

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われますが、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われます。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われますので、「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す。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す。

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すので、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で言及してください。
- ・ 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。