

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名： FDG を用いたポジトロン断層撮影によるアルツハイマー病の
診断

2021年5月6日

(国立長寿医療研究センター・伊藤健吾)

1. 総括報告書 P. 45 図 11-1 FAS の構成ですが、中段の FDG-PET 実施で FTLD の n=18 が下段では数が増えて n=19 になっている理由を教えてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

本研究では経過とともに認知機能の低下や症状の出現が確実になり、それによって診断精度の向上が期待できる 1 年間の経過観察後の臨床診断を最終診断（基準診断）と規定しています。それに伴い登録時の診断と最終診断（基準診断）が異なる症例があり、AD→FTLD あるいは FTLD→AD に変更になった症例があります。内訳は以下の通りですが、中止例も考慮すると結果として FTLD が 1 例増えています（図 10-1 をご参照ください）。

【最終診断 FTLD 19 例の内訳】

FTLD 変わりなし：15 例、AD→FTLD：4 例

【最終診断 AD 89 例の内訳】

AD 変わりなし：88 例、FTLD→AD：1 例

2. ①FAS で除外が AD で著しく多いこと、②P. 95 の 15. 2. 3. 1 有効性解析から除外された症例一覧では「1 2 か月後の最終診断前に中止した」とされる例が多いことの原因を説明して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

①FAS で除外が AD で著しく多いのは、AD の母数が多いことに加えて本研究で AD として登録された症例では比較的軽症例が多く、MCI（軽度認知障害）に近いような症例では 1 年間の経過観察中に明らかな認知機能障害の進行が見られず 1 2 か月後の最終診断で AD の診断基準を満たさなくなった症例があるためです。
②また、「1 2 か月後の最終診断前に中止した」とされる例が多いのは、本研究

では登録後の来院は12か月後の1回のみなので、12か月後の来院を促す連絡時に体調不良、施設入所、他疾患の併発などの理由で受診不可が判明し、その時点で中止と判断されるためです。この中止に関しては比率的にADがとくに多いという訳ではありません。

3. $A\beta$ (1-42) の基準値でAD症例を除外することを計画書のどこに記載しているのか教えてください。もし、 $A\beta$ (1-42) の値によって「最終診断が下された患者」を決めているのだとしたら、①本来は除外基準ではなかったのか、②説明文書に適切に反映されていたのかについて説明して下さい（除外基準であれば、CSF検査がFDG-PET検査より先行されるはずです）。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

本研究では9.2.4 副次評価項目の解析9.2.4.1 核医学検査結果に関連する解析の2) においてのみCSFバイオマーカー (τ 、 $A\beta$ 42) を考慮した臨床診断を採用していますが、主要評価項目の解析においては12か月後の臨床診断（最終診断）のみを採用しており、臨床診断にCSFバイオマーカー (τ 、 $A\beta$ 42) を考慮していません。このため、除外基準には $A\beta$ 42は含まれていません。CSFバイオマーカー (τ 、 $A\beta$ 42) を考慮した臨床診断は研究用の診断基準としては存在しますが、エビデンスの検証と検査の標準化が課題と考えられます。このためCSFバイオマーカー (τ 、 $A\beta$ 42) はいずれも認知症の診断について薬事承認の段階です。本研究では臨床診断基準として確立されているAD (NINCDS-ADRDA) およびFTLDの臨床診断基準を採用し、精度をあげるために1年間経過観察を行い12か月後の最終診断を基準診断とすることが研究開始前に行われた薬事戦略相談においてPMDAの理解を得ています。

研究計画書では「9.2.4.1 核医学検査結果に関連する解析の2) CSFバイオマーカー (τ 、 $A\beta$ 42) を考慮した0か月目の臨床診断とFDG-PETによる診断能を比較検討する。」と記載されていますが、解析の段階では $A\beta$ 42のみを対象として τ は考慮しませんでした。理由としては、ADの診断におけるCSFバイオマーカーのもっとも確実な意義はAD病理の否定にあり、 $A\beta$ 42値の低下が見られなければアミロイドPET陰性と同じ解釈でADを否定できると考えられるからです。このためそのような症例をAD症例から除外しました。一方、CSFバイオマーカー (τ) は非ADでも増加する場合があります、ADに特異的とは言えないので今回の検討では考慮しませんでした。

4. 認知症の画像検査として MRI 以外にも、脳血流 SPECT、FDG-PET、アミロイド PET、タウ PET などがありますが、本試験からいえることは認知症の診断がつき、かつ CSF で $A\beta$ (1-42) が基準値以下であった患者の AD と FTLD の病型鑑別に CSF の p-tau181 より診断能（感度と正診率）が高かったということでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

3. での回答とも関連しますが、認知症の診断（AD あるいは FTLD が疑われる）がついた患者の AD と FTLD の鑑別診断において FDG-PET は CSF の p-tau181 より診断能（感度と正診率）が高かったというのが本研究の主要な結論になります。侵襲的な CSF 検査を前提にして FDG-PET の実施を想定している訳ではありません。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答2

先進医療技術名： FDG を用いたポジトロン断層撮影によるアルツハイマー病の診断

2021年5月18日

(国立長寿医療研究センター・伊藤健吾)

1. FAS 設定の臨床的な妥当性について説明してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

有効性解析対象である FAS は、本試験に登録された被験者 138 名から FDG-PET を実施しなかった 3 名、最終診断より前に中止した 17 名、最終診断で AD と FTLD のいずれでもないとして診断された 10 名を除いた 108 名（AD 群：89 名、FTLD 群：19 名）となりました。

①本試験では規定される登録後の来院は 12 か月後の 1 回のみですが、最終診断より前に中止した 17 名については、その 12 か月後の来院を促す連絡時に体調不良、施設入所、他疾患の併発などの理由で受診不可が判明し、その時点で中止と判断されました。高齢者が多いため、12 ヶ月後にこれらの理由で最終診断が実施できなかったことはやむを得ないと考えます。この中止に関しては比率的に AD がとくに多いという訳ではありません。

②最終診断で AD と FTLD のいずれでもないとして診断された 10 名については、本試験で AD として登録された症例に比較的軽症例が多く、とくに MCI（軽度認知障害）に近いような症例では 12 ヶ月の経過観察中に明らかな認知機能障害の進行が見られず、12 か月後の最終診断で AD の診断基準を満たさなくなった症例が大半です。このような経過は日常臨床でも経験される事象と思われれます。

本試験では上記を主な理由として登録被験者 138 名より 30 名を除いた 108 例が FAS となりましたが、臨床的な妥当性を満たしていると判断します。

以上