

# アキュミン静注

## 第2部（モジュール2）： CTDの概要（サマリー）

### 2.5 臨床に関する概括評価

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
化学名（一般名），構造式及び由来又は内容一覧.....	6
2.5 臨床に関する概括評価.....	7
2.5.1 製品開発の根拠.....	7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	17
2.5.4 有効性の概括評価.....	25
2.5.5 安全性の概括評価.....	55
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....	60
2.5.7 参考文献.....	62

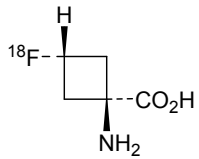
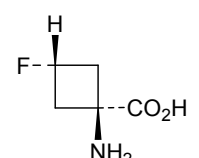
## 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
検定日時	表示された放射能を有すべき日時
高悪性度神経膠腫 疑い群	<p>&lt;試験番号：NMK36-BT-P202&gt; MRI の T1 強調画像と造影 T1 強調画像より，造影所見が確認された患者群</p> <p>&lt;試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302&gt; MRI の T1 強調画像と造影 T1 強調画像より，造影所見が明瞭な患者群</p>
造影（+）	<p>&lt;試験番号：NMK36-BT-P202&gt; ナビ用造影 T1 強調画像で造影される</p> <p>&lt;試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302&gt; 造影 T1 強調画像で描出される（造影所見が明瞭）</p>
低悪性度神経膠腫 疑い群	MRI の T1 強調画像と造影 T1 強調画像より，造影所見が不明瞭な患者群
ナビ用 MRI 画像	ニューロナビゲーションシステム（脳神経外科手術において，病変や周囲脳組織の立体的位置情報を客観的に指し示す画像診断機器）用 MRI 画像 脳腫瘍摘出前に手術計画策定のために撮像された T1 強調画像，造影 T1 強調画像，FLAIR（又は T2 強調）画像
評価領域 1	<p>&lt;試験番号：NMK36-BT-P202&gt; 中央画像判定で造影なし，PET 集積あり，かつナビ用 FLAIR 又は T2 強調画像の信号強度が高信号と判定された領域</p> <p>&lt;試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302&gt; 中央画像判定で造影不明瞭，PET 集積ありと判定された領域</p>
評価領域 2	<p>&lt;試験番号：NMK36-BT-P202&gt; 中央画像判定で造影あり，PET 集積あり，かつナビ用 FLAIR 又は T2 強調画像の信号強度が高信号と判定された領域</p> <p>&lt;試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302&gt; 中央画像判定で造影明瞭，PET 集積ありと判定された領域</p>
本剤	フルシクロビン（ <sup>18</sup> F）を有効成分とする診断用放射性医薬品，開発コード：NMK36
本剤投与群	NMK36-BT-P302 試験の登録時のランダム割付の結果，NMK36 上乘せ群（NMK36 の投与を受ける群）に割り付けられた被験者群
1 回目画像	NMK36 投与後 10 分から 20 分の間に撮像を開始し，10 分間の頭部 PET 撮像を行い得られた画像
2 回目画像	NMK36 投与後 40 分から 50 分の間に撮像を開始し，10 分間の頭部 PET 撮像を行い得られた画像

用語及び略号	内容
ACBC	1-Aminocyclobutanecarboxylic acid : 1-アミノシクロブタンカルボン酸
BBB	Blood brain barrier : 血液脳関門
Bq, MBq	放射エネルギーを表す SI 単位 Becquerel : ベクレル (1 秒間に改変する原子核の個数を表した放射能の単位) Mega Becquerel : メガベクレル (=1.0×10 <sup>6</sup> Bq)
<sup>11</sup> C-MET	L-[methyl- <sup>11</sup> C]Methionine : <sup>11</sup> C 標識メチオニン
CT	Computed tomography : コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events : 有害事象共通用語規準
FAS	Full analysis set : 最大の解析対象集団
<sup>18</sup> F-FDG	Fludeoxyglucose ( <sup>18</sup> F) : <sup>18</sup> F 標識フルデオキシグルコース
<sup>18</sup> F-FDOPA	L-3,4-Dihydroxy-6-[ <sup>18</sup> F]fluorophenylalanine
<sup>18</sup> F-FET	O-(2-[ <sup>18</sup> F]Fluoroethyl)-L-tyrosine
FLAIR/T2	FLAIR (又は T2 強調) 画像 FLAIR : Fluid attenuated inversion recovery
FLAIR/T2 (+)	FLAIR/T2 で高信号
GBM	Glioblastoma : 膠芽腫
Gy	単位質量当たりの吸収エネルギー (J/kg) Gray : グレイ
%ID	Percentage of injected dose : 投与量に対する割合 (%)
%ID/mL	単位容量当たりの %ID
IDH-1	Isocitrate dehydrogenase-1 : イソクエン酸脱水素酵素-1
κ 係数	偶然によらない一致率の指標
KPS	Karnofsky performance status : 患者の全身状態を 10%ごとのスコアで評価する指標
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities terminology : 医薬品規制用語集 日本語版
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
PET (+)	本剤画像で描出される
PET (-)	本剤画像で描出されない
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PSA	Prostate-specific antigen : 前立腺特異抗原
RANO-EANO	Response assessment in neuro-oncology working group - European association of neuro-oncology : 脳腫瘍における定量医用画像評価法に関するワーキンググループ及び欧州神経腫瘍学会
Rf 値	移動度

用語及び略号	内容
SUV	Standardized uptake value : 標準取込み値 (単位体重当たりの投与放射エネルギーに対する関心体積中の放射能濃度の比) SUV = 関心体積における放射能濃度 / 単位体重当たりの放射エネルギー
SUVmax	関心体積中における SUV の最大値
SUVmean	関心体積中における SUV の平均値
Sv	生体への被曝の大きさを表す国際単位系 Sievert : シーベルト (=放射線荷重係数 × 吸収線量)
TLC	Thin layer chromatography : 薄層クロマトグラフィー
T/N (小脳) 比	T/N 比 (組織採取部位の SUVmax / 小脳の SUVmean)
T/N (対側) 比	T/N 比 (組織採取部位の SUVmax / 対側健常部位の SUVmean)
VOI	Volume of interest : 関心体積
WHO	World health organization : 世界保健機関

## 化学名（一般名），構造式及び由来又は内容一覧

名称	化学名（一般名）	構造式	内容
フルシクロビン ( $^{18}\text{F}$ ) (別名：anti- $^{18}\text{F}$ FACBC)	trans-1-アミノ-3- $^{18}\text{F}$ フルオロシクロブタンカルボン酸 (fluciclovine ( $^{18}\text{F}$ ))		有効成分
フルシクロビン (別名：anti-FACBC)	trans-1-アミノ-3-フルオロシクロブタンカルボン酸		有効成分の 非標識体

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 脳腫瘍の分類とその疾患特性

WHO は、中枢神経系の腫瘍について組織学的に分類しており<sup>1)</sup>、当該分類は原発性脳腫瘍の分類として国際的に使用されている。WHO 分類は 2016 年に改訂されている<sup>2)</sup>が、本剤の臨床試験実施時（20██年██月～20██年██月）は 2007 年版の分類に従って計画した。

また、WHO の分類（2007 年版）では、多くの脳腫瘍について、表 2.5-1 のとおり悪性度を 4 段階に分類している。

表 2.5-1 WHO による脳腫瘍の悪性度分類（WHO グレード）

グレード I	増殖能が乏しく、外科的切除だけで完治する可能性がある。
グレード II	増殖能は低いですが、概して浸潤性に増殖するため、（手術後に）しばしば再発を認める。予後については、5 年以上の生存が期待できる。なお、グレード II の腫瘍では、悪性度の進展を認める場合がある。
グレード III	概して、核異型及び分裂像を認め、組織学的に悪性である。多くの場合、治療には手術に加えて化学療法や放射線照射が行われる。予後については、2～3 年の生存が期待できる。
グレード IV	組織学的に悪性で、多数の分裂像や壊死も認められ、急速に進展する。予後については、有効な治療法の有無に左右されるが、膠芽腫患者の多く（特に高齢者）は 1 年以内に死亡する。

脳腫瘍全国集計調査報告（第 14 版）では、WHO の分類（第 4 版）に準じた全ての脳腫瘍について、国内で 2005 年から 2008 年までに新たに診断された症例を対象に、発生頻度及び生存率等を集計している<sup>3)</sup>。脳腫瘍全国集計調査報告（第 14 版）に登録された主な原発性脳腫瘍について、患者の内訳、WHO の悪性度分類及び 5 年生存率を表 2.5-2 に示す<sup>1),3)</sup>。なお、神経上皮性腫瘍（tumours of neuroepithelial tissue）は、神経細胞、グリア細胞及びそれらと組織起源が同一である細胞に由来する腫瘍を指すが、神経上皮性腫瘍の大半はグリア細胞由来であることから、神経膠腫（glioma）と総称されている。

原発性脳腫瘍のうち、神経膠腫患者は 29.3%と最も高い割合を占めている。また、神経膠腫全体の 5 年生存率は 51.8%に留まっており、最も悪性度の高い膠芽腫では 5 年生存率はわずか 16.0%<sup>3)</sup>と極めて予後が悪い。したがって、神経膠腫の治療成績を向上させることが、脳腫瘍診療の大きな課題の 1 つである。

表 2.5-2 主な原発性脳腫瘍の内訳、悪性度及び 5 年生存率

分類	内訳, n (%)	WHO グレード	5 年生存率 (%)
<b>tumours of neuroepithelial tissue (glioma)</b>	4,882 (29.3)	-	51.8
diffuse astrocytoma <sup>a</sup>	416 (2.5)	II	76.9
oligodendroglioma, oligoastrocytoma	391 (2.3)	II	91.9
anaplastic astrocytoma	545 (3.3)	III	43.2

分類	内訳, n (%)	WHO グレード	5年生存率 (%)
anaplastic oligodendroglioma, anaplastic oligoastrocytoma	416 (2.5)	III	62.6
glioblastoma <sup>b</sup>	2,049 (12.3)	IV	16.0
<b>tumours of cranial and paraspinal nerves</b>			
schwannoma <sup>c</sup>	1,444 (8.6)	I	98.4
<b>tumors of meningeothelial cells</b>			
meningioma <sup>d</sup>	3,972 (23.8)	I~III	96.2
<b>lymphomas and haematopoietic neoplasms</b>			
primary central nervous system lymphoma <sup>e</sup>	814 (4.9)	-	48.2
<b>tumours of the sellar region</b>			
craniopharyngioma <sup>f</sup>	374 (2.2)	I	97.0
<b>Pituitary adenoma</b>			
pituitary adenoma <sup>g</sup>	2,891 (17.3)	-	98.6
総数 <sup>h</sup>	16,686 (100)	-	81.1

a. diffuse astrocytoma, fibrillary astrocytoma, gemistocytic astrocytoma, protoplasmic astrocytoma の合計.

b. glioblastoma, giant cell glioblastoma, gliosarcoma の合計.

c. schwannoma (neurilemoma, neurinoma), cellular schwannoma, plexiform schwannoma, melanotic schwannoma の合計.

d. meningioma, meningeothelial meningioma, fibrous (fibroblastic) meningioma, transitional (mixed) meningioma, psammomatous meningioma, angiomatous meningioma, microcystic meningioma, secretory meningioma, lymphoplasmacyte-rich meningioma, metaplastic meningioma, chordoid meningioma, clear cell meningioma, atypical meningioma, papillary meningioma, rhabdoid meningioma, anaplastic (malignant) meningioma の合計.

e. malignant lymphoma (B cell type), malignant lymphoma (T cell type), other malignant lymphomas の合計.

f. craniopharyngioma, adamantinomatous craniopharyngioma, papillary craniopharyngioma の合計.

g. GH producing adenoma, PRL producing adenoma, GH-PRL producing adenoma, TSH producing adenoma, ACTH producing adenoma, gonadotropin producing adenoma, null cell adenoma の合計.

h. 解析された原発性脳腫瘍の総数.

## 2.5.1.2 脳腫瘍の患者数

### 2.5.1.2.1 脳腫瘍の総患者数

総務省による患者調査の結果から、2017年時点における国内の脳腫瘍の総患者数は、約47,000人と推定される（「中枢神経系の悪性新生物」及び「中枢神経系のその他の新生物」の総患者数の和）<sup>4)</sup>。

### 2.5.1.2.2 神経膠腫の年間発生数

脳腫瘍全国集計調査報告（第14版）では、2008年の脳腫瘍の患者数は、原発性脳腫瘍患者は4,169人、転移性脳腫瘍患者は756人であり、合計4,925人と報告されている<sup>3)</sup>。また、脳腫瘍取扱い規約（第3版）によれば、国内で発生する原発性脳腫瘍の20%程度が脳腫瘍全国集計調査に登録されていると考えられるとしている<sup>5)</sup>。一方、脳腫瘍全国集計調査報告（第14版）では、2005年～2008年に登録された原発性脳腫瘍患者16,686人のうち、神経膠腫であった患者は4,882人であった<sup>5)</sup>ことから、原発性脳腫瘍のうち神経膠腫であった患者の割合は約30%と推定される。したがって、神経膠腫の年間発生数は約6,000人と推定される。

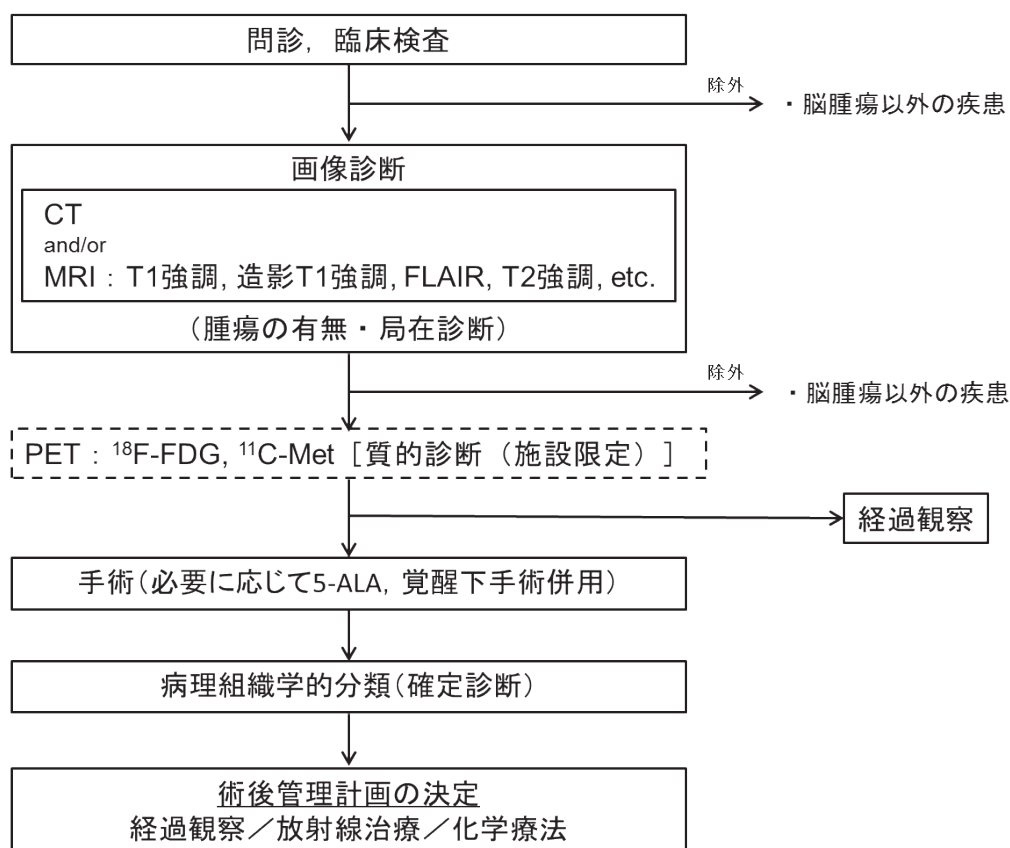
### 2.5.1.3 脳腫瘍に分類される臨床症状と病態診断

痙攣、頭痛、しびれ及び吐き気等の臨床症状から脳腫瘍を疑う場合、又は検診などで脳腫瘍が疑われた場合、腫瘍の有無や局在診断等を目的に、主に MRI を用いた画像診断が実施される。脳腫瘍が存在すると、血管透過性の亢進や腫瘍に由来する血管新生が起こることで BBB が破綻することがあり、このような腫瘍は、造影剤による造影効果が認められ、造影 T1 強調画像で高信号となる。また、FLAIR/T2 でも、腫瘍病巣は高信号となる。したがって現在は、以上の画像を含む種々の MRI 画像を基に、脳腫瘍の臨床診断や腫瘍の局在診断を行っている。

これらの画像診断によって脳腫瘍であることがほぼ確定した場合、手術の適否や摘出範囲が決定される。なお、先進的な医療を行っている大学病院やがんセンター等の医療機関では、治療計画の段階で  $^{18}\text{F}$ -FDG や  $^{11}\text{C}$ -MET による PET を行い、脳腫瘍の診断、手術の適否や摘出範囲判断の参考としている。

脳腫瘍を疑う場合の既存の診断及び治療の体系図を図 2.5-1 に示す。

図 2.5-1 既存の脳腫瘍の診断体系及び治療



### 2.5.1.4 脳腫瘍の治療

2019年現在、脳腫瘍の診断及び病理診断を主に記載した脳腫瘍取扱い規約<sup>5)</sup>、及び脳腫瘍の治療を記載した脳腫瘍診療ガイドライン<sup>6)</sup>が国内で出版されている。また、海外ではNCCNガイドライン<sup>7)</sup>に脳腫瘍の診断及び治療が記載されており、アミノ酸PETを推奨するガイダンス<sup>8)</sup>がRANO-EANOから発出されている。

脳腫瘍診療ガイドラインには、脳腫瘍のなかでも比較的発生頻度が高く、ある程度のエビデンスが蓄積されている成人膠芽腫、成人転移性脳腫瘍、中枢神経系原発悪性リンパ腫の治療について記載されている。

成人膠芽腫については「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）」と記載されている<sup>6)</sup>。実際に膠芽腫では、腫瘍の摘出率の向上に伴い、予後が向上することが脳腫瘍全国集計調査報告（第 14 版）に記載されている<sup>3)</sup>。そのため、神経機能の温存を前提に、可能な限り多くの腫瘍組織を摘出することが原発性脳腫瘍の治療の原則である。このように治療を行うためには、腫瘍の範囲をできるだけ正確に診断する必要がある。

### 2.5.1.5 本剤の臨床的位置付け及び開発の科学的妥当性

日常診療で標準的に用いられている MRI による脳腫瘍診断の問題点を以下に示す。

- ・ 高悪性度神経膠腫では BBB が破綻している部位しか造影 MRI で描出されず、BBB を保持したまま浸潤性に進展する腫瘍の浸潤範囲を正確に特定できない。
- ・ 膠芽腫のような高悪性度神経膠腫では、造影範囲から 3cm 以上離れた部位にも腫瘍細胞が存在する可能性がある<sup>9)</sup>。また、このような悪性度の高い脳腫瘍では、活発な腫瘍の増殖や浸潤の影響で、腫瘍周囲の組織が損傷を受け、浮腫や出血を生じていることもあり、FLAIR/T2 の高信号領域は腫瘍範囲と一致しないことが多いと考えられている。
- ・ FLAIR/T2 では周辺の組織よりも水分が多い組織、すなわち浮腫領域も描出しており、必ずしも脳腫瘍の存在を反映していないため、腫瘍浸潤範囲を正確に特定できない。
- ・ 低悪性度神経膠腫ではほとんどの場合、腫瘍自体が造影 T1 強調画像では描出されないため、FLAIR/T2 高信号領域内の全摘を目指す。FLAIR/T2 では腫瘍内の悪性度の高い部位が判別できないため、高信号領域が全摘できない場合に優先的に切除すべき部位の特定や、確定診断用の組織を採取すべき部位の特定が困難である。

以上のとおり、MRI のみに基づく腫瘍の摘出部位や範囲の決定では、十分ではないことがしばしばあり、2.5.1.1 で述べたように最も悪性度の高い膠芽腫（WHO グレード IV）では、5 年生存率 16.0%<sup>3)</sup>と極めて予後が悪い。また、低悪性度神経膠腫では取り残した腫瘍の悪性転化による予後不良も問題となる。術後フォローアップ時では、放射線治療後の壊死と腫瘍再発の鑑別が困難な場合や、維持療法期間中において、再発を疑うが MRI 画像情報だけでは判断が難しい場合があり、再発に対する治療開始のタイミングが遅れることにより予後に影響を与えることが考えられる。

一部の先進的な医療機関では、上記 MRI による脳腫瘍診断の問題点を補足するために <sup>11</sup>C-MET が使用されている。<sup>11</sup>C-MET は MRI 造影剤とは異なり BBB を通過することに加えて、<sup>18</sup>F-FDG と比較すると正常脳組織への集積が低いことから<sup>10)</sup>、神経膠腫をより適切に画像化でき<sup>11),12)</sup>、腫瘍の描出や生検部位の選択、治療計画、術後の再発／壊死鑑別等に有用であるとされており<sup>10)</sup>、放射性医薬品合成設備での薬事承認と保険適用を目指して先進医療を利用した開発が進行している<sup>13)</sup>。

しかし、<sup>11</sup>C-MET は現時点では評価中であり、今後承認が得られたとしても、半減期が約 20 分と短いため、サイクロトロンを保有していない医療機関でのアミノ酸 PET を実施することはで

きない。そのため、全国のPET装置を所有する医療機関で利用可能な、<sup>11</sup>C-MET同様のアミノ酸PET製剤の供給が必要とされている。

本剤は非天然型アミノ酸を、半減期が約110分で医療機関へのデリバリーが可能となる<sup>18</sup>Fで標識した、フルシクロビン (<sup>18</sup>F) を有効成分とする水性注射剤であり、PET用の診断用放射性医薬品である。フルシクロビン (<sup>18</sup>F) はアミノ酸トランスポーターを介して腫瘍に取り込まれる<sup>14-17</sup>。また、フルシクロビン (<sup>18</sup>F) は神経膠腫への集積<sup>18</sup>、正常脳組織での低い集積<sup>19</sup>及び炎症での低い集積<sup>14</sup>という特徴が非臨床研究及び臨床研究で示されている。

米国エモリー大学の研究グループはフルシクロビン (<sup>18</sup>F) の合成方法を開発し、脳腫瘍患者を対象に臨床研究を行い、悪性腫瘍のPET用薬剤として使用しうることを1999年に報告した<sup>18</sup>。

当社は、2003年にエモリー大学からフルシクロビン (<sup>18</sup>F) に関する特許の包括的な全世界独占実施権を得て、開発に着手した。

### 2.5.1.6 本剤の適応症

脳腫瘍取扱い規約<sup>5)</sup>には「病変が腫瘍性であった場合、髄内病変であるか髄外病変であるか、白質病変か皮質病変か、正常構造との位置関係などの局在情報や、浸潤性か限局性か、良く造影されるか造影に乏しいか、高灌流か低灌流かといった質的情報、術式の選択と術中の採取部位決定に関する情報を得るうえで、術前画像診断は必要不可欠である」と記載されており、これらにはMRIによる画像診断が日常的に用いられているものの十分ではなく、一部の先進的な医療機関で使用されている<sup>11</sup>C-METのPETが有用である(2.5.1.5)。

また、RANO-EANOから発出された神経膠腫に対するアミノ酸PETの臨床使用を推奨するガイドラインでは、以下のとおり神経膠腫の摘出計画から術後の経過観察にわたりアミノ酸PET(<sup>11</sup>C-MET, <sup>18</sup>F-FET, <sup>18</sup>F-FDOPA)が推奨されている<sup>8)</sup>。

- ・ 初発神経膠腫疑い患者：腫瘍/非腫瘍の鑑別、摘出計画での腫瘍浸潤範囲の同定、生検部位の決定、予後予測
- ・ 術後患者：摘出範囲の評価、放射線治療計画
- ・ 術後治療中（放射線、化学療法）の患者：治療後変化と再発の鑑別、治療効果判定
- ・ 維持療法中（化学療法）の患者：治療後変化と再発の鑑別、治療効果判定、摘出計画での腫瘍浸潤範囲の同定

さらに本邦より、初発低悪性度神経膠腫疑い患者に対する手術実施可否の判断<sup>20)</sup>や、術後のテモゾロミドの維持療法を12サイクル以上実施したGBM患者において、維持療法の終了可否の判断を決定<sup>21)</sup>するのに<sup>11</sup>C-METは有用であることが報告されている。

これらの状況から脳腫瘍の診療には、全国のPET装置を所有する医療機関に供給可能な<sup>18</sup>Fで標識したアミノ酸PET製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 (<sup>18</sup>F) を有効成分とする本剤の開発を行った。なお、病理組織学的診断結果を真のスタンダード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、標準治療として腫瘍摘出術が実施される神経膠腫疑い患者を臨床試験の対象とした。

海外では高悪性度神経膠腫の術後再発診断の臨床研究が行われており、フルシクロビン (<sup>18</sup>F) は造影MRIと一致する再発病変のみでなく、造影MRIで見逃された再発病変に対しても集積することが報告されている<sup>22)</sup>。

このようにフルシクロビン (<sup>18</sup>F) は神経膠腫に適用可能であることが示唆された。

### 2.5.1.7 薬理学的分類

本剤の有効成分であるフルシクロビン ( $^{18}\text{F}$ ) は、腫瘍細胞で高発現している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、一定の時間細胞内に存在するが、タンパク質合成経路及びアミノ酸代謝経路には入らず、アミノ酸トランスポーターにより細胞外に排出されると考えられている<sup>14)-17)</sup>。本剤と同様の薬効を有するアミノ酸 PET 製剤として、 $^{11}\text{C}$ -MET、 $^{18}\text{F}$ -FET 及び  $^{18}\text{F}$ -FDOPA が国内外で初発神経膠腫及び術後の再発診断で使用されている<sup>8),23),24)</sup>。また、国内の同一患者で本剤と  $^{11}\text{C}$ -MET を比較した結果、本剤は  $^{11}\text{C}$ -MET と同等の集積を示すことが報告されている<sup>25)</sup>。

以上より、本剤はアミノ酸トランスポーターを介して腫瘍細胞内に取り込み及び排出され、 $^{11}\text{C}$ -MET 同様に腫瘍を画像化できると考えられる。

### 2.5.1.8 臨床データパッケージ

日本において、当社は 2010 年に健康成人を対象に臨床薬理（体内薬物動態及び被曝線量）及び安全性評価を目的とした第 I 相試験（NMK36P1 試験）を開始した。脳腫瘍を対象とした開発では、悪性神経膠腫患者を対象に臨床薬理（脳内薬物動態）、有効性（腫瘍可視化の確認及び診断能）及び安全性評価を目的とする前期第 II 相試験（NMK36-BT-P201 試験）を 20 年 月 月に実施した。前期第 II 相試験の結果を受け、高悪性度神経膠腫疑い患者及び低悪性度神経膠腫疑い患者を対象とし、有効性（陽性的中率）及び安全性評価を目的とする後期第 II 相試験（NMK36-BT-P202 試験）を 2013 年 10 月～2014 年 7 月に実施した。後期第 II 相試験の陽性的中率を検証すること及び本剤投与有無をランダム割付した被験者の転帰を比較することを目的として、高悪性度神経膠腫疑い患者及び低悪性度神経膠腫疑い患者を対象とする第 III 相試験（NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験）を 20 年 月～20 年 月に実施した。なお、当社では前立腺癌を対象とした開発について、第 II 相試験（NMK36-PC-P201 試験、NMK36-PC-P202 試験及び NMK36-PC-P203 試験）を終了しており、各試験の安全性評価も臨床データパッケージに含めた。また、海外において Blue Earth Diagnostics 社が実施した、健康成人及び前立腺癌患者を対象とした第 I 相試験（GE-148-001 試験）、神経膠腫患者を対象とした第 III 相試験（BED006 試験）及び第 IV 相試験（BED008 試験）についても臨床データパッケージに含めた。臨床試験の一覧表を表 2.5-3 に示す。

表 2.5-3 臨床試験一覧

対象	試験番号 (相)	試験デザイン	投与量 (実投与量)	被験者数 <sup>a</sup>	資料番号 /区分
健康成人	NMK36P1 (国内第 I 相)	単一施設 オープン 非対照	185MBq (174.4～201.4MBq)	6 例	5.3.3.1-1 /評価
健康成人 及び前立 腺癌患者	GE-148-001 (海外第 I 相)	単一施設 オープン 非対照	健康成人:150MBq (±10%) (151.0～156.0MBq) 前立腺癌患者:実効線量が 10mSv を超えない量 (408.0～431.0MBq)	健康成人:6 例 前立腺癌患者: 6 例	5.3.3.1-2 /参考

対象	試験番号 (相)	試験デザイン	投与量 (実投与量)	被験者数 <sup>a</sup>	資料番号 /区分
神経膠腫 患者	NMK36-BT- P201 (国内第II相)	単一施設 オープン 非対照 中央読影 (非盲検)	185MBq (200.0~214.9MBq)	5例	5.3.5.2-1 /評価
	NMK36-BT- P202 (国内第II相)	多施設 オープン 非対照 2用量 中央読影 (盲検)	87~127MBq, 185~270MBq (106.0~131.0MBq, 211.2~287.1MBq)	40例	5.3.5.2-2 /評価
	NMK36-BT- P301 (国内第III相)	多施設 オープン 非対照 中央読影 (盲検)	87~270MBq (64.8~303.6MBq)	20例	5.3.5.2-3 /評価
	NMK36-BT- P302 (国内第III相)	多施設 オープン ランダム化比較試験 群間比較 (無増悪生存率) 中央読影 (盲検)	87~270MBq (91.9~252.4MBq)	25例	5.3.5.1 /評価
	BED006 (海外第III相)	多施設 非対照 中央読影 (盲検)	- <sup>b</sup>	35例 <sup>b</sup>	5.3.5.2-4 /参考
	BED008 (海外第IV相)	多施設 後ろ向き観察 非対照 施設読影	(51.8~451.4MBq) <sup>c</sup>	82例	5.3.5.2-5 /参考
前立腺癌 患者	NMK36-PC- P201 (国内第II相)	単一施設 オープン 非対照 施設読影 (非盲検)	87~270MBq (93.8~287.8MBq)	10例	5.3.5.4-1 /参考
	NMK36-PC- P202 (国内第II相)	多施設 オープン 非対照 2用量 中央読影 (盲検)	87~127MBq, 185~270MBq (90.2~137.6MBq, 153.7~295.0MBq)	68例	5.3.5.4-2 /参考
	NMK36-PC- P203 (国内第II相)	多施設 オープン 非対照 2用量 中央読影 (盲検)	87~127MBq, 185~270MBq (105.2~137.0MBq, 192.4~266.6MBq)	29例	5.3.5.4-3 /参考

a. 安全性解析対象集団

b. NMK36-BT-P202 試験の有効性解析対象 (FAS) の患者データを用いて評価した (本治験の下で投与は行っていない) .

c. 後ろ向きに収集した投与放射エネルギーのデータであり、本治験では被験者に対する投与は行っていない。

### 2.5.1.9 規制当局からの助言への対応

#### 2.5.1.9.1 医薬品第I相試験開始前相談 ( )

国内第I相試験開始前に、以下の事項について PMDA と対面助言にて議論した。

- (1) [ ] の [ ]
- (2) [ ] の [ ] とその評価
- (3) [ ] で見られた [ ] の評価
- (4) [ ] を [ ] した上での [ ] の妥当性
- (5) 第 I 相臨床試験における [ ] の設定
- (6) 第 I 相臨床試験の [ ] の設定

PMDA から、[ ] ではなく [ ] としての [ ] を用いた [ ] 及び [ ] が必要であるとの助言を得たため、助言を踏まえて [ ] を実施した。追加相談 ([ ]) で提示した [ ] をもって、本剤の国内第 I 相試験及び第 II 相以降の臨床試験を開始することは受け入れ可能と考える旨の見解が示された。

#### 2.5.1.9.2 医薬品後期第 II 相試験開始前相談 ([ ])

NMK36-BT-P202 試験開始前に、投与放射エネルギー、真のスタンダードとなる病理組織採取部位の考え方や有効性の評価項目について対面助言を実施した。PMDA からは以下の見解が示された。

- (1) T/N 比などの定量的指標を評価項目として設定すること
- (2) MRI で描出される領域と本剤 PET 画像で描出される領域の異同を考察すること
- (3) 評価領域 1 を採取した部位の施設病理診断を実施して、生検部位以外でも画像診断と病理診断の結果が一致するか確認すること
- (4) 評価領域 1 の隣接部位についても病理診断を実施し、本剤 PET 画像で描出されない領域が腫瘍であるか否か確認すること

PMDA の見解の(1)、(2)及び(4)については治験実施計画書の評価項目に規定して実施した。(3)については術中のブレインシフトにより、必ずしも実際に採取した評価領域 1 と正確に同じ位置であるか検証することは困難と回答し、実際に実施しなかった。

#### 2.5.1.9.3 医薬品後期第 II 相試験終了後相談（オーファン以外） ([ ])

国内第 III 相試験開始前に、主要評価項目の設定、症例数の設定、中央画像判定委員会での評価方法及び臨床データパッケージについて対面助言 [事後相談 ([ ]) 含む] を実施した。以下の 3 点について PMDA と合意を得た。

- (1) 診断能評価の主要評価項目を評価領域 1 の陽性的中率とすること
- (2) 上記の目標症例数は 49 例（達成基準：陽性的中率の 95%信頼区間の下限值が 70%以上）とすること
- (3) 中央画像判定委員会は 3 名の独立した読影医により判定を行い、判定結果の多数決を最終判定とすること

PMDA から、本剤により診断能が向上した場合の臨床的有用性を明確に示す臨床試験成績はないことから、現時点では第 III 相試験の成績から本剤の臨床的有用性を明確に示す必要がある旨、助言を得た。事後相談 ([ ]) で腫瘍摘出後 6 箇月の無増悪生存率を評価する試験を実施する旨回答した。その後当社にて検討し、6 箇月に加えて 9 箇月の無増悪生存率を評価する NMK36-BT-P302 試験を計画し実施した。

なお、相談者が提示した診断能評価に関する NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の併合解析について、PMDA からは、試験デザインの違いが組み入れられる患者や評価に影響を及

ばす可能性が否定できないことから、基本的には診断能を評価する試験と患者転帰を評価する試験を併合することは適切ではないことが大前提である、との見解を得た。しかしながら、対象疾患の患者数が少ないこと、治験薬は放射性医薬品であり供給できる施設に限られる上に、その中で第 III 相試験を実施できる施設は更に限られること、及び当該試験のみで診断能を評価するのに十分な症例数を確保するためには長期間の試験を実施する必要がある、実施可能性上、試験を行うことは困難である旨、相談者が説明していることを考慮すると、2 試験において本剤投与された被験者を併合して診断能を評価する方針を選択せざるを得ない状況であると考え、との PMDA 見解を得た。ただし、異なる試験を併合して評価することの妥当性（試験デザインや組み入れ時の情報が異なっても同様の患者集団が選択され、評価も同様になされると考えられること）の根拠となる情報を試験の中で収集しておく必要がある、との PMDA 助言を得た。

また、PMDA からは [ ] に [ ] を行っても [ ] が確保できることを具体的な根拠を基に説明する必要がある旨、助言を得た。助言に従い、投与後 10 分から 30 分未満、30 分から 50 分までに PET 撮像されたサブグループの陽性的中率を評価することを NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験に規定し実施した。

#### 2.5.1.9.4 医薬品申請前相談（オーファン以外）（ [ ] ）

製造販売承認申請にあたり、本剤の製造販売承認申請の妥当性及び臨床データパッケージについて対面助言を実施した。PMDA からは、「NMK36-BT-P302 試験の主要評価項目である 9 箇月無増悪生存率が本剤投与群で対照群よりも低かったという結果がある状況においても、本剤を用いた PET 検査を MRI 検査に上乘せすることで、患者が新たなベネフィットを得ることが説明されているとは判断できない。したがって、現時点の臨床データパッケージに基づき製造販売承認申請することは妥当とは判断できない」旨、見解を得た。また、NMK36-BT-P302 試験に組み入れられた症例ごとに MRI 検査のみに基づく診断及び治療方針の事後的な評価結果と臨床試験における PET 画像を含めて評価した場合の診断及び治療方針を比較し、その結果に基づき患者が得るベネフィットについて説明する方針との相談者の回答に対して以下の助言を得た。

- ・ 方針自体は受け入れうると考えるが、PET 検査を上乘せすることで治療方針が変わり、それが患者のベネフィットに繋がることを具体的に説明できなければならないこと
- ・ 対面助言では提示しなかった情報も含めて症例ごとに検討するのであれば、個別の背景等が多岐にわたる状況で、症例を個別に考察することで推定された本剤のベネフィットがそれぞれ偶発的でないことを外部情報も用いて十分に説明できる必要があること

当該助言を踏まえ、NMK36-BT-P302 試験の各症例の患者背景、MRI 及び PET の各画像検査の所見（腫瘍と判断される範囲、摘出が計画される範囲）、手術情報（実際の摘出範囲、摘出できなかった理由等）及び術後の経過等を系統的に整理し、患者の予後改善への寄与の観点を中心に患者が得るベネフィットを説明できるか検討することとした。

また、PMDA から本剤を用いた PET 検査の陰性的中率は NMK36-BT-P301 試験で厳密に評価されていないとの見解を得た。当該見解を踏まえ、NMK36-BT-P301 試験（NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群との併合及び NMK36-BT-P302 の本剤投与群含む）にて、本剤の陰性的中率を追加して解析した。

### 2.5.1.9.5 医薬品追加相談（オーファン以外）（          ）

医薬品申請前相談（          ）の助言を踏まえ、NMK36-BT-P302 試験の被験者情報を事後的に解析し、患者が得るベネフィットを評価した。その結果、当該試験の主要評価項目が未達であったことが本剤の有用性や有効性を否定するものではないこと、及び本剤を臨床現場に提供することで広く神経腫瘍が疑われる患者の予後改善に寄与することの説明が可能であると判断し、本剤の製造販売承認申請の妥当性及び臨床データパッケージの充足性・妥当性について対面助言を実施した。

PMDA からは、「本剤の製造販売承認申請において説明すべき有用性については、相談者が主張している中では高悪性度の神経腫瘍疑いの患者における『造影領域外の腫瘍の拡大摘出が可能となることによる生命予後改善への寄与』を提示された臨床データパッケージに基づき説明可能であるのか検討することが適切と考える」旨の見解を得た。

また、対面助言時に以下の点について検討する必要があるとの助言を得た。

- (1) NMK36-BT-P302 試験の主要評価項目の結果が、本剤 PET 検査を上乗せすることで予後が悪化したことを示すものではないと説明できる具体的な根拠を提示可能なのか。
- (2) 本剤 PET 検査を上乗せすることで腫瘍病変を正確により多く特定し得ることや、一定以上の差分を以て腫瘍病変を確定する能力があることを適切に示す等、本剤の有用性の説明に足りるデータを提示可能なのか。

上記の PMDA 見解及び助言について検討した結果を [2.7.3.3.5.6.1.2](#) 及び [2.5.4.3.2.2](#) に含めた。

### 2.5.1.10 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する遵守状況

本剤の有効性及び安全性評価に用いた臨床試験は、いずれもヘルシンキ宣言に基づき GCP を遵守して実施した。

### 2.5.1.11 海外での承認状況及び開発計画

当社は、2008 年に GE Healthcare 社に対し、欧米等での実施権を供与するサブライセンス契約を締結し、技術導出を行った。その後、GE Healthcare 社は、2014 年に欧米等での実施権を英国のベンチャー企業 Blue Earth Diagnostics 社に譲渡するライセンス契約を締結した。Blue Earth Diagnostics 社は、2015 年 9 月に米国にて、2015 年 12 月には欧州にて、添加剤を変更した PET 用放射性医薬品（商品名：Axumin）について再発前立腺癌の診断の適用で申請を行った。米国では優先審査対象となり、2016 年 5 月に承認され、欧州では 2017 年 5 月に承認されている。なお、Blue Earth Diagnostics 社は神経腫瘍の診断について、米国で 2015 年 7 月 4 日に、欧州で 2015 年 4 月 24 日にオーファン指定を取得している。

### 2.5.1.12 関連学会の要望

一般社団法人日本脳神経外科学会より、国内の神経腫瘍患者の治療成績向上のため、本剤の早期承認要望書が 2017 年 10 月 24 日に提出されている。

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は水性注射剤であり、静脈内投与で用いるためバイオアベイラビリティは 100%である。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

薬物動態学的及び薬力学的評価は、国内第 I 相試験（NMK36P1 試験）及び国内第 II 相試験（NMK36-BT-P201 試験）を評価資料として検討した。また、本剤の有効性及び安全性に関して BED008 試験（海外第 IV 相試験）の成績を参考にすることにあたって、内因性民族的要因（人種差）の影響を確認する一環として、人種による薬物動態の違いの程度を把握するため、国内外の第 I 相試験の成績の比較を行った。

本剤は、神経膠腫が疑われる患者において腫瘍を画像化するための診断用放射性医薬品であり、薬理作用の発現を意図していない。そのため、神経膠腫患者における PET 撮像開始時間の検討結果（NMK36-BT-P201 試験）を薬力学的評価と位置づけた。

2.7.2.3.1 に示すとおり、国内外の第 I 相試験について、被験者の人口統計学的特性及び試験手技に大きな違いはなく、各試験で得られた日本人及び外国人での臨床薬理に関する試験成績を比較することは可能であると判断した。

#### 2.5.3.1 薬物動態学に関する概括評価

NMK36P1 試験及び GE-148-001 試験では、健康成人を対象に薬物動態を評価した。

##### 2.5.3.1.1 血中及び血漿中放射能濃度の推移

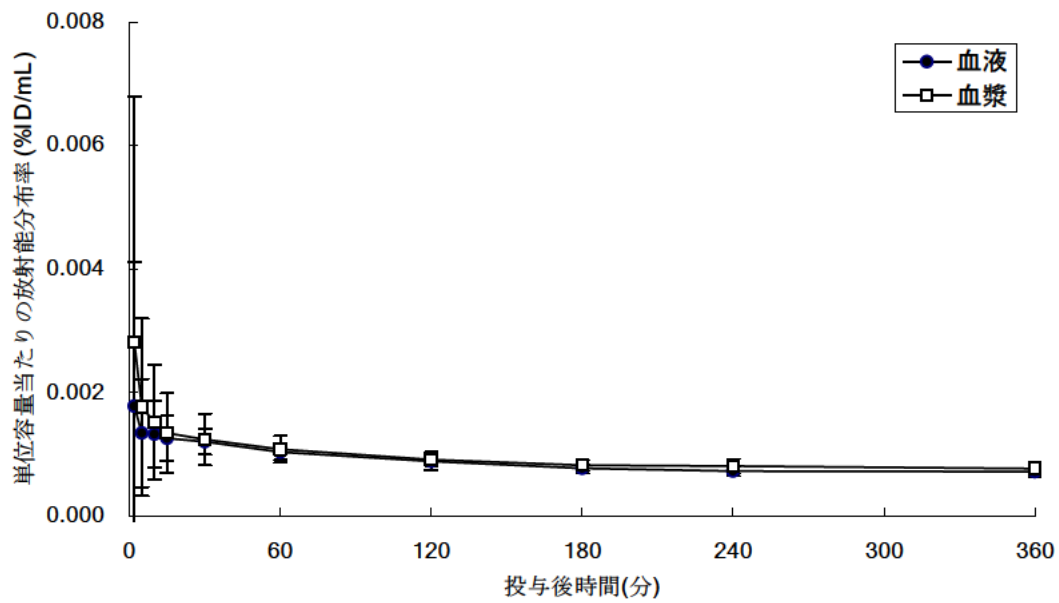
NMK36P1 試験において日本人健康成人に本剤を投与したときの単位容量当たりの血中及び血漿中放射能分布率（%ID/mL）を図 2.5-2 に示す。また、NMK36P1 試験において日本人健康成人に本剤を投与したときの血中及び血漿中放射能分布率（%ID）を図 2.5-3 に示す。

日本人健康成人における単位容量当たりの血中及び血漿中放射能分布率の範囲は、投与後 2 分で最大となった後、経時的に減少した。

白人健康成人におけるフルシクロビン（ $^{18}\text{F}$ ）投与後の放射能の血中動態は、日本人と同様の推移を示し、投与後早期（2 分）に最大となった後、経時的に減少した。（2.7.2.3.2.1）

日本人健康成人における血中及び血漿中放射能分布率の平均値も単位容量当たりの放射能分布率と同様の推移を示し、投与後 2 分でそれぞれ 7.68%ID 及び 6.71%ID を示す後、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。

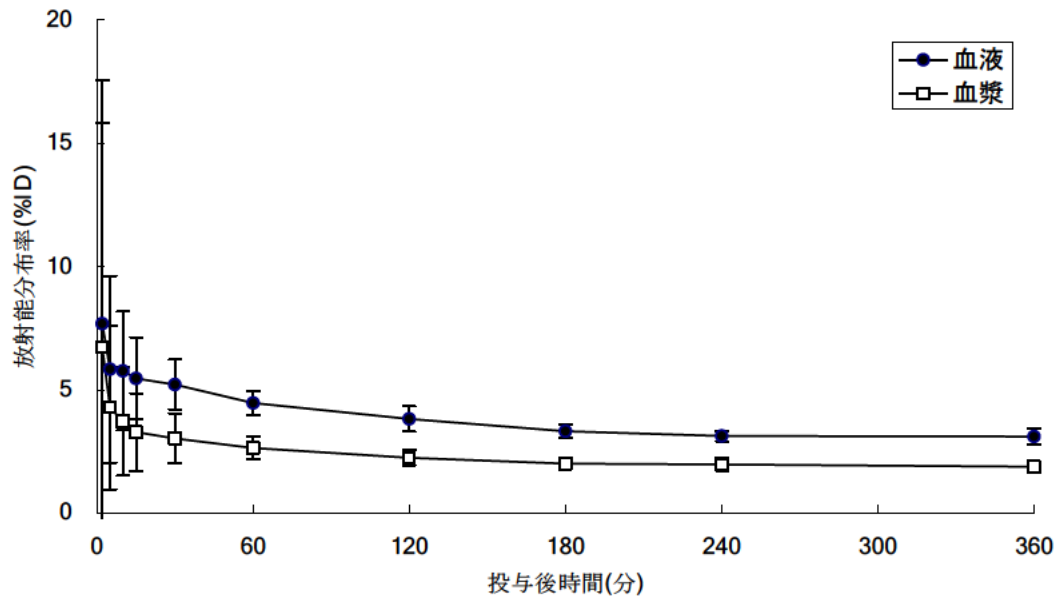
図 2.5-2 単位容量当たりの血中及び血漿中放射能分布率 (%ID/mL) (NMK36P1 試験)



(6例の平均値±標準偏差)

出典：NMK36P1 試験 治験総括報告書 図 12.2-1

図 2.5-3 血中及び血漿中放射能分布率 (%ID) (NMK36P1 試験)



(6例の平均値±標準偏差)

出典：NMK36P1 試験 治験総括報告書 図 12.2-2

### 2.5.3.1.2 分布

#### 2.5.3.1.2.1 臓器及び組織への分布

NMK36P1 試験において、日本人健康成人に本剤を投与したときの臓器・組織当たりの放射能分布率(%ID)の経時的推移(減衰補正)を表 2.5-4 に示す。

日本人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)。なお、放射能分布率の算出にあたり乗じた器官の体積が、被験者個人の値ではなく標準日本人の値であるため(2.7.2.3.1.2)、筋肉への分布が100%IDを超えていると考えられる。

白人健康成人における、フルシクロビン(<sup>18</sup>F)投与後の臓器・組織への分布の推移は日本人と同様であり、筋肉(残りの組織)にほとんど分布した。それ以外の臓器・組織への分布は多くなかったが、その中では肝臓、赤色骨髄及び肺への分布が上位であった。背景組織となる脳への分布は、ほぼ一定の低い値で推移した(2.7.2.3.2.2.1)。

表 2.5-4 臓器・組織当たりの放射能分布率(%ID) (NMK36P1 試験)

臓器・組織	投与後時間(分)										
	3	10	17	24	36	48	60	72	84	150	220
脳	0.533 (0.0537)	0.534 (0.0325)	0.592 (0.0758)	0.650 (0.0699)	0.706 (0.102)	0.782 (0.101)	0.849 (0.133)	0.908 (0.111)	0.968 (0.130)	1.08 (0.121)	1.20 (0.129)
心臓壁	2.01 (0.461)	1.53 (0.306)	1.50 (0.274)	1.44 (0.275)	1.39 (0.279)	1.34 (0.299)	1.31 (0.282)	1.27 (0.259)	1.20 (0.263)	0.913 (0.161)	0.831 (0.197)
心臓内腔血液	0.513 (0.465)	0.493 (0.208)	0.473 (0.132)	0.457 (0.0993)	0.434 (0.0727)	0.415 (0.0580)	0.398 (0.0483)	0.383 (0.0416)	0.368 (0.0374)	0.305 (0.0399)	0.253 (0.0548)
腎臓	2.01 (0.510)	1.25 (0.329)	1.01 (0.238)	0.933 (0.224)	0.816 (0.180)	0.701 (0.169)	0.675 (0.153)	0.659 (0.142)	0.647 (0.166)	0.482 (0.100)	0.477 (0.0851)
肝臓	16.9 (2.35)	18.1 (2.31)	16.7 (2.62)	15.1 (2.10)	12.8 (1.76)	11.3 (1.33)	10.2 (1.35)	9.29 (1.15)	8.64 (1.29)	6.46 (0.858)	6.21 (0.881)
肺	5.56 (0.479)	4.07 (0.505)	3.63 (0.440)	3.28 (0.409)	3.00 (0.393)	2.80 (0.419)	2.64 (0.404)	2.54 (0.403)	2.51 (0.432)	2.07 (0.340)	2.13 (0.284)
筋肉	77.9 (12.8)	88.9 (13.2)	95.3 (16.3)	101 (16.1)	108 (14.6)	109 (14.1)	106 (13.1)	109 (17.1)	107 (12.2)	104 (10.7)	95.8 (6.45)
膵臓	2.38 (0.373)	1.46 (0.218)	1.02 (0.157)	0.852 (0.114)	0.730 (0.0842)	0.710 (0.0853)	0.625 (0.121)	0.587 (0.121)	0.549 (0.110)	0.401 (0.0762)	0.384 (0.0660)
赤色骨髄	6.28 (1.10)	5.86 (0.648)	5.73 (1.42)	4.80 (0.687)	3.86 (0.614)	3.39 (0.487)	3.05 (0.218)	2.72 (0.524)	2.60 (0.466)	2.00 (0.340)	2.03 (0.532)
脾臓	0.827 (0.149)	0.560 (0.0707)	0.458 (0.0700)	0.400 (0.0534)	0.356 (0.0583)	0.310 (0.0509)	0.296 (0.0515)	0.285 (0.0446)	0.278 (0.0607)	0.211 (0.0304)	0.200 (0.0363)

臓器・組織	投与後時間 (分)										
	3	10	17	24	36	48	60	72	84	150	220
精巣	0.0785 (0.0161)	0.0789 (0.0150)	0.0770 (0.0182)	0.0775 (0.0144)	0.0776 (0.0171)	0.0703 (0.0153)	0.0685 (0.0123)	0.0632 (0.0128)	0.0583 (0.0123)	0.0510 (0.00823)	0.0417 (0.00896)

6例での平均値を示す。括弧内は標準偏差を示す。

出典：NMK36P1 試験 治験総括報告書 表 14.3.1-9

### 2.5.3.1.2.2 血漿タンパク結合

国内外の臨床試験及びヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験において、血漿タンパク結合の評価は実施していない。

### 2.5.3.1.3 代謝

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験では、フルシクロビン ( $^{18}\text{F}$ ) は代謝されなかった。

NMK36P1 試験の被験者から得た血漿及び尿の一部を試料とし、TLCにより血漿中及び尿中の未変化体及び放射性代謝物を分析した。分析結果から、血漿中及び尿中の放射化学的成分の成分比 (%) 及び投与量換算値 (%ID) を求めた。

血漿では、全ての採血時間点において、標準品のフルシクロビンと Rf 値が一致したピーク (Rf 値=0.25~0.29) のみを検出した。また、尿では、主な成分として標準品のフルシクロビンと Rf 値の一致したピークを検出したことから、血漿中及び尿中の放射能は主に未変化体として存在していることが示唆された。

以上の結果から、フルシクロビン ( $^{18}\text{F}$ ) の代謝物と推定される成分は検出されず、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たことから、未変化体のまま尿中に排泄されることが示唆された。

### 2.5.3.1.4 排泄

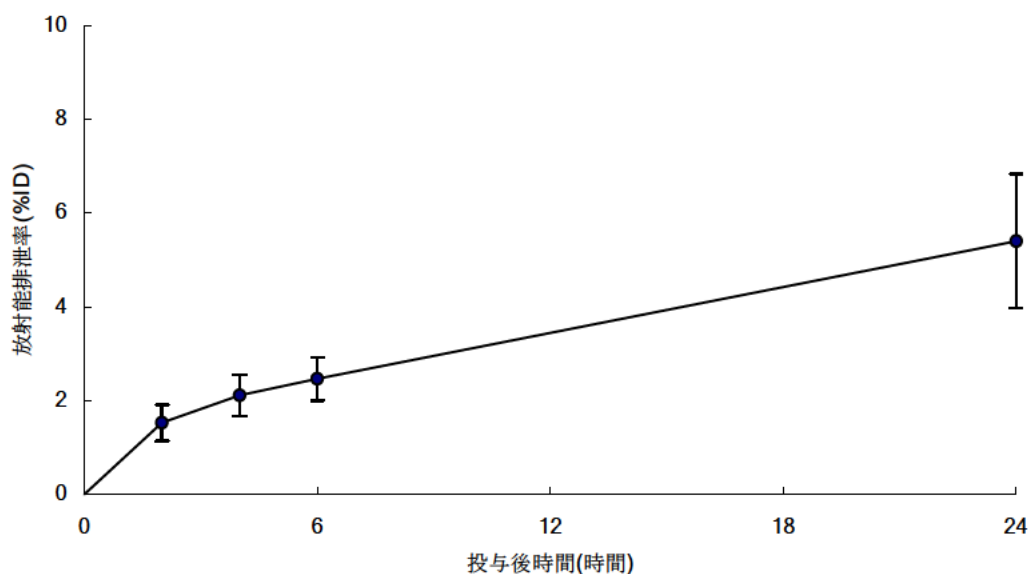
NMK36P1 試験において、日本人健康成人に本剤を投与したときの尿中放射能排泄率 (%ID) の経時的推移 (減衰補正) を [図 2.5-4](#) に示す。

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 4 時間までの尿中放射能排泄率の平均値は 2.1%ID であり、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。

白人健康成人では、投与後平均 4.2 時間までの尿中放射能排泄率 (尿中及び膀胱中の放射能の合計) の平均値は 3.2%ID であった。

以上の結果から、フルシクロビン ( $^{18}\text{F}$ ) 投与後、放射能は腎尿路系を介して排泄され、その割合は日本人と白人とで同様であると考えられた。

図 2.5-4 尿中放射能排泄率 (%ID) (NMK36P1 試験)



(6例の平均値±標準偏差)

出典：NMK36P1 試験 治験総括報告書 図 12.2-5

また、2.6.4 に示すとおり、カニクイザルにフルシクロピン ( $^{14}\text{C}$ ) を単回静脈内投与した試験〔試験番号:P070417, 資料番号 4.2.2.2-2〕での尿中累積放射能排泄率は、投与後 168 時間までで 89.743%ID, 投与後 336 時間までで 93.385%ID, 投与後 504 時間までで 94.279%ID であった。

以上の結果から、本剤は、緩徐に尿中に排泄される腎・尿路排泄型の薬剤であることが示唆された。

### 2.5.3.1.5 被曝線量評価

NMK36P1 試験において、薬物動態学的評価で得られた本剤の血中及び各臓器・組織当たりの放射能分布率並びに尿中放射能排泄率から、日本人健康成人における吸収線量及び実効線量を算出した。また、GE-148-001 試験において、各臓器・組織当たりの放射能分布率から、白人健康成人における吸収線量及び実効線量を算出した。表 2.5-5 に国内外の第 I 相試験における吸収線量 (mGy/MBq) 及び実効線量 (mSv/MBq) を示す。

各器官における被曝線量の算出方法に違いがあるため<sup>20)</sup>、直接的に両試験の被曝線量の数値を比較するのではなく、被曝線量の様相及び特徴を比較した(2.7.2.3.1.2)。日本人は白人よりも実効線量が小さいが、これは NMK36P1 試験では男性ファントムを用いており、重要な組織加重係数を有する胸部、子宮及び卵巣の吸収線量を算出していないためと考えられる<sup>20)</sup>。しかし、日本人と白人とで吸収線量の高い臓器・組織は概ね類似していた。

表 2.5-5 フルシクロビン ( $^{18}\text{F}$ ) 投与による吸収線量 (mGy/MBq) 及び実効線量 (mSv/MBq)

標的臓器		国内 (NMK36P1)	海外 (GE-148-001)
		(N=6)	(N=6)
		平均値	平均値
吸収線量	副腎	0.0140	0.0162
	脳	0.00618	0.00868
	胸部	-	0.0137
	胆嚢壁	<u>0.0169</u>	0.0167
	大腸下部壁	0.0105	0.0125
	小腸壁	0.00980	0.0132
	胃壁	0.0106	0.0140
	大腸上部壁	0.0104	0.0129
	心臓壁	<u>0.0239</u>	<u>0.0517</u>
	腎臓	<u>0.0191</u>	0.0137
	肝臓	<u>0.0406</u>	<u>0.0335</u>
	肺	<u>0.0179</u>	<u>0.0345</u>
	筋肉	<u>0.0248</u>	0.0106
	卵巣	-	0.0133
	膵臓	<u>0.0308</u>	<u>0.102</u>
	赤色骨髄	<u>0.0161</u>	<u>0.0247</u>
	骨	0.0135	<u>0.0232</u>
	皮膚	0.00658	0.00796
	脾臓	<u>0.0213</u>	<u>0.0238</u>
	精巣	<u>0.0145</u>	<u>0.0174</u>
胸腺	0.00690	0.0125	
甲状腺	0.00922	0.0103	
膀胱壁	<u>0.0145</u>	<u>0.0252</u>	
子宮	-	<u>0.0446</u>	
全身	-	0.0126	
実効線量		0.0138	0.0222

N=対象被験者数

下線は吸収線量の高かった上位 10 位を示す。

出典：NMK36P1 試験 治験総括報告書 表 12.2-1 (改変)，GE-148-001 試験 Biodistribution Dosimetry Report 表 30, 31 (改変)

放射線による人体への影響は、発癌を除く全ての身体的障害を含む確定的影響と、発癌及び遺伝性疾患を含む確率的影響に大別される。放射線防護の目標は、確定的影響を防止し、確率的影響の発生を容認できるレベルに制限することである。本剤を 185MBq 投与した場合の内部被曝による影響をこの観点から考察した。

確定的影響について、吸収線量を指標として評価した。日本人において標的臓器・組織の中で高い吸収線量を示す肝臓、膵臓及び筋肉（それぞれ 7.51mGy/185MBq, 5.70mGy/185MBq 及び 4.58mGy/185MBq, 6 例の平均値）並びに放射線感受性が高く影響を受けやすい臓器・組織である精巣及び赤色骨髄（それぞれ 2.69mGy/185MBq 及び 2.98mGy/185MBq, 6 例の平均値）に対して、各臓器・組織の吸収線量を、確定的影響の発生する最小線量であるしきい線量<sup>27)</sup>と比較した。肝臓、膵臓及び筋肉の吸収線量は、しきい線量（肝臓：30000～32000mGy, 膵臓：40000～50000Gy, 筋肉：55000mGy, いずれも多分割照射又は遷延照射で受けた総放射線量）の数千～数万分の1であり、精巣及び赤色骨髄における吸収線量は、しきい線量（精巣：100mGy, 赤色骨髄：500mGy）に比べ、精巣では約 1/37, 骨髄では約 1/160 であったことから、確定的影響が生じる可能性はないと考えられた。

確率的影響について、実効線量を指標として評価した。日本人における実効線量（2.56mSv/185MBq, 6 例の平均値）は、既存の診断用放射性医薬品を用いた核医学検査による線量（例：<sup>18</sup>F-FDG；3.5mSv/185MBq, クエン酸ガリウム（<sup>67</sup>Ga）；11.1mSv/111MBq, 塩化タリウム（<sup>201</sup>Tl）；16.3mSv/74MBq）<sup>28)</sup>及び CT 検査による線量（例：胸部 CT；7.8mSv）<sup>29)</sup>に比べ、同程度以下であった。

以上の本剤による被曝線量の結果は、臨床使用上で本剤が投与された患者が受ける不利益として認容できるものと考えられた。

#### 2.5.3.1.6 薬物相互作用

国内外共に臨床試験での薬物相互作用の評価は実施していない。

非臨床試験の結果から、本剤が血漿タンパク結合を介した薬物相互作用、酵素誘導及び酵素阻害による薬物相互作用、並びに薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと判断した（2.4.3.3）。

#### 2.5.3.2 薬力学に関する概括評価

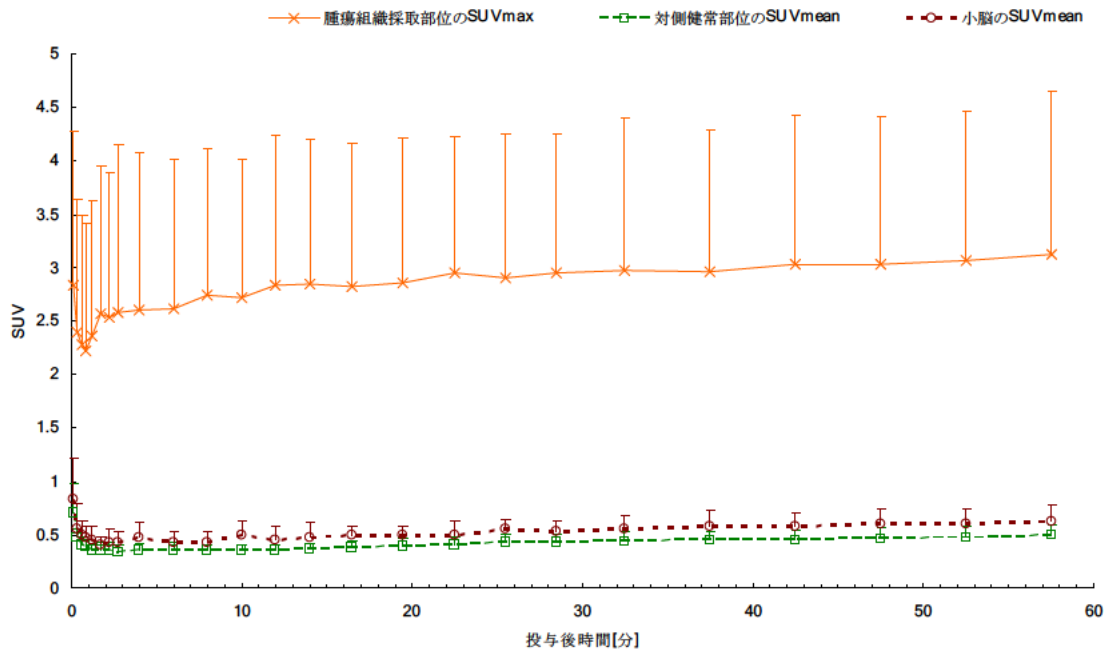
NMK36-BT-P201 試験において神経膠腫患者（5 例）を対象に本剤を投与し、PET 撮像後に治験実施計画書に適合しているが画像作成方法が異なる被験者を除いた 4 例のデータから作成した本剤の PET 画像（87MBq 投与相当画像, 185MBq 投与画像及び 270MBq 投与相当画像）を用いて、半定量的指標の時間推移から至適な PET 撮像開始時間を検討した。

腫瘍組織採取部位、対側健常部位及び小脳の SUV の経時推移を図 2.5-5 に、腫瘍組織採取部位の T/N 比（対側比, 小脳比）の経時推移を図 2.5-6 に示す。

腫瘍組織採取部位（29 箇所）の SUVmax は、本剤投与直後に上昇後、高い値が維持された。対側健常部位及び小脳の SUVmean は、本剤投与直後に上昇後、本剤投与後 3 分付近まで緩やかに低下し、その後はほぼ横ばいで推移した。T/N 比（対側比, 小脳比）は、本剤投与後 3 分付近にピークがみられ、その後も高い値が維持された。

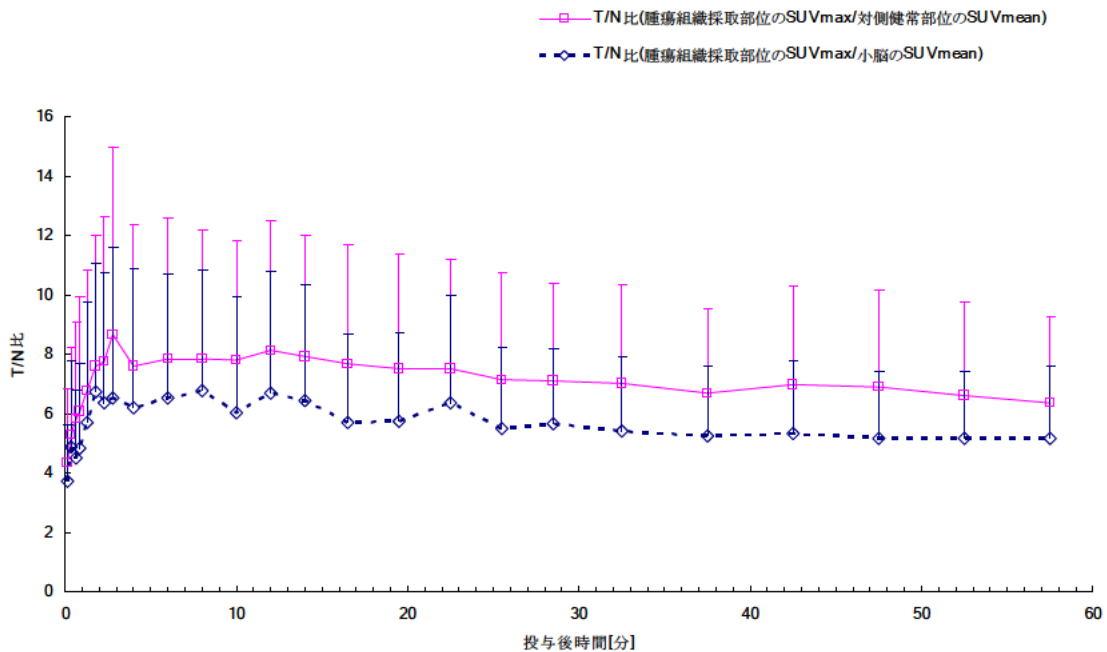
以上の結果、本剤投与直後から投与後 60 分までの間で神経膠腫の描出能はほぼ変わらないことから、本剤投与直後から投与後 60 分のいずれの時点でも PET 撮像が可能であるが、T/N 比を考慮すると、本剤投与直後より PET 撮像を開始することが望ましいと考えられた。

図 2.5-5 腫瘍組織採取部位 (SUVmax), 対側健常部位 (SUVmean) 及び小脳 (SUVmean) の経時推移



全体 (腫瘍組織採取部位, 対側健常部位: n=29, 小脳: n=4) 平均值+標準偏差  
 出典: NMK36-BT-P201 試験 治験総括報告書 図 11.4-8

図 2.5-6 腫瘍組織採取部位の T/N 比 (対側比, 小脳比) の経時推移



全体 (腫瘍組織採取部位, 対側健常部位: n=29, 小脳: n=4) 平均值+標準偏差  
 出典: NMK36-BT-P201 試験 治験総括報告書 図 11.4-9

### 2.5.3.3 臨床薬理に関する結論

健康成人を対象に本剤を静脈内投与したときの薬物動態を検討した結果、本剤はほとんど代謝を受けずに緩徐に尿中に排泄される腎・尿路排泄型の薬剤であることが示唆された。また、天然型アミノ酸類と同様に、膵臓、肝臓、筋肉などに生理的集積することが判明した。加えて、正常脳組織への生理集積が少ないことから、神経膠腫の描出の際にバックグラウンドの影響が少ないと考えられた。

さらに、フルシクロビン ( $^{18}\text{F}$ ) の薬物動態学的特徴について、人種間（日本人と白人）における顕著な違いは認められなかった。

評価した全ての標的臓器の吸収線量はしきい線量に比べて十分低く、実効線量は既存の放射性診断剤を用いた核医学検査や CT 検査による線量に比べて同程度以下であったことから、本剤による被曝線量は、臨床使用上で本剤投与された患者が受ける不利益として認容できると判断した。

神経膠腫患者における PET 撮像開始時間については本剤投与直後から投与後 60 分の範囲で、良好な腫瘍描出能が得られる可能性が示された。

以上の結果は、本剤が神経膠腫の描出を目的とする PET 用の診断用放射性医薬品にとって望ましい薬物動態学的特性を有することを示すものであった。

### 2.5.4 有効性の概括評価

本剤の有効性は、国内 4 試験の成績から評価し、海外 2 試験を参考とした。概要を表 2.5-6 に示す。

表 2.5-6 各試験の主な選択基準、試験期間、主要評価項目、試験デザイン

試験番号	主な選択基準	試験期間	主要評価項目	試験デザイン
NMK36-BT-P201	ガドリニウム造影 MRI で脳腫瘍病変に増強効果が明瞭に確認された患者。	20██/██/██ ～ 20██/██/██	設定せず（神経膠腫の描出能、投与放射エネルギー及び PET 撮像開始時間を探索的に評価）	単一施設 オープン 非対照 中央読影（非盲検）
NMK36-BT-P202	臨床症状・経過及び MRI より、高悪性度神経膠腫又は低悪性度神経膠腫が疑われ、摘出術を予定している患者。	2013/10/██ ～ 2014/7/██	NMK36 1 回目画像での評価領域 1 の陽性的中率	多施設 オープン 非対照 2 用量 中央読影（盲検）
NMK36-BT-P301	臨床症状・経過及び MRI より、高悪性度神経膠腫又は低悪性度神経膠腫と疑われ、開頭による腫瘍摘出術を予定している患者。	20██/██/██ ～ 20██/██/██	評価領域 1 の陽性的中率（NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群と併合評価）	多施設 オープン 非対照 中央読影（盲検）

試験番号	主な選択基準	試験期間	主要評価項目	試験デザイン
NMK36-BT-P302	同上	20███ ～ 20███	高悪性度神経膠腫疑い群における9箇月無増悪生存率の比較 (評価領域1の陽性的中率を副次的に評価)	多施設 オープン ランダム化比較 試験 群間比較(無増悪生存率) 中央読影(盲検)
BED006	臨床症状・経過及びMRIより、高悪性度神経膠腫又は低悪性度神経膠腫が疑われ、摘出術を予定している患者 <sup>a</sup> 。	20███ ～ 20███	MRI(造影T1強調)と比較した、本剤PET(+造影T1強調MRI)の陽性的中率	多施設 非対照 中央読影(盲検)
BED008	初発及び再発の高悪性度及び低悪性度神経膠腫の患者。	20███ ～ 20███	病理組織学的に確認された初発及び再発脳腫瘍の検出に関するフルシクロビン( <sup>18</sup> F)PETの陽性的中率	多施設 後ろ向き観察 非対照 施設読影

a. NMK36-BT-P202試験の患者データを用いて評価した。

#### 2.5.4.1 対象となった患者集団の特性について

##### 2.5.4.1.1 診断能評価の対象となった患者集団について

NMK36-BT-P201試験、NMK36-BT-P202試験、NMK36-BT-P301試験及びNMK36-BT-P302試験で本剤投与された被験者のうち、診断能評価の有効性解析対象(FAS)となった被験者数及び特性(年齢、性別、WHOグレード)を、表2.5-7に示す。BED006試験はNMK36-BT-P202試験の患者データを用いて評価した試験であるため、有効性解析対象(FAS)となった被験者数及び特性はNMK36-BT-P202試験のものと同じである。また、BED008試験で有効性解析対象(FAS)となった被験者数及び特性を、表2.5-8に示す。各試験の年齢に差異はないと考えられた。男性の割合はNMK36-BT-P201試験では50.0%(2/4)、NMK36-BT-P202試験では80.0%(28/35)、NMK36-BT-P301試験では66.7%(10/15)及びNMK36-BT-P302試験では76.2%(16/21)であった。また、WHOグレードIII・IVの割合はNMK36-BT-P201試験では100.0%(4/4)、NMK36-BT-P202試験では65.7%(23/35)、NMK36-BT-P301試験では73.3%(11/15)及びNMK36-BT-P302試験では47.6%(10/21)であった。

表 2.5-7 各試験の診断能評価の有効性解析対象(FAS)となった被験者数及び特性(国内試験)

試験番号	NMK36-BT-P201 <sup>a</sup>	NMK36-BT-P202	NMK36-BT-P301	NMK36-BT-P302 <sup>b</sup>
対象被験者数(%)	4	35	15	21

試験番号		NMK36-BT-P201 <sup>a</sup>	NMK36-BT-P202	NMK36-BT-P301	NMK36-BT-P302 <sup>b</sup>
年齢	平均値	54.3	53.1	58.3	52.0
	標準偏差	20.9	15.3	11.4	17.1
	最小値	32	21	37	31
	最大値	74	80	76	89
性別	男	2 (50.0)	28 (80.0)	10 (66.7)	16 (76.2)
	女	2 (50.0)	7 (20.0)	5 (33.3)	5 (23.8)
WHO グレード	I・II		12 (34.3)	4 (26.7)	11 (52.4)
	III・IV	4 (100.0)	23 (65.7)	11 (73.3)	10 (47.6)

a. 最大の解析対象集団の5例のうち、他の症例と異なる方法で画像作成を実施した1例(被験者識別コード:NMK36-BT-P201- )を除いた集団

b. 本剤投与群に割り付けられ、FAS 不採用とした被験者を除いた集団

表 2.5-8 海外試験の有効性解析対象 (FAS) となった被験者数及び特性

試験番号		BED008
対象被験者数 (%)		82
年齢	平均値	52.2
	標準偏差	11.50
	最小値	27
	最大値	80
性別	男	51 (62.2)
	女	31 (37.8)
WHO グレード	I・II	25 (30.5%)
	III・IV	56 (68.3%)
	欠測	1 (1.2)

また、各試験の有効性解析対象となった被験者について、実施医療機関での病理確定診断の結果を、表 2.5-9 及び表 2.5-10 に示す。いずれの試験も GBM が最も多く、NMK36-BT-P201 試験では 100.0% (4/4)、NMK36-BT-P202 試験では 40.0% (14/35)、NMK36-BT-P301 試験では 53.3% (8/15)、NMK36-BT-P302 試験では 38.1% (8/21)、及び BED008 試験では 47.6% (39/82) であった。

表 2.5-9 各試験の診断能評価の有効性解析対象 (FAS) となった被験者の病理確定診断結果 (国内試験)

試験番号		NMK36-BT-P201 <sup>a</sup>	NMK36-BT-P202	NMK36-BT-P301	NMK36-BT-P302 <sup>b</sup>
対象被験者数 (%)		4	35	15	21
病 理	GBM <sup>c</sup> (IV)	4 (100.0)	14 (40.0)	8 (53.3)	8 (38.1)
	Anaplastic astrocytoma (III)	-	7 (20.0)	2 (13.3)	1 (4.8)

試験番号		NMK36-BT-P201 <sup>a</sup>	NMK36-BT-P202	NMK36-BT-P301	NMK36-BT-P302 <sup>b</sup>
確定診断	Anaplastic oligodendroglioma (III)	-	1 (2.9)	1 (6.7)	1 (4.8)
	Anaplastic ependymoma (III)	-	1 (2.9)	-	-
	Oligodendroglioma (II)	-	3 (8.6)	-	4 (19.0)
	Oligoastrocytoma (II)	-	2 (5.7)	-	1 (4.8)
	Diffuse astrocytoma (II)	-	7 (20.0)	3 (20.0)	5 (23.8)
	Ganglioglioma (I)	-	-	1 (6.7)	-
	Glioma (II)	-	-	-	1 (4.8)

- a. 最大の解析対象集団の5例のうち、他の症例と異なる方法で画像作成を実施した1例(被験者識別コード:NMK36-BT-P201)を除いた集団
- b. 本剤投与群に割り付けられ、FAS 不採用とした被験者を除いた集団
- c. Glioblastoma

表 2.5-10 海外試験の診断能評価の有効性解析対象となった被験者の病理確定診断結果

試験番号		BED008		
対象		初発	再発	全体
対象被験者数 (%)		32	50	82
病理確定診断	Astrocytic tumors	23 (71.9)	39 (78.0) <sup>a</sup>	62 (75.6) <sup>a</sup>
	GBM <sup>b</sup> (IV)	16 (50.0)	23 (46.0)	39 (47.6)
	Anaplastic astrocytoma (III)	5 (15.6)	7 (14.0)	12 (14.6)
	Diffuse astrocytoma (II)	1 (3.1)	7 (14.0)	8 (9.8)
	Gliomatosis cerebri	1 (3.1)	-	1 (1.2)
	Oligodendroglial tumors	5 (15.6)	9 (18.0)	14 (17.1)
	Anaplastic oligodendroglioma (III)	1 (3.1)	2 (4.0)	3 (3.7)
	Oligodendroglioma (II)	4 (12.5)	7 (14.0)	11 (13.4)
	Oligoastrocytic tumors	4 (12.5)	1 (2.0)	5 (6.1)
	Oligoastrocytoma (II)	4 (12.5)	1 (2.0)	5 (6.1)
	Lymphoma and hematopoietic neoplasm	-	1 (2.0) <sup>a</sup>	1 (1.2) <sup>a</sup>

- a. Astrocytic tumors の2例、及び Lymphoma and hematopoietic neoplasm の1例では病理組織学的亜型が入手できなかった。
- b. Glioblastoma

#### 2.5.4.1.2 診断能評価の対象から除外となった患者について

各試験の有効性解析対象 (FAS) から除外となった症例の一覧を表 2.5-11 に示す。NMK36-BT-P302 試験で「有効性評価を行うのに満足しない」の1例は、中央画像判定委員より「組織採取部位のスナップショット画像が Axial, Sagittal, Coronal の画像ではなく、Oblique 画像 (斜断面) と呼ばれる異なるスライス面であったため、組織採取部位を正確に特定することが困難であった。設定した VOI は、推定の範囲であるため、解析の取り扱いについては検討した方がよい」とのコメントを受け、医学専門家と協議した結果、「中央判定委員のコメントのとおり、設定した VOI は推定の範囲であり施設提出のスナップショットを厳密に再現していない可能性があり有効性評

価を行うのに満足しないと考えられるので、有効性解析対象から除外するのが適当」との見解を得て FAS から除外したものであった。

なお、NMK36-BT-P202 試験で除外された転移性脳腫瘍 2 例については、治験責任医師へのヒアリングの結果、原発は大腸癌が 1 例、肺癌が 1 例であった。NMK36-BT-P301 試験で有効性解析対象から除外された多発性硬化症を含め、神経膠腫以外の症例計 3 例はいずれも担当医及び中央画像判定委員ともに本剤集積ありと判定された。多発性硬化症は自己免疫疾患であるが、<sup>11</sup>C-MET PET で腫瘍様多発性硬化症の浮腫を伴う造影領域に淡い集積が報告されており<sup>30)</sup>、本例も同様に集積したと考えられた。

表 2.5-11 各試験の診断能評価の有効性解析対象（FAS）から除外となった症例の一覧

試験番号	FAS 除外 症例数	FAS 除外となった理由
NMK36-BT-P201	2	1 例：NMK36 投与未実施（試験続行不可能のため） 1 例：他の症例と異なる方法で画像作成を実施
NMK36-BT-P202	7	2 例：NMK36 投与未実施（適格性不適合のため） 1 例：腫瘍摘出術未実施 2 例：診断能評価用の組織採取未実施 2 例：神経膠腫以外の腫瘍（転移性脳腫瘍）
NMK36-BT-P301	7	1 例：NMK36 投与未実施（適格性不適合のため） 1 例：NMK36 投与未実施（試験続行不可能のため） 3 例：診断能評価用の組織採取未実施 1 例：組織採取部位情報なし 1 例：神経膠腫以外の腫瘍（多発性硬化症）
NMK36-BT-P302	5	1 例：NMK36 投与未実施（同意撤回のため） 1 例：診断能評価用の組織採取未実施 2 例：組織採取部位情報なし 1 例：有効性評価を行うのに満足しない
BED008	39	フルシクロビン（ <sup>18</sup> F）PET 画像の読影結果（陽性／陰性／診断不能）がない

#### 2.5.4.1.3 転帰評価の対象となった患者集団について

NMK36-BT-P302 試験の有効性解析対象（FAS）となった被験者数及び特性（年齢、性別、WHO グレード）を、表 2.5-12 に示す。

全体の年齢の平均は 51.7 歳であった。性別は男性が 59.6%であった。WHO グレードは、グレード I・II は 36.2%，グレード III・IV は 61.7%，その他（悪性リンパ腫）が 2.1%であった。

表 2.5-12 転帰評価の有効性解析対象（FAS）となった被験者数及び特性

試験番号：NMK36-BT-P302				
割付け		本剤投与群	対照群	全体
対象被験者数（%）		24	23	47
年齢	平均値	53.5	49.7	51.7
	標準偏差	17.4	16.7	17.0
	最小値	31	20	20
	最大値	89	75	89
性別	男	18 (75.0)	10 (43.5)	28 (59.6)
	女	6 (25.0)	13 (56.5)	19 (40.4)
WHO グレード	I・II	11 (45.8)	6 (26.1)	17 (36.2)
	III・IV	13 (54.2)	16 (69.6)	29 (61.7)
	その他	0	1 (4.3)	1 (2.1)

NMK36-BT-P302 試験の有効性解析対象となった被験者について、実施医療機関での病理確定診断の結果を、表 2.5-13 に示す。

全体の病理確定診断結果は GBM（IV）が最も多く、次いで Diffuse astrocytoma（II）、Anaplastic astrocytoma（III）及び Diffuse astrocytoma（II）が多かった。

表 2.5-13 転帰評価の有効性解析対象（FAS）となった被験者の病理確定診断結果

試験番号：NMK36-BT-P302		本剤投与群	対照群	全体
対象被験者数（%）		24	23	47
病理 確 定 診 断	GBM <sup>a</sup> （IV）	10 (41.7)	8 (34.8)	18 (38.3)
	Anaplastic astrocytoma（III）	2 (8.3)	3 (13.0)	5 (10.6)
	Anaplastic oligodendroglioma（III）	1 (4.2)	3 (13.0)	4 (8.5)
	Anaplastic ependymoma（III）	0	1 (4.3)	1 (2.1)
	Oligodendroglioma（II）	4 (16.7)	1 (4.3)	5 (10.6)
	Oligoastrocytoma（II）	1 (4.2)	0	1 (2.1)
	Diffuse astrocytoma（II）	5 (20.8)	3 (13.0)	8 (17.0)
	Pleomorphic xanthoastrocytoma（II）	0	1 (4.3)	1 (2.1)
	Glioma（II）	1 (4.2)	0	1 (2.1)
	Gliomatosis cerebri（IV）	0	1 (4.3)	1 (2.1)
	Hemangioblastoma（I）	0	1 (4.3)	1 (2.1)
	Malignant lymphoma	0	1 (4.3)	1 (2.1)

a. Glioblastoma

また、有効性解析対象となった被験者について、重要と思われる背景因子の割付状況を、登録時の悪性度疑い別に表 2.5-14 に示す。高悪性度神経膠腫疑い群において本剤投与群と対照群で2例以上の差異が見られた因子は、年齢、WHO グレード、腫瘍摘出術前の KPS、テモゾロミドの

使用有無，ベバシズマブの使用有無，アミノレブリン酸塩酸塩の使用有無，造影（+）領域の残存有無，FLAIR/T2（+）領域の残存有無，PET（+）領域の全摘有無，腫瘍摘出術後の KPS であった。

表 2.5-14 重要と思われる背景因子の割付状況

試験番号：NMK36-BT-P302	高悪性度神経膠腫疑い群			低悪性度神経膠腫疑い群		
	区分	本剤投与群	対照群	区分	本剤投与群	対照群
対象例数		15	15		9	8
年齢	60 歳未満	7	9	40 歳未満	6	4
	60 歳以上	8	6	40 歳以上	3	4
WHO グレード	I/II/III	5	6 <sup>a</sup>	I/II	9	4
	IV	10	8 <sup>a</sup>	III/IV	0	4
腫瘍摘出術前の KPS	90%未満	8	5	100%未満	4	3
	90%以上	7	10	100%	5	5
テモゾロミドの使用有無	なし	3	6	なし	6	5
	あり	12	9	あり	3	3
放射線治療の実施有無	なし	3	3	なし	6	3
	あり	12	12	あり	3	5
ベバシズマブの使用有無	なし	11	14	なし	9	8
	あり	4	1	あり	0	0
カルムスチン脳内留置剤の使用有無	なし	11	11	なし	9	8
	あり	4	4	あり	0	0
アミノレブリン酸塩酸塩の使用有無	なし	1	4	なし	1	1
	あり	14	11	あり	8	7
造影（+）領域の残存有無	なし	4	6	なし	9	7
	あり	11	9	あり	0	0
FLAIR/T2（+）領域の残存有無	なし	0	2	なし	2	1
	あり	15	13	あり	7	7
PET（+）領域の全摘有無	なし	12	—	なし	1	—
	あり	3	—	あり	8	—
放射線治療の照射量	60Gy 未満	3	4	60Gy 未満	3	1
	60Gy 以上	9	8	60Gy 以上	0	4
腫瘍摘出術後の KPS	90%未満	8	6	100%未満	6	5
	90%以上	6	8	100%	3	3
ニトロソウレアの使用有無	なし	14	15	なし	9	6
	あり	1	0	あり	0	2
インターフェロンの使用有無	なし	14	15	なし	9	8
	あり	1	0	あり	0	0

a. 15 例中 1 例が悪性リンパ腫であり WHO グレードが判定不能であったため、計 14 例となっている。

#### 2.5.4.1.4 転帰評価の対象から除外となった患者について

有効性解析対象（FAS）から除外となった症例の一覧を表 2.5-15 に示す。

本剤の投与が未実施の1例は、治験に登録後、治験薬投与前に被験者が同意の撤回を申し出たものである。腫瘍摘出術が未実施の1例は、アーチファクトのためPET画像が使用できなかったため、治験が継続不可能となったものである。

表 2.5-15 転帰評価の有効性解析対象（FAS）から除外となった症例の一覧

試験番号	FAS 除外 症例数	FAS 除外となった理由
NMK36-BT-P302	2	1例：NMK36 投与未実施（本剤投与群） 1例：腫瘍摘出術未実施（本剤投与群）

#### 2.5.4.2 診断能に関わる概括評価

各試験の主な選択基準、試験期間、主要評価項目、試験デザインを表 2.5-6 に示す。なお、各試験の選択・除外基準の詳細を表 2.7.3-7 に、主要及び副次的評価項目の詳細を表 2.7.3-8 に示す。

高悪性度神経膠腫疑い群では、造影 T1 強調画像の描出領域の外側に存在する腫瘍を高い陽性的中率で描出できれば、本剤による描出範囲が切除対象となり治療計画が変更されうると考えられた。また、低悪性度神経膠腫疑い群では、造影 T1 強調画像で描出できない腫瘍を高い陽性的中率で描出できれば、本剤による描出範囲を積極的な切除対象とする根拠となりうると考えられた。そこで本剤の診断能に関しては、陽性的中率を主たる評価とし、感度及び特異度、半定量的評価、読影者間一致率について副次的に評価した。国内第 III 相試験での陽性的中率の達成基準はアミノレブリン酸塩酸塩の陽性診断率（65.8%）と同等以上の診断能が必要と考え、陽性的中率の下限値を 70% とし統計学的に有意に上回ることとした。

国内第 III 相試験では、<sup>11</sup>C-MET 検査を禁止せずに、診断能評価を行う NMK36-BT-P301 試験と、<sup>11</sup>C-MET 検査を禁止して転帰評価及び診断能評価を行う NMK36-BT-P302 試験の 2 試験を実施し、診断能評価は NMK36-BT-P301 試験の被験者と NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群の被験者を併合して実施した。

なお、陽性的中率評価用の組織採取にあたっては、以下の理由から <sup>11</sup>C-MET はバイアスにならないと考えた。

1. 組織採取部位の決定は、ナビゲーションシステム上で MRI 画像と本剤 PET 画像を重ね合わせて、評価領域 1 に相当する場所があるかどうかを確認しながら行った。
2. <sup>11</sup>C-MET が高集積する部位は本剤と同様であると考えられる<sup>25),31)</sup>ため、仮に組織採取部位を決定する際に、<sup>11</sup>C-MET 画像の情報を加味できる状況があったとしても付加的な情報とはならない。

また、以下の理由から、NMK36-BT-P301 試験の結果と NMK36-BT-P302 試験の結果を併合することによる影響はなく、本剤の診断能は適切に評価が可能であると考えた。

1. <sup>11</sup>C-MET 検査実施の禁止以外は、NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の選択基準・除外基準は同一であり、両試験の被験者背景は同一であると考えられる。
2. NMK36-BT-P301 試験の被験者及び NMK36-BT-P302 試験で本剤投与群に割り付けられた被験者いずれも、MRI 画像と本剤 PET 画像の情報に基づいて生検で診断能評価用の組織を採取する手順は同一である。

3. 各画像には試験コード（NMK36-BT-P301 又は NMK36-BT-P302）の情報が含まれており試験が特定される状況であったが、中央画像判定委員会では、試験コードを含む被験者情報を盲検下で判定したので、PET 集積有無の判定に試験コードはバイアスにならない。

実際に NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の診断能評価の有効性解析対象となった被験者の背景情報（年齢、性別及び WHO グレード）に明らかな差異は見られなかった（2.5.4.1.1）。また、NMK36-BT-P301 試験で  $^{11}\text{C}$ -MET 検査を実施した症例について、治験責任医師から診断能評価用組織の採取部位の決定及び採取の際に  $^{11}\text{C}$ -MET 画像は参照しておらず、バイアスにはなり得ないとのコメントを得た。さらに、治験依頼者は  $^{11}\text{C}$ -MET 画像データを入手しなかったため、中央画像判定で本剤集積有無の判定に当該画像がバイアスになることもなかった。以上のことから、国内第 III 相試験の診断能併合評価は適切であると判断した。

#### 2.5.4.2.1 陽性的中率

##### 2.5.4.2.1.1 各試験の陽性的中率

国内における各試験の評価領域 1 の陽性的中率の結果を表 2.5-16 に示す。NMK36-BT-P202 試験、NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群を併合した集団のいずれも事前に設定した主要評価（陽性的中率）を達成し、本剤は 70%以上の陽性的中率を有することが検証された。

NMK36-BT-P202 試験での評価領域 1 の陽性的中率は 100.0%（26/26 例）であり、帰無仮説下での正規近似による検定を実施した結果、主要評価項目で設定した下限閾値 70%を統計的に有意に上回った（ $p < 0.001$ ）。また、Clopper-Pearson 法にて算出した 95%信頼区間は 86.8-100.0%であった。

NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群を併合した集団の陽性的中率は 88.0%（22/25 例）であり、NMK36-BT-P202 試験同様に検定を実施した結果、主要評価項目で設定した下限閾値 70%を統計的に有意に上回った（ $p = 0.003$ ）。陽性的中率の 95%信頼区間は、NMK36-BT-P202 試験同様に Clopper-Pearson 法にて算出した結果は 68.8-97.5%であった。Clopper-Pearson 法は保守的な手法とされている<sup>32)</sup>ため、検定に用いた正規近似で 95%信頼区間（Wilson 法）を確認した結果、70.0-95.8%であった（2.7.6.8.5.1）。

また、BED006 試験及び BED008 試験の陽性的中率を表 2.5-17 に示す。

BED006 試験では、初発神経膠腫に対する本剤 PET（+造影 T1 強調 MRI）の陽性的中率は、各読影者で 93.1~96.4%の範囲であった。BED008 試験では、初発神経膠腫に対するフルシクロピン（ $^{18}\text{F}$ ）PET の陽性的中率は 100.0%（1/1）、再発神経膠腫に対する陽性的中率は 88.2%（15/17）であった。

NMK36-BT-P202 試験の患者データを用いて評価した BED006 試験では、NMK36-BT-P202 試験と同様の高い陽性的中率を示した。また BED008 試験において、再発神経膠腫に対する陽性的中率は初発神経膠腫と同様に高かった。

表 2.5-16 各試験の陽性的中率（国内試験）

試験番号	NMK36-BT-P202（1回目画像）	P301とP302を併合	NMK36-BT-P301	NMK36-BT-P302
評価領域1				
陽性的中率（%） （陽性例数/評価例数）	100.0 (26/26)	88.0 (22/25)	100.0 (11/11)	78.6 (11/14)
95%信頼区間（%） <sup>a</sup>	86.8-100.0	68.8-97.5	71.5-100.0	49.2-95.3
p値 <sup>b</sup>	p<0.001	p=0.003	検定せず	検定せず

a. Clopper-Pearson 法

b. 1 標本 2 項検定：帰無仮説 中央病理診断結果が腫瘍と判定された被験者の割合 ≤ 70.0%  
対立仮説 中央病理診断結果が腫瘍と判定された被験者の割合 > 70.0%  
有意水準 片側 2.5%

表 2.5-17 各試験の陽性的中率（海外試験）

試験番号	BED006						BED008	
	初発						初発	再発
対象	読影者 1						読影者 2	
読影者	読影者 1		読影者 2		読影者 3		-	-
時間点 <sup>a</sup>	1	2	1	2	1	2	-	-
陽性的中率（%） （陽性画像数/評価画像数）	96.2 (25/26)	96.0 (24/25)	96.2 (25/26)	93.1 (27/29)	96.4 (27/28)	93.3 (28/30)	100.0 (1/1)	88.2 (15/17)
95%信頼区間（%） <sup>b</sup>	80.4-99.9	79.6-99.9	80.4-99.9	77.2-99.2	81.7-99.9	77.9-99.2	2.5-100.0	63.6-98.5

a. 時間点 1：投与後 10 分から 20 分の間に撮影を開始，時間点 2：投与後 40 分から 50 分の間に撮影を開始

b. Clopper-Pearson 法

出典：BED006 試験 治験総括報告書 表 4, 5, 7, 及び BED008 試験 治験総括報告書 表 11（改変）

なお、国内における NMK36-BT-P302 試験で中央病理診断結果が非腫瘍であった 3 例について、治験責任医師にヒアリングを行った結果、2 例はサンプリングエラー（採取部位がナビ用 MRI 画像上の位置からわずかにずれた、生検針が脳室に到達した際に組織がシフトした）の可能性があるとのことであった。また 1 例は腫瘍の初期像を示していると考えられる極めてまれな症例で、中央病理診断で IDH-1 の陽性判断ができず非腫瘍とされた可能性があるとのことであった。

各症例について、治験責任医師による原因考察及び医学専門家の見解を以下に示す。いずれも偶発的なものであり、NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の実施医療機関等の違いによって陽性的中率に差異は生じたものではないと考える。

(1) 被験者識別コード：NMK36-BT-P302-XXXXXXXXXX

[治験責任医師による原因考察]

- ・ 組織採取部位（造影 MRI 不明瞭，PET 集積あり）へは、eloquent area の関係で脳室を通る経路で生検アプローチせざるを得なかったため、生検針が脳室に到達した際に組織がシフトした可能性が考えられる。

[医学専門家の見解]

- ・ 生検針が脳室に到達した際に組織がシフトする可能性は一般的に起こり得る話であり、どの実施医療機関でも偶発的に起こり得るものとする。

(2) 被験者識別コード：NMK36-BT-P302-XXXXXXXXXX

## [治験責任医師による原因考察]

- ・ この症例では PET 集積範囲を広めに取りすぎた傾向があったので、その広めに設定した集積範囲に腫瘍がなかったことが原因と考える。
- ・ 組織採取部位（造影 MRI 不明瞭，PET 集積あり）は脳の深部にあった。針生検では、脳を突き進む際に腫瘍を押すような形になる。腫瘍と正常組織の境界では、その硬さの違いから、採取部位が実際の位置（ナビ画像上の位置）から、わずかにずれることもある。そのことも影響していた可能性がある。

## [医学専門家の見解]

- ・ 前者については PET 集積範囲の設定が適切でなかった可能性もあると考えられる。
- ・ 後者については、NMK36-BT-P202 試験でもそのような例がいたが、腫瘍に被膜がある場合、生検針が滑ってしまう可能性がある。この症例は同様にサンプリングエラーが生じた可能性があり、どの実施医療機関でも偶発的に起こり得る話である。

(3) 被験者識別コード：NMK36-BT-P302-XXXXXXXXXX

## [治験責任医師による原因考察]

- ・ この症例は極めてまれで、HE 染色では診断されないグリオーマの初期像をみているものであり、IDH1 免疫染色をして初めてグリオーマと診断できた症例である。
- ・ IDH1 の判定において、腫瘍本体と異なる他の部位（腫瘍の外側）の組織と病理学的に比較することで、腫瘍本体である PET（+）部位で IDH1 が陽性であることが分かった。
- ・ IDH1 の染色は部位によってまばらであったため、中央病理診断委員に提出した組織（造影 MRI 不明瞭，PET 集積あり）では IDH1 が認められず、腫瘍陰性となったものと推察する。

## [医学専門家の見解]

- ・ 生検による限られた検体では正しく診断がつかないケースもあり、治験責任医師による原因の考察は理解できる。どの実施医療機関でも偶発的に起こる可能性があると考えられる。

本剤の診断能評価は、NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の 2 試験を併合（2.7.3.1.5）して実施せざるを得なかったが、得られた結果より併合評価の妥当性について以下のとおり考察した。

選択基準及び除外基準は表 2.7.3-7 に示すとおり、NMK36-BT-P302 試験の除外基準「同意取得日から過去 180 日以内に <sup>11</sup>C-MET 検査を受けた患者及び同意取得日から腫瘍摘出術後 270 日（±14 日）の MRI 撮像実施日までに <sup>11</sup>C-MET 検査を受ける予定の患者」以外は両試験同一であり、有効性解析対象となった被験者の患者情報に差異は見られなかった（表 2.5-7）。NMK36-BT-P301 試験では <sup>11</sup>C-MET 検査を受けた被験者も組み入れられることも想定したが、組織採取部位の決定はナビゲーションシステム上で MRI 画像と本剤 PET 画像を重ね合わせて実施する手順としていたこと、<sup>11</sup>C-MET が高集積する部位は本剤と同様であると考えられること、本剤 PET は <sup>11</sup>C-MET に比べコントラストが高く、腫瘍をより明瞭に描出し得る可能性がある<sup>25)</sup>ことから、仮に組織採取部位を決定する際に、<sup>11</sup>C-MET 画像の情報を加味できる状況があったとしても付加的な情報とはならないと考えた。実際に、NMK36-BT-P301 試験で <sup>11</sup>C-MET 検査を実施した症例につい

て、治験責任医師から診断能評価用組織の採取部位の決定及び採取の際に  $^{11}\text{C}$ -MET 画像は参照していないとのコメントを得ている。

NMK36-BT-P301 試験の被験者と NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群の被験者について、MRI 画像と本剤 PET 画像の情報に基づいて生検で診断能評価用の組織を採取する手順は同一であることから、両試験で組織採取の手技に違いはないと考える。また、中央画像判定委員会では、試験名が記載された試験コードを含む被験者情報を盲検下で判定していることから評価バイアスは生じていない。

上記(1)～(3)に記載した治験責任医師による原因考察と医学専門家の見解、及び上述した試験実施状況を踏まえると、NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の陽性的中率の差異は実施医療機関の違いや組み入れられた被験者の背景情報によるものではなく、両試験のデータを併合して本剤の診断能評価を実施したことは妥当であると考えられる。

#### 2.5.4.2.1.2 登録時の悪性度疑い別の陽性的中率

登録時の悪性度疑い別の評価領域 1 の陽性的中率の結果を表 2.5-18 に示す。いずれも、悪性度疑いの層別前と傾向は同一であり、悪性度疑いによる差異は認められなかった。本剤は悪性度を問わず、MRI で造影されない脳腫瘍を高い陽性的中率で描出できることが示された。

表 2.5-18 各試験の登録時の悪性度疑い別の評価領域 1 の陽性的中率（国内試験）

試験番号	NMK36-BT-P302 (1 回目画像)	P301 と P302 を併合	NMK36-BT-P301	NMK36-BT-P302
高悪性度神経膠腫疑い 陽性的中率 (%) (陽性例数/評価例数) 95%信頼区間 (%) <sup>a</sup>	100.0 (10/10) 72.2-100.0	88.9 (16/18) 67.2-96.9	100.0 (8/8) 67.6-100.0	80.0 (8/10) 49.0-94.3
低悪性度神経膠腫疑い 陽性的中率 (%) (陽性例数/評価例数) 95%信頼区間 (%) <sup>a</sup>	100.0 (16/16) 80.6-100.0	85.7 (6/7) 48.7-97.4	100.0 (3/3) 43.9-100.0	75.0 (3/4) 30.1-95.4

a. Wilson 法

#### 2.5.4.2.1.3 撮像開始時間別の陽性的中率

国内試験における撮像開始時間別の評価領域 1 の陽性的中率を表 2.5-19 に示す。NMK36-BT-P302 試験では同一被験者に 2 回の PET 撮像を実施し、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群では治験薬投与後 10～50 分の間で任意の時間に 1 回の PET 撮像を開始した。いずれの試験も 1 回あたり 10 分間の頭部 PET 撮像を実施した。いずれの試験も撮像開始時間ごとの陽性的中率に差異は認められなかったことから、本剤は投与後 10 分以降 50 分以内であれば、任意の時間で撮像開始が可能であることが示された。なお、NMK36-BT-P302 試験の投与後 30 分～50 分のみ、1 例の 2.5.4.2.1.1 で述べたサンプリングエラー（生検針が脳室に到達した際に組織がシフトした）の可能性が考えられる偽陽性のため、陽性的中率の下限 70%を下回った。

BED006 試験における撮像開始時間別の陽性的中率を表 2.5-17 に示す。時間点 1 では各読影者で 96.2～96.4%の範囲，時間点 2 では 93.1～96.0%であり，時間点ごとの陽性的中率に差異は認められず，NMK36-BT-P202 試験と同様の成績であった。

表 2.5-19 各試験の撮像開始時間別の評価領域 1 の陽性的中率（国内試験）

試験番号	NMK36-BT-P202	P301 と P302 を併合	NMK36-BT-P301	NMK36-BT-P302
早期 PET 撮像開始時間	投与後 10 分～20 分 <sup>a</sup>	投与後 10 分～30 分未満	投与後 10 分～30 分未満	投与後 10 分～30 分未満
陽性的中率 (%)	100.0	89.5	100.0	81.8
(陽性例数/評価例数)	(26/26)	(17/19)	(8/8)	(9/11)
95%信頼区間 (%)	86.8-100.0 <sup>b</sup>	68.6-97.1 <sup>c</sup>	67.6-100.0 <sup>c</sup>	52.3-94.9 <sup>c</sup>
後期 PET 撮像開始時間	投与後 40 分～50 分 <sup>d</sup>	投与後 30 分～50 分	投与後 30 分～50 分	投与後 30 分～50 分
陽性的中率 (%)	100.0	83.3	100.0	66.7
(陽性例数/評価例数)	(23/23) <sup>e</sup>	(5/6)	(3/3)	(2/3)
95%信頼区間 (%)	85.7-100.0 <sup>c</sup>	43.6-97.0 <sup>c</sup>	43.9-100.0 <sup>c</sup>	20.8-93.9 <sup>c</sup>

a. NMK36-BT-P202 試験で 1 回目画像として規定

b. Clopper-Pearson 法

c. Wilson 法

d. NMK36-BT-P202 試験で 2 回目画像として規定

e. 2 回目画像が得られなかった 1 例，評価領域 2 と判定された 1 例及び評価対象外と判定された 1 例を除く

### 2.5.4.2.1.4 投与放射エネルギー別の陽性的中率

NMK36-BT-P202 試験での投与放射エネルギー別の評価領域 1 の陽性的中率を表 2.5-20 に示す。NMK36-BT-P201 試験では，185MBq（検定日時での放射エネルギー）を投与して得られた画像を基準として 87MBq 及び 270MBq を投与したときに相当する画像を作成し評価した結果，いずれも 185MBq を投与して得られた画像と同様の描出能であった（表 2.7.3-36）。NMK36-BT-P202 試験では，低投与放射エネルギー群（87～127MBq）及び高投与放射エネルギー群（185～270MBq）の 2 群に割り付けて本剤を投与した結果，投与放射エネルギー群別で評価領域 1 の陽性的中率に差はなかった。したがって，本剤の投与放射エネルギーは，87～270MBq と設定することが適切であると考えられた。

表 2.5-20 投与放射エネルギー別の評価領域 1 の陽性的中率

試験番号	高投与放射エネルギー（166.5-297.0MBq） <sup>a</sup>		低投与放射エネルギー（78.3-139.7MBq） <sup>b</sup>	
NMK36-BT-P202 (1 回目画像)	陽性的中率 (%)	95%信頼区間 (%) <sup>c</sup>	陽性的中率 (%)	95%信頼区間 (%) <sup>c</sup>
	(陽性例数/評価例数)		(陽性例数/評価例数)	
	100.0 (13/13)	77.2-100.0	100.0 (13/13)	77.2-100.0

a. 185～270MBq（検定日時～検定日時の 1 時間前）に対し，許容範囲として±10%を設定

b. 87～127MBq（検定日時の 2 時間後～検定日時の 1 時間後）に対し，許容範囲として±10%を設定

c. Wilson 法

### 2.5.4.2.2 感度及び特異度

NMK36-BT-P201 試験, NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群の被験者を併合, NMK36-BT-P301 試験並びに NMK36-BT-P302 試験単独の感度及び特異度の結果を表 2.5-21 に示す (NMK36-BT-P202 試験は該当データなし)。

NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の感度及び特異度は NMK36-BT-P201 試験に比して高い成績ではなかった。感度が高くなかった要因として, NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験では PET (－) の組織採取を可能な限り FLAIR/T2 領域の中心部 [中心部に PET 集積が重なっている場合は PET (－) FLAIR (+)] で採取するよう規定していたため, 採取した組織には PET の分解能では捉えられない微小な浸潤腫瘍が含まれていた可能性が考えられた。その結果, 偽陰性 (中央病理診断が腫瘍であった例のうち PET が陰性) が NMK36-BT-P201 試験 [13.8% (4/29)] よりも多くなった可能性があると考えられた。また, 特異度が高くなかった要因として, 2.5.4.2.1.1 で述べた評価領域 1 で偽陽性となった 3 例の影響が考えられた。

また, BED006 試験及び BED008 試験の感度及び特異度を表 2.5-22 に示す。

NMK36-BT-P202 試験ではこれらのパラメーターが評価されていないため, NMK36-BT-P202 試験と BED006 試験の成績を比較することはできなかった。また BED008 試験ではフルシクロビン (<sup>18</sup>F) PET が陰性の被験者がいなかったため, 特異度は算出できなかった。しかし, 初発神経膠腫に対する感度及び特異度は比較的高いという傾向は国内外の試験で同様であった。また, 再発神経膠腫に対する感度も高かった。

表 2.5-21 各試験の感度及び特異度 (国内試験)

試験番号	NMK36-BT-P201 <sup>a</sup>	P301 と P302 を併合	NMK36-BT-P301	NMK36-BT-P302
感度 (%) (真陽性数/腫瘍数 <sup>b</sup> )	86.2 (25/29)	58.0 (29/50)	68.2 (15/22)	50.0 (14/28)
95%信頼区間 (%) <sup>c</sup>	算出せず	44.2-70.6	47.3-83.6	32.6-67.4
特異度 (%) (真陰性数/非腫瘍数 <sup>d</sup> )	100.0 (2/2)	61.5 (8/13)	75.0 (3/4)	55.6 (5/9)
95%信頼区間 (%) <sup>c</sup>	算出せず	35.5-82.3	30.1-95.4	26.7-81.1

a. 投与後 10 分中心点

b. 摘出組織が腫瘍であった数

c. Wilson 法

d. 摘出組織が非腫瘍であった数

表 2.5-22 各試験の感度及び特異度 (海外試験)

試験番号	BED006						BED008	
	初発						初発	再発
対象	初発						初発	再発
読影者	読影者 1		読影者 2		読影者 3		-	-
時間点 <sup>a</sup>	1	2	1	2	1	2	-	-
感度 (%) (真陽性数/腫瘍数 <sup>b</sup> )	65.8 (25/38)	64.9 (24/37)	65.8 (25/38)	73.0 (27/37)	71.1 (27/38)	75.7 (28/37)	100.0 (1/1)	100.0 (15/15)
95%信頼区間 (%) <sup>c</sup>	48.6-80.4	47.5-79.8	48.6-80.4	55.9-86.2	54.1-84.6	58.8-88.2	2.5-100.0	78.2-100.0

試験番号	BED006						BED008	
	初発						初発	再発
対象	初発						初発	再発
読影者	読影者 1		読影者 2		読影者 3		-	-
時間点 <sup>a</sup>	1	2	1	2	1	2	-	-
特異度 (%)	88.9	88.9	88.9	77.8	88.9	77.8	-	-
(真陰性数/非腫瘍数 <sup>d</sup> )	(8/9)	(8/9)	(8/9)	(7/9)	(8/9)	(7/9)	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
95%信頼区間 (%) <sup>c</sup>	51.8-99.7	51.8-99.7	51.8-99.7	40.0-97.2	51.8-99.7	40.0-97.2	-	-

a. 時間点 1：投与後 10 分から 20 分の間に撮影を開始，時間点 2：投与後 40 分から 50 分の間に撮影を開始

b. 摘出組織が腫瘍であった数

c. Clopper-Pearson 法

d. 摘出組織が非腫瘍であった数

e. フルシクロビン (<sup>18</sup>F) PET が陰性の被験者がいなかったため，特異度は算出できなかった。

出典：BED006 試験 治験総括報告書 表 4, 5, 7, 及び BED008 試験 治験総括報告書 表 11 (改変)

### 2.5.4.2.3 PET (一) 領域の陰性的中率

NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群の被験者を併合並びに NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験単独の陰性的中率を表 2.5-23 に示す。また，NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群の被験者を併合した集団について，登録時の悪性度別の陰性的中率を表 2.5-24 に示す。なお，陰性的中率は，治験責任医師等が造影 (一) PET (一) と考えられる領域から採取した組織のうち中央画像判定委員会で PET (一) と判定された例数に対する，中央病理診断で非腫瘍と判定された例数の割合とした。

P301 と P302 を併合の陰性的中率は 30.8% と低く，特に低悪性度神経膠腫疑い群 8 例の陰性的中率は 0.0% であった。低悪性度神経膠腫疑い群 8 例のうち 6 例は中央病理診断で Diffuse Astrocytoma，2 例は Oligodendroglioma であった。Diffuse Astrocytoma では <sup>11</sup>C-MET の集積が低いとの報告もあり<sup>33)-35)</sup>，本剤でも同腫瘍に対する集積が低く陰性的中率に影響を及ぼしたと考えられた。

また，BED006 試験及び BED008 試験の陰性的中率を表 2.5-25 に示す。

NMK36-BT-P202 試験では当該パラメーターが評価されていないため，NMK36-BT-P202 試験と BED006 試験の成績を比較することはできなかった。しかし，初発神経膠腫に対する陰性的中率は国内外の試験で同様の傾向を示す。また BED008 試験ではフルシクロビン (<sup>18</sup>F) PET が陰性の被験者がいなかったため，陰性的中率は算出できなかった。

表 2.5-23 各試験の陰性的中率

試験番号	P301 と P302 を併合	NMK36-BT-P301	NMK36-BT-P302
陰性的中率 (%)	30.8	30.0	31.3
(陰性例数 <sup>a</sup> /評価例数 <sup>b</sup> )	(8/26)	(3/10)	(5/16)
95%信頼区間 (%) <sup>c</sup>	16.5-50.0	10.8-60.3	14.2-55.6

a. 中央病理診断で非腫瘍と判定された例数

b. 治験責任医師等が造影 (一) PET (一) と考えられる領域から採取した組織のうち，中央画像判定委員会で PET (一) と判定された数

c. Wilson 法

表 2.5-24 登録時の悪性度疑い別の陰性的中率（P301 と P302 を併合）

試験番号	高悪性度神経膠腫疑い	低悪性度神経膠腫疑い
陰性的中率 (%)	44.4	0.0
(陰性例数 <sup>a</sup> /評価例数 <sup>b</sup> )	(8/18)	(0/8)
95%信頼区間 (%) <sup>c</sup>	24.6-66.3	0.0-32.4

a. 中央病理診断で非腫瘍と判定された例数

b. 治験責任医師等が造影（-）PET（-）と考えられる領域から採取した組織のうち、中央画像判定委員会でPET（-）と判定された数

c. Wilson 法

表 2.5-25 各試験の陰性的中率（海外試験）

試験番号	BED006						BED008	
	初発						初発	再発
対象	初発						初発	再発
読影者	読影者 1		読影者 2		読影者 3		-	-
時間点 <sup>a</sup>	1	2	1	2	1	2	-	-
陰性的中率 (%)	38.1	38.1	38.1	41.2	42.1	43.8	-	-
(陰性画像数/評価画像数)	(8/21)	(8/21)	(8/21)	(7/17)	(8/19)	(7/16)	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
95%信頼区間 (%) <sup>b</sup>	18.1-61.6	18.1-61.6	18.1-61.6	18.4-67.1	20.3-66.5	19.8-70.1	-	-

a. 時間点 1：投与後 10 分から 20 分の間に撮影を開始，時間点 2：投与後 40 分から 50 分の間に撮影を開始

b. Clopper-Pearson 法

c. フルシクロピン（<sup>18</sup>F）PET が陰性の被験者がいなかったため，陰性的中率は算出できなかった。

出典：BED006 試験 治験総括報告書 表 4, 5, 7, 及び BED008 試験 治験総括報告書 表 11（改変）

### 2.5.4.2.4 読影者間一致率

NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験を併合した集団における，中央画像判定委員の読影による PET 集積有無の読影者間一致率及び κ 係数の結果を表 2.5-26 に示す。

表 2.5-26 P301 と P302 を併合した集団における，PET 集積有無の読影者間一致率及び κ 係数

判定委員組み合わせ	評価対象	組織数	一致率 (%) (95%信頼区間 <sup>a</sup> )	κ 係数 (95%信頼区間 <sup>a</sup> )
A-B	全組織	63	90.5 (80.7-95.6)	0.809 (0.664-0.954)
A-C	全組織	63	87.3 (76.9-93.4)	0.745 (0.583-0.907)
B-C	全組織	63	90.5 (80.7-95.6)	0.809 (0.666-0.952)
A-B	造影 MRI（-）PET（+） <sup>b</sup>	29	96.6 (82.8-99.4)	0.838 (0.530-1.000)
A-C	造影 MRI（-）PET（+） <sup>b</sup>	29	96.6 (82.8-99.4)	0.838 (0.530-1.000)
B-C	造影 MRI（-）PET（+） <sup>b</sup>	29	100.0 (88.3-100.0)	1.000 (1.000-1.000)
A-B	造影 MRI（+）PET（+） <sup>b</sup>	2	100.0 (34.2-100.0)	算出不能 <sup>c</sup>
A-C	造影 MRI（+）PET（+） <sup>b</sup>	2	100.0 (34.2-100.0)	算出不能 <sup>c</sup>
B-C	造影 MRI（+）PET（+） <sup>b</sup>	2	100.0 (34.2-100.0)	算出不能 <sup>c</sup>
A-B	造影 MRI（-）PET（-） <sup>b</sup>	32	84.4 (68.2-93.1)	0.355 (-0.092-0.801)
A-C	造影 MRI（-）PET（-） <sup>b</sup>	32	78.1 (61.2-89.0)	0.411 (0.073-0.748)
B-C	造影 MRI（-）PET（-） <sup>b</sup>	32	81.3 (64.7-91.1)	0.478 (0.157-0.799)

a. Wilson 法

b. 医療機関の担当医により判断された組織採取部位

c. 評価対象が 2 箇所であったため κ 係数及び 95%信頼区間は算出できなかった

全組織（63 箇所）及び造影 MRI（-）PET（+）（29 箇所）に対する一致率及び  $\kappa$  係数はいずれの判定委員の組み合わせでも高いことが確認された。造影 MRI（+）PET（+）（2 箇所）については、一致率は 100.0%であったが、評価対象が 2 箇所であったため  $\kappa$  係数及び 95%信頼区間は算出できなかった。一方、造影 MRI（-）PET（-）（32 箇所）については、いずれの判定委員の組み合わせでも一致率は良好であったが  $\kappa$  係数は低いことが示された。この原因として、判定委員から「集積あり」と判定した際に「生理的集積も考えられるが、腫瘍の可能性も否定出来ない」、「血管への集積も考えられるが、腫瘍の可能性も否定出来ない」、「脳の正常集積の可能性もあるが、腫瘍の可能性も否定できない」旨のコメント、また「集積なし」と判定した際に「脳の生理的集積と考えられた」、「脳表の血管への生理的集積と考えられた」、「骨髄の生理的集積と考えられた」旨のコメントがあった。治験責任医師等が視覚的に PET 集積陰性と判断した組織については、集積がバックグラウンドと同程度に低い場合、視覚的評価では正常組織への生理的集積との鑑別に難しい場合のあることが示唆された。

一方、治験責任医師等が視覚的に PET 集積陽性と判断した組織については、集積が十分高いため判定委員間で高く一致していたことから、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の PET 集積範囲の判定基準（表 2.5-27）を用いることにより再現性のある評価が可能であると考えられた。

表 2.5-27 PET 集積範囲の決定基準（NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験）

項目	内容		表示/測定方法
カラー Look Up Table (LUT)	Hot Iron		評価時にカラーLUTを Hot Iron に設定。
カラースケール (高集積用)  【適用する目安】 腫瘍領域の SUVmax 値が 2.5 以上	Lower 目安	正常領域の SUVmean の <u>2</u> 倍	<b>【正常領域 SUVmean 測定】</b> ・ Sagittal 像において腫瘍領域の中央部位を特定する。 ・ 特定した位置の Transaxial 像を表示し、腫瘍部位の対側に直径 10mm の球形の VOI を設定し、SUVmean を測定する。 <b>【腫瘍領域 SUVmax 測定】</b> ・ 腫瘍部位全体を含む球形の VOI を設定する。 ・ SUVmax を測定する。 腫瘍が複数領域に認められる場合は、最も SUVmax の値が高いものを採用する。
	Upper 目安	腫瘍領域の SUVmax の <u>50%</u>	
カラースケール (低集積用)  【適用する目安】	Lower 目安	正常領域の SUVmean の <u>1.5</u> 倍	

項目	内容		表示/測定方法
腫瘍領域の SUVmax 値が 2.5 未満	Upper 目安	腫瘍領域の SUVmax の <u>75%</u> (1.0 未満になる場合は 1.0 とする)	<b>【留意点】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>血管（特に、頭蓋や脳表近くに PET 集積がある場合）や下垂体の生理的集積は VOI に含まれない。</li> <li>高集積用のスケールを適用した場合、頭皮や脳実質への生理的集積が MRI 上解剖学的にも集積が不自然な画像でないこと、脳全体がハレーションしていないことを確認する。</li> </ul>

また、BED006 試験における読影者間一致率及び κ 係数を表 2.5-28 に示す。

読影者間の一致率及び κ 係数は、両方の時間点共にいずれの組合せでも高いことが確認された。したがって、国内外共に読影者間一致率は高いことが示された。

表 2.5-28 BED006 試験における、PET 集積有無の読影者間一致率及び κ 係数

読影者組み合わせ	時間点 <sup>a</sup>	組織数	一致率 (%)	κ 係数 (95%信頼区間)
1-2	1	47	91.5	0.83 (0.67-0.99)
	2	46	91.3	0.82 (0.66-0.99)
1-3	1	47	91.5	0.83 (0.67-0.99)
	2	46	89.1	0.78 (0.60-0.96)
2-3	1	47	95.7	0.91 (0.80-1.00)
	2	46	93.5	0.86 (0.70-1.00)

a. 時間点 1：投与後 10 分から 20 分の間に撮影を開始，時間点 2：投与後 40 分から 50 分の間に撮影を開始

出典：BED006 試験 治験総括報告書 表 13 及び表 14 (改変)

#### 2.5.4.2.5 同一被験者の PET (+) 領域と PET (-) 領域の病理所見の比較

NMK36-BT-P202 試験，NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群の被験者を併合，NMK36-BT-P301 試験並びに NMK36-BT-P302 試験単独の，同一被験者で PET (+) 領域の方が PET (-) 領域よりも病理組織学的に悪性度が高かった割合を表 2.5-29 に示す。

表 2.5-29 各試験の同一被検者で PET (+) 領域の方が PET (-) 領域よりも病理組織学的に悪性度が高かった割合

試験番号	NMK36-BT-P202	P301 と P302 を併合	NMK36-BT-P301	NMK36-BT-P302
WHO グレード PET (+) > PET (-) (%) (例数)	評価せず	52.6 (10/19)	66.7 (6/9)	40.0 (4/10)
Ki-67 PET (+) > PET (-) (%) (例数)	100.0 (12/12)	65.0 (13/20)	88.9 (8/9)	45.5 (5/11)
腫瘍細胞推定比率 PET (+) > PET (-) (%) (例数)	100.0 (12/12)	65.0 (13/20)	77.8 (7/9)	54.5 (6/11)

NMK36-BT-P202 試験では全例で、Ki-67 及び腫瘍細胞推定比率が、PET (-) 領域よりも PET (+) 領域から採取した組織の方が高値であった。また、NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群を併合した集団では、悪性度 (WHO グレード、Ki-67 及び腫瘍細胞推定比率) を比較した結果、いずれの悪性度の指標についても、PET (+) 領域 > PET (-) 領域であった症例の割合が、PET (-) 領域 > PET (+) 領域であった症例の割合よりも高かった。

以上より、本剤 PET 集積が認められる領域は本剤 PET 集積が認められない領域よりも悪性度の高い腫瘍細胞の存在が示唆されることから、本剤を用いた PET 検査は優先的に切除すべき部位や確定診断のための組織を採取すべき部位に関して有用な情報を術者に提供するものとする。

### 2.5.4.3 本剤の有用性に関わる概括評価 (高悪性度神経膠腫疑い群)

#### 2.5.4.3.1 有用性評価に関わる試験方法

##### 2.5.4.3.1.1 NMK36-BT-P302 試験方法の概略

神経膠腫に対するアミノ酸 PET の有用性は、RANO-EANO から発出された神経膠腫に対するアミノ酸 PET の臨床使用を推奨するガイドライン<sup>8)</sup>や、神経膠腫に対する PET の有用性等に関する総説<sup>36)</sup>等々に示されているが、本剤により診断能が向上した場合の臨床的有用性を評価するため、NMK36-BT-P302 試験を計画した。

腫瘍の摘出率が向上すると予後が向上することがガイドラインで示されているが (推奨グレード C1)<sup>6)</sup>、本剤 PET 画像により描出された造影領域の外に浸潤している腫瘍についても可能な限り摘出することで予後が向上することが期待される<sup>7),33),37)</sup>。上記を確認することを目的に、NMK36-BT-P302 試験のデザインは、MRI 画像情報に加えて本剤 PET 画像情報も用いて腫瘍摘出術を実施した群 (本剤投与群) と、標準的な MRI 画像情報を用いて腫瘍摘出術を実施した群 (対照群) の予後を比較するランダム化比較試験とした。

主な選択基準，試験期間，主要評価項目，試験デザインを表 2.5-6 に示す。なお，選択・除外基準の詳細を表 2.7.3-7 に，主要及び副次的評価項目の詳細を表 2.7.3-8 に示す。

主要評価項目は高悪性度神経膠腫疑い群における 9 箇月無増悪生存率とし，本剤投与群の点推定値が対照群を上回ることを達成基準とした。

目標症例数は，NMK36-BT-P301 試験の主要評価（評価領域 1 の陽性的中率）に必要な症例数を組み入れるのに必要な期間内で本治験に組み入れ可能と想定される 52 例（うち高悪性度神経膠腫疑いは 32 例）とした。この場合，アミノレブリン酸塩酸塩の海外第 III 相試験における仮定（アミノレブリン酸塩酸塩群 40%，対照群 25%）に基づき本剤投与群の 9 箇月無増悪生存率が対照群に比べて 15%高いと仮定すると，77%の確率で上記基準達成を確認できると想定した。当該目標症例数を設定した背景としては，神経膠腫という希少疾患でかつ初発患者を対象とする試験であったこと，及び本剤は短半減期である PET 用の診断用放射性医薬品であるため，実施医療機関は治験薬製造所から一定範囲に限られることに加え，転帰評価に対するバイアス回避の観点から未承認ではあるが同種同効の PET 薬剤である <sup>11</sup>C-MET による PET 検査を不可としたため，日常診療で当該 PET 検査が不可欠であると考えている施設は本試験への参加が困難であったことが挙げられる。そのため，NMK36-BT-P302 試験の症例数は，治験実施可能性の観点から設定せざるを得ず，9 箇月無増悪生存率が本剤投与群で有意に高いことを検証する試験は計画できなかった。なお，ランダム割付は施設と全摘予定有無を調整因子としたが，さらにそれら以外の因子を調整因子とすることは本試験の症例規模では困難と判断したため，実施しなかった。

増悪有無判定は施設間での判定にバラつきが生じないように，RANO 基準<sup>38),39)</sup>に準じた増悪有無判定基準を設定した。第三者確認委員（増悪有無判定）により施設判定を確認した結果，第三者確認の対象とした全例で施設判定が支持された(38/38 例)。また，高悪性度神経膠腫確定群（WHO グレード III 及び IV の部分集団）等の病理診断結果に基づく部分集団の層別には，施設病理診断結果を用いた。第三者確認委員〔病理診断（確定診断）〕により実施医療機関で確定診断に用いられた病理標本と同一のパラフィン包埋ブロックから作成された標本を確認した結果，第三者確認を実施した 46 例中 43 例で WHO グレードの診断結果が一致した。不一致だった 3 例はそれぞれ別の施設で見られており，特定の施設での偏りはなかった。

また，試験計画開始後の主な変更，及び試験結果に影響を与えた可能性に関する考察を以下に示す。

#### 1. 治験実施計画書の変更

試験開始後，「腫瘍増悪有無判定を目的としていない MRI 画像で増悪と判定した場合は，そのデータを治験依頼者に提出する。その場合の MRI 撮像条件は不問とする。」旨を明記した内容に治験実施計画書を改訂した。本改訂は，治験実施計画書で想定していた転帰評価データの収集意図（全ての増悪をデータ収集する）を明確化するものであり，治験実施途中の改訂となるが，当初意図していたデータ収集に変更はなく，有効性評価に影響するものではなかった。

#### 2. 統計解析計画書の変更

統計解析計画書第 1.00 版作成後，データ固定までの間に第 2.00 版を作成し，以下の解析を追加した。

- (1) 無増悪生存率及び無増悪生存期間の評価を行う部分集団に GBM 確定群を追加

治験実施中に病理診断基準である WHO 分類が改訂され、WHO グレード II 及び III の神経膠腫が同じグループとなり遺伝学的異常によりサブグループに分類されることとなったため<sup>2),40)</sup>、治験開始当時の低悪性度 (WHO グレード I 及び II) と高悪性度 (WHO グレード III 及び IV) の分類と乖離が生じることとなった。しかし、WHO グレード IV である GBM については分類に変更がないこと、加えて、脳腫瘍の中で最も予後の悪い患者集団であるため無増悪生存率の向上に関心が持たれることも勘案し、GBM の部分集団についても無増悪生存率の評価を追加した。

## (2) 腫瘍への PET 集積度と予後との相関の検討を追加

RANO-EANO から発出された神経膠腫に対するアミノ酸 PET の臨床使用を推奨するガイドライン<sup>8)</sup>にて、アミノ酸 PET の有用性の 1 つとして予後予測が挙げられていたことから、本剤の術前 PET の集積度と予後との相関の評価を追加した。

### 2.5.4.3.1.2 NMK36-BT-P302 試験追加評価の概略

NMK36-BT-P302 試験に組み入れられた患者の個別の状況 (術後治療等) が多岐にわたっていたことを踏まえると、本剤を用いた PET 検査によって患者が得るベネフィットを評価するためには、以下の点から当該試験に組み入れられた個々の患者におけるベネフィットに関する情報を得ることが妥当と考えた。

- ・ 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生命予後改善と神経機能が失われることによる機能予後低下のトレードオフが患者ごとに考慮されること。
- ・ 腫瘍摘出後の治療方針は患者背景や患者の状態等を総合的にみて多岐にわたる選択の中から決定されるため、それらの点を踏まえて患者ごとに経過を確認する必要があること。

具体的な評価内容については試験終了後に実施した医薬品申請前相談 (オーファン以外) (■■■■, 20■■年■■月■■日) 及び医薬品対面助言事後相談 (20■■年■■月■■日, 20■■年■■月■■日) での PMDA の助言を踏まえ、MRI 検査のみに基づく診断及び治療方針の事後的な評価結果と臨床試験における PET 画像を含めて評価した場合の診断及び治療方針を比較し、本剤を用いた PET 検査により患者が得るベネフィットを評価することを目的とした追加評価を、NMK36-BT-P302 試験の治験実施計画書を第 3.11.00 版に改訂し実施した。

## (1) 画像判定委員会 (体積測定)

画像判定委員会 (体積測定) は、本剤を用いた PET 検査の有用性を有用性判定委員会が判定するための情報を収集することを目的に、NMK36-BT-P302 試験の全症例について、腫瘍摘出前後の MRI 画像及び本剤 PET 画像を基に、脳全体、術前の腫瘍、摘出が計画される腫瘍及び実際の摘出量の範囲を特定するとともに、それぞれの体積等を算出した (表 2.7.3-5)。

画像判定委員は、判定結果の客観性を担保するため、NMK36-BT-P302 試験に関わっていない脳神経外科医 3 名とした。判定は、3 名の委員による独立判定とし、中央値を有用性判定委員会用の情報に用いた。

## (2) 手術情報の収集

申請者は、本剤を用いた PET 検査の有用性を有用性判定委員会が判定するための情報を収集することを目的に、NMK36-BT-P302 試験の全症例を対象とし、各画像で腫瘍と考えられる範囲と

摘出を計画した範囲に乖離がある場合の理由、及び計画していた範囲と実際に摘出ができた範囲に乖離がある場合の理由について、症例報告書を用いて治験責任医師等より収集した。

### (3) 有用性判定委員会

有用性判定委員会は、NMK36-BT-P302 試験の症例の詳細な経過に基づく考察、並びに教科書、ガイドライン及び公表文献等を用い、本剤を用いた PET 検査により患者が得るベネフィットがより好ましい医学的アウトカムに資するものであったのかを考察することを目的に、本剤投与群 24 例について、既存の治験データ及び(1)(2)で得られた情報を基に被験者の経過を総括し、本剤を用いた PET 検査の有用性を判定した (2.7.3.3.5.6, 2.7.6.9.5.8)。

有用性判定委員は、判定結果の客観性を担保するため、NMK36-BT-P302 試験に関わっていない脳神経外科医 3 名とした。判定は、3 名の委員の合議により、腫瘍摘出率の向上による予後改善への寄与の観点を中心に有用性を判定した。

有用性を判定するにあたっては、MRI 検査に本剤を用いた PET 検査を追加することにより、当該被験者の生命予後や機能予後の改善が期待できる治療方針決定にどのように寄与し、実際にどの程度の腫瘍摘出率が得られたかということと、患者の生命予後や機能予後を表すデータとの関連性を示すことが必要になると考えたことから、委員は以下の点を含めて総括した。

- (i) 被験者背景
- (ii) 各画像上で判定された腫瘍範囲及び体積
- (iii) 術前の MRI 画像のみに基づく治療方針<sup>a</sup>
- (iv) NMK36 画像を上乗せした場合の治療方針の変更点<sup>a</sup>
- (v) 実際の腫瘍摘出率<sup>a</sup>
- (vi) 術後の経過

a. 画像上判定された腫瘍体積との乖離有無及びその理由を含む。

また、本剤を用いた PET 検査により患者が得るベネフィットがより好ましい医学的アウトカムに資するものであるかを考察するため、有用性判定委員会は以下の点に留意して判定した。

- (i) 「被験者の予後改善」（生命予後又は機能予後）に対して有用であったか否かを総合的に判定する。「腫瘍摘出率の向上による生命予後改善」への寄与の観点を中心に判定する。
- (ii) 教科書、ガイドライン及び文献報告等の既存の知見を考慮したうえでの有用性を判定する。有用性「有」と判定した場合、判定理由に既存の知見の内容及び本剤 PET 画像によって被験者が得たベネフィットを具体的に示す。

## 2.5.4.3.2 NMK36-BT-P302 試験の個々の症例における有用性評価

### 2.5.4.3.2.1 本剤 PET 画像が腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合

治験責任医師等による、本剤 PET 画像が腫瘍摘出術前の計画時点及び実際の腫瘍摘出術で腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合を評価した結果を表 2.7.3-32 に示す。高悪性度神経膠腫疑い群では 53.3% (8/15 例) で腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与しており、うち拡大に寄与した割合は 46.7% (7/15 例)、縮小に寄与した割合は 6.7% (1/15 例) であった。これらの割合は実際の腫瘍摘出術においても変化はなかった (表 2.7.3-32)。拡大に寄与した症例は、造影領域の外に認められた本剤 PET 集積部位にも腫瘍が存在すると術者は判断し、かつ摘出可能であった症例であった。このことから、本剤により浸潤する腫瘍を拡大切除でき残存腫瘍が減少することに寄

与するものと推察された。また、縮小に寄与したケースは FLAIR/T2 高信号領域より PET 集積範囲を優先的に摘出することが妥当と判断された症例であった。治験責任医師に詳細を確認したところ、FLAIR/T2 高信号領域内に造影 T1 強調画像で確認できる病巣が複数存在するが本剤 PET を参考に主病巣を特定し摘出対象としたとのコメントを得た。このことより、FLAIR/T2 高信号領域の全摘出が困難である場合、本剤 PET を指標にして腫瘍を選択的に摘出することに寄与すると推察された。

#### 2.5.4.3.2.2 本剤 PET 検査を上乗せすることで新たに特定される腫瘍の体積

NMK36-BT-P302 試験の追加評価における画像判定委員会（体積測定）にて特定された、本剤投与群の各症例における評価領域 1 の体積、術前の造影領域の体積、及び術前の造影領域に対する評価領域 1 の体積の割合を表 2.5-30 に示す。

表 2.5-30 NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群における評価領域 1 の体積、術前の造影領域の体積、及び術前の造影領域に対する評価領域 1 の体積の割合

被験者識別 コード	評価領域 1 の体積 [cm <sup>3</sup> ]		術前の造影領域の体積 [cm <sup>3</sup> ]		術前の造影領域に対する評 価領域 1 の体積の割合[%]	
	3 委員の 平均値 <sup>a</sup>	標準偏差 <sup>a</sup>	3 委員の 平均値 <sup>a</sup>	標準偏差 <sup>a</sup>	3 委員の 平均値 <sup>a</sup>	標準偏差 <sup>a</sup>
■	8.5	0.8	7.1	0.1	119.3	12.5
■	6.9	1.1	6.6	0.0	104.5	16.9
■	20.4	4.1	38.3	0.0	53.3	10.8
■	14.9	4.6	35.9	0.1	41.6	12.8
■	37.6	5.4	95.3	0.0	39.5	5.6
■	5.8	2.2	1.4	0.3	440.6	215.1
■	12.3	2.2	24.7	0.3	49.7	8.8
■	8.6	1.2	34.2	0.0	25.3	3.5
■	21.0	2.6	55.3	0.0	38.0	4.7
■	13.3	0.2	75.9	0.0	17.5	0.3
■	5.0	2.1	0.4	0.0	1143.7	513.4
■	37.7	1.8	50.7	0.0	74.2	3.5
■	12.1	5.9	14.2	0.2	84.7	39.8
■	20.3	3.1	18.7	0.0	108.4	16.8
■	20.7	6.7	65.4	0.4	31.7	10.2
平均	16.3	10.3	34.9	28.8	158.1	291.4

a. 出展の集計表を元に、申請者が算出した。

出典：NMK36-BT-P302 試験 治験総括報告書 表 16.2.6-11

画像判定会の結果を踏まえ、本剤 PET 検査を造影 MRI に上乗せすることで腫瘍病変を正確により多く特定できるか、また多くということについて一定以上の差分を以て腫瘍病変を確定する能力が本剤にあるかについて以下に考察した。

評価領域1の体積は、本剤投与群15例の平均で16.3cm<sup>3</sup>であり、15例全例で評価領域1が特定された。このことと、先述した評価領域1の陽性的中率が88.0%であることを踏まえると、造影MRIでは特定できない腫瘍病変を正確により多く特定できたと考える。

また、表2.5-30において、評価領域1の体積は最小の症例で5.0cm<sup>3</sup>、最大の症例で37.7cm<sup>3</sup>、術前の造影領域に対する評価領域1の体積の割合は最小の症例で17.5%、最大の症例で1143.7%であった。Grabowskiらの初発膠芽腫を対象とした造影MRIの残存腫瘍体積と生命予後との関係性を評価した報告では<sup>41)</sup>、残存腫瘍体積が2cm<sup>3</sup>以下であれば有意に生命予後が向上することを報告している。さらに、Sanaiらの初発膠芽腫を対象とした造影MRI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<sup>42)</sup>、腫瘍摘出率が80%以上、90%以上、100%の生存期間中央値はそれぞれ12.8箇月、13.8箇月、16箇月であることが示されており、10%の腫瘍摘出率の向上であっても生存期間中央値が向上することが読み取れる。これらの報告を踏まえると、P302試験の15例で特定された差分（評価領域1）は、生命予後改善への寄与が期待できる程度の体積又は割合を以て特定できていると考える。

以上より、造影MRIに本剤PET検査を上乗せすることで腫瘍病変を正確により多く、一定以上の差分を以て腫瘍病変を特定する能力が本剤にあると考える。

#### 2.5.4.3.2.3 本剤投与群の個々の症例における有用性

有用性判定委員会による高悪性度神経膠腫疑い群の個々の症例における経過の総括、並びに有用性の有無及びその判定理由を2.7.6.9.5.8（表2.7.6-96）に示す。本剤を用いたPET検査が患者の予後改善に対して有用であったと判定された症例は、高悪性度神経膠腫疑い群15例中7例であり、そのうち5例が造影領域外の腫瘍の拡大摘出が可能となることによる、生命予後改善に寄与したと判定された。

当該ベネフィットを得たと判定された5例(NMK36-BT-P302-■■■■, ■■■■, ■■■■, ■■■■及び■■■■, いずれもGBM)は、MRI検査だけでは造影領域内に存在する腫瘍の摘出が計画される症例であったが、本剤を用いたPET検査により造影領域の外に存在する腫瘍が指摘され拡大摘出が可能となり、造影領域に対する腫瘍摘出率が78%を超えて向上し、生命予後改善に寄与したと判定された。

当該判定は、「GBM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見られる」という脳腫瘍診療ガイドラインCQ1の記載<sup>6)</sup>、及び当該知見の根拠の1つとされている「造影領域に対する腫瘍摘出率が78%を超えると、摘出度に応じて段階的に生命予後が改善する」という初発GBMで標準的な放射線化学療法を施行した患者を対象としたSanaiらの報告<sup>42)</sup>に基づいている。

実際の前予後を表すデータとの関連については、8歳と高齢であり標準的な放射線化学療法が実施されなかった1例(NMK36-BT-P302-■■■■)は無増悪生存期間中央値との考察は困難とされたが、標準的な放射線化学療法が実施された4例は、GBMの無増悪生存期間中央値6.9箇月<sup>43)</sup>と同等以上の無増悪生存期間が得られていることが示された。また、KPSについて、2例が術前から改善、3例が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拡大摘出が可能であったことが示された。

なお、本剤を用いたPET検査によりMRI造影領域外の腫瘍の拡大摘出が可能であったにもかかわらず、無増悪生存期間が術後70日とGBMの無増悪生存期間中央値6.9箇月よりも短かった

GBM の症例 (NMK36-BT-P302-XXXXXXXXXX) が存在したが、治験責任医師によれば、当該症例は登録前に呼吸器疾患のため入院加療しており、呼吸器疾患の状態悪化のために、テモゾロミドを用いた放射線化学療法後の維持療法を 6 サイクルが標準であるところ 1 サイクルしか実施できなかった症例であった。このことより、当該症例は「造影領域外の腫瘍の拡大摘出が可能となることによる生命予後改善への寄与」を得る条件を満たしているものの、本剤を用いた生命予後改善への寄与の程度が標準的な術後治療を完遂できなかった影響を上回るには至らず、結果として、報告されている GBM の無増悪生存期間中央値よりも短い期間で増悪した可能性が考えられた。

造影領域外の腫瘍の拡大摘出が可能となることによる、生命予後改善への寄与について、他のアミノ酸 PET でも同様のベネフィットが報告されているか考察した。

当該ベネフィットを得た患者は、MRI 検査だけでは造影領域内に存在する腫瘍の摘出が計画される症例であったが、本剤を用いた PET 検査により造影領域の外に存在する腫瘍が指摘され拡大摘出が可能となり、造影領域に対する腫瘍摘出率が 78% を超えて向上したことにより、生命予後改善のベネフィットを得たものである。

既存のアミノ酸 PET 製剤の報告として、Tanaka らは、腫瘍摘出術を実施した初発及び再発神経膠腫患者 33 例 36 手術を後方視的に解析した結果、MRI に加えて <sup>11</sup>C-MET 画像をナビゲーションシステムに取り込んで計画・手術を行った群は、MRI 画像のみを取り込んで計画・手術を行った群と比較して術後の生存率が有意に高いことを報告している<sup>44)</sup>。その理由として <sup>11</sup>C-MET 画像により MRI では特定されない腫瘍領域に関する正確な情報を手術中に直接確認することができ、造影領域外に存在する腫瘍を全て摘出できたことによるものと著者らは考察しており、本剤同様のベネフィットが報告されている。

次に、実臨床においても上記ベネフィットを得る患者が一定程度存在するかを考察した。

当該ベネフィットを得る患者の特徴について、有用性判定委員会による経過の総括からは見いだすことはできなかったが、有用性判定委員会の判定理由に基づく、このベネフィットを得る患者は以下と考えられる。

- (i) 腫瘍摘出術の結果、造影 MRI に基づく腫瘍摘出率が 78% 以上であった患者。
- (ii) 本剤を用いた PET 検査の結果、PET 集積が造影の外に存在し、当該集積部位を一部又は全部拡大摘出できた患者。

(i) については、高悪性度神経膠腫患者<sup>a</sup>のうち、腫瘍摘出率が 75% 以上であった患者の割合は 60% (1798 例/3010 例) と報告されている<sup>3)</sup>。(ii) については、初発高悪性度神経膠腫患者のうち、<sup>11</sup>C-MET が造影領域の外に存在し、一部又は全部が摘出された患者の割合は 47% (20 例/43 例)<sup>b</sup> と報告されている<sup>37)</sup>。また、本剤においては、高悪性度神経膠腫疑い群のうち、本剤 PET 集積が造影領域の外に存在し、一部又は全部を拡大摘出された患者は 47% (7 例<sup>c</sup>/15 例) であった (2.5.4.3.2.1)。このことより、当該ベネフィットを得る患者は実臨床においても一定程度存在すると考える。

a. anaplastic astrocytoma, anaplastic oligodendroglioma, anaplastic oligoastrocytoma 及び glioblastoma を集計。

b. MET の IIB 及び IIIA を集計。

c. NMK36-BT-P302-XXXXXXXXXX, XXXXXXXXXX, XXXXXXXXXX, XXXXXXXXXX, XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX。

### 2.5.4.3.3 高悪性度神経膠腫疑い群における本剤の有用性

NMK36-BT-P301 試験及びNMK36-BT-P302 試験成績並びにNMK36-BT-P302 試験の個々の症例における有用性評価に基づく以下(1)～(4)の結果を踏まえると、本剤を用いたPET検査をMRI検査に上乘せすることで、造影MRIでは特定できなかった腫瘍病変を正確により多く、一定の差分を以て特定でき、その後の手術でより多くの腫瘍病変の切除に寄与し、その結果として、患者の生命予後改善への寄与が期待できると考えられた。

- (1) 造影MRI陰性かつ本剤PET陽性領域（以下、評価領域1）の陽性的中率は88%であり、事前に設定した下限閾値70%を統計学的に有意に上回ったこと（2.5.4.2.1.1）。
- (2) NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群15例全例で評価領域1に相当する領域が認められたこと（表2.5-30）。また、認められた評価領域1の体積あるいは造影領域に対する割合が最小であった症例においても、文献で報告されている生命予後改善への寄与が期待できる程度の体積又は割合を以て、腫瘍病変が特定できたこと（2.5.4.3.2）。
- (3) NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群15例中7例で、MRI検査のみで計画された範囲と比較して、より多くの腫瘍病変が切除されたこと（2.5.4.3.2）。
- (4) より多くの腫瘍病変が切除できた7例のうち5例は、得られた無増悪生存期間に基づく生命予後が改善したと頑健に説明することには限界はあるものの、生命予後向上の閾値として報告されている腫瘍摘出率が78%を超えてより多くの腫瘍病変が切除されたことから、生命予後改善への寄与が期待されたこと（2.5.4.3.2）。

### 2.5.4.3.4 転帰評価（高悪性度神経膠腫疑い群）

#### 2.5.4.3.4.1 NMK36-BT-P302 試験の主要評価結果と考察

主要評価である高悪性度神経膠腫疑い群の9箇月無増悪生存率は、本剤投与群の点推定値が対照群を下回り、達成基準は未達となった[33.3%（4/12例）、46.7%（7/15例）]。しかしながら、以下(1)～(4)の根拠を踏まえると、主要評価の結果は偶発的に逆転した可能性があり、本剤は9箇月無増悪生存率を悪化させると結論付けるものではないと考えられた。

- (1) 本剤投与群と対照群の群間差の95%信頼区間は-49.0%～25.0%であり、0を含んでいることから統計学的には有意な差は認められなかったこと。
- (2) NMK36-BT-P302 試験は、治験実施可能性の観点から症例数を設定せざるを得ず、9箇月無増悪生存率が本剤投与群で有意に高いことを検証するものではなかったこと（2.5.4.3.1.1）。
- (3) NMK36-BT-P302 試験の主要評価では、本剤投与群が対照群を15%上回ると仮定した時の点推定値が上回る確率は77%であり（2.5.4.3.1.1）、一定の確率で偶発的に逆転する可能性があったこと。
- (4) 両群における予後因子の偏りの影響を検討するため、ガイドライン等で知られている予後因子<sup>6)</sup>について単変量Cox回帰分析を実施した結果、「WHOグレードIV」及び「術前KPS90%未満」の因子が有意であった（2.7.6.9.5.4.1）が、主要評価の結果が逆転した明らかな要因は見いだせなかったこと。

#### 2.5.4.3.4.2 NMK36-BT-P302 試験の副次評価結果を含めた総合的な考察

以下の(1)～(3)の結果を踏まえると、NMK36-BT-P302 試験の結果は、本剤投与群の無増悪生存率が対照群を下回ることを示すものではないと考えられた。

- (1) 高悪性度神経膠腫疑い群の術後 6 箇月時点での無増悪生存率は、本剤投与群が対照群を上回った [69.2% (9/13 例), 60.0% (9/15 例)] こと。
- (2) Kaplan-Meier 法で両群の無増悪生存曲線を比較したところ (2.7.6.9.5.3), ログランク検定では本剤投与群と対照群の間に有意差は認められず ( $p=0.688$ ), 視覚的にも両群の無増悪生存曲線は重なる結果であったこと。
- (3) 単変量 Cox 回帰分析で有意な結果であった, 「WHO グレード IV」及び「術前 KPS 90%未満」の因子を調整後の本剤投与群のハザード比は 0.92 (95%信頼区間=0.28-3.00) であり, 本剤の使用により予後改善に寄与している傾向が認められたこと。

以下の(1)及び(2)の結果を踏まえると, NMK36-BT-P302 試験の結果は, 本剤を用いた PET 検査を MRI に上乘せすることで患者の生命予後や機能予後に悪影響を与えることを示すものではないと考えられた。

- (1) 本剤投与群で観察期間中に増悪と判定された 8 例 (NMK36-BT-P302-■■■■, ■■■■, ■■■■, ■■■■, ■■■■, ■■■■, ■■■■ 及び ■■■■, 増悪日の短い順) について, 治験で得られたデータに加え, 治験当時のモニタリング情報や治験終了後の治験責任医師等への聞き取り情報を基に, 個別の状況を検討した結果, 2.7.3.3.5.6.1.2 に示すとおり本剤 PET 検査によって無増悪生存期間が短縮した可能性を示唆するものではなかったこと。
- (2) 本剤投与群及び対照群で術後に KPS が悪化した症例の割合は, それぞれ術後 3 日の時点で 46.7% (7/15 例) vs 53.3% (8/15 例) 及び術後 28 日以降最初の来院日の時点で 35.7% (5/14 例) vs 28.6% (4/14 例) であり, 対照群と比較して本剤投与群の顕著な悪化は認められなかった (2.7.6.9.5.5)。このことから, 本剤 PET 画像情報により腫瘍摘出範囲が変更, 特に腫瘍摘出範囲が拡大されても, 患者は機能領域の喪失が増大することで術後の KPS が悪化するリスクは低く, 明らかに機能予後を悪化させていることは無いと考えられたこと。

以上のとおり, 副次評価結果を含めて総合的に考察すると本剤投与群の無増悪生存率は対照群を下回ることを示すものではなく, 本剤を用いた PET 検査を MRI に上乘せすることで患者の生命予後や機能予後に悪影響を与えることを示すものではないと考えられた。

よって, NMK36-BT-P302 試験の結果は, 本剤を用いた PET 検査の有用性を完全に否定するものではないと考えられた。

#### 2.5.4.4 本剤の有用性に関わる概括評価 (低悪性度神経膠腫疑い群)

##### 2.5.4.4.1 有用性評価に関わる試験方法

2.5.4.3.1 参照。

##### 2.5.4.4.2 NMK36-BT-P302 試験の個々の症例における有用性評価

###### 2.5.4.4.2.1 本剤 PET 画像が腫瘍摘出範囲の設定・変更に関与した割合

治験責任医師等による, 本剤 PET 画像が腫瘍摘出術前の計画時点及び実際の腫瘍摘出術で腫瘍摘出範囲の設定・変更に関与した割合を評価した結果を表 2.7.3-32 に示す。低悪性度神経膠腫疑い群では 11.1% (1/9 例) で腫瘍摘出範囲の縮小に関与していた。これらの割合は実際の腫瘍摘出術においても変化はなかった (表 2.7.3-32)。縮小に関与したケースは FLAIR/T2 高信号領域

より PET 集積範囲を優先的に摘出することが妥当と判断された症例であった。治験責任医師に詳細を確認したところ、MRI だけではどこまで摘出すれば良いか悩む症例であったが本剤 PET を指標に摘出したとのコメントを得た。このことより、FLAIR/T2 高信号領域の全摘出が困難である場合、本剤 PET を指標にして腫瘍を選択的に摘出することに寄与すると推察された。

#### 2.5.4.4.2.2 本剤投与群の個々の症例における有用性

有用性判定委員会による低悪性度神経膠腫疑い群の個々の症例における経過の総括、並びに有用性の有無及びその判定理由を 2.7.6.9.5.8 (表 2.7.6-97) に示す。本剤を用いた PET 検査が患者の予後改善に対して有用であったと判定された症例は、低悪性度神経膠腫疑い群 9 例中 4 例であり、そのうち 3 例が術後の機能低下を回避しつつ正確な確定診断を得ることのできる部位の摘出が可能となることによる、機能予後改善に寄与したと判定された。

当該ベネフィットを得たと判定された 3 例 (NMK36-BT-P302-■■■■, ■■■■ 及び ■■■■) は、MRI 検査だけでは FLAIR 高信号領域が広範囲であるため、術後の機能低下を確実に回避しかつ正確な確定診断を得るにはどの部位の摘出を行うべきかの判断が困難であるため、機能領域摘出による機能予後低下のリスクがあった。しかし、本剤を用いた PET 検査により広範囲な FLAIR 高信号領域の中で悪性度が高いと考えられる部位を特定できたことにより、術後の機能低下を回避しつつ正確な確定診断を得ることのできる部位の摘出が可能となり、機能予後改善に寄与したと判定された。

当該判定は、「アミノ酸 PET は腫瘍内で悪性度が不均一である神経膠腫の最も悪性度の高い部位を特定できることから、特に腫瘍内に機能領域が存在する場合において、より悪性度の高い腫瘍部位を同定できる」という RANO-EANO から発出された神経膠腫に対するアミノ酸 PET の臨床使用を推奨するガイドライン<sup>8)</sup>に基づいている。

実際の前後を表すデータとの関連については、3 例中 2 例 (NMK36-BT-P302-■■■■ 及び ■■■■) で KPS が術前の 100% から術後は 90% へと低下したが、KPS 90% は QOL に大きな低下の無い軽度の症状を示すため、機能予後はほぼ不変であると考察された。3 例中 1 例 (NMK36-BT-P302-■■■■) は KPS が術前の 90% から術後の 90% と維持されていることが示された。

上記については期待できるものの、現時点でベネフィットを主張するには以下の点も考慮する必要があると考えた。

- 本剤の陰性的中率の結果 (2.5.4.2.3) からは、本剤を用いた PET 検査で陰性と判定されたことを以て、当該部位での腫瘍の存在を否定できる可能性は低いこと。
- NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験では、同一症例において本剤の集積の程度が異なる複数部位の組織採取を行っていなかったこと等から、当該試験のデータに基づく検討では、本剤を用いた PET 検査での集積の程度と神経膠腫の悪性度との関係の厳密な評価は出来なかったこと。
- NMK36-BT-P302 試験で、病理診断のための組織採取は MRI 造影領域外で本剤の集積が認められた部位を優先して実施していたことから、本剤を用いた PET 検査により正確な確定診断が得られたと判定された症例 (NMK36-BT-P302-■■■■, ■■■■, ■■■■) が、MRI 検査のみで生検部位を選択した場合に正確な確定診断が得られない症例であったかは不明であったこと。

#### 2.5.4.4.3 転帰評価

低悪性度神経膠腫疑い群の9箇月無増悪生存率は、本剤投与群が対照群を上回った[87.5% (7/8例), 75.0% (6/8例)] (2.7.3.3.5.1)。

単変量Cox回帰分析を実施した結果、低悪性度神経膠腫疑い群の無増悪生存率に有意に影響を及ぼしている因子は認められなかった(2.7.6.9.5.4.1)。本剤投与群のハザード比は0.52(95%信頼区間=0.05-5.77)であり(2.7.6.9.5.4.2)、本剤の使用により増悪リスクは減少する傾向が見られたものの、本剤投与群及び対照群の症例規模はそれぞれ8例と少数であること、また9箇月時点での増悪例は両群で1例の差異であることから、両群の9箇月無増悪生存率はほぼ同等であると考えられた。

本剤投与群では、腫瘍摘出術が実施された9例中1例のみが本剤を上乗せすることにより腫瘍摘出範囲が縮小されていたが、当該被験者は術後433日間無増悪で経過していた。このことから、FLAIR/T2高信号領域が機能領域に及んでいる等で全摘出できなくとも、本剤PET画像を指標に悪性度が高いと考えられる腫瘍領域を選択的に摘出することで、良好な無増悪生存期間を維持できる可能性が期待される。

#### 2.5.4.5 NMK36-BT-P302試験の対象集団と実臨床での対象集団の相違

NMK36-BT-P302試験は初発神経膠腫疑い患者を対象集団としているが、選択基準は基本的に実際の医療現場を想定した内容であり、除外基準はいずれもNMK36-BT-P302試験の個々の症例における有用性評価で判定されたベネフィット(2.5.4.3.2.3及び2.5.4.4.2.2)に影響を与えるものではないと考えることから、NMK36-BT-P302試験の個々の症例における有用性評価で判定された当該ベネフィットは、実際の医療現場の初発神経膠腫疑い患者に対しても同様に期待できるものと考えられた。

#### 2.5.4.6 有効性の結論

##### (1) 診断能評価

- NMK36-BT-P301試験とNMK36-BT-P302試験の本剤投与群を併合した集団の陽性的中率は88.0%(22/25)で、主要評価項目で設定した下限閾値70%を統計的に有意に上回った( $p=0.003$ )。
- 本剤によるPETは、高悪性度神経膠腫疑い及び低悪性度神経膠腫疑いの被験者いずれも高い陽性的中率[それぞれ、88.9%(16/18)及び85.7%(6/7)]で腫瘍を可視化できる。
- 本剤投与後早期及び後期いずれの撮像開始時間でも陽性的中率に差異は認められなかったことから、本剤の用法は投与後10分以降50分以内に10分間の頭部PET撮像を開始するのが適当である。
- 高投与と放射エネルギー群及び低投与と放射エネルギー群の陽性的中率に差はなかったことから、本剤の用量は87~270MBq(検定日時の2時間後~検定日時の1時間前)が適当である。
- NMK36-BT-P301試験とNMK36-BT-P302試験の本剤投与群を併合した集団の陰性的中率は30.8%であった。海外試験(BED006試験)の初発神経膠腫の陰性的中率は38.1~43.8%であり、国内外ともに陰性的中率は低い傾向にあった。
- NMK36-BT-P301試験とNMK36-BT-P302試験の本剤投与群を併合した集団の感度及び特異度は、それぞれ58.0%及び61.5%であった。

- 中央画像判定委員による全組織（63 箇所）の PET 集積有無の判定結果一致率は 87.3%以上と高く、 $\kappa$  係数は 0.745 以上であった。一方、造影 MRI（－）PET（－）（32 箇所）については、いずれの判定委員の組み合わせでも  $\kappa$  係数は低く（0.355, 0.411 及び 0.478）、診断に難しい部分があることが示された。
  - 本剤 PET 集積が認められる領域は本剤 PET 集積が認められない領域よりも悪性度の高い腫瘍細胞の存在が示唆されることから、本剤を用いた PET 検査は優先的に切除すべき部位や確定診断のための組織を採取すべき部位に関して有用な情報を術者に提供すると考えられた。
  - フルシクロピン（ $^{18}\text{F}$ ）の外国人における再発神経膠腫の陽性的中率は 88.2%であった。再発神経膠腫は初発神経膠腫と同様にアミノ酸トランスポーターを高発現していると考えられる（2.7.3.3.1.2）こと、及びアミノ酸トランスポーターの発現の程度に人種差は無いと考えられる（2.7.3.3.1.1）ことから、日本人の再発神経膠腫についても可視化できると考えられた。
- (2) 高悪性度神経膠腫疑い群における本剤の有用性
- 画像判定委員会（体積測定）にて、NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群 15 例全例で評価領域 1 に相当する領域が認められ、造影 MRI に本剤 PET 検査を上乗せすることで腫瘍病変を正確により多く特定でき、一定以上の差分が認められた。
  - 治験責任医師等により、NMK36-BT-P302 試験の高悪性度神経膠腫疑い群の 53.3%（8/15 例）の症例において、本剤は腫瘍摘出計画並びに実際の腫瘍摘出術での腫瘍摘出範囲の設定・変更に参加すると評価され（拡大 7 例、縮小 1 例）、拡大の 7 例で MRI 検査のみで計画された範囲と比較してより多くの腫瘍病変の切除が計画・実施された。
  - その後の手術でより多くの病変の切除に参加した結果、患者の生命予後改善に参加したものと考えられた。
  - NMK36-BT-P302 試験の主要評価である、高悪性度神経膠腫疑い群における術後 9 箇月時点の無増悪生存率は、本剤投与群が対照群を下回る結果となったが、統計学的に有意差が認められたものではなく、偶発的に逆転した可能性が考えられた。このことから、本剤を用いた PET 検査を MRI に上乗せすることで 9 箇月無増悪生存率を悪化させると結論付けるものではないと考えられた。
  - NMK36-BT-P302 試験の結果は、副次的評価項目も含めて総合的に考察すると本剤投与群の無増悪生存率は対照群を下回ることを示すものではないと考えられること、及び本剤を用いた PET 検査が増悪の要因となった症例は認められず、機能予後の観点からも本剤を用いた PET 検査を MRI に上乗せすることで患者の生命予後や機能予後に悪影響を与えることを示すものではないと考えられた。よって、NMK36-BT-P302 試験の結果は本剤を用いた PET 検査の有用性を完全に否定するものではないと考えられた。
- (3) 低悪性度神経膠腫疑い群における本剤の有用性
- 治験責任医師等により、NMK36-BT-P302 試験の低悪性度神経膠腫疑い群の 11.1%（1/9 例）の症例において、本剤は腫瘍摘出計画並びに実際の腫瘍摘出術での腫瘍摘出範囲の縮小に参加すると評価され、当該症例は術後 433 日間無増悪で経過していた。FLAIR/T2 高信号領域が機能領域に及んでいる等で全摘出できなくとも、本剤 PET 画像を指標に悪性度が高いと考えられる腫瘍領域を選択的に摘出することで、良好な無増悪生存期間を維持できる可能性が

期待された。

- NMK36-BT-P302 試験の個々の症例について本剤を用いた PET 検査の有用性を検討した結果、低悪性度神経膠腫疑い群 9 例中 3 例が術後の機能低下を回避しつつ正確な確定診断を得ることのできる部位の摘出が可能となることによる、機能予後改善に寄与したと判定され、本剤の有用性として期待できるものの、現時点でベネフィットを主張するには考慮すべき点があると考えられた。
- 低悪性度神経膠腫疑い群の 9 箇月無増悪生存率は、本剤投与群が対照群を上回ったが、増悪例は両群で 1 例の差異であることから、両群の 9 箇月無増悪生存率はほぼ同等であると考えられた。

#### (4) 結論

本剤の診断能について陽性的中率を指標として評価した結果、本剤は事前に設定した診断能を有することを検証できた。

高悪性度神経膠腫疑い群においては、本剤を用いた PET 検査を MRI 検査に上乗せすることで、造影 MRI では特定できなかつた腫瘍病変を正確により多く、一定の差分を以て特定できることが示された。その後の手術でより多くの腫瘍病変が切除され、その結果として、患者の生命予後改善に寄与すると考えられた。

低悪性度神経膠腫疑い群においては、本剤を用いた PET 検査を MRI に上乗せすることで、FLAIR/T2 高信号領域内でより悪性度の高い部位を特定でき、その後の生検術や手術で悪性度の高い腫瘍病変が切除され、その結果として、正確な確定診断や患者の機能予後改善への寄与が期待された。

### 2.5.5 安全性の概括評価

#### 2.5.5.1 安全性評価計画の概略

本剤の安全性は、国内外で実施された臨床試験のうち、神経膠腫に関する国内第 II 相試験 2 試験 (NMK36-BT-P201 試験及び NMK36-BT-P202 試験)、及び国内第 III 相試験 2 試験 (NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験) の計 4 試験の成績を中心として評価した。海外試験 (BED008 試験) 以外の試験での安全性は、自覚症状 (自発報告及び問診)、他覚所見 (視診、触診及び聴診)、心電図検査、バイタルサイン及び臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査) について本剤の投与前後で比較し、有害事象を評価した。なお、国内試験の有害事象はそれぞれの治験総括報告書作成時に MedDRA/J を用いて読み替え、海外試験の MedDRA 英語表記は MedDRA/J を用いて日本語に読み替えた。BED008 試験の安全性評価では、治験薬投与当日から投与後 35 日目までに発現し記録された有害事象のデータを後ろ向きに収集した。

#### 2.5.5.2 安全性解析対象集団

安全性解析対象は、安全性の評価に用いた国内外の 10 試験において、治験薬の投与を受けた全ての被験者とした。安全性解析対象となった被験者は、NMK36P1 試験 6 例が健康成人、GE-148-001 試験 12 例が健康成人及び前立腺癌と診断された患者 (健康成人 6 例、前立腺癌と診断された患者 6 例)、NMK36-BT-P201 試験 5 例及び BED008 試験 82 例が神経膠腫と診断された患者、NMK36-BT-P202 試験 40 例、NMK36-BT-P301 試験 20 例及び NMK36-BT-P302 試験 25 例が神経膠腫疑いの患

者、NMK36-PC-P201 試験 10 例、NMK36-PC-P202 試験 68 例及び NMK36-PC-P203 試験 29 例が前立腺癌と診断された患者であった。

### 2.5.5.3 曝露状況

国内試験では投与量を一定にして、投与時刻を調整することで投与放射エネルギーを調整した。海外試験のうち、GE-148-001 試験では、投与量を調整することで投与放射エネルギーを調整した。BED008 試験では治験薬の投与は行っておらず、実投与放射エネルギーのデータを後ろ向きに収集した。

各試験の曝露状況は 2.7.4.1.2 に示す。国内 8 試験における実投与放射エネルギーの範囲は 64.8MBq～303.6MBq であり、海外 2 試験における実投与放射エネルギーの範囲は 51.8～451.4MBq であった。

### 2.5.5.4 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

健康成人を対象とした NMK36P1 試験における被験者の平均年齢は 24.0 歳（範囲 21 歳～29 歳）であり、性別は全て男性であった。

神経膠腫及び神経膠腫疑い患者を対象とした NMK36-BT-P201 試験、NMK36-BT-P202 試験、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の被験者の平均年齢は、それぞれ 53.6、55.0、55.4、及び 54.3 歳であり、4 試験での年齢の範囲は 21～89 歳であった。性別は、男性の割合がそれぞれ 40.0%（2/5 例）、77.5%（31/40 例）、65.0%（13/20 例）及び 72.0%（18/25 例）であった。

前立腺癌を対象とした NMK36-PC-P201 試験、NMK36-PC-P202 試験及び NMK36-PC-P203 試験の被験者の平均年齢は、それぞれ 69.9、67.3 及び 67.9 歳であり、3 試験での年齢の範囲は 51～82 歳であった。性別は全て男性であった。

海外において、健康成人及び前立腺癌患者を対象とした GE-148-001 試験における被験者の平均年齢は、健康成人では 22.8 歳（範囲 21～24 歳）であり、前立腺癌患者では 66.8 歳（範囲 60～75 歳）であった。男性の割合は、健康成人では 50.0%（3/6 例）であり、前立腺癌患者では 100.0%（6/6 例）であった。

神経膠腫患者を対象とした BED008 試験における被験者の平均年齢は 52.2 歳（範囲 27～80 歳）であり、男性の割合は 62.2%（51/82 例）であった。

### 2.5.5.5 安全性の成績

#### 2.5.5.5.1 有害事象の要約

神経膠腫患者及び神経膠腫疑い患者を対象とした国内 4 試験（NMK36-BT-P201 試験、NMK36-BT-P202 試験、NMK36-BT-P301 試験、NMK36-BT-P302 試験）で報告された有害事象の要約を表 2.5-31 に示す。重症度が高度の有害事象（血圧上昇）を 1 例（1.1%）で発現したが、治験薬との因果関係はなかった。その他の有害事象の重症度は全て軽度であった。

神経膠腫患者及び神経膠腫疑い患者以外（健康成人及び前立腺癌患者）を対象とした国内 4 試験（NMK36P1 試験、NMK36-PC-P201 試験、NMK36-PC-P202 試験、NMK36-PC-P203 試験）で報告された有害事象の要約を表 2.5-32 に示す。有害事象の重症度は全て中等度又は軽度であった。

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 2 試験（GE-148-001 試験、BED008 試験）で報告された有害事象の要約を表 2.5-33 に示す。重症度が CTCAE グレード 5 の有害事象

(神経膠芽細胞腫の悪化(報告時の用語))を神経膠腫患者1例で発現し、重篤な有害事象と判断され、また当該有害事象のため死亡したが、治験薬との因果関係はなかった。

表 2.5-31 有害事象の要約(神経膠腫患者及び神経膠腫疑い患者を対象とした国内試験)

	NMK36-BT-P201 神経膠腫 [例(%)]	NMK36-BT-P202 神経膠腫疑い [例(%)]	NMK36-BT-P301 神経膠腫疑い [例(%)]	NMK36-BT-P302 神経膠腫疑い [例(%)]	合計 [例(%)]
安全性解析対象集団	5	40	20	25	90
有害事象発現例数	2(40.0)	7(17.5)	1(5.0)	1(4.0)	11(12.2)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	1(20.0)	5(12.5)	1(5.0)	0(0.0)	7(7.8)
重症度 <sup>a</sup>					
高度	0(0.0)	1(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)
中等度	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
軽度	2(40.0)	6(15.0)	1(5.0)	1(4.0)	10(11.1)
死亡に至った有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重篤な有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
中止に至った有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

a. 同一被験者で複数の有害事象が発現した場合は、最も高い重症度に1回のみ計上した

表 2.5-32 有害事象の要約(神経膠腫患者又は神経膠腫疑い患者以外を対象とした国内試験)

	NMK36P1 健康成人 [例(%)]	NMK36-PC-P201 前立腺癌 [例(%)]	NMK36-PC-P202 前立腺癌 [例(%)]	NMK36-PC-P203 前立腺癌 [例(%)]	合計 [例(%)]
安全性解析対象集団	6	10	68	29	113
有害事象発現例数	2(33.3)	2(20.0)	6(8.8)	2(6.9)	12(10.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	2(33.3)	0(0.0)	1(1.5)	0(0.0)	3(2.7)
重症度 <sup>a</sup>					
高度	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
中等度	0(0.0)	0(0.0)	2(2.9)	0(0.0)	2(1.8)
軽度	2(33.3)	2(20.0)	4(5.9)	2(6.9)	10(8.8)
死亡に至った有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重篤な有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
中止に至った有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

a. 同一被験者で複数の有害事象が発現した場合は、最も高い重症度に1回のみ計上した

表 2.5-33 有害事象の要約（海外試験）

	GE-148-001 健康成人 [例 (%) ]	GE-148-001 前立腺癌 [例 (%) ]	BED008 神経膠腫 [例 (%) ]	合計 [例 (%) ]
安全性解析対象集団	6	6	82	94
有害事象発現例数	2 (33)	2 (33)	3 (3.7)	7 (7.4)
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (1.1)
重症度 <sup>a</sup>				
高度	0 (0)	0 (0)	-	-
中等度	0 (0)	0 (0)	-	-
軽度	2 (33)	2 (33)	-	-
CTCAE グレード 5	-	-	1 (1.2)	-
CTCAE グレード 4	-	-	0 (0)	-
CTCAE グレード 3	-	-	0 (0)	-
CTCAE グレード 2	-	-	0 (0)	-
CTCAE グレード 1	-	-	2 (2.4)	-
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.1)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	1 (1.1)
中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

a. 重症度は、GE-148-001 試験は軽度／中等度／高度で、BED008 試験では CTCAE グレード 1～5 で評価したため、重症度の分類別の合計値は算出しなかった。

### 2.5.5.5.2 比較的良好に見られる有害事象

神経膠腫患者及び神経膠腫疑い患者を対象とした国内 4 試験（NMK36-BT-P201 試験，NMK36-BT-P202 試験，NMK36-BT-P301 試験，NMK36-BT-P302 試験）の各試験，及び 4 試験全体で，2 例以上に認められた有害事象はなかった。

神経膠腫患者及び神経膠腫疑い患者を対象とした国内 4 試験全体で最も多く認められた有害事象の器官別大分類は「臨床検査」4.4%（4/90 例）であった。

神経膠腫患者及び神経膠腫疑い患者以外（健康成人及び前立腺癌患者）を対象とした国内 4 試験（NMK36P1 試験，NMK36-PC-P201 試験，NMK36-PC-P202 試験，NMK36-PC-P203 試験），及び健康成人，前立腺癌患者及び神経膠腫患者を対象とした海外 2 試験（GE-148-001 試験，BED008 試験）における有害事象の発現状況は，神経膠腫患者及び神経膠腫疑い患者を対象とした国内 4 試験全体での状況と同様であった。

安全性の評価に用いた国内外の 10 試験全体では，頭痛及び鼻咽頭炎（1.0%，3/297 例），並びに白血球数増加，尿中血陽性及び尿中ブドウ糖陽性（0.7%，2/297 例）が比較的良好に見られた。また最も多く認められた有害事象の器官別大分類は，「臨床検査」4.0%（12/297 例）であり，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「神経系障害」各 1.7%（5/297 例）であった。

### 2.5.5.5.3 死亡、重篤な有害事象、その他の重大な有害事象

BED008 試験の1例のみが神経膠芽細胞腫の悪化（報告時の用語）のため死亡したが、治験薬との因果関係はないと判定された。

### 2.5.5.5.4 臨床検査値、バイタルサイン、心電図の評価

臨床検査値を評価した国内8試験、及び海外のGE-148-001試験において、一部の臨床検査の測定項目に有意な変化が認められたが、いずれも軽微であり、臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。バイタルサイン及び心電図についても、臨床的に重要な変化は認められなかった。関連有害事象として、心室性期外収縮（NMK36-BT-P202試験）が1例に認められたが、軽度で医学的処置を必要とせず回復した（2.7.4.4.2）。

### 2.5.5.5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

#### 2.5.5.5.5.1 腎機能障害患者

臨床試験において、腎機能障害患者を対象とした検討は実施していない。

#### 2.5.5.5.5.2 肝機能障害患者

臨床試験において、肝機能障害患者を対象とした検討は実施していない。

#### 2.5.5.5.5.3 薬物相互作用

ヒトでの薬物相互作用に関する検討は実施していない。

#### 2.5.5.5.5.4 妊娠及び授乳時の使用

臨床試験において、妊娠又は授乳中の女性は対象から除外したため、妊娠及び授乳時の安全性に関する成績は得られていない。また、動物を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。

#### 2.5.5.5.5.5 過量投与

現在までに過量投与の報告はない。

#### 2.5.5.5.5.6 薬物乱用

本剤は医師の下で患者に投与される診断用放射性医薬品であり、服薬コンプライアンスは非常に高く、乱用される可能性はないと考えられる。

#### 2.5.5.5.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤は単回投与製剤であることから、離脱症状及び反跳現象については検討していない。

#### 2.5.5.5.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する検討は実施していない。臨床試験において、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示唆する結果は得られていない。

### 2.5.5.5.6 海外における市販後の使用経験

海外において、本剤は Blue Earth Diagnostics 社によって開発され、初期治療後に PSA 値の上昇により再発が疑われる前立腺癌患者に対する PET 検査での使用を適応として、2016 年 5 月 27 日に米国で承認を取得している（製品名「Axumin」）。その後 2017 年 5 月 22 日に欧州で承認を取得している。

定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER 第 12 版，調査期間 2019 年 2 月 28 日～2019 年 5 月 27 日，添付資料 5.3.6-12）によると，フルシクロビン（<sup>18</sup>F）の開発国際誕生日（2009 年 6 月 4 日）以降，Blue Earth Diagnostics 社が実施している，又は完了した企業主導試験で累計 ■■■ 名，及び市販後の経験等の企業主導試験以外では累計 ■■■ 名（Commercial Use：米国 ■■■ 名，欧州 ■■■ 名（チェコ ■■■ 名，オランダ ■■■ 名，ノルウェー ■■■ 名，フランス ■■■ 名，オーストリア ■■■ 名，イタリア ■■■ 名，英国 ■■■ 名，ルクセンブルク ■■■ 名，ベルギー ■■■ 名），Special License Use：ノルウェー ■■■ 名，Named Patient Use：オランダ ■■■ 名，医師主導試験：■■■ 名（米国 ■■■ 名，イタリア ■■■ 名，英国 ■■■ 名，フィンランド ■■■ 名）がフルシクロビン（<sup>18</sup>F）を投与されている。

フルシクロビン（<sup>18</sup>F）について，審査期間中に安全性上の理由からとられた措置はない。PBRER 第 12 版，及び以前の PBRER において，重要なリスクは確認されていない。

### 2.5.5.6 安全性に関する結論

国内において神経膠腫患者及び神経膠腫疑い患者に治験薬を静脈内投与したときの安全性を評価した結果，有害事象は少なく，有害事象の重症度はほとんどが軽度であった。国内の健康成人及び前立腺癌患者，並びに海外の健康成人，前立腺癌患者及び神経膠腫患者における有害事象の発現状況は，国内の神経膠腫患者及び神経膠腫疑い患者での状況と同様であった。なお，BED008 試験の神経膠腫患者 1 例のみが神経膠芽細胞腫の悪化（報告時の用語）のため死亡したが，治験薬との因果関係はないと判定された。安全性の評価に用いた国内外の 10 試験全体では，頭痛，鼻咽頭炎，白血球数増加，尿中血陽性及び尿中ブドウ糖陽性が比較的良好に認められた。

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図に，臨床的に重要な変化は認められなかった。

以上のことから，日本人の神経膠腫が疑われる患者に投与したときの本剤の安全性及び忍容性は良好であると判断した。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 ベネフィット

本剤のメリット（特徴及び利点）を以下に示す。

- (1) NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群を併合した集団について，造影 MRI で描出されず，本剤で描出される領域（評価領域 1）の陽性的中率は 88%（ $p=0.003$ ）と高いことが検証できたため，MRI の情報に本剤の情報を上乗せすることで，より正確な腫瘍の浸潤範囲を非侵襲的に確認できる。したがって，本剤は <sup>11</sup>C-MET 同様に，MRI のみに基づく神経膠腫の摘出部位や範囲の決定の問題（2.5.1.5）を解決できると考えられる。また，本剤は再発神経膠腫についても高い陽性的中率で描出できる。そのため，本剤は，神経膠腫全般の PET 検査に用いる診断用放射性医薬品として，日本人の神経膠腫患者において腫瘍を可視化できると考えられる。

- (2) 画像判定委員会（体積測定）にて、NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群 15 例全例で評価領域 1 に相当する領域が認められたこと。また、認められた評価領域 1 の体積あるいは造影領域に対する割合が最小であった症例においても、文献で報告されている生命予後改善への寄与が期待できる程度の体積又は割合を以て、腫瘍病変が特定できていた。よって、造影 MRI に本剤 PET 検査を上乗せすることで腫瘍病変を正確により多く、一定以上の差分を以て腫瘍病変を特定する能力が本剤にあると考えられる。
- (3) NMK36-BT-P302 試験にて、MRI 画像情報に本剤 PET 画像情報を上乗せすることにより、高悪性度神経膠腫疑い群では 53.3%（8/15 例）で腫瘍摘出範囲の設定・変更に参加しており、うち 46.7%（7/15 例）で拡大摘出された。高悪性度神経膠腫疑い群に対して、本剤により造影領域の外に浸潤する腫瘍を拡大切除でき残存腫瘍が減少することに主に参加するものと考えられる。また、低悪性度神経膠腫疑い群では 11.1%（1/9 例）で腫瘍摘出範囲が縮小された。低悪性度神経膠腫疑い群に対しては、FLAIR/T2 高信号領域の全摘出が困難である場合、本剤 PET を指標に腫瘍を選択的に摘出することに参加することが期待される。
- (4) NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群 15 例中 7 例で、MRI 検査のみで計画された範囲と比較して、より多くの腫瘍病変が切除された結果、以下の理由より、患者の生命予後改善への寄与が期待できると考えられる。
- ・ より多くの腫瘍病変が切除できた 7 例のうち 5 例は、得られた無増悪生存期間に基づくと生命予後が改善したと頑健に説明することには限界はあるものの、生命予後向上の閾値とされる腫瘍摘出率が 78%を超えてより多くの腫瘍病変が切除されたことから、生命予後改善への寄与が期待されること。
- (5) NMK36-BT-P202 試験では全例で、Ki-67 及び腫瘍細胞推定比率が、PET（-）領域よりも PET（+）領域から採取した組織の方が高かった。また、NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群を併合した集団では、悪性度（WHO グレード、Ki-67、及び腫瘍細胞推定比率）は PET（+）領域 > PET（-）領域であった症例の割合が、PET（-）領域 > PET（+）領域であった症例の割合よりも高かった。本剤 PET 集積が認められる領域は本剤 PET 集積が認められない領域よりも悪性度の高い腫瘍細胞の存在が示唆されることから、本剤 PET 画像は優先的に切除すべき部位や確定診断のための組織を採取すべき部位に関して有用な情報を術者に提供することが期待される。

上記メリットの(1)～(4)を踏まえると、本剤を用いた PET 検査を MRI 検査に上乗せすることで、造影 MRI では特定できなかった腫瘍病変を正確により多く、一定の差分を以て特定でき、その後の手術でより多くの腫瘍病変が切除され、その結果として、患者の生命予後改善への寄与が期待できる。当該寄与によって高悪性度神経膠腫が疑われる患者の一定程度が予後改善のベネフィットを得ることが期待される。

### 2.5.6.2 リスク

- (1) 国内では、神経膠腫患者及び神経膠腫疑い患者 90 例中 11 例（12.2%）で有害事象が報告されたが、死亡、重篤あるいは重要な有害事象は無かった。最も多く認められた有害事象の器官別大分類は「臨床検査」であり、2 例以上に認められた有害事象はなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）が 90 例中 7 例（7.8%）に認められたが、全て

軽度であり、2例以上に認められた副作用はなかった。国内の健康成人及び前立腺癌患者、並びに海外の健康成人、前立腺癌患者及び神経膠腫患者における有害事象の発現状況は、国内の神経膠腫患者及び神経膠腫疑い患者での状況と同様であった。なお、海外の神経膠腫患者1例がCTCAEグレード5の有害事象（神経膠芽細胞腫の悪化（報告時の用語））を発現し、死亡したが、治験薬との因果関係はないと判定された（BED008試験）。安全性の評価に用いた国内外の10試験全体では、頭痛、鼻咽頭炎、白血球数増加、尿中血陽性及び尿中ブドウ糖陽性が比較的良好に認められたが、その発生頻度は1.0%以下と低く、また2例以上に認められた副作用はなかった。

- (2) 臨床試験に妊婦や授乳婦は組み入れておらず、当該患者へのリスクは明確になっていない。また、非臨床試験成績等がないため、妊娠、胎児又は出生児及びヒトで哺乳中の児における、本剤の影響は不明である。
- (3) 臨床薬物相互作用試験やQT/QTc評価試験のようなリスクを評価する特別な試験は実施していない。しかしながら、非臨床試験で臨床用量を超える曝露量でもQT/QTc間隔の延長及び催不整脈作用を示唆する所見は得られておらず、臨床試験でも心電図検査による有害事象を収集したところ、関連有害事象は心室性期外収縮1件のみであった。

### 2.5.6.3 ベネフィット・リスク評価

造影MRIで不明瞭な領域の本剤の陽性的中率は高いことから、MRIでの腫瘍摘出計画に本剤PET画像の情報を追加することで、<sup>11</sup>C-MET同様に、MRIのみに基づく腫瘍の摘出部位や範囲の決定の問題を解決できると考えられる。また、予後の延長に重要な因子である腫瘍摘出率の向上に貢献することから、本剤は患者の生命予後を向上させると考えられる。

国内試験で報告された有害事象のうち、死亡、重篤あるいは重要な有害事象はなく、また、MRIでの腫瘍摘出計画に本剤PET画像の情報を追加することで、予後の延長に重要な因子である腫瘍摘出率を向上させることから、本剤は患者の生命予後向上に貢献すると考えられる。

これらのことから、リスクよりベネフィットが上回っていると考えられた。

### 2.5.6.4 補遺

該当なし。

### 2.5.7 参考文献

- 1) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114: 97-109.
- 2) Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling von A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803-20.
- 3) REPORT OF BRAIN TUMOR REGISTRY OF JAPAN (2005-2008) 14TH EDITION. *Neurologia medico-chirurgica* Vol. 57 (2017) Issue Supplement-1 p. 9-102 Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/57/Supplement-1/57\\_sup.2017-0001/pdf-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/57/Supplement-1/57_sup.2017-0001/pdf-char/en)
- 4) 平成29年患者調査、上巻（全国）統計表番号63。総務省。2017。Available from: [www.e-stat.go.jp/stat-search/file-download?statInfId=000031790685&fileKind=1](http://www.e-stat.go.jp/stat-search/file-download?statInfId=000031790685&fileKind=1)

- 5) 日本脳神経外科学会・日本病理学会編. 臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約第4版. 金原出版株式会社. 2018.
- 6) 日本脳腫瘍学会編, 日本脳神経外科学会監. 脳腫瘍診療ガイドライン 成人膠芽腫 改訂2版・成人転移性脳腫瘍・中枢神経系原発悪性リンパ腫. Available from: <http://www.jsno.com/guideline3/index1.html>
- 7) NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers Version 1. 2019 Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf)
- 8) Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-Oncology*. 2016;18(9):1199-208. Available from: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/18/9/1199/2223086>
- 9) Miwa K, Shinoda J, Yano H, Okumura A, Iwama T, Nakashima T, et al. Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme: insight from a PET and MR fusion image study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1457-62.
- 10) Vander Borgh T, Asenbaum S, Bartenstein K, Halldin C, Kapucu Ö, Van Laere K, et al. EANM procedure guidelines for brain tumour imaging using labelled amino acid analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(11):1374-80.
- 11) DeAngelis LM. Tumors of the Central Nervous System. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. USA: Elsevier; 2015. p.1289
- 12) 溝井和夫, 児玉南海雄監修, 第4章補助診断法 E 核医学検査. 佐々木富男, 峯浦一喜, 新井一, 富永悌二編集. 標準脳神経外科学. 第12版. 医学書院; 2011. p.115-6
- 13) 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. 第24回先進医療会議. 2014. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000064132.pdf>
- 14) Oka S, Hattori R, Kurosaki F, Toyama M, Williams LA, Yu W, et al. A preliminary study of anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutyl-1-carboxylic acid for the detection of prostate cancer. *J Nucl Med*. 2007;48(1):46-55.
- 15) Okudaira H, Shikano N, Nishii R, Miyagi T, Yoshimoto M, Kobayashi M, et al. Putative transport mechanism and intracellular fate of trans-1-amino-3-18F-fluorocyclobutanecarboxylic acid in human prostate cancer. *J Nucl Med*. 2011;52(5):822-9.
- 16) Oka S, Okudaira H, Yoshida Y, Schuster DM, Goodman MM, Shirakami Y. Transport mechanisms of trans-1-amino-3-fluoro[1-14C]cyclobutanecarboxylic acid in prostate cancer cells. *Nucl Med Biol*. 2012;39:109-19.
- 17) Okudaira H, Nakanishi T, Oka S, Kobayashi M, Tamagami H, Schuster DM, et al. Kinetic analyses of trans-1-amino-3-[18F]fluorocyclobutanecarboxylic acid transport in *Xenopus laevis* oocytes expressing human ASCT2 and SNAT2. *Nucl Med Biol*. 2013;40:670-5.
- 18) 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.

- 19) Akhurst T, Beattie B, Gogiberidze G, Montiel J, Cai S, Lassman A, et al. [18F]FACBC imaging of recurrent gliomas: A comparison with [11C]methionine and MRI. *J Nucl Med*. 2006;47 Suppl 1:79P.
- 20) Watanabe A, Muragaki Y, Maruyama T, Shinoda J, Okada Y. Usefulness of 11C-methionine positron emission tomography for treatment-decision making in cases of non-enhancing glioma-like brain lesions. *J Neurooncol*. 2016;126(3):577-83.
- 21) Hirono S, Hasegawa Y, Sakaida T, Uchino Y, Hatano K, Iuchi T. Feasibility study of finalizing the extended adjuvant temozolomide based on methionine positron emission tomography (Met-PET) findings in patients with glioblastoma. *Sci Rep*. 2019;9(1):17794.
- 22) Bogsrud T, Loendalen A, Brandal P, Saxhaug C, Bach-Gansmo T. 18F-fluciclovine (FACBC) PET/CT in residual or recurrent gliomas. *J Nucl Med*. May 1, 2016 vol. 57 no. supplement 2 1512.
- 23) Nariai T, Tanaka Y, Wakimoto H, Aoyagi M, Tamaki M, Ishiwata K, et al. Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma. *J Neurosurg*. 2005;103:498-507.
- 24) Koen VL, Sarah C, Frank VC, Tjibbe de G, Johan M, Patrick F, et al. Direct comparison of 18F-FDG and 11C-methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:39-51.
- 25) Tsuyuguchi N, Terakawa Y, Uda T, Nakajo K, Kanemura Y. Diagnosis of Brain Tumors Using Amino Acid Transport PET Imaging with 18F-fluciclovine: A Comparison Study with L-methyl-11C-methionine PET Imaging. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2017;5(2):85-94.
- 26) McParland BJ, Wall A, Johansson S, Sørensen J. The clinical safety, biodistribution and internal radiation dosimetry of [18F]fluciclovine in healthy adult volunteers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(8):1256-64.
- 27) ICRP. 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 Publication 118. *Ann ICRP*. 2012;41(1/2).
- 28) ICRP. *Annals of the ICRP, Publication 80*. Oxford: Pergamon; 1998.
- 29) ICRP. *Annals of the ICRP, Publication 62*. Oxford: Pergamon Press; 1991.
- 30) Ninomiya S, Hara M, Morita A, Teramoto H, Momose M, Takahashi T, et al. Tumefactive Demyelinating Lesion Differentiated from a Brain Tumor Using a Combination of Magnetic Resonance Imaging and 11C-methionine Positron Emission Tomography. *Intern Med*. 2015;54:1411-4.
- 31) Sasajima T, Ono T, Shimada N, Doi Y, Oka S, Kanagawa M, et al. 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. *Nucl Med Biol*. 2013;40(6):808-15.
- 32) 白石高章. 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. *日本統計学会誌*. 2012;42(1):55-90.
- 33) Kato T, Shinoda J, Nakayama N, Miwa K, Okumura A, Yano H, et al. Metabolic assessment of gliomas using 11C-methionine, [18F] fluorodeoxyglucose, and 11C-choline positron-emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 ; 29 : 1176-82

- 34) Kato T, Shinoda J, Oka N, Miwa K, Nakayama N, Yano H, et al. Analysis of 11C-methionine uptake in low-grade gliomas and correlation with proliferative activity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 ; 29:1867-71
- 35) Shinozaki N, Uchino Y, Yoshikawa K, Matsutani T, Hasegawa A, Saeki N, et al. Discrimination between low-grade oligodendrogliomas and diffuse astrocytoma with the aid of 11C-methionine positron emission tomography. *J Neurosurg.* 2011 ; 114:1640-7
- 36) la Fougère C, Suchorska B, Bartenstein P, Kreth FW, Tonn JC. Molecular imaging of gliomas with PET: Opportunities and limitations. *Neuro Oncol.* 2011;13(8):806-19.
- 37) Pirotte BJ, Levivier M, Goldman S, Massager N, Wikler D, Dewitte O, et al. Positron emission tomography-guided volumetric resection of supratentorial high-grade gliomas: a survival analysis in 66 consecutive patients. *Neurosurgery.* 2009;64(3):471-81.
- 38) Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010; 28(11): 1963-72.
- 39) van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJ, Jaeckle K, Junck L, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol.* 2011; 12(6): 583-93.
- 40) 廣瀬雄一. WHO grade II-III 神経膠腫の遺伝子異常とその生物学的意義. *Neuro-Oncology の進歩.* 2016;23:13-21.
- 41) Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, et al. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg.* 2014 ;121:1115-23.
- 42) Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011;115(1):3-8.
- 43) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-96.
- 44) Tanaka Y, Nariai T, Momose T, Aoyagi M, Maehara T, Tomori T, et al. Glioma surgery using a multimodal navigation system with integrated metabolic images. *J Neurosurg.* 2009;110(1):163-72.