

アキュミン静注に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、日本メジフィジックス株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本メジフィジックス株式会社

アキュミン静注

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本メジフィジックス株式会社

目次

用語及び略号一覧.....	3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 開発の経緯.....	4
1.5.3 海外の開発状況.....	4
1.5.4 本邦の開発状況.....	4
1.5.5 本剤の臨床的位置付け.....	7
1.5.6 参考文献.....	7

用語及び略号一覧

用語又は略号	内容
本剤	フルシクロビン (^{18}F) を有効成分とする診断用放射性医薬品, 開発コード: NMK36
Bq	Becquerel : 1 秒間に壊変する原子核の個数を表した放射能の単位
MRI	Magnetic resonance imaging : 磁気共鳴コンピューター断層撮影
PET	Positron emission tomography : ポジトロン断層撮影
SOT	Standard of truth : 真のスタンダード

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

フルシクロビン (^{18}F) は、米国エモリー大学の研究グループによって発見され、1999年に報告された¹⁾。当該報告において、同グループが、代謝を受けない非天然型アミノ酸である1-アミノシクロブタンカルボン酸に ^{11}C を導入した化合物が悪性腫瘍の診断において有用である可能性があることに着目し、物理的半減期が約20分と短い ^{11}C ではなく、約110分の物理的半減期を有する ^{18}F を用いたPET用薬剤の開発を行ってフルシクロビン (^{18}F) を得たこと、また脳腫瘍患者を対象に臨床研究を行い、アミノ酸トランスポーターをターゲットとした悪性腫瘍のPET用薬剤としてフルシクロビン (^{18}F) を使用しうると結論したことが示されている。

1.5.2 開発の経緯

脳腫瘍では主にMRIを用いた画像診断が行われているが、腫瘍の辺縁を十分に評価できず^{2,3)}、腫瘍摘出術の計画時に摘出部位や摘出範囲を適切に判断できない。脳腫瘍では十分な予後が得られておらず⁴⁾、腫瘍の辺縁の評価に用いる新たな情報が必要とされている。

既存のPET用薬剤であるフルデオキシグルコース (^{18}F) は、各組織でのグルコース代謝を反映した画像を得ることができるため、グルコース代謝が亢進している種々の悪性腫瘍の局在診断に用いられている。しかし、脳では元々グルコース代謝が活発で、正常組織へのフルデオキシグルコース (^{18}F) の集積量が多いため、腫瘍の辺縁の評価には必ずしも優れていないことが知られている。なお、一部の先進的な医療機関では、MRIに加えてメチオニン (^{11}C) によるPETを行って腫瘍摘出術の計画時に摘出部位や摘出範囲の参考としている^{2,3)}。

以上から、脳腫瘍の治療計画策定に際して、全国のPET装置を所有する医療機関に供給可能な ^{18}F で標識したアミノ酸PET用薬剤に対する高い需要があると考え、当社は脳腫瘍を対象としてフルシクロビン (^{18}F) を有効成分とする本剤の開発を行った。なお、本剤の開発では、病理組織学的診断結果をSOTとして本剤の診断能を評価するため、代表的な脳腫瘍であり、また腫瘍摘出術を予定する神経膠腫が疑われる患者を臨床試験の対象とした。

1.5.3 海外の開発状況

海外における本剤の開発はBlue Earth Diagnostics社が実施した。Blue Earth Diagnostics社は添加剤を変更して、Axuminの商品名で米国及び欧州にて製造販売している。Blue Earth Diagnostics社は再発前立腺癌の診断について、米国で2016年5月に、欧州で2017年5月にそれぞれ承認を取得している。また、Blue Earth Diagnostics社は神経膠腫の診断について、米国で2015年7月に、欧州で2015年4月にオーファン指定を取得している。

1.5.4 本邦の開発状況

本邦における本剤の開発は当社が実施した。なお、一部の非臨床試験はGE Healthcare社が実施した。

1.5.4.1 開発の経緯図

本剤の非臨床試験及び臨床試験に関する開発の経緯図を図1.5-1に示す。

図 1.5-1 開発の経緯図

項目			2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
非 臨 床	薬理	効力を裏付ける試験															
		副次的薬理試験															
		安全性薬理試験															
	薬物 動態	分析法・バリデーション															
		吸収															
		分布															
		代謝															
		その他の薬物動態試験															
	毒性	単回投与毒性試験															
		反復投与毒性試験															
		遺伝毒性試験															
		局所刺激性試験															
		その他の毒性試験															
	臨 床	健康 成人															
GE-148-001 ^{a,b}																	
脳腫 瘍患 者		NMK36-BT-P201															
		NMK36-BT-P202															
		NMK36-BT-P301															
		NMK36-BT-P302															
		BED006 ^b															
		BED008 ^b															
前立 腺癌 患者		NMK36-PC-P201															
		NMK36-PC-P202															
	NMK36-PC-P203																

- a. 健康成人及び前立腺癌患者を対象
- b. 海外試験

1.5.4.2 対面助言

医薬品第 I 相試験開始前相談 (20██年██月██日, █████), 医薬品追加相談 (20██年██月██日, █████), 医薬品後期第 II 相試験開始前相談 (20██年██月██日, █████), 医薬品第 II 相試験終了後相談 (オーファン以外) (20██年██月██日, █████), 医薬品対面助言事後相談 (20██年██月██日, █████, 及び 20██年██月██日, █████), 医薬品品質相談 (20██年██月██日, █████), 医薬品申請前相談 (オーファン以外) (20██年██月██日, █████), 及び医薬品追加相談 (オーファン以外) (20██年██月██日, █████) を実施し, 本剤の開発に係る課題を独立行政法人医薬品医療機器総合機構と協議した。

国内第 III 相試験について, 当初, 診断能を評価する試験の中で本剤が治療計画 (手術計画) に影響を及ぼすことを確認することによって本剤の臨床的有用性を示すことを計画していた。しかし当該計画では, 本剤の情報を踏まえて変更された治療計画が適正であったかどうかを判断でき

1.5.5 本剤の臨床的位置付け

1.5.4.5 のとおり，神経膠腫が疑われる患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたと考えた。したがって，全国の医療機関において，神経膠腫が疑われる患者に対し本剤による PET を実施して腫瘍及びその周辺組織への浸潤部位を画像化し，MRI による形態学的な画像情報と共に治療計画を策定することで，患者は神経機能の温存を前提に可能な限り多くの腫瘍組織の摘出を受けることができると考える。またこのことによって，患者は良好な予後が得られると考える。

1.5.6 参考文献

- 1) Shoup TM, Olson J, Hoffman JM, Votaw J, Eshima D, Eshima L, et al. Synthesis and evaluation of [18F]1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid to image brain tumors. *J Nucl Med*. 1999;40(2):331-8.
- 2) 日本脳神経外科学会・日本病理学会編. 第1部脳腫瘍取扱い規約. 臨床・病理脳腫瘍取扱い規約. 第3版. 金原出版株式会社; 2010. p. 1-85.
- 3) 日本脳神経外科学会・日本病理学会編. 第1部脳腫瘍分類および臨床画像診断. 臨床・病理脳腫瘍取扱い規約. 第4版. 金原出版株式会社; 2018. p. 1-33.
- 4) Members of the committee of the brain tumor registry of Japan. Report of brain tumor registry of Japan (2005-2008) 14th edition. *Neurol Med Chir* [internet]. 2017[cited 2018 June 14];57 Suppl 1:9-102. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/57/Supplement-1/57_sup.2017-0001/_pdf/-char/en

アキュミン静注

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本メジフィジックス株式会社

目次

用語及び略号一覧.....	3
1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	4

用語及び略号一覧

用語又は略号	内容
本剤	フルシクロビン (^{18}F) を有効成分とする診断用放射性医薬品，開発コード： NMK36

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Blue Earth Diagnostics 社は、海外において本剤の開発を行い、添加剤を変更して Axumin の商品名で米国及び欧州連合（28 箇国）を含む 32 箇国で承認を取得している。海外における Axumin の承認状況を表 1.6-1 に、主な承認国の承認内容の概略を表 1.6-2 に示す。2020 年 7 月現在、Blue Earth Diagnostics 社は、脳腫瘍の診断について承認を取得しておらず、再発前立腺癌の診断についてのみ承認を取得している。そのため、代表的な添付文書の原文と和訳の概要の提出は省略する。

表 1.6-1 海外における Axumin の承認状況（2020 年 7 月現在）

国名	許可年月日
米国	2016 年 5 月 27 日
欧州連合 ^a （28 箇国）、ノルウェー、リヒテンシュタイン、アイスランド	2017 年 5 月 22 日

a. 中央審査方式による承認申請

表 1.6-2 主な承認国における Axumin の承認内容の概略（2020 年 7 月現在）

国名	米国	欧州連合
販売名	AXUMIN (fluciclovine F 18) injection	Axumin 1600 MBq/mL solution for injection Axumin 3200 MBq/mL solution for injection
剤形、含量	注射剤、検定日時において 335～8200MBq/mL で約 26mL 含む。	Axumin 1600 MBq/mL solution for injection: 注射剤、検定日時において 1600MBq/mL で 1～10mL（1600～16000MBq）含む。 Axumin 3200 MBq/mL solution for injection: 注射剤、検定日時において 3200MBq/mL で 1～10mL（3200～32000MBq）含む。
効能又は効果	前治療後に血中の前立腺特異抗原（PSA）値が上昇したことにより再発前立腺癌が疑われる男性における、ポジトロン断層撮影（PET）検査用の診断用放射性医薬品である。	初回根治的療法後に血中の前立腺特異抗原（PSA）値が上昇したことにより再発が疑われる成人男性において、再発前立腺癌を検出するためのポジトロン断層撮影（PET）検査用の診断用放射性医薬品である。
用法及び用量	推奨用量は 370MBq であり、投与液量は最大 5mL で、静脈内にボラス投与する。投与後 3～5 分に撮像を開始し、20～30 分間の撮像を行う。	推奨用量は 370MBq であり、投与液量は最大 5mL で、静脈内にボラス投与する。投与後 3～5 分（目標 4 分）に撮像を開始し、20～30 分間の撮像を行う。

Bq：1 秒間に壊変する原子核の個数を表した放射能の単位

アキュミン静注

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

日本メジフィジックス株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表.....	3
-------------------	---

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を表 1.7-1 に示す。アキュミン静注と同様の効能・効果「脳腫瘍（他の検査、画像診断により転移・再発の診断が確定できない場合）の診断」を有するフルデオキシグルコース（¹⁸F）注射液のうち、自社製品を除いたものを選定した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	アキュミン静注	フルデオキシグルコース（ ¹⁸ F）静注「FRI」
一般名	フルシクロビン（ ¹⁸ F）注射液	フルデオキシグルコース（ ¹⁸ F）注射液
会社名	日本メジフィジックス株式会社	富士フイルム富山化学株式会社
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。	<p>1. 悪性腫瘍の診断</p> <p>(1) 肺癌、乳癌（他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病理診断により確定診断が得られない場合、あるいは、他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断</p> <p>(2) 大腸癌、頭頸部癌（他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断</p> <p>(3) 脳腫瘍（他の検査、画像診断により転移・再発の診断が確定できない場合）の診断</p> <p>(4) 膵癌（他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病理診断により確定診断の得られない場合）の診断</p> <p>(5) 悪性リンパ腫、悪性黒色腫（他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断</p> <p>(6) 原発不明癌（リンパ節生検、CT等で転移巣が疑われ、かつ、腫瘍マーカーが高値を示す等、悪性腫瘍の存在を疑うが、原発巣の不明な場合）の診断</p> <p>2. 虚血性心疾患（左室機能が低下している虚血性心疾患による心不全患者で、心筋組織のバイアビリティ診断が必要とされ、かつ、通常的心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合）の診断</p> <p>3. 難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる場合の脳グルコース代謝異常領域の診断</p> <p>4. 大型血管炎の診断における炎症部位の可視化</p>
添付文書改訂日	-	2018年10月改訂（第3版）

アキュミン静注

第 1 部（モジュール 1）： 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

日本メジフィジックス株式会社

目次

用語及び略号一覧.....	3
1.8 添付文書（案）	4
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠.....	4
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠.....	4
1.8.3 使用上の注意及びその設定根拠.....	5

用語及び略号一覧

用語又は略号	内容
本剤	フルシクロビン (^{18}F) を有効成分とする診断用放射性医薬品, 開発コード: NMK36
Bq	Becquerel : 1 秒間に壊変する原子核の個数を表した放射能の単位
MRI	Magnetic resonance imaging : 磁気共鳴コンピューター断層撮影
PET	Positron emission tomography : ポジトロン断層撮影

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 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。

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

本剤の有効性は、神経膠腫が疑われる患者を対象とした国内第 III 相試験 2 試験の結果から確認した。2 試験の結果を併合したとき、造影 T1 強調画像で描出されない腫瘍（初発神経膠腫）における本剤の陽性的中率は 88.0%（22/25 例）であった。本剤による PET は、初発の悪性神経膠腫が疑われる患者に実施して腫瘍及びその周辺組織への浸潤部位を画像化し、MRI による形態学的な画像情報と共に治療計画を策定するために用いることを想定している。国内第 III 相試験 2 試験で得られた本剤の描出能は、本剤の使用目的を十分に満たすものであり、また実際に MRI の画像情報のみの場合に比べてより多くの腫瘍を摘出する計画が策定され、手術後に良好な予後が得られた初発の悪性神経膠腫患者が存在している。したがって、初発の悪性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た。

脳腫瘍では、腫瘍摘出術で得られた組織を用いて具体的な種類（病理組織学的分類）が確定診断される。本剤による PET は、腫瘍摘出術の前（問診、臨床検査、及び主に MRI を用いた画像診断を実施した後）に実施することを想定しているが、本剤を用いる時点で得られている情報（臨床症状や主に MRI を用いた画像診断の結果）では、具体的な種類を確定診断することはできない。そのため、本剤の臨床試験は、これらの情報に基づき神経膠腫が疑われる患者を対象とした。臨床試験では、腫瘍摘出術後に神経膠腫と確定診断された患者だけではなく、転移性脳腫瘍及び多発性硬化症と確定診断された患者も神経膠腫が疑われる患者として組み入れられたが、それらの患者でも本剤の集積が認められた（2.5.4.1.2）。したがって、臨床試験の対象患者は、本剤が用いられる状況を適切に反映できていることが示されたと考えたことから、本剤の効能・効果には、臨床試験の対象患者のうち本剤による PET の臨床的意義が得られる患者集団である、初発の悪性神経膠腫が疑われる患者を対象とする旨を記載することが適切と考えた。

以上から、初発の悪性神経膠腫が疑われる患者に対し本剤による PET を実施して腫瘍及びその周辺組織への浸潤部位を画像化し、MRI による形態学的な画像情報と共に治療計画を策定することで、適切な腫瘍摘出術を受けることができると考え、1.8.1.1 のとおり本剤の効能・効果を設定した。

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量

通常、本剤 1 バイアル（87～270MBq）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。

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

本剤の用法・用量の設定にあたり、2.7.3.4 にて臨床情報を解析した。

国内第 II 相試験（NMK36-BT-P201 試験）において 87MBq 投与相当の画像，185MBq 投与時の画像，及び 270MBq 投与相当の画像で本剤の描出能はほぼ同じであったこと，並びに国内第 II 相試験（NMK36-BT-P202 試験）において 87～127MBq 及び 185～270MBq を投与したときの画像で本剤の陽性的中率は同じであったことが示された。当該結果を踏まえて，国内第 III 相試験 2 試験を実施したところ，1.8.1.2 のとおり，87～270MBq 投与時における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た。また，本剤の安全性は，脳腫瘍患者を対象とした国内第 II 相試験 2 試験及び国内第 III 相試験 2 試験の結果から評価し，健康成人を対象とした国内第 I 相試験 1 試験，並びに前立腺癌患者を対象とした国内第 II 相試験 3 試験の結果を参考とした。これらの国内試験では，87～270MBq（実投与量：64.8～303.6MBq）の本剤を静脈内投与した。その結果，一連の試験において死亡又は重篤な有害事象は認められず，発現した有害事象の多くは 1 例のみで発現したものであり，その重症度の多くは軽度であった。また，腫瘍の有無や種類によって特徴的に認められる有害事象は示唆されなかった。これらの特徴は副作用でも同様であった。したがって，87～270MBq 投与時における神経膠腫が疑われる患者に対する本剤の安全性が確認できたと考えた。なお，健康成人，前立腺癌患者及び神経膠腫患者を対象とし，51.8～451.4MBq の本剤を静脈内投与した海外第 I 相試験及び第 IV 相試験でも本剤の安全性を参考に評価したところ，治験薬との因果関係のない死亡が 1 例で認められたほかは，国内と同様の状況であり，本剤の安全性が確認できている。

また，国内第 II 相試験（NMK36-BT-P201 試験）において本剤投与後 10 分点，30 分点及び 50 分点の画像で本剤の描出能はほぼ同じであったこと，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 分間の画像収集を行ったときの画像と本剤投与後 40 分から 50 分の間に撮像を開始して 10 分間の画像収集を行ったときの画像で本剤の陽性的中率は同じであったこと，及び国内第 III 相試験 2 試験の結果を併合したとき本剤投与後 10 分から 30 分の間に撮像を開始して 10 分間の画像収集を行ったときの画像と本剤投与後 30 分から 50 分の間に撮像を開始して 10 分間の画像収集を行ったときの画像で本剤の陽性的中率はほぼ同じであったことが示された。したがって，本剤投与後 10 分から 50 分の間に撮像を開始することで本剤の有効性は十分に確保できると考えた。

以上から，本剤 1 バイアル（87～270MBq）を静脈内投与し，投与後 10 分から 50 分の間に PET により撮像を開始することで，神経膠腫が疑われる患者に対する本剤の有効性及び安全性が確保できると考え，1.8.2.1 のとおり本剤の用法・用量を設定した。

1.8.3 使用上の注意及びその設定根拠

使用上の注意及びその設定根拠を表 1.8-1 に示す。

表 1.8-1 使用上の注意及びその設定根拠

使用上の注意	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者	本剤の成分に対して過敏症の既往歴を有する患者では，過敏症反応を示す可能性があるため記載した。

使用上の注意	設定根拠									
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 本剤投与 60 分後までの範囲で撮像を行うこと。撮像時間は、投与量、撮像機器、データ収集条件、画像再構成のアルゴリズム及びパラメータ等を考慮して決定すること。〔17.1.1 参照〕</p> <p>7.2 FLAIR 又は T2 強調 MRI 画像で高信号領域かつ病理検査で腫瘍である部位においても、本剤の集積が認められないことがあるため、本剤を用いた PET 検査では偽陰性が生じる可能性を考慮した上で、腫瘍摘出範囲を決定すること。〔17.1.1 参照〕</p>	<p>7.1 臨床試験での撮像条件から、本剤 87~270MBq の投与後 10 分から 50 分の間に撮像を開始し、投与 60 分後までの範囲で画像収集を行うことで、本剤の有効性が確保できると考えられるが、撮像時間の詳細は、投与量や機器の条件によって調整する必要があるため記載した。</p> <p>7.2 国内第 III 相試験において偽陰性が生じることが示された。悪性神経膠腫患者で FLAIR 又は T2 強調画像の高信号領域の情報から腫瘍と判断し、摘出が考慮されるような所見であるにもかかわらず、本剤による PET の描出範囲を過度に重視した場合に、摘出すべき腫瘍を不必要に残存させる可能性が否定できないため記載した。</p>									
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p>	<p>本剤は放射性医薬品であり、本剤による PET では常に被曝による不利益を伴うものであることから設定した。</p>									
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p> <p>9.6 授乳婦 診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。</p> <p>9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。</p>	<p>9.5 非臨床試験成績等がなく、妊娠、胎児又は出生児への影響が不明であるため記載した。</p> <p>9.6 非臨床試験成績等がなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であるため記載した。</p> <p>9.7 小児等における臨床成績は得られておらず、当該患者に対する本剤の安全性は確立していないため記載した。</p> <p>9.8 臨床試験では、年齢が増すごとに懸念が増加する有害事象等は確認されていない。したがって高齢者において特筆すべき安全性上の懸念はないが、高齢者では生理機能が低下していることが多いため記載した。</p>									
<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="188 1648 778 1843"> <thead> <tr> <th></th> <th>1~5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>口渇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>嗅覚錯誤, 注射部位紅斑, 注射部位疼痛, 味覚異常</td> </tr> </tbody> </table>		1~5%未満	頻度不明	消化器	口渇		その他		嗅覚錯誤, 注射部位紅斑, 注射部位疼痛, 味覚異常	<p>本剤の安全性を評価した国内外 10 試験で発現した副作用、及び海外の市販後で発現が報告されている有害事象のうち、注意喚起が必要と思われるものを記載した。なお、副作用の発現頻度は、国内第 III 相試験 2 試験で本剤の安全性を評価した合計 45 例における割合を記載した。</p>
	1~5%未満	頻度不明								
消化器	口渇									
その他		嗅覚錯誤, 注射部位紅斑, 注射部位疼痛, 味覚異常								
<p>20. 取扱い上の注意</p> <p>本剤は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知等を遵守し、適正に使用すること。</p>	<p>本剤は放射性医薬品であり、医療現場における適正使用にあたって、医療法のほか、放射線防護に関する法令等を順守するため記載した。</p>									

貯法：室温保存

有効期間：検定日時から2時間

日本標準商品分類番号

874300

承認番号

販売開始

年 月

放射性医薬品・悪性腫瘍診断薬

放射性医薬品基準フルシクロビン (^{18}F) 注射液処方箋医薬品^{注)}

アキュミン静注

AXUMIN Injection

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者

生じる可能性を考慮した上で、腫瘍摘出範囲を決定すること。[17.1.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アキュミン静注
有効成分	1バイアル（2mL）中 フルシクロビン (^{18}F)（検定日時において） 185MBq
添加剤	1バイアル（2mL）中 日本薬局方D-マンニトール 3.64mg, 生理食塩液, pH調整剤

3.2 製剤の性状

販売名	アキュミン静注
外観	無色澄明の液
pH	2.8～4.8
浸透圧比	約1.4（生理食塩液に対する比）

4. 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。

6. 用法及び用量

通常、本剤1バイアル（87～270MBq）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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与60分後までの範囲で撮像を行うこと。撮像時間は、投与量、撮像機器、データ収集条件、画像再構成のアルゴリズム及びパラメータ等を考慮して決定すること。[17.1.1参照]

7.2 FLAIR又はT2強調MRI画像で高信号領域かつ病理検査で腫瘍である部位においても、本剤の集積が認められないことがあるため、本剤を用いたPET検査では偽陰性が

8. 重要な基本的注意

診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	頻度不明
消化器	口渇	
その他		嗅覚錯誤, 注射部位紅斑, 注射部位疼痛, 味覚異常

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人6名に本剤174.4～201.4MBqを単回静脈内投与したとき、フルシクロビン (^{18}F) の血中及び血漿中放射能分布率の平均値は、投与後2分でそれぞれ7.68%ID及び6.71%IDを示した後、経時的に減少し、投与後240分

ではそれぞれ3.13%ID及び1.98%IDとなった¹⁾。

16.3 分布

16.3.1 健康成人における臓器・組織当たりの放射能分布率の平均値は、全ての撮像時間点において筋肉で最大となり、次いで、肝臓、赤色骨髄及び肺などの臓器・組織で高い値を示した。これらの臓器・組織のうち、肝臓、赤色骨髄及び肺への分布は投与早期（投与後3～10分）で最大となり（投与後3分又は10分における最大平均値は、それぞれ18.1%ID、6.28%ID、5.56%ID）、その後、徐々に消失した。また筋肉への分布は、投与後72分まで徐々に上昇し（109%ID）、その後、徐々に消失したが、投与後220分まで高い値を維持していた（95.8%ID）。脳への分布は、投与後220分まで徐々に上昇したが、全ての評価時間点においてほぼ一定であった（0.533～1.20%ID）¹⁾。

16.3.2 吸収線量

MIRD法により算出した吸収線量は次のとおりである。実効線量は0.0138mSv/MBqである¹⁾。

臓器	吸収線量 (mGy/MBq)
心臓壁	0.0239
肝臓	0.0406
筋肉	0.0248
膵臓	0.0308
脾臓	0.0213

16.4 代謝

本剤は肝臓にて代謝を受けず、血漿中及び尿中ではほとんどが未変化体として存在していることが示唆された¹⁾。

16.5 排泄

累積尿中放射能排泄率は経時的に増加し、投与直後から投与後24時間までの尿中放射能排泄率の平均値は5.40%IDとなった¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（NMK36-BT-P301試験）

臨床症状・経過及びMRI検査から神経膠腫と疑われ、腫瘍摘出術を予定している患者20例を対象に本剤87～270MBqを単回静脈内投与し、投与10～50分後に撮像を開始して10分間撮像した。NMK36-BT-P302試験で本剤が投与された患者25例を併合して病理診断を真のスタンダードとしたとき、造影T1強調MRI画像で描出されないが本剤で描出される領域における本剤の陽性的中率は88.0%（22/25領域、95%信頼区間：75.3%～100.0%）であった（主要評価項目）。また、全採取組織における本剤の感度は58.0%（29/50領域）、特異度は61.5%（8/13領域）、造影T1強調MRI画像で描出されずかつ本剤で描出されない領域における本剤の陰性的中率は30.8%（8/26

領域）であった（副次評価項目）²⁾。

副作用は1/20例（5.0%）に認められ、口渇が1件であった。〔7.1, 7.2参照〕

18. 薬効薬理

18.1 測定法

本剤の有効成分に含まれる放射性核種から放出される放射線（ガンマ線）が核医学検査装置により画像化される。

18.2 集積機序

フルシクロビン（¹⁸F）は、血液脳関門を透過し³⁾、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⁴⁾、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、正常細胞よりも腫瘍組織でより多く集積する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

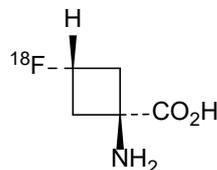
一般名：フルシクロビン（¹⁸F）（Fluciclovine（¹⁸F））

化学名：trans-1-アミノ-3-[¹⁸F]フルオロシクロブタン
カルボン酸

分子式：C₅H₈¹⁸FNO₂

分子量：132.12

構造式：



核物理学的特性（¹⁸Fとして）：

- ・物理的半減期：109.8分
- ・主ガンマ線エネルギー：511keV
(放出率：193.4%)

20. 取扱い上の注意

本剤は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知等を遵守し、適正に使用すること。

22. 包装

185MBq（2mL）〔1バイアル〕

23. 主要文献

- 1) 社内資料：薬物動態（ 年 月 日承認、申請資料概要2.7.2.3）
- 2) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（NMK36-BT-P301試験）（ 年 月 日承認、申請資料概要2.7.3.2）
- 3) 社内資料：効力を裏付ける試験（ 年 月 日

承認, 申請資料概要2.6.2.2)

4) Okudaira H, et al. : J Nucl Med, 2011 ; 52 : 822-829

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本メジフィジックス株式会社 営業業務部
〒661-0976 兵庫県尼崎市潮江1丁目2番6号
0120-07-6941 (フリーダイヤル)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本メジフィジックス株式会社
東京都江東区新砂3丁目4番10号

アキュミン静注

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

日本メジフィジックス株式会社

目次

用語及び略号一覧.....	3
1.9 一般的名称に係る文書.....	4
1.9.1 JAN	4
1.9.2 INN	4
1.9.3 放射性医薬品基準収載希望名.....	4

用語及び略号一覧

用語又は略号	内容
本剤	フルシクロビン (^{18}F) を有効成分とする診断用放射性医薬品，開発コード： NMK36
INN	International nonproprietary names：国際一般名
JAN	Japanese accepted names：医薬品一般的名称

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本剤は放射性医薬品基準に記載を希望する放射性医薬品である。放射性医薬品基準通則に規定されているとおり、同基準の医薬品各条に掲げる名称又はその別名が、一般的名称とみなされる。したがって、本剤の有効成分であるフルシクロビン (^{18}F) は JAN には記載されていない。

1.9.2 INN

フルシクロビン (^{18}F) は、WHO Drug Information, Vol. 25, No. 1, 2011. Recommended INN: List 65 に以下のとおり記載されている。

INN : fluciclovine (^{18}F)

化学名 : (1r,3r)-1-amino-3-[^{18}F]fluorocyclobutane-1-carboxylic acid

1.9.3 放射性医薬品基準記載希望名

放射性医薬品基準に記載を希望する名称を以下に示す。併せて、INN 及び国際純正応用化学連合 (IUPAC) 命名法を踏まえたフルシクロビン (^{18}F) の一般名及び化学名を示す。

放射性医薬品基準記載希望名 :

フルシクロビン (^{18}F) 注射液

一般名 :

英名 : fluciclovine (^{18}F)

日本名 : フルシクロビン (^{18}F)

化学名 :

英名 : trans-1-Amino-3-[^{18}F]fluorocyclobutanecarboxylic acid

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

アキュミン静注

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本メジフィジックス株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめを表 1.10-1 に示す。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	trans-1-Amino-3-[¹⁸ F]fluorocyclobutanecarboxylic acid (別名：fluciclovine (¹⁸ F), フルシクロビン (¹⁸ F))					
構造式						
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(87~270MBq)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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	製剤：アキュミン静注(検定日時において1バイアル中に185MBqのフッ素-18をフルシクロビン(¹⁸ F)の形で含む。フルシクロビンとして最大約0.25μgを含有すると推定される。)					
毒性	急性毒性(単回投与毒性試験)					
	被験物質	動物種	投与経路	性・各群動物数	投与量	概略の致死量
	フルシクロビン	ラット	静脈内	♂：5 ♀：5	38mg/kg	38mg/kg
	フルシクロビン塩酸塩	ラット	静脈内	♂：10 ♀：10	100, 300, 1000μg/kg	>1000μg/kg
		イヌ	静脈内	♂：2	100, 300, 1000μg/kg	>1000μg/kg
	NMK36 減衰品 ^a	ラット	静脈内	♂：10 ♀：10	2, 7, 20mL/kg	>20mL/kg
		イヌ	静脈内	♂：2	0.6, 1.7, 5mL/kg	>5mL/kg
		イヌ	静脈内	♂：2	5mL/kg	>5mL/kg
	NMK36 コールドラン品 ^b	ラット	静脈内	♂：10 ♀：10	2.5, 5, 10mL/kg	>10mL/kg
	a. 本剤を減衰させた溶液。添加物や非放射性副生成物等の全ての成分を含む。					
	b. フッ化水素(¹⁸ F)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。					

亜急性毒性（反復投与毒性試験）							
被験物質	動物種	投与期間	投与経路	性・各群動物数	投与量	無毒性量	主な所見
フルシクロピリン塩酸塩	ラット	2週間	静脈内	♂：10 ♀：10	100, 300, 1000µg/kg/day	>1000µg/kg/day	特になし
	イヌ	2週間	静脈内	♂：3 ♀：3	100, 300, 1000µg/kg/day	>1000µg/kg/day	特になし
NMK36 コールドラン品 ^a	ラット	2週間	静脈内	♂：5 ♀：5	10, 20mL/kg/day	20mL/kg/day	特になし
	イヌ	2週間	静脈内	♂：3 ♀：3	2.5, 5mL/kg/day	5mL/kg/day	特になし
a. フッ化水素（ ¹⁸ F）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。							
副作用	国内臨床試験（健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 1 試験，脳腫瘍患者を対象とした第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 2 試験，並びに前立腺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験 3 試験）において，203 例中 10 例（5%）に各 1 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。						
	0.1～0.5%未満						
	循環器	心室性期外収縮					
	消化器	口渇					
	精神神経系	頭痛					
	血液	血中フィブリノゲン増加，血中フィブリノゲン減少，白血球数増加					
	腎臓	尿中ブドウ糖陽性，尿中蛋白陽性					
	その他	嗅覚錯誤，注射部位紅斑					
会社	日本メジフィジックス株式会社 製剤：製造						

アキュミン静注

第 1 部（モジュール 1）： 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

日本メジフィジックス株式会社

目次

1.12 添付資料一覧.....	3
第3部（モジュール3）：品質に関する文書.....	3
3.2 データ又は報告書.....	3
3.3 参考文献.....	7
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書.....	8
4.2 試験報告書.....	8
4.3 参考文献.....	14
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書.....	15
5.2 全臨床試験一覧表.....	15
5.3 臨床試験報告書.....	15
5.4 参考文献.....	20

1.12 添付資料一覧

社内資料については、著者名を省略する。また、臨床試験に関しては、試験管理を行った企業（治験依頼者）を試験実施場所として記載する。

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（フルシクロピン（¹⁸F）溶液）

3.2.S.1 一般情報

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.S.1.1	-	名称	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.S.1.2	-	構造	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.S.1.3	-	一般特性	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.S.2 製造

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.S.2.1	-	製造業者	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.S.2.2	-	製造方法及びプロセス・コントロール	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.S.2.3	-	原材料の管理	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.S.2.4	-	重要工程及び重要中間体の管理	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.S.2.5	-	プロセス・バリデーション／プロセス 評価	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.S.2.6	-	製造工程の開発の経緯	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.S.3 特性

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.S.3.1	-	構造その他の特性の解明	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.S.3.2	-	不純物	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.S.4 原薬の管理

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.S.4.1	-	規格及び試験方法	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.S.4.2	-	試験方法（分析方法）	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.S.4.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.S.4.4	-	ロット分析	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.S.4.5	-	規格及び試験方法の妥当性	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.S.5 標準品又は標準物質

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.S.5	-	標準品又は標準物質	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.S.6	-	容器及び施栓系	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.S.7 安定性

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.S.7.1	-	安定性のまとめ及び結論	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.S.7.2	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.S.7.3	-	安定性データ	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.P 製剤（フルシクロピン（¹⁸F）注射液）**3.2.P.1 製剤及び処方**

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.P.1	-	製剤及び処方	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.P.2.1	-	製剤成分	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.2.2	-	製剤	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.2.3	-	製造工程の開発の経緯	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.2.4	-	容器及び施栓系	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.2.5	-	微生物学的観点からみた特徴	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.2.6	-	溶解液や使用時の容器/用具との適合 性	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.P.3 製造

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.P.3.1	-	製造者	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.3.2	-	製造処方	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.3.3	-	製造工程及びプロセス・コントロール	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.3.4	-	重要工程及び重要中間体の管理	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.3.5	-	プロセス・バリデーション/プロセス 評価	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.P.4 添加剤の管理 ()

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.P.4.1	-	規格及び試験方法 ()	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.4.2	-	試験方法 (分析方法) ()	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.4.3	-	試験方法 (分析方法) のバリデーション ()	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.4.4	-	規格及び試験方法の妥当性 ()	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.P.4 添加剤の管理 ()

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.P.4.1	-	規格及び試験方法 ()	-	-	-	国内	社内 資料	評価

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.P.4.2	-	試験方法（分析方法）（ XXXXXXXXXX ）	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.4.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション （ XXXXXXXXXX ）	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.4.4	-	規格及び試験方法の妥当性（ XXXXXXXXXX ）	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.P.4 添加剤の管理（生理食塩液）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.P.4.1	-	規格及び試験方法（生理食塩液）	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.4.2	-	試験方法（分析方法）（生理食塩液）	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.4.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション （生理食塩液）	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.4.4	-	規格及び試験方法の妥当性（生理食塩液）	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.P.4 添加剤の管理（注射用水）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.P.4.1	-	規格及び試験方法（注射用水）	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.4.2	-	試験方法（分析方法）（注射用水）	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.4.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション （注射用水）	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.4.4	-	規格及び試験方法の妥当性（注射用水）	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.P.5 製剤の管理

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.P.5.1	-	規格及び試験方法	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.5.2	-	試験方法（分析方法）	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.5.3	-	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.5.4	-	ロット分析	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.5.5	-	不純物の特性	-	-	-	国内	社内 資料	評価

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.P.5.6	-	規格及び試験方法の妥当性	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.P.6 標準品又は標準物質

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.P.6	-	標準品又は標準物質	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.P.7	-	容器及び施栓系	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.P.8 安定性

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
3.2.P.8.1	-	安定性のまとめ及び結論	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.8.2	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	-	-	-	国内	社内 資料	評価
3.2.P.8.3	-	安定性データ	-	-	-	国内	社内 資料	評価

3.2.A その他

該当なし。

3.2.R 各極の要求資料

該当なし。

3.3 参考文献

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験 実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価 /参考
3.3-1	-	Synthesis of [F-18]-1-amino-3-fluorocyclobutane -1-carboxylic acid (FACBC): a PET tracer for tumor delineation	Shoup TM, et al.	-	-	海外	J Labell Comp Radio., 1999; 42(3):215-225.	参考
3.3-2	-	Synthesis and Evaluation of [18F]1-Amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic Acid to Image Brain Tumors	Shoup TM, et al.	-	-	海外	J Nucl Med., 1999; 40(2):331-338.	参考

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.3-3	-	SUMMARY BASIS OF DECISION (SBD); ¹⁸ F-CANTRACE™; ¹⁸ F-Fluorodeoxyglucose, ≤1.4GBq/mL, solution	IPET Pharmaceuticals	-	-	海外	-	参考
3.3-4	-	医療用デスポーザブル製品 2015年版 汎用品市場の将来展望 病院・在宅分野, Safety・キット化製品における市場動向分析	矢野経済研究所	-	-	国内	-	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-1	■■■■■	anti-[¹⁴ C]FACBC 及び L-[methyl- ¹⁴ C]methionine の脳内移行性 (BBB 透過性) 試験 (本試験)	-	20■■■～ 20■■■	■■■■■ (日本)	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-2	■■■■■	脳腫瘍細胞及び正常アストロサイトを 用いた anti-[¹⁴ C]FACBC 及び L-[methyl- ¹⁴ C]methionine の取込み試験 (本試験)	-	20■■■～ 20■■■	■■■■■ (日本)	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-3	K36- EF0002	NMK36 の腫瘍 (SW1088) 集積性の評価	-	20■■■～ 20■■■	日本メジフィジ ックス (日本)	国内	社内資料	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.1.2-1	■■■■■	ACBC, anti-FACBC 及び anti-OHACBC の各種受容体に対する結合性の検討	-	20■■■～ 20■■■	■■■■■ (日本)	国内	社内資料	評価

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.1.3-1	000526	anti-FACBC のラットを用いた中枢神経系 (一般症状及び行動) に対する作用	-	20■■■～ 20■■■	■■■■■ (日本)	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-2	3089/003	FACBC hot-run formulation: Effects on general activity, behaviour and body temperature in the rat following intravenous administration	-	20■■■～ 20■■■	■■■■■ (英国)	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
4.2.1.3-3	0305	anti-FACBC の安全性薬理試験-hERG 電流に及ぼす作用-	-	20 〇〇 〇〇 ~ 20 〇〇 〇〇	〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇〇〇〇〇 (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.1.3-4	081010. DPY	Effects of anti-OHACBC on cloned hERG potassium channels expressed in human embryonic kidney cells	-	20 〇〇 〇〇 ~ 20 〇〇 〇〇	〇〇〇〇〇〇〇〇 (米国)	海外	社内 資料	評価
4.2.1.3-5	000726	anti-FACBC のイヌを用いた心血管系に対する作用	-	20 〇〇 〇〇 ~ 20 〇〇 〇〇	〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇〇〇〇〇 (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.1.3-6	3089/007	A 3-dose intravenous cardiovascular safety assessment study of FACBC hot-run formulation in conscious beagle dogs	-	20 〇〇 〇〇 ~ 20 〇〇 〇〇	〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇〇〇〇〇 (英国)	海外	社内 資料	評価
4.2.1.3-7	000626	anti-FACBC のラットを用いた呼吸器系に対する作用	-	20 〇〇 〇〇 ~ 20 〇〇 〇〇	〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇〇〇〇〇 (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.1.3-8	3089/004	FACBC hot-run formulation: Measurement of respiratory parameters in the freely moving conscious rat using whole body plethysmography	-	20 〇〇 〇〇 ~ 20 〇〇 〇〇	〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇〇〇〇〇 (英国)	海外	社内 資料	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
4.2.2.1-1	090626	ラット血漿中 anti-FACBC 濃度測定法のバリデーション	-	20 〇〇 〇〇 ~ 20 〇〇 〇〇	〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇〇〇〇〇 (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.2.1-2	090726	イヌ血漿中 anti-FACBC 濃度測定法のバリデーション	-	20 〇〇 〇〇 ~ 20 〇〇 〇〇	〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇〇〇〇〇 (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.2.1-3	〇〇〇〇〇〇	Validation of an analytical procedure for the determination of anti-OHACBC in rat plasma using protein precipitation followed by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (LC-MS/MS)	-	20 〇〇 〇〇 ~ 20 〇〇 〇〇	〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇〇〇〇〇 (英国)	海外	社内 資料	評価
4.2.2.1-4	〇〇〇〇〇〇	Validation of an analytical procedure for the determination of anti-OHACBC in dog plasma using protein precipitation followed by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (LC-MS/MS)	-	20 〇〇 〇〇 ~ 20 〇〇 〇〇	〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇〇〇〇〇 (英国)	海外	社内 資料	評価
4.2.2.1-5	〇〇〇〇〇〇	ラット血漿中 anti-OHACBC 長期保存安定性	-	20 〇〇 〇〇 ~ 20 〇〇 〇〇	〇〇〇〇〇〇〇〇 (日本)	国内	社内 資料	評価

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1-6	██████	イヌ血漿中 anti-OHACBC 長期保存安定性	-	20███~ 20███	██████ (日本)	国内	社内資料	評価

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.2-1	████0600	anti-[¹⁴ C]FACBC のイヌ単回静脈内投与後の体内動態—予備検討—	-	20███~ 20███	██████ (日本)	国内	社内資料	参考
4.2.2.2-2	████0417	anti-[¹⁴ C]FACBC のサル単回静脈内投与後の血液中濃度及び排泄	-	20███~ 20███	██████ (日本)	国内	社内資料	評価

4.2.2.3 分布

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.3-1	K36-PD0002	anti-[¹⁸ F]FACBC のラット単回静脈内投与における分布及び排泄	-	20███~ 20███	日本メジフィジックス (日本)	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-2	████0415	anti-[¹⁴ C]FACBC のラット単回静脈内投与後の分布、排泄及び代謝	-	20███~ 20███	██████ (日本)	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-3	K36-PD0003	anti-[¹⁸ F]FACBC のラットにおける代謝物分析、血球分配及び血漿たん白結合	-	20███~ 20███	日本メジフィジックス (日本)	国内	社内資料	評価

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.4-1	K36-PD0001	anti-[¹⁸ F]FACBC の in vitro 代謝	-	20███~ 20███	日本メジフィジックス (日本)	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-2	████3055	In vitro Evaluation of anti-FACBC, anti-OHACBC and FACBC hot-run formulation as inducers of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes	-	20███~ 20███	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-3	████5037	In vitro evaluation of anti-FACBC, anti-OHACBC and FACBC hot-run formulation as inhibitors of cytochrome P450 (CYP) enzymes in human liver microsomes	-	20███~ 20███	██████ (米国)	海外	社内資料	評価

4.2.2.5 排泄

該当なし。

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当なし。

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
4.2.2.7-1	■■■■	¹⁴ C-OHACBC の薬物動態試験 ラット、イヌ及びサルにおける ¹⁴ C-OHACBC 単回投与時における吸収、 分布及び排泄	-	20■■■～ 20■■■	■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.2.7-2	■■■■ ■■	anti-[¹⁴ C]OHACBC の薬物動態試験 ラットにおける anti-[¹⁴ C]OHACBC 単回 投与時の分布及び排泄 (本試験)	-	20■■■～ 20■■■	■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.2.7-3	■■■■	¹⁴ C-OHACBC の薬物動態試験 雌性ラットにおける ¹⁴ C-OHACBC 単回 投与時の分布及び排泄	-	20■■■～ 20■■■	■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.2.7-4	■■■■ ■■	anti-[¹⁴ C]OHACBC の薬物動態試験 イヌにおける anti-[¹⁴ C]OHACBC 単回投 与時の分布及び排泄 (本試験)	-	20■■■～ 20■■■	■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
4.2.3.1-1	400326	anti-FACBC のラットを用いる単回静脈 内投与毒性試験	-	20■■■～ 20■■■	■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.3.1-2	401727	anti-FACBC のラットを用いる単回静脈 内投与毒性試験 (高用量試験)	-	20■■■～ 20■■■	■■■■ (日本)	国内	社内 資料	参考
4.2.3.1-3	600126	anti-FACBC のイヌを用いる単回静脈内 投与毒性試験	-	20■■■～ 20■■■	■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.3.1-4	3089/001	FACBC hot-run formulation: Single dose intravenous administration toxicity study in the rat followed by a 14-day treatment-free period	-	20■■■～ 20■■■	■■■■ (英国)	海外	社内 資料	評価
4.2.3.1-5	8200371	FACBC hot-run formulation: Single dose intravenous administration toxicity study in the dog followed by a 14-day treatment-free period	-	20■■■～ 20■■■	■■■■ (英国)	海外	社内 資料	評価
4.2.3.1-6	3089/002	FACBC hot-run formulation: Single dose intravenous administration toxicity study in the dog with a 24-week recovery period	-	20■■■～ 20■■■	■■■■ (英国)	海外	社内 資料	評価

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
4.2.3.1-7	400127	NMK36 コールドラン品のラットを用いる単回静脈内投与毒性試験	-	20■■～ 20■■	■■■■ ■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
4.2.3.2-1	500326	anti-FACBC のラットを用いる 2 週間静脈内投与による反復投与毒性試験	-	20■■～ 20■■	■■■■ ■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.3.2-2	090427	anti-FACBC のラットを用いる 2 週間静脈内投与による反復投与 TK 試験	-	20■■～ 20■■	■■■■ ■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.3.2-3	640126	anti-FACBC のイヌを用いる 2 週間静脈内投与による反復投与毒性試験	-	20■■～ 20■■	■■■■ ■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.3.2-4	2789/017	FACBC cold-run formulation: 14 day repeat intravenous administration toxicity study in the rat with the evaluation of micronucleus formation in peripheral blood reticulocytes and bone marrow	-	20■■～ 20■■	■■■■ ■■■■ (英国)	海外	社内 資料	評価
4.2.3.2-5	2789/018	FACBC cold-run formulation: 2 week intravenous administration toxicity study in the dog	-	20■■～ 20■■	■■■■ ■■■■ (英国)	海外	社内 資料	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
4.2.3.3.1-1	900326	anti-FACBC の細菌を用いる復帰突然変異試験	-	20■■～ 20■■	■■■■ ■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.3.3.1-2	970226	anti-FACBC のほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験	-	20■■～ 20■■	■■■■ ■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
4.2.3.3.2-1	940126	anti-FACBC のラットを用いる小核試験	-	20■■～ 20■■	■■■■ ■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.3.3.2-2	3089/5	Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats	-	20■■～ 20■■	■■■■ ■■■■ (英国)	海外	社内 資料	評価

4.2.3.4 がん原性試験

該当なし。

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

該当なし。

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
4.2.3.6-1	700327	NMK36 コールドラン品のウサギにおける静脈内投与による血管刺激性試験	-	20■■■～ 20■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.3.6-2	700427	NMK36 コールドラン品のウサギにおける静脈周囲投与による血管周囲刺激性試験	-	20■■■～ 20■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験**4.2.3.7.1 抗原性試験**

該当なし。

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当なし。

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当なし。

4.2.3.7.4 依存性試験

該当なし。

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当なし。

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
4.2.3.7.6-1	400726	anti-OHACBC のラットを用いる単回静脈内投与毒性試験	-	20■■■～ 20■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価
4.2.3.7.6-2	900426	anti-OHACBC の細菌を用いる復帰突然変異試験	-	20■■■～ 20■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
4.2.3.7.6-3	970326	anti-OHACBC のほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験	-	20■■■～ 20■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
4.2.3.7.7-1	090327	NMK36 コールドラン品のヒト血液を用いた in vitro 溶血性試験	-	20■■■～ 20■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (日本)	国内	社内 資料	評価

4.3 参考文献

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載誌	評価 /参考
4.3-1	6336-141	14-Day toxicity study of F-ACBC (NSC-D726817)/OH-ACBC (NSC-D726816) in rats	-	20■■■～ 20■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (米国)	海外	-	参考
4.3-2	6336-142	14-Day toxicity study of F-ACBC (NSC-D726817) / OH-ACBC (NSC-D726816) in rabbits	-	20■■■～ 20■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (米国)	海外	-	参考
4.3-3	-	Mechanism of partial agonist action at the NR1 subunit of NMDA receptors	Inanobe A, et al.	-	-	海外	Neuron. 2005; 47:71-84.	参考
4.3-4	094726	イヌ血漿中 anti-FACBC 濃度測定予備試験	-	20■■■～ 20■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ (日本)	国内	-	参考
4.3-5	-	anti-FACBC の毒性試験に関する所内予備検討	-	20■■■～ 20■■■	日本メジフィジックス (日本)	国内	-	参考
4.3-6	-	anti-OHACBC の毒性試験に関する所内予備検討	-	20■■■～ 20■■■	日本メジフィジックス (日本)	国内	-	参考
4.3-7	-	Transport mechanisms of trans-1-amino-3-fluoro[1-14C] cyclobutanecarboxylic acid in prostate cancer cells	Oka S, et al.	-	-	海外	Nucl Med Biol. 2012; 39(1): 109-19.	参考
4.3-8	-	Differences in transport mechanisms of trans-1-amino-3-[18F]fluorocyclobutanecarboxylic acid in inflammation, prostate cancer, and glioma cells: comparison with L-[methyl-11C]methionine and 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose	Oka S, et al.	-	-	海外	Mol Imaging Biol. 2014; 16(3): 322-9.	参考

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載誌	評価 /参考
4.3-9	-	Putative transport mechanism and intracellular fate of trans-1-amino-3-18F-fluorocyclobutanecarboxylic acid in human prostate cancer	Okudaira H, et al.	-	-	海外	J Nucl Med.2011; 52(5): 822-9.	参考
4.3-10	-	Kinetic analyses of trans-1-amino-3-[18F] fluorocyclobutanecarboxylic acid transport in Xenopus laevis oocytes expressing human ASCT2 and SNAT2	Okudaira H, et al.	-	-	海外	Nucl Med Biol. 2013; 40:670-5.	参考
4.3-11	-	Accumulation of trans-1-amino-3-[18F]fluorocyclobutanecarboxylic acid in prostate cancer due to androgen-induced expression of amino acid transporters	Okudaira H, et al.	-	-	海外	Mol Imaging Biol. 2014; 16(6): 756-64.	参考
4.3-12	-	Comparative evaluation of transport mechanisms of trans-1-amino-3-[18F]fluorocyclobutanecarboxylic acid and L-[methyl-11C]methionine in human glioma cell lines	Ono M, et al.	-	-	海外	Brain Res. 2013;1535: 24-37.	参考
4.3-13	-	[14C]Fluciclovine (alias anti-[14C]FACBC) uptake and ASCT2 expression in castration-resistant prostate cancer cells	Ono M, et al.	-	-	海外	Nucl Med Biol. 2015; 42(11): 887-92.	参考
4.3-14	-	Assessment of amino acid/drug transporters for renal transport of [18F]fluciclovine (anti-[18F]FACBC) in vitro	Ono M, et al.	-	-	海外	Int J Mol Sci. 2016; 17(10). pii: 1730.	参考
4.3-15	-	Synthesis and evaluation of [18F]1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid to image brain tumors	Shoup TM, et al.	-	-	海外	J Nucl Med.1999; 40(2): 331-8.	参考

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
5.2	-	臨床試験一覧表	-	-	-	国内	社内 資料	-

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

該当なし。

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当なし。

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書**5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書**

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考	電子デー タ提出
5.3.3.1-1	NMK36P1	日本人健康成人男性志願者を対象に NMK36 の単回投与（静注）における安全性、薬物動態及び被曝線量を評価するオープン試験	-	2010.1～ 2010.■	日本メジフィジックス （日本）	国内	社内 資料	評価	なし
5.3.3.1-2	GE-148-001	A phase 1, open-label study to assess safety, biodistribution, and internal radiation dosimetry of GE-148 (18F) injection in healthy volunteers, and to assess safety and investigate the imaging characteristics in subjects with prostate cancer	-	20■■■～ 20■■■	GE Healthcare （ノルウェー）	海外	社内 資料	参考	なし

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当なし。

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

該当なし。

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

該当なし。

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

該当なし。

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

該当なし。

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.1	NMK36-BT-P302	臨床的に神経膠腫と疑われた患者を対象としたNMK36の単回投与（静注）での有効性（転帰）及び安全性を評価するランダム化比較オープン試験	-	20■■■～ 20■■■	日本メジフィジックス（日本）	国内	社内資料	評価	なし

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.2-1	NMK36-BT-P201	脳腫瘍と臨床的に診断された患者を対象にNMK36の単回投与（静注）における安全性及び有効性を探索的に検討するオープン試験	-	20■■■～ 20■■■	日本メジフィジックス（日本）	国内	社内資料	評価	なし
5.3.5.2-2	NMK36-BT-P202	臨床的に高悪性度神経膠腫又は低悪性度神経膠腫と疑われた患者を対象としたNMK36の単回投与（静注）での有効性及び安全性を探索的に評価するオープン試験	-	2013.10～ 2014.7	日本メジフィジックス（日本）	国内	社内資料	評価	なし
5.3.5.2-3	NMK36-BT-P301	臨床的に神経膠腫と疑われた患者を対象としたNMK36の単回投与（静注）での有効性（診断能）及び安全性を評価するオープン試験	-	20■■■～ 20■■■	日本メジフィジックス（日本）	国内	社内資料	評価	なし
5.3.5.2-4	BED006	A study to conduct a blinded image evaluation of 18F-fluciclovine PET images to evaluate the efficacy of 18F-fluciclovine PET combined with MRI imaging, compared to MRI alone, in adults with glioma	-	20■■■～ 20■■■	Blue Earth Diagnostics（イギリス）	海外	社内資料	参考	なし
5.3.5.2-5	BED008	A retrospective observational study investigating the effectiveness of 18F-fluciclovine PET in human subjects with brain tumor	-	20■■■～ 20■■■	Blue Earth Diagnostics（イギリス）	海外	社内資料	参考	なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当なし。

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考	電子デー タ提出
5.3.5.4-1	NMK36- PC-P201	前立腺がん患者を対象に NMK36の単回投与（静注） における安全性及び有効性 を初期的に評価するオープ ン試験	-	2010.11～ 2011.3	日本メジフィジ ックス （日本）	国内	社内 資料	参考	なし
5.3.5.4-2	NMK36- PC-P202	前立腺癌患者を対象に NMK36の単回投与（静注） における有効性及び安全性 を探索的に評価するオープ ン試験	-	2012.6～ 2013.11	日本メジフィジ ックス （日本）	国内	社内 資料	参考	なし
5.3.5.4-3	NMK36- PC-P203	前立腺癌患者を対象に NMK36の単回投与（静注） における所属リンパ節転移 診断の有効性を探索的に評 価するオープン試験	-	2014.12～ 2016.4	日本メジフィジ ックス （日本）	国内	社内 資料	参考	なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
5.3.6-1	-	Periodic benefit risk evaluation report (PBRER) :27th May 2016 to 27th August 2016	-	-	-	海外	社内 資料	参考
5.3.6-2	-	Periodic benefit risk evaluation report (PBRER) :28th August 2016 - 27th November 2016	-	-	-	海外	社内 資料	参考
5.3.6-3	-	Periodic benefit risk evaluation report (PBRER) : 28 November 2016 - 27 February 2017	-	-	-	海外	社内 資料	参考
5.3.6-4	-	Periodic benefit risk evaluation report (PBRER) : 28 Feb 2017 - 27 May 2017	-	-	-	海外	社内 資料	参考
5.3.6-5	-	Periodic benefit risk evaluation report (PBRER) : 28 May 2017 - 27 Aug 2017	-	-	-	海外	社内 資料	参考
5.3.6-6	-	Periodic benefit risk evaluation report (PBRER) : 28 Aug 2017 - 27 Nov 2017	-	-	-	海外	社内 資料	参考
5.3.6-7	-	Periodic benefit risk evaluation report (PBRER) : 28 Nov 2017 - 27 Feb 2018	-	-	-	海外	社内 資料	参考
5.3.6-8	-	Periodic benefit risk evaluation report (PBRER) : 28 Feb 2018 - 27 May 2018	-	-	-	海外	社内 資料	参考
5.3.6-9	-	Periodic benefit risk evaluation report (PBRER) : 28 May 2018 - 27 Aug 2018	-	-	-	海外	社内 資料	参考

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
5.3.6-10	-	Periodic benefit risk evaluation report (PBRER) : 28 Aug 2018 - 27 Nov 2018	-	-	-	海外	社内 資料	参考
5.3.6-11	-	Periodic benefit risk evaluation report (PBRER) : 28 Nov 2018 - 27 Feb 2019	-	-	-	海外	社内 資料	参考
5.3.6-12	-	Periodic benefit risk evaluation report (PBRER) : 28 Feb 2019 to 27 May 2019	-	-	-	海外	社内 資料	参考

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
5.3.7.1-1	-	症例一覧表 (NMK36P1 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.1-2	-	症例一覧表 (GE-148-001 試験)	-	-	-	海外	社内 資料	-
5.3.7.1-3	-	症例一覧表 (NMK36-BT-P302 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.1-4	-	症例一覧表 (NMK36-BT-P201 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.1-5	-	症例一覧表 (NMK36-BT-P202 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.1-6	-	症例一覧表 (NMK36-BT-P301 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.1-7	-	症例一覧表 (BED006 試験)	-	-	-	海外	社内 資料	-
5.3.7.1-8	-	症例一覧表 (BED008 試験)	-	-	-	海外	社内 資料	-
5.3.7.1-9	-	症例一覧表 (NMK36-PC-P201 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.1-10	-	症例一覧表 (NMK36-PC-P202 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.1-11	-	症例一覧表 (NMK36-PC-P203 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.2-1	-	有害事象一覧表 (NMK36P1 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.2-2	-	有害事象一覧表 (GE-148-001 試験)	-	-	-	海外	社内 資料	-
5.3.7.2-3	-	有害事象一覧表 (NMK36-BT-P302 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.2-4	-	有害事象一覧表 (NMK36-BT-P201 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.2-5	-	有害事象一覧表 (NMK36-BT-P202 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.2-6	-	有害事象一覧表 (NMK36-BT-P301 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.2-7	-	有害事象一覧表 (BED008 試験)	-	-	-	海外	社内 資料	-

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種 類	掲載 誌	評価 /参考
5.3.7.2-8	-	有害事象一覧表 (NMK36-PC-P201 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.2-9	-	有害事象一覧表 (NMK36-PC-P202 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.2-10	-	有害事象一覧表 (NMK36-PC-P203 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.3-1	-	臨床検査結果一覧表 (NMK36P1 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.3-2	-	臨床検査結果一覧表 (GE-148-001 試験)	-	-	-	海外	社内 資料	-
5.3.7.3-3	-	臨床検査結果一覧表 (NMK36-BT-P302 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.3-4	-	臨床検査結果一覧表 (NMK36-BT-P201 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.3-5	-	臨床検査結果一覧表 (NMK36-BT-P202 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.3-6	-	臨床検査結果一覧表 (NMK36-BT-P301 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.3-7	-	臨床検査結果一覧表 (NMK36-PC-P201 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.3-8	-	臨床検査結果一覧表 (NMK36-PC-P202 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-
5.3.7.3-9	-	臨床検査結果一覧表 (NMK36-PC-P203 試験)	-	-	-	国内	社内 資料	-

5.4 参考文献

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価 /参考
5.4-1	-	[18F]FACBC imaging of recurrent gliomas: A comparison with [11C]methionine and MRI	Akhurst T, et al.	-	-	海外	J Nucl Med. 2006; 47 Suppl 1: 79P.	参考
5.4-2	-	Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas	Albert NL, et al.	-	-	海外	Neuro-Oncology. 2016; 18(9): 1199-208.	参考
5.4-3	-	18F-fluciclovine (FACBC) PET/CT in residual or recurrent gliomas	Bogsrud T, et al.	-	-	海外	J Nucl Med. May 1, 2016 vol. 57 no. supplement 2 1512.	参考

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価 /参考
5.4-4	-	REPORT OF BRAIN TUMOR REGISTRY OF JAPAN (2005-2008) 14TH EDITION	Brain Tumor Registry of Japan	-	-	国内	Neurologia medico- chirurgica Vol. 57 (2017) Issue Supplement-1	参考
5.4-5	-	[11C]methionine PET, histopathology, and survival in primary brain tumors and recurrence	Ceyssens S, et al.	-	-	海外	AJNR Am J Neuroradiol. 2006; 27(7): 1432-7.	参考
5.4-6	-	Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photon sources	Cristy M, et al.	-	-	海外	Volumes I-VII. Oak Ridge: Oak Ridge National Laboratory; 1987. Report No.: ORNL/TM -8381.	参考
5.4-7	-	Tumors of the Central Nervous System	DeAngelis LM.	-	-	海外	Goldman- Cecil Medicine. 25th ed. USA: Elsevier; 2015. p.1289.	参考
5.4-8	-	Discrimination between primary low-grade and high-grade glioma with 11C-methionine PET: a bivariate diagnostic test accuracy meta-analysis	Falk Delgado A, et al.	-	-	海外	Br J Radiol. 2018; 91(1082).	参考
5.4-9	-	One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials	Fleming TR.	-	-	海外	Biometrics. 1982; 38(1): 143-51.	参考
5.4-10	-	Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma	Grabowski MM, et al.	-	-	海外	J Neurosurg. 2014; 121: 1115-23.	参考
5.4-11	-	Noninvasive Detection of Clinically Occult Lymph-Node Metastases in Prostate Cancer	Harisinghani MG, et al.	-	-	海外	N Engl J Med. 2003; 348(25): 2491-9.	参考
5.4-12	-	MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma	Hegi ME, et al.	-	-	海外	N Engl J Med. 2005; 352: 997-1003.	参考
5.4-13	-	Feasibility study of finalizing the extended adjuvant temozolomide based on methionine positron emission tomography (Met-PET) findings in patients with glioblastoma	Hirono S, et al.	-	-	国内	Sci Rep. 2019; 9(1): 17794	参考

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価 /参考
5.4-14	-	WHO grade II-III 神経膠腫の遺伝子異常とその生物学的意義	廣瀬雄一	-	-	国内	Neuro-Oncology の進歩. 2016; 23: 13-21.	参考
5.4-15	-	The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis	Hövels AM, et al.	-	-	海外	Clinical Radiology. 2008; 63(4): 387-95.	参考
5.4-16	-	Annals of the ICRP, Publication 62	ICRP.	-	-	海外	Annals of the ICRP, Publication 62. Oxford: Pergamon Press; 1991.	参考
5.4-17	-	Annals of the ICRP, Publication 80	ICRP.	-	-	海外	Annals of the ICRP, Publication 80. Oxford: Pergamon; 1998.	参考
5.4-18	-	ICRP Statement on Tissue Reactions / Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs. Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context.	ICRP.	-	-	海外	Ann ICRP. 2012; 41(1/2).	参考
5.4-19	-	臨床・病理脳腫瘍取扱い規約. 第1部脳腫瘍取扱い規約	日本脳神経外科学会・日本病理学会編	-	-	国内	臨床・病理脳腫瘍取扱い規約. 第3版. 金原出版株式会社; 2010. p. 1-85.	参考
5.4-20	-	臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約第4版	日本脳神経外科学会・日本病理学会編	-	-	国内	臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約第4版. 金原出版株式会社. 2018.	参考
5.4-21	-	11C-メチオニンを用いた脳腫瘍PET撮像のためのファントム試験手順書 第3版	日本核医学会・PET核医学委員会	-	-	国内	11C-メチオニンを用いた脳腫瘍PET撮像のためのファントム試験手順書 第3版. 2017.	参考

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価 /参考
5.4-22	-	脳腫瘍診療ガイドライン 成人膠芽腫・成人転移性脳腫瘍・中枢神経系原発悪性リンパ腫 2016年版	日本脳腫瘍学会編, 日本脳神経外科学会監	-	-	国内	脳腫瘍診療ガイドライン 成人膠芽腫・成人転移性脳腫瘍・中枢神経系原発悪性リンパ腫 2016年版.	参考
5.4-23	-	脳腫瘍診療ガイドライン 成人脳腫瘍編2版. 2019年度版.	日本脳腫瘍学会編, 日本脳神経外科学会監	-	-	国内	脳腫瘍診療ガイドライン 成人脳腫瘍編2版. 2019年度版.	参考
5.4-24	-	Metabolic assessment of gliomas using ¹¹ C-methionine, [¹⁸ F]fluorodeoxyglucose, and ¹¹ C-choline positron-emission tomography	Kato T, et al.	-	-	国内	AJNR Am J Neuroradiol. 2008; 29: 1176-82.	参考
5.4-25	-	Analysis of ¹¹ C-methionine uptake in low-grade gliomas and correlation with proliferative activity	Kato T, et al.	-	-	国内	AJNR Am J Neuroradiol. 2008; 29: 1867-71.	参考
5.4-26	-	Direct comparison of ¹⁸ F-FDG and ¹¹ C-methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value	Koen VL, et al.	-	-	海外	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005; 32: 39-51.	参考
5.4-27	-	Molecular imaging of gliomas with PET: Opportunities and limitations	la Fougère C, et al.	-	-	海外	Neuro Oncol. 2011; 13(8): 806-19.	参考
5.4-28	-	The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System	Louis DN, et al.	-	-	海外	Acta Neuropathol. 2007; 114: 97-109.	参考
5.4-29	-	The 2016 World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary	Louis DN, et al.	-	-	海外	Acta Neuropathol. 2016; 131: 803-20.	参考
5.4-30	-	The clinical safety, biodistribution and internal radiation dosimetry of [¹⁸ F]fluciclovine in healthy adult volunteers	McParland BJ, et al.	-	-	海外	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013; 40(8): 1256-64.	参考
5.4-31	-	「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」の一部訂正について	厚生労働省	-	-	国内	平成24年8月13日事務連絡 別添.	参考

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価 /参考
5.4-32	-	先進医療技術審査部会において承認された新規技術に対する事前評価結果等について	厚生労働省	-	-	国内	第24回先進医療会議. 2014.	参考
5.4-33	-	Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme: insight from a PET and MR fusion image study	Miwa K, et al.	-	-	国内	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75: 1457-62.	参考
5.4-34	-	標準脳神経外科学. 第4章補助診断法 E 核医学検査	溝井和夫ら監	-	-	国内	標準脳神経外科学. 第12版. 医学書院 ; 2011. p.115-6.	参考
5.4-35	-	Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma	Nariai T, et al.	-	-	国内	J Neurosurg. 2005; 103: 498-507.	参考
5.4-36	-	NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers Version 1	National comprehensive cancer network.	-	-	海外	NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers Version 1. 2019	参考
5.4-37	-	Tumefactive Demyelinating Lesion Differentiated from a Brain Tumor Using a Combination of Magnetic Resonance Imaging and 11C-methionine Positron Emission Tomography	Ninomiya S, et al.	-	-	国内	Intern Med. 2015; 54: 1411-4.	参考
5.4-38	-	Proposed therapeutic strategy for adult low-grade glioma based on aggressive tumor resection	Nitta M, et al.	-	-	国内	Neurosurg Focus. 2015; 38(1): E7.	参考
5.4-39	-	Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas	Ohgaki H, et al.	-	-	海外	J Neuropathol Exp Neurol. 2005; 64(6): 479-89.	参考
5.4-40	-	A preliminary study of anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutyl-1-carboxylic acid for the detection of prostate cancer	Oka S, et al.	-	-	国内	J Nucl Med. 2007; 48(1): 46-55.	参考
5.4-41	-	Transport mechanisms of trans-1-amino-3-fluoro [1-14C]cyclobutanecarboxylic acid in prostate cancer cells	Oka S, et al.	-	-	国内	Nucl Med Biol. 2012; 39: 109-19.	参考

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価 /参考
5.4-42	-	Putative transport mechanism and intracellular fate of trans-1-amino-3-18F-fluorocyclobutanecarboxylic acid in human prostate cancer	Okudaira H, et al.	-	-	国内	J Nucl Med. 2011; 52(5): 822-9.	参考
5.4-43	-	Kinetic analyses of trans-1-amino-3-[18F]fluorocyclobutanecarboxylic acid transport in <i>Xenopus laevis</i> oocytes expressing human ASCT2 and SNAT2	Okudaira H, et al.	-	-	国内	Nucl Med Biol. 2013; 40: 670-5.	参考
5.4-44	-	Integrated positron emission tomography and magnetic resonance imaging-guided resection of brain tumors: a report of 103 consecutive procedures	Pirotte B, et al.	-	-	海外	J Neurosurg. 2006; 104(2): 238-53.	参考
5.4-45	-	Positron emission tomography-guided volumetric resection of supratentorial high-grade gliomas: a survival analysis in 66 consecutive patients	Pirotte BJ, et al.	-	-	海外	Neurosurgery. 2009; 64(3): 471-81.	参考
5.4-46	-	アミノレブリン酸塩酸塩 (5-ALA) 審議結果報告書	医薬品医療機器総合機構	-	-	国内	審議結果報告書. 2013年3月15日.	参考
5.4-47	-	Evaluation of 11C-methionine PET as a surrogate endpoint after treatment of grade 2 gliomas	Ribom D, et al.	-	-	海外	J Neurooncol. 2005; 71: 325-32.	参考
5.4-48	-	Exercise behavior, functional capacity, and survival in adults with malignant recurrent glioma	Ruden E, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 2011; 29(21): 2918-23.	参考
5.4-49	-	An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas	Sanai N, et al.	-	-	海外	J Neurosurg. 2011; 115(1): 3-8.	参考
5.4-50	-	Trans-1-amino-3-18F-fluorocyclobutanecarboxylic acid (anti-18F-FACBC) is a feasible alternative to 11C-methyl-L-methionine and magnetic resonance imaging for monitoring treatment response in gliomas	Sasajima T, et al.	-	-	国内	Nucl Med Biol. 2013; 40(6): 808-15.	参考
5.4-51	-	Discrimination between low-grade oligodendrogliomas and diffuse astrocytoma with the aid of 11C-methionine positron emission tomography	Shinozaki N, et al.	-	-	国内	J Neurosurg. 2011; 114: 1640-7.	参考
5.4-52	-	多群の2項モデルとポアソンモデルにおけるすべてのパラメータの多重比較法	白石高章	-	-	国内	日本統計学会誌. 2012; 42(1): 55-90.	参考

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価 /参考
5.4-53	-	Synthesis and evaluation of [18F]1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid to image brain tumors	Shoup TM, et al.	-	-	海外	J Nucl Med. 1999; 40(2): 331-8.	参考
5.4-54	-	Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas	Smith JS, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 2008; 26(8): 1338-45.	参考
5.4-55	-	Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma	Stupp R, et al.	-	-	海外	N Engl J Med. 2005; 352(10): 987-96.	参考
5.4-56	-	Glioma surgery using a multimodal navigation system with integrated metabolic images	Tanaka Y et al.	-	-	国内	J Neurosurg. 2009; 110: 163-72.	参考
5.4-57	-	The incidence and significance of multiple lesions in glioblastoma	Thomas RP, et al.	-	-	海外	J Neurooncol. 2013; 112(1): 91-7.	参考
5.4-58	-	Diagnosis of Brain Tumors Using Amino Acid Transport PET Imaging with 18F-fluciclovine: A Comparison Study with L-methyl-11C-methionine PET Imaging	Tsuyuguchi N, et al.	-	-	国内	Asia Ocean J Nucl Med Biol. 2017; 5(2): 85-94.	参考
5.4-59	-	Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas	van den Bent MJ, et al.	-	-	海外	Lancet Oncol. 2011; 12(6): 583-93.	参考
5.4-60	-	EANM procedure guidelines for brain tumour imaging using labelled amino acid analogues	Vander Borght T, et al.	-	-	海外	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006; 33(11): 1374-80.	参考
5.4-61	-	Usefulness of 11C-methionine positron emission tomography for treatment-decision making in cases of non-enhancing glioma-like brain lesions	Watanabe A, et al.	-	-	国内	J Neurooncol. 2016; 126(3): 577-83	参考
5.4-62	-	Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group	Wen PY, et al.	-	-	海外	J Clin Oncol. 2010; 28(11): 1963-72.	参考