

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

—SDAF-PET コアスタディ (26-3)

主任研究者 伊藤 健吾 国立長寿医療研究センター 放射線診療部 (部長)

研究要旨

アルツハイマー病の診断における 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (以下、¹⁸FDG) を用いた positron emission tomography (以下、PET) 検査 (以下、FDG-PET) の有用性を確立するために、アルツハイマー病 (以下、AD、Alzheimer's disease) と前頭側頭葉変性症 (以下、FTLD、Frontotemporal lobar degeneration) を対象とした前向き多施設共同臨床試験を実施するために、参加施設における PET 検査、MRI 検査の撮像施設認証、髄液検査の実施体制の整備、神経心理検査担当者、モニタリング担当者の講習など担当するとともに、先進医療 B の最初の承認施設として国立長寿医療研究センターにおいて規範的な臨床研究を開始し、順次多施設研究に展開する。本臨床試験では、臨床診断 (臨床検査、神経心理検査、MRI 検査) により AD、FTLD、AD/FTLD 以外の何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、同意取得ができた 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 : 以下、CSF) 検査を行う。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 検査の診断能を評価する。

なお、本臨床試験は、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の薬事戦略相談においてその妥当性を審査されている。また先進医療会議において先進医療 B として承認され、平成26年8月1日付けで厚生労働省より告示されている (先進医療告示番号と名称：大臣告示番号 45 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)。告示後、一部試験実施計画の変更、実施体制の追加整備等を行った関係で、患者登録は申請者の施設で平成27年3月から開始した。

本試験では、企業との連携として研究で使用する予定の医薬品の製薬企業から COI と役割分担を明確にした上で提供される研究費によるサポートを受ける。企業からの資金は、本研究を実施する上で必須となる ICH-GCP に準拠した研究内容を担保するために使用されるが、モニタリング・監査・データマネジメント等を含めた研究体制を維持するため、業務の一定部分を外部 CRO に委託する。

主任研究者

伊藤 健吾 国立長寿医療研究センター 放射線診療部 部長

分担研究者

鷺見 幸彦 国立長寿医療研究センター 副院長

加藤 隆司 国立長寿医療研究センター 放射線診療部 医長

東海林幹夫 弘前大学大学院医学研究科附属脳神経血管病態研究施設 教授

石井 一成 近畿大学医学部付属病院早期認知症センター 教授

高橋 竜一 兵庫県リハビリテーション西播磨病院 医長

砂田 芳秀 川崎医科大学 教授

研究協力者

浜松医科大学 尾内康臣、広島西医療センター 渡辺千種、東京都健康長寿医療センター 石井賢二、岡山旭東病院 柏原健一、大分大学 松原悦朗、国立精神・神経医療研究センター 今林悦子、産業医科大学 足立弘明、名古屋大学 祖父江 元

A. 研究目的

アルツハイマー病の診断では、CT と MRI が正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫など外科的治療で治癒可能な認知症の除外診断と脳血管障害の評価において必須とされてきたが、糖代謝を評価する FDG-PET は、診断の確からしさを高める補助診断法と位置付けられてきた。しかし、早期診断の必要性の高まりと、アミロイドイメージングなど画像診断の進歩により、アルツハイマー病 (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、AD の診断基準において MRI、FDG-PET、アミロイドイメージングが CSF の $A\beta$ 、 τ (tau) 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。

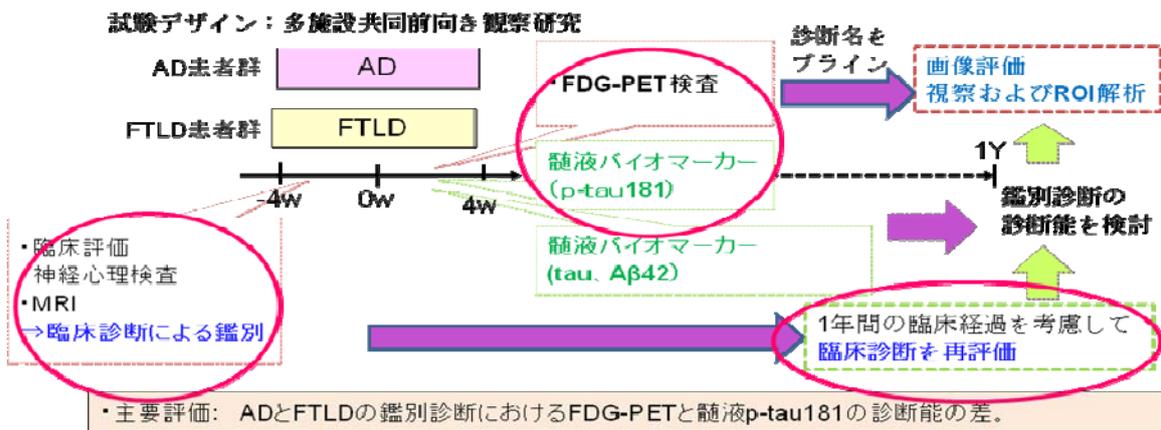
このうち FDG-PET については、すでに米国において、2004 年から FDG-PET による AD と前頭側頭葉変性症 (FTLD) の鑑別が公的保険 (Medicare) に適用されている。一方、日本ではいまだ認知症の診断において FDG-PET は保険適用となっておらず、一日も早い保険適用が望まれている。このため、FDG-PET の AD の診断への適用拡大が、2010 年 4 月の診療報酬改定に向けて日本核医学会より申請されたが、FDG 自動合成装置の薬事承認内容の範囲外であるとの理由から認められなかった。その後、2011 年 11 月には FDG 自動合成装置の認知症への効能追加が医療ニーズの高い医療機器として選定され、早期の開発を目指すこととなった。そこで、FDG-PET の AD の診断における有用性を臨床的に確認する目的から、本臨床試験を立案した。

B. 研究方法

(1) 全体計画

研究計画の詳細な内容については、「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—SDAF-PET—（Study on Diagnosis of Alzheimer’s disease with FDG-PET）実施計画書」を参照することとしてここでは実施計画の概要を示す。

- ・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：アルツハイマー型認知症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, FTLD; FTLD臨床診断基準
- ・予定の試験期間：1年（症例登録期間）+1年（追跡期間）（最終登録より1年間）
- ・予定症例数：190例（AD 150例, FTLD 40例）



①実施予定期間

症例登録期間：先進医療承認日より1年間 追跡期間：最終登録より1年間

②試験デザイン

臨床診断（臨床検査、神経心理検査、MRI検査）によりAD、FTLD、AD/FTLD以外の何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、同意取得ができた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：以下、CSF）検査を行う。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検査の診断能を評価する。

③登録時目標症例数 190例（AD 150例、FTLD 40例）

④試験対象の検査方法 FDG-PET検査

⑤対照となる検査方法 CSF中のp-tau181

⑥画像診断に関わる評価

ADとFTLDの鑑別診断における以下の検討

・主要評価項目

FDG-PETとCSF中のp-tau181の感度の差

・副次評価項目

ア) FDG-PETとCSF中のp-tau181の正診率の差

イ) CSFバイオマーカー (tau、Aβ42) 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。

ウ) 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。

⑦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。

⑧統計手法

・主要評価項目の解析

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。

(2) 年度別計画

上記の実施計画に基づき、1) 平成27年度は、平成26年度末に開始される国立長寿医療研究センターにおける被験者の登録に引き続き、参加各施設においても先進医療Bの申請が承認され次第、被験者の登録を開始する。最終的には、計7～10程度の施設の参加を見込み、可能な限り平成27年度中に計190例の予定症例の登録を完了する。登録された被験者には、FDG-PET検査、CSF検査を行う。FDG-PET検査については、中央読影を順次実施する。2) 平成28年度は、各施設において12ヵ月後の神経心理検査、MRI検査を実施して、1年間の臨床経過を考慮した最終的な臨床診断を確定する。同年度中に全症例の追跡調査を完了する。3) 平成29年度は全データの解析を実施して、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FDG-PETの有用性を検討し、総括研究報告書の作成と英文論文の投稿を行う。

(倫理面への配慮)

1) 患者の保護

本試験はヘルシンキ宣言（2000年改訂）を遵守し、ICH-GCPを準拠して実施する。

2) プライバシーの保護

症例報告書等における被験者の記載は、症例登録番号で特定するなど第三者が直接その患者を識別できないよう十分に配慮する。すなわち、登録症例の特定や照会は、登録時に発行される症例登録番号を用いて行う。研究の結果を学会等で公表する場合には被験者を特定できないように行う。

3) インフォームド・コンセント

各施設の IRB（治験審査委員会）等で承認の得られた同意説明文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意志による同意を文書で得る。被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られた時や、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われる時は、速やかに被験者に情報提供し、研究に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に IRB（治験審査委員会）等の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者の文書による再同意を得る。

研究援助者からも本研究に参加する旨の自由意志による同意を文書で得る。

4) ICH-GCPへの対応項目

本試験は先進医療Bとして実施し、医薬品及び医療機器で認知症に係る効能の適応追加の申請を目的とし、データの信頼性担保の観点からICH-GCPを準拠して研究を行う。モニタリング、データマネジメントは第3者として外部CROが関与し、監査は研究組織とは関連のない監査担当者が行う。

C. 研究結果

(1) 先進医療 B 全体としての進捗状況

国立長寿医療研究センターでは、平成 27 年 4 月に最初の 2 例が正式登録されたのを皮切りに順調に患者登録が進捗しており、3 月末で 20 例の登録が完了した。

これまでのところ神経心理検査、FDG-PET 検査、CSF 検査等は順調に実施されており、有害事象は報告されていない。データ登録のための EDC システムは運用中にデータ入力者の権限の変更など軽微な改良を加えた。データの精度管理のためにローカルモニターによるモニタリングも開始されている。

他施設の準備状況であるが、近畿大学医学部附属病院が 9 月 1 日、大分大学医学部附属病院と広島西医療センターが 11 月 1 日、浜松医科大学と川崎医科大学が 1 月 4 日、東京都健康長寿医療センターと産業医科大学が 2 月 1 日、国立精神・神経医療研究センターが 3 月 1 日にそれぞれ告示された。これら 8 施設で患者登録が可能となり、3 月末までに 3 施設で 5 例が登録された。残りの施設（岡山旭東病院、名古屋大学）についても早期の承認を目標に先進医療実施届出書を提出済みあるいは提出準備を行っている。なお、登録期間については平成 28 年 7 月 31 日までの延長を申請してすでに承認済みである。

(2) 関連事項の進捗状況

①PET 撮像施設認証

本研究に参加する施設は、事前に日本核医学会が定める PET 撮像施設認証制度を利用した施設監査を受ける。監査は、日本核医学会が指定した監査機関が実施し、事前の書面による施設調査および施設訪問による査察やファントム試験により、施設ごと、PET（PET/CT）カメラごとに詳細な調査がおこなわれる。今年度は全ての施設において監査

が終了している。

②脳脊髄液バイオマーカー

本研究において CSF バイオマーカー (Aβ42, p-tau181, tau) は FDG-PET の比較検査として主要評価項目に含まれる。精度管理のため中央一括測定を弘前大学で実施するが、今年度は引き続き CSF バイオマーカーの測定システムの体制整備を行った。具体的には、各種測定手順書の作製、従事者トレーニング、匿名化郵送システムのテスト運用などを弘前大学に研究事務局が協力する形で実施した。

D. 考察と結論

国立長寿医療研究センターでの患者登録を継続して年度内に本施設での当初目標症例数 26 例に近い 20 例の登録を達成した。年度内に他参加施設での患者登録を開始して、3 月末までに 3 施設で 5 例が登録された。目標症例数の達成は来年度になると思われるが、経過観察の終了後に研究全体のまとめを行い、AD と FTLD の鑑別診断における FDG-PET の有用性を明らかにして、当該の FDG 合成装置と FDG 医薬品の企業から効能・効果の追加に関する薬事承認の申請を行うとともに AD と FTLD の鑑別診断を適応とした FDG-PET の保険収載を目指す。神経障害のバイオマーカーである FDG-PET を現在実臨床で使用されている脳血流 SPECT に替えて利用できれば、早期認知症の鑑別診断の精度向上に寄与し、より適切な治療に繋がる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito K, Fukuyama H, Senda M, Ishii K, Maeda K, Yamamoto Y, Ouchi Y, Ishii K, Okumura A, Fujiwara K, Kato T, Arahata Y, Washimi Y, Mitsuyama Y, Meguro K, Ikeda M, SEAD-J Study Group:
Prediction of outcomes in MCI by using 18F-FDG-PET: A multicenter study.
J Alzheimers Dis, 2015; 45(2):543-52.
- 2) Onishi H, Hatazawa J, Nakagawara J, Ito K, Ha-Kawa SK, Masuda Y, Sugibayashi K, Takahashi M, Kikuchi K, Katsuta N:
Impact of injected dose and acquisition time on a normal database by use of 3D-SSP in SPECT images: quantitative simulation studies.
Radiol Phys Technol, 2015 Jul;8(2):224-31.
- 3) Mishima A, Nihashi T, Ando Y, Kawai H, Kato T, Ito K, Terasawa T:
Biomarkers Differentiating Dementia with Lewy Bodies from Other Dementias:

- A Meta-Analysis.
 J Alzheimers Dis, 2015 Nov 30;50(1):161-74.
- 4) Kitaguchi N, Hasegawa M, Ito S, Kawaguchi K, Hiki Y, Nakai S, Suzuki N, Shimano Y, Ishida O, Kushimoto H, Kato M, Koide S, Kanayama K, Kato T, Ito K, Takahashi H, Mutoh T, Sugiyama S, Yuzawa Y:
 A prospective study on blood Aβ levels and the cognitive function of patients with hemodialysis: a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease.
 J Neural Transm, 2015 Nov; 122(11):1593-607.
- 5) Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H; SEAD-J Study Group; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative:
 Effects of imaging modalities, brain atlases and feature selection on prediction of Alzheimer's disease.
 Journal Neurosci Methods, 2015 Dec 30; 256:168-83.
- 6) Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K:
 Brain Fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia
 Ageing Research Review, 2016 Feb 11. pii: S1568-1637(16)30011-3.
- 7) 伊藤健吾:
 認知症の診療における核医学診断と今後の展望.
 NEURO・IMAGING CONFERENCE 筑後・佐賀 症例集 2014, 19 : 1-4, 2015
- 8) 乾 好貴、加藤隆司、伊藤健吾:
 Alzheimer病におけるFDG-PET
 最新医学 The Medial Frontline, 第71巻 3月増刊号(通巻第907号) 最新医学社 p123-129.
- 9) 新畑 豊、中村昭範、加藤隆司、伊藤健吾:
 脳の可視化からみた認知症の発症前診断.
 Bio Clinica ,31 (4) 2016, (359)43-47.
- 10) 乾 好貴, 伊藤健吾, 加藤隆司:
 III 認知症の画像診断—将来展望—、認知症の新しい画像診断、糖代謝イメージング (FDG-PET) .
 認知症の脳画像診断, メジカルビュー社, p144-153, 2015
2. 学会発表
- 1) 伊藤健吾
 認知症の診療における核医学診断の現状と今後の展望.
 第4回「浜松脳と精神の勉強会, 4月22日, 浜松,
- 2) 伊藤健吾

進化する認知症の核医学診断－現状と今後の展望－.

第 25 回東北脳 SPECT 研究会, 9 月 4 日, 福島,

3) 伊藤健吾

S2 治験や先進医療に参加するときの心得 認知症を対象とした FDG-PET の先進医療と PET 治験の経験から.

PET サマーセミナー2015 in 東京ベイ, 9 月 5 日, 千葉,

4) 伊藤健吾

シンポジウム「脳タンパク質老化と認知症制御」 認知症の診断と創薬に関わる PET －先進医療と PET 治験－.

創薬薬理フォーラム 第 23 回シンポジウム, 9 月 16 日, 東京,

5) 伊藤健吾

進化する認知症の核医学診断－現状と今後の展望－.

第 133 回日本医学放射線学会北日本地方会/第 78 回日本核医学会北日本地方会ラン
チョンセミナー, 10 月 23 日, 仙台,

6) 伊藤健吾

多施設共同研究: P E T.

AD 研究会画像診断サブコミッティ, 2 月 6 日, 東京,

7) Inui Y, Ito K, Fujiwara K, Kato T, Study Group SEAD-J

Evaluation of the predictive value for the conversion of mild cognitive
impairment to Alzheimer's disease by 18F-FDG PET and MRI: A multicenter
study.

SNMMI 2015 June9, 2015, Baltimore, United States

8) 伊藤健吾

FDG によるアルツハイマー病の先進医療 (SDAF-PET) .

日本脳神経核医学研究会, 脳 P E T ワークショップ, 4 月 8 日, 横浜,

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし