

## 先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧11）

評価委員 主担当： 伊藤（澄）  
副担当： 山中 技術専門委員： ー

先進医療 の名称	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
申請医療 機関の名称	国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター
医療技術 の概要	<p>○目的：アルツハイマー病（Alzheimer's disease, AD）の診断における 2-deoxy-2-fluoro-18F-D-glucopyranose を用いた Positron Emission Tomography（FDG-PET）の有用性を確立するために、ADと Frontotemporal lobar degeneration（FTLD）を対象とした前向き多施設共同研究。</p> <p>臨床診断（臨床検査、神経心理検査、MRI検査）によりAD、FTLD、AD/FTLD以外のいずれに該当するか臨床診断により鑑別する。適格基準を満たし、同意取得したAD、FTLDの被験者に対し、4週間以内にFDG-PET検査、脳脊髄液（Cerebrospinal fluid, CSF）検査を行う。12か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検査の診断能を評価する。</p> <p>○主要評価項目：ADとFTLDの鑑別診断におけるFDG-PETとCSF中のp-tau181の感度の差</p> <p>○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か月目の臨床診断と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ADとFTLDの群間解析その他を評価する</p> <p>○目標症例数：190例（AD群：150例、FTLD群：40例） （同意取得数：196例、登録完了数：138例 [AD群：119例、FTLD群：19例]）</p> <p>○試験期間：2014年8月～2020年6月</p>

<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>有効性解析対象集団である FAS (Full analysis set) と安全性解析対象集団は一致し、AD 群 89 例、FTLD 群 19 例、両群合わせて 108 例であった。この症例数は試験デザイン時に設定した解析対象例数よりも少ないが、検出力は設定された値 (80%) を満足しており、本試験は十分な検出力があると考えられた。</p> <p>○有効性の評価結果：</p> <p>FDG-PET (断層画像+3D-Stereotactic Surface Projections [SSP]) による診断の感度は 94%、特異度は 78%、正診率は 92%であった。それに対して p-tau181 による診断の感度は 62%、特異度は 79%、正診率は 65%であり、主要評価項目である感度は FDG-PET (断層画像+3D-SSP) の方が 32%高く、副次評価項目である正診率は、FDG-PET (断層画像+3D-SSP) の方が 27%高かった。試験デザイン時は感度の差を 15%、正診率の差を 12%と仮定し、これ以上の差があれば FDG-PET 検査には有用性があるとした。上記の結果より、FDG-PET 検査の診断能力は p-tau181 よりも高く、有用性があると考えた。</p> <p>○安全性の評価結果：</p> <p>FDG-PET が実施された 135 例のうち、19 例 (22 件) に有害事象が発現したが、FDG-PET 検査との因果関係は、不明の 1 例 (1 件、頭頂部から背部にかけての鈍痛感) を除き、関連なしであった。12 か月後の最終診断で AD 又は FTLD のいずれかに診断された 108 例 (AD 群：89 例、FTLD 群：19 例) を対象に有害事象を分析したところ、有害事象が発現した被験者は、AD 群で 11 例 (12.4%)、FTLD 群で 5 例 (26.3%) であり、有害事象の発現率に有意差は認めなかった。また、重篤な有害事象が 2 例 (2 件) に発現したが、いずれも髄液採取による低髄液圧症候群であり、FDG-PET 検査との因果関係はないと判断された。</p> <p>○結論：</p> <p>本試験により、AD と FTLD の鑑別診断における FDG-PET の診断能 (感度と正診率) は CSF 中の p-tau181 よりも高く、FDG-PET の安全性についても問題ないことが示された。</p>
<p>臨床研究 登録 ID</p>	<p>jRCTs041180098</p>

主担当： 伊藤（澄）構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input checked="" type="checkbox"/> E. その他
コメント欄：本試験は FDG-PET が施行された 135 例のうち 108 例を評価の対象としている。試験開始初期には AD として組み入れられた被験者のうち Aβ 42 が正常範囲であった者は除外されて FAS として評価されており、総括報告書から FDG-PET 施行時に AD と FTLD の鑑別に有効であると結論づけるのは困難である。本試験からは認知症の診断が付き、かつ CSF で Aβ (1-42) が基準値以下であった患者の AD と FTLD の病型鑑別に脳脊髄液の p-tau181 より診断能（感度と正診率）が高かったという結論が得られているが、臨床診断に用いる時点での画像診断に基づく評価ではないため、性能評価を適切に行うことは困難である。	

安全性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
コメント欄：	

技術的成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：	

総合的なコメント欄	<p>認知症の診断として2012年より保険適応となっている脳脊髄液中のp-tauとFDG-PETとの比較検討であるが、ADであることの診断の一部としてAβ（1-42）が基準値以下であることが有効性の解析に用いられている。Aβ（1-42）が基準値以下であることをADの選択基準にするのであれば、研究計画策定時に除外基準として設定すべきではなかったのかと憂慮される。</p>
-----------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄</p>	<p>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などがある中で、侵襲性を伴う脳脊髄液のp-tau181よりもADとFTLDの病型鑑別診断能が仮に高かったとしても、本試験の結果からはFDG-PETの利用価値はADとFTLDの鑑別診断に限定されるべきと思慮する。</p>
---------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

副担当： 山中構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄：	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄：	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： ・ 今後の有望な診断法になりえると考えますが、症例数の点から本試験のみで感度・特異度を十分に評価することは注意を要する（特に特異度）。 ・ また、135例のうち、解析対象が108例となっており、20%（27/135）が解析除外例とされた。少なくない割合であるが、この解析除外の臨床的な妥当性について評価することが必要と考えます。 ・ 有害事象の頻度や求められる技術的成熟度については特段問題ないと考えます。	

## 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 ( $\tau$ 、 $A\beta$ 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 ( $\tau$ 、 $A\beta$ 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 ( $\tau$ 、 $A\beta$ 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 ( $\tau$ 、 $A\beta$ 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 ( $\tau$ 、 $A\beta$ 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 $\tau$ 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 ( $\tau$ ) 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。

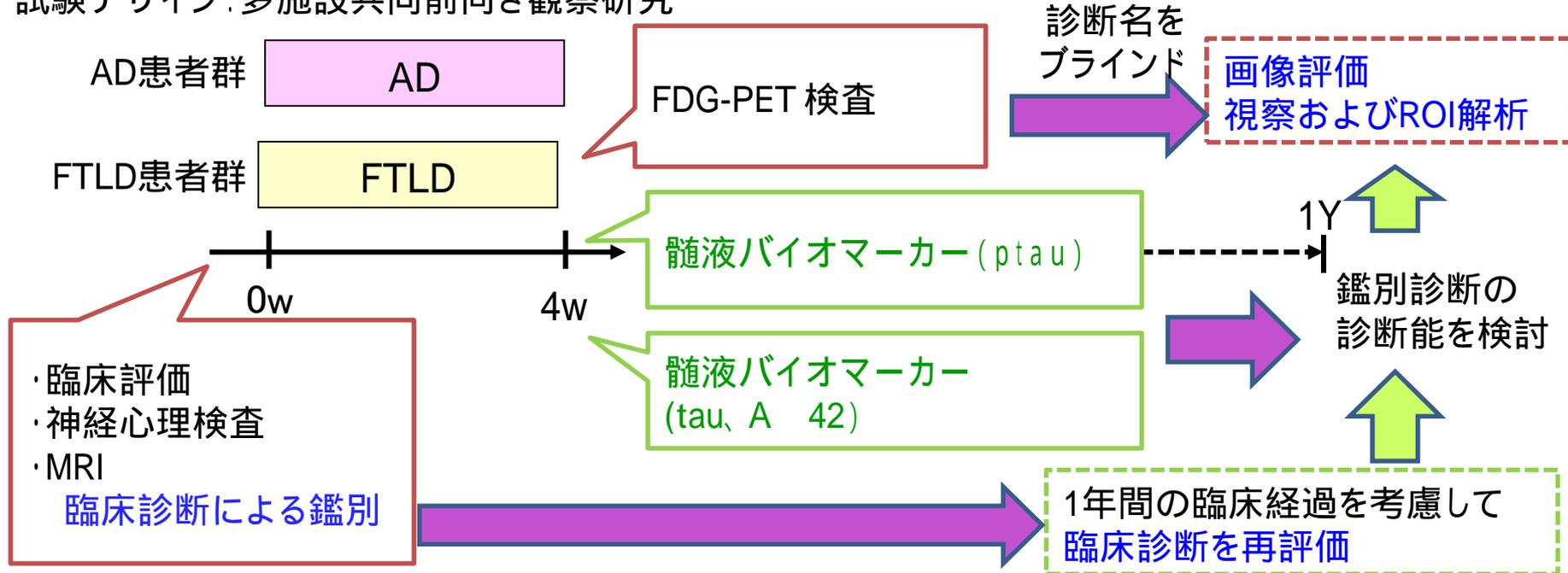
本試験では上記を主な理由として登録被験者 138 名より 30 名を除いた 108 例が FAS となりましたが、臨床的な妥当性を満たしていると判断します。

以上

# 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 概要図

- ・使用する合成装置および医薬品：住友重工社製FDG合成装置および医薬品FDGスキャン®注
- ・期待される効能、効果：アルツハイマー病及び前頭側頭葉変性症の診断
- ・被験者の適格基準：AD：改訂NICDS-ADRDA FTLT：FTLD臨床診断基準
- ・試験期間：(症例登録期間)2014年8月1日～2018年12月31日 (追跡期間)最終登録より1年間
- ・目標登録数：190例 (AD 150例、FTLD 40例) ・最終登録数：138例 (AD119例、FTLD19例)

試験デザイン：多施設共同前向き観察研究



・主要評価：ADとFTLDの鑑別診断におけるFDG-PETと髄液p-tau181の診断能の差