾知之 (t-nishio@fbri.org)

J-ADNI アミロイド PET コア

石井賢二

東京都老人総合研究所 附属診療所

〒173-0022 東京都板橋区仲町 1-1

Tel: 03-3964-3241

Fax: 03-3964-2188

E-mail: ishii@pet.tmig.or.jp

担当者: 石渡喜一 (ishiwata@pet.tmig.or.jp)

J-ADNI PET 支援

株式会社 マイクロン

〒532-0003 大阪府大阪市淀川区宮原 5 丁目 1 の 3 新大阪生島ビル 6 階

Tel: 06-6399-0007

Fax: 06-6399-0008

担当者: 山道直子 (yamaji@micron-kobe.com)、高石勝 (takaishi@micron-kobe.com)、

吉岡由里子 (yoshioka@micron-kobe.com)

2 マニュアル一覧

J-ADNI 試験では、各操作について詳細なマニュアルがあります。各操作時に対応するマニュアルの内容を参照して下さい。

J-ADNI PET 技術マニュアル(本資料)

J-ADNI 試験の中の PET 検査の方法を示します。各項目では参照するマニュアル名を示します。アミロイド PET 参加施設は、各施設で参加する薬剤名を確認して必要な内容を参照してください。

PET カメラ品質管理マニュアル

J-ADNI 試験では、装置の品質管理についても、実施方法やタイミングを J-ADNI PET 技術マニュアルで決めています。マニュアルに従って装置の品質管理をお願いします。

下記の機種に依存しない一般的な内容は共通事項として全施設で同じ内容のマニュアルを参照してください。

- ・プールファントムの封入方法

- ・ファントム内の放射エネルギーの測定方法(ドーズキャリブレーション、ウェルカウンター)

ノーマライズ、クロスキャリブレーションの操作方法のような機種に依存する内容は施設に設置されている機器に対応するメーカー別操作マニュアルを参照してください。

メーカー別操作マニュアル

各装置で PET 検査時の収集条件、再構成条件を設定しています。

設定された条件、操作手順はマニュアルを参照して行ってください。

また、撮像後の提出データ、保管データやそれらのデータの保存形式、保管、送信方法についても決められた方法を守ってください。

ドーズキャリブレーション精度管理(確認)マニュアル

試験が開始される前に、各施設で使われているドーズキャリブレーションの精度を確認します。精度確認方法や基準などが決められています。

J-ADNI FDG-PET 用ホフマン脳ファントム実験マニュアル

試験が開始される前に、各施設で使われている PET カメラにて、試験で使われる条件を使用して 3D ホフマン脳ファントムを撮像していただきます。撮像した画像は J-ADNI PET QC コアによって確認され、正常に撮像ができていれば J-ADNI 試験の被験者の撮像が可能になります。

ファントムへの¹⁸F]FDG の封入の方法や量、ガントリーへの設置方法、撮像方法などを記載しています。

J-ADNI アミロイド PET 用プールファントム実験マニュアル

アミロイド PET 参加施設では、試験開始前にプールファントムを使って PET 装置の計数率測定を行います。マニュアルには、ファントムへの薬剤の封入方法や量、ガントリーへの設置方法、撮像方法などを記載しています。

アミロイド PET 合成マニュアル

アミロイド PET 検査を実施するときのアミロイド薬剤 ($[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ 又は $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$) の合成や検定項目、手法について記載しています。アミロイド参加施設の製造管理者は自施設の品質管理基準およびマニュアルを参照して合成、検定を行い、決められた項目について記録し、提出して下さい。

3 J-ADNI 試験について

J-ADNI 試験の目的や全体のスケジュールなど詳細は、J-ADNI 試験の実施計画書のうち最新のバージョンを参照して下さい。

3.1 J-ADNI における PET 検査の目的

本研究における PET 検査の目的は、

- (1)アルツハイマー病の発症や進行の予測と評価のための指標(バイオマーカー)としての、PET による代謝イメージングやアミロイドイメージングの有効性を明らかにする。
- (2)そのために、健常者、MCI、アルツハイマー病患者の PET データを、多施設にて、経時的に収集して蓄積し、データベースを構築する。
- (3)PET を上記の普遍的な評価基準として用いることができるように、PET 装置(PET/CT を含む)の機種毎に最適な撮像法を決め、さらに画像の機種差を補正する方法を確立する。

3.2 J-ADNI 試験 PET 検査の流れ

J-ADNI 試験の PET 検査では、試験開始前のファントム実験、試験中の装置の品質管理、撮像について本マニュアルに定めています。

施設認定

- 1) PET 薬剤合成と品質管理の確認(サイクロトロン保有施設にて)
- 2) ドーズキャリブレーションの精度確認
- 3) PET カメラ品質管理方法の確認
- 4) ファントムを用いた実験
- 5) アミロイド PET 薬剤合成と品質管理の確認(アミロイド PET 参加施設)
- 6) PET 装置の計数率特性の確認(アミロイド PET 参加施設)

試験期間を通じた装置の品質管理

メーカー定期点検および施設で行う定期的な品質管理

撮像時

- 1) 施設での撮像、スキャン情報用紙の記入
- 2) J-ADNI への画像、スキャン情報用紙の送信(CRC など各施設担当者への提出)
- 3) J-ADNI PET QC コアによる画像の確認
- 4) (画像に問題があった場合)再構成のやり直し/再撮像の指示

3.3 最大撮像回数

被曝量を考慮し、J-ADNI 試験では被験者 1 人あたりの最大撮像回数を FDG-PET 7 回、アミロイド PET 4 回としています。コントロール群(健常高齢者)では再撮像は行いません。再撮像は、画像の改善が見込まれると J-ADNI PET QC コアで判断されたときのみ指示があります。施設で再撮像の実施を判断しないでください。

3.4 撮像スケジュール

PET 撮像は登録日を起点とし、下記の通り試験は実施されます。それぞれ、既定の来院日から±14 日の範囲内に PET 検査を行います。再撮像の指示が合った場合には、元の撮像日から 14 日以内に行ってください。

MCI 患者	FDG-PET	ベースライン, 6, 12, 18, 24, 36 ヶ月後
	アミロイド PET	ベースライン, 12, 24, 36 ヶ月後
早期 AD 患者	FDG-PET	ベースライン, 6, 12, 24 ヶ月後
	アミロイド PET	ベースライン, 12, 24 ヶ月後
健常高齢者	FDG-PET	ベースライン, 12, 24, 36 ヶ月後
	アミロイド PET	ベースライン, 12, 24, 36 ヶ月後

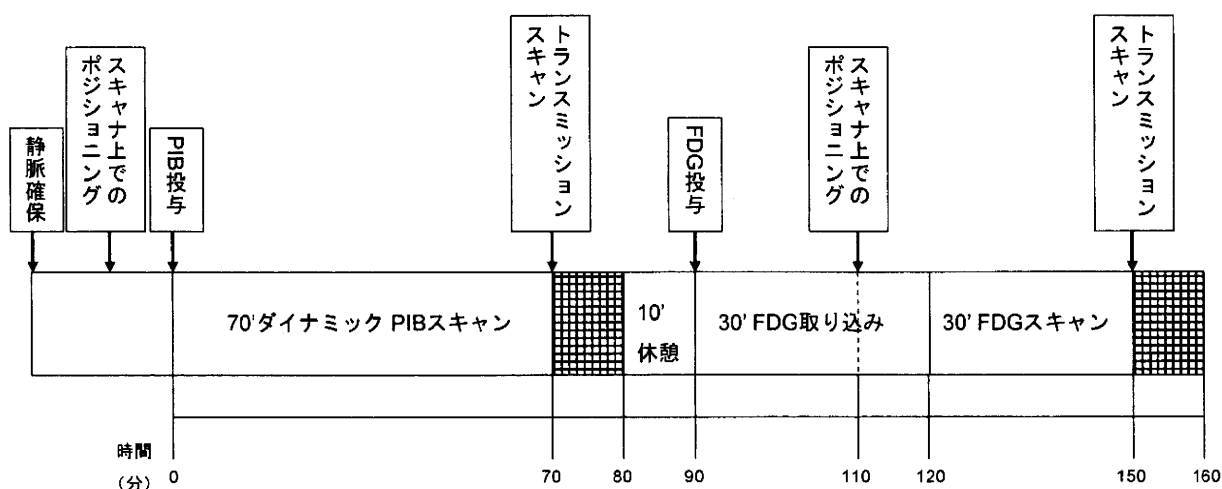
MCI 患者、正常高齢者は、ベースライン, 12, 24, 36 ヶ月、早期 AD 群では、ベースライン, 12, 24 ヶ月に FDG-PET とアミロイド PET の両方を行います。被験者の来院の負担を軽減するためには同じ日に 2 種類の PET 検査を行うことが推奨されます。同じ日に行うことが不可能である場合には、FDG-PET およびアミロイド PET の間を 28 日以内の間に行うようにしてください。ただし、既定の来院日からはそれぞれ±14 日以内に検査を行ってください。

腰椎穿刺を受ける被験者については、PET 検査が腰椎穿刺よりも先もしくは 72 時間以上経過後に行うようにしてください。

3.5 FDG-PET とアミロイド PET を同日に実施する場合の注意点

FDG-PET とアミロイド PET を同日に実施する場合には、必ず、アミロイド PET → FDG-PET の順に行ってください。先に行うアミロイド PET の影響を考慮し、アミロイド薬剤投与から FDG-PET スキャン開始まで最低 120 分 (C-11 の 6 半減期) あけてください。アミロイド薬剤投与と FDG 投与の間は 90 分以上の間隔が必要になります。この間、適量の飲水は可能ですが、食事は FDG-PET スキャン前 4 時間以上の絶食の推奨は守られるように指導してください。

(PIB-PET と FDG-PET を同日に行う場合のスケジュール例)



3.6 既に試験が開始されている被験者でアミロイド PET を実施する可能性

施設によって、試験開始後にアミロイド PET への参加準備が整う可能性があります。そのような施設では、アミロイド PET に参加していただく被験者の方のうち、すでにベースライン、6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月の FDG-PET 撮像が終了している場合もあります。その場合には、12 ヶ月目、24 ヶ月目よりアミロイド PET を実施することになります。

4 施設認定

4.1 施設認定とは？

試験開始前に J-ADNI 試験で決める PET 検査が実施可能であるかどうか、事前に確認を行い、より精度の高い試験を目指します。アミロイド参加施設については、「10 アミロイド PET」を参照して下さい。

4.2 施設認定の実際 (FDG-PET 参加施設)

施設認定では、主に下記 4 点について確認を行います。

- 1) PET 薬剤合成と品質管理の確認(サイクロトロン保有施設にて)
- 2) ドーズキャリブレーションの精度確認
- 3) PET カメラ品質管理方法の確認
- 4) ファントムを用いた実験

その他、本マニュアルで決めている方法での PET 検査が可能であるか、設備・体制などの確認も行います。

4.2.1 PET 薬剤合成と品質管理の確認(サイクロトロン保有施設にて)

FDG 薬剤合成体制の確認のため、品質管理基準書の提出をお願いします。

4.2.2 ドーズキャリブレーションの精度確認

試験開始前にドーズキャリブレーションの精度の確認を行います。

すべての施設で、FDG スキャン®注を使用します。

→「5.2.1 ドーズキャリブレーション」参照

4.2.3 PET カメラ品質管理方法の確認

各施設でのクロスキャリブレーション、ノーマライゼーションを行う頻度、方法について事前に確認を行います。「PET カメラ品質管理マニュアル」の書式で J-ADNI PET QC コアに報告をしてください。

→「5.1 PET 装置、PET/CT 装置」参照

4.2.4 ファントムを用いた実験

J-ADNI 参加施設は、J-ADNI 試験の撮像条件を用いてホフマン 3D 脳ファントムの撮像、画像再構成を行って下さい。この操作を別の日に計 2 回実施して下さい。

実験方法の詳細は、FDG-PET 用ホフマン脳ファントム実験マニュアルを参照して下さい。

FDG-PET 用ホフマン脳ファントム実験マニュアル

ファントム実験をしたのち、下記の画像データを J-ADNI PET QC コアへ送って下さい。その後、J-ADNI PET QC コアにおいて、送られてきた画像を用いて正しいパラメータが使用されているか、撮像中の潜在的な問題を確認します。

試験期間中に装置の入れ替え、バージョンアップが起こった場合には、改めて実験の指示があります。

<ファントム実験時の提出データ一覧>

ファントム実験時、下記のデータの提出をお願いしています。適切にデータを扱えるかどうかを確認するために、本試験と同様のデータの処理をお願いしています。提出データ、保管データの詳細は、「メーカー別操作マニュアル」に記載しています。

メーカー別操作マニュアル

提出データ

- ・ ^{18}F または ^{68}Ga 線源を用いたプールファントム撮像の画像データ*
- ・ファントムを撮像した際の
 - 1) トランスミッション/CT 画像データ
 - 2) エミッション画像データ**
- ・ファントムスキャン情報用紙

*機種ごとにスライス間の補正処理に違いがあります。厳密なスライス間補正を後の解析で行えるようにするために ^{18}F 線源を用いたプールファントム撮像の画像データの提出をお願いしています。

**J-ADNI PET QC コアより再構成のやり直しを指示される場合があります。撮像当時と同様の再構成処理ができるように RAW データや品質管理時のデータの保管をお願いします。

4.3 結果の通知

施設認定実験等終了後、J-ADNI PET QC コアより結果を連絡します。J-ADNI PET QC コアによる認定と各施設に必要な倫理委員会等による承認を受けると、J-ADNI 試験臨床 PET 検査を行うことができます。