

審議結果報告書

令和 3 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アキュミン静注
[一 般 名] フルシクロビン (^{18}F)
[申 請 者 名] 日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 3 月 23 日

[審 議 結 果]

令和 3 年 2 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

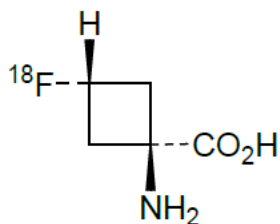
令和3年2月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] アキュミン静注
[一 般 名] フルシクロビン (^{18}F)
[申 請 者] 日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日] 令和2年3月23日
[剤形・含量] 1バイアル (2 mL) 中に、検定日時においてフルシクロビン (^{18}F) 185 MBq を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $\text{C}_5\text{H}_8^{18}\text{FNO}_2$

分子量: 132.12

化学名:

(日本名) trans-1-アミノ-3- [^{18}F] フルオロシクロブタンカルボン酸

(英 名) trans-1-Amino-3- [^{18}F] fluorocyclobutanecarboxylic acid

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の、磁気共鳴コンピューター断層撮影検査との併用による、初発の悪性神経膠腫を疑う患者における腫瘍の可視化に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

初発の悪性神経膠腫が疑われる患者における腫瘍の可視化

ただし、磁気共鳴コンピューター断層撮影検査による腫瘍摘出計画時における腫瘍摘出範囲の決定の補助に用いる。

[用法及び用量]

通常、本剤 1 バイアル（87～270 MBq）を静脈内投与し、投与 10～50 分後にポジトロン断層撮影法により撮像を開始する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和 2 年 12 月 14 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕 アキュミン静注
〔一 般 名〕 フルシクロビン（ ^{18}F ）
〔申 請 者〕 日本メジフィジックス株式会社
〔申請年月日〕 令和 2 年 3 月 23 日
〔剤形・含量〕 1 バイアル（2 mL）中に、検定日時においてフルシクロビン（ ^{18}F ）185 MBq を含有する注射剤

〔申請時の効能・効果〕
神経膠腫を疑う患者の腫瘍の可視化

〔申請時の用法・用量〕
通常、本剤 1 バイアル（87～270 MBq）を静脈内投与し、投与後 10～50 分に撮像を開始する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	15
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	17
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	35
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	35

〔略語等一覧〕
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国エモリー大学の研究グループにより創製された、放射性フッ素 (^{18}F) で標識されたフルシクロビンを含む PET トレーサーである (J Nucl Med 1999; 40: 331-8)。本薬は、アミノ酸トランスポーターを介して細胞内に取り込まれるが (J Nucl Med 2011; 52: 822-9)、腫瘍細胞等では正常細胞よりもアミノ酸代謝が亢進していることからアミノ酸がより多く取り込まれることを利用して、本薬を用いた PET 検査により腫瘍の可視化が可能となると考えられている。

脳腫瘍では主に MRI 画像を用いて手術の適否や摘出範囲が決定されるが、腫瘍の辺縁を十分に評価できない等の問題があり (臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約 第 3 版, 日本脳神経外科学会・日本病理学会編 金原出版; 2010)、腫瘍摘出範囲の決定に資する新たな情報が必要とされている。欧州のガイドラインでは、本薬と同様に陽電子放出核種でアミノ酸を標識した PET トレーサーである MET (^{11}C)、FET (^{18}F) 及び FDOPA (^{18}F) を用いた PET 検査が、神経膠腫の摘出計画から術後の経過観察で推奨されており (Neuro-Oncology 2016; 18: 1199-208)、本邦においても、一部の医療機関では、神経膠腫患者の腫瘍摘出術の摘出部位や摘出範囲を計画する際に、MRI 画像に加えて MET (^{11}C) を用いた PET 検査の結果が用いられている (臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約 第 3 版, 日本脳神経外科学会・日本病理学会編 金原出版; 2010)。

以上の状況を踏まえ、申請者により 2010 年から本邦における本薬の開発が開始され、今般、国内臨床試験成績に基づき、「神経膠腫を疑う患者の腫瘍の可視化」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。海外では、本薬は、Blue Earth Diagnostics 社により開発が行われ、再発前立腺癌の診断に関する効能・効果で 2016 年 5 月に米国で初めて承認されて以降、2020 年 7 月現在、欧米 32 カ国で承認されている。

なお、2017 年 10 月に、一般社団法人日本脳神経外科学会より本剤の早期承認に関する要望書が厚生労働省に提出されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

本剤の有効成分はフルシクロビン (^{18}F) であるが、製造される本薬は微量であること及び ^{18}F の物理学的半減期は約 110 分と短いことから、製造工程中では本薬を原薬として単離、管理、保管せずに製剤化される。そのため、原薬の規格及び試験方法を設定する代わりに、原薬の品質を担保するために重要な中間体である TBE について規格及び試験方法が設定され、TBE の安定性に関するデータが提出されている。

2.1.1 特性

原薬の一般特性として、物理的半減期、壊変形式及び放出ガンマ線エネルギーが検討されている。また、本薬の ^{18}F を安定同位体である ^{19}F に置き換えた化学構造を有するフルシクロビンを用いて、溶解性、性状、融点、吸湿性、分配係数及び解離定数 (カルボキシル基、アミノ基) が検討されている。

原薬の化学構造は、フルシクロビン (^{19}F) の構造決定 [元素分析、MS、UV/VIS、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -、 ^{19}F -NMR) 及び X 線結晶構造解析] により確認されている。また、TBE の化学構造は、元素分析、MS、UV/VIS、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -、 ^{19}F -NMR) 及び X 線結晶構造解析) により確認されている。

2.1.2 製造方法

を出発物質として、工程を経て TBE が製造される。その後、及び等の工程を経て本薬が製造される。なお、及び工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.1.3 TBEの管理

TBE の管理項目として、含量、性状（外観）、確認試験（IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、乾燥減量及び定量法（UV/VIS）が設定されている。

2.1.4 TBEの安定性

TBE で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、TBE は光に安定であった。

表 1 TBE の安定性試験

試験名	基準ロット	温度 (°C)	湿度 (%)	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	-20±5	—	無色ガラス製バイアル+ ゴム栓+アルミキャップ、遮光	24 カ月
加速試験	パイロットスケール 1 ロット	25±2	成行き		1 カ月

以上より、TBE の有効期間は、無色ガラス製バイアルに入れ、ゴム及びアルミキャップで施栓して、-20℃以下で遮光して保存するとき、24 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、検定日時において 1 バイアル（2 mL）中に本薬を 185 MBq 含有する注射剤である。製剤には、添加剤として D-マンニトール、生理食塩液及び注射用水が含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、表示・包装及び試験工程を経て製造される。なお、工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（ガンマ線測定法、TLC）、pH、浸透圧比、純度試験〔放射化学的異物（TLC）、異核種（ガンマ線測定法）、残留溶媒（GC）〕、エンドトキシン、実容量、不溶性異物、無菌及び定量法〔放射能（ガンマ線測定法）〕が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。なお、光安定性試験は実施されていない。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度 (℃)	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験 加速試験	実生産スケール 3 ロット	25±2 40±2	成行き	無色ガラス製バイアル+ ゴム栓+アルミキャップ+鉛容器	検定日時から 4 時間

以上の試験成績、並びにのの及びのを考慮し、製剤の有効期間は、無色ガラス製バイアルに充填し、ゴム栓及びアルミキャップで施栓して、鉛製の遮蔽容器に入れ、遮光して室温保存するとき、検定日時から 2 時間と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、TBE 及び製剤の品質は、概ね適切に管理されているものと考え、2.R.1 項に記載したとおり、適切な条件で実施中の安定性試験の結果を踏まえ、審査報告 (2) において最終的に判断する。

2.R.1 TBE の規格及び試験方法並びに有効期間について

TBE の最終的な包装形態であるバイアル包装品の安定性試験は、一部の項目についてのみ測定が実施されており、測定されていない項目のデータはバイアル包装前の褐色ガラス瓶包装品の測定結果が示されていたことから、機構は、当該データに基づき TBE のバイアル包装品の規格及び試験方法並びに有効期間を設定することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。褐色ガラス瓶包装品について実生産で追加される工程はのみであることから、TBE の前褐色ガラス瓶包装品の安定性試験結果の初期値は TBE のバイアル包装品の特性を一定程度は反映していると考え、前の褐色ガラス瓶包装品で実施した安定性試験結果は、バイアル包装での経時的な品質の変動を反映していない可能性がある。したがって、TBE のバイアル包装品を試料として安定性試験（長期保存試験及び加速試験）を実施した上で、当該試験結果に基づき、TBE の規格及び試験方法並びに有効期間を説明する。

機構は、以下のように考える。規格及び試験方法並びに有効期間を、実生産を反映した製造工程及び包装形態の製品で取得したデータに基づき設定することが適切であり、申請者の対応は妥当と判断する。再度実施された安定性試験の結果と、それらを踏まえた TBE の規格及び試験方法並びに有効期間の妥当性に関する機構の判断については、審査報告 (2) で記載する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 BBB 透過性 (CTD 4.2.1.1-1)

ラット脳毛細血管内皮細胞、周皮細胞及びアストロサイトから構成されるラット BBB の脳毛細血管内腔側に、フルシクロビン (^{14}C) 又は BBB 透過性を有する MET (^{14}C) (各 10 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、5、15、30 及び 60 分後に脳毛細血管内腔側及び脳実質側の培地の放射能を測定し、BBB 透過係数を算出した。フルシクロビン (^{14}C) 及び MET (^{14}C) の BBB 透過係数 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 2.92±

0.43×10^{-6} 及び $1.97 \pm 0.18 \times 10^{-6}$ cm/s であり、BBB 透過性は MET (^{14}C) と比較してフルシクロビン (^{14}C) で有意に高かった。

3.1.1.2 神経膠腫細胞への取込み (CTD 4.2.1.1-2)

ヒト神経膠腫由来の細胞株である Hs683、SW1088、U-87MG 及び T98-G、並びにヒト正常アストロサイトに、フルシクロビン (^{14}C) 又は MET (^{14}C) (各 $10 \mu\text{mol/L}$) を添加し、5、15、30 及び 60 分後に細胞中の放射能を測定し、各細胞におけるフルシクロビン (^{14}C) 又は MET (^{14}C) の単位タンパク質量あたりの取込み量を評価した結果は、表 3 のとおりであり、いずれの細胞株においても、すべての検討時点で MET (^{14}C) と比較してフルシクロビン (^{14}C) で有意に多かった。

表 3 各細胞株におけるフルシクロビン (^{14}C) 及び MET (^{14}C) の取込み量

細胞	単位タンパク質量あたりの取込み量 (pmol/mg protein)							
	5 分後		15 分後		30 分後		60 分後	
	フルシクロビン (^{14}C)	MET (^{14}C)	フルシクロビン (^{14}C)	MET (^{14}C)	フルシクロビン (^{14}C)	MET (^{14}C)	フルシクロビン (^{14}C)	MET (^{14}C)
Hs683 ^a	4350±281	462±9	6190±441	1331±59	7340±578	2005±116	7843±171	2930±90
SW1088 ^b	6525±298	922±74	9921±466	2285±141	9543±502	5116±318	12766±298	6096±305
U-87 MG ^c	2361±68	479±30	3288±165	1185±35	2888±111	1495±106	4156±81	2118±79
T98-G ^d	2486±107	942±44	2899±119	1802±57	2517±111	2036±167	2436±85	2285±58
NHA ^e	4350±173	941±16	3749±422	1670±188	6265±353	1881±58	5137±464	2440±180

平均値±標準偏差

a: ヒト神経膠腫 (オリゴデンドログリオーマ) 由来の細胞株

b: ヒト神経膠腫 (アストロサイトーマ) 由来の細胞株

c: ヒト神経膠腫 (アストロサイトーマ、グリオブラストーマ) 由来の細胞株

d: ヒト神経膠腫 (グリオブラストーママルチファーマ) 由来の細胞株

e: ヒト正常アストロサイト由来の細胞

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 腫瘍集積性 (CTD 4.2.1.1-3)

雄 BALB/c ノードマウスにヒト神経膠腫由来の細胞株である SW1088 を皮下移植し、移植 10 日後に本薬 (370 MBq/kg) を単回静脈内投与した。投与 5、30 及び 60 分後に血液の採取並びに脳及び腫瘍の摘出を行い、血液、脳及び腫瘍における単位重量あたりの放射能分布率を算出した結果は表 4 のとおりであり (各時点 4 例)、血液と腫瘍との比較では投与 30 及び 60 分後に腫瘍で有意に高く、脳と腫瘍との比較ではいずれの時間においても腫瘍で有意に高かった。

表 4 各組織における本薬投与後の放射能分布率

組織	単位重量あたりの放射能分布率 (%ID/g)		
	投与 5 分後	投与 30 分後	投与 60 分後
血液	3.43±0.53	2.39±0.28	2.25±0.42
脳	0.83±0.13	1.75±0.31	2.53±0.29
腫瘍	3.04±0.72	4.11±0.53	3.93±1.01

平均値±標準偏差

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体に対する結合性 (CTD 4.2.1.2-1)

中枢神経系に発現している受容体を中心とした各種受容体 (20 種類) へのリガンド結合に対するフルシクロビン (3 mmol/L) 及び anti-OHACBC¹⁾ (3 mmol/L) の阻害作用を検討した²⁾。その結果、フルシクロビンにより特異的リガンドの結合が 50%以上阻害されたものは NMDA 型グルタミン酸受容体グリシン結合部位 (68%の阻害) のみであり、anti-OHACBC により特異的リガンドの結合が 50%以上阻害された受容体はなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 5 のとおりであった。なお、添加剤又は非放射性副生成物も含めた製剤全体の安全性薬理は、減衰品³⁾ 等を用いた試験で評価された。

1) 本剤中に最も多く含まれる非放射性副生成物。

2) フルシクロビン及び anti-OHACBC の検討濃度は、本剤を体重 60 kg (循環血液量：約 4.2 L) のヒトに投与し、本剤のロット分析で得られた最大量のフルシクロビン及び anti-OHACBC が血中に一様に分布したと仮定した場合の血中濃度 (440 pmol/L 及び 240 nmol/L) のそれぞれ約 6800000 倍及び約 13000 倍に相当する。

3) フルシクロビン (¹⁸F) 原液の放射能を減衰させて製造した被験物質。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	被験物質 投与量	投与 経路	所見	CTD
中枢 神経系	ラット (SD) (雄 1 群各 6 例)	Irwin 法	フルシクロビン塩酸塩 : 0 ^a 、 100、300、1000 µg/kg (フル シクロビンとして 0、78.5、 235、785 µg/kg) 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3-1
	ラット (SD) (雄 1 群各 6 例)	Irwin 法 体温	減衰品 : 0 ^b 、2、7、20 mL/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3-2
心血管系	hERG 導入 HEK293 細胞	hERG 電流	フルシクロビン塩酸塩 : 0 ^c 、10、100、1000 nmol/L	<i>in vitro</i>	1000 nmol/L : hERG 電流を 8.6%抑制	4.2.1.3-3
	hERG 導入 HEK293 細胞	hERG 電流	anti-OHACBC : 0 ^d 、10、 300 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-4
	イヌ (ビーグル) (雄 1 群各 4 例)	血圧、 心拍数、 心電図、 体温	フルシクロビン塩酸塩 : 0 ^a 、100、300、1000 µg/kg (フル シクロビンとして 0、 78.5、235、785 µg/kg) 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3-5
	イヌ (ビーグル) (雄 4 例)	血圧、 心拍数、 心電図	減衰品 : 0 ^b 、0.6、5 mL/kg 単回漸増投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3-6
呼吸系	ラット (SD) (雄 1 群各 10 例)	呼吸数、 1 回換気量、 分時換気量	フルシクロビン塩酸塩 : 0 ^a 、100、300、1000 µg/kg (フル シクロビンとして 0、 78.5、235、785 µg/kg) 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3-7
	ラット (SD) (雄 1 群各 6 例)	呼吸数、 1 回換気量、 分時換気量	減衰品 : 0 ^b 、2、7、20 mL/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3-8

a : 生理食塩液

b : 減衰品と同等の pH、浸透圧及びマンニトール濃度の対照液

c : 注射用水

d : HEPES 緩衝生理食塩液

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、効力を裏付ける試験について、以下のように説明した。*In vitro*試験において、フルシクロビン (¹⁴C) は、MET (¹⁴C) よりも高いBBB透過性を有すること、並びにヒト神経膠腫細胞及びヒト正常アストロサイトにMET (¹⁴C) よりも多く取り込まれることが示された。また、*in vivo*試験において、本薬の腫瘍組織への集積量が、本薬を用いたPET検査で腫瘍組織を描出する際に背景組織となり得る血液 (投与30及び60分後) 及び正常脳組織 (投与5、30及び60分後) への集積量と比較して有意に高いことが示された。この他、化学発がんによる脳腫瘍モデルラットを用いた検討において、本薬を用いたPET検査で腫瘍組織と正常組織のコントラストが得られ、脳腫瘍が描出可能であったことが報告されている (Nucl Med Biol 2015; 42: 664-72)。

以上を踏まえると、ヒトにおいて、本剤を用いた PET 検査により腫瘍組織と正常組織のコントラストが得られ、神経膠腫を画像化することが可能と考える。

機構は、以下のように考える。本薬を用いた PET 検査による神経膠腫の可視化は、本薬がアミノ酸トランスポーターを介して細胞内に取り込まれる性質を有すること（J Nucl Med 2011; 52: 822-9）、及び腫瘍細胞等では正常細胞よりもアミノ酸代謝が亢進していることからアミノ酸がより多く取り込まれることを利用しているため、本薬を用いた PET 検査において、正常組織と腫瘍組織における本薬の集積量が神経膠腫の可視化に必要な程度に異なる必要がある。In vitro 試験の結果から、本薬は BBB を透過すること及び神経膠腫細胞に取り込まれることが示され、in vivo 試験の結果から本薬の腫瘍組織への集積量は実際の使用に際して背景組織となる血液及び正常脳組織よりも高いことが示されていることに加え、化学発がんによる脳腫瘍モデルラットを用いた検討では本薬を用いた PET 検査で腫瘍組織と正常組織のコントラストが得られ、脳腫瘍が描出可能であったとの報告もあることから、臨床において、本剤を用いた PET 検査は、神経膠腫の可視化に寄与する可能性が示されていると判断する。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験について、以下のように説明した。フルシクロビンの心血管系への影響を検討した in vitro 試験において、フルシクロビン塩酸塩 1000 nmol/L を適用したときに hERG 電流の軽微な抑制が認められたが、hERG 電流に対するフルシクロビンの無作用量は 100 nmol/L であり、本剤をヒトに投与したときに想定される最高血中濃度（440 pmol/L⁴⁾）の約 230 倍に相当する。また、フルシクロビン塩酸塩を被験物質として用いたイヌを用いた心血管系への影響を検討した in vivo 試験及び毒性試験において、本剤をヒトに投与した場合の本薬を含めたフルシクロビンの最大投与量（体重 60 kg の患者に投与したと仮定した場合の体重あたりの投与量として約 4.2 ng/kg⁵⁾）の約 190000 倍に相当する用量まで心血管系への影響を示唆する所見は認められていない（5.1 及び 5.2 参照）。以上を踏まえると、本剤の臨床使用において、本薬による心血管系への影響が問題となる可能性は低いと考える。

また、フルシクロビンの中枢神経系及び呼吸系への影響を検討した in vivo 試験においても、本剤をヒトに投与した場合の本薬を含めたフルシクロビンの最大投与量（約 4.2 ng/kg）の約 190000 倍に相当する用量まで中枢神経系及び呼吸系への影響を示唆する所見は認められていないことから、本剤の臨床使用において、本薬による中枢神経系及び呼吸系への影響が問題となる可能性は低いと考える。

本剤中に含まれる非放射性副生成物を、濃度作用関係が評価可能な濃度に調製することが困難であったことから、減衰品を用いた in vitro 試験は実施しなかったものの、anti-OHACBC の心血管系への影響を検討した in vitro 試験では、検討した範囲において hERG 電流への影響は認められなかった。また、in vivo 試験において、減衰品を、臨床での本剤の投与液量である約 0.033 mL/kg（体重 60 kg の患者に投与したと仮定した場合の体重あたりの投与量）を上回り、本剤投与時の本剤中に含まれる非放射性副生成物を含む各成分の臨床曝露量を上回る曝露量が得られる投与液量（ラットを用いた試験では最大 20 mL/kg、イヌを用いた試験では最大 5 mL/kg）で投与した結果、本剤をヒトに投与したときに想定される最高血中濃度の約 600 倍（ラット）及び 150 倍（イヌ）の投与液量まで中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して関連する症状や所見を認めなかった。以上のことから、本剤の臨床使用において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が問題となる可能性は低いと考える。

4) 本薬とフルシクロビンは同一の化学構造を有すること及び本剤（2 mL）中に含まれる本薬（最大で 0.563 ng）は、フルシクロビン（最大で 248 ng）に対して極めて微量であることから、本薬の濃度でなくフルシクロビンの血中濃度に基づき考察された。

5) 本剤のロット分析で得られた、本薬及びフルシクロビンの最大総量（約 248 ng）に基づき算出

機構は、以下のように考える。hERG 電流の抑制が認められたフルシクロピンの濃度と本剤をヒトに投与したときに想定されるフルシクロピンの血中濃度との関係、並びにフルシクロピリン塩酸塩を被験物質として心血管系への影響を検討した *in vivo* 試験の結果を踏まえると、本薬による心血管系への影響が問題となる可能性は低いと判断する。また、フルシクロピリン塩酸塩を被験物質として中枢神経系及び呼吸系への影響を検討した *in vivo* 試験の結果を踏まえると、本薬による中枢神経系及び呼吸系への影響が問題となる可能性は低いと判断する。以上に加え、減衰品を被験物質として心血管系、中枢神経系及び呼吸系への影響を検討した *in vivo* 試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響は認められなかったこと、並びに anti-OHACBC を被験物質として心血管系への影響を検討した *in vitro* 試験において、hERG 電流への影響は認められなかったことも踏まえると、本剤の臨床使用において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響が問題となる可能性は低いと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

放射能は、本薬を用いた検討ではガンマカウンターにより測定し、フルシクロピン (^{14}C) 及び anti-OHACBC¹⁾ (^{14}C) を用いた検討では液体シンチレーションカウンターにより測定した。放射能濃度は、本薬及びフルシクロピン (^{14}C) を用いた検討では単位重量あたりの放射能分布率 (%ID/g)、anti-OHACBC (^{14}C) を用いた検討では anti-OHACBC 当量 ($\mu\text{g eq./mL}$) で示す。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)

雄性イヌ (1 例は投与 2 週後、1 例は投与 16 週後まで測定) にフルシクロピン (^{14}C) 332 kBq/kg を単回静脈内投与したとき、血中放射能濃度は初回評価時点である投与 5 分後に最高値を示し、投与 24 時間後には投与 5 分後の 54.5~56.3%まで低下した。放射能濃度は投与 24 時間後以降も緩徐に低下し、投与 16 週後では投与 5 分後の 18.2%まで低下した。

雄性サル (3 例) にフルシクロピン (^{14}C) 332 kBq/kg を単回静脈内投与したとき、投与 5 分後の血中放射能濃度は $0.042 \pm 0.002\% \text{ID/g}$ 、血中放射能の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は $0.556 \pm 0.235\% \text{ID} \cdot \text{h/g}$ 、投与 6 時間後以降の血中放射能の $t_{1/2}$ は 35.4 ± 14.1 時間であった。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.3-1、4.2.2.3-2)

雌雄白色ラット (雌雄各 6 例/時点) に本薬 18.5 MBq を単回静脈内投与し、投与 5、30、60、180、360 及び 960 分後に摘出臓器・組織の放射能を測定した (減衰補正あり)。雌雄ともに多くの臓器・組織で投与 5 分後に放射能濃度が最高値に達したが、雄においては脾臓、胸腺及び前立腺では投与 30 分後、皮膚及び精巣では投与 180 分後、肝臓、筋肉、脳及び眼球では投与 360 分後に最高値となり、雌においては胸腺及び大腸では投与 30 分後、胃及び皮膚では投与 60 分後、筋肉及び脳では投与 180 分後、肝臓及び眼球では投与 360 分後に最高値となった。投与 960 分後の放射能分布率は、雄においては、筋肉で 40.983%ID、皮膚で 15.997%ID、肝臓で 4.730%ID、血液で 3.797%ID、小腸で 2.993%ID、大腸で 1.797%ID、腎臓で 1.432%ID、脾臓で 1.368%ID、雌においては、筋肉で 24.233%ID、皮膚で 5.317%ID、肝臓で 2.802%ID、血液で 2.183%ID、小腸で 1.691%ID、大腸で 1.208%ID であり、その他の臓器・組織では 1%ID 以下であった。

雌雄白色ラット（雌雄各 3 例/時点）にフルシクロビン（ ^{14}C ）332 kBq/kg を単回静脈内投与したとき、投与 2 週後の放射能分布率は、雄の筋肉（1.854%ID）及び皮膚（0.777%ID）を除き、全ての臓器・組織で 0.1%ID 以下であった。

雄性イヌ（1 例）にフルシクロビン（ ^{14}C ）322 kBq/kg を単回静脈内投与したとき、投与 2 週後の放射能分布率は、筋肉で 32.576%ID、皮膚で 10.421%ID、血液で 4.914%ID、小腸で 3.425%ID、肝臓で 2.021%ID、脳で 1.191%ID、白色脂肪で 1.247%ID であり、その他の臓器・組織では 1%ID 以下であった。

4.2.2 血球移行性（CTD 4.2.2.3-3）

雌雄ラット（雌雄各 3 例/時点）に本薬 18.5 MBq を単回静脈内投与したとき、投与 5、60 及び 180 分後における血球分配率は、雄でそれぞれ 34.62、31.96 及び 33.56%、雌でそれぞれ 30.74、31.76 及び 33.78% であった。

4.2.3 血漿タンパク結合（CTD 4.2.2.3-3）

雌雄ラット（雌雄各 3 例/時点）に本薬 18.5 MBq を単回静脈内投与したとき、投与 5、60 及び 180 分後における血漿タンパク非結合型分率は、雄でそれぞれ 106.80、108.81 及び 102.60%、雌でそれぞれ 104.66、106.74 及び 109.65%であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝（CTD 4.2.2.4-1）

ラット、イヌ及びサル肝ミクロソームに、本薬を添加し、37℃で 30 分間インキュベーションしたとき、本薬の代謝物と推察される放射化学的成分は検出されなかった。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物（CTD 4.2.2.3-3）

雌雄ラット（雌雄各 3 例/時点）に本薬 18.5 MBq を単回静脈内投与したとき、投与 5、60 及び 180 分後の血漿中には本薬の未変化体及び 3 種類の構造未同定の放射化学的成分（UK1、UK3 及び UK4）が検出された。いずれの評価時点においても血漿中総放射能に対する本薬の未変化体の放射能の割合は 98.20%以上であり、構造未同定の放射化学的成分（UK1、UK3 及び UK4）の放射能の割合はいずれも 0.69%以下であった。

4.3.2.2 尿中代謝物（CTD 4.2.2.3-2、4.2.2.3-3）

雌雄ラット（雌雄各 3 例/時点）に本薬 18.5 MBq を単回静脈内投与したとき、投与 6 時間後までの尿中では本薬の未変化体及び 6 種類の構造未同定の放射化学的成分（UK1、UK3、UK4、UK6、UK7 及び UK8）が検出された。本薬投与 6 時間後までの尿中総放射能に対する本薬の未変化体の放射能の割合は 94.97%以上であり、構造未同定の放射化学的成分（UK1、UK3、UK4、UK6、UK7 及び UK8）の放射能の割合はいずれも 1.86%以下であった。

雌雄ラット（雌雄各 3 例）にフルシクロビン（ ^{14}C ）332 kBq/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの尿中に検出された放射化学的成分は本薬の未変化体のみであった。

4.4 排泄（CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.3-1、4.2.2.3-2）

雌雄ラット（雌雄各 6 例/時点）に本薬 18.5 MBq を単回静脈内投与したとき、投与 16 時間後までの放射能（減衰補正あり）の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）は、雄でそれぞれ 31.274 及び 0.409%、雌でそれぞれ 60.040 及び 0.422%であった。

雌雄ラット（雌雄各 3 例）にフルシクロビン（ ^{14}C ）332 kBq/kg を単回静脈内投与したとき、投与 2 週間後までの放射能の尿中、糞中及び呼気中排泄率は、雄でそれぞれ 95.319、2.774 及び 0.588%、雌でそれぞれ 97.547、1.153 及び 0.643%であった。

雄性イヌ（1 例）にフルシクロビン（ ^{14}C ）332 kBq/kg を単回静脈内投与したとき、投与 16 週間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 67.868 及び 8.241%であった。

雄性サル（3 例）にフルシクロビン（ ^{14}C ）332 kBq/kg を単回静脈内投与したとき、投与 3 週間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 94.279 及び 1.391%であった。

4.5 その他の薬物動態試験（CTD 4.2.2.7-1、4.2.2.7-2、4.2.2.7-3、4.2.2.7-4）

その他の薬物動態試験として、anti-OHACBC に関する以下の試験成績が提出された。

- 雄性ラット及びサル（各 1 例）に anti-OHACBC（ ^{14}C ）0.15 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 5 分後の血中放射能濃度はそれぞれ 0.1479 及び 0.2355 $\mu\text{g eq./mL}$ 、血中放射能の $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 2.69 及び 2.09 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ 、投与 24 時間後以降の血中放射能の $t_{1/2}$ はそれぞれ 87 及び 92 時間であった。
- 雄性白色ラット（3 例）、雌性白色ラット（1 例）、雄性イヌ（3 例）及び雄性サル（1 例）にそれぞれ anti-OHACBC（ ^{14}C ）0.07、0.15、0.07 及び 0.15 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 1 週間後（雌性白色ラット及び雄性サル）又は投与 2 週間後（雄性白色ラット及びイヌ）における各組織の放射能分布率は、いずれの動物種においても筋肉で高い傾向が認められ、その他の臓器・組織のほとんどで 1%ID 以下であった。
- 雄性ラット（3 例）、雌性ラット（1 例）及び雄性イヌ（3 例）に、それぞれ anti-OHACBC（ ^{14}C ）0.07、0.15 及び 0.07 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の尿中、糞中及び呼気中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）は、雄性ラットでは投与 2 週間までにそれぞれ 64.2、1.5 及び 23.4%、雌性ラットでは投与 1 週間までにそれぞれ 75.0、1.4 及び 19.1%、雄性イヌでは投与 2 週間までにそれぞれ 78.3、2.3 及び 12.2%であった。また、雄性サル（1 例）に anti-OHACBC（ ^{14}C ）0.15 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 1 週間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 65.5 及び 4.8%であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬又は本剤の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び局所刺激性試験（血管刺激性試験、血管周囲刺激性試験及び溶血性試験）、その他の毒性試験として anti-OHACBC¹⁾ を用いた毒性試験の成績が提出された。本薬の毒性は、本薬の非標識体であるフルシクロビン又はフル

シクロビン塩酸塩を用いた試験で評価され、非放射性副生成物も含めた製剤全体の毒性は、コールドラン品⁶⁾又は減衰品³⁾を用いた試験で評価された。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験が実施され（表 6）、フルシクロビン塩酸塩、コールドラン品及び減衰品を投与したときの急性毒性が評価された。申請者は、いずれの試験においても死亡及びフルシクロビン塩酸塩又はコールドラン品の投与に起因する毒性変化は認められなかったことから、概略の致死量はフルシクロビン塩酸塩として 1000 µg/kg（ラット及びイヌ、フルシクロビンとして 785 µg/kg）、コールドラン品で 10 mL/kg（ラット）並びに減衰品で 20 mL/kg（ラット）及び 5 mL/kg（イヌ）を超えると判断した。

表 6 単回投与毒性試験

被験物質	試験系	投与経路	用量	主な所見	概略の致死量	添付資料 CTD
フルクシロビン 塩酸塩	雌雄 ラット (SD)	静脈内	0 ^a 、100、300、1000 μg/kg (フルシクロビンとして 0、 78.5、235、785 μg/kg)	特記すべき所見なし	>1000 μg/kg	4.2.3.1-1
	雄 イヌ (ビーグル)			特記すべき所見なし		4.2.3.1-3
コールドラン品	雌雄 ラット (SD)		0 ^a 、2.5、5、10 mL/kg	特記すべき所見なし	>10 mL/kg	4.2.3.1-7
減衰品	雌雄 ラット (SD)		0 ^b 、2、7、20 mL/kg	特記すべき所見なし	>20 mL/kg	4.2.3.1-4
	雄 イヌ (ビーグル)		0 ^b 、0.6、1.7、5 mL/kg	特記すべき所見なし	>5 mL/kg	4.2.3.1-5
			0 ^b 、5 mL/kg	特記すべき所見なし		4.2.3.1-6

a：生理食塩液

b：減衰品と同等の pH、浸透圧及びマンニトール濃度の対照液

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 7）。フルシクロビン塩酸塩及びコールドラン品を用いたいずれの試験においても、最高用量まで毒性学的に意義のある所見は認められなかった。

6) フッ化水素 (¹⁸F) 溶液の代わりに注射用水を用い、本剤と同等の製法により製造した被験物質。

表 7 反復投与毒性試験

被験物質	試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
フルシクロビン塩酸塩	雌雄ラット (SD)	静脈内	2週間	0 ^a 、100、300、1000 µg/kg/日 (フルシクロビンとして 0、78.5、235 及び 785 µg/kg/日)	特記すべき所見なし	1000 µg/kg/日	4.2.3.2-1 4.2.3.2-2
	雌雄イヌ (ビーグル)				特記すべき所見なし	1000 µg/kg/日	4.2.3.2-3
コールドラン品	雌雄ラット (Wistar)			0 ^b 、10、20 mL/kg/日	特記すべき所見なし	20 mL/kg/日	4.2.3.2-4
	雌雄イヌ (ビーグル)			0 ^b 、2.5、5 mL/kg/日	特記すべき所見なし	5 mL/kg/日	4.2.3.2-5

a：生理食塩液

b：コールドラン品と同等の pH、浸透圧及びマンニトール濃度の対照液

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、及びチャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット骨髓細胞及び末梢血を用いた小核試験が実施された（表 8）。フルシクロビン塩酸塩、コールドラン品及び減衰品を用いたいずれの試験においても遺伝毒性は認められなかった。

表 8 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	被験物質の濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる 復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9 ー／＋	フルシクロビン塩酸塩：0 ^a 、312.5、 625、1250、2500、5000 µg/plate (フルシクロビンとして 0、245.3、 491、981、1962、3925 µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞を 用いた染色体異常 試験	CHL/IU 細胞	S9 ー (6 及び 24 時間)	フルシクロビン塩酸塩：0 ^a 、425、 850、1700 µg/mL (フルシクロビンとして 0、334、 667、1334 µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9 十 (6 時間)			
in vivo	げっ歯類を用いた 小核試験	雄ラット (SD) 骨髓		フルシクロビン塩酸塩：0 ^a 、100、 300、1000 µg/kg (フルシクロビンとして 0、78.5、 235、785 µg/kg)	陰性	4.2.3.3.2-1
		雌雄ラット (Wistar) 骨髓及び末梢血		コールドラン品：0 ^b 、10、20 mL/kg	陰性	4.2.3.2-4
		雄ラット (SD) 骨髓		減衰品：0 ^c 、2、7、20 mL/kg	陰性	4.2.3.3.2-2

a：生理食塩液

b：コールドラン品と同等の pH、浸透圧及びマンニトール濃度の対照液

c：減衰品と同等の pH、浸透圧及びマンニトール濃度となる対照液

5.4 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性を評価するために、コールドラン品を被験物質としてウサギを用いた血管刺激性及び血管周囲刺激性試験並びにヒト血液を用いた溶血性試験が実施され（表 9）、コールドラン品は局所

刺激性を示さなかった。また、本薬の局所刺激性はフルシクロビン及びフルシクロビン塩酸塩を被験物質とした単回及び反復投与毒性試験により評価され、局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

表 9 局所刺激性試験

試験系	試験の種類	試験方法	試験結果	添付資料 CTD
ウサギ	血管刺激性試験	ウサギ耳介静脈内にコールドラン品又は生理食塩液（陰性対照）3 mL/部位を 1 mL/分の速度で単回投与し、投与後 2 又は 14 日で投与部位の剖検及び病理組織学的検査を実施した。	血管刺激性なし	4.2.3.6-1
	血管周囲刺激性試験	ウサギ耳介静脈周囲皮下にコールドラン品又は生理食塩液 0.3 mL/部位を単回投与し、投与後 2 又は 14 日で投与部位の剖検及び病理組織学的検査を実施した。	血管周囲刺激性なし ^a	4.2.3.6-2
ヒト血液	溶血性試験	ヒト血液にコールドラン品又は生理食塩液（陰性対照）を 1 : 1 の比率で混和し遠心分離した後に、上清部分の肉眼的観察及びヘモグロビン濃度の測定を行った。	溶血性なし	4.2.3.7.7-1

a : コールドラン品投与時に疼痛反応が認められたが、投与部位の剖検及び病理組織学的検査では異常は認められなかったことから、血管周囲刺激性はないと申請者は判断した。

5.5 その他の毒性試験

anti-OHACBC について、ラットを用いた単回投与毒性試験及び遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株を用いた染色体異常試験）が実施された（表 10 及び 11）。

表 10 anti-OHACBC の単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (µg/kg)	主な所見	概略の致死量 (µg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	静脈内	0 ^a 、100、300、1000	特記すべき所見なし	> 1000	4.2.3.7.6-1

a : 生理食塩液

表 11 anti-OHACBC の遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる 復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9 ー／＋	0 ^a 、312.5、625、1250、2500、 5000 µg/plate	陰性	4.2.3.7.6-2
	ほ乳類培養細胞を 用いた染色体異常 試験	CHL/IU 細胞	S9 ー (6 及び 24 時 間)	0 ^a 、350、700、1400 µg/mL	陰性	4.2.3.7.6-3
			S9 ＋ (6 時間)			

a : 生理食塩液

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された反復投与毒性試験の試験期間が最大 2 週間であったことから、「診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 24 年 6 月 11 日付け薬食審査発 0611 第 1 号）を踏まえ 4 週間の反復投与毒性試験を実施しなかったことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラット及びイヌを用いたフルシクロビン塩酸塩及びコールドラン品の 2 週間反復投与毒性試験ではいずれも毒性学的影響を認めず、フルシクロビンの無毒性量（ラット及びイヌともに 785 µg/kg）は本剤を投与した場合の本薬を含めたフルシクロビンの最大投与量（体重 60 kg のヒトに投与したと仮定した場合の体重あたりの投与量として約 4.2 ng/kg）の約 190000 倍、コールドラン品の無毒性量（ラット及びイヌでそれぞれ 20 及び 5 mL/kg）は本剤の投与量（体重 60 kg のヒトに投与したと仮定した場合の体重あたりの投与量として約 0.033 mL/kg）の約 600 倍（ラット）及び 150 倍（イヌ）であり、十分な安全域が確保されていると考える。また、本剤の投与方法は単回投与であり、長期にわたって本薬が曝露される投与方法ではないことを踏まえると、4 週間の反復投与毒性試験を実施せずとも本剤を臨床使用するに足る毒性情報は得られており、4 週間の反復投与毒性試験を実施しないことは妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。診断用放射性医薬品の安全性を評価する上で、原則としては上記ガイドラインに基づき、4 週間の反復投与毒性試験を実施する必要がある。しかしながら、本薬の単回及び反復投与毒性試験の成績及び臨床における本剤の使用方法に加え、海外での臨床使用における安全性情報から特段の安全性上の問題は認められていないこと（7.R.3 参照）を踏まえると、本開発において 4 週間の反復投与毒性試験を実施せずとも本薬に必要な非臨床毒性の評価は可能と判断する。その上で、提出された資料から、非臨床毒性の評価において、本剤の臨床使用に関する問題は認められていないと判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血中、血漿中及び尿中放射能は、ガンマカウンターを用いて測定された。また、本薬及び放射性代謝物の血漿中及び尿中濃度は TLC により各化合物を分離後にラジオルミノグラフィーにより測定され、anti-OHACBC¹⁾ の血漿中及び尿中濃度は LC-MS/MS により測定された。

6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 *In vitro* 代謝（CTD 4.2.2.4-1）

ヒト肝ミクロソームに本薬を添加し、37℃で 30 分間インキュベーションしたとき、本薬の代謝物と推察される放射化学的成分は検出されなかった。

6.2.1.2 酵素誘導（CTD 4.2.2.4-2）

ヒト初代培養肝細胞にフルシクロビン、anti-OHACBC 又は減衰品を最終濃度がそれぞれ 0.036～3.6 nmol/L、0.013～1.3 µmol/L 又は 0.048～4.8 µL/mL となるように添加し、37℃で 24 時間インキュベーションしたとき、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の mRNA 発現量への影響は認められなかった。

6.2.1.3 酵素阻害 (CTD 4.2.2.4-3)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対するフルシクロビン 0.04~40 nmol/L、anti-OHACBC 0.01~13 µmol/L 及び減衰品 0.05~50 µL/mL の阻害作用を検討した。フルシクロビン、anti-OHACBC 及び減衰品は、評価したいずれの CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった。また、フルシクロビン、anti-OHACBC 及び減衰品は、評価したいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的及び代謝依存的な阻害作用を示さなかった。

6.2.1.4 トランスポーターに関する検討 (CTD 4.3-14 : Int J Mol Sci 2016; 17: 1730 (参考資料))

P-gp、BCRP 若しくは MRP4 を発現させた膜小胞、OAT1 を発現させた Flp-In-293 細胞、又は OAT3、OCT2、OATP1B1 若しくは OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞にフルシクロビンを添加したとき、これらの膜小胞及び細胞株のいずれにおいても、対照の膜小胞及び細胞株と比較してフルシクロビンの取込みの増加は認められなかった。

P-gp、BCRP 若しくは MRP4 を発現させた膜小胞、OAT1 を発現させた Flp-In-293 細胞、又は OAT3、OCT2、OATP1B1 若しくは OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞にフルシクロビンを最終濃度が 100 µmol/L~12.5 mmol/L (P-gp、BCRP 及び MRP4) 又は 100 µmol/L~10 mmol/L (OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3) となるように添加し、各トランスポーターの基質の輸送に対するフルシクロビンの阻害作用を検討した。その結果、P-gp、MRP4、OAT1、OCT2 及び OATP1B1 に対する IC₅₀ は、それぞれ 2.95、9.28、3.98、8.95 及び 5.41 mmol/L であり、BCRP、OAT3 及び OATP1B3 に対する IC₅₀ は算出できなかった。

以上より、申請者は、P-gp、MRP4、OAT1、OCT2 及び OATP1B1 に対するフルシクロビンの IC₅₀ は、本剤をヒトに投与したときに想定されるフルシクロビンの最高血中濃度 (440 pmol/L) と比較して十分大きいことから、本剤がこれらの薬物トランスポーターの阻害を介した薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低いと説明した。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 国内第 I 相試験 (NMK36P1 試験、CTD 5.3.3.1、実施期間 2010 年 1 月~2010 年 ■ 月)

健康成人男性 (6 例) に本剤 174.4~201.4 MBq を単回静脈内投与し、血中、血漿中及び各臓器・組織中放射能分布率、血漿中及び尿中における本薬及び代謝物の存在比、並びに anti-OHACBC の血漿中及び尿中濃度を評価した。

本剤投与 2、5、10、15、30、60、120、180、240 及び 360 分後における血中及び血漿中放射能分布率、並びに本剤投与 3、10、17、24、36、48、60、72、84、150 及び 220 分後における各臓器・組織への放射能分布率を評価した (いずれも減衰補正あり)。血中及び血漿中放射能分布率は、投与 2 分後にそれぞれ 7.68±9.89 及び 6.71±9.11%ID となり、その後経時的に低下し、投与 240 分後にはそれぞれ 3.13±0.213 及び 1.98±0.257%ID となった。脳への放射能分布率は、投与 220 分後まで徐々に上昇したが、全ての評価時点において同程度であった (0.553~1.20%ID)。

各臓器・組織への放射能分布率は全ての評価時点において筋肉で最も高く、次いで肝臓、赤色骨髄、肺の順に高かった。筋肉の放射能分布率は、投与 72 分後まで徐々に上昇し (109±17.1%ID)、投与 220

分後まで維持された ($95.8 \pm 6.45\%ID$)。また、肝臓、赤色骨髄及び肺の放射分布率は、投与 3 又は 10 分後で最大 (それぞれ 18.1 ± 2.31 、 6.28 ± 1.10 及び $5.56 \pm 0.479\%ID$) となり、その後経時的に消失した。

投与 2、5、10、15、30、60、120、180、240 及び 360 分後の血漿中代謝物、並びに投与 6 時間後までの尿中代謝物を評価したとき、血漿中及び尿中には主に未変化体が検出され、投与 24 時間後までの放射能の尿中排泄率 (減衰補正あり) は $5.40 \pm 1.43\%ID$ であった。anti-OHACBC はいずれの測定時点においても血漿中及び尿中に検出されなかった。

吸収線量は、肝臓、脾臓、筋肉の順で高く、それぞれ 7.51 mGy/185 MBq、5.70 mGy/185 MBq、4.58 mGy/185 MBq であった。また、実効線量は 2.56 mSv/185 MBq であった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 国内第Ⅱ相試験 (NMK36-BT-P201 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 20 年 月 月)

神経膠腫患者 (5 例) に本剤 200.0～214.9 MBq を単回静脈内投与したとき、腫瘍組織採取部位の SUV_{max} の平均値 (29 箇所) は、本剤投与直後に 2.84 まで上昇した後、本剤投与 0.75～1 分後の画像では 2.22 まで低下したが、その後再び緩やかに上昇し、最終評価時期である本剤投与 55～60 分後の画像では 3.12 となった。また、T/N (対側) 比は本剤投与 2.5～3 分後の画像で最大値 (8.64) を、T/N (小脳) 比は本剤投与 7～9 分後の画像で最大値 (6.78) を示し、その後も最大値付近で維持され、本剤投与 55～60 分の画像ではそれぞれ 6.35 及び 5.14 であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 撮像時間について

申請者は、NMK36-BT-P201 試験における腫瘍組織採取部位の SUV 値及び T/N 比の時間推移を踏まえて、本剤投与直後から投与後 60 分の範囲で撮像することで良好な腫瘍描出能が得られると考えると説明した。

機構は、NMK36-BT-P201 試験における腫瘍組織採取部位の SUV 値及び T/N 比の時間推移を踏まえると、臨床薬理学的な観点からは、本剤を用いた PET 検査の撮像時間に関する申請者の説明は妥当と判断するが、国内第Ⅱ及び国内第Ⅲ相試験における視覚的読影結果も踏まえた撮像時間の妥当性については、7.R.5 項で引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験成績として、表 12 に示す国内臨床試験 5 試験の成績が提出された (薬物動態については、6 項参照)。

表 12 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	NMK36P1	I	健康成人	6 例	本剤 1 バイアル (185 MBq) を単回静脈内投与	安全性 薬物動態
		NMK36-BT-P201	II	臨床的に神経膠腫が疑われる患者	6 例	本剤 1 バイアル (185 MBq) を単回静脈内投与	有効性 安全性
		NMK36-BT-P202	II	臨床的に神経膠腫が疑われる患者	42 例	本剤 1 バイアル (87～127 又は 185～270 MBq) を単回静脈内投与	有効性 安全性
		NMK36-BT-P301	III	臨床的に神経膠腫が疑われる患者	22 例	本剤 1 バイアル (87～270 MBq) を単回静脈内投与	有効性 安全性
		NMK36-BT-P302	III	臨床的に神経膠腫が疑われる患者	49 例	本剤 1 バイアル (87～270 MBq) を単回静脈内投与	有効性 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内第 I 相試験 (NMK36P1 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 2010 年 1 月～ 月)

日本人健康成人を対象に、本剤投与時の安全性、薬物動態及び被曝線量を評価することを目的とした非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された (目標症例数：6 例)。

用法・用量は、本剤 1 バイアル全量 (185 MBq) を単回静脈内投与とされた。実際の投与放射エネルギーの範囲は 174.4～201.4 MBq であった。本剤投与直前～投与 90 分後、投与 150～170 分後及び投与 220～240 分後に全身の PET/CT 撮像が実施された。

登録された 6 例全例に本剤が投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は 2 例に認められ、注射部位紅斑及び血中フィブリノゲン減少が各 1 例に認められた。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.2 第 II 相試験

7.2.1 国内第 II 相試験 (NMK36-BT-P201 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 20 年 月～ 月)

臨床的に悪性神経膠腫 (WHO グレードⅢ又はⅣ) が疑われる日本人患者を対象に、本剤投与時の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された (目標症例数：5 例)。

主な組入れ基準は、臨床症状及び経過並びに脳の MRI 検査の結果に基づき、臨床的に悪性神経膠腫と診断され、脳腫瘍の摘出術を予定している 20 歳以上の日本人患者とされた。

用法・用量は、本剤 1 バイアル全量 (検定日時において 185 MBq) を単回静脈内投与とされた。実際の投与放射エネルギーの範囲は 200.0～214.9 MBq であった。本剤投与 0～60 分後まで頭部の PET/CT 撮像が実施された。

登録された 6 例のうち、治験薬が投与されなかった 1 例を除いた 5 例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS のうち 1 例を除く⁷⁾ 4 例が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、投与放射エネルギー及び評価時期別の本剤による PET 画像の視覚的読影結果と病理診断との一致率は表 13 のとおりであった。

7) NMK36-BT-P201 試験の目的 (投与放射能の幅、撮像開始時間の幅及び至適撮像開始時間の検討) を踏まえ、他の症例と異なる方法で画像作成された 1 例について、当該被験者から得られた画像を有効性の評価に含めることは適切ではないと判断された。

表 13 投与放射エネルギー及び評価時期別の本剤による PET 画像の視覚的読影結果と病理診断との一致率
(有効性の主要な解析対象集団)

評価時期	病理診断	組織採取部位数	本剤 87 MBq ^a 投与相当の画像			本剤 185 MBq ^a 投与相当の画像			本剤 270 MBq ^a 投与相当の画像		
			集積あり	集積なし	一致率 ^b (%)	集積あり	集積なし	一致率 ^b (%)	集積あり	集積なし	一致率 ^b (%)
投与後 10 分	腫瘍	29	25	4	86.2	25	4	86.2	25	4	86.2
	非腫瘍	2	0	2	100	0	2	100	0	2	100
投与後 30 分	腫瘍	29	26	3	89.7	26	3	89.7	26	3	89.7
	非腫瘍	2	0	2	100	0	2	100	0	2	100
投与後 50 分	腫瘍	29	27	2	93.1	27	2	93.1	27	2	93.1
	非腫瘍	2	0	2	100	0	2	100	0	2	100

a : 本剤投与直後から投与後 60 分まで PET を連続的に撮像して得られたデータから、各評価時期を中心に収集データ量を増減することにより、本剤 87、185 及び 270 MBq 投与で 10 分間のデータ収集を行った場合に相当する画像を作成した。

b : 本剤による PET 画像の視覚的読影結果と病理診断との一致率

安全性について、有害事象の発現割合は 40.0% (2/5 例) であり、頭痛及び倦怠感が各 1 例に認められた。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.2.2 国内第Ⅱ相試験 (NMK36-BT-P202 試験、CTD 5.3.5.2-2、実施期間 2013 年 10 月～2014 年 7 月)

臨床的に神経腫瘍が疑われる日本人患者を対象に、本剤投与時の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検非対照試験が国内 11 施設で実施された (目標症例数 : 35 例)。

主な組入れ基準は、臨床症状及び経過並びに脳の MRI 検査の結果に基づき、臨床的に神経腫瘍が疑われ、脳腫瘍の摘出術を予定している 20 歳以上の日本人患者とされた。

用法・用量は、本剤 1 バイアル全量 (検定日時において 185 MBq) を単回静脈内投与とされ、投与放射エネルギーは 185～270 MBq (高投与放射エネルギー) 又は 87～127 MBq (低投与放射エネルギー) となるように、本剤の投与時刻が調整された。実際の投与放射エネルギー (中央値 [範囲]) は、高投与放射エネルギーの被験者 (20 例) では 253.9 [211.2, 287.1] MBq、低投与放射エネルギーの被験者 (20 例) では 123.5 [106.0, 131.0] MBq であった。本剤投与後 10～20 分及び 40～50 分の 2 回、頭部の PET/CT 撮像がそれぞれ開始され、いずれも撮像時間は 10 分間とされた。なお、2 回目の撮像結果は、1 回目の撮像結果と比較することで PET 撮像時間の範囲を検討するために用いられた。

登録された 42 例のうち、治験薬が投与されなかった 2 例を除いた 40 例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、生検未実施 3 例及び神経腫瘍以外の腫瘍であった 2 例を除いた 35 例が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

診断能評価のための組織採取の手順として、造影 (－) PET (＋) と考えられる領域から 1 カ所採取するように計画し、造影 (－) PET (＋) と考えられる領域の採取が計画できない場合には造影 (＋) PET (＋) と考えられる領域を 1 カ所採取するように計画された。また、脳腫瘍の摘出術時に、可能な場合には造影 (－) PET (－) と考えられる領域を 1 カ所採取することとされた。

有効性について、主要評価項目である、評価領域⁸⁾の病理診断を SOT とした場合の本剤による PET 画像 (1 回目撮像時) の視覚的読影結果の陽性的中率 [95%信頼区間⁹⁾] は 100% (26/26 組織 : 高投与放射エネルギーの被験者及び低投与放射エネルギーの被験者各 13 例) [86.8, 100] であり、事前に設定された評価基準

8) 中央画像判定で造影 (－) PET (＋) と判定された領域

9) Clopper-Pearson 法

(70%)を統計学的に有意に上回った($p<0.001$:二項検定、有意水準:片側 0.025)。また、評価領域 1 の病理診断を SOT とした場合の本剤による PET 画像(2 回目撮像時)の視覚的読影結果の陽性的中率は 100% (23/23 組織:高投与放射エネルギーの被験者 11 例、低投与放射エネルギーの被験者 12 例)であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 17.5% (7/40 例)であり、片麻痺、大脳障害、心室性期外収縮、嗅覚錯誤、上気道の炎症、皮膚剥脱、血中ブドウ糖増加、血圧上昇、尿中ブドウ糖陽性、好中球数減少、白血球数増加及び尿中蛋白陽性が各 1 例に認められた。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国内第Ⅲ相試験 (NMK36-BT-P301 試験、CTD 5.3.5.2-3、実施期間 20 年 月～20 年 月)

臨床的に神経膠腫が疑われる日本人患者を対象に、本剤投与時の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検非対照試験が国内 6 施設で実施された(目標症例数:21 例)。

主な組入れ基準は、臨床症状及び経過並びに脳の MRI 検査の結果に基づき、臨床的に神経膠腫が疑われ、脳腫瘍の摘出術を予定している 20 歳以上の日本人患者とされた。

用法・用量は、本剤 1 バイアル全量(検定日時において 185 MBq)を単回静脈内投与とされ、投与放射エネルギーは 78.3～297.0 MBq となるように、本剤の投与時刻が調整された。実際の投与放射エネルギー(中央値[範囲])は 150.25 [64.8, 303.6] MBq であった。本剤投与後 10～60 分の間で 10 分間、頭部の PET/CT 撮像が行われた。

登録された 22 例のうち、治験薬が投与されなかった 2 例を除いた 20 例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、神経膠腫以外の腫瘍であった 1 例、生検未実施 3 例及び組織採取部位のスナップショット画像が保存されていなかった 1 例を除いた 15 例が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、有効性の評価について、本剤を用いた PET 検査の診断能は、本試験のデータと国内第Ⅲ相試験 (NMK36-BT-P302 試験)の本剤群のデータ(7.3.2 参照)を併合したデータに基づき評価する計画とされた。

診断能評価のための組織採取は、造影(－)PET(－)と考えられる領域からの組織採取について、FLAIR 又は T2 強調画像で高信号領域からの採取を優先し、困難な場合には、腫瘍摘出術で切除を予定される FLAIR 又は T2 強調画像で等信号領域から採取する規定とされたことを除き、国内第Ⅱ相試験 (NMK36-BT-P202 試験)と同一の手順で行われた。

有効性について、主要評価項目である、評価領域 1¹⁰⁾の病理診断を SOT とした場合の本剤による PET 画像の視覚的読影結果の陽性的中率(FAS(併合))[95%信頼区間¹⁰⁾]は 88.0% (22/25 組織:25 例)[75.3, 100]であり、事前に設定された評価基準(70%)を統計学的に有意に上回った($p=0.003$:二項検定、有意水準:片側 0.025)。なお、各試験での評価領域 1 における陽性的中率は、NMK36-BT-P301 試験では 100% (11/11 組織:11 例)、NMK36-BT-P302 試験では 78.6% (11/14 組織:14 例)であった。

副次評価項目である、評価領域 2¹¹⁾の陽性的中率(FAS(併合))は 100% (3/3 組織:3 例)、全採取組織での病理診断を SOT とした場合の本剤による PET 画像の視覚的読影結果の感度及び特異度(FAS(併合))は、それぞれ 58.0% (29/50 組織)及び 61.5% (8/13 組織)であった。また、試験終了後に追加された副次評価項目である、FAS(併合)36 例のうち、造影(－)PET(－)と考えられる領域から

10) 検定に対応した 95%信頼区間(Wald 法)が事後的に算出された。

11) 中央画像判定で造影(+)PET(+)と判定された領域

採取された組織が中央画像判定で PET（－）と判定された 26 例における陰性的中率は 30.8%（8/26 組織）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 5.0%（1/20 例）であり、口渇が 1 例に認められた。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.3.2 国内第Ⅲ相試験（NMK36-BT-P302 試験、CTD 5.3.5.1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

臨床的に神経膠腫が疑われる日本人患者を対象に、本剤投与時の有効性及び安全性を評価することを目的とした無作為化非盲検比較試験が国内 8 施設で実施された（目標症例数：各群 26 例）。

主な組入れ基準は、臨床症状及び経過並びに脳の MRI 検査の結果に基づき、臨床的に神経膠腫が疑われ、脳腫瘍の摘出術を予定している 20 歳以上の日本人患者とされた。

用法・用量は、本剤群では本剤 1 バイアル全量（検定日時において 185 MBq）を単回静脈内投与とされ、投与放射エネルギーは 78.3～297.0 MBq となるように、本剤の投与時刻が調整された。実際の投与放射エネルギー（中央値 [範囲]）は 179.40 [91.9, 252.4] MBq であった。本剤投与後 10～60 分の間で 10 分間、頭部の PET/CT 撮像が行われた。その後、本剤群では、脳腫瘍の摘出術の実施までに撮像したナビ用 MRI 画像と本剤画像を参考に組織採取部位及び腫瘍摘出範囲を計画し、診断能評価のための組織採取及び腫瘍摘出術を実施した。また、対照群では、脳腫瘍の摘出術の実施までに撮像したナビ用 MRI 画像を参考に腫瘍摘出範囲を計画し、腫瘍摘出術を実施した。なお、被験者は、高悪性度神経膠腫（WHO グレードⅢ又はⅣ）が疑われる患者と低悪性度神経膠腫（WHO グレードⅠ又はⅡ）が疑われる患者の各々について、実施医療機関及び腫瘍全摘出の予定の有無を因子とする最小化法により無作為化された。

無作為化された 49 例のうち、本剤が投与されなかった 1 例を除いた本剤群の 25 例が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された 49 例のうち、治験薬が投与されなかった 1 例及び腫瘍摘出術未実施の 1 例を除く 47 例（本剤群 24 例、対照群 23 例）が FAS（転帰評価）とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、FAS（転帰評価）における高悪性度神経膠腫が疑われる患者及び低悪性度神経膠腫が疑われる患者は、本剤群ではそれぞれ 15 例及び 9 例、対照群ではそれぞれ 15 例及び 8 例であった。

診断能評価のための組織採取は、国内第Ⅲ相試験（NMK36-BT-P301 試験）と同一の手順で行われた。

有効性について、主要評価項目である高悪性度神経膠腫が疑われる患者（観察期間中に被験者が転院を希望した本剤群の 3 例を除く）における 9 カ月 PFS¹²⁾（直接法）は、本剤群では 33.3%（4/12 例）、対照群では 46.7%（7/15 例）であった。また、高悪性度神経膠腫が疑われる患者における 9 カ月 PFS（Kaplan-Meier 法）[95%信頼区間]は、本剤群 34.6 [10.9, 60.2] %、対照群 46.7 [21.2, 68.7] %であった。

副次評価項目である KPS¹³⁾ の腫瘍摘出術前からの変化を評価した結果は、表 14 のとおりであった。

12) 治験責任医師等により、以下のいずれかに当てはまると判断された場合に増悪と判定された。

- ・ ステロイド使用量が不変もしくは増量されている状態で、標的病変がベースラインの時点の SPD もしくは腫瘍が最も縮小した時点の SPD に対して 25%以上増大する（ただし、長径もしくはそれに直角に交わる最大径の絶対値のいずれかが 10 mm 未満であれば、SPD が 25%以上増大しても増悪としない）。
- ・ 標的病変や非標的病変に関わらず、新病変が出現する。
- ・ ステロイド使用量が不変もしくは増量されている状態で、FLAIR（又は T2 強調）画像で確認できる病変が、ベースラインの時点、もしくは腫瘍が最も縮小した時点に対して有意に増大する（ただし、腫瘍以外の要因を除く）。
- ・ 腫瘍以外の要因を除き、KPS が 20 以上低下する。
- ・ 死又は状態悪化による評価不能。

13) 患者の全身状態を 10%ごとのスコアで評価する指標

表 14 KPS の変化の評価（FAS（転帰評価））

評価時期	KPS の変化の評価							
	本剤群				対照群			
	評価 例数	改善	変化 なし	悪化	評価 例数	改善	変化 なし	悪化
全体集団								
腫瘍摘出術後 3 日以内	24	4.2 (1)	45.8 (11)	50.0 (12)	23	4.3 (1)	34.8 (8)	60.9 (14)
腫瘍摘出術後 28 日以降	23	21.7 (5)	43.5 (10)	34.8 (8)	22	13.6 (3)	54.5 (12)	31.8 (7)
高悪性度神経膠腫が疑われる患者								
腫瘍摘出術後 3 日以内	15	6.7 (1)	46.7 (7)	46.7 (7)	15	6.7 (1)	40.0 (6)	53.3 (8)
腫瘍摘出術後 28 日以降	14	28.6 (4)	35.7 (5)	35.7 (5)	14	14.3 (2)	57.1 (8)	28.6 (4)

%（例数）

改善：KPS が腫瘍摘出術前後で増加した場合

変化なし：KPS が腫瘍摘出術前後で同じ場合

悪化：KPS が腫瘍摘出術前後で減少した場合

安全性について、本剤群の有害事象の発現割合は 4.0%（1/25 例）であり、穿刺部位腫脹が 1 例に認められた。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤を用いた PET 検査の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。現在の神経膠腫の治療における第一選択は腫瘍摘出術である。脳腫瘍診療ガイドラインには、成人の膠芽腫では「手術後の一般状態が良い場合において、手術による摘出度が高いほど、無増悪生存期間と全生存期間の改善がみられる（推奨グレード C1）」と記載されており、実臨床では神経機能の温存を図りつつ可能な限り多くの腫瘍を摘出することが神経膠腫の治療の原則となっている。神経膠腫の腫瘍摘出術の適否や腫瘍摘出範囲は、MRI 画像に基づき決定されることが標準的である。造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域、並びに FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域がそれぞれ腫瘍と判断されるが、FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像は周辺の組織よりも水分が多い浮腫領域も高信号を示すことから、腫瘍範囲と一致しないことが多い。したがって、高悪性度神経膠腫では、主として造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域に基づき摘出術が計画されるものの、造影 T1 強調 MRI 画像は、BBB が破綻した部位しか造影されないことから、BBB が保持された部位がある場合には、浸潤範囲を含め腫瘍部位を正確に特定できない問題があることに加えて、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域から 3 cm 以上離れた部位にも腫瘍が存在する可能性があることも報告されている（J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1457-62）。低悪性度神経膠腫患者では、ほとんどの場合、造影 T1 強調 MRI 画像では造影されないことから、FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域に基づき摘出術が計画されるが（J Clin Oncol 2008; 26: 1338-45）、上記のとおり、FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域が必ずしも腫瘍の存在を反映していないという問題がある。以上のように、神経膠腫の腫瘍摘出範囲の決定にあたり、MRI 検査のみでは十分ではない場合もあることから、MRI 検査で得られる情報のみでは特定できない腫瘍を特定できる検査が求められている。

神経膠腫が疑われる患者を対象とした NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の併合データに基づく評価領域 1 における陽性的中率の結果（7.3.1 参照）から、本剤を用いた PET 検査は、悪性度によらず、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外に存在する腫瘍を一定以上の確度で特定できることが示された（7.R.2.2 参照）。また、NMK36-BT-P302 試験の主要評価項目である高悪性度神経膠腫が疑われる患者における 9 カ月 PFS について、本剤群の点推定値は対照群を上回らなかったが（7.3.2 参照）、

「全摘出¹⁴⁾の成否」及び「膠芽腫か否か」を考慮した部分集団解析の結果に基づく検討並びに MRI 検査に本剤を用いた PET 検査を上乗せした場合の腫瘍の摘出体積の増大の程度に関する検討から、本剤を用いた PET 検査は、高悪性度神経膠腫が疑われる患者において、腫瘍の摘出体積の増大を可能とし、それによる予後の改善への寄与が期待できると考えた（7.R.2.4 参照）。加えて、悪性神経膠腫が疑われる患者に本剤を投与したときの安全性についても臨床的に問題とはならないと判断できるものであった（7.R.3 参照）。一方、低悪性度神経膠腫患者では、上述のとおり FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域に基づき摘出術が計画されており、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の併合データに基づく診断能の結果から、本剤を用いた PET 検査の臨床的意義が得られる患者集団は、高悪性度神経膠腫が疑われる患者に限られると考える（7.R.2.2 参照）。

以上を踏まえると、本剤を用いた PET 検査は、悪性神経膠腫の腫瘍摘出計画時に MRI 検査に上乗せして使用することで、MRI 検査では特定できない腫瘍の局在や範囲に関する情報を与えるものと位置付けられ、摘出する腫瘍体積の増大とそれによる予後の改善への寄与が期待できるため、医療現場に提供する意義があるものと考ええる。

機構は、以下のように考える。悪性神経膠腫のうち、最も予後が不良な膠芽腫では、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域に基づく腫瘍体積に対して一定以上の体積を摘出できれば、摘出した腫瘍の体積の割合が大きいほど生命予後が改善することが報告されており（J Neurosurg 2011; 115: 3-8）、現在の神経膠腫の診療では、基本的に腫瘍摘出術が選択され、摘出の方針は予後の改善のために神経機能の温存を図りつつ可能な限り多くの腫瘍を摘出することが原則とされている。悪性神経膠腫の摘出術の腫瘍摘出範囲は、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域に基づき決定することが標準的であるが、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外にも腫瘍組織が存在することが課題と認識されている。本剤の有効性について、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の併合データに基づく評価領域 1 における陽性的中率の結果から、本剤を用いた PET 検査は、腫瘍の悪性度によらず、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外の腫瘍組織を一定以上の確度で特定できることが示された（7.R.2.2 参照）。また、NMK36-BT-P302 試験の主要評価項目である高悪性度神経膠腫が疑われる患者における 9 カ月 PFS について、本剤群の点推定値は対照群を上回らなかったが（7.3.2 参照）、被験者数が極めて限られることによる試験デザインの影響を受け、本剤を用いた PET 検査と無増悪生存期間の関係を必ずしも適切に反映していない可能性が高いと判断でき、NMK36-BT-P302 試験の本剤群の高悪性度神経膠腫が疑われる患者での評価領域 1 における摘出体積に基づく検討において、本剤を用いた PET 検査により腫瘍の存在を一定程度の体積で特定でき、特定した腫瘍を実際に摘出できた症例が認められたことも踏まえると、高悪性度神経膠腫が疑われる患者において MRI 検査に本剤を用いた PET 検査を上乗せして腫瘍摘出範囲を決定することで、予後がより改善する可能性がある手術を受けることができる患者が、実臨床において存在すると判断できる（7.R.2.4 参照）。ただし、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験のデザイン並びに初発時と再発時の悪性神経膠腫の手術方針の異同を考慮すると、提出された資料からは、再発時を考慮した診断能や有用性は示されていないことから、本剤を用いた PET 検査の対象は、初発の悪性神経膠腫に限られると判断する。本剤の安全性については、臨床的に問題となるものではないと判断できる（7.R.3 参照）。以上より、本剤を用いた PET 検査は、初発の悪性神経膠腫が疑われる場合に、腫瘍摘出範囲の検討に際して、造影 T1 強調 MRI 画像では特定できない腫瘍の存在部位に関する情報を上乗せして提供す

14) 本剤群では「造影（+）領域及び PET（+）領域のいずれも残存なし」と判定された患者。対照群では「造影（+）領域の残存なし」と判定された患者。

るものと位置付けることが可能であり、本剤を初発の悪性神経膠腫が疑われる患者における腫瘍摘出範囲の決定に資する医薬品として、本邦の医療現場に提供する意義はあると判断する。

一方、現在の低悪性度神経膠腫の診療では、FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域に基づく摘出が標準的である（J Clin Oncol 2008; 26: 1338-45）が、腫瘍ではない組織も高信号を示すことから、申請者は、本剤を用いた PET 検査の併用により、FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域の全摘出よりも腫瘍摘出範囲を縮小することの有用性を想定していた。しかしながら、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の併合データに基づく陰性的中率の結果（7.3.1 参照）は、FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域において、本剤を用いた PET 検査で本剤集積が認められない部位における腫瘍の存在を高い確度で否定できる結果とは判断しがたく、申請者が想定している本剤を用いた PET 検査の使用目的を考慮すれば、現在標準的に行われている腫瘍摘出範囲の計画によれば切除される部位にある腫瘍を不必要に残存させてしまう可能性を強く示唆する結果であることから、本剤を用いた PET 検査が、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外の腫瘍組織を一定以上の確度で特定できることを考慮しても、低悪性度神経膠腫が疑われる患者での腫瘍摘出範囲の決定において有用な追加情報を与えるとは判断できない。したがって、本開発で検討された範囲では、低悪性度神経膠腫が疑われる患者における本剤を用いた PET 検査の臨床的に意義のある有効性は示されておらず（7.R.2.2 参照）、臨床的に有用な検査とは位置付けられないと判断する。

以上より、本剤を用いた PET 検査は、初発の悪性神経膠腫が疑われる患者において、腫瘍摘出範囲の検討に際して、MRI 検査に上乗せして実施されることで、造影 T1 強調 MRI 画像では特定できない腫瘍の存在部位に関する情報を与えるものとして位置付けられるものと判断する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 国内第Ⅲ相試験の試験デザイン及び本剤の有効性の評価方針について

申請者は、本剤の国内第Ⅲ相試験の試験デザインについて、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験）では、本剤を用いた PET 検査の診断能を評価することに加え、MRI 検査に本剤を用いた PET 検査を上乗せすることによる患者の予後の改善への寄与を評価する計画とした。

本剤を用いた PET 検査の診断能については、本邦の神経膠腫の診療において、MRI 検査で得られる情報のみでは特定できない腫瘍を特定できる検査が求められており（7.R.1 参照）、本剤を用いた PET 検査により、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外に存在する腫瘍を一定以上の確度で特定することに意義があると考えたことから、国内第Ⅲ相試験では評価領域 1 の病理診断を SOT とした場合の陽性的中率を主要評価項目とした。また、本邦において「悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化」の効能・効果を有するアミノレブリン酸塩酸塩の悪性神経膠腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験での陽性診断率（65.8%）と同等以上の診断能を有することを示す必要があると考え、評価の基準値を 70% とし、評価の基準値を統計学的に有意に上回ることを評価する計画とした。

加えて、高悪性度神経膠腫が疑われる患者を対象として造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外に特定された腫瘍の摘出による予後の改善への寄与を確認することで、本剤を用いた PET 検査の臨床的意義を示しうると考え、当該患者の転帰評価を行うこととした。初発の悪性神経膠腫患者における腫瘍摘出術後の無増悪生存期間に関する報告（N Engl J Med 2005; 352: 987-96）を踏まえると、当該患者では 9 カ月以内に一定の割合で増悪又は死亡に至ることが見込まれたことから、NMK36-BT-P302 試験では、高悪性度神経膠腫が疑われる患者における 9 カ月 PFS を主要評価項目とした。

本邦の医療現場では、未承認であるものの、MET (^{11}C) を用いた PET 検査が神経膠腫の腫瘍摘出範囲の決定に使用されている実態がある。MET (^{11}C) を用いた PET 検査を実施した又は実施予定の患者も含めて国内第Ⅲ相試験を実施することについて、本剤を用いた PET 検査の診断能の評価には、診断能の評価のための組織採取部位に関する規定を設けることで影響を及ぼさないと考えたが、MRI 検査に本剤を用いた PET 検査を上乗せすることによる予後への影響の評価には、取得した MET (^{11}C) を用いた PET 検査の情報を考慮せずに腫瘍摘出計画を策定する規定を設けることは上記の医療実態を踏まえると困難であることから、影響を及ぼすと考えた。以上に加えて、神経膠腫は希少な疾患であり、本剤の投与対象である初発の神経膠腫患者はさらに限定されることを踏まえ、本剤の開発においては、MET (^{11}C) を用いた PET 検査の有無を考慮しない NMK36-BT-P301 試験と、MET (^{11}C) を用いた PET 検査を実施した又は実施予定の患者を除外する NMK36-BT-P302 試験をそれぞれ実施して、本剤を用いた PET 検査の診断能については、本剤の陽性的中率が事前に設定した評価の基準値を上回ることが統計学的に評価するために必要な症例数を確保する目的で、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の併合データに基づき評価する計画とし、また、MRI 検査に本剤を用いた PET 検査を上乗せすることによる予後への影響については NMK36-BT-P302 試験で評価する計画とした。NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験で、診断能の評価方法（組織採取部位の規定を含む）、及び MET (^{11}C) を用いた PET 検査に関する規定の有無を除く被験者の選択・除外基準は同一であることから、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の併合データに基づき本剤を用いた PET 検査の診断能を評価することは可能と考えた。

機構は、NMK36-BT-P302 試験について、MRI 検査に本剤を用いた PET 検査を上乗せすることによる 9 カ月 PFS の改善を適切に評価できるデザインであったのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。対象疾患の希少性等を踏まえ、NMK36-BT-P302 試験の目標症例数は、実施可能性の観点から 32 例（本剤群 16 例、対照群 16 例）とした。その上で、NMK36-BT-P302 試験における転帰の評価は、MRI 検査の情報をを用いて腫瘍摘出術を実施する対照群と、MRI 検査に加え本剤を用いた PET 検査の情報をを用いて腫瘍摘出術を実施する本剤群との比較とし、実施医療機関及び腫瘍全摘出予定の有無を因子とした無作為割付を行い、本剤群の 9 カ月 PFS が点推定値で対照群を上回ることを確認することとした。

本剤を用いた PET 検査が 9 カ月 PFS に及ぼす影響を適切に評価するためには、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域の全摘出が期待でき、かつ本剤を用いた PET 検査により腫瘍と特定された部位の全摘出が期待できる患者を対象とすることが理想的と考えるが、被験薬である本剤を用いた PET 検査を組入れ時点で実施することは困難と考えた。次善策としては、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域の全摘出が期待できる患者を対象とすべきであったが、NMK36-BT-P302 試験は、対象疾患の希少性等から診断能評価及び転帰評価の両方を実施する計画としたことから、腫瘍の全摘出予定の有無にかかわらず組入れ可能とせざるを得なかった。したがって、NMK36-BT-P302 試験のデザインは、MRI 検査に本剤を用いた PET 検査を上乗せすることによる 9 カ月 PFS の改善を適切に評価できるデザインではなかったと考える。なお、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域の全摘出が期待できる患者のみを組み入れるデザインで臨床試験を実施する場合、600 例以上をスクリーニングする必要があると考えることから、対象疾患の希少性を考慮すると、MRI 検査に本剤を用いた PET 検査を上乗せすることによる 9 カ月 PFS の改善を適切に評価できるデザインで NMK36-BT-P302 試験を実施することは困難であったと考える。

機構は、以下のように考える。病変の特定を目的とした本剤の臨床使用にあたって、病変が存在しない領域についても正確な情報を与えることが重要である。しかしながら、本邦の医療現場において、高悪性度神経膠腫では主に造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域に基づき腫瘍摘出範囲が計画されているが、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外にも腫瘍が存在する可能性が報告されていること（J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1457-62）、及び低悪性度神経膠腫では、ほとんどの場合、造影 T1 強調 MRI 画像で腫瘍が造影されず、FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域に基づき腫瘍摘出範囲が計画されているが、FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域は必ずしも腫瘍の存在を反映していないという問題があることから、悪性度によらず造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外の腫瘍の存在を特定できることの確実性が高ければ、臨床上有益な情報となり得ると判断できる。加えて、臨床試験であっても腫瘍摘出計画時に腫瘍と判断されない領域である PET（一）の組織を全例から採取する規定とすることは困難と考えることを踏まえると、本剤を用いた PET 検査の診断能の評価における主要評価項目を、評価領域 1 の病理診断を SOT とした場合の陽性的中率としたことは妥当と判断する。また、その評価の基準値を、本邦において「悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化」の効能・効果を有するアミノレブリン酸塩酸塩と同等以上の診断能が必要との考えに基づき 70%と設定したことについても妥当であったと判断する。ただし、神経膠腫の悪性度によって、腫瘍摘出範囲の決定の基本とする MRI 画像の種類が異なるため、本剤を用いた PET 検査に求められる役割も異なると判断できることから、診断能に関する結果の臨床的な意義を悪性度別に検討することは重要である。高悪性度神経膠腫患者では、造影 T1 強調 MRI 画像を基本として腫瘍摘出術が計画されることから、評価領域 1 における陽性的中率が良好であることに加え、MRI 検査に本剤を用いた PET 検査を上乗せすることによる影響を評価する目的で高悪性度神経膠腫が疑われる患者の転帰評価も行う計画としたことは妥当であり、本剤を用いた PET 検査の診断能の臨床的意義は、当該結果も踏まえて検討する必要があると判断する。一方、低悪性度神経膠腫が疑われる患者では、FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像に基づき腫瘍摘出術が計画されることから、本剤を用いた PET 検査が腫瘍摘出範囲の計画に有用な情報を与えるものであるかは、評価領域 1 における陽性的中率の結果に加え、陰性的中率に関する結果も踏まえて検討する必要があると判断する。

また、本剤を用いた PET 検査の診断能を NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の併合データに基づき評価する計画としたことについて、神経膠腫は希少な疾患であることから、MET (^{11}C) を用いた PET 検査の有無を考慮しない NMK36-BT-P301 試験と、転帰評価のために MET (^{11}C) を用いた PET 検査が実施された又は実施予定の患者を除外する NMK36-BT-P302 試験を実施して、本剤の陽性的中率が事前に設定した評価の基準値を上回ることを統計学的に評価するために必要な症例数を確保する観点から、NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験のデータを併合する計画としたことはやむを得なかった。その上で、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験における診断能の評価のための組織採取部位を、MET (^{11}C) による PET 画像を用いず MRI 画像及び本剤による PET 画像に基づき決定する規定で統一したこと、並びに被験者の選択・除外基準は MET (^{11}C) を用いた PET 検査に関する規定の有無を除き試験間で同一であったことを踏まえると、これらの試験の併合データに基づき本剤を用いた PET 検査の診断能の評価を行うことは可能と判断する。

高悪性度神経膠腫が疑われる患者における本剤を用いた PET 検査の臨床的意義に関する情報を得る目的で実施した NMK36-BT-P302 試験において、高悪性度神経膠腫患者では腫瘍摘出後 9 カ月以内に一定の割合で増悪又は死亡に至ることが見込まれることを踏まえて、主要評価項目を高悪性度神経膠腫が疑われる患者における 9 カ月 PFS としたことは妥当と考える。一方で、対象疾患の希少性を考慮し、NMK36-BT-P302 試験の目標症例数は実施可能性の観点から設定せざるを得ず、限られた症例数の中で

も評価項目により適した評価ができるよう全摘出が可能な症例等に評価対象を限定することも実施可能性上困難であった旨の申請者の説明には一定の妥当性があり、申請者が説明するように、NMK36-BT-P302 試験のデザインが MRI 検査に本剤を用いた PET 検査を上乗せすることによる 9 カ月 PFS の改善を精度高く評価できるものではなく、そのような規模でしか実施できなかったことはやむを得なかった。したがって、NMK36-BT-P302 試験の 9 カ月 PFS の結果については、NMK36-BT-P302 試験のデザインの限界も考慮して解釈する必要があるものと判断する（7.R.2.4 参照）。

7.R.2.2 本剤を用いた PET 検査の診断能について

申請者は、本剤を用いた PET 検査の診断能の評価について、以下のように説明した。NMK36-BT-P202 試験の結果、並びに NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の併合データのいずれにおいても、本剤を用いた PET 検査の評価領域 1 における陽性的中率は事前に設定した評価の基準値（70%）を統計学的に有意に上回っていた。また、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の併合データに基づく評価領域 1 における陽性的中率について、登録時に疑われた悪性度別の結果では、高悪性度神経膠腫が疑われる患者で 88.9%（16/18 組織：18 例）、低悪性度神経膠腫が疑われる患者で 85.7%（6/7 組織：7 例）であり、いずれにおいても全体集団と異なる傾向は認められなかった。なお、3 名の中央画像判定委員の全採取組織（63 組織）に対する PET 集積有無の判定結果について、読影者 2 名を 1 組としてそれぞれの一致率及び κ 係数を算出し（計 3 組）、本剤による PET 画像の読影の再現性を評価した結果、それぞれの組の一致率及び κ 係数は、90.5%及び 0.809、87.3%及び 0.745、90.5%及び 0.809 であり、いずれも高い一致率であった。

機構は、本邦の医療現場において、低悪性度神経膠腫では、FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域に基づく可及的摘出が標準的な治療方針とされていること（J Clin Oncol 2008; 26: 1338-45）を踏まえ、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験において示された造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外に存在する腫瘍を一定以上の確度で特定できるという本剤を用いた PET 検査の診断能の、低悪性度神経膠腫が疑われる患者における臨床的意義について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。低悪性度神経膠腫が疑われる患者では本剤を用いた PET 検査により FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域内における腫瘍の局在を特定し、当該領域の全摘出よりも摘出範囲を縮小することによる神経機能の温存への寄与という有用性を想定していた。したがって、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の併合データに基づく評価領域 1 における陽性的中率の結果から示された、本剤を用いた PET 検査により造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外に存在する腫瘍を一定以上の確度で特定できることの臨床的意義が得られる患者集団は、高悪性度神経膠腫が疑われる患者に限られると考える。

機構は、以下のように考える。NMK36-BT-P202 試験の結果、並びに NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の併合データのいずれにおいても、主要評価項目である評価領域 1 における陽性的中率は事前に設定した評価基準を達成した。また、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の併合データにおける登録時に疑われた悪性度別の評価領域 1 における陽性的中率は、高悪性度神経膠腫が疑われる患者及び低悪性度神経膠腫が疑われる患者のいずれも全体集団と同程度であった。加えて、3 名の中央画像判定委員の「全採取組織に対する PET 集積有無」の一致率は良好な値と判断できる。以上の結果

を踏まえると、本剤を用いた PET 検査は、腫瘍の悪性度によらず、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外の腫瘍組織を一定以上の確度で特定できることが示されたと判断する。

その上で、本剤を用いた PET 検査の診断能の臨床的意義について、以下のように考える。低悪性度神経膠腫が疑われる患者での本剤を用いた PET 検査の有用性について、申請者は、FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域の全摘出よりも腫瘍摘出範囲を縮小することによる有用性を想定して開発したが、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の副次評価項目である、造影（－）PET（－）で、かつ FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域から優先的に採取された組織のうち、中央画像判定で PET（－）と判定された組織における陰性的中率（7.3.1 参照）からは、FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域で本剤集積が認められない部位の腫瘍の存在を高い確度で否定できるとは判断しがたい。以上を踏まえると、現在標準的に行われている腫瘍摘出範囲の計画によれば切除される部位にある腫瘍を不必要に残存させてしまう可能性を強く示唆する結果であることから、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外の腫瘍組織を一定以上の確度で特定できることを考慮しても、低悪性度神経膠腫が疑われる患者の腫瘍摘出範囲の決定において、本剤を用いた PET 検査が有用な追加情報を与えるとは判断できない。したがって、低悪性度神経膠腫が疑われる患者における本剤を用いた PET 検査の臨床的に意義のある有効性は示されていないと判断する。

一方、高悪性度神経膠腫患者では、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域が主な摘出対象となることから、本剤を用いた PET 検査によって造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外の腫瘍組織を一定以上の確度で特定できることが示されたことは、本剤を用いた PET 検査により腫瘍摘出範囲の決定に有用な情報が追加されることを示唆すると判断できる。したがって、次項以降の本剤の有効性に関する検討は、高悪性度神経膠腫が疑われる患者を対象とする。

7.R.2.3 偽陽性及び偽陰性について

申請者は、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験における偽陽性及び偽陰性の発現状況を踏まえ、悪性神経膠腫が疑われる患者に本剤を用いた PET 検査を実施した場合の偽陽性及び偽陰性の影響について、以下のように説明した。全採取組織での特異度（FAS（併合））は 61.5%（8/13 組織）であり（7.3.1 参照）、偽陽性の症例が一定程度認められた。本剤を用いた PET 検査が、悪性神経膠腫が疑われる患者において MRI 検査との併用により腫瘍摘出範囲の決定に用いられる状況では、造影（－）PET（＋）領域は、神経機能の温存を図りつつ摘出対象とされる領域であり、偽陽性の頻度が低いことが求められると考えるが、評価領域 1 で偽陽性が生じた要因は、採取部位がナビ用 MRI 画像上の位置からわずかにずれた又は PET 集積の範囲を広めに取りすぎたことに起因するサンプリングエラー（2 例）や中央病理診断では非腫瘍と判定されたが治験責任医師は腫瘍の初期像と考えられる極めてまれな例と判断した症例（1 例）であり、試験手順に起因するものとする。したがって、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の偽陽性の発現例数とその理由を踏まえると、本剤を用いた PET 検査について、実臨床での偽陽性による懸念は示唆されていないと考える。

また、全採取組織での感度（FAS（併合））は 58.0%（29/50 組織）であり（7.3.1 参照）、偽陰性の症例も一定程度認められた。偽陰性の要因について、神経膠腫が浸潤性に広がる性質を有し、腫瘍の中心部から離れるほど腫瘍細胞の密度が低下することから、本剤の単位体積あたりの集積量の低下のために偽陰性が一定の頻度で生じる可能性はあると考える。実臨床において、悪性神経膠腫が疑われる患者では、造影（－）PET（－）領域は積極的な切除対象としないことが考慮される領域であり、当該領域で偽

陰性が生じた場合、摘出すべき腫瘍を残存させるリスクに繋がることから、本剤を用いた PET 検査において偽陰性が一定の頻度で生じることは、医療現場に注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験において認められた偽陽性の症例について、申請者は評価領域 1 で認められた 3 例は試験手順に起因する旨説明しているが、試験手順に起因しない偽陽性の症例も認められており、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の併合データに基づく本剤による PET 検査の特異度の結果（61.5%（8/13 組織））を踏まえると、実臨床においても本剤を用いた PET 検査で偽陽性が生じるものと考ええる。しかしながら、悪性神経膠腫の腫瘍摘出術における摘出範囲は、特定された腫瘍部位の全摘出を目指すものの神経機能の温存ができるよう計画されることを踏まえると、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験において認められた偽陽性は、本剤を用いた PET 検査の有用性を大きく損なうものではないと判断する。

一方で、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の併合データの感度に加え、当該データにおける、造影（－）PET（－）と考えられる領域について、FLAIR 又は T2 強調画像で高信号領域からの採取を優先して治験責任医師又は治験分担医師により採取された組織が中央画像判定で PET（－）と判定された 26 例の陰性的中率の結果は 30.8%（8/26 組織）であり、偽陰性であった 18 例のうち FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像で高信号領域から組織採取された症例は 17 例であったことから、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外の FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域について、PET 画像上の本剤集積がないことを以て、腫瘍組織の存在を否定できるものではないと判断する。したがって、悪性神経膠腫が疑われる患者で FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域の情報から腫瘍と判断された場合に、偽陰性が懸念される本剤を用いた PET 検査の結果を過度に重視しないよう情報提供することは重要と判断する。以上より、本剤を用いた PET 検査で偽陰性が生じる可能性については、偽陰性が一定の頻度で生じることに関する注意喚起がなされ、それを踏まえた適切な腫瘍摘出範囲の計画がなされるのであれば、医療現場で現在実施されている造影 MRI 検査では特定できていない腫瘍の存在を特定できることを考慮すると、本剤を用いた PET 検査の有用性を大きく損なうものではないと判断する。

7.R.2.4 本剤を用いた PET 検査の診断性能に基づく有用性について

機構は、NMK36-BT-P302 試験の主要評価項目とされた高悪性度神経膠腫が疑われる患者における 9 カ月 PFS について、本剤群の点推定値（33.3%（4/12 例））が対照群（46.7%（7/15 例））を上回らなかったことを踏まえても、高悪性度神経膠腫が疑われる患者での本剤を用いた PET 検査の診断性能に基づく有用性が認められたと考え得るのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。NMK36-BT-P302 試験の主要評価項目（高悪性度神経膠腫が疑われる患者における 9 カ月 PFS）の結果について、以下の点を踏まえ、「全摘出の成否¹⁴⁾」及び「膠芽腫か否か」の 2 要因を考慮した検討を行った結果は表 15 のとおりであった。なお、高悪性度神経膠腫が疑われる患者について、NMK36-BT-P302 試験の組入れ時に造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域の全摘出の予定ありとされた被験者及び NMK36-BT-P302 試験において実際に全摘出が達成された被験者は、本剤群（15 例）ではそれぞれ 9 及び 3 例、対照群（15 例）ではそれぞれ 10 及び 6 例であった。

- 造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域の全摘出が予定されている患者を対象とすれば、本剤を用いた PET 検査が PFS に及ぼす影響を適切に検討可能であったと考えるものの、対象疾患の希少性等から NMK36-BT-P302 試験をそのような計画とすることが困難であったこと（7.R.2.1 参照）。

- 高悪性度神経膠腫の中でも膠芽腫と膠芽腫以外では予後が大きく異なること（Neurol Med Chir 2017; 57(Suppl 1): 9-102）。

表 15 「全摘出の成否」及び「膠芽腫か否か」の 2 要因を考慮した
NMK36-BT-P302 試験の主要評価項目の部分集団解析結果（FAS（転帰評価））

全摘出の成否 (実施医療機関の判定)	膠芽腫か否か (実施医療機関の判定)	9 カ月 PFS	
		本剤群 (12 例 ^a)	対照群 (15 例)
全摘出	膠芽腫	1/2 例	1/3 例
	膠芽腫以外	1/1 例	3/3 例
非全摘出	膠芽腫	0/5 例	1/4 例
	膠芽腫以外	2/4 例	2/5 例

a：観察期間中に被験者が転院を希望した 3 例を除く

9 カ月 PFS が最も低いと想定された「膠芽腫」かつ「非全摘出」の部分集団の被験者数は、対照群（4 例）と比較して本剤群（5 例）で多く、9 カ月 PFS が最も高いと想定された「膠芽腫以外」かつ「全摘出」の部分集団の被験者数は対照群（3 例）と比較して本剤群（1 例）で少なかった。群間での例数の違いはわずかであったが、少数例で実施した NMK36-BT-P302 試験では、これら 2 要因の群間での偏りが 9 カ月 PFS の比較に強く影響したと考えられた。これらの部分集団の結果について、「膠芽腫」かつ「全摘出」の部分集団において、極めて少ない例数の比較ではあるが、無増悪生存期間が 9 カ月を超えた被験者に関して本剤群の結果は対照群の結果を下回らず、本剤の有用性が否定されるような結果ではなかった。また、「膠芽腫」かつ「非全摘出」の部分集団において、「膠芽腫」かつ「非全摘出」にもかかわらず、対照群の 1 例では無増悪生存期間が 9 カ月を超えており、その理由として、当該被験者では、概ね造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域の全摘出が達成されていたこと（造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域の摘出率 96.1% 画像判定委員会による体積測定）、及びテモゾロミドを用いた標準的な術後化学放射線療法に加えて、同じ部分集団の他の被験者では使用されていなかったベバシズマブ（遺伝子組換え）が使用されていたことが考えられた。一方、膠芽腫患者における無増悪生存期間に関する報告（N Engl J Med 2005; 352: 987-96）等を踏まえると、膠芽腫患者において 6 カ月 PFS が向上することには一定の意義があると考え、「膠芽腫」かつ「非全摘出」の部分集団での無増悪生存期間が 6 カ月を超えていた被験者数を評価したところ、対照群（1/4 例）と比較して本剤群（4/6 例）で多い傾向が認められた。また、本剤群で無増悪生存期間が 6 カ月を超えた 4 例のうち 3 例は、本剤を用いた PET 検査により摘出体積が増大した被験者であった。なお、対照群で無増悪生存期間が 6 カ月を超えていた被験者は、無増悪生存期間が 9 カ月を超えていた上述の 1 例のみであった。以上を踏まえると、本剤を用いた PET 検査により腫瘍の摘出体積が増大することで、膠芽腫患者において予後の改善に寄与していることが示唆されていると考える。一方で、「膠芽腫以外」かつ「非全摘出」の部分集団の本剤群では、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外に本剤の集積が認められたものの、集積部位が機能領域であったために追加切除が実施されなかった等の理由により、本剤を用いた PET 検査により摘出体積が増大された被験者は認められず、上記の部分集団解析の結果から、膠芽腫以外の高悪性度神経膠腫患者における本剤を用いた PET 検査による予後の改善への寄与を確認できなかった。しかしながら、膠芽腫を含め、高悪性度神経膠腫の手術においては、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域を切除対象とし、神経機能の温存を図りつつ可能な限り多くの腫瘍を摘出する治療方針であること、及び腫瘍をより多く切除することで生命予後

が改善することが報告されていること（7.R.1 参照）を踏まえると、膠芽腫以外の高悪性度神経膠腫の患者においても、本剤を用いた PET 検査により、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外の腫瘍の存在を特定し、摘出体積を増大することで、予後の改善への寄与が期待できると考える。

また、悪性神経膠腫の腫瘍摘出術においては、腫瘍摘出率の向上による予後の改善と神経機能が失われることによる影響を患者ごとに考慮した上で腫瘍摘出範囲が決定され、その後の治療方針についても患者背景や患者の状態等を踏まえ多岐にわたる選択肢の中から総合的に決定されることから、本剤を用いた PET 検査によって患者が得るベネフィットはそれらの患者の個別の状況を踏まえ評価することが妥当と考え、有用性判定委員会による患者ごとのベネフィット評価を事後的に実施した。その結果、NMK36-BT-P302 試験の本剤群の高悪性度神経膠腫が疑われる患者 15 例において、評価領域 1 の体積（画像判定委員会による測定）は $16.3 \pm 10.3 \text{ cm}^3$ （平均値±標準偏差）であり、個別値の範囲は $5.0 \sim 37.7 \text{ cm}^3$ であった。また、術前の造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域の体積に対する評価領域 1 の体積の割合（個別値の範囲）は $17.5 \sim 1143.7\%$ であった。初発の膠芽腫患者を対象とした造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域に基づく腫瘍摘出率と生命予後との関係性を評価した報告では、腫瘍摘出率が 80%以上、90%以上、100%の場合の全生存期間（中央値）はそれぞれ 12.8 カ月、13.8 カ月、16 カ月であり（J Neurosurg 2011; 115: 3-8）、MRI 造影領域に対して一定以上の体積を摘出できれば、10%の腫瘍摘出率の向上であっても生命予後の改善につながると考えられることを踏まえると、NMK36-BT-P302 試験の結果からは、本剤を用いた PET 検査により予後の改善への寄与が期待できる程度の体積又は割合を以て腫瘍の存在を特定できることが示されていると考える。さらに、NMK36-BT-P302 試験の本剤群の高悪性度神経膠腫が疑われる患者（15 例）において、MRI 検査のみで腫瘍摘出が計画された範囲と比較してより多くの腫瘍が切除された被験者は 7 例であり、そのうち有用性判定委員会によるベネフィット評価において、本剤を用いた PET 検査により腫瘍の摘出体積が増大し、かつ造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域に基づく腫瘍体積に対して腫瘍の摘出体積の割合が 78%を超えたと判定された症例は 6 例であった。また、これらの症例の KPS は、2 例では術前から改善、3 例では術前の状態を維持しており、機能予後を改善又は維持しつつ摘出体積の増大が可能であったことが示された。なお、MRI 検査のみで計画された腫瘍摘出範囲と比較してより多くの腫瘍が切除されなかった 8 例のうち 3 例は、本剤を用いた PET 検査で集積を認める病変が認められたものの、本剤の集積部位が機能野に存在するために当該領域を切除できなかった症例であった。

機構は、以下のように考える。全摘出の成否を含めた腫瘍摘出の程度及び腫瘍の悪性度は予後に大きく影響する因子として知られているが（J Neurosurg 2011; 115: 3-8、Neurol Med Chir 2017; 57(Suppl 1): 9-102）、被験者数が十分ではないこと等により、NMK36-BT-P302 試験では当該因子の影響を十分に制御できず、それらの因子に群間で偏りが生じたことが NMK36-BT-P302 試験の結果に影響した可能性があるとの申請者の説明には一定の妥当性があると判断する。また、事後的な解析であり、極めて少数例での検討ではあるものの、全摘出の成否及び膠芽腫か否かを考慮した部分集団解析では、膠芽腫患者において、無増悪生存期間が 9 カ月を超えた被験者数は本剤群と対照群で大きな違いはなかったものの、無増悪生存期間が 6 カ月を超えた被験者数は対照群と比較して本剤群で多い傾向が認められた。加えて、膠芽腫以外の高悪性度神経膠腫が疑われる患者においても、無増悪生存期間が 9 又は 6 カ月を超えた被験者数に群間差はなかったものの、いずれも本剤群で対照群での被験者数を下回る傾向は認められなかった。以上を踏まえると、NMK36-BT-P302 試験の主要評価項目（高悪性度神経膠腫が疑われる患者における 9 カ月 PFS）の結果は、被験者数が極めて限られることによる試験デザインの影響を受け、本剤を

用いた PET 検査と無増悪生存期間の関係を必ずしも適切に反映していない可能性が高いと判断する。さらに、脳腫瘍診療ガイドラインでは、膠芽腫では手術による摘出の程度が高いほど、生命予後の改善が認められるとされていること、本剤を用いた PET 検査により、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外の腫瘍組織を一定以上の確度で特定できることが示されたこと（7.R.2.2 参照）及び NMK36-BT-P302 試験の本剤群の高悪性度神経膠腫が疑われる患者での評価領域 1 における摘出体積に基づく検討において、本剤を用いた PET 検査により造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外の腫瘍の存在を一定程度の体積で特定でき、特定した腫瘍を実際に摘出できた症例が認められた旨の申請者の説明を踏まえると、高悪性度神経膠腫が疑われる患者において MRI 検査に本剤を用いた PET 検査を上乗せして腫瘍摘出範囲を決定することで、予後がより改善する可能性がある手術を受けることができる患者が、実臨床において存在すると判断する。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明した。神経膠腫が疑われる患者を対象とした国内臨床試験 4 試験（NMK36-BT-P201 試験、NMK36-BT-P202 試験、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験）の併合解析における有害事象の発現割合は 12.2%（11/90 例）であり、本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 7.8%（7/90 例）であった。重症度が高度の有害事象は 1 例（血圧上昇）で発現したが、治験薬との因果関係は否定された。その他の有害事象の重症度はいずれも軽度であった。また、健康成人及び前立腺癌患者を対象とした国内臨床試験 4 試験（NMK36P1 試験、NMK36-PC-P201 試験、NMK36-PC-P202 試験及び NMK36-PC-P203 試験）の併合解析における有害事象の発現割合は 10.6%（12/113 例）であり、本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 2.7%（3/113 例）であった。有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

健康成人、前立腺癌患者及び神経膠腫患者を対象とした海外臨床試験 2 試験（GE-148-001 試験及び BED008 試験）の併合解析における有害事象の発現割合は 7.4%（7/94 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 1.1%（1/94 例）であった。神経膠腫患者 1 例で重症度が CTCAE グレード 5 の有害事象（神経膠芽細胞腫）が発現し、当該有害事象のため死亡したが、本剤との因果関係は否定された。その他の有害事象の重症度は軽度又は CTCAE グレード 1 であった。

本剤の安全性の評価に用いた上記の国内外の臨床試験 10 試験全体で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛（1.0%、3/297 例）、鼻咽頭炎（1.0%、3/297 例）、白血球数増加（0.7%、2/297 例）、尿中血陽性（0.7%、2/297 例）、尿中ブドウ糖陽性（0.7%、2/297 例）であった。このうち鼻咽頭炎及び尿中血陽性は全例で本剤との因果関係が否定され、他の事象は因果関係が否定されない症例があったが、いずれも軽度であった。

また、海外での製造販売後（自発報告及び市販後試験）において 195 件の有害事象が報告され、そのうち重篤な有害事象は塞栓症 2 件、下痢、嘔吐及び死亡各 1 件であった。死亡については原疾患である前立腺癌の進行によるものであり、本剤との因果関係は否定されている。また、塞栓症、下痢及び嘔吐についてはいずれも本剤との因果関係や転帰の詳細は不明であり、報告件数も限られることから、本剤の臨床使用において問題となるものではないと考える。

以上より、神経膠腫が疑われる日本人患者に本剤を投与したときの安全性に特段の問題はないものと判断した。

機構は、本剤の国内外の臨床試験で発現した有害事象の種類に特定の傾向はなく、ほとんどが軽度又は中等度の事象であり、高度の有害事象は本薬との因果関係が否定されていること、また、本剤の海外での製造販売後安全性情報から特段の安全性上の問題なく使用されていると考えることから、本剤の安全性は臨床的に問題となるものではないと判断する。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果の設定根拠について、以下のように説明した。国内臨床試験成績から、神経膠腫が疑われる患者に対する本剤の有効性が確認できたと考え、申請時は、「神経膠腫を疑う患者の腫瘍の可視化」とした。しかしながら、本剤を用いた PET 検査の診断能の意義に関する悪性度別の検討から、本剤を用いた PET 検査により造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外に存在する腫瘍を一定以上の確度で特定できることの臨床的意義が得られる患者集団は、高悪性度神経膠腫が疑われる患者に限られると考える（7.R.2.2 参照）。加えて、本開発においては、再発の神経膠腫患者を対象とした適切な計画での本剤を用いた PET 検査の診断能及び有用性を評価したデータは得られていないこと、及び本剤を用いた PET 検査の有用性は、腫瘍摘出計画において MRI 検査に上乗せすることでより多くの腫瘍を特定し、摘出体積を増大することにあることから、効能・効果は「初発の悪性神経膠腫を疑う患者における、MRI 検査との併用による腫瘍摘出計画の決定」とすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験の成績及び実臨床での神経膠腫が疑われる患者における摘出術の方針を踏まえると、本剤を用いた PET 検査の臨床的な意義は、悪性神経膠腫が疑われる患者において、MRI 検査に本剤を用いた PET 検査を上乗せすることで、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外の腫瘍の存在を特定して、可能な限り摘出腫瘍を増やすことに貢献する情報を提供できると判断する。その結果、患者が、予後がより改善する可能性がある手術を受けることができると推定される（7.R.2 参照）。以上を踏まえ、本剤の効能・効果において、投与対象は悪性神経膠腫が疑われる患者であること、及び本剤を用いた PET 検査は MRI 検査と併用することでより適切な腫瘍摘出範囲の計画に資することを明示することが妥当と判断する。加えて、悪性神経膠腫の再発時には、初発時には存在しない放射線壊死との鑑別が必要であることや、脳腫瘍診療ガイドラインでは再発膠芽腫の再摘出術の意義として症状軽減やステロイドの減量等が挙げられており、初発と再発の摘出術の意義や手術方針が異なることを踏まえると、初発時とは異なる診断能や有用性が求められるが、再発時を考慮した診断能や有用性のデータは示されていないことから、本剤を用いた PET 検査の対象は、初発の悪性神経膠腫が疑われる患者とすることが適切と判断する。以上を踏まえ、本剤を用いた PET 検査の対象と役割がより明確となるよう、効能・効果は以下のようにすることが適切と判断する。

〔効能・効果〕

初発の悪性神経膠腫が疑われる患者における腫瘍の可視化

ただし、磁気共鳴コンピューター断層撮影検査による腫瘍摘出計画時における腫瘍摘出範囲の決定の補助に用いる。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。投与放射エネルギーについて、以下のように考える。国内第Ⅱ相試験（NMK36-BT-P201 試験）において、本剤 87 MBq 投与相当の画像、

本剤 185 MBq 投与相当の画像、及び本剤 270 MBq 投与相当の画像のそれぞれに基づく視覚的読影結果と病理診断との一致率は同様であること（表 13）、並びに国内第Ⅱ相試験（NMK36-BT-P202 試験）において低投与放射エネルギー（87～127 MBq）の被験者 13 例及び高投与放射エネルギー（185～270 MBq）の被験者 13 例での評価領域 1 における陽性的中率はいずれも 100%（13/13 組織）であり、投与放射エネルギーによる違いはないことがそれぞれ示された。これらの結果を踏まえて、本剤の投与放射エネルギーを 87～270 MBq として実施した国内第Ⅲ相試験（NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験）において初発の高悪性度神経膠腫が疑われる患者に対する本剤の有効性が確認でき（7.R.2 参照）、本剤の安全性に特段の問題はないことが示されたことから（7.R.3 参照）、用法・用量における本剤の投与放射エネルギーは、87～270 MBq とすることが妥当と判断した。また、本剤を用いた PET 検査の撮像開始時間及び撮像時間について、以下の試験成績を踏まえ、本剤投与後 10 分から 50 分の間に撮像を開始し、投与後 60 分までの範囲で撮像することにより、本剤の有効性及び安全性を担保可能と考えた。一方で、NMK36-BT-P202 試験、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験ではいずれも本剤投与 10 分から 50 分の間に撮像を開始し、10 分間の撮像が行われたが、撮像時間は撮像機器に応じて調整する必要があることを踏まえると、用法・用量に撮像時間を設定せず、投与後 10～50 分に撮像を開始する旨を設定した上で、本剤投与後 60 分までの範囲で撮像が行われるよう、国内第Ⅲ相試験での撮像条件等を医療現場に情報提供することが適切と考えた。以上より、本剤の申請用法・用量は妥当と考えた。

- 国内第Ⅱ相試験（NMK36-BT-P201 試験）における腫瘍組織採取部位の SUV 値及び T/N 比の時間推移から、本剤投与直後から投与後 60 分の範囲で撮像することにより良好な腫瘍描出能が得られることが示されており（6.R.1 参照）、また、評価時期（本剤投与後 10、30 及び 50 分）別の視覚的読影結果と病理診断との一致率を比較したところ、データの取得時期によらず同様の一致率が得られた（表 13）。
- 本剤投与後 10 分から 50 分の間に撮像を開始し、投与後 60 分までの範囲で撮像する規定で実施した国内第Ⅲ相試験（NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験）において初発の高悪性度神経膠腫が疑われる患者に対する本剤の有効性が確認でき（7.R.2 参照）、臨床的に許容可能な安全性が示された（7.R.3 参照）。
- 国内第Ⅱ相試験（NMK36-BT-P202 試験）において、本剤投与後 10 分から 20 分の間に撮像を開始して 10 分間のデータ収集を行ったときの画像（26 組織）及び本剤投与後 40 分から 50 分の間に撮像を開始して 10 分間のデータ収集を行ったときの画像（23 組織）での評価領域 1 における陽性的中率はいずれも 100%であった。
- 国内第Ⅲ相試験（NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験）の併合データにおいて、本剤投与後 10 分から 30 分の間に撮像を開始して 10 分間撮像した症例及び本剤投与後 30 分から 50 分の間に撮像を開始して 10 分間撮像した症例での評価領域 1 における陽性的中率はそれぞれ 89.5%（17/19 組織）及び 83.3%（5/6 組織）であり、撮像開始時間によらず同様であった。

機構は、以下のように考える。提出された試験成績から、投与放射エネルギー 87～270 MBq で本剤投与後 10～50 分の間に撮像を開始し、投与後 60 分までの範囲で撮像を行うことにより、本剤の有効性及び安全性は担保可能である旨の申請者の説明は妥当と判断する。また、撮像時間は使用する機器に応じて調整する必要があることから、用法・用量で一律に規定しないとの申請者の方針も妥当である。以上より、投与放射エネルギーと撮像開始時間を規定した申請用法・用量（案）は妥当であるが、有効性が担保された投与後 60 分までの範囲で撮像が終了するよう、適切に注意喚起する必要があると判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤に関する製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。国内外の臨床試験における有害事象の発現状況及び海外での製造販売後の安全性情報を踏まえると、本剤の投与において問題となるような有害事象はないことから、本剤の安全性検討事項とする事象はないと考える。したがって、製造販売後における本剤投与時の副作用は、追加の医薬品安全性監視活動ではなく、通常の医薬品安全性監視活動により情報を集積することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験における有害事象の発現状況及び海外での製造販売後の有害事象に関する報告、並びに非臨床試験の結果（3 及び 5 参照）を踏まえると、本剤投与時の副作用の観点からは、追加の医薬品安全性監視活動を実施すべき事象はなく、通常の医薬品安全性監視活動により情報を集積するとの申請者の方針は妥当と判断できる。以上より、本剤の製造販売後の検討事項について、まずは通常の医薬品安全性監視活動により本剤投与時の情報を集積し、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施の可否を検討することが妥当と判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1、CTD 5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の初発の悪性神経膠腫を疑う患者における腫瘍の可視化に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、初発の高悪性度神経膠腫が疑われる患者において、MRI 検査と併用することで、腫瘍摘出術の計画時における腫瘍摘出範囲の決定に資する情報を与える医薬品として医療現場に提供する意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 3 年 2 月 1 日

申請品目

[販 売 名] アキュミン静注
[一 般 名] フルシクロビン (¹⁸F)
[申 請 者] 日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 3 月 23 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

悪性神経膠腫が疑われる患者への本剤を用いた PET 検査に関して、専門委員より、以下の意見が示された。本剤の有効性については転帰評価を合わせて判断することが望ましいとは考えるが、実際には対象疾患の希少性から適切な転帰評価が可能な試験を実施することは困難である。また、NMK36-BT-P302 試験は、症例数が限られていたことに加え、腫瘍全摘出の有無が考慮されていなかったことを踏まえると、NMK36-BT-P302 試験において本剤を用いた PET 検査で PET (+) 領域の追加摘出が予後改善に寄与し得るか評価することには限界があったと考えられる。したがって、NMK36-BT-P302 試験の 9 カ月 PFS の結果については、NMK36-BT-P302 試験のデザインの限界も考慮して解釈する必要がある。造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外のいずれの範囲を追加で摘出することが予後に寄与するかについて、提出された資料から本剤を用いた PET 検査は造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域外の腫瘍組織を一定以上の確度で特定できることが示されていることを考慮すると、本剤を用いた PET 検査で本剤集積が認められた部位の摘出には、造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域の摘出に基づく予後の改善への寄与と同様の寄与が期待できる。したがって、本剤を用いた PET 検査で本剤集積が認められた部位を造影 T1 強調 MRI 画像の高信号領域に追加して摘出することは支持されると考える。以上を踏まえると、NMK36-BT-P302 試験の主要評価項目である高悪性度神経膠腫が疑われる患者における 9 カ月 PFS について、本剤群の点推定値は対照群を上回らなかったが、本剤を用いた PET 検査を、初発の悪性神経膠腫が疑われる場合に、腫瘍摘出範囲の検討に際して、造影 T1 強調 MRI 画像では特定できない腫瘍の存在部位に関する情報を上乘せして提供するものと位置付けることは可能であり、本剤を初発の悪性神経膠腫が疑われ

る患者における腫瘍摘出範囲の決定に資する医薬品として、本邦の医療現場に提供する意義はあるとする機構の判断は支持できる。

また、低悪性度神経膠腫が疑われる患者への本剤を用いた PET 検査に関して、専門委員より、以下の意見が示された。NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の併合データに基づく陰性的中率の結果（審査報告（1）、7.3.1 参照）から、本剤を用いた PET 検査により腫瘍の存在を高い確度で否定できるものとは判断しがたい。一方で、神経膠腫は腫瘍組織の不均一性が高い腫瘍であることから、低悪性度神経膠腫が疑われる患者においても、FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像の高信号領域の中に T1 強調 MRI 画像では造影されない高悪性度の腫瘍組織が含まれている場合があり、本剤を用いた PET 検査によって悪性度が判断可能であれば、悪性度の高い部位を中心とした腫瘍摘出範囲に縮小することができるため、有用性は期待できる。しかしながら、PET 画像上の本剤集積と神経膠腫の悪性度との関係が適切に検討できる情報が得られておらず、提出された資料からは、低悪性度神経膠腫が疑われる患者への本剤の有用性は示されていないとする機構の判断は支持できる。

以上を含めた議論を経て、本剤の臨床的位置付け及び神経膠腫が疑われる患者における本剤の有効性に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2.3 偽陽性及び偽陰性について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討並びに専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 16 に示す安全性検討事項等を設定すること、並びに表 17 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・偽陰性	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動
及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成・提供

1.3 TBE の規格及び試験方法並びに有効期間について

実生産を反映した製造工程及び包装形態の TBE を試料として追加で実施された安定性試験（長期保存試験及び加速試験）の結果はいずれも安定であった。申請者は、当該安定性試験の結果に基づき、TBE について、設定した規格及び試験方法は妥当であり、有効期間を変更し、無色ガラス製バイアルに入れ、XXXXXXXXXX ゴム及びアルミキャップで施栓して、-20℃以下で遮光して保存するとき、3 カ月とする旨説明し、機構は、TBE の規格及び試験方法並びに変更後の有効期間は妥当と判断した。

機構は、以上の検討及び審査報告（1）における検討を踏まえて、TBE 及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本品目を承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当しないと判断する。

[効能・効果]

初発の悪性神経膠腫が疑われる患者における腫瘍の可視化

ただし、磁気共鳴コンピューター断層撮影検査による腫瘍摘出計画時における腫瘍摘出範囲の決定の補助に用いる。

[用法・用量]

通常、本剤1バイアル（87～270 MBq）を静脈内投与し、投与10～50分後にポジトロン断層撮影法により撮像を開始する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
%ID	Percentage of injected dose	投与量に対する割合
anti-OHACBC	trans-1-amino-3-hydroxycyclobutanecarboxylic acid	trans-1-アミノ-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸
BBB	Blood Brain barrier	血液脳関門
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
FET	O-(2-Fluoroethyl)-L-tyrosine	－
FDOPA	L-3,4-Dihydroxy-6-fluorophenylalanine	－
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IR	Infrared spectrophotometry	赤外吸収スペクトル測定法
KPS	Karnofsky performance status	－
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MET	Methionine	メチオニン
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴コンピューター断層撮影
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
MS	Mass spectrometry	質量分析法
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid	－
NMR	Nuclear magnetic resonance spectroscopy	核磁気共鳴スペクトル測定法
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PET	Positron emission tomography	ポジトロン断層撮影
PET (+)	－	PET 集積あり
PET (－)	－	PET 集積なし
PFS	Progression Free Survival rate	無増悪生存率
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
SD	Sprague-Dawley	－
SOT	Standard of truth	真のスタンダード
SPD	Sum of the products of the greatest diameters	全評価可能病変の長径とそれに直角に交わる最大径の積の総和
SUV	Standardized uptake value	標準取込み値

TBE	—	cis-1- (N-tert-ブトキシカルボニル) アミノ-3- [(トリフルオロメチル) スルホニルオキシ] シクロブタンカルボン酸エチルエステル
TLC	Thin layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
T/N	Tumor/Normal tissue	腫瘍/正常組織
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
造影 (+)	—	造影 T1 強調 MRI 画像で造影所見が明瞭
造影 (-)	—	造影 T1 強調 MRI 画像で造影所見が不明瞭
脳腫瘍診療ガイドライン	—	脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版 1. 成人脳腫瘍 2. 小児脳腫瘍編. 日本脳腫瘍学会編 金原出版; 2019
本剤	—	アキュミン静注
本薬	—	フルシクロビン (¹⁸ F)