

研究実施手順	<ul style="list-style-type: none"> ・認知症ではない。 <p>4. 早期 AD 患者の選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MMSE は 20 点から 26 点。 ・ CDR が 0.5 または 1.0。 ・ NINCDS-ADRDA の Criteria で Probable AD に合致すること (AD 以外の Dementia をきたす疾患、原因が除外されていること)。 <p>300 名の MCI 患者,150 名の早期 AD 患者,150 名の健常高齢者に対し、6 ヶ月毎に診察または電話による状況確認を行ない、決められたタイムポイントで認知機能検査や 1.5 テスラの MRI 検査を受ける。MCI 患者は計 6 回、AD 患者は計 4 回、健常高齢者は計 5 回の MRI 検査を繰り返し行なう。概ね 25%相当の被験者では同時に 3.0 テスラの MRI も撮像し、概ね 50%相当の被験者では同時に FDG-PET を撮像する。Option ではあるが、概ね 25%相当の被験者 (150 名) では、BF-227PET または、PIB-PET によるアミロイドイメージングを撮像する。これらの画像診断検査と同時に血液や尿検体を収集する。ベースラインにおいて、リンパ球から不死化した Cell line を樹立する。概ね 20-50%の患者から CSF 検体が得られることを目標とする。腰椎穿刺はベースラインと 1 年後の 2 回採取する。</p>
観察項目	<ol style="list-style-type: none"> 1.MCI から AD への移行率 2.全脳・海馬などの MRI 指標の容積変化率 3.血液・脳脊髄液バイオマーカーの変化率 4.FDG-PET におけるブドウ糖代謝の変化率 5.アミロイド PET におけるアミロイド蓄積の変化率 6.被験者が期間中に死亡された場合は、可能な範囲で剖検を考慮する。
安全上の指標	有害事象、徴候チェック、バイタルサイン、理学的・神経学的所見、生化学検査
統計学的検討事項	プロトコル記載の通り。加えて未記載の解析も実施予定

健常高齢者スケジュール

	グ ス ク リ ー ニ ン	ベ ー ス ス ラ イ	6 ヶ 月	1 2 ヶ 月	1 8 ヶ 月	2 4 ヶ 月	3 0 ヶ 月	3 6 ヶ 月
研究説明	●							
文書同意	●							
被験者背景情報、家族歴の聴取、選択除外基準適合性の確認	●							
病歴、理学的所見、神経学的所見、ハチンスキースコア	●							
バイタルサイン	●	●	●	●		●		●
スクリーニング用一般生化学検査	●							
ApoE	●							
WAIS-III 知識		●						
WAIS-III 積み木模様		●						
Mini Mental State Examination (MMSE)	●		●	●		●		●
WMS-R 論理的記憶 I & II	●			●		●		●
WAIS-III 数唱 順唱・逆唱		●	●	●		●		●
言語流暢性		●	●	●		●		●
トレイルメイキングテスト A & B		●	●	●		●		●
WAIS-III 符号課題		●	●	●		●		●
ボストン呼称テスト		●	●	●		●		●
老年期うつ尺度 (GDS)	●			●		●		●
時計描画		●	●	●		●		●
Neuropsychiatric Inventory Q (NPI-Q)		●	●	●		●		●
ADAS-Jcog		●	●	●		●		●
Clinical Dementia Rating Scale (CDR)	●		●	●		●		●
日常生活動作 (FAQ)		●	●	●		●		●
バイオマーカー採取 (採血、採尿)		●★	●	●		●		●
服薬中の薬	●	●	●	●		●		●
被験者への支払いの確認	●	○	○	○		○		○
電話連絡					○		○	
有害事象のチェック	○	○	○	○	○	○	○	○
診断サマリー		○	○	○		○		○
MRI (1.5テスラ) (100%)	○★		○	○		○		○
MRI (3テスラ) (25%)		○	○	○		○		○
FDG-PET (50%)		○		○		○		○
アミロイド PET (PIBもしくはBF-227)		○		○		○		○
腰椎穿刺		○		○				

★ 不死化細胞のための採血を含む

☆☆ スクリーニング時の 1.5 テスラ MRI は承認後ベースライン 1.5 テスラ MRI として扱う
 軽度認知機能障害 (MCI) 者スケジュール

	グ ス ク リ ー ニ ン	ベ ー ス ラ イ ン	6 ヶ 月	1 2 ヶ 月	1 8 ヶ 月	2 4 ヶ 月	3 0 ヶ 月	3 6 ヶ 月
研究説明	●							
文書同意	●							
被験者背景情報、家族歴の聴取、選択除外基準適合性の確認	●							
病歴、理学的所見、神経学的所見、ハチンスキースコア	●							
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●		●
スクリーニング用一般生化学検査	●							
ApoE	●							
WAIS-III 知識		●						
WAIS-III 積み木模様		●						
Mini Mental State Examination (MMSE)	●		●	●	●	●		●
WMS-R 論理的記憶 I & II	●			●		●		●
WAIS-III 数唱 順唱・逆唱		●	●	●	●	●		●
言語流暢性		●	●	●	●	●		●
トレイルメイキングテスト A & B		●	●	●	●	●		●
WAIS-III 符号課題		●	●	●	●	●		●
ボストン呼称テスト		●	●	●	●	●		●
老年期うつ尺度 (GDS)	●			●		●		●
時計描画		●	●	●	●	●		●
Neuropsychiatric Inventory Q (NPI-Q)		●	●	●	●	●		●
ADAS-Jcog		●	●	●	●	●		●
Clinical Dementia Rating Scale (CDR)	●		●	●	●	●		●
日常生活動作 (FAQ)		●	●	●	●	●		●
バイオマーカー採取 (採血、採尿)		●	●	●	●	●		●
服薬中の薬	○	○	○	○	○	○		○
被験者への支払いの確認	○	○	○	○	○	○		○
電話連絡							○	
有害事象のチェック	○	○	○	○	○	○	○	○
診断サマリー		○	○	○	○	○		○
MRI (1.5 テスラ) (100%)	○	☆☆	○	○	○	○		○
MRI (3 テスラ) (25%)		○	○	○	○	○		○
FDG-PET (50%)		○	○	○	○	○		○
アミロイド PET (PIB もしくは BF-227)		○		○		○		○
腰椎穿刺		○		○				

☆ 不死化細胞のための採血を含む

☆☆ スクリーニング時の 1.5 テスラ MRI は承認後ベースライン 1.5 テスラ MRI として扱う

AD 患者スケジュール

	グ ス ク リ ー ニ ン	ベ ー ス ラ イ	6 ヶ 月	1 2 ヶ 月	1 8 ヶ 月	2 4 ヶ 月
研究説明	●					
文書同意	●					
被験者背景情報、家族歴の聴取、選択除外基準適合性の確認	●					
病歴、理学的所見、神経学的所見、ハチンスキースコア	●					
バイタルサイン	●	●	●	●		●
スクリーニング用一般生化学検査	●					
ApoE	●					
WAIS-III 知識		●				
WAIS-III 積み木模様		●				
Mini Mental State Examination (MMSE)	●		●	●		●
WMS-R 論理的記憶 I & II	●			●		●
WAIS-III 数唱 順唱・逆唱		●	●	●		●
言語流暢性		●	●	●		●
トレイルメイキングテスト A & B		●	●	●		●
WAIS-III 符号課題		●	●	●		●
ボストン呼称テスト		●	●	●		●
老年期うつ尺度 (GDS)	●			●		●
時計描画		●	●	●		●
Neuropsychiatric Inventory Q (NPI-Q)		●	●	●		●
ADAS-Jcog		●	●	●		●
Clinical Dementia Rating Scale (CDR)	●		●	●		●
日常生活動作 (FAQ)		●	●	●		●
バイオマーカー採取 (採血、採尿)		●☆	●	●		●
服薬中の薬	●	●	●	●		●
被験者への支払いの確認	●	●	●	●		●
電話連絡					●	
有害事象のチェック	●	●	●	●	●	●
診断サマリー		●	●	●		●
MRI (1.5 テスラ) (100%)	●☆☆		○	○		○
MRI (3 テスラ) (25%)		○	○	○		○
FDG-PET (50%)		○		○		○
アミロイド PET (PIB もしくは BF-227)		○		○		○
腰椎穿刺		○		○		

★ 不死化細胞のための採血を含む

☆☆ スクリーニング時の 1.5 テスラ MRI は承認後ベースライン 1.5 テスラ MRI として扱う
施設研究実施体制

施設主任研究者

下記事項に対する責任を負う。

- 施設における J-ADNI 関連業務の全てを監督する。
- 施設内の委員会（IRB や倫理委員会等機関内該当委員会）によるプロトコルの承認を得る。
- 研究コーディネーターおよび心理士を監督する。
- MRI（1.5 および 3.0 テスラ）および PET 検査を監督・実施する担当医師または研究者を特定する。

施設研究分担医師（分担医師）

下記事項に対する責任を負う。

- 理学的/神経学的検査、有害事象の審査、臨床検査結果の解釈など、全被験者の臨床評価を実施または監督する。
- 登録人数およびプロトコル遵守を保証する。
- プロジェクトスタッフを監督し、評価者が評価を実施する際、高レベルの技術および精度を維持することを保証する。
- 正確な腰椎穿刺および十分な髄液採取の実施を保証する責任を負う。

神経学的検査、理学的検査、有害事象/重篤な有害事象については、上記評価の実施/審査に熟練した研究分担医師が、オンラインで署名する必要がある。オンライン署名の方法・説明については J-ADNI 研究管理システム操作マニュアルを参照のこと。

研究コーディネーター

下記事項に対する責任を負う。

- 本研究の日々の進行を管理する。
- 全評価・検査の正確な施行を保証する。
- J-ADNI 研究管理システムによる正確なデータ入力、データ更新/修正を保証する。
- 検体処理の手配をする。
- J-ADNI データセンターおよび統括研究者（東大 岩坪威）との連絡役を務める。
- 来院および画像検査の予約を調整する。

注意：上記の者は看護師または心理士であることが望ましい。

心理検査評価者

ADAS-Cog および神経心理学的検査バッテリーを施行する責任を負う。

Clinical Dementia Rating (CDR) の評価者

原則として、1回の来院において同一の評価者が CDR および ADAS の双方を施行しては
いけない。可能であれば、各被験者の CDR は全来院を通して同一の者が評価すべきである。
CDR 評価者は、所定の来院時に CDR のみを実施するのが望ましい。スタッフ配属上不可能
な場合は、CDR はその他の評価の実施前に行う。

重要な注意：J-ADNI 用 ADAS および CDR を実施する臨床サイトのスタッフは全
て、ADAS および CDR の資格認定を取得していること。(資格認定については別
途)

放射線部門担当者

各研究施設の施設主任研究者は、下記放射線部門担当者の特定、およびプロトコル変更
に伴う更新を保証する責任を負う。

放射線部門担当者(1.5 テスラ MRI、3.0 テスラ MRI、PET で各別担当者でも可)は、MRI/PET
スタートアップ認証の取得、MRI/PET の技術的コンプライアンス、画像データの受け渡し
に責任を負う。

施設によって、放射線部門の担当者は、放射線科医、放射線技師、画像診断研究者とす
る。

各研究施設のスタッフ変更

各研究施設でスタッフ変更がある場合、下記事項を必ず実施すること。

1. J-ADNI データセンター (center@j-adni.org) に連絡し、旧スタッフのアカウント停止を
依頼する。
2. 通常の新規アカウント申請の手順 (J-ADNI 研究管理システム操作マニュアル参照) に
従ってアカウントを申請する。

全ての新スタッフは、J-ADNI 参加前に必要な資格認定を取得する必要がある。

各研究参加施設のスタッフが変更する場合、旧スタッフの J-ADNI 研究管理システムへのア
クセスアカウントは、24 時間以内に無効となる。

画像検査を他施設で行う場合

各研究施設の施設主任研究者は、他施設で画像検査を行う場合その施設との画像データおよび検査に関する情報の受け渡しに関する責任を負う。

被験者登録前に必要な手続き・認定

J-ADNI のスクリーニング開始前に、研究参加施設は必ず J-ADNI スタートアップ要件を全て満たし、1.5 テスラ MRI (3.0 テスラ MRI も施行する場合は 3.0 テスラ MRI も) の施設認定を取得している必要がある。

PET 撮像施設として研究に参加する施設も、J-ADNI 被験者登録開始前に PET 施設認定を取得している必要がある。

MRI、PET とともに、各研究参加施設の放射線担当部門は直接、J-ADNI MRI コア (埼玉医大 松田博史) および J-ADNI PET QC コア (先端医療センター 千田道雄) から連絡を受け、認定取得を要請される。各施設は放射線担当部門と連絡を取り、J-ADNI 施設認定取得の必要性について理解しているか確認をする必要がある。MRI および PET 施設認定で問題が生じた場合、各コアから施設主任研究者および研究コーディネーターが連絡を受ける。

画像装置の認定以外に J-ADNI データセンターによる下記認定が必要となる。認定に関する質問がある場合は、J-ADNI データセンター (center@j-adni.org) に問い合わせること。

各担当者のアカウント申請

J-ADNI に関わる各担当者は、J-ADNI 研究管理システムから、システム用のアカウントを申請する。J-ADNI データセンターの承認後にアカウントが作成される。アカウントの申請については「J-ADNI 研究管理システムの操作マニュアル」を参照のこと。

J-ADNI 専用端末設置およびネットワーク開通の確認

最初の被験者のスクリーニング来院を計画する前に、各研究参加施設において J-ADNI 専用端末の設置およびネットワークの開通を確認しなければならない。専用端末設置およびネットワーク開通の確認は、横河電機株式会社が行う。専用端末設置に関する質問は J-ADNI IT コア (it@j-adni.org) に問い合わせること。

心理評価者の認定について

MRI 施設認定

研究参加施設は J-ADNI 被験者の検査を実施する前に、下記の要件を満たす必要がある。当該機関が 3.0 テスラ MRI 検査も実施する場合、被験者登録前に 1.5 テスラと同様の施設認定手順を実施する必要がある。

施設認定の要件は下記の通りである。

1. **ファントムおよびボランティアの撮像**：各施設はまず規定の ADNI プロトコルを用いてファントムおよびボランティアの撮像を実施しなければならない（**注意：倫理委員会承認前に実施可能、ボランティアは研究関係者から募る**）。各施設には認定に用いられるシリアルナンバー付きの ADNI ファントムが送付される。ADNI プロトコルに従ってファントムおよびボランティアの撮像を実施した後、各施設は全画像データを CD などのメディアに記録し、J-ADNI データセンターに送付する。MRI QC チームが画像を確認し、正確なパラメータで撮像されているか、他の問題がないかをチェックする。チェック後施設へ結果の連絡がなされる。
2. **ボランティアスキャン+ファントムスキャン**：初回の評価を問題なく通過した後、一週間程度の期間をあけて研究本番通りの手順で撮像を行う。ボランティア撮像に続けて、直後にファントムの撮像を実施する。終了後、全画像データ（ボランティアおよびファントム）を CD などのメディアに記録し、J-ADNI データセンターに送付する。MRI QC チームは再度正確なパラメータで撮像されているか等のチェックを行う。

上記 2 つの要件が満たされたら、研究参加施設は J-ADNI の MRI 施設認定を取得したものとされ、患者の撮像準備が整ったものと認定される。

被験者組み入れを開始し MRI の撮像が行われたら、必ず各被験者の検査の後にファントムを撮像しなければならない。研究参加施設がファントム撮像に準拠しない場合、認定が無効となることがあり、当該施設における被験者の撮像は認められない。

**MRI 施設認定に関する質問または疑問がある場合は
MRI コアにメール (mri@j-adni.org) で問い合わせること。**

注意：ハードウェア/ソフトウェアのアップグレードについて

研究期間中、J-ADNI に使用する MR 装置の大半がソフトウェアまたはハードウェアのアップグレードを必要とする。ハードウェアまたはソフトウェアのいずれのアップグレードについても、各施設はできる限り事前（最低 2 ヶ月前まで）に J-ADNI MRI コアにメール (mri@j-adni.org) で連絡すること。アップグレードの影響に応じて、各施設は J-ADNI 被験者の撮像を継続する前にファントムまたはボランティアの撮像を求められる場合がある。

PET 施設認定

特定の研究参加施設で患者を撮像する前に、当該施設はまず「J-ADNI PET 技術マニュアル」に記載の施設認定を受ける必要がある。

試験開始時、各施設は試験で使用する PET カメラ（もしくは PET/CT）を決定し、PET QC コアにメール(pet@j-adni.org)で報告する。ファントム実験は実際に試験で使用する PET カメラ（もしくは PET/CT）で行うこと。試験期間中、PET カメラ（もしくは PET/CT）の変更は行わないことを原則とするが、万一変更が生じた場合は、PET QC コアにメールで通知すること。施設認定の要件は下記の通りである。

1) PET 薬剤合成と品質管理の確認（サイクロトロン保有施設にて）：各施設の品質管理基準を提出する。

2) ドーズキャリブレーションの感度確認：「ドーズキャリブレーション精度管理（確認）マニュアル」に従って行う。

3) PET カメラ品質管理方法の確認：各施設でのクロスキャリブレーション、ノーマライゼーションを行う頻度、方法について事前に確認を行う。「PET カメラ品質管理マニュアル」の書式で J-ADNI PET QC コアに報告をすること。

4) ホフマン脳ファントムを用いた実験：「J-ADNI FDG-PET 用ホフマン脳ファントム実験マニュアル」に従って行う（注意：倫理審査委員会承認前に実施可能）。撮像は2回、異なる2日間に実施する。ファントム実験後、各施設はファントムデータを J-ADNI PET QC コアに送付または送信すること。PET QC コアはファントムデータを取得して検討し、正確なパラメータに合致するか否かを判断し、撮像中に他の潜在的問題がないことを確認する。

5) アミロイド PET 薬剤合成と品質管理の確認（アミロイド PET 参加施設）：合成過程、生成物について、アミロイド PET コアの決める基準に適合している場合に、施設はアミロイド PET 参加施設として登録される。

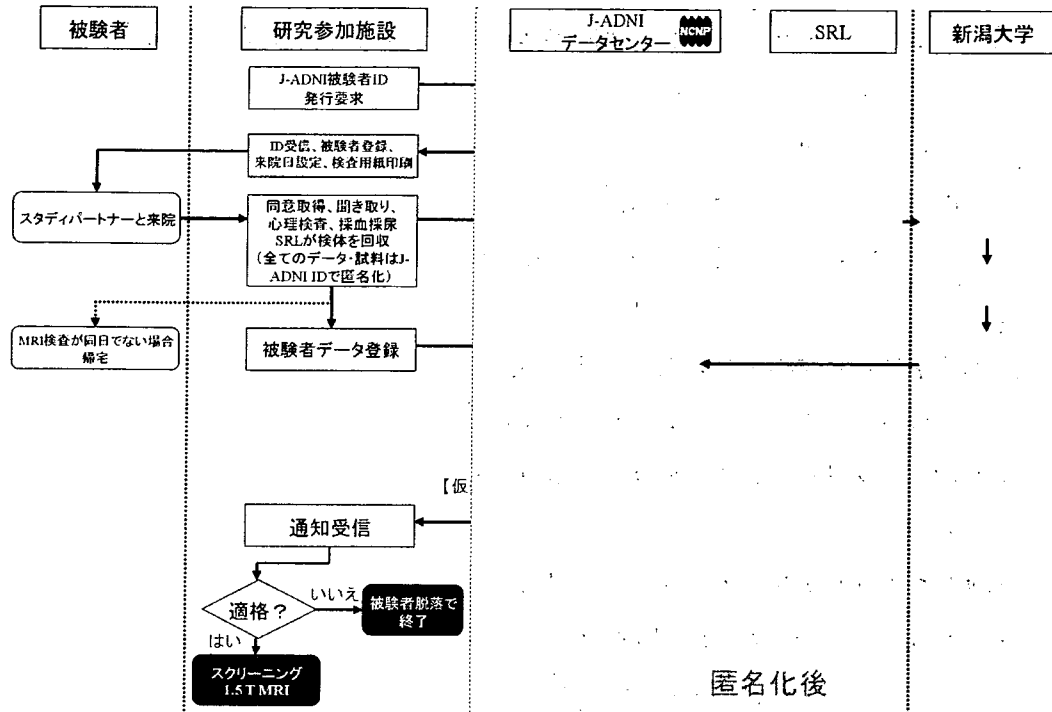
6) PET 装置の計数率特性の確認（アミロイド PET 参加施設）：アミロイド PET に参加する施設は「アミロイド PET 用プールファントム実験マニュアル」に従って実験を行う。

PET 認証に関する質問または疑問がある場合は
PET QC コア (pet@j-adni.org) へ問い合わせること。

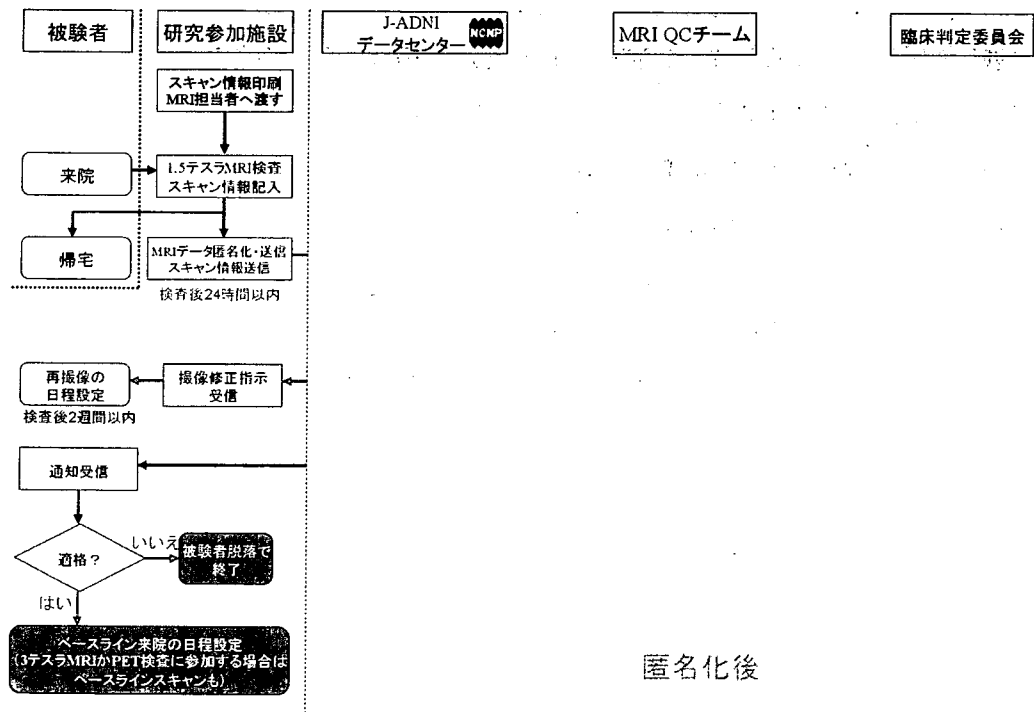
スクリーニング手順

スクリーニングの流れ

スクリーニング前半(仮登録)の流れ



スクリーニング後半(本登録)の流れ



概要

プレスクリーニング（来院または電話でも可）

1. 診断、投薬および最新の MMSE スコア等を確認し（施設内の既存のデータを利用するなどして）、被験者候補を特定する。
2. MRI プレスクリーニング用紙を被験者本人およびスタディパートナーから聞き取って記入し、スクリーニング来院のスケジュールを立てる前に MRI 禁忌でないことを確認する。
3. 研究参加施設が PET 検査に参加する場合、PET プレスクリーニング質問事項について質問し、被験者に PET 検査への同意を取得する（被験者はスクリーニングおよび 1.5 テスラ MRI 承認後に初めて PET 検査を実施するか否かについて知らされる）。
4. 選択基準に合致すると思われる本研究に関心を有する被験者およびスタディパートナーについて、スクリーニング来院およびスクリーニング/ベースライン 1.5 テスラ MRI（スクリーニング来院当日～14 日後）のスケジュールを決める。

スクリーニング来院

1. 被験者およびスタディパートナーが来院したら研究内容を説明し、文書による同意を得る。スクリーニング来院を終了したら、データを全て J-ADNI 研究管理システムに入力し、エラーがあれば解決する。ワークシートも全て専用スキャナで PDF 化し転送する。
2. 各研究参加施設は当該被験者が全ての選択基準/除外基準を満たすか否か判断する。被験者が全ての基準を満たし適格と判断された場合、研究分担医師または施設主任研究者が、被験者が適格であることを確定する。スクリーニング来院のいずれの時点でも被験者が選択基準に合致しないことが判明した場合、来院を中止する。スクリーニング脱落例の採血、採尿を行う必要はない。スクリーニング脱落例から収集したデータも全て、オンラインで入力すること。
3. 被験者が基準に合致しないものの、研究参加施設が例外として認められると判断をした場合、オンラインで選択基準/除外基準の例外申請を行う。臨床判定委員会が上記申請の承認/拒否を検討し、研究参加施設はその決定通知をメールで受理する。例外が承認された場合、研究参加施設は J-ADNI 研究管理システムからスクリーニング来院を「最終提出」する必要がある。例外承認依頼が拒否された場合、当該被験者はスクリーニング脱落例となり、研究には参加できない。

データセンターによるデータチェック

1. J-ADNI データセンターは、J-ADNI への適格性に関してスクリーニング来院のデータをチェックする。この中には被験者の MRI 適否の確認が含まれる。
2. データセンターは J-ADNI 研究管理システムを通じ研究参加施設にオンラインで質問および修正要請を行う。
3. 研究参加施設はデータセンター依頼の回答・変更を全て行う。
4. データセンターが被験者を承認し研究参加施設にメールで通知する。この時点で、ベースライン来院日のスケジュールを確定させる。スクリーニング/ベースライン MRI が承認されるまで、ベースラインスキャン(3テスラ MRI または PET) のスケジュールを確定させないこと。

スクリーニング/ベースライン MRI (1.5 テスラ)

1. スクリーニング来院後 14 日以内にスクリーニング/ベースライン MRI を実施する。**被験者が MRI 検査を完了できず再検査を予定できない場合**、J-ADNI データセンターにメールで連絡すること。当該被験者は本研究に不適格であるため参加できない。
被験者が検査を完了できなかった場合の脱落例のみ、スクリーニング MRI 失敗による脱落とする。検査失敗が MRI 装置または撮像プロトコルの技術的問題である場合は該当しない。この場合、被験者の本登録前にスクリーニング/ベースライン 1.5 テスラ MRI を再度実施する必要がある。
2. 画像データは研究コーディネーターが直ちにアップロードすること（アップロードできない場合は直ちに J-ADNI データセンター center@j-adni.org に連絡すること）。
3. J-ADNI MRI QC チームが MRI 画像のチェックを行い、被験者の適格性を判定する。
4. 研究参加施設は、MRI QC チームからの QC 審査結果を受理する。臨床的に重大な所見により被験者が不適格とされた場合、ベースライン来院をキャンセルし、スクリーニング脱落例とする。被験者が MRI 検査中に動いてしまった、または撮像の技術的な問題のため QC 不合格となった場合、研究参加施設は通知を受け、当該被験者に対し再度 1.5 テスラ MRI のスクリーニング予定を立てる。被験者が QC を通過した場合、このスクリーニング 1.5 テスラ MRI が以後ベースライン 1.5 テスラ MRI とみなされる。
5. 研究参加施設は、**被験者が 3 テスラ MRI または PET 検査の対象となっている場合のみ**、ベースラインスキャン (3 テスラ MRI または PET) のスケジュールを立てる。ベースラインの 1.5 テスラ MRI は QC 通過後のスクリーニング MRI が用いら

れる。

かかりつけ医への研究参加通知

スクリーニング対象となった被験者の最終承認を受理した後、各研究参加施設はできる限り早くかかりつけ医に対し、被験者の J-ADNI への参加および研究の概要を通知する文書を送付すること。かかりつけ医に情報を送付する前に、被験者の同意が必要である。研究参加施設はかかりつけ医宛の文書中に J-ADNI に関する質問に答えられる参加施設の医師の氏名および連絡先を記載すること。被験者が腰椎穿刺を行うか否かについても記載すること。

被験者が J-ADNI に参加した場合にかかりつけ医に送付する文書見本および研究プロトコルの概要は、J-ADNI 研究管理システムから入手可能である。

選択基準

全被験者共通の選択基準

- ハチンスキー脳虚血スコアが4以下
- 年齢60～84歳
- スクリーニングから遡って併用制限薬が少なくとも4週間用法用量の変更がなされていないこと（禁忌薬は別途後述）
- 老年期うつ尺度が6点未満
- 原則として在宅で生活し、スタディパートナーを伴っていること（スタディパートナーとは心身共に健康であり、週に最低10時間の接触があり、観察期間中全ての診察に同行することが可能）
- 神経心理学的検査に十分な視覚および聴覚を有する。
- 登録不可となるような疾患がなく、全身健康状態が良好な者
- 女性は閉経または妊娠不可能な状態になってから2年が経過していること。
- 3年間（AD患者の場合2年間）の研究に参加する意思および能力がある。
- 日本語を母国語とすること。
- MRI及びPET禁忌でないこと。
- ApoE検査およびDNA採取保存に同意していること。
- バイオマーカー用血液および尿採取に同意していること。
- 他の試験または治験に登録していないこと。

各群特定の選択基準

健常高齢者（Normal Control : NL）

- 年齢相応のもの忘れ以上の記憶障害の訴えがないこと。
- ウェクスラー記憶検査改訂版の論理的記憶II下位尺度（遅延言語再生課題）の得点（最大スコア25）が正常範囲内。
 - a) 16年以上の教育で9以上
 - b) 10～15年以上の教育で5以上
 - c) 0～9年の教育で3以上
- MMSEが24～30点（臨床判定委員会の裁量により、被験者の教育年数が8年以下の場合には例外を認める）
- CDR=0。記憶スコアが0点であること。
- Depressionではないこと。

軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment : MCI)

- タイプ1 本人からの記憶障害の訴え+スタディパートナーがそれを容認する。
- タイプ2 本人からの記憶障害の訴えはなくともスタディパートナーから記憶障害の事実が示される。

注) 本人からの記憶障害のみでスタディパートナーがそれを容認しない場合は除外する。

- ウェクスラー記憶検査改訂版の論理的記憶 II 下位尺度 (論理記憶の遅延再生課題 : 最大スコア 25) が教育年数別のカットオフ値で正常範囲外。
 - a) 教育年数 16 年以上で 8 以下
 - b) 教育年数 10~15 年以上で 4 以下
 - c) 教育年数 0~9 年で 2 以下
- MMS E が 24~30 点 (臨床判定委員会の裁量により、被験者の教育年数が 8 年以下の場合には例外を認める)
- CDR が 0.5。記憶スコアが最低 0.5 点であること。
- Depression ではないこと。

アルツハイマー病 (Alzheimer Disease : AD)

- 被験者またはスタディパートナーによる記憶障害の訴えがあり、スタディパートナーがそれを証明する場合
- ウェクスラー記憶検査改訂版の論理的記憶 II 下位尺度 (論理記憶の遅延再生課題 : 最大スコア 25) が教育年数別のカットオフ値で正常範囲外。
 - a) 教育年数 16 年以上で 8 以下
 - b) 教育年数 10~15 年以上で 4 以下
 - c) 教育年数 0~9 年で 2 以下
- MMS E が 20-26 点 (26 点を含む) (臨床判定委員会の裁量により、被験者の教育年数が 8 年以下の場合には例外を認める)
- CDR が 0.5 か 1.0
- アルツハイマー病の可能性に対する NINCDS/ADRDA 基準で Probable AD に合致すること (AD 以外の認知症を来す疾患、原因が除外されていること)

除外基準

全被験者共通の除外基準

- パーキンソン病、多発脳梗塞、ハンチントン病、正常圧水頭症、脳腫瘍、進行性核上性麻痺、てんかん、硬膜下血腫、多発性硬化症、後遺症を残した頭部外傷のある場合。
- スクリーニング時点の MRI で感染症、認知機能に影響を与えるような脳梗塞等の局所病変が見つかった場合。
- ペースメーカー、動脈瘤クリップ、人工弁、人工内耳が入っている場合。
- 過去 1 年以内に大うつ病や双極性障害の診断を受けた、過去 2 年以内にアルコールや他の薬物依存の既往がある、統合失調症の既往がある、重篤な疾患や状態の安定しない疾患に罹患している場合、ビタミン B 1 2 ・葉酸欠乏、梅毒、甲状腺機能異常のある場合。
- 向精神薬を服用している場合（併用禁忌、併用制限薬を確認）。
- Warfarin を服用している場合。
- 施設入所している。
- 他の治験に参加している場合。
- その他、臨床判定委員会が認定した場合。

各群特定の除外基準

軽度認知機能障害（Mild Cognitive Impairment : MCI）

アルツハイマー病（Alzheimer Disease : AD）

- 最近 3 ヶ月以内に興奮などの精神症状が強く、プロトコルの完了が困難と思われる場合。

併用禁止薬

1. 抗コリン性の抗うつ剤（三環系、四環系）
2. スクリーニング前 4 週間以内の抗精神病薬（クロルプロマジン、チオリダジン、リスペリドンなど）の使用
3. スクリーニング前 4 週間以内の抗パーキンソン薬（L-ドパ製剤、アマンタジン、プロモクリプチン、ペルゴリド、セレギリン）の使用
4. スクリーニング前 4 週間以内の、他の薬剤投与試験参加（本研究に参加する間、他の試験には参加できない）

併用制限薬

1. **AD 群被験者、MCI 群**については、スクリーニング 12 週間以上前から投与が開始され用量が一定となっていた場合、ドネペジルの投薬を認める。
2. スクリーニング 4 週間以上前から投与が開始され用量が一定となっていた場合、抗コリン作用の少ない抗うつ薬の使用を認める。
3. スクリーニング 4 週間以上前から投与が開始され用量が一定となっていた場合、エストロゲンおよびエストロゲン様化合物の使用を認める。
4. スクリーニング 4 週間以上前から投与が開始され用量が一定となっていた場合、ビタミンEの使用を認める（用量に上限なし）
5. イチョウ葉エキスは継続可能であるが中止が望ましい
6. ワーファリンが投与された場合（開始時服用患者は除外基準該当）及び抗血栓薬を服用中の場合には腰椎穿刺検査の前に休薬する。

上記基準の例外については、臨床判定委員会の裁量により、個別に判断する。

登録後の投薬変更

投薬変更はいずれも（用量または頻度など）報告のあった来院日の「併用薬」に記録すること。被験者が禁忌薬を開始する場合、実施医療機関は臨床判定委員会に報告し、例外申請を行わなければならない。

被験者が、本研究登録の承認後にアリセプトを開始した場合、J-ADNI データセンター (center@j-adni.org) にプロトコル逸脱の理由を報告すること。

併用禁止薬（スクリーニング 4 週間前から試験終了まで併用してはいけない）

注意：このリストは完全ではない。このリストにない疑わしい薬剤についてはデータセンターにメールで確認すること。

抗コリン作用の強い抗うつ剤

三環系抗うつ薬

一般名	商品名
塩酸イミプラミン	トフラニール
塩酸クロミプラミン	アナフラニール
マレイン酸トリミプラミン	スルモンチール
塩酸アミトリプチリン	トリプタノール
塩酸ノルトリプチリン	ノリトレン
塩酸ロフェプラミン	アンプリット
アモキサピン	アモキササン
塩酸ドスレピン	プロチアデン

四環系抗うつ薬

一般名	商品名
塩酸マプロチリン	ルジオミール
塩酸ミアンセリン	テトラミド
マレイン酸セチプチリン	テンプール

抗精神病薬

定型抗精神病薬

一般名	商品名
塩酸クロルプロマジン	ウインタミン, コントミン
塩酸クロルプロマジン・塩酸プロメタジン・フェノバル合剤	ベゲタミンA, ベゲタミンB
レボメプロマジン	ヒルナミン, レボトミン
フルフェナジン	フルメジン, フルデカシン
ペルフェナジン	ピーゼットシー, トリラホン
プロクロルペラジン	ノバミン
マレイン酸トリフロペラジン	トリフロペラジン
塩酸チオリダジン	メレルル
プロペリシアジアジン	ニューレプチル
ハロペリドール	セレネース
デカン酸ハロペリドール	ハロマンズ, ネオペリドール
ブロムペリドール	インプロメン
塩酸フロロピパミド	プロピタン
スピペロン	スピロピタン
塩酸モペロン	ルバトレン

チミペロン	トロペロン
塩酸スルトプリド	バルネチール
ネモナプリド	エミレース
スルピリド	ドグマチール, アビリット, ミラドール
塩酸チアプリド	グラマリール
オキシペルチン	ホーリット
カルピプラミン	デフェクトン
塩酸クロカプラミン	クロフェクトン
塩酸モサプラミン	クレミン
ピモジド	オーラップ
ゾテピン	ロドピン

非定型抗精神病薬

一般名	商品名
リスベリドン	リスパダール
フマル酸ケチアピン	セロクエル
塩酸ペロスピロン水和物	ルーラン
アリピプラゾール	エビリファイ
オランザピン	ジプレキサ, ジプレキサザイデイス

抗不安薬

一般名	商品名
クロチアゼパム	リーゼ
エチゾラム	デパス
フルタゾラム	コレミナール
アルプラゾラム	コンスタン, ソラナックス
ロラゼパム	ワイパックス
ブロマゼパム	レキソタン, セニラン
クロルジアゼポキシド	コントロール, バランス
オキサゾラム	セレナール
メダゼパム	レスミット
ジアゼパム	セルシン, ホリゾン, ソナコン
クロキサゾラム	セバゾン
フルジアゼパム	エリスパン
クロラゼパム酸二カリウム	メンドン
メキサゾラム	メレックス
プラゼパム	セダبران
ロフラゼパム酸エチル	メイラックス
フルトプラゼパム	レストス
クエン酸タンドスピロン	セディール