

健常成人志願者を対象とした $^{123}\text{I-FP-CIT}$ SPECT 検査による
ドパミントランスポーター結合指標の正常域作成に関する研究

研究計画書

目次

研究概要

1. 研究の背景	3
2. 研究の目的	3
3. 対象	3
3-1. 選択基準	3
3-2. 除外基準	3
4. 志願者の同意	4
5. 研究方法	4
6. 問診／診察、神経心理学的検査、MRI 検査、 ¹²³ I- FP-CIT SPECT および ¹²³ I-IMP SPECT	5
7. 評価項目及び解析方法	6
8. 症例数	6
9. 研究実施期間	6
10. 研究実施体制	6
11. データ管理および解析について	6
12. 研究等における医学倫理的配慮について	6
13. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益	7
14. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等	7
15. 研究に関する情報公開の方法	7
16. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	7
17. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼	7
18. 研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する知見	7
19. 研究に関する業務の委託	7
20. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける 時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性	7
21. その他	8

別紙

- 資料 1 問診票
- 資料 2 Mini Mental State Examination (MMSE)
- 資料 3 症例報告書

健常成人志願者を対象とした ^{123}I -FP-CIT SPECT 検査による ドパミントランスポーター結合指標(SBR・AI)の作成に関する研究プロトコール

1. 研究の背景

^{123}I -FP-CIT(ダットスキャン静注)は、イオフルパン(^{123}I)を成分とする SPECT 検査用の放射性医薬品である。イオフルパン(^{123}I)は米国 Research Biochemicals International 社の Neumeyer らによって 1994 年に報告されたフェニルトロパン系化合物であり、黒質線条体ドパミン神経終末部のドパミントランスポーター(以下、DAT)に高い親和性で結合し、DAT の分布を反映する画像を得ることができる。本邦でも 2014 年 2 月よりパーキンソン症候群及びレビー小体型認知症の診断を適応とし承認され、同月より当院でも使用されている。現在、診断には線条体 DAT への結合を表す Specific binding ratio(以下 SBR)及び線条体 DAT 結合の左右差を表す Asymmetry index(以下 AI)の 2 種の指標を用いているが、日本人の健常人におけるデータの蓄積が少なく基準値を設けることが困難な状況である。さらに DAT の分布は、年齢や性差、使用する SPECT 装置・画像処理条件によっても変動することが知られている。そこで本研究では順天堂大学の SPECT カメラを用いて日本人の健常人における SBR・AI の基準を検討する。当院の SPECT カメラにおける年齢・性差ごとの定量値の基準値構築はパーキンソン症候群及びレビー小体型認知症の診断に大きな貢献をもたらすものと期待される。同時に、 ^{123}I -IMP SPECT による脳血流シンチの正常データベース作成も行う。

2. 研究の目的

日本人の 50 歳以上 90 歳未満の健常成人志願者を対象に 50 歳代から 80 歳代の各世代の DAT 画像を一定のプロトコールで撮像し、その投影画像から各年齢階層における SBR・AI の正常域を作成する。

3. 対象

研究代表者、研究担当者または研究協力者(後述)は、被験者の登録にあたり、以下の選択基準および除外基準を満足する者を本研究の対象として選定する。
被験者の募集に関しては、脳神経内科のホームページで被験者募集の掲示を実施する。

3-1. 選択基準

本研究の主旨を理解し、参加を自発的に志願した成人男女のうち、研究代表者、研究担当者が、本研究の対象として適切であると選定した、以下の条件を全て満足する者を対象とする。

- (1) 日本人の健康な志願者、性別は不問とする。
- (2) 50 歳以上 90 歳未満(同意取得日年齢)の者
- (3) 同意取得後、指定された期日に必要な検査が実施可能と判断できる者
- (4) 同意取得前後 3 ヶ月以内に実施された UPDRS Part III の合計スコアが 0(60 歳以下)、もしくは 5 未満(61 歳以上)の者
- (5) 同意取得前後 3 ヶ月以内に実施された MRI 画像が年齢相応で問題がない者(年齢相応の萎縮ないしは小さなラクナ梗塞はあっても良い)
- (6) 本研究参加の本人同意が文書で得られる者

3-2. 除外基準

研究目的の観点から、以下のいずれかの条件に該当する者は、本研究対象から除外する。

- (1) 妊婦、妊娠の可能性のある者、または授乳中の者
- (2) アルコール中毒の既往または治療中の者
- (3) てんかんの既往または治療中の者

- (4) 教育歴が6年以下の者
- (5) 抗うつ剤、向精神薬、長期にわたる催眠鎮静剤(抗不安薬を含む)の投与を受けている者
- (6) 認知機能に影響する精神・神経疾患の既往を有する者
- (7) 重篤な合併症(肝障害、腎障害、内分泌疾患など)を有する者
- (8) ^{123}I -FP-CIT 投与1ヶ月以内に本剤の脳への集積に影響を及ぼすと考えられる以下の薬剤を服用している者
塩酸コカイン、マジンドール、塩酸メチルフェニデート、塩酸セルトラリン、選択的セロトニン再取り込み阻害薬
- (9) 研究代表者、研究担当者もしくは研究協力者により、本研究の目的を達成するのに不相当と判断された者

4. 志願者の同意

本研究への協力の承諾および人権保護、プライバシー保護についての事項を遵守し、説明文書を用いて説明し、文書による同意を得る。

- (1) 研究内容の説明
本研究参加の適格性が確認された志願者に対し、本研究内容を同意説明文書を用いて説明する。同意説明文書の説明項目は以下とする。
はじめに
 1. 研究実施グループについて
 2. この臨床研究への参加について
 3. 研究の方法について
 4. 臨床研究の目的
 5. 健康被害の補償
 6. この臨床研究に参加することであなたにかかる費用について
 7. この臨床研究への参加は、患者さんの自由意思によるものです。
 8. この臨床研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは臨床研究終了後に調査されることがあります。
 9. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはありません。
 10. 知的財産権の帰属先
 11. 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突および研究者の関連組織との関わり
 12. いつでも相談窓口にご相談ください。
- (2) 研究参加同意書
本研究の内容を理解した志願者に対し、本研究参加について、本人の自由意志による同意を文書にて得る。
- (3) 研究参加同意撤回書
同意取得後、被験者の自由意志により本研究への参加を取りやめる場合は、研究参加同意撤回書の提出により、同意が取り消されるものとする。
なお、参加期間中の罹病などにより、本研究代表者、研究担当者もしくは研究協力者が、本研究の続行が被験者の健康上好ましくないなどと判断した場合には、その旨を説明し、研究参加同意撤回書を入手する。
- (4) プライバシーの保護
本研究においては、被験者毎に症例番号を付与し、匿名化を行う。各被験者の選択／除外基準の確認の原資料となった問診／診察票、各種検査票、MRI 画像、MRA 画像、 ^{123}I -IMP SPECT、 ^{123}I -FP-CIT SPECT 画像などは、施設の規則に従い管理し、当該資料へのアクセスは、
症例番号に基づき行う。なお、選択／除外基準の確認の情報を一部に含む症例報告書(資料6)および ^{123}I -IMP SPECT、 ^{123}I -FP-CIT SPECT 画像データについては、当該症

例番号で管理することとし、被験者個々のプライバシーの保護に努める。

本研究にあたっては、倫理委員会の承諾を受けた説明文書および同意書などを用いて、本研究内容を志願者に説明し、書面による同意を得ることとする。

5. 研究方法

本研究の手順および概要を以下に示す。

- (1) 研究代表者、研究担当者もしくは研究協力者は、問診票(資料 1)、神経心理学的検査(資料 2)により、本研究参加の適格性が確認された志願者と説明文書を手交する。また、説明文書に基づき、本研究参加および研究内容などについて十分に説明する。
- (2) 本研究の内容を十分に理解した志願者に対し、本研究参加について、本人の自由意志による同意を文書にて得る。なお、Mini Mental State Examination (MMSE)による神経心理学的検査を実施し、認知機能に問題が無いこと(MMSE:27 点以上)を確認し、症例報告書(資料 3)に記入する。
- (3) 各被験者について、同意取得日から前後 3 ヶ月以内に実施した MRI および MRA 検査の結果に問題がないことを確認し、症例報告書(資料 3)に記入する。
- (4) MRI および MRA 検査において問題がなかった各被験者について、同意取得日後 3 ヶ月以内に ^{123}I -IMP SPECT 検査および ^{123}I -FP-CIT SPECT 検査を実施し、その結果に問題がないことを確認し、症例報告書(資料 3)に記入する。
- (5) 完成した症例報告書(資料 3)、記録媒体(MO、CD-R など)に書き込んだ MRI、MRA および SPECT 画像の再構成前の投影データは匿名化した後、研究代表者に提出する。
- (6) 提出されたデータは統計画像解析に適切に使用できる状態に加工する。

6. 問診／診察、神経心理学的検査、MRI 検査および ^{123}I -FP-CIT SPECT 検査

- (1) 問診／診察、神経心理学的検査:
同意取得後 3 ヶ月以内に問診票(資料 1)による問診を行い、同意取得前後 3 ヶ月以内の神経心理学的検査結果を症例報告書(資料 3)に記入する。
- (2) MRI および MRA 検査:
 - 1) MRI 装置とその精度管理
1.5 テスラ以上の MRI 装置を用いて行う。なお、機器の精度管理は、機器メーカーの推奨方法に従い、日常及び定期点検を行う。
 - 2) MRI 撮像方法
MRI 撮像は T1 強調画像、T2 強調画像、FLAIR 画像(水平断)及び MRA を必須とする。
 - 3) MRI および MRA 検査実施時期及び読影実施時期
MRI および MRA 検査は、本研究参加同意取得前後 3 ヶ月以内に実施する。
読影結果及び画像所見を、症例報告書(資料 3)に記入する。
- (3) ^{123}I -FP-CIT SPECT 検査:
 - 1) SPECT 装置
当院設置のシーメンス社製 Symbia を用いて行う。
 - 2) 精度管理
SPECT 装置の精度管理は、機器メーカーの推奨方法に従い、日常及び定期点検を行う。
 - 3) ^{123}I -FP-CIT 投与方法
 ^{123}I -FP-CIT 167MBq を静脈内に投与する。
 - 4) 撮像条件
投与後 210 分から 25 分間(2.5 分/回転×10 回)の連続反復回転収集を行う。
撮像範囲は頭頂から小脳までを含む脳全体をカバーするように設定する。
- (4) ^{123}I -IMP SPECT 検査:

- 1) SPECT 装置
当院設置のシーメンス社製 Symbia を用いて行う。
- 2) 精度管理
SPECT 装置の精度管理は、機器メーカーの推奨方法に従い、日常及び定期点検を行う。
- 3) ^{123}I -IMP 投与方法
閉眼安静後、 ^{123}I -IMP 148–222MBq を静脈内に投与する。
- 4) 撮像条件
投与後 15 分から 25 分間 (2.5 分/回転×10 回) の連続反復回転収集を行う。
撮像範囲は頭頂から小脳までを含む脳全体をカバーするように設定する。

7. 評価項目及び解析方法

本研究における評価項目及び解析方法の概要を以下に記載する。

- (1) 得られた ^{123}I -FP-CIT の画像データより SBR・AI を求め、平均値及び標準偏差を評価する。
- (2) 上記において異常ではないと評価したデータを用いて、ABR・AI の年齢との相関式及び 95% 予測区間を作成する。
- (3) 機種別に収集した ^{123}I -IMP の画像データより 3D-SSP 法における脳血流平均画像を作成し、放射能分布、平均値及び標準偏差を評価し、異常ではないと評価した画像データを用いてノーマルデータベースを作成し評価する。

8. 症例数

目標症例数を 40 例 (50 歳代:10 例、60 歳代:10 例、70 歳代:10 例、80 歳代:10 例) とし、男女比は問わないが 1:1 に近づけるように考慮する。

9. 研究実施期間

2015 年 7 月 1 日 ～ 2016 年 6 月 30 日

10. 研究実施体制

【研究責任者】

順天堂大学医学部附属病院 脳神経内科、認知症・診断・予防治療学講座
先任准教授 本井 ゆみ子

【研究分担者】

順天堂大学医学部附属病院 脳神経内科・准教授	下 泰司
順天堂大学医学部附属病院 脳神経内科・准教授	波田野 琢
順天堂大学医学部附属病院 脳神経内科・准教授	大山彦光
順天堂大学医学部附属病院 放射線科・准教授	中西 淳
技術担当者 放射線部	有村 信一

【連絡先】

〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1 順天堂大学医学部附属病院
脳神経内科 03-3813-3111 内線 3328

11. データ管理および解析について

研究代表者に提出されたデータは、研究代表者で保管・管理する。必要に応じて研究代表者が指名した研究担当者もしくは技術担当者が解析する。

12. 研究等における医学倫理的配慮について

1) 研究等の対象となる個人及びその家族等の関係者に対する人権の擁護

本試験の関係者は、ヘルシンキ宣言「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って本試験を実施する。研究対象者の情報は

匿名化し、被験者識別コードを用いる。個人もしくは家族の人権を侵害したり提供者に危険や不利益が及ばないようにする。試験結果の公表に際しても、被験者のプライバシーを保護し、個人が同定できない

形式で行う。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。

2) 研究の対象となる個人及び家族等の関係者への同意を得る方法

研究担当医師が説明し、被験者及びその保護者・家族が試験の内容をよく理解したことを

確認した上で、研究への参加を依頼する。被験者本人が研究参加に同意した場合、同意書を書面で得る。

3) 研究等によって生ずる個人及びその関係者に対する不利益ならびに医学上の貢献度合い

本試験において使用する放射性医薬品の被験者および関係者に対する被曝については極微量であり(胃の X 線検査 1 回量程度)、副作用についてもほぼ無いことが特徴である。

今回の研究結果を構築することで、認知症の早期診断につながり、早期からの治療及び御家族の QOL(介護関連)の向上等へ繋がると予想される。

13. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

臨床研究を安全に実施するうえで必要な情報を収集し、検討する。また、必要に応じて研究計画を変更する。

1) 予想される利益

本研究に参加することによって、脳MRIを撮影することにより、脳の検診を無料で行うことができる。更に研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

2) 予想される不利益(副作用)

承認済みの検査薬¹²³I -FP-CIT(ダツスキャン静注)であるが、副作用報告として頭痛、悪心、嘔気、掻痒感の報告があり、発生した場合には速やかに適切な診察と処置を行う。

14. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の 研究に係る利益相反に関する状況

本研究は、日本メジフィクス株式会社との委託研究により実施される。日本メジフィクス社はドパーミントランスポートーシンチグラフィ撮影に必要な薬剤費を提供する。また、本研究の研究責任者および研究分担者は、「順天堂大学利益相反マネジメント規定」に従い、利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。研究代表者は日本メジフィクス社が資金提供する寄付講座に属している。

15. 研究に関する情報公開の方法

本研究は、国立大学附属病院長会議(UMIN)が設置している公開データベースに登録する。

16. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、下記相談窓口にて対応する。

【相談窓口】

研究責任者 脳神経内科 氏名 本井ゆみ子

〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3 順天堂大学医学部附属順天堂医院
脳神経内科 03-3813-311 (PHS 70636)

17. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼

本研究では、脳MRIを正常人に撮影するため、脳ドック(MRI検査・認知機能検査・SPECT)を無料で受診できることから謝礼はなく、交通費も自己負担とする。

18. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する知見

被験者は50才以上の中高齢者であり、本試験の参加により子孫に悪影響が生じる可能性はほとんど無いと考えられる。

19. 研究に関する業務の委託

本研究は、日本メジフィクス株式会社との委託研究により実施される。日本メジフィクス社はドパーミントランスポーターシンチグラフィ撮影に必要な薬剤費および薬剤に関する情報を提供する。得られたデータは研究グループにより匿名化された後、日本メジフィクス社が正常人データベース作成を行う。

20. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性

本研究により得られたドパーミントランスポーターシンチグラフィのデータは現時点では本研究にのみ使用される予定である。

21. モニタリングと監査について

- ① モニタリング実施については自主モニタリングを開始時、変更時、終了時および年1回以上実施する。
自主モニター: 認知症・診断・予防治療学講座・前任准教授・本井ゆみ子
- ② 監査実施については内部監査を必要に応じて実施する。モニタリングおよび監査実施にあたっては、「人を対象とする医学系研究に関わるモニターの実施に関する手順書」(臨床研究支援センター)に従って実施する。

21. その他

被験者への結果の説明

検査等の結果に関しては 異常の有無にかかわらず被験者へ担当医師から説明をする。万が一異常が見つかった場合は、被験者本人の同意の上に脳神経内科に受診を打診し保険診療にて検査及び治療を施す。

健常成人志願者を対象とした $^{123}\text{I-FP-CIT}$ SPECT 検査による
ドパミントランスポーター結合指標の正常域作成に関する研究

問診表

$^{123}\text{I-IMP}$ の脳血流 SPECT 検査に影響を及ぼす可能性がある次の事項について、確認します。

志願者 氏名: _____ 年齢: _____ 歳 性別: 男・女

問診事項

①今までに脳や身体の重い病気にかかったことがありますか いいえ ・ はい

はいの方に:その病名と時期について(病名: _____ 時期: _____)

②今までにけいれんやてんかん発作を起こしたことがありますか いいえ ・ はい

はいの方に:時期について(時期: _____)

③最終学歴について教えてください 高校・大学・その他(_____)

④現在、何か服用中の薬がありますか なし ・ あり

ありの方に:薬について(薬剤名: _____)

⑤嗜好品について教えてください

飲酒(程度 _____) 喫煙(_____ 本/日、 _____ 年間)

その他: _____

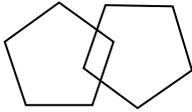
確認日: _____ 年 _____ 月 _____ 日

確認者:(所属) _____ (氏名) _____

Mini - Mental State Examination (MMSE)

氏名 : _____ ID : _____

評価日 : _____ 年 _____ 月 _____ 日 評価者 : _____

	質 問 内 容	得 点				
1 (5 点)	今年は何年ですか 今の季節は何ですか 今日は何曜日ですか 今日は何月ですか 今日は何日ですか	0	1			
2 (5 点)	ここは何県ですか ここは何市ですか ここは何病院ですか ここは何階ですか ここは何地方ですか	0	1			
3 (3 点)	物品名 3 個 (相互に無関係) 検者は物の名前を 1 秒間に 1 個ずつ言う その後、被験者に繰り返させる 正答は 1 個につき 1 点を与える 3 個すべて言うまで繰り返す (6 回まで) 何回繰り返したかを記せ _____ 回	0	1	2	3	
4 (5 点)	100 から順に 7 を引く (5 回まで)	0	1	2	3	4 5
5 (3 点)	3 で提示した物品名を再度復唱させる	0	1	2	3	
6 (2 点)	(時計を見せながら) これは何ですか (鉛筆を見せながら) これは何ですか	0	1	2		
7 (1 点)	次の文章を繰り返す 「みんなで、力を合わせて綱を引きます」	0	1			
8 (3 点)	(3 段階の命令) 「右手にこの紙を持って下さい」 「それを半分に折りたたんで下さい」 「机の上に置いて下さい」	0	1	2	3	
9 (1 点)	(次の文章を読んで、その指示に従って下さい) 「眼を閉じなさい」	0	1			
10 (1 点)	(何か文章を書いて下さい)	0	1			
11 (1 点)	(次の図形を描いて下さい) 	0	1			

合計得点

/ 30 点

健常成人志願者を対象とした ^{123}I -IMP SPECT 検査による
脳血流シンチの統計画像解析用データベースの作成に関する研究

症例報告書

記入者:

志願者	症例番号:	年齢:	歳	性別:	<input type="checkbox"/> 男 ・ <input type="checkbox"/> 女
	身長:	cm	体重:	kg	

研究依頼の説明	実施年月日	年	月	日
	説明者 所属・氏名	所属:	氏名:	
参加の同意	同意年月日	年	月	日
同意の撤回	撤回年月日	年	月	日

*健常要件確認結果

問診表

確認年月日	年	月	日
確認者	所属:	氏名:	
確認結果	<input type="checkbox"/> 異常なし ・ <input type="checkbox"/> 異常あり (項目:)		

除外基準

確認者	所属:	氏名:
該当項目	<input type="checkbox"/> なし ・ <input type="checkbox"/> あり (項目:)	

神経心理学的検査

MMSE	点 (27点以上)
------	-----------

MRI 検査

検査年月日	年	月	日
確認者	所属:	氏名:	
確認結果	<input type="checkbox"/> 異常なし ・ <input type="checkbox"/> 異常あり (所見:)		

MRA 検査

検査年月日	年	月	日
確認者	所属:	氏名:	
確認結果	<input type="checkbox"/> 異常なし ・ <input type="checkbox"/> 異常あり (所見:)		

健常要件

確認者	所属:	氏名:
確認結果	<input type="checkbox"/> 満たす ・ <input type="checkbox"/> 満たさない (項目:)	

* ^{123}I -IMP SPECT 検査

検査年月日	年	月	日	
投与時刻	時	分	投与量: 148MBq ・ 222MBq	
収集時間	時	分から	時	分

