

201311017A

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

J-ADNI2プレクリニカルAD研究

平成25年度 総括・分担研究 報告書

バイオテクノロジー開発技術研究組合

平成26（2014）年 5月

目 次

| | |
|--|----|
| I. 総括研究報告 | |
| J-ADNI2プレクリニカルAD研究 | 2 |
| プロジェクトリーダー・岩坪威 | |
| バイオテクノロジー開発技術研究組合 | |
| II. 分担研究報告 | |
| 1. J-ADNI2プレクリニカルAD研究の研究計画立案・臨床体制樹立 | 7 |
| 岩坪威、井原涼子、岩田淳 | |
| (資料) データマネジメント業務手順書、データチェックに関する手順書 | |
| 2. J-ADNI2プレクリニカルAD研究におけるMRI検査 | 12 |
| 松田博史 | |
| 3. J-ADNI2プレクリニカルAD研究におけるPET検査 | 17 |
| 千田道雄、伊藤健吾、石井賢二 | |
| 4. J-ADNI2プレクリニカルAD研究におけるバイオマーカー、遺伝子検査 | 22 |
| 池内健、桑野良三 | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 25 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | 28 |

I. 総括研究報告

J-ADNI2プレクリニカルAD研究

プロジェクトリーダー・岩坪威
東京大学大学院医学系研究科 神経病理学・医学部附属病院 早期・探索開発推進室 教授
バイオテクノロジー開発技術研究組合

研究要旨

本邦における認知症患者数は462万人を超え、その半数以上はアルツハイマー病（AD）によるものと目されており、ADに対する根本治療法（disease-modifying therapy; DMT）の開発は急務となっている。ADのDMTの薬効評価基準の最適化を行うために、ADの病態を忠実に反映するバイオマーカーが求められているが、最近のDMTの第III相試験の結果はいずれも症候エンドポイントを満たさず、不成功に終わっており、より早期の介入が求められている。そのため、バイオマーカーとしてもより早期の病態に即したものが必要となっている。

早期の病態としてはMCI以前に「アミロイドPET陽性もしくは脳脊髄液Aβ(1-42)により検出可能な、ADの病理変化はあるが認知機能は正常な時期（プレクリニカルAD）」が提唱されているため、本研究でもプレクリニカルADの実態を把握し、超早期のバイオマーカー確立のために研究を開始した。

今年度、プレクリニカルADを対象とした本邦における初めての縦断的研究の位置づけとして実現可能性を重視したプロトコルを立案し、手順書やワークシート策定を行った。また、データの精度の向上のためにデータマネジメントの人員配備・指揮体制を練った上で、データセンターを東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター内に設け、データマネジメントに関わる手順書・チェックリスト等の文書化を行い、プレクリニカルADスタディ内の2段階のスクリーニングに備え、遅滞ないデータQCの流れを作り上げた。また、MRI検査においては、3テスラの高磁場MRIを用いて病理学的変化を忠実に反映する構造的撮像法のみならず、MRIによる機能的撮像法の多施設共同研究のための標準プロトコルおよび品質管理体制を確立した。PET検査では、アミロイドPETをプレクリニカルADのスクリーニングに用いるため、¹¹C-PiB, ¹⁸F-Florbetapir, ¹⁸F-Flutemetamolの3薬剤を用い、結果を迅速に報告する仕組みを構築した。また、ファントムを用いてPETカメラ毎に撮像条件を決定する基準を決め、PET画像の読影判定方法も定めた。アミロイド試薬の合成環境を整備し、PET画像の中央読影支援のための遠隔読影システムの導入、PET施設の施設認定も推進した。

さらに、生化学コアでは、被検者に対し血液・生化学検査、尿検査、脳脊髄液検査、ゲノムDNA解析、末梢血由来RNA解析、リンパ芽球セルライン作製を実施する。また、末梢血由来のRNAの採取、プレクリニカルADにおける網羅的な遺伝子発現解析も追加実施することとした。生体試料のロジスティックはJ-ADNIから継続した体制を維持し、新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センターにおいて生体試料の管理・維持を適切に行う体制を整えた。

加えて、全国共同研究の環境整備の一環として、J-ADNI1で構築したVPN専用回線網を拡張し、新たに参画した施設とのネットワークを構築した。

A.研究目的

ADに対する根本治療法（disease-modifying therapy; DMT）の開発は急務となっており、ADのDMTの薬効評価基準の最適化を行うために、

ADの病態を忠実に反映するバイオマーカーが求められているが、最近のDMTの第III相試験の結果はいずれも症候エンドポイントを満たさず、不成功に終わっているため、より疾患早期の介入が求めら

れている。そのため、バイオマーカーとしてもより早期の病態に即したものが必要となっている。2011年に米国NIAにより制定された新しいADの診断ガイドラインにおいて、MCI due to ADに先行する時期としてpreclinical (プレクリニカル) ADが定義された。プレクリニカルADとは、アミロイドPET陽性、あるいは脳脊髄液Aβ(1-42)の低値から、AD病理が示唆されるが、無症候な段階をさす研究的診断区分であり、AD、MCI due to ADの発症前期を表す可能性が想定される。しかし、どのような特徴を有するプレクリニカルAD例が進行のリスクが高いかなどの重要な問題は未解決である。

このような理由から、J-ADNI2研究において、AD発症最初期過程と仮想されるプレクリニカルADの実態把握、ADの早期バイオマーカー探索等を目的としてプレクリニカルADの長期縦断観察研究を実行する。

B.研究方法

(1) 臨床コア

プロトコルの策定並びに手順書、症例報告書、認知機能検査ワークシート等を作成する。また、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターにデータセンターを立上げ、関係各機能との連携体制を整備する。

(2) MRIコア

標準撮像法プロトコルおよび品質管理体制および幾何学的歪み及び信号値不均一性の画像補正法等を確立する。

(3) PETコア

アミロイドPET薬剤並びにPET撮像施設を選定し、院内製造のセットアップを実施する。また、アミロイドPET薬剤毎に読影の基準を設定し、読影体制を構築する。

(4) 生化学コア

プロトコルの策定並びに手順書作成、生体試料採取資材の準備を行う。また、生体試料の保管・管理体制の整備を実施する。

(倫理面への配慮)

J-ADNI2プロジェクトはまず主任研究者の機関(東京大学)にて倫理審査を受け、ついで参加

各施設にて倫理委員会の承認を得たところから研究を開始している。被験者からは、スクリーニング検査の前にインフォームドコンセントを得ている。また、データは匿名化されて扱われる。

C.研究結果

(1) 臨床コア

プロトコルの策定

プレクリニカルADスタディにて最も重要なのは対象とする被験者の選択である。対象年齢は65~84歳とし、2割程度の終了前中止・脱落を見込んだ場合に統計的に意義のある研究とするためには、アミロイド陽性・陰性群とも150名程度の組み入れが望まれる。追跡期間は3年とし、1年毎の来院評価とした。

新規の認知機能検査として、プレクリニカルADで見られる可能性がある軽微な認知機能障害の検出のためにFree and Cued Selective Recall Testを、主観的な認知機能障害を測るために注目されている自己認知機能評価Everyday Cognitionを取り入れた。

J-ADNIの被験者への結果開示については、APOE遺伝子型を除く特殊な解析を必要としない全ての検査結果については希望者に開示する方針とした。

手順書、症例報告書、認知機能検査ワークシートの作成

手順書は臨床施設における各ビジットの実際の流れを重視して作成した。

認知機能検査はJ-ADNI内で使用されたものを含め、既に出版されているWAIS、WMS-Rを除き翻訳の精度を高め、ワークシートを作成した。

データセンターの体制・連携体制の整備

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターと契約を締結し、データセンターを立ち上げた。データセンターではデータのQCに関する手順書やマニュアルを作成し、記録の保管を徹底するようにした。また、重篤な有害事象の取扱いや例外申請など主任研究者との速やかな連携も必要であり、臨床コア幹事がITコアPI補佐を兼任してデータセンターを監督することで、情報共有しやすい体制を整えた。

(2) MRIコア

標準撮像法プロトコルおよび品質管理体制の確立

構造的撮像法に関しては、GEがIRSPGR, その他のベンダーはMPRAGEシーケンスを用いることで標準化した。機能的撮像法に関しては、SiemensがResting state functional MRI(rs-fMRI), GEがArterial Spin Labeling (ASL), PhilipsがDiffusion Tensor Imaging (DTI)とし、それぞれに撮像法を標準化した。また、全国12施設で施設認定を実施した。

幾何学的歪み及び信号値不均一性の画像補正法等の確立

1.5Tesla MRIよりも幾何学的歪み及び信号値不均一性が強い3 Tesla MRI装置により得られた画像に対して、既に確立したファントムを用いた補正を行い、測定精度の再現性を検証した。その結果、補正により1.5T MRIと同程度の再現性を確保できた。ファントムによる歪み補正法は世界に先駆けて開発したものであり、論文発表を行った。

根治治療薬の効果によりアルツハイマー病において海馬萎縮を1年間で25%改善する場合の最低限のサンプルサイズを求めた場合、幾何学的歪み補正により255人から148人に減らせることを確認した。歪み補正がサンプルサイズの縮小に貢献することを世界に先駆けて証明した。

rs-fMRIにはField Map撮像の追加を行い、Echo Planar Imagingによる歪みを補正することとした。

ASLに関しては、Post Label Delay時間を2種類設定し、高齢者での通過時間の遅延に対処することとした。

DTIに関しては、2mmスライス厚での30から32軸撮像とし、テンソル測定精度を向上させることとした。

(3) PETコア

アミロイドPET薬剤の選定

J-ADNI2で用いるPET薬剤として、 $^{11}\text{C}\text{-PiB}$ (半減期20分), $^{18}\text{F}\text{-Florbetapir}$ (半減期110分), $^{18}\text{F}\text{-Flutemetamol}$ (半減期110分) の3薬剤を用いる方針を決めた。

PET撮像施設の選定とセットアップ

全国のJ-ADNI2被験者登録臨床機関の被験者

すべてに対して実施できる体制の構築を図った。そのために、「アミロイドPET空白地域」であった北海道、中国、九州地方にアミロイド実施可能PET施設を整備し、沖縄を除くすべての地方に最低1つのアミロイドPET実施施設を整備できる見通しとなった。

GEヘルスケア・ジャパン社製のPET検査用薬剤合成装置「FAST lab」を全国6医療施設に導入し、検査機器を必要とする施設には検査機器も導入し、 $^{18}\text{F}\text{-Flutemetamol}$ 合成の基盤を構築した。

PETマニュアルを作成した。また、PET施設の施設認定を全国の8施設において実施した。

撮像方法と読影方法の決定

各薬剤に関して、放射能投与量、待機時間、撮像時間を決めた： $^{11}\text{C}\text{-PiB}$ は555MBq投与後50分から20分間撮像、 $^{18}\text{F}\text{-Florbetapir}$ は370MBq投与後50分から20分間撮像、 $^{18}\text{F}\text{-Flutemetamol}$ は185MBq投与後90分から30分間撮像とした。

画像再構成条件は、Hoffman 3D脳ファントムを用いて分解能がFWHM 8mm相当以上かつ灰白質と白質の%コントラストが55%以上になるように、撮像条件をカメラ毎に決めることにした。

またアミロイドPET薬剤毎に読影の方法と判定(陽性か陰性)の基準を決めた。

読影システムの構築

プレクリニカルAD被験者のスクリーニングに必要なため、撮像されたPET画像をアップロードし、素早くQCチェックを行った後、読影委員2名が独立に読影判定して、責任者(アミロイドPETコア)が確認し(2名の判定が分かれた場合は最終判定を行い)、結果を返す仕組みを構築した。

(4) 生化学コア

プロトコルの策定

血液検査は、スクリーニング、ベースライン、12ヶ月、24ヶ月、36ヶ月に実施する。脳脊髄液検査はベースライン、12ヶ月、36ヶ月で実施する。ゲノムDNA採取および不死化細胞株作製のための採血はベースラインに実施する。末梢血RNAの採取はベースライン、12ヶ月、24ヶ月、36ヶ月に実施する。

脳脊髄液を用いたバイオマーカー解析はLuminex technologyによるA β 42, 総タウ, リン

酸化タウの測定を新潟大学において実施する。

ゲノムDNA解析については、*APOE*多型および公開データベース (ALZGene) に登録されている遺伝子のタイピングを実施する。必要に応じて新規一塩基置換 (SNP) による網羅的解析 (GWAS) または次世代シーケンサーを用いた全ゲノム網羅的遺伝子配列解析を行う体制を整えた。

末梢血RNA採取に用いる採血管はPAXgene RNA用採血管を用いることとした。

手順書および生体試料採取資材の準備

プロトコルの従い各臨床施設で適切に生体試料の採取が行えるように手順書を作成した。

生体試料の保管・管理体制の整備

J-ADNI2プレクリニカル研究で採取された生体試料を保管・管理する体制を整えた。

(5) 環境整備

専用回線網等の拡充

研究施設のデータはVPN専用回線にてクラウド上のサーバに送られる。送信にはJ-ADNI1で構築した専用回線を引き続き使用するがJ-ADNI2で新たに参加する施設には追加して専用回線を施設する。今期、施設側の準備が進んでいる下記新規施設へ専用回線を施設した。

- ・医療法人 仁泉会 MIクリニック
- ・大分大学医学部
- ・白山石川医療企業団 公立松任石川中央病院
- ・近畿大学高度先端総合医療センター
- ・慶応義塾大学病院

考察

超早期発見・予防的治療介入に向けて、プレクリニカルADを対象とした全国共同の縦断的観察研究を施行する準備が整ったことは非常に大きな前進である。特にプレクリニカルADのスクリーニングにアミロイドPETを用いることから、PETの実施体制を構築することが非常に重要となっている。データセンターも立ち上がり、MRI、PETの検査体制も順調に稼働している。生化学検査においてもプロトコル作成等準備が整っており、今後、被験者のスクリーニング・組入れを進めていく。

結論

プレクリニカルADを対象とした縦断的観察研究における研究基盤を構築することができた。

D.健康危惧情報

なし

E.研究発表

1. 論文発表

別添4参照

2. 学会発表

別添3の各分担研究者の報告書参照

F.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

J-ADNI2プレクリニカルAD研究：研究計画の立案と臨床体制樹立

分担研究者 岩坪 威 東京大学大学院医学系研究科 神経病理学・医学部附属病院 早期・探索開発推進室 教授

研究協力者 井原 涼子*、岩田 淳* 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学*

研究要旨

高齢化に伴い、本邦における認知症患者数は462万人、65歳以上の4人に1人が認知症またはその前段階の軽度認知障害（MCI）と増加の一途をたどっている。その半数以上はアルツハイマー病（AD）によるものと目されており、ADに対する根本治療法（disease-modifying therapy、DMT）の開発は急務である。しかしながらADのDMTの治験は悉く不成功に終わっている。その原因としてDMTそのものの問題だけでなく、①正しい評価方法で薬効を評価しているか、②薬効が得られるタイミングで介入できているかといった、治験のプロトコル設計における課題も浮上している。前者を解決するために、ADの病態を忠実に反映するバイオマーカーを探索する縦断的研究として、本邦では2008年より国際的に標準化された方法で、健常高齢者、軽度認知障害（MCI）及びADを対象としたJ-ADNI研究が実施され、目下の治療対象と想定される後期MCI、ADのデータが集積された。

一方、米国ADNIやその他の縦断的臨床研究によってバイオマーカープロファイルが明らかになるにつれて、臨床症状のあるMCIより前に「ADの病理学的特徴であるアミロイドの蓄積は認めるが認知機能は正常な時期」が15年程度もの長期間存在することが明らかになり、その病期を“プレクリニカルAD（preclinical AD）”と呼ぶことが提唱された。従来行われてきた治験よりもさらに早期のプレクリニカルADを対象として治療介入を行うことで、前述した課題の後者を解決できるのではないかと期待の聲が高まっている。

その流れを受け、プレクリニカルADの自然経過を明らかにすべく、J-ADNI2プロジェクトの一部としてJ-ADNIでは対象としなかったプレクリニカルADに目を向け、プレクリニカルADに相当するアミロイド陽性高齢者およびアミロイド陰性健常高齢者を対象としたプレクリニカルADスタディを立案した。評価項目・スケジュールは、米国で予定されているプレクリニカルADを対象とした介入研究Anti-Amyloid in Asymptomatic Alzheimer's Disease（A4）と連携しながら決定し、J-ADNIのデータから必要スクリーニング数を割り出し、プレクリニカルADを対象とした本邦における初めての縦断的研究の位置づけとして実現可能性を重視したプロトコルを立案し、手順書やワークシート策定を行った。また、この規模として精神神経領域では初めての多施設共同研究であったJ-ADNIから得られた経験を踏まえ、データの精度の向上のためにデータマネジメントの人員配備・指揮体制を練った上で、データセンターを東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター内に設け、データマネジメントに関わる手順書・チェックリスト等の文書化を行い、プレクリニカルADスタディ内の2段階のスクリーニングに備え、遅滞ないデータQCの流れを作り上げた。今年度中にプレクリニカルAD被験者の組み入れが開始し、正常に機能することを確認するとともに、また実際に被験者の組み入れを通じて見えてくる課題に対処できる指揮体制を確立した。

A.研究目的

高齢化に伴い、本邦における認知症患者数は462万人、65歳以上の4人に1人が認知症またはその前段階の軽度認知障害（MCI）と増加の一途を

たどっている。その半数以上はアルツハイマー病（AD）によるものと目されており、ADに対する根本治療法（disease-modifying therapy）の開発は急務である。しかしながらADのDMTの治験は

悉く不成功に終わっている。その原因として、DMTそのものの問題だけでなく、①正しい評価方法で薬効を評価しているか、②薬効が得られるタイミングで介入できているかといった、治験のプロトコル設計における課題も浮上している。前者を解決するために、ADの病態を忠実に反映するバイオマーカーを探索する縦断的研究として、本邦では2008年より国際的に標準化された方法で、健常高齢者、軽度認知障害（MCI）及びADを対象としたJ-ADNI研究が実施され、目下の治療対象と目される後期MCI、ADのデータが集積された。

一方、米国ADNIやその他の縦断的臨床研究によってバイオマーカープロファイルが明らかになるにつれ、臨床症状のあるMCIより前に「アルツハイマー病の病理学的特徴であるアミロイドの蓄積は認めるが認知機能は正常な時期」が、15年程度もの長期間にわたることが明らかになり、その病期を“プレクリニカルAD（preclinical AD）”と呼ぶことが提唱された。従来治験で対象としてきたMCIやADではなく、さらに早期のプレクリニカルADを対象として予防的治療介入を行うことで、前述した課題②を解決できるのではないかと期待の聲が高まっている。

米国ではプレクリニカルADを対象とした大規模介入研究A4が開始され始めており、常染色体優性遺伝家族性アルツハイマー病の未発症保因者を対象とした介入研究DIAN（Dominantly Inherited Alzheimer Network）も既に開始されている。今後DMTの国際共同臨床開発の可能性を考えた場合に、国際情勢に乗り遅れることは許容されず、本邦でもプレクリニカルADの自然経過を明らかにし、海外データと比較検討可能な質の高い臨床研究を行う必要性が高まっている。また、孤発性プレクリニカルADの被験者を積極的に集めた縦断的観察研究は全世界でもまだ開始されておらず、世界的にも新規性が高く、科学的関心も高い。臨床的には、どのような認知機能ドメインが最も初期に障害されるのか、どのような背景因子が認知機能障害の出現までの期間に影響を及ぼすかを明らかにすることが、早期診断・予防の観点から重要である。プレクリニカルADを対象とした縦断的観察研究で得られた臨床データのみならず、プレクリニカルADを診断することの倫理的な問題等、研究遂行上の課題を共有することは、国際的にも意義があると考え、本研究を立案するに

至った。

B.研究方法

プロトコルの策定

被験者の年齢は過去の横断的研究を基に定めた。プレクリニカルADスタディにはアミロイドPETによるスクリーニングが必須であり、J-ADNI研究からプレクリニカルADの割合を算出し、検査費用や参加臨床施設の負担を加味して実施可能な被験者数を割り出した。J-ADNI及び米国ADNI2との互換性を持たせたJ-ADNI2 MCIスタディとの連結可能性、海外の臨床研究で最も近いコンセプトの孤発性ADを対象としたA4を参考に、プレクリニカルADスタディの評価項目・ビジットスケジュールを組み立てた。また、被験者に結果を開示することは発症前診断に相当するという倫理的問題を含み、米国ADNIでは結果の開示は行っていないが、希望者に結果を開示していたJ-ADNI研究では参加臨床施設にてどのような問題が生じたかJ-ADNI参加臨床施設の研究責任医師を対象にアンケート調査を行い、本研究における結果開示の方針を検討した。

手順書、症例報告書、認知機能検査ワークシートの作成

従来のJ-ADNIと異なり、プレクリニカルADスタディのスクリーニングには高額な費用のかかるアミロイドPETが必須であること、さらに前述する倫理的問題への配慮から、被験者の参加適格性の検証は極めて重要である。その点を踏まえながら、スクリーニングの手順を定めた。その他、臨床評価や認知機能評価においてJ-ADNIでデータの誤りが多かった項目について、記載のしやすさや記載時の注意事項を盛り込んだ症例報告書、手順書の作成を目指した。

認知機能検査に関しては、海外のオリジナル版との難易度が同一となるように、ワークシート・手順書の作成を行った。

データセンターの体制・連携体制の整備

認知機能検査・全般機能尺度を含めて膨大な臨床データを扱う研究であり、データセンターの役割は重要である。また前述のように、スクリーニング時にデータセンターにおける適格性検証は不可欠である。その他にもデータセンターが実質上

中央コア組織との連絡の窓口になる可能性があり、問題が生じた際に速やかに連絡を取れるような体制作りを目指した。

臨床・心理コア、その他のコアとの連携

各コアが連携しやすいような体制作りを行った。

C.研究結果

プロトコルの策定

プレクリニカルADスタディにて最も重要なのは対象とする被験者の選択である。オーストラリアの Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) データでは年齢と共にアミロイド陽性率が上昇することが示されている一方、年齢と共に合併病理が多くなることが知られていることを踏まえ、対象年齢は65～84歳とした。J-ADNIの60～84歳の健常被験者におけるアミロイド陽性率は23.8% (19/80)、アミロイドPETにおける陽性率は23.1% (15/65) であり、アミロイド陽性の被験者を選ぶためには4倍強の数のアミロイドPETスクリーニングが必要と考えられる。A4等ではアミロイドPET施行前にアミロイド陽性率を上昇させるため、ADの強力なリスク遺伝子 *APOE* ε4 保因者を対象とする試みが検討されているが、本研究ではあくまで母集団として一般高齢者を想定し、その集団に成果を還元することを考慮して *APOE* を選択基準に取り入れなかった。一方、J-ADNIや他の研究同様に2割程度の終了前の中止・脱落を見込んだ場合に統計的に意義のある研究とするためには、アミロイド陽性・陰性群とも150名程度の組み入れが望まれる。アミロイド陽性150例のスクリーニングのために700～750例のスクリーニングが必要と算出されるが、41臨床施設の分担によりなんとか実現可能な数と考えられ、目標被験者数は各群150例とした。追跡期間は3年としたが、今後のプロジェクトの進捗状況次第で延長も検討される。

プレクリニカルADのステージでは、既存の認知機能検査・全般機能評価尺度のみならず、画像やバイオマーカーの変化量も小さいことを踏まえ、1年毎に来院評価、ビジット間に有害事象や併用薬を電話で確認することとし、臨床評価（診断サマリー）はSC、BL、12M、24M、36M、認知機能検査や全般機能評価の多くはSCまたはBL、12M、24M、36M、病前IQを推測するためのWAIS

下位項目はBL、36Mとした。病態・臨床症状と平行した変化が期待されるMRIとFDG-PETは1年毎、既存のデータから変化量が少ないと推測されるアミロイドPETはSCと36M、腰椎穿刺はBL、12M、36M、未知のバイオマーカーの探索を目的とした血液・尿採取は負担も少ないため1年毎に施行することとした。新規の認知機能検査として、プレクリニカルADで見られる可能性がある軽微な認知機能障害の検出のためにFree and Cued Selective Recall Testを、主観的な認知機能障害を測るために注目されている自己認知機能評価 Everyday Cognitionを取り入れた。

J-ADNIの被験者への結果開示に関する臨床施設へのアンケート調査では、38施設中32施設から回答を得、アミロイドPETの結果は15施設中倫理委員会からの勧告があった1施設以外の14施設で希望者に開示、脳脊髄液バイオマーカーは全22施設で希望者に開示、*APOE* 遺伝子型は32施設中30施設で希望者に開示、コンバージョン（臨床診断区分の進行）は全施設で希望者に開示したとの結果を得た。J-ADNIにおいて被験者への情報開示に関するトラブルはなく、多くの被験者が自分の受けた検査の結果を知りたいと望んでいるという回答が多く寄せられた。その結果を踏まえて、被験者の知る権利を重視し、*APOE* 遺伝子型を除く特殊な解析を必要としない全ての検査結果については希望者に開示する方針とした。*APOE* 遺伝子型はゲノム情報を扱う生化学コアとも協議の上、個人にとどまる問題ではないこと、リスク遺伝子の意義を十分に理解されにくいことからJ-ADNI2では開示しない方針とした。被験者に結果開示する際に、誤った説明や誤った理解を防ぐために定型文を用いることとした。

手順書、症例報告書、認知機能検査ワークシートの作成

プレクリニカルADスタディにおけるスクリーニングは、①アミロイドPET以外の検査による参加適格性の確認、②アミロイドPET検査による群分けと被験者への結果の開示、参加意思の再確認の2ステップに分け、双方のステップとも、臨床施設にて確認・入力→データセンターにてクオリティチェック（QC）・確認のダブルチェックを許容された日数内に行ってから、組み入れに進むよう流れを定めた。また、アミロイドPETの結果の

説明は倫理面の配慮から必ず医師が対面で行うように求め、参加継続の意思を再確認するようにした。このような複雑スクリーニング手順をわかりやすいよう、またJ-ADNIデータセンターに取材し記載ミスが多かった項目についてデータが入力しやすいよう症例報告書を作成し、QCを担当するデータセンターともすり合せを行った。手順書は臨床施設における各ビジットの実際の流れを重視して作成した。

認知機能検査はJ-ADNI内で使用されたものを含め、既に出版されているWAIS、WMS-Rを除き翻訳の精度を高め、ワークシートを作成した。J-ADNI手順書に記載のなかった認知機能検査の施行手順について、手順書に盛り込んだ。

データセンターの体制・連携体制の整備

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターと契約し、データセンターを立ち上げた。データセンターには経験豊富なオペレーターを中心に数名のデータマネージャーを配置し、データのQCに関する手順書やマニュアルを作成し（用紙QC用マニュアル、クエリ対応マニュアル、データマネジメントおよびコーディングに関する手順書、データ定義書、データマネジメント計画書、データチェックに関する手順書）、記録の保管を徹底するようにした。また、重篤な有害事象の取扱いや例外申請など主任研究者との速やかな連携も必要であり、臨床コア幹事がITコアPI補佐を兼任してデータセンターを監督することで、情報共有しやすい体制を整えた。これまでに1例の被験者をスクリーニング、適格性の確認、組み入れまで手順書に則って行い、スクリーニングの流れに問題ないことを確認した。

臨床・心理コア、その他のコアとの連携

各コア間の連携を強化するために、臨床コア幹事がそのマネジメントを行う体制とした。

考察

超早期発見・予防的治療介入に向けて、プレクリニカルADの自然経過に注目が集まる中、プレクリニカルADを対象とした観察研究を施行する準備が整ったことは非常に大きな前進である。また、臨床研究に対する考え方などに国民意識の差があり、J-ADNIでの実情を考慮してプロトコルを立

案したことは、実現可能性を高めると考えられる。ただし、世界に先駆けての取り組みであり、“スクリーニング時に濃縮しない条件では組み入れ可能な被験者が集まりにくい”、“設定した評価項目には差が見られない”、“本研究で集めない情報が将来有用であると判明した”等、予定外の問題が生じる可能性がある。そのような問題は今後の研究や治験につなげる上で非常に重要であり、問題を蓄積し検討できる体制を作り、海外へ発信して本研究分野にて情報を共有することは、科学の発展のために重要である。特に、アミロイドPETが発症前診断に相当することに関して、被験者への結果開示が被験者の心理に及ぼす影響は量り知れず、このような倫理的問題に取り組む研究組織内の倫理検討委員会の設立が今後の課題である。被験者への結果開示については国際的にも関心が高く、情報発信と同時に海外の情報を収集しつつ、足並みをそろえた対応を取り入れていきたい。

結論

プレクリニカルADを対象とした縦断的観察研究を立案し、開始することができた。今後被験者のスクリーニング・組み入れを進め、得られたデータやデータ以外の情報を発信していく。

D.健康危惧情報

特になし

E.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

Iwatsubo T: Japanese ADNI update. World-wide ADNI symposium. July 12, 2013, Boston

岩坪 威：J-ADNIの総括とJ-ADNI2の展望シンポジウム J-ADNI 2013 第32回日本認知症学会学術集会 2013年11月8日 松本

F.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他
なし

J-ADNI2 臨床研究

データマネジメント業務手順書

(J-ADNI2-01-01)

第1.0版

作成日：2013年11月7日

発効日：最終承認日

東京大学医学部附属病院
臨床研究支援センター

責任者

飯室 聡

承認日付：2013年11月7日

ACメディカル株式会社

データ管理責任者

吉岡 誠

承認日付：2013年11月7日

システム責任者

下里 浩司

承認日付：2013年11月7日

用語の定義

使用する用語を以下のように定義する。

| 用語 | 説明/内容 |
|----------------------------------|---|
| EDC (Electronic Data Capture) | 電子機器/ソフトウェアを利用し、臨床試験における被験者データを実施医療機関、臨床検査受託機関等から電子的に収集する仕組み。 |
| EDC システム | CS スクエア |
| DM システム | SAS 9.3 を利用して作成し、コーディング、ロジカルチェックを行うシステム。 |
| コーディング仕様書 | DM システムにおけるコーディング機能の仕様を明記したもの。 |
| ロジカルチェック仕様書 | ロジカルチェックをする項目をリストにし、抽出条件を明記したもの。 |
| コーディング手順書 | コーディングに関する手順を明記したもの。 |
| 環境チェックリスト | 設定環境にシステムが正しく動作するために必要な環境が構築されているかをチェックするリスト。 |

データマネジメント業務手順書

目次

| | |
|------------------|----|
| 1. 目的 | 4 |
| 2. 本手順書の作成及び改訂 | 4 |
| 3. 各種仕様書類の作成及び改訂 | 4 |
| 4. DM 業務概要 | 5 |
| 5. 業務実施体制 | 7 |
| 6. 連絡体制 | 7 |
| 7. 業務内容と業務分担 | 8 |
| 8. 事前準備の作業手順 | 11 |
| 9. DM 業務の作業手順 | 12 |
| 10. 通常依頼分以外の対応 | 13 |
| 11. 障害対応 | 13 |
| 12. 納品資料及び納品期限 | 14 |
| 13. 資料の保存及び管理 | 15 |
| 改訂記録 | 16 |

1. 目的

本手順書は、東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター(以下、CresCent)が EDC を用いて実施する「J-ADNI2 臨床研究」におけるデータマネジメント業務(以下、DM 業務)を AC メディカル株式会社(以下、ACM)が受託するにあたり、両者の業務範囲及び業務手順について規定するものであり、CresCent 及び ACM 相互の協議ならびに合意の上、定めるものとする。

2. 本手順書の作成及び改訂

- (1) 本手順書の作成にあたっては、CresCent 責任者、ACM データ管理責任者及び ACM システム責任者が本手順書の表紙に承認日付を記入し、署名を行う。
- (2) 改訂する場合は、変更内容及び変更理由等を改訂記録に明記し、CresCent 責任者、ACM データ管理責任者及び ACM システム責任者の承認を受ける。
- (3) 本手順書は 2 部作成し、両者で保管する。
ただし、「データマネジメント業務手順書 [別添資料]」に定めた資料については、本手順書の改訂に含めず別途管理する。
- (4) 本手順書の版数管理は、表紙に「第 a. b 版」という形式で記載する。初回発行時は「第 1.0 版」、改訂を行った場合は、「a」を改訂回数に応じて「2」より順次変更する。誤記修正等軽微な改訂を行った場合は、「b」を改訂回数に応じて「1」より順次変更し、「a」が変更された時は、「0」から始める。

3. 各種仕様書類の作成及び改訂

- (1) 本手順書に従って作成する各種仕様書類は、原則 CresCent 及び ACM の各責任者が各種仕様書類の表紙に承認日付を記入し、署名を行う。
- (2) 改訂する場合は、変更内容及び変更理由等を改訂記録に明記し、両者の承認を受ける。
- (3) 各種仕様書類は原本を CresCent で保存し、写しを ACM で保存する。詳細は「12. 納品資料及び納品期限」参照。
- (4) 各種仕様書類の版数管理は、「2. 本手順書の作成及び改訂 (4)」の手順に従う。
- (5) 各種仕様書類の発効日は、最終承認日又は最終確認日とする。

4. DM 業務概要

4.1. 臨床研究概要

| | |
|----------|--|
| 研究課題名 | Japanese Alzheimer' s Disease Neuroimaging Initiative 2 (J-ADNI2) |
| 被験者数 | 570 例 (1) preclinical AD study アミロイド PET 陰性健常高齢者:150 例 アミロイド PET 陽性健常高齢者 (preclinical AD) : 150 例 J-ADNI 継続者 : 20 例 (2) MCI study 早期軽度認知障害患者 (early MCI;EMCI) : 100 例 後期軽度認知障害患者 (late MCI;LMCI) : 100 例 J-ADNI 継続者 : 50 例 |
| 研究実施予定期間 | 2013 年 4 月 1 日 ~ 2018 年 3 月 31 日 |

4.2. DM システムの構築

| 項 目 | 内 容 |
|------------------|--|
| DMシステム 設計関連資料 | <ul style="list-style-type: none"> ・ロジカルチェック仕様書 ・コーディング仕様書 |
| 設置環境 | 東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 中央管理ユニット |
| 使用アプリケーション | SAS 9.3 Excel 2010 |

4.3. データクリーニング

| 項 目 | 内 容 |
|-----------|---|
| コーディング | <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 [有害事象名] [合併症および既往歴] [合併症 (継続中もしくは前回来院以降に発症したもの)] 使用辞書 (開始時のバージョン) ・ MedDRA/J 16.1 |
| ロジカルチェック | <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 |
| マニュアルチェック | <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 |

5. 業務実施体制

業務委託者及び業務受託者の責任者・担当者の一覧は「データマネジメント業務手順書 [別添資料] (業務実施体制及びコミュニケーションプラン)」に記す。

5.1. 業務委託者

東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター

〒113-0033 東京都文京区本郷7丁目3番1号 医学部教育研究棟 13F

電話 03-5800-9762

FAX 03-5800-9763

5.2. 業務受託者

ACメディカル株式会社

〒163-0227 東京都新宿区西新宿2丁目6番1号 新宿住友ビル 27F

電話 03-6304-5497

FAX 03-6304-5498

6. 連絡体制

問合せその他の連絡には、原則電話又は電子メールを利用する。

6.1. 電子メールによる電子ファイルの送付

- (1) 電子メールを利用する場合、各種文書及び資料を電子メールに添付し送付する。添付する電子ファイルは、パスワード設定した Zip 圧縮ファイルとする。
- (2) 宛先について、「データマネジメント業務手順書 [別添資料] (業務実施体制及びコミュニケーションプラン)」に指定した通りとする。

6.2. 資料の送付

- (1) 原則、CresCent からの依頼物及び ACM の納品物が電子ファイル以外の資料 (紙、CD-R 等) の場合は、宅配便、FAX を利用する。
- (2) CresCent から資料を送付する場合、「送付書 兼 受領書<Form 4>」を用いる。
- (3) ACM から資料を送付する場合、「納品書 兼 納品物受領書<Form 5>」を用いる。