

先進医療の内容 (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：アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症
内容：(先進性) 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。 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 FTLT 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。 (概要) AD と FTLT 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 CSF 中の p-tau181 の AD と FTLT の鑑別診断における診断能感度、特異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、FTLT 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 ヶ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。 (効果) 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。 (先進医療にかかる費用) I. 院内合成時 89,839 円 II. 医薬品 FDG 使用時 122,687 円

(内訳) 患者自己負担 23,000 円、残りは研究事務局負担

I. 院内合成時 66,839 円 II. 医薬品 FDG 使用時 99,687 円

- 1) FDG-PET の患者負担は、23,000 円とする。但し施設によっては、異なる場合もある。
- 2) 先進医療にかかる費用から患者負担を引いた残金 (FDG-PET 検査代 (患者負担以外)、CSF、神経心理検査は研究開発費が負担する。
- 3) 原疾患ならびに合併疾患の治療に要される検査・投薬は、保険診療によって行う。
- 4) 試験参加に伴う交通費等の負担を軽減するため「臨床試験協力費」が患者へ支払われる。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称					
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					
2-1. 使用する医薬品又は医療機器について					
①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）					
医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	薬事法承認又は 認証番号 (16桁)	薬事法承認又は 認証上の適応 (注1)	薬事法上の 適応外使用 の該当 (注2)
FDG 合成装置	住友重機械工業株式会社	F100	21400BZZ00094000	FDG-PET 検査において、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に用いる放射性薬剤 $[^{18}\text{F}]$ FDG を合成する目的で使用する。	適応外
同上	同上	F200	21700BZZ00273000	同上	同上
同上	同上	F300	22200BZX00704000	同上	同上
②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品 (未承認又は適応外のものから記載すること。)					
品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は 認証番号 (16桁)	薬事法承認又は 認証上の適応 (注1)	薬事法上の 適応外使用 の該当 (注2)
FDG スキャン ^{※注}	日本メジフィジックス株式会社 東京都江東区荒砂 3 丁目 4 番 10 TEL 03-5634-7006	10MBq	21700AMZ00697000	肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、脳腫瘍、膵癌、悪性リンパ腫、悪性黒色種、原発不明癌、虚血性心疾患の診断 難治性部分てんかんで外科切除が必	適応外

				要とされる場合の 脳グルコース代謝 異常領域の診断	

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況
FDG 合成装置 (F100) (F200) (F300)	未申請
FDG スキャン [®] 注	未申請

④医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用等方法

使用等方法： 1) 被験者は4時間以上の絶食後検査を受ける。ただし水は摂取してよい。 2) 被験者の血糖値を測定する。〔¹⁸F〕FDG 注入のためには血糖値が 180mg/dL (9.9mmol/L) 以下である必要がある。 3) 〔¹⁸F〕FDG 注入用に翼状針か留置針を用いて被験者の静脈を確保する。 4) 5±1mCi (185MBq) の〔¹⁸F〕FDG を被験者に注入する。FDG の注入は、調音調光した部屋において、被験者を安楽椅子または寝台上で安静にさせた状態で行い、以後 PET 撮像の数分前までそのまま安静状態を維持させる。 5) 〔¹⁸F〕FDG 注入後 30 分後から 300 秒フレーム 6 回による 3D ダイナミックスキャンを行う。 6) 被験者はまた吸収補正用のスキャンを受ける。吸収補正用のスキャンは各装置で適切な方法を用いる。

様式第 3 号（つづき）

⑤未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☒	当該医薬品・医療機器について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注 1) 薬事法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注 2) 薬事法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、薬事法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

合成装置は、小規模医薬品合成設備として分類されており、医療機器としての承認が必要とされていない。医薬品については、FDA による FDG-PET 検査に対する広範な調査が行われ、その結果米国官報 (Federal Register: 2000 年 3 月 10 日、Volume 65、Number 48) に FDG-PET 検査は安全であり、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、およびてんかん発作焦点のグルコース代謝異常領域の確認に有効と記載された。FDA は効能を未承認のため、効能外使用であるが、公的機関 CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) は医療技術評価結果及び専門家意見をもとに FDG-PET によるアルツハイマー病 (AD) と前頭側頭型認知症 (FTD) の鑑別に対して 2004 年 9 月 15 日付で保険償還を決定した。ただし、これまでの研究においては、FTD として検討されてきた症例の中に、狭義の FTD に加えて進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia: 以下、PNFA) と意味性失語と連合失認 (semantic dementia: 以下、SD) も含まれている。また、米国において公的保険 (Medicare) の償還の対象として定義されている FTD も PNFA と SD を含んでいる。このため、本申請では FTD という表現よりも、より適切に疾患の内容を示している前頭側頭葉変性症 (Frontotemporal lobar degeneration: 以下、FTLD) という名称を使用する。

欧州での薬事承認の状況

合成装置は、小規模医薬品合成設備として分類されており、医療機器としての承認が必要とされていない。医薬品については、2002 年にフランスにおいて、各種悪性腫瘍の病期・再発診断等による承認を得た。その後、心筋バイアビリティ、部分てんかんの術前てんかん焦点の診断の効能が追加されている。