

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福田 敬 技術委員： _____

先進技術としての適格性	
先進医療の名称	FDG-PET によるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 診断の精度だけでなく、適切な診断が行えることによるメリットを評価して保険導入の議論をすべきである。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： 適 <input checked="" type="radio"/> 条件付き適 <input type="radio"/> 否 コメント：以下の点につき、ご回答いただければと思います。 ○先進医療実施届出書中の「11.患者負担について」の項目の中で、「2)FDG-PET の患者負担額は試験参加施設と協議の上、参加施設毎に、別途定めるものとする。」という記載がありますが、その後の説明で、先進医療にかかる費用から患者負担を引いた残金を研究事務局が負担するとされています。ここでは例として、FDG-PET 検査代を 75,000 円とした場合の金額が書かれていますが、施設により FDG-PET 検査代が異なる場合に、患者の負担額も変わるのでしょうか。あるいは患者の負担額は一定で、研究事務局の負担額が変わるのでしょうか。また、患者に対する説明文書でも、FDG-PET 費用を 75,000 円とした説明がされていますが、施設により変わる部分をご提示いただけると良いと思います。 ○FDG-PET によるアルツハイマー病の診断に関する多施設共同研究実施計画書(プロトコル)中の「10.2.2.2 代諾者からの同意」の項目に「被験者が同意能力を有しない場合、代諾者として研究援助者からも被験者が本試験に参加する旨の自由意志による同意を文書で得る。」という記載があります。この「代諾者」と「研究援助者」は同じ方でしょうか。あるいは別の方を想定されているのでしょうか。また、「代諾者として研究援助者から『も』」となっていますので、別の方の同意を得ることを想定されていると思われそうですが、これはどなたでしょうか。(「被験者が同意能力を有しない場合」ですので、被験者からは同意が得られないものと理解します。)

「FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断(整理番号 B021)」
の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

国立長寿医療研究センターから申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断
適応症：アルツハイマー病
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>アルツハイマー病 (AD) の診断において、SPECTやPETなどの機能診断法は、診断の確からしさを高める補助診断法とこれまで位置付けられてきた。画像診断技術の進歩により、ADの診断における画像診断の位置付けは大きく変化している。</p> <p>2011年に27年ぶりにADの臨床診断基準NINCDS-ADRDAが改訂されたが、新しいNIA-AAの診断基準においてMRI、FDG-PET、アミロイドイメージングが髄液 (CSF) の$A\beta$、τとともにバイオマーカーとして診断基準に組み入れられることとなった。FDG-PETは神経障害のバイオマーカーとして位置付けられているが、現在広く用いられている脳血流SPECTと比較してPETの持つ高い空間分解能と画像の定量性 (吸収補正、散乱線補正) が利用できることから診断能の一層の向上が期待できる。しかし、新たに導入されたバイオマーカーの有用性についてはFDG-PETを含めてまだ検討に不十分な点があり、臨床研究による検討が引き続き行われるべきであるとされている。本先進医療では、ADの新しい診断基準を踏まえ、ADと前頭側頭葉変性症 (FTLD) の鑑別診断におけるFDG-PET の臨床的有用性を検証するものである。</p> <p>(概要)</p> <p>ADとFTLDの診断精度向上を目的にこれらの症例を対象に1年間の経過観察後に再評価した最終的な臨床診断結果をゴールドスタンダードとして、FDG-PETの画像所見 (中央読影所見および関心領域による定量解析) とCSF中のp-tau181のADとFTLDの鑑別診断における診断能感度の差を主要評価項目として検討を行う。同意取得ができたAD、FTLDの被験者に対し、臨床検査、神経心理検査、MRI検査を行い、登録可能であれば、登録後4週間以内にFDG-PET検査、CSF検査を行い、12ヵ月後に神経心理検査、MRI検査を再評価する。登録時のFDG-PETについて、臨床診断、FDG-PET以外の検査結果、臨床経過を全て盲検化した上で、視察による画像評価、定量的関心領域 (ROI) 解析を行う。1年間の臨床経過を考慮した最終的な臨床診断を基準診断として、FDG-PET検査の診断能とCSF中のp-tau181の診断能を比較検討して、FDG-PET検査の診断能がすでに保険収載されているCSF中のp-tau181よりも高いことを確認する。</p> <p>(効果)</p> <p>FDG-PET 検査は、診療に極めて有用な検査法であることが確認され、各種癌、てんか</p>

ん、虚血性疾患に対する FDG-PET が健康保険診療として既に採用されており、広く使用されているが、認知症の領域においても FDG-PET は診断の確信度を高める診断法として期待されている。本試験を通じて、従来の診断法にくらべて、FDG-PET により認知症診断の精度が向上することを科学的根拠として示すことが期待される。

(先進医療に係る費用)

典型的な症例の場合(院内合成時)の総費用は176,369円、先進医療に係る費用は89,839円である。先進医療に係る費用のうち、患者自己負担分は23,000円、研究事務局負担分は66,839円である。

申請医療機関	国立長寿医療研究センター
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成25年12月12日(木)16:30~18:05
(第12回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立長寿医療研究センターから申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第12回先進医療技術審査部会 資料1-5、1-6 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B021に対する第12回先進医療技術審査部会における指摘事項に対する回答 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立長寿医療研究センターからの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第12回先進医療技術審査部会	資料1-5
平成25年12月12日	

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B021)

評価委員 主担当：大門
副担当：山本 副担当：田島 技術委員： ー

先進医療の名称	FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断
申請医療機関の名称	国立長寿医療研究センター
医療技術の概要	FDG-PETは、各種癌、てんかん、虚血性疾患に対する健康保険診療として既に採用されており、広く使用されているが、認知症の領域においてもFDG-PETは診断の確信度を高める診断法として期待される。アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の診断制度向上を目的にこれらの症例を対象に1年間の経過観察後に再評価した最終的な臨床診断結果をゴールドスタンダードとして、FDG-PETの画像所見（中央読影所見および関心領域による定量解析）と脳脊髄液中のp-tau181のアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断における診断能感度の差を主要評価項目として検討を行う。予定症例数は190例である。

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 研究実施体制等の疑問点について申請者が適切に対応されたため、全て適としました。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 1. 説明文書「2. あなたの病気と治療について」において、アルツハイマーについては原因と症状の双方が説明されているのに対し、前頭側頭葉変性症については	

症状のみ説明されているため、後者についても原因に関する説明を追記して下さい。

2. 同「3. 2) 試験の目的について」において、アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症が治療法、予後及び看護・介護の方法が大きく異なるため、鑑別診断を精度良く行う必要性が非常に高いことも説明した方が、より理解されやすいと思います。

3. 同「3. 3) 試験の方法について」において、試験に参加した場合、通常の診療より検査の数が多くなると書かれていますが、通常の診療で受ける検査の内容が不明なので、その説明を追記して下さい。

4. 同「8. 他の治療方法の有無とその内容」において、「通常の検査」がどのようなものか、具体的に説明して下さい。

5. 同「14. 試験参加中の費用、この試験に係わる資金運用源と保険診療の関係」において、

- ・「資金運用源」を「資金源」と訂正した上、使用予定の医薬品の製造販売業者から研究費の一部の提供を受ける予定であることと、その見込み額も追記して下さい。

- ・【医療費について】1) の脳脊髄液検査及び神経心理検査費用の金額も記入して下さい。

- ・【臨床試験協力費について】において、「臨床試験協力費」として1来院あたり7,000円を支払う回数について3回となる予定としていますが、確定数で回数を記載して下さい。

6. 同「15. 健康被害が発生した場合の治療と補償について」に記載の「補償制度の概要」を、説明文書に添付して一体にして下さい。

7. 同「18. 試験結果および知的財産権の帰属と公表について」の内容が不明確です。データのみならず、知的財産権の帰属先がどこになるか、権利の帰属主体となり得る者を記載し、但し書きの趣旨も明確になるように訂正して下さい。

8. 患者相談の対応は整備されています。

(患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

上記コメント欄に記載した問題点が修正されれば適として良いと考えます。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

6. 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適*	・ 不適

1 1. モニタリング体制及び実施方法	適 ・ 不適
1 2. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	適 ・ 不適
1 3. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適 ・ 不適
1 4. 患者負担の内容	適 ・ 不適
1 5. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	適 ・ 不適
1 6. 個人情報保護の方法	適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>試験実施計画書に関していくつか不明瞭な点が散見されましたが、これらについては概ね改善がなされたと考えます。ただし、下記の実施条件欄で示した事項についても検討してください。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <ol style="list-style-type: none"> 評価のための体制のいくつかを確定又は改善する必要があると考えます（例えば、FDG-PET 中央画像評価委員が現時点で確定していない点、解析責任者がおそらく統計学を専門とする方ではない点、その他、総評の実施条件欄を参照）。 目標症例数の設計に関する以下の点について記載を整備してください： <ul style="list-style-type: none"> ● AD と FTLD の有病率の構成比が実地の構成比を反映していない、又はそれが定かでない場合、この構成比が必要な症例数に及ぼす影響を検討したうえで、目標症例数の根拠づけを行うことが望ましいです。 ● 主要評価項目は検査間の感度の差であり、おそらく、目標症例数の設計の前半部の記述では、各検査法の感度と有病率の構成比の情報から AD の必要症例数が算出されているものの、後半部では、感度と有病率に加えて特異度の情報を用いて（評価項目に設定されていない）正診度に基づき、AD 及び FTLD の必要症例数が算出されており、後者が最終的に必要症例数の根拠として採用されています。主要評価項目との整合性を考えると、前半部の感度の比較に基づく症例数設計を主たる根拠とし、後半部の正診度に基づく症例数設計は副次的な根拠として、記載を整備した方がよいです。 有害事象の観察期間は FDG-PET 撮像後 0 日目から 7 日目と設定されていますが、念のため、その設定根拠を申請書および実施計画書に明記してください。 	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	190 例（アルツハイマー病：150 例，前頭側頭葉変性症：40 例）	予定試験期間	登録期間：1 年間	追跡期間：最終症例登録から 1 年間
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 各評価者から指摘された上記の実施条件に示されるとおり，説明文書などの問題点について対応が必要です。 ● 申請者は，FDG-PET のための医薬品・医療機器の効能追加を承認申請されることを最終目標とされています。そのため，PMDA との医薬品戦略相談でも ICH-GCP へ準拠するよう指摘され，申請者はその一環としてモニタリング，データ管理・解析，監査などの業務の委託先を選定すると回答されています。この点についての評価者からの照会に対して，現在も選定・交渉中との回答がありました。今後解決されるものと理解していますが，試験開始とともに最終目標達成のための重要な要件ですので，実施体制を確定させ，試験実施計画書に反映させる必要があると考えます。 				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p>				

先進医療審査の指摘事項（山本構成員）に対する回答

先進医療技術名：FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断

日付 2013 年 11 月 26 日

所属 国立長寿医療研究センター

氏名 伊藤健吾

1. 研究計画書に関する照会事項

1-1. 髄液検査の具体的項目として p-tau181 のみ記載がありますが、同時に炎症所見の有無の判断をすることになっています。p-tau181 の検査は外注ですが、同じ検体の一部で院内検査を行うことになると思われますので、その検査項目も記載して頂くべきかと思えます。

1-2. AD/FTLD の臨床診断について、記載がやや不明確な部分があります。研究開始時の臨床診断は、時期的に PET 検査前に行われるので PET 検査結果の影響を受けないと思えますが、12 ヶ月後の臨床診断時には、担当医は PET 検査や p-tau181 検査の結果を知った状態で臨床診断を行うことになるのでしょうか。そうであれば担当医の臨床診断に影響を与える可能性があります、そのことが研究結果にバイアスを与えることにつながらないでしょうか。

1-3. 計画書のモニタリングの項には「ローカルモニタリング」と「セントラルモニタリング」が記載されていますが、モニタリング手順書にはそのような記載はありません。モニタリング手順書と記載をそろえて頂く方がよいかと思えます。記載の内容から推察すると、ローカルモニタリングとはデータ転記時のダブルチェックを指していると思えますので、「モニタリング」としてあえて記載する必要はないように思います。（モニタリングとすると、ローカルモニタリング担当者に対する教育訓練等も問題になってくるので）

1-4. PMDA の対面助言記録には、モニタリング、解析その他を CRO に委託すると記載されていますので、委託先が決まっているのであれば、計画書の実施体制に記載してください。また、モニタリング責任者の記載がないため、できれば記載してください。

【回答】

1. 研究計画書に関する照会事項

1-1. ご指摘ありがとうございます。炎症所見の有無を判定するための髄液検査の項目として、細胞数、蛋白、糖を追記しました。

1-2. ご指摘ありがとうございます。本研究では、AD/FTLD の臨床診断は、ともに操作的診断基準の各項目を満たしているかどうかで決まります。操作的診断基準は中核的診断特徴、支持的診断特徴、除外診断特徴からなりますが、このうち FTLD の支持的診断特徴の脳画像に FDG-PET の所見が該当すると思われま。ただし、支持的診断特徴の有無では診断の変更にはならないので本質的なバイアスにはならないかと思えます。また、FTLD の除外診断特徴の脳画像に FDG-PET の所見が該当すると思われ、こちらは除外基準なので診断のバイアスになる可能性があります。このため、本研究では、FTLD の除外診断特徴においては脳画像としては、CT、MRI のみを評価することとして FDG-PET は除外診断特徴の評価対象外とすることで診断のバイアスを回避することにしたいと思えます。なお、AD の診断基準においては、脳画像の中に FDG-PET は含まれないので問題ないと思えます。一方、p-tau181 検査は、AD/FTLD いずれの操作的診断基準においても含まれないので診断のバイアスにはならないと思われま。

以上の内容をより明確にし、かつ客観性を担保するために AD/FTLD の臨床診断基準の各項目を満たしているか否かをチェックシート方式で示すように CRF に項目を追加するとともに、実施計画書に補足説明を加えます。

1-3. ご指摘ありがとうございます。実施計画書のモニタリングの項をモニタリング手順書と記載をそろえます。

1-4. ご指摘ありがとうございます。本研究ではモニタリング、解析その他を CRO に委託する予定ですが、委託先がまだで決まっておられません。モニタリングの責任者も委託先が決まり次第、選任する予定ですのでご理解いただければと存じます。

2. 計画書以外の照会事項

・モニタリングと監査の手順書の守秘義務の項に「薬事法第 80 条の 2 第 10 項の規定により」という記載があります。今回は先進医療のため、薬事法の範疇外と思われま。ので、この記載は削除して頂く方がよろしいかと思えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。当該の記載を削除致しました。

先進医療審査の指摘事項（大門構成員）に対する回答

先進医療技術名：FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断

日付 2013年12月2日

所属 国立長寿医療研究センター

氏名 伊藤健吾

1. FDG-PET のための医薬品及び医療機器のアルツハイマー病の診断に関する効能追加を本先進医療制度を通じての最終目標とされていますが、PMDA との医薬品戦略相談で施設 IRB および倫理委員会の ICH-GCP への準拠状況について指摘されていますが、この事案については現時点で対応済みという理解でよいでしょうか。モニタリング、データ管理・解析、監査などと同様、最終目標を達成するための要件となるとおもわれますので、ご回答ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験については国立長寿医療研究センター施設 IRB（ICH-GCP 準拠）において審査され、承認をされていますので対応済みとなります。今後参加施設の追加があった場合も同様の予定です。

2. 本試験では、AD、FTLD、AD/FTLD 以外のいずれに該当するか、臨床診断により登録時に鑑別が行われた後、神経心理検査、MRI 検査に加えて1年間の臨床経過を考慮して12カ月時に再鑑別が行われ、後者の結果が gold standard として採用されると申請書類に記述されています。しかしながら、このことが妥当であることおよびその根拠は記述されていません（PMDA との医薬品戦略相談の確認用記録からも直接には読み取れない状況です）。この点は、先般に構成員から関連する照会があったように、本試験の評価において重要な点となると考えられますので、実施計画書に明記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。AD の臨床診断基準の一つに認知機能の進行性障害が進行することがありますが、研究組み入れ時には認知機能障害の進行については、問診などにより推定するしか方法がなく、客観的な情報が乏しい場合もあります。このため、経過観察により認知機能障害の進行を確実にとらえることが、より正確な診断を行うために必要と考えられます。経過観察に

より認知機能障害の進行を確認するためには少なくとも 6 カ月以上の観察が必要と考えられ、日本神経学会の認知症疾患診療ガイドライン 2010 では診断感度を改善するために 12 ヶ月以上の緩徐な症状進行を確認する必要があるとされています。このため本研究では 12 ヶ月を経過観察の期間として設定しました。以上を実施計画書に明記致します。

3. 最終効果判定（症例報告書における最終判定評価記録票の作成）を誰が行うかが実施計画書（p.24, 7.3 節）で規定されていません。実施計画書に明記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。最終判定評価記録票の作成については、そこまで得られた評価結果を、機械的に分類する作業になるので結果は自ずと決まってくるものであり、この点は PMDA との薬事戦略相談でも確認されております。このため、最終判定評価記録票の作成は研究事務局員が行う予定です。その旨を記載しました。

4. PMDA との医薬品戦略相談において「最終効果判定委員会は設定しない」と回答されていますが、実施計画書の 11 節にて「最終効果判定委員会」の語が出現しています。該当箇所の記述内容からは、この委員会は症例の採否/固定の役割を担っているようですが、この理解でよいとすれば、「最終効果判定委員会」という語は別の語で置き換えた方が誤解を招かないとおもわれます。また、このもとその委員会の構成員がすでに決定しているようであれば 11 節に明記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の通りですので「研究推進委員会」に置き換え、委員会の構成員を記載しました。

5. 「中央画像評価記録票」の総合評価は、+2（確実に AD の画像所見を示している）～-2（確実に FTLD の画像所見を示している）の 5 段階で行われると読み取れました。例えば、AD となるのは+2（+1 を含まない）、FTLD となるのは-2（-1 を含まない）といったような最終効果判定時の基準が実施計画書には記述されていません。最終効果判定委員会を設定せずに最終効果判定を行うとのことですので、実施計画書内で事前に規定しておくことが望ましいです。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。+2 といった数字での評価は診断の確信度ですの

で、診断の分類は替わりません。このため、ADとなるのは+2 と+1 の両方であることを明記しました。

6. 中央画像評価委員も決定しているようであれば、11 節に明記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。中央画像評価委員については当研究の研究推進委員が協議の上、複数の候補者を選考し、現在交渉中であり、12 月中旬までには決定できる予定です。

7. 研究計画書に関する照会事項 1-2 への回答に対する更問

「FTLD の除外診断特徴においては脳画像としては、CT、MRI のみを評価することとして FDG-PET は除外診断特徴の評価対象外とすることで診断のバイアスを回避する」との回答をいただきましたが、評価対象外としたとしても、各施設の担当医師は、FDG-PET の結果を目にしてしまっており、そのこと自体が当該評価に影響を及ぼす（FTD-PET の結果が 12 カ月時の診断に加味されてしまう）のではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご懸念の点について複数の認知症専門医の意見も踏まえて再検討致しました。AD/FTLD いずれかの操作的診断基準の各項目を満たしているか否かを判定する場合に FDG-PET の結果が影響するかどうかについてですが、評価対象が病歴、臨床徴候、神経学的所見、神経心理検査成績など基本的に画像とは独立した評価項目であり、FDG-PET の結果に合わせるために実際とは異なる記載をすることがない限り、影響を受けるとは考えられないとの意見です。また、FTLD の除外診断特徴において脳画像としては、CT、MRI のみを評価しますが、FDG-PET とは質的に異なる形態的な萎縮および局所病変の評価になりますので、FDG-PET の結果が影響することはないと判断しております。

8. その他、実施計画書内の以下の点について検討してください。

- ・ p.7, 試験計画の概要, 試験の種類

本研究における FDG-PET は、通常診療とは異なる保険適応外で使用され、その評価を目的とした一種の医療介入であり、実施計画書内でも本研究を「臨床試験」と位置づけられるように、「観察研究」ではないと考えられます。この語を適切な用語でおき換えるか、削除してください。

- ・ p.7, 試験計画の概要, 試験デザイン; p.14, 3 節

12 カ月後の再評価において AD と FTLD が併存するような被験者は存在しないという理解でよろしいでしょうか。もし存在するようであれば、その取り扱いを実施計

画書に記述してください。

- ・ p.7, 試験計画の概要, 試験デザイン;p.14, 3 節
登録時に AD 又は FTLD となった被験者に対して, 各原疾患及び合併疾患に対する治療が行われるのか否か (行うのであれば, その詳細とエンドポイントに及ぼす影響, 行われないのであれば, その旨) を実施計画書に記述してください。
- ・ p.7, 試験計画の概要, 目標症例数;p.30, 9.3 項
ここでの目標症例数は, 登録時又は 12 カ月時での症例数のいずれを指すか, 実施計画書に記述してください。
- ・ p.7-8, 試験計画の概要, 適格基準;p.16-17, 4 節
「選択基準」3) と「除外基準」4) は重複しているようにもみえますが, 整理する必要はないでしょうか。
- ・ p.7-8, 試験計画の概要;p.16-17, 4 節
「除外基準」4) において, 研究援助者が症状を評価し, 何らかの評価のためにそのデータを収集するのであれば, 実施計画書に記述してください。
- ・ p.8, 画像診断に関わる評価;p.15, 3.3 項; p.30, 9.2.4.1 項
「副次評価項目」3) における, 群間解析の「群」が何を指すか, 実施計画書に記述してください。
- ・ p.12, 1.1 節
FDG 自動合成装置の薬事承認の範囲外→FDG 自動合成装置が薬事承認の範囲外 ?
- ・ p.12, 1.1 節
FDG 自動合成装置の効能追加が→FDG 自動合成装置が ?
- ・ p.14, 1.5 節
増えることが→増えるが ?
- ・ p.18, 4.3 節
項目 7 は中止基準そのものではないとおもわれます。それ故, 実施計画書内の他の適切な場所と言及してください。
- ・ p.19, 6.2 節
本試験では割付は行われませんので, 標題を「症例登録と割付」→「症例登録」
- ・ p.19-20, 7.1 節
「症例登録番号」は「登録適格性確認票」には記入できないはずですが, 削除してください。
- ・ p.20-21, 7.2.2.1 項
7) は適格基準として組み込んではどうでしょうか。
- ・ p.21, 7.2.3 項
「MRI の結果を)」→「MRI の結果を」

- ・ p.35, 10.2.4 項
「CSF 中のマーカー」内の文言の「参加除外規定」とは何を指すのでしょうか。「除外基準」のことであればそのように修正してください。

【回答】

- ・p.7, 試験計画の概要, 試験の種類
「観察研究」から「臨床試験」に記載を変更しました。
- ・p.7, 試験計画の概要, 試験デザイン;p.14, 3 節
ご指摘いただいているとおり、12 か月後の再評価において AD と FTLD が併存する被験者がいることは想定されます。実施計画書にも明記しました。
- ・p.7, 試験計画の概要, 試験デザイン;p.14, 3 節
原疾患及び合併疾患に対する治療は特に設定していません。その旨を実施計画書に明記しました。
- ・p.7, 試験計画の概要, 目標症例数;p.30, 9.3 項
登録時となります。実施計画書にも明記しました。
- ・p.7-8, 試験計画の概要, 適格基準;p.16-17, 4 節
ご指摘いただいているとおり、内容が重複しております。実施計画書の除外基準の記載を削除しました。
- ・p.7-8, 試験計画の概要;p.16-17, 4 節
研究援助者の協力が必要な神経心理検査があります。その旨を実施計画書に明記しました。
- ・p.8, 画像診断に関わる評価;p.15, 3.3 項; p.30, 9.2.4.1 項
実施計画書に AD と FTLD の群間解析する旨を明記しました。
- ・p.12, 1.1 節
FDG 自動合成装置は認知症以外の疾患では薬事承認を受けています。ただし、もとの記載が不明瞭であるため、記載を変更しました。
- ・p.12, 1.1 節
前の指摘事項と同様です。記載変更しました。
- ・p.14, 1.5 節
ご指摘いただいたとおり変更しました。
- ・p.18, 4.3 節
適する場所(有害事象発生時の被験者対応の欄)に記載箇所を変更しました。
- ・p.19, 6.2 節
誤記です。「割付」を削除しました。
- ・p.19-20, 7.1 節
誤記です。症例登録番号を削除しました。
- ・p.20-21, 7.2.2.1 項

選択基準にも追加しました。

・p.21, 7.2.3 項

誤記です。)を削除しました。

・p.35, 10.2.4 項

中止基準の誤りです。変更しました。

先進医療B021 に対する第12回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の
鑑別診断

平成26年3月7日

国立長寿医療研究センター 伊藤健吾

1. モニタリング，データ管理・解析，監査などの業務の委託する試験計画と
なっている。この点について，現在も選定・交渉中との回答であった。試験
開始までに実施体制を確定させ，試験実施計画書に反映させること。

【回答】

モニタリング及びデータ管理はCROに委託予定としていましたが、モニタリングなどICH-GCPを遵守するための体制構築作業を急ぐ必要があり、平成25年度分として既にCROに業務を発注しました。平成26年度についてはあらかじめ契約を行う予定です。そのため、試験実施計画書(P39)にはその事実を記載しました。監査は当院の臨床研究推進部で実施予定です。また、モニタリングの実施に関する手順書(P7)のモニタリング担当者指名書も、記載しました。

2. 目標症例数の設計に関する以下の点について記載を整備すること

- i) ADとFTLDの有病率の構成比が実地の構成比を反映していない、又はそれが定かでない場合、この構成比が必要な症例数に及ぼす影響を検討したうえで、目標症例数の根拠づけを行うことが望ましい。
- ii) 主要評価項目は検査間の感度の差であり、おそらく、目標症例数の設計の前半部の記述では、各検査法の感度と有病率の構成比の情報からADの必要症例数が算出されているものの、後半部では、感度と有病率に加えて特異度の情報を用いて(評価項目に設定されていない)正診度に基づき、AD及びFTLDの必要症例数が算出されており、後者が最終的に必要症例数の根拠として採用されています。主要評価項目との整合性を考えると、前半部の感度の比較に基づく症例数設計を主たる根拠とし、後半部の正診度に基づく症例数設計は副次的な根拠として、記載を整備した方がよい。

【回答】

目標症例数の設計に関し、試験実施計画書(P8, P14, P24, P28, P29, P30, P40)、先進医療実施届出書(P11, P12, P13,)の記載を以下のとおり整備しました。

・試験実施計画書P8, P14, P24, P28, P30は特異度から『正診率』に変更しました。

・試験実施計画書 P29 は特異度から正診率への変更に伴い、計算式も変更しました。

『感度 = $a/(a + c)$ ・ 正診率 = $(a + d)/(a + b + c + d)$ 』

・試験実施計画書 P30 は上記内容を踏まえ、以下のとおり変更しました。

『主要評価項目である感度の評価のために必要な AD の症例数は 97 例となる。脱落を 20%程度とすると、必要な症例数は約 125 症例となる。また、FDG-PET 及び p-tau の感度と特異度及び AD と FTLD の有病率の構成比を 80%：20%として算出した正診率に基づき、必要症例数を算定すると、副次評価項目である正診率を評価するのに必要な症例数は 170 例となり、必要な症例の内訳としては、AD136 例、FTLD34 例となる。主要評価項目である感度に加え、副次評価項目である正診率の評価を行うことも可能である症例数としてそれぞれ 10%程度の脱落を見込んで、AD の症例数を 150 例、FTLD の症例数を 40 例と設定した。尚、AD と FTLD の有病率の設定は、参考文献¹⁰⁾によると、FTLD の有病率が、65 歳以上の場合 AD の 17%程度であり、65 歳以下の場合 AD の 56%であった。本試験では年齢を 55 歳以上から 84 歳以下にしているため、年齢構成を考慮して FTLD を AD の 25%と仮定し、構成比 AD：FTLD を 80%：20%とした。』

・試験実施計画書 P40 は参考文献を以下のとおり記載しました。

『10. Shunichiro S, et al. Frequency and Clinical Characteristics of Early-Onset Dementia in Consecutive Patients in a Memory Clinic. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;24:42-47.』

先進医療実施届出書 P11, P12, P13 の変更箇所は上記試験実施計画書の内容と、ほぼ同一です。

3. 有害事象の観察期間は FDG-PET 撮像後 0 日目から 7 日目と設定されているが、その設定根拠を申請書および実施計画書に明記すること。

【回答】

・先進医療実施届出書 (P12) 試験実施計画書 (P25) は以下のとおり記載しました。

『【有害事象の観察期間の設定根拠】

FDG は単回投与の放射性診断薬であり、その物理的半減期から投与後 1 日程度で検出されないレベルにまで減衰する。また、臨床では多数の使用実績があり、

遅発性の副作用の発生などは報告されていない。このことから、観察期間を 7 日目までとした。』

4. 同意説明文書の「2. あなたの病気と治療について」において、アルツハイマーについては原因と症状の双方が説明されているのに対し、前頭側頭葉変性症については症状のみ説明されているため、後者についても原因に関する説明を追記すること。

【回答】

・同意説明文書（P3）は前頭側頭葉変性症についても原因に関する以下の説明を記載しました。

『前頭葉や側頭葉に局限した神経細胞の脱落がみられ、残存神経細胞にはタウと呼ばれるタンパク質やそれ以外の異常なタンパク質が蓄積していることが知られていますが、なぜこのような変化が起こるかは解っていません。』

5. 同意説明文書の「3. 2) 試験の目的について」において、アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症が治療法、予後及び看護・介護の方法が大きく異なるため、鑑別診断を精度良く行う必要性が非常に高いことも説明した方が、より理解されやすい。

【回答】

同意説明文書（P4）はご指摘の内容を以下のとおり記載しました。

『アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症は、治療法、予後及び看護・介護の方法が大きく異なるため、鑑別診断を精度良く行う必要性が非常に高い。』

6. 同意説明文書の「3. 3) 試験の方法について」において、試験に参加した場合、通常の診療より検査の数が多くなると書かれていますが、通常の診療で受ける検査の内容が不明であるため、その説明を追記すること。

【回答】

通常の診療で受ける検査に加えて、FDG-PET 検査と脳脊髄液検査を受けることになることが理解できるように同意説明文書（P5）の表現を以下のとおり変更しました。

『通常の診療と同じように画像検査（MRI）、神経心理検査^{※6}、血液検査を受けていただきます。』

7. 同意説明文書の「8. 他の治療方法の有無とその内容」において、「通常の検査」がどのようなものか、具体的に説明すること。

【回答】

同意説明文書 P7 は以下のとおり記載しました。

『通常の検査（MRI, 神経心理検査、血液検査）』

8. 同意説明文書の「14. 試験参加中の費用、この試験に係わる資金運用源と保険診療の関係」において、資金の流れを明確にし、以下の対応を行うこと。また、必要に応じて、先進医療実施届出書（P16. 「11. 患者負担について」の項）および試験実施計画書を改訂すること。

- i) 「資金運用源」を「資金源」と訂正した上で、使用予定の医薬品の製造販売業者から研究費の一部の提供を受ける予定であること、その見込み額も追記すること。
- ii) 利益相反の問題について、同意説明文書には国立長寿医療研究センターの研究代表者により公正に研究費が使用されるとのことで、利益相反の状態にはならないと記載されている。一方、試験実施計画書の37ページには、使用予定の医薬品の製造販売業者から研究費の一部の提供を受ける予定と記載されている。したがって、利益相反についてはそのことを明記すること。また、その見込額、実際に臨床研究を実施する時点で額が確定している場合、その確定額を記入する必要がある。また、利益相反について、研究をするために必要な資金を製薬会社等から提供してもらうことにより、その結果の判断に歪みが起こりかねることと書いてあるのですが、起こりかねるのであれば問題はなくて、起こりかねないことが問題であるので、ここの記載を起こりかねないことに訂正すること。
- iii) 【医療費について】1) の脳脊髄液検査及び神経心理検査費用の金額も記入すること。
- iv) 【臨床試験協力費について】において、「臨床試験協力費」として1来院あたり7,000円を支払う回数について3回となる予定としているが、確定数で回数を記載すること。

【回答】

同意説明文書（P9）、試験実施計画書（P37）及び先進医療実施届出書（P16, P17）の概当箇所を変更しました。

i) ii) 同意説明文書 P9 は以下のとおり変更、記載しました。

- ・ 資金運用源から『資金源』に訂正。
- ・ 以下のとおり記載した。

『この試験は、国から交付された研究費である『国立長寿医療研究センター 長寿医療研究開発費（運営費交付金）』および申請準備中の『医療技術実用化総合研究事業（厚生労働科学研究費補助金）』とともに、本試験で使用予定の医薬品の製薬企業1社が研究費用の一部（初年度一千万円程度の予定）を負担して実施される予定です。このため、独立行政法人国立長寿医療研究センターの役職員として、独立行政法人国立長寿医療研究センター利益相反対行為防止規則に則り、利益相反の状態にならないように本試験を適正かつ円滑に遂行します。』

先進医療実施届出書 P16, P17 及び試験実施計画書 P37 の変更箇所は上記内容とほぼ同一です。

・同意説明文書 P9 は利益相反が起こりかねることから『起こりかねないこと』に変更しました。

iii) 同意説明文書 P9 と試験実施計画書 P37、先進医療実施届出書 P16 は以下のとおり脳脊髄液検査及び神経心理検査費用を記載しました。

『脳脊髄液検査（10,000 円）、神経心理検査（4,500 円）』

・試験実施計画書 P37 は『神経心理検査』の記載しました。

先進医療実施届出書 P16 の変更箇所は上記内容とほぼ同一です。

iv) 同意説明文書 P9 に確定数『3 回』を記載しました。

9. 同意説明文書の「15. 健康被害が発生した場合の治療と補償について」に記載の「補償制度の概要」を、説明文書に添付して一体化すること。

【回答】

「補償制度の概要」を、同意説明文書に別紙として添付し、一体化をしました。

10. 同意説明文書の「18. 試験結果および知的財産権の帰属と公表について」の内容が不明確である。データのみならず、知的財産権の帰属先がどこになるか、権利の帰属主体となり得る者を記載し、但し書きの趣旨も明確になるように訂正すること。

【回答】

知的財産権の帰属先は、法人としての国立長寿医療研究センターとなることを同意説明文書（P10）に以下のとおり記載し、また、但し書きも判りやすいように修正しました。

『但し、当センターで登録された症例のみを対象として、当センターが行う研究発表、論文投稿等はこの限りではございません。また、本試験で何らかの知的財産権が生じた場合に、その帰属先は法人としての国立長寿医療研究センターとなります。』

1 1. 試験実施に際し、実施診療科として精神神経科を含めることを考慮すること。

【回答】

先進医療実施届出書（P28）（P33）の実施診療科の記載を変更し、精神神経科（精神科）とともに、高齢者総合診療科、脳神経外科を記載し、それに伴い実施責任医師の要件も以下のとおり変更しました。

『放射線科、神経内科、精神科、高齢者総合診療科、脳神経外科』

『放射線科については放射線診断専門医/核医学専門医 神経内科については神経内科専門医/精神科については精神科専門医』

1 2. 頭頸部の腫瘍に本試験薬が集積した場合には当該科へ紹介するなど適切な対応を行うこと。

【回答】

試験実施計画書（P35）10.2.4（得られたデータの参加者への返し方の基準と方法）に以下のとおり記載しました。

『また偶発的に頭頸部の腫瘍等の所見が見出された場合には当該科へ紹介するなど、適切な対応を怠らないこと。』

先進医療B021 に対する第12回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の
鑑別診断

平成26年4月7日

国立長寿医療研究センター 伊藤健吾

1. モニタリングとともに、データ管理もまたCROに業務委託されるということで、実施計画書内の「11. 試験実施組織」には「モニタリング、データ管理／開発業務受託機関(CRO)」としてその委託先が記載されている一方、「データセンター／データ管理事務局」として申請医療機関名が記載されています。実施計画書内の「10.1.7 データマネジメント」の項の記載内容を拝見しますと、これらの体制（とくにCRO、データセンター）が担当する業務が不明瞭であるように思います。実施計画書及び届出書において整理・記述してください（実施計画書内の「データセンター」という語は、実施計画書内の文脈からすると「登録センター」とも受け取れます。この点も記載を整備してください）。
2. データ解析の責任者には、生物統計家ではないと思われる医師の方が指定されたままになっています。データ管理やモニタリングと同様、データ解析も重要事項ですので、統計解析業務を請け負っているCROに委託するか、生物統計の専門家を指定すべきです。

【回答】

1. 記載が不明瞭な箇所があったため、記載を下記のとおり整備しました。
 - ・ CROが行う業務はモニタリングとデータマネジメントです。そのため実施計画書、P39の試験実施体制の記載を変更しました。また、P33のデータマネジメントの項目の記載も整備しました。届出書も上記内容の該当箇所(P16)の記載を整備しました。
 - ・ 実施計画書内のデータセンターの明記がP9とP38の2か所ありましたが、P9は記載ミスのため登録センターに記載を修正、P38の試験実施体制のデータ管理事務局の記載は削除し、データセンターに統一しました。届出書も上記内容の該当箇所(P15、P16)の記載を変更しました。
2. ご指摘いただいたとおり、解析責任者に外部の生物統計家を指定し、P39の記載を変更しました。

先進医療B021 に対する第12回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の
鑑別診断

平成26年4月8日

国立長寿医療研究センター 伊藤健吾

1. 実施計画書のp18の22行目、「登録センターは当該症例が選択基準を満たすことと、症例登録番号を確認し」、を「登録センターは当該症例が選択基準を満たすことを確認し、症例登録番号を付与し、」に変更してください。

【回答】

ご指摘いただいたとおり、実施計画書のP18、22行目を修正致しました。

技術名：F-18 FDG ポジトロン断層撮影（認知症）

技術の概要： ^{18}F FDGを人体に投与し、糖代謝をポジトロン断層撮影装置で画像化する診断技術である。吸収補正された鮮明な脳糖代謝画像が得られるため、認知症の鑑別、早期診断などに役立つ。



使用目的：アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症 の鑑別

現在当該疾患に対して行われている診断との比較：従来の脳血流SPECTに比べて鮮明な画像が得られ、高い精度で認知症の鑑別診断が可能であるため、治療方針の決定に有効である。また、早期病変の検出にも優れている。

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬名：放射線医薬品基準フルデオキシグルコース¹⁸F注射液（製品名FDGスキャン®注）
試験機器名：¹⁸F FDG合成装置（F100、F200、F300）

- 1) 日本核医学会の強い要望
- 2) 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会にて対象機器として選定

臨床研究（現在）

試験名：軽度認知機能障害（MCI）を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究、AD臨床評価の標準化研究（J-ADNI臨床研究）、Multimodal Neuroimagingを中心としたAlzheimer病発症を修飾する認知予備能（神経ネットワークからみた脳の予備能）の評価法の開発、介護予防プログラム開発に関する研究
期間：平成23年9月～平成24年11月
被験者数：143例

先進医療B

試験名：FDG-PETによるアルツハイマー病の診断
試験デザイン：非ランダム化 前向き観察研究 検証的試験
期間：先進医療申請承認日より2年間
（登録期間：1年間 追跡期間：1年間）
被験者数：190例（アルツハイマー病（AD）150例、前頭側頭葉変性症（FTLD）40例）
評価項目：
主評価・FDG-PET、リン酸化タウ（ptau）、1年間の経過観察後に再評価した臨床診断
副評価・タウ（tau）、アミロイドβ蛋白（Aβ）42、MRI、神経心理検査

【効能・効果拡大】
薬事承認申請

欧米での現状

薬事承認：米国（有・無） 欧州（有・無） 保険償還：米国（有・無） 欧州（有・無）
ガイドライン記載：（有・無） 進行中の臨床研究：（有・無）
→概要：診断基準に神経障害のバイオマーカーとして記載されている。

【別添 1】「FDG-PET によるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断」
の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：アルツハイマー病

効能・効果：アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別

設定の理由：認知症の診断は、通常はそれぞれの臨床診断基準にもとづいて行われ、典型的な症例に関する診断は容易である。しかし、非定型的な臨床経過を示す症例においては臨床診断が困難で、とくにアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症については、それぞれの症状、検査所見がオーバーラップするために鑑別診断が困難な症例が少なからず存在する。アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症は、治療法、予後および看護・介護の方法が大きく異なるので鑑別診断を精度よく行う必要性は非常に高い。このアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別について **FDG-PET** は、病理学的裏付けがある研究に限っても、45 例の検討で感度 97%、特異度 71%、正診率 89%と報告され、それ以外の多数例の検討でもほぼ同様の成績であり、実臨床に使用できれば診断精度の向上が期待できる。

**【別添 2】「FDG-PET によるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断」
の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）**

5. 被験者の適格基準及び選定方法

【選択基準】

- 1) 日本語を母国語とする AD 患者と FTLD 患者
- 2) 被験者は文書による同意書にサインすること。被験者に同意能力がないと見なされた場合は、代諾者が必ず代諾してサインすること
- 3) 被験者の状況を把握し評価できる研究援助者を伴っていること
研究援助者とは
 1. 心身ともに健康であること
 2. 週に最低 10 時間以上被験者との接触があり、研究参加期間中すべての診察に同行できること（遠隔地に住む息子や娘は対象とならない）
- 4) 55 歳以上 84 歳以下（同意取得時）

・ AD の Criteria

- 1) MMSE-J は 20 点から 26 点
- 2) 記憶障害が年齢、教育を考慮しても客観的に示される。
- 3) Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) 論理的記憶 II 下位尺度（論理記憶の遅延再生課題：最大スコア 25）が教育年数別のカットオフ値以下であること。
 - a) 教育年数 16 年以上で 8 以下
 - b) 教育年数 10～15 年以上で 4 以下
 - c) 教育年数 0～9 年で 2 以下
- 4) CDR は 0.5 または 1
- 5) NINCDS-ADRDA の Criteria で Probable AD に合致すること（AD 以外の認知症をきたす疾患、原因が除外されていること）

・ FTLD の Criteria

- 1) MMSE-J は 20 点から 26 点
- 2) CDR は 0.5 または 1
- 3) FTLD 臨床診断基準に合致していること（FTLD 以外の認知症をきたす疾患、原因が除外されていること）

【除外基準】

- 1) アルコール中毒の既往または治療中の患者
- 2) てんかんの既往または治療中の患者
- 3) 教育歴が 6 年以下
- 4) 症状を評価しうる研究援助者が存在しない。
- 5) インスリン治療中の糖尿病患者
- 6) 抗うつ剤、抗精神病薬、長期にわたる催眠鎮静剤（抗不安薬を含む）投与をうけてい

る患者

- 7) 過去1年以内に大うつ病や双極性障害の診断を受けた、統合失調症の既往がある患者、また、最近3カ月以内に不安・焦燥などの精神症状が強く、プロトコルの完了が困難と思われる場合
- 8) 重篤な合併症（悪性腫瘍、心不全、肝障害、腎障害、内分泌疾患など）
- 9) MRI で認知機能に影響を与えるような脳梗塞等の局所病変が見つかった場合

【別添3】「FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

【有効性の評価】

中央判定による画像評価終了後、FDG-PETの画像所見（中央読影所見および関心領域による定量解析）とCSF中のp-tau181のADとFTLDの鑑別診断における診断能（感度、正診率）を判定する。「中央画像評価記録票」に記載された情報と、「12ヵ月目（再評価）記録票」に記載された担当医の12ヵ月後の最終既存診断情報を用いて、個々の患者ごとにFDG-PET検査及びCSF中のp-tau181それぞれの診断能について下記4つのカテゴリー分類による最終評価を行う。

TP（真陽性）	FDG-PET 又は CSF 中の p-tau181 に基づき鑑別した結果が AD であり、12ヵ月後の最終診断の結果と一致した。
FP（偽陽性）	FDG-PET 又は CSF 中の p-tau181 に基づき鑑別した結果が AD であり、12ヵ月後の最終診断の結果と一致しなかった。
TN（真陰性）	FDG-PET 又は CSF 中の p-tau181 に基づき鑑別した結果が FTLD であり、12ヵ月後の最終診断の結果と一致した。
FN（偽陰性）	FDG-PET 又は CSF 中の p-tau181 に基づき鑑別した結果が FTLD であり、12ヵ月後の最終診断の結果と一致しなかった。

尚、中央画像評価委員は中立性を担保するため、実施施設以外から3名選出し、各評価者が独立して評価を行った後、3名の評価が全員一致しない場合は、2名が一致した評価を最終評価とする。この判定方式は医薬品医療機器総合機構(PMDA)も了承している。

・ 主要評価項目

登録時のFDG-PETとCSF中のp-tau181の感度の差

・ 副次評価項目

(1)FDG-PET と CSF 中の p-tau181 の正診率の差

(2)CSF バイオマーカー（tau、AB42）を考慮した0ヵ月目の臨床診断とFDG-PETによる診断能を比較検討する。

(3)FDG-PET、CSFバイオマーカー、MRI、神経心理検査について群間解析その他を評価する。

【安全性の評価】

FDG-PET検査実施日（第0日）から第7日までに発現した有害事象を調査する。

【統計手法】

・ 主要評価項目の評価方法

中央判定によるFDG-PET検査及びCSF中のp-tau181の診断結果と最終診断結果との一致性をTP、FP、TN、FNの4カテゴリーで分類し両検査における感度に差があるかどうかをマクネマー検定により評価する。

・安全性評価項目

有害事象の頻度の集計を行い、その発生割合を推定する。

有害事象の観察期間の設定根拠：

FDG は単回投与の放射性診断薬であり、その物理的半減期から投与後 1 日程度で検出されないレベルにまで減衰する。また、臨床では多数の使用実績があり、遅発性の副作用の発生などは報告されていない。このことから、観察期間を 7 日目までとした。

**【別添4】「FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断」の
 予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療申請承認日より2年間

（登録期間 先進医療申請承認日より1年間、追跡期間 最終登録より1年間）

予定症例数：190 症例（AD150 症例、FTLD40 例）

既に他の先行臨床試験等で実績のある症例数：143 症例（H23. 9. 1～H24. 11. 30）

①有効性が認められた事例

区分	病名	通院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	アルツハイマー病	(自)H24 年 2 月 1 日 (至) 外来通院 中	外来 投薬 で治 療中	FDG-PET の所見でアルツハイマー病 の診断の確実になった。
年齢 70 歳 性別 男・ 女				
整理番号 2	アルツハイマー病	(自)H23 年 12 月 21 日 (至) 外来通院 中	外来 投薬 で治 療中	FDG-PET の所見でアルツハイマー病 の診断の確実になった。
年齢 69 歳 性別 男・ 女				
整理番号 3	アルツハイマー病	(自)H23 年 2 月 15 日 (至) 外来通院 中	外来 投薬 で治 療中	FDG-PET の所見でアルツハイマー病 の診断の確実になった。
年齢 81 歳 性別 男・ 女				

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	軽度認知 障害	(自)H23 年 12 月 15 日 (至) 外来通院 中	外来 投薬 で治 療中	FDG-PET の所見で異常を認め ず、診断的な付加可情報が乏 しかった。
年齢 78 歳 性別 男・ 女				
整理番号 2	アルツハイマー 病	(自)H23 年 8 月 18 日 (至) 外来通院 中	外来 投薬 で治 療中	FDG-PET の所見に診断的な付 加可情報が乏しかった。
年齢 81 歳 性別 男・ 女				
整理番号 3		(自)		
年齢 歳		年 月 日		
性別 男・女		(至)		
		年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

FDG-PET で AD と FTLD の鑑別する場合の感度は 96.8% で、その 95% 信頼区間は 90.6% ~ 100% である。また、特異度は 71.4% で、その 95% 信頼区間は 47.8% ~ 95.1% である。一方、p-tau の感度 67.9% で、その 95% 信頼区間は 55.6% ~ 80.1% である。また、特異度は 73.1% で、その 95% 信頼区間は 61.0% ~ 85.1% である。上記を踏まえて、「FDG-PET の感度：90%、特異度：70%、p-tau の感度：75%、特異度：70%」とし、 α （第 1 種の過誤）を 0.05、 β （第 2 種の過誤）を 0.2 とすると主要評価項目である感度の評価のために必要な AD の症例数は 97 例となる。脱落を 20% 程度とすると、必要な症例数は約 125 症例となる。

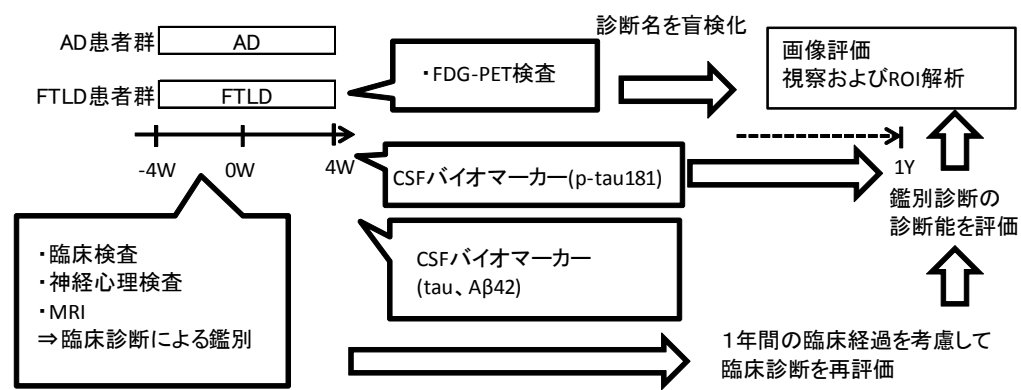
また、FDG-PET 及び p-tau の感度と特異度及び AD と FTLD の有病率の構成比を 80% : 20% とし、算出した正診率に基づき、必要症例数を算定すると、副次評価項目である正診率を評価するのに必要な症例数は 170 例となり、必要な症例の内訳としては、AD 136 例、FTLD 34 例となる。主要評価項目である感度に加え、副次評価項目である正診率の評価を行うことも可能である症例数としてそれぞれ 10% 程度の脱落を見込んで、AD の症例数を 150 例、FTLD の症例数を 40 例と設定した。

尚、AD と FTLD の有病率の設定は、参考文献¹⁰⁾によると、FTLD の有病率が、65 歳以上の場合 AD の 17% 程度であり、65 歳以下の場合 AD の 56% であった。本試験では年齢を 55 歳以上から 84 歳以下にしているため、年齢構成を考慮して FTLD を AD の 25% と仮定し、構成比 AD:FTLD を 80% : 20% とした。

【別添5】「FDG-PETによるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断」の
治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

臨床検査、神経心理検査、MRI 検査により AD、FTLD、AD/FTLD 以外の何れに該当する認知症であるか臨床診断により鑑別する。同意を取得し、適格基準を満たした AD、FTLD の被験者に対し、4 週間以内に FDG-PET 検査、CSF 検査を行う。12 ヶ月後に神経心理検査、MRI 検査結果より再評価する。登録時の FDG-PET について、臨床診断、FDG-PET 以外の検査結果、臨床経過を全て盲検化した上で、視察による画像評価、定量的関心領域 (ROI) 解析を行う。その結果と、1 年間の臨床経過を考慮した最終的な臨床診断を基準診断として、FDG-PET 検査の診断能を評価する。尚抗血小板薬は、試験参加中に導入や、用量の変更は可能だが、腰椎穿刺施行の前に中止を考慮することとする。



【整理番号 063】

「FDG-PET によるアルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断」

に対する藤原構成員の指摘事項

1) 先進医療実施届出書 p 17 「12. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり」において、申請準備中とされている「医療技術実用化総合研究事業」については既に結果出ていると思いますが、採択されたのでしょうか？ 採択されていなかった場合、日本メジフィジクス社からの1千万円と長寿医療研究開発費で当該多施設共同臨床試験（全国7施設）をICH-GCP対応で実施可能なのでしょうか？ 臨床試験運営費用の収入と支出のプランを回答下さい。

2) 平成25年12月12日 第12回先進医療技術審査部会 資料1-5 先進医療B 実施計画等評価表（番号B021）の総合評価にある、「モニタリング、データ管理・解析・監査などの業務の委託先を選定する」との申請者は回答しておられますが、現状はどうなっていますでしょうか？ 委託先のCRO名をご回答下さい。

3) 平成25年9月6日付のPMDA医薬品戦略相談の記録p5にある、申請者が作成した「GCP省令要求事項への対応可否の一覧」を先進医療会議構成員へ示すとともに、PMDAからの指摘「ICH-GCPに則り本研究を実施するのであれば、倫理委員会により対応を予定している医療機関のみでなく、施設IRB（構成員注 ここでIRBは治験審査委員会のことを指している）により対応を予定している機関についても、ICH-GCPへの準拠状況に問題がないか再確認する必要がある。」とあり、当該確認状況を先進医療会議にご報告下さい。さらに前述の文章に引き続き「ICH-GCP準拠状況に関して判断に迷う点や対応困難な点があれば、具多的に状況・理由等を整理した上で、別途薬事戦略相談の事前面談等にて相談してほしい。」とPMDAは述べているが、その現状（把握されている問題点も含め）も教えて下さい。

4) 技術審査部会に提出されていた先進医療実施届出書p7 2-2. 「海外での承認に関する情報」の米国での薬事承認の状況の記載にある、米国CMSの保険償還に関する情報は、正確さを欠いているので、再調査下さい。

すなわち判断文書（National Coverage Determination (NCD)）

（[http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/ncd-details.aspx?NCDId=288&ncdver=3&NCAId=64&NcaName=Positron+Emission+Tomography+\(FDG\)+for+Alzheimer%2527s+Disease%2FDementia&IsPopup=y&bc=AAAAAAACAAAAA%3D%3D&](http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/ncd-details.aspx?NCDId=288&ncdver=3&NCAId=64&NcaName=Positron+Emission+Tomography+(FDG)+for+Alzheimer%2527s+Disease%2FDementia&IsPopup=y&bc=AAAAAAACAAAAA%3D%3D&)）を読むと、FDG-PETによりアルツハイマー病とFTDとの鑑別診断が保険償還（研究的要素以外の部分のみ）されるのは日本の先進医療Bと同様の制度であるCoverage with Evidence Development (CED)という制度下で行っている1つの臨床試験（Metabolic Cerebral Imaging in Incipient Dementia (MC I - I D)；臨床試験登録番号NCT00329706）に参加している6つの医療機関でのみではないでしょうか？

（<http://www.cms.gov/Medicare/Medicare-General-Information/MedicareApprovedFacilitie/PET-for-Dementia-Trials.html>）