

#### 12. 6.3 フォローアップ直接来院

**変更内容:**次の新たな追加情報を含めるために研究手順の更新に関するリストを更新した：適格性継続判定フォーム、来院不履行／評価不履行ワークシート、被験者フォローアップ質問票

**変更目的:**ワークシートの追加及びデータ収集シートのタイトルの変更を正しく反映させるため。

#### 13. 6.3 フォローアップ直接来院

**変更内容:**被験者の家族歴フォームの後に「eCRF をワシントン大学の遺伝学コアにファクス送信する」を追加した。

**変更目的:**標準化した家系図を作成するために、家系図をファクス送信するとの指示を追加することにより、実施施設が家系図情報を遺伝学コアに送信することを促す。

#### 14. 6.3 フォローアップ直接来院

**変更内容:**尿妊娠検査の後に「妊娠可能な女性に対し、イメージング前7日以内に実施」を追加した。

**変更目的:**妊娠検査の7日の基準の追加はまだ生まれていない胎児がイメージング手順に曝露するリスクを最小限に留めるための安全性チェックである。

#### 15. 6.3 フォローアップ直接来院

**変更内容:**来院頻度予測フォームの変更を反映するために更新した。

**変更目的:**発症時の親の年齢よりも10歳超若い被験者の来院頻度を5年ごとから3年ごとに増やすよう連絡をとるため。

#### 16. 6.4 年1回の遠隔フォローアップ

**変更内容:**フォームの名称を年間電話フォローアップから年1回遠隔フォローアップに変更した。リモートフォローアップ来院の定義を明確化し、最初の直接来院に関連していつ来院する必要があるかスケジュールをたてた

**変更目的:**リモートフォローアップ中に認知機能の低下が検出された場合に、被験者に直接クリニックでの評価のために来院を求める時期を明確にするため。

#### 17. 7.0 研究中止

**変更内容:**可能性のある研究中止理由として妊娠、有害事象、研究担当医師の判断、及び副次情報提供者がいなくなることを追加。

**変更目的:**研究の参加中止に対する追加の可能性のある理由を反映させるため。試験中止の理由を特定することは、被験者が中止しないようにするために不可欠である。

#### 18. 8.0 : 評価

**変更内容:**承認を受けたすべての DIAN 実施施設における評価の統一性に関してプロトコールを明確にするための言語の追加。追加：「DIAN 被験者全員を対象に、臨床評価、認知機能評価、遺伝子検査、イメージング、バイオマーカー評価を実施する包括的な最新のプロトコールで長期的な評価を実施し、標準的統一的な方法ですべてのデータを収集し、1カ所の中央リポジトリに保存する…」。

**変更目的:**DIAN の実施施設における試験の測定を完了するために、承認を受けたすべての DIAN 実施施設における評価の統一性に関してプロトコールを明確化するた

め。該当する DIAN 実施施設はその被験者に便宜を図り、現地 IRB/IEC 及び RDRC の方針に従って適切な DIAN 研究手順を引き受ける。

19. 8.1 臨床評価

変更内容：適格性スクリーニング／適格性継続判定フォームを追加した。

変更目的：各来院時に、直接評価を安全に受けられるか被験者を評価することを明確にするため。

20. 8.1 臨床評価：

変更内容：予定する来院頻度

変更目的：発症時の親の年齢よりも 10 歳超若い被験者の来院頻度を 5 年ごとから 3 年ごとに変更したことを正しく反映させるため。

21. 8.1 臨床評価：

変更内容：妊娠の項の尿は安全性評価に含めるために定義した「連続した日に来院が行われない場合、妊娠検査は PET イメージング測定前 7 日以内に実施しなければならない。一部の来院測定後に妊娠が判明した場合、12 週間の来院期間内にイメージング以外の残りの測定を行う。

変更目的：妊娠検査の 7 日の基準の追加はまだ生まれていない胎児がイメージング手順に曝露するリスクを最小限に留めるための安全性チェックである。

22. 8.1 臨床評価：

変更内容：「被験者が認知機能の一貫した変化を認識しているかを評価し、副次情報提供者が認知機能変化に関するコメントを自由回答式に行えるようにする目的で、CDR インタビューに補足質問が追加されている」を追加。

変更目的：被験者の補完的 CDR 質問票の追加を正確に反映させるため。

23. 8.1 臨床評価：

変更内容：発症年齢評価と定義の追加

変更目的：親の発症年齢の定義をすべての実施施設の間で最適化するため、また来院時に集めたデータを正確に反映させるため。

24. 8.1 臨床評価：

変更内容：被験者家系図 (Participant Pedigree) のフォームのタイトルを家系図 (Family Pedigree) に変更した。

変更目的：研究来院時に集めたデータを正しく反映させるため。

25. 8.1 臨床評価：

変更内容：被験者家系フォーム (Participant Family Pedigree Form) の追加

変更目的：被験者の家系図情報を集めるためのデータ収集ツールの変更を反映させるため。データ間の家族のつながりを作成するための遺伝学コアの十分なデータを捕捉できなかった UDS A3 を被験者の家系図フォームに代える。

26. 8.1 臨床評価：

変更内容：「臨床評価フィードバック及び剖検の考察」。

変更目的：被験者の臨床評価フィードバックに関する手順を正しく反映させるため、及び死後脳組織提供時点の決定を被験者と話し合うため。

#### 27. 8.1 臨床評価：

変更内容：被験者フォローアップ質問票の追加

変更目的：被験者の満足度及び残留度を改善するために用いる任意の質問票、研究来院経験を追加するための自発的参加質問票の追加を正しく反映させるため。

#### 28. 9.0 イメージング

変更内容：「妊娠可能な女性は、イメージング前7日以内の妊娠検査が陰性でなければならない」を追加した。

変更目的：妊娠検査の7日の基準の追加はまだ生まれていない胎児がイメージング手順に曝露するリスクを最小限に留め、被験者が試験に安全に参加する能力を評価するための安全性チェックである。

変更内容：「DIAN 実施施設が研究実施計画に必要なイメージングに対応できない場合（スキャナーの交換や機器の故障など）、別の承認を受けた DIAN 実施施設で決められた期間内にイメージング手順を行えるよう被験者のスケジュールを立てるためにあらゆることを試みる。別の IRB が承認した DIAN 実施施設でイメージングを行うことが必要であるために生じる被験者不便を小さくするために、移動に関する手配の対応を行う。そうした手配はすべて、現地 IRB/IEC 及び RDRC の方針に従うものとする。

変更目的：DIAN の評価の統一性に関してプロトコールを明確にすること、及び被験者が別の DIAN 実施施設で研究手順を行うことができるかどうかを明らかにすること。該当する DIAN 実施施設はその被験者に便宜を図り、現地 IRB/IEC 及び RDRC の方針に従って適切な DIAN 研究手順を引き受ける。

#### 29. 9.1 MRI

変更内容：また、各施設は適格性確認プロセスの一環として、志願者のスキャンも実施しなければならない。志願者には、DIAN の特異的案 MRI フォームへの署名を依頼する。

変更目的：MRI 適格性要件はをさらに明確にするため。

#### 30. 9.1 MRI

変更内容：腰椎穿刺後に MRI を実施しなければならない場合、腰椎穿刺から MRI まで 24 時間以上あけるものとし、MRI 実施時点で被験者に CSF 量減少症状（頭痛、浮動性めまい）があってはならない」の追加。

変更目的：イメージングガイドライン及び MRI イメージングに関連する腰椎穿刺のスケジュールを立てる上での臨床上の推奨事項を正しく反映させるため。

#### 31. 9.2 PET イメージング

変更内容：授乳婦に PET を行う場合の安全上の注意の追加

「FDG PET：FDG トレーサーは乳汁中に移行しないが、トレーサー投与を受けた人

からはその注射から約4時間にわたって少量の放射線が放出される。したがって、女性はFDGトレーサー注射後少なくとも4時間は授乳のために乳児と長時間皮膚接触しない。安全な搾乳は可能であり、FDGトレーサー投与後いつでも別の人間が乳児にそれを与えることができる。また、PIB PET : PIBトレーサーの半減期は20分である。したがって、PIB注射後少なくとも2.5時間は乳児に乳汁を与えない。

**変更目的:** 本研究の資料を作成するとき、実際に授乳中の女性を本研究に登録するとは予想されなかった。研究対象集団(常染色体優性アルツハイマー性変異のアダルトチルドレン)を考慮すると、本研究中に授乳中の被験者がいるかもしれない。イメージング語放射線曝露から守るために、授乳中の乳児を保護するためにガイドラインを作成した。

### 32. 9.2 PET イメージング

**変更内容:** 「被験者がMRIを受けることができない場合も、PETスキャンを受けることができる」の文言を追加した。

**変更目的:** イメージングの手順を明確にするため。

### 33. 10.0 体液採取手順

**変更内容:** 「実際の変異検査の結果はDCA (DIAN Central Archive) の外部からのアクセスを制限した安全なデータベースに置く(他の研究責任医師はこのデータベースにはアクセスしない)。これにより、被験者の秘密性をさらに保護する。

**変更目的:** デリケートな被験者情報を保護するために及び変異検査の結果の秘密性を維持するための仕組みを明確にする。

### 34. 10.1 遺伝子材料の秘密性維持方法

**変更内容:** 「CNDAにおいて突然変異状態と研究データをリンクさせることはない」の文言を追加した。

**変更目的:** デリケートな被験者情報を保護するために及び変異検査の結果の秘密性を維持するための仕組みを明確にする。

### 35. 10.2 空腹時試料の採取、採取量、及び保存:

**変更内容:** 「針挿入後CSFに血液が混在しなくなったら、現地臨床検査施設での検査用にCSFを2 mL採取し、そのあとでDIANバイオマーカーコア用に約15~20 mLを採取する。

**変更目的:** 採取するCSFの量、及び最初の2 mLを現地臨床検査施設に提出することを明確にするため。

### 36. 10.2 空腹時試料の採取、採取量、及び保存:

**変更内容:** ポイント1の文言を明確にする: 文言を「最初の2 mLを現地臨床検査施設に送り、細胞数、グルコース、及び総蛋白質について調べる」から、「CSFの最初の2 mLを現地臨床検査施設に送り、赤血球数、白血球百分率、グルコース、及び総蛋白質について調べる」に。

**変更目的:** 「cell differential」の定義を明確にするため。

### 37. 10.3 空腹時バイオマーカー評価用試料の発送:

- 変更内容：「採取日にオンライン症例報告書（eCRF）に入力する。このフォームの記入は、受け取り臨床検査施設に入荷への注意を喚起する」。
- 変更目的：コアが受け取る試料の通知を送るきっかけとなるため、規定の期限内にeCRFを記入することを推奨することを明確にするため。
38. 11.0 神経病理試験：
- 変更内容：「該当するワシントン大学コアにより承認された場合は、他のDIAN家系のメンバーに剖検をお願いすることがある」の文言を追加。
- 変更目的：承認された家系図中の人の剖検が適格となるようにするための剖検手順の更新を含める。
39. 12.0 安全性モニタリング：
- 変更内容：MRI臨床所見を、「結果を被験者に公表するか否かを決定するために、臨床コアにより異常をレビューする」から、「異常があれば臨床コアがその施設の研究担当医師に報告する」に変更する。その施設の研究担当医師は、その結果を被験者本人に知らせるべきか否か判断する。
- 変更目的：異常なイメージング報告のフォローアップ手順を明確にするため。
40. 16.3 潜在的リスク：
- 変更内容：「イメージング手順には胎児に対し未知のリスクを与える可能性がある。したがって妊娠可能なすべての女性において、イメージング前7日以内の妊娠検査が陰性である必要がある」の文言を追加した。FDGトレーサー及びPIBトレーサーガイドラインを加えた。
- 変更目的：安全性を増し、可能性のあるリスクを減らすために追加したイメージングガイドラインの明確化。
41. 17.2 対リスク防御：
- 変更内容：「遺伝子カウンセリングが提供され、検査サービスの費用が支払われるが、助成金以外からである。臨床遺伝子カウンセリングの結果及び…」を追加した。
- 変更目的：DIANの被験者が選択した場合は、助成金が被験者に遺伝子カウンセリングと検査を受けることに対し支払われるが、これは研究の一部とはみなされていないことを強調するために、ガイドラインを明確にする。
42. 17.2 対リスク防御：
- 変更内容：「授乳中の被験者の子供の被ばくを避けるため、授乳ガイドラインを定めている」の文言を追加した。「イメージング手順のおそらく7日以内。被験者の妊娠が直接測定する前に判明した場合…」及び「一部の来院測定後に妊娠が判明した場合、その来院でイメージング以外の残りの測定を行う」を追加した。
- 変更目的：まだ生まれていない胎児と授乳中の乳児に対する放射線被ばくのリスクを最小限に留めるためにイメージング手順の明確化。
43. 18.0 女性及びマイノリティーの組入れ：
- 変更内容：「授乳中の被験者の子供の被ばくを避けるため、授乳ガイドラインを定めている」を追加した。
- 変更目的：まだ授乳中の乳児に対する放射線被ばくのリスクを最小限に留めるために

イメージング手順の明確化。

44. 19.0 データ管理：

変更内容：「信頼性保証プロジェクト情報は DIAN Online>Document Repository>public>Procedures Manuals に記載されている」を追加した。

変更目的：信頼性保証はのプロトコールをみることが出来る場所を明確にするため。

45. 22.0 方針及び手順に関する小委員会：

変更内容：Participant Liaison and Protection Committee の名称を変更した。

変更目的：DIAN 運営委員会は 2009 年 9 月に「Participant Liaison and Protection Committee」を「Participant Liaison Committee」に変更することを票決した。

46. 22.0 方針及び手順に関する小委員会：

変更内容：「臨床試験委員会（CTC）－DIAN 被験者の介入的治療試験のデザインと管理を監督する」を追加した。

変更目的：臨床試験委員会の許可（charter）を反映させるため。

47. 24.1 直接評価のスケジュール：

変更内容：予定する来院頻度、適格性スクリーニング／適格性継続判定フォーム、発症年齢評価、LP、及びフォローアップの電話、剖検に関する考察、及び被験者フォローアップ質問票の予定を立てるを追加した。

変更目的：試験の手順中に集めた実際のデータを反映させるため。

48. 24.2 来院スケジュール（Sample Visit Schedule）：

変更内容：表の Day 1 の 09:00 来院時点に「NCRAD」の採血を追加。

変更目的：試験来院中に終了する実際の手順を反映させるため。

Amendment 3: 2011 年 3 月 23 日

このセクションは、プロトコールの前版（2010 年 4 月 27 日付け）からの各変更の内容とその根拠を示す。

1. 連絡先のページ：  
変更内容：Dr. Alison Goate の電子メールを [goatea@psychiatry.wustl.edu](mailto:goatea@psychiatry.wustl.edu) に訂正した。  
変更目的：実施施設のチームのメンバーが、DIAN 遺伝学コアのリーダーである Dr. Goate の正しい連絡先情報に訂正するため。
2. 連絡先のページ：  
変更内容：DIAN イメージングコアのリーダーは現在 Dr. Tammie Benzinger である。Dr. Mark Mintun はワシントン大学の役職を 2010 年 7 月に離職した。Dr. Benzinger の連絡先情報を追加した。  
変更目的：研究チームのメンバーにイメージングコアのリーダーが Dr. Mark Mintun から Dr. Tammie Benzinger に代わったことを知らせ、実施施設のチームのメンバーが DIAN イメージングコアの責任者の正しい連絡先情報を知っているようにするため。
3. 2.1 背景及び意義  
変更内容：文書全体の基本的な文法の変更  
変更目的：プロトコールを明確にし、読みやすさを改善するため。
4. 3.0 研究デザイン：  
変更内容：年 1 回遠隔フォローアップを表の 3 歳以上の欄から削除した。直接評価の間隔の文言を「最初の直接来院と年次リモートフォローアップ来院の 3 年後に 1 回直接来院」から「最初の直接来院と 3 年後に 1 回直接来院」に変更した。  
変更目的：来院回数表を直接評価を反映させるためにデザインした。年 1 回遠隔フォローアップに関する元の文言は紛らわしいものであった。試験チームのメンバーは、フォローアップ来院のガイダンスについて現在 6.3 項及び 6.4 項を参照している。
5. 3.0 研究デザイン：  
変更内容：「年 1 回遠隔来院については 6.3 項及び 6.4 項を参照されたい」の文言を追加した。  
変更目的：遠隔フォローアップ来院について述べているすべての文言は、予定する来院頻度の表から削除した。研究チームのメンバーは現在プロトコールの研究のフォローアップ来院頻度について具体的に説明している項目を参照している。
6. 3.0 研究デザイン：  
変更内容：年 1 回遠隔フォローアップ来院の来院許容期間を追加した。「最初の DIAN 来院においてその被験者が初回来院手続きを終えた日と定義される来院応当日の約 6 週間前とする」を追加した。  
変更目的：年 1 回遠隔フォローアップ来院の許容期限は最初の DIAN 来院の応当日の 6 週間前から始まることを明確に定義する。認知障害がフォローアップ時に検出された場合は、研究チームのメンバーは、直接評価のスケジュールを立てるようことができるようにこの応当日の 6 週間前に DIAN 被験者及び副次情報提供者と連絡をとりはじめる。
7. 3.0 研究デザイン：  
変更内容：「PET」の文言を妊娠可能なすべての女性を対象に、DIAN PET イメージング前 7 日以内に尿妊娠検査を実施する」を追加した。

変更目的：MRIに伴う既知の妊娠のリスクはない。

8. 4.0 被験者集団：

変更内容：「約 11」の文言を 16 ページの第 1 段落の最初の文に追加した。この文は次のようになる：「400 名を超える被験者が約 11 の実施施設でフォローアップのために受診し、DIAN の参加に適格である」。

変更の目的：調整センターは、現在 11 の DIAN 実施施設としてピッツバーグ大学に加わって稼働している。プロトコールを改訂した時点で、この実施施設の追加は十分に記載されていなかった。調整センターは IRB/IEC と継続して働いて、研究実施施設の追加に関する現地の規制を順守することを確実にする。

9. 4.1 被験者組入れ基準：

変更内容：被験者に起こりうる安全上のリスクをよりよく追跡するために、次の文言をプロトコールの被験者組み入れ基準に追加した「安全上の潜在的な問題（放射線）、被験者の負担（反復 LP）、及び科学的な完全性（重複する精神測定）の問題を管理するため、DIAN 被験者の他の調査研究における登録を事前に DIAN 管理コア及び臨床コアまで連絡しなければならない」。

変更目的：調整センターが追跡し、起こりうる安全性のリスクを減らせるように、実施施設が余分な研究の参加を報告しやすくするためにこの文言を追加した。

10. 6.2 初回来院：

変更内容：「妊娠可能な女性に対し、PET イメージング前 7 日以内に実施」の文に「PET」の単語を追加した。

変更目的：MRIに伴う既知の妊娠のリスクはない。

11. 6.4 年 1 回の遠隔フォローアップ：

変更内容：年 1 回遠隔フォローアップの来院許容期間を追加した。「電話でのフォローアップは、遠隔フォローアップ中に認知機能障害が認められた場合は、直接来院が 12 週間の来院期間内にできるよう、最初の DIAN 評価の応当日の約 6 週間前に開始すること。応当日は、その被験者の初回 DIAN 来院における初回来院手続きの日によって決まる。

変更目的：年 1 回遠隔フォローアップ来院の許容期限は最初の DIAN 来院の応当日の 6 週間前から始まることを明確に定義する。認知障害がフォローアップ時に検出された場合は、研究チームのメンバーは、直接評価のスケジュールを立てるようことができるようにこの応当日の 6 週間前に DIAN 被験者及び副次情報提供者と連絡をとりはじめる。

12. 6.5 コンプライアンス：

変更内容：来院手順の許容期間内のコンプライアンスに関する文言を明確にした。次の文言を追加した：「直接来院のすべての評価も、同意日（初回来院）又は応当日（フォローアップ来院）から 12 週間以内に終わるものとする。」応当日は、その被験者の初回 DIAN 来院における初回来院手続きの日によって決まる。「年 1 回の遠隔電話フォローアップは、直接来院が 12 週間の来院期間内にできるよう、最初の DIAN 評価の応当日の約 6 週間前に開始すること。

変更目的：直接及びフォローアップ来院の許容期間を明確にするため。



### 13. 7.0 研究中止：

**変更内容：**ノンコンプライアンスに対する研究中止に関する文言を明確にした。文言を「再来院のノンコンプライアンス」から「プロトコールのノンコンプライアンス」に変更した。

**変更目的：**被験者は研究手順を終了すること及びフォローアップのために再来院することに同意しない場合には実施計画を中止する。研究の参加を調整センターがより詳細に追跡するために、研究全体にわたる中止から来院不履行／評価不履行フォームを分けた新しいフォームを作成した。

### 14. 8.1 臨床評価：

**変更内容：**被験者に起こりうる安全上のリスクをよりよく追跡するために、次の文言をプロトコールの被験者組み入れ基準に追加した「安全上の潜在的な問題（放射線）、被験者の負担（反復LP）、及び科学的な完全性（重複する精神測定）の問題を管理するため、DIAN被験者の他の調査研究における登録を事前にDIAN管理コア及び臨床コアまで連絡しなければならない」。

**変更目的：**調整センターが追跡し、起こりうる安全性のリスクを減らせるように、実施施設が余分な研究の参加を報告するよう指示するためにこの文言を追加した。

### 15. 8.1 妊娠検査用の採尿（妊娠可能な女性のみ）

**変更内容：**次の文に「PET」の単語を追加した：「1回の来院が連日で行われない場合、PETイメージング測定前7日以内に妊娠検査を行わなければならない」。

**変更目的：**MRIに伴う既知の妊娠のリスクはない。

### 16. 8.1 臨床評価：

**変更内容：**「DIAN実施施設のうちの5施設は既に米国のすべてのアルツハイマー病センターによって使用されている統一基準の評価であるUDSを用いてADが評価されている」を「UDSは米国内のすべてのアルツハイマー病センターによって使用されている統一的標準的評価であり、米国内のDIAN研究実施施設はすでにUDSでADを評価している」に変更した。

**変更目的：**プロトコールを明確にし、文言を広げるため。調整センターは、現在11のDIAN実施施設としてピッツバーグ大学に加わって働いている。プロトコールを改訂した時点で、この実施施設の追加は十分には記載されていなかった。調整センターはIRB/IECと継続して働いて、研究実施施設の追加に関する現地の規制を順守することを確実にする。

### 17. 9.0 イメージング：

**変更内容：**次の文に「PET」の単語を追加した「妊娠可能な女性は、PETイメージング前7日以内の妊娠検査が陰性でなければならない」を追加した。

**変更目的：**MRIに伴う既知の妊娠のリスクはない。

### 18. 9.1 MRI：

**変更内容：**Dr. Mark Mintunの氏名を削除し、代わりにDr. Tammie Benzingerを、新たなDIANイメージングコアリーダーに入れた。

**変更目的：**Dr. Mintunは2010年7月にワシントン大学の役職を離職した。Dr. BenzingerがDIANイメージングコアのリーダーとなった。

19. 9.1 MRI :

変更内容 : MRIセッションの時間を「50分」から「90分」に訂正した。

変更目的 : ミスプリントの訂正。MRI イメージングセッションは研究実施計画を開始して以来 90 分である。イメージングシーケンスの変更は行っていない。

20. 9.2 PET イメージング :

変更内容 : Dr. Mark Mintun の氏名を削除し、代わりに Dr. Tammie Benzinger を、新たな DIAN イメージングコアリーダーに入れた。

変更目的 : Dr. Mintun は 2010 年 7 月にワシントン大学の役職を離職した。Dr. Benzinger が DIAN イメージングコアのリーダーとなった。

21. 9.2 PET イメージング :

変更内容 : 次の文を追加した : 「この方法での画像取得時間は 30 分である」。

変更目的 : 実際のイメージングセッションに必要な時間の明確化。

22. 9.2 イメージング :

変更内容 : 次の文言を追加した「エミッションデータ取得後、コンピュータ断層 (CT) 透過画像取得の場合はエミッション前に減衰補正用の標準的な脳透過スキャン画像 (PET/CT スキャナーについては CT 透過画像) を取得し、総スキャン時間を使用するプロトコールに応じて約 40 分又は 80 分にする」。

変更目的 : イメージングセッション全体をさらに明確化。

23. 10.0 体液採取手順 :

変更内容 : DIAN データベースの名称は中央ニューロイメージングアーカイブ (Central Neuroimaging Data Archive : CNDA) である。元のデータベースの名称である DIAN 中央アーカイブは削除した。

変更目的 : DIAN データベース名の訂正。

24. 10.3 空腹時試料の採取、採取量、及び保存

変更内容 : 空腹時試料の採取、処理及び保存に関する文言を次の内容を反映させるために更新した :

- 実施施設チームは、当該実施施設の研究責任医師の判断で、研究実施計画書で求められている 10 mL の血漿の提出を確実にするために追加で 10 mL のバイアルに採血を行うことができる。
- 血漿試料を処理し、移した後の EDTA (薄紫色の栓) の試験管に入っている残りのバフィコート + 赤血球の採取、処理及び保存
- 実施施設はバフィコート + 赤血球のペレットをワシントン大学の DIAN 遺伝学コアに凍結血漿と同時に送付し、血清は DIAN バイオマーカーコアに送付する。

変更の目的 : 実施施設は提出の 10 mL の最低血漿量を順守していない。DIAN 実施施設の要求に応える際に、研究責任医師の判断で処理するためにさらに 10 mL の試験管を処理するための血液を採取することができることを研究実施計画書に追加した。バフィコート + 赤血球のペレットは、現在 DIAN 遺伝学コアに信頼性保証並びに今後の研究のために保存するために送付されている。実施施設は負担軽減のためバフィコート + 赤血球のペレットを遺伝学コアに血漿及び血清試料と同じ便で送付するよう

依頼されている。DIAN 遺伝学コア及び DIAN バイオマーカークォアは、バフィコート+赤血球のペレットを保存し処理することを確実にするために協力する。

25. 10.3 空腹時試料の採取、採取量、及び保存：

**変更内容：**実施施設の医師が吸引採取又は自然落下による CSF 採取に用いるために 22～24 ゲージの Sprotte LP 針を使用できるよう文言を変更した。文言は次のようになる：「CSF 採取用の LP には、小口径の無傷針（22 又は 24 ゲージの Sprotte 針など）を使用する。CSF は実施施設の医師の裁量により自然落下又はサイドポートの針を用いてシリンジを用いた吸引により採取する。CSF 採取用のシリンジは、ポリプロピレン製でなければならない。選択した採取方法は、対応する来院ワークシート及び eCRF に追跡目的で記録すること」。

**変更目的：**研究により、この集団において LP 頭痛率は若い志願者の方が多いこと、及び吸引に小さな LP 針（24 ゲージ）を使用すると全体の頭痛発現率が低くなると思われる。臨床医及び研究責任医師はこの CSF 採取法は標準的手法であり、被験者の安全上のリスクがこの CSF 採取法を用いることにより高くなることはないと報告した。

26. 10.3 空腹時試料の採取、採取量、及び保存：

**変更内容：**採取する CSF の容量並びに実施施設の現地検査機関及び DIAN バイオマーカークォアに送付する容量に関する文言を明確にした。文言は次のようになる：「針挿入後 CSF に血液が混じらなくなったら、現地臨床検査施設での検査用に CSF を 2 mL 採取し、そのあとで DIAN バイオマーカークォア用に約 15～23 mL を採取する。

1. 研究実施施設は CSF の最初の最大 2 mL を現地臨床検査施設に送り、赤血球数、白血球百分率、グルコース、及び総蛋白質について調べる。安全性評価目的で現地臨床検査施設に提出する CSF 量は必要最低限とする。

2. 次のバイオマーカー解析用 CSF 15～23 mL を採取し、手順マニュアルに書かれている要領で処理する。

**変更目的：**DIAN LP 用に CSF を 25mL 採取する。実施施設の研究チームは現地臨床検査施設で安全性検査を行うために必要最小量のみを送付する。液体の残りの量は DIAN バイオマーカークォアに送付する。

27. 10.4 空腹時バイオマーカー評価用試料の発送：

**変更内容：**バフィコート+赤血球、及び血漿及び血清試料を発送物に含めるの文言を追加した。

**変更目的：**血漿を処理し分離した後の 10 mL EDTA バイアル（薄紫色の栓）に残ったバフィコート+赤血球は、品質保証及び今後の研究のために保存する目的で DIAN 遺伝学コアに集める。バフィコート+赤血球は、実施施設の負担を軽減するために（多数の発送を避ける）、血漿及び血清試料と同時にドライアイスを入れてワシントン大学に送付する。

28. 10.6 体液分析：

**変更内容：**CSF 試料を処理するために用いる技術をより正確に反映させるため

「Luminex」という単語を次の文：「ELISA 及び Luminex を利用したマルチプレックス xMAP テクノロジーに基づく方法で CSF 中の A $\beta$ <sub>1-42</sub>、タウ及び ptau<sub>181</sub> の濃度を測

定する」に追加した。

変更目的：意図せず省略されていた Luminex 技術に関するプロトコールの文言を訂正したこれは CSF 試料処理の手順の変更は反映していない。

29. 16.3 潜在的リスク：

変更内容：次の文言「これまでのところ、LP 後に頭痛が起こる確率は 10～30%で、その発現は数多くの要因（被験者の年齢、回復のための指示へのコンプライアンスなど）に左右される可能性がある。LP 後の頭痛がケア（ブラッドパッチ）を要するほど重度である確率は 6%程度である」をプロトコールに追加した。

変更目的：DIAN 被験者全体の LP 後頭痛発現率について研究チームに正確な情報を提供するため。調整センターは、すべての実施施設において LP 後頭痛の発現をモニタリングし、発現率のばらつきを報告している。

30. 16.3 潜在的リスク

変更内容：「PET」の文言を次の文に追加した：「PET イメージングには、胎児に対する未知のリスクがあるかもしれない」。

変更目的：MRI に伴う既知の妊娠のリスクはない。

31. 16.3 潜在的リスク：

変更内容：次の文に「PET」の単語を追加した。「妊娠可能な女性は、PET イメージング前 7 日以内の妊娠検査が陰性でなければならない」。

変更目的：以前の文言は MRI 及び PET イメージングセッションの前に妊娠検査を求めていた。MRI に伴う既知の妊娠のリスクはない。

32. 16.3 潜在的リスク：

変更内容：PET/CT スキャンの可能性のあるリスクについて記載した文言を追加した。「PET/CT スキャナーを使用する施設の場合、CT スキャンに付随する電子医療機器誤作動のまれなリスクがある。被験者からすべてのインプラント及び医療機器を研究チームに報告してもらう」。

変更目的：DIAN 実施施設は PET イメージングに PET/CT スキャナーを使用している。このリスクはプロトコールにすべての可能性のある研究のリスクに追加した。

33. 17.2 対リスク防御：

変更内容：「PET」の単語を次の文に追加した。「胎児の被ばくを避けるため、妊娠可能なすべての女性を対象に PET イメージング前 7 日以内に尿妊娠検査を実施する」。

変更目的：以前の文言は MRI 及び PET イメージングセッションの前に妊娠検査を求めていた。MRI に伴う既知の妊娠のリスクはない。

34. 17.2 対リスク防御：

変更内容：PET/CT スキャンの可能性のあるリスクについて記載した文言を追加した。「PET/CT スキャナーを使用する施設の場合、CT スキャンに付随する電子医療機器誤作動のまれなリスクがある。被験者からすべてのインプラント及び医療機器を研究チームに報告してもらう」。

変更目的：DIAN 実施施設は PET イメージングに PET/CT スキャナーを使用している。

このリスクは研究実施計画書にすべての可能性のある研究のリスクに追加した。

35. 19.0 データ管理：

**変更内容：**次の文言を追加した。「中央データベースへのファイル転送前にも、アップロードツールがイメージファイルから被験者の特定につながりかねないすべての情報を削除する」。

**変更の目的：**アップロードツールが被験者識別情報を保護するためのさらなる保護としてイメージングヘッダーの情報が現在特定されていないことを研究チームのメンバーに知らせるため。

36. 22.0 方針及び手順に関する小委員会：

**変更内容：**ADADに罹患した患者のサポートネットワークである常染色体優性アルツハイマー病フォーラム（ADADフォーラム）臨床試験委員会の役割を管理的サポートを含めるために拡大した。

**変更目的：**家族性ADに罹患した家族の資源は限られている。臨床試験委員会は、介護者が主体となっているADADフォーラムの組織でリーダーシップを発揮し、管理的サポートを行うためのユニークな役職です。ADADフォーラムにおける臨床試験委員会の役割は、サポート的であり、グループのマネジメントの役割を果たし、DIANのプロトコールとは別であると考えられている。臨床試験委員会はウェブベースのADADフォーラムのマネジメントを続けるために、外部の資源を求めている。

Amendment 4 (管理)：2012年3月1日

このセクションは、プロトコールの前版(2011年3月23日付け)からの各変更の内容とその根拠を示す。

1. 4.0 被験者集団：

**変更内容：**次の文を削除した。「400名を超える被験者が約11の実施施設でフォローアップのために受診し、DIANの参加に適格である」。新たな研究に関する説明文を加えた。「DIANは多施設共同国際共同試験であり、予定している登録目標は400名である」。  
**変更目的：**DIANは国際共同試験であり、全体の登録目標は400名である。実施施設の最初の施設数を、予定登録目標に合わせるために拡大した。

2. 4.1 被験者組入れ基準：

**変更内容：**次の文言は「被験者は英語が6年生以上のレベルで流暢に話せる者」から「被験者はDIAN調整センターが認めた言語を6年生以上のレベルで流暢に話せる者」に変更した。  
**変更目的：**この変更は、ADADの家族をDIANに参加させるために、組み入れ基準に非英語話者を含めることができるようにするために行った。

3. 8.1 臨床評価：

**変更内容：**次の文言を、「スペイン語を話すDIAN被験者をさらに登録するためにUDSにはスペイン語版もある」を、「スペイン語を話すDIAN被験者用に、UDSのスペイン語版もある」に変更した。  
**変更目的：**組み入れ基準の変更に伴い、DIANはスペイン語話者の登録を開始する。スペイン語版UDSをスペイン語を話す被験者に使用する。

4. 8.2 精神測定において：

**変更内容：**DIANの施設数を反映させるために次のプロトコールの文言を、「米国の5つの施設は既に30分のUDSバッテリーを行っているが、これはADNIが行っている測定のサブセットである」から、「米国にあるDIAN実施施設は既に30分のUDSバッテリーを行っているが、これはADNIが行っている測定のサブセットである」に変更した。  
**変更目的：**DIAN実施施設数の特別な参照をプロトコールから削除した。元のプロトコールが2008年に発表されてから、DIAN研究実施施設の数は増加した。

5. 10.4 空腹時バイオマーカー評価用試料の発送：

**変更内容：**世界中のDIAN施設からのバイオマーカー評価用試料の発送に関する参照先を、「ロンドンの実施施設も四半期ごとにまとめて凍結試料を米国に発送する」から、「世界中の施設は凍結試料を四半期ごとに米国に発送する」に変更した。  
**変更目的：**世界中のDIAN施設に試料をまとめてDIAN WUバイオマーカーコアに四半期ごとに発送するよう依頼する。

6. 17.2 対リスク防御

**変更内容：**「行政区(region)」の単語を次の文に追加した。「被験者に同意するだけの判断能力がない場合には、研究実施施設がある州、行政区又は県の法律に従って

法定代理人から同意を取得しなければならない」。

変更目的：DIANは世界中に「行政区 (region)」と表される実施施設がある。

#### Amendment 5: 2014年11月

このセクションは、プロトコールの前版 (2012年3月1日付け) からのそれぞれの内容とその根拠を示す。

1. 文書全体にわたり「subject (被験者)」という用語を「participant (被験者)」に変更した。
2. 文章の流れと明確さを助けるために、文書全体にわたり文法的変更並びに文章構造の事務的な編集を行った。
3. 文書全体にわたり、「Alzheimer' s disease」を「Alzheimer disease」に変更した。
4. 連絡先のページ：

変更内容：関連施設の名称及び所在地をプロトコールの内容に追加した。

変更目的：連絡先ページのレイアウトを統一するため。

変更内容：遺伝学コアのリーダーである Dr. Allison Goate の電子メールアドレス及び物理アドレスを変更した。

変更目的：Dr. Goate は2015年1月1日から Mount Sinai 医科大学に転勤になる。

変更内容：Dr. Carlos Cruchaga を遺伝学コアのリーダーに追加。

変更目的：Dr. Alison Goate はニューヨークにある Mt. Sinai 医科大学に2015年1月1日から転勤になる。DIAN 遺伝学コアには Dr. Alison Goate 監督下で Mt. Sinai 医科大学に研究チームがあり、ワシントン大学には Dr. Carlos Cruchaga 監督下で研究チームがあり、Dr. Cruchaga がこのコアの共同リーダーとして働く。

変更内容：精神測定 of the リーダーとして Dr. Jason Hassenstab を追加。

変更目的：Dr. Martha Storandt はワシントン大学の教授を退職し、Dr. Jason Hassenstab が精神測定コアのリーダー後任として指名されている。

変更内容：Laura Swisher をインフォームドコンセントの項に追加した。

変更目的：Ms. Swisher が DIAN シニアコーディネータとして DIAN 調整センターの研究チームに加わり、プロトコールの主な情報資源として働いている。

#### 5. 1.0 用語解説

変更内容：文法上の変更及び更新したウェブアドレス (URL) を用語解説に追加した。

変更目的：明確を加え、文の流れを改善するために文法上の変更を行った。更新したウェブアドレス (URL) を現在の資源に反映させるため。

変更内容：「推定発症年齢 (EAO)」を追加した。

変更目的：一部の事例で親の発症年齢に代えてこの構成を追加した。最近の解析により、多くの家族や変異一野生株のデータを用いるほど、症状が始まる時期のより良い推定値が得られることが示されている。EAO の計算は、より多くのデータにより予測が向上すれば変更となることがあるが、構成やその使用方法の大きな変更は行わない。

変更内容：「ELSMEM」の用語及び定義を用語解説のリストに加えた。

変更目的：この略語は過去には用語リストには含まれていなかった。この変更は、過去に抜けていたものの訂正である。

#### 6. 2.3 イメージング検査の根拠

変更内容：公表された情報の更新を追加。

変更目的：この新たな情報はバイオマーカーの可能性のあるタウと結合する化合物の有用性に関連している。

#### 7. 2.4 遺伝子検査の根拠

変更内容：作用がAPOEと類似している更新した遺伝子に関する計画を追加。

変更目的：APOEに関連する他の遺伝子の効果サイズに関する情報を更新した。

#### 8. 2.7 具体的な目標

変更内容：具体的な研究実施計画の目標の概要を情報をより簡潔なフォーマットで示すために修正し。

変更目的：具体的な目標は、承認済みの助成金の更新申請を反映させるために変更した。

変更内容：「…被験者を2年間隔で評価する」を含める。

変更目的：このAmendmentで確立された来院頻度の変更を反映させる。

変更内容：具体的な目標番号2を拡大した。

変更目的：この変更はセクションa及びbに記載のDIANの統一の共同で使用できるデータセットと主目標に対するコミットメント（これは前回版のプロトコールから変更されていない）を補強する。

#### 9. 3.0 研究のデザイン

変更内容：ADNI及びADCSのサポートについて書かれた段落の削除。

変更目的：DIAN試験の現行版のサポート構造の変更を反映させるための削除。

変更内容：表2、来院頻度及び直接来院のきっかけ（trigger）の削除。

変更目的：直接評価の頻度をこの改訂で変更した。直接来院の頻度の決定は親の発症年齢よりも長くないが、すべてのDIAN被験者で2年間隔で固定したが、当該被験者の家族の推定症状発現年齢が5年を超えている無症候性の被験者はこの限りではない。これらの被験者について、研究チームは被験者がこれ以後の参加を中止するか、電話フォローアップ中に尋ねた質問の回答に基づき研究チームが記憶や思考の障害を疑うまで、年1回の遠隔電話フォローアップの電話をかける。すべての参加者に、直接評価が終了していない年の年1回遠隔電話フォローアップを行う。

変更内容：被験者の研究の手順に対するコミットメントを明確にする文言を追加。この文言により被験者がDIAN試験において引き続き有効であるために必要な最小限の関与を運用できるようにする（高度な障害がない場合において）。

変更目的：研究実施計画書の文言は、全体の助成金の目標を満たすためにバイオマーカー試験手順を終了することの重要性を強調するよう修正した。



変更目的：新たな文言は実施施設が自身の施設の時系列で尿妊娠検査ができるかどうか、及びその時系列がDIAN試験の7日、及び任意の施設特異的DIANのflorbetapirサブスタディの4日を超えないことを反映している。

変更内容：「2つの情報を特定する…」を「…特定しなければならない」に変更する。  
変更目的：この変更は、副次情報提供者がいないことによる来院の遅れを引き起こさないようにするために特定した2つの情報の重要性及び必要性を補強する。

変更内容：被験者の遺伝子の状態について盲検化が継続されなければならない者として「実施施設のスタッフ (site personnel)」を追加する。

変更目的：この変更は、バイアスを小さくするために、研究チームの全員、特に研究の判定者が、被験者の遺伝子の状態について盲検化されていることを補強するため。

#### 10. 4.0 被験者集団

変更内容：最大登録数を400名から約600名に変更する。

変更目的：助成金の更新及び世界中の施設を増やした結果新たな被験者に合わせるために、また中止、目減りあるいはDIAN-TU臨床試験に移っても有効なコホートを維持するために、最大登録数を400名から600名に増員した。

変更内容：サブスタディに関する報告：

変更目的：この助成金の更新に伴い、2つの任意選択のサブスタディが追加された。これらのサブスタディには、選択した施設における任意選択のflorbetapirPETスキャン及び皮膚線維芽細胞の採取が含まれている。

変更内容：モニタリング施設を、ADCSからワシントン大学のDIAN調整センターに変更した。

変更目的：すべてのモニタリング活動はこれからワシントン大学のDIAN調整センターが実施する。

#### 11. 4.1 被験者組入れ基準

変更内容：親の発症年齢よりも15歳以上若い患者を登録する必要があることを強調する文言を追加。

変更目的：過去の試験の研究結果は、症状が現れる数十年前に始まる疾患の過程のためにこの特別な被験者群をできる限りすみやかに、できる限り広範囲に、親の発症年齢から追跡することが必須となることを裏付けている。これにより、真の疾患の経過を捉えるために必要な縦断的データが得られる。

変更内容：読むレベルで「国際的に同等 (international equivalent)」を追加。

変更目的：同じ学校レベル専門語 (same school grade nomenclature) をもたない我々の国際的な施設に合わせるため。

変更内容：「PET除外基準」において、実施施設の通常の実験責任を明確にする文を追加した。

変更目的：実施施設は実施施設の放射性薬品研究委員会 (RDRC : Radioactive Drug

Research Committee) の曝露ガイドライン内に確実に入るよう、被験者の放射線曝露を定量する責任がある。

変更内容：MRI 除外基準として除細動器を追加した。

変更目的：MRI を実施することに同意したとき被験者を意図せぬ安全上のリスクから守るために除外する機器を更新した。

#### 12. 6.2 初回来院

変更内容：プロトコールの追加及び変更を反映させるために、最初の来院に伴う作業のリストを更新した。

変更目的：変更は、含めたもの(追加/削除)、組み入れの頻度及び任意選択の実施設特異的サブスタディの追加における更新を反映した。

#### 13. 6.3 フォローアップ直接来院

変更内容：親の発症年齢を5年以上過ぎている無症候性の被験者は、年1回遠隔電話来院を、遠隔電話AD8により測定した認知状態が変化があった場合のみに変更する。状態の変化が認められた場合、直接来院に来ることになる。

この変更の目的：多くのDIAN被験者は、自身の変異状態を盲検化されている。推定発症年齢を超えている被験者は、多くが非保因者であり、主な科学的関心の対象ではない。DIANは個々の状態がまだわからないままにして欲しいと望んでいる被験者の盲検化状態を維持することをコミットしている。しかし、すべての被験者がいつまでも直接来院を終了できない場合、研究費は受け取れない。したがって、自身の状態がわからない参加者は、症状が現れたことがきっかけとなって直接来院が行われるまで、電話でモニターする。認知機能の状態が変化した被験者で、突然変異陽性であることを自覚しており、症候性の患者で、5+年のマークがあるすべての患者を例外とする。この変更により、無症候性で推定発症年齢よりも若い被験者の縦断的データを収集する資源が濃縮された。

変更内容：プロトコールの追加及び変更を反映させるために、直接、フォローアップ来院に伴う作業のリストを更新した。

変更目的：変更は、追加/削除の手順、組み入れの頻度及び任意選択の実施設特異的サブスタディの追加など研究手順のリストの更新を反映した。

#### 14. 6.4 年1回の遠隔フォローアップ

変更内容：遠隔フォローアップ来院の頻度及び組み入れ方針の変更の説明。

変更目的：上記6.3の変更を参照されたい。

#### 15. 6.5 コンプライアンス

変更内容：遠隔電話の時系列を明確化。

変更目的：遠隔電話連絡は最初の来院の応当日の6週間前から開始することができるが6週間までに終了しなければならない。プロトコールの遠隔来院の合計許容期間は12週間である。

#### 16. 7.0 研究中止

変更内容：プロジェクト責任者の判断により中止することができるとの文言を追加。  
変更目的：被験者がDIANに関与し続けるときは、被験者や試験の最善の関心ではないが、根拠にはなく試験ではなく目減りのルールの範囲の外側に根拠がある時間があると思われる。逆に、中止ガイドラインを満たしている被験者に本研究に残るメリットがあるかもしれない。両方の状況ともプロジェクト責任者がレビューを行い、決定を下すことができる。

#### 17. 8.1 臨床評価：予定する来院頻度

変更内容：来院頻度の更新。被験者の来院スケジュールは、もはや親の発症年齢と関連した被験者の年齢には依存していない。この段落の変更は、来院の種類のパラメータに概説する。

変更目的：来院頻度の変更により、より多くの縦断的データを集めることができる、親の発症年齢に達していない被験者の資源を濃縮することができる。この変更により、現在の予算の制限内で研究の目標達成ができる。

変更内容：PETイメージング前の尿妊娠検査実施の最低許容期間を明確にするために文言を追加した。

変更目的：尿妊娠検査は実施施設の許容できる時間枠内で、ただしDIAN研究スキャン前7日以内、及びPETサブスタディスキャン前4日以内に行うこと。この間隔は、研究実施施設のRDRCガイドラインの範囲内であること。

変更内容：DIAN調整センターがCDRをモニターし、診断データを一致させることを明確にするために文言を追加した。

変更目的：この変更は、臨床データモニタリングのAlzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS) からDIAN調整センターへの推移を反映している。DIAN CDR及び診断データは、研究ガイドラインに従った判定の一致を確実にするために綿密にモニタリングする。食い違いがあれば、DIANプロジェクト責任者及び/又はDIAN臨床コアのリーダーが調査する。

変更内容：Neuropsychiatric Personality Inventory (NPI) の参照を訂正した。DIANはデータをNeuropsychiatric Personality Inventory - 質問票、より大きなNPI版の簡単なアンケート調査

変更目的：この変更は前のNPI-Qへの参照を修正した。

変更内容：Hollingshead Index of Social Position (SES) の実施頻度を変更した。職業及び教育に関する情報は、最初の来院時のみ収集し、実施施設で雇用状態や教育の変化に気づいた場合のみ再度実施する。

変更目的：SESは必要となきだけ更新し、毎回来院時に収集する必要はない安定した手段である。

変更内容：「発症年齢の評価」の収集に関連する「来院頻度を計算するため」を削除する。

変更目的：もはや親の発症年齢によって来院頻度は決めない。

変更内容：実施施設は引き続き家系図をDIAN調整センターのDIAN遺伝学コアに提

出することを明確にするために文言を追加した。

変更目的：この変更は遺伝学コアの担当の多くがDr. Alison Goate 監督下でMount Sinai 医科大学の研究チームに移行されるため、ワシントン大学が家系図を継続して維持管理することを明確にしている。

#### 18. 8.2 精神測定において

変更内容：助成研究7～8年中には、DIANのプロトコールを、Cogstate バッテリーに由来するいくつかの測定を含めることにより、コンピュータを利用した精神測定セッションから一部修正 Cogstate/ELSMEM 複合プラットフォームに完全に移行させる。カテゴリー流暢性検査、文字流暢性 (FAS)、単語リスト即時及び遅延想起、作業記憶、エピソード記憶、視覚空間処理の変更を参照。

変更目的：助成研究7～8年中には、DIANのプロトコールを、コンピュータを利用した精神測定セッションから一部修正 Cogstate/ Executive, Linguistic, Spatial, and MEMory Abilities (ELSMEM) 複合プラットフォームに完全に移行させ、Cogstate バッテリーに由来するいくつかの測定を含める予定である。既存の測定と重複する又は概念上大きく重複すると判断された Cogstate バッテリー由来認知機能検査は中止し、総合的な被験者負担及び検査時間を減らす予定である。さらに Cogstate バッテリーに由来する応答時間についての2種類の測定を追加する予定である。

#### 19. 9.0 イメージング

変更内容：尿妊娠検査の文言を追加。新たな任意選択の florbetapir F 18 PET サブスタディを説明する文言を追加した。

変更目的：尿妊娠検査は実施施設の許容できる時間枠内で、ただしDIAN 研究スキャン前7日以内、及びPET サブスタディスキャン前4日以内に行うこと。この間隔は、研究実施施設のRDRC ガイドラインの範囲内であること。プロトコールの文言を、アミロイド沈着に関する追加の脳イメージングバイオマーカーデータを提供する新たな任意選択の florbetapir F 18 PET サブスタディを含めるために拡大した。

変更内容：イメージングプロトコールの項全体にわたり、イメージングチームの特別な参照資料 (氏名など) を削除した。一般的な連絡先情報は追加した。

変更目的：プロトコールから特別なチームのメンバーの氏名を削除したことは、DIAN 調整センターがより中央化したプロセスの確立に尽力したことを反映している。さらに、特別なチームのメンバーの氏名をプロトコールから削除することにより、今後、DIAN コア内のスタッフの移動により生じる変更の頻度が少なくなる。

#### 20. 9.2 PET イメージング

変更内容：任意選択の florbetapir F 18 PET サブスタディから得られたデータを処理するためのワークフローに関する情報を提供するためにプロトコールの文言を更新した。

変更目的：この変更により、任意選択の実施施設に固有の florbetapir イメージング試験のデータ (適格性、取得、及びスケジュールなど) の取扱い及び保存プロセスの概要に関する詳細な情報が得られた。florbetapir F 18 PET サブスタディは探索試験であり、より多くの施設がアクセスできるアミロイドイメージングのための放射性リガンドに研究規模に移行できるかどうかをみるための予備試験として行われる。