

特定保守管理医療機器(設置管理医療機器) 放射性医薬品合成設備 FASTlab

(フルテメタモール合成用)

【警告】

フルテメタモール合成用カセットによる合成溶液使用前に必ずろ過滅菌を行うこと。ろ過滅菌に用いるフィルタはろ過滅菌後、患者への投与前までにフィルタ完全性試験を実施すること。[無菌性が担保されていないため]

【禁忌・禁止】

1. フルテメタモール( $^{18}\text{F}$ )注射液の品質検定に適合しない場合はその注射液を投与しないこと[検定に適合しないものを投与すべきではない]。
2. フルテメタモール合成用カセットにより合成された溶液の成分(ポリソルベート 80 を含む)に対する過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

【形状・構造及び原理等】

形状



装置の外観(FASTlab)

構造・構成ユニット

1. 構成
 

本装置は、以下のユニットにより構成される。

  - (1) 標準構成品
    - 1) 合成装置本体
    - 2) 管理用コンピュータ
    - 3) 合成装置アクセサリ
    - 4) フルテメタモール合成用カセット関連品
      - a) フルテメタモール合成用カセット
      - b) ウォータバッグ
      - c) ガスフィルタ
      - d) 40%アセトニトリルバイアル
      - e) 100%アセトニトリルバイアル
      - f) バッファーバイアル
      - g) ニードル(ロング)
      - h) 空気針及びフィルタ
  - (2) その他、使用者により調達される関連品
    - 1) 滅菌用フィルタ(0.2 $\mu\text{m}$ )
2. 電氣的定格
  - ・ 合成装置本体  
90-250VAC, 47-63 Hz, 300W
  - ・ 管理用コンピュータ  
100-240VAC, 1.5A, 50-60Hz
3. 電撃に対する保護の形式と程度
  - ・ 合成装置本体  
保護の形式 : クラス I  
クラス II (AC アダプタ接続時)
  - 保護の程度 : なし(装着部をもたない)
4. 本体寸法及び質量(WxDxH)

- ・ 合成装置本体  
寸法(mm) : 476x392x444  
質量(kg) : 48

作動・動作原理

1.  $^{18}\text{F}$  生成  
加速器(サイクロトロン等)で加速されたプロトンを $^{18}\text{O}$ 水に照射し、フッ化物イオンの形で放射性核種を生成する。
2.  $^{18}\text{F}$ -イオンの捕捉  
 $^{18}\text{F}$ -イオンを含む $^{18}\text{O}$ 水をフルテメタモール合成カセット内の $^{18}\text{O}$ -水リザーバに注入し、フルテメタモール合成を開始する。 $^{18}\text{O}$ 水が QMA カートリッジを通過することにより、 $^{18}\text{F}$ -イオンがカートリッジに吸着、トラップされる。この際、 $^{18}\text{O}$ 水はカートリッジを通過し、再使用のためにカセット外の $^{18}\text{O}$ 回収バイアルに回収される。その後、溶離液(350 $\mu\text{L}$ )を QMA カートリッジに通して $^{18}\text{F}$ -イオンを反応容器に溶出する。
3. 溶媒蒸発  
 $^{18}\text{F}$ -イオンを含む溶離液の溶媒を加熱し、蒸発させる。
4. 反応前駆体追加及び加熱  
反応容器中の乾燥した残留物に、反応前駆体である AH111907(29mg/1mL DMSO 溶)を加え、加熱する。
5. ナトリウムメトキシド処理  
1mL 11%ナトリウムメトキシド(メタノール溶)を加え、加熱する。  
未標識の疎水性前駆体は水溶性物質に変換される。
6. 脱保護  
4M 塩酸を 600 $\mu\text{L}$  加え、加熱する。保護基が脱保護される。
7. 固相抽出(SPE)精製  
溶液を水 2mL で希釈し、C30(SPE)カートリッジ#1 を通し、フルテメタモール( $^{18}\text{F}$ )をトラップする。  
続いて 40%アセトニトリル 12mL 及び水 5mL を通し、不純物を洗い流す。
8. フルテメタモール( $^{18}\text{F}$ )の溶出  
100% アセトニトリル 2mL を C30(SPE)カートリッジ #1 に通しフルテメタモール( $^{18}\text{F}$ )を溶出させる。続いてアミノカートリッジを通して水溶性物質をトラップし取り除く。さらにアセトニトリル 1mL で洗い流す。
9. 溶媒交換 1  
水 5mL を加え希釈し、C30(SPE)カートリッジ#2 を通し、フルテメタモール( $^{18}\text{F}$ )をトラップする。水 4mL を 3 回カートリッジに通し洗浄し、残留アセトニトリルを取り除く。
10. 溶媒交換 2  
C30(SPE)カートリッジ#2 に 3.5mL エタノールを通し、フルテメタモール( $^{18}\text{F}$ )を溶出させ、その後水 9.3mL を通す。
11. 最終生成物の調製  
生成物がバッファーバイアルに注入される。  
吸引・注入を繰り返し最終溶液を混合させる。
12. ろ過滅菌  
分注プロセス前にバッファーバイアルに生成した最終生成物を滅菌用フィルタに通し、ろ過滅菌を行う。

【使用目的又は効果】

本品は、遠隔操作により自動的に放射性標識化合物の注射液を製造するために用いる。

- ・  $^{18}\text{F}$ FDG の効能・効果は以下のとおりである。
  - ① 悪性腫瘍の診断におけるグルコース代謝異常の評価
  - ② 心筋のグルコース代謝能の評価

取扱説明書を必ずご参照ください。

③ てんかん発作焦点のグルコース代謝異常領域の確認

④ 大型血管炎の診断における炎症部位の可視化

・  $^{18}\text{F}$ フルテメタモルの効能・効果は、以下のとおりである。

アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症が疑われる患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

### 【使用目的又は効果に関連する使用上の注意】

アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症の発症前診断を目的として無症候者に対して本剤を用いた PET 検査を実施しないこと。アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症の発症予測に関する有用性は確立していない。

### 【使用方法等】

#### 設置方法

設置は本装置を扱うための特別な訓練を受けたサービス担当者が行うこと。

#### 使用方法

1. 合成装置の準備
2. ログインとシステムテスト
3. カセットの準備と確認
4. カセット等の取り付け
5. カセットテスト
6. 放射性物質受け入れ準備
7. 放射性物質の導入と合成
8. 合成完了及びカセットの洗浄
9. シーケンスの後処理とレポート作成
10. 合成後のルーチン(下記品質検定を行う)
11. カセットの取り外し
12. 管理用コンピュータのログオフ

#### <フルテメタモル( $^{18}\text{F}$ )注射液の検定に関する事項>

・ 使用者による品質検定項目  
本装置によって合成された放射性同位元素標識化合物溶液を薬剤として用いるにあたり、使用者は以下の品質検定を実施しなければならない。以下に検定項目を示す。本装置導入後、及び長期間使用しなかった場合は連続 3 ロットについて全ての試験を実施し、規格に適合していることを確認すること。

規格項目	規格	試験方法	頻度
外観・性状	無色～微黄色澄明	鉛ガラスを通して目視にて確認する。またはビデオカメラを用いて確認する。	
粒子の有無	認めない		
フルテメタモル( $^{18}\text{F}$ )確認試験	HPLC ラジオクロマトグラムのピークの保持時間が、フルテメタモル標準液により得られたピークと一致する	UV 検出器を備えた HPLC 法にて行う。	合成毎
半減期 <sup>1)</sup>	105~115 分	ガンマ線測定法による電離箱定量法により定量する。(放薬基一般試験法)	
放射能濃度(合成終了時)	18.5MBq/mL 以上 800MBq/mL 以下	測定された放射能より算出する。	
エタノール含有量	3.5-10.0% v/v	炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う。	
残留アセトニトリル	410µg/ml 以下		
残留メタノール	3000µg/ml 以下		

フルテメタモル(GEH121015 含む)	2.00µg/mL 以下	UV 検出器を備えた HPLC 法にて行う。	
フルテメタモル及び類縁物質の総量	6.00µg/mL 以下		
放射化学的純度	93.0%以上	放射能検出器を備えた HPLC 法にて行う。	
不特定の放射化学的不純物の最大単一ピーク	3.0%以下		
pH	6.0~8.5	pH メータまたは pH 試験紙により測定する	
エンドトキシン <sup>2)3)</sup>	15EU/ml 未満	日本、欧州及び米国薬局方に定めるエンドトキシン試験法を用いて行う。	合成毎
フィルタ完全性試験	製造元規格による	滅菌濾過後の滅菌フィルタをバブルポイント試験により確認する。	
無菌性 <sup>2)</sup>	菌の発育を認めない	日本薬局方に定める無菌試験法により行う。	合成毎(事後)
$^{18}\text{F}$ 確認試験 <sup>1)</sup>	511keV にピークを認める。	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトル測定法による。	1 回/年以上
放射性異核種	511keV 及び 1022keV 以外にピークを認めない。		

- 1) サイクロトロン、及びその他の加速器にて  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  をターゲット物質として 16.5MeV 程度のエネルギーを持つプロトン加速粒子を照射することによる核反応  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  で生産された  $^{18}\text{F}$  を使用する。使用されるターゲット容器の取り扱いメンテナンスは、各サイクロトロンメーカーの取扱説明書に従い取り扱うこと。
- 2) 清浄環境が適切に管理されたサイクロトロン等加速器、ホットセルを使用し、通常の準備手順・合成操作を行うこと。
- 3) 予め反応干渉因子試験(阻害促進試験)を実施して希釈倍率の確認を行うこと。
  - ・ 合成毎  
毎回の合成後、臨床使用前に試験を実施する。
  - ・ 1 回/年以上  
1 年に一度以上の頻度で、定期的に試験を実施する。試験頻度が「1 回/年以上」の試験項目に影響を与え設備の変更があった場合も実施する。
  - ・ 合成毎(事後)  
実使用前に、連続 3 ロットの製造を実施し、無菌であることを確認する。その後は、合成毎に事後確認することに対応する。適合しなかった場合は、その要因を排除した後、再度連続 3 ロットを試験し、適合することを確認する。

### 【使用上の注意】

#### 重要な基本的注意

1. 機器使用に関する事項
  - (1) RI 講習(放射性医薬品の取扱い等を含む)を受講すること。
  - (2) 機器を使用する前には次の事項に注意すること。
    - 1) スイッチの接触状況、コードの接続、メーター類などの点検を行い、機器が正確に作動することを確認すること。

取扱説明書を必ずご参照ください。

- 2) 定められた手順により機器の準備を行うこと(取扱説明書を参照)。
  - 3) 接液部に用いるディスポーザブル部品は新品を使用すること。
  - 4) フルテメタモル合成用カセット等に異物混入などの異常が発見された場合は使用を中止すること。
  - (3) 機器の使用中は次の事項に注意すること。
    - 1) 機器全般に異常のないことを絶えず監視すること。
    - 2) 停電、緊急停止した場合は直ちに使用を中止すること。
  - (4) 機器の使用後は定められた手順により操作スイッチなどを使用前の状態に戻したのち、電源を切ること。
  - (5) 機器は改造しないこと。
  - (6) フルテメタモル合成用カセット関連品の白箱に表示された使用期限を確認すること。フルテメタモル合成用カセット関連品に含まれる構成部品を別の合成に使用しないこと。
  - (7) 同一ホットセル内で複数の合成装置を用いる場合は 1 台目の合成終了後に 2 台目の合成を開始すること。
2. 設置場所の要件  
 十分な放射線遮蔽能力を有する放射線遮蔽箱(ホットセル)内に設置すること。
3. 作業環境の要件  
 「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準」(日本核医学会)の「I.製造基準」に準拠すること。

## その他の注意

### 1. 組成・性状

成分	フルテメタモル( <sup>18</sup> F)	
添加物	エタノール	含有量※
	塩化ナトリウム	70μL
	ポリソルベート 80	9.0 mg
		4.98 mg

※0.014M リン酸塩緩衝液 1mL あたり  
 性状については、「フルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射液の検定に関する事項」を参照

### 2. 効能・効果

アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症が疑われる患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

### 3. 用法・用量

通常、185MBq を静脈内に投与する。投与量(放射能)は最小 120MBq、最大 370MBq までとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>  
 フルテメタモル合成用カセットにより合成された溶液を患者に投与する場合、残放射能の量に関わらず、10mL を超える投与は行わないこと。

### 4. 重要な基本的注意

- (1) フルテメタモル(<sup>18</sup>F)を用いた PET 検査の実施にあたっては、日本核医学会、日本認知症学会及び日本神経学会の定めるガイドライン「アミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン」に基づき、適切な対象者に検査を実施すること。
- (2) アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症の患者にはアミロイドベータプラークが認められるが、他の認知機能障害の患者や認知機能が正常な高齢者にもアミロイドベータプラークが存在することがあるため、アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症の診断は、他の関連する検査結果や臨床症状等に基づき総合的に判断すること。

### 5. 副作用

国内外の臨床試験において 831 例中 46 例(6%)に副作用が認められた。主な副作用は以下のとおりであった。

#### (1) 重大な副作用

##### アナフィラキシー様反応

アナフィラキシー様反応(0.1%)を起こすことがあるので問診を十分に行い、投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

	1~5%未満	0.5~1%未満
循環器	潮紅	血圧上昇

消化器		悪心
精神神経系		頭痛、浮動性めまい
その他		胸部不快感

### 6. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

### 7. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性がある婦人には投与しないことが望ましい。

### 8. 小児等への投与

未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

### 9. 適用上の注意

- (1) PET 画像の読影はフルテメタモルの読影者向けトレーニングプログラムを修了した医師により行うこと。
- (2) PET 画像検査のオーダー及び読影結果を用いた診断はアルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症又はその他の認知症の専門医により行うこと。
- (3) 撮像条件：投与後 90 分から撮像を開始する。撮像開始範囲は、投与後 60 分~120 分とする。投与量 185MBq における撮像時間は 20 分間とする。なお、撮像時間は、投与量、撮像機器、データ収集条件、画像再構成のアルゴリズム及びパラメータなどに依存する。

### 10. 薬物動態<sup>1)</sup>

国内第 I 相試験は、健康成人 14 例、アルツハイマー病が疑われる(pAD)患者 8 例、計 22 例を対象に実施した。投与後 3.9 時間までの腸管及び尿の平均放射能量は投与放射能量の 41.0%(範囲：31.5~48.8%)であった。腸管及び尿データを無限時間に外挿すると排泄放射能量の推定値は投与放射能量の 72.6%(範囲：56.3~94.0%)であった。排泄経路は主に腎臓(平均：40.3%、範囲：25~60%)で残りの放射能量は腸内容物(平均：32.4%、範囲：18.3~57%)に存在した。放射能量の高い臓器に関して平均吸収線量を以下に示す。

臓器	吸収線量 (mGy/MBq)
膀胱壁	0.114
腎臓	0.075
肝臓	0.069
大腸上部壁	0.060
小腸壁	0.053
実効線量(mSv/MBq)	0.026

### 11. 臨床成績

#### (1) 国際共同第 II 相試験<sup>2)</sup>

健康成人 25 例、健忘性軽度認知障害(aMCI)患者 20 例及び pAD 患者 25 例、計 70 例を対象とした本試験において、フルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射剤投与後の PET 撮像により、pAD 患者と健康成人との鑑別が可能であった。各被験者のベースライン時の診断(pAD 又は認知機能正常)を真の基準(SoT)として用いると、過半数での盲検化されたフルテメタモル(<sup>18</sup>F)画像の視覚的読影結果(盲検画像の読影医 5 名中最低 3 名の一致と定義)における感度は、日本人読影医で 88~92%、外国人の読影医で 92%であり、特異度は両読影医で 96~100%であった。

#### (2) 海外第 II 相試験<sup>3)</sup>

健康成人 25 例、aMCI 患者 20 例及び pAD 患者 27 例、計 72 例を対象とした本試験において、フルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射剤投与後の PET 撮像により、pAD 患者と健康成人との鑑別が可能であった。各被験者のベースライン時の診断(pAD 又は認知機能正常)を SoT として用いると、過半数の盲検化されたフルテメタモル(<sup>18</sup>F)画像の視覚的読影結果(盲検画像の読影医 5 名中最低 3 名の一致と定義)の感度は 92%、特異度は 96%であった。

#### (3) 海外第 III 相試験

剖検に同意した終末期患者 180 名を対象とした臨床試験において、参照用の X 線コンピュータ断層撮影法(CT)による解剖学的画像がない状況で PET 画像の盲検下での視覚的読影を行ったところ、感度は 81~93%(平均値：88%)であった。この値は、剖検例 68 例の老人斑密度の死後評価を SoT として算出した。感度の両側 95%信頼区間の下限が、事前に定義された試験成功の

**取扱説明書を必ずご参照ください。**

基準である5名の読影医のうち少なくとも3名で70%超を満たしていたため、本試験の主要目的は達成された。特異度は44~92%(中央値:88%)であった。<sup>4)</sup>別の試験では健康成人181例を対象に撮像を実施し、そのすべての被験者から読影可能な画像を取得した。5名の独立した読影医によるフルテメタモル(<sup>18</sup>F)画像に対する盲検下の読影結果での特異度の推定値は100%、68%、99%、99%、99%であり、特異度の95%信頼区間の下限が5名中4名の読影医で95%を超えており、事前に定義された試験成功の基準(80%)を満たしていた。<sup>5)</sup>

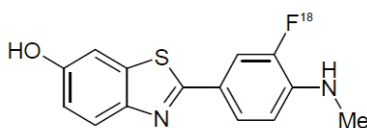
## 12. 薬効薬理

[<sup>3</sup>H]フルテメタモルは *in vitro* でのヒト脳ホモジネートアッセイにおいて線維性アミロイドβと結合することが示された。さらに *in vitro* にてインキュベートしたAD患者の脳組織切片において、 [<sup>3</sup>H]フルテメタモルは隣接する白質と比較して側頭皮質の灰白質に優先的に結合した。

## 13. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: flutemetamol(<sup>18</sup>F)(INN)

構造式:



放射性核種の特性

<sup>18</sup>F:

- ・ 物理的半減期: 109.77分
- ・ 主γ線エネルギー: 511keV

## 14. 主要文献及び文献請求先

- 社内資料: 日本人健康成人及びアルツハイマー病患者を対象とし、a)フルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射剤の安全性、生体内分布、及び内部被曝線量の評価、b)フルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射剤の撮像条件の最適化を目的とした第I相非盲検試験
- 社内資料: アルツハイマー病の可能性が高い患者、健忘型軽度認知障害患者および健康成人を対象としたフルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射剤の脳内取り込みおよび安全性を評価するオープンラベル試験
- Vandenbergh, R. et al.: Ann Neurol. 2010 Sep;68(3):319-29
- Curtis C. et al. Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density. JAMA Neurol. 2015 Mar; 72(3): 287-94.
- 社内資料: 18歳から40歳の若年健康成人を対象にフルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射剤による脳内アミロイドの存在の除外についての特異度を評価するための単一群非盲検多施設試験

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

GEヘルスケア・ジャパン株式会社

住所: 〒108-0074 東京都港区高輪4-10-18

メールアドレス: vizamyl.ref@ge.com

## 【臨床成績】

本装置の有効性を指標として実施した臨床試験はないため、臨床成績は省略する。

[フルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射剤の臨床成績は、「その他の注意」の「臨床成績」の項参照]

## 【保管方法及び有効期間等】

### 保管方法

フルテメタモル合成用カセット関連品は15~30℃において遮光保存する。

ただし、バッファープイアルは-25~-10℃において遮光保存する。

### 有効期間

フルテメタモル合成用カセット関連品(バッファープイアル除く)の有効期間は10ヶ月である。

バッファープイアルの有効期間は24ヶ月である。

### 耐用期間

本装置の耐用年数は、正規の保守点検を実施した場合に限り、納入時より10年とする。

[自己認証(当社データによる)]

詳細及び保守部品の保有年数については取扱説明書を参照すること。

## 【保守・点検に係る事項】

### 使用者による保守点検事項

- 装置を使用する前に、損傷、劣化、異常等がないか目視点検を行うこと。  
また、装置が正しく機能するか、動作確認を行うこと。
- しばらく使用しなかった機器を再使用する際には、使用前に必ず機器が正常かつ安全に作動することを確認すること。
- 保守整備の概要

点検頻度	点検内容
1ヶ月毎	<sup>18</sup> Fインレットピンチバルブのチューブ交換

### 業者による保守点検事項

点検頻度	点検内容
1年毎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ プランジャーOリングの交換</li> <li>・ 廃棄キャップ、廃棄瓶の交換</li> <li>・ <sup>18</sup>Oリカバリーパイアルのチューブ交換</li> <li>・ 電子真空ゲージの点検</li> <li>・ 真空ポンプ性能の点検</li> <li>・ すべての内部バルブの点検</li> <li>・ ガス流量の点検</li> <li>・ ガス圧カレレベルの点検</li> <li>・ ヒーターの点検</li> <li>・ シリンジドライバの点検</li> <li>・ 回転アクチュエータの点検</li> <li>・ 放射線検出器の校正</li> </ul>
3年毎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全体メンテナンス実施</li> </ul>

## 【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

製造販売業者:

GEヘルスケア・ジャパン株式会社

住所: 〒191-8503 東京都日野市旭が丘4-7-127

・ 機器のトラブル及び保守に関する問い合わせ先:  
カスタマーコールセンター  
電話: 0120-055-919

・ 投与後の副作用等に関する問い合わせ先:  
副作用コールセンター  
電話: 0120-203-169  
受付時間: 9:00-17:30(土日祝日を除く)

製造業者: GEMS PET Systems AB

国名: スウェーデン

製造業者: GEヘルスケア AS

国名: ノルウェー

取扱説明書を必ずご参照ください。



## 機械器具 10 放射性物質診療用器具

高度管理医療機器 放射性医薬品合成設備 JMDN 70009000

## 特定保守管理医療機器(設置管理医療機器) 放射性医薬品合成設備 FASTlab 2

(フルテメタモル合成用)

## 【警告】

フルテメタモル合成用カセットによる合成溶液使用前に必ずろ過滅菌を行うこと。ろ過滅菌に用いるフィルタはろ過滅菌後、患者への投与前までにフィルタ完全性試験を実施すること。[無菌性が担保されていないため]

## 【禁忌・禁止】

- フルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射液の品質検定に適合しない場合はその注射液を投与しないこと[検定に適合しないものを投与すべきではない]。
- フルテメタモル合成用カセットにより合成された溶液の成分(ポリソルベート 80 を含む)に対する過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

## 【形状・構造及び原理等】

## 形状



装置の外観 (FASTlab 2)

## 構造・構成ユニット

## 1. 構成

本装置は、以下のユニットにより構成される。

- 標準構成品
  - 合成装置本体
  - 管理用コンピュータ
  - 合成装置アクセサリ
  - フルテメタモル合成用カセット関連品
    - フルテメタモル合成用カセット
    - ウォータバッグ
    - ガスフィルタ
    - 40%アセトニトリルバイアル
    - 100%アセトニトリルバイアル
    - バッファバイアル
    - ニードル(ロング)
    - 空気針及びフィルタ
- その他、使用者により調達される関連品
  - 滅菌用フィルタ(0.2μm)
- 電氣的定格
  - 合成装置本体
    - 24 VDC, 8.4A (100-240VAC から 24VDC に変換する外部トランスフォーマが同梱)
  - 管理用コンピュータ
    - 100-240VAC, 1.5A, 50-60Hz
- 電撃に対する保護の形式と程度
  - 合成装置本体
    - 保護の形式： クラス III (SELV)
    - 保護の程度： なし(装着部をもたない)
- 本体寸法及び質量(WxDxH)

・合成装置本体

寸法(mm)： 549x400x281

質量(kg)： 42

## 作動・動作原理

- <sup>18</sup>F 生成
 

加速器(サイクロトロン等)で加速されたプロトンが<sup>18</sup>O水に照射し、フッ化物イオンの形で放射性核種を生成する。
- <sup>18</sup>F<sup>-</sup>イオンの捕捉
 

<sup>18</sup>F<sup>-</sup>イオンを含む<sup>18</sup>O水をフルテメタモル合成カセット内の<sup>18</sup>O-水リザーバに注入し、フルテメタモル合成を開始する。<sup>18</sup>O水が QMA カートリッジを通過することにより、<sup>18</sup>F<sup>-</sup>イオンがカートリッジに吸着、トラップされる。この際、<sup>18</sup>O水はカートリッジを通過し、再使用のためにカセット外の<sup>18</sup>O回収バイアルに回収される。その後、溶離液(350μL)を QMA カートリッジを通して<sup>18</sup>F<sup>-</sup>イオンを反応容器に溶出する。
- 溶媒蒸発
 

<sup>18</sup>F<sup>-</sup>イオンを含む溶離液の溶媒を加熱し、蒸発させる。
- 反応前駆体追加及び加熱
 

反応容器中の乾燥した残留物に、反応前駆体である AH111907(29mg/1mL DMSO 溶)を加え、加熱する。
- ナトリウムメトキシド処理
 

1mL 11%ナトリウムメトキシド(メタノール溶)を加え、加熱する。  
未標識の疎水性前駆体は水溶性物質に変換される。
- 脱保護
 

4M 塩酸を 600μL 加え、加熱する。保護基が脱保護される。
- 固相抽出(SPE)精製
 

溶液を水 2mL で希釈し、C30(SPE)カートリッジ#1 を通し、フルテメタモル(<sup>18</sup>F)をトラップする。  
続いて 40%アセトニトリル 12mL 及び水 5mL を通し、不純物を洗い流す。
- フルテメタモル(<sup>18</sup>F)の溶出
 

100% アセトニトリル 2mL を C30(SPE)カートリッジ#1 に通しフルテメタモル(<sup>18</sup>F)を溶出させる。続いてアミノカートリッジを通して水溶性物質をトラップし取り除く。さらにアセトニトリル 1mL で洗い流す。
- 溶媒交換 1
 

水 5mL を加え希釈し、C30(SPE)カートリッジ#2 を通し、フルテメタモル(<sup>18</sup>F)をトラップする。水 4mL を 3 回カートリッジに通し洗浄し、残留アセトニトリルを取り除く。
- 溶媒交換 2
 

C30(SPE)カートリッジ#2 に 3.5mL エタノールを通し、フルテメタモル(<sup>18</sup>F)を溶出させ、その後水 9.3mL を通す。
- 最終生成物の調製
 

生成物がバッファバイアルに注入される。  
吸引・注入を繰り返し最終溶液を混合させる。
- ろ過滅菌
 

分注プロセス前にバッファバイアルに生成した最終生成物を滅菌用フィルタに通し、ろ過滅菌を行う。

## 【使用目的又は効果】

本品は、遠隔操作により自動的に放射性標識化合物の注射液を製造するために用いる。

・<sup>18</sup>F]FDG の効能・効果は以下のとおりである。

- 悪性腫瘍の診断におけるグルコース代謝異常の評価
- 心筋のグルコース代謝能の評価

取扱説明書を必ずご参照ください。

③ てんかん発作焦点のグルコース代謝異常領域の確認

④ 大型血管炎の診断における炎症部位の可視化

・<sup>18</sup>Fフルテメタモルの効能・効果は、以下のとおりである。

アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症が疑われる患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

### 【使用目的又は効果に関連する使用上の注意】

アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症の発症前診断を目的として無症候者に対して本剤を用いた PET 検査を実施しないこと。アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症の発症予測に関する有用性は確立していない。

### 【使用方法等】

#### 設置方法

設置は本装置を扱うための特別な訓練を受けたサービス担当者が行うこと。

#### 使用方法

1. 合成装置の準備
2. ログインとシステムテスト
3. カセットの準備と確認
4. カセット等の取り付け
5. カセットテスト
6. 放射性物質受け入れ準備
7. 放射性物質の導入と合成
8. 合成完了及びカセットの洗浄
9. シーケンスの後処理とレポート作成
10. 合成後のルーチン(下記品質検定を行う)
11. カセットの取り外し
12. 管理用コンピュータのログオフ

#### <フルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射液の検定に関する事項>

##### ・ 使用者による品質検定項目

本装置によって合成された放射性同位元素標識化合物溶液を薬剤として用いるにあたり、使用者は以下の品質検定を実施しなければならない。以下に検定項目を示す。本装置導入後、及び長期間使用しなかった場合は連続 3 ロットについて全ての試験を実施し、規格に適合していることを確認すること。

規格項目	規格	試験方法	頻度
外観・性状	無色～微黄色澄明	鉛ガラスを通して目視にて確認する。またはビデオカメラを用いて確認する。	
粒子の有無	認めない		
フルテメタモル( <sup>18</sup> F)確認試験	HPLC ラジオクロマトグラムのピークの保持時間が、フルテメタモル標準液により得られたピークと一致する	UV 検出器を備えた HPLC 法にて行う。	合成毎
半減期 <sup>1)</sup>	105~115 分	ガンマ線測定法による電離箱定量法により定量する。(放薬基一般試験法)	
放射能濃度(合成終了時)	18.5MBq/mL 以上 800MBq/mL 以下	測定された放射能より算出する。	
エタノール含有量	3.5-10.0% v/v	炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う。	
残留アセトニトリル	410µg/ml 以下		
残留メタノール	3000µg/ml 以下		

フルテメタモル(GEH121015 含む)	2.00µg/mL 以下	UV 検出器を備えた HPLC 法にて行う。	
フルテメタモル及び類縁物質の総量	6.00µg/mL 以下		
放射化学的純度	93.0%以上	放射能検出器を備えた HPLC 法にて行う。	
不特定の放射化学的不純物の最大単一ピーク	3.0%以下		
pH	6.0~8.5	pH メータまたは pH 試験紙により測定する	
エンドトキシン <sup>2)3)</sup>	15EU/ml 未満	日本、欧州及び米国薬局方に定めるエンドトキシン試験法を用いて行う。	合成毎
フィルタ完全性試験	製造元規格による	滅菌濾過後の滅菌フィルタをバブルポイント試験により確認する。	
無菌性 <sup>2)</sup>	菌の発育を認めない	日本薬局方に定める無菌試験法により行う。	合成毎(事後)
[ <sup>18</sup> F]確認試験 <sup>1)</sup>	511keV にピークを認める。	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトル測定法による。	1 回/年以上
放射性異核種	511keV 及び 1022keV 以外にピークを認めない。		

- 1) サイクロトロン、及びその他の加速器にて H<sub>2</sub><sup>18</sup>O をターゲット物質として 16.5MeV 程度のエネルギーを持つプロトン加速粒子を照射することによる核反応 <sup>18</sup>O(p,n)<sup>18</sup>F で生産された <sup>18</sup>F を使用する。使用されるターゲット容器の取り扱いメンテナンスは、各サイクロトロンメーカーの取扱説明書に従い取り扱うこと。
- 2) 清浄環境が適切に管理されたサイクロトロン等加速器、ホットセルを使用し、通常の準備手順・合成操作を行うこと。
- 3) 予め反応干渉因子試験(阻害促進試験)を実施して希釈倍率の確認を行うこと。
  - ・ 合成毎  
毎回の合成後、臨床使用前に試験を実施する。
  - ・ 1 回/年以上  
1 年に一度以上の頻度で、定期的に試験を実施する。試験頻度が「1 回/年以上」の試験項目に影響を与える設備の変更があった場合も実施する。
  - ・ 合成毎(事後)  
実使用前に、連続 3 ロットの製造を実施し、無菌であることを確認する。その後は、合成毎に事後確認することに対応する。適合しなかった場合は、その要因を排除した後、再度連続 3 ロットを試験し、適合することを確認する。

### 【使用上の注意】

#### 重要な基本的注意

1. 機器使用に関する事項
  - (1) RI 講習(放射性医薬品の取扱い等を含む)を受講すること。
  - (2) 機器を使用する前には次の事項に注意すること。
    - 1) スイッチの接触状況、コードの接続、メーター類などの点検を行い、機器が正確に作動することを確認すること。

取扱説明書を必ずご参照ください。

- 2) 定められた手順により機器の準備を行うこと(取扱説明書を参照)。
- 3) 接液部に用いるディスポーザブル部品は新品を使用すること。
- 4) フルテメタモル合成用カセット等に異物混入などの異常が発見された場合は使用を中止すること。
- (3) 機器の使用中は次の事項に注意すること。
  - 1) 機器全般に異常のないことを絶えず監視すること。
  - 2) 停電、緊急停止した場合は直ちに使用を中止すること。
- (4) 機器の使用後は定められた手順により操作スイッチなどを使用前の状態に戻したのち、電源を切ること。
- (5) 機器は改造しないこと。
- (6) フルテメタモル合成用カセット関連品の白箱に表示された使用期限を確認すること。フルテメタモル合成用カセット関連品に含まれる構成部品を別の合成に使用しないこと。
- (7) 同一ホットセル内で複数の合成装置を用いる場合は 1 台目の合成終了後に 2 台目の合成を開始すること。
2. 設置場所の要件  
十分な放射線遮蔽能力を有する放射線遮蔽箱(ホットセル)内に設置すること。
3. 作業環境の要件  
「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準」(日本核医学会)の「I.製造基準」に準拠すること。

## その他の注意

### 1. 組成・性状

成分	フルテメタモル( <sup>18</sup> F)	
添加物	エタノール	含有量※ 70μL
	塩化ナトリウム	9.0 mg
	ポリソルベート 80	4.98 mg

※0.014M リン酸塩緩衝液 1mL あたり  
性状については、「フルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射液の検定に関する事項」を参照

### 2. 効能・効果

アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症が疑われる患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

### 3. 用法・用量

通常、185MBq を静脈内に投与する。投与量(放射能)は最小 120MBq、最大 370MBq までとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>  
フルテメタモル合成用カセットにより合成された溶液を患者に投与する場合、残放射能の量に関わらず、10mL を超える投与は行わないこと。

### 4. 重要な基本的注意

- (1) フルテメタモル(<sup>18</sup>F)を用いた PET 検査の実施にあたっては、日本核医学会、日本認知症学会及び日本神経学会の定めるガイドライン「アミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン」に基づき、適切な対象者に検査を実施すること。
- (2) アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症の患者にはアミロイドベータプラークが認められるが、他の認知機能障害の患者や認知機能が正常な高齢者にもアミロイドベータプラークが存在することがあるため、アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症の診断は、他の関連する検査結果や臨床症状等に基づき総合的に判断すること。

### 5. 副作用

国内外の臨床試験において 831 例中 46 例(6%)に副作用が認められた。主な副作用は以下のとおりであった。

#### (1) 重大な副作用

##### アナフィラキシー様反応

アナフィラキシー様反応(0.1%)を起こすことがあるので問診を十分に行い、投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

	1~5%未満	0.5~1%未満
循環器	潮紅	血圧上昇

消化器		悪心
精神神経系		頭痛、浮動性めまい
その他		胸部不快感

### 6. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

### 7. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性がある婦人には投与しないことが望ましい。

### 8. 小児等への投与

未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

### 9. 適用上の注意

- (1) PET 画像の読影はフルテメタモルの読影者向けトレーニングプログラムを修了した医師により行うこと。
- (2) PET 画像検査のオーダー及び読影結果を用いた診断はアルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症又はその他の認知症の専門医により行うこと。
- (3) 撮像条件：投与後 90 分から撮像を開始する。撮像開始範囲は、投与後 60 分~120 分とする。投与量 185MBq における撮像時間は 20 分間とする。なお、撮像時間は、投与量、撮像機器、データ収集条件、画像再構成のアルゴリズム及びパラメータなどに依存する。

### 10. 薬物動態<sup>1)</sup>

国内第 1 相試験は、健康成人 14 例、アルツハイマー病が疑われる(pAD)患者 8 例、計 22 例を対象に実施した。投与後 3.9 時間までの腸管及び尿の平均放射能量は投与放射能量の 41.0%(範囲：31.5~48.8%)であった。腸管及び尿データを無限時間に外挿すると排泄放射能量の推定値は投与放射能量の 72.6%(範囲：56.3~94.0%)であった。排泄経路は主に腎臓(平均：40.3%、範囲：25~60%)で残りの放射能量は腸内容物(平均：32.4%、範囲：18.3~57%)に存在した。放射能量の高い臓器に関して平均吸収線量を以下に示す。

臓器	吸収線量 (mGy/MBq)
膀胱壁	0.114
腎臓	0.075
肝臓	0.069
大腸上部壁	0.060
小腸壁	0.053
実効線量(mSv/MBq)	0.026

### 11. 臨床成績

#### (1) 国際共同第 II 相試験<sup>2)</sup>

健康成人 25 例、健忘性軽度認知障害(aMCI)患者 20 例及び pAD 患者 25 例、計 70 例を対象とした本試験において、フルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射剤投与後の PET 撮像により、pAD 患者と健康成人との鑑別が可能であった。各被験者のベースライン時の診断(pAD 又は認知機能正常)を真の基準(SoT)として用いると、過半数での盲検化されたフルテメタモル(<sup>18</sup>F)画像の視覚的読影結果(盲検画像の読影医 5 名中最低 3 名の一致と定義)における感度は、日本人読影医で 88~92%、外国人の読影医で 92%であり、特異度は両読影医で 96~100%であった。

#### (2) 海外第 II 相試験<sup>3)</sup>

健康成人 25 例、aMCI 患者 20 例及び pAD 患者 27 例、計 72 例を対象とした本試験において、フルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射剤投与後の PET 撮像により、pAD 患者と健康成人との鑑別が可能であった。各被験者のベースライン時の診断(pAD 又は認知機能正常)を SoT として用いると、過半数の盲検化されたフルテメタモル(<sup>18</sup>F)画像の視覚的読影結果(盲検画像の読影医 5 名中最低 3 名の一致と定義)の感度は 92%、特異度は 96%であった。

#### (3) 海外第 III 相試験

剖検に同意した終末期患者 180 名を対象とした臨床試験において、参照用の X 線コンピュータ断層撮影法(CT)による解剖学的画像がない状況で PET 画像の盲検下での視覚的読影を行ったところ、感度は 81~93%(平均値：88%)であった。この値は、剖検例 68 例の老人斑密度の死後評価を SoT として算出した。感度の両側 95%信頼区間の下限が、事前に定義された試験成功の

**取扱説明書を必ずご参照ください。**

基準である5名の読影医のうち少なくとも3名で70%超を満たしていたため、本試験の主要目的は達成された。特異度は44~92%(中央値:88%)であった。<sup>4)</sup>別の試験では健康成人181例を対象に撮像を実施し、そのすべての被験者から読影可能な画像を取得した。5名の独立した読影医によるフルテメタモル(<sup>18</sup>F)画像に対する盲検下の読影結果での特異度の推定値は100%、68%、99%、99%、99%であり、特異度の95%信頼区間の下限が5名中4名の読影医で95%を超えており、事前に定義された試験成功の基準(80%)を満たしていた。<sup>5)</sup>

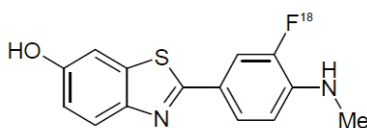
## 12. 薬効薬理

[<sup>3</sup>H]フルテメタモルは *in vitro* でのヒト脳ホモジネートアッセイにおいて線維性アミロイドβと結合することが示された。さらに *in vitro* にてインキュベートしたAD患者の脳組織切片において、[<sup>3</sup>H]フルテメタモルは隣接する白質と比較して側頭皮質の灰白質に優先的に結合した。

## 13. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: flutemetamol(<sup>18</sup>F)(INN)

構造式:



放射性核種の特性

<sup>18</sup>F:

- ・ 物理的半減期: 109.77分
- ・ 主γ線エネルギー: 511keV

## 14. 主要文献及び文献請求先

- 社内資料: 日本人健康成人及びアルツハイマー病患者を対象とし、a)フルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射剤の安全性、生体内分布、及び内部被曝線量の評価、b)フルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射剤の撮像条件の最適化を目的とした第I相非盲検試験
- 社内資料: アルツハイマー病の可能性が高い患者、健忘型軽度認知障害患者および健康成人を対象としたフルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射剤の脳内取り込みおよび安全性を評価するオープンラベル試験
- Vandenbergh, R. et al.: Ann Neurol. 2010 Sep;68(3):319-29
- Curtis C. et al. Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density. JAMA Neurol. 2015 Mar; 72(3): 287-94.
- 社内資料: 18歳から40歳の若年健康成人を対象にフルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射剤による脳内アミロイドの存在の除外についての特異度を評価するための単一群非盲検多施設試験

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

GEヘルスケア・ジャパン株式会社

住所: 〒108-0074 東京都港区高輪4-10-18

メールアドレス: vizamyl.ref@ge.com

## 【臨床成績】

本装置の有効性を指標として実施した臨床試験はないため、臨床成績は省略する。

[フルテメタモル(<sup>18</sup>F)注射剤の臨床成績は、「その他の注意」の「臨床成績」の項参照]

## 【保管方法及び有効期間等】

### 保管方法

フルテメタモル合成用カセット関連品は15~30℃において遮光保存する。

ただし、バッファパイアルは-25~-10℃において遮光保存する。

### 有効期間

フルテメタモル合成用カセット関連品(バッファパイアル除く)の有効期間は10ヶ月である。

バッファパイアルの有効期間は24ヶ月である。

### 耐用期間

本装置の耐用年数は、正規の保守点検を実施した場合に限り、納入時より10年とする。

[自己認証(当社データによる)]

詳細及び保守部品の保有年数については取扱説明書を参照すること。

## 【保守・点検に係る事項】

### 使用者による保守点検事項

- 装置を使用する前に、損傷、劣化、異常等がないか目視点検を行うこと。  
また、装置が正しく機能するか、動作確認を行うこと。
- しばらく使用しなかった機器を再使用する際には、使用前に必ず機器が正常かつ安全に作動することを確認すること。
- 保守整備の概要

点検頻度	点検内容
1ヶ月毎	<sup>18</sup> Fインレットピンチバルブのチューブ交換

### 業者による保守点検事項

点検頻度	点検内容
1年毎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ プランジャーOリングの交換</li> <li>・ 廃棄キャップ、廃棄瓶の交換</li> <li>・ <sup>18</sup>Oリカバリーパイアルのチューブ交換</li> <li>・ 電子真空ゲージの点検</li> <li>・ 真空ポンプ性能の点検</li> <li>・ すべての内部バルブの点検</li> <li>・ ガス流量の点検</li> <li>・ ガス圧カレレベルの点検</li> <li>・ ヒーターの点検</li> <li>・ シリンジドライバの点検</li> <li>・ 回転アクチュエータの点検</li> <li>・ 放射線検出器の校正</li> </ul>
3年毎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全体メンテナンス実施</li> </ul>

## 【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

製造販売業者:

GEヘルスケア・ジャパン株式会社

住所: 〒191-8503 東京都日野市旭が丘4-7-127

・ 機器のトラブル及び保守に関する問い合わせ先:  
カスタマーコールセンター  
電話: 0120-055-919

・ 投与後の副作用等に関する問い合わせ先:  
副作用コールセンター  
電話: 0120-203-169  
受付時間: 9:00-17:30(土日祝日を除く)

製造業者: GEMS PET Systems AB  
国名: スウェーデン

製造業者: GEヘルスケア AS  
国名: ノルウェー

取扱説明書を必ずご参照ください。



## 添付文書

\*\*2024年10月30日改訂（第4版）（Aβ抗体薬投与後）

\*2023年8月25日改訂（第3版）

医療機器承認番号：30100BZX00169000

機械器具 10 放射性物質診療用器具

放射性医薬品合成設備（70009000）

高度管理医療機器 特定保守管理医療機器 設置管理医療機器

### 放射性医薬品自動合成装置 Synthera+ (<sup>18</sup>F]FBB 合成用)

#### 【警告】

フロロベタベン(<sup>18</sup>F)（以下、「<sup>18</sup>F]FBB」という。）注射剤の製造に使用する試薬及び資材等は 1-3.合成に使用する原材料及び資材の項に記載されているものを使用すること

#### 【禁忌・禁止】

<sup>18</sup>F]FBB 注射剤の品質検定結果、規格に適合しない場合はその注射剤を投与しないこと

### 【1 形状・構造及び原理等】

#### 1.1 形状、構成

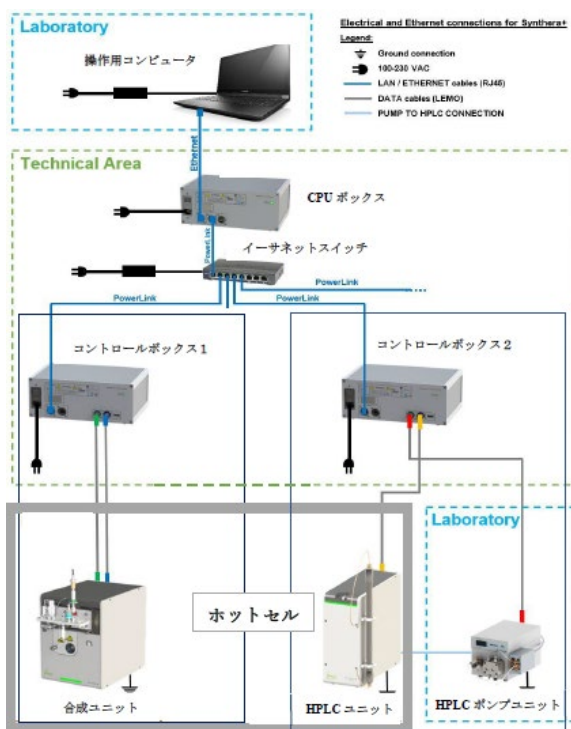


図 1.1 システム構成図

表 1-1 ユニットの形状

ユニット名	幅 (mm)	奥行 (mm)	高さ (mm)	重量 (kg)
操作用コンピュータ	~350	~250	~30	~2
CPU ボックス	280	197	116	~3
イーサネットスイッチ	~200	~150	~50	~0.5
コントロールボックス 1	280	197	116	~3
合成ユニット	178	271	247	~8
コントロールボックス 2	280	185	116	~3
HPLC ユニット	127	250	247	4.8
HPLC ポンプユニット	164	228	129	1.8

#### 1.2 本品の電気的定格

表 1.2-1 Synthera+の電気的定格

ユニット名	電圧(V)	電力	周波数 (Hz)	ヒューズ容量 (A)
操作用コンピュータ	100-240 VAC	180 VA	50/60	-
CPU ボックス	100-240 VAC	150 VA	50/60	2 x T1.6A
イーサネットスイッチ	100-240 VAC	150 VA	50/60	-
コントロールボックス 1	100-240 VAC	150 VA	50/60	2 x T1.6A
合成ユニット	24 VDC	60 W	N/A	-
コントロールボックス 2	100-240 VAC	150 VA	50/60	2 x T1.6A
HPLC ユニット	24 VDC	30 W	N/A	-
HPLC ポンプユニット	24 VDC	48 W	N/A	-

#### 1.3 <sup>18</sup>F]FBB 注射剤の製造に使用する原材料及び資材

表 1.3 に<sup>18</sup>F]FBB 注射剤の製造に使用する原材料の情報を示す。これらの原材料等は指定業者からキットとして販売されているものを使用すること

表 1.3 <sup>18</sup>F]FBB 注射剤の製造に使用する原材料

呼称	品番及び仕様		
IFP カセット	Synthera <sup>®</sup> -Nucleophilic Integrated Fluidic Processor <sup>™</sup>		
合成用原材料	Vial R1 ( <sup>18</sup> F-F/QMA 溶離液)	品番：LMI-PI-0015-Vial R1- <sup>18</sup> F-Eluent	
	Vial R2 (前駆物質溶解液)	品番：LMI-PI-0010-Vial R2-Acetonitrile	
	Vial R3 (Precursor: メシル酸 BOC スチルベン)	品番：LMI-PI-0010-Vial R3-Precursor	
	Vial R4 (加水分解液：HCl)	品番：LMI-PI-0010-Vial R4-HCl	
	Syringe R5 (PH 調製液：NaOH)	品番：LMI-PI-0015-Syringe R5-NaOH	
	Vial R6 (緩衝液)	品番：LMI-PI-0010-Vial R6-Buffer	
	QMA cartridge ( <sup>18</sup> F-F の捕捉用)	品番：LMI-PI-0010-Preconditioned-Sep-Pak Light QMA cartridge	
	Water bag (注射用蒸留水)	品番：LMI-PI-0010-Water bag	
	3 mL Syringe (Vial R2 分注用)	品番：LMI-PI-0010-BD 3 mL Syringe	
	25G needle	品番：LMI-PI-0010-FINE-JECT needle, 25G x 1" x 2	
	Airlock Filter (インジェクションルーブエア混入防止)	品番：LMI-PI-0010-Airlock Filter, 13mm, 0.45µm	
	HPLC	Vial P1 (剤形調製剤)	品番：LMI-PI-0030-Vial P1-Formulation base
		Vial P2 (放射線分解防止剤)	品番：LMI-PI-0030-Vial P2-Scavenger
Vial P3 (濃度調製剤)		品番：LMI-PI-0030-Vial P3-Dilution Media	

取扱説明書を必ず参照すること

	Bottle1 (HPLC カラム移動相)	品番：LMI-PI-0030-Bottle1- p-HPLC ELUENT
	Bottle 2 (HPLC カラム洗浄液)	品番：LMI-PI-0030-Bottle 2- cleaning of p-HPLC
	BD 5 mL Syringe (Vial P2 分注用)	品番：LMI-PI-0030-BD 5 mL Syringe x 2
	BD 10 mL Syringe (Vial P3 分注用)	品番：LMI-PI-0030- BD 10 mL Syringe
	BD 20 mL Syringe (注射用蒸留水分注用)	品番：LMI-PI-0030- BD 20 mL Syringe
	Hypodermic-needle (Formulation vial ベント)	品番：LMI-PI-0030- Hypodermic-needle, 20Gx70 mm
	ベント針 (バイアル分注用)	品番：LMI-PI-0030- Venting needle with sterile filter x 4
	ミニスパイク (Bottle B1,B2 出口)	品番：LMI-PI-0030-Minispick with particle filter x 2
その他 資材	製品バイアル	Product vial Allergy-30 mL Sealed sterile vial
	滅菌フィルター	Millipore-SLGVJM033RS
	製品バイアルベントフイ ルター	Millipore-SLFGI25LS
	Formulation vial 入口/出口ニードル	Spinal needle x 2, 18G x 90"

#### 1.4 作動原理 (<sup>18</sup>F]FBB 注射剤の製造)

##### (1) [<sup>18</sup>F]FBB の合成スキーム

[<sup>18</sup>F]FBB の合成スキームには、LMI 社 (旧 Piramal 社) が開発した方法が使用されている。図 1.4-1 にその合成スキームを示した。

[<sup>18</sup>F]FBB は、メシル酸 t-ブトキシカルボニルスチルベンを前駆体とし、前駆体中のメシル酸基(CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)が <sup>18</sup>F-F により置換され、続いて t-ブトキシカルボニル基((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-O-C(=O))が塩酸で加水分解された後、中和工程を経て [<sup>18</sup>F]FBB 合成液が得られる。中和後、合成液は HPLC ユニットの送られ、 [<sup>18</sup>F]FBB 画分が分取される。分取液は Formulation vial で剤形が調製された後、分注セルに送られ、ろ過滅菌されて製品バイアルに回収される。

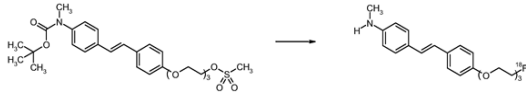


図 1.4-1 [<sup>18</sup>F]FBB の合成スキーム

##### (2) IFP カセットへの試薬バイアル等のセット

図 1.4-1 に示す合成スキームは、IFP カセットの反応管内で行われる。実際の製造に当たっては、IFP カセットに事前に調製された 4 本の試薬バイアル及び陰イオン交換カートリッジ (以下、「QMA」という。) を合成開始直前に定められた位置にセットする (図 1.4-2 参照)。

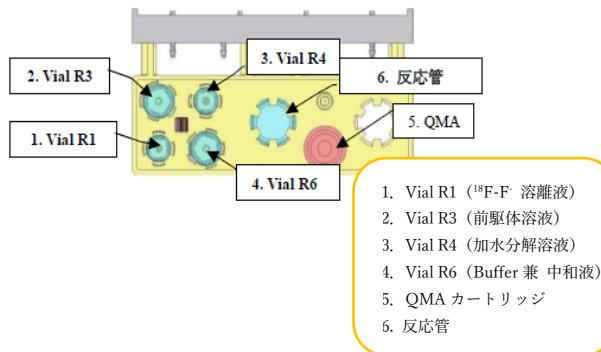


図 1.4-2 IFP カセットにセットする試薬バイアル等の位置

##### (3) 製造工程の説明

- ① サイクロトロンで製造された <sup>18</sup>F-F を含むターゲット水が合成ユニットに付属する V-vial に払い出される。
- ② 合成ユニットは、合成開始指令により、①の V-vial からターゲット水を QMA カートリッジ経由でターゲット水回収バイアルに吸引する。ターゲット水が QMA を通過するとき <sup>18</sup>F-F が QMA に捕捉される。
- ③ Vial R1 から <sup>18</sup>F-F 溶離液を②の QMA カートリッジ経由で反応管に吸引する。溶離液が QMA を通過するとき <sup>18</sup>F-F が QMA から溶離し反応管に回収される。
- ④ ③の反応管を窒素気流下で加熱・濃縮乾固し錯体 [K/222] <sup>18</sup>F を生成する。
- ⑤ ④の反応管に Vial R3 からアセトニトリルに溶解された前駆体を吸引・加熱し、前駆体中のメシル酸基を <sup>18</sup>F-F で置換する (求核置換反応)。
- ⑥ ⑤の反応管を窒素気流下で加熱しアセトニトリルを留去、最終的に真空下で加熱しアセトニトリルを留去する。
- ⑦ ⑥の反応管に Vial R4 より加水分解液(HCl)を吸引・加熱し、前駆体中の t-ブトキシカルボニル基を加水分解で前駆体から外す。
- ⑧ ⑦の反応管に Vial R6 より中和用 NaOH を含む緩衝液を吸引し、中和する。中和後、合成液は HPLC ユニットのインジェクションループに移送される。ここまでの工程が合成ユニットで自動制御される。
- ⑨ HPLC ユニットの、事前に Bottle 1 に調製された移動相で HPLC カラムの緩衝化を始める。次に合成ユニットからの指令により、インジェクションバルブが⑧のインジェクションループ側に切り替わり、インジェクションループ内の合成液が HPLC カラムに送られ [<sup>18</sup>F]FBB の分離を開始する。なお、HPLC カラムは Synergi Hydro-RP 10×250 mm, 10µm (Phenomenex) を使用する。
- ⑩ オペレーターは、HPLC カラム流出液の放射能を HPLC 画面でモニターし、分離開始から 8 分後に現れるピーク ([<sup>18</sup>F]FBB の画分) を分取する。分取開始指令はオペレーターが行い、1 分後に自動で終了する。分取した [<sup>18</sup>F]FBB 画分は、事前調製された製剤化溶液が入っている Formulation vial に回収され、剤形が調製される。
- ⑪ ⑩の [<sup>18</sup>F]FBB 溶液は分注セルに送られ、0.22 µm の滅菌フィルターでろ過滅菌され製品バイアルに回収される。また、必要に応じ事前調製された濃度調製剤で希釈する。これが品質試験前の [<sup>18</sup>F]FBB 注射剤である。

## 【 2 使用目的又は効果 】

### \*\*2-1 使用目的又は効果

「放射性医薬品自動合成装置 Synthera+」 (以下、「本品」という。) は、陽電子放射断層撮影検査 (以下、「PET 検査」という。) で使用される放射性薬剤フルオロデオキシグルコース (<sup>18</sup>F) (以下、「 [<sup>18</sup>F]FDG という。) 注射剤及びフロロベタベン (<sup>18</sup>F) (以下、「 [<sup>18</sup>F]FBB という。) 注射剤の製造に使用される。

[<sup>18</sup>F]FDG 注射剤は、PET 検査において悪性腫瘍におけるグルコース代謝能の評価、心筋のグルコース代謝能の評価、てんかん発作焦点のグルコース代謝異常領域の確認、及び大型血管炎の診断における炎症部位の確認に使用される。

[<sup>18</sup>F]FBB 注射剤は、PET 検査においてアルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症が疑われる患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化、及びアミロイドベータ抗体投与後の脳内アミロイドベータプラークの可視化に使用される。

### 2-2 使用目的又は効果に関連する使用上の注意

アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症の発症前診断を目的として無症候者に対して <sup>18</sup>F]FBB 注射剤を用いた PET 検査を実施しないこと。アルツハイマー病による軽度認知障害又は認知症の発症予測に関する有用性は確立していない。

取扱説明書を必ず参照すること

【 3 使用方法等 】

本品は、サイクロトロンで製造される大量の放射性物質を扱うために十分な遮蔽能力を有するホットセル内に設置され、ホットセル外から遠隔操作される。[<sup>18</sup>F]FBB 注射剤の製造には、合成ユニットと HPLC ユニットを使用する。使用に当たって、合成システム及び HPLC システムのコントロールボックスのスイッチを ON にする。

すべての製造準備が整ったら合成ユニットに装着した IFP カセットの定められた位置に事前調製された4本の試薬バイアル及び QMA カートリッジをセットし、ホットセルの扉を開めてサイクロトロンから放射性物質(<sup>18</sup>F-F)を受入、製造を開始する。

以下、図 3-1 に [<sup>18</sup>F]FBB 注射剤の製造の流れを、また表 3-1 にその詳細を示す。

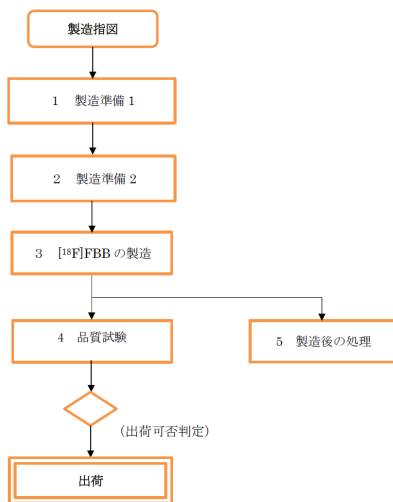


図 3-1 [<sup>18</sup>F]FBB 注射剤の製造の流れ

表 3-1 [<sup>18</sup>F]FBB 注射剤の製造手順

手順名称	製造手順
1 製造準備 1	<p>1) 合成ユニットと外部機器との接続 (図 3-2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>合成ユニット及び HPLC ユニットに N<sub>2</sub> ガス供給ラインを接続</li> <li>合成ユニットに圧縮空気供給ラインを接続</li> <li>サイクロトロンからのターゲット水供給 (<sup>18</sup>F-F 含む) ラインとターゲット水受入 V-vial (以下、V-vial という。)の接続、V-vial と合成ユニットの接続及び V-vial 排気と合成廃液瓶の接続</li> <li>合成ユニットとターゲット水回収バイアルの接続</li> <li>合成ユニット真空ラインの接続</li> <li>合成ユニットと合成廃液瓶の接続及び合成廃液瓶ペントと排気ガスバグの接続</li> </ul>

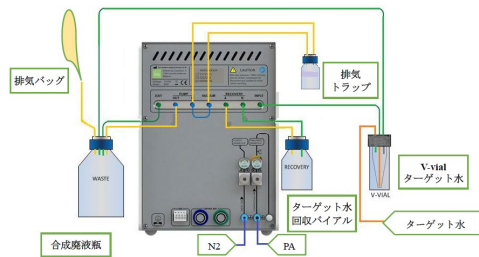


図 3-2 合成ユニットと外部機器の接続図

	<p>2) 製品移送ライン洗浄</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HPLC ユニット側で製品移送ラインの洗浄ラインを作成</li> <li>コンピュータ側で HPLC システムを立ち上げ、'HPLC Line Cleaning seq.'を選択、洗浄開始、終了後 N<sub>2</sub> ガスで乾燥</li> </ul>
	<p>3) 製造用資材の準備</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IFP カセットの準備： 個包装された IFP パックからカセットを取り出し、反応管の割れ・欠け、バルブの動き、チュービング等の健全性を確認</li> <li>Vial P2 (Scavenger)の調製： Vial P2 に WFI 17 mL 加え、溶解</li> <li>Vial P1 (Formulation base)の調製・組立：Vial P2 用 5mL シリンジを使用し、Vial P2 から 5 mL 分注、Vial P1 に加える。シリンジのみ分割・廃棄し、ニードルはそのまま Vial P1 のペントに使用</li> <li>Vial P1 に入口/出口用ニードル (Spinal needle, 18 G x 90 mm) を穿刺</li> <li>Vial R1 の調製 (開封、外観確認)</li> <li>Vial R3 (Precursor)の調製： Vial R2 からアセットニトリル 1.8 mL を分注、Vial R3 に加え溶解</li> <li>Vial R4 (加水分解液) の調製 (開封、外観確認)</li> <li>Vial R6 (Buffer)の調製： Vial R6 に Syringe R5 (NaOH)を加え混合</li> </ul>
	<p>4) HPLC 用移動相及びカラム洗浄液の調製</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bottle B1 (移動相) の調製： Vial P2 から放射線分解防止溶液 3 mL 分注、Bottle 1 に加え混合、Mini spike をセット、脱気</li> <li>Bottle 2 (洗浄液) に Mini spike セット</li> <li>Bottle1 と Bottle2 を HPLC ユニットにセット、HPLC ポンプ吸込みラインを Bottle1 液及び Bottle2 液で夫々満たす。</li> <li>HPLC カラム洗浄のため、カラム出口を HPLC ユニット入口に接続</li> </ul>
	<p>5) 製品バイアル及び分注資材の組み立て</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>製品バイアルの組み立て 製品バイアルに滅菌フィルターとペントフィルターをセット</li> <li>分注シリンジの組み立て (必要本数)</li> <li>上記資材を分注用セルに搬入</li> </ul>
2 製造準備 2	<p>1) 合成システム及び HPLC システムの立上</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>コントロールボックス 1、2 の電源投入</li> <li>CPU ボックスの電源投入</li> <li>N<sub>2</sub> ガスの供給圧力調製 (Pin=0.2 MPa)</li> <li>圧縮空気の供給圧力調製 (Pin=0.7 MPa)</li> <li>合成ユニットに IFP カセット装着 (この時点では IFP カセットに試薬バイアル等は搭載していない)</li> <li>操作用コンピュータ (以下、PC という。)の電源投入</li> <li>Synthera+ ソフトウェアの立ち上げ</li> <li>Use name と Pass word を入力、Log-in</li> <li>使用するユニットを指定</li> <li>PC とユニット間の通信確認</li> <li>連動運転を開始</li> <li>Batch number 画面で Batch number を入力</li> <li>レシピ選択画面から 'FBB configuration file' を選択</li> <li>HPLC 画面を開き、RUN をクリック。HPLC ユニットは自動で HPLC カラムの洗浄を開始、洗浄終了後自動待機</li> </ul>

取扱説明書を必ず参照すること

		<ul style="list-style-type: none"> <li>合成画面を開き、Load 釦をクリック。IFP カセットが合成ユニットに取込まれる。</li> <li>合成画面で‘RUN’をクリック。自動で IFP カセットの気密試験を開始。気密試験終了後、次の指令が来るまで待機</li> </ul>
		<p>2) 合成開始直前の準備</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IFP カセットに試薬及び QMA をセット</li> <li>合成ユニット製品出口を HPLC ユニット入り口に接続</li> <li>HPLC カラム出口を Vial P1 入口に接続</li> <li>製品移送ラインを製品バイアルに接続</li> <li>Hot-cell の扉を開めサイクロトロンから <sup>18</sup>F-F を受け入れ</li> </ul>
3	[ <sup>18</sup> F]FBB の製造	<p>1) [<sup>18</sup>F]FBB の製造</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>合成画面上の Play 釦をクリック、シーケンスを再開</li> <li>合成ユニットは V-vial から <sup>18</sup>F-F を吸引、合成を開始。HPLC ユニットは、HPLC ポンプ吸い込みラインを洗浄液 (Bottle2) から移動相 (Bottle1) に切り替え、カラムのコンディショニングを開始</li> <li>合成ユニットは、合成が終了すると合成液を HPLC インジェクションループに移送し、HPLC ユニットに分離開始指令を出す。</li> <li>HPLC ユニットは、分離開始指令を受けてインジェクションバルブをインジェクションループ側に切り替え、分離を開始</li> <li>オペレーターは、HPLC 画面でカラム流出液の放射能検出器のトレンドを監視、8 分前後に現れるピークを分取。分取は 1 分後に自動で終了する。</li> <li>分取液は Vial P1 に回収され、Formulation base と混合、剤形が調製される。</li> <li>Vial P1 で剤形が調製された [<sup>18</sup>F]FBB 溶液は、製品バイアルにセットされた滅菌フィルターに送られ、ろ過滅菌されて製品バイアルに回収される。</li> <li>製品バイアルに回収された薬剤は必要に応じて事前調製された濃度調製溶液で希釈される。これが試験検査前の [<sup>18</sup>F]FBB 注射剤である。</li> </ul> <p>2) バッチレポートの作成</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>合成終了後にバッチレポートが自動で作成される。バッチレポートには、合成パラメータ (温度、圧力、放射能) のトレンド、HPLC のクロマトグラム、シーケンスの進捗、逸脱の有無等が記載され、自動保存される。</li> </ul>
4	品質試験	<p>1) 製造終了後、 [<sup>18</sup>F]FBB 注射剤の品質試験を実施し、試験に合格したものだけが PET 検査に使用できる。(品質試験項目、規格及び試験方法については表 3-2 参照)</p>
5	製造後の処理	<p>1) 製造終了後、放射能の減衰を待って HPLC カラムを洗浄する。</p> <p>2) 合成ユニットは使用済み IFP カセットの廃棄以外は特別な後処理を必要としない。</p>

表 3-2 品質試験規格及び試験方法

試験項目	規格値	試験方法	頻度
性状	澄明	鉛ガラス越しに目視確認	毎合成後
粒子の有無	認めない		
化学的同定	10% 以内	HPLC の UV 検出器で測定された保	毎合成後

フロルベタベン ( <sup>18</sup> F+ <sup>19</sup> F) (トランス異性体)		保持時間を標品 (フロルベタベン ( <sup>19</sup> F) トランス異性体) と比較する。	
放射化学的同定 フロルベタベン ( <sup>18</sup> F) (トランス異性体)	10% 以内	HPLC のガンマ線検出器で測定された保持時間を UV 検出器で測定された標品 (フロルベタベン ( <sup>19</sup> F) トランス異性体) の保持時間と比較する。	毎合成後
放射化学的同定 フロルベタベン ( <sup>18</sup> F) (シス異性体)	1.14±0.02 (トランス異性体との相対保持時間)	ガンマ線検出器を備えた HPLC 法にて行う。	毎合成後
pH	4.5-8.5	pH メータで測定する。	毎合成後
放射性核種確認試験	511 KeV にピークを認める。	ガンマ線測定法により行う。	毎合成後
<sup>18</sup> F の同定—半減期	110±5 分	ガンマ線測定法により行う。	毎合成後
放射性核種純度試験 長期持続放射性核種	ノイズ <sup>2)</sup> より 5 倍高い信号はない。	ガンマ線測定法により合成終了後 24~72h 以内に行う。	毎合成後
放射化学的純度 フロルベタベン ( <sup>18</sup> F) (トランス異性体+シス異性体)	93% 以上	ガンマ線検出器を備えた HPLC 法にて行う。	毎合成後
放射化学的不純物含量 フロルベタベン ( <sup>18</sup> F) 以外の不純物	7% 以下	ガンマ線検出器を備えた HPLC 法にて行う。	毎合成後
放射化学的含量 フロルベタベン ( <sup>18</sup> F) (シス異性体)	6% 以下	ガンマ線検出器を備えた HPLC 法にて行う。	毎合成後
化学的濃度 フロルベタベン ( <sup>18</sup> F+ <sup>19</sup> F) (トランス異性体)	3 µg/mL 以下	UV 検出器を備えた HPLC 法にて行う。	毎合成後
化学的不純物質 BOC スチルベントリエチレングリコール濃度	3 µg/mL 以下	UV 検出器を備えた HPLC 法にて行う。	毎合成後
化学的不純物質 メシル酸スチルベン濃度	3 µg/mL 以下	UV 検出器を備えた HPLC 法にて行う。	毎合成後
未知化学的不純物個々の質量	3 µg/mL 以下	UV 検出器を備えた HPLC 法にて行う。	毎合成後
未知化学的不純物質の総量	5 µg/mL 以下	UV 検出器を備えた HPLC 法にて行う。	毎合成後
比放射能	3 GBq/µmol 以上	放射能濃度と、フロルベタベン ( <sup>18</sup> F) 及びフロルベタベン ( <sup>19</sup> F) トランス異性体の化学的濃度から算出する。	毎合成後

取扱説明書を必ず参照すること



放射能濃度	50~5000 MBq/mL	総放射能及び合成フルロベータベン注射液の合計から算出	毎合成後
クリプトフィックス222	50 ppm 以下	カラースポットテスト(TLC)法にて行う。	毎合成後
アセトニトリル残量	410 ppm未満	ガスクロマトグラフィ法にて行う。	毎合成後
算出最大単回投与容量	右式により算出する。但し算出値が10 mLを超える場合は10mLとする	$V_{max} = \frac{1.5\mu\text{g}}{C_{max\_imp}[\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}]}$ Vmax : 容量 Cmax_imp : 最大未知化学的不純物質質量	毎合成後
フィルター完全性試験	150kPa 以上	Millex GV を20mL EtOH/ 水 (70/30) で洗浄した後バブルポイント法にて行う。	毎合成後
エンドトキシン	15 EU/mL 以下	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験にて行う。	毎合成後
無菌試験	無菌であること	日本薬局方に定める「メンブラン法」にて行う。	毎合成後 (事後)

※「ノイズ」とは、サンプルの存在がない状態の信号の範囲のこと。ガンマ線検出器によって検出される自然界に偏在する線源からなるガンマ線スペクトロメータの電気信号の不規則なゆらぎのこと

#### 【 4 使用上の注意事項 】

##### 4.1 重要な基本的注意（機器に関する事項）

- (1) 設置時の注意事項
 

本品は設置管理医療機器である。装置の設置に当たっては製造販売業者の指示に従うこと
- (2) 放射線障害防止に関する注意事項
  - ① 放射性物質の取り扱いとは施設で定める「放射線障害防止予防規定」に従うこと
  - ② 本品は放射線に対する十分な遮蔽能力を有するホットセル内で使用すること
  - ③ 本品を設置するラボ室には放射線モニターを設置し、室内の放射線を常時モニターすること
  - ④ 本品使用后、ホットセルの扉を開けるときはGMカウンター等によりホットセル内部の放射線量を計測し放射線の安全を確認すること
- (3) 作業環境に関する注意事項
 

「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準」（日本核医学会）の「1.製造基準」に準拠すること
- (4) 本品使用上の注意事項
  - ① 保守・点検等でユニットのパネルを開けるときは100Vの電撃に注意すること
  - ② HPLC ポンプ、Vacuum pump 及び各種シリンダー等の可動機器の調整を行う時は、指のはさみ等に注意のこと
  - ③ 合成ユニットのヒータブロックのキャリブレーションを行う時は高温に注意のこと
  - ④ 不活性ガス及び圧縮空気ラインを点検するときは、バーストに注意のこと
  - ⑤ 本品使用者は付属の取扱説明書を読み、これに従うこと
- (5) [<sup>18</sup>F]FBB 注射剤製造上の注意事項
  - ① 本品で製造する[<sup>18</sup>F]FBB 注射剤を患者に使用する前に、[<sup>18</sup>F]FBB 注射剤製造に係る製造手順書を作成し、これに基づいて最低3回の製造製造試験を行い、製造の再現性を確認すること

- ② 本品を3か月以上使用していない場合は、再使用に当たって最低1回の製造試験を行い、再現性を確認すること
- ③ メンテナンス、主要部品の交換又は修理の後は、最低一回の製造試験を行い、再現性を確認すること
- ④ 通常のサイクルで[<sup>18</sup>F]FBB 注射剤を製造する場合は、使用前に機器の健全性を確認すること
- (6) [<sup>18</sup>F]FBB 注射剤の品質管理上の注意事項
  - ① 本品で製造した[<sup>18</sup>F]FBB 注射剤の品質評価をする前に分析方法を確立すること
  - ② 「無菌試験」については、結果が得られるのに1週間かかるので事後判定とする。もし無菌試験の結果が不合格になった場合は、その原因を究明し原因の除外対策を行い、対策が有効であることを確認してから製造を再開すること

##### 4.2 その他の注意（薬剤に関する事項）

###### (1) 組成・性状

[ <sup>18</sup> F]FBB 注射剤中の添加物含有量 (mg/mL)		
アスコルビン酸ナトリウム		28.8
アスコルビン酸		4.4
無水エタノール		118
注射用水		677.5
マクロゴール 400		200

###### \*\* (2) 効能又は効果

PET 検査において MCI を含むアルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドプラークの可視化、及び抗アミロイドベータ抗体薬投与後の脳内アミロイドベータプラークの可視化

###### (3) 用法及び用量

- ① [<sup>18</sup>F]FBB 注射剤を単回静脈内投与するとき、推奨される放射能量は 300MBq (8.1 mCi) である。また、質量用量 30μg 及び投与容量 10mL を超える投与は行わないこと
- ② 投与ルート内の残留を防ぐため、[<sup>18</sup>F]FBB 注射剤の投与に引き続いて日局生理食塩液約 10mL を急速静注すること
- ③ [<sup>18</sup>F]FBB 注射剤を静脈内投与してから 45 分から 110 分後までに撮像を開始する。撮像時間は 15~20 分間とする。

###### (4) 重要な基本的注意

- ① [<sup>18</sup>F]FBB 注射剤を用いた PET 検査の実施にあたっては、日本核医学会、日本認知症学会及び日本神経学会の定めるガイドライン「アミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン」に基づき、適切な対象患者に検査を実施すること
- ② MCI を含むアルツハイマー由来の認知機能障害を有する患者には脳内アミロイドベータプラークが認められるが、他の認知機能障害を有するの患者にも脳内アミロイドベータプラークが存在することがあるため、患者の診断は、他の関連する検査結果や臨床症状等に基づき総合的に判断すること

###### (5) 副作用

- ① 日本人 53 例を含む国際共同第Ⅲ相試験において、安全性評価対象症例 216 例中 19 例 (8.8%) に副作用（治験薬と関連のある TEAE）が認められ、主な副作用は注射部位疼痛 4 例 (1.9%)、穿刺部位反応及び頭痛各 3 例 (1.4%)、低血圧 2 例 (0.9%) であった。
- ① その他の副作用
 

国際共同第Ⅲ相試験における副作用は以下のとおりであった。

器官別大分類	1~10% 未満	0.1~1% 未満
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛、穿刺部位反応	注射部位紅斑、発熱
肝胆道系障害		肝機能異常
皮膚及び皮下組織障害		中毒性皮膚疹、発疹、丘疹
神経系障害	頭痛	
血管障害	高血圧	低血圧
傷害、中毒および処置合併症		処置後高血圧、処置後疼痛

取扱説明書を必ず参照すること

- (6) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
- ① 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ投与すること。(妊娠中の投与の安全性は確立していないため)
  - ② 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、 $^{18}\text{F}$ FBB 注射剤の半減期を考慮し、投与後 24 時間は授乳を中止するよう指導すること。(授乳中の投与における $^{18}\text{F}$ FBB の乳汁への移行の有無及び乳児に対する影響は不明であるため)
- (7) 適用上の注意
- ①  $^{18}\text{F}$ FBB 注射剤を用いて撮像した PET 画像の読影は $^{18}\text{F}$ FBB の読影者向けトレーニングプログラムを修了した医師が行うこと
  - ②  $^{18}\text{F}$ FBB 注射剤は、適切な放射線遮蔽能を備えた容器に保管すること
  - ③ 合成終了後の注射剤は、室温で遮光保存し 10 時間以内に使用すること
  - ④  $^{18}\text{F}$ FBB 注射剤は局所刺激性があるため、血管外に漏れないように慎重に投与すること

(8) 薬物動態

① 分布

日本人健康成人 18 例に $^{18}\text{F}$ FBB 注射剤を単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに全身に分布し、投与放射量の 6.19%が脳へ分布した。臓器別の吸収線量及び実効線量は以下のとおりであった。

臓器	吸収線量 <sup>注)</sup> (mGy/300MBq)
副腎	4.6±0.2
脳	3.9±0.6
乳腺	2.5±0.1
胆嚢壁	45.6±19.1
心臓壁	5.4±0.6
腎臓	8.8±1.4
肝臓	14.7±2.3
下部大腸壁	15.1±3.1
肺	5.6±1.0
筋肉	3.4±0.1
骨原性細胞	5.2±0.3
卵巣	6.4±0.4
膵臓	4.9±0.2
赤色骨髄	4.2±0.2
皮膚	2.3±0.1
小腸	14.8±3.0
脾臓	3.7±0.1
胃壁	4.1±0.2
精巣	3.5±0.2
胸腺	3.1±0.2
甲状腺	2.9±0.2
上部大腸壁	19.2±7.0
膀胱壁	36.6±8.5
子宮	6.6±0.3
全身	4.0±0.1
実効線量 (mSv/300MBq)	8.1±0.5

<sup>注)</sup> 吸収線量は平均値±標準偏差で表す。

② 代謝

$^{18}\text{F}$ FBB 注射剤の投与 2.5 分後では血漿中総放射能の約 80%が $^{18}\text{F}$ FBB の未変化体であったが、投与 30 分後には $^{18}\text{F}$ FBB の未変化体が占める割合は血漿中総放射能の約 10%に低下し、極性代謝物が血漿中総放射能の大部分を占めた。*in vitro* 試験の結果、極性代謝物の生成に関与する主な代謝酵素は CYP2J2 及び CYP4F2 であることが示唆された。

③ 排泄

$^{18}\text{F}$ FBB 注射剤の投与 12 時間後には、投与放射量の約

35%が尿中に排泄された。尿中放射能は主に極性代謝物によるものであった。

(9) 臨床成績

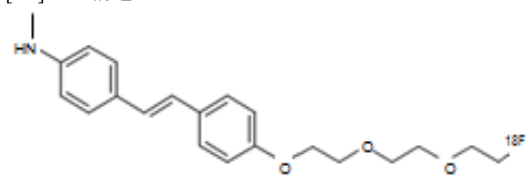
国際共同第 III 相試験において、 $^{18}\text{F}$ FBB 注射剤 300MBq±20%が単回静脈内投与され、投与 90~110 分後に脳 PET スキャンが行われた。全集団 94 例及び日本人部分集団 28 例について、病理組織学的評価 (脳内アミロイドベータの有無) をスタンダードとした場合、PET 画像の視覚的評価 (読影医 3 名の多数決による判定) の感度及び特異度は、全集団で 96.30%及び 85.00%、日本人部分集団で 100%及び 75.00%であった。

(10) 薬理効果

合成アミロイド線維 (Aβ1-42) 及びヒト脳ホモジネートを用いた *in vitro* 試験において、フロルベタベンがアミロイドベータと結合することが示された。また、ヒト脳組織切片を用いた *in vitro* 試験において、フロルベタベンがアミロイドベータプラークに選択的に結合することが示された。

(11) 有効成分に関する理化学的知見

①  $^{18}\text{F}$ FBB 構造式



② 放射性核種の特長 ( $^{18}\text{F}$ として)

- ・物理的半減期：109.8 分
- ・主γ線エネルギー：0.511MeV (193.4%)

【 5 臨床成績 】

本品の有効性を指標として実施した臨床試験はないため、臨床成績は省略する。 $^{18}\text{F}$ FBB 注射液の臨床成績は、「その他の注意」の「臨床成績」の項参照)

【 6 保守・点検に係る事項 】

(1) 使用者による保守点検事項

- ① 装置を使用する前に、損傷、劣化、異常等が無い目視点検を行うこと。また、装置が正しく機能するか、動作確認を行うこと
- ② 長期間使用しなかった機器を再使用する際には、使用前に必ず機器が正常に作動することを確認すること

(2) 業者による保守点検事項

正規のサービス業者による保守・点検を定期的に行うこと

【 7 保管方法及び有効期間等 】

(1) 保管方法

放射性薬剤自動合成装置 Synthera+には、原料・薬品及び毎セットアップ時交換する消耗品以外は、品質確保するために特別な保管方法を必要とする構成部品は使用していない。

(2) 有効期限等

放射性薬剤自動合成装置 Synthera+一般環境下で保管される限り、保管方法によって決まる有効期限は定められていない。

【 8 主要文献および文献請求先 】

(資料請求先)

株式会社 CMI

東京都渋谷区恵比寿 4-20-3

恵比寿ガーデンプレイスタワー18 階

電話：03-5789-5899

FAX：03-5789-5818

取扱説明書を必ず参照すること

【 9 製造販売業者及び製造業者等の氏名又は名称等 】

- ・製造販売業者：  
株式会社 CMI  
東京都渋谷区恵比寿 4-20-3  
恵比寿ガーデンプレイスタワー18 階  
電話：03-5789-5899  
FAX：03-5789-5818
- ・製造業者：  
Ion Beam Applications SA（ベルギー）

**\*\*使用に際してはこの電子添文をよくお読みください。  
また、必要な時に読めるように保管しておいてください。**

4 Y X O 4 T

\*\*2022年4月改訂 (第4版)  
\*2022年3月改訂 (第3版)

体外診断用医薬品

製造販売承認番号：30300EZ00062000

β-アミロイドキット

# ルミパルス® β-アミロイド1-40

## 重要な基本的注意

認知症の診断に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、検査の原理及び結果の解釈を十分に理解した上で、関連学会等の適正使用指針に従って使用すること。

## ■一般的な注意

1. 本試薬は、体外診断用であるため、それ以外の目的には使用しないでください。
2. 診断の際は、本測定値以外に他の検査結果や臨床症状等もあわせて考慮し、総合的に判断してください。
3. 本書以外の使用方法については保証を致しません。
4. 本試薬および検体は、感染の危険性があるものとして十分に注意して取扱ってください。
5. 本試薬には、保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれています。試薬が誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合には、水で十分に洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば、医師の手当等を受けてください。
- \*\*6. 本試薬の使用に際しては、本書とあわせ、各試薬の添付文書、使用する測定システムの電子添文および取扱説明書をご参照ください。

## ■形状・構造等 (キットの構成)

1. 抗体結合粒子<sup>注1)</sup> (使用時液状、150 μL/免疫反応カートリッジ)  
抗β-アミロイド1-40モノクローナル抗体 (マウス) 結合フェライト粒子を含みます。
2. 酵素標識抗体 (液状、320 μL/免疫反応カートリッジ)  
アルカリホスファターゼ (ALP) 標識抗β-アミロイドモノクローナル抗体 (マウス) を含みます。



3. β-アミロイド1-40キャリブレーションセット：3濃度×2  
β-アミロイド1-40キャリブレーション
- (1) 0 pg/mL β-アミロイド1-40キャリブレーション (凍結乾燥、1.0 mL用×2)
- (2) 500 pg/mL β-アミロイド1-40キャリブレーション (凍結乾燥、1.0 mL用×2)
- (3) 3000 pg/mL β-アミロイド1-40キャリブレーション (凍結乾燥、1.0 mL用×2)
- β-アミロイド1-40用溶解用液 (液状、10 mL×1)  
β-アミロイド1-40キャリブレーションは凍結乾燥品です。  
β-アミロイド1-40用溶解用液を用いて調製します。
4. 基質液 (液状、100 mL×6、50 mL×6)  
基質としてAMP<sup>PD</sup> <sup>注2)</sup>を含みます。  
ご使用の測定システムに合わせてご用意ください。
5. 洗浄液 (濃縮液、1000 mL×1)
6. 検体希釈液 (液状、300 mL×4、80 mL×4)  
ご使用の測定システムに合わせてご用意ください。  
注1) 15℃以下の温度ではゲル化しています。  
注2) AMP<sup>PD</sup>：3-(2'-spiroadamantane)-4-methoxy-4-(3''-phosphoryloxy)phenyl-1,2-dioxetane disodium salt/3-(2'-spiroadamantane)-4-methoxy-4-(3''-ホスホリルオキシ)フェニル-1,2-ジオキセタン・2ナトリウム塩

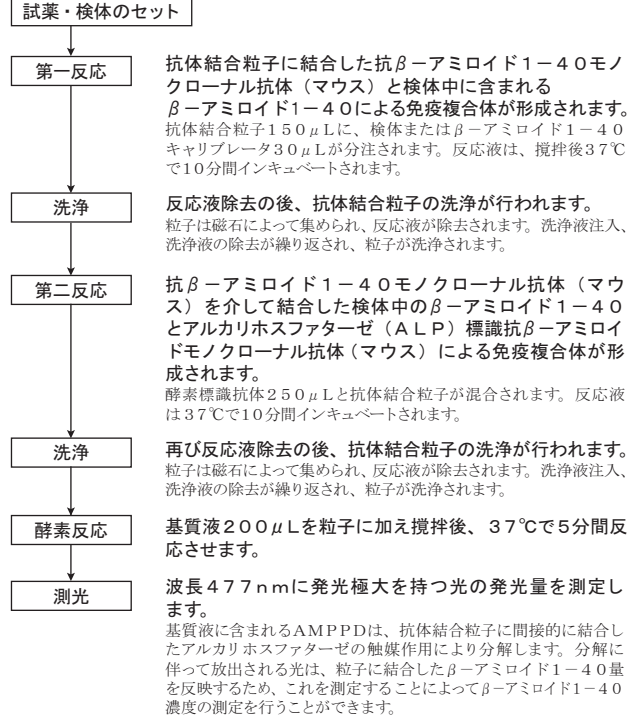
## ■使用目的

脳脊髄液中のβ-アミロイド1-40の測定 (脳内アミロイドβの蓄積状態把握の補助)

## ■測定原理

本試薬は2ステップサンドイッチ法に基づいた化学発光酵素免疫測定法によるβ-アミロイド1-40測定試薬です。

## <反応プロトコール：2ステップモード>



検体中のβ-アミロイド1-40濃度が測定範囲を超えた場合は、必要に応じて検体希釈液を用いて検体を希釈し、再測定してください。

## ■操作上の注意

1. 測定検体の性質、採取法  
(1) 検体の採取および保存は、関連学会等のガイドライン、指針等に従った方法で実施してください。  
(2) 可能な限り新鮮な検体を用いてください。  
文献によると、25℃で保存した場合は2日間<sup>1)</sup>、2～8℃で保存した場合は15日間<sup>1)</sup>、-20℃で保存した場合は2ヵ月間<sup>2,3)</sup>まで検体の安定性が認められています。  
(3) 検体を繰り返し凍結融解することは避けてください。  
(4) 有形成分、沈殿物、浮遊物が含まれている検体では、測定値に影響を与える場合があります。正しい結果が得られるように遠心または除去した後で使用してください。  
(5) 検体間の汚染が生じないように検体は注意して取扱ってください。  
(6) 血液の混入した脳脊髄液は使用しないでください。
2. 妨害物質・妨害薬剤  
検体に以下の物質を添加して試験した結果、記載の濃度まで測定値に影響は認められませんでした。

添加物質	添加濃度
トリグリセリド	40 mg/d L
ビルルビンF/C	0.5 mg/d L
ヘモグロビン	12.5 mg/d L
リウマトイド因子	15.8 IU/mL
ヒトアルブミン	0.18 g/d L
ヒトIgG	0.06 g/d L
ヒトIgM	0.0037 g/d L
ヒトIgA	0.0022 g/d L
全血	0.1%
HAMA	5 ng/mL
乳び	18.4 FTU
ピオチン	10 ng/mL
アセトアミノフェン	1324 μmol/L
アセチルサリチル酸	3.62 mmol/L
アンピシリン	152 μmol/L
アスコルビン酸	342 μmol/L
カフェイン	308 μmol/L
クロラムフェニコール	155 μmol/L
ジゴキシン	7.8 nmol/L
ヒドロクロチアジド	2.02 μmol/L
メトプロロール	18.7 μmol/L
テオフィリン	222 μmol/L
ワルファリン	32.5 μmol/L
ドネペジル	20 mg/L
リバスチグミン	45 mg/L
ガラントミン	250 mg/L
メマンチン	250 mg/L
アリピプラゾール	4.5 mg/L
クエチアピン	45 mg/L



### 3. 交差反応性

交差反応性について検討した結果、以下の結果が得られました。

添加物質	添加濃度 (p g/mL)	交差反応率
β-アミロイド1-37	200000	-0.15~0.03%
β-アミロイド1-38	200000	-0.04~0.06%
β-アミロイド1-39	200000	0.11~0.16%
β-アミロイド1-42	200000	-0.04~0.04%
β-アミロイド11-40	200000	-0.76~-0.24%
β-アミロイド17-40	200000	-0.71~-0.25%
β-アミロイド(3pE)3-40	200000	-0.29~-0.02%
β-アミロイド1-43	200000	-0.09~0.16%

### 4. その他

本試薬は全自動化学発光酵素免疫測定システム  
(代表例: ルミパルス G1200) 用試薬です。

## ■用法・用量 (操作方法)

### 1. 試薬の調製法

- 抗体結合粒子および酵素標識抗体  
免疫反応カートリッジには抗体結合粒子および酵素標識抗体が充填されています。カートリッジケースの透明フィルムを剥がし、そのまま使用します。
  - 免疫反応カートリッジを取扱う際に、振動を加えたり、逆さまにしたりしないでください。
  - 免疫反応カートリッジを装置にセットする際は、カートリッジケースの透明フィルムを必ず剥がしてください。剥がし忘れや剥がし残りがあつた場合、装置の動作異常の原因となります。
  - 試薬項目および試薬ロットはカートリッジケースのバーコードによって管理されています。カートリッジケース間の免疫反応カートリッジの入れ替えは試薬の誤認識に繋がる可能性がありますので行わないでください。
- β-アミロイド1-40キャリブレーション  
常温(15~25℃)に戻してから使用します。  
各濃度のβ-アミロイド1-40キャリブレーション(凍結乾燥)にβ-アミロイド1-40用溶解液を正確に1.0mL加え、β-アミロイド1-40キャリブレーション溶液を調製します。溶解する際は、溶解液を加えて3分間以上置いた後、穏やかに混和してください。β-アミロイド1-40キャリブレーション溶液は、デッドボリュームを考慮して、サンプルカップに必要な量を分取し、そのまま使用します。
  - デッドボリュームをご使用の測定システムによって異なりますので各測定システムの取扱説明書をご覧ください。
  - 一例としてルミパルス G1200でサンプルカップをご使用の場合、デッドボリュームは100μLとなります。
  - 調製後のβ-アミロイド1-40キャリブレーション溶液は2~10℃に保存した場合、1週間安定です。また、-20℃以下で凍結保存した場合、3ヵ月間安定です。凍結融解は3回まで可能です。
- β-アミロイド1-40用溶解液  
常温(15~25℃)に戻してから使用します。
- 基質液  
冷蔵庫から出してそのまま使用します。
  - 基質液の漏れがないように装置にセットしてください。
  - 基質液を装置にセットした後は、基質液交換時まで取外しは避けてください。基質液の注ぎ足しはしないでください。基質液がアルカリホスファターゼ(ALP)に汚染されますと使用できません。手指が直接基質液に触れた場合は、廃棄してください。
- 洗浄液  
濃縮液のため精製水で10倍に希釈し、よく攪拌します。希釈した洗浄液は、常温(15~25℃)に戻してから使用します。
- 検体希釈液  
15~30℃に戻してからそのまま使用します。  
ルミパルス G1200にセットする場合は、冷蔵庫から出してそのまま使用してください。

### 2. 必要な器具・器材・試料等

- マイクロピペット、サンプリングチップおよびサンプルカップ
- 全自動化学発光酵素免疫測定システム
- L Pコントロール・β-アミロイド(別売品)  
精度管理用試料として、L Pコントロール・β-アミロイドを推奨いたします。  
使用に際しては、L Pコントロール・β-アミロイドの取扱説明書を参照してください。

### 3. 測定法

- 測定システムの取扱説明書を参照し、検体および測定に必要な試薬を所定の位置にセットしてください。(サンプルの最少必要量は、使用する容器や測定システムによって異なりますので、各測定システムの取扱説明書をご覧ください。)
- β-アミロイド1-40キャリブレーションおよび検体の測定依頼内容をそれぞれ入力します。
- 測定を開始する前に、免疫反応カートリッジ、基質液、洗浄液、検体希釈液、サンプリングチップの残量を確認します。
- スタートキーを押し、測定を開始します。装置内で自動的に実行される動作については測定原理の「反応プロトコル」の項をご参照ください。

### 4. 濃度の算出法

マスターキャリブレーションデータは、免疫反応カートリッジケースの2次元バーコードに記録されています。検体中のβ-アミロイド1-40濃度は、β-アミロイド1-40キャリブレーション溶液の発光量をもとに校正された検量線から自動的に算出されます。また複数装置をお使いの場合は1台ごとに検量線を作成してください。

β-アミロイド1-40キャリブレーション溶液の測定は以下の場合に行います。

- 免疫反応カートリッジが、新しいロットに切り替わった場合。
  - 検量線を更新後、30日が経過した場合。
- 上記以外においても必要が生じた場合は、β-アミロイド1-40キャリブレーション溶液を測定し検量線を更新してください。

検体中のβ-アミロイド1-40濃度が30000p g/mLを超えた場合は、必要に応じて検体希釈液を用いて検体を希釈し、再測定してください。なお、用手法で希釈する場合には20倍までの範囲内で行ってください。

## ■測定結果の判定法

### 1. 判定法

測定結果の判定は、本品で測定されたβ-アミロイド1-40濃度と、別売の「ルミパルス β-アミロイド1-42(承認番号: 30300EZ00063000)」で測定されたβ-アミロイド1-42濃度から算出されたβ-アミロイド1-42/1-40比(以下、Aβ42/Aβ40比と記載)で行います。

### 2. 参考基準範囲

脳内アミロイド蓄積が見られない群83例の脳脊髄液中のβ-アミロイド1-40を所定の操作で測定しAβ42/Aβ40比を求めたところ、参考基準値として0.073以上の結果が得られました。

### 3. 判定上の注意

- 基準範囲は、測定条件や検体によって異なることがありますので、各施設に適した基準範囲を設定してください。
- リウマチや因子や異抗体の影響を受ける可能性があります。
- 検体中に存在する未同定の特異反応性物質の影響により、まれに測定値が正確に得られない場合がありますので、他の検査結果や臨床症状等もあわせて考慮し、総合的に判断してください。

## ■臨床的意義

β-アミロイド1-40は40残基のアミノ酸からなるβ-アミロイドペプチドです。42残基のアミノ酸からなるβ-アミロイド1-42とともにアルツハイマー病の脳組織学的特徴とされる老人斑(アミロイド蓄積)と関連しています<sup>4)</sup>。脳脊髄液(CSF)中のβ-アミロイド1-42とβ-アミロイド1-40の比はアミロイドPET検査によるアミロイド蓄積量と強い相関を示し、脳内アミロイドβの蓄積を把握できるバイオマーカーとして有用です<sup>5)</sup>。  
本試薬は、化学発光基質(AMP PD)を用いた化学発光酵素免疫測定法<sup>6)</sup>(CLEIA; chemiluminescent enzyme immunoassay)に基づく試薬です。

### (臨床性能試験の概要)

エレンベスタットの第3相臨床試験で得られたCSF検体(MCI due to AD疑い184例、mild AD疑い12例、不明3例、うちアミロイドPET検査結果陰性116例、陽性83例の計199例)を用い、アミロイドPET検査との相関性を検討しました。ROC解析を行い、Aβ42/Aβ40比値のカットオフを0.067とした場合のAβ42/Aβ40比とアミロイドPET検査の一致度の評価を行った結果、感度(陽性一致率)81.9%(68/83例)、特異度(陰性一致率)81.9%(95/116例)、全体一致率81.9%(163/199例)でした。アミロイドPET検査陰性、かつAβ42/Aβ40比陽性症例は21例あり、アミロイドPET検査陰性であった症例の18.1%(21/116例)に相当します。この不一致例の解釈としては、Aβ42/Aβ40比では、より早期ステージのアルツハイマー病のアミロイド病変を検出したと考えることができます。アルツハイマー病は不可逆的に進行する疾患であり、治療介入は可能な限り早期に開始することで、より高い治療効果が期待され、早期診断・早期治療が重要であることが認知されています。そのため、アミロイドPET検査では検出することのできない早期のアルツハイマー病の病変変化を検出できるCSF検査は、アミロイドPET検査のみでは治療にアクセスできない、かつより高い治療効果が期待できる早期ステージのアルツハイマー病患者に治療の機会を提供し得る臨床的意義の高い検査であると考えられます。

一方、アミロイドPET検査陽性、かつAβ42/Aβ40比陰性症例は15例あり、アミロイドPET検査陽性であった症例の18.1%(15/83例)に相当します。アミロイドPET検査陽性、かつAβ42/Aβ40比陰性の不一致症例において、CSF中のt-tau検査、あるいはp-tau検査のどちらか一方が陽性の症例が13%(2/15例)存在しました。その2例中1例は、Aβ42/Aβ40比が0.070であり、Aβ42/Aβ40比のカットオフ近傍でした。アミロイドPET検査陽性、かつAβ42/Aβ40比陰性の不一致症例において、CSF中のt-tau検査、p-tau検査の両者が陰性の症例が87%(13/15例)存在しました。これらの症例に関しては、Aβ42/Aβ40比およびt-tau検査において、異常な値は示しておらず、脳内Aβ蓄積が境界域にあるAD患者の可能性が高く、両検査で不一致例が発生しやすい症例であったと考えられます。

## ■性能

### 1. 性能

#### (1) 感度

β-アミロイド1-40キャリブプレータを所定の操作で測定するとき、500 pg/mL β-アミロイド1-40キャリブプレータ溶液と0 pg/mL β-アミロイド1-40キャリブプレータ溶液の発光量の比は10以上になります。

#### (2) 正確性

自家管理検体3例を所定の操作で測定するとき、測定値は各管理値に対して±20%以内になります。

#### (3) 同時再現性 (併行精度)

自家管理検体3例を所定の操作で6回繰り返し測定するとき、測定値の変動係数(CV%)は10%以下になります。

#### (4) 測定範囲

本試薬の測定範囲は5~30000 pg/mLです。

#### (5) 検出限界

CLSIガイドラインEP17-A2<sup>7)</sup>に従って検出限界(LoD)の算出を行った結果、値は2.78 pg/mLとなりました。

#### (6) 定量限界

CLSIガイドラインEP17-A2<sup>7)</sup>に従って定量限界(LoQ)の算出を行った結果、値は4.08 pg/mLとなりました。

### 2. 較正用の基準物質 (標準物質)

社内調製品

## ■使用上又は取扱い上の注意

### 1. 取扱い上 (危険防止) の注意

- 検体はHIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取扱ってください。
- 検査にあたっては感染の危険を避けるため使い捨て手袋を着用し、また口によるピペティングを行わないでください。
- 基質液はアルカリ性溶液(pH10)です。使用に際しては、液が皮膚についたり、目に入らないように注意してください。
- 試薬が誤って目や口に入った場合は、水で十分に洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば、医師の手当等を受けてください。

### 2. 使用上の注意

- \*\*1) 使用に際しては本書、使用する測定システムの電子添文および取扱説明書に従ってください。
- 免疫反応カートリッジ (抗体結合粒子・酵素標識抗体)、β-アミロイド1-40キャリブプレータセット (β-アミロイド1-40キャリブプレータ・β-アミロイド1-40用溶解用液)、基質液、洗浄液および検体希釈液は個別に包装されていますので、ご使用の測定システムに合わせ、組み合わせ使用してください。
  - 使用期限を過ぎた試薬は使用しないでください。各構成試薬外箱および容器の表示をご確認のうえ使用してください。
  - サンプリングチップ、サンプルカップは、使用する測定システム指定のものを使用してください。
  - サンプリングチップ、サンプルカップは常に新しいものを使用してください。
  - 試薬は保存条件を守って使用してください。特に凍結しないように注意してください。
  - 保管に冷蔵庫をご使用の場合、庫内のファンからの風が直接当たる場所および庫内最下部での保管は、温度変化により水分蒸発の原因となりますので避けてください。
  - 検体およびβ-アミロイド1-40キャリブプレータ溶液は蒸発による濃縮を考慮し、サンプルの準備後は速やかに測定を開始してください。
  - 正確な測定を行うために、精製水は常に新しいものを使用してください。
  - ソーダライムは交換せずに長期間使用を続けると、二酸化炭素の吸収力が低下します。また基質キャップパッキンも交換せずに長期間使用を続けると密閉性が失われ基質液を劣化させる原因となります。ソーダライムと基質キャップパッキンの交換時期についてはご使用の測定システムの取扱説明書をご覧ください。

### 3. 廃棄上の注意

- 各試薬には保存剤として以下のとおりアジ化ナトリウムが含まれています。廃棄する際は爆発性の金属アジドが生成されないように多量の水とともに流してください。また、酸と反応して有毒性のガスを発生する恐れがありますので、酸との接触を避けて廃棄してください。  
洗浄液: 1.0% (希釈調製前)、検体希釈液: 0.1%  
基質液、β-アミロイド1-40キャリブプレータ溶液 (調製後)、β-アミロイド1-40用溶解用液: 0.05%
- 試薬および容器等を廃棄する場合は、廃棄物に関する規定に従って、医療廃棄物または産業廃棄物等区別して処理してください。
- 廃液の廃棄にあたっては、水質汚濁防止法などの規制に従って処理してください。
- 使用した器具 (ピペット、試験管等)、廃液、サンプリングチップ等は、次亜塩素酸ナトリウム (有効塩素濃度1000 ppm、1時間以上浸漬)、グルタールアルデヒド (2%、1時間以上浸漬) 等による消毒処理あるいは、オートクレーブ (121℃、20分以上) による滅菌処理を行ってください。
- 検体、廃液等が飛散した場合には次亜塩素酸ナトリウム (有効塩素濃度1000 ppm、1時間以上浸漬)、グルタールアルデヒド (2%、1時間以上浸漬) 等によるふき取りと消毒を行ってください。
- 消毒処理に使用する次亜塩素酸ナトリウム溶液、グルタールアルデヒド溶液が、皮膚についたり、目に入らないように注意してください。

## ■貯蔵方法・有効期間

* 抗体結合粒子	2~10℃に保存	有効期間: 1年
* 酵素標識抗体	2~10℃に保存	有効期間: 1年
* β-アミロイド1-40キャリブプレータ	2~10℃に保存	有効期間: 1年
* β-アミロイド1-40用溶解用液	2~10℃に保存	有効期間: 1年
基質液	2~10℃に保存	有効期間: 9ヵ月
洗浄液	2~10℃に保存	有効期間: 9ヵ月
検体希釈液	2~10℃に保存	有効期間: 9ヵ月

使用期限については、各構成試薬の外箱および容器の表示をご参照ください。

## ■包装単位

個別包装

ご使用の測定システムに合わせてご用意ください。

コードNo.	品名	包装
** 231524	ルミパルス β-アミロイド1-40 免疫反応カートリッジ (抗体結合粒子・酵素標識抗体)	14テスト×3
260241	ルミパルス β-アミロイド1-40 β-アミロイド1-40キャリブプレータセット (β-アミロイド1-40キャリブプレータ・β-アミロイド1-40用溶解用液)	3濃度×2 (各1.0mL用×2、10mL×1)
219973	ルミパルス 基質液 (共通試薬)	100mL×6
292600	ルミパルス 基質液 (共通試薬)	50mL×6
219942	ルミパルス 洗浄液 (共通試薬)	1000mL×1
219935	ルミパルス 検体希釈液 (共通試薬)	300mL×4
292617	ルミパルス 検体希釈液 (共通試薬)	80mL×4

その他

L Pコントロール・β-アミロイド

3濃度×2 (各1.0mL用×2、溶解用液10mL×1)  
(コードNo.260265)

## ■主要文献

- Hansson O, et al. Pre-analytical protocol for measuring Alzheimer's disease biomarkers in fresh CSF. DADM. 12.1: e12137. 2020.
- Lachno, DR, et al. Validation and Clinical Utility of ELISA Methods for Quantification of Amyloid-β of Peptides in Cerebrospinal Fluid Specimens from Alzheimer's Disease Studies. J Alzheimers Dis. 45: 527-542. 2015.
- Vanderstichele H, et al. Alzheimer's disease biomarkers: from concept to clinical utility. BioMarkers for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease, 81-122, 2008.
- Jack CR Jr et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol. 9: 119-128, 2010.
- Janelidze S et al. CSF Aβ1-42/Aβ1-40 and Aβ1-42/Aβ1-38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. Ann Clin Transl Neurol. 3: 154-165, 2016.
- Nishizono I, et al. Rapid and Sensitive Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Measuring Tumor Markers. Clin Chem, 37: 1639-1644, 1991.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline - Second Edition. CLSI Document EP17-A2.

## ■問い合わせ先

富士レビオ株式会社 お客様コールセンター  
TEL: 0120-292-832

## ■製造販売元

富士レビオ株式会社

\*\*神奈川県相模原市中央区田名塩田1丁目3番14号



**\*\*使用に際してはこの電子添文をよくお読みください。  
また、必要な時に読めるように保管しておいてください。**

7 Z X 0 3 T

\*\*2022年6月改訂 (第3版)  
\*2022年1月改訂 (第2版)

体外診断用医薬品

製造販売承認番号：30300EZ00063000

β-アミロイドキット

**ルミパルス® β-アミロイド1-42**

### 重要な基本的注意

認知症の診断に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、検査の原理及び結果の解釈を十分に理解した上で、関連学会等の適正使用指針に従って使用すること。

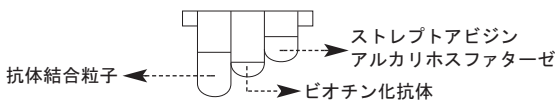
### ■一般的な注意

1. 本試薬は、体外診断用であるため、それ以外の目的には使用しないでください。
2. 診断の際は、本測定値以外に他の検査結果や臨床症状等もあわせて考慮し、総合的に判断してください。
3. 本書以外の使用方法については保証を致しません。
4. 本試薬および検体は、感染の危険性があるものとして十分に注意して取扱ってください。
5. 本試薬には、保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれています。試薬が誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合には、水で十分に洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば、医師の手当等を受けてください。
- \*\*6. 本試薬の使用に際しては、本書とあわせ、各試薬の添付文書、使用する測定システムの電子添文および取扱説明書をご参照ください。

### ■形状・構造等 (キットの構成)

1. 抗体結合粒子<sup>注1)</sup> (使用時液状、250 μL/免疫反応カートリッジ)  
抗β-アミロイド1-42モノクローナル抗体 (マウス) 結合フェライト粒子を含みます。
2. ストレプトアビジンアルカリホスファターゼ (液状、350 μL/免疫反応カートリッジ)  
ストレプトアビジンアルカリホスファターゼ (SA-ALP) を含みます。
3. ビオチン化抗体 (液状、120 μL/免疫反応カートリッジ)  
ビオチン化抗β-アミロイドモノクローナル抗体 (マウス) を含みます。

免疫反応カートリッジ



4. β-アミロイド1-42キャリブレーションセット：3濃度×2  
β-アミロイド1-42キャリブレーション  
\*\*① 0 pg/mL β-アミロイド1-42キャリブレーション (凍結乾燥、1.0 mL用×2)  
\*\*② 129 pg/mL β-アミロイド1-42キャリブレーション (凍結乾燥、1.0 mL用×2)  
\*\*③ 2335 pg/mL β-アミロイド1-42キャリブレーション (凍結乾燥、1.0 mL用×2)  
β-アミロイド1-42用溶解液 (液状、10 mL×1)  
β-アミロイド1-42キャリブレーションは凍結乾燥品です。  
β-アミロイド1-42用溶解液を用いて調製します。
5. 基質液 (液状、100 mL×6、50 mL×6)  
基質としてAMPPD<sup>注2)</sup>を含みます。  
ご使用の測定システムに合わせてご用意ください。
6. 洗浄液 (濃縮液、1000 mL×1)
7. 検体希釈液 (液状、300 mL×4、80 mL×4)  
ご使用の測定システムに合わせてご用意ください。  
注1) 15℃以下の温度ではゲル化しています。  
注2) AMPPD：3-(2'-spiroadamantane)-4-methoxy-4-(3''-phosphoryloxy)phenyl-1,2-dioxetane disodium salt/3-(2'-spiroadamantane)-4-methoxy-4-(3''-phosphoryloxy)phenyl-1,2-dioxetane disodium salt・2ナトリウム塩

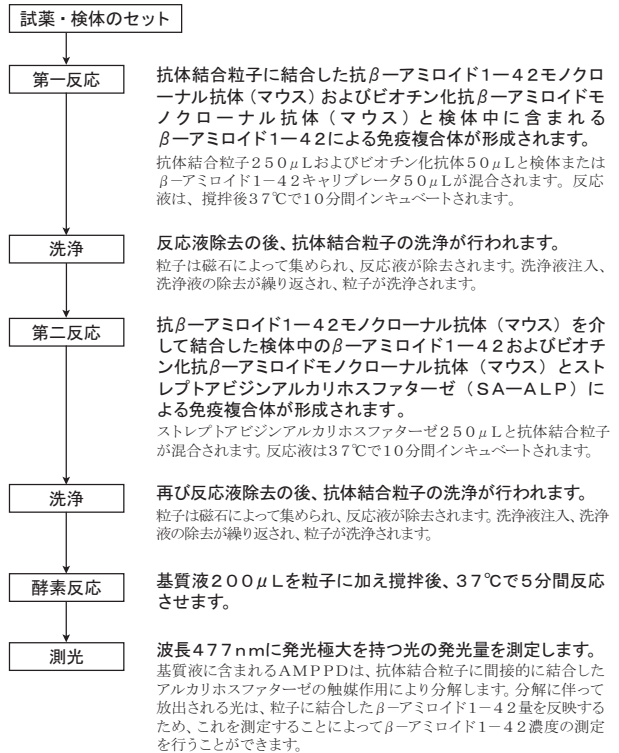
### ■使用目的

脳脊髄液中のβ-アミロイド1-42の測定 (脳内アミロイドβの蓄積状態把握の補助)

### ■測定原理

本試薬は2ステップサンドイッチ法に基づいた化学発光酵素免疫測定法によるβ-アミロイド1-42測定試薬です。

<反応プロトコール；特殊2ステップモード>



検体中のβ-アミロイド1-42濃度が測定範囲を超えた場合は、必要に応じて検体希釈液を用いて検体を希釈し、再測定してください。

### ■操作上の注意

1. 測定検体の性質、採取法  
(1) 検体の採取および保存は、関連学会等のガイドライン、指針等に従った方法で実施してください。  
(2) 可能な限り新鮮な検体を用いてください。  
文献によると、25℃で保存した場合は2日間<sup>1)</sup>、2～8℃で保存した場合は15日間<sup>1)</sup>、-20℃で保存した場合は2カ月間<sup>2,3)</sup>まで検体の安定性が認められています。  
(3) 検体を繰り返し凍結融解することは避けてください。  
(4) 有形成分、沈殿物、浮遊物が含まれている検体では、測定値に影響を与える場合があります。正しい結果が得られるように遠心または除去した後で使用してください。  
(5) 検体間の汚染が生じないように検体は注意して取扱ってください。  
(6) 血液の混入した脳脊髄液は使用しないでください。
2. 妨害物質・妨害薬剤  
検体に以下の物質を添加して試験した結果、記載の濃度まで測定値に影響は認められませんでした。

添加物質	添加濃度
全血	0.1%
ヘモグロビン	50 mg/dL
総タンパク質	100 mg/dL
HAMA	5 ng/mL
アセトアミノフェン	1324 μmol/L
アセチルサリチル酸	3.62 mmol/L
アンピシリン	152 μmol/L
アスコルビン酸	342 μmol/L
カフェイン	308 μmol/L
クロラムフェニコール	155 μmol/L
ジゴキシシン	7.8 nmol/L
ヒドロクロロチアジド	20.2 μmol/L
メトプロロール	18.7 μmol/L
テオフィリン	222 μmol/L
ワルファリン	32.5 μmol/L
ドネペジル	30 mg/L
リバスチグミン	45 mg/L
ガランタミン	250 mg/L
メマンチン	250 mg/L
アリピプラゾール	4.5 mg/L
クエチアピン	900 mg/L
ビオチン	7 ng/mL



### 3. 交差反応性

交差反応性について検討した結果、以下の結果が得られました。  
β-アミロイド1-43において反応性が確認されました。

添加物質	添加濃度 (p g/mL)	交差反応率
β-アミロイド1-37	5000&10000	-0.25~0.41%
β-アミロイド1-38	5000&10000	-0.51~0.20%
β-アミロイド1-40	5000&10000	-0.79~0.03%
β-アミロイド17-42	5000&10000	-0.74~0.01%
β-アミロイド(3 p E)3-42	5000&10000	-0.35~0.17%
β-アミロイド1-43	5000&10000	4.31~7.98%

### 4. その他

本試薬は全自動化学発光酵素免疫測定システム  
(代表例: ルミパルス G1200) 用試薬です。

## ■用法・用量 (操作方法)

### 1. 試薬の調製法

- 抗体結合粒子、ストレプトアビジナルカリホスファターゼおよびビオチン化抗体  
免疫反応カートリッジには、抗体結合粒子、ストレプトアビジナルカリホスファターゼおよびビオチン化抗体が充填されています。  
カートリッジケースの透明フィルムを剥がし、そのまま使用します。  
・免疫反応カートリッジを取扱う際に、振動を加えたり、逆さまにしたりしないでください。  
・免疫反応カートリッジを装置にセットする際は、カートリッジケースの透明フィルムを必ず剥がしてください。剥がし忘れや剥がし残りがあつた場合、装置の動作異常の原因となります。  
・試薬項目および試薬ロットはカートリッジケースのバーコードによって管理されています。カートリッジケース間の免疫反応カートリッジの入れ替えは試薬の誤認識に繋がる可能性がありますので行わないでください。
- β-アミロイド1-42キャリブレーション  
常温 (15~25℃) に戻してから使用します。  
各濃度のβ-アミロイド1-42キャリブレーション (凍結乾燥) にβ-アミロイド1-42用溶解用液を正確に1.0 mL加え、β-アミロイド1-42キャリブレーション溶液を調製します。溶解する際は、溶解用液を加えて3分間以上おいた後、穏やかに混和してください。β-アミロイド1-42キャリブレーション溶液は、デッドボリュームを考慮して、サンプルカップに必要な量を分取し、そのまま使用します。  
・デッドボリュームはご使用の測定システムによって異なりますので各測定システムの取扱説明書をご覧ください。  
一例としてルミパルス G1200でサンプルカップをご使用の場合、デッドボリュームは100 μLとなります。  
・調製後のβ-アミロイド1-42キャリブレーション溶液は2~10℃に保存した場合、1週間安定です。また、-20℃以下で凍結保存した場合、3ヵ月間安定です。凍結融解は3回まで可能です。
- β-アミロイド1-42用溶解用液  
常温 (15~25℃) に戻してから使用します。
- 基質液  
冷蔵庫から出してそのまま使用します。  
・基質液の漏れがないように装置にセットしてください。  
・基質液を装置にセットした後は、基質液交換時まで取外しは避けてください。基質液の注ぎ足しはしないでください。基質液がアルカリホスファターゼ (ALP) に汚染されますと使用できません。手指が直接基質液に触れた場合は、廃棄してください。
- 洗浄液  
濃縮液のため精製水で10倍に希釈し、よく攪拌します。希釈した洗浄液は、常温 (15~25℃) に戻してから使用します。
- 検体希釈液  
15~30℃に戻してからそのまま使用します。  
ルミパルス G1200にセットする場合は、冷蔵庫から出してそのまま使用してください。

### 2. 必要な器具・器材・試料等

- マイクロピペット、サンプリングチップおよびサンプルカップ
- 全自動化学発光酵素免疫測定システム
- LPコントロール・β-アミロイド (別売品)  
精度管理用試料として、LPコントロール・β-アミロイドを推奨いたします。  
使用に際しては、LPコントロール・β-アミロイドの取扱説明書を参照してください。

### 3. 測定法

- 測定システムの取扱説明書を参照し、検体および測定に必要な試薬を所定の位置にセットしてください。(サンプルの最少必要量は、使用する容器や測定システムによって異なりますので、各測定システムの取扱説明書をご覧ください。)
- β-アミロイド1-42キャリブレーションおよび検体の測定依頼内容をそれぞれ入力します。
- 測定を開始する前に、免疫反応カートリッジ、基質液、洗浄液、検体希釈液、サンプリングチップの残量を確認します。
- スタートキーを押し、測定を開始します。装置内で自動的に実行される動作については測定原理の「反応プロトコル」の項をご参照ください。

### 4. 濃度の算出法

マスターキャリブレーションデータは、免疫反応カートリッジケースの2次元バーコードに記録されています。検体中のβ-アミロイド1-42濃度は、β-アミロイド1-42キャリブレーションの発光量をもとに較正された検量線から自動的に算出されます。また複数装置をお使いの場合は1台ごとに検量線を作成してください。

β-アミロイド1-42キャリブレーションの測定は以下の場合に行います。

- ・免疫反応カートリッジが、新しいロットに切り替わった場合。
  - ・検量線を更新後、30日が経過した場合。
- 上記以外においても必要が生じた場合は、β-アミロイド1-42キャリブレーションを測定し検量線を更新してください。

検体中のβ-アミロイド1-42濃度が2335 p g/mLを超えた場合は、必要に応じて検体希釈液を用いて検体を希釈し、再測定してください。

\*なお、希釈は手法で10倍希釈までの範囲で行ってください。

## ■測定結果の判定法

### 1. 判定法

測定結果の判定は、本品で測定されたβ-アミロイド1-42濃度と、別売の「ルミパルス β-アミロイド1-40 (承認番号: 30300EZX00062000)」で測定されたβ-アミロイド1-40濃度から算出されたβ-アミロイド1-42/1-40比 (以下、Aβ42/Aβ40比と記載) で行います。

### 2. 参考基準範囲

脳内アミロイド蓄積が見られない群83例の脳脊髄液中のβ-アミロイド1-42を所定の操作で測定しAβ42/Aβ40比を求めたところ、参考基準値として0.073以上の結果が得られました。

### 3. 判定上の注意

- (1) 基準範囲は、測定条件や検体によって異なることがありますので、各施設に適した基準範囲を設定してください。
- (2) リウマチなど因子や異抗体の影響を受ける可能性があります。
- (3) 検体中に存在する未同定の特異反応性物質の影響により、まれに測定値が正確に得られない場合がありますので、他の検査結果や臨床症状等もあわせて考慮し、総合的に判断してください。

## ■臨床的意義

β-アミロイド1-42は42残基のアミノ酸からなるβ-アミロイドペプチドです。40残基のアミノ酸からなるβ-アミロイド1-40とともにアルツハイマー病の脳組織学的特徴とされる老人斑 (アミロイド蓄積) と関連しています<sup>4)</sup>。脳脊髄液中のβ-アミロイド1-42とβ-アミロイド1-40の比はアミロイドPET検査によるアミロイド蓄積量と強い相関を示し、脳内アミロイドβの蓄積を把握できるバイオマーカーとして有用です<sup>5)</sup>。

本試薬は、化学発光基質 (AMP PD) を用いた化学発光酵素免疫測定法<sup>6)</sup> (CLEIA; chemiluminescent enzyme immunoassay) に基づく試薬です。

### (臨床性能試験の概要)

エレベセタットの第3相臨床試験で得られたCSF検体 (MCIDue to AD疑い184例、mild AD疑い12例、不明3例、うちアミロイドPET検査結果陰性116例、陽性83例の計199例) を用い、アミロイドPET検査との相関性を検討しました。ROC解析を行い、Aβ42/Aβ40比値のカットオフを0.067とした場合のAβ42/Aβ40比とアミロイドPET検査の一致度の評価を行った結果、感度 (陽性一致率) 81.9% (68/83例)、特異度 (陰性一致率) 81.9% (95/116例)、全体一致率81.9% (163/199例) でした。アミロイドPET検査陰性、かつAβ42/Aβ40比陽性症例は21例あり、アミロイドPET検査陰性であった症例の18.1% (21/116例) に相当します。この不一致例の解釈としては、Aβ42/Aβ40比では、より早期ステージのアルツハイマー病のアミロイド病変を検出したと考えることができます。アルツハイマー病は不可逆的に進行する疾患であり、治療介入は可能な限り早期に開始することで、より高い治療効果が期待され、早期診断・早期治療が重要であることが認知されています。そのため、アミロイドPET検査では検出することのできない早期のアルツハイマー病の病変変化を検出できるCSF検査は、アミロイドPET検査のみでは治療にアクセスできない、かつより高い治療効果が期待できる早期ステージのアルツハイマー病患者に治療の機会を提供し得る臨床的意義の高い検査であると考えられます。

一方、アミロイドPET検査陽性、かつAβ42/Aβ40比陰性症例は15例あり、アミロイドPET検査陽性であった症例の18.1% (15/83例) に相当します。アミロイドPET検査陽性、かつAβ42/Aβ40比陰性の不一致症例において、CSF中のt-tau検査、あるいはp-tau検査のどちらか一方が陽性の症例が13% (2/15例) 存在しました。その2例中1例は、Aβ42/Aβ40比が0.070であり、Aβ42/Aβ40比のカットオフ近傍でした。アミロイドPET検査陽性、かつAβ42/Aβ40比陰性の不一致症例において、CSF中のt-tau検査、p-tau検査の両者が陰性の症例が87% (13/15例) 存在しました。これらの症例に関しては、Aβ42/Aβ40比およびt-tau検査において、異常な値は示しておらず、脳内Aβ蓄積が境界域にあるアルツハイマー病患者の可能性が高く、両検査で不一致例が発生しやすい症例であったと考えられます。



## ■性能

### 1. 性能

#### \*\*① 感度

β-アミロイド1-4 2 キャリブレーションを所定の操作で測定するとき、129 pg/mL β-アミロイド1-4 2 キャリブレーション溶液と0 pg/mL β-アミロイド1-4 2 キャリブレーション溶液の発光量の比は5.5以上になります。

#### (2) 正確性

自家管理検体3例を所定の操作で測定するとき、測定値は各管理値に対して±20%以内になります。

#### (3) 同時再現性 (併行精度)

自家管理検体3例を所定の操作で6回繰り返し測定するとき、測定値の変動係数 (CV値) は10%以下になります。

#### (4) 測定範囲

本試薬の測定範囲は9~2335 pg/mLです。

#### \*② 検出限界

CLSIガイドラインEP17-A2<sup>7)</sup>に従って検出限界 (LoD) の算出を行った結果、値は5.00 pg/mLとなりました。

#### (6) 定量限界

CLSIガイドラインEP17-A2<sup>7)</sup>に従って定量限界 (LoQ) の算出を行った結果、値は8.46 pg/mLとなりました。

### 2. 校正用の基準物質 (標準物質)

ERM-DA480-IFCC、ERM-DA481-IFCCおよびERM-DA482-IFCC

## ■使用上又は取扱い上の注意

### 1. 取扱い上 (危険防止) の注意

- 検体はHIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取扱ってください。
- 検査にあたっては感染の危険を避けるため使い捨て手袋を着用し、また口によるビベティングを行わないでください。
- 基質液はアルカリ性溶液 (pH10) です。使用に際しては、液が皮膚についたり、目に入らないように注意してください。
- 試薬が誤って目や口に入った場合は、水で十分に洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば、医師の手当等を受けてください。

### 2. 使用上の注意

- 使用に際しては本書、使用する測定システムの電子添文および取扱説明書に従ってください。
- 免疫反応カートリッジ (抗体結合粒子・ストレプトアビジナルカリホスファターゼ・ビオチン化抗体)、β-アミロイド1-4 2 キャリブレーションセット (β-アミロイド1-4 2 キャリブレーション・β-アミロイド1-4 2 用溶解液)、基質液、洗浄液および検体希釈液は個別に包装されていますので、ご使用の測定システムに合わせ、組み合わせで使用してください。
- 使用期限を過ぎた試薬は使用しないでください。各構成試薬外箱および容器の表示をご確認のうえ使用してください。
- サンプリングチップ、サンプルカップは、使用する測定システム指定のものを使用してください。
- サンプリングチップ、サンプルカップは常に新しいものを使用してください。
- 試薬は保存条件を守って使用してください。特に凍結しないように注意してください。
- 保管に冷蔵庫をご使用の場合、庫内のファンからの風が直接当たる場所および庫内最下部での保管は、温度変化により水分蒸発の原因となりますので避けてください。
- 検体およびβ-アミロイド1-4 2 キャリブレーション溶液は蒸発による濃縮を考慮し、サンプルの準備後は速やかに測定を開始してください。
- 正確な測定を行うために、精製水は常に新しいものを使用してください。
- ソーダライムは交換せずに長期間使用を続けると、二酸化炭素の吸収力が低下します。また基質キャップパッキンも交換せずに長期間使用を続けると密閉性が失われ基質液を劣化させる原因となります。ソーダライムと基質キャップパッキンの交換時期についてはご使用の測定システムの取扱説明書をご覧ください。

### 3. 廃棄上の注意

- 各試薬には保存剤として以下のとおりアジ化ナトリウムが含まれています。廃棄する際は爆発性の金属アジドが生成されないように多量の水とともに流してください。また、酸と反応して有毒性のガスを発生する恐れがありますので、酸との接触を避けて廃棄してください。  
洗浄液: 1.0% (希釈調製前)、検体希釈液: 0.1%  
基質液、β-アミロイド1-4 2 キャリブレーション溶液 (調製後)、β-アミロイド1-4 2 用溶解液: 0.05%
- 試薬および容器等を廃棄する場合は、廃棄物に関する規定に従って、医療廃棄物または産業廃棄物等区別して処理してください。
- 廃液の廃棄にあたっては、水質汚濁防止法などの規制に従って処理してください。
- 使用した器具 (ピペット、試験管等)、廃液、サンプリングチップ等は、次亜塩素酸ナトリウム (有効塩素濃度1000 ppm、1時間以上浸漬)、グルタルアルデヒド (2%、1時間以上浸漬) 等による消毒処理あるいは、オートクレーブ (121℃、20分以上) による滅菌処理を行ってください。
- 検体、廃液等が飛散した場合には次亜塩素酸ナトリウム (有効塩素濃度1000 ppm、1時間以上浸漬)、グルタルアルデヒド (2%、1時間以上浸漬) 等によるふき取りと消毒を行ってください。
- 消毒処理に使用する次亜塩素酸ナトリウム溶液、グルタルアルデヒド溶液が、皮膚についたり、目に入らないように注意してください。

## ■貯蔵方法・有効期間

抗体結合粒子	2~10℃に保存	有効期間: 1年
ストレプトアビジナルカリホスファターゼ	2~10℃に保存	有効期間: 1年
ビオチン化抗体	2~10℃に保存	有効期間: 1年
β-アミロイド1-4 2 キャリブレーション	2~10℃に保存	有効期間: 1年
β-アミロイド1-4 2 用溶解液	2~10℃に保存	有効期間: 1年
基質液	2~10℃に保存	有効期間: 9ヵ月
洗浄液	2~10℃に保存	有効期間: 9ヵ月
検体希釈液	2~10℃に保存	有効期間: 9ヵ月

使用期限については、各構成試薬の外箱および容器の表示をご参照ください。

## ■包装単位

### 個別包装

ご使用の測定システムに合わせてご用意ください。

コードNo.	品名	包装
230336	ルミパルス β-アミロイド1-4 2 免疫反応カートリッジ (抗体結合粒子・ストレプトアビジナルカリホスファターゼ・ビオチン化抗体)	14テスト×3
260258	ルミパルス β-アミロイド1-4 2 β-アミロイド1-4 2 キャリブレーションセット (β-アミロイド1-4 2 キャリブレーション・β-アミロイド1-4 2 用溶解液)	3濃度×2 (各1.0mL用×2、10mL×1)
219973	ルミパルス 基質液 (共通試薬)	100mL×6
292600	ルミパルス 基質液 (共通試薬)	50mL×6
219942	ルミパルス 洗浄液 (共通試薬)	1000mL×1
219935	ルミパルス 検体希釈液 (共通試薬)	300mL×4
292617	ルミパルス 検体希釈液 (共通試薬)	80mL×4

### その他

LPコントロール・β-アミロイド  
3濃度×2 (各1.0mL×2、溶解溶液10mL×1)  
(コードNo. 260265)

## ■主要文献

- Hansson O, et al. Pre-analytical protocol for measuring Alzheimer's disease biomarkers in fresh CSF. DADM. 12.1: e12137. 2020.
- Lachno, DR, et al. Validation and Clinical Utility of ELISA Methods for Quantification of Amyloid-β of Peptides in Cerebrospinal Fluid Specimens from Alzheimer's Disease Studies. J Alzheimers Dis. 45: 527-542. 2015.
- Vanderstichele H, et al. Alzheimer's disease biomarkers: from concept to clinical utility. BioMarkers for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease, 81-122, 2008.
- Jack CR Jr et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol. 9: 119-128, 2010.
- Janelidze S et al. CSF Aβ1-42/Aβ1-40 and Aβ1-42/Aβ1-38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. Ann Clin Transl Neurol. 3: 154-165, 2016.
- Nishizono I, et al. Rapid and Sensitive Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Measuring Tumor Markers. Clin Chem, 37: 1639-1644, 1991.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline - Second Edition. CLSI Document EP17-A2.

## ■問い合わせ先

富士レビオ株式会社 お客様コールセンター  
TEL: 0120-292-832

## ■製造販売元

富士レビオ株式会社  
\*\*神奈川県相模原市中央区田名塩田1丁目3番14号

