# アキュミン静注

## 第 2 部（モジュール 2）：
## CTD の概要（サマリー）

## 2.7　臨床概要

## 2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

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
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 ..... 4
2.7.1.1　背景及び概観 ..... 4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 ..... 5
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 5
2.7.1.4　付録 ..... 5
2.7.1.5　参考文献 ..... 5

**用語及び略号一覧**

| 用語及び略号 | 内容 |
|---|---|
| 本剤 | フルシクロビン（$^{18}$F）を有効成分とする診断用放射性医薬品，開発コード：NMK36 |
| Bq，MBq | 放射能量を表す SI 単位<br>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）<br>Mega Becquerel：メガベクレル（＝1.0×10$^{6}$ Bq） |
| $^{18}$F-FDG | Fludeoxyglucose（$^{18}$F）：$^{18}$F 標識フルデオキシグルコース |
| PET | Positron emission tomography：ポジトロン断層撮影 |

## 2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

### 2.7.1.1　背景及び概観

#### 2.7.1.1.1　製剤開発の経緯

本剤は，非天然型アミノ酸を $^{18}$F で標識した，フルシクロビン（$^{18}$F）を有効成分とする水性注射剤であり，ポジトロン断層撮影用の診断用放射性医薬品として開発された．

静脈内に投与したフルシクロビン（$^{18}$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る[1)-4)]．従って，体内に投与されたフルシクロビン（$^{18}$F）を PET で画像化することにより，$^{18}$F-FDG 同様に腫瘍の存在を診断できると考えられた．

当社は，2003 年にエモリー大学からフルシクロビン（$^{18}$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．また，当社は，2006 年に本剤の製法及び製剤組成を確立した．本剤の臨床試験実施時及び市販予定の処方を表 2.7.1-1 に示す．本剤は検定日時の放射能量として 185MBq を含有するフルシクロビン（$^{18}$F）を有効成分とし，2mL のシングルドーズバイアルで提供される．

表 2.7.1-1　本剤の処方

| 配合目的 | 品名 | 分量（2mL 包装品） |
|---|---|---|
| 有効成分 | フルシクロビン（$^{18}$F） | 185MBq<br>（$^{18}$F として，検定日時において） |
| 安定剤 | D-マンニトール | 3.64mg |
| pH 調節剤 | 希塩酸 | 適量 |
| 溶剤 | 注射用水 | 適量 |
| 溶剤 | 生理食塩液 | 適量 |

#### 2.7.1.1.2　分析法の概要

##### 2.7.1.1.2.1　血中，血漿中及び尿中の放射能の測定法

血中，血漿中及び尿中放射能の測定は，国内第 I 相試験（NMK36P1 試験）及び海外第 I 相試験（GE-148-001 試験）で同様の方法により実施した．

###### 2.7.1.1.2.1.1　血中放射能の測定

NMK36P1 試験では，各時間点で採取した血液について，ガンマカウンターを用いて放射能を測定した．各試料の計数率にガンマカウンターの $^{18}$F 計数効率による補正及び減衰補正を施し，各時間点における血液 1mL 当たりの放射能を求めた．また，循環血液量を乗じて血中の総放射能を算出した．

GE-148-001 試験では，各時間点で採取した血液について，ガンマカウンターを用いて放射能を測定し，各時間点における血液 1mL 当たりの放射能を求め，減衰補正を施した．

#### 2.7.1.1.2.1.2　血漿中放射能の測定

NMK36P1 試験では，各時間点で採取した血液を遠心分離して得られた血漿について，ガンマカウンターを用いて放射能を測定した．各試料の計数率にガンマカウンターの $^{18}F$ 計数効率による補正及び減衰補正を施し，各時間点における血漿 1mL 当たりの放射能を求めた．また，循環血液量を乗じて血漿中の総放射能を算出した．

GE-148-001 試験では，各時間点で採取した血液を遠心分離して得られた血漿について，ガンマカウンターを用いて放射能を測定し，各時間点における血漿 1mL 当たりの放射能を求め，減衰補正を施した．

#### 2.7.1.1.2.1.3　尿中放射能の測定

NMK36P1 試験では，投与直後～投与 2 時間後，投与 2 時間後～投与 4 時間後，及び投与 4 時間後～投与 6 時間後の各時間帯に蓄尿した尿の一部を採取し，ガンマカウンターを用いて放射能を測定した．各試料の計数率にガンマカウンターの $^{18}F$ 計数効率による補正及び減衰補正を施し，各蓄尿時間点における尿中放射能濃度を求め，尿量を乗じて尿中の総放射能を算出した．GE-148-001 試験では，投与約 5 時間後までに蓄尿した尿の一部を採取し，ガンマカウンターを用いて放射能を測定し，減衰補正を施した．各蓄尿時間帯における尿中放射能濃度を求め，尿量を乗じて尿中の総放射能を算出した．

#### 2.7.1.1.2.2　血漿中及び尿中の未変化体及び放射性代謝物の分析法

NMK36P1 試験では，被験者から得た血漿及び尿の一部を試料とし，薄層クロマトグラフィーにより血漿中及び尿中の未変化体（フルシクロビン（$^{18}F$））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．

#### 2.7.1.1.2.3　血漿中及び尿中の anti-OHACBC の分析法

NMK36P1 試験では，被験者から得た血漿及び尿の一部を試料とし，Liquid chromatography with tandem mass spectrometry（LC-MS/MS）により血漿中及び尿中の anti-OHACBC の濃度を測定した．

### 2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本剤は静脈内投与されるため，生物薬剤学試験を実施していない．

### 2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

臨床試験を通じて表 2.7.1-1 に示す同一処方を用いたので，該当なし．

### 2.7.1.4　付録

なし．

### 2.7.1.5　参考文献

1) 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.

2) 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.

3) 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.

4) 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.

# アキュミン静注

## 第 2 部（モジュール 2）：
## CTD の概要（サマリー）

## 2.7　臨床概要

## 2.7.2　臨床薬理試験

日本メジフィジックス株式会社

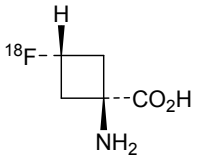
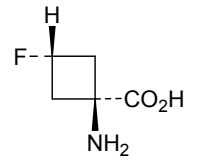
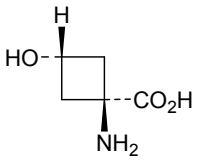
# 目次

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 ..... 4
2.7.2 臨床薬理試験 ..... 5
2.7.2.1 背景及び概観 ..... 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ..... 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 8
2.7.2.4 特別な試験 ..... 20
2.7.2.5 付録 ..... 21
2.7.2.6 参考文献 ..... 22

**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 |
| 本剤 | フルシクロビン（$^{18}$F）を有効成分とする診断用放射性医薬品，開発コード：NMK36 |
| ACBC | 1-Aminocyclobutanecarboxylic acid：1-アミノシクロブタンカルボン酸 |
| Bq，MBq | 放射能量を表す SI 単位<br>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）<br>Mega Becquerel：メガベクレル（＝1.0×10$^{6}$ Bq） |
| CT | Computed tomography：コンピューター断層撮影 |
| CYP | Cytochrome P450：チトクローム P450 |
| $^{18}$F-FDG | Fludeoxyglucose（$^{18}$F）：$^{18}$F 標識フルデオキシグルコース |
| Gy | 単位質量当たりの吸収エネルギー（J/kg）<br>Gray：グレイ |
| hERG | human ether-a-go-go related gene：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 |
| %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 |
| NADPH | Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 |
| NMDA | N-methyl-D-aspartic acid：N-メチル-D-アスパラギン酸 |
| NMK36 減衰品 | 本剤を減衰させた溶液．添加物や非放射性副生成物等の全ての成分を含む |
| PET | Positron emission tomography：ポジトロン断層撮影 |
| Rf 値 | 移動度 |
| ROI | Region of interest：関心領域 |
| SUV | Standardized uptake value：標準取込み値（単位体重当たりの投与放射能量に対する関心体積中の放射能濃度の比）<br>SUV＝関心体積における放射能濃度／単位体重当たりの放射能量 |
| Sv | 生体への被曝の大きさを表す国際単位系<br>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） |

**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（$^{18}$F）<br>（別名：anti-[$^{18}$F]FACBC） | trans-1-アミノ-3-[$^{18}$F]フルオロシクロブタンカルボン酸<br>（fluciclovine ($^{18}$F)） |  | 有効成分 |
| フルシクロビン<br>（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 |
| anti-OHACBC | trans-1-アミノ-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸 |  | 本剤中に最も多く含まれる非放射性副生成物 |

## 2.7.2　臨床薬理試験

### 2.7.2.1　背景及び概観

#### 2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧を表 2.7.2-1 に示す.

表 2.7.2-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

| 試験番号 | 試験項目 | 試験内容 | 資料番号／区分 |
|---|---|---|---|
| K36-PD0001 | フルシクロビン（$^{18}$F）の in vitro 代謝 | in vitro でラット，イヌ，サル及びヒト肝ミクロソームにフルシクロビン（$^{18}$F）及び NADPH 生成系を添加して反応させ，その反応溶液を TLC で分析した. | 4.2.2.4 ／評価 |
| [redacted]3055 | フルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品の CYP 分子種に対する誘導作用 | 非凍結初代培養ヒト肝細胞を用いてフルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品の CYP 分子種（CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5）に対する誘導作用を評価した. | 4.2.2.4 ／評価 |
| [redacted]5037 | フルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品の CYP 分子種に対する阻害作用 | ヒト肝ミクロソームを用いてフルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品の CYP 分子種（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4/5）に対する阻害作用を評価した. | 4.2.2.4 ／評価 |
| [redacted] | フルシクロビン及び anti-OHACBC の各種受容体に対する結合性の検討 | フルシクロビン及び anti-OHACBC について，一般に中枢神経系での発現が知られている受容体 20 種に対する結合性を in vitro で ACBC と比較した. | 4.2.1.2 ／評価 |

#### 2.7.2.1.2　臨床薬理試験

本剤の薬物動態学及び薬力学は，表 2.7.2-2 に示した，評価資料である国内 2 試験の成績から評価した．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.

表 2.7.2-2　薬物動態学及び薬力学の評価に用いた臨床試験

| 試験番号 | 試験デザイン | 用法・用量（実投与量） | 対象，被験者数（年齢） | 主要目的 | 資料番号／区分 |
|---|---|---|---|---|---|
| NMK36P1（国内第 I 相） | 単一施設オープン非対照 | 1 バイアル（2mL，検定日時において 185MBq/2mL）全量の静脈内単回投与（174.4～201.4MBq） | 健康成人：6 例（20 歳以上 35 歳以下） | 安全性，薬物動態及び被曝線量の評価 | 5.3.3.1-1 ／評価 |

| 試験番号 | 試験デザイン | 用法・用量（実投与量） | 対象，被験者数（年齢） | 主要目的 | 資料番号／区分 |
|---|---|---|---|---|---|
| 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） | 1 バイアル（2mL，検定日時において 185MBq/2mL）全量の静脈内単回投与（200.0～214.9MBq） | 神経膠腫患者：6 例[a]（20 歳以上） | 安全性及び有効性（神経膠腫の描出能，投与放射能量，PET 撮像開始時間）の探索的な評価 | 5.3.5.2-1／評価 |
| 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%）の静脈内単回投与（151.0～156.0MBq）<br>前立腺癌患者：実効線量が 10mSv を超えない量の静脈内単回投与（408.0～431.0MBq） | 健康成人：6 例（18 歳以上）<br>前立腺癌患者：6 例（18 歳以上） | 安全性の評価 | 5.3.3.1-2／参考 |

a. 投与前中止 1 例を含む

### 2.7.2.2　個々の試験結果の要約

#### 2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

##### 2.7.2.2.1.1　ラット，イヌ，サル，ヒト肝ミクロソームを用いたフルシクロビン（$^{18}$F）の in vitro 代謝試験

ラット，イヌ，サル及びヒト肝ミクロソームを用いて，フルシクロビン（$^{18}$F）の in vitro 代謝を検討した結果，フルシクロビン（$^{18}$F）はいずれの種の肝ミクロソームでも代謝されなかった．（2.4.3.1.3）．

##### 2.7.2.2.1.2　フルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品の CYP 分子種に対する誘導作用

酵素誘導及び酵素阻害試験において，フルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品は，CYP 誘導／阻害作用を示さなかった．本試験におけるフルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品の適用濃度は，本剤投与後，本剤中に含まれる全ての成分が血中に一様に分布したと仮定すると，体重 60kg のヒト（循環血液量：約 4.2L と仮定）に投与した場合の血中濃度の 5 倍以上に相当する．以上のことから，本剤が CYP 誘導及び CYP 阻害により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）．

##### 2.7.2.2.1.3　フルシクロビン，anti-OHACBC 及び NMK36 減衰品の CYP 分子種に対する阻害作用

2.7.2.2.1.2 に記載したとおり，本剤が CYP 誘導及び CYP 阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと判断した．

#### 2.7.2.2.1.4 フルシクロビン及び anti-OHACBC の各種受容体に対する結合性の検討

非臨床試験の結果から，一定濃度以上のフルシクロビンは，NMDA 型グルタミン酸受容体を介して中枢神経系に作用する可能性が示唆された．しかし，結合阻害を示した濃度は，ヒトに本剤を単回静脈内投与した場合に到達しえない濃度であるため，本剤投与によりフルシクロビン及び anti-OHACBC が中枢神経系を中心とする受容体に作用する可能性は低いと考えた（2.4.2.2）．

### 2.7.2.2.2 臨床薬理試験

#### 2.7.2.2.2.1 国内第 I 相試験（NMK36P1 試験）：資料番号 5.3.3.1（評価）

NMK36P1 試験では，健康成人男性 6 例を対象に，本剤を静脈内に単回投与し（投与放射能量：174.4～201.4MBq），安全性，薬物動態及び被曝線量を評価した．

薬物動態では，フルシクロビン（$^{18}$F）の血中，血漿中及び各臓器・組織中放射能分布率，尿中放射能排泄率，血漿中及び尿中の未変化体並びに放射性代謝物，anti-OHACBC の血漿中及び尿中濃度を評価した．

血中及び血漿中放射能分布率は，経時的に減少した．単位容量当たりの臓器・組織中放射能分布率は，膵臓，肝臓，筋肉で高い値を示した．一方，臓器・組織当たりの放射能分布率では，筋肉などの組織・臓器で高い値を示した．血漿では，全ての採血時間点において放射能は未変化体として存在することが示唆され，尿では，主に未変化体として排泄されることが示唆された．投与直後から投与後 24 時間までの累積尿中放射能排泄率は，5.40%ID であった．

anti-OHACBC の血漿中及び尿中濃度は，6 例の全ての測定時間点で定量下限未満であった．

平均吸収線量は，肝臓，膵臓及び筋肉（それぞれ 40.6，30.8 及び 24.8μGy/MBq）の順で高かったものの，全ての標的臓器の吸収線量は，確定的影響が生じるしきい線量に比べて十分低かった．平均実効線量は 13.8μSv/MBq であった．

以上の本剤による被曝線量の結果は，臨床使用上で本剤投与を受けた者が受ける不利益として認容できるものと考えられ，また，薬物動態の結果では懸念される事項はないことを確認した．

#### 2.7.2.2.2.2 国内第 II 相試験（NMK36-BT-P201 試験）：資料番号 5.3.5.2-1（評価）

NMK36-BT-P201 試験では，神経膠腫患者 5 例を対象に，本剤を静脈内に単回投与し（投与放射能量：200.0～214.9MBq），安全性及び有効性を評価した．

（1）投与放射能量

病理組織学的診断結果が腫瘍･非腫瘍であった組織採取部位に対する本剤の PET 画像の描出部･非描出部との一致率は，投与放射能量（87MBq 投与相当画像，185MBq 投与画像及び 270MBq 投与相当画像）にかかわらず，いずれの時間点（投与後 10 分点中心，30 分点中心及び 50 分点中心）も 85%以上の高い一致率であり，ナビ用造影 MRI 画像と本剤 PET 画像の腫瘍の拡がり範囲の一致率・不一致率についても，投与放射能量による大きな違いはみられなかった．

本試験での投与放射能量（実測値）は，200.0～214.9MBq であり，185MBq 投与画像を基準とした 87MBq 投与相当及び 270MBq 投与相当のシミュレーション画像でも 185MBq 投与画像と同様の結果が得られたことから，実臨床で想定される投与放射能量 87～270MBq において良好な描出能が得られる可能性が示された．

（2）PET 撮像開始時間

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）の時間点ごとの描出部・非描出部と病理組織学的診断結果が腫瘍・非腫瘍であった組織採取部位との一致率は，いずれの時間点（投与後 10 分点中心，30 分点中心及び 50 分点中心）も 85%以上の高い一致率を示した．PET 撮像開始時間による大きな違いはみられなかったが，PET 撮像時間の経過に伴い一致率は上昇する傾向がみられた．

また，SUV 値の時間推移から至適な PET 撮像開始時間を検討した結果，腫瘍組織採取部位の SUVmax の平均値は，本剤投与直後から上昇し，その後も高い値が維持された．更に，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．

以上の結果から，本剤の PET 撮像は，本剤投与直後から投与後 60 分のいずれの時点でも可能であると考えられた．また，SUV 値の時間推移から，T/N 比（対側比，小脳比）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．

#### 2.7.2.2.2.3 海外第 I 相試験（GE-148-001 試験）：資料番号 5.3.3.1-2（参考）

GE-148-001 試験は，健康成人男性及び女性 6 例，並びに前立腺癌患者 6 例を対象に実施した．健康成人には治験薬 151.0～156.0MBq を静脈内単回投与し，安全性，薬物動態及び被曝線量を評価した．前立腺癌患者には治験薬 408.0～431.0MBq を静脈内単回投与し，安全性及び撮影特性を評価した．

薬物動態では，フルシクロビン（$^{18}$F）の血中，血漿中及び各臓器・組織中の放射能分布率，並びに尿中放射能排泄率を評価した．

血中及び血漿中放射能分布率は，経時的に減少した．臓器・組織当たりの放射能分布率は，肝臓，赤色骨髄，肺，及び筋肉を含む残りの組織で高い値を示した．投与後約 5 時間までの累積尿中放射能排泄率（尿中及び膀胱中の放射能の合計）は，3.2%ID であった．

平均吸収線量は，膵臓，心臓壁，及び子宮（それぞれ 102，51.7，44.6μGy/MBq）の順で高かった．平均実効線量は 22.2μSv/MBq であった．

以上の被曝線量の結果は，臨床使用上で本剤投与を受けた者が受ける不利益として認容できるものと考えられ，また，薬物動態の結果では懸念される事項はないことを確認した．

### 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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低いことから，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（$^{18}$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．

神経膠腫患者においては，投与放射能量は 87～270MBq の範囲で，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．

#### 2.7.2.3.1　海外臨床試験成績の利用可能性

##### 2.7.2.3.1.1　内因性民族的要因

NMK36P1 試験では日本人のみを組み入れた．GE-148-001 試験では，人種に関する選択及び除外基準を設けなかったが，組み入れられた被験者は全て白人であった．国内外の第 I 相試験において薬物動態学的評価の対象とした健康成人の人口統計学的特性を表 2.7.2-3 に示す．

日本人被験者に比べて白人被験者の方が，身長，体重及び BMI などの体格に関するパラメーターが総じて大きい傾向にあり，また GE-148-001 試験では男性だけではなく女性も対象としていた．しかし，基本的に同様の組み入れ基準の下で組み入れられた被験者であり，標準偏差も重なるため，両者の人口統計学的特性に明確な差はないと考えられる．また，フルシクロビン（$^{18}$F）は，アミノ酸トランスポーターを介して腫瘍細胞に取り込まれるが，同じアミノ酸 PET 用薬剤である $^{11}$C-MET は日本人及び外国人の神経膠腫患者の腫瘍において同程度に取り込まれるとの報告があり [1]，アミノ酸トランスポーターの発現の程度に人種差は認められないと考えられる．

したがって，日本人と白人におけるフルシクロビン（$^{18}$F）の薬物動態学的評価の結果を比較することは可能であると判断した．

表 2.7.2-3　国内外の第 I 相試験における健康成人の人口統計学的特性

| 項目 | 日本人（NMK36P1 試験）<br>（N＝6） | 白人（GE-148-001 試験）<br>（N＝6） |
|---|---|---|
| 年齢（歳） | 24.0（3.0） | 22.8（1.17） |
| 性別：女性の割合 | 0% | 50% |
| 身長（cm） | 167.82（2.90） | 174.8（9.06） |
| 体重（kg） | 60.85（4.74） | 67.80（12.48） |
| BMI（kg/m$^2$） | 21.62（1.66） | 22.07（2.77） |

性別以外の項目は平均値を示す．括弧内は標準偏差を示す．
BMI＝体格指標，N＝対象被験者数
出典：NMK36P1 試験　治験総括告書　表 14.1-1，GE-148-001 試験　治験総括報告書　表 7

##### 2.7.2.3.1.2　外因性民族的要因

国内外の第 I 相試験における健康成人の主な組み入れ基準は，2.7.6.1.1 及び 2.7.6.2.1 に示したとおりであり，GE-148-001 試験では男性だけではなく女性も対象としているものの，健康成人の定義に国内外の違いはなかった．また，2.7.1 に示したとおり，血中，血漿中及び尿中の放射能測定方法は国内外で同様であると考えられた．

なお，各器官における放射能分布率及び被曝線量の算出にあたり，NMK36P1 試験では各器官の一部に ROI を設定して放射能濃度を算出した後，対応する器官の体積（標準日本人の値）で乗じたのに対して，GE-148-001 試験では直接，器官全体に ROI を設定して放射能を定量しているため [2]，放射能分布率及び被曝線量の値に差が生じる可能性がある．また，被曝線量の算出にあたり，NMK36P1 試験では標準日本人の値を適用した成人男性ファントムを用いたため，女性の器官（胸部，子宮及び卵巣）における吸収線量は算出しなかったが，GE-148-001 試験では成人男性ファントム（これは雌雄同体である）[3]を用いたため，これらの器官についても吸収線量を算出

している[2)]．しかし，評価したその他の器官の種類は基本的に同じであり，またいずれの試験でも各器官における放射能分布率の結果に基づいて被曝線量を評価している．したがって，直接的に両試験の放射能分布率や被曝線量の数値を比較するのは適切ではないが，放射能分布率や被曝線量の様相及び特徴を比較することは可能であると考えた．

以上から，フルシクロビン（$^{18}$F）の薬物動態学的評価の結果を日本人と白人とで比較する上で，外因性民族的要因の違いは問題ないと判断した．

#### 2.7.2.3.2　薬物動態

##### 2.7.2.3.2.1　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 2.7.2-1 に，GE-148-001 試験において白人健康成人に治験薬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 2.7.2-2 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 2.7.2-3 に示す．

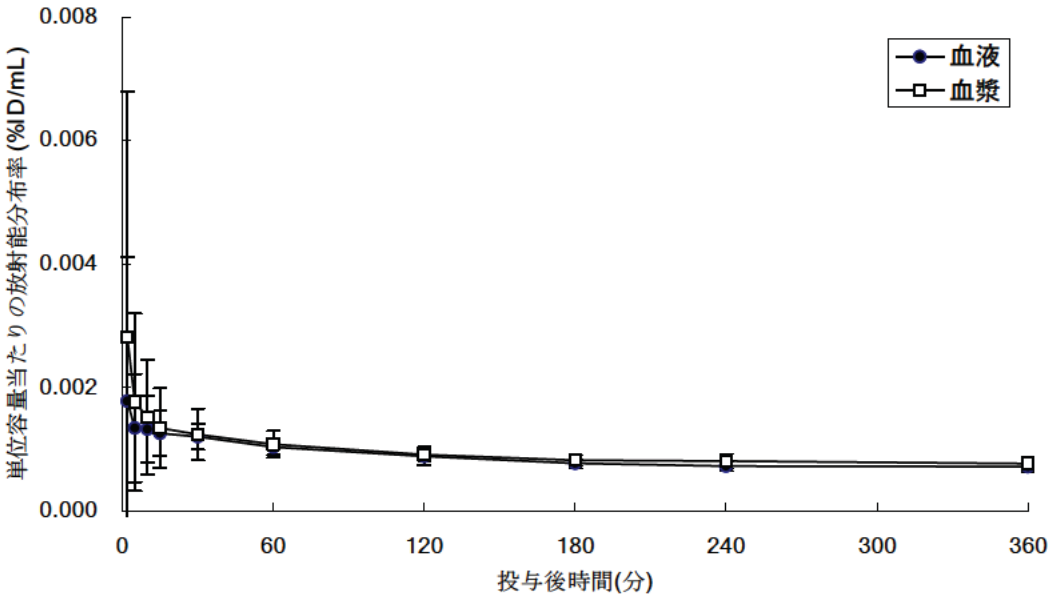
日本人健康成人における単位容量当たりの血中及び血漿中放射能分布率の範囲は，投与後 2 分でそれぞれ 0.000103～0.00621%ID/mL 及び 0.000110～0.0105%ID/mL を示した後，経時的に減少し，投与後 240 分ではそれぞれ 0.000623～0.000827%ID/mL 及び 0.000698～0.000973%ID/mL となった．

白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 分でそれぞれ 0.000957～0.00167%ID/mL 及び 0.00140～0.00856%ID/mL を示した後，経時的に減少し，投与後 260 分ではそれぞれ 0.000464～0.00102%ID/mL 及び 0.000454～0.00110%ID/mL となった．

以上のとおり，フルシクロビン（$^{18}$F）投与後の放射能の血中動態は，日本人と白人とで同様の値で同様の推移を示し，投与後早期（2 分）に最大となった後，経時的に減少した．

なお，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 を示した後，経時的に減少し，投与後 240 分ではそれぞれ 3.13%ID 及び 1.98%ID となった．

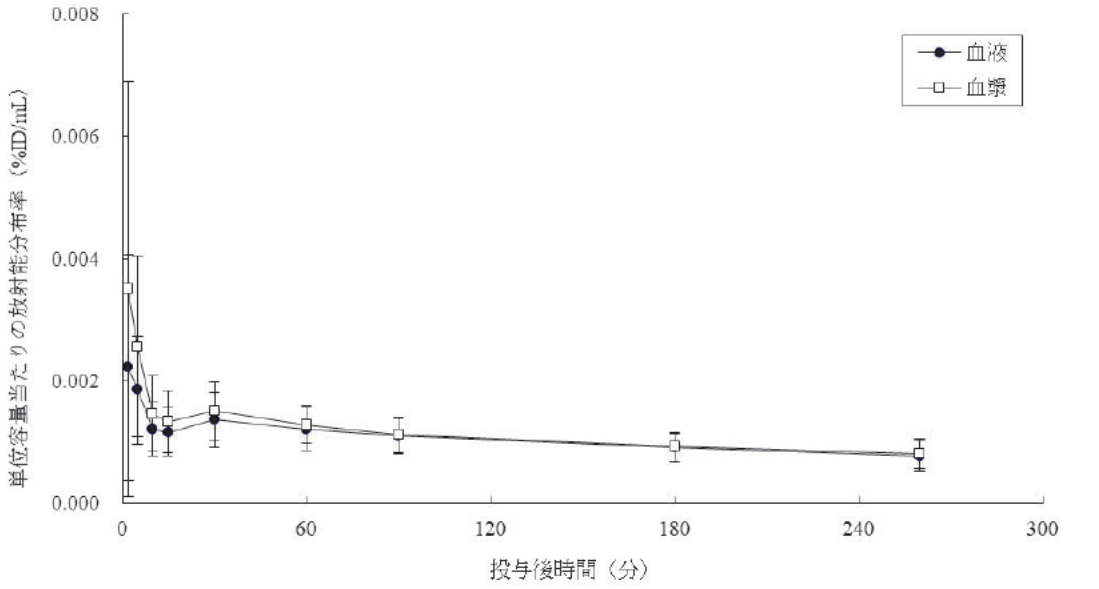
図 2.7.2-1　単位容量当たりの血中及び血漿中放射能分布率（%ID/mL）（NMK36P1 試験）




(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

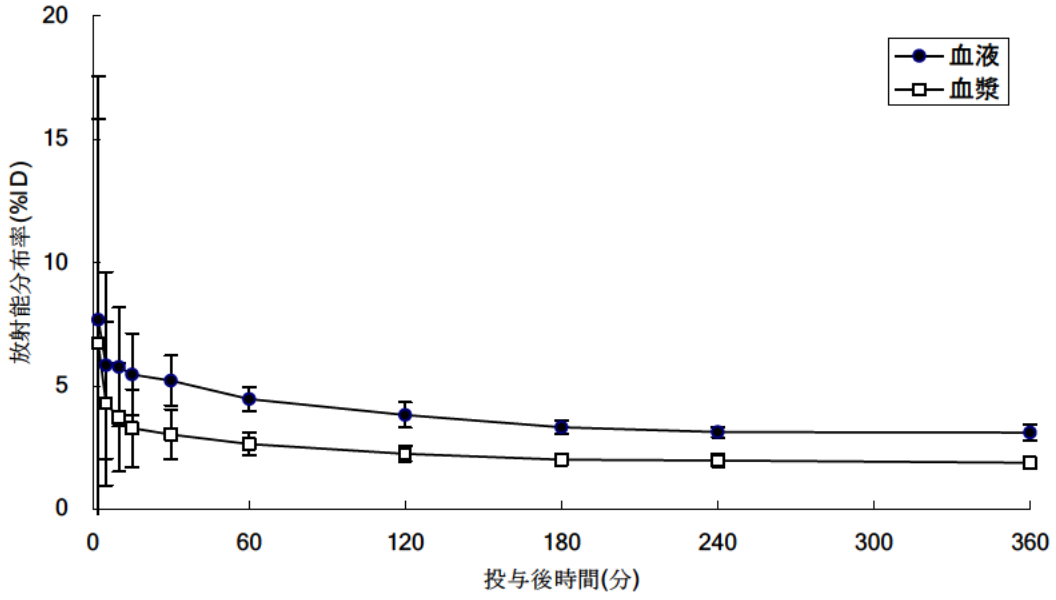
図 2.7.2-2　単位容量当たりの血中及び血漿中放射能分布率（%ID/mL）（GE-148-001 試験）




（6例の平均値±標準偏差）

出典：GE-148-001 試験　Biodistribution Dosimetry Report　表 6～8 から作成

図 2.7.2-3　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

### 2.7.2.3.2.2　分布

#### 2.7.2.3.2.2.1　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 2.7.2-4 に示す．また，GE-148-001 試験において，白人健康成人に治験薬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 2.7.2-5 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臓器・組織当たりの放射能分布率の平均値は，表 2.7.2-5 に示す全ての撮像時間点において筋肉を含む残りの組織で最大となり，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最初の評価時点（投与後約 7.2 分）で最大となり（平均値はそれぞれ 14.5%ID，10.8%ID，6.99%ID），その後，徐々に消失した．また筋肉を含む残りの組織への分布は，投与後 240 分まで徐々に上昇

した（61.9%ID）．脳への分布は，全ての評価時間点においてほぼ一定であった（1.46～1.57% ID）．

各器官における放射能分布率の算出方法に違いがあるため，直接的に両試験の放射能分布率の数値を比較するのではなく，放射能分布率の様相（放射能の動態）及び特徴を比較した（2.7.2.3.1.2）．上記のとおり，フルシクロビン（$^{18}$F）投与後の臓器･組織への分布の推移は日本人と白人とで同様であり，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．また，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．

表 2.7.2-4　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) |
| 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

表 2.7.2-5　臓器・組織当たりの放射能分布率（%ID）（GE-148-001 試験）

| 臓器・組織 | 投与後時間（分） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 7.2 | 30 | 60 | 150 | 240 |
| 脳 | 1.57 (0.595) | 1.48 (0.510) | 1.46 (0.478) | 1.46 (0.445) | 1.48 (0.422) |
| 唾液腺 [a] | 0.468 (-) | 0.381 (-) | 0.340 (-) | 0.289 (-) | 0.260 (-) |

| 臓器・組織 | 投与後時間（分） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 7.2 | 30 | 60 | 150 | 240 |
| 胸部 [a] | 2.44<br>(-) | 2.37<br>(-) | 2.27<br>(-) | 2.01<br>(-) | 1.81<br>(-) |
| 心臓壁 [b] | 3.96<br>(0.641) | 3.44<br>(0.517) | 3.15<br>(0.641) | 2.73<br>(0.862) | 2.44<br>(1.02) |
| 心臓内腔血液 [b] | 0.728<br>(0.244) | 0.572<br>(0.157) | 0.503<br>(0.118) | 0.387<br>(0.0687) | 0.312<br>(0.0568) |
| 腎臓 [c] | 0.805<br>(-) | 0.451<br>(-) | 0.357<br>(-) | 0.255<br>(-) | 0.198<br>(-) |
| 肝臓 | 14.5<br>(3.45) | 11.5<br>(2.53) | 9.37<br>(1.65) | 7.20<br>(0.865) | 6.24<br>(0.573) |
| 肺 | 6.99<br>(1.47) | 6.62<br>(1.26) | 6.40<br>(1.20) | 6.11<br>(1.22) | 5.71<br>(1.30) |
| 膵臓 | 4.17<br>(0.479) | 2.74<br>(0.813) | 2.22<br>(0.737) | 1.48<br>(0.724) | 1.09<br>(0.699) |
| 赤色骨髄 | 10.8<br>(7.46) | 9.26<br>(5.92) | 7.98<br>(4.77) | 6.60<br>(4.18) | 5.89<br>(4.08) |
| 脾臓 [d] | 1.31<br>(0.794) | 0.986<br>(0.541) | 0.806<br>(0.429) | 0.643<br>(0.385) | 0.569<br>(0.389) |
| 精巣 [a] | 3.42<br>(-) | 1.40<br>(-) | 1.02<br>(-) | 0.523<br>(-) | 0.316<br>(-) |
| 子宮 [e] | 1.17<br>(0.766) | 1.29<br>(0.551) | 1.23<br>(0.655) | 1.11<br>(0.872) | 1.08<br>(0.913) |
| 膀胱及び尿 [d] | 2.72<br>(4.04) | 1.98<br>(2.63) | 1.39<br>(1.57) | 2.07<br>(1.40) | 3.14<br>(3.15) |
| 残りの組織 | 49.7<br>(26.0) | 53.0<br>(27.0) | 56.0<br>(27.9) | 60.2<br>(29.0) | 61.9<br>(29.3) |

6 例での平均値を示す．括弧内は標準偏差を示すが，1 例及び 2 例の場合は標準偏差を算出できなかった．

a. 1 例

b. 5 例（心臓壁と心臓内腔血液に分けず，心臓全体で算出していた 1 例のデータを除く）

c. 2 例

d. 4 例

e. 3 例

f. 副腎，大腸上部壁，小腸壁，筋肉，胸腺を含む．

出典：GE-148-001 試験　Biodistribution Dosimetry Report　表 9～26 から作成

#### 2.7.2.3.2.2.2　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．

#### 2.7.2.3.2.2.3　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（$^{18}$F）は代謝されなかった（2.4.3.1.3）．

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（$^{18}$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．

#### 2.7.2.3.2.4　排泄

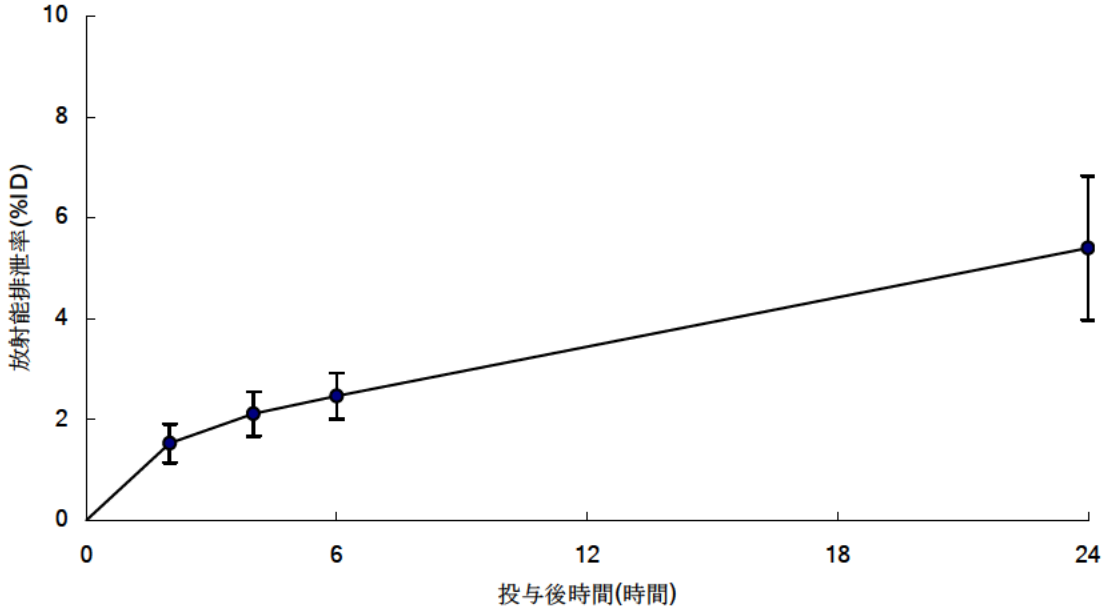
NMK36P1 試験において，日本人健康成人に本剤を投与したときの尿中放射能排泄率（%ID）の経時的推移（減衰補正）を図 2.7.2-4 に示す．

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（$^{18}$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った．

図 2.7.2-4　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

#### 2.7.2.3.2.5　anti-OHACBC の血漿中及び尿中濃度

anti-OHACBC の血漿中及び尿中濃度は，日本人健康成人 6 例の全ての測定時間点で定量下限未満であった．

#### 2.7.2.3.2.6 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 2.7.2-6 及び図 2.7.2-5 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[2)]，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低いが，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[2)]．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 2.7.2-6　フルシクロビン（$^{18}$F）投与による吸収線量（mGy/MBq）及び実効線量（mSv/MBq）

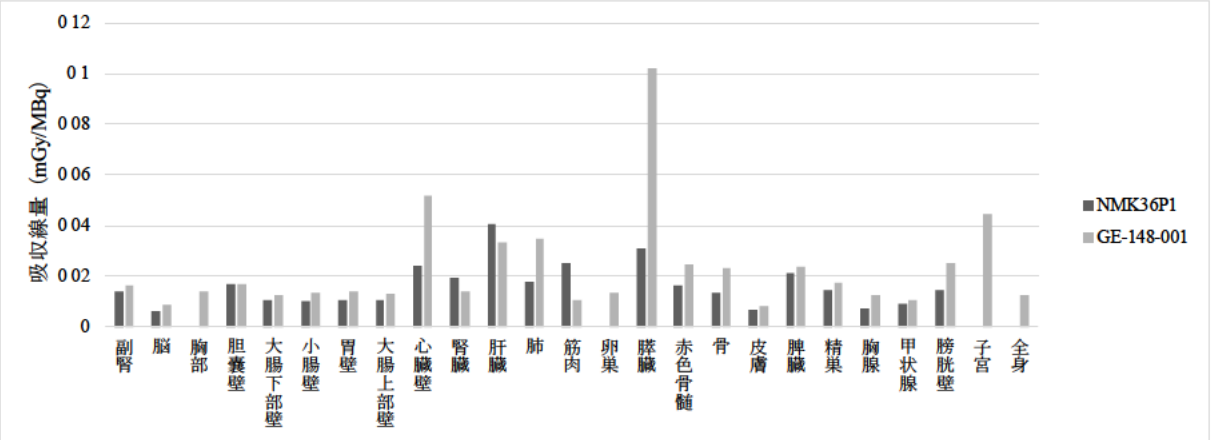
| 標的臓器 | | 国内（NMK36P1 試験）<br>（N＝6） | 海外（GE-148-001 試験）<br>（N＝6） |
|---|---|---|---|
| | | 平均値 | 平均値 |
| 吸収線量 | 副腎 | 0.0140 | 0.0162 |
| | 脳 | 0.00618 | 0.00868 |
| | 胸部 | - | 0.0137 |
| | 胆嚢壁 | 0.0169 | 0.0167 |
| | 大腸下部壁 | 0.0105 | 0.0125 |
| | 小腸壁 | 0.00980 | 0.0132 |
| | 胃壁 | 0.0106 | 0.0140 |
| |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

図 2.7.2-5　フルシクロビン（$^{18}$F）投与による吸収線量（mGy/MBq）




出典：NMK36P1 試験　治験総括報告書　表 12.2-1，GE-148-001 試験　Biodistribution Dosimetry Report　表 30，31 のデータから作図

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した肝臓，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[4)]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：$^{18}$F-FDG；3.5mSv/185MBq，クエン酸ガリウム（$^{67}$Ga）；11.1mSv/111MBq，塩化タリウム（$^{201}$Tl）；16.3mSv/74MBq）[5)]及び CT 検査による線量（例：胸部 CT；7.8mSv）[6)]に比べ，同程度以下であった．

#### 2.7.2.3.3　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．

非臨床試験では，2.7.2.2.1.2 に記載したとおり，本剤が CYP 誘導及び CYP 阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと判断した．

#### 2.7.2.3.4 薬力学

##### 2.7.2.3.4.1 各種受容体に対する結合性の検討

2.7.2.2.1.4 に記載したとおり，本剤投与によりフルシクロビン及び anti-OHACBC が中枢神経系を中心とする受容体に作用する可能性は低いと考えた．

##### 2.7.2.3.4.2 神経膠腫患者における PET 撮像開始時間

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．

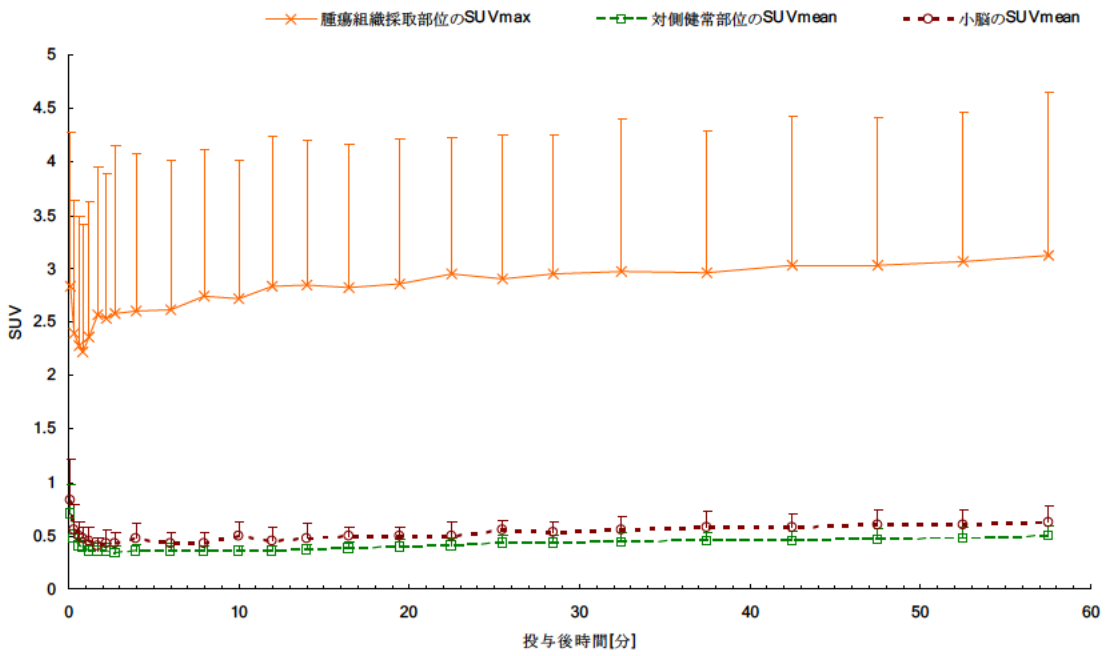
###### 2.7.2.3.4.2.1 PET 撮像開始時間

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 2.7.2-6 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 2.7.2-7 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．

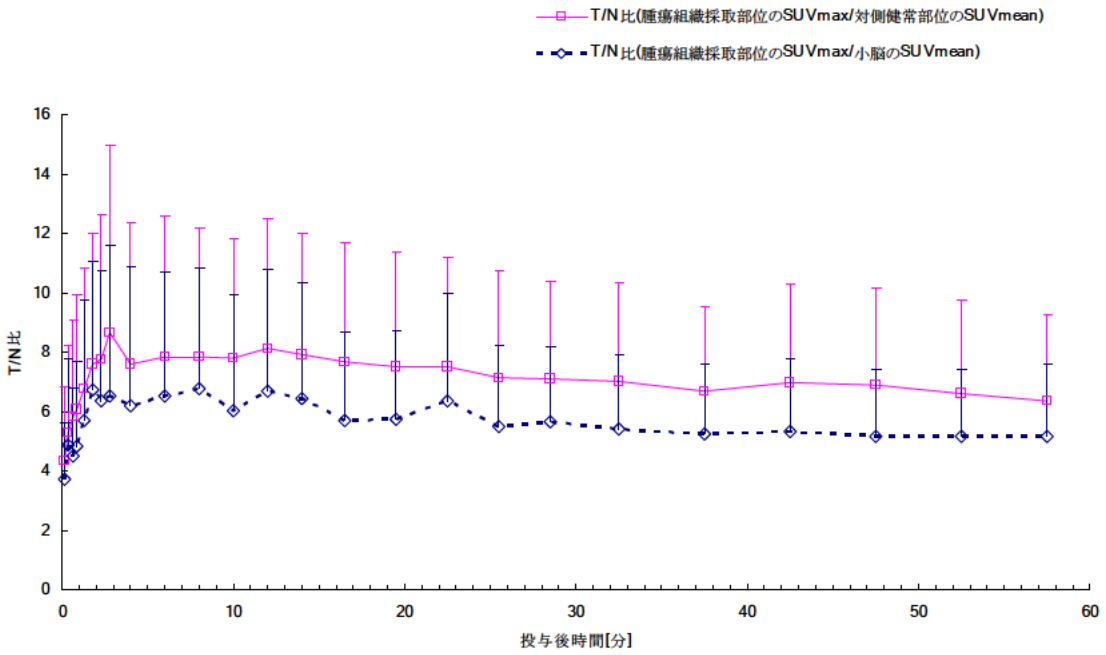
以上の結果, 本剤投与直後から投与後 60 分までの間で神経膠腫の描出能はほぼ変わらないことから，本剤投与直後から投与後 60 分のいずれの時点でも PET 撮像が可能であるが，T/N 比を考慮すると，本剤投与直後より PET 撮像を開始することが望ましいと考えられた．

図 2.7.2-6　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）　　平均値＋標準偏差
出典：NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　図 11.4-8

図 2.7.2-7　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）　　平均値＋標準偏差
出典：NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　図 11.4-9

### 2.7.2.4　特別な試験

実施していない．

#### 2.7.2.4.1 QT 延長及び催不整脈リスクの評価

##### 2.7.2.4.1.1 本剤による QT 延長のリスク

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．非臨床及び臨床試験の結果から，本剤の用法及び用量の範囲において，QT 延長リスク及び催不整脈作用は示唆されていないことから，本剤投与により QT 延長及び不整脈が発現するリスクは低いと判断した．

##### 2.7.2.4.1.2 非臨床試験

非臨床試験では，1000nmol/L 以上の濃度のフルシクロビンは hERG チャネルに影響し，心血管系に作用する可能性が示唆された．しかし，hERG 電流を抑制したフルシクロビンの濃度は，ヒトに本剤を単回静脈内投与した場合に到達しえない濃度であるため，本剤投与によりフルシクロビンが心血管系へ作用する可能性は低いと考えた．また，in vivo QT assay 及び毒性試験において，関連する症状や所見を認めなかった．したがって，本剤は中枢神経系，心血管系及び呼吸系に対して薬理作用を示す可能性は低いと考えた（2.4.2.3）．

以上の結果から，本剤の用法及び用量の範囲で心血管系に対して作用する可能性は低いと判断した．

##### 2.7.2.4.1.3 臨床試験

臨床試験では，12 誘導心電図により，安静時の心臓の電気的活動を評価したところ，2.7.4.4.2 に示したとおり，心臓障害関連の有害事象として心室性期外収縮（1 件）が認められた（NMK36-BT-P202 試験）．当該有害事象の重症度は軽度であり，被験薬との因果関係は否定できないと判断され，医学的処置を必要とせず回復した．その他，薬剤投与に関連して，臨床上問題となり，心機能に影響を及ぼすと考えられる事象は認められていない．

##### 2.7.2.4.1.4 Thorough QT/QTc 試験の実施が不要と判断した理由

本剤は，「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付薬食審査発 1023 第 1 号別添）に基づき，QT 延長及び催不整脈リスクの評価が必要な薬剤に該当する．

しかしながら，本剤は放射能を有する極微量の有効成分によって，神経膠腫を描出することを目的とした診断用放射性医薬品であり，ヒトに本剤を投与した場合には心血管系に作用する可能性のある濃度に到達し得ないと考えられる．臨床試験で認められた関連有害事象は心室性期外収縮 1 件のみであり，軽度で医学的処置を必要とせず回復している（2.7.4.4.2）ことから，本剤の用法及び用量において臨床上問題となり得る催不整脈作用等が発現する可能性は低いと考えられる．

以上の結果から，本剤の製造販売承認申請にあたって，上記ガイドラインに基づく thorough QT/QTc 試験を実施して，日本人の QT/QTc 間隔に及ぼす本剤の影響を評価する意義は乏しいと考え，thorough QT/QTc 試験の実施は不要と判断した．

#### 2.7.2.5 付録

なし

### 2.7.2.6 参考文献

1) Falk Delgado A, Falk Delgado A. Discrimination between primary low-grade and high-grade glioma with 11C-methionine PET: a bivariate diagnostic test accuracy meta-analysis. Br J Radiol. 2018;91(1082).
2) 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.
3) Cristy M, Eckerman KF. Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photon sources. Volumes I-VII. Oak Ridge: Oak Ridge National Laboratory; 1987. Report No.: ORNL/TM-8381.
4) 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).
5) ICRP. Annals of the ICRP, Publication 80. Oxford: Pergamon; 1998.
6) ICRP. Annals of the ICRP, Publication 62. Oxford: Pergamon Press; 1991.

# アキュミン静注

## 第 2 部（モジュール 2）：
## CTD の概要（サマリー）

## 2.7　臨床概要

## 2.7.3　臨床的有効性

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
2.7.3 臨床的有効性 ..... 6
2.7.3.1 背景及び概観 ..... 6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ..... 21
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 23
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 49
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 ..... 52
2.7.3.6 付録 ..... 52
2.7.3.7 参考文献 ..... 52

**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 | ＜試験番号：NMK36-BT-P202＞<br>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<br><br>＜試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302＞<br>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 |
| 造影（＋） | ＜試験番号：NMK36-BT-P202＞<br>ナビ用造影 T1 強調画像で造影される<br><br>＜試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302＞<br>造影 T1 強調画像で造影される（造影所見が明瞭） |
| 造影（－） | ＜試験番号：NMK36-BT-P202＞<br>ナビ用造影 T1 強調画像で造影されない<br><br>＜試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302＞<br>造影 T1 強調画像で造影されない（造影所見が不明瞭） |
| 治験責任医師等 | 治験責任医師又は治験分担医師 |
| 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<br>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 | ＜試験番号：NMK36-BT-P202＞<br>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<br><br>＜試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302＞<br>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 |
| 評価領域 2 | ＜試験番号：NMK36-BT-P202＞<br>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<br><br>＜試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302＞<br>中央画像判定で造影明瞭，PET 集積ありと判定された領域 |

| 用語及び略号 | 内容 |
|---|---|
| 本剤 | フルシクロビン（$^{18}$F）を有効成分とする診断用放射性医薬品，開発コード：NMK36 |
| 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 上乗せ群（NMK36 の投与を受ける群）に割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 |
| $^{11}$C-MET | L- [methyl-$^{11}$C]Methionine：$^{11}$C 標識メチオニン |
| $^{18}$F-FDG | Fludeoxyglucose（$^{18}$F）：$^{18}$F 標識フルデオキシグルコース |
| Bq，MBq | 放射能量を表す SI 単位<br>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）<br>Mega Becquerel：メガベクレル（＝1.0×10$^{6}$ Bq） |
| CT | Computed tomography：コンピューター断層撮影 |
| FAS | Full analysis set：最大の解析対象集団 |
| FAS（施設） | NMK36-BT-P302 試験において，実施医療機関の病理診断（確定診断）で神経膠腫と診断された解析対象集団 |
| FAS（診断能） | NMK36-BT-P302 試験の診断能評価における，最大の解析対象集団 |
| FAS（転帰評価） | NMK36-BT-P302 試験の転帰評価における，最大の解析対象集団 |
| FAS（併合） | NMK-36-BT-P301 試験の FAS と NMK-36-BT-P302 試験の FAS（診断能）を併合した集団 |
| FLAIR/T2 | FLAIR（又は T2 強調）画像<br>FLAIR：Fluid attenuated inversion recovery |
| GBM | Glioblastoma：膠芽腫 |
| κ 係数 | 偶然によらない一致率の指標 |
| KPS | Karnofsky performance status<br>患者の全身状態を 10%ごとのスコアで評価する指標 |
| 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 PET 画像で描出される |
| PET（－） | 本剤 PET 画像で描出されない |
| PPS | Per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団 |
| PPS（転帰評価） | NMK36-BT-P302 試験の転帰評価において，治験実施計画書に適合した対象集団 |
| SUV | Standardized uptake value：標準取込み値（単位体重当たりの投与放射能量に対する関心体積中の放射能濃度の比）<br>SUV＝関心体積における放射能濃度／単位体重当たりの放射能量 |

| 用語及び略号 | 内容 |
|---|---|
| %SUVmax | パーセンテージ SUVmax（組織採取部位の SUVmax／腫瘍領域全体の SUVmax×100） |
| T/N（小脳）比 | T/N 比［組織採取部位の SUVmax／小脳（全体）の SUVmean］ |
| T/N（対側）比 | T/N 比［組織採取部位の SUVmax／対側健常部位（全体）の SUVmean］ |
| RANO | Response assessment in neuro-oncology：脳腫瘍における定量医用画像評価法の基準 |
| ROC 曲線 | Receiver operating characteristic curve：受信者動作特性曲線 |
| ROI | Region of interest：関心領域 |
| VOI | Volume of interest：関心体積 |
| Youden index | （感度＋特異度－1）が最大値となるポイント |

## 2.7.3　臨床的有効性

### 2.7.3.1　背景及び概観

本剤は，有効成分であるフルシクロビン（$^{18}$F）を検定日時で 185MBq 含有する水性注射剤で，PET に用いる診断用放射性医薬品である．

本剤の有効性は，表 2.7.3-1 に示した，国内 4 試験の成績から評価し，海外 2 試験の成績を参考とした．

#### 2.7.3.1.1　臨床試験のデザイン

本剤の有効性に関わる試験の一覧表を表 2.7.3-1 に示す．国内試験は全てオープンで実施した．

表 2.7.3-1　本剤の有効性に関わる試験一覧

| 試験番号（相） | 試験デザイン | 投与量[a]／投与方法 | 対象，被験者数[b] | 試験内容（主要目的） | 資料番号／区分 |
|---|---|---|---|---|---|
| NMK36-BT-P201（国内第 II 相） | 単一施設<br>オープン<br>非対照<br>中央読影（非盲検） | 200.0～214.9MBq／静注 | 初発の神経膠腫患者：6 例 | 安全性及び有効性（神経膠腫の描出能，投与放射能量，PET 撮像開始時間）の探索的な評価 | 5.3.5.2-1／評価 |
| NMK36-BT-P202（国内第 II 相） | 多施設<br>オープン<br>非対照<br>2 用量<br>中央読影（盲検） | 高投与放射能量：211.2 ～ 287.1MBq／静注<br>低投与放射能量：106.0～131.0MBq／静注 | 初発の神経膠腫疑い患者：42 例 | 安全性及び有効性（陽性的中率，投与放射能量，PET 撮像開始時間）の探索的な評価 | 5.3.5.2-2／評価 |
| NMK36-BT-P301（国内第 III 相） | 多施設<br>オープン<br>非対照<br>中央読影（盲検） | 64.8～303.6MBq／静注 | 初発の神経膠腫疑い患者：22 例 | 安全性及び有効性（陽性的中率，診断能，PET 撮像開始時間）の検証的な評価 | 5.3.5.2-3／評価 |
| NMK36-BT-P302（国内第 III 相） | 多施設<br>オープン<br>ランダム化比較試験<br>群間比較（無増悪生存率）<br>中央読影（盲検） | 91.9～252.4MBq／静注 | 初発の神経膠腫疑い患者：本剤 26 例，対照 23 例 | 安全性及び有効性（無増悪生存率，陽性的中率，診断能，PET 撮像開始時間）の検証的な評価 | 5.3.5.1／評価 |
| BED006（海外第 III 相） | 多施設<br>非対照<br>中央読影（盲検） | -[c] | 初発の神経膠腫疑い患者：35 例[c] | MRI 単独使用との比較による MRI と本剤 PET の併用の有効性（陽性的中率）の評価 | 5.3.5.2-4／参考 |
| BED008（海外第 IV 相） | 多施設<br>後ろ向き観察<br>非対照<br>施設読影 | 51.8～451.4MBq／静注[d] | 初発及び再発の神経膠腫患者：82 例 | 初発及び再発の神経膠腫における有効性（陽性的中率）の評価 | 5.3.5.2-5／参考 |

a. 安全性解析対象集団での実投与量の範囲を示した．
b. 登録例数
c. 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）．
d. 後ろ向きに収集した投与放射能量のデータであり，BED008 試験では被験者に対する投与は行っていない．

初発の神経膠腫患者を対象とした NMK36-BT-P201 試験では，診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン[1]に従い，収集データ量（加算時間）を変えて作成した画像を用いて投与放射能量及び収集時間点と診断能の関連性を評価した．初発の神経膠腫疑い患者を対象とした NMK36-BT-P202 試験では，造影 T1 強調画像で描出されない領域の本剤の陽性的中率を探索的に評価した．さらに NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群を併合して本剤の陽性的中率を検証した．

また，NMK36-BT-P302 試験では，国内で標準的な MRI 画像情報に本剤 PET 画像情報を上乗せして腫瘍を摘出することが被験者の予後改善に寄与するかを確認するため，実施医療機関及び腫瘍全摘出の予定有無を調整因子として本剤投与群及び対照群にランダムに割り付け，無増悪生存率を評価した．さらに，試験終了後，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に，追加評価として画像判定委員会（体積測定）及び有用性判定委員会を実施し，それぞれ各画像に基づく腫瘍範囲の特定とその体積等の算出及び個々の患者における経過の総括と本剤の有用性を評価した．

BED006 試験では，初発の神経膠腫疑い患者を対象とした NMK36-BT-P202 試験の患者データを用いて，外国人の読影者が陽性的中率を評価した．初発及び再発の神経膠腫患者を対象とした BED008 試験では，後ろ向きに収集した画像データを用いて陽性的中率を評価した．また，BED008 試験では期待生存期間と比較して全生存期間を評価した．

診断能の評価方法に関して，各試験の MRI 画像上での組織採取部位の特定方法を表 2.7.3-2 に，PET 評価方法（MRI 判定含む）を表 2.7.3-3 に，病理評価方法を表 2.7.3-4 に示す．無増悪生存率の評価方法に関しては，施設間での判定にバラつきが生じないよう，RANO 基準[2),3)]に準じた増悪有無判定基準を設定した．追加評価として実施した画像判定（体積測定）方法及び有用性判定方法を表 2.7.3-5 及び表 2.7.3-6 に示した．

表 2.7.3-2　各試験の MRI 画像上での組織採取部位の特定方法

| 試験番号 | 特定者 | 特定手順 | 特定結果 |
|---|---|---|---|
| NMK36-BT-P201 | 治験責任医師等 | 組織採取部位スナップショット画像を基にナビ用造影 T1 強調画像で組織採取部位を特定し，その部位を ROI として同画像上に設定 | ナビ用造影 T1 強調画像上で設定した ROI（電子的に記録） |
| NMK36-BT-P202 | 1 名の中央画像判定委員（PET 判定と異なる委員） | 非盲検にて，組織採取部位のスナップショット画像を基にナビ用造影 T1 強調画像で組織採取部位を特定し，その部位を VOI として同画像上に設定 | ナビ用造影 T1 強調画像上で設定した VOI（電子的に記録） |
| NMK36-BT-P301 | 同上 | 同上 | 同上 |

| 試験番号 | 特定者 | 特定手順 | 特定結果 |
|---|---|---|---|
| NMK36-BT-P302 | 同上 | 同上 | 同上 |
| BED006 | 同上 [a] | 同上 [a] | 同上 [a] |
| BED008 | 実施せず | 実施せず | 実施せず |

a. NMK36-BT-P202 試験の患者データを用いて評価した.

表 2.7.3-3　各試験の PET 評価方法（MRI 判定含む）

| 試験番号 | 判定委員会の構成 | 判定手順 | 最終判定 |
|---|---|---|---|
| NMK36-BT-P201 | 2 名の画像評価委員（MRI 判定と同じ委員） | 非盲検にて，本剤の集積範囲の決定後に，治験責任医師等が設定した造影範囲と ROI を表示して組織採取部位における本剤集積有無と造影有無を判定委員が個別に判定し，両者が一致した判定結果を記録 | 両者が一致した判定結果（一致しない場合は合議判定結果） |
| NMK36-BT-P202 | 2 名の中央画像判定委員（MRI 判定と異なる委員） | 盲検 [a] 下で本剤の集積範囲の決定後に，MRI 判定委員が設定した VOI を表示して組織採取部位における本剤集積有無，造影有無及び FLAIR/T2 信号強度を合議にて判定 | 合議判定結果 |
| NMK36-BT-P301 | 3 名の中央画像判定委員（MRI 判定と異なる委員） | 各委員が独立して，盲検 [a] 下で本剤の集積範囲の決定後に，MRI 判定委員が設定した VOI を表示して組織採取部位における本剤集積有無，造影有無及び FLAIR/T2 信号強度を判定 | 3 名の一致した判定結果（一致しなかった場合は多数決の結果） |
| NMK36-BT-P302 | 同上 | 同上 | 同上 |
| BED006 | 3 名の核医学専門医（MRI 判定と異なる医師） | 各医師が独立して，盲検 [b] 下で本剤の集積範囲の決定後に，MRI 判定医が設定した VOI を表示して組織採取部位における本剤集積有無， | 個々の読影者の結果 |

| 試験番号 | 判定委員会の構成 | 判定手順 | 最終判定 |
|---|---|---|---|
| | | 造影有無及び FLAIR/T2 信号強度を判定 | |
| BED008 | 各施設の医師 | 各施設の医師の読影結果を利用（組織採取部位は特定していない） | 各施設の医師の結果 |

a. 被験者識別コード，実施医療機関名等の被験者背景情報を盲検化し，委員会読影番号を付与した
b. 被験者背景情報，及び NMK36-BT-P202 試験の評価結果を盲検化し，被験者識別コードを付与した．

表 2.7.3-4 各試験の病理評価方法

| 試験番号 | 病理診断委員会の構成 | 判定手順 | 染色法 |
|---|---|---|---|
| NMK36-BT-P201 | 実施医療機関の病理診断科の治験分担医師 | 非盲検にて実施医療機関で病理組織学的診断を実施し，腫瘍であるか否か判定 | HE，Ki-67 |
| NMK36-BT-P202 | 1 名の中央病理診断委員 | 非盲検[a]にて中央病理診断委員の施設で病理組織学的診断を実施し，腫瘍であるか否か判定 | HE，GFAP，Olig-2，NFP-MH，Nestin，MIB-1，IDH-1 |
| NMK36-BT-P301 | 同上 | 同上 | HE，GFAP，Olig-2，NFP-MH，Nestin，MIB-1，IDH-1，p53（必要な場合，ATRX） |
| NMK36-BT-P302 | 同上 | 同上 | 同上 |
| BED006 | -[b] | -[b] | -[b] |
| BED008 | 各施設の医師 | 不明 | 不明 |

a. 被験者識別コード，被験者背景情報（生年月日，性別，臨床症状・経過，同意取得時の MRI 造影所見の有無）を開示
b. NMK36-BT-P202 試験の患者データを用いて評価した．

表 2.7.3-5 NMK36-BT-P302 試験の画像判定（体積測定）方法

| 試験番号 | 判定委員会の構成 | 判定手順 | 最終判定 |
|---|---|---|---|
| NMK36-BT-P302 | 3 名の画像判定委員（MRI 判定，PET 判定，有用性判定と異なる委員） | 各委員が独立して，非盲検[a]にて，腫瘍摘出術前後の MRI 画像及び NMK36 画像を基に，以下に示す範囲を特定すると共に，それぞれの体積等を測定<br>1) 脳全体<br>2) 術前の腫瘍 | 3 名の測定値の中央値 |

| 試験番号 | 判定委員会の構成 | 判定手順 | 最終判定 |
|---|---|---|---|
| | | 3) 摘出が計画される腫瘍<br>4) 実際の摘出量 | |

a. 被験者識別コード，登録時の悪性度疑い，割付群を開示

表 2.7.3-6　NMK36-BT-P302 試験の有用性判定方法

| 試験番号 | 判定委員会の構成 | 判定手順 | 最終判定 |
|---|---|---|---|
| NMK36-BT-P302 | 3 名の有用性判定委員［MRI 判定，PET 判定，画像判定（体積測定）と異なる委員］ | 非盲検にて，被験者の経過を総括し NMK36 画像の有用性を判定 | 合議判定結果 |

#### 2.7.3.1.2　被験者の選択基準及び除外基準

NMK36-BT-P201 試験，NMK36-BT-P202 試験，NMK36-BT-P301 試験，NMK36-BT-P302 試験，BED006 試験及び BED008 試験の選択基準及び除外基準を表 2.7.3-7 に示す．

表 2.7.3-7　各試験の選択基準及び除外基準

| 試験番号 | 選択基準 | 除外基準 |
|---|---|---|
| NMK36-BT-P201 | 臨床症状・経過及び脳 MRI 検査から神経膠腫と臨床的に診断され，脳腫瘍の摘出術を予定している入院患者のうち，以下のすべてを満足する患者<br>1. 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者<br>2. 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<br>3. 本人から文書による同意が得られた患者 | 1. 神経膠腫治療を目的とした摘出術，化学療法又は放射線療法のいずれかの治療歴がある患者又は継続治療中の患者．ただし，脳腫瘍に伴う痙攣症状等に対する対症治療は除く．<br>2. 活動性の重複がん（同時性重複がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複がん）を有する患者．ただし，局所治療により治癒と判断される Carcinoma in Situ（上皮内がん）若しくは粘膜内がん相当の病変は活動性の重複がんには含めない．<br>3. 妊婦，授乳婦又は妊娠する可能性がある患者<br>4. 肝臓機能障害又は腎臓機能障害がある患者<br>＜肝臓機能障害，腎臓機能障害の判定基準＞<br>総ビリルビン：3.0 mg/dL 以上<br>AST（GOT）：施設上限値の 2.5 倍以上<br>ALT（GPT）：施設上限値の 2.5 倍以上<br>eGFR：30mL/min/1.73m$^2$ 未満<br>5. KPS が 40 以下の患者<br>6. 薬物等に対し過敏症の既往歴を有する患者<br>7. 本治験参加以前に本治験薬の投与を受けた患者又は同意取得日から 6 箇月（180 日）以内に他の治験薬の投与を受けた患者 |

| 試験番号 | 選択基準 | 除外基準 |
|---|---|---|
| | | 8. その他，本治験への参加について，治験責任医師等が不適格と判断した患者 |
| NMK36-BT-P202 | 以下のすべてを満足する患者を選定（入院・外来，性別は不問）<br>1. 同意取得日の年齢が20歳以上の患者.<br>2. 臨床症状・経過及びMRI検査［実施医療機関で同意取得日から過去30日以内に撮像されたT1強調画像,造影T1強調画像，FLAIR（又はT2強調）］画像より，高悪性度神経膠腫又は低悪性度神経膠腫と臨床的に疑われ，摘出術を予定している患者.<br>3. 本人から文書による同意が得られた患者. | 1. 神経膠腫の治療（摘出術，化学療法又は放射線療法）を受けた患者又は治療中の患者．ただし，脳腫瘍に伴う神経症状に対する対症療法は除く．<br>2. 過去5年以内に悪性腫瘍に対する化学療法を受けた患者.<br>3. 妊婦，授乳婦又は妊娠している可能性がある患者.<br>4. 同意取得日から過去30日以内に得られた最新の検査値が，以下のいずれかの基準に該当する患者.<br>総ビリルビン：3.0 mg/dL以上<br>AST（GOT）：施設上限値の2.5倍以上<br>ALT（GPT）：施設上限値の2.5倍以上<br>eGFR：30mL/min/1.73m$^2$未満<br>5. KPSが40以下の患者.<br>6. 薬物に対し過敏症の既往歴を有する患者.<br>7. 本治験参加以前にNMK36の投与を受けた患者又は同意取得日から過去180日以内に他の治験薬の投与を受けた患者.<br>8. その他，本治験への参加について，治験責任医師等が不適格と判断した患者. |
| NMK36-BT-P301 | 以下のすべてを満足する患者を選定（入院・外来の別，性別は不問）<br>1. 同意取得日の年齢が20歳以上の患者.<br>2. 臨床症状・経過及びMRI検査［実施医療機関で同意取得日から過去30日以内に撮像されたT1強調画像,造影T1強調画像，FLAIR（又はT2強調）画像］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 | 1. 神経膠腫の治療（開頭による腫瘍摘出術，化学療法又は放射線療法）を受けた患者又は治療中の患者及び診断目的の針生検を受けた患者．ただし，脳腫瘍に伴う神経症状に対する対症療法は除く．<br>2. 過去5年以内に悪性腫瘍に対する化学療法を受けた患者.<br>3. 妊婦，授乳婦，又は妊娠している可能性がある患者.<br>4. 同意取得日から過去30日以内に得られた最新の検査値が，以下のいずれかの基準に該当する患者.<br>総ビリルビン：3.0mg/dL以上<br>AST：施設上限値の2.5倍以上<br>ALT：施設上限値の2.5倍以上<br>eGFR：30mL/min/1.73m$^2$未満<br>5. KPSが50以下の患者.<br>6. 重篤な薬物過敏症の既往歴を有する患者. |

| 試験番号 | 選択基準 | 除外基準 |
|---|---|---|
| | る腫瘍摘出術を予定している患者.<br>3. 本人から文書による同意が得られた患者. | 7. 本治験参加以前にNMK36の投与を受けた患者又は同意取得日から過去180日以内に他の治験薬の投与を受けた患者.<br>8. その他，本治験への参加について，治験責任医師等が不適格と判断した患者. |
| NMK36-BT-P302 | NMK36-BT-P301試験と同じ | NMK36-BT-P301試験の1～8及び以下9<br>9. 同意取得日から過去180日以内に$^{11}$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$^{11}$C-MET検査を受ける予定の患者. |
| BED006 | 1. NMK36-BT-P202試験で得た本剤PET画像，MRI画像及び生検データが入手可能であった患者. | 該当なし |
| BED008 | 1. 本治験の実施計画書に基づく後ろ向きデータ収集について倫理委員会の承認を受けた施設，又は倫理委員会による承認を不要とする施設でこれまで管理されてきた患者.<br>2. 2017年7月1日以前に初発又は再発脳腫瘍の検出の目的でフルシクロビン（$^{18}$F）の投与を受けた患者.<br>3. 脳腫瘍の確定診断を記した病理組織学的診断報告書がある患者 | 1. 本治験に参加していない国又は施設において，臨床試験又はオープンアクセスプログラムに参加していた患者.<br>2. 初発又は再発脳腫瘍以外の検査目的でフルシクロビン（$^{18}$F）PETを受けた患者.<br>3. フルシクロビン（$^{18}$F）PET実施時点で18歳未満の患者. |

#### 2.7.3.1.3 用法及び用量

NMK36-BT-P201 試験では，検定日時において 185MBq の本剤（実投与量：200.0～214.9MBq）を投与し，投与直後から投与後 60 分まで PET を連続的に撮像して得られた画像から，投与後 10 分点中心，30 分点中心及び 50 分点中心で 10 分間のデータを再構成した画像を作成した．また，各時間点での収集データ量（加算時間）を増減することにより，87MBq 及び 270MBq 投与量で 10 分間のデータ収集に相当する画像を作成した．これらの画像を用いて，投与量（87MBq，185MBq 及び 270MBq）及び撮像時間（投与後 10 分点中心，30 分点中心及び 50 分点中心）ごとに，組織採取部位ごとの病理組織学的診断（腫瘍・非腫瘍）とナビ用造影 MRI 及び本剤 PET 画像の診断（陽性・陰性）の一致率を評価した．

NMK36-BT-P202 試験では，NMK36-BT-P201 試験で示唆された用法及び用量範囲を確認する目的で，次のとおり投与量及び撮像開始時間並びにデータ収集時間を設定した．用量は，検定日時の 1 時間前から検定日時の間で投与（投与放射能量：185～270MBq）する高投与放射能量群及び検定日時の 1 時間後から検定日時の 2 時間後の間で投与（投与放射能量：87～127MBq）する低投与放射能量群に治験依頼者が割り付け，施設で本剤投与前後の放射能量を測定し，それぞれの計測値及び計測時刻から投与放射能量を算出することで確認した．いずれの投与放射能量群の被験者も撮像開始時間は本剤投与後 10～20 分（1 回目画像）及び 40～50 分（2 回目画像）とし，データ収集時間はそれぞれ 10 分間とした．高投与放射能量群と低投与放射能量群の 1 回目画像の陽性的中率を比較して用量を評価した．また，1 回目画像と 2 回目画像の陽性的中率を比較して用法を評価した．

NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験では，NMK36-BT-P202 試験で用法及び用量の範囲が確認できたことから，投与放射能量の範囲は 87～270MBq とし，治験責任医師等が投与時間を任意に調整して本剤を投与した．撮像開始時間は本剤投与後 10～50 分の間で，データ収集時間は 10 分間として PET 撮像を実施した．なお，用法については機構相談時の助言に従い，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した．

BED006 試験では，NMK36-BT-P202 試験の患者データを用いて評価しており，本治験では被験者に対するフルシクロビン（$^{18}$F）の投与は行わなかった．

BED008 試験では，後ろ向きに収集したデータを用いて評価しており，あらためて被験者に対するフルシクロビン（$^{18}$F）の投与は行わなかった．なお，本試験の中で実投与量のデータを後ろ向きに収集しており，その範囲は 51.8～451.4MBq であった．

#### 2.7.3.1.4 有効性の評価項目

各試験の主要評価項目及び副次的評価項目を表 2.7.3-8 に示す．

NMK36-BT-P201 試験では主要評価項目は設定せず，本剤の神経膠腫描出能及び用法・用量を探索的に評価した（表 2.7.3-8 では副次的評価項目として記載）．NMK36-BT-P202 試験，NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験では，共通の評価項目として造影 MRI で造影所見が不明瞭な領域の陽性的中率を設定した（NMK36-BT-P202 試験及び NMK36-BT-P301 試験：主要評価項目，NMK36-BT-P302 試験：副次的評価項目）．陽性的中率は中央画像判定委員会で造影（－）かつ PET（＋）と判定された領域のうち，中央病理診断委員に腫瘍と判定された割合とした．なお，NMK36-BT-P302 試験では，被験者の予後改善を評価する指標として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を主要評価項目に設定した. 無増悪生存率は, 術後 270 日±14 日時点で増悪有無判定が実施された被験者のうち, 無増悪と判定された被験者の割合とした.

BED006 試験及び BED008 試験では主要評価項目に陽性的中率を設定した. なお, BED008 試験では副次的評価項目に，期待生存期間と比較した生存期間を設定した.

表 2.7.3-8　各試験の主要評価項目及び副次的評価項目

| 試験番号 | 主要評価項目 | 副次的評価項目 |
|---|---|---|
| NMK36-BT-P201 | ・設定なし | 1. 神経膠腫の描出能<br>［設定根拠］NMK36 が神経膠腫を描出する能力があるかを確認するために設定した.<br>2. 投与放射能量<br>［設定根拠］NMK36 が神経膠腫を描出できる投与放射能量の範囲を探索的に検討するために設定した.<br>3. PET 撮像開始時間<br>［設定根拠］NMK36 が神経膠腫を描出するための PET 撮像開始時間を検討するために設定した. |
| NMK36-BT-P202 | ・NMK36 1 回目画像での評価領域 1［中央画像判定で造影（－），PET（＋）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］の陽性的中率<br>［設定根拠］高悪性度神経膠腫疑い群ではナビ用造影 T1 強調画像の描出領域の外側に存在する腫瘍を，低悪性度神経膠腫疑い群ではナビ用造影 T1 強調画像で描出できない腫瘍を NMK36 が描出し，病理組織学的に腫瘍が存在することを確認できれば，NMK36 による描出範囲も切除対象となり治療が変更されうることから，評価領域 1 の陽性的中率が | 1. NMK36 1 回目画像での評価領域 2［中央画像判定で造影（＋），PET（＋）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］の陽性的中率<br>［設定根拠］評価領域 1 の組織を得ることができない被験者については，評価領域 2 での NMK36 1 回目画像の陽性的中率を評価するために設定した.<br>2. NMK36 1 回目画像での評価領域 1 及び評価領域 2 の陽性的中率<br>［設定根拠］評価領域 1 及び評価領域 2 での NMK36 1 回目画像の陽性的中率を統合して評価し，NMK36 全体の陽性的中率を評価するために設定した.<br>3. NMK36 1 回目画像での評価領域 1 における，登録時の悪性度別の陽性的中率<br>［設定根拠］高悪性度神経膠腫疑い群及び低悪性度神経膠腫疑い群のいずれにおいても，治療方針を決定する上で求められる陽性的中率を有することを確認するために設定した.<br>4. 投与放射能量の範囲 |

| 試験番号 | 主要評価項目 | 副次的評価項目 |
|---|---|---|
| | NMK36 の臨床有用性を示す評価指標であると考え設定した. | ［設定根拠］臨床使用で想定される投与放射能量（78.3～297.0MBq）のいずれの範囲であっても，治療方針を決定する上で求められる陽性的中率を有することを確認するために設定した.<br>5. PET 撮像時間の範囲<br>［設定根拠］PET 撮像開始時間が投与後 10 分から 50 分のいずれの範囲であっても，NMK36 が治療方針を決定する上で求められる陽性的中率を有することを確認するために設定した.<br>6. NMK36 1 回目画像での造影（＋）PET（－）領域の評価<br>［設定根拠］本治験では，NMK36 1 回目画像での造影（＋）PET（－）領域の組織を採取しないため，当該領域が存在した場合，どのような症例に特徴的なのかを考察するために設定した.<br>7. NMK36 1 回目画像での造影（－）PET（－）領域の評価<br>［設定根拠］NMK36 1 回目画像での造影（－）PET（－）領域から採取された組織についても病理診断を実施することは NMK36 の有効性プロファイルを明らかにする上で有用な情報に成り得ると考えられることから，実施可能な場合があれば病理所見を集計するために設定した.<br>8. 腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標の探索<br>［設定根拠］腫瘍の拡がりを最も適切に区別することのできる半定量的指標を探索するために設定した. |
| NMK36-BT-P301 | ・評価領域 1［中央画像判定で造影（－）PET（＋）と判定された領域］の陽性的中率<br>［設定根拠］<br>・高悪性度神経膠腫疑い群ではナビ用造影 T1 強調画像の描出領域の外側に存在する腫瘍を NMK36 が描出し，病理組織学的に腫瘍が | 1. 評価領域 2［中央画像判定で造影（＋）PET（＋）と判定された領域］の陽性的中率<br>［設定根拠］NMK36-BT-P202 試験と同様.<br>2. PET（＋）領域の陽性的中率<br>［設定根拠］NMK36-BT-P202 試験と同様.<br>3. 評価領域 1 における，登録時の悪性度疑い別の陽性的中率<br>［設定根拠］NMK36-BT-P202 試験と同様.<br>4. PET 撮像時間の範囲ごとの陽性的中率<br>［設定根拠］NMK36-BT-P202 試験と同様. |

| 試験番号 | 主要評価項目 | 副次的評価項目 |
|---|---|---|
| | 存在することを確認できれば，NMK36 による摘出範囲が切除対象となり治療計画が変更されうる．<br>・低悪性度神経膠腫疑い群ではナビ用造影 T1 強調画像で描出できない腫瘍を NMK36 が描出し，病理組織学的に腫瘍が存在することを確認できれば，NMK36 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．<br>・上記より，評価領域 1 の陽性的中率が NMK36 の臨床有用性を示す評価指標であると考え，主要評価項目に設定した． | 5. 全採取組織に対する NMK36 画像の感度及び特異度<br>［設定根拠］NMK36 画像の診断能を算出するために設定した．<br>6. 腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標の探索<br>［設定根拠］NMK36-BT-P202 試験で得られた腫瘍の拡がりを適切に区別することのできる半定量的指標データベースを拡張するために設定した．<br>7. NMK36 画像の判定結果に対する読影者間一致率<br>［設定根拠］NMK36 画像読影の再現性について評価するために設定した．<br>8. 造影（＋）PET（－）領域の評価<br>［設定根拠］NMK36-BT-P202 試験と同様．<br>9. NMK36 画像が腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合<br>［設定根拠］NMK36 画像による情報が，患者の手術計画等にどの程度影響を及ぼすか評価するために設定した．<br>10. PET（＋）領域と PET（－）領域から採取した組織の病理組織学的所見の比較<br>［設定根拠］同一症例内で，PET（＋）領域から採取した組織と，PET（－）領域から採取した組織を比較することで，両者の病理組織学的なプロファイルを明らかにするために設定した．<br>11. 低悪性度神経膠腫疑い群として登録された症例のうち，PET（＋）領域から採取した組織が高悪性度神経膠腫であった症例の割合<br>［設定根拠］MRI 画像を元にして推定された悪性度と，PET（＋）領域から採取した組織の悪性度に違いがあるか確認するために設定した．<br>＜追加解析＞<br>1. PET（－）領域の陰性的中率<br>［設定根拠］NMK36 画像の診断能を説明する基本的な情報である陰性的中率を確認するために設定した． |

| 試験番号 | 主要評価項目 | 副次的評価項目 |
|---|---|---|
| | | 2. PET（－）領域の非腫瘍または WHO グレード II 以下の的中率<br>［設定根拠］NMK36（－）領域には WHO グレード III 以上の腫瘍が存在しないという情報が腫瘍摘出範囲計画に寄与する可能性を考え設定した.<br>3. 悪性度と半定量的指標の相関（散布図）<br>4. 悪性度と半定量的指標の相関（順序ロジスティック解析）<br>［設定根拠］NMK36 の集積量と悪性度の関連を評価するため設定した. |
| NMK36-BT-P302 | ・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<br>［設定根拠］<br>・標準的な MRI 画像情報を用いた腫瘍摘出術に，NMK36 画像情報を上乗せすることが，被験者の予後改善に寄与するか確認するために設定した.<br>・対照群と NMK36 上乗せ群の 9 箇月無増悪生存率を比較し，NMK36 上乗せ群が対照群を上回った場合，NMK36 画像情報が被験者の予後改善に寄与したと判断する.<br>・高悪性度神経膠腫疑い群では，腫瘍摘出術後 9 箇月以内に一定の割合でイベントが発生することが見込まれることから，本対象群について対照群と NMK36 上乗せ群を比較することとした. | [転帰評価]（対照群及び NMK36 上乗せ群）<br>1. 6 箇月無増悪生存率の比較<br>［設定根拠］腫瘍摘出術後 6 箇月の時間点についても，標準的な MRI 画像情報を用いた腫瘍摘出術に，NMK36 画像情報を上乗せすることが，被験者の予後改善に寄与するか確認するために設定した.<br>2. 高悪性度神経膠腫疑い群以外の集団における 9 箇月無増悪生存率の比較<br>［設定根拠］主要評価項目以外の集団についても評価するために設定した.<br>3. 無増悪生存期間の比較<br>［設定根拠］Kaplan-Meier 曲線を作成し，腫瘍摘出術後 9 箇月以降も NMK36 画像情報を上乗せすることが，被験者の予後改善に寄与するか確認するために設定した.<br>4. 9 箇月無増悪生存率に影響を与え得る因子の有無によるハザード比の算出<br>［設定根拠］9 箇月無増悪生存率に影響を与える因子を特定するために設定した.<br>5. KPS の変化の比較<br>［設定根拠］NMK36 画像情報を参考に摘出範囲を決定した場合のリスクを評価するために設定した.<br>6. NMK36 画像が腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合 |

| 試験番号 | 主要評価項目 | 副次的評価項目 |
|---|---|---|
| | | ［設定根拠］NMK36 画像による情報が，患者の手術計画等にどの程度影響を及ぼすか評価するために設定した.<br><br>[診断能評価]（NMK36 上乗せ群のみ）NMK36-BT-P301 試験の主要評価項目並びに副次的評価項目の 1～8，10 及び 11 と同様.<br>［設定根拠］NMK36-BT-P301 試験と同様.<br>＜追加解析＞<br>1. Kaplan-Meier 法による 9 箇月無増悪生存率及び 6 箇月無増悪生存率の比較<br>［設定根拠］治験実施計画書では直接法により 9 箇月無増悪生存率及び 6 箇月無増悪生存率を算出することを計画していたが，一般的に用いられる累積生存率による比較も必要と判断したため追加した.<br>2. 転帰評価の有効性解析を実施する部分集団に，GBM 確定群を追加<br>［設定根拠］WHO 分類 2007 から 2016 への改訂において GBM の分類に変更がないこと，及び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から，GBM の部分集団についても無増悪生存率の評価が必要と判断したため追加した.<br>3. 9 箇月無増悪生存率に影響を与え得る因子の追加<br>［設定根拠］脳腫瘍診療ガイドライン 2016 年版 [4] に記載されている予後因子についても，主要評価に与える影響の評価が必要と判断したため追加した.<br>4. 腫瘍への PET 集積度と予後との相関<br>［設定根拠］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 [5]，本剤の術前 PET の集積度と予後との相関の評価も必要と判断したため. |
| BED006 | ・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 | 1. MRI（造影 T1 強調）と比較した, 本剤 PET（＋造影 T1 強調 MRI）の陰性的中率，感度及び特異度<br>2. MRI（FLAIR 又は T2 強調）と比較した, 本剤 PET（＋造影 T1 強調 MRI）の診断能 |

| 試験番号 | 主要評価項目 | 副次的評価項目 |
|---|---|---|
| | | 3. MRI（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用）と比較した，本剤 PET（＋造影 T1 強調）の診断能<br>4. 本剤 PET（＋造影 T1 強調 MRI）の評価の読影者間一致率<br>5. 本剤 PET 画像（＋造影 T1 強調 MRI）の評価の読影者内一致率 |
| BED008 | ・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（$^{18}$F）PET の陽性的中率 | 1. 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（$^{18}$F）PET の正診度，感度，特異度及び陰性的中率<br>2. MRI（入手可能な場合，FLAIR 画像を含む）の診断能とフルシクロビン（$^{18}$F）PET の診断一致率及び Cohen の κ 係数<br>3. $^{11}$C-MET 等，フルシクロビン（$^{18}$F）以外のトレーサーを用いた PET とフルシクロビン（$^{18}$F）PET の診断一致率及び Cohen の κ 係数<br>4. 期待生存期間と比較した本治験集団の生存期間<br>5. 術後に明確なマージンを有する被験者の割合（外科的切除が実施された被験者のみ） |

#### 2.7.3.1.5 国内第 III 相試験の診断能併合評価について

国内第 III 相臨床試験では当初，NMK36-BT-P202 試験で示された，造影不明瞭で本剤 PET 集積ありの領域の陽性的中率を検証する計画であった．また，本剤は短半減期核種で標識した放射性医薬品であることから，治験薬供給が可能な範囲は制限され，3 箇所の製造施設を拠点に供給する計画であった．

計画時点では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国内外になかったことから，転帰評価として，MRI 画像情報を用いた腫瘍摘出術に本剤 PET 画像情報を上乗せすることによる患者の予後改善への寄与を確認する必要が生じた．

転帰評価では，腫瘍摘出術前及び増悪有無判定期間中に $^{11}$C-MET 検査が実施された場合，腫瘍の摘出範囲の決定及び予後評価に $^{11}$C-MET 検査の情報がバイアスになると考えられた．その根拠として，本剤と同じくアミノ酸代謝を反映して集積する $^{11}$C-MET による検査で得られた情報を基に，脳腫瘍を全摘出することにより，生命予後の向上を期待できることが施設レベルで報告されている [6)-8)]．したがって，転帰評価では $^{11}$C-MET 検査を受けた患者を除外，及び同意取得後から腫瘍摘出術までに $^{11}$C-MET 検査を実施した被験者の治験を中止する旨規定する必要が生じた．一方で，$^{11}$C-MET 検査は臨床研究として実施され，施設によっては診断や治療方針決定に必須の検査となっており，当該施設では $^{11}$C-MET 検査を禁止した転帰評価の実施が困難であることから，NMK36-BT-P202 試験実施医療機関 11 施設のうち，4 施設から参加出来ないとの見解が示された．また，転帰評価では本剤投与群に加え対照群を設定する必要があったため，目標症例数は 52 例

（NMK36 上乗せ群及び対照群，それぞれ 26 例，2.7.6.9.1 の目標被験者数より）となり，試験に参加可能な医療機関 8 施設のみでは陽性的中率を検証するための目標症例数 47 例（2.7.6.8.1 の被験者数の設定根拠より）を確保するには長期間の登録期間が必要であったが，そのような長期間に渡って治験薬を供給するのは実施困難であった．

上記の点から，$^{11}$C-MET 検査を全施設で禁止する 1 試験（転帰評価）のみでは本剤の陽性的中率を検証することは困難であったため，$^{11}$C-MET 検査の制限を設けない NMK36-BT-P301 試験（診断能評価）と $^{11}$C-MET 検査の制限を規定した NMK36-BT-P302 試験（転帰評価）を実施して，両試験のデータを併合して本剤の診断能評価を計画した．

#### 2.7.3.1.6　中央画像判定の読影再現性の評価

NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験では，盲検下で 3 名の判定委員が独立して本剤 PET 画像の判定を実施した．本剤の集積有無判定の読影再現性について，判定委員間の一致率及び κ 係数を評価した．

BED006 試験では，盲検下で 3 名の読影者が独立して本剤 PET 画像の判定を実施した．本剤の集積有無判定の読影再現性について，読影者間の一致率及び κ 係数を評価した．

#### 2.7.3.1.7　半定量的指標の評価

NMK36-BT-P201 試験，NMK36-BT-P202 試験，NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験では，実施医療機関で採取された全組織の病理診断結果を用いて半定量的指標を評価した．試験ごとの要約を表 2.7.3-9 に示す．

表 2.7.3-9　各試験の半定量的指標の評価の要約

| 試験番号 | 対象例数及び組織採取数（中央病理診断結果） | 指標（対象：組織採取部位） | 評価方法 |
|---|---|---|---|
| NMK36-BT-P201 | 4 例 31 組織（腫瘍：29，非腫瘍：2） | T/N 比（対側比），T/N 比（小脳比）及び%SUVmax | ROC 曲線から各時間点（投与後 10 分点，30 分点及び 50 分点）における感度と特異度が最も高くなる閾値を推定 |
| NMK36-BT-P202 | 35 例 47 組織（腫瘍：38，非腫瘍：9） | SUVmax，T/N 比（対側比），T/N 比（小脳比）及び%SUVmax | Youden index の値を Cut-off 値としたときの分類（Cut-off 値以上を「腫瘍」，未満を「非腫瘍」）ごとの集計表を作成し，感度・特異度及びそれぞれの 95%信頼区間を算出 |
| NMK36-BT-P301 | 15 例 26 組織（腫瘍：22，非腫瘍：4） | SUVmax，T/N 比（対側比），T/N 比（小脳比）及び%SUVmax | 同上 |

| 試験番号 | 対象例数及び組織採取数（中央病理診断結果） | 指標（対象：組織採取部位） | 評価方法 |
|---|---|---|---|
| NMK36-BT-P302 | 21 例 37 組織（腫瘍：28，非腫瘍：9） | SUVmax ，T/N 比（対側比），T/N 比（小脳比）及び%SUVmax | 同上 |

### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.3.2.1 国内第 II 相試験（NMK36-BT-P201 試験：資料番号 5.3.5.2-1（評価）

NMK36-BT-P201 試験では，臨床症状・経過及び脳 MRI 検査から神経膠腫と臨床的に診断され，脳腫瘍の摘出術を予定している入院患者 5 例を対象に，本剤を静脈内に単回投与し，安全性及び有効性（神経膠腫の描出能，投与放射能量，PET 撮像開始時間）を探索的に評価した．本試験では，脳腫瘍患者に初めて本剤が投与されることを考慮し，第 I 相試験で安全性が確認されている 1 バイアル全量（検定日時において 185MBq/2.0mL）の単一用量を投与した．

病理組織学的診断結果が腫瘍であった組織採取部位に対するナビ用造影 MRI 画像の描出部との一致率は 82.8%（24/29 部位）であり，本剤 PET 画像（185MBq 投与画像）の投与後 10 分点中心，30 分点中心及び 50 分点中心の描出部との一致率は 86.2%（25/29 部位），89.7%（26/29 部位）及び 93.1%（27/29 部位）であった．病理組織学的診断結果が腫瘍であった組織採取部位に対しては，ナビ用造影 MRI 画像の描出部と比べていずれの時間点も本剤 PET 画像（185MBq 投与画像）の描出部との一致率の方が高かった．また，非腫瘍であった組織採取部位に対するナビ用造影 MRI 画像及び本剤 PET 画像（185MBq 投与画像）の非描出部との一致率はともに 100.0%（2/2 部位）であった．病理組織学的診断結果が腫瘍・非腫瘍であった組織採取部位に対する本剤 PET 画像の描出部・非描出部との一致率は，投与放射能量（87MBq 投与相当画像，185MBq 投与画像及び 270MBq 投与相当画像）にかかわらず，いずれの時間点（投与後 10 分点中心，30 分点中心及び 50 分点中心）も 86%以上の高い一致率であった．

#### 2.7.3.2.2 国内第 II 相試験（NMK36-BT-P202 試験）：資料番号 5.3.5.2-2（評価）

NMK36-BT-P202 試験では，臨床症状・経過及び MRI 検査から高悪性度神経膠腫又は低悪性度神経膠腫と臨床的に疑われ，摘出術を予定している患者 40 例を対象に，本剤を静脈内に単回投与し，有効性（陽性的中率，投与放射能量，PET 撮像開始時間）及び安全性を探索的に評価した．

本剤 1 回目画像での評価領域 1（26 領域）の陽性的中率は，100.0%（26/26 領域，95%信頼区間：86.8%-100.0%）で下限閾値 70%を統計的に有意に上回った（$p<0.001$）．本剤 1 回目画像での評価領域 1 の登録時の悪性度別の陽性的中率は，「高悪性度神経膠腫疑い群」が 100.0%（10/10 領域），「低悪性度神経膠腫疑い群」が 100.0%（16/16 領域）であった．また，本剤 2 回目画像での評価領域 1（23 領域）の陽性的中率は 100.0%（23/23 領域）であった．本剤 1 回目画像での評価領域 1 の投与放射能量群別の陽性的中率は「高投与放射能量群」，「低投与放射能量群」のいずれも 100.0%（13/13 領域）であった．組織採取部位における SUVmax，T/N（対側）比，T/N（小脳）比及び%SUVmax のいずれの指標も，その平均値は「非腫瘍」と比べて「腫瘍」が高値であった．

#### 2.7.3.2.3 国内第 III 相試験（NMK36-BT-P301 試験）：資料番号 5.3.5.2-3（評価）

NMK36-BT-P301 試験では，臨床症状・経過及び MRI 検査から神経膠腫と疑われ，開頭による腫瘍摘出術を予定している患者 20 例（45 例 : NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群を併合）を対象に本剤を静脈内に単回投与し，有効性（陽性的中率，診断能，PET 撮像開始時間）及び安全性を検証的に評価した.

FAS（併合）の評価領域 1（25 例, 25 領域）の陽性的中率［領域数, 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法及び Wilson 法），以下同様）］は 88.0%（22/25，68.8%-97.5%，70.0%-95.8%）であった．帰無仮説下での正規近似による検定を実施した結果，必要被験者数の設定に用いた診断の下限閾値 70%を統計的に有意に上回った（p＝0.003）．FAS の評価領域 1（11 例，11 領域）の陽性的中率は 100.0%（11/11，71.5%-100.0%，74.1%-100.0%）であった．FAS（併合）25 例の登録時の悪性度疑い別の評価領域 1 の陽性的中率は，高悪性度神経膠腫疑い群が 88.9%（16/18 領域）及び低悪性度神経膠腫疑い群が 85.7%（6/7 領域）であり，いずれの群においても高い陽性的中率を示した．FAS（併合）25 例の PET 撮像時間の範囲ごと（PET 撮像開始時間が本剤投与後 10 分から 30 分未満又は投与後 30 分から 50 分）の評価領域 1 の陽性的中率は，本剤投与後 10 分から 30 分未満症例が 89.5%（17/19 領域），投与後 30 分から 50 分症例が 83.3%（5/6 領域）であり，撮像開始時間によらず高い陽性的中率を示した．FAS（併合）（全採取組織；63 箇所）の SUVmax，T/N（対側）比，T/N（小脳）比及び%SUVmax いずれも「非腫瘍」と比べて「腫瘍」が高かったものの，それぞれの指標の「腫瘍」と「非腫瘍」の分布は重なっていた.

#### 2.7.3.2.4 国内第 III 相試験（NMK36-BT-P302 試験）：資料番号 5.3.5.1（評価）

NMK36-BT-P302 試験では，臨床症状・経過及び MRI 検査から神経膠腫と疑われ，開頭による腫瘍摘出術を予定している患者を対象に本剤を静脈内に単回投与し，有効性（転帰及び診断能）及び安全性を検証的に評価した. 有効性評価については 49 例を本剤投与群又は対照群にランダムに割付し, 1. MRI 画像情報を用いた腫瘍摘出術に本剤 PET 画像情報を上乗せすることが被験者の予後改善に寄与するかを確認すること（転帰評価），及び 2. 評価領域 1 の陽性的中率を検証すること（診断能評価）を目的とした．診断能評価は同時期に実施した NMK36-BT-P301 試験と併合して評価した.

主要評価項目である高悪性度神経膠腫疑い群における 9 箇月無増悪生存率（直接法）は，本剤投与群が 33.3%（4/12 例），対照群が 46.7%（7/15 例）で，本剤投与群は対照群を下回った．一方，副次的評価項目である高悪性度神経膠腫疑い群における 6 箇月無増悪生存率（直接法）は，本剤投与群が 69.2%（9/13 例），対照群が 60.0%（9/15 例）で，本剤投与群は対照群を上回った．高悪性度神経膠腫疑い群の無増悪生存期間の中央値は，本剤投与群が 225.0 日，対照群が 240.0 日で，本剤投与群は対照群を下回ったが，GBM 確定群（追加解析）では本剤投与群が 223.0 日，対照群が 157.5 日で，本剤投与群は対照群を上回った．ガイドライン[4)]等で知られている予後因子について単変量 Cox 回帰分析を実施した結果，「WHO グレード IV」及び「術前 KPS 90%未満」の因子が無増悪生存率を下げる方向に有意に影響していた.

腫瘍摘出計画時に本剤 PET 画像情報が腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合は，高悪性度神経膠腫疑い群では 53.3%（8/15 例），低悪性度神経膠腫疑い群では 11.1%（1/9 例）であり，実際の腫瘍摘出術においても変化はなかった. 腫瘍摘出前と比較して腫瘍摘出術後に KPS が悪化した症例の割合は，腫瘍摘出術後 3 日以内及び 28 日以降のいずれの時点においても，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．本剤投与群を対象に，腫瘍への本剤集積度（SUVmax）と予後との相関を評価した結果（追加解析），単変量 Cox 回帰分析にて SUVmax＝3.34 を閾値とした有意な相関が認められ（ハザード比＝23.46，95%信頼区間＝2.68-205.16，p＝0.004），SUVmax が 3.34 以上の群では，3.34 未満の群と比較して無増悪生存期間の中央値が有意に下回った（222.0 日　vs Not reached，p＜0.001）．

また，試験終了後に実施した追加評価では，有用性判定委員会により，高悪性度神経膠腫疑い群については 15 例中 7 例で有用性ありと判定され，うち 5 例は本剤を用いた PET 検査を追加したことにより生命予後改善に寄与したと判定された．低悪性度神経膠腫疑い群については，9 例中 4 例で有用性ありと判定され，うち 3 例は本剤を用いた PET 検査を追加したことにより正確な確定診断を得つつ術後の機能低下を回避できたことにより機能予後改善に寄与したと判定された．

#### 2.7.3.2.5　海外第 III 相試験（BED006 試験）：資料番号 5.3.5.2-4（参考）

BED006 試験では，NMK36-BT-P202 試験で得た NMK36-PET 画像，MRI 画像及び生検データが入手可能であった患者 35 例を対象に，本剤の有効性（診断能）を検証的に評価した．

NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の陽性的中率は，時間点 1 では読影者 1，2 及び 3 でそれぞれ 96.2%（25/26），96.2%（25/26）及び 96.4%（27/28）であり，時間点 2 では読影者 1，2 及び 3 でそれぞれ 96.0%（24/25），93.1%（27/29）及び 93.3%（28/30）であり，いずれも高い陽性的中率を示した．MRI（造影 T1 強調）の陽性的中率は 94.1%（16/17）であった．

#### 2.7.3.2.6　海外第 IV 相試験（BED008 試験）：資料番号 5.3.5.2-5（参考）

BED008 試験では，病理組織学的に脳腫瘍と診断され，データを後ろ向きに入手可能であった患者 82 例を対象に，フルシクロビン（$^{18}$F）の有効性（診断能）及び安全性を評価した．

再発神経膠腫に対するフルシクロビン（$^{18}$F）PET の陽性的中率は，88.2%（15/17）であった．初発神経膠腫に対する陽性的中率は 100.0%（1/1）であった．フルシクロビン（$^{18}$F）PET を初めて実施した日から死亡までの期間の中央値（95%信頼区間）は，初発神経膠腫では算出できず，再発神経膠腫では 9.8 箇月（6.8-13.4 箇月）であった．

### 2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.3.3.1　海外試験成績の外挿可能性

以下に示す内因性及び外因性民族的要因の状況から，2.7.3.3.2 以降に示す海外試験成績は，日本人に外挿可能であると判断した．

##### 2.7.3.3.1.1　内因性民族的要因

国内外の第 I 相試験において，日本人と白人における薬物動態学的評価の結果を比較した．2.7.2.3.1 に示したとおり，各試験に組み入れた日本人と白人の人口統計学的特性に明確な違いはなかった．本剤は薬理作用の発現を意図した薬剤ではなく，アミノ酸トランスポーターを介して腫瘍細胞に取り込まれるが，同じアミノ酸 PET（$^{11}$C-MET）は日本人及び外国人の神経膠腫患者の腫瘍において同程度に取り込まれるとの報告があり [9]，アミノ酸トランスポーターの発現の程度に人種差は認められないと考えられることから，上記の試験実施状況において，日本人と白人の薬物動態学的評価の結果を比較することは可能であると考えた．2.7.2.3 に示した薬物動態学的

評価の結果の比較を踏まえ，主に次に示す理由から，臨床評価に影響するほどの内因性民族的要因の差はなく，海外臨床試験成績を用いて本剤の有効性及び安全性を評価する上で内因性民族的要因の影響はないと判断した．

- 診断用放射性医薬品である本剤によって投与されるフルシクロビン（$^{18}$F）が極微量であることに加え，フルシクロビン（$^{18}$F）は肝臓にて代謝を受けないと考えられることから，代謝の影響は小さいと考えられる．
- 本剤は静脈内投与で使用されるため，生物学的利用率は 100％であり，吸収の影響を受けない．
- ラットにおいてフルシクロビン（$^{18}$F）は血漿タンパクに結合しないことが確認されている．
- 本剤によって投与されるフルシクロビンの量で，薬理作用は認められない．
- 国内外の第 I 相試験の結果から，日本人と白人におけるフルシクロビン（$^{18}$F）の薬物動態は類似しており，明らかな人種差は認められていない．

#### 2.7.3.3.1.2　外因性民族的要因

以下に示す理由から，臨床評価に影響するほどの外因性民族的要因の差はなく，海外臨床試験成績を用いて本剤の有効性及び安全性を評価する上で外因性民族的要因の影響はないと判断した．

- 外因性民族的要因である，気候，日光（日照時間），環境汚染，文化，社会経済的要因，教育水準及び言語などの因子と，神経膠腫の発症との間の直接的な関連性を示したエビデンスは得られていない．
- 神経膠腫の定義（分類）については，国内外共に WHO 分類が使用されている．
- 神経膠腫の診断及び治療については，国内では脳腫瘍取扱い規約[10]，及び脳腫瘍診療ガイドライン[11]に，海外では NCCN ガイドライン[12]に記載されている．神経膠腫を疑う場合，主に MRI を実施して腫瘍の有無や局在を確認した後，手術を行い，必要に応じて放射線治療や化学療法（テモゾロミド）を行う．治療後は，主に MRI で定期的にフォローアップし，再発を確認した後は可能であれば再手術を行い，必要に応じて放射線治療や化学療法（テモゾロミド，ニトロソウレア系薬剤）を行う．神経膠腫に対するアミノ酸 PET の使用については，海外では RANO-EANO からガイドラインが発出されており，腫瘍の描出や生検部位の選択，治療計画，術後の再発／壊死鑑別等のためにアミノ酸 PET（$^{11}$C-MET，$^{18}$F-FET，$^{18}$F-FDOPA）が推奨されている[13]. 国内では神経膠腫に対するアミノ酸 PET の使用に関するガイドラインはないものの，一部の先進的な医療機関では同様の目的でアミノ酸 PET（$^{11}$C-MET）が使用されている．以上の神経膠腫の診断及び治療方針に国内外で大きな違いはない．なお，国内外におけるアミノ酸 PET の使用状況が同様であること，及び同じアミノ酸 PET（$^{11}$C-MET）は初発の神経膠腫に対する治療後にも初発時と同程度に取り込まれるとの報告があることから[14]，国内外共に，初発及び再発の神経膠腫においてアミノ酸トランスポーターが発現していると考えられる．
- 国内試験（NMK36-BT-P301 試験, NMK36-BT-P302 試験）で使用された PET 装置は, Discovery ST Elite Performance, Discovery PET/CT D710, Discovery PET/CT 600 Motion, Discovery ST Elite, 及び Discovery PET/CT 600（690-Elite）（GE Healthcare 社），Biograph Sensation 16，Biograph 16，Biograph mCT 64-4R，TruePoint Biograph 6-4R System，Biograph mCT S(40)-4R，及び Biograph mCT-X 4R（Siemens 社），Aquiduo（東芝メディカルシステムズ社），並びに SET

3000BCT/X（島津製作所）であり，多くは海外メーカーの装置であった．BED008 試験で使用された PET 装置は不明であるが，海外メーカーの装置を使用したと考えられる．また，国内外の臨床現場で普及している PET 装置は，海外メーカーの装置が主流であると考えられる．したがって，国内外で使用される PET 装置に差はない．

・ 本剤 PET 画像の盲検下視覚的評価について，NMK36-BT-P202 試験における日本人読影者の結果と，BED006 試験における外国人読影者の結果を比較した結果，両者は同等の診断成績を示したことから，読影に携わる医師による診断能の差異はなかった．

#### 2.7.3.3.2　試験対象集団（診断能評価）

##### 2.7.3.3.2.1　人口統計学的及び他の基準値の特性

NMK36-BT-P201 試験，NMK36-BT-P202 試験，NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の診断能評価に関する有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-10 に示す．なお，国内第 III 相試験は NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群に割り付けられた被験者を併合して解析したため，併合した集団の人口統計学的及び他の基準値の特性も併せて示す．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，有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性は NMK36-BT-P202 試験のものと同じである．また，BED008 試験の有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-11 に示す．

NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の背景情報（年齢，性別，罹患疾病有無，KPS 及び組み入れ時の悪性度疑い）に明らかな差異は見られなかった．

表 2.7.3-10　各試験の有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性（国内試験）

| 試験番号 | | NMK36-BT-P201[a] | NMK36-BT-P202 | NMK36-BT-P301 | NMK36-BT-P302 | P301 と P302 を併合 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 対象被験者数 | | 4 | 35 | 15 | 21 | 36 |
| 年齢 | 平均値 | 54.3 | 53.1 | 58.3 | 52.0 | 54.6 |
| | 標準偏差 | 20.9 | 15.3 | 11.4 | 17.1 | 15.1 |
| | 最小値 | 32 | 21 | 37 | 31 | 31 |
| | 最大値 | 74 | 80 | 76 | 89 | 89 |
| 性別 | 男 | 2<br>（50.0） | 28<br>（80.0） | 10<br>（66.7） | 16<br>（76.2） | 26<br>（72.2） |
| | 女 | 2<br>（50.0） | 7<br>（20.0） | 5<br>（33.3） | 5<br>（23.8） | 10<br>（27.8） |
| 罹患疾病（P201 では既往歴） | あり | 2<br>（50.0） | 27<br>（77.1） | 12<br>（80.0） | 13<br>（61.9） | 25<br>（69.4） |
| | なし | 2<br>（50.0） | 8<br>（22.9） | 3<br>（20.0） | 8<br>（38.1） | 11<br>（30.6） |

| 試験番号 | | NMK36-BT-P201[a] | NMK36-BT-P202 | NMK36-BT-P301 | NMK36-BT-P302 | P301 と P302 を併合 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| KPS（P201 では未実施） | 100% | | 15 (42.9) | 4 (26.7) | 7 (33.3) | 11 (30.6) |
| | 90% | | 8 (22.9) | 9 (60.0) | 7 (33.3) | 16 (44.4) |
| | 80% | | 5 (14.3) | 0 (0.0) | 4 (19.0) | 4 (11.1) |
| | 70% | | 3 (8.6) | 1 (6.7) | 0 (0.0) | 1 (2.8) |
| | 60% | | 3 (8.6) | 1 (6.7) | 3 (14.3) | 4 (11.1) |
| | 50% | | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 40%以下 | | 0 (0.0) | | | |
| 登録時の悪性度疑い | 高悪性度神経膠腫疑い | 4 (100.0) | 17 (48.6) | 11 (73.3) | 12 (57.1) | 23 (63.9) |
| | 低悪性度神経膠腫疑い | | 18 (51.4) | 4 (26.7) | 9 (42.9) | 13 (36.1) |

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-[redacted]）を除いた集団

表 2.7.3-11　海外試験の有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

| 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） |
| 罹患疾病 | あり | 2（50.0） |
| | なし | 2（50.0） |
| KPS（BED008 では未実施） | | |
| 登録時の悪性度 | 高悪性度神経膠腫（グレード III，IV） | 56（68.3） |
| | 低悪性度神経膠腫（グレード II） | 25（30.5） |
| | 欠測 | 1（1.2） |

#### 2.7.3.3.2.2　試験から脱落した患者，中止時期及び中止理由の評価

NMK36-BT-P201 試験，NMK36-BT-P202 試験，NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験の診断能評価から脱落した症例の一覧を表 2.7.3-12 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り，BED008 試験はデータを後ろ向きに評価した試験であるため，両試験共に診断能評価から脱落した症例はいなかった．なお，第 III 相試験は NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群に割り付けられた被験者を併合して解析したため，併合した集団の一覧も併せて示した．全ての試験を通して，死亡あるいは副作用，併発症などの医学的な事象で中止となった症例はなかった．

表 2.7.3-12　各試験の診断能評価から脱落した症例一覧（国内試験）

| 試験番号 | | | NMK36-BT-P201 | NMK36-BT-P202 | NMK36-BT-P301 | NMK36-BT-P302 | P301 と P302 を併合 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 登録被験者数 | | | 6 | 42 | 22 | 26 | 48 |
| | 脱落理由 | 脱落時期 | | | | | |
| 脱落 | 同意撤回 | 投与前 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 適格性不適合 | 投与前 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| | 治験続行不可能 | 投与前 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 生検による組織採取中止 | 投与後 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 組織採取の計画不可 | 投与後 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 治験の続行困難 | 投与後 | 0 | 1 | 2 | 0 | 2 |
| | 治験と直接関係ない理由で中止 | 投与後 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| | 神経膠腫ではなかった被験者 | 投与後 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| | 組織採取部位情報なし | 投与後 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| | 他の症例と異なる方法で画像再構成を実施した | 投与後 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 有効性評価を行うのに満足しない | 投与後 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |

#### 2.7.3.3.3　全有効性試験の結果の比較検討（診断能）

#### 2.7.3.3.3.1　陽性的中率

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並びに NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験単独の評価領域 1 及び評価領域 2 の陽性的中率を表 2.7.3-13 に示す．また，登録時の悪性度疑い別の評価領域 1 の陽性的中率を表 2.7.3-14 に示す．

また，BED006 試験及び BED008 試験の陽性的中率を表 2.7.3-15 に示す．

表 2.7.3-13　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（%） | 100.0 | 88.0 | 100.0 | 78.6 |
| （陽性例数/評価例数） | （26/26） | （22/25） | （11/11） | （11/14） |
| 95%信頼区間（%）[a] | 86.8-100.0 | 68.8-97.5 | 71.5-100.0 | 49.2-95.3 |
| p 値[b] | p＜0.001 | p＝0.003 | 検定せず | 検定せず |
| 評価領域 2 | | | | |
| 陽性的中率（%） | 87.5 | 100.0 | 100.0 | 該当するデータなし |
| （陽性例数/評価例数） | （7/8） | （3/3） | （3/3） | |
| 95%信頼区間（%）[c] | 52.9-97.8 | 43.9-100.0 | 43.9-100.0 | |

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%
c. Wilson 法

表 2.7.3-14　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-P202（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（%） | 100.0 | 88.9 | 100.0 | 80.0 |
| （陽性例数/評価例数） | （10/10） | （16/18） | （8/8）67.6- | （8/10）49.0- |
| 95%信頼区間（%）[a] | 72.2-100.0 | 67.2-96.9 | 100.0 | 94.3 |
| 低悪性度神経膠腫疑い | | | | |
| 陽性的中率（%） | 100.0 | 85.7 | 100.0 | 75.0 |
| （陽性例数/評価例数） | （16/16） | （6/7） | （3/3） | （3/4） |
| 95%信頼区間（%）[a] | 80.6-100.0 | 48.7-97.4 | 43.9-100.0 | 30.1-95.4 |

a. Wilson 法

表 2.7.3-15　各試験の陽性的中率（海外試験）

| 試験番号 | BED006 | | | | | | BED008 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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[a] | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | - | - |
| 陽性的中率（%） | 96.2 | 96.0 | 96.2 | 93.1 | 96.4 | 93.3 | 100.0 | 88.2 |
| （陽性画像数/評価画像数） | （25/26） | （24/25） | （25/26） | （27/29） | （27/28） | （28/30） | （1/1） | （15/17） |
| 95%信頼区間（%）[b] | 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）

#### 2.7.3.3.3.2　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並びに NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験単独の感度及び特異度を表 2.7.3-16 に示す（NMK36-BT-P202 試験は該当データなし）.

また，BED006 試験及び BED008 試験の感度及び特異度を表 2.7.3-17 に示す.

表 2.7.3-16　各試験の感度及び特異度（国内試験）

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

a. 投与後 10 分点中心
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 2.7.3-17　各試験の感度及び特異度（海外試験）

| 試験番号 | BED006 | | | | | | BED008 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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[a] | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | - | - |
| 感度（%）<br>（真陽性数/腫瘍数[b]）<br>95%信頼区間（%）[c] | 65.8<br>（25/38）<br>48.6-80.4 | 64.9<br>（24/37）<br>47.5-79.8 | 65.8<br>（25/38）<br>48.6-80.4 | 73.0<br>（27/37）<br>55.9-86.2 | 71.1<br>（27/38）<br>54.1-84.6 | 75.7<br>（28/37）<br>58.8-88.2 | 100.0<br>（1/1）<br>2.5-100.0 | 100.0<br>（15/15）<br>78.2-100.0 |
| 特異度（%）<br>（真陰性数/非腫瘍数[d]）<br>95%信頼区間（%）[c] | 88.9<br>（8/9）<br>51.8-99.7 | 88.9<br>（8/9）<br>51.8-99.7 | 88.9<br>（8/9）<br>51.8-99.7 | 77.8<br>（7/9）<br>40.0-97.2 | 88.9<br>（8/9）<br>51.8-99.7 | 77.8<br>（7/9）<br>40.0-97.2 | -[e] | -[e] |

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（$^{18}$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）

#### 2.7.3.3.3.3　PET（－）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 2.7.3-18 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症例について，登録時の悪性度別の陰性的中率を表 2.7.3-19 に示す.

また，BED006 試験及び BED008 試験の陰性的中率を表 2.7.3-20 に示す.

表 2.7.3-18　各試験の陰性的中率（国内試験）

| 試験番号 | P301 と P302 を併合 | NMK36-BT-P301 | NMK36-BT-P302 |
|---|---|---|---|
| 陰性的中率（%）<br>（陰性例数[a]/評価例数[b]）<br>95%信頼区間（%）[c] | 30.8<br>（8/26）<br>16.5-50.0 | 30.0<br>（3/10）<br>10.8-60.3 | 31.3<br>（5/16）<br>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（－）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 2.7.3-19　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（%）<br>（陰性例数[a]/評価例数[b]）<br>95%信頼区間（%）[c] | 44.4<br>（8/18）<br>24.6-66.3 | 0.0<br>（0/8）<br>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 2.7.3-20　各試験の陰性的中率（海外試験）

| 試験番号 | BED006 | | | | | | BED008 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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[a] | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | - | - |
| 陰性的中率（%）<br>（陰性画像数/評価画像数）<br>95%信頼区間（%）[b] | 38.1<br>（8/21）<br>18.1-61.6 | 38.1<br>（8/21）<br>18.1-61.6 | 38.1<br>（8/21）<br>18.1-61.6 | 41.2<br>（7/17）<br>18.4-67.1 | 42.1<br>（8/19）<br>20.3-66.5 | 43.8<br>（7/16）<br>19.8-70.1 | -[c] | -[c] |

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. フルシクロビン（$^{18}$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）

#### 2.7.3.3.3.4　PET（－）領域の非腫瘍又は WHO グレード II 以下の的中率

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 試験単独の非腫瘍又は WHO グレード II 以下の的中率を表 2.7.3-21 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症例について，登録時の悪性度別の的中率を表 2.7.3-22 に示す．

表 2.7.3-21　各試験の PET（－）領域の非腫瘍又は WHO グレード II 以下の的中率

| 試験番号 | P301 と P302 を併合 | NMK36-BT-P301 | NMK36-BT-P302 |
|---|---|---|---|
| 的中率（%）<br>（グレード II 以下例数 [a]/評価例数 [b]）<br>95%信頼区間（%）[c] | 92.3<br>（24/26）<br>75.9-97.9 | 100.0<br>（10/10）<br>72.2-100.0 | 87.5<br>（14/16）<br>64.0-96.5 |

a. 中央病理診断にて病理組織学的に非腫瘍または WHO グレード II 以下の腫瘍と判定された症例数
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 2.7.3-22　登録時の悪性度疑い別の，PET（－）領域の非腫瘍又は WHO グレード II 以下の的中率（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 |
|---|---|---|
| 的中率（%）<br>（グレード II 以下例数 [a]/評価例数 [b]）<br>95%信頼区間（%）[c] | 88.9<br>（16/18）<br>67.2-96.9 | 100.0<br>（8/8）<br>67.6-100.0 |

a. 中央病理診断にて病理組織学的に非腫瘍または WHO グレード II 以下の腫瘍と判定された症例数
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

#### 2.7.3.3.3.5　半定量的評価（第 II 相試験及び第 III 相試験）

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並びに NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験単独の半定量的評価の集計結果を表 2.7.3-23（SUVmax），表 2.7.3-24［T/N（対側）比］，表 2.7.3-25［T/N（小脳）比］及び表 2.7.3-26（%SUVmax）に示す（NMK36-BT-P201 試験は該当するデータなし）．また，代表例として T/N（対側）比の散布図を図 2.7.3-1 に示す.

表 2.7.3-23　各試験の SUVmax

| 中央病理診断結果 | 記述統計量 | NMK36-BT-P202（1 回目画像） | P301 と P302 を併合 | NMK36-BT-P301 | NMK36-BT-P302 |
|---|---|---|---|---|---|
| 腫瘍 | 組織数 | 38 | 50 | 22 | 28 |
| | 平均値 | 2.26 | 2.11 | 2.88 | 1.51 |
| | 標準偏差 | 1.43 | 2.04 | 2.59 | 1.23 |
| | 最小値 | 0.33 | 0.23 | 0.36 | 0.23 |
| | 中央値 | 1.72 | 1.31 | 1.94 | 1.17 |
| | 最大値 | 5.46 | 10.55 | 10.55 | 5.23 |

| 中央病理診断結果 | 記述統計量 | NMK36-BT-P202（1 回目画像） | P301 と P302 を併合 | NMK36-BT-P301 | NMK36-BT-P302 |
|---|---|---|---|---|---|
| 非腫瘍 | 組織数 | 9 | 13 | 4 | 9 |
| | 平均値 | 0.85 | 1.50 | 1.47 | 1.52 |
| | 標準偏差 | 0.98 | 1.46 | 0.89 | 1.70 |
| | 最小値 | 0.21 | 0.68 | 0.84 | 0.68 |
| | 中央値 | 0.49 | 0.96 | 1.13 | 0.87 |
| | 最大値 | 3.38 | 5.90 | 2.77 | 5.90 |

表 2.7.3-24 各試験の T/N（対側）比

| 中央病理診断結果 | 記述統計量 | NMK36-BT-P202（1 回目画像） | P301 と P302 を併合 | NMK36-BT-P301 | NMK36-BT-P302 |
|---|---|---|---|---|---|
| 腫瘍 | 組織数 | 38 | 50 | 22 | 28 |
| | 平均値 | 9.31 | 7.41 | 9.15 | 6.04 |
| | 標準偏差 | 6.01 | 5.72 | 6.33 | 4.89 |
| | 最小値 | 1.68 | 1.06 | 1.06 | 1.13 |
| | 中央値 | 7.43 | 4.96 | 8.47 | 4.61 |
| | 最大値 | 21.39 | 21.50 | 20.68 | 21.50 |
| 非腫瘍 | 組織数 | 9 | 13 | 4 | 9 |
| | 平均値 | 3.52 | 6.64 | 4.55 | 7.56 |
| | 標準偏差 | 2.98 | 7.69 | 2.73 | 9.10 |
| | 最小値 | 1.07 | 2.37 | 2.37 | 2.57 |
| | 中央値 | 2.83 | 3.93 | 3.65 | 4.03 |
| | 最大値 | 11.14 | 30.80 | 8.53 | 30.80 |

表 2.7.3-25 各試験の T/N（小脳）比

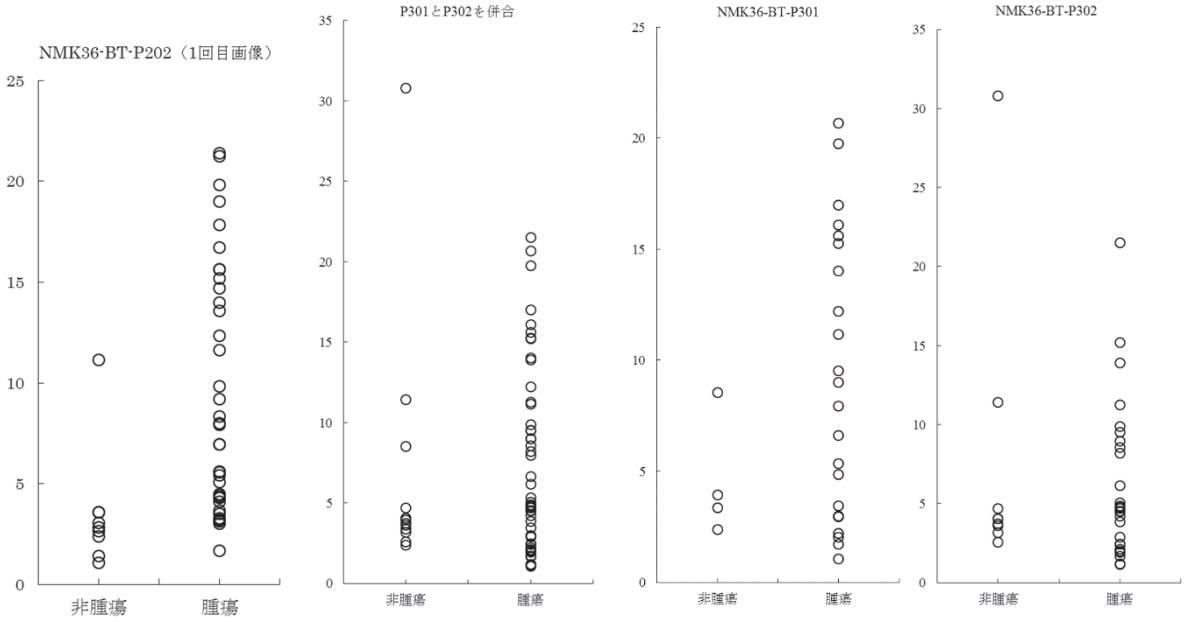
| 中央病理診断結果 | 記述統計量 | NMK36-BT-P202（1 回目画像） | P301 と P302 を併合 | NMK36-BT-P301 | NMK36-BT-P302 |
|---|---|---|---|---|---|
| 腫瘍 | 組織数 | 38 | 50 | 22 | 28 |
| | 平均値 | 6.32 | 5.16 | 6.26 | 4.30 |
| | 標準偏差 | 4.19 | 4.10 | 4.33 | 3.75 |
| | 最小値 | 0.90 | 0.74 | 0.88 | 0.74 |
| | 中央値 | 4.53 | 3.58 | 5.97 | 2.98 |
| | 最大値 | 15.60 | 15.75 | 15.75 | 15.45 |

| 中央病理診断結果 | 記述統計量 | NMK36-BT-P202（1 回目画像） | P301 と P302 を併合 | NMK36-BT-P301 | NMK36-BT-P302 |
|---|---|---|---|---|---|
| 非腫瘍 | 組織数 | 9 | 13 | 4 | 9 |
| | 平均値 | 2.43 | 3.97 | 2.86 | 4.47 |
| | 標準偏差 | 2.38 | 4.05 | 1.78 | 4.74 |
| | 最小値 | 0.62 | 1.47 | 1.47 | 2.02 |
| | 中央値 | 1.81 | 2.60 | 2.27 | 2.85 |
| | 最大値 | 8.56 | 16.79 | 5.44 | 16.79 |

表 2.7.3-26 各試験の%SUVmax

| 中央病理診断結果 | 記述統計量 | NMK36-BT-P202（1 回目画像） | P301 と P302 を併合 | NMK36-BT-P301 | NMK36-BT-P302 |
|---|---|---|---|---|---|
| 腫瘍 | 組織数 | 38 | 50 | 22 | 28 |
| | 平均値 | 70.17 | 56.0 | 60.1 | 52.7 |
| | 標準偏差 | 22.51 | 29.0 | 26.3 | 31.0 |
| | 最小値 | 16.40 | 3.4 | 10.2 | 3.4 |
| | 中央値 | 74.30 | 56.3 | 62.5 | 54.1 |
| | 最大値 | 100.00 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| 非腫瘍 | 組織数 | 9 | 13 | 4 | 9 |
| | 平均値 | 46.47 | 41.6 | 30.8 | 46.4 |
| | 標準偏差 | 31.48 | 35.7 | 23.8 | 40.2 |
| | 最小値 | 16.40 | 7.9 | 10.9 | 7.9 |
| | 中央値 | 29.60 | 32.0 | 24.3 | 33.3 |
| | 最大値 | 95.70 | 121.5 | 63.9 | 121.5 |

図 2.7.3-1　各試験の T/N（対側）比の散布図



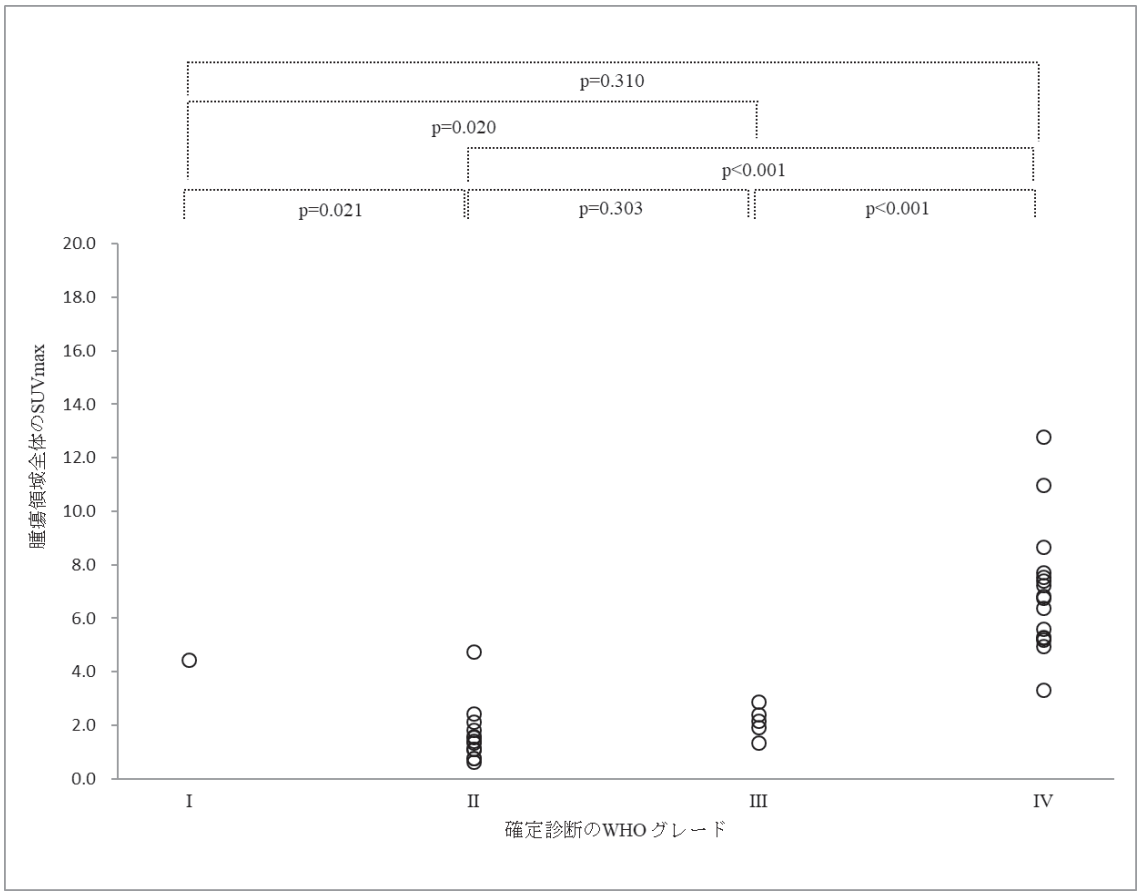

### 2.7.3.3.3.6　悪性度と半定量的指標の相関

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症例について，WHO 分類 2007 年版[15]による悪性度ごとの腫瘍領域全体の SUVmax 集計結果を表 2.7.3-27 に示す．また，同集計の散布図及び対応のない t 検定結果を図 2.7.3-2 に示す．

表 2.7.3-27　悪性度ごとの腫瘍領域全体の SUVmax（P301 と P302 を併合）

| 確定診断の WHO グレード | I | II | III | IV |
|---|---|---|---|---|
| 症例数 | 1 | 14 | 5 | 16 |
| 平均 | 4.46 | 1.62 | 2.14 | 7.00 |
| 標準偏差 | － | 1.04 | 0.56 | 2.34 |
| 最小値 | 4.46 | 0.65 | 1.35 | 3.34 |
| 中央値 | 4.46 | 1.40 | 2.17 | 6.79 |
| 最大値 | 4.46 | 4.76 | 2.87 | 12.79 |

図 2.7.3-2　悪性度と腫瘍領域全体の SUVmax の散布図及び対応のない t 検定結果




### 2.7.3.3.3.7　読影者間一致率（第 III 相試験）

NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群の被験者を併合した症例における，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係数を表 2.7.3-28 に示す．

また，BED006 試験における読影者間一致率及びκ係数を表 2.7.3-29 に示す．

表 2.7.3-28　P301 と P302 を併合した症例における，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 [a]） | κ係数（95%信頼区間 [a]） |
|---|---|---|---|---|
| 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（+）[b] | 29 | 96.6（82.8-99.4） | 0.838（0.530-1.000） |
| A-C | 造影 MRI（−）PET（+）[b] | 29 | 96.6（82.8-99.4） | 0.838（0.530-1.000） |
| B-C | 造影 MRI（−）PET（+）[b] | 29 | 100.0（88.3-100.0） | 1.000（1.000-1.000） |
| A-B | 造影 MRI（+）PET（+）[b] | 2 | 100.0（34.2-100.0） | 算出不能 [c] |
| A-C | 造影 MRI（+）PET（+）[b] | 2 | 100.0（34.2-100.0） | 算出不能 [c] |
| B-C | 造影 MRI（+）PET（+）[b] | 2 | 100.0（34.2-100.0） | 算出不能 [c] |

| 判定委員組み合わせ | 評価対象 | 組織数 | 一致率（%）（95%信頼区間 [a]） | κ係数（95%信頼区間 [a]） |
|---|---|---|---|---|
| A-B | 造影 MRI（－）PET（－）[b] | 32 | 84.4（68.2-93.1） | 0.355（-0.092-0.801） |
| A-C | 造影 MRI（－）PET（－）[b] | 32 | 78.1（61.2-89.0） | 0.411（0.073-0.748） |
| B-C | 造影 MRI（－）PET（－）[b] | 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

表 2.7.3-29　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 [a] | 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）

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

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腫瘍の悪性度が高いことを確認するため，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（＋）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比較した．結果を表 2.7.3-30 に示す．

表 2.7.3-30　各試験の同一被験者で 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

| 試験番号 | NMK36-BT-P202 | P301 と P302 を併合 | NMK36-BT-P301 | NMK36-BT-P302 |
|---|---|---|---|---|
| WHO グレード<br>PET（＋）＞PET（－）（%）<br>（例数） | 評価せず | 52.6<br>（10/19） | 66.7<br>（6/9） | 40.0<br>（4/10） |
| Ki-67<br>PET（＋）＞PET（－）（%）<br>（例数） | 100.0<br>（12/12） | 65.0<br>（13/20） | 88.9<br>（8/9） | 45.5<br>（5/11） |

| 試験番号 | NMK36-BT-P202 | P301 と P302 を併合 | NMK36-BT-P301 | NMK36-BT-P302 |
|---|---|---|---|---|
| 腫瘍細胞推定比率<br>PET（＋）＞PET（－）（%）<br>（例数） | 100.0<br>（12/12） | 65.0<br>（13/20） | 77.8<br>（7/9） | 54.5<br>（6/11） |

#### 2.7.3.3.3.9　本剤 PET 画像が腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合（NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験）

NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験にて，本剤 PET 画像が腫瘍摘出術前の計画時点で腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合を算出した．NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の本剤投与群の被験者を併合［FAS（併合）］並びに NMK36-BT-P301 試験（FAS）及び NMK36-BT-P302 試験単独［FAS（診断能）］での結果を表 2.7.3-31 に示す．

拡大又は縮小に寄与した割合は，両試験併合で 47.2%（17/36 例）であり，このうち拡大に寄与した割合は 30.6%（11/36 例），縮小に寄与した割合は 16.7%（6/36 例）であった．

表 2.7.3-31　本剤 PET 画像が腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合

| 項目 | | P301 と P302 を併合［FAS（併合）］ | NMK36-BT-P301（FAS） | NMK36-BT-P302［FAS（診断能）］ |
|---|---|---|---|---|
| 治療計画の変更（例数） | 拡大 | 11 | 5 | 6 |
| | 不変 | 19 | 6 | 13 |
| | 縮小 | 6 | 4 | 2 |
| | 合計 | 36 | 15 | 21 |
| 「拡大+縮小」に寄与した割合（%） | | 47.2 | 60.0 | 38.1 |
| 「拡大」に寄与した割合（%） | | 30.6 | 33.3 | 28.6 |
| 「縮小」に寄与した割合（%） | | 16.7 | 26.7 | 9.5 |

また，NMK36-BT-P302 試験では，悪性度疑い群毎に，腫瘍摘出術の計画時点に加えて，腫瘍摘出術を実施した後の時点についても，本剤 PET 画像が腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合を算出した．結果を表 2.7.3-32 に示す．

腫瘍摘出計画時に拡大又は縮小に寄与した割合は，高悪性度神経膠腫疑い群では 53.3%（8/15 例），低悪性度神経膠腫疑い群では 11.1%（1/9 例）であった．高悪性度神経膠腫疑い群で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．これら割合は，実際に腫瘍摘出術を実施した後の時点においても変化はなかった．

表 2.7.3-32　NMK36-BT-P302 試験にて本剤 PET 画像が腫瘍摘出術前後の時点で腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合（FAS 転帰評価）

| 項目 | | 高悪性度神経膠腫疑い群 | | 低悪性度神経膠腫疑い群 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 腫瘍摘出計画時 | 腫瘍摘出術後 | 腫瘍摘出計画時 | 腫瘍摘出術後 |
| 治療計画の変更 | 拡大 | 7（46.7） | 7（46.7） | 0　（0.0） | 0　（0.0） |
| | 不変 | 7（46.7） | 7（46.7） | 8（88.9） | 8（88.9） |
| | 縮小 | 1　（6.7） | 1　（6.7） | 1（11.1） | 1（11.1） |
| | 合計 | 15 | 15 | 9 | 9 |
| 「拡大+縮小」に寄与した割合（%） | | 53.3 | 53.3 | 11.1 | 11.1 |
| 「拡大」に寄与した割合（%） | | 46.7 | 46.7 | 0.0 | 0.0 |
| 「縮小」に寄与した割合（%） | | 6.7 | 6.7 | 11.1 | 11.1 |

#### 2.7.3.3.4　試験対象集団（転帰評価）

##### 2.7.3.3.4.1　人口統計学的及び他の基準値の特性

NMK36-BT-P302 試験の転帰評価に関する有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-33 に示す.

高悪性度神経膠腫疑い群においては，本剤投与群では男性の割合が多く（80.0%），対照群では女性の割合が多かった（66.7%）．また，本剤投与群の KPS が対照群よりも低い傾向であった.

低悪性度神経膠腫疑い群においては，本剤投与群で罹患疾病を有する被験者の割合が対照群よりも高かった.

BED008 試験では，診断能評価の有効解析集団と同じ集団（表 2.7.3-11）において，期待生存期間と比較して全生存期間を評価した.

表 2.7.3-33　転帰評価に関する有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

| 項目 | | 高悪性度神経膠腫疑い群 | | 低悪性度神経膠腫疑い群 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 本剤投与群 | 対照群 | 本剤投与群 | 対照群 |
| 対象被験者数 | | 15 | 15 | 9 | 8 |
| 年齢 | 平均値 | 62.1 | 54.4 | 39.2 | 40.9 |
| | 標準偏差 | 16.3 | 15.2 | 5.6 | 16.6 |
| | 最小値 | 38 | 22 | 31 | 20 |
| | 中央値 | 60.0 | 57.0 | 38.0 | 39.0 |
| | 最大値 | 89 | 75 | 51 | 69 |
| 性別 | 男 | 12　（80.0） | 5　（33.3） | 6　（66.7） | 5　（62.5） |
| | 女 | 3　（20.0） | 10　（66.7） | 3　（33.3） | 3　（37.5） |
| 罹患疾病 | あり | 10　（66.7） | 9　（60.0） | 5　（55.6） | 3　（37.5） |
| | なし | 5　（33.3） | 6　（40.0） | 4　（44.4） | 5　（62.5） |

| 項目 | | 高悪性度神経膠腫疑い群 | | 低悪性度神経膠腫疑い群 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 本剤投与群 | 対照群 | 本剤投与群 | 対照群 |
| KPS | 100% | 1　(6.7) | 6　(40.0) | 6　(66.7) | 4　(50.0) |
| | 90% | 6　(40.0) | 7　(46.7) | 3　(33.3) | 4　(50.0) |
| | 80% | 4　(26.7) | 1　(6.7) | 0　(0.0) | 0　(0.0) |
| | 70% | 1　(6.7) | 0　(0.0) | 0　(0.0) | 0　(0.0) |
| | 60% | 3　(20.0) | 1　(6.7) | 0　(0.0) | 0　(0.0) |
| | 50%以下 | 0　(0.0) | 0　(0.0) | 0　(0.0) | 0　(0.0) |
| 腫瘍全摘出の予定 | あり | 9　(60.0) | 10　(66.7) | 7　(77.8) | 6　(75.0) |
| | なし | 6　(40.0) | 5　(33.3) | 2　(22.2) | 2　(25.0) |
| $^{11}$C-MET検査の実施 | あり | 0　(0.0) | 0　(0.0) | 1　(11.1) | 0　(0.0) |
| | なし | 15　(100.0) | 15　(100.0) | 8　(88.9) | 8　(100.0) |

#### 2.7.3.3.4.2　試験から脱落した患者，中止時期及び中止理由の評価

NMK36-BT-P302 試験から脱落した症例の一覧を表 2.7.3-34 に示す．死亡あるいは副作用，併発症などの医学的な事象で中止となった症例はなかった．BED008 試験はデータを後ろ向きに評価した試験であるため，転帰評価から脱落した症例はいなかった．

表 2.7.3-34　NMK36-BT-P302 試験から脱落した症例一覧

| | | 高悪性度神経膠腫疑い群 | | 低悪性度神経膠腫疑い群 | |
|---|---|---|---|---|---|
| 割付け | | 本剤投与群 | 対照群 | 本剤投与群 | 対照群 |
| 登録被験者数 | | 17 | 15 | 9 | 8 |
| 脱落理由 | 脱落時期 | | | | |
| 同意撤回 | 投与前 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 治験と直接関係ない理由で中止 | 投与後腫瘍摘出術前 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 被験者の都合 | 腫瘍摘出術後 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 治験の続行困難 | 腫瘍摘出術後 | 0 | 0 | 1 | 0 |

### 2.7.3.3.5　全有効性試験の結果の比較検討（転帰評価）

#### 2.7.3.3.5.1　9 箇月無増悪生存率の比較（NMK36-BT-P302 試験）

（1）高悪性度神経膠腫疑い群

9 箇月無増悪生存率（直接法）は，本剤投与群が 33.3%（4/12 例），対照群が 46.7%（7/15 例）で，本剤投与群は対照群を下回り，計画時に設定した本剤が予後改善に寄与すると判断する基準を達成しなかった．PPS（転帰評価）についても同様の結果であった．

高悪性度神経膠腫確定群についても本剤投与群が 30.0%（3/10 例），対照群が 50.0%（8/16 例），GBM 確定群（追加解析）についても本剤投与群が 14.3%（1/7 例）対照群が 25.0%（2/8 例）で，高悪性度神経膠腫疑い群と同様に本剤投与群が対照群を下回る傾向であった．

一方，高悪性度神経膠腫疑い群のうち全摘ありの症例では，本剤投与群が 66.7%（2/3 例），対照群が 66.7%（4/6 例）で，同等であった．

なお，Kaplan-Meier 法により算出した 9 箇月無増悪生存率は，いずれの集団においても直接法と同様の傾向であった．

（2）低悪性度神経膠腫疑い群

9 箇月無増悪生存率（直接法）は，本剤投与群が 87.5%（7/8 例），対照群が 75.0%（6/8 例）で，本剤投与群は対照群を上回った．

一方，低悪性度神経膠腫確定群では，本剤投与群が 80.0%（8/10 例），対照群が 80.0%（4/5 例）で同等であった．

#### 2.7.3.3.5.2 6 箇月無増悪生存率の比較（NMK36-BT-P302 試験）

高悪性度神経膠腫疑い群における 6 箇月無増悪生存率（直接法）は，本剤投与群が 69.2%（9/13 例），対照群が 60.0%（9/15 例）で，本剤投与群は対照群を上回った．

高悪性度神経膠腫確定群についても同様に，本剤投与群が 72.7%（8/11 例），対照群が 62.5%（10/16 例），GBM 確定群は本剤投与群が 75.0%（6/8 例），対照群が 50.0%（4/8 例）で，本剤投与群が対照群を上回った．

一方，高悪性度神経膠腫疑い群のうち全摘ありの症例では，本剤投与群が 100.0%（3/3 例），対照群 100.0%（6/6 例）で，同等であった．

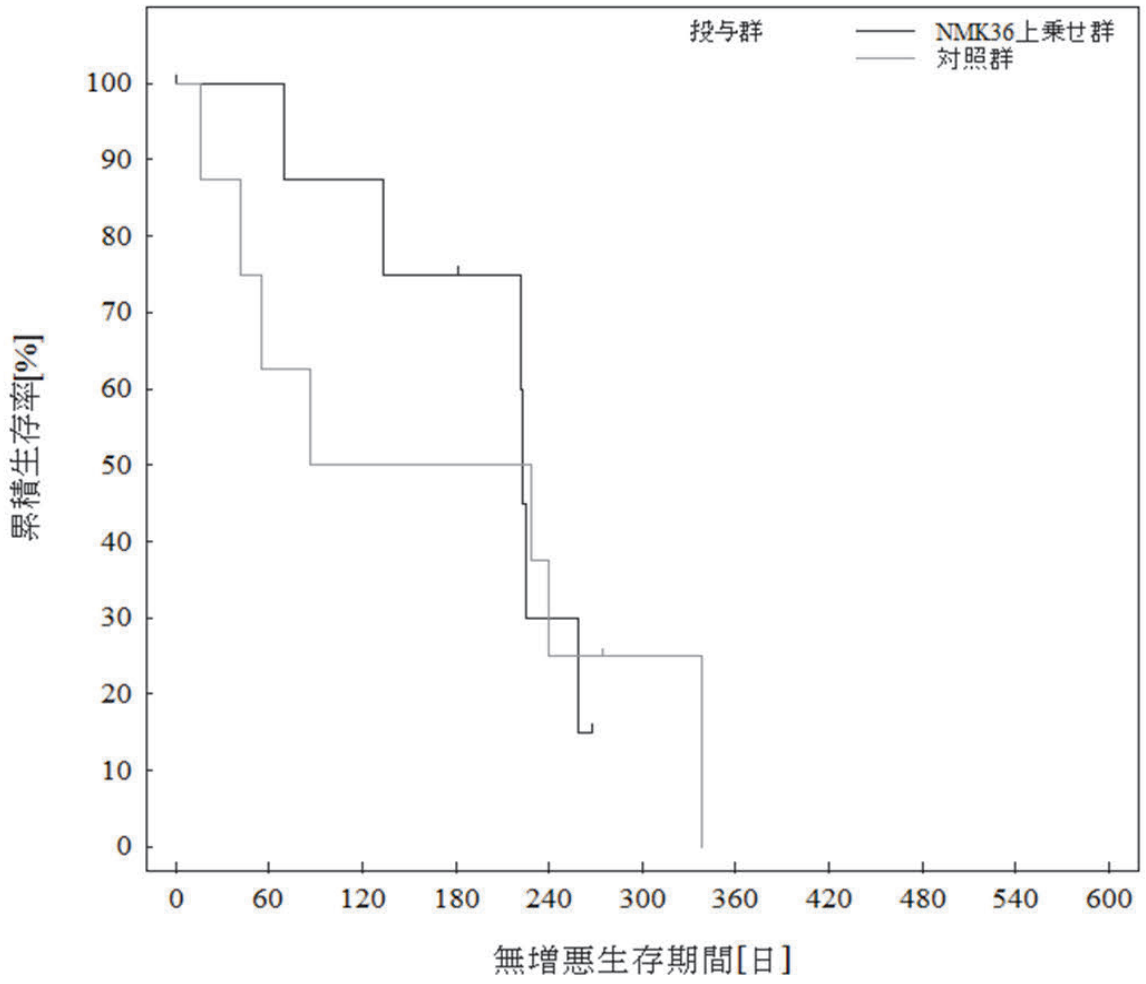
なお，Kaplan-Meier 法により算出した 6 箇月無増悪生存率は，いずれの集団においても直接法と同様の傾向であった．

#### 2.7.3.3.5.3 Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の比較（NMK36-BT-P302 試験）

高悪性度神経膠腫疑い群の無増悪生存期間の中央値は，本剤投与群が 225.0 日，対照群が 240.0 日で，本剤投与群は対照群を下回った．

上記の傾向は，高悪性度神経膠腫確定群でも同様であったが，GBM 確定群（追加解析）では本剤投与群が 223.0 日，対照群が 157.5 日で，本剤投与群は対照群を上回った（図 2.7.3-3）．

図 2.7.3-3　GBM 確定群における Kaplan-Meier 曲線




| | At Risk 例数 | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 無増悪生存期間 | 0 日 | 30 日 | 60 日 | 90 日 | 120 日 | 150 日 | 180 日 | 210 日 | 240 日 | 270 日 |
| 本剤投与群 | 10 | 8 | 8 | 7 | 7 | 6 | 6 | 5 | 2 | 0 |
| 対照群 | 8 | 7 | 5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 |

| | 無増悪生存期間中央値[日] | 無増悪生存期間中央値の95%信頼区間[日] | Log-rank 検定 |
|---|---|---|---|
| 本剤投与群 | 223.0 | 70.0-259.0 | p＝0.927 |
| 対照群 | 157.5 | 16.0-338.0 | |

### 2.7.3.3.5.4　KPS の変化の比較（NMK36-BT-P302 試験）

本剤 PET による画像情報を参考に腫瘍摘出範囲を決定した場合のリスクを評価するために，腫瘍摘出術前後の KPS の変化を評価した.

腫瘍摘出術前から腫瘍摘出術後に KPS が変化した症例の割合を表 2.7.3-35 に示す. 腫瘍摘出術後に KPS が悪化した症例の割合は，本剤投与群及び対照群それぞれ術後 3 日の時点で 50.0％（12/24 例）vs 60.9％（14/23 例）及び術後 28 日以降最初の来院日の時点で 34.8％（8/23 例）vs 31.8％（7/22 例）であり，腫瘍摘出術後 3 日以内及び 28 日以降のいずれの時点においても，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.

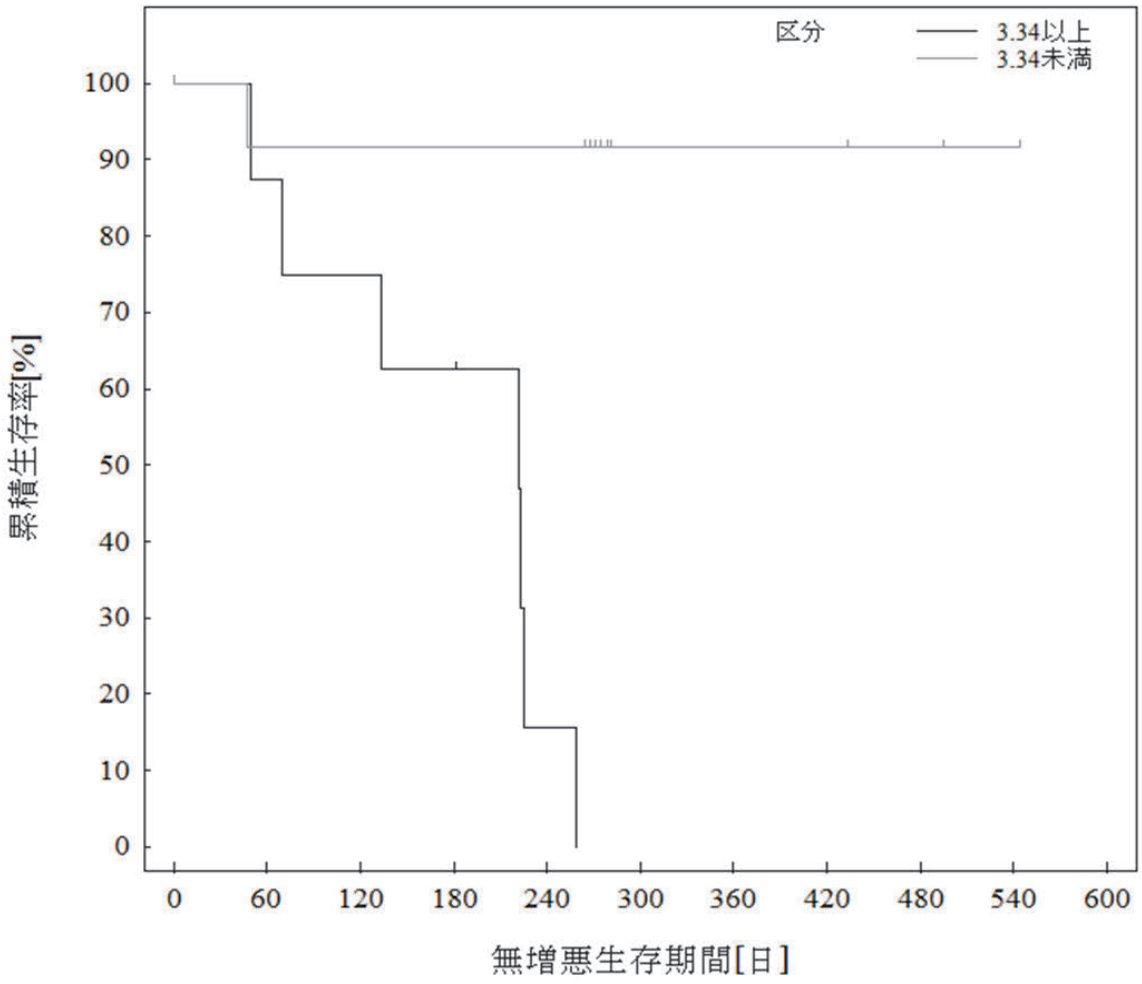
表 2.7.3-35　腫瘍摘出術前から腫瘍摘出術後に KPS が変化した症例の割合

| 時期 | 本剤投与群 | | | | 対照群 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 評価例数 | 改善 | 変化なし | 悪化 | 評価例数 | 改善 | 変化なし | 悪化 |
| | | 例数（%） | | | | 例数（%） | | |
| 腫瘍摘出術後 3 日以内 | 24 | 1（4.2） | 11（45.8） | 12（50.0） | 23 | 1（4.3） | 8（34.8） | 14（60.9） |
| 腫瘍摘出術後 28 日以降 | 23 | 5（21.7） | 10（43.5） | 8（34.8） | 22 | 3（13.6） | 12（54.5） | 7（31.8） |

#### 2.7.3.3.5.5　腫瘍への本剤集積度と予後との相関（NMK36-BT-P302 試験）

高悪性度神経膠腫疑い群及び低悪性度神経膠腫疑い群の本剤投与群を対象に，腫瘍への本剤集積度（SUVmax）と予後との相関を評価した結果（追加解析），単変量 Cox 回帰分析にて SUVmax＝3.34 を閾値とした有意な相関が認められ（ハザード比＝23.46, 95％信頼区間＝2.68-205.16, p＝0.004），SUVmax が 3.34 以上の群では 3.34 未満の群と比較して無増悪生存期間の中央値が有意に下回った（222.0 日　vs Not reached，p＜0.001，図 2.7.3-4）.

図 2.7.3-4　腫瘍への本剤集積度（SUVmax）と予後との相関




| | At Risk 例数 | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 無増悪生存期間 | 0 日 | 30 日 | 60 日 | 90 日 | 120 日 | 150 日 | 180 日 | 210 日 | 240 日 | 270 日 |
| SUVmax 3.34 以上 | 9 | 8 | 7 | 6 | 6 | 5 | 5 | 4 | 1 | 0 |
| SUVmax 3.34 未満 | 13 | 12 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 9 |

| | 無増悪生存期間中央値 [日] | 無増悪生存期間中央値の 95%信頼区間［日］ | Log-rank 検定 |
|---|---|---|---|
| SUVmax 3.34 以上 | 222.0 | 49.0-225.0 | P＜0.001 |
| SUVmax 3.34 未満 | - | - | |

### 2.7.3.3.5.6　本剤の個々の症例における有用性判定（NMK36-BT-P302 試験）

#### 2.7.3.3.5.6.1　高悪性度神経膠腫疑い群における有用性判定結果

有用性判定委員会による，個々の症例における経過の総括，並びに本剤の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）に示した．

高悪性度神経膠腫疑い群において，有用性有りと判定された症例は 15 例中 7 例であり，そのうち 5 例が生命予後改善に，2 例が機能予後改善に寄与したと判定された．

被験者が得たと判定された具体的なベネフィットは，以下の通りであった．

(1) 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（15 例中 5 例，NMK36-BT-P302-[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted] 及び [redacted]）

上記ベネフィットを得たと判定された 5 例はいずれも GBM で，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 [11]，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 [16]に基づいている．

実際の予後を表すデータとの関連については，8[redacted] 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-[redacted]）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 [17]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．

(2) 不必要な拡大摘出の回避が可能となることによる，機能予後改善への寄与（15 例中 1 例，NMK36-BT-P302-[redacted]）

上記ベネフィットを得たと判定された症例は，MRI 検査だけでは造影領域の全摘出に加え，造影領域外の FLAIR 高信号領域が言語機能に関わる機能野ではあるが明らかに腫瘍であった場合には追加切除が計画されていた．しかし，本剤を用いた PET 検査により造影領域外に集積が無く積極的な摘出の対象としなくてよいと判断できたことにより，不必要な摘出の回避が可能となり，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，切除すべき高悪性度の領域を同定できる」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 [5]に基づいている．

実際の予後を表すデータとの関連については，KPS が術前の 70%から術後は 90%へと機能予後の改善につながり有用であったことが示された．

(3) 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生検が可能となることによる，機能予後改善への寄与（15 例中 1 例，NMK36-BT-P302-[redacted]）

上記ベネフィットを得たと判定された症例は，MRI 検査だけでは造影病変に運動野が存在するため生検術が計画されるが，機能予後低下のリスクがあった．しかし，本剤を用いた PET 検査により造影領域外の FLAIR 高信号領域内に高集積部位が認められ，リスクの高い造影病変の生検を避け，よりリスクの低い造影領域外の PET 集積部位を切除する計画に変更できたことに

より，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生検が可能となり，機能予後改善に寄与したと判定された．

当該判定は，(2)と同様に「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，切除すべき悪性度の領域を同定できる」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[5]に基づいている．

実際の予後を表すデータとの関連については，運動野が主座の腫瘍であったものの KPS は術前の 80%から術後は 90%へと機能予後が改善され，かつ適切に病理診断が得られたことが示された．

#### 2.7.3.3.5.6.1.1　造影領域に対する腫瘍摘出率が 78%を超えて拡大摘出ができなかった症例

有用性判定委員会による判定の結果，本剤を用いた PET 検査で造影領域外に腫瘍が存在していた症例は，9 箇月無増悪生存率の評価が可能であった高悪性度神経膠腫疑い群 12 例中 10 例（NMK36-BT-P302-[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted] 及び [redacted]）であったものの，造影領域の腫瘍摘出率が 78%を超えて拡大摘出された症例は 6 例のみ（NMK36-BT-P302-[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted] 及び [redacted]）であった．造影領域の腫瘍摘出率が 78%を超えて拡大摘出ができなかった 4 例の理由は，有用性判定委員会による判定及び実施医療機関から収集した手術情報に基づくと以下の通りであり，3 例は摘出率向上による患者の生命予後よりも機能予後を優先したことによるものであった（2.7.6.9.5.8，表 2.7.6-96）．

- [redacted]：術者が造影領域と PET 陽性領域が一致していると考えたため．
- [redacted]：造影病変が右前頭葉運動野内に存在するため．
- [redacted]：運動野に近接しているため．
- [redacted]：腫瘍が広範囲かつ多発性であるため．

さらに，9 箇月無増悪生存率の評価が可能であった高悪性度神経膠腫疑い群 12 例中 3 例（25%，NMK36-BT-P302-[redacted]，[redacted] 及び [redacted]）は複数の病変を有する患者であった（2.7.6.9.5.8，表 2.7.6-96）．脳腫瘍全国統計調査第 14 版[18]によると，複数病変を有する患者の割合は最も頻度の高い膠芽腫でも 10%であり，本治験に組み入れられた高悪性度神経膠腫疑い群では統計値よりも頻度が高かった．複数病変を有する患者は，単発病変の患者と比較して技術的に高い摘出率を得ることが難しく[19]，NMK36-BT-P302 試験のような摘出率向上による生命予後改善を評価する試験には不適であったと考える．実際に，複数病変を有していた 3 例中全例で本剤を用いた PET 検査により造影領域外に腫瘍の存在が認められ，1 例は 78%を超えて拡大摘出が可能であったものの（NMK36-BT-P302-[redacted]），残りの 2 例は 78%を超えて拡大摘出が困難であった（NMK36-BT-P302-[redacted] 及び [redacted]）．

本剤の対象疾患である神経膠腫は，神経機能を司る脳に発生する浸潤性の腫瘍であるという特性があるため，腫瘍摘出率が向上するほど生命予後の改善が期待できる一方，神経機能が失われ術後の QOL が低下するリスクが高まる可能性がある．実際に，NMK36-BT-P302 試験に組み入れられた患者の個別の状況が上述のように多岐にわたり，本剤を用いた PET 検査が必ずしも腫瘍摘出率の向上による 9 箇月無増悪生存率の生命予後改善に活かされないケースがあった．

#### 2.7.3.3.5.6.1.2　本剤投与群で観察期間中に増悪と判定された症例

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-[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted] 及び [redacted]，増悪日の短い順）について，治験で得られたデータ（2.7.6.9.5.8，表 2.7.6-96）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，増悪となった要因を検討した結果を以下に示す．

(1) NMK36-BT-P302-[redacted]

臨床上は増悪と判断されないが，術後治療開始前の MRI 検査にて残存病変の増大が確認されたため治験手順に従い増悪と判定されたことが増悪となった要因と考えられた．

(2) NMK36-BT-P302-[redacted]

広範囲かつ多発性であり，左前頭葉（側脳室前角近傍），左視床，右島回に病変が存在した．右側の病変は摘出対象にできず腫瘍摘出率が造影領域の 29%に留まったこと，さらには当該右側の病変にも本剤 PET 集積が認められており活性の高い腫瘍病変を残していたことが増悪となった要因と考えられた．

(3) NMK36-BT-P302-[redacted]

膠芽腫の中でも Sanai らの報告 [16] における RPA 分類の最も予後不良な Group 4（腫瘍摘出率 95%以上・年齢 58 歳以上・術前腫瘍体積 13.7 $cm^3$ 以上）であったこと，加えて併存疾患の状態が悪く術後治療が十分に実施できなかったことが増悪となった要因と考えられた．

(4) NMK36-BT-P302-[redacted]

神経膠腫の進行ではなく老衰により死亡されたことが増悪判定となった要因と考えられた．

(5) NMK36-BT-P302-[redacted]

膠芽腫の中でも Sanai らの報告 [16] における RPA 分類の最も予後不良な Group 4（腫瘍摘出率が 95%未満）であったことが増悪となった要因と考えられた．

(6) NMK36-BT-P302-[redacted]

腫瘍の遺伝子型が予後の悪い MGMT 非メチル化であったこと（Stupp らの試験症例 [17] を MGMT メチル化の有無に関して解析した Hegi らの報告 [20] によると，全体の PFS 中央値 6.9 箇月に対し，MGMT 非メチル化症例の PFS 中央値は 5.3 箇月）が増悪となった要因と考えられた．

(7) NMK36-BT-P302-[redacted]

膠芽腫の中でも Sanai らの報告 [16] における RPA 分類の最も予後不良な Group 4（腫瘍摘出率 95%以上・年齢 58 歳以上・術前腫瘍体積 13.7 $cm^3$ 以上）であったことが増悪となった要因と考えられた．

(8) NMK36-BT-P302-[redacted]

膠芽腫の中でも Sanai らの報告 [16] における RPA 分類の最も予後不良な Group 4（腫瘍摘出率が 95%未満）であったことが増悪となった要因と考えられた．

#### 2.7.3.3.5.6.2　低悪性度神経膠腫疑い群における有用性判定結果

有用性判定委員会による，個々の症例における経過の総括，並びに本剤の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）に示した．

低悪性度神経膠腫疑い群において，有用性有りと判定された症例は 9 例中 4 例あり，そのうち 3 例が機能予後改善に，1 例が生命予後改善に寄与したと判定された．

被験者が得たと判定された具体的なベネフィットは，以下の通りであった．

(1) 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，機能予後改善への寄与（9 例中 3 例，NMK36-BT-P302-[redacted]，[redacted] 及び [redacted]）

上記ベネフィットを得たと判定された 3 例は，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[5]に基づいている．

実際の予後を表すデータとの関連については，3 例中 2 例（NMK36-BT-P302-[redacted] 及び [redacted]）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-[redacted]）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．

(2) 予後良好な組織型であると正確な確定診断を得ることで，放射線治療が回避可能となることによる，機能予後改善への寄与［9 例中 1 例，NMK36-BT-P302-[redacted]，(1)との重複症例］

上記ベネフィットを得たと判定された症例は，MRI 検査だけでは FLAIR 高信号領域の部分摘出が計画され，術後に放射線化学療法が実施される計画であった．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正確な確定診断を得ることができた結果，予後良好な乏突起膠腫（WHO グレード II）であったため，術後の放射線治療の回避が可能となり，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[5]に基づいている．

実際の予後を表すデータとの関連については，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) FLAIR 高信号領域外の腫瘍の拡大摘出による，生命予後改善への寄与（9 例中 1 例，NMK36-BT-P302-[redacted]）

上記ベネフィットを得たと判定された症例は，MRI 検査だけでは FLAIR 高信号領域外に存在する腫瘍が残存していたが，本剤を用いた PET 検査により FLAIR 高信号領域外に存在する腫瘍が特定できたことにより，術前の計画ではなかったものの FLAIR 高信号領域に対する摘出率が 90%を超えて拡大摘出が可能となり，生命予後改善に寄与したと判定された．

当該判定は，「画像上 90%以上の摘出が予後良好」という低悪性度神経膠腫の摘出率と予後との関連を調べた Smith ら[21]及び Nitta ら[22]の報告に基づいている．

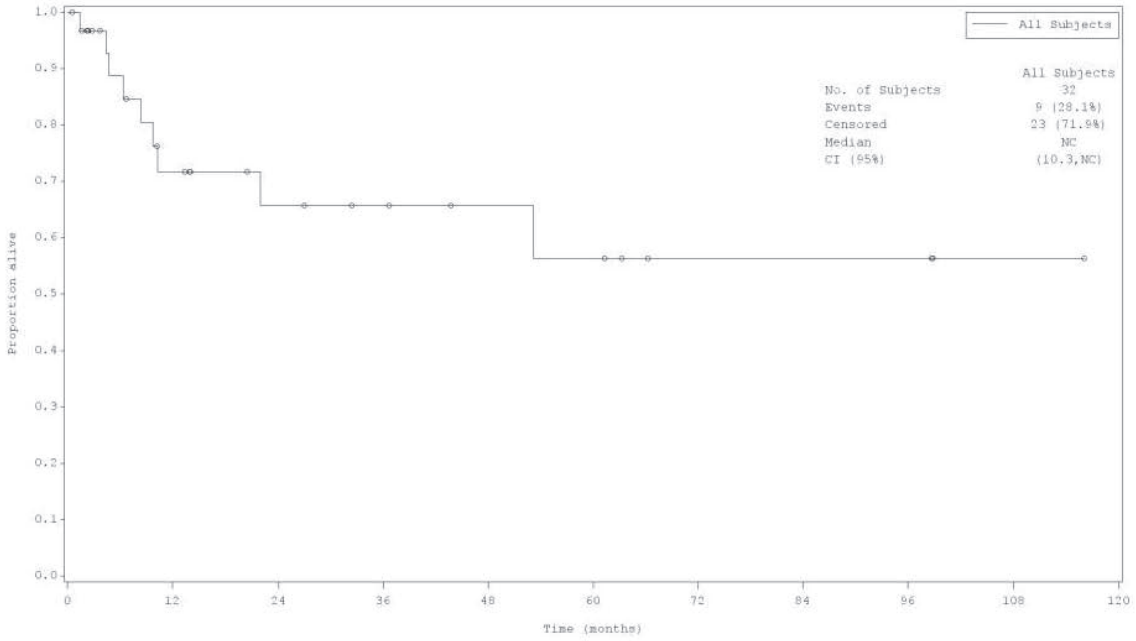
実際の予後を表すデータとの関連については，術後 265 日（8.8 箇月）時点で再発を認めていないが，予後良好な乏突起膠腫であるため現時点での判断は困難であるが有用性がないとは言えないと考察された．KPS は術前の 90%から術後も不変であることが示された．

#### 2.7.3.3.5.7　生存期間（BED008 試験）

生存期間は，死亡を確認した被験者についてはフルシクロビン（$^{18}$F）PET を初めて実施した日から死亡までの期間とし，死亡を確認できなかった被験者についてはフルシクロビン（$^{18}$F）PET を初めて実施した日から打ち切りまでの期間とした．生存期間の中央値（95%信頼区間）は，初発神経膠腫では算出できず，再発神経膠腫では 9.8 箇月（6.8-13.4 箇月）であった．生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-5 及び図 2.7.3-6 に示す．

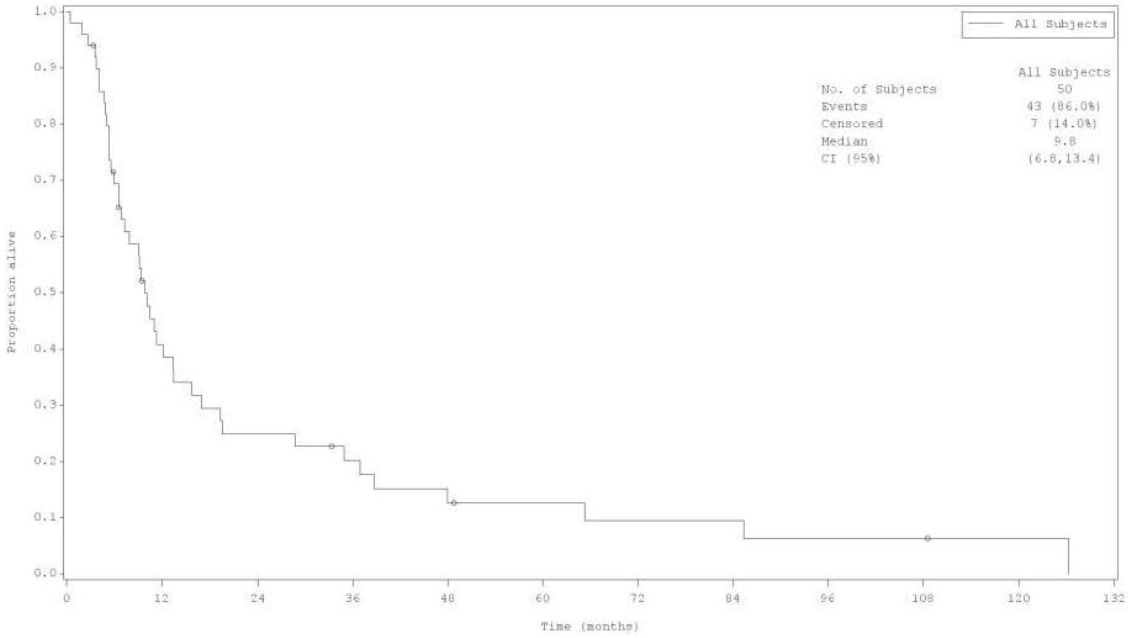
期待生存期間は，神経膠腫の種類と分類に応じて大きく異なる．初発及び再発 GBM と診断された患者の生存期間の中央値は，それぞれ 4.7 箇月及び 7.8 箇月と報告されている[23]．一方，WHO グレード II の組織型である星細胞腫の生存期間中央値は 5.6 年[23]，再発悪性神経膠腫（WHO グレード III 又は IV）の患者の生存期間の中央値は 15.76 箇月との報告[24]がある．

図 2.7.3-5　初発神経膠腫における生存期間の Kaplan-Meier 曲線




出典：BED008 試験　治験総括報告書　図 14.2.4.1

図 2.7.3-6　再発神経膠腫における生存期間の Kaplan-Meier 曲線




出典：BED008 試験　治験総括報告書　図 14.2.4.2

### 2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の投与量，撮像開始時間及びデータ収集時間については，以下のデータ及び公表手順書を基に検討した．

（1）投与量

・ NMK36-BT-P201 試験：投与直後～60 分までの連続収集データを用いて，以下の表のとおり各時間点で収集データ量を変えて作成した画像（いずれも 10 分間データ収集に相当する）それぞれの画像評価委員の判定結果（陽性又は陰性）と病理組織学的診断結果（腫瘍又は非腫瘍）とを比較した．

| 本剤投与後時間点 | 加算画像（収集データ量） | | |
|---|---|---|---|
| | 87MBq 投与相当画像 | 185MBq 投与画像 | 270MBq 投与相当画像 |
| 10 分点中心 | 約 5 分間加算 | 約 10 分間加算 | 約 15 分間加算 |
| 30 分点中心 | | | |
| 50 分点中心 | | | |

・ NMK36-BT-P202 試験：実投与量に基づき，高投与放射能量（185～270MBq）群と低投与放射能量（87～127MBq）群との評価領域 1 の陽性的中率を比較した．

（2）撮像開始時間

・ NMK36-BT-P201 試験：上記（1）の表のとおり．

- NMK36-BT-P202 試験：同一被験者で本剤投与後 10～20 分に撮像開始した画像（1 回目画像）と本剤投与後 40～50 分に撮像開始した画像（2 回目画像）との評価領域 1 の陽性的中率を比較した.
- NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験：本剤投与後 10～30 分未満に撮像開始した症例と本剤投与後 30～50 分に撮像開始した症例との評価領域 1 の陽性的中率を比較した.

（3）データ収集時間

- NMK36-BT-P201 試験：上記（1）の表のとおり.
- 日本核医学会の PET 核医学委員会が PET 撮像施設認証に用いている, $^{11}$C-メチオニンを用いた脳腫瘍 PET 撮像のためのファントム試験手順書 [25)]

#### 2.7.3.4.1　推奨用量（本剤投与量）に関する臨床情報の解析

NMK36-BT-P201 試験の投与放射能量及び撮像時間点別の，本剤 PET 画像の判定結果と病理組織学的診断結果との一致率を表 2.7.3-36 に示す．本剤 PET 画像による腫瘍，非腫瘍の一致率は投与放射能量に関わらず，いずれの時間点も 86%以上の高い一致率であった.

また，評価領域 1 の陽性的中率について，NMK36-BT-P202 試験での投与放射能量群別の結果を表 2.7.3-37 に示す．高投与放射能量群と低投与放射能量群の陽性的中率に差異はなかった.

表 2.7.3-36　NMK36-BT-P201 試験　投与放射能量及び撮像時間点別の，本剤 PET 画像の判定結果と病理組織学的診断結果との一致率

| | | | 組織採取部位数 | 87MBq 投与相当画像 | | 一致率 (%) | 185MBq 投与画像 | | 一致率 (%) | 270MBq 投与相当画像 | | 一致率 (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 陽性 | 陰性 | | 陽性 | 陰性 | | 陽性 | 陰性 | |
| 病理組織学的診断 | 投与後 10 分点中心 | 腫瘍 | 29 | 25 | 4 | 86.2 | 25 | 4 | 86.2 | 25 | 4 | 86.2 |
| | | 非腫瘍 | 2 | 0 | 2 | 100.0 | 0 | 2 | 100.0 | 0 | 2 | 100.0 |
| | 投与後 30 分点中心 | 腫瘍 | 29 | 26 | 3 | 89.7 | 26 | 3 | 89.7 | 26 | 3 | 89.7 |
| | | 非腫瘍 | 2 | 0 | 2 | 100.0 | 0 | 2 | 100.0 | 0 | 2 | 100.0 |
| | 投与後 50 分点中心 | 腫瘍 | 29 | 27 | 2 | 93.1 | 27 | 2 | 93.1 | 27 | 2 | 93.1 |
| | | 非腫瘍 | 2 | 0 | 2 | 100.0 | 0 | 2 | 100.0 | 0 | 2 | 100.0 |

表 2.7.3-37　投与量別の評価領域 1 の陽性的中率

| 試験番号 | 高投与放射能量群（166.5-297.0MBq） | | 低投与放射能量群（78.3-139.7MBq） | |
|---|---|---|---|---|
| NMK36-BT-P202（1 回目画像） | 陽性的中率（%）（陽性例数/評価例数） | 95 %信頼区間（%）[a] | 陽性的中率（%）（陽性例数/評価例数） | 95 %信頼区間（%）[a] |
| | 100.0（13/13） | 77.2-100.0 | 100.0（13/13） | 77.2-100.0 |

a. Wilson 法

#### 2.7.3.4.2　推奨用法（撮像開始時間及びデータ収集時間）に関する臨床情報の解析

NMK36-BT-P201 試験の投与放射能量及び撮像時間点別の一致率を表 2.7.3-36 に示す．いずれの撮像開始時間でも 86%以上の高い一致率を示していた．また，評価領域 1 の陽性的中率について，NMK36-BT-P202 試験，NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BTP302 試験の本剤投与群の被験者を併合，NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験での撮像開始時間別の結果を表 2.7.3-38 に示す．

表 2.7.3-38　各試験の撮像開始時間別の評価領域 1 の陽性的中率

| 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[a] | 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[b] | 68.6-97.1[c] | 67.6-100.0[c] | 52.3-94.9[c] |
| 後期 PET 撮像開始時間 | 投与後 40 分～50 分[d] | 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）[e] | （5/6） | （3/3） | （2/3） |
| 95%信頼区間（%） | 85.7-100.0[c] | 43.6-97.0[c] | 43.9-100.0[c] | 20.8-93.9[c] |

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

データ収集時間については以下の理由から 10 分間とした．

- NMK36-BT-P201 試験の結果，87MBq 投与相当画像（10 分間収集に相当する）の投与後 50 分中心の腫瘍及び非腫瘍の一致率が 93.1%及び 100.0%であったこと（表 2.7.3-36）から，10 分間のデータ収集を行えば同等の診断性能が得られると考えられること．
- NMK36-BT-P202 試験，NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験に参加した全医療機関に対し，$^{11}$C-メチオニンを用いた脳腫瘍 PET 撮像のためのファントム試験手順書[25]に規定

されている「本ファントム試験の共通画像として定義する収集時間 10 分のデータ」に従い，10 分間のデータ収集で PET 画像として十分な精度を有することを確認していること．

・ NMK36-BT-P201 試験ではデータ収集時間 10 分相当の画像で一致率が 86%以上であったこと（表 2.7.3-36），NMK36-BT-P202 試験，NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験では実際に 10 分収集で実施し、陽性的中率に差異がなかったこと（表 2.7.3-38）．

### 2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

本剤は半減期約 110 分の $^{18}F$ を含有し，単回投与で使用する放射性診断剤であるため，長期投与試験及び複数回投与試験は実施しておらず，効果の持続及び耐薬性には該当しない．

### 2.7.3.6　付録

なし

### 2.7.3.7　参考文献


1) 「診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」の一部改正について．平成 24 年 8 月 13 日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡別添.
2) 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.
3) 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.
4) 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・成人転移性脳腫瘍・中枢神経系原発悪性リンパ腫　2016 年版．Available from: http://www.jsn-o.com/guideline2016/index.html.
5) 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
6) 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: 163-72.
7) 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.
8) 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.
9) Falk Delgado A, Falk Delgado A. Discrimination between primary low-grade and high-grade glioma with 11C-methionine PET: a bivariate diagnostic test accuracy meta-analysis. Br J Radiol. 2018;91(1082).

10) 日本脳神経外科学会・日本病理学会編．第 1 部脳腫瘍取扱い規約．臨床・病理脳腫瘍取扱い規約．第 3 版．金原出版株式会社；2010. p. 1-85.
11) 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　成人脳腫瘍編 2 版．2019 年度版．Available from: https://www.jsn-o.com/guideline3/index1.html
12) National comprehensive cancer network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines); Central nervous system cancers. Version.1. 2019.
13) Vander Borght 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.
14) Ceyssens S, Van Laere K, de Groot T, Goffin J, Bormans G, Mortelmans L. [11C]methionine PET, histopathology, and survival in primary brain tumors and recurrence. AJNR Am J Neuroradiol. 2006;27(7):1432-7.
15) 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.
16) 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.
17) 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.
18) 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
19) Thomas RP, Xu LW, Lober RM, Li G, Nagpal S. The incidence and significance of multiple lesions in glioblastoma. J Neurooncol. 2013;112(1):91-7.
20) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352:997-1003.
21) Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. J Clin Oncol. 2008;26(8):1338-45.
22) Nitta M, Muragaki Y, Maruyama T, Ikuta S, Komori T, Maebayashi K, et al. Proposed therapeutic strategy for adult low-grade glioma based on aggressive tumor resection. Neurosurg Focus. 2015;38(1):E7
23) Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. J Neuropathol Exp Neurol. 2005;64(6):479-89.
24) Ruden E, Reardon DA, Coan AD, Herndon JE 2nd, Hornsby WE, West M, et al. Exercise behavior, functional capacity, and survival in adults with malignant recurrent glioma. J Clin Oncol. 2011;29(21):2918-23.
25) 日本核医学会・PET 核医学委員会．11C-メチオニンを用いた脳腫瘍 PET 撮像のためのファントム試験手順書　第 3 版．2017.

# アキュミン静注

## 第 2 部（モジュール 2）：
## CTD の概要（サマリー）

## 2.7　臨床概要

## 2.7.4　臨床的安全性

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
2.7.4 臨床的安全性 ..... 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 ..... 4
2.7.4.2 有害事象 ..... 12
2.7.4.3 臨床検査値の評価 ..... 27
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 29
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 30
2.7.4.6 市販後データ ..... 31
2.7.4.7 付録 ..... 35
2.7.4.8 参考文献 ..... 35

**用語及び略号一覧**

| 用語及び略号 | 内容 |
|---|---|
| 本剤 | フルシクロビン（$^{18}$F) を有効成分とする診断用放射性医薬品, 開発コード: NMK36 |
| Bq，MBq | 放射能量を表す SI 単位<br>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）<br>Mega Becquerel：メガベクレル（＝1.0×10$^{6}$Bq） |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準 |
| MedDRA/J | Medical dictionary for regulatory activities terminology（医薬品規制用語集）日本語版 |
| PET | Positron emission tomography：ポジトロン断層撮影 |

## 2.7.4　臨床的安全性

### 2.7.4.1　医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本剤の安全性は，表 2.7.4-1 に示した臨床試験のうち，神経膠腫に関する国内 4 試験の成績を中心として評価した．

表 2.7.4-1　安全性の評価に用いた臨床試験一覧

| 試験番号（相） | 対象及び被験者数 [a] | 実投与量及び投与回数 | 資料番号／区分 |
|---|---|---|---|
| NMK36P1（国内第 I 相） | 健康成人 6 例 | 174.4～201.4MBq を 1 回 | 5.3.3.1-1／評価 |
| NMK36-BT-P201（国内第 II 相） | 神経膠腫患者 5 例 | 200.0～214.9MBq を 1 回 | 5.3.5.2-1／評価 |
| NMK36-BT-P202（国内第 II 相） | 神経膠腫疑い患者 40 例 | 106.0～287.1MBq を 1 回 | 5.3.5.2-2／評価 |
| NMK36-PC-P201（国内第 II 相） | 前立腺癌患者 10 例 | 93.8～287.8MBq を 1 回 | 5.3.5.4-1／参考 |
| NMK36-PC-P202（国内第 II 相） | 前立腺癌患者 68 例 | 90.2～295.0MBq を 1 回 | 5.3.5.4-2／参考 |
| NMK36-PC-P203（国内第 II 相） | 前立腺癌患者 29 例 | 105.2～266.6MBq を 1 回 | 5.3.5.4-3／参考 |
| NMK36-BT-P301（国内第 III 相） | 神経膠腫疑い患者 20 例 | 64.8～303.6MBq を 1 回 | 5.3.5.2-3／評価 |
| NMK36-BT-P302（国内第 III 相） | 神経膠腫疑い患者 25 例 | 91.9～252.4MBq を 1 回 | 5.3.5.1／評価 |
| GE-148-001（海外第 I 相） | 健康成人 6 例<br>前立腺癌患者 6 例 | 健康成人：151.0～156.0MBq を 1 回<br>前立腺癌患者：408.0～431.0MBq を 1 回 | 5.3.3.1-2／参考 |
| BED008（海外第 IV 相） | 神経膠腫患者 82 例 | 51.8～451.4MBq を 1～5 回 [b] | 5.3.5.2-5／参考 |

a. 安全性解析対象集団
b. 実投与放射能量及び投与回数のデータを後ろ向きに収集しており，64 例で 1 回，14 例で 2 回，3 例で 3 回，及び 1 例で 5 回投与されていた．

##### 2.7.4.1.1.1　安全性の評価方法

BED008 試験以外の試験では，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）について治験薬投与前後で検査を実施し，安全性を評価した．

投与前の検査は，NMK36P1 試験では治験薬投与前日及び当日に実施し，他の試験では治験薬投与当日に実施した．投与後の検査は，NMK36P1 試験では入院下で治験薬投与から投与 2 日目

（投与後 24 時間)までの規定した時間点及び投与 7 日目(±1 日)の再来院時に実施した.GE-148-001 試験では治験薬投与 2 日目（投与後 24 時間）までの規定した時間点に実施した．NMK36-BT-P201 試験及び NMK36-PC-P201 試験では，入院下で治験薬投与 2 日目まで実施した．その他の試験（NMK36-BT-P202 試験，NMK36-PC-P202 試験，NMK36-PC-P203 試験，NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験）では，PET-CT 撮像後及び治験薬投与後 2～7 日の間に 1 回実施した．

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．

(1)　有害事象の定義

有害事象の定義は「治験薬が投与された後に起こる，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常，感染症を含む），症状又は病気のことであり，治験薬との因果関係の有無は問わない」とした．

(2)　有害事象の重症度

有害事象の重症度は表 2.7.4-2 及び表 2.7.4-3 のとおり定義した．

表 2.7.4-2　重症度分類の定義（国内試験及び GE-148-001 試験）

| 分類 | 重症度分類の定義 | |
|---|---|---|
| | 国内試験 | GE-148-001 試験 |
| 軽度 | 症状又は臨床検査値等の異常が一過性又は軽微であるもの | 忍容性があるもの |
| 中等度 | 症状又は臨床検査値等の異常が臨床的・医学的に無視できないもの | 通常の活動を妨げるもの |
| 高度 | 症状又は臨床検査値等の異常が臨床的・医学的に著しく，日常生活・活動を拘束するもの | 活動不能（日常生活・活動を拘束するもの） |

表 2.7.4-3　重症度分類の定義（BED008 試験）

| CTCAE グレード | 重症度分類の定義 |
|---|---|
| グレード 1 | 軽症，症状がない若しくは軽度の症状がある，臨床所見若しくは検査所見のみ，又は治療を要さない |
| グレード 2 | 中等症，最小限／局所的／非侵襲的治療を要する，又は年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限 |
| グレード 3 | 重症若しくは医学的に重大であるがただちに生命を脅かすものではない，入院若しくは入院期間の延長を要する，活動不能／動作不能，又は身の回りの日常生活動作の制限 |
| グレード 4 | 生命を脅かす，又は緊急処置を要する |
| グレード 5 | 有害事象による死亡 |

CTCAE：Common Terminology Criteria for Adverse Events

(3)　因果関係

因果関係の判定基準は表 2.7.4-4～表 2.7.4-6 のとおり定義した．「関連なし」以外を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした．なお，GE-148-001 試験における因果関係の判定基準は不明であった．

表 2.7.4-4　因果関係分類の定義（NMK36P1 試験，NMK36-BT-P201 試験，NMK36-BT-P202 試験，NMK36-PC-P201 試験及び NMK36-PC-P202 試験）

| 判定基準 | 因果関係分類の定義 |
|---|---|
| 関連なし | 有害事象発現の原因として，原疾患，合併症，併用薬，併用処置等，治験薬以外の他の要因を明確に特定できる，又は事象の発現状況と時間関係，薬理などから治験薬を要因とする合理的な可能性がない |
| 関連を否定できない | 有害事象発現の直接的な原因として，原疾患，合併症，併用薬，併用処置等，治験薬以外の他の要因を特定できない，又は発現事象と時間的関係などから治験薬を要因とする可能性があるかもしれない |
| 多分関連あり | 有害事象が治験薬投与又は治験薬の血中（組織，体液）濃度とのしかるべき時間的関係において発現及び消失し，原疾患，合併症，併用薬，併用処置等，他の要因が否定される |
| 明らかに関連あり | 有害事象が治験薬投与又は治験薬の血中（組織，体液）濃度とのしかるべき時間的関係において発現及び消失し，かつ複数の被験者で同様の事象を認めた |
| 関連不明 | 因果関係評価のための情報不足により，上記の判定ができない場合 |

表 2.7.4-5　因果関係分類の定義（NMK36-PC-P203 試験，NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験）

| 判定基準 | 因果関係分類の定義 |
|---|---|
| 関連なし | 治験薬と有害事象との間の因果関係について，合理的な可能性がなく，因果関係を否定できる． |
| 関連あり | 上記以外 |

表 2.7.4-6　因果関係分類の定義（BED008 試験）

| 判定基準 | 因果関係分類の定義 |
|---|---|
| 関連なし | 治験薬との関連を確実に否定できる事象である |
| 関連の可能性あり | 治験薬の投与後に合理的な時系列に従って発現する以下の事象である：治験薬に対する既知又は予想反応パターンに従うが，他の多くの要因によって生じた可能性がある |
| 多分関連あり | 治験薬の投与後に合理的な時系列に従って発現する以下の事象である：治験薬に対する既知又は予想反応パターンに従う，治験薬投与を中止するか減量することによって確認される，又は患者の臨床状態の既知の特徴，若しくは他の介入で説明される可能性が低い |
| 明らかに関連あり | 治験薬の既知の毒性である，又は治験薬の投与後に合理的な時系列に従って発現する以下の事象である：治験薬に対する既知又は予想反応 |

| 判定基準 | 因果関係分類の定義 |
|---|---|
| | パターンに従う，治験薬投与を中止するか減量することによって確認される，又は他の合理的な仮説では説明されない |

(4)　重篤な有害事象

重篤な有害事象は以下のとおり定義した．

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（有害事象の発現時点において，患者が死の危険にさらされていた場合を指し，仮にもっと重篤であれば死を招いたかもしれないという意味ではない）
- 入院又は入院期間の延長が必要であるもの（有害事象治療のために入院又は入院期間の延長になった場合を指し，検査を行うための入院又はその期間の延長，有害事象が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院は含まれない）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損を来すもの
- その他の医学的に重要な状態

(5)　使用した有害事象の辞書

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．用いたバージョンについては 2.7.4.2.1，2.7.4.6.1 及び 2.7.4.6.2 の有害事象集計表の脚注に示した．

(6)　臨床検査

臨床検査は，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査を評価した．臨床検査項目を表 2.7.4-7～表 2.7.4-9 に示す．なお，BED008 試験では臨床検査を評価しなかった．

表 2.7.4-7　臨床検査項目（NMK36P1 試験）

| 検査 | 臨床検査項目 |
|---|---|
| 血液学的検査 | 赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，網状赤血球数，平均赤血球容積，平均赤血球血色素量，平均赤血球血色素濃度，白血球数，白血球分画（好中球，好酸球，リンパ球，単球，好塩基球），血小板数 |
| | 凝固検査項目：プロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間，フィブリノゲン濃度 |
| 血液生化学的検査 | アルブミン，ALP，AST（GOT），ALT（GPT），γGTP，LDH，総ビリルビン，直接ビリルビン，間接ビリルビン，尿素窒素，クレアチニン，総クレアチンホスホキナーゼ，総蛋白，A/G 比，トリグリセリド，総コレステロール，グルコース（血糖），Na，K，Cl，Ca，P |
| 尿検査 | 蛋白，糖，ウロビリノーゲン，潜血，pH，ケトン体，ビリルビン |

表 2.7.4-8 臨床検査項目（GE-148-001 試験）

| 検査 | 臨床検査項目 |
|---|---|
| 血液学的検査 | 赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，白血球数，白血球分画，血小板数 |
| | 凝固検査項目：プロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| 血液生化学的検査 | アルブミン，ALP，AST（GOT），ALT（GPT），GGT，LDH，総ビリルビン，直接ビリルビン，間接ビリルビン，尿素窒素，クレアチニン，総クレアチンホスホキナーゼ，総蛋白，グルコース（血糖），Na，K，Cl，Ca |
| 尿検査 | 蛋白，糖，潜血，pH，ケトン体，ビリルビン |

表 2.7.4-9 臨床検査項目（NMK36-BT-P201 試験，NMK36-BT-P202 試験，NMK36-PC-P201 試験，NMK36-PC-P202 試験，NMK36-PC-P203 試験，NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験）

| 検査 | 臨床検査項目 |
|---|---|
| 血液学的検査 | 赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，白血球数，白血球分画（好中球，好酸球，リンパ球，単球，好塩基球），血小板数 |
| | 凝固検査項目：プロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間，フィブリノゲン濃度 |
| 血液生化学的検査 | アルブミン，ALP，AST（GOT），ALT（GPT），γGTP，LDH，総ビリルビン，尿素窒素，クレアチニン，総クレアチンホスホキナーゼ，総蛋白，A/G 比[a]，トリグリセリド，総コレステロール，グルコース（血糖），Na，K，Cl，Ca，P |
| 尿検査 | 蛋白，糖，潜血 |

a. NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験では実施しなかった．

(7) バイタルサイン及び心電図

バイタルサインは，第 I 相試験（NMK36P1 試験及び GE-148-001 試験）では血圧，脈拍数，体温及び呼吸数を，第 II 相試験（NMK36-BT-P201 試験，NMK36-BT-P202 試験，NMK36-PC-P201 試験，NMK36-PC-P202 試験及び NMK36-PC-P203 試験），並びに第 III 相試験（NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験）では血圧及び脈拍数を測定した．心電図検査は，第 I 相試験では安静時 12 誘導及び第 II 誘導心電図を，第 II 相試験及び第 III 相試験では安静時 12 誘導心電図を測定した．なお，BED008 試験ではバイタルサイン及び心電図を評価しなかった．

#### 2.7.4.1.1.2 安全性の解析

##### 2.7.4.1.1.2.1 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 10 試験において，フルシクロビン（$^{18}$F）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．

#### 2.7.4.1.1.2.2 解析方法

(1) 有害事象

各試験で，有害事象が発現した被験者の総数及び割合を算出した．有害事象の重症度，重篤度及び治験薬との因果関係は，有害事象別に被験者数，各有害事象件数の総数及び割合を算出した．

(2) 臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査値及びバイタルサインの測定値は，治験薬投与前後のデータから，時間点ごとの記述統計量を算出した．また，投与前後の測定値の経時的変化を，グラフにより評価した．定量的な測定項目については，投与前後の測定値を比較した．定性的な測定項目については，投与前後の比較をクロス集計を用いて評価した．なお，検定の多重性については考慮しないこととした．

### 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

国内試験では，投与液量を一定にして，投与時刻を調整することで投与放射能量を調整した．NMK36P1 試験及び NMK36-BT-P201 試験では投与時に 185MBq となるように投与した．NMK36-PC-P201 試験の全身撮影の対象被験者では投与時に 87～270MBq，骨盤部ダイナミック撮像の対象被験者では 185MBq となるように投与した．NMK36-BT-P202 試験，NMK36-PC-P202 試験及び NMK36-PC-P203 試験では投与時に 87～127MBq 及び 185～270MBq となるように投与した．NMK36-BT-P301 試験及び NMK36-BT-P302 試験では投与時に 87～270MBq となるように投与した．なお，NMK36-PC-P202 試験の高投与放射能量群（投与時に 185～270MBq となるように投与する被験者），及び NMK36-BT-P301 試験の各 1 例で液漏れにより規定の液量が投与されず，実投与放射能量がそれぞれ 153.7MBq 及び 64.8MBq となった．

海外試験のうち，GE-148-001 試験では投与液量を調整することで投与放射能量を調整し，健康成人では投与時に 150MBq，前立腺癌患者では実効線量が 10mSv を超えない量となるように投与した．BED008 試験では治験薬の投与は行っておらず，実投与放射能量のデータを後ろ向きに収集した．

各試験における実投与放射能量を表 2.7.4-10～表 2.7.4-12 に示す．

表 2.7.4-10　国内試験における実投与放射能量の要約（安全性解析対象集団）

| 項目 | | NMK36P1 | NMK36-BT-P201 | NMK36-BT-P202 | NMK36-PC-P201[a] | NMK36-PC-P202[a] | NMK36-PC-P203 | NMK36-BT-P301 | NMK36-BT-P302 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 例数 | | 6 | 5 | 40 | 10 | 68 | 29 | 20 | 25 |
| 実投与放射能量 MBq | 平均値 | 195.02 | 207.44 | 186.1 | - | - | 178.3 | 173.43 | 180.31 |
| | 標準偏差 | 10.32 | 6.17 | 67.0 | - | - | 59.7 | 81.25 | 44.56 |
| | 最小値 | 174.4 | 200.0 | 106.0 | 93.8 | 90.2 | 105.2 | 64.8 | 91.9 |
| | 中央値 | 198.75 | 207.20 | 171.1 | - | - | 137.0 | 150.25 | 179.40 |
| | 最大値 | 201.4 | 214.9 | 287.1 | 287.8 | 295.0 | 266.6 | 303.6 | 252.4 |

a. NMK36-PC-P201 試験及び NMK36-PC-P202 試験では被験者全体の投与放射能の平均値, 標準偏差, 中央値を算出しなかった.
出典：NMK36P1 試験　治験総括報告書　表 12.1-1，NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　表 16.2.5-1，NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　表 11.3-1，NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　表 11.3-1，NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 12.1-1 及び NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 12.1-1

表 2.7.4-11　NMK36-PC-P201 試験及び NMK36-PC-P202 試験における実投与放射能量の要約（安全性解析対象集団）

| 項目 | | NMK36-PC-P201 | | NMK36-PC-P202 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 全身撮像 | 骨盤部ダイナミック撮像 | 前立腺全摘術群 | | ホルモン療法群 | |
| | | | | 低投与放射能量群 | 高投与放射能量群 | 低投与放射能量群 | 高投与放射能量群 |
| 例数 | | 5 | 5 | 23 | 21 | 12 | 12 |
| 実投与放射能量 MBq | 平均値 | - | - | 126.61 | 244.48 | 119.91 | 244.33 |
| | 標準偏差 | - | - | 8.84 | 39.71 | 12.71 | 32.81 |
| | 最小値 | 93.8 | 194.3 | 102.9 | 153.7 | 90.2 | 195.6 |
| | 中央値 | - | - | 127.10 | 261.10 | 120.95 | 254.30 |
| | 最大値 | 287.8 | 202.4 | 137.6 | 295.0 | 135.7 | 291.4 |

出典：NMK36-PC-P201 試験　治験総括報告書　表 12.1-1 及び NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　表 11.3-1

表 2.7.4-12　海外試験における実投与放射能量の要約（安全性解析対象集団）

| 項目 | | GE-148-001 | | | BED008 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 健康成人 | 前立腺癌患者 | 全体 | |
| 例数 | | 6 | 6 | 12 | 105[a] |
| 実投与放射能量 MBq | 平均値 | 153.83 | 418.17 | 286.00 | 339.18 |
| | 標準偏差 | 2.23 | 10.46 | 138.23 | 80.844 |
| | 最小値 | 151.0 | 408.0 | 151.0 | 51.8 |
| | 中央値 | 155.00 | 415.50 | 282.00 | 371.80 |
| | 最大値 | 156.0 | 431.0 | 431.0 | 451.4 |

a. 複数回投与を受けた被験者については，全ての投与の情報を収集した.
出典：GE-148-001 試験　治験総括報告書　表 10 及び BED008 試験　治験総括報告書　表 20

#### 2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

国内において，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 21～29 歳）であった．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．

前立腺癌患者を対象とした 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．

各試験の人口統計学的特性を表 2.7.4-13 及び表 2.7.4-14 に示す．

表 2.7.4-13　人口統計学的特性（国内試験）

| | | NMK36P1 | NMK36-BT-P201 | NMK36-BT-P202 | NMK36-PC-P201 | NMK36-PC-P202 | NMK36-PC-P203 | NMK36-BT-P301 | NMK36-BT-P302 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 健康成人 | 神経膠腫患者 | 神経膠腫疑い患者 | 前立腺癌患者 | 前立腺癌患者 | 前立腺癌患者 | 神経膠腫疑い患者 | 神経膠腫疑い患者 |
| 安全性解析対象集団 | | 6 | 5 | 40 | 10 | 68 | 29 | 20 | 25 |
| 年齢 | 平均値 | 24.0 | 53.6 | 55.0 | 69.9 | 67.3 | 67.9 | 55.4 | 54.3 |
| 歳 | 標準偏差 | 3.0 | 18.1 | 15.8 | 7.9 | 6.0 | 5.4 | 14.0 | 17.4 |
| | 最小値 | 21 | 32 | 21 | 54 | 51 | 57 | 23 | 31 |
| | 中央値 | 23.0 | 51.0 | 58.0 | 72.5 | 68.0 | 69.0 | 58.0 | 49.0 |
| | 最大値 | 29 | 74 | 84 | 81 | 82 | 77 | 76 | 89 |
| 性別 | 男性 | 6 (100.0) | 2 (40.0) | 31 (77.5) | 10 (100.0) | 68 (100.0) | 29 (100.0) | 13 (65.0) | 18(72.0) |
| 例（%） | 女性 | 0 (0.0) | 3 (60.0) | 9 (22.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (35.0) | 7(28.0) |
| 体重 | 平均値 | 60.85 | 56.82 | 63.89 | 64.55 | 65.46 | 66.19 | 61.16 | 63.86 |
| kg | 標準偏差 | 4.74 | 16.92 | 10.36 | 9.37 | 7.58 | 8.59 | 11.83 | 13.14 |
| | 最小値 | 57.1 | 38.8 | 45.4 | 45.1 | 51.4 | 48.8 | 38.0 | 40.8 |
| | 中央値 | 58.35 | 50.20 | 62.80 | 65.60 | 65.60 | 65.50 | 63.45 | 62.30 |
| | 最大値 | 67.4 | 82.0 | 81.6 | 78.1 | 95.4 | 85.0 | 79.5 | 85.1 |

出典：NMK36P1 試験　治験総括報告書　表 11.2-1，NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　表 11.2-1　，NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　表 11.2-1，NMK36-PC-P201 試験　治験総括報告書　表 11.2-1，NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　表 11.2-1，NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　表 11.2-1，NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 14.1-2 及び NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 14.1-2

表 2.7.4-14　人口統計学的特性（海外試験）

| | | GE-148-001 | | | BED008 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 健康成人 | 前立腺癌患者 | 合計 | |
| 安全性解析対象集団 | | 6 | 6 | 12 | 82[a] |
| 年齢 | 平均値 | 22.8 | 66.8 | 44.8 | 52.2 |
| 歳 | 標準偏差 | 1.17 | 5.00 | 23.24 | 11.50 |
| | 最小値 | 21 | 60 | 21 | 27 |
| | 中央値 | 23.0 | 66.0 | 42.0 | 53.0 |
| | 最大値 | 24 | 75 | 75 | 80 |

| | | GE-148-001 | | | BED008 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 健康成人 | 前立腺癌患者 | 合計 | |
| 性別<br>例（%） | 男性 | 3 (50.0) | 6 (100.0) | 6 (50.0) | 51 (62.2) |
| | 女性 | 3 (50.0) | 0 (0.0) | 6 (50.0) | 31 (37.8) |
| 体重<br>kg | 平均値 | 67.80 | 89.07 | 78.43 | 83.5 |
| | 標準偏差 | 12.48 | 7.82 | 14.90 | 16.92 |
| | 最小値 | 53.6 | 80.0 | 53.6 | 55 |
| | 中央値 | 66.00 | 87.00 | 82.00 | 81.5 |
| | 最大値 | 88.0 | 101.4 | 101.4 | 146 |

a. 体重は 64 例から収集したデータを示す.

出典：GE-148-001 試験　治験総括報告書　表 7 及び BED008 試験　治験総括報告書　表 7

### 2.7.4.2　有害事象

#### 2.7.4.2.1　有害事象の解析

(1) NMK36P1 試験

NMK36P1 試験における有害事象の要約，有害事象の発現割合，及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合を，表 2.7.4-15～表 2.7.4-17 に示す.

安全性解析対象集団 6 例中 2 例（33.3%）に 2 件の有害事象が報告された．血中フィブリノゲン減少及び注射部位紅斑が各 1 例 1 件であり，いずれも重症度は軽度，治験薬との因果関係が否定できないものであり，医学的処置を必要とせず回復した.

死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象は認められなかった.

表 2.7.4-15　有害事象の要約（NMK36P1 試験）

| | 例（%） |
|---|---|
| 安全性解析対象集団 | 6 |
| 有害事象発現例数 | 2 (33.3) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 | 2 (33.3) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 (0.0) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0.0) |
| 中止に至った有害事象 | 0 (0.0) |

出典：NMK36P1 試験　治験総括報告書　表 11.4-3，表 14.2.2-1～14.2.2-6

表 2.7.4-16　有害事象の発現割合（NMK36P1 試験）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 例（%） | | |
|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 安全性解析対象集団 | 6 | | |
| 発現例数 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　注射部位紅斑 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　血中フィブリノゲン減少 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J ver.13.0

出典：NMK36P1 試験　治験総括報告書　表 11.4-2

表 2.7.4-17　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合（NMK36P1 試験）

| 器官別大分類<br>基本語 | 例（%） | | |
|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 安全性解析対象集団 | 6 | | |
| 発現例数 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注射部位紅斑 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中フィブリノゲン減少 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J ver.13.0
出典：NMK36P1 試験　治験総括報告書　表 14.2.1-4

(2)　GE-148-001 試験

GE-148-001 試験における有害事象の要約，有害事象の発現割合，及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合を，表 2.7.4-18～表 2.7.4-20 に示す．

安全性解析対象集団 12 例中 4 例（33%）に 4 件の有害事象が報告された．健康成人では，血中カルシウム減少及び国際標準比増加が各 1 例 1 件であり，いずれも重症度は軽度であった．前立腺癌患者では注射部位紅斑及び注射部位疼痛が各 1 例 1 件であり，いずれも重症度は軽度であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，前立腺癌患者で発現した注射部位紅斑 1 例 1 件のみであった．

死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4-18　有害事象の要約（GE-148-001 試験）

| | 例（%） | | |
|---|---|---|---|
| | 健康成人 | 前立腺癌患者 | 合計 |
| 安全性解析対象集団 | 6 | 6 | 12 |
| 有害事象発現例数 | 2 (33) | 2 (33) | 4 (33) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 | 0 (0) | 1 (17) | 1 (8) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 中止に至った有害事象 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

出典：GE-148-001 試験　治験総括報告書　表 11

表 2.7.4-19　有害事象の発現割合（GE-148-001 試験）

| 器官別大分類<br>基本語 | 例（%） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 健康成人 | | | 前立腺癌患者 | | | 合計 | | |
| | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 安全性解析対象集団 | 6 | | | 6 | | | 12 | | |
| 発現例数 | 2 (33) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (33) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (33) | 0 (0) | 0 (0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (33) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (17) | 0 (0) | 0 (0) |
| 注射部位紅斑 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (17) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (8) | 0 (0) | 0 (0) |
| 注射部位疼痛 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (17) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (8) | 0 (0) | 0 (0) |
| 臨床検査 | 2 (33) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (17) | 0 (0) | 0 (0) |
| 血中カルシウム減少 | 1 (17) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (8) | 0 (0) | 0 (0) |

| 器官別大分類<br>基本語 | 例（%） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 健康成人 | | | 前立腺癌患者 | | | 合計 | | |
| | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 国際標準比増加 | 1 (17) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (8) | 0 (0) | 0 (0) |

MedDRA/J ver.22.0 で読み替えた.
出典：GE-148-001 試験　治験総括報告書　表 13

表 2.7.4-20　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合（GE-148-001 試験）

| 器官別大分類<br>基本語 | 例（%） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 健康成人 | | | 前立腺癌患者 | | | 合計 | | |
| | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 安全性解析対象集団 | 6 | | | 6 | | | 12 | | |
| 発現例数 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (17) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (8) | 0 (0) | 0 (0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (17) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (8) | 0 (0) | 0 (0) |
| 注射部位紅斑 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (17) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (8) | 0 (0) | 0 (0) |

MedDRA/J ver.22.0 で読み替えた.
出典：GE-148-001 試験　治験総括報告書　表 13 から作成

(3)　NMK36-BT-P201 試験

NMK36-BT-P201 試験における有害事象の要約，有害事象の発現割合，及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合を，表 2.7.4-21～表 2.7.4-23 に示す.

安全性解析対象集団 5 例中 2 例（40.0%）に 3 件の有害事象が報告された．頭痛 1 例 2 件，倦怠感 1 例 1 件であり，重症度はいずれも軽度，医学的処置を必要とすることなく回復した.

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，頭痛 1 例 1 件のみであった.

死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象は認められなかった.

表 2.7.4-21　有害事象の要約（NMK36-BT-P201 試験）

| | 例（%） |
|---|---|
| 安全性解析対象集団 | 5 |
| 有害事象発現例数 | 2 (40.0) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 | 1 (20.0) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 (0.0) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0.0) |
| 中止に至った有害事象 | 0 (0.0) |

出典：NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　表 12.2-1，表 12.2-2，表 14.3.2-1～14.3.2-3

表 2.7.4-22　有害事象の発現割合（NMK36-BT-P201 試験）

| 器官別大分類 [a]<br>基本語 [b] | 例（%） | | |
|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 安全性解析対象集団 | 5 | | |
| 発現例数 | 2 (40.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

| 器官別大分類 [a]<br>基本語 [b] | 例（%） | | |
|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 倦怠感 | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J ver.14.1

a. 同一被験者に同一の器官別大分類の有害事象が複数発現した場合は，最も高い重症度に 1 回のみ計上した．

b. 同一被験者に同一の基本語の有害事象が複数発現した場合は，最も高い重症度に 1 回のみ計上した．

出典：NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　表 12.2-3

表 2.7.4-23　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合（NMK36-BT-P201 試験）

| 器官別大分類<br>基本語 | 例（%） | | |
|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 安全性解析対象集団 | 5 | | |
| 発現例数 | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J ver.14.1

出典：NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　表 14.3.1-4

(4)　NMK36-BT-P202 試験

NMK36-BT-P202 試験における有害事象の要約，有害事象の発現割合，及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合を，表 2.7.4-24～表 2.7.4-26 に示す．

安全性解析対象集団 40 例中 7 例（17.5%）に 12 件の有害事象が報告された．片麻痺，大脳障害，心室性期外収縮，嗅覚錯誤，上気道の炎症，皮膚剥脱，血中ブドウ糖増加，血圧上昇，尿中ブドウ糖陽性，好中球数減少，白血球数増加及び尿中蛋白陽性が各 1 例 1 件であった．

重症度が高度の有害事象が 1 件（血圧上昇），中等度が 3 件（片麻痺，大脳障害及び血中ブドウ糖増加各 1 件）認められた．これらの事象は同一被験者で発現し，いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され，薬剤処置により回復した．

治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 5 例 5 件認められ，内訳は心室性期外収縮，嗅覚錯誤，尿中ブドウ糖陽性，白血球数増加及び尿中蛋白陽性が各 1 件であった．重症度はいずれも軽度であり，医学的処置を必要とせず回復した（転帰不明の尿中ブドウ糖陽性を除く）．

死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4-24　有害事象の要約（NMK36-BT-P202 試験）

| | 例（%） |
|---|---|
| 安全性解析対象集団 | 40 |
| 有害事象発現例数 | 7 (17.5) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 | 5 (12.5) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 (0.0) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0.0) |
| 中止に至った有害事象 | 0 (0.0) |

出典：NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　表 12.2-1，表 12.2-2，表 14.3.2-1～表 14.3.2-3

表 2.7.4-25　有害事象の発現割合（NMK36-BT-P202 試験）

| 器官別大分類<br>基本語 | 軽度<br>被験者数（%） | 中等度<br>被験者数（%） | 高度<br>被験者数（%） |
|---|---|---|---|
| 対象被験者数 | 40 | | |
| 有害事象発現被験者数 [a] | 6 (15.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| 片麻痺 | 0 (0.0) | 1 (2.5)[b] | 0 (0.0) |
| 大脳障害 | 0 (0.0) | 1 (2.5)[b] | 0 (0.0) |
| 心臓障害 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 心室性期外収縮 | 1 (2.5)[c] | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 嗅覚錯誤 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 上気道の炎症 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 皮膚剥脱 | 1 (2.5)[c] | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 [a] | 3 (7.5) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 (0.0) | 1 (2.5)[b] | 0 (0.0) |
| 血圧上昇 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5)[b] |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 好中球数減少 | 1 (2.5)[b] | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 白血球数増加 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J　Ver. 17.0

a.　同一被験者に異なる重症度の有害事象が発現したため，最も高い重症度で集計した．

b.　同一被験者に計 4 件の有害事象が発現した．

c.　同一被験者に計 2 件の有害事象が発現した．

出典：NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　表 16.2.7-1

表 2.7.4-26　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合（NMK36-BT-P202 試験）

| 器官別大分類<br>基本語 | 例（%） | | |
|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 安全性解析対象集団 | 40 | | |
| 発現例数 | 5 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 心臓障害 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 心室性期外収縮 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 嗅覚錯誤 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 3 (7.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 白血球数増加 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J ver.17.0

出典：NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　表 14.3.1-4

(5)　NMK36-PC-P201 試験

NMK36-PC-P201 試験における有害事象の要約，及び有害事象の発現割合を，表 2.7.4-27～表 2.7.4-28 に示す．

安全性解析対象集団 10 例中 2 例（20.0%）に 2 件の有害事象が報告された．傾眠及び尿中血陽性が各 1 例 1 件であった．いずれも重症度は軽度であり，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され，医学的処置を必要とせず回復した．

死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4-27　有害事象の要約（NMK36-PC-P201 試験）

| | 例（%） |
|---|---|
| 安全性解析対象集団 | 10 |
| 有害事象発現例数 | 2 (20.0) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 | 0 (0.0) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 (0.0) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0.0) |
| 中止に至った有害事象 | 0 (0.0) |

出典：NMK36-PC-P201 試験　治験総括報告書　表 12.2-1，表 14.3.1-2，表 14.3.2-1～表 14.3.2-3

表 2.7.4-28　有害事象の発現割合（NMK36-PC-P201 試験）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 例（%） | | |
|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 安全性解析対象集団 | 10 | | |
| 発現例数 | 2 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　傾眠 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　尿中血陽性 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J ver.14.0

出典：NMK36-PC-P201 試験　治験総括報告書　表 12.2-2

(6)　NMK36-PC-P202 試験

NMK36-PC-P202 試験における有害事象の要約，有害事象の発現割合，及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合を，表 2.7.4-29～表 2.7.4-31 に示す．

安全性解析対象集団 68 例中 6 例（8.8%）に 7 件の有害事象が報告された．鼻咽頭炎が 3 例 3 件，並びに白血球数増加，尿中ブドウ糖陽性，血中フィブリノゲン増加及び尿中血陽性が各 1 例 1 件であった．

重症度が高度の有害事象は認められず，中等度が 2 例 2 件（いずれも鼻咽頭炎）認められ，処置後に回復した．その他はすべて軽度であり，処置なく回復した．

治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は 1 例 1 件（血中フィブリノゲン増加）のみであった．

重篤な有害事象，死亡に至った有害事象，中止に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4-29　有害事象の要約（NMK36-PC-P202 試験）

| | 例（%） |
|---|---|
| 安全性解析対象集団 | 68 |
| 有害事象発現例数 | 6 (8.8) |

| | 例（%） |
|---|---|
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 | 1 (1.5) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 (0.0) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0.0) |
| 中止に至った有害事象 | 0 (0.0) |

出典：NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　表 12.2-1，表 14.3.1-2，表 14.3.2-1～表 14.3.2-3

表 2.7.4-30　有害事象の発現割合（NMK36-PC-P202 試験）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 例（%） | | |
|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 安全性解析対象集団 | 68 | | |
| 発現例数 | 4 (5.9) | 2 (2.9) | 0 (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (1.5) | 2 (2.9) | 0 (0.0) |
| 　鼻咽頭炎 | 1 (1.5) | 2 (2.9) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 4 (5.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　血中フィブリノゲン増加 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　尿中ブドウ糖陽性 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　尿中血陽性 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　白血球数増加 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J ver.16.1

出典：NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　表 12.2-2

表 2.7.4-31　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合（NMK36-PC-P202 試験）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 例（%） | | |
|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 安全性解析対象集団 | 68 | | |
| 発現例数 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　血中フィブリノゲン増加 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J ver.16.1

出典：NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　表 14.3.1-4

(7)　NMK36-PC-P203 試験

NMK36-PC-P203 試験における有害事象の要約，及び有害事象の発現割合を，表 2.7.4-32～表 2.7.4-33 に示す．

安全性解析対象集団 29 例中 2 例（6.9%）に 3 件の有害事象が報告された．頭痛，体位性めまい及び血管穿刺部位紅斑が各 1 例 1 件であった．いずれも重症度は軽度，転帰は回復，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された．

死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4-32　有害事象の要約（NMK36-PC-P203 試験）

| | 例（%） |
|---|---|
| 安全性解析対象集団 | 29 |
| 有害事象発現例数 | 2 (6.9) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 | 0 (0.0) |

| | 例（%） |
|---|---|
| 死亡に至った有害事象 | 0 (0.0) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0.0) |
| 中止に至った有害事象 | 0 (0.0) |

出典：NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　表 14.3.1-1，表 14.3.1-2，表 14.3.2-1～表 14.3.2-3

表 2.7.4-33　有害事象の発現割合（NMK36-PC-P203 試験）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 例（%） | | |
|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 安全性解析対象集団 | 29 | | |
| 発現例数 | 2 (6.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 1 (3.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　頭痛 | 1 (3.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血管障害 | 1 (3.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　体位性めまい | 1 (3.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (3.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　血管穿刺部位紅斑 | 1 (3.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J ver.19.0

出典：NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　表 14.3.1-3

(8)　NMK36-BT-P301 試験

NMK36-BT-P301 試験における有害事象の要約，有害事象の発現割合，及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合を，表 2.7.4-34～表 2.7.4-36 に示す．

安全性解析対象集団 20 例において報告された有害事象は，口渇 1 例（5.0%）1 件のみであった．重症度は軽度，転帰は回復，治験薬との因果関係は否定できないものであった．

死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4-34　有害事象の要約（NMK36-BT-P301 試験）

| | 例（%） |
|---|---|
| 安全性解析対象集団 | 20 |
| 有害事象発現例数 | 1 (5.0) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 | 1 (5.0) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 (0.0) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0.0) |
| 中止に至った有害事象 | 0 (0.0) |

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 12.2-1，表 12.2-2，表 14.3.2-1～表 14.3.2-3

表 2.7.4-35　有害事象の発現割合（NMK36-BT-P301 試験）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 例（%） | | |
|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 安全性解析対象集団 | 20 | | |
| 発現例数 | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　口渇 | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J ver.19.1

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 12.2-3

表 2.7.4-36　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合（NMK36-BT-P301 試験）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 例（%） | | |
|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 安全性解析対象集団 | 20 | | |
| 発現例数 | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　口渇 | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J ver.19.1
出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 14.3.1-4

(9)　NMK36-BT-P302 試験

NMK36-BT-P302 試験における有害事象の要約，及び有害事象の発現割合を，表 2.7.4-37～表 2.7.4-38 に示す．

安全性解析対象集団 25 例において報告された有害事象は，穿刺部位腫脹 1 例（4.0%）1 件のみであった．重症度は軽度，転帰は回復，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された．

重篤な有害事象，死亡に至った有害事象，中止に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4-37　有害事象の要約（NMK36-BT-P302 試験）

| | 例（%） |
|---|---|
| 安全性解析対象集団 | 25 |
| 有害事象発現例数 | 1 (4.0) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 | 0 (0.0) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 (0.0) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0.0) |
| 中止に至った有害事象 | 0 (0.0) |

出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 12.2-1，表 12.2-2，表 14.3.2-1～表 14.3.2-3

表 2.7.4-38　有害事象の発現割合（NMK36-BT-P302 試験）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 例（%） | | |
|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 安全性解析対象集団 | 25 | | |
| 発現例数 | 1 (4.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (4.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　穿刺部位腫脹 | 1 (4.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J ver. 19.1
出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 12.2-3

(10) BED008 試験

BED008 試験における有害事象の要約，及び有害事象の発現割合を，表 2.7.4-39～表 2.7.4-40 に示す．

安全性解析対象集団 82 例中 3 例（3.7%）に 8 件の有害事象が報告された．2 件以上の有害事象が発現した被験者は 1 例であり，2 例以上の被験者に共通して発現し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はなかった．

1 例が神経膠芽細胞腫の悪化（報告時の用語）のため死亡し，重篤な有害事象と判定されたが，治験薬との因果関係はないと判定された．

表 2.7.4-39　有害事象の要約（BED008 試験）

| | 例（%） |
|---|---|
| 安全性解析対象集団 | 82 |
| 有害事象発現例数 | 3 (3.7) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 | 0 (0) |
| 死亡に至った有害事象 | 1 (1.2) |
| 重篤な有害事象 | 1 (1.2) |
| 中止に至った有害事象 | 0 (0) |

出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 21

表 2.7.4-40　有害事象の発現割合（BED008 試験）

| 器官別大分類<br>基本語 | 例（%）<br>グレード 1 | グレード 2 | グレード 3 | グレード 4 | グレード 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象集団 | 82 | | | | |
| 発現例数 | 2 (2.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血小板減少症 | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 悪心 | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 嘔吐 | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口腔ヘルペス | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.2) |
| 神経膠芽細胞腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.2) |
| 神経系障害 | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 不全片麻痺 | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 精神障害 | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 感情不安定 | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J ver.22.0 で読み替えた．
出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.3

(11) 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 2.7.4-41 に示す．合計 90 例中 11 例（12.2%）で有害事象を発現した．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 7 例（7.8%）で発現した．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．死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，及び中止に至った有害事象は認められなかった．

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 2.7.4-42 に示す．合計 113 例中 12 例（10.6%）で有害事象を発現した．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 例（2.7%）で発現した．有害事象の重症度は全て中等度又は軽度であった．死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，及び中止に至った有害事象は認められなかった．

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 2.7.4-43 に示す．合計 94 例中 7 例（7.4%）で有害事象を発現した．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 例（1.1%）で発現した．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 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．中止に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4-41　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）

| | 例（%） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NMK36-BT-P201 | NMK36-BT-P202 | NMK36-BT-P301 | NMK36-BT-P302 | 合計 |
| | 神経膠腫患者 | 神経膠腫疑い患者 | | | |
| 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 [a] | | | | | |
| 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 2.7.4-42　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）

| | 例（%） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NMK36P1 | NMK36-PC-P201 | NMK36-PC-P202 | NMK36-PC-P203 | 合計 |
| | 健康成人 | 前立腺癌患者 | | | |
| 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 [a] | | | | | |

| | 例（%） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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 2.7.4-43 有害事象の要約（海外試験）

| | 例（%） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | GE-148-001 | | BED008 | 合計 |
| | 健康成人 | 前立腺癌患者 | 神経膠腫患者 | |
| 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 [a] | | | | |
| 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．

#### 2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

前立腺癌患者を対象とした国内 1 試験（NMK36-PC-P202 試験）において鼻咽頭炎が 3 例に認められたが，他の各試験において 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（NMK36-BT-P201 試験，NMK36-BT-P202 試験，NMK36-BT-P301 試験，NMK36-BT-P302 試験）全体では，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）全体では，鼻咽頭炎が 3 例に，尿中血陽性が 2 例に認められた．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）全体では，2 例以上に認められた有害事象はなかった．

安全性の評価に用いた国内外の 10 試験全体では，頭痛及び鼻咽頭炎が 3 例に，白血球数増加，尿中血陽性及び尿中ブドウ糖陽性が 2 例に認められた．

#### 2.7.4.2.1.2 死亡

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．

#### 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

該当なし．

#### 2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

該当なし．

#### 2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

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）における器官別大分類ごとの有害事象の発現割合を表 2.7.4-44 及び表 2.7.4-45 に示す．各試験で発現した有害事象は少なく，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）における器官別大分類ごとの有害事象の発現割合を表 2.7.4-46 及び表 2.7.4-47 に示す．各試験で発現した有害事象は少なく，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」5.3%（6/113 例）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）における器官別大分類ごとの有害事象の発現割合を表 2.7.4-48 及び表 2.7.4-49 に示す．各試験で発現した有害事象は少なく，2 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「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」各 2.1%（2/94 例）であった．

安全性を評価した 10 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」4.0%（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．

表 2.7.4-44 器官別大分類ごとの有害事象の発現割合（因果関係を問わない）（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）

| 器官別大分類 [a] | NMK36-BT-P201<br>神経膠腫<br>［例（%）］ | NMK36-BT-P202<br>神経膠腫疑い<br>［例（%）］ | NMK36-BT-P301<br>神経膠腫疑い<br>［例（%）］ | NMK36-BT-P302<br>神経膠腫疑い<br>［例（%）］ | 合計<br>［例（%）］ |
|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象集団 | 5 | 40 | 20 | 25 | 90 |
| 発現例数 | 2 (40.0) | 7 (17.5) | 1 (5.0) | 1 (4.0) | 11 (12.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 1 (4.0) | 3 (3.3) |
| 臨床検査 | 0 (0.0) | 4 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (4.4) |
| 神経系障害 | 1 (20.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.2) |
| 心臓障害 | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |

| 器官別大分類 [a] | NMK36-BT-P201<br>神経膠腫<br>［例（%）］ | NMK36-BT-P202<br>神経膠腫疑い<br>［例（%）］ | NMK36-BT-P301<br>神経膠腫疑い<br>［例（%）］ | NMK36-BT-P302<br>神経膠腫疑い<br>［例（%）］ | 合計<br>［例（%）］ |
|---|---|---|---|---|---|
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0) | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |

a. 同一被験者に同一の器官別大分類の有害事象が複数発現した場合は，1 例として計上した．

表 2.7.4-45　器官別大分類ごとの有害事象の発現割合（因果関係が否定できない）（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）

| 器官別大分類 | NMK36-BT-P201<br>神経膠腫<br>［例（%）］ | NMK36-BT-P202<br>神経膠腫疑い<br>［例（%）］ | NMK36-BT-P301<br>神経膠腫疑い<br>［例（%）］ | NMK36-BT-P302<br>神経膠腫疑い<br>［例（%）］ | 合計<br>［例（%）］ |
|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象集団 | 5 | 40 | 20 | 25 | 90 |
| 発現例数 | 1 (20.0) | 5 (12.5) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 7 (7.8) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 臨床検査 | 0 (0.0) | 3 (7.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (3.3) |
| 神経系障害 | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 心臓障害 | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |

表 2.7.4-46　器官別大分類ごとの有害事象の発現割合（因果関係を問わない）（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）

| 器官別大分類 [a] | NMK36P1<br>健康成人<br>［例（%）］ | NMK36-PC-P201<br>前立腺癌<br>［例（%）］ | NMK36-PC-P202<br>前立腺癌<br>［例（%）］ | NMK36-PC-P203<br>前立腺癌<br>［例（%）］ | 合計<br>［例（%）］ |
|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象集団 | 6 | 10 | 68 | 29 | 113 |
| 発現例数 | 2 (33.3) | 2 (20.0) | 6 (8.8) | 2 (6.9) | 12 (10.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.9) |
| 臨床検査 | 1 (16.7) | 1 (10.0) | 4 (5.9) | 0 (0.0) | 6 (5.3) |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (3.4) | 1 (0.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.4) | 1 (0.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (4.4) | 0 (0.0) | 3 (2.7) |

| 器官別大分類[a] | NMK36P1<br>健康成人<br>［例（%）］ | NMK36-PC-P201<br>前立腺癌<br>［例（%）］ | NMK36-PC-P202<br>前立腺癌<br>［例（%）］ | NMK36-PC-P203<br>前立腺癌<br>［例（%）］ | 合計<br>［例（%）］ |
|---|---|---|---|---|---|
| 血管障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.4) | 1 (0.9) |

a. 同一被験者に同一の器官別大分類の有害事象が複数発現した場合は，1 例として計上した．

表 2.7.4-47 器官別大分類ごとの有害事象の発現割合（因果関係が否定できない）（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）

| 器官別大分類 | NMK36P1<br>健康成人<br>［例（%）］ | NMK36-PC-P201<br>前立腺癌<br>［例（%）］ | NMK36-PC-P202<br>前立腺癌<br>［例（%）］ | NMK36-PC-P203<br>前立腺癌<br>［例（%）］ | 合計<br>［例（%）］ |
|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象集団 | 6 | 10 | 68 | 29 | 113 |
| 発現例数 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 3 (2.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.9) |
| 臨床検査 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (1.8) |

表 2.7.4-48 器官別大分類ごとの有害事象の発現割合（因果関係を問わない）（海外試験）

| 器官別大分類 | GE-148-001<br>健康成人<br>［例（%）］ | GE-148-001<br>前立腺癌<br>［例（%）］ | BED008<br>神経膠腫<br>［例（%）］ | 合計<br>［例（%）］ |
|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象集団 | 6 | 6 | 82 | 94 |
| 発現例数 | 2 (33) | 2 (33) | 3 (3.7) | 7 (7.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 (0) | 2 (33) | 0 (0) | 2 (2.1) |
| 臨床検査 | 2 (33) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (2.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.2) | 1 (1.1) |
| 胃腸障害 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.2) | 1 (1.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.2) | 1 (1.1) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.2) | 1 (1.1) |
| 神経系障害 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.2) | 1 (1.1) |
| 精神障害 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.2) | 1 (1.1) |

表 2.7.4-49 器官別大分類ごとの有害事象の発現割合（因果関係が否定できない）（海外試験）

| 器官別大分類 | GE-148-001<br>健康成人<br>［例（%）］ | GE-148-001<br>前立腺癌<br>［例（%）］ | BED008<br>神経膠腫<br>［例（%）］ | 合計<br>［例（%）］ |
|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象集団 | 6 | 6 | 82 | 94 |
| 発現例数 | 0 (0) | 1 (33) | 0 (0) | 1 (1.1) |

| 器官別大分類 | GE-148-001<br>健康成人<br>［例（%）］ | GE-148-001<br>前立腺癌<br>［例（%）］ | BED008<br>神経膠腫<br>［例（%）］ | 合計<br>［例（%）］ |
|---|---|---|---|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 (0) | 1 (33) | 0 (0) | 1 (1.1) |

#### 2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

該当なし.

### 2.7.4.3　臨床検査値の評価

臨床検査値を評価した国内 8 試験，及び海外の GE-148-001 試験の結果を以下に示す.

(1)　NMK36P1 試験

血液学的検査で, 投与 60 分前と比較して有意な上昇が認められたのは白血球数（投与後 6 時間: p＝0.012），赤血球数（投与後 6 時間：p＝0.029），白血球分画・好中球（投与後 2 時間：p＝0.018，投与後 6 時間：p＝0.004），プロトロンビン時間（投与後 6 時間：P＝0.035），及びフィブリノゲン濃度（投与後 2 時間：p＝0.036）であった．有意な低下が認められたのは，ヘモグロビン量（投与 7 日目：p＝0.005），平均赤血球血色素量（投与後 6 時間：p＝0.038），血小板数（投与後 2 時間：p＝0.013），白血球分画・好酸球（投与後 6 時間：p＝0.033），白血球分画・リンパ球（投与後 2 時間：p＝0.042，投与後 6 時間：p＝0.013），白血球分画・単球（投与後 2 時間：p＝0.003），及びフィブリノゲン濃度（投与 7 日目：p＝0.026）であった．いずれも軽微であり，臨床的に重要な変化ではなかった.

血液生化学的検査で，投与 60 分前と比較して有意な上昇が認められたのは A/G 比（投与 7 日目：p＝0.041），総ビリルビン（投与後 6 時間：p＝0.003），直接ビリルビン（投与後 6 時間：p＝0.025），間接ビリルビン（投与後 6 時間：p＝0.017），グルコース（血糖）（投与後 2 時間：p＝0.009，投与 7 日目：p＜0.001），クレアチニン（投与 2 日目：p＝0.007），及びリン（投与 2 日目：p＝0.019，投与 7 日目：p＝0.018）であった．有意な低下が認められたのは，AST（GOT）（投与 2 日目：p＝0.022），ALP（投与後 2 時間：p＝0.002，投与 7 日目：p＝0.001），γGTP（投与後 2 時間：p＝0.041，投与 2 日目：p＝0.013），LDH（投与 2 日目：p＝0.011），総クレアチンホスホキナーゼ（投与後 2 時間：p＝0.002，投与後 6 時間：p＝0.034，投与 2 日目：p＝0.020），トリグリセリド（投与後 2 時間：p＝0.007，投与後 6 時間：p＝0.006，投与 7 日目：p＜0.001），尿素窒素（投与後 2 時間：p＝0.041，投与後 6 時間：p＝0.002），クレアチニン（投与後 2 時間：p＝0.018），カリウム（投与後 6 時間：p＝0.018），及びカルシウム（投与後 2 時間：p＝0.045）であった．いずれも軽微であり，臨床的に重要な変化ではなかった.

尿検査で，尿 pH（投与後 6 時間：p＝0.001，投与 2 日目：p＝0.012，投与 7 日目：p＜0.001）に投与 60 分前と比較して有意な変動が認められたが, 軽微であり, 臨床的に重要な変化ではなかった．また，定性的項目で，投与 60 分前が陰性で，投与後に悪化方向に変化が認められたのは尿ケトン 2 例［投与 2 日目（±）］，及び尿蛋白 1 例［投与 7 日目（1＋）］であった.

(2) GE-148-001 試験

血液学的検査で，ベースラインと比較して上昇が認められたのは，プロトロンビン時間（投与後 2.5～6 時間）であった．これは軽微であり，臨床的に重要な変化ではなかった．

血清生化学的検査で，ベースラインと比較して低下が認められたのは，カルシウム（投与後 2.5～6 時間）であった．これは軽微であり，臨床的に重要な変化ではなかった．

その他の血液学的検査，血清生化学的検査及び尿検査について，臨床的に重要な変化は認められなかった．

(3) NMK36-BT-P201 試験

血液学的検査で，フィブリノゲン濃度（投与 2 日目：p＝0.006）に投与前と比較して有意な上昇が認められたが，軽微であり，臨床的に重要な変化ではなかった．

血液生化学的検査で，投与前と比較して有意な変動が認められた項目はなかった．

尿検査で，投与前と比較して投与後に悪化方向に変化がみられたのは尿糖 1 例［投与 2 日目（1＋）］であった．

(4) NMK36-BT-P202 試験

血液学的検査で，フィブリノゲン濃度（p＝0.037）に投与前と比較して有意な低下が認められたが，軽微であり，臨床的に重要な変化ではなかった．

血液生化学的検査で，投与前と比較して有意な上昇が認められたのは尿素窒素（p＝.026）であり，有意な低下が認められたのはアルブミン（p＝0.005），ALP（p＝0.004），LDH（p＝0.013），総クレアチンホスホキナーゼ（p＝0.004），総蛋白（p＝0.002），トリグリセリド（p＝0.009），及びカルシウム（p＝0.021）であった．

尿検査で，投与前と比較して投与後に悪化方向に変化がみられたのは尿蛋白 2 例［（－）から（1＋），（2＋）から（3＋）各 1 例］，尿糖 3 例［（－）から（1＋）：1 例，（－）から（2＋）：2 例］，並びに尿潜血 1 例［（±）から（1＋）］であった．

(5) NMK36-PC-P201 試験

血液学的検査で，投与前と比較して有意な上昇が認められたのは白血球分画・好中球（p＝0.002）であり，有意な低下が認められたのは白血球分画・リンパ球（p＝0.002）であった．いずれも軽微であり，臨床的に重要な変化ではなかった．

血液生化学的検査で，投与前と比較して有意な上昇が認められたのは尿素窒素（p＝0.003）であり，有意な低下が認められたのは LDH（p＝0.031），及びトリグリセリド（p＝0.024）であった．いずれも軽微であり，臨床的に重要な変化ではなかった．

尿検査で，投与前と比較して投与後で悪化方向に変化がみられたのは尿蛋白 1 例［（－）から（±）］，尿潜血 1 例［（±）から（2＋）］であった．

(6) NMK36-PC-P202 試験

血液学的検査で，白血球分画・好塩基球（p＝0.003）に投与前と比較して有意な上昇が認められたが，軽微であり，臨床的に重要な変化ではなかった．

血液生化学的検査で，投与前と比較して有意な上昇が認められたのは尿素窒素（p＝0.008）であり，有意な低下が認められたのは AST（GOT）（p＝0.018），LDH（p＝0.024），総クレアチンホスホキナーゼ（p＝0.039），及びトリグリセリド（p＝0.011）であった．いずれも軽微であり，臨床的に重要な変化ではなかった．

尿検査で，投与前と比較して投与後に悪化方向に変化がみられたのは尿蛋白 7 例［（－）から（±）：6 例，（1＋）から（2＋）：1 例］，尿糖 2 例［（－）から（±），（－）から（3＋）各 1 例］及び尿潜血 10 例［（－）から（±）：6 例，（－）から（1＋）：1 例，（1＋）から（2＋）：2 例，（±）から（3＋）：1 例］であった．

(7) NMK36-PC-P203 試験

血液学的検査で，投与前と比較して有意な変化が認められた項目はなかった．

血液生化学的検査で，γGTP（p＝0.033）及びカルシウム（p＝0.012）に投与前と比較して有意な低下が認められたが，いずれも軽微であり，臨床的に重要な変化ではなかった．

尿検査で，投与前と比較して投与後に悪化方向に変化がみられたのは尿蛋白 3 例［（－）から（±）］，尿糖 1 例［（±）から（1＋）］，尿潜血 2 例［（1＋）から（2＋），（2＋）から（3＋）各 1 例］であった．

(8) NMK36-BT-P301 試験

血液学的検査で，投与前と比較して有意な変化が認められた項目はなかった．

血液生化学的検査で，投与前と比較して有意な変化が認められた項目はなかった，

尿検査で，投与前と比較して投与後に悪化方向に変化がみられたのは尿蛋白 2 例［（－）から（±）］であった．

(9) NMK36-BT-P302 試験

血液学的検査で，白血球数（p＝0.044）に投与前と比較して有意な低下が認められたが，臨床的に軽微なものであり重要な変化ではなかった．

血液生化学的検査で，投与前と比較して有意な上昇が認められたのはカリウム（p＝0.021）であり，有意な低下が認められたのは総クレアチンホスホキナーゼ（p＝0.038）であった．いずれも臨床的に軽微なものであり重要な変化ではなかった．

尿検査で，投与前と比較して投与後に悪化方向に変化がみられたのは尿蛋白 3 例［（－）から（±）］と，尿糖 1 例［（－）から（3＋）］であった．

### 2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

#### 2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサインを評価した国内 8 試験及び海外 GE-148-001 試験のうち，NMK36P1 試験及び NMK36-PC-P201 試験で，バイタルサインの有意な変化が認められた．

NMK36P1 試験では，投与 60 分前と比較して，収縮期血圧（投与直前:p＝0.034．投与後 15 分:p＝0.033，投与後 1 時間：p＝0.042），及び体温（投与 7 日目：p＝0.014）で有意な低下が認められたが，いずれも軽微であり，臨床的に重要な変化ではなかった．

NMK36-PC-P201 試験では，投与前と比較して収縮期血圧（投与 2 日目 : p＝0.040）で有意な低下が認められたが，軽微であり，臨床的に重要な変化ではなかった．

有害事象として報告されたバイタルサインの異常は，血圧上昇 1 例 1 件（NMK36-BT-P202 試験）のみであった．重症度は高度，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され，薬剤処置により回復した．

#### 2.7.4.4.2 心電図

心電図を評価した国内 8 試験及び海外 GE-148-001 試験において，投与前の心電図が「正常」で投与後に「異常」と判定されたのは 2 例（NMK36-BT-P202 試験及び NMK36-BT-P301 試験各 1 例）のみであった．NMK36-BT-P202 試験の 1 例でみられた異常所見は有害事象（心室性期外収縮）として報告された．重症度は軽度，治験薬との因果関係は否定できないものであり，医学的処置を必要とせず回復した．

### 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

#### 2.7.4.5.1 内因性要因

検討していない．

#### 2.7.4.5.2 外因性要因

検討していない．

#### 2.7.4.5.3 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．

#### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠又は授乳中の女性は対象より除外したため，安全性についての成績は得られていない．

#### 2.7.4.5.5 過量投与

現在までに過量投与の報告はない．

#### 2.7.4.5.6 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．

#### 2.7.4.5.7 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．

#### 2.7.4.5.8 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．

#### 2.7.4.6　市販後データ

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．市販後の安全性情報は，以下の定期的ベネフィット・リスク評価報告に記載されている．

- PBRER 第 1 版（調査期間：2016 年 5 月 27 日～2016 年 8 月 27 日，5.3.6-1）
- PBRER 第 2 版（調査期間：2016 年 8 月 28 日～2016 年 11 月 27 日，5.3.6-2）
- PBRER 第 3 版（調査期間：2016 年 11 月 28 日～2017 年 2 月 27 日，5.3.6-3）
- PBRER 第 4 版（調査期間：2017 年 2 月 28 日～2017 年 5 月 27 日，5.3.6-4）
- PBRER 第 5 版（調査期間：2017 年 5 月 28 日～2017 年 8 月 27 日，5.3.6-5）
- PBRER 第 6 版（調査期間：2017 年 8 月 28 日～2017 年 11 月 27 日，5.3.6-6）
- PBRER 第 7 版（調査期間：2017 年 11 月 28 日～2018 年 2 月 27 日，5.3.6-7）
- PBRER 第 8 版（調査期間：2018 年 2 月 28 日～2018 年 5 月 27 日，5.3.6-8）
- PBRER 第 9 版（調査期間：2018 年 5 月 28 日～2018 年 8 月 27 日，5.3.6-9）
- PBRER 第 10 版（調査期間：2018 年 8 月 28 日～2018 年 11 月 27 日，5.3.6-10）
- PBRER 第 11 版（調査期間：2018 年 11 月 28 日～2019 年 2 月 27 日，5.3.6-11）
- PBRER 第 12 版（調査期間：2019 年 2 月 28 日～2019 年 5 月 27 日，5.3.6-12）

PBRER 第 12 版によると，フルシクロビン（$^{18}$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[redacted]名，及び市販後の経験等の企業主導試験以外では累計[redacted]名（Commercial Use：米国[redacted]名，欧州[redacted]名（チェコ[redacted]名，オランダ[redacted]名，ノルウェー[redacted]名，フランス[redacted]名，オーストリア[redacted]名，イタリア[redacted]名，英国[redacted]名，ルクセンブルク[redacted]名，ベルギー[redacted]名），Special License Use：ノルウェー[redacted]名，Named Patient Use：オランダ[redacted]名，医師主導試験：[redacted]名（米国[redacted]名，イタリア[redacted]名，英国[redacted]名，フィンランド[redacted]名）がフルシクロビン（$^{18}$F）を投与されている．

PBRER 第 12 版より得られたフルシクロビン（$^{18}$F）の安全性に関する情報を以下に示す．また，PBRER 第 3 版及び第 5 版にフルシクロビン（$^{18}$F）投与後の死亡に関する情報が記載されているため，当該内容を以下に示す．

##### 2.7.4.6.1　企業主導試験での重篤な有害事象

フルシクロビン（$^{18}$F）の開発国際誕生日から PBRER 第 12 版のデータ固定日までに，Blue Earth Diagnostics 社による企業主導試験で報告された重篤な有害事象の要約を表 2.7.4-50 に示す．なお，本要約には BED008 試験での報告も含む．

表 2.7.4-50　Blue Earth Diagnostics 社による企業主導試験における重篤な有害事象

| 器官別大分類<br>基本語 | 合計 |
|---|---|
| 合計 | 21 |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 |
| 発熱性好中球減少症 | 1 |
| 好中球減少症 | 1 |
| 心臓障害 | 1 |
| 心房細動 | 1 |
| 胃腸障害 | 1 |
| 直腸出血 | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 |
| 状態悪化 | 1 |
| 発熱 | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 |
| 尿路感染 | 1 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 1 |
| 処置後出血 | 1 |
| 臨床検査 | 3 |
| 血圧低下 | 1 |
| 血圧上昇 | 1 |
| ヘモグロビン減少 | 1 |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 |
| 神経膠芽細胞腫 | 1 |
| 下垂体の良性腫瘍 | 1 |
| 神経系障害 | 2 |
| 全身性強直性間代性発作 | 1 |
| 老年認知症 | 1 |
| 腎および尿路障害 | 1 |
| 尿路閉塞 | 1 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 3 |
| 口腔咽頭痛 | 1 |
| 湿性咳嗽 | 1 |
| 肺塞栓症 | 1 |
| 血管障害 | 2 |
| 高血圧 | 1 |
| 起立性低血圧 | 1 |

MedDRA/J ver.22.1 で読み替えた.

#### 2.7.4.6.2　市販後の有害事象

フルシクロビン（$^{18}$F）の開発国際誕生日から PBRER 第 12 版のデータ固定日までに，企業主導試験以外の試験，及び自発的な個別症例安全性報告（医療従事者，消費者，規制当局及び論文からの報告を含む）で報告された有害事象の要約を表 2.7.4-51 に示す.

表 2.7.4-51　市販後の有害事象

| 器官別大分類<br>基本語 | 自発報告 | | 市販後試験 [a] | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| | 非重篤 | 重篤 | 重篤 | |
| 合計 | 190 | 5 | 0 | 195 |
| 耳および迷路障害 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 回転性めまい | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 眼障害 | 5 | 0 | 0 | 5 |
| 眼脂 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 眼刺激 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 眼部腫脹 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 眼充血 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 霧視 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 胃腸障害 | 4 | 2 | 0 | 6 |
| 上腹部痛 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 悪心 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 下痢 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| 嘔吐 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 42 | 1 | 0 | 43 |
| 有害事象 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 死亡 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 歩行障害 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 注射部位そう痒感 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 注射部位からの吸収不良 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 倦怠感 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 注射部位疼痛 | 5 | 0 | 0 | 5 |
| 予想外の治療反応 | 6 | 0 | 0 | 6 |
| 有害事象なし | 26 | 0 | 0 | 26 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 結膜炎 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 46 | 0 | 0 | 46 |
| 誤用量投与 | 1 | 0 | 0 | 1 |

| 器官別大分類<br>基本語 | 自発報告 | | 市販後試験 [a] | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| | 非重篤 | 重篤 | 重篤 | |
| 製品名称の混同 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 誤った製品の適用 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 過量投与 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| 製品適用の欠落 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| 製品使用の問題 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| 適応外使用 | 4 | 0 | 0 | 4 |
| 過少量投与 | 4 | 0 | 0 | 4 |
| 未承認の適応に対する製品使用 | 5 | 0 | 0 | 5 |
| 偶発的過量投与 | 7 | 0 | 0 | 7 |
| 製品交付過誤 | 16 | 0 | 0 | 16 |
| 臨床検査 | 77 | 0 | 0 | 77 |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 陽電子放出断層撮影異常 | 5 | 0 | 0 | 5 |
| 検査結果偽陽性 | 17 | 0 | 0 | 17 |
| スキャン異常 | 22 | 0 | 0 | 22 |
| 検査結果偽陰性 | 32 | 0 | 0 | 32 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 四肢痛 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 神経系障害 | 5 | 0 | 0 | 5 |
| 浮動性めまい | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 起立障害 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 味覚異常 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| 製品の問題 | 4 | 0 | 0 | 4 |
| 製造製品出荷の問題 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| 製品品質の問題 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| 精神障害 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| 激越 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 閉所恐怖症 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 発疹 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 血管障害 | 1 | 2 | 0 | 3 |
| 静脈閉塞 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 塞栓症 | 0 | 2 | 0 | 2 |

MedDRA/J ver.22.1 で読み替えた.

a. 企業主導試験以外の市販後試験.

#### 2.7.4.6.3 死亡

医師主導試験（ドセタキセルの治療効果のモニタリングとしてのフルシクロビン（$^{18}$F）PET/CTの有用性の検討）において死亡が 1 件報告された．患者は 7[redacted] 歳の前立腺癌患者であり，フルシクロビン（$^{18}$F）投与 3 日後に死亡した．死亡は前立腺癌進行によるものであり，フルシクロビン（$^{18}$F）との関連性はないと判断された．

また，NMK36-BT-P302 試験において，死亡が 1 件報告された．患者は 8[redacted] 歳の脳腫瘍患者であり，老衰による死亡と判断された．フルシクロビン（$^{18}$F）投与後 135 日での死亡であり，治験実施計画書で規定した安全性評価期間外であったため，2.7.4.2 で解析対象としていない．

### 2.7.4.7 付録

なし

### 2.7.4.8 参考文献

なし

# アキュミン静注

## 第 2 部（モジュール 2）：
## CTD の概要（サマリー）

## 2.7　臨床概要

## 2.7.5　参考文献

日本メジフィジックス株式会社

## 2.7.5 参考文献


| 参考文献 | 添付の有無 |
|---|---|
| アミノレブリン酸塩酸塩（5-ALA）審議結果報告書．2013 年 3 月 15 日． | 有 |
| 「診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」の一部改正について．平成 24 年 8 月 13 日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡別添． | 有 |
| 日本核医学会・PET 核医学委員会．11C-メチオニンを用いた脳腫瘍 PET 撮像のためのファントム試験手順書　第 3 版．2017． | 有 |
| 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・成人転移性脳腫瘍・中枢神経系原発悪性リンパ腫　2016 年版． | 有 |
| 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　成人脳腫瘍編 2 版．2019 年度版． | 有 |
| 日本脳神経外科学会・日本病理学会編．第 1 部脳腫瘍取扱い規約．臨床・病理脳腫瘍取扱い規約．第 3 版．金原出版株式会社；2010. p. 1-85. | 有 |
| 日本泌尿器科学会，日本病理学会，日本医学放射線学会，編：第 1 部 臨床的事項．前立腺癌取扱い規約 第 4 版．金原出版株式会社；2010.p.5-58. | 無 |
| 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. | 有 |
| Ceyssens S, Van Laere K, de Groot T, Goffin J, Bormans G, Mortelmans L. [11C]methionine PET, histopathology, and survival in primary brain tumors and recurrence. AJNR Am J Neuroradiol. 2006;27(7):1432-7. | 有 |
| Cristy M, Eckerman KF. Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photon sources. Volumes I-VII. Oak Ridge: Oak Ridge National Laboratory; 1987. Report No.: ORNL/TM-8381. | 有 |
| Falk Delgado A, Falk Delgado A. Discrimination between primary low-grade and high-grade glioma with 11C-methionine PET: a bivariate diagnostic test accuracy meta-analysis. Br J Radiol. 2018;91(1082). | 有 |
| Fleming TR. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. Biometrics. 1982;38(1):143-51. | 有 |
| Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasive Detection of Clinically Occult Lymph-Node Metastases in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2003;348(25):2491-9. | 有 |

| 参考文献 | 添付の有無 |
|---|---|
| Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352:997-1003. | 有 |
| Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clinical Radiology. 2008;63(4):387-95. | 有 |
| ICRP. Annals of the ICRP, Publication 62. Oxford: Pergamon Press; 1991. | 有 |
| ICRP. Annals of the ICRP, Publication 80. Oxford: Pergamon; 1998. | 有 |
| 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). | 有 |
| Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. Control Clin Trials. 1981;2:93-113. | 無 |
| 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. | 有 |
| 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. | 有 |
| 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. | 有 |
| National comprehensive cancer network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines); Central nervous system cancers. Version.1. 2019. | 有 |
| Nitta M, Muragaki Y, Maruyama T, Ikuta S, Komori T, Maebayashi K, et al. Proposed therapeutic strategy for adult low-grade glioma based on aggressive tumor resection. Neurosurg Focus. 2015;38(1):E7 | 有 |
| Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. J Neuropathol Exp Neurol. 2005;64(6):479-89. | 有 |

| 参考文献 | 添付の有無 |
|---|---|
| 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. | 有 |
| 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. | 有 |
| 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. | 有 |
| 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. | 有 |
| Pirotte B, Goldman S, Dewitte O, Massager N, Wikler D, Lefranc F, et al. Integrated positron emission tomography and magnetic resonance imaging-guided resection of brain tumors: a report of 103 consecutive procedures. J Neurosurg. 2006; 104(2): 238-53. | 有 |
| 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. | 有 |
| REPORT OF BRAIN TUMOR REGISTRY OF JAPAN (2005-2008) 14TH EDITION. Neurologia medico-chirurgica Vol. 57 (2017) Issue Supplement-1 p. 9-102. | 有 |
| Ribom D, Schoenmaekers M, Engler H, Smits A. Evaluation of 11C-methionine PET as a surrogate endpoint after treatment of grade 2 gliomas. J Neurooncol. 2005;71:325-32. | 有 |
| Ruden E, Reardon DA, Coan AD, Herndon JE 2nd, Hornsby WE, West M, et al. Exercise behavior, functional capacity, and survival in adults with malignant recurrent glioma. J Clin Oncol. 2011;29(21):2918-23. | 有 |
| 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. | 有 |
| Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. J Clin Oncol. 2008;26(8):1338-45. | 有 |

| 参考文献 | 添付の有無 |
|---|---|
| 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. | 有 |
| 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: 163-72. | 有 |
| Thomas RP, Xu LW, Lober RM, Li G, Nagpal S. The incidence and significance of multiple lesions in glioblastoma. J Neurooncol. 2013;112(1):91-7. | 有 |
| 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. | 有 |
| Vander Borght 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. | 有 |
| 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. | 有 |

# アキュミン静注

## 第 2 部（モジュール 2）：
## CTD の概要（サマリー）

## 2.7 臨床概要

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

日本メジフィジックス株式会社

# 目次

目次2
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.....8
2.7.6 個々の試験のまとめ.....9
2.7.6.1 国内第 I 相試験［NMK36P1 試験］：資料番号 5.3.3.1-1（評価）.....14
2.7.6.2 海外第 I 相試験［GE-148-001 試験］：資料番号 5.3.3.1-2（参考）.....31
2.7.6.3 国内第 II 相試験［NMK36-BT-P201 試験］：資料番号 5.3.5.2-1（評価）.....44
2.7.6.4 国内第 II 相試験［NMK36-BT-P202 試験］：資料番号 5.3.5.2-2（評価）.....60
2.7.6.5 国内第 II 相試験［NMK36-PC-P201 試験］：資料番号 5.3.5.4-1（参考）.....82
2.7.6.6 国内第 II 相試験［NMK36-PC-P202 試験］：資料番号 5.3.5.4-2（参考）.....99
2.7.6.7 国内第 II 相試験［NMK36-PC-P203 試験］：資料番号 5.3.5.4-3（参考）.....126
2.7.6.8 国内第 III 相試験［NMK36-BT-P301 試験］：資料番号 5.3.5.2-3（評価）.....149
2.7.6.9 国内第 III 相試験［NMK36-BT-P302 試験］：資料番号 5.3.5.1（評価）.....185
2.7.6.10 海外第 III 相試験［BED006 試験］：資料番号 5.3.5.2-4（参考）.....251
2.7.6.11 海外第 IV 相試験［BED008 試験］：資料番号 5.3.5.2-5（参考）.....265

**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 | ＜試験番号：NMK36-BT-P202＞<br>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<br><br>＜試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302＞<br>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 |
| 骨盤部 | 腸骨上縁から坐骨下縁までの範囲 |
| 骨盤部造影 CT | 骨盤部（腸骨上縁から坐骨下縁）を必須とした造影 CT 画像を撮像する検査 |
| 骨盤部造影 CT 画像 | 骨盤部造影 CT で撮像された画像 |
| 実施医療機関 | 治験を実施する医療機関 |
| 説明文書 | インフォームド・コンセント取得の過程で用いられる，治験の目的，内容等を記した文書 |
| 前立腺癌の所属リンパ節 | 左右の閉鎖リンパ節，内腸骨リンパ節及び外腸骨リンパ節 |
| 前立腺針生検陽性率 | 針生検した本数のうち，陽性だった本数の割合 |
| 造影 MRI | MRI の際に画像にコントラストを付けたり特定の組織を強調して撮像するための造影剤を用いた MRI 診断法 |
| 造影（＋） | ＜試験番号：NMK36-BT-P202＞<br>ナビ用造影 T1 強調画像で造影される<br><br>＜試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302＞<br>造影 T1 強調画像で描出される（造影所見が明瞭） |
| 造影（－） | ＜試験番号：NMK36-BT-P202＞<br>ナビ用造影 T1 強調画像で造影されない<br><br>＜試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302＞<br>造影 T1 強調画像で描出されない（造影所見が不明瞭） |
| 組織 A | ＜試験番号：NMK36-BT-P202＞<br>治験責任医師又は治験分担医師が，造影（－）PET（＋）と考えられる領域より計画し，針生検で採取した組織<br><br>＜試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302＞ |

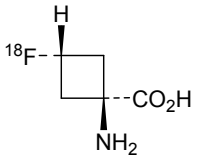
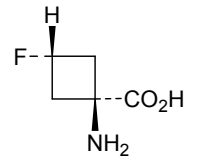
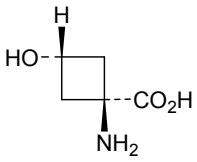
| 用語及び略号 | 内容 |
|---|---|
| | 治験責任医師又は治験分担医師が，造影（－）PET（＋）と考えられる領域より計画し，採取された組織 |
| 組織 B | ＜試験番号：NMK36-BT-P202＞<br>治験責任医師又は治験分担医師が，造影（＋）PET（＋）と考えられる領域より計画し，針生検で採取した組織<br><br>＜試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302＞<br>治験責任医師又は治験分担医師が，造影（＋）PET（＋）と考えられる領域より計画し，採取された組織 |
| 組織 C | ＜試験番号：NMK36-BT-P202＞<br>腫瘍摘出時の進入経路上にあり，造影（－）PET（－）と考えられる領域より，治験責任医師又は治験分担医師が採取した組織<br><br>＜試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302＞<br>治験責任医師又は治験分担医師により，造影（－）PET（－）と考えられる領域より計画し，採取された組織 |
| 他剤 | 治験薬及びサプリメントを除く本剤以外の薬剤 |
| 治験依頼者 | 治験の発案，運営・管理及び資金等に責任を負う，治験を依頼する者 |
| 治験責任医師 | 実施医療機関において治験の実施に関して責任を有する医師 |
| 治験分担医師 | 実施医療機関において治験を実施するチームに参加する個々の医師で，治験責任医師によって指導・監督され，治験に係わる重要な業務及び決定を行う者 |
| 治験責任医師等 | 治験責任医師又は治験分担医師 |
| 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 |
| 同意文書 | 被験者の自由意思と判断で治験参加の同意を得る文書 |
| ナビ用 MRI 画像 | ニューロナビゲーションシステム用 MRI 画像<br>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 |
| 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 |
| 被験薬との関連が否定できない有害事象 | 治験薬と有害事象との間の因果関係について，少なくとも合理的な可能性があり，因果関係を否定できない反応 |
| 評価領域 1 | ＜試験番号：NMK36-BT-P202＞<br>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 |

| 用語及び略号 | 内容 |
|---|---|
| | ＜試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302＞<br>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 |
| 評価領域 2 | ＜試験番号：NMK36-BT-P202＞<br>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<br><br>＜試験番号：NMK36-BT-P301 及び NMK36-BT-P302＞<br>中央画像判定で造影明瞭，PET 集積ありと判定された領域 |
| 本剤 | フルシクロビン（$^{18}$F）を有効成分とする診断用放射性医薬品，開発コード：NMK36 |
| モニタリング | 治験が適正に行われることを確保するため，治験の進捗状況並びに治験が GCP 及び治験実施計画書に従って実施されているかどうかについて，治験依頼者が実施医療機関に対して行う調査 |
| 有害事象 | 治験薬が投与された後に起こる，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常・感染症を含む），症状又は病気のこと．治験薬との因果関係の有無は問わない |
| リンパ節の短径 | 造影 CT 画像上でのリンパ節の長軸に対する垂線のうち，一番長いリンパ節の径 |
| AUC | Area under the curve：ROC 曲線下面積 |
| BMI | Body mass index：体格指標<br>体重（kg）÷［身長（m）×身長（m）］ |
| Bq，MBq | 放射能量を表す SI 単位<br>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）<br>Mega Becquerel：メガベクレル（＝$1.0\times10^{6}$Bq） |
| CAB 療法 | Combined androgen blockade 療法：<br>精巣と副腎から分泌される男性ホルモンの影響を最大限抑えることによって，より治療効果を高めることを目的として，LH-RH アナログ又は精巣摘除術に抗アンドロゲン剤を併用する前立腺癌の治療法 |
| CRO | Contract Research Organization：開発業務受託機関 |
| 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 |
| $^{11}$C-MET | L- [methyl-$^{11}$C]Methionine：$^{11}$C 標識メチオニン |
| DICOM | Digital imaging and communication in medicine：医用画像の画像規格及び通信プロトコルを決める全世界共通仕様 |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量<br>以下の計算式から求められる（Cr：血清クレアチニン値，Age：年齢）<br>男性：eGFR（mL/min/1.73m$^2$）＝$194\times Cr^{-1.094}\times Age^{-0.287}$ |

| 用語及び略号 | 内容 |
|---|---|
| | 女性：eGFR（mL/min/1.73m$^2$）＝（194×Cr$^{-1.094}$×Age$^{-0.287}$）×0.739 |
| EOD スコア | 骨シンチグラフィの所見より骨転移の広がり（extend of disease）を 5 段階で分類したスコア |
| FAS | Full analysis set：最大の解析対象集団 |
| $^{18}$F-FDG | Fludeoxyglucose（$^{18}$F）：$^{18}$F 標識フルデオキシグルコース |
| FLAIR/T2 | FLAIR（又は T2 強調）画像<br>FLAIR：Fluid attenuated inversion recovery |
| FLAIR/T2（＋） | FLAIR（又は T2 強調）画像で高信号である |
| FLAIR/T2（－） | FLAIR（又は T2 強調）画像で等信号である |
| GBM | Glioblastoma：膠芽腫 |
| GCP | Good clinical practice：「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号及び改正令） |
| Gd | Gadolinium：ガドリニウム |
| Gleason スコア | 前立腺癌の病理組織学的分類を表すスコア |
| Gy | Gray：グレイ<br>単位質量当たりの吸収エネルギー（J/kg） |
| HE 染色 | Hematoxylin eosin 染色：ヘマトキシリン・エオジン染色 |
| %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 |
| κ 係数 | 偶然によらない一致率の指標 |
| KPS | Karnofsky performance status<br>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 |
| %6mo-PFS | 6months progression free survival rate ：6 箇月無増悪生存率 |
| %9mo-PFS | 9months progression free survival rate ：9 箇月無増悪生存率 |
| MRI | Magnetic resonance imaging：磁気共鳴コンピューター断層撮影 |
| NMK36 1 回目画像 | 本剤投与後 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 |
| NMK36 2 回目画像 | 本剤投与後 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 |
| NMK36-PET/CT | 本剤を用いた PET-CT |
| NPV | Negative predictive value：陰性的中率 |
| 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 |
| PET-CT | PET 撮像装置と CT 撮影装置を融合した一体型検査装置を用いた検査 |
| Performance Status | 患者の全身状態を 5 段階で評価する指標 |

| 用語及び略号 | 内容 |
|---|---|
| PFS | Progression-Free Survival：無増悪生存期間 |
| PSA | Prostate-specific antigen：前立腺特異抗原 |
| PPS | Per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団 |
| PPV | Positive predictive value：陽性的中率 |
| RANO | Response assessment in neuro-oncology：脳腫瘍における定量医用画像評価法の基準 |
| Rf 値 | 移動度 |
| RLG | Radioluminogram：ラジオルミノグラム |
| ROC 曲線 | Receiver operating characteristic curve：受信者動作特性曲線 |
| SOT | Standard of truth：真のスタンダード |
| SUV | Standardized uptake value：標準取込み値（単位体重当たりの投与放射能量に対する関心体積中の放射能濃度の比）<br>SUV＝関心体積における放射能濃度／単位体重当たりの放射能量 |
| %SUVmax | パーセンテージ SUVmax（組織採取部位の SUVmax／腫瘍領域全体の SUVmax×100） |
| Sv | 生体への被曝の大きさを表す国際単位系<br>Sievert：シーベルト（＝放射線荷重係数×吸収線量）<br>milli Sieverts：ミリシーベルト（＝0.001Sv） |
| T | 磁束密度を表す国際単位系<br>Tesla：テスラ |
| $^{99m}$Tc-HMDP | Technetium($^{99m}$Tc)Hydroxymethylenediphosphonate：ヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム($^{99m}$Tc) |
| $^{99m}$Tc-MDP | Technetium($^{99m}$Tc)Methylenediphosphonate：メチレンジホスホン酸テクネチウム($^{99m}$Tc) |
| T/N（小脳）比 | T/N 比［組織採取部位の SUVmax／小脳（全体）の SUVmean］ |
| T/N（対側）比 | T/N 比［組織採取部位の SUVmax／対側健常部位（全体）の SUVmean］ |
| VOI | Volume of interest：関心体積 |
| WHO | World health organization：世界保健機関 |
| Youden index | （感度＋特異度－1）が最大値となるポイント |

**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（$^{18}$F）<br>（別名：anti-[$^{18}$F]FACBC） | trans-1-アミノ-3-[$^{18}$F]フルオロシクロブタンカルボン酸<br>（fluciclovine ($^{18}$F)） |  | 有効成分 |
| フルシクロビン<br>（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 |
| anti-OHACBC | trans-1-アミノ-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸 |  | 本剤中に最も多く含まれる非放射性副生成物 |

## 2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

| 地域 | 試験番号<br>（相） | 試験の種類 | 試験<br>デザイン | 用法・用量 | 対象及び被験者数<br>（安全性解析対象集団） | 実施期間 | 資料番号<br>（評価／参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 国内 | NMK36P1<br>（第 I 相） | 安全性<br>薬物動態<br>被曝線量 | 単一施設<br>オープン<br>非対照 | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>185MBq<br>（174.4～201.4MBq）<br>撮像：<br>・ 投与直前から投与後約 90 分<br>・ 投与後約 150 分から約 170 分<br>・ 投与後約 220 分から約 240 分 | 健康成人 6 例 | 2010 年 1 月～<br>2010 年 [redacted] 月 | 5.3.3.1-1<br>（評価） |
| 海外 | GE-148-001<br>（第 I 相） | 安全性<br>薬物動態<br>被曝線量 | 単一施設<br>オープン<br>非対照 | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>・ 健康成人：150MBq<br>（151.0～156.0MBq）<br>・ 前立腺癌患者：実効線量が 10mSv を超えない量<br>（408.0～431.0MBq）<br>撮像：<br>・ 健康成人：投与後 0～120 分，150～180 分，220～360 分（0～90 分，150～180 分，220～240 分は必須）<br>・ 前立腺癌患者：投与 30 秒前から投与後 120 分 | 健康成人 6 例<br>前立腺癌患者 6 例 | 20[redacted] 年 [redacted] 月～<br>20[redacted] 年 [redacted] 月 | 5.3.3.1-2<br>（参考） |

| 地域 | 試験番号<br>（相） | 試験の種類 | 試験<br>デザイン | 用法・用量 | 対象及び被験者数<br>（安全性解析対象集団） | 実施期間 | 資料番号<br>（評価／参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 国内 | NMK36-BT-P201<br>（第 II 相） | 有効性<br>安全性<br>（探索） | 単一施設<br>オープン<br>非対照<br>中央読影<br>（非盲検） | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>約 174～197MBq<br>（200.0～214.9MBq）<br>撮像：<br>投与後 0 分から 60 分間連続的（リストモード収集）に実施 | 神経膠腫患者 5 例 | 20[redacted] 年 [redacted] 月～<br>20[redacted] 年 [redacted] 月 | 5.3.5.2-1<br>（評価） |
| 国内 | NMK36-BT-P202<br>（第 II 相） | 有効性<br>安全性<br>（探索） | 多施設<br>オープン<br>非対照<br>2 用量<br>中央読影<br>（非盲検） | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>・ 高投与放射能量群：166.5～297.0MBq<br>（211.2～287.1MBq）<br>・ 低投与放射能量群：78.3～139.7MBq<br>（106.0～131.0MBq）<br>撮像：<br>・ 投与後 10 分から 20 分の間に開始し，10 分間実施<br>・ 投与後 40 分から 50 分の間に開始し，10 分間実施 | 40 例<br>高悪性度神経膠腫又は低悪性度神経膠腫と疑われた患者<br>・ 高悪性度神経膠腫疑い群：21 例<br>・ 低悪性度神経膠腫疑い群：19 例 | 2013 年 10 月～<br>2014 年 7 月 | 5.3.5.2-2<br>（評価） |

| 地域 | 試験番号<br>（相） | 試験の種類 | 試験<br>デザイン | 用法・用量 | 対象及び被験者数<br>（安全性解析対象集団） | 実施期間 | 資料番号<br>（評価／参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 国内 | NMK36-PC-P201<br>（第 II 相） | 有効性<br>安全性<br>（探索） | 単一施設<br>オープン<br>非対照<br>施設読影<br>（非盲検） | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>185MBq<br>（全身撮像：93.8～287.8MBq，<br>骨盤部ダイナミック撮像：194.3～202.4MBq）<br>撮像：<br>・ 全身撮像：約 30 分間×2 回<br>投与後 0 分から全身 CT 画像を撮像した後，投与後約 60 分までの間に全身撮像を 2 回実施<br>・ 骨盤部ダイナミック撮像：約 60 分間<br>投与直前に PET-CT カメラを用いて骨盤部の CT 画像を撮像した直後，本剤を投与し，投与後 0 分から 60 分まで骨盤部の PET 画像を連続的に実施 | 10 例<br>前立腺癌患者<br>・ 全身撮像：5 例<br>・ 骨盤部ダイナミック撮像：5 例 | 2010 年 11 月～<br>2011 年 3 月 | 5.3.5.4-1<br>（参考） |
| 国内 | NMK36-PC-P202<br>（第 II 相） | 有効性<br>安全性<br>（探索） | 多施設<br>オープン<br>非対照<br>2 用量<br>中央読影<br>（非盲検） | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>・ 高投与放射能量群：166.5～297.0MBq<br>（153.7～295.0MBq）<br>・ 低投与放射能量群：78.3～139.7MBq<br>（90.2～137.6MBq）<br>撮像：<br>・ 本剤投与直後より全身 CT 画像を撮像し，その後，1 回目の全身 PET を投与後 30 分までに終了<br>・ 2 回目の全身 PET を投与後 30 分以降に開始し，投与後 60 分までに終了 | 68 例<br>前立腺癌患者<br>・ 前立腺全摘術群：44 例<br>・ ホルモン療法群：24 例 | 2012 年 6 月～<br>2013 年 11 月 | 5.3.5.4-2<br>（参考） |

| 地域 | 試験番号<br>（相） | 試験の種類 | 試験<br>デザイン | 用法・用量 | 対象及び被験者数<br>（安全性解析対象集団） | 実施期間 | 資料番号<br>（評価／参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 国内 | NMK36-PC-P203<br>（第 II 相） | 有効性<br>安全性<br>（探索） | 多施設<br>オープン<br>非対照<br>2 用量<br>中央読影<br>（非盲検） | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>・ 高投与放射能量群：166.5～297.0MBq<br>（192.4～266.6MBq）<br>・ 低投与放射能量群：78.3～139.7MBq<br>（105.2～137.0MBq）<br>撮像：<br>投与後 10 分以内に開始し，骨盤部（腸骨上縁から坐骨下縁）を必須の撮像範囲として大腿近位から頭頂に向けて実施 | 前立腺癌患者 29 例 | 2014 年 12 月～<br>2016 年 4 月 | 5.3.5.4-3<br>（参考） |
| 国内 | NMK36-BT-P301<br>（第 III 相） | 有効性<br>安全性<br>（検証） | 多施設<br>オープン<br>非対照<br>中央読影<br>（非盲検） | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>78.3～297.0MBq<br>（64.8～303.6MBq）<br>撮像：<br>投与後 10 分から 50 分の間に 10 分間の頭部 PET 撮像を実施 | 20 例<br>高悪性度神経膠腫又は低悪性度神経膠腫と疑われた患者<br>・ 高悪性度神経膠腫疑い群：14 例<br>・ 低悪性度神経膠腫疑い群：6 例 | 20[redacted] 年 [redacted] 月～<br>20[redacted] 年 [redacted] 月 | 5.3.5.2-3<br>（評価） |
| 国内 | NMK36-BT-P302<br>（第 III 相） | 有効性<br>安全性<br>（検証） | 多施設<br>オープン<br>ランダム化<br>比較試験<br>群間比較<br>（無増悪生存率）<br>中央読影<br>（盲検） | 静脈内投与，単回<br>投与量（実投与量）：<br>78.3～297.0MBq<br>（91.9～252.4MBq）<br>撮像：<br>投与後 10 分から 50 分の間に 10 分間の頭部 PET 撮像を実施 | 48 例<br>高悪性度神経膠腫又は低悪性度神経膠腫と疑われた患者<br>〔NMK36 上乗せ群：25 例〕<br>・ 高悪性度神経膠腫疑い群：16 例<br>・ 低悪性度神経膠腫疑い群：9 例<br>〔対照群：23 例〕<br>・ 高悪性度神経膠腫疑い群：15 例<br>・ 低悪性度神経膠腫疑い群：8 例 | 20[redacted] 年 [redacted] 月～<br>20[redacted] 年 [redacted] 月 | 5.3.5.1<br>（評価） |

| 地域 | 試験番号<br>（相） | 試験の種類 | 試験<br>デザイン | 用法・用量 | 対象及び被験者数<br>（安全性解析対象集団） | 実施期間 | 資料番号<br>（評価／参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 海外 | BED006<br>（第 III 相） | 有効性<br>（検証） | 多施設<br>非対照<br>中央読影<br>（盲検） | - [a] | 35 例 [a]<br>高悪性度神経膠腫又は低悪性度神経膠腫と疑われた患者 | 20[redacted] 年[redacted] 月～<br>20[redacted] 年[redacted] 月 | 5.3.5.2-4<br>（参考） |
| 海外 | BED008<br>（第 IV 相） | 有効性<br>安全性 | 多施設<br>後ろ向き観察<br>非対照<br>施設読影 | （51.8～451.4MBq） [b] | 82 例<br>初発及び再発の高悪性度神経膠腫及び低悪性度神経膠腫の患者 | 20[redacted] 年[redacted] 月～<br>20[redacted] 年[redacted] 月 | 5.3.5.2-5<br>（参考） |

a. 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）.

b. 後ろ向きに収集した投与放射能量のデータであり，BED008 試験では被験者に対する投与は行っていない.

### 2.7.6.1　国内第 I 相試験［NMK36P1 試験］：資料番号 5.3.3.1-1（評価）

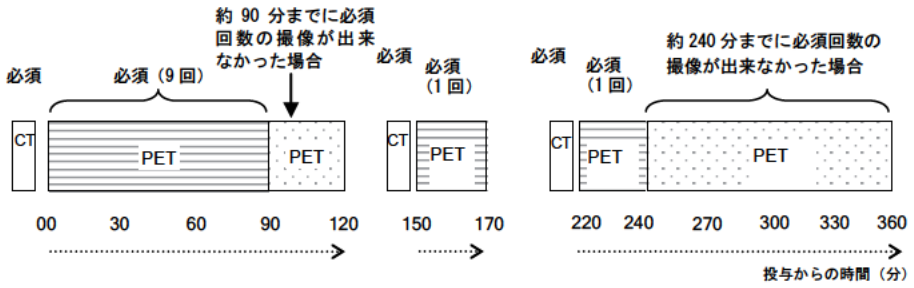
本治験は日本人健康成人男性を対象に，本剤の単回投与（静注）時の安全性，薬物動態及び被曝線量を評価することを目的とし，国内で単一用量，単一施設，オープン試験により実施した．本治験に関する試験方法の概略，主要な結果及び結論を以下に要約した．

#### 2.7.6.1.1　試験方法の概略

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | NMK36 第 I 相臨床試験（NMK36P1 試験）<br>日本人健康成人男性志願者を対象に本剤の単回投与（静注）における安全性，薬物動態及び被曝線量を評価するオープン試験 |
| 治験の目的 | 日本人健康成人男性を対象に本剤を静脈内に単回投与し，安全性，薬物動態及び被曝線量を評価した． |
| 治験デザイン | 単一施設，オープン，非対照 |
| 選択基準 | 以下の全てを満足する日本人健康成人男性を選定した．<br>1.　同意取得時年齢が 20 歳以上 35 歳以下の者．<br>2.　本人から文書による同意が得られる者．<br>3.　スクリーニング検査結果から治験責任医師等が適格と判断した者．<br>4.　体重が 50kg 以上であり，BMI が 25 未満である者． |
| 除外基準 | 主な除外基準を以下に示す．<br>1.　肝機能検査及び腎機能検査において異常が見られる者．<br>2.　薬物依存症又はアルコール依存症の者．<br>3.　スクリーニング検査前 6 箇月以内及び入院までに他の治験薬の投与を受けた者．<br>4.　スクリーニング検査前及び入院前それぞれ 14 日以内に薬剤の投与を受けるか，ビタミン剤，漢方薬又はサプリメントを使用した者．<br>5.　スクリーニング検査前 14 日以内に成分採血，28 日以内に全血 200mL，84 日以内に全血 400mL 又は 365 日以内に合計 800mL 以上の採血を受けた者．<br>6.　過去 12 箇月以内に臨床試験又は健康診断で電離放射線の曝露を受けた事がある者．ただし，年 1 回の健康診断で実施する胸部 X 線検査は除く．<br>7.　過去に職業的な電離放射線曝露を受けていた者又は現在も職業的な電離放射線曝露のモニタリングを受けている者．<br>8.　6，7 以外の過去の医療被曝の状況（介護者としての被曝を含む）について問診し，治験責任医師等が被験者保護の観点から本治験への参加について不適格と判断した者．<br>9.　閉所恐怖症の者． |
| 目標被験者数 | 被験者数（計画時及び解析時）：<br>1.　目標被験者数：6 例（本剤の「投与を受けた被験者」数として）<br>2.　組み入れ被験者数：6 例<br>3.　解析対象例数 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 安全性解析対象集団：6 例<br>薬物動態評価対象集団：6 例<br>被曝線量評価対象集団：6 例 |
| 治験方法 | 本治験のフローを図 2.7.6-1，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6-2 に示した．<br>1. スクリーニング検査<br>4 時間以上の絶食及び禁煙後にスクリーニング検査（被験者背景，身体測定，自覚症状，他覚所見，心電図検査，バイタルサイン，臨床検査，免疫学的検査）を実施した．<br>2. 投与を受ける被験者の選定<br>スクリーニング検査結果から選択基準・除外基準に照らし適格と判断した者の中から，「投与を受ける被験者」及び「待機者」になる候補者を投与日当たり各 1 名選定した．<br>3. 本剤投与前日の検査<br>「投与を受ける被験者」及び「待機者」は，投与前日に実施医療機関へ来院し，治験参加を継続する意思の確認，検査（被験者背景，自覚症状，他覚所見，心電図検査，バイタルサイン，臨床検査）を実施し，選択・除外基準を確認後，入院させた．<br>4. 本剤投与前 60 分以内の検査<br>本剤投与前 60 分以内に「投与を受ける被験者」及び「待機者」に対して検査（自覚症状，他覚所見，心電図検査，バイタルサイン，臨床検査）を実施した．<br>5. 本剤の投与<br>「投与を受ける被験者」の手首付近の静脈より本剤を投与した．なお，本剤の投与開始以降に「待機者」の退院を許可した．<br>6. PET-CT カメラによる撮像<br>本剤投与直前から以下のとおり，3 回のパート（本剤投与直前から投与後約 90 分，投与後約 150 分から約 170 分，投与後約 220 分から約 240 分）に分けて PET-CT カメラによる撮像を行った．必須回数の PET 撮像が出来なかった場合等は，追加で PET 撮像を行うこととした．PET 撮像中に排尿により被験者が寝台を降りた場合など，先に収集した CT 情報が使用できなかった場合には，CT 撮像を追加実施することとした．ただし，CT 撮像による被曝線量を考慮し，追加の撮像回数は 4 回を上限とすることとした． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|




7.　安全性検査

本剤投与前後に本剤の安全性の評価のための検査を実施した.

A)　自覚症状

被験者に対して自覚症状を報告するよう指示すると共に，問診を本剤投与前 60 分から投与前 10 分までの 1 時点，投与後 5 分，投与後 30 分，投与後 1 時間，投与後 2 時間，投与後 6 時間，投与 2 日目（投与後 24 時間）及び投与 7 日目（±1 日）に実施した.

B)　他覚所見

他覚所見の確認を本剤投与前 60 分から投与前 10 分までの 1 時点，投与後 5 分，投与後 30 分，投与後 1 時間，投与後 2 時間，投与後 6 時間，投与 2 日目（投与後 24 時間）及び投与 7 日目（±1 日）に行った.

C)　心電図検査

12 誘導心電図検査を仰臥位にて，本剤投与前 60 分から投与前 10 分までの 1 時点，投与前 3 分から投与開始までの 1 時点，投与直後，投与後 2 分，投与後 5 分，投与後 15 分，投与後 30 分，投与後 1 時間，投与後 2 時間，投与後 6 時間，投与 2 日目（投与後 24 時間）及び投与 7 日目（±1 日）に実施した．また，連続心電図を投与前 3 分から投与後 15 分まで実施した.

D)　バイタルサイン

血圧，脈拍数，体温及び呼吸数を本剤投与前 60 分から投与前 10 分までの 1 時点，投与前 3 分から投与開始までの 1 時点，投与後 2 分，投与後 5 分，投与後 15 分，投与後 30 分，投与後 1 時間，投与後 2 時間，投与後 6 時間，投与 2 日目（投与後 24 時間）及び投与 7 日目（±1 日）に測定した.

E)　臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査を本剤投与前 60 分から投与前 10 分までの 1 時点，投与後 2 時間，投与後 6 時間，投与 2 日目（投与後 24 時間）及び投与 7 日目（±1 日）に実施した.

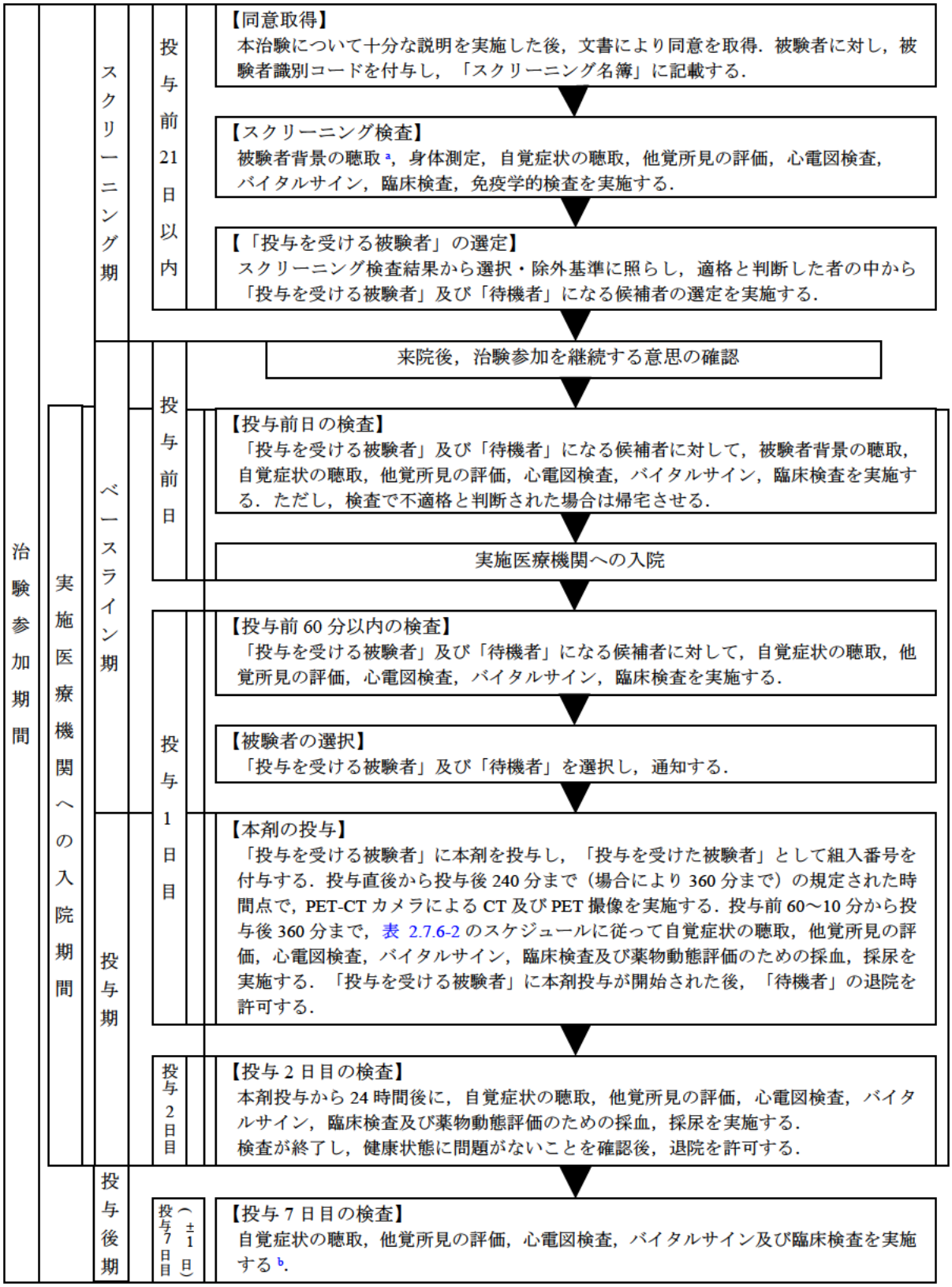
F)　有害事象の判定

発現日時，症状，消失日時，処置，転帰，重症度，重篤度及び本剤との因果関係を判定した.

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 8.　薬物動態の評価のための採血及び採尿<br>本剤投与前から投与 2 日目（投与後 24 時間）まで，薬物動態の評価のための採血及び採尿を行った.<br>9.　被験者の退院<br>本剤投与 2 日目の安全性検査の終了後，「投与を受けた被験者」の健康状態に問題がないことを確認の上，被験者の退院を許可した.<br>10.　投与後期検査<br>再来院時となる本剤投与 7 日目（±1 日）の安全性検査の終了後，被験者の健康状態に問題がないことを確認の上，被験者を帰宅させた. |
| 被験薬 | 開発コード：NMK36<br>有効成分の化学名：trans-1-Amino-3-[$^{18}$F]fluorocyclobutanecarboxylic acid<br>［略号：anti-[$^{18}$F]FACBC，一般名：Fluciclovine ($^{18}$F)］<br>製剤組成：本剤は水性の注射剤で，$^{18}$F をフルシクロビンの形で含む. |
| 対照薬 | 該当せず. |
| 用法・用量 | 本剤の 1 バイアル（検定日時において 185MBq/2mL）全量を手首付近の静脈より投与後，生理食塩液でフラッシュした.<br><br>本剤投与直前から，3 回のパート（本剤投与直前から投与後約 90 分，投与後約 150 分から約 170 分，投与後約 220 分から約 240 分）に分けて PET-CT カメラによる撮像を行った. |
| 評価項目 | 1.　安全性<br>以下の項目を評価し，有害事象の有無，割合等の評価，バイタルサイン及び臨床検査値は本剤投与前後の比較を行った.<br>A)　自覚症状（自発報告及び問診）<br>B)　他覚所見（視診，触診及び聴診）<br>C)　心電図検査（安静時 12 誘導，第 II 誘導）<br>D)　バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温及び呼吸数）<br>E)　臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）<br>2.　薬物動態<br>A)　血中，血漿中及び各臓器・組織における放射能分布率並びに尿中放射能排泄率<br>B)　血漿中及び尿中の未変化体並びに放射性代謝物<br>C)　anti-OHACBC の血漿中及び尿中濃度<br>3.　被曝線量<br>以下の項目を算出した.<br>A)　吸収線量<br>B)　実効線量 |
| 解析方法 | 1.　安全性に関する解析 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | A) 臨床検査値及びバイタルサインの測定値は，本剤投与 7 日目（±1 日）までのデータから，時間点ごとの記述統計量を算出した．<br>B) 臨床検査値，バイタルサインは，本剤投与前後の測定値の経時的変化を折れ線グラフにより評価した．<br>C) 臨床検査値，バイタルサインのうち定量的な測定項目については，本剤投与前後の測定値を比較した．定性的な測定項目は，クロス集計を用いて本剤投与前後で比較評価した．なお，検定の多重性は考慮しなかった．<br>D) 有害事象は MedDRA/J（Ver. 13.0）コードを用いて分類した．<br>E) 有害事象が発生した被験者の総数及び割合を算出した．<br>F) 有害事象の重症度，重篤度及び被験薬との因果関係は，有害事象別に被験者数，各有害事象件数の総数及び割合を算出した．<br>2. 薬物動態に関する解析<br>A) 単位容量当たりの血中及び血漿中放射能分布率並びに血中及び血漿中放射能分布率について，採取時間点ごとに平均値及び標準偏差を算出し，経時的変化を折れ線グラフにより評価した．<br>B) 単位容量当たりの臓器・組織中放射能分布率及び臓器・組織当たりの放射能分布率について，撮像時間点ごとに平均値及び標準偏差を算出し，経時的変化を折れ線グラフにより評価した．<br>C) 尿中放射能排泄率について，排尿時間帯ごとに平均値及び標準偏差を算出し，経時的変化を折れ線グラフにより評価した．<br>D) 代謝物分析により検出された血漿中及び尿中の放射化学的成分ごとに，成分比及び投与量換算値を求め，採取時間点又は排尿時間帯ごとに平均値及び標準偏差を算出した．<br>E) anti-OHACBC の血漿中及び尿中濃度の推移について検討した．<br>3. 被曝線量<br>吸収線量及び実効線量について，平均値及び標準偏差を算出した． |
| 被験者数の設定根拠 | 目標被験者数は，記述統計に必要な被験者数に加えて，偶発的なデータの欠損が発生することを考慮し，合計 6 例とした． |
| 治験期間 | 治験開始日：2010 年 1 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）<br>治験終了日：2010 年 [redacted] 月 [redacted] 日（追跡調査を含む最後の被験者の観察終了日） |

図 2.7.6-1　本治験のフロー




a.　尿中薬物乱用検査及びアルコール呼気検査を含む

b.　治験責任医師等が再検査又は追加検査を必要と判断した場合には，追加調査を実施し，その理由を症例報告書に記載する．

出典：NMK36P1 治験総括報告書　図 9.5-1

表 2.7.6-2　観察・検査項目及び実施時期

| | 本剤投与前 | | | | | 本剤投与 | 本剤投与後 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日 | | 分 | | | | 分 | | | | | | 時間 | | | | 日 |
| | ≦21[a] | 1 | 60 | 10 | 3 | | 30 | 60 | 120 | 150 | 170 | 220 | 4 | 5 | 6 | 24 | 7[b] |
| | 入院 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 同意取得 | ● | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 絶食[c] | ● | | ● | | | | | | | | | | | | | ● | ● |
| 禁煙[c] | ● | | ● | | | | | | | | | | | | | ● | ● |
| 被験者背景 | ● | ● | | | | | | | | | | | | | | | |
| 身体測定 | ● | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 自覚症状[d] | ● | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | | | | | | ● | ● | ● |
| 他覚所見[e] | ● | ● | ● | | | | ● | ● | ● | | | | | | ● | ● | ● |
| 心電図検査[f] | ● | ● | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | | | | | | ● | ● | ● |
| バイタルサイン[g] | ● | ● | ● | | ● | | ● | ● | ● | | | | | | ● | ● | ● |
| 免疫学的検査 | ● | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 採血（臨床検査）[h] | ● | ● | ● | | | | | | ● | | | | | | ● | ● | ● |
| 採尿（臨床検査）[i] | ● | ● | ● | | | | | | ● | | | | | | ● | ● | ● |
| 併用薬剤の調査[j] | ● | ● | | | | | | | | | | | | | | ● | ● |
| CT | | | | ● | | | | | | ● | | ● | | | | | |
| 本剤投与 | | | | | | ● | | | | | | | | | | | |
| PET[k] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 採血（薬物動態）[h,l] | | | | | | | ● | ● | ● | | ●[m] | | ● | | ● | ● | |
| 採尿（薬物動態）[i] | | | | | | ←→ | | | ● | ←→ | | | ● | ←→ | ● | ● | |
| 退院[n] | | | | | | | | | | | | | | | | ● | |

網掛部分はモニタリング継続期間を示す.

a. スクリーニング検査時

b. 投与 7（±1）日

c. 検査前 4 時間以上の絶食及び禁煙

d. 撮像中の自覚症状は自発報告及び問診（プロットのある時間点）にて実施した．投与後 30 分以内では，投与後 5 分と 30 分に実施した.

e. 視診，触診及び聴診にて実施し，撮像中は視診のみ実施した．投与後 30 分以内では，投与後 5 分と 30 分に実施した.

f. 投与前 3 分～投与後 15 分まで連続して心電図測定を行った．投与後 30 分以内では，投与後 2 分，5 分，15 分，30 分に実施した．継続観察用には第 II 誘導を使用し，プロットのある時間点では 12 誘導心電図にて測定した．仰臥位で測定を行った.

g. バイタルサインの測定が心電図検査に影響しないよう，検査は心電図検査→バイタルサインの検査順で実施した．投与後 30 分以内では，投与後 2 分，5 分，15 分，30 分に実施した．仰臥位で測定を行った.

h. 投与 1 日目の採血は本剤投与に供された腕以外の静脈で実施し，本剤投与前及び投与後 24 時間の採血は前肘静脈で実施した．また，投与前 60 分までにバックグラウンド測定用として採血した.

i. 矢印は蓄尿間隔を示す．プロットで示した時間点で採尿した．また，投与前 60 分までにバックグラウンド測定用として採尿した.

j. スクリーニング検査後から入院まで並びに入院前 14 日以内に他剤又はサプリメントの使用の有無について，入院時に被験者に確認した．入院 14 日前から投与 7（±1）日の来院まで他剤又はサプリメントの使用を禁止した．また，投与 7（±1）日の来院の際，退院後の他剤又はサプリメントの使用状況を確認した.

k. A) 投与直後から投与後 90 分の間に 9 回，B) 投与後約 150 分から投与後約 170 分の間に 1 回，C) 投与後約 220 分から投与後約 240 分の間に 1 回を必須回数として，PET 撮像を実施した．撮像回数が必須回数に満たない場合，A)は投与後 120 分まで，C)は投与後 360 分まで，1 回の追加撮像を行うこととした.

l. 投与後 30 分以内では，投与後 2 分，5 分，10 分，15 分，30 分に採血した.

m. 投与後 180 分に採血した.

n. 有害事象が発現していないか，回復しているかなどの観点から健康状態に問題がないことを確認の上，被験者の退院を許可した.

出典：NMK36P1 治験総括報告書　「9.4 検査法」及び「9.5 有効性及び安全性の項目」のまとめ

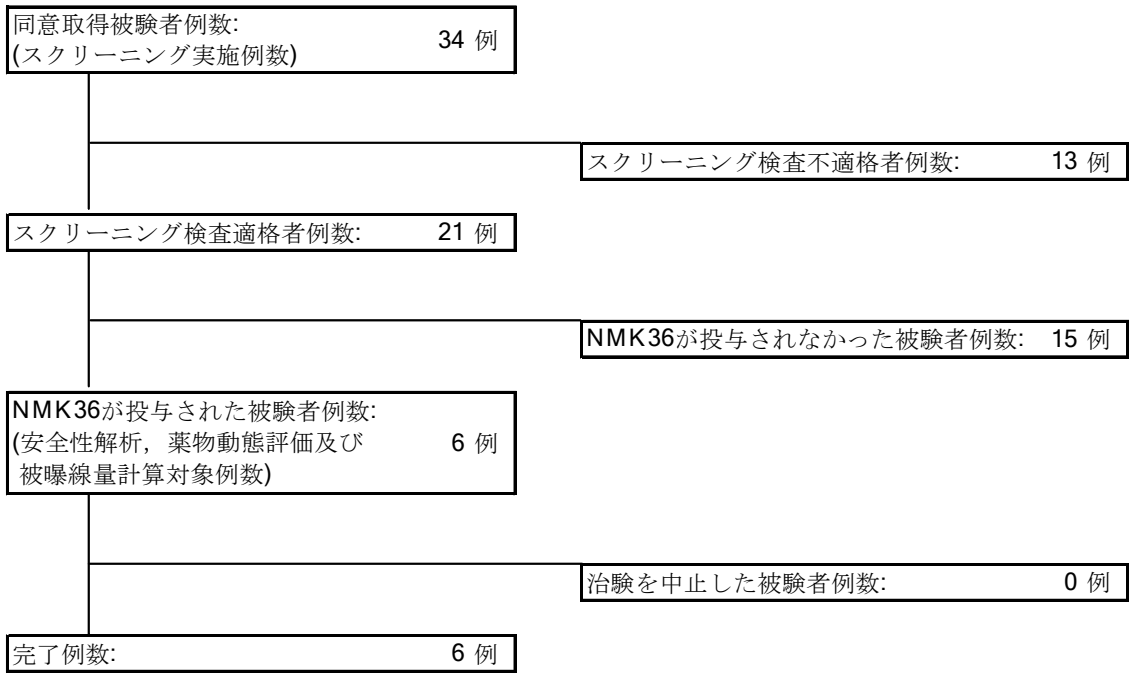
#### 2.7.6.1.2　治験対象患者

##### 2.7.6.1.2.1　患者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-2 に示した.

本治験への参加同意を取得した 34 例のうち，スクリーニング検査で適格とされた被験者は 21 例であった．これら 21 例のうち，6 例に本剤が投与された．本剤を投与された全 6 例の被験者は治験を完了し，治験を中止した被験者はいなかった.

図 2.7.6-2　被験者の内訳




出典：NMK36P1 試験　治験総括報告書　図 10.1-1

##### 2.7.6.1.2.2　治験実施計画書からの逸脱

本治験では治験実施計画書からの逸脱はなかった.

##### 2.7.6.1.2.3　解析対象集団

本治験では本剤が投与された 6 例全てを安全性解析対象集団，薬物動態評価対象集団及び被曝線量計算対象集団とした.

#### 2.7.6.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）を表 2.7.6-3 に示した.

人口統計学的及び他の基準値の特性に関する主要な結果を以下に要約した.

- 年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は，24.0±3.0 歳であった．いずれの被験者にもスクリーニング期及び投与前日の既往歴，現病歴はなく，投与前 60 分の自覚症状及び他覚所見もなかった．また，投与前 60 分の安静時 12 誘導心電図の異常も認められなかった.

表 2.7.6-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

| 項目 | | 被験者数（%）／記述統計量 |
|---|---|---|
| 対象被験者数 | | 6 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 24.0 |
| | 標準偏差 | 3.0 |
| | 最小値 | 21 |
| | 最大値 | 29 |
| 既往歴，現病歴の有無 | 無 | 6 (100.0) |
| （スクリーニング期） | 有 | 0 (0.0) |
| 既往歴，現病歴の有無 | 無 | 6 (100.0) |
| （投与前日） | 有 | 0 (0.0) |
| 自覚症状の有無 | 無 | 6 (100.0) |
| （投与前 60 分） | 有 | 0 (0.0) |
| 他覚所見の有無 | 無 | 6 (100.0) |
| （投与前 60 分） | 有 | 0 (0.0) |
| 安静時 12 誘導心電図 心調律 | 洞調律 | 6 (100.0) |
| （投与前 60 分） | 異常 | 0 (0.0) |
| 安静時 12 誘導心電図上，異常所見の有無 | 正常 | 6 (100.0) |
| （投与前 60 分） | 異常 | 0 (0.0) |
| 収縮期血圧（mmHg） | 平均値 | 110.8 |
| （投与前 60 分） | 標準偏差 | 7.7 |
| | 最小値 | 102 |
| | 最大値 | 121 |
| 拡張期血圧（mmHg） | 平均値 | 57.3 |
| （投与前 60 分） | 標準偏差 | 7.4 |
| | 最小値 | 50 |
| | 最大値 | 71 |
| 脈拍数（回/分） | 平均値 | 56.8 |
| （投与前 60 分） | 標準偏差 | 6.3 |
| | 最小値 | 49 |
| | 最大値 | 64 |
| 体温（℃） | 平均値 | 36.33 |
| （投与前 60 分） | 標準偏差 | 0.16 |
| | 最小値 | 36.1 |
| | 最大値 | 36.6 |

| 項目 | | 被験者数（%）／記述統計量 |
|---|---|---|
| 呼吸数（回/分）<br>（投与前 60 分） | 平均値 | 17.3 |
| | 標準偏差 | 2.1 |
| | 最小値 | 16 |
| | 最大値 | 20 |

出典：NMK36P1 試験　治験総括報告書　表 11.2-1

#### 2.7.6.1.4　投与放射能

全被験者 6 例に対して本剤が全量投与された．投与放射能量は，174.4～201.4MBq であった．

#### 2.7.6.1.5　安全性の結果

有害事象の発現頻度は 33.3%（2/6 例）であり，いずれも被験薬との関連が否定できないと判定された．以下に有害事象の分析結果を要約した．

#### 2.7.6.1.5.1　有害事象

器官別大分類の有害事象の要約を表 2.7.6-4 に示した．

安全性解析対象集団 6 例のうち 2 例（33.3%）に有害事象が発現した．症状別では，注射部位紅斑及び血中フィブリノゲン減少各 1 例（16.7%）であった．

表 2.7.6-4　器官別大分類別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 被験者数（%） |
|---|---|
| 対象被験者数 | 6 |
| 有害事象発現被験者数 | 2 (33.3) |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 (16.7) |
| 　注射部位紅斑 | 1 (16.7) |
| 臨床検査 | 1 (16.7) |
| 　血中フィブリノゲン減少 | 1 (16.7) |

MedDRA/J　Ver. 13.0

出典：NMK36P1 試験　治験総括報告書　表 11.4-1

#### 2.7.6.1.5.2　被験薬との関連が否定できない有害事象

被験薬との関連が否定できない有害事象の症状別集計を表 2.7.6-5 に示した．

安全性解析対象集団 6 例のうち 2 例（33.3%）に被験薬との関連が否定できない有害事象が発現した．症状別では，注射部位紅斑及び血中フィブリノゲン減少各 1 例（16.7%）であった．いずれの事象も非重篤で，重症度は軽度であり，医学的処置なく回復した．

表 2.7.6-5　被験薬との関連が否定できない有害事象の症状別集計（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>基本語 | 関連あり<br>被験者数（%） | 関連なし<br>被験者数（%） |
|---|---|---|
| 対象被験者数 | 6 | |
| 有害事象発現被験者数 | 2 (33.3) | 0 (0.0) |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| 注射部位紅斑 | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 1 (16.7) | 0 (0.0) |
| 血中フィブリノゲン減少 | 1 (16.7) | 0 (0.0) |

MedDRA/J　Ver. 13.0
出典：NMK36P1 試験　治験総括報告書　表 11.4-3

#### 2.7.6.1.5.3　有害事象の分析

有害事象の症状別・重症度別集計を表 2.7.6-6 に示した．本治験で発現した有害事象 2 例は，いずれも軽度であった．

表 2.7.6-6　有害事象の症状別・重症度別集計（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>基本語 | 軽度<br>被験者数（%） | 中等度<br>被験者数（%） | 高度<br>被験者数（%） |
|---|---|---|---|
| 対象被験者数 | 6 | | |
| 有害事象発現例 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注射部位紅斑 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中フィブリノゲン減少 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J　Ver. 13.0
出典：NMK36P1 試験　治験総括報告書　表 11.4-2

#### 2.7.6.1.5.4　重篤な有害事象

本治験において死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.1.5.5　高度の有害事象

本治験において高度の有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.1.5.6　その他の重要な有害事象

本治験において重要な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.1.5.7 臨床検査値異常変動

血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の一部に，本剤投与前 60 分からの有意な変化が認められたが，いずれも軽微なものであり臨床的に重要な変化は認められなかった．なお，有害事象とされた臨床検査値異常は血中フィブリノゲン減少の 1 例のみであった．

#### 2.7.6.1.5.8 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

##### 2.7.6.1.5.8.1 バイタルサイン

収縮期血圧及び体温に本剤投与前 60 分からの有意な変化が認められたが，いずれも軽微なものであり，臨床的に重要な変化は認められなかった．

##### 2.7.6.1.5.8.2 12 誘導心電図

いずれの被験者においても，本剤投与に起因すると考えられる異常変動は認められなかった．

##### 2.7.6.1.5.8.3 自覚症状，他覚所見

投与前に症状がなく，本剤投与後 5 分に軽度の注射部位紅斑が発現した 1 例は被験薬との関連が否定できない有害事象として報告されたが，医学的処置なく回復した．

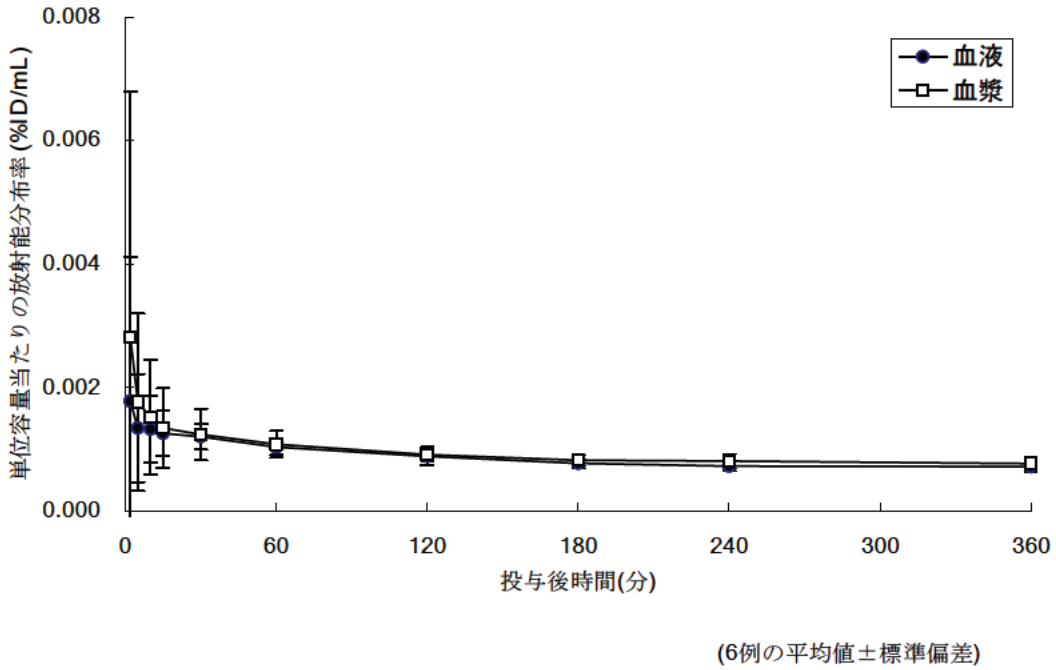
### 2.7.6.1.6 薬物動態の結果

#### 2.7.6.1.6.1 血中及び血漿中放射能分布率の経時的推移

単位容量当たりの血中及び血漿中放射能分布率（%ID/mL）の経時的推移（減衰補正）を図 2.7.6-3 に，血中及び血漿中放射能分布率（%ID）の経時的推移（減衰補正）を図 2.7.6-4 に示した．

単位容量当たりの血中及び血漿中放射能分布率の平均値は，投与後 2 分でそれぞれ 0.00178%ID/mL 及び 0.00282%ID/mL を示した後，経時的に減少し，投与後 6 時間ではそれぞれ 0.000722%ID/mL 及び 0.000772%ID/mL となった．血中及び血漿中放射能分布率の平均値も同様であり，投与後 2 分でそれぞれ 7.68%ID 及び 6.71%ID を示した後，経時的に減少し，投与後 6 時間ではそれぞれ 3.10%ID 及び 1.89%ID となった．

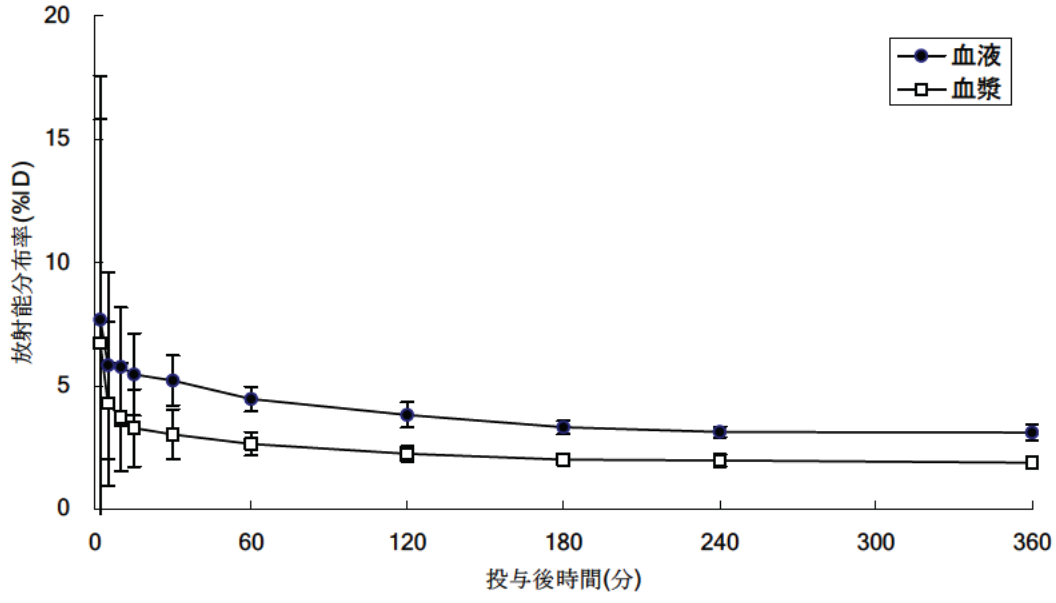
図 2.7.6-3　単位容量当たりの血中及び血漿中放射能分布率（%ID/mL）




(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 2.7.6-4　血中及び血漿中放射能分布率（%ID）




(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

### 2.7.6.1.6.2　臓器・組織中放射能分布率の経時的推移

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 2.7.6-7 に示した.

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（77.9～109%ID）で最大となり，次いで，肝臓（6.21～18.1%ID），赤色骨髄（2.00～6.28%ID），肺（2.07～5.56%ID）など，分布容積の大きな臓器・組織で高い値を示した．

表 2.7.6-7　臓器・組織当たりの放射能分布率（%ID）

| 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) |
| 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) |

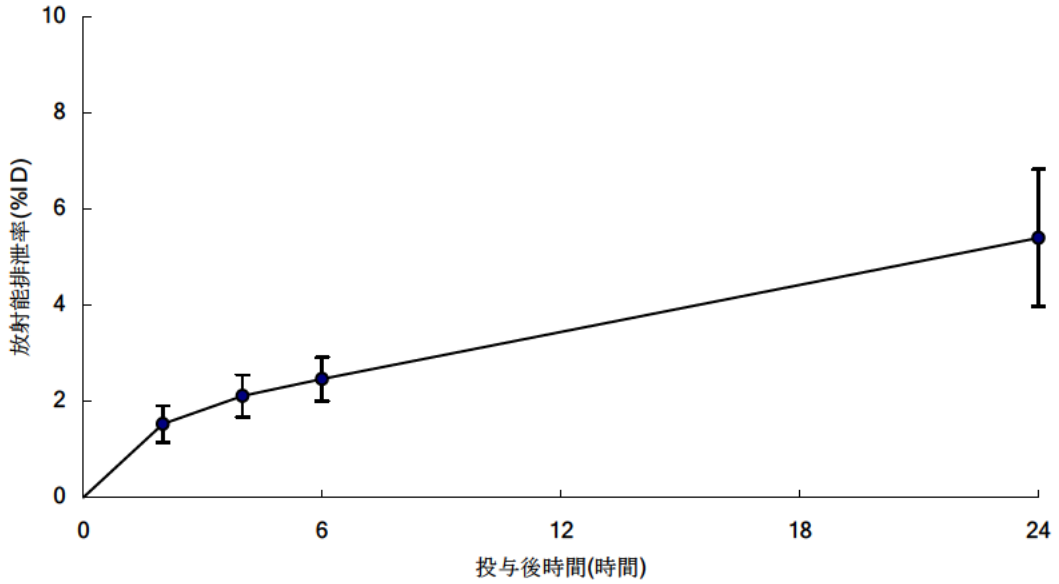
6 例での平均値を示す．括弧内は標準偏差を示す．
出典：NMK36P1 試験　治験総括報告書　表 14.3.1-9

#### 2.7.6.1.6.3　尿中放射能排泄率

尿中放射能排泄率（%ID）の経時的推移（減衰補正）を図 2.7.6-5 に示した．

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

図 2.7.6-5　尿中放射能排泄率（%ID）




(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

#### 2.7.6.1.6.4　血漿中及び尿中の未変化体並びに放射性代謝物

血漿の RLG 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，尿の RLG 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．なお，尿の RLG では 2 つの未知ピークが検出されたものの，それらのピークの投与量換算値の平均値は，それぞれ 0.00500%ID（Rf 値＝0.00）及び 0.0717%ID（Rf 値＝0.20～0.24）であった．

#### 2.7.6.1.6.5　anti-OHACBC の血漿中及び尿中濃度

anti-OHACBC の血漿中及び尿中濃度は，全ての測定時間点において定量下限未満であった．

### 2.7.6.1.7　被曝線量の結果

吸収線量（mGy/MBq）及び実効線量（mSv/MBq）を表 2.7.6-8 に示した．

確定的影響について，吸収線量を指標として評価した．標的臓器・組織の中で高い吸収線量を示した肝臓，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・組織に対する吸収線量を，確定的影響の発生する最小線量であるしきい線量[1)]と比較した．肝臓，膵臓及び筋肉の吸収線量は，しきい線量の数千～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低いと考えられた．

確率的影響について，実効線量を指標として評価した．実効線量（2.56mSv/185MBq，6 例の平均値）は，既存の放射性診断剤を用いた核医学検査による線量（例：$^{18}$F-FDG：3.5mSv/185MBq，

クエン酸ガリウム（$^{67}$Ga）：11.1mSv/111MBq，塩化タリウム（$^{201}$Tl）：16.3mSv/74MBq）[2]及び CT 検査による線量（例：胸部 CT：7.8mSv）[3]に比べ，同程度以下であった．

表 2.7.6-8　吸収線量（mGy/MBq）及び実効線量（mSv/MBq）

| 標的臓器 | | 組入番号 | | | | | | 平均値±標準偏差 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | A－01 | A－02 | A－03 | A－04 | A－05 | A－06 | |
| 吸収線量 | 副腎 | 0.0157 | 0.0128 | 0.0125 | 0.0145 | 0.0140 | 0.0144 | 0.0140±0.00118 |
| | 脳 | 0.00657 | 0.00593 | 0.00520 | 0.00648 | 0.00628 | 0.00662 | 0.00618±0.000542 |
| | 胆嚢壁 | 0.0192 | 0.0154 | 0.0149 | 0.0179 | 0.0166 | 0.0173 | 0.0169±0.00160 |
| | 大腸下部壁 | 0.0118 | 0.00953 | 0.00965 | 0.0109 | 0.0108 | 0.0103 | 0.0105±0.000854 |
| | 小腸壁 | 0.0111 | 0.00890 | 0.00894 | 0.0102 | 0.00994 | 0.00969 | 0.00980±0.000828 |
| | 胃壁 | 0.0120 | 0.00989 | 0.00960 | 0.0112 | 0.0109 | 0.0103 | 0.0106±0.000893 |
| | 大腸上部壁 | 0.0118 | 0.00950 | 0.00948 | 0.0109 | 0.0105 | 0.0103 | 0.0104±0.000882 |
| | 心臓壁 | 0.0275 | 0.0266 | 0.0191 | 0.0210 | 0.0243 | 0.0246 | 0.0239±0.00324 |
| | 腎臓 | 0.0194 | 0.0164 | 0.0158 | 0.0205 | 0.0214 | 0.0212 | 0.0191±0.00245 |
| | 肝臓 | 0.0465 | 0.0365 | 0.0340 | 0.0440 | 0.0374 | 0.0452 | 0.0406±0.00526 |
| | 肺 | 0.0203 | 0.0185 | 0.0174 | 0.0154 | 0.0181 | 0.0179 | 0.0179±0.00159 |
| | 筋肉 | 0.0283 | 0.0229 | 0.0229 | 0.0262 | 0.0255 | 0.0229 | 0.0248±0.00226 |
| | 膵臓 | 0.0309 | 0.0312 | 0.0236 | 0.0329 | 0.0346 | 0.0316 | 0.0308±0.00378 |
| | 赤色骨髄 | 0.0168 | 0.0132 | 0.0148 | 0.0139 | 0.0145 | 0.0235 | 0.0161±0.00381 |
| | 骨 | 0.0144 | 0.0114 | 0.0124 | 0.0123 | 0.0126 | 0.0176 | 0.0135±0.00226 |
| | 皮膚 | 0.00749 | 0.00606 | 0.00605 | 0.00689 | 0.00672 | 0.00627 | 0.00658±0.000564 |
| | 脾臓 | 0.0222 | 0.0178 | 0.0190 | 0.0257 | 0.0215 | 0.0218 | 0.0213±0.00276 |
| | 精巣 | 0.0188 | 0.0146 | 0.0118 | 0.0137 | 0.0146 | 0.0137 | 0.0145±0.00233 |
| | 胸腺 | 0.00785 | 0.00653 | 0.00630 | 0.00703 | 0.00705 | 0.00661 | 0.00690±0.000552 |
| | 甲状腺 | 0.0105 | 0.00852 | 0.00854 | 0.00965 | 0.00945 | 0.00866 | 0.00922±0.000793 |
| | 膀胱壁 | 0.0138 | 0.0116 | 0.0112 | 0.0150 | 0.0178 | 0.0177 | 0.0145±0.00287 |
| 実効線量 | | 0.0156 | 0.0128 | 0.0124 | 0.0136 | 0.0138 | 0.0147 | 0.0138±0.00117 |

出典：NMK36P1 試験　治験総括報告書　表 12.2-1

#### 2.7.6.1.8　結論

本剤による安全性及び被曝線量の結果は，臨床使用上で本剤投与を受けた者が受ける不利益として認容できるものと考えられ，また，薬物動態の結果では懸念される事項はなかった．

#### 2.7.6.1.9　参考文献

1)　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).

2)　ICRP. Annals of the ICRP, Publication 80. Oxford: Pergamon; 1998.

3) ICRP. Annals of the ICRP, Publication 62. Oxford: Pergamon Press; 1991.

### 2.7.6.2　海外第 I 相試験［GE-148-001 試験］：資料番号 5.3.3.1-2（参考）

本治験は，外国人の健康成人を対象とした GE-148（$^{18}$F）投与の安全性，体内分布及び被曝線量の評価，並びに外国人の前立腺癌患者を対象とした GE-148（$^{18}$F）投与の安全性及び画像特性の評価を目的とし，スウェーデンで単一施設，非対照，オープン試験により実施した．本治験に関する試験方法の概略，主要な結果及び結論を以下に要約した．

#### 2.7.6.2.1　試験方法の概略

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | 健康成人を対象とした GE-148（$^{18}$F）投与の安全性，体内分布及び被曝線量の評価，並びに前立腺癌患者を対象とした GE-148（$^{18}$F）投与の安全性及び画像特性の評価を目的とした第 I 相オープン試験 |
| 治験の目的 | 主目的:健康成人及び前立腺癌患者を対象に，GE-148（$^{18}$F）を単回投与したときの安全性を評価する．<br>副次目的：<br>1. 健康成人を対象に，GE-148（$^{18}$F）投与後の体内分布を評価し，被曝線量及び実効線量を明らかにする．<br>2. 前立腺癌患者を対象に，生検で確認された腫瘍の検出における GE-148（$^{18}$F）PET の有効性を探索的に評価する．<br>3. 前立腺癌患者を対象に，GE-148（$^{18}$F）の薬物動態モデル解析を実施する．<br>4. 前立腺癌患者を対象に，薬物動態モデル解析データを使用して将来の試験のための撮影条件を最適化する．<br>5. 経時的な未変化体の割合を明らかにし，生体内における GE-148（$^{18}$F）の安定性を評価する． |
| 治験デザイン | 単一施設，非対照，オープン |
| 選択基準 | 健康成人では以下の全てを満足する者を選定した．<br>1. 18 歳以上の男性又は女性．<br>2. 女性に関しては，妊娠可能性のない女性，又は妊娠検査陰性の妊娠可能な女性．前者は外科的に不妊である（両側の卵巣摘出，又は子宮摘出を実施したことが記録されている），又は閉経している（月経停止後 1 年を超えている）者で，後者はスクリーニング時に血清による妊娠検査が陰性である者．なお，妊娠可能な女性被験者に対しては，治験薬投与後 24 時間以内の尿による妊娠検査が陰性であることを確認すること，及び試験期間中はパートナーを含めてバリア法等の効果的な避妊法を適用することとした．<br>3. 試験手技を遵守する能力及び意思があり，試験手技の実施前に同意書に署名し，日時を記入して提出している者．<br>4. スクリーニング期間中（投与 21 日前から被験薬投与まで）の病歴，身体検査及びバイタルサインの所見が，正常であるか臨床的に許容されると判断された者． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 5.　心電図及び臨床検査結果が，正常範囲内であるか，正常範囲外である場合は臨床的に重要ではないと判断された者.<br>6.　B 型肝炎, C 型肝炎及びヒト免疫不全ウイルスの検査結果が陰性である者.<br>7.　薬物及びアルコールのスクリーニング検査結果が陰性である者.<br>8.　BMI が 30kg/m$^2$ 未満である者.<br>前立腺癌患者では以下の全てを満たす患者を選定した.<br>1.　18 歳以上の男性.<br>2.　生検において 2 箇所以上のコアで前立腺癌が確認されている，及び／又は 3T MRI で直径が 1.5cm 以上と推定される結節性腫瘍を有する者.<br>3.　登録前 12 週間以内に診療の一環で実施した画像診断（MRI 及び／又は超音波検査）で病変が明らかにされている者.<br>4.　米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）の基準で，パフォーマンスステータスが 0～2 である者.<br>5.　試験手技を遵守する能力及び意思があり，試験手技の実施前に同意書に署名し，日時を記入して提出している者.<br>6.　スクリーニング期間中（投与前 21 日から被験薬投与まで）の病歴，身体検査及びバイタルサインの所見が，正常であるか臨床的に許容されると判断された者.<br>7.　心電図及び臨床検査結果が，正常範囲内であるか，正常範囲外である場合は臨床的に重要ではないと判断された者.<br>8.　B 型肝炎, C 型肝炎及びヒト免疫不全ウイルスの検査結果が陰性である者. |
| 除外基準 | 健康成人の除外基準を以下に示す.<br>1.　妊婦及び授乳婦.<br>2.　過去に本治験に参加したことがある者.<br>3.　投与前 1 箇月間にほかの治験薬の投与を受けた，又は本治験での治験薬投与後 1 週間にほかの治験薬の投与を受ける予定がある者.<br>4.　過去 12 箇月以内に臨床試験又は健康診断で電離放射線への曝露を受けたことがある者.<br>5.　職業的な電離放射線被曝のモニタリングを受けている者.<br>前立腺癌患者の除外基準を以下に示す.<br>1.　化学療法又は放射線療法を受けている, 又は登録前 3 週間以内に受けた者.<br>2.　登録前 3 箇月以内にホルモン療法を受けた者.<br>3.　登録前 3 週間以内に前立腺の生検を受けた者.<br>4.　過去に本治験に参加したことがある者.<br>5.　投与前 1 箇月間にほかの治験薬の投与を受けた，又は本治験での治験薬投与後 1 週間にほかの治験薬の投与を受ける予定がある者.<br>6.　登録前 12 箇月間以内にアルコール依存又は薬物乱用の病歴を有する者. |
| 目標被験者数 | 被験者数（計画時及び解析時）： |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 1.　目標被験者数：12 例（健康成人 6 例，前立腺癌患者 6 例）<br>2.　組み入れ被験者数：12 例（健康成人 6 例，前立腺癌患者 6 例）<br>3.　解析対象例数<br>　　安全性解析対象集団：12 例（健康成人 6 例，前立腺癌患者 6 例） |
| 治験方法 | 本治験の観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6-9 及び表 2.7.6-10 に示した．<br>SOT 又は対照薬：<br>生検の病理組織学的診断結果（前立腺癌患者のみ）．<br>撮影：<br>健康成人を対象に，投与後最低 4 時間から最大 6 時間までの期間に，最大 10 回の全身撮影を実施した．撮影は，休憩時間を挟みながら 3 回のパート（0～120 分，150～180 分，220～360 分（0～90 分，150～180 分，220～240 分は必須））に分けて実施した．吸収補正のために，PET の実施前に低線量 CT を実施した．線源臓器について時間放射能曲線を作成し，累積放射能を求めて，被曝線量を明らかにした．<br>前立腺癌患者を対象に，骨盤部ダイナミック撮影を実施した．吸収補正のために，投与直前に CT を実施した．PET データは二次元モードで取得し，投与 30 秒前に撮影を開始して 120 分を超えない時点まで連続的に撮影し，被験者が継続できない場合は 90 分で終了した．放射能の集積の評価は，MRI 上で確認でき，生検を実施して Gleason スコアが入手できた病変において実施した．PET で検出した病変が真陽性又は偽陽性であるかを評価するため，参照する標準画像検査（3T MRI 及び経直腸的超音波検査）のデータと比較した． |
| 被験薬 | 開発コード：GE-148（$^{18}$F）<br>有効成分の化学名：trans-1-Amino-3-[$^{18}$F]fluorocyclobutanecarboxylic acid<br>［略号：anti-[$^{18}$F]FACBC，一般名：fluciclovine ($^{18}$F)］<br>製剤組成：本剤は水性の注射剤で，$^{18}$F をフルシクロビンの形で含む． |
| 対照薬 | 該当せず． |
| 用法・用量 | 健康成人：<br>単回静脈内投与し，生理食塩液でフラッシュした．<br>投与放射能量は 150MBq（±10%）（計画時）（実測値：151.0～156.0MBq）とした．<br>撮影は，休憩時間を挟みながら 3 回のパート（0～120 分，150～180 分，220～360 分（0～90 分，150～180 分，220～240 分は必須））に分けて実施した．吸収補正のために，PET の実施前に低線量 CT を実施した．<br>前立腺癌患者：<br>単回静脈内投与し，生理食塩液でフラッシュした．<br>投与放射能量は，実効線量が 10mSv を超えない量（計画時）（実測値：408.0～431.0MBq）とした． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 撮影は，投与 30 秒前に開始して 120 分を超えない時点まで連続的に撮影し，被験者が継続できない場合は 90 分で終了した．吸収補正のために，被験薬の投与直前に CT を実施した． |
| 評価項目 | 1. 主要評価項目：健康成人及び前立腺癌患者における，GE-148（$^{18}$F）単回投与の安全性．<br>評価する安全性は，投与後から試験期間終了（投与 24 時間後）までに発現した有害事象，並びに血液生化学的検査，血液学的検査，血液凝固系検査，尿検査，バイタルサイン，心電図，注射部位の状態，及び身体検査所見における臨床的に関連する変化とした．<br>2. 副次的評価項目：<br>A) 健康成人における，全血，血漿及び尿中の放射能推移を含む，投与後 4 時間（最長 6 時間）の線源臓器及び全身の被曝線量と累積放射能量．<br>B) 前立腺癌患者における，生検で確認された腫瘍病変での PET で描出される放射能の集積（腫瘍病変の検出能）．<br>C) 前立腺癌患者における，GE-148（$^{18}$F）の薬物動態モデル．<br>D) 薬物動態モデル解析データを使用した投与後 2 時間の前立腺癌病変における放射能の推移に基づく，将来の試験のための撮影条件の最適化．<br>E) 健康成人及び前立腺癌患者における，経時的な未変化体の割合． |
| 解析方法 | 安全性：<br>投与前事象（ベースライン時の兆候及び症状），身体検査，投与部位のモニタリング，バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧，心拍数，体温，呼吸数），12 誘導心電図，連続第 II 誘導心電図，臨床検査値（血液生化学的検査，血液学的検査，血液凝固系検査，尿検査）及び有害事象を収集及び評価した．<br>方法：<br>要約統計量の表作成，グラフ表示及び統計解析は，SAS ソフトウェア（バージョン 9.1 以上）を用いて行った．投与直前の測定値をベースラインとして，投与後の変化量を算出した．別途指定しない限り，統計学的検定は，有意水準 0.05 の両側検定とした．また，個別の信頼区間及び同時信頼区間の信頼水準は 95%とした．<br>少なくとも，被験者数，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を含む要約統計量を用いて連続変数を要約した．最小値及び最大値は整数値で表示した．平均値及び中央値は小数点第 1 位まで表示した．標準偏差は小数点第 2 位まで表示した．<br>カテゴリー変数の要約には，被験者数及び割合を用いた．割合は四捨五入して整数値とした．0.5%未満の場合は「＜1」とした． |
| 被験者数の設定根拠 | 体内分布及び被曝線量の評価において，同じ放射能量を投与された集団の実効線量の値が正規分布に従う，及び体内分布の個体間変動が 125%未満であると |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | いう仮定に基づき被験者数を算出した．健康成人 6 例から得たデータは 95%信頼区間をもたらすと予想した．<br>安全性及び有効性の評価のための正式な被験者数は算出していない．有効性に関する評価は，全て探索的なものと見なした． |
| 治験期間 | 治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日<br>治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 |

表 2.7.6-9　観察・検査項目及び実施時期：健康成人

| | 被験薬投与前 | | | 被験薬投与 | 被験薬投与後 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日 | 分 | | | 分 | | | | | 時間 | | | |
| | ≦21 (スクリーニング) | 60～5 (ベースライン) | 2 | | 2 | 5 | 10 | 15 | 30 | 1 | 1.5 | 4[a] | 24[b] |
| 同意取得 | ● | | | | | | | | | | | | |
| 選択基準 | ● | | | | | | | | | | | | |
| 人口統計学的データ | ● | | | | | | | | | | | | |
| 病歴 | ● | | | | | | | | | | | | |
| 前治療薬／併用療法 | ● | | | | | | | | | | | | |
| 身体検査 | ● | ● | | | | | | | | | | | ● |
| 注射部位の観察 | | | ● | | | ● | | | ● | | | ● | ● |
| 妊娠検査（閉経前の女性） | ● | ● | | | | | | | | | | | |
| 心電図[c] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| バイタルサイン[d] | ● | ● | ● | | ● | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 臨床検査[e] | ● | ● | | | | | | | ● | | ● | ● | ● |
| 尿検査[f] | ● | ● | | | | | | | ● | ● | ● | ● | ● |
| 投与前事象[g] | | | ● | | | | | | | | | | |
| CT[h] | | | | ● | | | | | | | ● | ● | |
| 被験薬投与 | | | | ● | | | | | | | | | |
| 有害事象[i] | | | | | | | | | | | | | |
| PET[j] | | | | | | | | | | | | | |
| 放射能量のための尿検査 | | | | | | | | | | | | | |
| 採血（静脈血）[k] | | | | | | | | | | | | | |

網掛け部分はモニタリング継続期間を示す．

a. 最大 6 時間．

b. 全被験者について，被験薬投与後 24 時間に，非誘導的質問により有害事象発現の有無を確認した．投与後に安全性に関する評価項目で異常を認めた場合のみ，24 時間時点での安全性データを収集した．

c. 投与前 5 分～投与後 15 分の間，継続して心電図を測定した．第 II 誘導心電図による連続モニタリングを行った．所定の時間点で，12 誘導心電図を記録した．心電図の継続監視を行い，異常が認められた場合には，追加で心電図を記録した．

d. スクリーニング時及びベースライン時に，バイタルサインの測定に先立ち，最低 5 分間被験者を安静にさせた（可能な場合）．

e. 健康成人の血液試料は，全て静脈から採取した．

f. 所定の時間点が望ましいが，尿は排尿時に採取することとした．被験薬投与直前に，被験者に排尿（必要な場合には排便）を促した．

g. 来院までに発現した事象を被験者に確認し，その結果をチェックイン時及び投与前 2 分の時点で CRF に記録した．

h. 吸収補正用の CT は，投与直後にスタッフが退室した後に実施し，その後必要に応じ，撮影の中断や体位変更後の PET 実施前に繰り返した．安全性測定と同時に CT を実施する必要がある場合，安全性測定が完了してスタッフが退室した後に実施した．

i. 被験者の試験参加中に発現した事象を収集した．

j. PET は吸収補正用の CT の直後（投与後約 2 分）に開始した．休憩時間を挟みながら，投与後最低 4 時間から最大 6 時間までの複数の時間点で撮影した．6 時間点での安全性測定は，その時点まで PET を継続した場合にのみ実施した．
k. 放射能量及び未変化体の割合のための静脈血試料（5mL）は，撮影終了までの複数の時間点（投与後約 2，5，10，15，30，60，90（又は 120），180 及び 260 分）に採取した．
出典：GE-148-001 試験　治験総括報告書　表 1

## 表 2.7.6-10　観察・検査項目及び実施時期：前立腺癌患者

| | 被験薬投与前 | | | | 被験薬投与 | 被験薬投与後 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日 | ベースライン | 分 | | | 分 | | | | | 時間 |
| | 21 (スクリーニング) | | 5 | 2 | | 5 | 10 | 15 | 30 | 120[a] | 24[b] |
| 同意取得 | ● | | | | | | | | | | |
| 選択基準 | ● | | | | | | | | | | |
| 人口統計学的データ | ● | | | | | | | | | | |
| 病歴 | ● | | | | | | | | | | |
| 前治療薬／神経学的検査 | ● | | | | | | | | | | |
| 身体検査 | ● | ● | | | | | | | | ● | ● |
| 注射部位の観察 | | | | ● | | ● | | | ● | ● | ● |
| 心電図[c] | ● | ● | | | | | | | ● | ● | ● |
| バイタルサイン[d] | ● | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 臨床検査[e] | ● | ● | | | | | | | ● | ● | ● |
| 尿検査[f] | ● | ● | | | | | | | | ● | ● |
| 投与前事象 | | | ● | | | | | | | | |
| CT[g] | | | | ● | | | | | | | |
| 被験薬投与 | | | | | ● | | | | | | |
| 有害事象[h] | | | | | | | | | | | |
| PET[i] | | | | | | | | | | | |
| 採血（動脈血）[j] | | | | | | | | | | | |

網掛け部分はモニタリング継続期間を示す．
a. 撮影終了直後．被験者が継続できない場合は 90 分で終了した．
b. 全被験者について，被験薬投与後 24 時間に，非誘導的質問により有害事象発現の有無を確認した．投与後に安全性に関する評価項目で異常を認めた場合のみ，24 時間時点での安全性データを収集した．
c. 投与前 5 分～投与後 15 分の間，継続して心電図を測定した．第 II 誘導心電図による連続モニタリングを行った．所定の時間点で，12 誘導心電図を記録した．心電図の継続監視を行い，異常が認められた場合には，追加で心電図を記録した．
d. スクリーニング時及びベースライン時に，バイタルサインの測定に先立ち，最低 5 分間被験者を安静にさせた（可能な場合）．
e. ベースラインから PET の直後まで，動脈から血液試料を採取した．スクリーニング時及び投与後 24 時間（必要な場合）に，静脈から血液試料を採取した．
f. 所定の時間点が望ましいが，尿は排尿時に採取することとした．被験薬投与直前に，被験者に排尿（必要な場合には排便）を促した．
g. 吸収補正用の CT は，PET の初回撮影前（被験薬投与前）に実施し，その後，撮影の中断や体位変更後に（最大 1 回）繰り返した．
h. 被験者の試験参加中に発現した事象を収集した．
i. PET は吸収補正用の CT の直後（投与 30 秒前）に開始した．投与後 120 分までダイナミック撮影を実施し，被験者が継続できない場合は 90 分で終了した．
j. 放射能量及び未変化体の割合のための動脈血試料は，橈骨動脈カテーテルを介し，PET 実施の最初の 10 分間に 3mL／分の速度で連続的に採取した．また投与後約 2，5，10，15，30，60 及び 90 分（撮影時間によっては 120 分）に，最大 7 個の動脈血試料（1 試料 5mL）を手動で採取した．
出典：GE-148-001 試験　治験総括報告書　表 2

#### 2.7.6.2.2　治験対象患者

##### 2.7.6.2.2.1　患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6-11 に要約した．

本治験では，12 例の被験者を組み入れた（健康成人 6 例，前立腺癌患者 6 例）．被験薬の投与を受けた全 12 例（100%）を安全性解析対象集団とした．本治験から脱落した被験者はいなかった．

表 2.7.6-11　被験者の内訳

| 患者の内訳 | 健康成人<br>（被験者数） | 前立腺癌患者<br>（被験者数） | 合計<br>（被験者数） |
|---|---|---|---|
| 組み入れ被験者 | 6 | 6 | 12 |
| 投与を受けた被験者 | 6 | 6 | 12 |
| 安全性解析対象集団 | 6 | 6 | 12 |
| 脱落 | 0 | 0 | 0 |

出典：GE-148-001 試験　治験総括報告書　表 6

#### 2.7.6.2.2.2　治験計画書からの逸脱

本治験では，治験計画書からの逸脱が 8 例の被験者（67%）で報告された．重要な逸脱はなく，治験計画書の違反又は逸脱のために本治験から脱落した被験者はいなかった．

#### 2.7.6.2.2.3　解析対象集団

全 12 例（100%）を安全性解析対象集団とした．

### 2.7.6.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

#### 2.7.6.2.3.1　人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-12 に要約した．

健康成人では，男性は 3 例（50%）で，6 例全員（100%）が白人であった．年齢の平均値±標準偏差は 22.8±1.17 歳（範囲：21～24 歳）であった．

前立腺癌患者では，6 例全員（100%）が男性及び白人であった．年齢の平均値±標準偏差は 66.8±5.00 歳（範囲：60～75 歳）であった．

表 2.7.6-12　人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）

| 項目 | | 健康成人<br>（N＝6） | 前立腺癌患者<br>（N＝6） | 全体<br>（N＝12） |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 [a]<br>（歳） | 平均値±標準偏差 | 22.8±1.17 | 66.8±5.00 | 44.8±23.24 |
| | 中央値 | 23.0 | 66.0 | 42.0 |
| | 範囲 | 21～24 | 60～75 | 21～75 |
| 年齢層<br>（被験者数，%） | ＜55 歳 | 6（100） | 0 | 6（50） |
| | ≧55 歳 | 0 | 6（100） | 6（50） |

| 項目 | | 健康成人<br>（N＝6） | 前立腺癌患者<br>（N＝6） | 全体<br>（N＝12） |
|---|---|---|---|---|
| 性別<br>（被験者数，%） | 男 | 3（50） | 6（100） | 9（75） |
| | 女 | 3（50） | 0 | 3（25） |
| 人種 | 白人 | 6（100） | 6（100） | 12（100） |
| 民族 | 非ヒスパニック／非ラテン系 | 6（100） | 6（100） | 12（100） |
| 身長<br>（cm） | 平均値±標準偏差 | 174.8±9.06 | 177.7±5.08 | 176.3±7.16 |
| | 中央値 | 177.0 | 178.8 | 178.3 |
| | 範囲 | 162～184 | 168～182 | 162～184 |
| 体重<br>（kg） | 平均値±標準偏差 | 67.80±12.48 | 89.07±7.82 | 78.43±14.90 |
| | 中央値 | 66.00 | 87.00 | 82.00 |
| | 範囲 | 53.6～88.0 | 80.0～101.4 | 53.6～101.4 |
| BMI<br>（kg/m$^2$） | 平均値±標準偏差 | 22.07±2.77 | 28.18±1.67 | 25.13±3.87 |
| | 中央値 | 22.30 | 27.80 | 26.35 |
| | 範囲 | 17.9～26.0 | 26.7～31.2 | 17.9～31.2 |

a. 同意日から誕生日を引いて年齢を年数で計算した．
出典：GE-148-001 試験　治験総括報告書　表 7

#### 2.7.6.2.4　投与放射能

投与放射能（投与放射能量，投与量及び投与時間）を表 2.7.6-13 に要約した．

全 12 例の被験者に被験薬を投与した．健康成人における投与放射能量の平均値±標準偏差は 153.83±2.23MBq（範囲：151.0～156.0MBq）であった．前立腺癌患者における投与放射能量の平均値±標準偏差は 418.17±10.46MBq（範囲：408.0～431.0MBq）であった．

表 2.7.6-13　投与放射能（安全性解析対象集団）

| 項目 | | 健康成人<br>（N＝6） | 前立腺癌患者<br>（N＝6） | 全体<br>（N＝12） |
|---|---|---|---|---|
| 投与放射能量<br>（MBq） | 平均値±標準偏差 | 153.83±2.23 | 418.17±10.46 | 286.00±138.23 |
| | 中央値 | 155.00 | 415.50 | 282.00 |
| | 範囲 | 151.0～156.0 | 408.0～431.0 | 151.0～431.0 |
| 投与量<br>（mL） | 平均値±標準偏差 | 3.55±0.83 | 3.90±0.41 | 3.73±0.65 |
| | 中央値 | 3.30 | 3.85 | 3.75 |
| | 範囲 | 2.8～5.0 | 3.3～4.4 | 2.8～5.0 |
| 投与時間<br>（秒） | 平均値±標準偏差 | 21.0±4.82 | 22.2±8.86 | 21.6±6.83 |
| | 中央値 | 23.5 | 19.5 | 20.0 |
| | 範囲 | 12～24 | 16～40 | 12～40 |

出典：GE-148-001 試験　治験総括報告書　表 10

#### 2.7.6.2.5　安全性の結果

##### 2.7.6.2.5.1　有害事象

有害事象を表 2.7.6-14 に要約した．

健康成人では 2 例（33%）で有害事象を発現したが，いずれも被験薬との関連はないと判定された．前立腺癌患者では 2 例（33%）で有害事象を発現し，1 例（17%）では被験薬との関連があるかもしれないと考えられた．

表 2.7.6-14　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | 健康成人（N＝6） | | 前立腺癌患者（N＝6） | | 合計（N＝12） | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数，% | 件数 | 被験者数，% | 件数 | 被験者数，% | 件数 |
| 有害事象 | | | | | | |
| 全報告 | 2（33） | 2 | 2（33） | 2 | 4（33） | 4 |
| 少なくとも関連があるかもしれない | 0 | 0 | 1（17） | 1 | 1（8） | 1 |
| 重篤な有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

被験薬投与後に発現又は重症度悪化を認めた事象を有害事象とした．同一被験者で同一カテゴリーの有害事象が 2 件以上発現した場合は 1 件として集計した．
出典：GE-148-001 試験　治験総括報告書　表 11

##### 2.7.6.2.5.2　被験薬との関連が否定できない有害事象

健康成人では被験薬との関連が否定できない有害事象は発現しなかった．前立腺癌患者の 1 例で発現した注射部位紅斑は，被験薬との関連があるかもしれないと判定されたが，重症度は軽度であった．

##### 2.7.6.2.5.3　有害事象の分析

被験薬投与後に有害事象を発現した被験者数及び割合を，器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6-15 に要約した．

本治験中に合計 4 例（33%）が 4 件の有害事象を発現した．健康成人 2 例（33%）がそれぞれ 1 件の有害事象を発現し，前立腺癌患者 2 例（33%）がそれぞれ 1 件の投与期間有害事象を発現した．これらの有害事象の重症度はいずれも軽度であった．

表 2.7.6-15　器官別大分類別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | 健康成人（N＝6） | | 前立腺癌患者（N＝6） | | 合計（N＝12） | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数，% | 件数 | 被験者数，% | 件数 | 被験者数，% | 件数 |
| 全有害事象 | 2（33） | 2 | 2（33） | 2 | 4（33） | 4 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | |

| | 健康成人（N＝6） | | 前立腺癌患者（N＝6） | | 合計（N＝12） | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数，% | 件数 | 被験者数，% | 件数 | 被験者数，% | 件数 |
| 該当有害事象 | 0 | 0 | 2（33） | 2 | 2（17） | 2 |
| 注射部位紅斑 | 0 | 0 | 1（17） | 1 | 1（8） | 1 |
| 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 1（17） | 1 | 1（8） | 1 |
| 臨床検査 | | | | | | |
| 該当有害事象 | 2（33） | 2 | 0 | 0 | 2（17） | 2 |
| 血中カルシウム減少 | 1（17） | 1 | 0 | 0 | 1（8） | 1 |
| 国際標準比増加 | 1（17） | 1 | 0 | 0 | 1（8） | 1 |

被験薬投与後に発現又は重症度悪化を認めた事象を有害事象とした．同一被験者で同一カテゴリーの有害事象が 2 件以上発現した場合は 1 件として集計した．MedDRA/J ver.22.0 で読み替えた．
出典：GE-148-001 試験　治験総括報告書　表 12

#### 2.7.6.2.5.4　重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.2.5.5　高度の有害事象

高度の有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.2.5.6　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.2.5.7　臨床検査値異常変動

有害事象とされた臨床検査値異常変動は，健康成人で発現した血中カルシウム減少及び国際標準比増加であった．これらの有害事象の重症度はいずれも軽度であり，全て回復した．その他の血液生化学的検査，血液学的検査及び血液凝固系検査について，臨床的に重要な変化は認められなかった．

#### 2.7.6.2.5.8　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサイン，心電図及び身体検査について，臨床的に重要な変化は認められなかった．

### 2.7.6.2.6　薬物動態の結果

#### 2.7.6.2.6.1　血中及び血漿中放射能分布率の経時的推移

健康成人を対象に血中及び血漿中放射能分布率を経時的に評価したところ，いずれも放射能の消失は遅かった．4 例では血中及び血漿中放射能は二重指数関数的に減少し，血中放射能の平均半減期は 0.08 時間及び 5.62 時間，血漿中放射能の平均半減期は 0.08 時間及び 5.22 時間であった．他の 2 例の被験者では血中及び血漿放射能は単一指数関数的に減少し，1 例では血中放射能の半

減期は 0.18 時間，血漿中放射能の半減期は 0.16 時間であり，もう 1 例では血中放射能の半減期は 3.32 時間，血漿放射能の半減期は 0.80 時間であった．

#### 2.7.6.2.6.2 臓器・組織中放射能分布率の経時的推移

健康成人を対象に臓器・組織中放射能分布を評価した．最初の撮影時点（平均 7.9 分，範囲：6.5～10.2 分）では，肝臓，赤色骨髄，肺及び膵臓へ比較的多く分布した．脳への分布は少なく（平均 1.6%，範囲：0.7～2.2%），撮影期間全体でほぼ一定であった．投与後後期では，解剖学的分布に基づき，筋肉に関連して分布していると考えられた．肝臓への分布は，最初の撮影時点が平均 13.8%（範囲：8.3～17.1%）と最大であり，その後，平均約 3.2 時間の半減期で消失した．赤色骨髄への分布は最初の撮影時点が平均 11.1%（範囲:4.8～20.4%）と最大であった．肺では，最初の撮影時点での分布が平均 7.1%（範囲：5.2～8.6%）であり，その後緩徐に消失した．膵臓への分布は，最初の撮影時点での分布が平均 4.2%（範囲：3.4～5.2%）と最大であり，その後，平均約 1.5 時間の半減期で消失した．

#### 2.7.6.2.6.3 排泄

健康成人を対象に放射能の排泄を評価したところ，最後の撮影時点（平均 4.2 時間，範囲:3.8～4.7 時間）までに腎尿路系を介して 3.2%（範囲：1.1～7.4%）が排泄された．

消化管中の放射能は，周囲の筋肉及び腸間膜に分布する放射能のため明瞭に描出できなかったが，肝臓及び膵臓からの放射能の消失に基づき，また当該放射能が全て肝胆管及び膵臓を介して十二指腸に入ると仮定すると，消化管を介して排出される放射能は 10%以下であると推定した．最後の撮影時点の後に放射能の測定は行わなかった．

#### 2.7.6.2.6.4 正規化累積放射能量の要約

正規化累積放射能量は，正規化した放射能と時間曲線の積分であるため，その単位である MBq·h/MBq は単位時間と同じ次元であり，滞留時間の同義語として一般的に使用される．また，放射能の分布及び保持の複合効果についての有用な特異値である．残りの組織を除くと，平均正規化累積放射能量が高かった臓器又は組織は，肝臓（平均：0.225MBq·h/MBq，範囲：0.163～0.255MBq·h/MBq），赤色骨髄（平均：0.204MBq·h/MBq，範囲：0.072～0.341MBq·h/MBq），及び肺（平均：0.161MBq·h/MBq，範囲：0.114～0.204MBq·h/MBq）であった．

#### 2.7.6.2.6.5 被曝線量

健康成人を対象に，成人男性ファントムを用いて MIRD 法に従って各線源臓器における単位放射能量当たりの吸収線量，及び実効線量を算出し，表 2.7.6-16 に要約した．

平均吸収線量が高かった臓器又は組織は，膵臓（0.102mGy/MBq），心臓壁（0.052mGy/MBq），及び子宮（0.045mGy/MBq）であった．また，単位放射能量当たりの平均実効線量は 0.022mSv/MBq であった．

表 2.7.6-16　吸収線量（mGy/MBq）及び実効線量（mSv/MBq）

| 標的臓器 | | 番号 | | | | | | 平均値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0011 | 0012 | 0013 | 0014 | 0015 | 0016 | |
| 吸収線量 | 副腎 | $1.67\times10^{-2}$ | $1.66\times10^{-2}$ | $1.56\times10^{-2}$ | $1.66\times10^{-2}$ | $1.56\times10^{-2}$ | $1.63\times10^{-2}$ | $1.62\times10^{-2}$ |
| | 脳 | $7.13\times10^{-3}$ | $5.46\times10^{-3}$ | $1.12\times10^{-2}$ | $1.08\times10^{-2}$ | $9.54\times10^{-3}$ | $7.94\times10^{-3}$ | $8.68\times10^{-3}$ |
| | 胸部 | $9.99\times10^{-3}$ | $1.06\times10^{-2}$ | $9.92\times10^{-3}$ | $9.03\times10^{-3}$ | $3.32\times10^{-2}$ | $9.49\times10^{-3}$ | $1.37\times10^{-2}$ |
| | 胆嚢壁 | $1.68\times10^{-2}$ | $1.68\times10^{-2}$ | $1.68\times10^{-2}$ | $1.68\times10^{-2}$ | $1.68\times10^{-2}$ | $1.64\times10^{-2}$ | $1.67\times10^{-2}$ |
| | 大腸下部壁 | $1.20\times10^{-2}$ | $1.35\times10^{-2}$ | $1.19\times10^{-2}$ | $1.17\times10^{-2}$ | $1.23\times10^{-2}$ | $1.33\times10^{-2}$ | $1.25\times10^{-2}$ |
| | 小腸壁 | $1.29\times10^{-2}$ | $1.41\times10^{-2}$ | $1.26\times10^{-2}$ | $1.29\times10^{-2}$ | $1.32\times10^{-2}$ | $1.32\times10^{-2}$ | $1.32\times10^{-2}$ |
| | 胃壁 | $1.45\times10^{-2}$ | $1.51\times10^{-2}$ | $1.37\times10^{-2}$ | $1.37\times10^{-2}$ | $1.35\times10^{-2}$ | $1.35\times10^{-2}$ | $1.40\times10^{-2}$ |
| | 大腸上部壁 | $1.28\times10^{-2}$ | $1.40\times10^{-2}$ | $1.27\times10^{-2}$ | $1.24\times10^{-2}$ | $1.28\times10^{-2}$ | $1.29\times10^{-2}$ | $1.29\times10^{-2}$ |
| | 心臓壁 | $4.31\times10^{-2}$ | $4.54\times10^{-2}$ | $5.29\times10^{-2}$ | $4.94\times10^{-2}$ | $4.64\times10^{-2}$ | $7.30\times10^{-2}$ | $5.17\times10^{-2}$ |
| | 腎臓 | $1.34\times10^{-2}$ | $1.40\times10^{-2}$ | $1.32\times10^{-2}$ | $1.34\times10^{-2}$ | $1.31\times10^{-2}$ | $1.52\times10^{-2}$ | $1.37\times10^{-2}$ |
| | 肝臓 | $3.19\times10^{-2}$ | $2.62\times10^{-2}$ | $3.64\times10^{-2}$ | $3.71\times10^{-2}$ | $3.65\times10^{-2}$ | $3.28\times10^{-2}$ | $3.35\times10^{-2}$ |
| | 肺 | $4.17\times10^{-2}$ | $3.41\times10^{-2}$ | $3.90\times10^{-2}$ | $3.35\times10^{-2}$ | $3.15\times10^{-2}$ | $2.70\times10^{-2}$ | $3.45\times10^{-2}$ |
| | 筋肉 | $1.06\times10^{-2}$ | $1.16\times10^{-2}$ | $1.06\times10^{-2}$ | $9.91\times10^{-3}$ | $1.04\times10^{-2}$ | $1.05\times10^{-2}$ | $1.06\times10^{-2}$ |
| | 卵巣 | $1.26\times10^{-2}$ | $1.40\times10^{-2}$ | $1.23\times10^{-2}$ | $1.32\times10^{-2}$ | $1.37\times10^{-2}$ | $1.37\times10^{-2}$ | $1.33\times10^{-2}$ |
| | 膵臓 | $1.41\times10^{-1}$ | $1.10\times10^{-1}$ | $5.72\times10^{-2}$ | $1.28\times10^{-1}$ | $9.08\times10^{-2}$ | $8.63\times10^{-2}$ | $1.02\times10^{-1}$ |
| | 赤色骨髄 | $2.43\times10^{-2}$ | $2.04\times10^{-2}$ | $1.53\times10^{-2}$ | $3.36\times10^{-2}$ | $2.04\times10^{-2}$ | $3.43\times10^{-2}$ | $2.47\times10^{-2}$ |
| | 骨原性細胞 | $2.30\times10^{-2}$ | $2.23\times10^{-2}$ | $1.83\times10^{-2}$ | $2.70\times10^{-2}$ | $2.06\times10^{-2}$ | $2.80\times10^{-2}$ | $2.32\times10^{-2}$ |
| | 皮膚 | $7.96\times10^{-3}$ | $8.90\times10^{-3}$ | $8.06\times10^{-3}$ | $7.26\times10^{-3}$ | $7.81\times10^{-3}$ | $7.74\times10^{-3}$ | $7.96\times10^{-3}$ |
| | 脾臓 | $1.41\times10^{-2}$ | $1.47\times10^{-2}$ | $4.29\times10^{-2}$ | $3.36\times10^{-2}$ | $1.82\times10^{-2}$ | $1.94\times10^{-2}$ | $2.38\times10^{-2}$ |
| | 精巣 | $9.24\times10^{-3}$ | $1.08\times10^{-2}$ | $5.72\times10^{-2}$ | $8.13\times10^{-3}$ | $9.19\times10^{-3}$ | $9.65\times10^{-3}$ | $1.74\times10^{-2}$ |
| | 胸腺 | $1.29\times10^{-2}$ | $1.33\times10^{-2}$ | $1.26\times10^{-2}$ | $1.15\times10^{-2}$ | $1.21\times10^{-2}$ | $1.25\times10^{-2}$ | $1.25\times10^{-2}$ |
| | 甲状腺 | $1.04\times10^{-2}$ | $1.16\times10^{-2}$ | $1.04\times10^{-2}$ | $9.43\times10^{-3}$ | $9.99\times10^{-3}$ | $9.98\times10^{-3}$ | $1.03\times10^{-2}$ |
| | 膀胱壁 | $1.14\times10^{-2}$ | $2.05\times10^{-2}$ | $2.30\times10^{-2}$ | $1.14\times10^{-2}$ | $2.74\times10^{-2}$ | $5.72\times10^{-2}$ | $2.52\times10^{-2}$ |
| | 子宮 | $2.25\times10^{-2}$ | $1.42\times10^{-2}$ | $1.27\times10^{-2}$ | $1.00\times10^{-1}$ | $1.03\times10^{-1}$ | $1.49\times10^{-2}$ | $4.46\times10^{-2}$ |
| | 全身 | $1.25\times10^{-2}$ | $1.30\times10^{-2}$ | $1.24\times10^{-2}$ | $1.24\times10^{-2}$ | $1.24\times10^{-2}$ | $1.27\times10^{-2}$ | $1.26\times10^{-2}$ |
| 実効線量 | | $2.58\times10^{-2}$ | $2.00\times10^{-2}$ | $2.33\times10^{-2}$ | $2.14\times10^{-2}$ | $2.08\times10^{-2}$ | $2.18\times10^{-2}$ | $2.22\times10^{-2}$ |

出典：GE-148-001 試験　Biodistribution Dosimetry Report　表 29～31（改変）

#### 2.7.6.2.7　前立腺癌の画像診断の結果

前立腺癌患者 6 例に，408.0～431.0MBq の GE-148（$^{18}$F）を投与し，最大 120 分のダイナミック PET/CT を行った．GE-148（$^{18}$F）は，投与後早期の膀胱への排泄は少なく，前立腺癌患者での撮影に適していることが示された．時間放射能曲線の評価に続いて，腫瘍への集積がピークでありバックグラウンドへの集積が低いため，投与後 1～15 分のデータを視覚的及び定量的に評価した．悪性及び正常の前立腺組織における SUV を生検結果と比較した．

投与後 30 分間で，GE-148（$^{18}$F）は腫瘍組織に速やかに蓄積及び保持し，緩徐に消失したことから，6 例全員において前立腺の悪性病変を効果的に視覚的に描出できた．3 例では前立腺内に複

数の腫瘍病巣が観察され，5 例では精嚢への広がりが観察された．1 例ではリンパ節転移が観察され，少なくとも 4 個のリンパ節が明瞭に描出された．予備的なデータから，Gleason スコアが 7 未満の場合と比較して，Gleason スコアが 7 以上の場合は SUV と相関関係がある可能性が示された．SUV の平均値（VOI の閾値は最大 85%）は 6.0～8.5 であり，GE-148（$^{18}$F）は原発性前立腺癌に強く集積することが示された．正常前立腺組織の SUV の平均値は 2 未満であった．

#### 2.7.6.2.8 結論

##### 2.7.6.2.8.1 安全性

- GE-148（$^{18}$F）は，健康成人及び前立腺癌患者において，良好な忍容性を示した．
- 本治験中に 4 例（33%）の被験者が 4 件の有害事象を発現し，その内訳は健康成人 2 例（33%）の血中カルシウム減少及び国際標準比増加，並びに前立腺癌 2 例（33%）の注射部位紅斑及び注射部位疼痛であった．これらの有害事象の重症度はいずれも軽度であった．
- 健康成人では被験薬との関連が否定できない有害事象は発現しなかった．前立腺癌患者 1 例で発現した注射部位紅斑は，被験薬との関連があるかもしれないと判定された．死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．
- 有害事象とされた臨床検査値異常変動は，健康成人で発現した血中カルシウム減少及び国際標準比増加であった．その他の血液生化学的検査，血液学的検査及び血液凝固系検査について，臨床的に重要な変化は認められなかった．
- バイタルサイン，心電図及び身体検査について，臨床的に重要な変化は認められなかった．

##### 2.7.6.2.8.2 薬物動態

- GE-148（$^{18}$F）は，肝臓，膵臓，赤色骨髄，肺及び心臓壁に速やかに分布した．その後，筋肉への分布が優勢になった．
- （膵臓を除く）多くの臓器及び組織からの GE-148（$^{18}$F）の消失は遅かった．
- 放射能の排泄は少なく，投与後約 5 時間までに腎臓から 3.2%が排泄された．最後の撮影時点（平均 4.2 時間，範囲：3.8～4.7 時間）の後は放射能の測定は行わなかった．
- 単位投与放射能量当たりの吸収線量が最も高かった臓器は膵臓であり，平均値は 0.102mGy/MBq であった．
- 単位放射能量当たりの平均実効線量は 0.022mSv/MBq であった．

##### 2.7.6.2.8.3 前立腺癌の画像診断

- 最適で早期の撮影時間である投与後 1～15 分の範囲において，GE-148（$^{18}$F）は腫瘍組織に速やかに集積及び保持し，膀胱内に緩徐に排泄した．
- GE-148（$^{18}$F）による PET/CT において，十分な腫瘍対バックグラウンドのコントラストが示され，精嚢及びリンパ節を描出できた．
- GE-148（$^{18}$F）による PET/CT において，原発性前立腺癌と正常前立腺組織を十分に識別できた（前立腺癌への集積が高く，バックグラウンドへの集積が低かった）．

#### 2.7.6.2.9 参考文献

なし．

### 2.7.6.3　国内第 II 相試験［NMK36-BT-P201 試験］：資料番号 5.3.5.2-1（評価）

本治験は脳腫瘍と臨床的に診断された患者を対象に，本剤の単回投与（静注）時の安全性及び有効性を探索的に評価することを目的とし，国内において単一用量，単一施設，オープン試験により実施した．本治験に関する試験方法の概略，主要な結果及び結論を以下に要約した．

#### 2.7.6.3.1　試験方法の概略

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | NMK36（脳腫瘍）第 II 相臨床試験（NMK36-BT-P201 試験）<br>脳腫瘍と臨床的に診断された患者を対象に本剤の単回投与（静注）における安全性及び有効性を探索的に検討するオープン試験 |
| 治験の目的 | 臨床症状･経過及び脳 MRI 検査から神経膠腫と臨床的に診断され，脳腫瘍の摘出術を予定している入院患者を対象に，本剤を静脈内に単回投与し，安全性及び有効性（神経膠腫の描出能，投与放射能量，PET 撮像開始時間）を探索的に評価した． |
| 治験デザイン | 単一施設，オープン，非対照，中央読影（非盲検） |
| 選択基準 | 臨床症状･経過及び脳 MRI 検査から神経膠腫と臨床的に診断され，脳腫瘍の摘出術を予定している入院患者のうち，以下の全てを満足する患者を選定した．<br>1.　同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者．<br>2.　Gd 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．<br>3.　本人から文書による同意が得られた患者． |
| 除外基準 | 主な除外基準を以下に示す．<br>1.　神経膠腫治療を目的とした摘出術，化学療法又は放射線療法のいずれかの治療歴がある患者又は継続治療中の患者．ただし，脳腫瘍に伴う痙攣症状等に対する対症治療は除く．<br>2.　活動性の重複がん（同時性重複がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複がん）を有する患者．ただし，局所治療により治癒と判断される Carcinoma in Situ（上皮内がん）もしくは粘膜内がん相当の病変は活動性の重複がんには含めない．<br>3.　妊婦，授乳婦又は妊娠する可能性がある患者．<br>4.　中等度以上の肝臓機能障害あるいは腎臓機能障害が認められる患者．<br>5.　KPS が 40 以下の患者． |
| 目標被験者数 | 被験者数（計画時及び解析時）：<br>1.　目標被験者数：5 例<br>2.　組み入れ被験者数：6 例<br>3.　解析対象例数<br>安全性解析対象集団：5 例<br>最大の解析対象集団：5 例<br>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集団：4 例 |

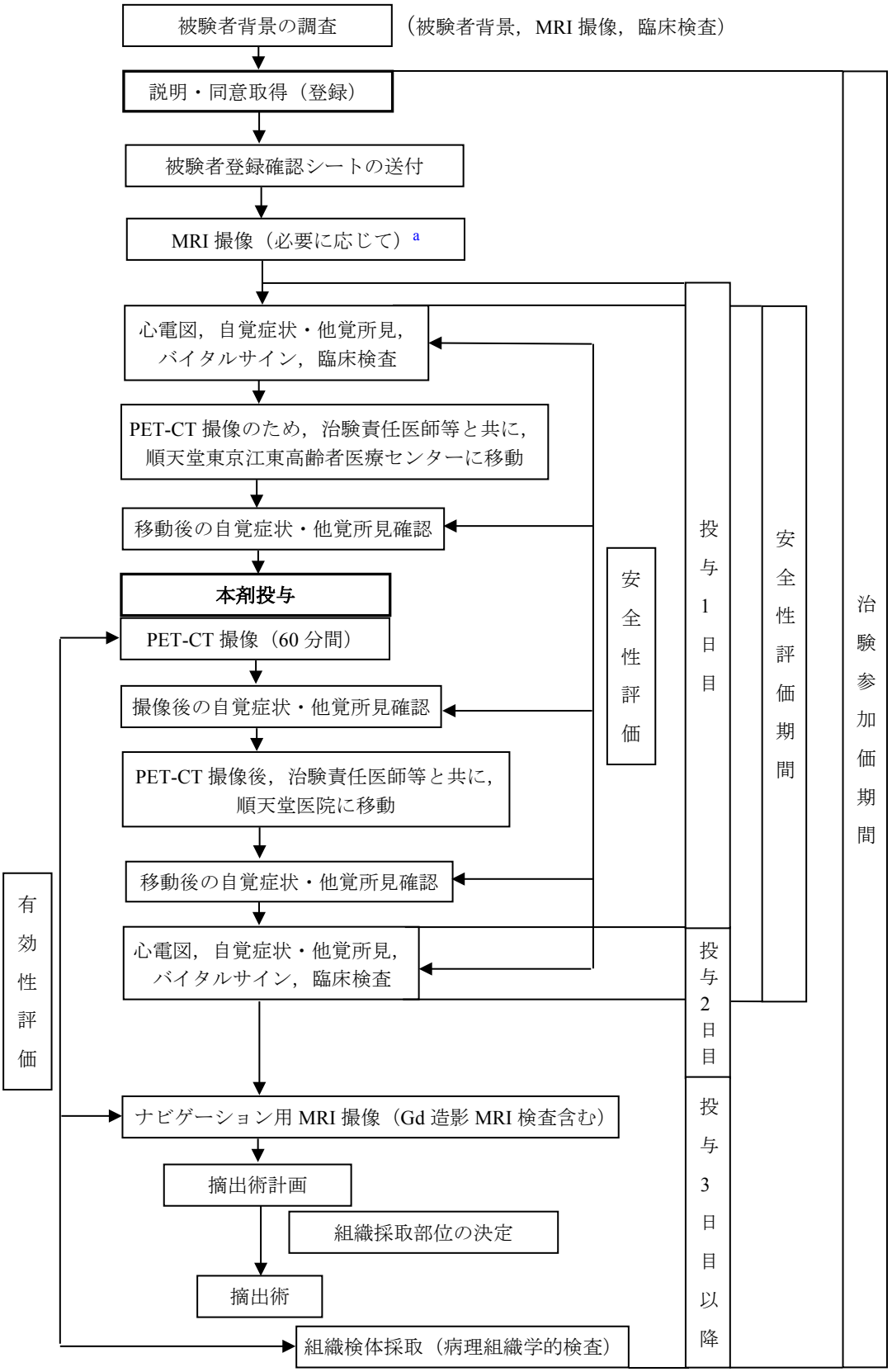
| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験方法 | 本治験のフローを図 2.7.6-6，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6-17 に示した．<br>1.　被験者背景の調査<br>同意取得時に被験者背景等に関する項目について調査した．また，必要に応じて MRI 撮像を行った．<br>2.　PET-CT 撮像及び本剤の投与<br>本剤投与直前に吸収補正及び解剖学的情報の取得を目的に，PET-CT カメラを用いて頭部の CT 画像を撮像した．その直後，本剤の 1 バイアル全量を静脈内に単回投与し，頭部の PET 撮像を 1 ベッドポジションで投与後 0 分から 60 分間，連続的（リストモード収集）に撮像した．<br>3.　安全性検査<br>本剤の投与前後に本剤の安全性の評価のための検査を実施した．<br>A)　自覚症状・他覚所見<br>被験者の自覚症状の確認及び他覚所見の観察を本剤投与 1 日目（投与前，順天堂医院→順天堂東京江東高齢者医療センター移動後，PET-CT 撮像終了後，順天堂東京江東高齢者医療センター→順天堂医院移動後）及び投与 2 日目に行った．<br>B)　心電図検査<br>安静時 12 誘導心電図検査を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2 日目に実施した．<br>C)　バイタルサイン<br>血圧及び脈拍数を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2 日目に測定した．<br>D)　臨床検査<br>血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2 日目に実施した．<br>E)　有害事象の判定<br>有害事象について転帰，重症度，重篤度及び本剤との因果関係について判定した．<br>4.　ナビゲーション用 MRI 撮像<br>本剤投与後の安全性評価を終了した後，腫瘍摘出計画及び有効性評価の比較対照画像として用いるナビゲーション用 MRI を撮像した．<br>5.　腫瘍組織採取計画，採取，病理標本の作製及び病理組織学的検査<br>A)　摘出術前の組織採取計画及び組織採取<br>ナビ用 MRI 画像を基準に，腫瘍の摘出範囲，腫瘍摘出のための進入経路等の腫瘍摘出計画を策定し，脳腫瘍摘出術時に組織を採取した．<br>B)　病理標本の作製及び病理組織学的検査 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | ホルマリン溶液に浸漬保存した状態で提供された組織検体について，病理標本を作製し，病理組織学的検査を行った．<br>6.　有効性評価<br>A)　神経膠腫の描出能<br>(ア)視覚的評価による神経膠腫の描出能<br>NMK36 PET 画像（87MBq 投与相当画像，185MBq 投与画像及び270MBq 投与相当画像）を作成して評価した．<br>(イ)半定量的指標による神経膠腫の描出能<br>半定量的指標を算出して評価した． |
| 被験薬 | 開発コード：NMK36<br>有効成分の化学名：trans-1-Amino-3-[$^{18}$F]fluorocyclobutanecarboxylic acid<br>［略号：anti-[$^{18}$F]FACBC，一般名：Fluciclovine ($^{18}$F)］<br>製剤組成：本剤は水性の注射剤で，$^{18}$F をフルシクロビンの形で含む． |
| 対照薬 | 該当せず． |
| 用法・用量 | 本剤の 1 バイアル（検定日時において 185MBq/2mL）全量を上肢の静脈内に単回投与し，生理食塩液でフラッシュした．<br>投与放射能量は，検定日時±10 分［約 174～197MBq（計画時），200.0～214.9MBq（実測値）］とした．<br><br>本剤投与直前に吸収補正及び解剖学的情報の取得を目的に，PET-CT カメラを用いて頭部の CT 画像を撮像した．その直後，本剤の 1 バイアル全量を静脈内に単回投与し，頭部の PET 撮像を 1 ベッドポジションで投与後 0 分から 60 分間連続的（リストモード収集）に撮像した． |
| 評価項目 | 1.　有効性<br>本剤の PET-CT 画像を用いて，以下の点について評価及び検討した．<br>A)　神経膠腫の描出能<br>B)　投与放射能量<br>C)　PET 撮像開始時間<br>2.　安全性<br>以下の項目について，本剤投与前後の比較を行い，有害事象の有無，発現率等を評価した．<br>A)　自覚症状（自発報告及び問診）<br>B)　他覚所見［視診（注射部位の確認含む），触診及び聴診］<br>C)　心電図検査（安静時 12 誘導）<br>D)　バイタルサイン（血圧及び脈拍数）<br>E)　臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査） |
| 解析方法 | 1.　有効性に関する解析<br>A)　神経膠腫の描出能 [a] |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | (ア)視覚的評価による神経膠腫の描出能<br>画像評価委員が評価したナビ用 MRI 画像，NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像の投与後 10 分点中心，30 分点中心及び 50 分点中心の画像）の判定結果を用い，病理組織学的診断結果が腫瘍であった組織採取部位に対するナビ用 MRI 画像，NMK36 PET 画像それぞれの描出部との一致率，病理組織学的診断結果が非腫瘍であった組織採取部位に対するナビ用 MRI 画像，NMK36 PET 画像それぞれの非描出部との一致率を算出した．また，腫瘍の拡がりを視覚的に特定したナビ用 MRI 画像と NMK36 PET 画像を重ね合わせ，ナビ用 MRI 画像に対する NMK36 PET 画像の腫瘍の拡がり範囲の一致率，ナビ用 MRI 画像に対する NMK36 PET 画像の腫瘍の拡がり範囲の不一致率及び NMK36 PET 画像の腫瘍の拡がり範囲に対するナビ用 MRI 画像の不一致率を算出した．<br>(イ)半定量的指標による神経膠腫の描出能<br>治験責任医師等が測定した全ての組織採取部位について，SUVmax，対側健常部位等の SUVmean，小脳の SUVmean，組織採取部位にかかわらず，本剤集積部位で最も高集積を示す部位の SUVmax，並びに病理組織学的診断結果が腫瘍であった組織採取部位に対しての NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）の投与後 10 分点中心，30 分点中心及び 50 分点中心での T/N 比（対側比）及び T/N 比（小脳比）を算出した．また，組織採取部位に対しての NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）の投与後 10 分点中心，30 分点中心及び 50 分点中心での％SUVmax（組織採取部位の SUVmax／最も高集積を示す部位の SUVmax）を算出した．また，T/N 比（対側比），T/N 比（小脳比）及び％SUVmax を用いて，腫瘍範囲を適切に描出できる閾値について評価した．更に，本剤投与後時間点別に感度と 1-特異度をプロットし，T/N 比（対側比，小脳比），％SUVmax について ROC 曲線を評価した．<br>B)　投与放射能量 [a]<br>病理組織学的診断結果で腫瘍／非腫瘍であった組織採取部位に対するナビ用 MRI 画像，NMK36 PET 画像それぞれの描出部／非描出部との一致率を算出した．また，ナビ用 MRI 画像と NMK36 PET 画像の腫瘍の拡がり範囲の一致率／不一致率を算出した．<br>87MBq 投与相当画像，185MBq 投与画像及び 270MBq 投与相当画像の描出能及び拡がり範囲の一致率から投与放射能量の幅について評価した．<br>C)　PET 撮像開始時間 [a] |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 算出した 87MBq 投与相当画像, 185MBq 投与画像及び 270MBq 投与相当画像の投与後 10 分点中心, 30 分点中心及び 50 分点中心画像ごとの描出部及び非描出部と病理組織学的診断結果「腫瘍」及び「非腫瘍」との一致率の結果を集計した. 投与後 10 分点中心, 30 分点中心及び 50 分点中心の撮像開始時間ごとの描出能に係わる一致率から PET 撮像開始時間の幅について評価した．更に，得られた SUV 値及び T/N 比から時間－放射能曲線をグラフに示し, 至適な PET 撮像開始時間を評価した.<br>a. SOT：病理組織学的診断結果<br>2. 安全性に関する解析<br>A) 有害事象は MedDRA/J ver.14.1 を用いて分類した.<br>B) 有害事象が発生した被験者の総数及び割合を算出した.<br>C) 有害事象の重症度，重篤度及び本剤との因果関係は，有害事象別に被験者数，各有害事象件数の総数及び発現率を算出した.<br>D) 被験者の臨床検査値及びバイタルサインの測定値は，投与 2 日目までのデータから，時間点ごとの記述統計量を算出した.<br>E) 臨床検査値，バイタルサインのうち定量的な測定項目については，投与前後の測定値の比較をした．定性的な測定項目については，投与前後の比較をクロス集計を用いて評価した．なお，検定の多重性については考慮しなかった.<br>3. 統計処理<br>A) 検定<br>有意水準は両側 5%とし，検定結果には棄却域又は p 値を表示した.<br>B) ソフトウェア<br>統計処理には Statistical Analysis System（SAS）Ver. 9.1（SAS インスティチュートジャパン社）を使用した. |
| 被験者数の設定根拠 | 目標被験者数は，記述統計に必要な被験者数を考慮し，5 例とした. |
| 治験期間 | 治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）<br>治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（追跡調査を含む最後の被験者の観察終了日） |

図 2.7.6-6　本治験のフロー




Gadolinium：ガドリニウム

a. 被験者登録確認シートの送付と MRI 撮像の順番は問わない.

出典：NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　図 9.5-1

表 2.7.6-17　観察・検査項目及び実施時期

| 項目 | 治験参加機関 | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与前日以前 | 投与前日 | 安全性評価期間 | | | | | | | 投与3日目以降 |
| | | | 投与1日目 | | | | | | 投与2日目 | |
| | | | 投与前 | 移動後 | 投与 | 投与後0分～約60分 | PET-CT撮像終了後 | 移動後 | | |
| | 順天堂医院 | | 順天堂東京江東高齢者医療センター | | | | | 順天堂医院 | | |
| 被験者背景の調査 | ● | | | | | | | | | |
| 説明・同意取得 | ● | | | | | | | | | |
| 被験者登録確認シート送付 | ● | | | | | | | | | |
| MRI 撮像（必要に応じて） | | ● | | | | | | | | |
| 絶食 [a] | | → | → | → | → | → | → | → | → | |
| 身長・体重測定 | | ● | | | | | | | | |
| 妊娠検査 | | ● | | | | | | | | |
| 自覚症状・他覚症状 [b] | | | ● | ● | | | ● | ● | ● | |
| 心電図検査 | | | ● | | | | | | ● | |
| バイタルサイン | | | ● | | | | | | ● | |
| 臨床検査（採血，採尿） | | | ● | | | | | | ● | |
| 本剤投与 | | | | | ● [c] | | | | | |
| PET-CT 撮像 | | | | | | ● | | | | |
| ナビゲーション用 MRI 撮像（組織採取予定部位の決定） | | | | | | | | | | ● [d] |
| 摘出術（組織採取） | | | | | | | | | | ● [e] |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | | | ● |

網掛部分はモニタリング継続期間を示す.

a. 以下の期間は絶食（水，麦茶は可）した.
　ア）投与前日の夕食後から投与 1 日目の本剤投与前安全性検査終了まで
　イ）投与 1 日目の本剤投与 4 時間以上前から PET-CT 検査終了後の順天堂医院（移動後）における全身状態の確認（自覚症状・他覚所見）終了まで
　ウ）投与 1 日目の夕食後から投与 2 日目の本剤投与後安全性検査終了まで

b. 投与前から投与 2 日目まで被験者に自覚症状を報告するよう指示すると共に，投与前，順天堂医院→東京江東高齢者医療センター移動後，PET-CT 撮像後，東京江東高齢者医療センター→順天堂医院移動後及び投与 2 日目に安全性評価のための自覚症状・他覚所見を確認した.

c. 検定日時±10 分に投与した.

d. ナビゲーション用 MRI 画像等に基づく摘出術の計画後，採取を予定する組織摘出部位を決定し，当該部位をナビゲーション用 MRI 画像に記録した.

e. 腫瘍摘出術中に，あらかじめ計画した部位の組織を採取し，ナビゲーション用 MRI 画像上に記録した．採取した組織は，ホルマリン溶液に浸漬し，病理組織学的検査に供した.

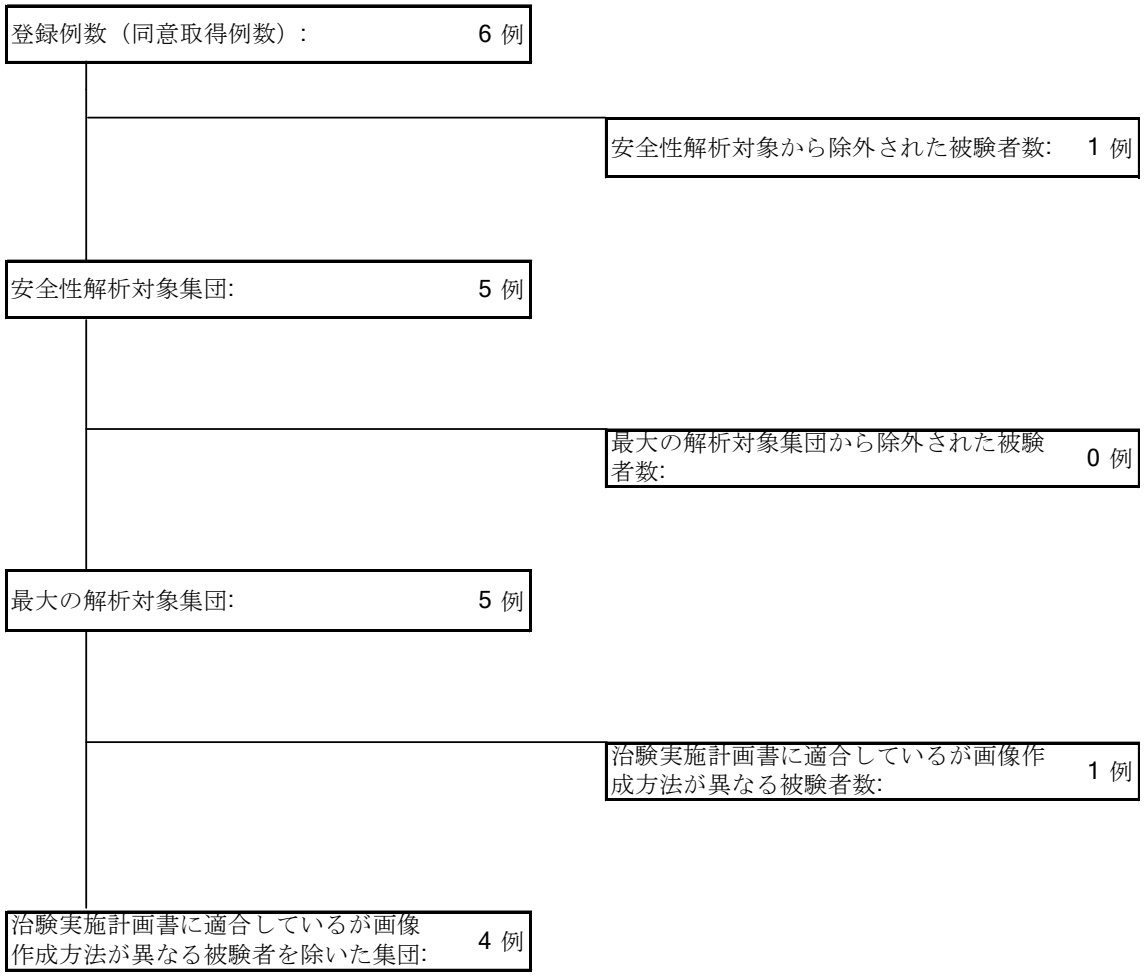
出典：NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　表 9.5-1

### 2.7.6.3.2　治験対象患者

#### 2.7.6.3.2.1　患者の内訳

本治験で解析したデータセットを図 2.7.6-7 に示した．本治験への参加に同意し，登録された被験者は 6 例であり，このうち本剤が投与された被験者（安全性解析対象集団）は 5 例であった．本剤が投与された全 5 例の被験者が本治験を完了した.

図 2.7.6-7　解析したデータセット




出典：NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　図 11.1-1

#### 2.7.6.3.2.2　治験実施計画書からの逸脱

本治験では治験実施計画書からの逸脱はなかった.

#### 2.7.6.3.2.3　解析対象集団

解析対象集団の内訳を以下に要約した（図 2.7.6-7）.

- 安全性解析対象集団：本治験には 6 例が登録され，このうち，治験責任医師等の判断により，本剤投与前に中止となった 1 例を除く 5 例を安全性解析対象集団とした.
- FAS：安全性解析対象集団の 5 例のうち，FAS から除外された被験者はなく，全 5 例を FAS とした.
- 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集団：FAS 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 例を除く 4 例を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集団とした.

#### 2.7.6.3.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-18 に示した.

人口統計学的及び他の基準値の特性に関する主要な結果を以下に要約した.

- 被験者全体では, 性別は男性 40.0%（2/5 例）, 女性 60.0%（3/5 例）であり, 年齢（平均値±標準偏差）は 53.6±18.1 歳であった.
- ナビゲーション用 MRI 検査診断所見について腫瘍の数は，「単発」が 5 例中 3 例，「多発」及び「播腫」がそれぞれ 1 例であった．腫瘍の位置は，「左」が 5 例中 3 例，「右」及び「両側に存在」がそれぞれ 1 例であった．また，腫瘍が存在する脳領域（重複集計）は，「側頭葉」が 3 例，「島回」が 2 例，「前頭葉」，「頭頂葉」及び「後頭葉」がそれぞれ 1 例であった.

表 2.7.6-18　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

| 項目 | | 被験者数（%）／記述統計量 |
|---|---|---|
| 対象被験者数 | | 5 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 53.6 |
| | 標準偏差 | 18.1 |
| | 最小値 | 32 |
| | 最大値 | 74 |
| 性別 | 男 | 2 (40.0) |
| | 女 | 3 (60.0) |
| ナビゲーション用 MRI 検査診断所見 腫瘍の数 | 単発 | 3 (60.0) |
| | 多発 | 1 (20.0) |
| | 播種 | 1 (20.0) |
| | その他 | 0 (0.0) |
| ナビゲーション用 MRI 検査診断所見 腫瘍の位置 | 右 | 1 (20.0) |
| | 左 | 3 (60.0) |
| | 両側にまたがる | 0 (0.0) |
| | 両側に存在 | 1 (20.0) |
| | 中央 | 0 (0.0) |
| | その他 | 0 (0.0) |
| ナビゲーション用 MRI 検査診断所見 腫瘍が存在する脳領域 [a] | 前頭葉 | 1 |
| | 側頭葉 | 3 |
| | 頭頂葉 | 1 |
| | 後頭葉 | 1 |
| | 島回 | 2 |

a. 重複集計
出典：NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　表 14.1-1

#### 2.7.6.3.4　投与放射能

安全性解析対象集団の全 5 例に対し，本剤の全量投与が行われた．投与放射能量（実測値）は，200.0～214.9MBq であった.

#### 2.7.6.3.5 有効性の結果

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集団に対する結果を示した．なお，最大の解析対象集団においても，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集団と同様の結果が得られた．

##### 2.7.6.3.5.1 視覚的評価による神経膠腫の描出能

###### 2.7.6.3.5.1.1 NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）及びナビ用 MRI 画像における腫瘍･非腫瘍の一致率

NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）及びナビ用 MRI 画像における腫瘍･非腫瘍の一致率（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集団）を表 2.7.6-19 に示した．

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集団では，31 箇所の組織採取部位のうち，病理組織学的診断にて 29 箇所が腫瘍，2 箇所が非腫瘍と診断された．腫瘍は全て神経膠腫であり，非腫瘍は 1 箇所が Gliosis，もう 1 箇所が正常組織であった．

病理組織学的診断結果が腫瘍であった組織採取部位に対するナビ用 MRI 画像の描出部との一致率は 82.8%（24/29）であり，NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）の投与後 10 分点中心，30 分点中心及び 50 分点中心の描出部との一致率は 86.2%（25/29），89.7%（26/29）及び 93.1%（27/29）であった．病理組織学的診断結果が腫瘍であった組織採取部位に対しては，ナビ用 MRI 画像の描出部と比べていずれの時間点も NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）の描出部との一致率の方が高かった．また，非腫瘍であった組織採取部位に対するナビ用 MRI 画像及び NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）の非描出部との一致率はともに 100.0%（2/2）であった．なお，29 箇所の組織採取部位のうち，ナビ用 MRI 画像判定結果と病理組織学的診断結果が不一致となった組織採取部位は 5 箇所であった．いずれも病理組織学的診断結果は腫瘍であったが，ナビ用 MRI 画像では陰性と判定された．このうち，2 箇所は NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）においても陰性と判定されたが，3 箇所では陽性と判定され病理組織学的診断結果と一致した．その他，NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）判定結果と病理組織学的診断結果が不一致となった組織採取部位は認められなかった．

表 2.7.6-19　NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）及びナビ用 MRI 画像における腫瘍・非腫瘍の一致率（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集団）

| | | 組織採取部位数 | ナビ用 MRI 画像 | | 一致率（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 陽性 | 陰性 | |
| 病理組織学的診断 | 腫瘍 | 29 | 24[a] | 5 | 82.8 |
| | 非腫瘍 | 2 | 0 | 2[b] | 100.0 |

| | | | 組織採取部位数 | NMK36 PET 画像 185MBq 投与画像 | | 一致率（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 陽性 | 陰性 | |
| 病理組織学的診断 | 投与後 10 分点中心 | 腫瘍 | 29 | 25[a] | 4 | 86.2 |
| | | 非腫瘍 | 2 | 0 | 2[b] | 100.0 |
| | 投与後 30 分点中心 | 腫瘍 | 29 | 26[a] | 3 | 89.7 |
| | | 非腫瘍 | 2 | 0 | 2[b] | 100.0 |
| | 投与後 50 分点中心 | 腫瘍 | 29 | 27[a] | 2 | 93.1 |
| | | 非腫瘍 | 2 | 0 | 2[b] | 100.0 |

a. 腫瘍，かつ画像で陽性であった組織採取部位数．一致率：陽性/組織採取部位（腫瘍）数．
b. 非腫瘍，かつ画像で陰性であった組織採取部位数．一致率：陰性/組織採取部位（非腫瘍）数．
出典：NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　表 11.4-1

#### 2.7.6.3.5.1.2　ナビ用 MRI 画像と NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）の腫瘍の拡がり範囲の一致率・不一致率

ナビ用 MRI 画像と NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）の腫瘍の拡がり範囲の一致率・不一致率（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集団）を表 2.7.6-20 に示した．

ナビ用 MRI 画像及び NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）の腫瘍の拡がり範囲に対する両方ともが描出した腫瘍の拡がり範囲の一致率〔(1) / ( (1)＋(2)＋(3) )〕（ナビ用 MRI 画像と NMK36 PET 画像のいずれか又は両方が描出した腫瘍の拡がり範囲のうち，ナビ用 MRI 画像でも NMK36 PET 画像でも描出された腫瘍の拡がり範囲の割合）は，いずれの時間点（投与後 10 分点中心，30 分点中心及び 50 分点中心）も 40%以上であった．ナビ用 MRI 画像及び NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）の腫瘍の拡がり範囲に対する NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）の腫瘍の拡がり範囲の不一致率〔(2) / ( (1)＋(2)＋(3) )〕（ナビ用 MRI 画像と NMK36 PET 画像のいずれか又は両方が描出した腫瘍の拡がり範囲のうち，NMK36 PET 画像では描出しなかった腫瘍の拡がり範囲の割合）は，6.75～12.83%で PET 撮像時間の経過に伴い不一致率の低下がみられた．ナビ用 MRI 画像及び NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）の腫瘍の拡がり範囲に対するナビ用 MRI 画像の腫瘍の拡がり範囲の不一致率〔(3) / ( (1)＋(2)＋(3) )〕（ナビ用 MRI 画像と NMK36 PET 画像のいずれか又は両方が描出した腫瘍の拡がり範囲のうち，ナビ用 MRI 画像では描出しなかった腫瘍の拡がり範囲の割合）は，いずれの時間点も 40%以上であった．

以上のことから，ナビ用 MRI 画像が描出しない広範囲の腫瘍を NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）では描出可能であることが示された．

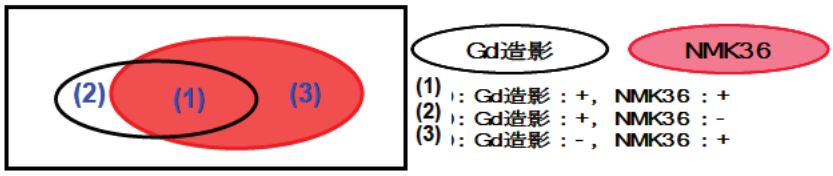
表 2.7.6-20　ナビ用 MRI 画像と NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）の腫瘍の拡がり範囲の一致率・不一致率(治験実施計画書に適合しているが画像作成方法が異なる被験者を除いた集団)

| 本剤投与後時間点 | | 記述統計量 | (1) / ( (1)＋(2)＋(3) ) (%) | (2) / ( (1)＋(2)＋(3) ) (%) | (3) / ( (1)＋(2)＋(3) ) (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 185MBq 投与画像 | 10 分点中心 | 例数 | 4 | 4 | 4 |
| | | 平均値 | 44.90 | 12.83 | 42.28 |
| | | 標準偏差 | 21.19 | 12.31 | 26.43 |
| | 30 分点中心 | 例数 | 4 | 4 | 4 |
| | | 平均値 | 45.15 | 10.70 | 44.10 |
| | | 標準偏差 | 22.98 | 8.93 | 27.99 |
| | 50 分点中心 | 例数 | 4 | 4 | 4 |
| | | 平均値 | 43.50 | 6.75 | 49.78 |
| | | 標準偏差 | 23.22 | 5.02 | 27.29 |

(1) /( (1)＋(2)＋(3) )（%）：ナビ用 MRI 画像及び NMK36 PET 画像の腫瘍の拡がり範囲に対する両画像の拡がりが一致していた範囲の割合

(2) /( (1)＋(2)＋(3) )（%）：ナビ用 MRI 画像及び NMK36 PET 画像の腫瘍の拡がり範囲に対するナビ用 MRI 画像の不一致率

(3) /( (1)＋(2)＋(3) )（%）：ナビ用 MRI 画像及び NMK36 PET 画像の腫瘍の拡がり範囲に対する NMK36 PET 画像の腫瘍の拡がり範囲の不一致率




出典：NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　表 11.4-2

### 2.7.6.3.5.2　半定量的指標による神経膠腫の描出能

病理組織学的診断結果が腫瘍であった組織に対する NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）の投与後 10 分点中心，30 分点中心及び 50 分点中心での SUV 関連指標（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集団）の要約を表 2.7.6-21 に示した．

病理組織学的診断結果が腫瘍であった組織採取部位（29 箇所）に対しての NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）の投与後 30 分点中心での T/N 比（対側比）及び T/N 比（小脳比）は，7.03±3.35 及び 5.48±2.59 であり，10 分中心，50 分中心でも同様の値であった．なお，腫瘍では PET 撮像時間の経過に伴いいずれの T/N 比も徐々に低下したが，投与後 50 分点中心においても高い値が維持された．同様に，病理組織学的診断結果が腫瘍であった組織採取部位に対しての NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）の投与後 30 分点中心での%SUVmax は，59.24±24.37%であり，10 分中心，50 分中心でも同様であった．また，腫瘍においては PET 撮像時間の経過に伴い%SUVmax の緩やかな上昇がみられた．

なお，これらの値については，87MBq 投与相当画像及び 270MBq 投与相当画像でも同様の傾向がみられた．

表 2.7.6-21　組織の SUV 関連指標の要約（腫瘍）（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集団）

| 本剤投与後時間点 | | 記述統計量 | T/N 比（対側比） | T/N 比（小脳比） | 最も高集積を示す部位の SUVmax | %SUVmax |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 185MBq 投与画像 | 10 分点中心 | サンプル数 | 29 | 29 | 4 | 29 |
| | | 平均値 | 7.77 | 6.39 | 5.25 | 52.39 |
| | | 標準偏差 | 4.20 | 4.00 | 1.72 | 22.55 |
| | 30 分点中心 | サンプル数 | 29 | 29 | 4 | 29 |
| | | 平均値 | 7.03 | 5.48 | 5.03 | 59.24 |
| | | 標準偏差 | 3.35 | 2.59 | 1.35 | 24.37 |
| | 50 分点中心 | サンプル数 | 29 | 29 | 4 | 29 |
| | | 平均値 | 6.54 | 5.10 | 4.83 | 63.18 |
| | | 標準偏差 | 3.11 | 2.25 | 1.37 | 25.39 |

出典：NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　表 11.4-3

#### 2.7.6.3.5.3　ROC 曲線

NMK36 PET 画像（185MBq 投与画像）の T/N 比（対側比，小脳比）の ROC 曲線から推定した，各時間点における感度と特異度が最も高くなる T/N 比（対側比）での閾値の目安は，投与後 10 分点中心及び 30 分点中心が 4 以上，50 分点中心が 3 以上であり，T/N 比（小脳比）での閾値の目安は，投与後 10 分点中心が 4 以上，30 分点中心及び 50 分点中心が 3 以上であった．同様に，%SUVmax での閾値の目安は，投与後 10 分点中心が 14%以上，30 分点中心が 22%以上，50 分点中心が 24%以上であった．

#### 2.7.6.3.5.4　投与放射能量

##### 2.7.6.3.5.4.1　NMK36 PET 画像（87MBq 投与相当画像，185MBq 投与画像及び 270MBq 投与相当画像）及びナビ用 MRI 画像における腫瘍・非腫瘍の一致率

病理組織学的診断結果が腫瘍・非腫瘍であった組織採取部位に対する NMK36 PET 画像の描出部･非描出部との一致率は，投与放射能量（87MBq 投与相当画像，185MBq 投与画像及び 270MBq 投与相当画像）にかかわらず，いずれの時間点（投与後 10 分点中心，30 分点中心及び 50 分点中心）も 85%以上の高い一致率であった．

##### 2.7.6.3.5.4.2　ナビ用 MRI 画像と NMK36 PET 画像（87MBq 投与相当画像，185MBq 投与画像及び 270MBq 投与相当画像）の腫瘍の拡がり範囲の一致率・不一致率

ナビ用 MRI 画像と NMK36 PET 画像の腫瘍の拡がり範囲の一致率･不一致率に，投与放射能量（87MBq 投与相当画像，185MBq 投与画像及び 270MBq 投与相当画像）による大きな違いはみられなかった．

#### 2.7.6.3.5.5　PET 撮像開始時間

NMK36 PET 画像（87MBq 投与相当画像，185MBq 投与画像及び 270MBq 投与相当画像）の時間点ごとの描出部と病理組織学的診断結果が腫瘍であった組織採取部位との一致率は，投与放射能量にかかわらず，いずれの時間点（投与後 10 分点中心，30 分点中心及び 50 分点中心）も 85%以上であり，PET 撮像時間の経過に伴い一致率の上昇がみられた．また，非腫瘍であった組織採取部位との一致率は，いずれの時間点も 100.0%であった．

#### 2.7.6.3.5.6　至適な PET 撮像開始時間

腫瘍組織採取部位の SUVmax の平均値は，本剤投与直後に上昇後，一旦低下したが本剤投与後 1 分付近より再び緩やかに上昇し，その後も高い値が維持された．対側健常部位及び小脳の SUVmean の平均値は，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．

### 2.7.6.3.6　安全性

有害事象の発現頻度は 40.0%（2/5 例），被験薬との関連が否定できない有害事象の発現頻度は 20.0%（1/5 例）であった．以下に有害事象の分析結果を要約した．

#### 2.7.6.3.6.1　有害事象

器官別大分類別の有害事象の要約を表 2.7.6-22 に示した．安全性解析対象集団 5 例のうち 2 例（40.0%）3 件に有害事象が発現した．症状別では，頭痛が 1 例（20.0%）2 件，倦怠感が 1 例（20.0%）1 件であり，このうち，頭痛 1 件が被験薬との関連が否定できない有害事象として報告された．

表 2.7.6-22　器官別大分類別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 被験者数（%） |
|---|---|
| 対象被験者数 | 5 |
| 有害事象発現被験者数 | 2 (40.0) |
| 神経系障害 | 1 (20.0) |
| 　頭痛 | 1 (20.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (20.0) |
| 　倦怠感 | 1 (20.0) |

MedDRA/J　Ver.14.1
出典：NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　表 12.2-1

#### 2.7.6.3.6.2　被験薬との関連が否定できない有害事象

被験薬との関連が否定できない有害事象の症状別集計を表 2.7.6-23 に示した．安全性解析対象集団 5 例のうち 1 例（20.0%）1 件に被験薬との関連が否定できない有害事象が発現した．症状別では，頭痛が 1 例（20.0%）1 件であった．

表 2.7.6-23　被験薬との関連が否定できない有害事象の症状別集計（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 被験者数（%） |
|---|---|
| 対象被験者数 | 5 |
| 被験薬との関連が否定できない有害事象発現被験者数 | 1 (20.0) |
| 神経系障害 | 1 (20.0) |
| 　頭痛 | 1 (20.0) |

MedDRA/J　Ver.14.1
出典：NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　表 12.2-2

#### 2.7.6.3.6.3　有害事象の分析

有害事象の症状別・重症度別集計を表 2.7.6-24 に示した．有害事象を発現した 2 例はいずれも非重篤で，重症度は軽度であった．有害事象を発現した 2 例のうち，頭痛は治験責任医師等により「本剤投与後に出現した症状であるため，完全には関連を否定できない」と判断され，被験薬との因果関係は「関連を否定できない」であった．本事象は，医学的処置を必要とすることなく回復した．

表 2.7.6-24　有害事象の症状別・重症度別集計（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 軽度<br>被験者数（%） | 中等度<br>被験者数（%） | 高度<br>被験者数（%） |
|---|---|---|---|
| 対象被験者数 | 5 | | |
| 有害事象発現被験者数 | 2 (40.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　頭痛 | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　倦怠感 | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J　Ver.14.1
出典：NMK36-BT-P201 試験　治験総括報告書　表 12.2-3

#### 2.7.6.3.6.4　重篤な有害事象

本治験において死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.3.6.5　高度の有害事象

本治験において高度の有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.3.6.6　その他の重要な有害事象

本治験において重要な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.3.6.7 臨床検査値異常変動

フィブリノゲン濃度の投与 2 日目の値に投与前からの有意な変化が認められたが，臨床的に軽微なものであり重要な変化ではなかった．また，有害事象とされた臨床検査値の異常はなかった．

#### 2.7.6.3.6.8 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

##### 2.7.6.3.6.8.1 バイタルサイン

本剤投与 2 日目に投与前からの有意な変化が認められた検査項目はなかった．

##### 2.7.6.3.6.8.2 12 誘導心電図

異常所見の有無は，全例で本剤投与前，投与 2 日目ともに「正常」であった．また，心調律は 1 例を除き投与前，投与 2 日目ともに洞調律であった．1 例は投与前の心室期外収縮単発により「異常」と判定されたが，投与 2 日目に洞調律となった．

##### 2.7.6.3.6.8.3 自覚症状，他覚所見

本剤投与前に症状がなく，投与 2 日目に軽度の頭痛が発現した 1 例は被験薬との関連が否定できない有害事象として報告された．

3 例に投与前から軽度の頭痛，全身倦怠感，構音障害及び嘔気が認められたが，投与 2 日目に症状が悪化した被験者はいなかった．

#### 2.7.6.3.7 結論

臨床症状・経過及び脳 MRI 検査から神経膠腫と臨床的に診断され，脳腫瘍の摘出術を予定している入院患者を対象に，本剤の静脈内単回投与における安全性及び有効性を探索的に評価した．安全性は臨床使用上認容できるものであり，有効性は NMK36 PET 画像にて神経膠腫に対する良好な描出能が示され，造影 MRI で判断できない脳腫瘍の存在及び拡がりを描出可能であることが示唆された．また，投与放射能量については 87～270MBq の範囲で，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．

#### 2.7.6.3.8 参考文献

なし

### 2.7.6.4　国内第 II 相試験［NMK36-BT-P202 試験］：資料番号 5.3.5.2-2（評価）

本治験は臨床的に高悪性度神経膠腫又は低悪性度神経膠腫と疑われた患者を対象に，本剤の単回投与（静注）時の有効性及び安全性を探索的に評価することを目的とし，国内において単一用量，多施設共同，オープン試験により実施した．本治験に関する試験方法の概略，主要な結果及び結論を以下に要約した．

#### 2.7.6.4.1　試験方法の概略

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | NMK36（脳腫瘍）後期第 II 相臨床試験（NMK36-BT-P202 試験）<br>臨床的に高悪性度神経膠腫又は低悪性度神経膠腫と疑われた患者を対象とした本剤の単回投与（静注）での有効性及び安全性を探索的に評価するオープン試験 |
| 治験の目的 | 臨床症状･経過及び MRI 検査から高悪性度神経膠腫又は低悪性度神経膠腫と臨床的に疑われ，摘出術を予定している患者を対象に，本剤を静脈内に単回投与し，有効性及び安全性を探索的に評価した． |
| 治験デザイン | 多施設，オープン，非対照，2 用量，中央読影（非盲検） |
| 選択基準 | 以下の全てを満足する患者を選定した．入院・外来，性別は不問とした．<br>1.　同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者．<br>2.　臨床症状・経過及び MRI 検査［実施医療機関で同意取得日から過去 30 日以内に撮像された T1 強調画像，造影 T1 強調画像，FLAIR（又は T2 強調）画像］より，高悪性度神経膠腫又は低悪性度神経膠腫と臨床的に疑われ，摘出術を予定している患者．<br>3.　本人から文書による同意が得られた患者． |
| 除外基準 | 主な除外基準を以下に示す．<br>1.　神経膠腫の治療（摘出術，化学療法又は放射線療法）を受けた患者又は治療中の患者．ただし，脳腫瘍に伴う神経症状に対する対症療法は除く．<br>2.　過去 5 年以内に悪性腫瘍に対する化学療法を受けた患者．<br>3.　妊婦，授乳婦又は妊娠している可能性がある患者．<br>4.　中等度以上の肝機能障害あるいは腎機能障害が認められる患者．<br>5.　KPS が 40 以下の患者． |
| 目標被験者数 | 被験者数（計画時及び解析時）：<br>1.　目標被験者数：35 例（高悪性度神経膠腫疑い群 18 例，低悪性度神経膠腫疑い群 17 例）<br>A)　高投与放射能量群（166.5～297.0MBq）<br>高悪性度神経膠腫疑い群：3 例以上<br>低悪性度神経膠腫疑い群：3 例以上<br>B)　低投与放射能量群（78.3～139.7MBq）<br>高悪性度神経膠腫疑い群：3 例以上<br>低悪性度神経膠腫疑い群：3 例以上 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 高投与放射能量群及び低投与放射能量群の被験者数がほぼ同数になるように割り振った.<br>2.　組み入れ被験者数：42 例<br>3.　解析対象被験者数<br>安全性解析対象集団：40 例<br>（高悪性度神経膠腫疑い群 21 例，低悪性度神経膠腫疑い群 19 例）<br>A)　高投与放射能量群（166.5～297.0MBq）<br>高悪性度神経膠腫疑い群：11 例<br>低悪性度神経膠腫疑い群：9 例<br>B)　低投与放射能量群（78.3～139.7MBq）<br>高悪性度神経膠腫疑い群：10 例<br>低悪性度神経膠腫疑い群：10 例<br>FAS 35 例（高悪性度神経膠腫疑い群 17 例，低悪性度神経膠腫疑い群 18 例）<br>PPS 33 例（高悪性度神経膠腫疑い群 16 例，低悪性度神経膠腫疑い群 17 例） |
| 治験方法 | 本治験のフローを図 2.7.6-8，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6-25 に示した.<br>1.　被験者背景の調査<br>同意取得時に被験者背景等に関する項目について調査した.<br>2.　妊娠検査<br>被験者が女性の場合，投与 1 日目の投与前に妊娠検査（定性）を行った.<br>3.　本剤の投与放射能量及び投与方法<br>本剤の 1 バイアル全量を上肢等の静脈より投与した．投与放射能量は，投与時刻を調整して，以下の 2 群とした.<br>A)　高投与放射能量群：<br>検定日時の 1 時間前［270MBq（+10%）］から検定日時［185MBq（-10%）］の間で投与した.<br>B)　低投与放射能量群：<br>検定日時の 1 時間後［127MBq（+10%）］から検定日時の 2 時間後［87MBq（-10%）］の間で投与した.<br>4.　PET-CT<br>NMK36 1 回目撮像及び NMK36 2 回目撮像の 2 回撮像を行った.<br>A)　NMK36 1 回目撮像<br>本剤投与後 10 分から 20 分の間に撮像を開始し，10 分間の頭部 PET 撮像を行った.<br>B)　NMK36 2 回目撮像<br>本剤投与後 40 分から 50 分の間に撮像を開始し，10 分間の頭部 PET 撮像を行った.<br>5.　安全性検査 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 本剤の投与前後に本剤の安全性の評価のための検査を実施した.<br>A) 自覚症状・他覚所見<br>被験者の自覚症状の確認及び他覚所見の観察を本剤投与 1 日目（投与前），投与 1 日目（NMK36-PET/CT 撮像後）及び投与 2～7 日目の間に 1 回行った.<br>B) 心電図検査<br>安静時 12 誘導心電図検査を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2～7 日目の間に 1 回実施した.<br>C) バイタルサイン<br>血圧及び脈拍数を本剤投与 1 日目（投与前）及び本剤投与 2～7 日目の間に 1 回測定した.<br>D) 臨床検査<br>血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査（定性）を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2～7 日目の間に 1 回実施した.<br>E) 有害事象の判定<br>有害事象について転帰，重症度，重篤度及び本剤との因果関係について判定した.<br>6. ナビゲーション用 MRI 撮像<br>NMK36-PET/CT 撮像後の安全性評価終了の翌日以降から摘出術の実施までに，組織採取計画に用いるナビゲーション用 MRI を撮像した.<br>ナビ用 MRI 画像は，ナビ用 T1 強調画像，ナビ用造影 T1 強調画像及びナビ用 FLAIR（又は T2 強調）画像の 3 種類とした.<br>7. ニューロナビゲーションシステムを用いた組織採取計画<br>ニューロナビゲーションシステムを用いてナビ用 MRI 画像と NMK36 1 回目画像の位置合わせを行い，組織採取部位の計画をした.<br>8. ニューロナビゲーションシステムを用いた組織採取<br>摘出術の実施に合わせ，生検にて組織を採取した．採取した組織はホルマリン溶液に浸漬保存した.<br>なお，摘出術は，NMK36-PET/CT 撮像日から高悪性度神経膠腫疑い群では 14 日以内に，低悪性度神経膠腫疑い群では 28 日以内に実施した.<br>9. 染色済標本の作製<br>ホルマリン溶液に浸漬保存した組織について，染色済標本を作製した.<br>10. 有効性評価<br>A) 中央画像判定委員（MRI 担当）<br>ナビ用 MRI 画像間の位置合わせを行った．また，ニューロナビゲーションシステム上にて組織採取部位を記録した画像を参照し，ナビ用造影 T1 強調画像上に組織採取部位を特定した.<br>B) 中央画像判定委員（PET 担当） |

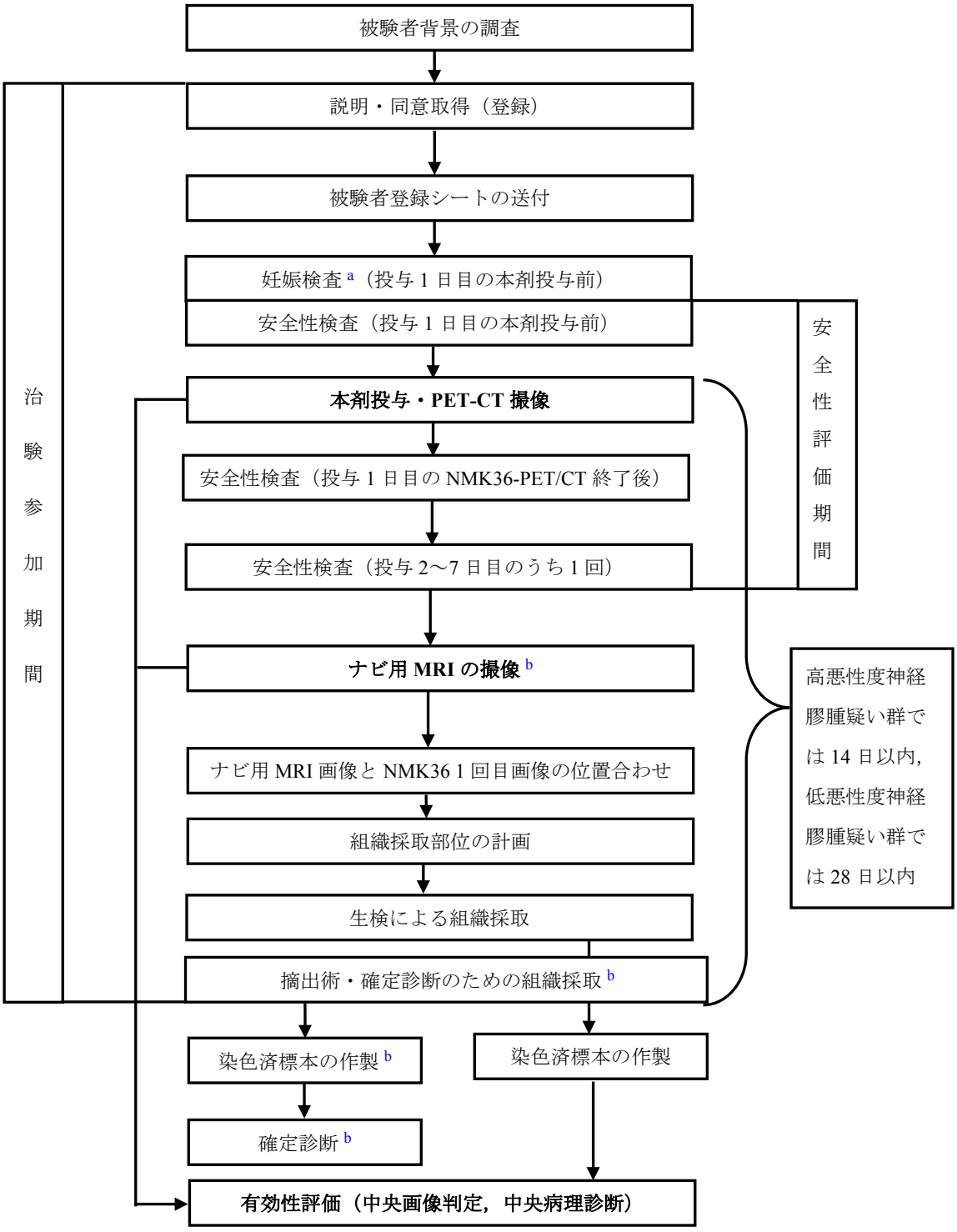
| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | ナビ用造影 T1 強調画像に対し NMK36-PET/CT 画像の位置合わせを行った．また，NMK36-PET/CT 画像及びナビ用 MRI 画像を読影し，各実施医療機関で採取された組織について，いずれの評価領域に属するかの判定及び半定量的指標の測定を行った．<br>C)　中央病理診断委員会<br>染色済標本を対象に病理診断を実施して腫瘍であるか否かを判定した． |
| 被験薬 | 開発コード：NMK36<br>有効成分の化学名：trans-1-Amino-3-[$^{18}$F]fluorocyclobutanecarboxylic acid<br>［略号：anti-[$^{18}$F]FACBC，一般名：Fluciclovine ($^{18}$F)］<br>製剤組成：本剤は水性の注射剤で，$^{18}$F をフルシクロビンの形で含む． |
| 対照薬 | 該当せず． |
| 用法・用量 | 本剤の 1 バイアル（検定日時において 185MBq/2mL）全量を上肢等の静脈より投与後，生理食塩液でフラッシュした．<br>投与放射能量は，投与時刻を調整して，以下の 2 群とした．<br>1.　高投与放射能量群：<br>検定日時の 1 時間前［270MBq（+10％）］から検定日時［185MBq（-10％）］の間で投与した．<br>2.　低投与放射能量群：<br>検定日時の 1 時間後［127MBq（+10％）］から検定日時の 2 時間後［87MBq（-10％）］の間で投与した．<br><br>以下のとおり NMK36 1 回目撮像及び NMK36 2 回目撮像の 2 回撮像を行った．<br>1.　NMK36 1 回目撮像<br>本剤投与後 10 分から 20 分の間に撮像を開始し，10 分間の頭部 PET 撮像を行った．<br>2.　NMK36 2 回目撮像<br>本剤投与後 40 分から 50 分の間に撮像を開始し，10 分間の頭部 PET 撮像を行った． |
| 評価項目 | 1.　有効性<br>A)　主要評価項目：NMK36 1 回目画像での評価領域 1 の陽性的中率 [a]<br>B)　副次的評価項目：<br>(ア)NMK36 1 回目画像での評価領域 2 の陽性的中率 [a]<br>(イ)NMK36 1 回目画像での評価領域 1 及び評価領域 2 の陽性的中率 [a]<br>(ウ)NMK36 1 回目画像での評価領域 1 における，登録時の悪性度別の陽性的中率 [a]<br>(エ)投与放射能量の範囲：投与放射能量群別の陽性的中率 [a] |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | (オ)PET 撮像時間の範囲:1 回目画像と 2 回目画像の領域判定結果の一致性，陽性的中率及び PET 集積有無の一致性 [a]<br>(カ)NMK36 1 回目画像での造影（＋）PET（－）領域の評価：造影（＋）PET（－）領域の有無及び画像判定所見<br>(キ)NMK36 1 回目画像での造影（－）PET（－）領域の評価：採取組織の病理所見 [a]<br>(ク)腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標の探索 [a]<br>a. SOT：中央病理診断委員会による採取組織の病理診断結果<br>2. 安全性<br>以下の項目について，本剤投与前後の比較を行い，有害事象の有無，発現率等を評価した.<br>A) 自覚症状（自発報告及び問診）<br>B) 他覚所見（視診，触診及び聴診）<br>C) 心電図検査（安静時 12 誘導）<br>D) バイタルサイン（血圧及び脈拍数）<br>E) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査） |
| 解析方法 | 1. 有効性に関する解析<br>A) 主要評価項目の解析<br>NMK36 1 回目画像で組織採取部位が中央画像判定委員により評価領域 1 と判定された被験者のうち，当該組織が中央病理診断委員により病理組織学的に腫瘍と判定された被験者の割合及び 95%信頼区間を算出した．また，NMK36 1 回目画像の陽性的中率が必要被験者数の設定に用いた診断の下限閾値 70%を統計学的に上回ったかを検証するために，母比率＝0.7 に対して帰無仮説の下での正規近似による検定（1 標本 2 項検定）を実施した.<br>B) 副次的評価項目の解析<br>(ア)NMK36 1 回目画像で組織採取部位が中央画像判定委員により評価領域 2 と判定された被験者のうち，当該組織が中央病理診断委員により病理組織学的に腫瘍と判定された被験者の割合及び 95%信頼区間を算出した.<br>(イ)NMK36 1 回目画像で組織採取部位が中央画像判定委員により評価領域 1 又は評価領域 2 と判定された被験者を合わせた被験者のうち，当該組織が中央病理診断委員により病理組織学的に腫瘍と判定された被験者の割合及び 95%信頼区間を算出した.<br>(ウ)NMK36 1 回目画像で組織採取部位が中央画像判定委員により評価領域 1 と判定された被験者のうち，当該組織が中央病理診断委員により病理組織学的に腫瘍と判定された被験者の割合及び 95%信頼区間を，登録時の悪性度別に算出した. |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | (エ)NMK36 1 回目画像で組織採取部位が中央画像判定委員により評価領域 1 と判定された被験者のうち，当該組織が中央病理診断委員により病理組織学的に腫瘍と判定された被験者の割合及び 95%信頼区間を，投与放射能量群ごとに算出した．<br>(オ)PET 撮像時間の範囲：NMK36 1 回目及び 2 回目画像間の，全採取組織に対する中央画像判定委員による評価領域の判定結果の一致率及びκ係数を算出した．NMK36 2 回目画像で組織採取部位が中央画像判定委員により評価領域 1 と判定された被験者のうち，当該組織が中央病理診断委員により病理組織学的に腫瘍と判定された被験者の割合及び 95%信頼区間を算出した．<br>(カ)NMK36 1 回目画像での造影（＋）PET（－）領域の有無及び当該領域に関する治験責任医師等の所見の一覧を作成した．<br>(キ)NMK36 1 回目画像での造影（－）PET（－）領域から採取された組織の中央病理診断委員による病理所見の一覧を作成した．<br>(ク)全採取組織を用いて，NMK36 1 回目及び 2 回目画像での中央画像判定委員による半定量的指標と中央病理診断委員による病理診断結果の一覧表を作成し，腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標の参考値を得た．<br>2. 安全性に関する解析<br>A) 有害事象は MedDRA/J ver. 17.0 を用いて分類した．<br>B) 有害事象が発生した被験者の総数及び割合を算出した．<br>C) 有害事象の重症度，重篤度及び本剤との因果関係は，有害事象別に被験者数，各有害事象件数の総数及び発現率を算出した．<br>D) 被験者の臨床検査値及びバイタルサインの測定値は，本剤投与前後のデータから，時間点ごとの記述統計量を算出した．<br>E) 臨床検査値，バイタルサインのうち定量的な測定項目は，本剤投与前後の測定値の比較をした．定性的な測定項目は，本剤投与前後の比較をクロス集計にて評価した．なお，検定の多重性は考慮しなかった．<br>3. 統計処理<br>A) 検定<br>有意水準は片側 2.5%とし，検定結果には棄却域又は p 値を表示した．<br>B) ソフトウェア<br>統計処理には Statistical Analysis System（SAS）Ver. 9.1.3 又はそれ以降のバージョン（SAS インスティチュートジャパン社）を使用した． |
| 被験者数の設定根拠 | ・ 目標被験者数は，本治験の主要評価項目である「NMK36 1 回目画像での評価領域 1 の陽性的中率」を評価するために必要な被験者数が得られる登録被験者数とした． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | ・ NMK36-BT-P201 試験では，本剤が投与された 5 例中 2 例 3 部位に評価領域 1 から採取された組織が認められ，3 部位とも病理組織学的に腫瘍であったことが確認されている．また，低悪性度神経膠腫患者 32 例を対象とした Ribom らの報告では，本剤と類似のアミノ酸トレーサーである $^{11}$C-MET により 30 例（94%）で集積が認められたことが報告されている [1)]．<br>・ 上記の試験結果及び文献を参考に，本治験の高悪性度神経膠腫疑い群及び低悪性度神経膠腫疑い群での本剤の評価領域 1 の陽性的中率を 95%と仮定した．一方，神経膠腫における造影 MRI の描出能は高悪性度神経膠腫，特にグリオブラストーマではほぼ 100%だが，上記の文献によると低悪性度神経膠腫では 40%程度しか描出されない．よって，本治験の対象被験者となる神経膠腫患者における造影 MRI 検査の平均的な描出能を 70%と推定した．これを踏まえ，造影されない領域にも造影 MRI 検査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，$\alpha$ =0.025，検出力 0.8 から，主要評価項目の評価に必要な被験者数を以下の算出式にて 19 例と算出した [2)]．<br>$$N = \left\lceil \frac{Z_{1-\beta}\sqrt{p_A(1-p_A)} + Z_{1-\alpha}\sqrt{p_0(1-p_0)}}{p_A - p_0} \right\rceil^2$$<br>・ 上記算出式で算出した必要被験者数 19 例のうち，評価領域 1 を有していても医学的に安全に生検で組織採取できない被験者が 20%程度存在すると仮定し，評価領域 1 を有する被験者数を 23 例と設定した．<br>・ さらに，この評価領域 1 を有する被験者数 23 例が得られる登録被験者数について，高悪性度神経膠腫では NMK36-BT-P201 試験の 5 例中 2 例（40%）で評価領域 1 が得られたことより，登録被験者の 40%の被験者で，低悪性度神経膠腫では Ribom らの報告で，本剤と類似のアミノ酸トレーサーである $^{11}$C-MET により 94%の被験者で集積が認められたこと [2)]から，登録被験者の 95%の被験者で，それぞれ評価領域 1 が得られると仮定し，高悪性度神経膠腫疑い群は 18 例，低悪性度神経膠腫疑い群は 17 例の計 35 例を目標被験者数として設定した． |
| 治験期間 | 治験開始日：2013 年 10 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）<br>治験終了日：2014 年 7 月 [redacted] 日（追跡調査を含む最後の被験者の観察終了日） |

図 2.7.6-8　本治験のフロー




a.　妊娠していないことを確認するため，被験者が女性の場合，妊娠検査を実施した．
b.　日常診療行為
出典：NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　図 9.1-1

表 2.7.6-25　観察・検査項目及び実施時期

| 項目 | | 投与3日前まで | 投与前日 | 投与1日目 投与前 | 投与1日目 本剤投与 | 投与1日目 投与後～60分 | 投与1日目 NMK36-PET/CT撮像後 | 投与2～7日目同日1回 | 投与後安全性評価終了後 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 被験者背景の調査 | | ● | | | | | | | |
| 説明・同意取得 | | ● | | | | | | | |
| 被験者登録シートの送付 | | ● | | | | | | | |
| 他の医師への通知 | | ● | | | | | | | |
| 併用薬剤の調査 | | | ● | → | → | → | → | → | |
| 絶食[a] | | | | → | → | → | → | → | |
| 妊娠検査（女性のみ） | | | | ● | | | | | |
| 安全性検査 | 自覚症状・他覚所見 | | | ● | | | ● | ●[b] | |
| | 心電図検査 | | | ● | | | | ●[b] | |
| | バイタルサイン | | | ● | | | | ●[b] | |
| | 臨床検査（採血，採尿） | | | ● | | | | ●[b] | |
| 体重測定 | | | | ● | | | | | |
| 本剤の投与 | | | | | ● | | | | |
| NMK36-PET/CT 撮像 | | | | | | ●（2回） | | | |
| ナビ用 MRI 撮像 | | | | | | | | | ●[c] |
| 生検による組織採取計画 | | | | | | | | | ● |
| 生検による組織採取摘出術 | | | | | | | | | ●[d] |

a.　以下のとおり絶食を規定した．
　ア）投与1日目（投与前）の臨床検査（採血，採尿）の6時間以上前から採血，採尿するまで
　イ）本剤投与の4時間以上前から NMK36-PET/CT 撮像後の安全性検査（自覚症状・他覚所見）終了まで
　ウ）投与2～7日目の臨床検査（採血，採尿）の6時間以上前から採血，採尿するまで
b.　投与後安全性評価：投与後2～7日目の同日に1回安全性検査を実施した．
c.　投与後安全性評価終了の翌日以降に実施した．
d.　本剤投与日から高悪性度神経膠腫疑い群では14日以内，低悪性度神経膠腫疑い群では28日以内に実施した．
出典：NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　表 9.5-1

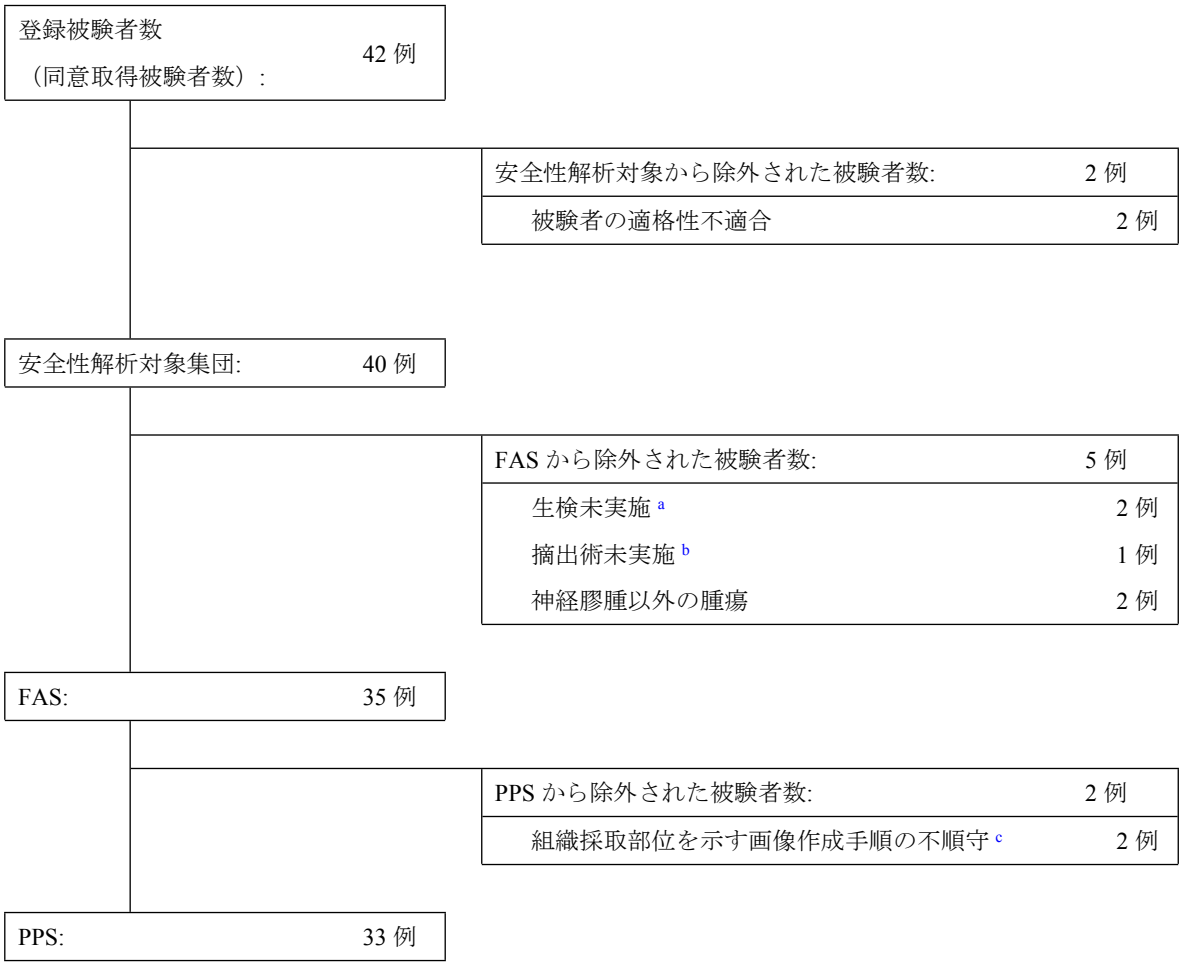
### 2.7.6.4.2　治験対象患者

#### 2.7.6.4.2.1　患者の内訳

本治験で解析したデータセットを図 2.7.6-9 に示した．

本治験への参加に同意し，登録された被験者は42例であり，このうち本剤が投与された被験者（安全性解析対象集団）は40例であった．本剤が投与された被験者40例のうち，37例の被験者が本治験を完了した．

図 2.7.6-9　解析したデータセット




a.　中止症例：「生検による組織採取中止」及び「組織採取の計画不可」
b.　中止症例：「治験の続行困難」
c.　重要な逸脱症例：「組織採取画像（スナップショット画像）として，PET 集積範囲が表示されたままの画像を保存した」
出典：NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　図 10.1-1 及び図 11.1-1

#### 2.7.6.4.2.2　治験実施計画書からの逸脱

本治験では，治験実施計画からの逸脱は 11 例の被験者に 14 件報告された．このうち重要な逸脱は 2 例 2 件であり，いずれも「組織採取画像（スナップショット画像）として，PET 集積範囲が表示されたままの画像を保存した」であった．

#### 2.7.6.4.2.3　解析対象集団

解析対象集団の内訳を以下に要約した（図 2.7.6-9）．

- 安全性解析対象集団:本治験には 42 例が登録され，このうち，本剤が投与されなかった 2 例を除く 40 例を安全性解析対象集団とした．
- FAS：安全性解析対象集団の 40 例のうち，5 例を除く 35 例を FAS とした．除外被験者 5 例の内訳は，「生検未実施 2 例，摘出術未実施 1 例」及び「神経膠腫以外の腫瘍（転移性脳腫瘍）2 例」であった．
- PPS :FAS 35 例のうち，「組織採取部位を示す画像作成手順の不順守 2 例」を除く 33 例を PPS とした．

#### 2.7.6.4.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-26 に示した．

人口統計学的及び他の基準値の特性に関する主要な結果を以下に要約した．

- 被験者全体では，性別は男性 77.5%（31/40 例），女性 22.5%（9/40 例）であり，年齢（平均値±標準偏差）は 55.0±15.8 歳であった．
- 被験者全体の MRI 所見での臨床診断（悪性度）は「高悪性度神経膠腫疑い」が 52.5%（21/40 例），「低悪性度神経膠腫疑い」が 47.5%（19/40 例）であった．
- 被験者全体の KPS は 100%が 42.5%（17/40 例）で最も多く，KPS 80%以上の被験者が 80%（32/40 例）であった．
- 登録時の悪性度別では，KPS が 100%の割合が「低悪性度神経膠腫疑い群」で 63.2%（12/19 例）であり，「高悪性度神経膠腫疑い群」の 23.8%（5/21 例）と比べて高かった．その他の項目は，「高悪性度神経膠腫疑い群」と「低悪性度神経膠腫疑い群」で大きな違いはなかった．
- FAS 及び PPS での人口統計学的及び他の基準値の特性も，安全性解析対象集団と比べ特記すべき違いはなかった．

表 2.7.6-26　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

| 項目 | | 被験者数（%）／記述統計量 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 全体 | 登録時の悪性度 | | 投与放射能量 | |
| | | | 高悪性度神経膠腫疑い群 | 低悪性度神経膠腫疑い群 | 高投与放射能量群 | 低投与放射能量群 |
| 対象被験者数 | | 40 | 21 | 19 | 20 | 20 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 55.0 | 59.0 | 50.7 | 50.9 | 59.2 |
| | 標準偏差 | 15.8 | 14.1 | 16.7 | 16.5 | 14.2 |
| | 最小値 | 21 | 34 | 21 | 21 | 27 |
| | 最大値 | 84 | 84 | 80 | 84 | 80 |
| 性別 | 男 | 31 (77.5) | 17 (81.0) | 14 (73.7) | 16 (80.0) | 15 (75.0) |
| | 女 | 9 (22.5) | 4 (19.0) | 5 (26.3) | 4 (20.0) | 5 (25.0) |
| KPS | 100% | 17 (42.5) | 5 (23.8) | 12 (63.2) | 7 (35.0) | 10 (50.0) |
| | 90% | 9 (22.5) | 4 (19.0) | 5 (26.3) | 7 (35.0) | 2 (10.0) |
| | 80% | 6 (15.0) | 5 (23.8) | 1 (5.3) | 3 (15.0) | 3 (15.0) |
| | 70% | 3 (7.5) | 3 (14.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.0) |
| | 60% | 3 (7.5) | 2 (9.5) | 1 (5.3) | 3 (15.0) | 0 (0.0) |
| | 50% | 2 (5.0) | 2 (9.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.0) |
| | 40%以下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

| 項目 | | 被験者数（%）／記述統計量 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 全体 | 登録時の悪性度 | | 投与放射能量 | |
| | | | 高悪性度神経膠腫疑い群 | 低悪性度神経膠腫疑い群 | 高投与放射能量群 | 低投与放射能量群 |
| 臨床診断（MRI 所見） | 高悪性度神経膠腫疑い | 21 (52.5) | － | － | 11 (55.0) | 10 (50.0) |
| | 低悪性度神経膠腫疑い | 19 (47.5) | － | － | 9 (45.0) | 10 (50.0) |

KPS：Karnofsky performance status
出典：NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　表 11.2-1

#### 2.7.6.4.4　投与放射能

安全性解析対象集団での治験薬の用量集計を表 2.7.6-27，治験薬の用法集計を表 2.7.6-28 に示した．本治験では投与放射能量に関し，高投与放射能量群は 185MBq（-10%）から 270MBq（+10%）の間で，低投与放射能量群では 87MBq（-10%）から 127MBq（+10%）の間でそれぞれ投与すると規定した．その結果，全ての被験者で 1 バイアル全量投与が実施され，高投与放射能量群，低投与放射能量群ともに全ての被験者に規定範囲の放射能量が投与された．投与放射能量（平均値±標準偏差）は，高投与放射能量群で 250.2±22.0MBq，低投与放射能量群で 122.0±7.9MBq であった．また，登録時の悪性度別での投与放射能量は，「高悪性度神経膠腫疑い群」で 189.2±68.1MBq，「低悪性度神経膠腫疑い群」で 182.7±67.4MBq であり，悪性度別での大きな違いはなかった．

表 2.7.6-27　治験薬の用量集計（安全性解析対象集団）

| 項目 | | 全体 | 高投与放射能量群 | | | 低投与放射能量群 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 全体 | 高悪性度神経膠腫疑い群 | 低悪性度神経膠腫疑い群 | 全体 | 高悪性度神経膠腫疑い群 | 低悪性度神経膠腫疑い群 |
| 被験者数 | | 40 | 20 | 11 | 9 | 20 | 10 | 10 |
| 投与放射能量（MBq） | 平均値 | 186.1 | 250.2 | 249.9 | 250.6 | 122.0 | 122.4 | 121.6 |
| | 標準偏差 | 67.0 | 22.0 | 25.9 | 17.7 | 7.9 | 9.1 | 6.8 |
| | 最小値 | 106.0 | 211.2 | 211.2 | 225.4 | 106.0 | 106.0 | 111.0 |
| | 最大値 | 287.1 | 287.1 | 287.1 | 270.6 | 131.0 | 130.2 | 131.0 |
| 1 バイアル全量投与［被験者数（%）］ | あり | 40 (100.0) | 20 (100.0) | 11 (100.0) | 9 (100.0) | 20 (100.0) | 10 (100.0) | 10 (100.0) |
| | なし | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

出典：NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　表 11.3-1

本治験ではPET撮像開始時間に関し，1回目撮像は本剤投与後10分から20分の間に，2回目撮像は本剤投与後40分から50分の間にそれぞれ開始すると規定した．

表 2.7.6-28　治験薬の用法集計（安全性解析対象集団）

| 項目 | | 全体 | 高投与放射能量群 | | | 低投与放射能量群 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 全体 | 高悪性度神経膠腫疑い群 | 低悪性度神経膠腫疑い群 | 全体 | 高悪性度神経膠腫疑い群 | 低悪性度神経膠腫疑い群 |
| 被験者数 | | 40 | 20 | 11 | 9 | 20 | 10 | 10 |
| PET撮像開始時間（分）[a] 撮像1回目 | 平均値 | 13.1 | 14.1 | 12.5 | 16.1 | 12.1 | 11.6 | 12.6 |
| | 標準偏差 | 3.2 | 3.8 | 3.0 | 3.8 | 2.0 | 1.6 | 2.3 |
| | 最小値 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 11.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| | 最大値 | 20.0 | 20.0 | 19.0 | 20.0 | 16.0 | 15.0 | 16.0 |
| 被験者数 | | 39[b] | 19 | 11 | 8 | 20 | 10 | 10 |
| PET撮像開始時間（分）[b] 撮像2回目 | 平均値 | 43.2 | 43.7 | 42.5 | 45.5 | 42.7 | 43.2 | 42.1 |
| | 標準偏差 | 3.2 | 3.8 | 3.0 | 4.1 | 2.5 | 2.7 | 2.2 |
| | 最小値 | 40.0 | 40.0 | 40.0 | 41.0 | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| | 最大値 | 50.0 | 50.0 | 49.0 | 50.0 | 48.0 | 48.0 | 46.0 |

a.　本剤投与からの経過時間（撮像開始時刻－投与時刻）．
b.　1例の被験者で，NMK36 2回目画像が得られなかった．
出典：NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　表 11.3-2

高投与放射能量群，低投与放射能量群ともに全ての被験者の1回目及び2回目撮像は規定時間内に開始された．PET撮像開始時間（平均値±標準偏差）の1回目は，高投与放射能量群で14.1±3.8分，低投与放射能量群で12.1±2.0分であり，2回目は高投与放射能量群で43.7±3.8分，低投与放射能量群42.7±2.5分であった．1回目，2回目撮像ともに，投与放射能量群別での大きな違いはなかった．また，登録時の悪性度別でのPET撮像開始時間1回目は，「高悪性度神経膠腫疑い群」で12.0±2.4分，「低悪性度神経膠腫疑い群」で14.3±3.5分であり，2回目は「高悪性度神経膠腫疑い群」で42.8±2.8分，「低悪性度神経膠腫疑い群」で43.6±3.6分であった．1回目，2回目撮像ともに，悪性度別での大きな違いはなかった．

### 2.7.6.4.5　有効性の結果

#### 2.7.6.4.5.1　主要評価項目：NMK36 1回目画像での評価領域1の陽性的中率

中央画像判定委員により，NMK36 1回目画像で評価領域1［造影（－）PET（＋）領域］と判定された26領域（26例：1例1領域）を対象に，陽性的中率を評価した．FASでのNMK36 1回目画像の評価領域1の陽性的中率を表 2.7.6-29 に示した．NMK36 1回目画像での評価領域1の26領域の陽性的中率（領域数，95%信頼区間）は，100.0%（26/26領域，86.8-100.0%）であった．さらに，帰無仮説下での正規近似による検定（1標本2項検定）を実施した結果，必要被験者数

の設定に用いた陽性的中率の下限閾値 70%を統計学的に有意に上回った（p＜0.001）．PPS でも，同様の結果であった．

表 2.7.6-29　NMK36 1 回目画像での評価領域 1 の陽性的中率（FAS）

| | | 中央画像判定結果<br>本剤で描出された領域数 | 陽性的中率（%） | 陽性的中率の95%信頼区間 | 陽性的中率の1標本2項検定[a]片側 p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| 中央病理診断結果 | 腫瘍 | 26 | 100.0 | 86.8-100.0 | p＜0.001 |
| | 非腫瘍 | 0 | | | |
| | 合計 | 26 | | | |

a.　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%

出典：NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　表 11.4-1

#### 2.7.6.4.5.2　副次的評価項目：NMK36 1 回目画像での評価領域 2 の陽性的中率

中央画像判定委員により，評価領域 2［造影（＋）PET（＋）領域］と判定された 8 領域（8 例: 1 例 1 領域）を対象に，陽性的中率を算出した．評価領域 2 の陽性的中率を表 2.7.6-30 に示した．NMK36 1 回目画像での評価領域 2 の 8 領域の陽性的中率（領域数，95%信頼区間）は，87.5%（7/8 領域，52.9-97.8%）であった．

表 2.7.6-30　NMK36 1 回目画像での評価領域 2 の陽性的中率（FAS）

| | | 中央画像判定結果<br>本剤で描出された領域数 | 陽性的中率（%） | 陽性的中率の95%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|
| 中央病理診断結果 | 腫瘍 | 7 | 87.5 | 52.9-97.8 |
| | 非腫瘍 | 1 | | |
| | 合計 | 8 | | |

出典：NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　表 11.4-2

#### 2.7.6.4.5.3　副次的評価項目：NMK36 1 回目画像での評価領域 1 及び評価領域 2 の陽性的中率

NMK36 1 回目画像での評価領域 1 及び評価領域 2 の計 34 領域を対象に，陽性的中率を算出した．NMK36 1 回目画像での評価領域 1 及び評価領域 2 の計 34 領域の陽性的中率（領域数，95%信頼区間）は，97.1%（33/34 領域，85.1-99.5%）であった．

#### 2.7.6.4.5.4　副次的評価項目：NMK36 1 回目画像での評価領域 1 における，登録時の悪性度別の陽性的中率

NMK36 1 回目画像での評価領域 1 の 26 領域（高悪性度神経膠腫疑い群：10 領域，低悪性度神経膠腫疑い群：16 領域）を対象に，登録時の悪性度別の陽性的中率を算出した．NMK36 1 回目画像での評価領域 1 の陽性的中率（領域数，95%信頼区間）は「高悪性度神経膠腫疑い群」が

100.0%（10/10 領域，72.2-100.0%），「低悪性度神経膠腫疑い群」が 100.0%（16/16 領域，80.6-100.0%）であった．

#### 2.7.6.4.5.5 副次的評価項目：投与放射能量の範囲

NMK36 1 回目画像での評価領域 1 の 26 領域（高投与放射能量群：13 領域，低投与放射能量群：13 領域）を対象に，投与放射能量群別の陽性的中率を算出した．NMK36 1 回目画像での評価領域 1 の陽性的中率（領域数，95%信頼区間）は「高投与放射能量群」，「低投与放射能量群」いずれも 100.0%（13/13 領域，77.2-100.0%）であった．

#### 2.7.6.4.5.6 副次的評価項目：PET 撮像時間の範囲

##### 2.7.6.4.5.6.1 NMK36 1 回目及び NMK36 2 回目画像間の評価領域判定結果の一致性

NMK36 2 回目画像が得られなかった 1 例を除く 34 例の被験者から得られた 34 領域を対象に，NMK36 1 回目及び NMK36 2 回目画像間の中央画像判定委員による評価領域判定の一致性を算出した．NMK36 1 回目及び 2 回目画像間の評価領域判定の一致率（領域数，95%信頼区間）は，94.1%（32/34 領域，80.9-98.4%），$\kappa$ 係数（95%信頼区間）は 0.824（0.587-1.000）であり，1 回目及び 2 回目画像の間で高い一致性が得られた．

##### 2.7.6.4.5.6.2 NMK36 2 回目画像での評価領域 1 の陽性的中率

NMK36 2 回目画像での評価領域 1 の 23 領域を対象に，陽性的中率を算出した．NMK36 2 回目画像での評価領域 1 の陽性的中率（領域数，95%信頼区間）は，100.0%（23/23 領域，85.7-100.0%）であり，主要評価項目に設定した NMK36 1 回目画像の結果と同じ結果であった．

##### 2.7.6.4.5.6.3 NMK36 1 回目及び 2 回目画像間の PET 集積有無の一致性

組織 A 及び B の中央画像判定委員による NMK36 1 回目及び 2 回目画像間の PET 集積有無の判定結果の一致率（領域数，95%信頼区間）は，97.1%（33/34 領域，85.1-99.5%），$\kappa$ 係数（95%信頼区間）は 0.653（0.025-1.000）であり，1 回目及び 2 回目画像間で良好な一致率が得られた．

#### 2.7.6.4.5.7 副次的評価項目：NMK36 1 回目画像での造影（＋）PET（－）領域の評価

治験責任医師等による NMK36 1 回目画像での造影（＋）PET（－）領域の評価の結果，当該領域を有すると判定された被験者はなかった．

#### 2.7.6.4.5.8 副次的評価項目：NMK36 1 回目画像での造影（－）PET（－）領域の評価

同一被験者で PET（＋）及び PET（－）領域から採取された 12 例の組織の中央病理診断結果を表 2.7.6-31 に示した．造影（－）PET（－）領域から組織 C として採取された 12 例 12 組織（高悪性度神経膠腫疑い群 5 組織，低悪性度神経膠腫疑い群 7 組織）のうち，8 組織（高悪性度神経膠腫疑い群 2 組織，低悪性度神経膠腫疑い群 6 組織）が中央病理診断にて「非腫瘍」と判定され，4 組織（高悪性度神経膠腫疑い群 3 組織，低悪性度神経膠腫疑い群 1 組織）は「腫瘍」と判定された．「腫瘍」と判定されて本剤が偽陰性となった 4 組織の組織学的診断結果は，Infiltration of glioblastoma（2 組織），Infiltration of oligodendroglioma（1 組織）及び Infiltration of astrocytoma（1 組織）であり，いずれも浸潤性に腫瘍細胞の存在を意味する“infiltration”であった．また，

これら 4 組織のうち 2 組織（高悪性度神経膠腫疑い群及び低悪性度神経膠腫疑い群それぞれ 1 組織）の腫瘍細胞推定比率は 5%以下であった.

表 2.7.6-31　同一被験者で PET（＋）及び PET（－）領域から採取した組織の中央病理診断結果（FAS）

| | 中央病理診断結果 | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NMK36 1 回目画像で PET（＋）の領域から採取した組織 | | | | | NMK36 1 回目画像で PET（－）の領域から採取した組織 | | | | |
| 被験者識別コード | 腫瘍の有無 | 組織学的診断名 | Ki-67[a] (%) | 細胞密度 (nuclei/mm²) | 腫瘍細胞推定比率(%) | 腫瘍の有無 | 組織学的診断名 | Ki-67[a] (%) | 細胞密度 (nuclei/mm²) | 腫瘍細胞推定比率 (%) |
| NMK36-BT-P202-[redacted] | 腫瘍 | Anaplastic astrocytoma | 35.1 | 7507 | 80 | 非腫瘍 | No evidence of tumor | 0 | 1093 | 0 |
| NMK36-BT-P202-[redacted] | 腫瘍 | Infiltration of astrocytoma | 7.8 | 2279 | 20 | 非腫瘍 | No evidence of tumor | 0.6 | 1529 | 0 |
| NMK36-BT-P202-[redacted] | 腫瘍 | Infiltration of glioma | 7.9 | 2093 | 10 | 非腫瘍 | No evidence of tumor | 0.8 | 1157 | 0 |
| NMK36-BT-P202-[redacted] | 腫瘍 | Anaplastic astrocytoma | 30.3 | 5193 | 60 | 非腫瘍 | No evidence of tumor | 1.2 | 1407 | 0 |
| NMK36-BT-P202-[redacted] | 腫瘍 | Diffuse astrocytoma | 1.9 | 2807 | 30 | 非腫瘍 | No evidence of tumor | 1.4 | 1821 | 0 |
| NMK36-BT-P202-[redacted] | 腫瘍 | Infiltration of low grade glioma | 6.1 | 3100 | 10 | 非腫瘍 | No evidence of tumor | 1.6 | 1471 | 0 |
| NMK36-BT-P202-[redacted] | 腫瘍 | Diffuse astrocytoma | 13.7 | 2686 | 50 | 非腫瘍 | No evidence of tumor | 2 | 1507 | 0 |
| NMK36-BT-P202-[redacted] | 腫瘍 | Diffuse astrocytoma | 2.8 | 2229 | 30 | 非腫瘍 | No evidence of tumor | 2.4 | 2000 | 0 |
| NMK36-BT-P202-[redacted] | 腫瘍 | Oligodendroglioma | 9.7 | 6093 | 80 | 腫瘍 | Infiltration of oligodendroglioma | 5.2 | 1871 | 5 |
| NMK36-BT-P202-[redacted] | 腫瘍 | Anaplastic astrocytoma | 15.7 | 5979 | 70 | 腫瘍 | Infiltration of astrocytoma | 8.4 | 1979 | 5%以下 |
| NMK36-BT-P202-[redacted] | 腫瘍 | Severe infiltration of glioblastoma | 46.7 | 12729 | 90 | 腫瘍 | Infiltration of glioblastoma | 34.5 | 2379 | 20 |
| NMK36-BT-P202-[redacted] | 腫瘍 | Glioblastoma | 42.6 | 4907 | 80 | 腫瘍 | Infiltration of glioblastoma | 41 | 3736 | 60 |

a.　細胞増殖の指標

出典：NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　表 11.4-10

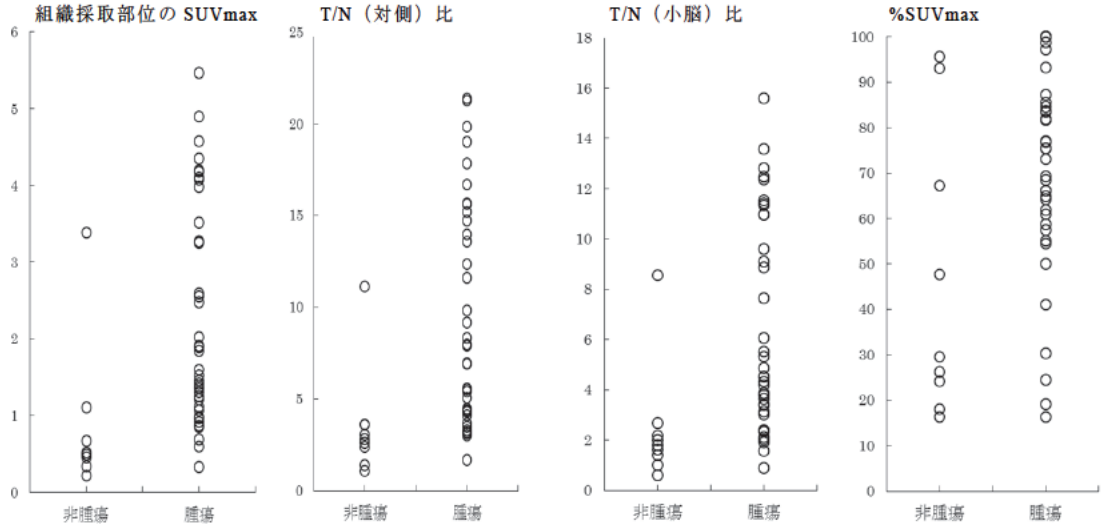
#### 2.7.6.4.5.9　副次的評価項目：腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標の探索

##### 2.7.6.4.5.9.1　採取部位に対する半定量的指標の評価

治験責任医師等が採取した全組織（組織 A，B 及び C）の中央病理診断結果（腫瘍：38 組織，非腫瘍：9 組織）を用いて，NMK36 1 回目画像の組織採取部位の中央画像判定委員による SUVmax，T/N（対側）比，T/N（小脳）比及び%SUVmax の 4 つの指標を評価し，半定量的指標の探索を行った．NMK36 1 回目画像の組織採取部位の SUVmax の平均±標準偏差は，「腫瘍」

が 2.26±1.43，「非腫瘍」が 0.85±0.98 であった．同様に，T/N（対側）比は，それぞれ 9.31±6.01 及び 3.52±2.98, T/N（小脳）比では 6.32±4.19 及び 2.43±2.38，%SUVmax では 70.17±22.51 及び 46.47±31.48 であり，いずれの平均値も「非腫瘍」と比べて「腫瘍」が高かった．NMK36 1 回目画像の中央病理診断結果ごとの半定量的指標の散布図を図 2.7.6-10 に示した．NMK36 2 回目画像も同様の結果であった．

図 2.7.6-10　中央病理診断結果ごとの半定量的指標の散布図（FAS）（NMK36 1 回目画像）




出典：NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　図 11.4-1

#### 2.7.6.4.5.9.2　腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標の探索（ROC 曲線）

NMK36 1 回目画像の ROC 曲線の AUC は，SUVmax では 0.871，T/N（対側）比では 0.874，T/N（小脳）比では 0.860，%SUVmax では 0.725 であり，%SUVmax の値は他の指標よりも低かった．また，2 回目画像の AUC は，SUVmax では 0.868，T/N（対側）比では 0.872，T/N（小脳）比では 0.868，%SUVmax では 0.731 であり，いずれの指標も NMK36 1 回目と 2 回目画像の AUC では差異がなかった．

#### 2.7.6.4.5.9.3　腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標の Cut-off 値と感度・特異度

SUVmax について，NMK36 1 回目画像の Youden index による Cut-off 値 0.69 以上を「腫瘍」，0.69 未満を「非腫瘍」と分類した場合，感度は 94.7%，特異度は 77.8%であった．NMK36 2 回目画像の Youden index による Cut-off 値は 1.06 であり，1 回目画像の Cut-off 値 0.69 よりも高値であった．

T/N（対側）比について，NMK36 1 回目画像の Youden index による Cut-off 値 3.67 以上を「腫瘍」，3.67 未満を「非腫瘍」と分類した場合，感度は 81.6%，特異度は 88.9%であった．NMK36 2 回目画像の Youden index による Cut-off 値は 3.90 であり，1 回目画像の Cut-off 値 3.67 と差異はなかった．

T/N（小脳）比について，NMK36 1 回目画像の Youden index による Cut-off 値 3.01 以上を「腫瘍」，3.01 未満を「非腫瘍」と分類した場合，感度は 76.3%，特異度は 88.9%であった．NMK36

2 回目画像の Youden index による Cut-off 値は 2.75 であり，1 回目画像の Cut-off 値 3.01 と差異はなかった．

%SUVmax について，NMK36 1 回目画像の Youden index による Cut-off 値 50.0 以上を「腫瘍」，50.0 未満を「非腫瘍」と分類した場合，感度は 86.8%，特異度は 66.7%であった．NMK36 2 回目画像の Youden index による Cut-off 値は 46.8 であり，1 回目画像の Cut-off 値 50.0 と差異はなかった．

#### 2.7.6.4.5.10　副次的評価項目：採取した組織の病理組織学的所見に関する検討

##### 2.7.6.4.5.10.1　NMK36 1 回目画像での PET（＋）領域と PET（－）領域から採取した組織の病理組織学的所見の比較

同一被験者で PET（＋）及び PET（－）領域から採取された 12 例の組織について，PET（＋）領域から採取された組織の中央病理診断結果は，全て「腫瘍」であった．一方，PET（－）領域から採取した組織の中央病理診断結果は，8 例が「非腫瘍」，4 例が「腫瘍」であった．Ki-67，細胞密度及び腫瘍細胞推定比率を比較したところ，いずれも 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（表 2.7.6-31）．

##### 2.7.6.4.5.10.2　低悪性度神経膠腫疑い群の被験者のうち，PET（＋）領域から採取した組織が中央病理診断で高悪性度神経膠腫と判定された被験者

本治験への登録時に低悪性度神経膠腫疑いと診断された被験者は，FAS では 18 例であった．18 例のうち，PET（＋）領域から採取した組織が中央病理診断で高悪性度神経膠腫となり，登録時よりも悪性度が高く判定された被験者は 6 例（33.3%）であった．当該 6 例の組織学的診断結果は，Anaplastic oligodendroglioma（WHO grade III）が 4 例，Anaplastic oligoastrocytoma（WHO grade III）が 1 例，Anaplastic astrocytoma（WHO grade III）が 1 例であった．

#### 2.7.6.4.6　安全性

有害事象の発現頻度は 17.5%（7/40 例），被験薬との関連が否定できない有害事象の発現頻度は 12.5%（5/40 例）であった．以下に有害事象の分析結果を要約した．

##### 2.7.6.4.6.1　有害事象

器官別大分類別の有害事象の要約を表 2.7.6-32 に示した．安全性解析対象集団 40 例のうち 7 例（17.5%）12 件に有害事象が発現した．症状別では，片麻痺，大脳障害，心室性期外収縮，嗅覚錯誤，上気道の炎症，皮膚剥脱，血中ブドウ糖増加，血圧上昇，尿中ブドウ糖陽性，好中球数減少，白血球数増加及び尿中蛋白陽性が各 1 例（2.5%）1 件であった．

表 2.7.6-32　器官別大分類別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 被験者数（%） |
|---|---|
| 対象被験者数 | 40 |
| 有害事象発現被験者数 | 7 (17.5) |

| 器官別大分類<br>　基本語 | 被験者数（%） |
|---|---|
| 神経系障害 | 1 (2.5) |
| 　片麻痺 | 1 (2.5) |
| 　大脳障害 | 1 (2.5) |
| 心臓障害 | 1 (2.5) |
| 　心室性期外収縮 | 1 (2.5) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 2 (5.0) |
| 　嗅覚錯誤 | 1 (2.5) |
| 　上気道の炎症 | 1 (2.5) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (2.5) |
| 　皮膚剥脱 | 1 (2.5) |
| 臨床検査 | 4 (10.0) |
| 　血中ブドウ糖増加 | 1 (2.5) |
| 　血圧上昇 | 1 (2.5) |
| 　尿中ブドウ糖陽性 | 1 (2.5) |
| 　好中球数減少 | 1 (2.5) |
| 　白血球数増加 | 1 (2.5) |
| 　尿中蛋白陽性 | 1 (2.5) |

MedDRA/J　Ver.17.0
出典：NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　表 12.2-1

#### 2.7.6.4.6.2　被験薬との関連が否定できない有害事象

被験薬との関連が否定できない有害事象の症状別集計を表 2.7.6-33 に示した．安全性解析対象集団 40 例のうち 5 例（12.5%）5 件に被験薬との関連が否定できない有害事象が発現した．症状別では，心室性期外収縮，嗅覚錯誤，尿中ブドウ糖陽性，白血球数増加及び尿中蛋白陽性が各 1 例（2.5%）1 件であった．

表 2.7.6-33　被験薬との関連が否定できない有害事象の症状別集計（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 被験者数（%） |
|---|---|
| 対象被験者数 | 40 |
| 被験薬との関連が否定できない有害事象発現被験者数 | 5 (12.5) |
| 心臓障害 | 1 (2.5) |
| 　心室性期外収縮 | 1 (2.5) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 1 (2.5) |
| 　嗅覚錯誤 | 1 (2.5) |
| 臨床検査 | 3 (7.5) |
| 　尿中ブドウ糖陽性 | 1 (2.5) |

| 器官別大分類<br>基本語 | 被験者数（%） |
|---|---|
| 白血球数増加 | 1 (2.5) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (2.5) |

MedDRA/J　Ver.17.0
出典：NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　表 12.2-2

#### 2.7.6.4.6.3　有害事象の分析

有害事象の症状別・重症度別集計を表 2.7.6-34 に示した．有害事象を発現した 7 例 12 件のうち，重症度別では高度が 1 件（血圧上昇），中等度が 3 件（片麻痺，大脳障害及び血中ブドウ糖増加の各 1 件），軽度が 8 件であった．高度又は中等度の事象は同じ 1 例の被験者で発現し，いずれも本剤との因果関係は「関連なし」と判定され，薬剤処置により回復した．被験薬との関連が否定できない有害事象を発現した 5 例 5 件の重症度は，いずれも軽度であった．

表 2.7.6-34　有害事象の症状別・重症度別集計（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>基本語 | 軽度<br>被験者数（%） | 中等度<br>被験者数（%） | 高度<br>被験者数（%） |
|---|---|---|---|
| 対象被験者数 | 40 | | |
| 有害事象発現被験者数 [a] | 6 (15.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 0 (0.0) |
| 片麻痺 | 0 (0.0) | 1 (2.5)[b] | 0 (0.0) |
| 大脳障害 | 0 (0.0) | 1 (2.5)[b] | 0 (0.0) |
| 心臓障害 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 心室性期外収縮 | 1 (2.5)[c] | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 2 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 嗅覚錯誤 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 上気道の炎症 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 皮膚剥脱 | 1 (2.5)[c] | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 [a] | 3 (7.5) | 0 (0.0) | 1 (2.5) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 (0.0) | 1 (2.5)[b] | 0 (0.0) |
| 血圧上昇 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.5)[b] |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 好中球数減少 | 1 (2.5)[b] | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 白血球数増加 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (2.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J　Ver. 17.0
a.　同一被験者に異なる重症度の有害事象が発現したため，最も高い重症度で集計した．
b.　同一被験者に計 4 件の有害事象が発現した．
c.　同一被験者に計 2 件の有害事象が発現した．
出典：NMK36-BT-P202 試験　治験総括報告書　表 16.2.7-1

#### 2.7.6.4.6.4　重篤な有害事象

本治験において死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.4.6.5 高度の有害事象

本治験において高度の有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.4.6.6 その他の重要な有害事象

本治験において重要な有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.4.6.7 臨床検査値異常変動

有害事象とされた臨床検査値の異常変動は，尿中蛋白陽性，白血球数増加，血中ブドウ糖増加，好中球数減少及び尿中ブドウ糖陽性の各 1 例 1 件であった．これらの有害事象の重症度は，中等度の血中ブドウ糖増加を除き軽度であり，尿中ブドウ糖陽性を除き回復した．尿中ブドウ糖陽性は，担当医師により，「手術が終了しており尿検査を実施しても比較対象とはならないため再検査は不要」と判断されたことから転帰不明となった．また，これら有害事象のうち尿中蛋白陽性，白血球数増加，尿中ブドウ糖陽性は被験薬との関連が否定できない有害事象と判定された.
その他，臨床検査値の異常（白血球数の増加）を伴った有害事象として，上気道の炎症 1 例 1 件が報告された．本事象の重症度は軽度であり，手術後の生体反応に伴う影響と重なったために正確な転帰は不明とされたが，白血球数は基準範囲内への低下が確認された.

#### 2.7.6.4.6.8 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

##### 2.7.6.4.6.8.1 バイタルサイン

本剤投与前から投与後で，有意な変化が認められた測定項目はなかった．有害事象とされたバイタルサインの異常は，血圧上昇の 1 例 1 件のみであった．当該被験者の収縮期／拡張期血圧は，投与前 142/63mmHg から投与 1 時間 29 分後に 167/63mmHg に上昇し，重症度は高度と評価されたが，薬剤処置により回復した.

##### 2.7.6.4.6.8.2 12 誘導心電図

12 誘導心電図の異常所見では，1 例が本剤投与前の「正常」から投与後の「異常」と判定された．この異常所見は有害事象（心室性期外収縮）とされたが，本事象は医学的処置を必要とせず回復した.

##### 2.7.6.4.6.8.3 自覚症状，他覚所見

本剤投与後に，投与前には認められなかった自覚症状，他覚所見が認められた被験者は 3 例であった．これら 3 例は，1 例が有害事象（皮膚剥脱），1 例が有害事象（片麻痺，大脳障害），1 例が被験薬との関連が否定できない有害事象（嗅覚錯誤）とされたが，いずれの事象も医学的処置を必要とせず回復した.

#### 2.7.6.4.7 結論

有効性評価の結果，本剤は高悪性度神経膠腫患者及び低悪性度神経膠腫患者で，MRI では造影されない領域に存在する腫瘍を描出できることが示された．本剤の陽性的中率が低悪性度神経膠腫患者及び高悪性度神経膠腫患者共に 100%であったことから，神経膠腫の手術適用に有用であ

ることが示唆された．安全性評価の結果，本剤を静脈内単回投与（検定日時において185MBq/2mL）することは，臨床使用上，認容できるものと考えられた．

#### 2.7.6.4.8　参考文献

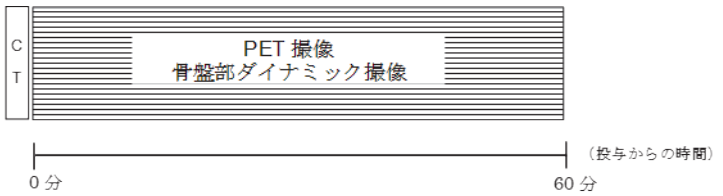
1) Ribom D, Schoenmaekers M, Engler H, Smits A. Evaluation of 11C-methionine PET as a surrogate endpoint after treatment of grade 2 gliomas. J Neurooncol. 2005;71:325-32.
2) Fleming TR. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. Biometrics. 1982;38(1):143-51.

### 2.7.6.5　国内第 II 相試験［NMK36-PC-P201 試験］：資料番号 5.3.5.4-1（参考）

本治験は前立腺癌患者を対象に，本剤の単回投与（静注）時の安全性及び有効性を初期的に評価することを目的とし，国内において単一用量，単一施設，オープン試験により実施した．本治験に関する試験方法の概略，主要な結果及び結論を以下に要約した．

#### 2.7.6.5.1　試験方法の概略

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | NMK36（前立腺癌）第 II 相臨床試験（NMK36-PC-P201 試験）<br>前立腺癌患者を対象に本剤の単回投与（静注）における安全性及び有効性を初期的に評価するオープン試験 |
| 治験の目的 | 前立腺癌患者を対象に，本剤を静脈内に単回投与し，安全性，原発巣及び転移巣の描出性，及び PET 撮像条件を少数の患者で瀬踏み的に評価した． |
| 治験デザイン | 単一施設，オープン，非対照，施設読影（非盲検） |
| 選択基準 | 以下の全てを満足する前立腺癌患者を選定した．<br>1.　同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者．<br>2.　同意取得日から過去 3 箇月（90 日）以内に施行された前立腺針生検で病理学的に生検コア 2 本以上が前立腺癌陽性と判定された患者．<br>3.　同意取得日から過去 3 箇月（90 日）以内に施行された CT，MRI，又は骨シンチグラフィによる画像診断で前立腺癌のリンパ節転移，骨転移の両方もしくはいずれかが認められた患者．<br>4.　本人から文書による同意が得られた患者． |
| 除外基準 | 主な除外基準を以下に示す．<br>1.　投与予定日から過去 3 週間（21 日）以内に前立腺針生検を受けた患者．<br>2.　前立腺癌の治療（手術，放射線治療，ホルモン療法，化学療法など）を受けた患者．<br>3.　活動性の重複癌（同時性重複癌及び無病期間が 5 年以内の異時性重複癌）を有する患者．ただし，局所治療により治癒と判断される Carcinoma in Situ（上皮内癌）もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない．<br>4.　骨髄機能，肝機能，又は腎機能障害がある患者．<br>5.　Performance Status がグレード 3 以上の患者．<br>6.　気管支喘息の患者．<br>7.　MRI 検査が禁忌である電気的，磁気的もしくは機械的に作動する体内埋込物（心臓ペースメーカー等）のある患者及び明らかに非帯磁性であると治験責任医師等が確認済み以外の金属埋込物（頭蓋内動脈クリップ等）移植者，及び MRI 検査に警告及び注意を要する患者． |
| 目標被験者数 | 被験者数（計画時及び解析時）：<br>1.　目標被験者数：10 例（全身撮像を受ける被験者数：5 例，骨盤部ダイナミック撮像を受ける被験者数：5 例）<br>2.　組み入れ被験者数：11 例 |

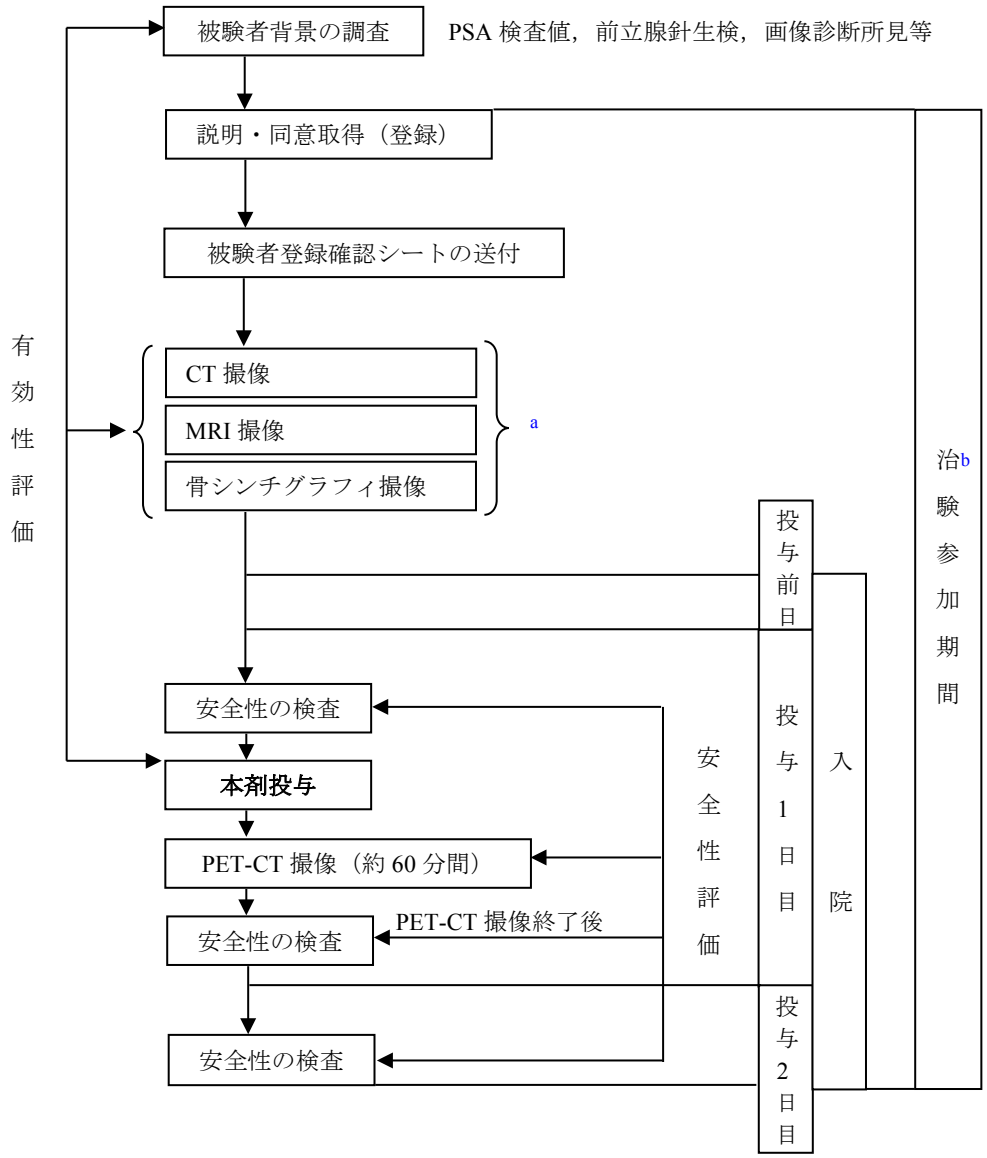
| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 3.　解析対象被験者数<br>安全性解析対象集団：10 例<br>有効性解析対象集団：10 例 |
| 治験方法 | 本治験のフローを図 2.7.6-11，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6-35 に示した．<br>1.　被験者背景の調査<br>同意取得時に被験者背景等に関する項目について調査した．<br>2.　CT，MRI 及び骨シンチグラフィの撮像<br>本剤の PET-CT 画像と比較するための既存画像診断（CT，MRI 及び骨シンチグラフィ）の画像を撮像した．ただし，投与予定日から過去 1 箇月（30 日）以内に実施医療機関において前立腺癌の病期診断の目的で CT，MRI 又は骨シンチグラフィ撮像が実施されている場合には，治験責任医師等の判断により，それらの画像データを代用した．<br>3.　本剤の投与<br>本剤の 1 バイアル全量を静脈内に単回投与した．<br>4.　PET-CT 撮像<br>以下の A) 全身撮像（5 例），及び B) 骨盤部ダイナミック撮像（5 例）を実施した．<br>A)　全身撮像（大腿中央～頭頂）：約 30 分間×2 回（5 例）<br>本剤投与後 0 分から全身 CT 画像を撮像した後，投与後約 60 分までの間に全身 PET 画像を 2 回撮像した．<br>B)　骨盤部ダイナミック撮像：60 分間（5 例）<br>本剤投与直前に PET-CT カメラを用いて骨盤部の CT 画像を撮像した．その直後，本剤を投与し，骨盤部の PET 画像を連続的に投与後 0 分から 60 分まで撮像した．<br><br><br>5.　安全性検査<br>本剤の投与前後に本剤の安全性の評価のための検査を実施した．<br>A)　自覚症状・他覚所見<br>被験者に対して自覚症状を報告するよう指示すると共に，他覚所見の観察を本剤投与 1 日目（投与前），投与 1 日目（PET-CT 撮像終了後）及び投与 2 日目に行った．<br>B)　心電図検査 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 12 誘導心電図による検査を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2 日目に実施した.<br>C) バイタルサイン<br>血圧及び脈拍数を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2 日目に測定した.<br>D) 臨床検査<br>血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2 日目に実施した.<br>E) 有害事象の判定<br>有害事象について転帰，重症度，重篤度及び本剤との因果関係について判定した. |
| 被験薬 | 開発コード：NMK36<br>有効成分の化学名：trans-1-Amino-3-[$^{18}$F]fluorocyclobutanecarboxylic acid<br>［略号：anti-[$^{18}$F]FACBC，一般名：Fluciclovine ($^{18}$F)］<br>製剤組成：本剤は水性の注射剤で，$^{18}$F をフルシクロビンの形で含む. |
| 対照薬 | 該当せず. |
| 用法・用量 | 本剤の 1 バイアル（検定日時において 185MBq/2mL）全量を上肢等の静脈より投与後，生理食塩液でフラッシュした.<br><br>本剤の各被験者への投与時刻（投与放射能量）は，PET-CT 撮像の方法別に，以下のとおりとした.<br>1. 全身撮像（5 例）<br>A) 1 人目：検定日時の 2 時間後±10 分（約 87MBq）<br>B) 2 人目：検定日時の 1 時間 15 分後±10 分（約 115MBq）<br>C) 3 人目：検定日時の 30 分後±10 分（約 153MBq）<br>D) 4 人目：検定日時の 15 分前±10 分（約 203MBq）<br>E) 5 人目：検定日時の 1 時間前±10 分（約 270MBq）<br>2. 骨盤部ダイナミック撮像（5 例）<br>A) 検定日時±10 分（約 185MBq） |
| 評価項目 | 1. 有効性<br>本剤の PET-CT 画像及び既存画像診断の画像を用いて，以下の点を評価及び検討した.<br>A) 原発巣の描出性<br>B) 転移巣の描出性<br>(ア)病期診断の一致率<br>(イ)EOD スコアの一致率<br>(ウ)転移巣の部位別一致率<br>(エ)本剤でのみ同定された転移巣の評価 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | C)　投与放射能量（全身撮像）<br>D)　PET 撮像開始時間（骨盤部ダイナミック撮像）<br>2.　安全性<br>A)　以下の項目について本剤投与前後で比較し，有害事象の有無，発現率等を評価した.<br>B)　自覚症状（自発報告及び問診）<br>C)　他覚所見（視診，触診及び聴診）<br>D)　心電図検査（12 誘導）<br>E)　バイタルサイン（血圧及び脈拍数）<br>F)　臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査） |
| 解析方法 | 1.　有効性に関する解析<br>A)　原発巣の描出性の評価<br>本剤を用いて得られた全身 PET 画像（1 回目，2 回目）について，前立腺癌原発巣が描出された被験者の割合を算出した．また，本剤で描出された前立腺癌原発巣について SUV の記述統計量を算出した.<br>また，同様に，本剤を用いて得られた骨盤部ダイナミック PET 画像について，前立腺癌原発巣が描出された被験者の割合を算出し，本剤で描出された前立腺癌原発巣について SUV の記述統計量を算出した.<br>B)　転移巣の描出性の評価<br>(ア)病期診断の一致率<br>本剤を用いて得られた全身 PET 画像（1 回目，2 回目）から判定された被験者ごとの前立腺癌臨床病期について，CT，MRI 及び骨シンチグラフィによる画像診断で総合的に判定された前立腺癌臨床病期との一致率を算出した.<br>(イ)EOD スコアの一致率<br>本剤を用いて得られた全身 PET 画像（1 回目，2 回目）から判定された被験者ごとの骨転移の広がり EOD スコアについて，骨シンチグラフィで判定した EOD スコアとの一致率を算出した.<br>(ウ)転移巣の部位別一致率<br>CT, MRI 及び骨シンチグラフィにより同定された前立腺癌の各転移巣について，本剤を用いて得られた全身 PET 画像（1 回目，2 回目）及び骨盤部ダイナミック PET 画像で陽性所見として検出された被験者数の割合（部位別一致率）をそれぞれ算出し，本剤で描出された前立腺癌転移巣について SUV の記述統計量を算出した.<br>(エ)本剤でのみ同定された転移巣の評価<br>CT, MRI 及び骨シンチグラフィによる総合的な画像診断では陽性所見と判定されなかったが，本剤を用いた全身 PET 画像又は骨盤 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 部ダイナミック PET 画像でのみ陽性所見が認められた部位が存在した場合，それらの陽性所見部位について SUV の記述統計量を算出した．また，PET 画像でのみ陽性所見が認められたリンパ節の短径（CT 画像上で評価）について記述統計量を算出した．<br>C) 投与放射能量の検討<br>「病期診断の一致率」で，本剤の全身 PET 画像（1 回目，2 回目）から判定された前立腺癌臨床病期が CT，MRI 及び骨シンチグラフィによる画像診断で総合的に判定された臨床病期と一致した被験者について，投与放射能量の最大値及び最小値を求めた．<br>D) PET 撮像開始時間の検討<br>「骨盤部ダイナミック PET 画像の評価」で得られた時間－放射能曲線をグラフに示し，原発巣，転移巣及び周辺組織の時間－放射能曲線を比較して，至適な PET 撮像開始時間を評価した．また，（1）投与後 5 分付近，（2）投与後 15 分付近，（3）投与後 30 分付近，及び（4）投与後 60 分付近で得られた PET 画像の読影結果から，PET により病巣の描出が可能な撮像時間の範囲を評価した．<br>2. 安全性に関する解析<br>A) 有害事象は MedDRA/J Ver.14.0 を用いて分類した．<br>B) 有害事象が発生した被験者の総数及び割合を算出した．<br>C) 有害事象の重症度，重篤度及び本剤との因果関係について，有害事象別に被験者数，各有害事象件数の総数及び発現率を算出した．<br>D) 被験者の臨床検査値及びバイタルサインの測定値は，本剤投与 2 日目までのデータから，時間点ごとの記述統計量を算出した．<br>E) 臨床検査値，バイタルサインのうち定量的な測定項目については，本剤投与前後の測定値の比較をした．定性的な測定項目については，本剤投与前後の比較にはクロス集計を用いて評価した．なお，検定の多重性については考慮しなかった．<br>3. 統計処理<br>A) 検定<br>有意水準は両側 5%とし，検定結果には棄却域又は p 値を表示した．<br>B) ソフトウェア<br>統計処理には Statistical Analysis System（SAS）Ver. 9.1（SAS インスティチュートジャパン社）を使用した． |
| 被験者数の設定根拠 | 1. 全身撮像を受ける被験者数は，漸踏み的に評価を行う目的で 5 例とした．<br>2. 骨盤部ダイナミック撮像を受ける被験者数は，記述統計に必要な被験者数を考慮し，5 例とした． |
| 治験期間 | 治験開始日：2010 年 11 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）<br>治験終了日：2011 年 3 月 [redacted] 日（追跡調査を含む最後の被験者の観察終了日） |

図 2.7.6-11　本治験のフロー




PSA：Prostate-specific antigen

a.　投与予定日から過去 1 箇月（30 日）以内に実施医療機関において前立腺癌の病期診断の目的で別途定める「CT，MRI 及び骨シンチグラフィの撮像条件表」の条件に従って CT，MRI 又は骨シンチグラフィ撮像が実施されている場合には，治験責任医師等の判断により，それらの画像データを代用して，同意取得後の CT，MRI 又は骨シンチグラフィ撮像は省略した．

b.　およそ 3 週間前後

出典：NMK36-PC-P201 試験　治験総括報告書　図 9.5-1

表 2.7.6-35　観察・検査項目及び実施時期

| 項目 | | 投与前日以前 | 入院 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 投与前日 | 投与1日目 | | | | 投与2日目 |
| | | | | 投与前 | 投与 | 投与後 0分～約60分 | PET-CT撮像終了後 | |
| 被験者背景の調査 | | ● | | | | | | |
| 説明・同意取得 | | ● | | | | | | |
| 被験者登録シート送付 | | ● | | | | | | |
| CT，MRI，骨シンチグラフィ撮像 [a] | | ● | | | | | | |
| 入院（外来患者の場合） | | | ● | | | | | |
| 絶食 [b] | | | → | → | → | → | → | → |
| 身長・体重測定 | | | ● | | | | | |
| 自覚症状・他覚所見 [c] | | | | ● | | | ● | ● |
| 心電図検査 | | | | ● | | | | ● |
| バイタルサイン | | | | ● | | | | ● |
| 臨床検査（採血） | | | | ● | | | | ● |
| 臨床検査（採尿） | | | | ● | | | | ● |
| 本剤投与 | | | | | ● | | | |
| PET-CT撮像 | 全身撮像（2回） | | | | | ● | | |
| | 骨盤部ダイナミック撮像 | | | | ● | | | |

網掛部分はモニタリング継続期間を示す.

a. 投与予定日から過去1箇月（30日）以内に実施医療機関において前立腺癌の病期診断の目的で別途定める「CT，MRI及び骨シンチグラフィの撮像条件表」の条件に従ってCT，MRI又は骨シンチグラフィ撮像が実施されている場合には，治験責任医師等の判断により，それらの画像データを代用して，同意取得後のCT，MRI又は骨シンチグラフィ撮像は省略した.

b. 安全性評価の検査に対する食事の影響を除外する目的で，以下のA) 及びB) の時間帯に絶食した．なお，本治験は患者を対象とした初めての治験でもあることから，第I相臨床試験と同じ絶食下でPET-CT撮像を行なった.

ア）投与前日の夕食後から投与1日目のPET撮像が終了するまで

イ）投与1日目の夕食後から投与2日目の安全性評価のための検査が終了するまで

c. 投与前から投与2日目までに被験者に自覚症状を報告するように指示すると共に，投与前，PET-CT撮像終了後及び投与2日目に他覚所見を観察した.

出典：NMK36-PC-P201試験　治験総括報告書　図9.5-2

#### 2.7.6.5.2　治験対象患者

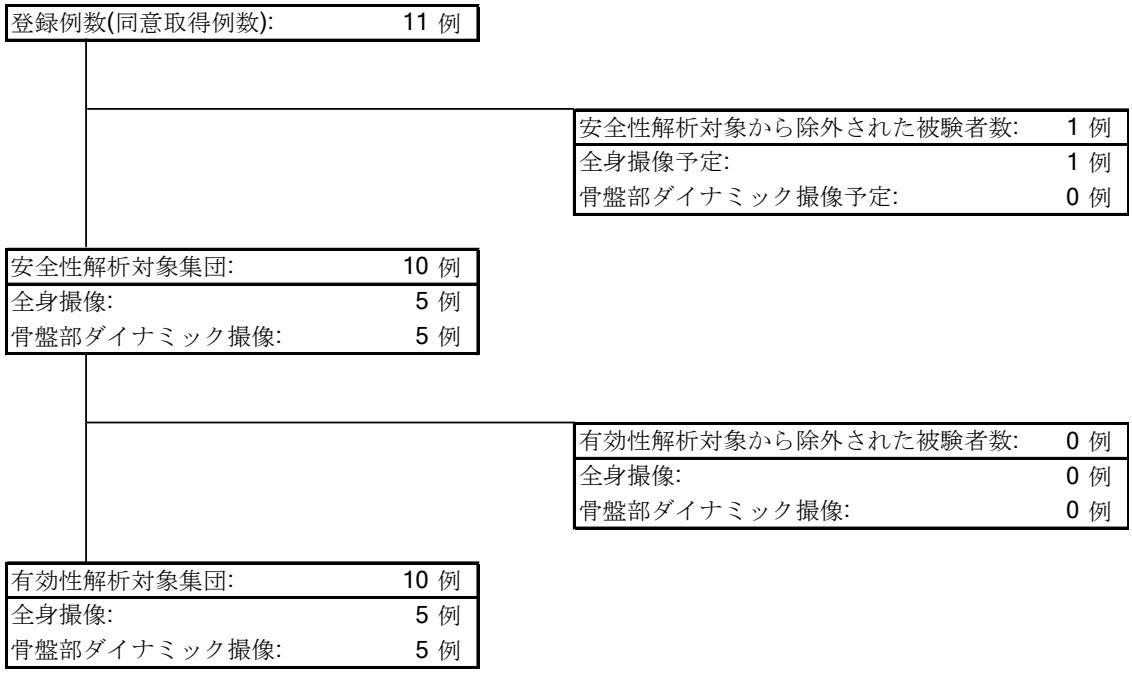
##### 2.7.6.5.2.1　患者の内訳

本治験で解析したデータセットを図 2.7.6-12 に示した.

本治験への参加に同意し，登録された被験者は11例であり，このうち本剤が投与された被験者は10例（全身撮像：5例，骨盤部ダイナミック撮像：5例）であった．1例は骨転移の疼痛が悪化し，本剤投与前に中止となった.

本剤を投与された全10例の被験者が本治験を完了し，本剤投与後に治験を中止した被験者はいなかった.

図 2.7.6-12　解析したデータセット




出典：NMK36-PC-P201 試験　治験総括報告書　図 11.1-1

#### 2.7.6.5.2.2　治験実施計画書からの逸脱

本治験では治験実施計画書からの逸脱はなかった.

#### 2.7.6.5.2.3　解析対象集団

解析対象集団の内訳を以下に要約した（図 2.7.6-12）.

- 安全性解析対象集団:本治験には 11 例が登録され，そのうち骨転移の疼痛が悪化し，本剤投与前に中止となった 1 例を除く 10 例（全身撮像：5 例，骨盤部ダイナミック撮像：5 例）を安全性解析対象とした.
- 有効性解析対象集団:安全性解析対象とした 10 例のうち，有効性解析対象から除外された被験者はなく，全 10 例（全身撮像：5 例，骨盤部ダイナミック撮像：5 例）を有効性解析対象とした.

### 2.7.6.5.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-36 に示した.

人口統計学的及び他の基準値の特性に関する主要な結果を以下に要約した.

- 年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は，69.9±7.9 歳（全身撮像:66.8±8.7 歳，骨盤部ダイナミック撮像：73.0±6.4 歳）であった.
- PSA 検査値は，386.94±662.06ng/mL（全身撮像:680.46±875.09ng/mL，骨盤部ダイナミック撮像：93.42±71.17ng/mL），前立腺針生検陽性率は，80.25±23.08％（全身撮像：85.00±16.30％，骨盤部ダイナミック撮像：75.50±29.60％），Gleason スコア総合判定（合計）は，8.5±1.0（全身撮像：8.8±0.4，骨盤部ダイナミック撮像：8.2±1.3）であった.

表 2.7.6-36　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

| 項目 | | 被験者数（%）／記述統計量 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 全体 | 全身撮像 | 骨盤部ダイナミック撮像 |
| 対象被験者数 | | 10 | 5 | 5 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 69.9 | 66.8 | 73.0 |
| | 標準偏差 | 7.9 | 8.7 | 6.4 |
| | 最小値 | 54 | 54 | 64 |
| | 最大値 | 81 | 75 | 81 |
| PSA 検査値（ng/mL） | 平均値 | 386.94 | 680.46 | 93.42 |
| | 標準偏差 | 662.06 | 875.09 | 71.17 |
| | 最小値 | 4.8 | 13.5 | 4.8 |
| | 最大値 | 2177.6 | 2177.6 | 182.0 |
| 前立腺針生検陽性率（%） | 平均値 | 80.25 | 85.00 | 75.50 |
| | 標準偏差 | 23.08 | 16.30 | 29.60 |
| | 最小値 | 37.5 | 62.5 | 37.5 |
| | 最大値 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| Gleason スコア総合判定（合計） | 平均値 | 8.5 | 8.8 | 8.2 |
| | 標準偏差 | 1.0 | 0.4 | 1.3 |
| | 最小値 | 7 | 8 | 7 |
| | 最大値 | 10 | 9 | 10 |

PSA：Prostate-specific antigen
出典：NMK36-PC-P201 試験　治験総括報告書　表 14.1-1

#### 2.7.6.5.4　投与放射能

安全性解析対象集団の全 10 例（全身撮像：5 例，骨盤部ダイナミック撮像：5 例）に対して本剤が全量投与された．投与放射能量は全身撮像で 93.8～287.8MBq，骨盤部ダイナミック撮像で 194.3～202.4MBq であった．

#### 2.7.6.5.5　有効性の結果

#### 2.7.6.5.5.1　前立腺癌原発巣及び転移巣の描出性

#### 2.7.6.5.5.1.1　原発巣の描出性（全身撮像及び骨盤部ダイナミック撮像）

前立腺癌原発巣が描出された割合は，全身撮像（約 30 分間×2 回）では 1 回目，2 回目ともに 100.0%（5/5 例）であった．骨盤部ダイナミック撮像では，投与後 5 分付近，15 分付近，30 分付近はいずれも 100.0%（5/5 例），60 分付近では 80.0%（4/5 例）であった．

#### 2.7.6.5.5.1.2　転移巣の描出性

#### 2.7.6.5.5.1.2.1　病期診断の一致率（全身撮像のみ）

病期診断の一致率（有効性解析対象集団）を表 2.7.6-37 に示した．

NMK36 全身撮像から判定された被験者ごとの前立腺癌臨床病期について，CT，MRI 及び骨シンチグラフィによる画像診断で総合的に判定された前立腺癌臨床病期との一致率を算出したところ，全身撮像 1 回目，2 回目ともに 100.0%（5/5 例）であった.

表 2.7.6-37　病期診断の一致率（全身撮像のみ）（有効性解析対象集団）

| | | NMK36-PET/CT 全身撮像 1 回目 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 転移が認められない | 所属リンパ節への転移（D1） | 所属リンパ節以外のリンパ節への転移，骨その他臓器への転移（D2） |
| CT, MRI 及び骨シンチグラフィによる画像診断での総合的な判定 | 所属リンパ節への転移（D1） | 0 | 0 | 0 |
| | 所属リンパ節以外のリンパ節への転移，骨その他臓器への転移（D2） | 0 | 0 | 5 |

| 対象被験者数 | 一致被験者数 | 不一致被験者数 | 一致率（%） |
|---|---|---|---|
| 5 | 5 | 0 | 100.0 |

| | | NMK36-PET/CT 全身撮像 2 回目 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 転移が認められない | 所属リンパ節への転移（D1） | 所属リンパ節以外のリンパ節への転移，骨その他臓器への転移（D2） |
| CT, MRI 及び骨シンチグラフィによる画像診断での総合的な判定 | 所属リンパ節への転移（D1） | 0 | 0 | 0 |
| | 所属リンパ節以外のリンパ節への転移，骨その他臓器への転移（D2） | 0 | 0 | 5 |

| 対象被験者数 | 一致被験者数 | 不一致被験者数 | 一致率（%） |
|---|---|---|---|
| 5 | 5 | 0 | 100.0 |

出典：NMK36-PC-P201 試験　治験総括報告書　表 11.4-3

#### 2.7.6.5.5.1.2.2 EOD スコアの一致率（全身撮像のみ）

NMK36 全身撮像から判定された被験者ごとの骨転移の EOD スコアについて，骨シンチグラフィで判定した EOD スコアとの一致率を算出したところ，全身撮像 1 回目，2 回目ともに 80.0%（4/5 例）であった．不一致被験者 1 例の判定結果は，全身撮像 1 回目，2 回目ともに，骨シンチグラフィが 4（super scan あるいはそれに同等の場合），NMK36-PET/CT 全身撮像では 3（骨転移部位が 21 箇所以上，super scan ではないもの）であった．

#### 2.7.6.5.5.1.2.3 転移巣の部位別一致率（全身撮像及び骨盤部ダイナミック撮像）

NMK36 全身撮像及び骨盤部ダイナミック撮像の判定と CT，MRI 及び骨シンチグラフィによる画像診断での総合的な判定との転移巣の部位別一致率をリンパ節転移，骨転移及び遠隔転移に区分して，被験者ごとに評価した．骨転移及びリンパ節転移では全ての被験者（10 例）で画像診断総合所見で検出された全ての転移巣を NMK36-PET/CT の全身撮像あるいは骨盤部ダイナミック撮像で検出できた（ただし，骨転移所見数が 21 箇所以上であった場合には，診断所見の記載がないため一致率のデータなしとした）．一方，遠隔転移では，画像総合所見で 2 例の被験者で肺への転移が認められたが，そのうち 1 例では画像診断総合所見で検出された 6 箇所の転移所見を NMK36 PET-CT（全身撮像 1 回目及び 2 回目）では検出できず，もう 1 例では画像診断総合所見で検出された 5 箇所の転移所見を NMK36-PET/CT 全身撮像 1 回目では検出できたものの，2 回目では 3 箇所しか検出できなかった．

#### 2.7.6.5.5.1.2.4 NMK36 でのみ同定された転移巣の評価（全身撮像及び骨盤部ダイナミック撮像）

CT，MRI 及び骨シンチグラフィによる画像診断での総合的な判定では陽性所見と判定されず，NMK36 全身撮像及び骨盤部ダイナミック撮像でのみ陽性所見が認められたリンパ節転移巣の短径は，全身撮像 1 回目［10 箇所（NMK36 でのみ同定された所見数，以下同様）］が 4～9mm（最小～最大値，以下同様），2 回目（8 箇所）が 4～9mm とほぼ同様の値であった．骨盤部ダイナミック撮像では，投与後 5 分付近（4 箇所）が 6～8mm，15 分付近（4 箇所）が 6～8mm，30 分付近（3 箇所）が 6～8mm，60 分付近（2 箇所）が 6～8mm であり，撮像時間によらずほぼ同様の値であった．

#### 2.7.6.5.5.2 投与放射能量（全身撮像のみ）

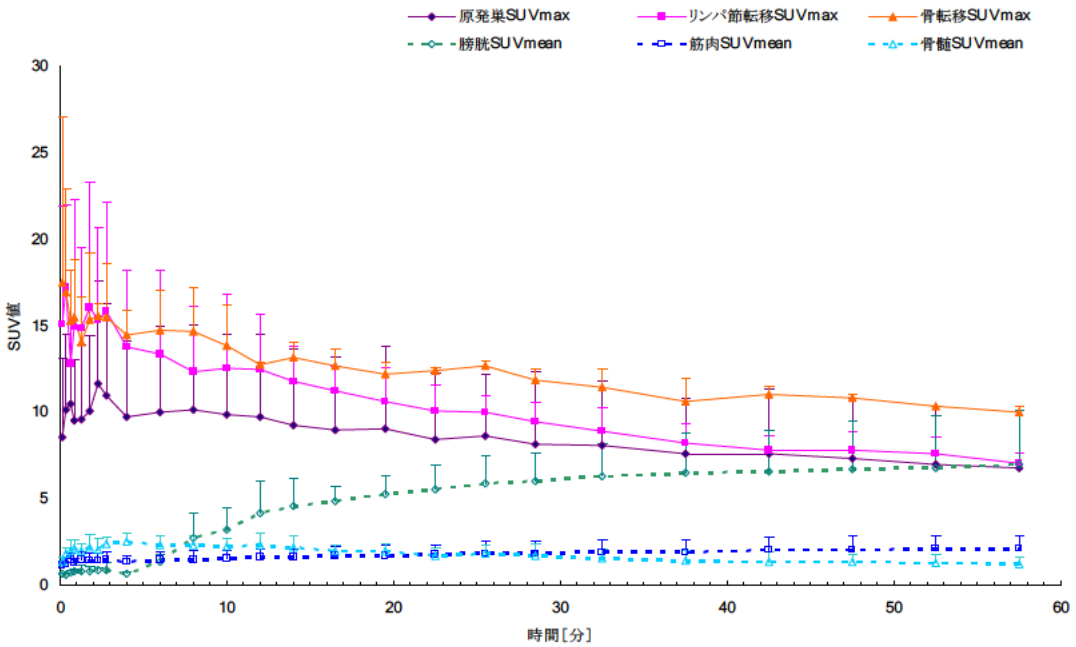
NMK36-PET/CT（全身撮像）で判定した臨床病期が CT，MRI 及び骨シンチグラフィによる画像診断での総合的な判定と一致した被験者 5 例の投与放射能量は，全身撮像 1 回目，2 回目ともに最小値 93.8MBq，最大値 287.8MBq であった．

#### 2.7.6.5.5.3 PET 撮像開始時間（骨盤部ダイナミック撮像のみ）

有効性解析対象集団において，骨盤部ダイナミック撮像で得られた原発巣及び転移巣の SUVmax 並びに周辺組織の SUVmean の時間－放射能曲線（平均値）を図 2.7.6-13 に，原発巣及び転移巣の SUVmean 並びに周辺組織の SUVmean の時間－放射能曲線（平均値）を図 2.7.6-14 に示した．

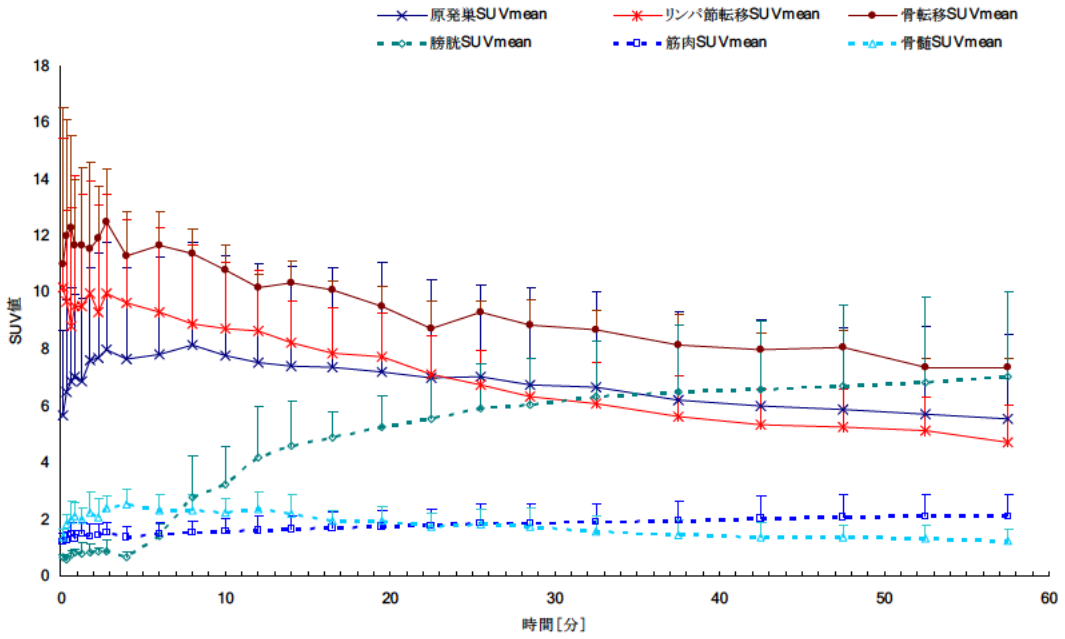
原発巣，転移巣及び周辺組織の SUV の時間－放射能曲線を比較したところ，原発巣，転移巣（リンパ節，骨）では投与直後から高い SUVmax 及び SUVmean が得られ，その後は徐々に低下した．一方，周辺組織（膀胱，筋肉，骨髄）の投与直後の SUVmean は原発巣，転移巣に比べて低値を示し，膀胱で投与後 5 分付近より徐々に上昇がみられたのに対して，筋肉及び骨髄では低値のままほぼ横ばいで推移した．

図 2.7.6-13　原発巣･転移巣（SUVmax）及び周辺組織（SUVmean）の時間－放射能曲線（骨盤部ダイナミック撮像のみ）（有効性解析対象集団）




全体（原発巣：n=5，リンパ節転移：n=3，骨転移：n=2，膀胱：n=5，筋肉：n=5，骨髄：n=5）
平均値＋標準偏差
出典：NMK36-PC-P201 試験　治験総括報告書　図 11.4-1

図 2.7.6-14　原発巣･転移巣（SUVmean）及び周辺組織（SUVmean）の時間－放射能曲線（骨盤部ダイナミック撮像のみ）（有効性解析対象集団）

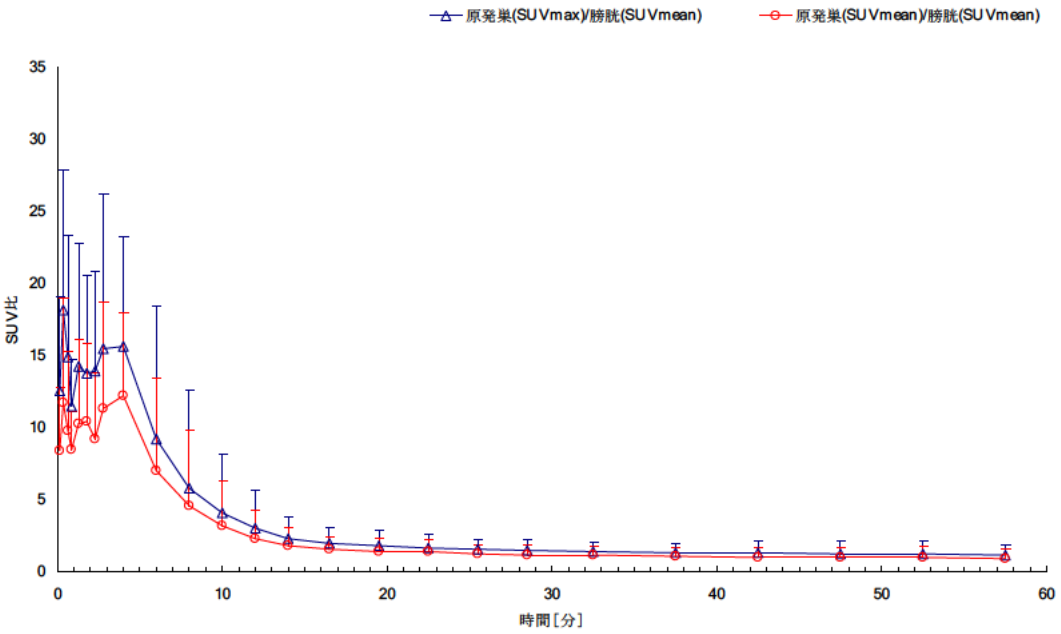



全体（原発巣：n=5，リンパ節転移：n=3，骨転移：n=2，膀胱：n=5，筋肉：n=5，骨髄：n=5）
平均値＋標準偏差
出典：NMK36-PC-P201 試験　治験総括報告書　図 11.4-2

有効性解析対象集団において，原発巣及び膀胱の SUV 比の推移図（平均値）を図 2.7.6-15，リンパ節転移及び筋肉の SUV 比の推移図（平均値）を図 2.7.6-16，並びに骨転移及び骨髄の SUV 比の推移図（平均値）を図 2.7.6-17 に示した．

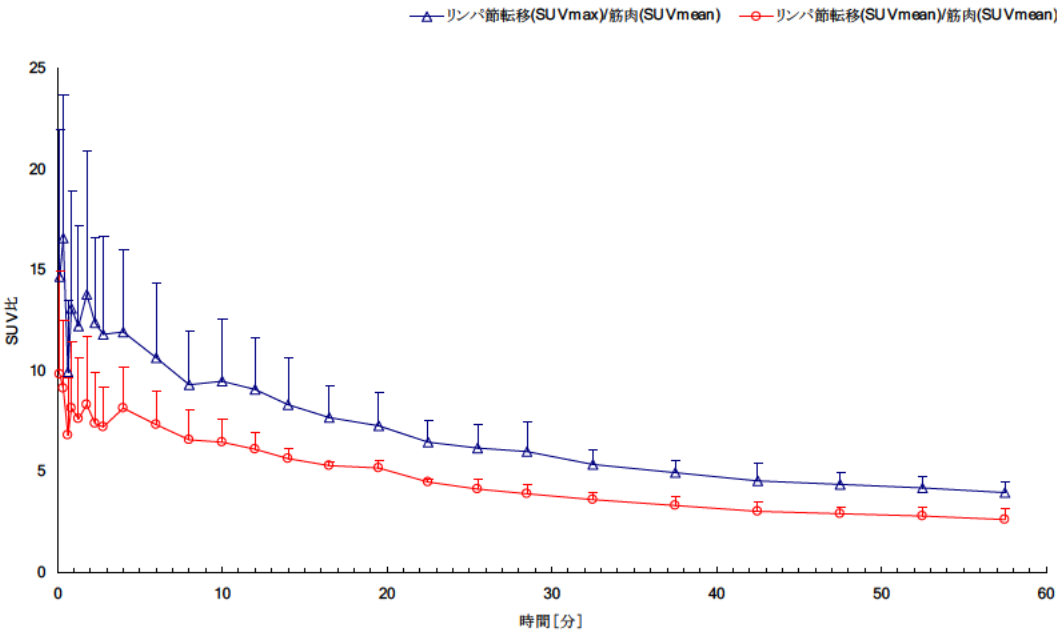
原発巣と膀胱の SUV 比について，原発巣（SUVmax）／膀胱（SUVmean）及び原発巣（SUVmean）／膀胱（SUVmean）の推移（平均値）は，投与直後（0.375 分）に最初のピーク（18.136 及び 11.71）が，投与後 4 分に 2 番目のピーク（15.599 及び 12.232）がみられ，その後は徐々に低下した．転移巣では，リンパ節転移と筋肉の SUV 比は投与直後に上昇した後，徐々に低下した．骨転移と骨髄の SUV 比は投与直後に上昇した後，投与後 1 分前後よりほぼ横ばいで推移した．

図 2.7.6-15　原発巣（SUVmax 及び SUVmean）及び膀胱（SUVmean）の SUV 比の推移図（骨盤部ダイナミック撮像のみ）（有効性解析対象集団）



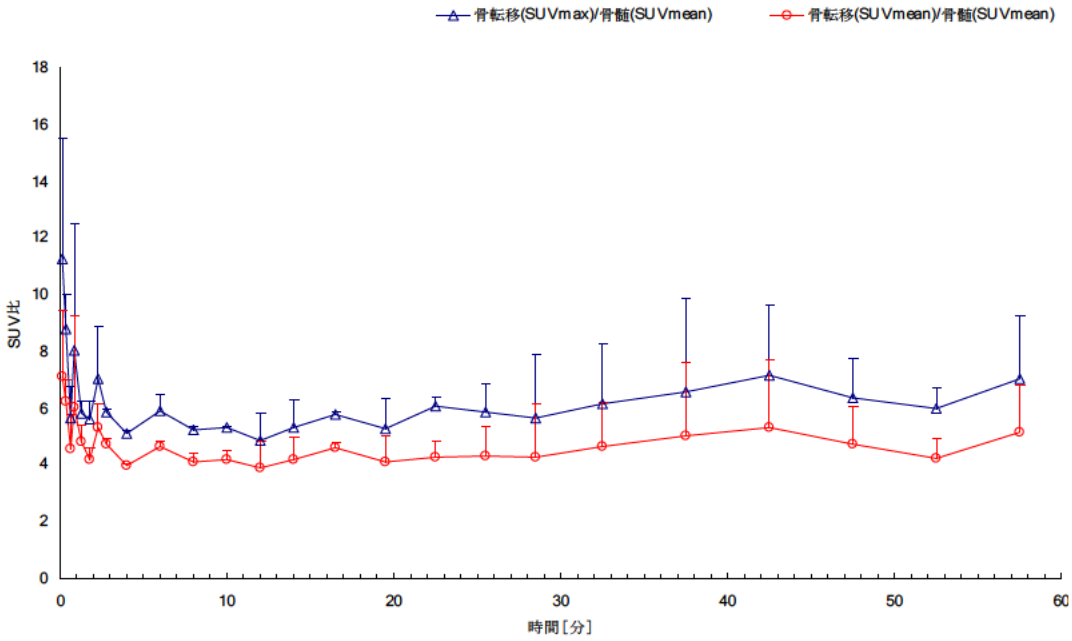

全体（原発巣：n=5，膀胱：n=5）
平均値＋標準偏差
出典：NMK36-PC-P201 試験　治験総括報告書　図 11.4-3

図 2.7.6-16　リンパ節転移（SUVmax 及び SUVmean）及び筋肉（SUVmean）の SUV 比の推移図（骨盤部ダイナミック撮像のみ）（有効性解析対象集団）




全体（リンパ節転移：n=3，筋肉：n=5）
平均値＋標準偏差
出典：NMK36-PC-P201 試験　治験総括報告書　図 11.4-4

図 2.7.6-17　骨転移（SUVmax 及び SUVmean）及び骨髄（SUVmean）の SUV 比の推移図（骨盤部ダイナミック撮像のみ）（有効性解析対象集団）




全体（骨転移：n=2，骨髄：n=5）
平均値＋標準偏差
引用元：NMK36-PC-P201 試験　治験総括報告書　図 11.4-5

NMK36-PET/CT の骨盤部ダイナミック撮像により前立腺癌原発巣が描出された被験者の割合は，投与後 5 分付近，15 分付近，30 分付近はいずれも 100.0%（5/5 例），60 分付近では 80.0%（4/5 例）であった．また，撮像時間によらず，CT，MRI，及び骨シンチグラフィによる画像診断での総合的な判定で検出された全ての転移巣を NMK36-PET/CT の骨盤部ダイナミック撮像で検出できた．

#### 2.7.6.5.6　安全性

有害事象の発現頻度は 20.0%（2/10 例）であった．以下に有害事象の分析結果を要約した．

##### 2.7.6.5.6.1　有害事象

器官別大分類別の有害事象の要約を表 2.7.6-38 に示した．安全性解析対象集団 10 例のうち 2 例（20.0%）に有害事象が発現した．症状別では，傾眠及び尿中血陽性が各 1 例（10.0%）であった．

表 2.7.6-38　器官別大分類別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>基本語 | 被験者数（%） |
|---|---|
| 対象被験者数 | 10 |
| 有害事象発現被験者数 | 2 (20.0) |
| 神経系障害 | 1 (10.0) |

| 器官別大分類<br>　基本語 | 被験者数（%） |
|---|---|
| 　傾眠 | 1 (10.0) |
| 臨床検査 | 1 (10.0) |
| 　尿中血陽性 | 1 (10.0) |

MedDRA/J　Ver.14.0
出典：NMK36-PC-P201 試験　治験総括報告書　表 12.2-1

#### 2.7.6.5.6.2　被験薬との関連が否定できない有害事象

被験薬との関連が否定できない有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.5.6.3　有害事象の分析

有害事象の症状別・重症度別集計を表 2.7.6-39 に示した.

有害事象を発現した 2 例は，いずれも非重篤で，重症度は軽度，治験薬との因果関係は「関連なし」であった.

表 2.7.6-39　有害事象の症状別・重症度別集計（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 軽度<br>被験者数（%） | 中等度<br>被験者数（%） | 高度<br>被験者数（%） |
|---|---|---|---|
| 対象被験者数 | 10 | | |
| 有害事象発現被験者数 | 2 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　傾眠 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 　尿中血陽性 | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J　Ver.14.0
出典：NMK36-PC-P201 試験　治験総括報告書　表 12.2-2

#### 2.7.6.5.6.4　重篤な有害事象

本治験において死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.5.6.5　高度の有害事象

本治験において高度の有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.5.6.6　その他の重要な有害事象

本治験において重要な有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.5.6.7　臨床検査値異常変動

有害事象とされた臨床検査値の異常は尿中血陽性の 1 例のみ認められたが，発現から 3 日後の再検査で陰性となった．本治験では臨床検査値に特記すべき重要な異常は認められなかった.

#### 2.7.6.5.6.8 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

##### 2.7.6.5.6.8.1 バイタルサイン

収縮期血圧の本剤投与 2 日目の値に投与前からの有意な変化（低下）が認められたが，臨床的に軽微なものであり重要な変化ではなかった.

##### 2.7.6.5.6.8.2 12 誘導心電図

本剤投与前の「正常」から投与 2 日目に「異常」となった被験者はなく，心調律は全ての被験者が投与前，投与 2 日目ともに正常であった.

##### 2.7.6.5.6.8.3 自覚症状，他覚所見

本剤投与 1 日目の投与後に傾眠が 1 例で認められたが, 処置を必要とするものではなく, 投与 2 日目に回復した.

#### 2.7.6.5.7 結論

前立腺癌患者を対象として，本剤の静脈内単回投与における安全性及び有効性の初期評価を実施した結果，安全性は臨床使用上忍容できるものであり，有効性については原発巣及び転移巣のいずれにおいても良好な描出性が確認された.

#### 2.7.6.5.8 参考文献

なし

### 2.7.6.6 国内第 II 相試験［NMK36-PC-P202 試験］：資料番号 5.3.5.4-2（参考）

本治験は前立腺癌患者を対象に，本剤の単回投与（静注）時の有効性及び安全性を探索的に評価することを目的とし，単一用量，多施設共同，オープン試験により実施した．本治験に関する試験方法の概略，主要な結果及び結論を以下に要約した．

#### 2.7.6.6.1 試験方法の概略

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | NMK36（前立腺癌）後期第 II 相臨床試験（NMK36-PC-P202 試験）<br>前立腺癌患者を対象に本剤の単回投与（静注）における有効性及び安全性を探索的に評価するオープン試験 |
| 治験の目的 | 前立腺針生検により前立腺癌と確定診断され，前立腺全摘術又はホルモン療法を予定する未治療の前立腺癌患者を対象に，本剤を静脈内に単回投与し，有効性及び安全性を探索的に評価した． |
| 治験デザイン | 多施設，オープン，非対照，2 用量，中央読影（非盲検） |
| 選択基準 | 以下の全てを満足する前立腺癌患者を選定した．なお，入院・外来は不問とした．<br>全対象共通の選択基準：<br>1. 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者．<br>2. 前立腺針生検で病理組織学的に前立腺癌と診断された患者．<br>3. 前立腺全摘術又はホルモン療法を実施予定の患者．<br>4. 本人から文書による同意が得られた患者．<br>前立腺全摘術群の選択基準：<br>1. 所属リンパ節の郭清を予定する患者．<br>ホルモン療法群の選択基準：<br>1. 短径 10mm 以上の所属リンパ節の腫大が認められ，24 週間以上の CAB 療法を予定する患者（骨転移又はその他遠隔転移の有無は問わない）． |
| 除外基準 | 主な除外基準を以下に示す．<br>全対象共通の除外基準：<br>1. 前立腺癌の治療（手術，放射線療法，ホルモン療法，化学療法など）を受けた患者．<br>2. 活動性の重複癌（同時性重複癌及び無病期間が 5 年以内の異時性重複癌）を有する患者．ただし，局所治療により治癒と判断される Carcinoma in Situ（上皮内癌）もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない．<br>3. 骨髄機能，肝機能又は腎機能障害がある患者．<br>4. Performance Status がグレード 3 以上の患者．<br>前立腺全摘術群の除外基準：<br>1. PSA 10ng/mL 以下，Gleason スコア 6 以下及び臨床病期 T2a 以下の全てに該当する患者．<br>ホルモン療法群の除外基準： |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 1.　PSA 1000ng/mL 以上の患者.<br>2.　前立腺針生検で病理組織学的に通常の腺癌以外の組織型が認められた患者. |
| 目標被験者数 | 被験者数（計画時及び解析時）：<br>1.　目標被験者数：70 例（前立腺全摘術群：46 例，ホルモン療法群：24 例）<br>A)　低投与放射能量群（78.3～139.7MBq）<br>前立腺全摘術群：20 例以上<br>ホルモン療法群：10 例以上<br>B)　高投与放射能量群（166.5～297.0MBq）<br>前立腺全摘術群：20 例以上<br>ホルモン療法群：10 例以上<br>低投与放射能量群と高投与放射能量群の被験者数が，ほぼ同数となるように割り振った.<br>2.　組み入れ被験者数：72 例<br>A)　低投与放射能量群（90.2～137.6MBq）<br>前立腺全摘術群：23 例<br>ホルモン療法群：12 例<br>B)　高投与放射能量群（153.7～295.0MBq）<br>前立腺全摘術群：21 例<br>ホルモン療法群：12 例<br>3.　解析対象被験者数<br>安全性解析対象集団：68 例<br>リンパ節評価対象集団（FAS）：56 例<br>リンパ節被験者ベース評価対象集団：55 例<br>ホルモン療法群リンパ節評価対象集団：19 例<br>PPS：53 例<br>骨転移評価対象集団（FAS）：66 例<br>原発巣評価対象集団（FAS）：67 例 |
| 治験方法 | 本治験のフロー（前立腺全摘術群，ホルモン療法群）を図 2.7.6-18 及び図 2.7.6-19，観察・検査項目及び実施時期（前立腺全摘術群，ホルモン療法群）を表 2.7.6-40 及び表 2.7.6-41 に示した.<br>1.　被験者背景の調査<br>同意取得時に被験者背景等に関する項目について調査を行った.<br>2.　全身造影 CT 及び骨シンチグラフィ<br>NMK36-PET/CT の比較対照として，全身造影 CT 及び骨シンチグラフィを実施した．ただし，同意取得前に既に実施していて治験実施計画書で設定した条件で撮像されている場合は，それを代用して，全身造影 CT または骨シンチグラフィの実施を省略した. |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 3.　本剤の投与放射能量及び投与方法<br>本剤の 1 バイアル全量を静脈内に単回投与した．投与放射能量は，投与時刻を調整して 87MBq（-10%）から 270MBq（+10%）の間とし，以下の 2 群とした．<br>A)　低投与放射能量群：<br>検定日時の 1 時間後［127MBq（+10%）］から検定日時の 2 時間後［87MBq（-10%）］の間で投与した．<br>B)　高投与放射能量群：<br>検定日時の 1 時間前［270MBq（+10%）］から検定日時［185MBq（-10%）］の間で投与した．<br>4.　PET-CT<br>本剤投与直後より全身 CT 画像を撮像し，その後，1 回目の全身 PET を投与後 30 分までに終了した．引き続き 2 回目の全身 PET を投与後 30 分以降に開始し，投与後 60 分までに終了した．全身撮像の範囲は，大腿近位から頭頂までとし，大腿近位から頭頂に向けて撮像した．<br>5.　安全性検査<br>本剤の投与前後に本剤の安全性の評価のための検査を実施した．<br>A)　自覚症状・他覚所見<br>被験者の自覚症状の確認及び他覚所見の観察を本剤投与 1 日目（投与前），投与 1 日目（PET-CT 終了後）及び投与 2～7 日目の間に 1 回行った．<br>B)　心電図検査<br>安静時 12 誘導心電図検査を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2～7 日目の間に 1 回実施した．<br>C)　バイタルサイン<br>血圧及び脈拍数を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2～7 日目の間に 1 回測定した．<br>D)　臨床検査<br>血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査（定性）を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2～7 日目の間に 1 回実施した．<br>E)　有害事象の判定<br>有害事象について転帰，重症度，重篤度及び本剤との因果関係について判定した．<br>6.　前立腺全摘術<br>A)　前立腺全摘術及び所属リンパ節郭清<br>本剤投与後の安全性評価が終了した後，前立腺全摘術群の被験者に対して前立腺全摘術及び所属リンパ節郭清を実施した．<br>B)　病理標本の作製 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 前立腺及び所属リンパ節の病理標本を作製した.<br>7. ホルモン療法<br>A) ホルモン療法の開始<br>本剤投与後の安全性評価が終了した後，ホルモン療法群の被験者に対して CAB 療法を開始した.<br>B) ホルモン療法前後の検査<br>(ア)ホルモン療法開始前の骨盤部造影 CT の実施<br>本剤投与後の安全性評価が終了した後, ホルモン療法の開始前に, ホルモン療法群の被験者に対して，所属リンパ節のベースライン値の短径測定を目的として，骨盤部造影 CT を実施した.<br>(イ)ホルモン療法後の追跡調査<br>ホルモン療法開始から 12 週後（±10 日）及び 24 週後（±10 日）に追跡調査として，骨盤部造影 CT 及び PSA 検査を実施した.<br>8. 有効性評価<br>A) NMK36-PET/CT の中央画像判定委員会<br>(ア)リンパ節転移，骨転移及び原発巣の陽性所見の判定を実施した.<br>(イ)前立腺病理所見との比較評価を実施した.<br>B) 全身造影 CT による所属リンパ節転移の中央画像判定委員会<br>リンパ節転移の陽性所見の判定をし，そのリンパ節領域及びリンパ節短径の測定値を記録した.<br>C) 骨シンチグラフィと全身造影 CT 総合所見による骨転移の中央画像判定委員会<br>骨シンチグラフィ，全身造影 CT 及びそれらの総合所見について骨転移の有無及びその部位を評価した.<br>D) 中央病理診断委員会<br>実施医療機関で作製された病理標本の病理診断を実施し，リンパ節転移の有無（リンパ節転移有りの場合は腫瘍径を測定），前立腺癌原発巣の位置，並びに組織学的分類を判定した.<br>E) ホルモン療法中央効果判定委員会<br>ホルモン療法開始前に撮像した骨盤部造影 CT 画像及びホルモン療法開始から 12 週後（±10 日）及び 24 週後（±10 日）に撮像した骨盤部造影 CT 画像について所属リンパ節の読影を行い，追跡調査の対象となった所属リンパ節の短径を測定した.<br>F) 短径縮小率によるリンパ節転移の判定<br>治験依頼者は, ホルモン療法前後での所属リンパ節短径の測定値から, 所属リンパ節の短径の縮小率を算出した.<br>G) NMK36-PET/CT 画像のみで陽性所見有と判定された領域中の所属リンパ節の短径測定 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 治験依頼者は以下の(ア)及び(イ)の両方の条件に該当するリンパ節領域を特定した.<br>(ア)NMK36-PET/CT の中央画像判定委員会で投与後 30 分までに得られた NMK36-PET/CT 画像で陽性所見有と判定された所属リンパ節領域<br>(イ)ホルモン療法中央効果判定委員会でリンパ節の短径が測定されなかった所属リンパ節領域<br>H) 骨盤部造影 CT 画像のみで特定された所属リンパ節に対する NMK36-PET/CT 陽性所見の異同の確認<br>治験依頼者は以下の(ア)及び(イ)の両方の条件に該当するリンパ節領域を特定した.<br>(ア)ホルモン療法開始前に撮像した骨盤部造影 CT 画像上で短径 5mm 以上のリンパ節が特定され，NMK36-PET/CT の中央画像判定委員会で投与後 30 分までに得られた NMK36-PET/CT 画像で陽性所見無と判定された所属リンパ節領域<br>(イ) (ア)に隣接した所属リンパ節領域が NMK36-PET/CT の中央画像判定委員会で陽性所見有と判定された所属リンパ節領域<br>9. 基準診断の設定<br>中央病理診断委員会またはホルモン療法中央効果判定委員会の結果に基づき，以下のとおり，有効性の評価のため，原発巣及びリンパ節転移の基準診断を得た.<br>A) 前立腺全摘術群<br>中央病理診断委員会で判定した前立腺及び所属リンパ節の病理標本の病理診断結果を基準診断とした.<br>B) ホルモン療法群<br>ホルモン療法（CAB 療法）を開始から 12 週後（±10 日）又は 24 週後（±10 日）のいずれか又は両方において，PSA が 4ng/mL 以下まで低下した場合に, ホルモン療法が奏効したと判断した（PSA が 4ng/mL 以下まで低下しなかった被験者は，ホルモン療法が奏効しなかったと判断し，所属リンパ節転移に関する解析対象としなかった）.<br>ホルモン療法が奏効した被験者を対象にホルモン療法中央効果判定委員会にて，ホルモン療法開始前に撮像された骨盤部造影 CT 画像を用いて特定された，6 つの所属リンパ節領域（左右の閉鎖リンパ節，内腸骨リンパ節及び外腸骨リンパ節）の短径 10mma 以上に腫大した最大のリンパ節について，ホルモン療法開始から 12 週後（±10 日）及び 24 週後（±10 日）に骨盤部造影 CT 画像上で短径を測定し，以下の(ア)又は(イ)の基準を満たした場合に, リンパ節転移陽性と判断した. |

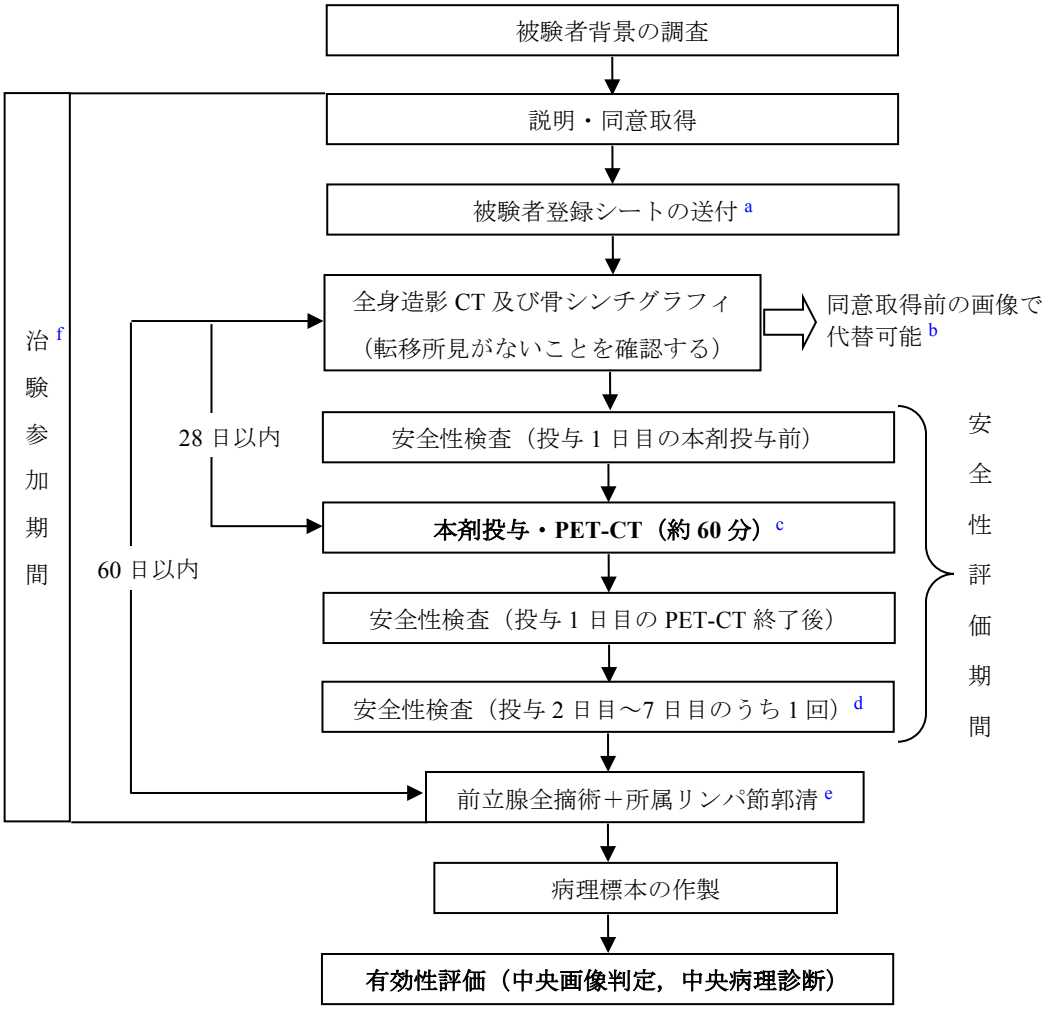
| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | (ア)短径ベースライン値 15mm[a] 以上のリンパ節<br>ホルモン療法後の追跡調査で短径が 30%以上縮小した場合<br>(イ)短径ベースライン値 10mm[a] 以上 15mm[a] 未満のリンパ節<br>ホルモン療法後の追跡調査で短径が 20%以上縮小した場合<br>a. 小数点第 1 位は切り捨てて判定した. |
| 被験薬 | 開発コード：NMK36<br>有効成分の化学名：trans-1-Amino-3-[$^{18}$F]fluorocyclobutanecarboxylic acid<br>［略号：anti-[$^{18}$F]FACBC，一般名：Fluciclovine ($^{18}$F)］<br>製剤組成：本剤は水性の注射剤で，$^{18}$F をフルシクロビンの形で含む. |
| 対照薬 | 該当せず. |
| 用法・用量 | 本剤の 1 バイアル（検定日時において 185MBq/2mL）全量を上肢等の静脈より投与後，生理食塩液でフラッシュした.<br>投与放射能量は，投与時刻を調整して 87MBq（-10%）から 270MBq（+10%）の間とし，以下の 2 群とした.<br>1. 低投与放射能量群 : 検定日時の 1 時間後［127MBq（+10%）］から検定日時の 2 時間後［87MBq（-10%）］の間<br>2. 高投与放射能量群 : 検定日時の 1 時間前［270MBq（+10%）］～検定日時［185MBq（-10%）］の間<br><br>本剤投与直後より全身 CT 画像を撮像し, その後, 1 回目の全身 PET を投与後 30 分までに終了した．引き続き 2 回目の全身 PET を投与後 30 分以降に開始し，投与後 60 分までに終了した. |
| 評価項目 | 1. 有効性<br>A) 主要評価項目：所属リンパ節転移診断の正診度（被験者ベース）<br>B) 副次的評価項目：<br>(ア)所属リンパ節転移の診断能<br>(イ)骨転移の診断能（被験者ベース）<br>(ウ)転移診断に関する既存画像診断との一致率（被験者ベース）<br>(エ)原発巣の描出能<br>(オ)投与放射能量の範囲（被験者ベース）<br>(カ)PET 撮像時間の範囲（被験者ベース）<br>(キ)短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節のホルモン療法後の追跡調査（ホルモン療法群のみ）<br>2. 安全性<br>以下の項目の本剤投与前後の比較を行い，有害事象の有無，発現率等を評価した.<br>A) 自覚症状（自発報告及び問診）<br>B) 他覚所見（視診，触診及び聴診）<br>C) 心電図検査（安静時 12 誘導） |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | D)　バイタルサイン（血圧及び脈拍数）<br>E)　臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査） |
| 解析方法 | 1.　有効性に関する解析<br>A)　主要評価項目<br>所属リンパ節転移の診断能（被験者ベース）：<br>投与後 30 分まで(1 回目)に得られた NMK36-PET/CT 画像及び造影 CT 画像の被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の正診度及び 95%信頼区間を算出した．正診度の算出には，前立腺全摘術群での所属リンパ節の中央病理診断委員会の判定，並びにホルモン療法群でのホルモン療法中央効果判定委員会の評価を基準診断とした. McNemar 検定を用いて，NMK36-PET/CT 及び造影 CT の被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の正診度の差について検定を行い，p 値を算出した.<br>B)　副次的評価項目<br>投与後 30 分まで（1 回目）に得られた NMK36-PET/CT 画像と，投与後 30 分から 60 分の間（2 回目）に得られた NMK36-PET/CT 画像のそれぞれについて，(ア)～(カ)の評価を行った．(キ)は，骨盤部造影 CT 画像のみで評価を行った.<br>(ア)所属リンパ節転移の診断能<br>以下の i)～iv)について，基準診断に対し NMK36-PET/CT と造影 CT の診断能及びその差を算出し，それぞれの 95%信頼区間を求めた［以下 i)及び ii)は，前立腺全摘術群とホルモン療法群の結果を統合して解析した］.<br>i)　所属リンパ節転移診断の感度・特異度（被験者ベース）.<br>ii)　所属リンパ節転移診断の感度・特異度・正診度（領域ベース）.<br>iii)　前立腺全摘術群での所属リンパ節転移診断の感度・特異度・正診度（被験者ベース，領域ベース）.<br>iv)　ホルモン療法群での所属リンパ節転移診断の感度・特異度・正診度（被験者ベース，領域ベース）.<br>(イ)骨転移の診断能（被験者ベース）<br>骨転移診断について，NMK36-PET/CT と既存画像診断の総合所見（骨シンチグラフィ及び造影 CT）の被験者ベースの骨転移の有無の一致率を評価し，κ 係数を算出した.<br>(ウ)転移診断に関する既存画像診断との一致率（被験者ベース）<br>転移診断（N 病期・M 病期）について，NMK36-PET/CT と既存画像診断の総合所見（全身造影 CT 及び骨シンチグラフィ）の被験者ベースでの一致率を評価し，κ 係数を算出した.<br>(エ)原発巣の描出能 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | NMK36-PET/CT で前立腺内に陽性所見が認められた被験者の割合を算出した．また，前立腺全摘術群において，前立腺全摘標本の病理所見との比較結果から，前立腺 6 セグメント（左右の尖部，中部及び基部）での NMK36-PET/CT の感度・特異度を算出した．<br>(オ)投与放射能量の範囲（被験者ベース）<br>低投与放射能量群と高投与放射能量群での NMK36-PET/CT と造影 CT の被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の正診度及びその差を算出し，それぞれの 95%信頼区間を求めた．<br>(カ)PET 撮像時間の範囲（被験者ベース）<br>投与後 30 分までに得られた NMK36-PET/CT 画像と投与後 30 分から 60 分の間に得られた NMK36-PET/CT 画像での被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の正診度及びその差を算出し，それぞれの 95%信頼区間を求めた．<br>(キ)所属リンパ節のホルモン療法後の推移<br>ホルモン療法群の骨盤部造影 CT によるベースラインの画像をもとに，短径 15mm 以上，短径 10mm 以上 15mm 未満又は短径 5mm 以上 10mm 未満として特定された所属リンパ節について，ホルモン療法開始 12 週後及び 24 週後の骨盤部造影 CT 画像上での推移を評価した．また，短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節については診断能（感度，特異度，及び正診度）を探索的に検討した．<br>2. 安全性に関する解析<br>A) 有害事象は MedDRA/J Ver.16.1 を用いて分類した．<br>B) 有害事象が発生した被験者の総数及び割合を算出した．<br>C) 有害事象の重症度，重篤度及び本剤との因果関係は，有害事象別に被験者数，各有害事象件数の総数及び発現率を算出した．<br>D) 被験者の臨床検査値及びバイタルサインの測定値は，投与前後のデータから，時間点ごとの記述統計量を算出した．<br>E) 臨床検査値，バイタルサインのうち定量的な測定項目については，投与前後の測定値を比較した．定性的な測定項目については，クロス集計により投与前後で比較した．なお，検定の多重性は考慮しなかった．<br>3. 統計処理<br>A) 検定<br>有意水準は特に指定する場合を除き両側 5%とした．区間推定を行う場合は特に断わらない限り両側とし，その信頼係数を 95%とした．<br>B) ソフトウェア<br>統計処理には Statistical Analysis System（SAS）Ver.9.1.3 又はそれ以降のバージョン（SAS インスティチュートジャパン社）を使用した． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 被験者数の設定根拠 | 本治験の主要評価項目は前立腺癌リンパ節転移診断の正診度による比較であることから，目標被験者数は想定した CT 及び NMK36-PET/CT による前立腺癌リンパ節転移診断の正診度から算定することとした．<br>既存の臨床現場における前立腺癌リンパ節転移の CT 診断の性能は，24 文献のメタアナリシスから感度：42%，特異度：82%と報告され[1)]，本治験で対象とする母集団［低リスク群（PSA 10ng/mL 以下，Gleason スコア 6 以下，及び臨床病期 T2a 以下の全てに該当）及び超高リスク群（PSA 1000ng/mL 以上）の患者を除外した集団］における前立腺癌リンパ節転移の有病率は泌尿器科医からのヒアリング調査により約 3 割と推測された．この時の CT による前立腺癌リンパ節転移診断の正診度は 70%と計算された．<br>NMK36-PET/CT による前立腺癌リンパ節転移の診断能は，泌尿器科医からのヒアリング調査で期待される性能として，正診度 90%（感度：90%，特異度：90%）と仮定した．<br>正診度の評価の必要被験者数の算出に McNemar 検定を用いる場合の被験者数の算定式を文献から引用した[2)]．<br>$$N=\left\{\frac{Z_\alpha\sqrt{2\bar{\pi}}+Z_\beta\sqrt{2\pi_{-+}*\pi_{+-}/\bar{\pi}}}{\pi_{-+}-\pi_{+-}}\right\}^2 \qquad \bar{\pi}=\frac{\pi_{-+}+\pi_{+-}}{2}$$<br>上記で仮定した正診度の分布に基づき，被験者数算定式において $\alpha$（第 1 種の過誤）を 0.05，$\beta$（第 2 種の過誤）を 0.2 とすると，必要被験者数は 60 例と算定された．これに追跡調査での脱落及びホルモン療法が奏効しなかった場合の除外被験者等を約 15%と見積もり，目標被験者数 70 例を算出した．必要被験者数は，前立腺全摘術群が 40 例，ホルモン療法群が 20 例とし，脱落等を考慮して，前立腺全摘術群の目標被験者数を 46 例，ホルモン療法群の目標被験者数を 24 例と設定した． |
| 治験期間 | 治験開始日：2012 年 6 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）<br>治験終了日：2013 年 11 月 [redacted] 日（追跡調査を含む最後の被験者の観察終了日） |

図 2.7.6-18　本治験のフロー：前立腺全摘術群




a. 治験薬の発注も兼ねる．

b. 全身造影 CT 画像は，スライス厚 5mm 以下で，頚部から骨盤部まで 16 列以上の多列検出器型 CT を用いて撮像する．骨シンチグラフィは，$^{99m}$Tc-HMDP 又は $^{99m}$Tc-MDP を 555～740MBq 投与した後，2～4 時間以内に全身プラナー像を撮像する．ただし，本治験の同意取得前に，既に造影 CT 又は骨シンチグラフィのいずれか又は両方が実施されている場合には，NMK36-PET/CT から 28 日以内に実施されていて，かつ治験実施計画書で設定した撮像条件を満たしていれば，それを代用して，再撮像は省略できる．

c. 本剤投与直後から全身 CT 画像を撮像した後，全身 PET 約 30 分×2 回を実施する．NMK36-PET/CT は，比較対照となる全身造影 CT 又は骨シンチグラフィのうち先に実施した検査日から 28 日以内に実施する．また，NMK36-PET/CT は，前立腺癌原発巣の画像評価への影響を避けるため，前立腺針生検を実施した日から 22 日以降に実施する．

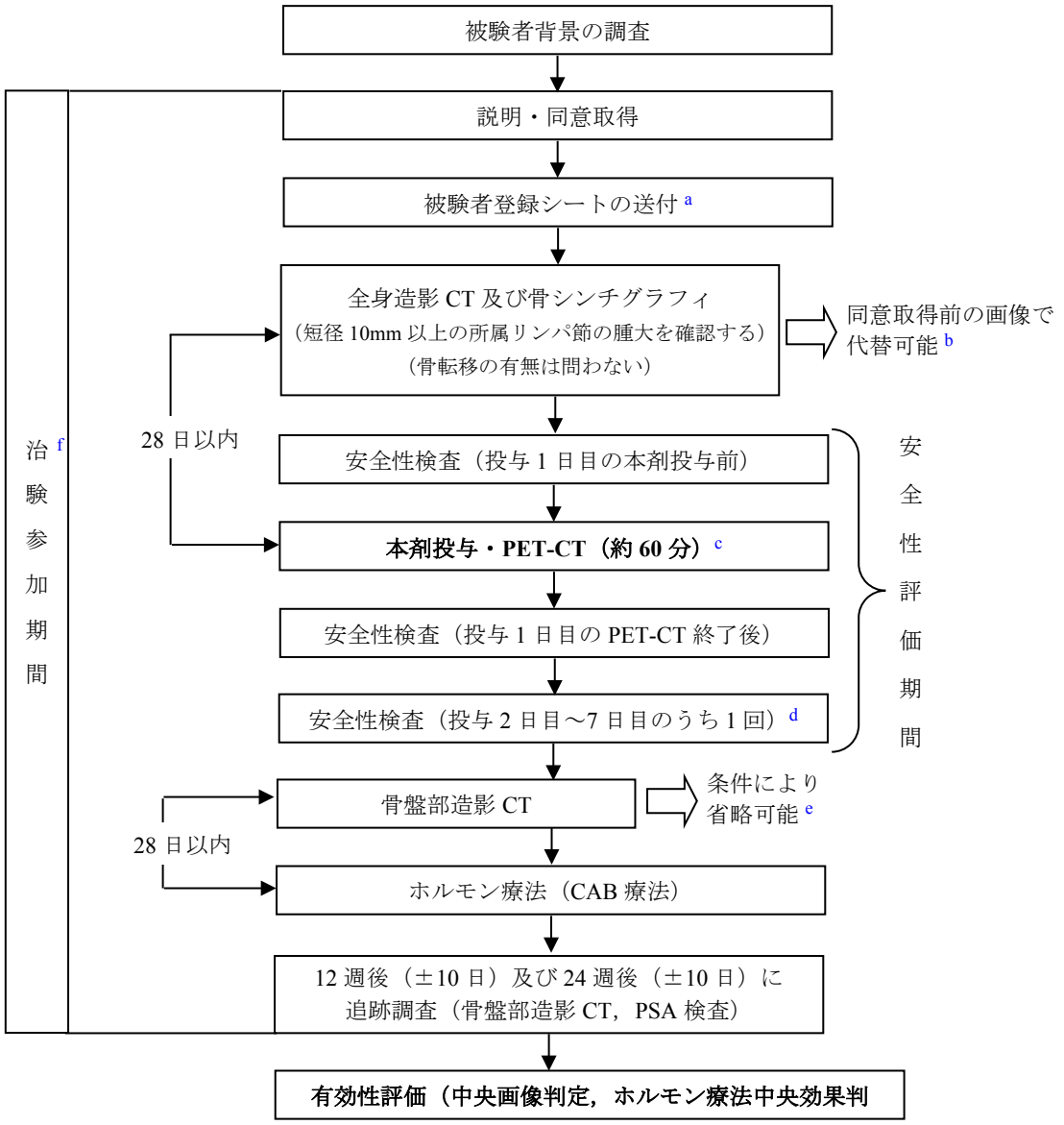
d. 投与 2 日目～7 日目の間に 1 回来院して安全性検査を行う．

e. 全身造影 CT 又は骨シンチグラフィのうち先に実施した検査日から 60 日以内に，前立腺全摘術及び所属リンパ節の郭清を実施する．

f. 約 2～4 箇月（手術待ちの期間による）

出典：NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　図 9.5-1

図 2.7.6-19　本治験のフロー：ホルモン療法群




CAB：Combined androgen blockade

a. 治験薬の発注も兼ねる．

b. 全身造影 CT 画像は，スライス厚 5mm 以下で，頚部から骨盤部まで 16 列以上の多列検出器型 CT を用いて撮像する．骨シンチグラフィは，$^{99m}$Tc-HMDP 又は $^{99m}$Tc-MDP を 555～740MBq 投与した後，2～4 時間以内に全身プラナー像を撮像する．ただし，同意取得前で，かつ NMK36-PET/CT の実施から 28 日以内に全身造影 CT 又は骨シンチグラフィのいずれか又は両方が実施されている場合には，治験実施計画書で設定した撮像条件を満たしていれば，それを代用して，再撮像は省略できる．

c. 本剤投与直後から全身 CT 画像を撮像した後，全身 PET 約 30 分×2 回を実施する．NMK36-PET/CT は，比較対照となる全身造影 CT 又は骨シンチグラフィのうち先に実施した検査日から 28 日以内に実施する．また，NMK36-PET/CT は，前立腺癌原発巣の画像評価への影響を避けるため，前立腺針生検を実施した日から 22 日以降に実施する．

d. 投与 2 日目～7 日目の間に 1 回来院して安全性検査を行う．

e. ホルモン療法開始前 28 日以内に，スライス厚 2mm 以下で骨盤部造影 CT を実施する．ただし，b.の全身造影 CT 又は同意取得前に実施した全身造影 CT が以下の 2 つの条件を満たす場合には，それを代用して，再撮像は省略できる．

ア）スライス厚 2mm 以下でも画像再構成できる．

イ）ホルモン療法開始前 28 日以内に撮像されている．

f. 約 7～8 箇月

出典：NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　図 9.5-2

表 2.7.6-40　観察・検査項目及び実施時期：前立腺全摘術群

| 項目 | 投与前々日まで | 投与前日 | 投与1日目 | | | | 投与後2～7日同日1回 | 前立腺全摘術 | 病理標本作製 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 投与前 | 投与 | 投与後～60分 | PET-CT撮像終了後 | | | |
| 説明・同意取得 | ● | | | | | | | | |
| 被験者登録シートの送付 | ● | | | | | | | | |
| 造影CT（頚部～骨盤部）骨シンチグラフィ | ●← | | 28日以内 | | | →28日以内 | | | |
| 絶食 | | | ← | | | → | → | | |
| 体重測定 | | | ● | | | | | | |
| 自覚症状・他覚所見 | | | ● | | | ● | ● | | |
| 心電図検査 | | | ● | | | | ● | | |
| バイタルサイン | | | ● | | | | ● | | |
| 臨床検査（採血・採尿） | | | ● | | | | ● | | |
| 本剤投与 | | | | ● | | | | | |
| PET-CT検査（2回） | | | | | ● | | | | |
| 前立腺全摘術 | ←60日以内 | | | | | | | ● | |
| 病理標本作製 | | | | | | | | | ● |

出典：NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　表 9.5-1

表 2.7.6-41　観察・検査項目及び実施時期：ホルモン療法群

| 項目 | 投与前々日まで | 投与前日 | 投与1日目 | | | | 投与後2～7日同日1回 | 投与後安全性評価終了後 | ホルモン療法開始 | ホルモン療法12週目 | ホルモン療法24週目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 投与前 | 投与 | 投与後～60分 | PET-CT撮像終了後 | | | | | |
| 説明・同意取得 | ● | | | | | | | | | | |
| 被験者登録シートの送付 | ● | | | | | | | | | | |
| 造影CT（頚部～骨盤部）骨シンチグラフィ | ●← | | 28日以内 | | | →28日以内 | | | | | |
| 絶食 | | | ← | | | → | → | | | | |
| 体重測定 | | | ● | | | | | | | | |
| 自覚症状・他覚所見 | | | ● | | | ● | ● | | | | |
| 心電図検査 | | | ● | | | | ● | | | | |
| バイタルサイン | | | ● | | | | ● | | | | |
| 臨床検査（採血・採尿） | | | ● | | | | ● | | | | |
| 本剤投与 | | | | ● | | | | | | | |
| PET-CT検査（2回） | | | | | ● | | | | | | |
| ホルモン療法開始前の骨盤部造影CT | | | | | | | | ●←28日以内→ | | | |
| ホルモン療法 | | | | | | | | | ●→ | | |
| 骨盤部造影CT | | | | | | | | | | ● | ● |
| PSA測定 | | | | | | | | | | ● | ● |

PSA：Prostate-specific antigen

出典：NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　表 9.5-2

### 2.7.6.6.2　治験対象患者

#### 2.7.6.6.2.1　患者の内訳

本治験で解析したデータセットを図 2.7.6-20 に示した.

本治験への参加に同意し，登録された被験者は 72 例であり，このうち本剤が投与された被験者は 68 例（前立腺全摘術群：44 例，ホルモン療法群：24 例）であった．本剤が投与されなかった被験者は 4 例（前立腺全摘術群，ホルモン療法群各 2 例）で，その理由はいずれも「被験者の適格性不適合」であった．本剤が投与された 68 例のうち 66 例（前立腺全摘術群 : 44 例，ホルモン療法群 : 22 例）の被験者が本治験を完了した．ホルモン療法群の 2 例が治験を中止し，中止理由は治験の続行困難，併用禁止療法の施行が各 1 例であった．

図 2.7.6-20　解析したデータセット

リンパ節評価対象集団：

| | | |
|---|---|---|
| 登録例数（同意取得例数）: | 72 | 例 |

| | | |
|---|---|---|
| 安全性解析対象除外: | 4 | 例 |
| 前立腺全摘術群: | 2 | 例 |
| 被験者の適格性不適合 | 2 | 例 |
| ホルモン療法群: | 2 | 例 |
| 被験者の適格性不適合 | 2 | 例 |

| | | |
|---|---|---|
| 安全性解析対象集団: | 68 | 例 |
| 前立腺全摘術群: | 44 | 例 |
| ホルモン療法群: | 24 | 例 |

| | | |
|---|---|---|
| リンパ節評価対象集団（FAS）除外: | 12 | 例 |
| 前立腺全摘術群: | 1 | 例 |
| 本剤の投与量不足 | 1 | 例 |
| ホルモン療法群: | 11 | 例 |
| PSA 低下の基準未達 | 5 | 例 |
| 短径 10mm 以上のリンパ節腫大なし | 6 | 例 |

| | | |
|---|---|---|
| リンパ節評価対象集団（FAS）: | 56 | 例 |
| 前立腺全摘術群: | 43 | 例 |
| ホルモン療法群: | 13 | 例 |

| | | |
|---|---|---|
| リンパ節被験者ベース評価対象集団除外: | 1 | 例 |
| 前立腺全摘術群: | 1 | 例 |
| 所属リンパ節郭清の一部未実施 | 1 | 例 |
| ホルモン療法群: | 0 | 例 |

| | | |
|---|---|---|
| リンパ節被験者ベース評価対象集団: | 55 | 例 |
| 前立腺全摘術群: | 42 | 例 |
| ホルモン療法群: | 13 | 例 |

| | | |
|---|---|---|
| PPS 除外: | 2 | 例 |
| 前立腺全摘術群: | 2 | 例 |
| 所属リンパ節郭清の実施日の遅延 | 1 | 例 |
| 病理標本の作製法の変更 | 1 | 例 |
| ホルモン療法群: | 0 | 例 |

| | | |
|---|---|---|
| PPS: | 53 | 例 |
| 前立腺全摘術群: | 40 | 例 |
| ホルモン療法群: | 13 | 例 |

PSA：Prostate-specific antigen

骨転移評価対象集団：

（これより上，リンパ節評価対象集団と同一のため記載略）

| | | |
|---|---|---|
| 安全性解析対象集団: | 68 | 例 |
| 前立腺全摘術群: | 44 | 例 |
| ホルモン療法群: | 24 | 例 |

| | | |
|---|---|---|
| 骨転移評価対象集団(FAS)除外: | 2 | 例 |
| 前立腺全摘術群: | 2 | 例 |
| 本剤の投与量不足 | 1 | 例 |
| 全身造影 CT の撮像範囲不足 | 1 | 例 |
| ホルモン療法群: | 0 | 例 |

| | | |
|---|---|---|
| 骨転移評価対象集団(FAS): | 66 | 例 |
| 前立腺全摘術群: | 42 | 例 |
| ホルモン療法群: | 24 | 例 |

原発巣評価対象集団：

（これより上，リンパ節評価対象集団と同一のため記載略）

| | | |
|---|---|---|
| 安全性解析対象集団: | 68 | 例 |
| 前立腺全摘術群: | 44 | 例 |
| ホルモン療法群: | 24 | 例 |

| | | |
|---|---|---|
| 原発巣評価対象集団除外(FAS): | 1 | 例 |
| 前立腺全摘術群: | 1 | 例 |
| 本剤 の投与量不足 | 1 | 例 |
| ホルモン療法群: | 0 | 例 |

| | | |
|---|---|---|
| 原発巣評価対象集団(FAS): | 67 | 例 |
| 前立腺全摘術群: | 43 | 例 |
| ホルモン療法群: | 24 | 例 |

ホルモン療法群 リンパ節評価対象集団：

（これより上，リンパ節評価対象集団と同一のため記載略）

| | | |
|---|---|---|
| 安全性解析対象集団: | 68 | 例 |
| 前立腺全摘術群: | 44 | 例 |
| ホルモン療法群: | 24 | 例 |

| | | |
|---|---|---|
| ホルモン療法群リンパ節評価対象集団除外: | 49 | 例 |
| 前立腺全摘術群: | 44 | 例 |
| ホルモン療法群: | 5 | 例 |
| PSA 低下の基準未達 | 5 | 例 |

| | | |
|---|---|---|
| ホルモン療法群リンパ節評価対象集団: | 19 | 例 |
| ホルモン療法群: | 19 | 例 |

PSA：Prostate-specific antigen

出典：NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　図 10.1-1 及び図 11.1-1

#### 2.7.6.6.2.2 治験実施計画書からの逸脱

本治験では重要な逸脱はいずれも前立腺全摘術群でみられ，本剤の投与量不足に関するものが 1 例 1 件，治療方法（前立腺全摘術）に関するものが 2 例 2 件，病理標本に関するものが 2 例 2 件であった．これら重要な逸脱に実施医療機関による偏りはみられなかった．重要な逸脱を含む全ての逸脱のうち，組み入れ基準不適合，中止基準や禁止併用療法の不遵守による逸脱はなかった．

#### 2.7.6.6.2.3 解析対象集団

解析対象集団の内訳を以下に要約した（図 2.7.6-20）．

- 安全性解析対象集団:本治験には 72 例が登録された．このうち，本剤投与前に治験が中止され，本剤が投与されなかった 4 例（前立腺全摘術群，ホルモン療法群 各 2 例）を除く 68 例（前立腺全摘術群：44 例，ホルモン療法群：24 例）を安全性解析対象とした．
- 有効性解析対象集団:安全性解析対象集団 68 例のうち，有効性の評価が実施された集団（FAS）を，評価項目ごとに，リンパ節評価対象集団（FAS）56 例（前立腺全摘術群：43 例，ホルモン療法群：13 例），骨転移評価対象集団（FAS）66 例（前立腺全摘術群：42 例，ホルモン療法群：24 例），及び原発巣評価対象集団（FAS）67 例（前立腺全摘術群：43 例，ホルモン療法群：24 例）の 3 つに分け，それぞれの有効性評価を実施した．
- リンパ節被験者ベース評価対象集団：リンパ節評価対象集団（FAS）56 例については，55 例をリンパ節被験者ベース評価対象集団（前立腺全摘術群：42 例，ホルモン療法群：13 例），53 例を PPS（前立腺全摘術群：40 例，ホルモン療法群：13 例）とした．
- ホルモン療法群リンパ節評価対象集団：リンパ節評価対象集団（FAS）のホルモン療法群 13 例に，骨盤部造影 CT 画像において短径 10mm 以上の所属リンパ節の腫大は認められなかったが短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節を有する被験者 6 例を加えたホルモン療法群リンパ節評価対象集団 19 例について，探索的に有効性評価を実施した．

#### 2.7.6.6.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-42 に示した．

人口統計学的及び他の基準値の特性に関する主要な結果を以下に要約した．

- 年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は，67.3±6.0 歳（前立腺全摘術群:66.1±5.8 歳，ホルモン療法群：69.5±5.9 歳），PSA 検査値は 88.61±168.42ng/mL（前立腺全摘術群：21.44±19.27ng/mL，ホルモン療法群：211.76±239.76ng/mL）であった．
- Gleason スコアは，前立腺全摘術群では 7 が 40.9%（18/44 例），9 が 25.0%（11/44 例），8 が 22.7%（10/44 例）の順に多く，ホルモン療法群では 9 が 50.0%（12/24 例）が最も多かった．組織学的分類は全て腺癌で，臨床病期は前立腺全摘術群では T3a が 31.8%（14/44 例），T2a が 22.7%（10/44 例）の順に多く，ホルモン療法群では T3b が 45.8%（11/24 例）が最も多かった．本剤投与前の実施医療機関における所属リンパ節転移診断及び骨転移診断の結果，ホルモン療法群の被験者にそれぞれ 100.0%（24/24 例）及び 58.3%（14/24 例）の割合で転移が認められたが，前立腺全摘術群では転移は認められなかった．

・　リンパ節評価対象集団，被験者ベース評価対象集団，PPS 及びホルモン療法群リンパ節評価対象集団の被験者背景についても，安全性評価対象集団と比べ特記すべき違いはなかった．

表 2.7.6-42　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

| 項目 | | 被験者数（%）／記述統計量 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 全体 | 前立腺全摘術群 | ホルモン療法群 |
| 対象被験者数 | | 68 | 44 | 24 |
| 年齢（歳） | 被験者数 | 68 | 44 | 24 |
| | 平均値 | 67.3 | 66.1 | 69.5 |
| | 標準偏差 | 6.0 | 5.8 | 5.9 |
| | 最小値 | 51 | 51 | 59 |
| | 最大値 | 82 | 74 | 82 |
| Performance Status | 0 | 65 (95.6) | 43 (97.7) | 22 (91.7) |
| | 1 | 3 (4.4) | 1 (2.3) | 2 (8.3) |
| | 2 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| PSA 検査値（ng/mL） | 平均値 | 88.61 | 21.44 | 211.76 |
| | 標準偏差 | 168.42 | 19.27 | 239.76 |
| | 最小値 | 3.8 | 3.8 | 10.8 |
| | 最大値 | 972.7 | 93.9 | 972.7 |
| Gleason スコア | 6 | 3 (4.4) | 3 (6.8) | 0 (0.0) |
| | 7 | 23 (33.8) | 18 (40.9) | 5 (20.8) |
| | 8 | 15 (22.1) | 10 (22.7) | 5 (20.8) |
| | 9 | 23 (33.8) | 11 (25.0) | 12 (50.0) |
| | 10 | 4 (5.9) | 2 (4.5) | 2 (8.3) |
| 組織学的分類 | 腺癌 | 68 (100.0) | 44 (100.0) | 24 (100.0) |
| | その他 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床病期 | T1c | 6 (8.8) | 6 (13.6) | 0 (0.0) |
| | T2a | 10 (14.7) | 10 (22.7) | 0 (0.0) |
| | T2b | 6 (8.8) | 6 (13.6) | 0 (0.0) |
| | T2c | 8 (11.8) | 6 (13.6) | 2 (8.3) |
| | T3a | 20 (29.4) | 14 (31.8) | 6 (25.0) |
| | T3b | 13 (19.1) | 2 (4.5) | 11 (45.8) |
| | T4 | 5 (7.4) | 0 (0.0) | 5 (20.8) |
| 所属リンパ節の所見[a]（短径 10mm 以上のリンパ節腫大の有無：本剤投与前） | なし | 44 (64.7) | 44 (100.0) | 0 (0.0) |
| | あり | 24 (35.3) | 0 (0.0) | 24 (100.0) |
| 骨転移所見[a]の有無（本剤投与前） | なし | 54 (79.4) | 44 (100.0) | 10 (41.7) |
| | あり | 14 (20.6) | 0 (0.0) | 14 (58.3) |

PSA：Prostate-specific antigen

a　実施医療機関での画像診断所見.
出典：NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　表 11.2-1

#### 2.7.6.6.4　投与放射能

安全性解析対象集団の 68 例のうち投与液漏れのため全量投与できなかった 1 例を除く 67 例で 1 バイアルの全量が投与された.

低投与放射能量群の投与放射能量（平均値±標準偏差，以下同様）は，前立腺全摘術群 126.61±8.84MBq，ホルモン療法群 119.91±12.71MBq，高投与放射能量群では，前立腺全摘術群 244.48±39.71MBq，ホルモン療法群 244.33±32.81MBq であった.

投与液漏れのため全量投与できなかった 1 例（前立腺全摘術群／高投与放射能量群）を除き，いずれの被験者も，各投与放射能量群の規定の範囲内（低投与放射能量群：78.3～139.7MBq，高投与放射能量群：166.5～297.0MBq）の投与放射能量であった.

#### 2.7.6.6.5　有効性の結果

##### 2.7.6.6.5.1　主要評価項目：所属リンパ節転移診断の正診度（被験者ベース）

被験者ベース評価対象集団 55 例（前立腺全摘術群:42 例，ホルモン療法群 :13 例）で，NMK36-PET/CT 及び造影 CT の被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の正診度を評価した．1 回目の NMK36-PET/CT における被験者ベース評価対象集団の所属リンパ節転移診断の正診度を表 2.7.6-43 に示した.

NMK36-PET/CT 及び造影 CT の被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の正診度はそれぞれ 85.5%（47/55 例）及び 87.3%（48/55 例）であった．McNemar 検定の結果，正診度に有意な差は認められなかった．PPS 53 例（前立腺全摘術群：40 例，ホルモン療法群：13 例）を解析対象集団とした場合にも同様の結果で，正診度に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6-43　被験者ベース評価対象集団：所属リンパ節転移診断の正診度

NMK36-PET/CT（1 回目）

（1）基準診断に対する画像診断結果

| 項目 | | 基準診断 | | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| | | リンパ節転移陽性 | リンパ節転移陰性 | |
| NMK36-PET/CT | リンパ節転移陽性 | 13 | 1 | 14 |
| | リンパ節転移陰性 | 7 | 34 | 41 |
| | 合計 | 20 | 35 | 55 |
| 造影 CT | リンパ節転移陽性 | 13 | 0 | 13 |
| | リンパ節転移陰性 | 7 | 35 | 42 |
| | 合計 | 20 | 35 | 55 |

（2）画像診断結果の McNemar 検定

| 項目 | | NMK36-PET/CT | | 合計 | McNemar 検定 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 正診 | 誤診 | | |
| 造影 CT | 正診 | 47 (85.5) | 1 (1.8) | 48 | p＝1.000 |
| | 誤診 | 0 (0.0) | 7 (12.7) | 7 | |
| | 合計 | 47 | 8 | 55 | |

割合の分母は全被験者とした.

（3）各画像診断の正診度（点推定）

| | 正診度（%） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 差 | |
| | 点推定値 | 95%信頼区間 | 点推定値 | 95%信頼区間 |
| NMK36-PET/CT | 85.5 | 73.3-93.5 | -1.8 | -14.6-11.0 |
| 造影 CT | 87.3 | 75.5-94.7 | － | － |

出典：NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　表 11.4-1

### 2.7.6.6.5.2　副次的評価項目：所属リンパ節転移の診断能

所属リンパ節転移の診断能を，評価対象集団別に評価した．各評価において，「被験者ベース」とは被験者ベース評価対象集団 55 例（前立腺全摘術群：42 例，ホルモン療法群：13 例）を対象とした．領域ベースの評価では，前立腺全摘術群では「所属リンパ節郭清が実施され，かつ，逸

脱などにより不採用データとならなかった領域」を，ホルモン療法群では「短径 10mm 以上のリンパ節腫大が認められ，かつ，逸脱などにより不採用データとならなかった領域」を評価対象とした．

#### 2.7.6.6.5.2.1 所属リンパ節転移診断の感度・特異度（被験者ベース）

被験者ベース評価対象集団 55 例で，NMK36-PET/CT 及び造影 CT の被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の感度及び特異度を算出した．NMK36-PET/CT（1 回目）の被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の感度及び特異度はそれぞれ 65.0%（13/20 例）及び 97.1%（34/35 例）で，造影 CT ではそれぞれ 65.0%（13/20 例）及び 100.0%（35/35 例）であった．NMK36-PET/CT 及び造影 CT の感度及び特異度に差異はなかった．NMK36-PET/CT（2 回目）の場合にも同様の結果であった．

#### 2.7.6.6.5.2.2 所属リンパ節転移診断の感度・特異度・正診度（領域ベース）

リンパ節評価対象集団（FAS）56 例 266 領域（前立腺全摘術群 : 43 例 244 領域，ホルモン療法群 : 13 例 22 領域）の NMK36-PET/CT 及び造影 CT の領域ベースでの所属リンパ節転移診断の感度，特異度及び正診度を算出した．NMK36-PET/CT（1 回目）の領域ベースでの所属リンパ節転移診断の感度，特異度及び正診度はそれぞれ 64.5%（20/31 領域），99.6%（234/235 領域）及び 95.5%（254/266 領域）で，造影 CT ではそれぞれ 71.0%（22/31 領域），100.0%（235/235 領域）及び 96.6%（257/266 領域）であった．NMK36-PET/CT（2 回目）の場合にも同様の結果であった．

#### 2.7.6.6.5.2.3 前立腺全摘術群での所属リンパ節転移診断の感度・特異度・正診度（被験者ベース，領域ベース）

被験者ベース評価対象集団 55 例のうち前立腺全摘術群 42 例で，NMK36-PET/CT 及び造影 CT の被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の感度，特異度及び正診度を算出した．NMK36-PET/CT（1 回目）の被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の感度，特異度及び正診度はそれぞれ 0.0%（0/7 例），97.1%（34/35 例）及び 81.0%（34/42 例）で，造影 CT ではそれぞれ 0.0%（0/7 例），100.0%（35/35 例）及び 83.3%（35/42 例）であった．NMK36-PET/CT（2 回目）の場合にも同様の結果であった．

リンパ節評価対象集団 56 例のうち前立腺全摘術群 43 例 244 領域で，NMK36-PET/CT 及び造影 CT の領域ベースでの所属リンパ節転移診断の感度，特異度及び正診度を算出した．NMK36-PET/CT（1 回目）の領域ベースでの感度，特異度及び正診度はそれぞれ 0.0%（0/9 領域），99.6%（234/235 領域）及び 95.9%（234/244 領域）で，造影 CT ではそれぞれ 0.0%（0/9 領域），100.0%（235/235 領域）及び 96.3%（235/244 領域）であった．NMK36-PET/CT（2 回目）の場合にも同様の結果であった．

#### 2.7.6.6.5.2.4 ホルモン療法群での所属リンパ節転移診断の感度・特異度・正診度（被験者ベース，領域ベース）

被験者ベース評価対象集団 55 例のうちホルモン療法群 13 例で，NMK36-PET/CT 及び造影 CT の被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の感度，特異度及び正診度を算出した．NMK36-PET/CT（1 回目）の被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の感度，特異度及び正診度はそれぞれ 100.0%

（13/13 例），評価不能（0/0 例）及び 100.0%（13/13 例）で，造影 CT ではそれぞれ 100.0%（13/13 例），評価不能（0/0 例）及び 100.0%（13/13 例）であった．NMK36-PET/CT（2 回目）は 1 回目と同じ結果であった．

リンパ節評価対象集団 56 例のうちホルモン療法群 13 例 22 領域で，NMK36-PET/CT 及び造影 CT の領域ベースでの所属リンパ節の感度，特異度及び正診度を算出した．NMK36-PET/CT（1 回目）の領域ベースでの所属リンパ節転移診断の感度，特異度及び正診度はそれぞれ 90.9%（20/22 領域），評価不能（0/0 領域）及び 90.9%（20/22 領域）で，造影 CT ではそれぞれ 100.0%（22/22 領域），評価不能（0/0 領域）及び 100.0%（22/22 領域）であった．NMK36-PET/CT（2 回目）は 1 回目と同じ結果であった．

#### 2.7.6.6.5.3　骨転移の診断能（被験者ベース）

骨転移評価対象集団 66 例（前立腺全摘術群：42 例，ホルモン療法群：24 例）で，NMK36-PET/CT と骨シンチグラフィ及び全身造影 CT の総合所見（以下，既存画像診断・総合所見）の被験者ベースでの骨転移の有無の一致率を評価し，その結果を表 2.7.6-44 に示した．NMK36-PET/CT（1 回目）と既存画像診断・総合所見での骨転移の有無の一致率は，83.3%（55/66 例，κ 係数 0.557）で，NMK36-PET/CT（2 回目）では，90.8%（59/65 例，κ 係数 0.727）であった．NMK36-PET/CT（1 回目）で骨転移陽性と判定された 18 例のうち 7 例が，既存画像診断・総合所見では骨転移陰性と判定され不一致であった．一方，NMK36-PET/CT（1 回目）で骨転移陰性と判定された 48 例のうち 4 例は，既存画像診断・総合所見で骨転移陽性と判定され不一致であった．これら判定が不一致であった被験者は，2 回目より 1 回目の方が多く認められた．

表 2.7.6-44　骨転移評価対象集団（FAS）：NMK36-PET/CT と骨シンチグラフィ及び全身造影 CT の総合所見（既存画像診断・総合所見）の骨転移の有無の一致率

NMK36-PET/CT（1 回目）

| 項目 | | 既存画像診断・総合所見 | | | 一致率（%）（95%信頼区間） | κ 係数（95%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 骨転移陽性 | 骨転移陰性 | 合計 | | |
| NMK36-PET/CT | 骨転移陽性 | 11 | 7 | 18 | 83.3 (72.1-91.4) | 0.557 (0.326-0.788) |
| | 骨転移陰性 | 4 | 44 | 48 | | |
| | 合計 | 15 | 51 | 66 | | |

出典：NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　表 11.4-9

#### 2.7.6.6.5.4　転移診断に関する既存の画像診断との一致率（被験者ベース）

被験者ベース評価対象集団かつ骨転移評価対象集団である 54 例（前立腺全摘術群：41 例，ホルモン療法群：13 例）の転移診断（N 病期：リンパ節転移診断・M 病期：骨転移診断）について，NMK36-PET/CT と既存の画像診断とで，被験者ベースでの一致率を評価した．転移診断（N 病期・M 病期）について，NMK36-PET/CT（1 回目）と既存の画像診断との一致率は，81.5%（44/54 例，κ 係数 0.605）で，MK36-PET/CT（2 回目）では 92.5%（49/53 例，κ 係数 0.829）であった．

#### 2.7.6.6.5.5　原発巣の描出能

原発巣評価対象集団（FAS）67 例（前立腺全摘術群:43 例，ホルモン療法群 :24 例）で，NMK36-PET/CT で前立腺内に陽性所見が認められた被験者の割合（被験者ベース）を評価し，その結果を表 2.7.6-45 に示した．NMK36-PET/CT の被験者ベースでの前立腺内に陽性所見が認められた被験者の割合は，1 回目は 100.0%（67/67 例）で，2 回目は 92.4%（61/66 例）であった．

表 2.7.6-45　原発巣評価対象集団（FAS）：原発巣の描出能（被験者ベース）
NMK36-PET/CT（1 回目）

| | 治療群 | | |
|---|---|---|---|
| | 前立腺全摘術群 | ホルモン療法群 | 合計 |
| 評価例数 | 43 | 24 | 67 |
| NMK36-PET/ CT で前立腺内に陽性所見が認められた被験者数 | 43 | 24 | 67 |
| NMK36-PET/ CT で前立腺内に陽性所見が認められた被験者の割合（%） | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

出典：NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　表 11.4-11

原発巣評価対象集団（FAS）67 例のうち前立腺全摘術群 43 例における NMK36-PET/CT の前立腺 6 セグメント（左右の尖部，中部及び基部）での感度及び特異度を後ろ向きに評価し，その結果を表 2.7.6-46 に示した．前立腺全摘術群における NMK36-PET/CT（1 回目）の前立腺 6 セグメント（左右の尖部，中部及び基部）での感度及び特異度はそれぞれ 92.5%（173/187 セグメント）及び 90.1%（64/71 セグメント）で，NMK36-PET/CT（2 回目）はそれぞれ 93.2%（164/176 セグメント），84.3%（59/70 セグメント）であった．

表 2.7.6-46　原発巣評価対象集団（FAS）：前立腺 6 セグメントでの感度・特異度
NMK36-PET/CT（1 回目）

| 項目 | | 前立腺全摘標本の病理所見 | | 合計 | 感度（%）（95%信頼区間） | 特異度（%）（95%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 陽性 | 陰性 | | | |
| NMK36-PET/CT | 陽性 | 173 (67.1) | 7 (2.7) | 180 | 92.5 (87.8-95.8) | 90.1 (80.7-95.9) |
| | 陰性 | 14 (5.4) | 64 (24.8) | 78 | | |
| | 合計 | 187 | 71 | 258 | | |

出典：NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　表 11.4-12

#### 2.7.6.6.5.6　投与放射能量の範囲（被験者ベース）

被験者ベース評価対象集団 55 例で，NMK36-PET/CT と造影 CT との被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の正診度を比較することにより，投与放射能量の範囲を検討した．

低投与放射能量群における NMK36-PET/CT（1 回目）の被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の正診度は 81.5%（22/27 例）で，造影 CT では 81.5%（22/27 例）であった．正診度の差（95%信頼区間）は 0.0%（-20.7-20.7%）であった．

高投与放射能量群における NMK36-PET/CT（1 回目）の被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の正診度は 89.3%（25/28 例）で，造影 CT では 92.9%（26/28 例）であった．正診度の差（95%信頼区間）は-3.6%（-18.3-11.3%）であった．投与放射能量群の違いによる正診度に差異はなかった．

NMK36-PET/CT（2 回目）の結果も，低投与放射能量群及び高投与放射能量群ともに同様の結果であった．

#### 2.7.6.6.5.7 PET 撮像時間の範囲（被験者ベース）

被験者ベース評価対象集団 55 例のうち 1 回目及び 2 回目ともに NMK36-PET/CT 画像が得られた 54 例で，投与後 30 分まで（1 回目）に得られた NMK36-PET/CT 画像と，投与後 30 分から 60 分の間（2 回目）に得られた NMK36-PET/CT 画像との被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の正診度を比較することにより，PET 撮像時間の範囲を検討した．投与後 30 分まで（1 回目）に得られた NMK36-PET/CT 画像と，投与後 30 分から 60 分の間（2 回目）に得られた NMK36-PET/CT 画像の被験者ベースでの所属リンパ節転移診断の正診度は，1 回目が 85.2%（46/54 例），2 回目が 87.0%（47/54 例）であった．それぞれの正診度の差（95%信頼区間）は-1.9%（-14.9-11.2%）で，差異はなかった．

#### 2.7.6.6.5.8 所属リンパ節のホルモン療法後の追跡調査

##### 2.7.6.6.5.8.1 短径 10mm 以上の所属リンパ節短径のホルモン療法後の推移

リンパ節評価対象集団（FAS）56 例のうちホルモン療法群の 13 例で，骨盤部造影 CT 画像のベースラインで短径 15mm 以上又は短径 10mm 以上 15mm 未満として特定された所属リンパ節について，ホルモン療法開始 12 週後及び 24 週後の骨盤部造影 CT 画像上での推移を評価した．骨盤部造影 CT 画像のベースラインでの短径 15mm 以上の所属リンパ節では，ホルモン療法開始から 12 週後及び 24 週後の縮小率はともに 30%を越えており，全ての所属リンパ節（7 領域）が転移陽性と判定された．短径 10mm 以上 15mm 未満の所属リンパ節では，ホルモン療法開始から 12 週後及び 24 週後の縮小率はともに 20%を越えており，全ての所属リンパ節（15 領域）が転移陽性と判定された．

##### 2.7.6.6.5.8.2 短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節短径のホルモン療法後の推移及び診断能

###### 2.7.6.6.5.8.2.1 短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節短径のホルモン療法後の推移

ホルモン療法群の骨盤部造影 CT によるベースラインの画像をもとに，短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節を同定し，それらの短径のホルモン療法後の推移及び診断能を探索的に検討した．骨盤部造影 CT 画像のベースラインでの短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節は，17 例 38 領域に認められた．そのうち，ホルモン療法開始から 12 週後又は 24 週後で 20%以上縮小したものは 15 例 32 領域であった．一方，ホルモン療法開始から 12 週後及び 24 週後で縮小率が 20%未満であったものは 5 例 6 領域であった．

#### 2.7.6.6.5.8.2.2　ホルモン療法群での所属リンパ節転移診断の感度・特異度・正診度（領域ベース）

短径 10mm 以上の所属リンパ節を有する被験者 13 例に，短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節のみを有する被験者（中央画像判定にて短径 10mm 以上のリンパ節腫大なしと判定された被験者）6 例を加えた 19 例をホルモン療法群リンパ節評価対象集団とし，領域ベースで評価した．当該評価対象集団で，骨盤部造影 CT 画像のベースラインにて短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節が認められた 17 例 38 領域のうち，同じ領域内に短径 10mm 以上の所属リンパ節を有しない 17 例 32 領域を評価対象とし，所属リンパ節転移診断の感度，特異度及び正診度を算出した．NMK36-PET/CT（1 回目）の感度，特異度及び正診度はそれぞれ 75.0%（21/28 領域），50.0%（2/4 領域）及び 71.9%（23/32 領域）であった．造影 CT ではそれぞれ 0.0%（0/28 領域），100.0%（4/4 領域），12.5%（4/32 領域）であった．NMK36-PET/CT（2 回目）ではそれぞれ 57.1%（16/28 領域），100.0%（4/4 領域）及び 62.5%（20/32 領域）であった．NMK36-PET/CT（1 回目）の領域ベース（54 領域）でのベースラインの短径 5mm 以上の所属リンパ節転移診断の感度，特異度及び正診度についても，上記の短径 5mm 以上 10mm 未満の場合とほぼ同様の結果であった．

### 2.7.6.6.6　安全性

有害事象の発現頻度は 8.8%（6/68 例），被験薬との関連が否定できない有害事象の発現頻度は 1.5%（1/68 例）であった．以下に有害事象の分析結果を要約した．

#### 2.7.6.6.6.1　有害事象

器官別大分類別の有害事象の要約を表 2.7.6-47 に示した．

安全性解析対象集団 68 例のうち 6 例（8.8%，7 件）に有害事象が発現した．症状別では，鼻咽頭炎が 3 例（4.4%，3 件），白血球数増加，尿中ブドウ糖陽性，血中フィブリノゲン増加及び尿中血陽性が各 1 例（1.5%，各 1 件）であった．

表 2.7.6-47　器官別大分類別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 被験者数（%） |
|---|---|
| 対象被験者数 | 68 |
| 有害事象発現被験者数 | 6 (8.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (4.4) |
| 　鼻咽頭炎 | 3 (4.4) |
| 臨床検査 | 4 (5.9) |
| 　血中フィブリノゲン増加 | 1 (1.5) |
| 　尿中ブドウ糖陽性 | 1 (1.5) |
| 　尿中血陽性 | 1 (1.5) |
| 　白血球数増加 | 1 (1.5) |

MedDRA/J　Ver.16.1
出典：NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　表 12.2-1

#### 2.7.6.6.6.2　被験薬との関連が否定できない有害事象

被験薬との関連が否定できない有害事象の症状別集計を表 2.7.6-48 に示した．

安全性解析対象集団 68 例のうち 1 例（1.5%，1 件）のみに被験薬との関連が否定できない有害事象が発現した．症状別では，血中フィブリノゲン増加の 1 例（1.5%，1 件）であった．本事象は非重篤，重症度は軽度であり，処置なく回復した．

表 2.7.6-48　被験薬との関連が否定できない有害事象の症状別集計（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>基本語 | 関連あり<br>被験者数（%） | 関連なし<br>被験者数（%） |
|---|---|---|
| 対象被験者数 | 68 | |
| 有害事象発現被験者数 | 1 (1.5) | 5 (7.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 (0.0) | 3 (4.4) |
| 鼻咽頭炎 | 0 (0.0) | 3 (4.4) |
| 臨床検査 | 1 (1.5) | 3 (4.4) |
| 血中フィブリノゲン増加 | 1 (1.5) | 0 (0.0) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| 尿中血陽性 | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| 白血球数増加 | 0 (0.0) | 1 (1.5) |

MedDRA/J　Ver.16.1
出典：NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　表 12.2-3

#### 2.7.6.6.6.3　有害事象の分析

有害事象の症状別・重症度別集計を表 2.7.6-49 に示した．

本治験では重症度が高度の有害事象は認められなかった．有害事象 6 例（7 件）のうち，中等度は鼻咽頭炎の 2 例（2 件）で認められ，その他の有害事象は，被験薬との関連が否定できない有害事象を発現した 1 例（1 件）も含め，全て軽度であった．

表 2.7.6-49　有害事象の症状別・重症度別集計（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>基本語 | 軽度<br>被験者数（%） | 中等度<br>被験者数（%） | 高度<br>被験者数（%） |
|---|---|---|---|
| 対象被験者数 | 68 | | |
| 有害事象発現被験者数 | 4 (5.9) | 2 (2.9) | 0 (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (1.5) | 2 (2.9) | 0 (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (1.5) | 2 (2.9) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 4 (5.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中フィブリノゲン増加 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

| 器官別大分類<br>基本語 | 軽度<br>被験者数（%） | 中等度<br>被験者数（%） | 高度<br>被験者数（%） |
|---|---|---|---|
| 尿中血陽性 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 白血球数増加 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J　Ver. 16.1
出典：NMK36-PC-P202 試験　治験総括報告書　表 12.2-2

#### 2.7.6.6.6.4　重篤な有害事象

本治験において死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.6.6.5　高度の有害事象

本治験において高度の有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.6.6.6　その他の重要な有害事象

本治験において重要な有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.6.6.7　臨床検査値異常変動

有害事象とされた臨床検査値の異常は，白血球数増加，尿中ブドウ糖陽性，血中フィブリノゲン増加及び尿中血陽性が各 1 例 1 件であり，血中フィブリノゲン増加が被験薬との関連が否定できないと判定された．これら臨床検査値の異常は，追跡調査の結果いずれも基準範囲内まで回復した.

#### 2.7.6.6.6.8　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

##### 2.7.6.6.6.8.1　バイタルサイン

脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧のいずれの測定値にも本剤投与前後で有意な変化は認められなかった.

##### 2.7.6.6.6.8.2　12 誘導心電図

本剤投与前の「正常」から投与後に「異常」と判定された被験者はいなかった.

##### 2.7.6.6.6.8.3　自覚症状，他覚所見

本剤投与前には認められなかった自覚症状・他覚所見が投与後にみられたが，投与後に症状が悪化した被験者はいずれも有害事象の鼻咽頭炎を発現した 3 例であった.

#### 2.7.6.6.7　結論

前立腺全摘術又はホルモン療法を予定する未治療の前立腺癌患者を対象に，本剤の有効性及び安全性を探索的に評価した.

有効性について，所属リンパ節転移の診断能は，NMK36-PET/CT と造影 CT との間に有意な差は認められなかった．骨転移では，既存画像診断では検出できない骨転移を NMK36-PET/CT が描出した可能性が示唆された．原発巣は，NMK36-PET/CT で良好な描出性が確認された．用法用量

の検討では，投与放射能量の範囲は 87～270MBq が適切であると考えられた．撮像時間の範囲は投与後 30 分までと投与後 30 分から 60 分までに診断能の差はなかったが，投与早期から撮像を開始した方がより適切と考えられた．

安全性は，臨床上忍容できるものであった．

#### 2.7.6.6.8 参考文献

1) Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol 2008; 63:387-95.

2) Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. Control Clin Trials. 1981;2:93-113.

### 2.7.6.7　国内第 II 相試験［NMK36-PC-P203 試験］：資料番号 5.3.5.4-3（参考）

本治験は前立腺癌患者を対象に，本剤を単回投与（静注）時の有効性を探索的に評価することを目的とし，単一用量，多施設共同，オープン試験により実施した．本治験に関する試験方法の概略，主要な結果，及び結論を以下に要約した．

#### 2.7.6.7.1　試験方法の概略

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | NMK36（前立腺癌）第 II 相臨床試験（NMK36-PC-P203 試験）<br>前立腺癌患者を対象に本剤の単回投与（静注）における所属リンパ節転移診断の有効性を探索的に評価するオープン試験 |
| 治験の目的 | 前立腺針生検により前立腺癌と確定診断され，骨盤部造影 CT 画像上で短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節が認められた未治療の前立腺癌患者を対象に，本剤の所属リンパ節転移の診断能について病理診断結果を基準診断として探索的に評価した． |
| 治験デザイン | 多施設，オープン，非対照，2 用量，中央読影（非盲検） |
| 選択基準 | 以下の全てを満足する前立腺癌患者を選定した．なお，入院・外来は不問とした．<br>1. 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者．<br>2. 同意取得日から過去 90 日以内に実施された前立腺針生検で病理組織学的に前立腺癌と診断された患者．<br>3. 同意取得後に実施するスクリーニング検査の骨盤部造影 CT 画像上で，短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節（左右の閉鎖リンパ節，内腸骨リンパ節及び外腸骨リンパ節）を 1 個含む所属リンパ節領域を有する患者（当該領域が複数存在しても可）．<br>4. 所属リンパ節郭清を予定する患者（ただし，前立腺全摘術を必須としない）．<br>5. 本人から文書による同意が得られた患者． |
| 除外基準 | 主な除外基準を以下に示す．<br>1. 前立腺癌の治療（手術，放射線療法，ホルモン療法，化学療法など）を受けた患者．<br>2. 活動性の重複癌（同時性重複癌及び無病期間が 5 年以内の異時性重複癌）を有する患者．ただし，局所治療により治癒と判断される Carcinoma in Situ（上皮内癌）もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない．<br>3. Performance Status がグレード 3 以上の患者．<br>4. 本治験参加以前に本剤の投与を受けている患者又は同意取得日から過去 180 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者．<br>5. 同意取得後に実施するスクリーニング検査の臨床検査で骨髄機能，肝機能又は腎機能障害が認められた患者． |
| 目標被験者数 | 被験者数（計画時及び解析時）： |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 1.　目標被験者数：27 例<br>2.　組み入れ被験者数：38 例<br>3.　解析対象被験者数<br>安全性解析対象集団：29 例<br>FAS：28 例<br>PPS：28 例 |
| 治験方法 | 本治験のフローを図 2.7.6-21，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6-50 に示した．<br>1.　被験者背景の調査<br>同意取得時に被験者背景等に関する項目について調査した．<br>2.　スクリーニング検査<br>臨床検査及び骨盤部造影 CT を実施し，選択基準・除外基準に照らして被験者の適格性を確認した．また，骨盤部造影 CT 画像を用いて，横断像上で所属リンパ節の短径を測定し，評価の対象となる所属リンパ節を同定した．<br>3.　本剤の投与放射能量及び投与方法<br>本剤の 1 バイアル全量を静脈内に単回投与した．投与放射能量は，投与時刻を調整して 78.3MBq から 297.0MBq の間とし，以下の 2 群とした．<br>A)　低投与放射能量（78.3～139.7MBq）：<br>検定日時の 1 時間後から検定日時の 2 時間後の間を目安に投与した．<br>B)　高投与放射能量（166.5～297.0MBq）：<br>検定日時の 1 時間前から検定日時の間を目安に投与した．<br>4.　NMK36-PET-CT の実施<br>本剤投与後 10 分以内に PET-CT 撮像を開始し，骨盤部（腸骨上縁から坐骨下縁）を必須の撮像範囲として大腿近位から頭頂に向けて 1 回撮像した．<br>5.　安全性検査<br>本剤投与前後に本剤の安全性の評価のための検査を実施した．<br>A)　自覚症状・他覚所見<br>被験者の自覚症状の確認及び他覚所見の観察を本剤投与 1 日目（投与前），投与 1 日目（PET-CT 終了後）及び投与 2 日目から 7 日目の間に 1 回行った．<br>B)　心電図検査<br>安静時 12 誘導心電図検査を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2 日目から 7 日目の間に 1 回に実施した．<br>C)　バイタルサイン<br>血圧及び脈拍数を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2 日目から 7 日目の間に 1 回測定した．<br>D)　臨床検査 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2 日目から 7 日目の間に 1 回に実施した．<br>E)　有害事象の判定<br>有害事象について転帰，重症度，重篤度及び本剤との因果関係について判定した．<br>6.　所属リンパ節郭清<br>本剤投与後の安全性評価を終了した後，骨盤部造影 CT の実施日から 60 日以内に，評価対象となる所属リンパ節領域を左右の閉鎖リンパ節，内腸骨リンパ節及び外腸骨リンパ節ごとに郭清し，分離した（ただし，前立腺全摘術は必須としなかった）．<br>7.　所属リンパ節の病理標本の作製<br>分離した評価対象リンパ節を短軸方向に 2mm 間隔程度で細切し，ホルマリン固定・パラフィン包埋の HE 染色標本を作製した．<br>8.　有効性評価<br>A)　中央画像判定委員会（NMK36-PET/CT）<br>2 名の中央画像判定委員の合議により被験者背景の盲検下で以下の判定を行った．<br>B)　NMK36-PET/CT 陽性所見有のリンパ節を判定した．<br>評価対象リンパ節の NMK36-PET/CT 陽性所見の有無を判定した．<br>C)　中央病理診断委員会<br>1 名の中央病理診断委員により被験者背景の盲検下で，実施医療機関から提出された HE 染色標本のリンパ節転移の有無を診断し，転移ありの場合は転移巣の最大径の測定及び病理所見の判定を実施した．<br>9.　基準診断<br>中央病理診断委員会での病理診断結果を有効性の評価のための基準診断とした． |
| 被験薬 | 開発コード：NMK36<br>有効成分の化学名：trans-1-Amino-3-[$^{18}$F]fluorocyclobutanecarboxylic acid<br>［略号：anti-[$^{18}$F]FACBC，一般名：Fluciclovine ($^{18}$F)］<br>製剤組成：本剤は水性の注射剤で，$^{18}$F をフルシクロビンの形で含む． |
| 対照薬 | 該当せず． |
| 用法・用量 | 本剤の 1 バイアル（検定日時において 185MBq/2mL）全量を上肢等の静脈より投与後，生理食塩液でフラッシュした．<br>投与放射能量は，投与時刻を調整して以下の 2 群とした．<br>1.　低投与放射能量（78.3～139.7MBq）：検定日時の 1 時間後から検定日時の 2 時間後の間を目安に投与した．<br>2.　高投与放射能量（166.5～297.0MBq）：検定日時の 1 時間前から検定日時の間を目安に投与した． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 本剤投与後 10 分以内に PET-CT 撮像を開始し，骨盤部（腸骨上縁から坐骨下縁）を必須の撮像範囲として大腿近位から頭頂に向けて 1 回撮像した． |
| 評価項目 | 1. 有効性<br>A) 主要評価項目：骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節に対する NMK36-PET/CT の転移診断の感度<br>B) 副次的評価項目：<br>(ア)骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節に対する NMK36-PET/CT の転移診断の特異度・正診度・陽性的中率・陰性的中率（リンパ節ベース）<br>(イ)骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節に対する NMK36-PET/CT の転移診断の感度・特異度・正診度・陽性的中率・陰性的中率（被験者ベース）<br>(ウ)骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節内に存在する転移巣の最大径別（5mm 以上及び 5mm 未満）での NMK36-PET/CT の転移診断の感度<br>(エ)骨盤部造影 CT 画像上で同定されなかった短径 5mm 以上 10mm 未満相当の前立腺癌の所属リンパ節に対する病理診断所見と，同じ所属リンパ節領域の NMK36-PET/CT 所見との対比<br>(オ)投与放射能量の範囲<br>2. 安全性<br>以下の項目について，本剤投与前後の比較を行い，有害事象の有無，発現率等を評価した．<br>A) 自覚症状（自発報告及び問診）<br>B) 他覚所見［視診（注射部位の確認含む），触診及び聴診］<br>C) 心電図検査（安静時 12 誘導）<br>D) バイタルサイン（血圧及び脈拍数）<br>E) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査） |
| 解析方法 | 1. 有効性<br>A) 主要評価項目：<br>骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節に対する NMK36-PET/CT の転移診断の感度：<br>骨盤部造影 CT 画像上で短径 5mm 以上 10mm 未満と同定された所属リンパ節に対する転移診断の感度及び 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法及び正規近似による方法）を算出した．また，NMK36-PET/CT 画像の感度が必要リンパ節数の設定に用いた診断の下限値 20%を統計的 |

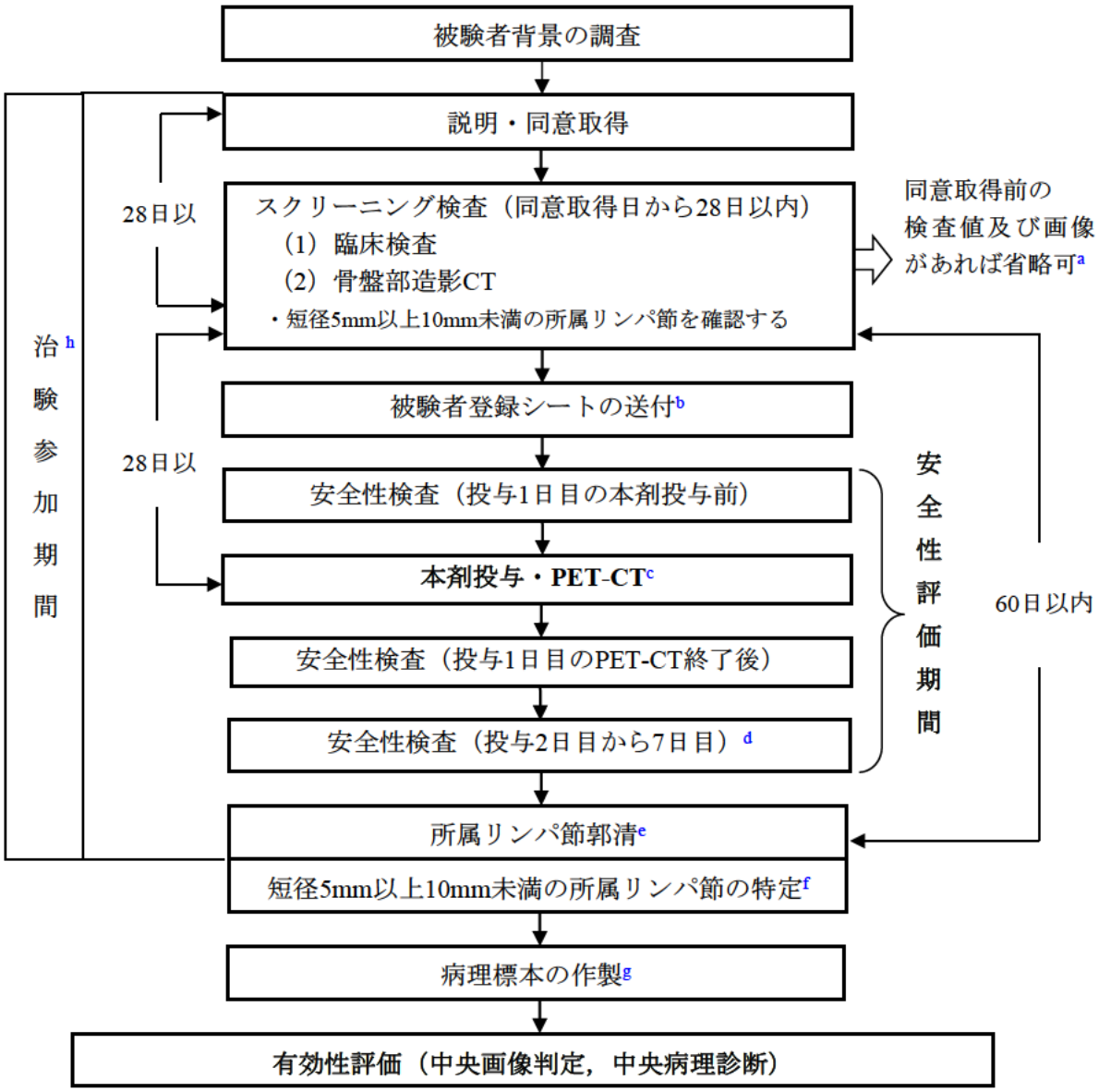
| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | に上回ったかを検証するために，母比率＝0.2 に対して帰無仮説の下での正規近似による検定を実施した.<br>B)　副次的評価項目：<br>(ア)骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節に対する NMK36-PET/CT の転移診断の特異度・正診度・陽性的中率・陰性的中率（リンパ節ベース）：<br>骨盤部造影 CT 画像上で短径 5mm 以上 10mm 未満と同定された所属リンパ節に対する転移診断の特異度・正診度・陽性的中率・陰性的中率を算出し，それぞれの 95%信頼区間を算出した.<br>(イ)骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節に対する NMK36-PET/CT の転移診断の感度・特異度・正診度・陽性的中率・陰性的中率（被験者ベース）：<br>骨盤部造影 CT 画像上で短径 5mm 以上 10mm 未満と同定された所属リンパ節に対する被験者ベースでの転移診断の感度・特異度・正診度・陽性的中率・陰性的中率を算出し，それぞれの 95%信頼区間を算出した.<br>(ウ)骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節内に存在する転移巣の最大径別（5mm 以上及び 5mm 未満）での NMK36-PET/CT の転移診断の感度：<br>骨盤部造影 CT 画像上で短径 5mm 以上 10mm 未満と同定された所属リンパ節について，転移巣の最大径別（5mm 以上及び 5mm 未満）に NMK36-PET/CT の転移診断の感度及び 95%信頼区間を算出した.<br>(エ)骨盤部造影 CT 画像上で同定されなかった短径 5mm 以上 10mm 未満相当の前立腺癌の所属リンパ節に対する病理診断所見と，同じ所属リンパ節領域の NMK36-PET/CT 所見との対比：<br>被験者ごとに，骨盤部造影 CT 画像上で同定されなかった短径 5mm 以上 10mm 未満相当の所属リンパ節の中央病理診断における転移陽性の有無，同じ所属リンパ節領域の NMK36-PET/CT 陽性所見の有無について検討した.<br>(オ)投与放射能量の範囲：<br>短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節の骨盤部造影 CT 画像上の短径測定値，中央病理診断における転移陽性の有無，NMK36-PET/CT 陽性所見の有無及びその被験者の投与放射能量について一覧を作成し，投与放射能量の範囲を検討した.<br>C)　リンパ節転移診断能の評価の定義<br>リンパ節転移診断能の評価は，実施医療機関で短径 5mm 以上 10mm 未満と骨盤部造影 CT 画像上で同定され，更に所属リンパ節郭清によ |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | り病理診断が実施された所属リンパ節のみを対象とした．NMK36-PET/CT 画像の判定結果及び病理診断結果のいずれについても，リンパ節転移陽性の所見があれば「陽性」，リンパ節転移陽性の所見がない場合には「陰性」と定義した．リンパ節転移診断能の評価は，以下のとおり判定した．<br>(ア)真陽性<br>骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満のリンパ節に一致して NMK36-PET/CT 画像の陽性所見が認められ，当該リンパ節の中央病理診断でリンパ節転移陽性所見が認められた場合，「真陽性」と判断した．<br>(イ)真陰性<br>骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満のリンパ節に一致して NMK36-PET/CT 画像の陽性所見が認められず，当該リンパ節の中央病理診断でリンパ節転移陰性所見が認められた場合，「真陰性」と判断した．<br>(ウ)偽陽性<br>骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満のリンパ節に一致して NMK36-PET/CT 画像の陽性所見が認められ，当該リンパ節の中央病理診断でリンパ節転移陰性所見が認められた場合，「偽陽性」と判断した．<br>(エ)偽陰性<br>骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満のリンパ節に一致して NMK36-PET/CT 画像の陽性所見が認められず，当該リンパ節の中央病理診断でリンパ節転移陽性所見が認められた場合，「偽陰性」と判断した．<br>2. 安全性<br>A) 有害事象は MedDRA/J Ver.19.0 を用いて分類した．<br>B) 有害事象が発生した被験者の総数及び割合を算出した．<br>C) 有害事象の重症度，重篤度及び本剤との因果関係は，有害事象別に被験者数，各有害事象件数の総数及び発現率を算出した．<br>D) 被験者の臨床検査値及びバイタルサインの測定値については，投与前後のデータから，時間点ごとの記述統計量を算出した．<br>E) 被験者の臨床検査値，バイタルサインに関しては，投与前後の測定値の経時的変化をグラフにより評価した．<br>F) 被験者の臨床検査値，バイタルサインのうち定量的な測定項目については，投与前後の測定値の比較をした．定性的な測定項目については，投与前後の比較をクロス集計にて評価した．なお，検定の多重性は考慮しなかった． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 3.　統計処理<br>A)　有意水準<br>有効性評価における検定の有意水準は特に指定する場合を除き，片側2.5%とした．安全性評価における検定の有意水準は特に指定する場合を除き，両側5.0%とした．区間推定を行う場合は特に断わらない限り両側とし，その信頼係数を95%とした（特に断らない限りClopper-Pearson法を用いた）．<br>B)　ソフトウェア<br>統計処理にはStatistical Analysis System（SAS）Ver.9.3（SASインスティチュートジャパン社）を使用した． |
| 被験者数の設定根拠 | 本治験の主要評価項目は，所属リンパ節郭清を予定する患者の短径5mm以上10mm未満の所属リンパ節転移診断の感度であることから，NMK36-PC-P202試験の結果より，本治験において対象となる短径5mm以上10mm未満の所属リンパ節の期待される感度を55%と推定し，本治験の目標被験者数を算定した．前立腺癌の所属リンパ節転移は短径が10mmよりも小さいことが多いものの，日常臨床では，造影CTで短径10mm以上の所属リンパ節腫大を転移と診断している[1)]．そのため，実際に短径5mm以上10mm未満の所属リンパ節に転移が存在していても，造影CTでは転移陰性と診断され，その感度は0%である．一方，前立腺癌診療ガイドラインでも引用されている，造影CTの所属リンパ節転移に対する感度は，24件の研究をまとめたメタアナリシスの結果で，42%（95%信頼区間：26-56%）である[2)]．本剤の感度はこの数値を上回ることを期待しており，先のNMK36-PC-P202試験の結果を踏まえて，短径5mm以上10mm未満の所属リンパ節については55%，短径10mm以上の所属リンパ節については90%とし，全体として70%とした．今後，第III相試験でホルモン療法の治療効果（PSA値と造影CTによる短径縮小率）をSOTとして，造影CTの感度を上回ることを検証するにあたり，病理組織学的検査の結果をSOTとする本治験では，短径5mm以上10mm未満の所属リンパ節での転移診断について感度の95%信頼区間の下限が20%以上であるという基準を設けた．<br>$\alpha$＝片側0.025，検出力0.8から，主要評価に必要なリンパ節数を下記算出式にて12個と算出した[3)]．<br>$$N = \left( \frac{Z_{1-\beta}\sqrt{p_A(1-p_A)} + Z_{1-\alpha}\sqrt{p_0(1-p_0)}}{p_A - p_0} \right)^2$$<br>NMK36-PC-P202試験のホルモン療法群の造影CTで短径10mm以上の所属リンパ節が認められなかった6例において，短径5mm以上10mm未満の所属リンパ節のうち，転移陽性と判断した所属リンパ節の割合は93.3%であった．また，Harisinghaniらの低～高リスクの前立腺癌患者を対象とした報告から算出し当該割合は15.1%であった[4)]．以上から，短径5mm以上10mm未満の所属リンパ節のうち真に転移である割合に関するデータは幅広いものの，本治験で対象 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | となる前立腺癌患者における所属リンパ節転移の進行は，上記した患者の中間にあると考え，平均的な転移陽性率は 50%と仮定した．<br>主要評価は短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節の感度，つまり病理診断でリンパ節転移陽性と判定されるリンパ節を対象とすることから，転移陽性率を 50%と仮定すると，病理診断でリンパ節転移陰性と判定されるリンパ節も含め，短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節は 24 個必要となる．<br>対象となるリンパ節領域が郭清されなかった等の脱落率を 10%と仮定し，短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節は少なくとも 1 例に 1 個は存在することから，目標被験者数は 27 例とした． |
| 治験期間 | 治験開始日：2014 年 12 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）<br>治験終了日：2016 年 4 月 [redacted] 日（追跡調査を含む最後の被験者の観察終了日） |

図 2.7.6-21　本治験のフロー



a. (1)臨床検査値が，除外基準 5 に該当しないことを確認した．なお，同意取得日より過去 28 日以内に臨床検査を実施していた場合は検査を省略した．(2)骨盤部造影 CT 画像は，骨盤部（腸骨上縁から坐骨下縁）を必須として，16 列以上の多列検出器型 CT を用いて撮像した．再構成スライス厚は，2mm 以下とした．同意取得前で，かつ NMK36-PET/CT の実施予定日から 28 日以内に骨盤部造影 CT 画像が撮像されている場合には，治験実施計画書で設定した撮像条件を満たしていれば，再撮像を省略した．
b. 治験薬の発注も兼ねた．
c. 本剤投与後に CT 画像を撮像した後，PET 撮像を実施した．NMK36-PET/CT は，骨盤部造影 CT の実施日から 28 日以内に実施した．
d. 投与 2 日目から 7 日目の間に安全性検査を行った．全ての検査の同日中の実施を必須としなかった．別日で実施する場合は，自覚症状・他覚所見の確認を最後に実施することとした．
e. (1)骨盤部造影 CT の実施日から 60 日以内に，所属リンパ節郭清を実施した（前立腺全摘術は必須としなかった）．(2)左右の閉鎖リンパ節，内腸骨リンパ節及び外腸骨リンパ節のうち，骨盤部造影 CT 画像上で短径 5mm 以上 10mm 未満のリンパ節を 1 個含む所属リンパ節領域を主要評価の対象として分離した．また，骨盤部造影 CT 画像上で短径 10mm 以上のリンパ節を 1 個含む所属リンパ節領域が郭清された場合には，副次的評価の対象として分離した．
f. 骨盤部造影 CT 画像上で短径 10mm 以上のリンパ節があれば同定した．
g. ホルマリン固定する前又は固定した後に評価対象として特定したリンパ節を短軸方向に 2mm 間隔程度で細切し，ホルマリン固定・パラフィン包埋の HE 染色標本を作製した．
h. 約 1～3 箇月（手術待ちの期間による）

出典：NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　図 9.5-1

## 表 2.7.6-50　観察・検査項目及び実施時期

| 項目 | 投与前々日まで | 投与 1 日目 | | | | 投与後 2～7 日目 [a] | 投与後 安全性評価終了後 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 投与前 | 投与 | 投与後 | PET-CT 終了後 | | | |
| 被験者背景の調査 | ● | | | | | | | |
| 説明・同意取得 | ● | | | | | | | |
| 臨床検査 | ●[b] | | | | | | | |
| 骨盤部造影 CT | ●[c] | ← | 28 日以内 | | → | | | |
| 被験者登録シートの送付 | ●[d] | | | | | | | |
| 他の医師への通知 | ● | | | | | | | |
| 絶食 [e] | | → | | | → | → | | |
| 体重測定 | | ● | | | | | | |
| 自覚症状・他覚所見 | | ● | | | ● | ● | | |
| 心電図検査 | | ● | | | | ● | | |
| バイタルサイン | | ● | | | | ● | | |
| 臨床検査（採血・採尿） | | ● | | | | ● | | |
| 本剤投与 | | | ● | | | | | |
| PET-CT（1 回） | | | | ● | | | | |
| 所属リンパ節郭清 | ← | | 骨盤部造影 CT から 60 日以内 | | | → | ● | |
| 病理標本作製 | | | | | | | | ● |

a. 全ての検査の同日中の実施を必須としなかった．別日で実施する場合は，自覚症状・他覚所見の確認を最後に実施することとした．
b. 同意取得日より過去 28 日以内の検査値があれば省略した．
c. PET-CT 予定日から過去 28 日以内に「NMK36-PC-P203 治験総括報告書 9.5.1.3（2）骨盤部造影 CT の実施」で定めた条件で撮像されていた場合は，その結果を用いて，再撮像を省略した．
d. 「治験薬の管理に関する手順書」に定める期日までに，治験依頼者に FAX にて送信した．
e. 以下の期間は絶食（水，麦茶は可）とした．
ア）投与 1 日目（投与前）の臨床検査（採血，採尿）の 6 時間以上前から採血，採尿するまで
イ）本剤投与の 4 時間以上前から NMK36-PET/CT 撮像後の安全性検査（自覚症状・他覚所見）終了まで
ウ）投与 2 日目から 7 日目の臨床検査（採血，採尿）の 6 時間以上前から採血，採尿するまで

出典：NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　図 9.5-2

#### 2.7.6.7.2　治験対象患者

##### 2.7.6.7.2.1　患者の内訳

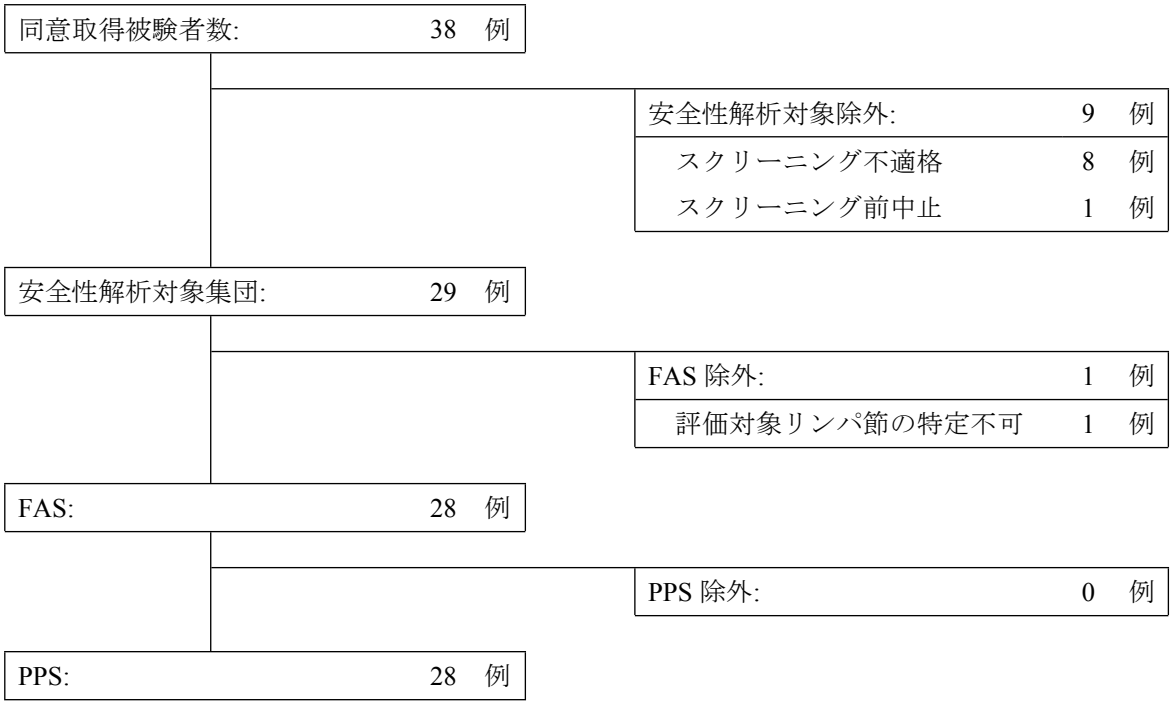
本治験で解析したデータセットを図 2.7.6-22 に示した.

本治験への参加同意を取得した被験者 38 例のうちスクリーニング検査を完了した被験者は 37 例であった. スクリーニング検査完了前に中止した 1 例の中止理由は「同意取得後に治療方針変更」であった.

スクリーニング検査を完了した被験者 37 例のうち本治験に登録された被験者は 29 例であった. スクリーニング検査不適格で登録されなかった 8 例の内訳は, 「eGFR の除外基準抵触」が 5 例, 「評価対象のリンパ節領域なしと判定」が 3 例であった.

本治験に登録された 29 例の被験者全員に本剤が投与され, そのうち 28 例が本治験を完了した. 本治験を中止した 1 例の中止理由は「評価対象リンパ節の特定不可」であった.

図 2.7.6-22　解析したデータセット




出典：NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　図 11.1-1

#### 2.7.6.7.2.2　治験実施計画書からの逸脱

本治験では治験実施計画書からの逸脱が 3 件（3 実施医療機関で各 1 件）認められたが, いずれも重要な逸脱ではなかった.

#### 2.7.6.7.2.3　解析対象集団

解析対象集団の内訳を以下に要約した（図 2.7.6-22）.

- 安全性解析対象集団:本治験への参加同意を取得した被験者 38 例のうち, 治験薬投与前に治験が中止され, 本剤が投与されなかった 9 例を除く 29 例を安全性解析対象とした. 安全性解析対象除外となった 9 例の内訳は「スクリーニング不適格」が 8 例, 「スクリーニング前中止」が 1 例であった.

- FAS :安全性解析対象 29 例のうち 28 例を FAS 解析対象とした．FAS 除外となった 1 例の除外理由は「評価対象リンパ節の特定不可」であった．
- PPS：FAS 解析対象の全 28 例を PPS 解析対象とし，PPS 除外はなかった．

#### 2.7.6.7.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-51 に示した．

人口統計学的及び他の基準値の特性に関する主要な結果を以下に要約した．

- 年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は，67.9±5.4 歳，Performance Status「0」が 93.1%（27/29 例）であった．
- PSA 検査値は 17.9377±16.8052ng/mL であり，Gleason スコアは「7」が 41.4%（12/29 例），「8」及び「9」が各 27.6%（8/29 例）の順に多く，組織学的分類は「腺癌」が 100.0%（29/29 例）であった．臨床病期は「T2a」が 27.6%（8/29 例），「T3a」が 24.1%（7/29 例），「T2c」が 20.7%（6/29 例）の順に多かった．
- スクリーニング検査時における評価対象の短径 5mm 以上 10mm 未満の全所属リンパ節 44 個のサイズ［平均値±標準偏差（最小値～最大値）］は，6.61±1.38mm（5.0～9.9mm）で「5mm 以上 6mm 未満」が 43.2%（19/44 個）で最も多かった．スクリーニング検査時における評価対象の短径 10mm 以上の所属リンパ節はなかった．
- FAS 及び PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性についても，安全性解析対象集団とほぼ同様であった．

表 2.7.6-51　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

| 項目 | | 被験者数（%）／記述統計量 |
|---|---|---|
| 対象被験者数 | | 29 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 67.9 |
| | 標準偏差 | 5.4 |
| | 最小値 | 57 |
| | 最大値 | 77 |
| Performance Status | 0 | 27 (93.1) |
| | 1 | 0 (0.0) |
| | 2 | 2 (6.9) |
| PSA 検査値（ng/mL） | 平均値 | 17.9377 |
| | 標準偏差 | 16.8052 |
| | 最小値 | 1.200 |
| | 最大値 | 82.377 |

| 項目 | | | 被験者数（%）／記述統計量 |
|---|---|---|---|
| Gleason スコア | | 6 以下 | 1 (3.4) |
| | | 7 | 12 (41.4) |
| | | 8 | 8 (27.6) |
| | | 9 | 8 (27.6) |
| | | 10 | 0 (0.0) |
| 組織学的分類 | | 腺癌 | 29 (100.0) |
| | | その他 | 0 (0.0) |
| 臨床病期 | | T1c | 4 (13.8) |
| | | T2a | 8 (27.6) |
| | | T2b | 0 (0.0) |
| | | T2c | 6 (20.7) |
| | | T3a | 7 (24.1) |
| | | T3b | 4 (13.8) |
| | | T4 | 0 (0.0) |
| 評価対象の短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節（スクリーニング検査時） | 右外腸骨リンパ節 | 個数 | 8 |
| | 右閉鎖リンパ節 | 個数 | 11 |
| | 右内腸骨リンパ節 | 個数 | 1 |
| | 左外腸骨リンパ節 | 個数 | 8 |
| | 左閉鎖リンパ節 | 個数 | 14 |
| | 左内腸骨リンパ節 | 個数 | 2 |
| | 全所属リンパ節（mm） | 個数 | 44 |
| | | 平均値 | 6.61 |
| | | 標準偏差 | 1.38 |
| | | 最小値 | 5.0 |
| | | 最大値 | 9.9 |
| | | 5mm 以上 6mm 未満 | 19 (43.2) |
| | | 6mm 以上 7mm 未満 | 9 (20.5) |
| | | 7mm 以上 8mm 未満 | 7 (15.9) |
| | | 8mm 以上 9mm 未満 | 5 (11.4) |
| | | 9mm 以上 10mm 未満 | 4 (9.1) |

| 項目 | | | 被験者数（%）／記述統計量 |
|---|---|---|---|
| 評価対象の短径 10mm 以上の所属リンパ節（スクリーニング検査時） | 右外腸骨リンパ節 | 個数 | 0 |
| | 右閉鎖リンパ節 | 個数 | 0 |
| | 右内腸骨リンパ節 | 個数 | 0 |
| | 左外腸骨リンパ節 | 個数 | 0 |
| | 左閉鎖リンパ節 | 個数 | 0 |
| | 左内腸骨リンパ節 | 個数 | 0 |
| | 全所属リンパ節（mm） | 個数 | 0 |
| | | 平均値 | － |
| | | 標準偏差 | － |
| | | 最小値 | － |
| | | 最大値 | － |

PSA：Prostate-specific antigen
出典：NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　表 11.2-1

#### 2.7.6.7.4　投与放射能

全性解析対象集団の全 29 例に本剤の 1 バイアルの全量が投与された．

低投与放射能量群 15 例の投与放射能量（平均値±標準偏差，以下同様）は 124.1±8.3MBq，高投与放射能量群 14 例では，236.4±24.0MBq であった．投与放射能量はいずれの被験者も規定範囲内（低投与放射能量群：78.3～139.7MBq，高投与放射能量群：166.5～297.0MBq）であった．

#### 2.7.6.7.5　有効性の結果

安全性解析対象 29 例（評価対象リンパ節 44 個）から，FAS 除外となった 1 例を除く FAS 28 例（評価対象リンパ節 42 個）を主要な解析対象集団とした．

なお，リンパ節ベースの解析においては，評価対象リンパ節 42 個のうち，該当するリンパ節が郭清できず該当するリンパ節の病理標本が得られなかった 2 個（NMK36-PC-P203-[redacted]，左外腸骨リンパ節及び左内腸骨リンパ節：短径 5mm 以上 10mm 未満，表 2.7.6-53 参照）を除く 40 個を解析対象集団とした．

また，転移巣の最大径別集計の「2.7.6.7.5.2.3 骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節内に存在する転移巣の最大径別（5mm 以上及び 5mm 未満）での NMK36-PET/CT の転移診断の感度」においては，評価対象リンパ節（左外腸骨）を実施計画書で規定された短軸方向ではなく長軸方向で細切し，標本を作製した NMK36-PC-P203-[redacted] のデータ（表 2.7.6-53 参照）は，不採用とした．

#### 2.7.6.7.5.1　主要評価項目

##### 2.7.6.7.5.1.1　骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節に対する NMK36-PET/CT の転移診断の感度（Clopper-Pearson 法による 95%信頼区間）

所属リンパ節（40 個）に対する転移診断の感度を算出した．NMK36-PET/CT 画像の感度について，必要リンパ節数の設定に用いた診断の下限値 20%を統計的に上回ったかを検証するために，母比率＝0.2 に対して帰無仮説の下での正規近似による検定を実施した結果を表 2.7.6-52 に示した．また，中央病理診断・NMK36-PET/CT の比較一覧（短径 5mm 以上 10mm 未満の評価対象リンパ節）を表 2.7.6-53 に示した．

転移診断の感度［該当リンパ節数／合計，95%信頼区間（Clopper-Pearson 法による算出）］は 57.1%（4/7 個，18.4-90.1%）であり，正規近似による検定で必要リンパ節数の設定に用いた診断の下限値 20%を統計的に有意に上回ることが検証された（p＝0.024）．

また，NMK36-PET/CT で真陽性と判定された 4 個の評価対象リンパ節は，中央病理診断で評価された腫瘍最大径が全て 7mm 以上で，リンパ節中に占める癌病変の割合も 60%，70%，95%及び 100%と高かった．一方，NMK36-PET/CT で偽陰性と判定された 3 個の評価対象リンパ節は，リンパ節への集積と消化管への集積を区別できずに消化管への集積と誤って判断した 1 個（NMK36-PC-P203-[redacted]・右閉鎖リンパ節）を除いて，中央病理診断で評価された腫瘍最大径が 5.0mm（NMK36-PC-P203-[redacted]・右内腸骨リンパ節）及び 4.7mm（NMK36-PC-P203-[redacted]・左外腸骨リンパ節）で，リンパ節中に占める癌病変の割合も 50%及び 10%と低かった．

表 2.7.6-52　骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節に対する NMK36-PET/CT の転移診断の感度（Clopper-Pearson 法による 95%信頼区間）

| 項目 | | 基準診断 | | 合計 | 感度（%）（95%信頼区間）[a] | 正規近似による検定[b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | リンパ節転移陽性 | リンパ節転移陰性 | | | |
| NMK36-PET/CT | リンパ節陽性所見有 | 4 (10.0) | 5 (12.5) | 9 | 57.1 (18.4-90.1) | p＝0.024 |
| | リンパ節陽性所見無 | 3 (7.5) | 28 (70.0) | 31 | | |
| | 合計 | 7 | 33 | 40 | | |

割合の分母は，有効性評価項目における評価対象の所属リンパ節数とする．

a.　Clopper-Pearson 法による 95%信頼区間

b.　感度について母比率＝0.2 の帰無仮説，母比率＞0.2 の対立仮説に対する正規近似による検定（有意水準は片側 2.5%とする）

出典：NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　表 11.4-1

表 2.7.6-53　中央病理診断・NMK36-PET/CT の比較一覧（短径 5mm 以上 10mm 未満の評価対象リンパ節）

| 被験者識別コード | 所属リンパ節[a] | 中央病理診断 | | | | | NMK36-PET/CT | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 基準診断 | | Gleason スコア | 節外進展 | リンパ節中に占めるがん病変の割合 | 陽性所見の有無 | 診断結果 |
| | | 転移の有無 | 転移巣の最大径（mm） | | | | | |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左外腸骨リンパ節 | あり | 22.0 | 4＋4＝8 | あり | 約 95% | あり | 真陽性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右内腸骨リンパ節 | あり | 5.0 | 4＋3＝7 | なし | 約 50% | なし | 偽陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| | 左外腸骨リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右外腸骨リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右外腸骨リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| | 左外腸骨リンパ節 | － | － | － | － | － | あり | － |
| | 左閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| | 左内腸骨リンパ節 | － | － | － | － | － | なし | － |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左内腸骨リンパ節 | なし | － | － | － | － | あり | 偽陽性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左閉鎖リンパ節 | あり | 7.5 | 3＋4＝7 | あり | 約 60% | あり | 真陽性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右外腸骨リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| | 右閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| | 左外腸骨リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| | 左閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |

| 被験者識別コード | 所属リンパ節[a] | 中央病理診断 | | | | | NMK36-PET/CT | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 基準診断 | | Gleason スコア | 節外進展 | リンパ節中に占めるがん病変の割合 | 陽性所見の有無 | 診断結果 |
| | | 転移の有無 | 転移巣の最大径（mm） | | | | | |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左外腸骨リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左外腸骨リンパ節 | あり | 4.7 | 4＋3＝7 | なし | 約 10% | なし | 偽陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右外腸骨リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| | 右閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右外腸骨リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| | 右閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| | 左外腸骨リンパ節 | なし | － | － | － | － | あり | 偽陽性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右外腸骨リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右外腸骨リンパ節 | なし | － | － | － | － | あり | 偽陽性 |
| | 右閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | あり | 偽陽性 |
| | 左閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | あり | 偽陽性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| | 左閉鎖リンパ節 | なし | － | － | － | － | なし | 真陰性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右閉鎖リンパ節 | あり | 7.0 | 4＋4＝8 | なし | 約 70% | あり | 真陽性 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右閉鎖リンパ節 | あり | 13.0 | 4＋5＝9 | なし | 約 100% | なし | 偽陰性 |
| | 左閉鎖リンパ節 | あり | 16.0 | 4＋5＝9 | なし | 約 100% | あり | 真陽性 |

a.　骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節
出典：NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　表 11.4-2

#### 2.7.6.7.5.1.2　骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節に対する NMK36-PET/CT の転移診断の感度（正規近似による 95%信頼区間）

主要評価項目の転移診断の感度の 95%信頼区間を正規近似により算出した結果を表 2.7.6-54 に示した.

転移診断の感度[該当リンパ節数／合計, 95%信頼区間（正規近似による算出）]は 57.1%（4/7 個，20.5-93.8%）であり，正規近似による検定で必要リンパ節数の設定に用いた診断の下限値 20%を統計的に有意に上回ることが検証された（p＝0.024）.

表 2.7.6-54　骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節に対する NMK36-PET/CT の転移診断の感度（正規近似による 95%信頼区間）

| 項目 | | 基準診断 | | 合計 | 感度（%）（95%信頼区間）[a] | 正規近似による検定[b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | リンパ節転移陽性 | リンパ節転移陰性 | | | |
| NMK36-PET/CT | リンパ節陽性所見有 | 4 (10.0) | 5 (12.5) | 9 | 57.1 (20.5-93.8) | p＝0.024 |
| | リンパ節陽性所見無 | 3 (7.5) | 28 (70.0) | 31 | | |
| | 合計 | 7 | 33 | 40 | | |

割合の分母は，有効性評価項目における評価対象の所属リンパ節数とする．
a.　正規近似に基づく 95%信頼区間
b.　感度について母比率＝0.2 の帰無仮説，母比率＞0.2 の対立仮説に対する正規近似による検定（有意水準は片側 2.5%とする）
出典：NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　表 11.4-3

#### 2.7.6.7.5.2　副次的評価項目

##### 2.7.6.7.5.2.1　骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節に対する NMK36-PET/CT の転移診断の特異度・正診度・陽性的中率・陰性的中率（リンパ節ベース）

所属リンパ節（40 個）に対する転移診断の特異度・正診度・PPV・NPV（リンパ節ベース）を算出した結果を表 2.7.6-55 に示した．

転移診断の特異度［該当リンパ節数／合計，95%信頼区間（Clopper-Pearson 法による算出），以下同様］，正診度はそれぞれ 84.8%（28/33 個，68.1-94.9%），80.0%（32/40 個，64.4-90.9%），PPV 及び NPV はそれぞれ 44.4%（4/9 個，13.7-78.8%）及び 90.3%（28/31 個，74.2-98.0%）であった．

表 2.7.6-55　骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節に対する NMK36-PET/CT の転移診断の特異度・正診度・陽性的中率・陰性的中率（リンパ節ベース）

| 項目 | | 基準診断 | | 合計 | 特異度（%） | 正診度（%） | PPV（%） | NPV（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | リンパ節転移陽性 | リンパ節転移陰性 | | （95%信頼区間） | | | |
| NMK36-PET/CT | リンパ節陽性所見有 | 4 (10.0) | 5 (12.5) | 9 | 84.8 (68.1-94.9) | 80.0 (64.4-90.9) | 44.4 (13.7-78.8) | 90.3 (74.2-98.0) |
| | リンパ節陽性所見無 | 3 (7.5) | 28 (70.0) | 31 | | | | |
| | 合計 | 7 | 33 | 40 | | | | |

割合の分母は，有効性評価項目における評価対象の所属リンパ節数とする．
NPV：Negative predictive value，PPV：Positive predictive value
出典：NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　表 11.4-4

#### 2.7.6.7.5.2.2　骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節に対する NMK36-PET/CT の転移診断の感度・特異度・正診度・陽性的中率・陰性的中率（被験者ベース）

被験者ベースでの転移診断の感度・特異度・正診度・PPV・NPV を算出した結果を表 2.7.6-56 に示した.

転移診断の感度［該当被験者数／合計，95%信頼区間（Clopper-Pearson 法による算出），以下同様］，特異度，正診度はそれぞれ 66.7%（4/6 例，22.3-95.7%），86.4%（19/22 例，65.1-97.1%），82.1%（23/28 例，63.1-93.9%），PPV 及び NPV はそれぞれ 57.1%（4/7 例，18.4-90.1%）及び 90.5%（19/21 例，69.6-98.8%）であった.

表 2.7.6-56　骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節に対する NMK36-PET/CT の転移診断の感度・特異度・正診度・陽性的中率・陰性的中率（被験者ベース）

| 項目 | | 基準診断 | | 合計 | 感度（%） | 特異度（%） | 正診度（%） | PPV（%） | NPV（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | リンパ節転移陽性 | リンパ節転移陰性 | | （95%信頼区間） | | | | |
| NMK36-PET/CT | リンパ節陽性所見有 | 4 (14.3) | 3 (10.7) | 7 | 66.7 (22.3-95.7) | 86.4 (65.1-97.1) | 82.1 (63.1-93.9) | 57.1 (18.4-90.1) | 90.5 (69.6-98.8) |
| | リンパ節陽性所見無 | 2 (7.1) | 19 (67.9) | 21 | | | | | |
| | 合計 | 6 | 22 | 28 | | | | | |

割合の分母は，評価対象被験者数とする.
NPV：Negative predictive value，PPV：Positive predictive value
出典：NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　表 11.4-5

#### 2.7.6.7.5.2.3　骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節内に存在する転移巣の最大径別（5mm 以上及び 5mm 未満）での NMK36-PET/CT の転移診断の感度（中央病理診断にて転移陽性と判定された所属リンパ節）

骨盤部造影 CT 画像上で短径 5mm 以上 10mm 未満と同定され，かつ中央病理診断で転移陽性と判定された所属リンパ節（6 個）について，転移巣の最大径別（5mm 以上及び 5mm 未満）に NMK36-PET/CT の転移診断の感度を算出した結果を表 2.7.6-57 に示した.

中央病理診断で最大径「5mm 以上」の転移陽性の所属リンパ節数（該当リンパ節数／合計，以下同様）は 5/6 個であり，「5mm 未満」の所属リンパ節数は 1/6 個であった.

転移巣の最大径別の転移診断の感度［該当リンパ節数／合計，95%信頼区間（Clopper-Pearson 法による算出）］は最大径「5mm 以上」が 60.0%（3/5 個，14.7-94.7%）に対して「5mm 未満」は 0.0%（0/1 個，0.0-97.5%）であった.

表 2.7.6-57　骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節内に存在する転移巣の最大径別（5mm 以上及び 5mm 未満）での NMK36-PET/CT の転移診断の感度（中央病理診断にて転移陽性と判定された所属リンパ節）

| 最大径別 | 項目 | | 基準診断 | | 合計 | 感度（%）（95%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | リンパ節転移陽性 | リンパ節転移陰性 | | |
| 5mm 以上 | NMK36-PET/CT | リンパ節陽性所見有 | 3 (60.0) | 0 (0.0) | 3 | 60.0 (14.7-94.7) |
| | | リンパ節陽性所見無 | 2 (40.0) | 0 (0.0) | 2 | |
| | | 合計 | 5 | 0 | 5 | |
| 5mm 未満 | NMK36-PET/CT | リンパ節陽性所見有 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 | 0.0 (0.0-97.5) |
| | | リンパ節陽性所見無 | 1 (100.0) | 0 (0.0) | 1 | |
| | | 合計 | 1 | 0 | 1 | |

割合の分母は，有効性評価項目における評価対象の所属リンパ節数とする．ただし，NMK36-PC-P203-[redacted] の左外腸骨リンパ節のデータは不採用

出典：NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　表 11.4-6

#### 2.7.6.7.5.2.4　骨盤部造影 CT 画像上で同定されなかった短径 5mm 以上 10mm 未満相当の前立腺癌の所属リンパ節に対する病理診断所見と，同じ所属リンパ節領域の NMK36-PET/CT 所見との対比

本評価項目は，骨盤部造影 CT 画像上で短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節が見逃された場合を想定し，そのリンパ節の NMK36-PET/CT による描出能を考察することを目的として設定した．FAS 28 例における中央病理診断・NMK36-PET/CT の比較一覧（造影 CT で同定されなかったリンパ節）を表 2.7.6-58 に示した．

骨盤部造影 CT 画像上で同定されなかったが，所属リンパ節郭清時に評価対象リンパ節と同じ領域から特定された短径 5mm 以上 10mm 未満相当のリンパ節 23 個（11 例）のうち 2 個（2 例：NMK36-PC-P203-[redacted]・左外腸骨リンパ節及び NMK36-PC-P203-[redacted]・左閉鎖リンパ節）のリンパ節が中央病理診断で転移陽性であった．これら 2 例の転移陽性であったリンパ節と同じ領域の NMK36-PET/CT 診断結果はいずれも陰性であった．また，評価対象リンパ節以外で NMK36-PET/CT で陽性と判定されたリンパ節領域が 1 箇所（NMK36-PC-P203-[redacted]・左閉鎖リンパ節）あったが，そのリンパ節領域で特定された短径 5mm 以上 10mm 未満相当のリンパ節の中央病理診断は転移陰性であった．

表 2.7.6-58　中央病理診断・NMK36-PET/CT の比較一覧（造影 CT で同定されなかったリンパ節）

| 被験者識別コード | 所属リンパ節 [a] | 中央病理診断 | | | | | | NMK36-PET/CT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 基準診断 | | | Gleason スコア | 節外進展 | リンパ節中に占める癌病変の割合 | 評価対象リンパ節以外の陽性所見有の数 [c] |
| | | 記号 [b] | 転移の有無 | 転移巣の最大径（mm） | | | | |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左外腸骨リンパ節 | イ | あり | 5.0 | 4＋4＝8 | あり | 約 95% | 0 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右閉鎖リンパ節 | イ | なし | － | － | － | － | 0 |
| | | ロ | なし | － | － | － | － | |
| | | ハ | なし | － | － | － | － | |
| | | ニ | なし | － | － | － | － | |
| | 左外腸骨リンパ節 | イ | なし | － | － | － | － | 0 |
| | | ロ | なし | － | － | － | － | |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左閉鎖リンパ節 | イ | なし | － | － | － | － | 0 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右外腸骨リンパ節 | イ | なし | － | － | － | － | 0 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左閉鎖リンパ節 | イ | なし | － | － | － | － | 0 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右外腸骨リンパ節 | イ | なし | － | － | － | － | 0 |
| | 右閉鎖リンパ節 | イ | なし | － | － | － | － | 0 |
| | 左外腸骨リンパ節 | イ | なし | － | － | － | － | 0 |
| | 左閉鎖リンパ節 | イ | なし | － | － | － | － | 1 |
| | | ロ | なし | － | － | － | － | |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右閉鎖リンパ節 | イ | なし | － | － | － | － | 0 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左閉鎖リンパ節 | イ | なし | － | － | － | － | 0 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右閉鎖リンパ節 | イ | なし | － | － | － | － | 0 |
| | | ロ | なし | － | － | － | － | |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 右閉鎖リンパ節 | イ | なし | － | － | － | － | 0 |
| | | ロ | なし | － | － | － | － | |
| | 左閉鎖リンパ節 | イ | なし | － | － | － | － | 0 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 左閉鎖リンパ節 | イ | あり | 8.0 | 4＋4＝8 | なし | 約 100% | 0 |

a.　骨盤部造影 CT 画像上で同定されなかった短径 5mm 以上 10mm 未満相当の前立腺癌の所属リンパ節
b.　カタカナ（いろは順：イ，ロ．ハ，…）で個々のリンパ節を識別
c.　評価対象リンパ節で特定されたエビデンス画像の番号以外の陽性所見ありの画像番号が存在した場合，その陽性所見ありのエビデンス画像番号の個数を算出した．

出典：NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　表 11.4-7

#### 2.7.6.7.5.2.5　投与放射能量の範囲

FAS 28 例における投与放射能量の範囲一覧（骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節のうち真陰性 28 個を除いたリンパ節）を表 2.7.6-59 に示した．

骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節（40 個）のうち，NMK36-PET/CT 診断で真陰性となった 28 個を除いた評価対象リンパ節［真陽性（4 個），偽陽性（5 個），偽陰性（3 個）］について，投与放射能量が低投与放射能量（78.3～139.7MBq）又は高投与放射能量（166.5～297.0MBq）のいずれかの被験者に偏る傾向はみられなかった．

表 2.7.6-59　投与放射能量の範囲一覧（骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の所属リンパ節のうち真陰性 28 個を除いたリンパ節）

| 被験者識別コード | 投与放射能量 | 投与放射能量（MBq） | 所属リンパ節 [a] | 骨盤部造影 CT | 中央病理診断（基準診断） | | NMK36-PET/CT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 短径（mm） | 転移の有無 | 転移巣の最大径（mm） | 陽性所見の有無 |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 低投与放射能量 | 127.2 | 左外腸骨リンパ節 | 7.0 | あり | 22.0 | あり |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 低投与放射能量 | 105.2 | 右内腸骨リンパ節 | 5.4 | あり | 5.0 | なし |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 低投与放射能量 | 137.0 | 右外腸骨リンパ節 | 6.7 | なし | － | あり |
| | | | 右閉鎖リンパ節 | 5.4 | なし | － | あり |
| | | | 左閉鎖リンパ節 | 6.2 | なし | － | あり |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 低投与放射能量 | 118.1 | 右閉鎖リンパ節 | 5.8 | あり | 7.0 | あり |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 低投与放射能量 | 124.2 | 右閉鎖リンパ節 | 8.5 | あり | 13.0 | なし |
| | | | 左閉鎖リンパ節 | 9.4 | あり | 16.0 | あり |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 高投与放射能量 | 246.0 | 左内腸骨リンパ節 | 8.4 | なし | － | あり |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 高投与放射能量 | 242.5 | 左閉鎖リンパ節 | 9.1 | あり | 7.5 | あり |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 高投与放射能量 | 232.4 | 左外腸骨リンパ節 | 9.9 | あり | 4.7 | なし |
| NMK36-PC-P203-[redacted] | 高投与放射能量 | 192.4 | 左外腸骨リンパ節 | 6.6 | なし | － | あり |

a.　骨盤部造影 CT 画像上で同定された短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節
出典：NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　表 11.4-8

### 2.7.6.7.6　安全性の結果

有害事象の発現頻度は 6.9%（2/29 例）であった．以下に有害事象の分析結果を要約した．

#### 2.7.6.7.6.1　有害事象

器官別大分類別の有害事象の要約を表 2.7.6-60 に示した．

安全性解析対象集団 29 例のうち 2 例（6.9%，3 件）に有害事象が発現した．症状別では，頭痛，体位性めまい，及び血管穿刺部位紅斑が各 1 例（3.4%，各 1 件）であった．

表 2.7.6-60　器官別大分類別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>　基本語 | 被験者数（%） |
|---|---|
| 対象被験者数 | 29 |
| 有害事象を発現した被験者数 | 2 (6.9) |
| 神経系障害 | 1 (3.4) |
| 　頭痛 | 1 (3.4) |
| 血管障害 | 1 (3.4) |
| 　体位性めまい | 1 (3.4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (3.4) |
| 　血管穿刺部位紅斑 | 1 (3.4) |

MedDRA/J　Ver. 19.0
出典：NMK36-PC-P203 試験　治験総括報告書　表 12.2-1

#### 2.7.6.7.6.2　被験薬との関連が否定できない有害事象

本治験で発現した被験薬との関連が否定できない有害事象はなかった.

#### 2.7.6.7.6.3　有害事象の分析

本治験で発現した有害事象 2 例（3 件）は全て，重症度は「軽度」，転帰は「回復」であった.

#### 2.7.6.7.6.4　重篤な有害事象

本治験において死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.7.6.5　高度の有害事象

本治験において高度の有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.7.6.6　その他の重要な有害事象

本治験において重要な有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.7.6.7　臨床検査値異常変動

被験者ごとの臨床検査値に異常変動は認められなかった.

#### 2.7.6.7.6.8　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

##### 2.7.6.7.6.8.1　バイタルサイン

本剤投与後の測定値に投与前から有意な変化が認められた項目はなかった.

##### 2.7.6.7.6.8.2　12 誘導心電図

本剤投与前の「正常」から投与後に「異常」と判定された被験者はいなかった.

#### 2.7.6.7.6.8.3 自覚症状，他覚所見

被験者 2 例に本剤投与前にはない自覚症状・他覚所見が投与後にみられ，これらは有害事象の体位性めまい，頭痛及び血管穿刺部位紅斑として報告された．

### 2.7.6.7.7 結論

短径 5mm 以上 10mm 未満の前立腺癌の所属リンパ節の転移診断について，中央病理診断で転移陽性と判定された 7 個のリンパ節のうち 4 個が NMK36-PET/CT で陽性と判定され，感度は 57.1%であった．

NMK36-PET/CT の偽陽性が 3 例 5 個の評価対象リンパ節で認められており，今後，NMK36-PET/CT の診断能の向上を目指して，画像判定基準の再検討が必要と考えられた．

安全性上も特に懸念される点はなかった．

### 2.7.6.7.8 参考文献

1) 日本泌尿器科学会，日本病理学会，日本医学放射線学会，編：第 1 部 臨床的事項．前立腺癌取扱い規約 第 4 版．金原出版株式会社；2010.p.5-58.
2) Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clinical Radiology. 2008;63(4):387-95.
3) Fleming TR. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. Biometrics. 1982;38(1):143-51.
4) Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasive Detection of Clinically Occult Lymph-Node Metastases in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2003;348(25):2491-9.

### 2.7.6.8　国内第 III 相試験［NMK36-BT-P301 試験］：資料番号 5.3.5.2-3（評価）

本治験は臨床的に高悪性度神経膠腫又は低悪性度神経膠腫と疑われた患者を対象に，本剤の単回投与（静注）時の有効性及び安全性を検証的に評価することを目的とし，国内において単一用量，多施設共同，オープン試験により実施した．また，腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標を探索的に検討した．本治験に関する試験方法の概略，主要な結果及び結論を以下に要約した．なお，本治験の主要評価は，本治験（NMK36-BT-P301 試験）と NMK36-BT-P302 試験の有効性（診断能）を併合して評価することから，本資料は「NMK36-BT-P301 試験と NMK36-BT-P302 試験の有効性（診断能）を併合して評価した結果」を主として記載した．

#### 2.7.6.8.1　試験方法の概略

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | NMK36（脳腫瘍）第 III 相臨床試験（NMK36-BT-P301 試験）<br>臨床的に神経膠腫と疑われた患者を対象とした本剤の単回投与（静注）での有効性（診断能）及び安全性を評価するオープン試験 |
| 治験の目的 | 臨床症状･経過及び MRI 検査から神経膠腫と疑われ，開頭による腫瘍摘出術を予定している患者を対象に本剤を静脈内に単回投与し，有効性（診断能）及び安全性を検証的に評価した． |
| 治験デザイン | 多施設，オープン，非対照，中央読影（非盲検） |
| 選択基準 | 以下の全てを満足する患者を選定した．入院・外来の別，及び性別は不問とした．<br>1.　同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者．<br>2.　臨床症状・経過及び MRI 検査［実施医療機関で同意取得日から過去 30 日以内に撮像された T1 強調画像，造影 T1 強調画像，FLAIR（又は T2 強調）画像］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．<br>3.　本人から文書による同意が得られた患者． |
| 除外基準 | 主な除外基準を以下に示す．<br>1.　神経膠腫の治療（開頭による腫瘍摘出術，化学療法又は放射線療法）を受けた患者又は治療中の患者及び診断目的の針生検を受けた患者．ただし，脳腫瘍に伴う神経症状に対する対症療法は除く．<br>2.　過去 5 年以内に悪性腫瘍に対する化学療法を受けた患者．<br>3.　妊婦，授乳婦，又は妊娠している可能性がある患者．<br>4.　中等度以上の肝機能障害あるいは腎機能障害が認められる患者．<br>5.　KPS が 50 以下の患者．<br>〔NMK36-BT-P302 試験のみ〕<br>1.　同意取得日から過去 180 日以内に $^{11}$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 $^{11}$C-MET 検査を受ける予定の患者． |
| 目標被験者数 | 被験者数（計画時及び解析時）： |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 1.　目標被験者数：<br>NMK36-BT-P301 試験：21 例<br>NMK36-BT-P302 試験（NMK36 上乗せ群のみ）：26 例<br>2.　組み入れ被験者数：<br>NMK36-BT-P301 試験：22 例<br>NMK36-BT-P302 試験（NMK36 上乗せ群のみ）：26 例<br>併合評価：48 例<br>3.　解析対象被験者数<br>NMK36-BT-P301 試験：安全性解析対象集団 20 例，FAS 15 例，PPS 13 例<br>NMK36-BT-P302 試験（NMK36 上乗せ群のみ）：安全性解析対象集団 25 例，FAS 21 例，PPS 19 例<br>併合評価：安全性解析対象集団 45 例，FAS 36 例，PPS 32 例 |
| 治験方法 | 本治験のフローを図 2.7.6-23，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6-61 に示した．<br>1.　被験者背景の調査<br>同意取得時に被験者背景等に関する項目について調査した．<br>2.　妊娠検査<br>被験者が女性の場合，投与 1 日目の投与前に妊娠検査を行った．<br>3.　本剤の投与放射能量及び投与方法<br>本剤の 1 バイアル全量を上肢等の静脈より投与した．投与放射能量は投与時刻を調整して 78.3～297.0MBq の間とした．<br>4.　PET-CT<br>本剤投与後 10 分以降に撮像を開始し，投与後 60 分以内に撮像が終了するように 10 分間の頭部 PET 撮像を 1 回行った．<br>5.　安全性検査<br>本剤の投与前後に本剤の安全性の評価のための検査を実施した．<br>A)　自覚症状・他覚所見<br>被験者の自覚症状の確認及び他覚所見の観察を本剤投与 1 日目（投与前），投与 1 日目（NMK36-PET/CT 撮像後）及び投与 2～7 日目の間に 1 回行った．<br>B)　心電図検査<br>安静時 12 誘導心電図検査を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2～7 日目の間に 1 回実施した．<br>C)　バイタルサイン<br>血圧及び脈拍数を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2～7 日目の間に 1 回測定した．<br>D)　臨床検査 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査（定性）を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2～7 日目の間に 1 回実施した．<br>E)　有害事象の判定<br>有害事象について転帰，重症度，重篤度及び本剤との因果関係について判定した．<br>6.　ナビゲーション用 MRI 撮像<br>本剤の投与 2～7 日目の安全性検査終了後から腫瘍摘出術の実施までに，組織採取部位の計画に用いるナビゲーション用 MRI を撮像した．<br>ナビ用 MRI 画像は，ナビ用 T1 強調画像，ナビ用造影 T1 強調画像及びナビ用 FLAIR（又は T2 強調）画像の 3 種類とした．<br>7.　ニューロナビゲーションシステムを用いた組織採取計画<br>ニューロナビゲーションシステムを用いてナビ用 MRI 画像と本剤画像の位置合わせを行い，組織採取部位及び腫瘍摘出範囲の計画をした．<br>8.　ニューロナビゲーションシステムを用いた組織採取<br>開頭による腫瘍摘出術の実施に合わせ，生検にて診断能評価用組織を採取した．採取した組織はホルマリン溶液に浸漬保存した．<br>なお，腫瘍摘出術は，NMK36-PET/CT 撮像日から高悪性度神経膠腫疑い群では 14 日以内に，低悪性度神経膠腫疑い群では 28 日以内に実施した．<br>9.　染色済標本の作製<br>ホルマリン溶液に浸漬保存した組織について，染色済標本を作製した．<br>10.　有効性の評価<br>A)　中央画像判定委員（MRI 担当）<br>ナビ用 MRI 画像の位置合わせを行った．また，ニューロナビゲーションシステム上にて組織採取部位を記録した画像を参考に，ナビ用造影 T1 強調画像上に組織採取部位を特定した．<br>B)　中央画像判定委員（PET 担当）<br>3 名独立にて，ナビ用造影 T1 強調画像に対し本剤画像の位置合わせを行った．また，本剤画像及びナビ用 MRI 画像を読影し，実施医療機関で採取された組織が以下のいずれの評価領域に属するかの判定及び半定量的指標の測定を行った．<br>・　評価領域 1：ナビ用造影 T1 強調「不明瞭」かつ本剤「集積あり」<br>・　評価領域 2：ナビ用造影 T1 強調「明瞭」かつ本剤「集積あり」<br>・　評価対象外：上記以外<br>C)　中央病理診断委員会<br>染色済標本を対象に病理診断を実施して腫瘍であるか否かを判定した． |
| 被験薬 | 開発コード：NMK36<br>有効成分の化学名：trans-1-Amino-3-[$^{18}$F]fluorocyclobutanecarboxylic acid |

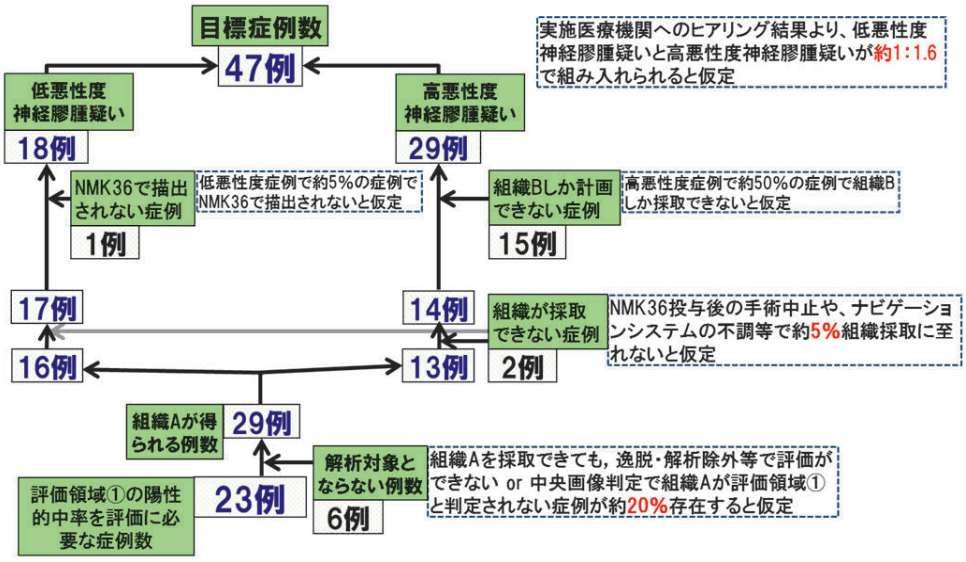
| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | ［略号：anti-[$^{18}$F]FACBC，一般名：Fluciclovine ($^{18}$F)］<br>製剤組成：本剤は水性の注射剤で，$^{18}$F をフルシクロビンの形で含む. |
| 対照薬 | 該当せず. |
| 用法・用量 | 本剤の 1 バイアル（検定日時において 185MBq/2mL）全量を上肢等の静脈より投与後，生理食塩液でフラッシュした．投与放射能量は投与時刻を調整して 78.3～297.0MBq の間とした．ただし，本治験と NMK36-BT-P302 試験で合わせて，少なくとも 3 例の被験者に，投与放射能量が 78.3～95.7MBq の間で投与した.<br><br>本剤投与後 10 分以降に撮像を開始し，投与後 60 分以内に撮像が終了するように 10 分間の頭部 PET 撮像を 1 回行った．ただし，本剤投与後 10 分から 20 分の間，又は本剤投与後 40 分から 50 分の間に撮像開始する被験者を，本治験と NMK36-BT-P302 試験合わせてそれぞれ 3 例以上確保した. |
| 評価項目 | 1.　有効性<br>A)　主要評価項目：評価領域 1 の陽性的中率 [a]<br>B)　副次的評価項目：<br>(ア)評価領域 2 の陽性的中率 [a]<br>(イ)PET（＋）領域の陽性的中率 [a]<br>(ウ)評価領域 1 における，登録時の悪性度疑い別の陽性的中率 [a]<br>(エ)PET 撮像時間の範囲ごとの陽性的中率 [a]<br>(オ)全採取組織に対する本剤画像の感度及び特異度 [a]<br>(カ)腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標の探索 [a]<br>(キ)本剤画像の判定結果に対する読影者間一致率<br>(ク)造影（＋）PET（－）領域の評価<br>(ケ)本剤画像が腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合<br>(コ)PET（＋）領域と PET（－）領域から採取した組織の病理組織学的所見の比較 [a]<br>(サ)低悪性度神経膠腫疑い群として登録された症例のうち，PET（＋）領域から採取した組織が高悪性度神経膠腫であった症例の割合 [a]<br>(シ)PET（－）領域の陰性的中率 [b]<br>(ス)PET（－）領域の非腫瘍または WHO グレード II 以下の的中率 [b]<br>(セ)悪性度と半定量的指標の相関（散布図，順序ロジスティック解析）[b]<br>a.　SOT：中央病理診断委員会による採取組織の病理診断結果<br>b.　試験終了後の追加解析<br>2.　安全性<br>以下の項目について，本剤投与前後の比較を行い，有害事象の有無，発現率等を評価した.<br>A)　自覚症状（自発報告及び問診）<br>B)　他覚所見（視診，触診及び聴診） |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | C)　心電図検査（安静時 12 誘導）<br>D)　バイタルサイン（血圧及び脈拍数）<br>E)　臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査） |
| 解析方法 | 1.　有効性に関する解析<br>本治験の有効性の解析は，3 名の中央画像判定委員（PET 担当）の判定結果の多数決で決定した結果を最終判定とし，実施した（半定量的指標は 3 名の中央画像判定委員（PET 担当）の平均値を用いて解析した）．<br>A)　主要評価項目：評価領域 1 の陽性的中率<br>組織採取部位が評価領域 1 と判定された症例のうち，当該組織が病理組織学的に腫瘍と判定された症例の割合及び 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法及び Wilson 法）を算出した．また，陽性的中率が必要症例数の設定に用いた診断の下限値 70%を統計的に上回ったかを検証するために，母比率＝0.7 に対して帰無仮説の下での正規近似による検定を実施した．ただし，検定を実施するのは，本治験と NMK36-BT-P302 試験の NMK36 上乗せ群を併合した評価のみとした．<br>B)　副次的評価項目<br>副次的評価項目での 95%信頼区間は Wilson 法を用いて算出した．<br>(ア)評価領域 2 の陽性的中率<br>組織採取部位が評価領域 2 と判定された症例のうち，当該組織が病理組織学的に腫瘍と判定された症例の割合及び 95%信頼区間を算出した．<br>(イ)PET（＋）領域の陽性的中率<br>組織採取部位が評価領域 1 又は評価領域 2 と判定された症例を合わせた症例のうち，当該組織が病理組織学的に腫瘍と判定された症例の割合及び 95%信頼区間を以下の群ごとに算出した．<br>・　高悪性度神経膠腫疑い群<br>・　全症例<br>(ウ)評価領域 1 における，登録時の悪性度疑い別の陽性的中率<br>登録時の悪性度疑い別に以下を算出した．<br>・　造影（－）PET（＋）領域が存在すると実施医療機関で判定された症例の割合及び 95%信頼区間<br>・　組織採取部位が評価領域 1 と判定された症例のうち，当該組織が病理組織学的に腫瘍と判定された症例の割合及び 95%信頼区間<br>(エ)PET 撮像時間の範囲ごとの陽性的中率<br>組織採取部位が評価領域 1 と判定された症例のうち，PET 撮像開始時間ごとに以下の群に分け，それぞれ当該組織が病理組織学的に腫瘍と判定された症例の割合及び 95%信頼区間を算出した． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | ・　PET 撮像開始時間 10 分から 30 分未満<br>・　PET 撮像開始時間 30 分から 50 分<br>(オ)全採取組織に対する本剤画像の感度及び特異度<br>病理組織学的に腫瘍と判定された組織のうち，当該組織採取部位が PET（＋）と判定された割合及び 95％信頼区間を算出した（感度）．また，病理組織学的に非腫瘍と判定された組織のうち，当該組織採取部位が PET（－）と判定された割合及び 95%信頼区間を算出した（特異度）．<br>(カ)腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標の探索<br>全採取組織を用いて，本剤画像での半定量的指標と病理診断結果の一覧表を作成し，腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標の参考値を得た．<br>(キ)本剤画像の判定結果に対する読影者間一致率<br>3 名の中央画像判定委員（PET 担当）の全採取組織及び採取組織ごとの PET 集積有無の判定結果について，読影者 2 名を 1 組としてそれぞれの一致率及びκ係数を算出した（計 3 組）．<br>(ク)造影（＋）PET（－）領域の評価<br>造影（＋）PET（－）領域の有無及び当該領域に関する治験責任医師等の所見の一覧を作成した．<br>(ケ)本剤画像が腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合<br>本剤画像が，腫瘍摘出術前の摘出計画範囲設定の時点で腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合を算出した．<br>(コ)PET（＋）領域と PET（－）領域から採取した組織の病理組織学的所見の比較<br>同一症例内で，組織採取部位が PET（＋）領域と判定された組織と PET（－）領域と判定された組織の 2 つが採取できた症例のうち，PET（＋）領域から採取した組織の病理組織学的所見の方が，PET（－）領域から採取した組織に比べて悪性度が高かった症例の割合を以下の群ごとに算出した．<br>・　低悪性度神経膠腫疑い群<br>・　全症例<br>また，上記症例のうち，2 つの組織の組織採取部位がいずれも FLAIR/T2（＋）領域と判定された症例について，PET（＋）領域から採取した組織の病理組織学的所見の方が，PET（－）領域から採取した組織に比べて悪性度が高かった症例の割合を算出した．<br>PET（－）領域から採取した組織の病理組織学的所見の方が，PET（＋）領域から採取した組織に比べて悪性度が高かった症例についても同様の解析を行った． |

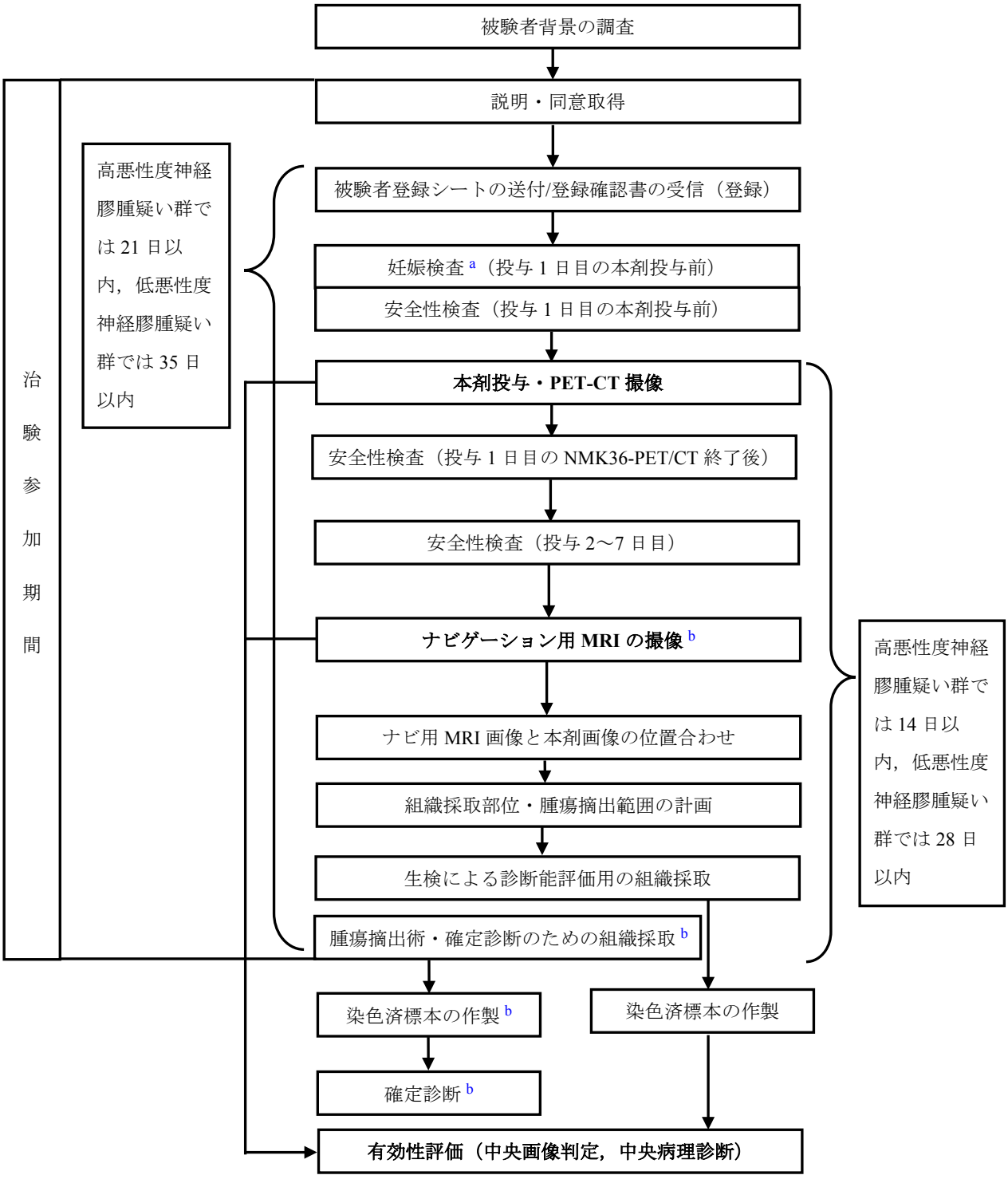
| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 悪性度の評価方法は以下の 3 通りの解析を実施した.<br>・　悪性度をグレードで評価した解析<br>・　悪性度を Ki-67 で評価した解析<br>・　悪性度を腫瘍細胞推定比率で評価した解析<br>(サ)低悪性度神経膠腫疑い群として登録された症例のうち，PET（＋）領域から採取した組織が高悪性度神経膠腫であった症例の割合<br>低悪性度神経膠腫疑い群として登録された症例のうち，中央画像判定にて PET（＋）領域から採取したと判定された組織が中央病理診断にて高悪性度神経膠腫であった症例の割合を算出した.<br>(シ)PET（－）領域の陰性的中率 [a]<br>組織 C が中央画像判定にて PET（－）と判定された症例のうち，当該組織が中央病理診断にて病理組織学的に非腫瘍と判定された症例の割合及び 95%信頼区間を算出した.<br>(ス)PET（－）領域の非腫瘍または WHO グレード II 以下の的中率 [a]<br>組織 C が中央画像判定にて PET（－）と判定された症例のうち，当該組織が中央病理診断にて病理組織学的に非腫瘍または WHO グレード II 以下の腫瘍と判定された症例の割合及び 95%信頼区間を算出した.<br>(セ)悪性度と半定量的指標の相関（散布図，順序ロジスティック解析）[a]<br>実施医療機関の病理診断結果（確定診断）の WHO グレードと半定量的指標の散布図を作成し，総当たりにて WHO グレード間の対応のない t 検定を行った.<br>また，確定診断の WHO グレードを応答変数，半定量的指標を説明変数とした順序ロジスティック解析にて予測累積確率の図を作成し，半定量的指標ごとに順序ロジスティックモデルを用いて各グレードの確率のモデル予測値を算出した.<br>a.　試験終了後の追加解析<br>2.　安全性に関する解析<br>A)　有害事象は MedDRA/J ver. 19.1 を用いて分類した.<br>B)　有害事象が発生した被験者の総数及び割合を算出した.<br>C)　有害事象の重症度，重篤度及び本剤との因果関係は，有害事象別に被験者数，各有害事象件数の総数及び発現率を算出した.<br>D)　被験者の臨床検査値及びバイタルサインの測定値は，本剤投与前後のデータから，時間点ごとの記述統計量を算出した.<br>E)　臨床検査値，バイタルサインのうち定量的な測定項目は，本剤投与前後の測定値の比較をした．定性的な測定項目は，本剤投与前後の比較をクロス集計にて評価した．なお，検定の多重性は考慮しなかった.<br>3.　統計処理<br>A)　検定 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 有意水準は片側 2.5%とし，検定結果には棄却域又は p 値を表示した．区間推定を行う場合は特に断りのない限り両側とし，その信頼係数を 95%とした．<br>B)　ソフトウェア<br>統計処理には Statistical Analysis System（SAS)Ver. 9. 3（SAS インスティチュートジャパン社）を使用した． |
| 被験者数の設定根拠 | ・　本治験の主要評価項目である「評価領域 1 の陽性的中率」の評価は，本治験より得られる「評価領域 1 の陽性的中率」と，本治験と同時期に実施する NMK36-BT-P302 試験の NMK36 上乗せ群から得られる「評価領域 1 の陽性的中率」を併合して評価した．<br>・　そのため, 両試験を併合して評価するために必要な症例数を算出したのち，本治験及び NMK36-BT-P302 試験の NMK36 上乗せ群から組み入れ可能と想定される被験者数を考慮し，以下のとおり，目標被験者数を設定した．<br><br>［評価領域 1 の陽性的中率の評価に必要な両試験併合後の被験者数］<br>・　NMK36-BT-P202 試験での，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の評価領域 1 の陽性的中率はいずれも 100%であった（それぞれ 10/10 例，16/16 例）．<br>・　よって，本治験の高悪性度神経膠腫疑い群及び低悪性度神経膠腫疑い群での本剤の評価領域 1 の陽性的中率を 95%と仮定した．また，アミノレブリン酸塩酸塩の陽性診断率（65.8%）を参考値とし [1)]，同剤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%とした．以上及びα（片側）＝0.025，検出力 0.9 から主要評価項目の評価に必要な両試験併合後の症例数（評価領域 1 から組織採取できた症例数）を下記算出式にて 23 例と算出した [2)]．<br>$$N=\left(\frac{Z_{1-\beta}\sqrt{p_A(1-p_A)}+Z_{1-\alpha}\sqrt{p_0(1-p_0)}}{p_A-p_0}\right)^2$$<br><br>［評価領域 1 から組織採取できた症例数 23 例を確保するために必要な両試験併合後の被験者数］<br>・　実施医療機関で組織 A を採取した症例においても，当該症例が評価領域 1 と判定されない場合や，逸脱・解析除外等で評価対象とならず，評価領域 1 として評価に用いることができない症例が 20%程度存在すると仮定した．<br>・　以上より，評価領域 1 の陽性的中率の評価に必要な 23 例を確保するために，実施医療機関で組織 A として採取されることが必要な症例数を両試験併合して 29 例と算出した． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | ［組織 A を 29 例で採取するために必要な両試験併合後の被験者数］<br>・ NMK36-BT-P301 試験に参加予定の実施医療機関及び NMK36-BT-P302 試験に参加予定の実施医療機関それぞれにヒアリングした結果，高悪性度神経膠腫疑い群と低悪性度神経膠腫疑い群は約 1.6 :1 の比率で組み入れられると想定した．<br>・ NMK36-BT-P202 試験の結果を考慮し，本剤が投与された被験者のうち組織 A の採取を計画できる割合は，高悪性度神経膠腫疑い群では約 50%，低悪性度神経膠腫疑い群では約 95%と仮定した．<br>・ 一方，組織採取部位を計画しても被験者の容体悪化等を理由に手術を中止したり，ニューロナビゲーションシステムの不調等で組織採取に至ることができない例が約 5%発生すると仮定した．<br>・ 以上より，両試験を合算して，高悪性度神経膠腫疑い群 29 例，低悪性度神経膠腫疑い群 18 例（合計 47 例）を組み入れれば，高悪性度神経膠腫疑い群は 13 例，低悪性度神経膠腫疑い群は 16 例の計 29 例で組織 A が採取でき，主要評価項目の評価に必要な 23 例を確保できると考えた．<br><br><br>・ 両試験で上記症例を組み入れるのに必要な期間で組み入れ可能と想定される高悪性度神経膠腫疑い群 13 例，低悪性度神経膠腫疑い群 8 例を本治験の目標症例数とした．<br>・ 一方, NMK36-BT-P302 試験の NMK36 上乗せ群からは高悪性度神経膠腫疑い群 16 例，低悪性度神経膠腫疑い群 10 例が組み入れ可能と想定され，両試験を合算すると，それぞれ 29 例，18 例となり，両試験で必要な症例数は達成できると想定した． |
| 治験期間 | 治験開始日：NMK36-BT-P301 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>（最初の被験者の同意取得日）<br>NMK36-BT-P302 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | （NMK36 上乗せ群に割り付けられた最初の被験者の同意取得日）<br>治験終了日：NMK36-BT-P301 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日<br>（追跡調査を含む最後の被験者の観察終了日）<br>NMK36-BT-P302 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日<br>（NMK36 上乗せ群の最後の被験者の安全性評価終了日） |

図 2.7.6-23　本治験のフロー




a.　妊娠していないことを確認するため，被験者が女性の場合，妊娠検査を実施した．
b.　日常診療行為
出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　図 9.1-1

表 2.7.6-61　観察・検査項目及び実施時期

| 項目 | | 原則投与予定日3日前まで | 投与1日目 | | | | 投与2～7日目 | 投与後安全性検査終了後 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 投与前 | 本剤投与 | 投与後10分～60分 | NMK36-PET/CT撮像後 | | |
| 被験者背景の調査 | | ● | | | | | | |
| 説明・同意取得 | | ● | | | | | | |
| 被験者登録シートの送信/登録確認書の受信（登録） | | ●[a] | | | | | | |
| 他の医師への通知 | | ● | | | | | | |
| 併用薬剤の調査 | | | → | → | → | → | → | |
| 絶食[b] | | | → | → | → | → | → | |
| 妊娠検査（女性のみ） | | | ● | | | | | |
| 安全性評価 | 臨床検査（採血，採尿） | | ● | | | | ●[c] | |
| | 心電図検査 | | ● | | | | ●[c] | |
| | バイタルサイン | | ● | | | | ●[c] | |
| | 自覚症状・他覚所見 | | ● | | | ● | ●[c] | |
| 体重測定 | | | ● | | | | | |
| 本剤の投与 | | | | ● | | | | |
| NMK36-PET/CT撮像 | | | | | ● | | | |
| 有害事象の調査 | | | | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | |
| ナビゲーション用MRI撮像 | | | | | | | | ● |
| 生検による組織採取計画 | | | | | | | | ● |
| 生検による組織採取<br>腫瘍摘出術 | | | | | | | | ●[d] |

a.　予め定められた期日までに登録センターにFAXにて送信した．
b.　以下の期間は絶食（水，麦茶は可）とした．栄養補給を目的とした，ブドウ糖及びアミノ酸を含む輸液も不可とした．
　ア）投与1日目（投与前）の臨床検査（採血，採尿）の6時間以上前から採血，採尿するまで
　イ）本剤投与の4時間以上前からNMK36-PET/CT撮像後の安全性検査（自覚症状・他覚所見）終了まで
　ウ）投与2～7日目の臨床検査（採血，採尿）の6時間以上前から採血，採尿するまで
c.　投与後安全性評価：別日で実施する場合は，自覚症状・他覚所見の確認を最終日に実施することとした．
d.　被験者登録日から高悪性度神経膠腫疑い群では21日以内，低悪性度神経膠腫疑い群では35日以内に実施した．NMK36-PET/CT撮像日から高悪性度神経膠腫疑い群では14日以内，低悪性度神経膠腫疑い群では28日以内に実施した．
出典：NMK36-BT-P301試験　治験総括報告書　表9.5-1

### 2.7.6.8.2　治験対象患者

#### 2.7.6.8.2.1　患者の内訳

NMK36-BT-P301試験（以下，P301試験），NMK36-BT-P302試験（以下，P302試験）及び併合評価で解析したデータセットを図 2.7.6-24に示した．

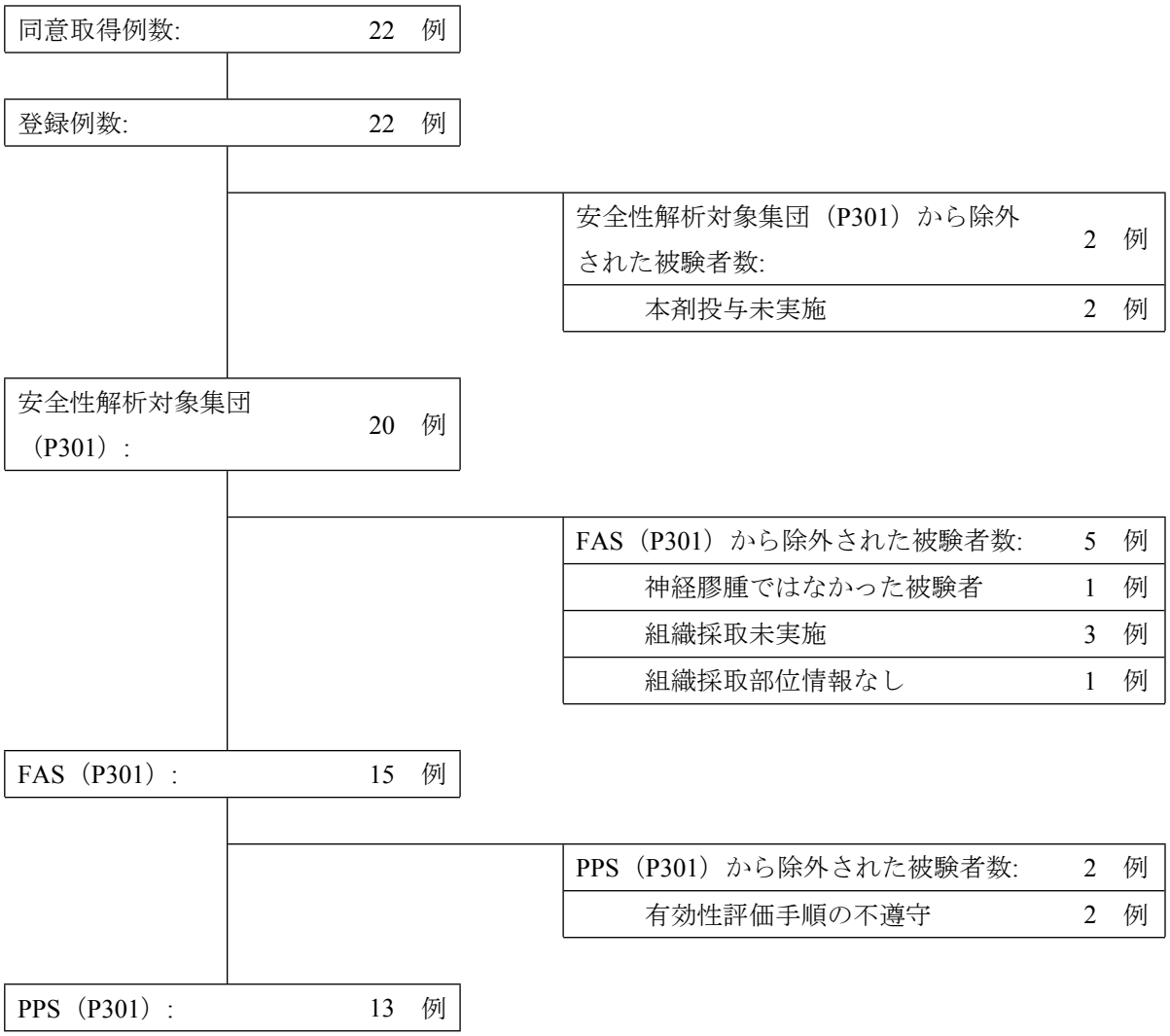
P301試験への参加同意を取得し登録された被験者は22例であり，このうち本剤が投与された被験者（安全性解析対象集団）は20例であった．本剤が投与された被験者20例のうち，17例の被験者が本治験を完了した．

P302 試験への参加同意を取得し登録された被験者は 26 例であり，このうち本剤が投与された被験者（安全性解析対象集団）は 25 例であった．本剤が投与された被験者 25 例のうち，24 例の被験者が本治験を完了した．

併合評価の対象となる被験者は 48 例であり，このうち本剤が投与された被験者（安全性解析対象集団）は 45 例であった．本剤が投与された被験者 45 例のうち，41 例の被験者が本治験を完了した．

図 2.7.6-24　解析したデータセット

［P301 試験］



［P302 試験/診断能評価］

| | |
|---|---|
| 同意取得例数: | 26　例 |

| | |
|---|---|
| 登録例数: | 26　例 |

| | |
|---|---|
| 安全性解析対象集団（P302）から除外された被験者数: | 1　例 |
| 本剤投与未実施 | 1　例 |

| | |
|---|---|
| 安全性解析対象集団（P302）: | 25　例 |

| | |
|---|---|
| FAS（P302/診断能評価）から除外された被験者数: | 4　例 |
| 組織採取未実施 | 1　例 |
| 組織採取部位情報なし | 2　例 |
| 有効性評価を行うのに満足しない | 1　例 |

| | |
|---|---|
| FAS（P302/診断能評価）: | 21　例 |

| | |
|---|---|
| PPS（P302/診断能評価）から除外された被験者数: | 2　例 |
| 組織採取部位情報作成手順の不遵守 | 2　例 |

| | |
|---|---|
| PPS（P302/診断能評価）: | 19　例 |

［併合評価］




出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　図 10.1-1 及び図 11.1-1

#### 2.7.6.8.2.2　治験実施計画書からの逸脱

P301 試験及び P302 試験では，治験実施計画からの逸脱は 14 例の被験者に 16 件報告され，このうち，重要な逸脱は 10 例 10 件であった．

重要な逸脱の内訳は，組み入れ基準不適合が 2 例 2 件（選択基準不適合の被験者の登録及び除外基準に該当した被験者の登録が各 1 例 1 件），検査方法の不遵守が 8 例 8 件（投与放射能量の規定の不遵守 1 例 1 件，ナビゲーション用 MRI の撮像条件の不遵守 2 例 2 件，腫瘍摘出範囲計画時及び組織採取時のスナップショット画像の保存方法の不遵守 5 例 5 件）であった．

#### 2.7.6.8.2.3　解析対象集団

解析対象集団（併合評価）の内訳を以下に要約した（図 2.7.6-24）．

- 安全性解析対象集団：48 例が登録され，このうち，本剤が投与されなかった 3 例を除く 45 例を安全性解析対象集団とした．
- FAS：安全性解析対象集団の 45 例のうち，9 例を除く 36 例を FAS とした．除外被験者 9 例の内訳は，「神経膠腫ではなかった被験者 1 例」，「組織採取未実施 4 例」，「組織採取部位情報なし 3 例」及び「有効性評価を行うのに満足しない 1 例」であった．
- PPS：FAS 36 例のうち，「有効性評価手順の不遵守 2 例」及び「組織採取部位情報作成手順の不遵守 2 例」を除く 32 例を PPS とした．

#### 2.7.6.8.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS（併合，P301 及び P302/診断能評価）及び安全性解析対象集団（P301）での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-62 に示した．人口統計学的及び他の基準値の特性に関する主要な結果を以下に要約した．

［FAS（併合）］

- 被験者全体では，性別は男性 72.2%（26/36 例），女性 27.8%（10/36 例）であり，年齢（平均値±標準偏差）は 54.6±15.1 歳であった．
- 被験者全体の KPS は 90%が 44.4%（16/36 例）で最も多かった．
- 悪性度疑い別では，年齢は「高悪性度神経膠腫疑い群」（62.0±13.4 歳）が「低悪性度神経膠腫疑い群」（41.7±7.6 歳）と比べて高く，性別は男性の割合が「高悪性度神経膠腫疑い群」78.3%（18/23 例）で「低悪性度神経膠腫疑い群」61.5%（8/13 例）と比べて高かった．
- 悪性度疑い別の KPS が 90%以上の割合は「低悪性度神経膠腫疑い群」100.0%（13/13 例）が「高悪性度神経膠腫疑い群」60.9%（14/23 例）と比べて高かった．その他の項目については「高悪性度神経膠腫疑い群」と「低悪性度神経膠腫疑い群」で大きな違いはなかった．

なお，FAS（P301）及び FAS（P302/診断能評価）の被験者全体の人口統計学的及び他の基準値の特性に特記すべき違いはなかった．

［安全性解析対象集団（P301）］

- 被験者全体では，性別は男性 65.0%（13/20 例），女性 35.0%（7/20 例）であり，年齢は 55.4±14.0 歳であった．
- 被験者全体の KPS は 90%が 55.0%（11/20 例）で最も多かった．
- 悪性度疑い別では，年齢は「高悪性度神経膠腫疑い群」（59.6±13.4 歳）が「低悪性度神経膠腫疑い群」（45.3±10.3 歳）と比べて高く，性別は男性の割合が「高悪性度神経膠腫疑い群」71.4%（10/14 例）で「低悪性度神経膠腫疑い群」50.0%（3/6 例）と比べて高かった．
- 悪性度疑い別の KPS が 90%以上の割合は「低悪性度神経膠腫疑い群」100.0%（6/6 例）が「高悪性度神経膠腫疑い群」78.6%（11/14 例）と比べて高かった．その他の項目については「高悪性度神経膠腫疑い群」と「低悪性度神経膠腫疑い群」で大きな違いはなかった．

表 2.7.6-62　人口統計学的及び他の基準値の特性

［FAS（併合）］

| 項目 | | 全体 | 高悪性度神経膠腫疑い群 | 低悪性度神経膠腫疑い群 |
|---|---|---|---|---|
| | | 被験者数（%）／記述統計量 | | |
| 対象被験者数 | | 36 | 23 | 13 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 54.6 | 62.0 | 41.7 |
| | 標準偏差 | 15.1 | 13.4 | 7.6 |
| | 最小値 | 31 | 38 | 31 |
| | 最大値 | 89 | 89 | 57 |
| 性別 | 男 | 26 (72.2) | 18 (78.3) | 8 (61.5) |
| | 女 | 10 (27.8) | 5 (21.7) | 5 (38.5) |
| KPS | 100% | 11 (30.6) | 5 (21.7) | 6 (46.2) |
| | 90% | 16 (44.4) | 9 (39.1) | 7 (53.8) |
| | 80% | 4 (11.1) | 4 (17.4) | 0 (0.0) |
| | 70% | 1 (2.8) | 1 (4.3) | 0 (0.0) |
| | 60% | 4 (11.1) | 4 (17.4) | 0 (0.0) |
| | 50%以下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

KPS：Karnofsky performance status

［FAS（P301）］

| 項目 | | 全体 | 高悪性度神経膠腫疑い群 | 低悪性度神経膠腫疑い群 |
|---|---|---|---|---|
| | | 被験者数（%）／記述統計量 | | |
| 対象被験者数 | | 15 | 11 | 4 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 58.3 | 62.4 | 47.3 |
| | 標準偏差 | 11.4 | 9.4 | 9.3 |
| | 最小値 | 37 | 42 | 37 |
| | 最大値 | 76 | 76 | 57 |
| 性別 | 男 | 10 (66.7) | 8 (72.7) | 2 (50.0) |
| | 女 | 5 (33.3) | 3 (27.3) | 2 (50.0) |
| KPS | 100% | 4 (26.7) | 4 (36.4) | 0 (0.0) |
| | 90% | 9 (60.0) | 5 (45.5) | 4 (100.0) |
| | 80% | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 70% | 1 (6.7) | 1 (9.1) | 0 (0.0) |
| | 60% | 1 (6.7) | 1 (9.1) | 0 (0.0) |
| | 50%以下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

KPS：Karnofsky performance Status

［FAS（P302/診断能評価）］

| 項目 | | 全体 | 高悪性度神経膠腫疑い群 | 低悪性度神経膠腫疑い群 |
|---|---|---|---|---|
| | | 被験者数（%）／記述統計量 | | |
| 対象被験者数 | | 21 | 12 | 9 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 52.0 | 61.6 | 39.2 |
| | 標準偏差 | 17.1 | 16.6 | 5.6 |
| | 最小値 | 31 | 38 | 31 |
| | 最大値 | 89 | 89 | 51 |
| 性別 | 男 | 16 (76.2) | 10 (83.3) | 6 (66.7) |
| | 女 | 5 (23.8) | 2 (16.7) | 3 (33.3) |
| KPS | 100% | 7 (33.3) | 1 (8.3) | 6 (66.7) |
| | 90% | 7 (33.3) | 4 (33.3) | 3 (33.3) |
| | 80% | 4 (19.0) | 4 (33.3) | 0 (0.0) |
| | 70% | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 60% | 3 (14.3) | 3 (25.0) | 0 (0.0) |
| | 50%以下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

KPS：Karnofsky performance Status

［安全性解析対象集団（P301）］

| 項目 | | 全体 | 高悪性度神経膠腫疑い群 | 低悪性度神経膠腫疑い群 |
|---|---|---|---|---|
| | | 被験者数（%）／記述統計量 | | |
| 対象被験者数 | | 20 | 14 | 6 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 55.4 | 59.6 | 45.3 |
| | 標準偏差 | 14.0 | 13.4 | 10.3 |
| | 最小値 | 23 | 23 | 31 |
| | 最大値 | 76 | 76 | 57 |
| 性別 | 男 | 13 (65.0) | 10 (71.4) | 3 (50.0) |
| | 女 | 7 (35.0) | 4 (28.6) | 3 (50.0) |
| KPS | 100% | 6 (30.0) | 5 (35.7) | 1 (16.7) |
| | 90% | 11 (55.0) | 6 (42.9) | 5 (83.3) |
| | 80% | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 70% | 2 (10.0) | 2 (14.3) | 0 (0.0) |
| | 60% | 1 (5.0) | 1 (7.1) | 0 (0.0) |
| | 50%以下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

KPS：Karnofsky performance status

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 11.2-1

#### 2.7.6.8.4　投与放射能

安全性解析対象集団（併合）での治験薬の用量集計を表 2.7.6-63，治験薬の用法集計を表 2.7.6-64 に示した．

安全性解析対象集団（併合）45 例の投与放射能量（平均値±標準偏差）は，177.25±62.82MBq であった．1 バイアル全量投与が実施されなかった被験者が，高悪性度神経膠腫疑い群に 1 例（2.2%）認められた．また，規定範囲から外れた放射能量が投与された被験者が 2 例みられた．高悪性度神経膠腫疑い群（30 例）の投与放射能量は 173.23±66.52MBq，低悪性度神経膠腫疑い群（15 例）は 185.30±55.95MBq であり，大きな違いはなかった．

表 2.7.6-63　治験薬の用量集計［安全性解析対象集団（併合）］

| 項目 | | 全体 | 高悪性度神経膠腫疑い群 | 低悪性度神経膠腫疑い群 |
|---|---|---|---|---|
| 例数 | | 45 | 30 | 15 |
| 投与放射能量（MBq） | 平均値 | 177.25 | 173.23 | 185.30 |
| | 標準偏差 | 62.82 | 66.52 | 55.95 |
| | 最小値 | 64.8 | 64.8 | 86.3 |
| | 最大値 | 303.6 | 303.6 | 266.2 |
| 1 バイアル全量投与（例数） | あり | 44 (97.8) | 29 (96.7) | 15 (100.0) |
| | なし | 1 (2.2) | 1 (3.3) | 0 (0.0) |

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 12.1-1

PET 撮像は本剤投与後 10 分以降 50 分までに撮像を開始して 10 分間撮像を行い，60 分以内に撮像を終了するものと規定した．

全ての被験者の撮像は規定時間内に開始された．

表 2.7.6-64　治験薬の用法集計［安全性解析対象集団（併合）］

| 項目 | | 全体 | | | 高悪性度神経膠腫疑い群 | | | 低悪性度神経膠腫疑い群 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 全体 | 10～30 分未満 [a] | 30～50 分 [a] | 全体 | 10～30 分未満 [a] | 30～50 分 [a] | 全体 | 10～30 分未満 [a] | 30～50 分 [a] |
| 例数 | | 45 | 32 | 13 | 30 | 21 | 9 | 15 | 11 | 4 |
| PET 撮像開始時間（分）[a] | 平均値 | 20.8 | 13.9 | 37.7 | 20.2 | 13.1 | 36.6 | 21.9 | 15.3 | 40.3 |
| | 標準偏差 | 11.8 | 3.9 | 6.0 | 11.8 | 3.7 | 6.0 | 12.3 | 4.1 | 5.9 |
| | 最小値 | 10 | 10 | 30 | 10 | 10 | 30 | 11 | 11 | 32 |
| | 最大値 | 46 | 25 | 46 | 43 | 25 | 43 | 46 | 25 | 46 |

a.　本剤投与からの経過時間（撮像開始時刻－投与時刻）

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 12.1-2

#### 2.7.6.8.5　有効性の結果

##### 2.7.6.8.5.1　主要評価項目：評価領域 1 の陽性的中率

中央画像判定委員により組織採取部位が評価領域 1（ナビ用造影 T1 強調「不明瞭」かつ NMK36「集積あり」）と判定された症例を対象に，陽性的中率（当該組織が病理組織学的に腫瘍と判定された症例の割合）を算出した．評価領域 1 の陽性的中率［FAS（併合）］を表 2.7.6-65 に示した．なお，P301 試験と P302 試験の併合の妥当性を説明する目的から，各試験の 95%信頼区間が重なることを示す際に，P301 試験及び P302 試験間で 95%信頼区間の算出方法の統一を図るため，Clopper-Pearson 法を用いて算出した信頼区間に加えて Wilson 法を用いて算出した信頼区間も追加することとした．

FAS（併合）25 例の陽性的中率［症例数，95%信頼区間（Clopper-Pearson 法及び Wilson 法），以下同様］は 88.0%（22/25 例，68.8-97.5%，70.0-95.8%）であった．帰無仮説下での正規近似による検定を実施した結果，必要被験者数の設定に用いた診断の下限閾値 70%を統計的に有意に上回った（p＝0.003）．PPS（併合）21 例でも 90.5%（19/21 例，69.6-98.8%，71.1-97.3%）と同様の結果であった．

また，FAS（P301）11 例の陽性的中率は 100.0%（11/11 例，71.5-100.0%，74.1-100.0%），FAS（P302/診断能評価）14 例の陽性的中率は 78.6%（11/14 例，49.2-95.3%，52.4-92.4%）であった．

表 2.7.6-65　評価領域 1 の陽性的中率［FAS（併合）］

| | | 中央画像判定結果<br>評価領域 1 と判定された症例数 | 陽性的中率（%） | 陽性的中率の 1 標本 2 項検定 [a] 片側 p 値 | 陽性的中率の 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法） | 陽性的中率の 95%信頼区間（Wilson 法） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 中央病理診断結果 | 腫瘍 | 22 | 88.0 | p＝0.003 | 68.8-97.5 | 70.0-95.8 |
| | 非腫瘍 | 3 | | | | |
| | 合計 | 25 | | | | |

a.　1 標本 2 項検定：帰無仮説　陽性的中率≦70.0%
対立仮説　陽性的中率＞70.0%
有意水準　片側 2.5%

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 11.4-1

##### 2.7.6.8.5.2　副次的評価項目：評価領域 2 の陽性的中率

中央画像判定委員により組織採取部位が評価領域 2（ナビ用造影 T1 強調「明瞭」かつ NMK36「集積あり」）と判定された症例を対象に，陽性的中率を算出した結果を表 2.7.6-66 に示した．

陽性的中率［症例数，95%信頼区間（Wilson 法），以下同様］は 100.0%（3/3 例，43.9-100.0%）であった．この 3 例は全て高悪性度神経膠腫疑い群であった．

表 2.7.6-66　評価領域 2 の陽性的中率［FAS（併合）］

| | | 中央画像判定結果<br>評価領域 2 と判定された症例数 | 陽性的中率（%） | 陽性的中率の 95%信頼区間（Wilson 法） |
|---|---|---|---|---|
| 中央病理診断結果 | 腫瘍 | 3 | 100.0 | 43.9-100.0 |
| | 非腫瘍 | 0 | | |
| | 合計 | 3 | | |

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 11.4-2

#### 2.7.6.8.5.3　副次的評価項目：PET（＋）領域の陽性的中率

中央画像判定委員により組織採取部位が PET（＋）と判定された症例（組織採取部位が評価領域 1 又は評価領域 2 と判定された症例を合わせた症例）を対象に，陽性的中率を算出した結果，FAS（併合）28 例の陽性的中率（症例数，95%信頼区間）は 89.3%（25/28 例，72.8-96.3%）であった．

#### 2.7.6.8.5.4　副次的評価項目：評価領域 1 における，登録時の悪性度疑い別の陽性的中率

##### 2.7.6.8.5.4.1　実施医療機関で造影（－）PET（＋）領域が存在すると判定された症例の割合

実施医療機関による組織採取部位の計画で造影（－）PET（＋）領域が存在すると判定された症例の割合を算出した結果を表 2.7.6-67 に示した．

FAS（併合）36 例の造影（－）PET（＋）領域が存在する症例の割合（症例数，95%信頼区間，以下同様）は 80.6%（29/36 例，65.0-90.2%）であった．

登録時の悪性度疑い別では，高悪性度神経膠腫疑い群が 91.3%（21/23 例，73.2-97.6%），低悪性度神経膠腫疑い群が 61.5%（8/13 例，35.5-82.3%）であり，高悪性度神経膠腫疑い群で高い傾向が認められた．

表 2.7.6-67　実施医療機関で造影（－）PET（＋）領域が存在すると判定された症例の割合［FAS（併合）］

| 登録時の悪性度疑い | 対象例数 | 造影（－）PET（＋）領域の存在あり | ありの割合（%） | 95%信頼区間（Wilson 法） |
|---|---|---|---|---|
| 全症例 | 36 | 29 | 80.6 | 65.0-90.2 |
| 高悪性度神経膠腫疑い群 | 23 | 21 | 91.3 | 73.2-97.6 |
| 低悪性度神経膠腫疑い群 | 13 | 8 | 61.5 | 35.5-82.3 |

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 11.4-4

##### 2.7.6.8.5.4.2　評価領域 1 における，登録時の悪性度疑い別の陽性的中率

評価領域 1 における，登録時の悪性度疑い別の陽性的中率を表 2.7.6-68 に示した．

FAS（併合）25 例の登録時の悪性度疑い別の評価領域 1 の陽性的中率（症例数，95%信頼区間，以下同様）は，高悪性度神経膠腫疑い群が 88.9%（16/18 例，67.2-96.9%）及び低悪性度神経

膠腫疑い群が 85.7%（6/7 例，48.7-97.4%）であり，いずれの群においても高い陽性的中率を示した．

表 2.7.6-68　評価領域 1 における，登録時の悪性度疑い別の陽性的中率［FAS（併合）］

〔高悪性度神経膠腫疑い群〕

| | | 中央画像判定結果<br>評価領域 1 と判定された症例数 | 陽性的中率<br>(%) | 陽性的中率の<br>95%信頼区間<br>(Wilson 法) |
|---|---|---|---|---|
| 中央病理診断結果 | 腫瘍 | 16 | 88.9 | 67.2-96.9 |
| | 非腫瘍 | 2 | | |
| | 合計 | 18 | | |

〔低悪性度神経膠腫疑い群〕

| | | 中央画像判定結果<br>評価領域 1 と判定された症例数 | 陽性的中率<br>(%) | 陽性的中率の<br>95%信頼区間<br>(Wilson 法) |
|---|---|---|---|---|
| 中央病理診断結果 | 腫瘍 | 6 | 85.7 | 48.7-97.4 |
| | 非腫瘍 | 1 | | |
| | 合計 | 7 | | |

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 11.4-5

#### 2.7.6.8.5.5　副次的評価項目：PET 撮像時間の範囲ごとの陽性的中率

PET 撮像時間の範囲ごと（PET 撮像開始時間が本剤投与後 10 分から 30 分未満又は投与後 30 分から 50 分）の陽性的中率を表 2.7.6-69 に示した．

FAS（併合）25 例の PET 撮像時間の範囲ごとの陽性的中率（症例数，95%信頼区間，以下同様）は，本剤投与後 10 分から 30 分未満症例が 89.5%（17/19 例，68.6-97.1%），投与後 30 分から 50 分症例が 83.3%（5/6 例，43.6-97.0%）であり，撮像開始時間によらず高い陽性的中率を示した．

表 2.7.6-69　PET 撮像時間の範囲ごとの陽性的中率［FAS（併合）］

〔PET 撮像開始時間：本剤投与後 10 分から 30 分未満症例〕

| | | 中央画像判定結果<br>評価領域 1 と判定された症例数 | 陽性的中率<br>(%) | 陽性的中率の<br>95%信頼区間<br>(Wilson 法) |
|---|---|---|---|---|
| 中央病理診断結果 | 腫瘍 | 17 | 89.5 | 68.6-97.1 |
| | 非腫瘍 | 2 | | |
| | 合計 | 19 | | |

〔PET 撮像開始時間：本剤投与後 30 分から 50 分症例〕

| | | 中央画像判定結果<br>評価領域 1 と判定された症例数 | 陽性的中率（%） | 陽性的中率の 95%信頼区間（Wilson 法） |
|---|---|---|---|---|
| 中央病理診断結果 | 腫瘍 | 5 | 83.3 | 43.6-97.0 |
| | 非腫瘍 | 1 | | |
| | 合計 | 6 | | |

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 11.4-6

### 2.7.6.8.5.6　副次的評価項目：全採取組織に対する本剤画像の感度及び特異度

全採取組織に対する本剤画像の感度（中央病理診断結果が「腫瘍」のうち，中央画像判定結果で「NMK36 集積あり」と判定された割合）及び特異度（中央病理診断結果が「非腫瘍」のうち，中央画像判定結果で「NMK36 集積なし」と判定された割合）を算出した結果を表 2.7.6-70 に示した．

FAS（併合）の全採取組織（63 箇所）に対する感度（組織数，95%信頼区間）は 58.0%（29/50 箇所，44.2-70.6%），特異度（組織数，95%信頼区間）は 61.5%（8/13 箇所，35.5-82.3%）であった．

表 2.7.6-70　全採取組織に対する本剤画像の感度及び特異度［FAS（併合）］

| 項目 | | 中央画像判定結果<br>本剤画像<br>NMK36 集積あり | <br><br>NMK36 集積なし | 合計 | 感度（%）[a]<br>（95%信頼区間：Wilson 法） | 特異度（%）[b]<br>（95%信頼区間：Wilson 法） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 中央病理診断結果 | 腫瘍 | 29 (46.0) | 21 (33.3) | 50 | 58.0<br>(44.2-70.6) | 61.5<br>(35.5-82.3) |
| | 非腫瘍 | 5 (7.9) | 8 (12.7) | 13 | | |
| | 合計 | 34 | 29 | 63 | | |

a.　中央病理診断結果が腫瘍のうち，中央画像判定結果で NMK36 集積ありと判定された割合
b.　中央病理診断結果が非腫瘍のうち，中央画像判定結果で NMK36 集積なしと判定された割合
出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 11.4-7

### 2.7.6.8.5.7　副次的評価項目：PET（－）領域の陰性的中率

FAS（併合）36 例のうち，中央画像判定委員により組織 C が PET（－）と判定された 26 例を対象に，陰性的中率（当該組織が病理組織学的に非腫瘍と判定された症例の割合）を算出した結果を表 2.7.6-71 に示した．

FAS（併合）のうち組織 C が PET（－）と判定された 26 例の陰性的中率（症例数，95%信頼区間，以下同様）は 30.8%（8/26 例，16.5-50.0%）であった．登録時の悪性度疑い別では，高悪性度神経膠腫疑い群が 44.4%（8/18 例，24.6-66.3%），低悪性度神経膠腫疑い群が 0.0%（0/8 例，0.0-32.4%）であった．FAS（P301）と FAS（P302/診断能評価）それぞれの陰性的中率は 30.0%（3/10 例，10.8-60.3%）と 31.3%（5/16 例，14.2-55.6%）と同程度であった．

表 2.7.6-71　PET（－）領域の陰性的中率［FAS（併合）のうち組織 C が PET（－）と判定された 26 例］

| | | 中央画像判定結果<br>PET 陰性と判定された症例数 | 陰性的中率[%] | 陰性的中率の95%信頼区間<br>(Wilson 法) |
|---|---|---|---|---|
| 中央病理診断結果 | 非腫瘍 | 8 | 30.8 | 16.5-50.0 |
| | 腫瘍 | 18 | | |
| | 合計 | 26 | | |

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 11.4-16

#### 2.7.6.8.5.8　副次的評価項目：PET（－）領域の非腫瘍または WHO グレード II 以下の的中率

FAS（併合）36 例のうち，中央画像判定にて組織 C が PET（－）と判定された 26 例について，非腫瘍または WHO グレード II 以下の的中率（当該組織が中央病理診断にて病理組織学的に非腫瘍または WHO グレード II 以下の腫瘍と判定された症例の割合）を算出した結果を表 2.7.6-72 に示した．

FAS（併合）6 例の非腫瘍または WHO グレード II 以下の的中率（症例数，95%信頼区間，以下同様）は 92.3%（24/26 例，75.9-97.9%）であった．登録時の悪性度疑い別では，高悪性度神経膠腫疑い群が 88.9%（16/18 例，67.2-96.9%），低悪性度神経膠腫疑い群が 100.0%（8/8 例，67.6-100.0%）であった．FAS（P301）では 100.0%（10/10 例，72.2-100.0%），FAS（P302/診断能評価）では 87.5%（14/16 例，64.0-96.5%）であった．

表 2.7.6-72　PET（－）領域の非腫瘍または WHO グレード II 以下の的中率［FAS（併合）のうち組織 C が PET（－）と判定された 26 例］

| | | 中央画像判定結果<br>中央画像判定において PET 陰性と判定された症例数 | 的中率[%] | 的中率の95%信頼区間<br>(Wilson 法) |
|---|---|---|---|---|
| 中央病理診断結果 | 非腫瘍または WHO グレード II 以下の腫瘍 | 24 | 92.3 | 75.9-97.9 |
| | WHO グレード III 以上の腫瘍 | 2 | | |
| | 合計 | 26 | | |

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 11.4-17

#### 2.7.6.8.5.9　副次的評価項目：腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標の探索

組織採取部位における SUVmax，T/N（対側）比，T/N（小脳）比及び%SUVmax の 4 つの指標を評価し，腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標を探索的に検討した．

### 2.7.6.8.5.9.1　組織採取部位における半定量的指標の評価

組織採取部位における半定量的指標の中央病理診断結果ごとの記述統計量を算出し，腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標を探索した結果を表 2.7.6-73 に，散布図を図 2.7.6-25 に示した．

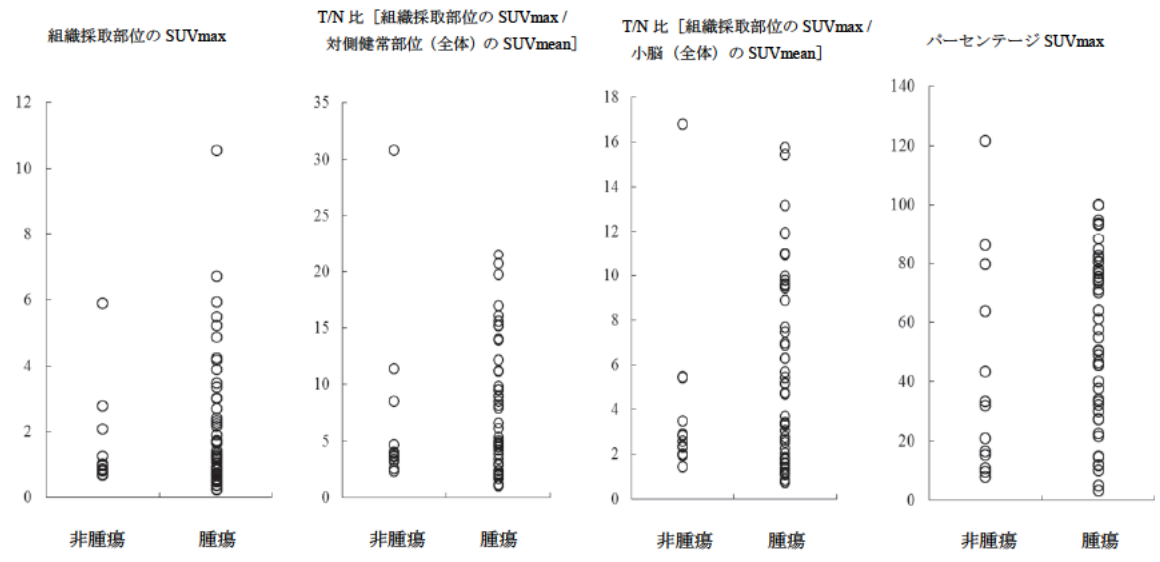
FAS（併合）（全採取組織：63 箇所）の組織採取部位の SUVmax（平均±標準偏差，以下同様）は，「腫瘍」（50 箇所）が 2.11±2.04，「非腫瘍」（13 箇所）が 1.50±1.46 であった．同様に，T/N（対側）比は，それぞれ 7.41±5.72 及び 6.64±7.69，T/N（小脳）比では 5.16±4.10 及び 3.97±4.05，%SUVmax では 56.0±29.0 及び 41.6±35.7 であり，いずれも「非腫瘍」と比べて「腫瘍」が高かったものの，それぞれの指標の「腫瘍」と「非腫瘍」の分布は部分的には重なっていた．

表 2.7.6-73　腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標の探索［FAS（併合）］

| 中央病理診断結果 | 記述統計量 | 組織採取部位の SUVmax | T/N 比［組織採取部位の SUVmax / 対側健常部位（全体）の SUVmean］ | T/N 比［組織採取部位の SUVmax / 小脳（全体）の SUVmean］ | %SUVmax |
|---|---|---|---|---|---|
| 腫瘍 | 組織数 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 平均値 | 2.11 | 7.41 | 5.16 | 56.0 |
| | 標準偏差 | 2.04 | 5.72 | 4.10 | 29.0 |
| | 最小値 | 0.23 | 1.06 | 0.74 | 3.4 |
| | 最大値 | 10.55 | 21.50 | 15.75 | 100.0 |
| 非腫瘍 | 組織数 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| | 平均値 | 1.50 | 6.64 | 3.97 | 41.6 |
| | 標準偏差 | 1.46 | 7.69 | 4.05 | 35.7 |
| | 最小値 | 0.68 | 2.37 | 1.47 | 7.9 |
| | 最大値 | 5.90 | 30.80 | 16.79 | 121.5 |

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 11.4-8

図 2.7.6-25　腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標の探索（散布図）［FAS（併合）］




出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　図 11.4-1

#### 2.7.6.8.5.9.2　腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標の探索（ROC 曲線）

FAS（併合）での ROC 曲線の AUC は，%SUVmax が 0.648 と最も高く，以下，SUVmax では 0.572，T/N（対側）比では 0.563，T/N（小脳）比では 0.551 であった．

#### 2.7.6.8.5.9.3　腫瘍範囲を適切に描出できる半定量的指標の Cut-off 値と感度・特異度

SUVmax について，Youden index による Cut-off 値 1.05 以上を「腫瘍」，1.05 未満を「非腫瘍」と分類した場合，感度（95%信頼区間，以下同様）は 62.0%（48.2-74.1%），特異度（95%信頼区間，以下同様）は 69.2%（42.4-87.3%）であった．

T/N（対側）比について，Youden index による Cut-off 値 4.70 以上を「腫瘍」，4.70 未満を「非腫瘍」と分類した場合，感度は 58.0%（44.2-70.6%），特異度は 76.9%（49.7-91.8%）であった．

T/N（小脳）比について，Youden index による Cut-off 値 5.67 以上を「腫瘍」，5.67 未満を「非腫瘍」と分類した場合，感度は 38.0%（25.9-51.8%），特異度は 92.3%（66.7-98.6%）であった．

%SUVmax について，Youden index による Cut-off 値 45.7 以上を「腫瘍」，45.7 未満を「非腫瘍」と分類した場合，感度は 66.0%（52.2-77.6%），特異度は 69.2%（42.4-87.3%）であった．

#### 2.7.6.8.5.10　副次的評価項目：悪性度と半定量的指標の相関（散布図，順序ロジスティック解析）

実施医療機関の病理診断結果（確定診断）の WHO グレードによる悪性度ごとの，半定量的指標の記述統計量を表 2.7.6-74 に示した．また，悪性度ごとの半定量的指標の散布図及び対応のない t 検定の結果を図 2.7.6-26 に示した．さらに，悪性度と半定量的指標の順序ロジスティック解析結果を図 2.7.6-27 に図示した．

FAS（併合）の腫瘍領域全体の SUVmax（平均±標準偏差，以下同様）は，グレード I（1 例）が 4.46（1 例のため標準偏差は算出不能），グレード II（14 例）が 1.62±1.04，グレード III（5 例）が 2.14±0.56 及びグレード IV（16 例）が 7.00±2.34 であった．

腫瘍領域全体の SUVmax について，WHO グレードごとの対応のない t 検定の結果，グレード I vs II（p＝0.021），グレード I vs III（p＝0.020），グレード II vs IV（p＜0.001）及びグレード III vs IV（p＜0.001）で有意差がみられた．T/N（対側）比及び T/N（小脳）比も同様であった．

順序ロジスティック解析の結果，比例オッズ性はスコア検定により棄却された（p＜0.001）ため，比例オッズ性が成立するとした帰無仮説は採択されなかった．しかしながら，各グレードの確率のモデル予測値から SUVmax が高くなるに従い，悪性度も高くなる傾向がみられた．T/N（対側）比及び T/N（小脳）比も同様の結果であった．

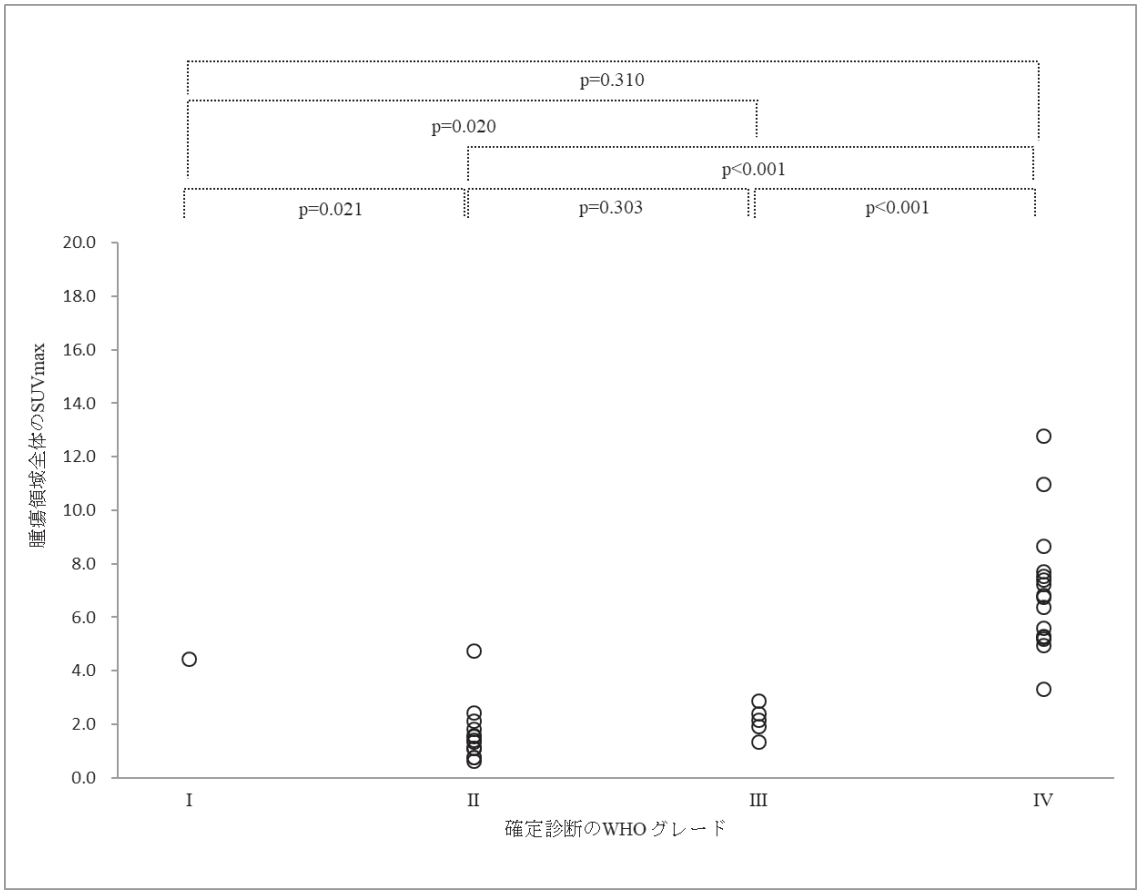
表 2.7.6-74　悪性度ごとの腫瘍領域全体の SUVmax［FAS（併合）］

| 確定診断の WHO グレード | I | II | III | IV |
|---|---|---|---|---|
| 症例数 | 1 | 14 | 5 | 16 |
| 平均 | 4.46 | 1.62 | 2.14 | 7.00 |
| 標準偏差 | － | 1.04 | 0.56 | 2.34 |
| 最小値 | 4.46 | 0.65 | 1.35 | 3.34 |
| 中央値 | 4.46 | 1.40 | 2.17 | 6.79 |

| 確定診断の WHO グレード | I | II | III | IV |
|---|---|---|---|---|
| 最大値 | 4.46 | 4.76 | 2.87 | 12.79 |

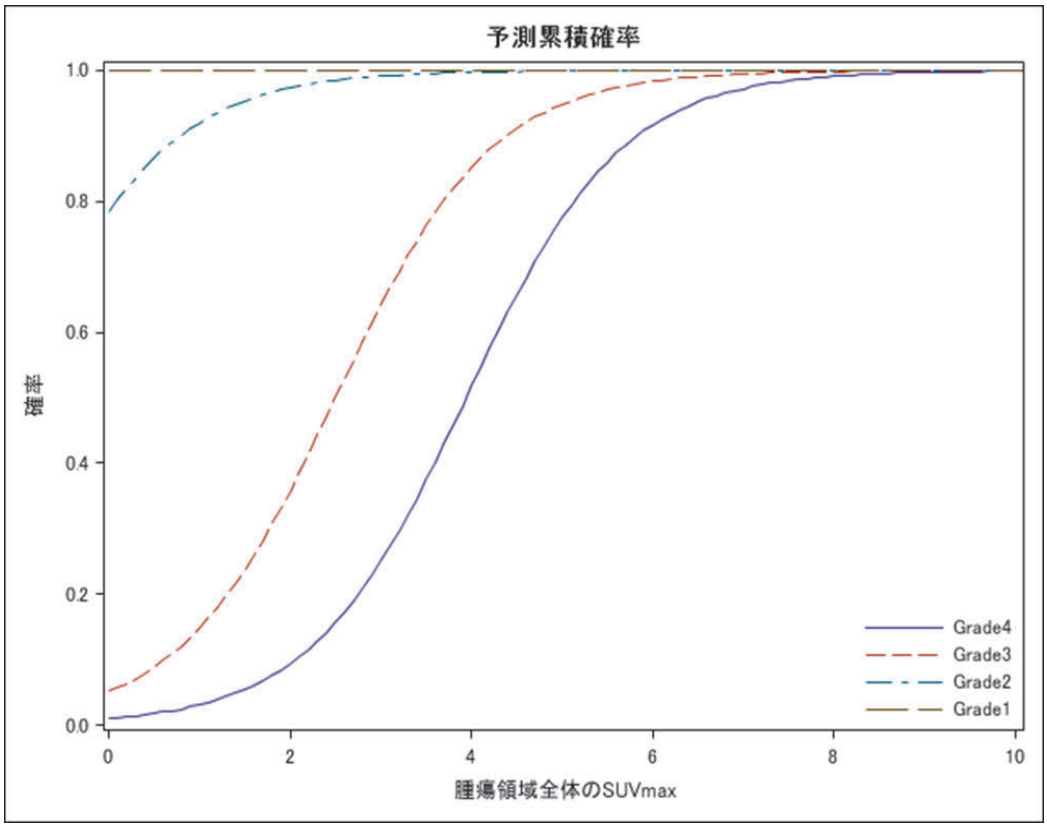
出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 11.4-18

図 2.7.6-26　悪性度と腫瘍領域全体の SUVmax の散布図［FAS（併合）］




出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　図 11.4-3

図 2.7.6-27　悪性度と腫瘍領域全体の SUVmax の順序ロジスティック解析［FAS（併合）］




| 比例オッズ条件のスコア検定 | | | c 統計量 |
|---|---|---|---|
| カイ二乗値 | 自由度 | P 値 | |
| 30.9761 | 2 | ＜0.001 | 0.912 |

| パラメーター | 区分 | 基準 | パラメータ推定値 | パラメータ推定値の 95%信頼区間(Wald) | オッズ比 | オッズ比の 95%信頼区間 (Wald) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 腫瘍領域全体の SUVmax | 1 増加ごと | － | 1.167 | 0.570 - 1.765 | 3.213 | 1.768 - 5.839 |
| Intercept | グレード I | ＊ | － | － | | |
| | グレード II | | 1.282 | -0.997 - 3.561 | | |
| | グレード III | | -2.919 | -4.648 - -1.190 | | |
| | グレード IV | | -4.601 | -6.990 - -2.211 | | |

| 腫瘍領域全体の SUVmax | 確率のモデル予測値(%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | グレード I | グレード II | グレード III | グレード IV |
| 0 | 21.7 | 73.2 | 4.1 | 1.0 |
| 2.5 | 1.5 | 48.5 | 34.3 | 15.7 |
| 5 | 0.1 | 5.0 | 17.4 | 77.5 |
| 7.5 | 0.0 | 0.3 | 1.3 | 98.5 |
| 10 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 99.9 |

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　図 11.4-4

#### 2.7.6.8.5.11　副次的評価項目：本剤画像の判定結果に対する読影者間一致率

3 名の中央画像判定委員（PET 担当）の全採取組織及び採取組織（組織 A，組織 B，組織 C）ごとに対する PET 集積有無の判定結果［判定(a)，判定(b)，判定(c)］について，読影者 2 名を 1 組としてそれぞれの一致率及びκ係数を算出し（計 3 組），本剤画像読影の再現性を評価した結果を表 2.7.6-75 に示した．

FAS（併合）の全組織（63 箇所）に対する一致率及びκ係数は，判定(a) (b)間がそれぞれ 90.5%（80.7-95.6%），0.809（0.664-0.954），判定(a) (c)間が 87.3%（76.9-93.4%），0.745（0.583-0.907），判定(b) (c)間が 90.5%（80.7-95.6%），0.809（0.666-0.952）であり，いずれも高い一致率を示した．

表 2.7.6-75　本剤画像の判定結果に対する読影者間一致率［FAS（併合）］

| 項目 | | 判定(a) | | | 読影者間一致率 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 本剤集積あり | 本剤集積なし | 合計 | 一致率（%）（95%信頼区間）[a] | κ係数（95%信頼区間）[a] |
| 判定(b) | 本剤集積あり | 29 (46.0) | 3 (4.8) | 32 | 90.5 (80.7-95.6) | 0.809 (0.664-0.954) |
| | 本剤集積なし | 3 (4.8) | 28 (44.4) | 31 | | |
| | 合計 | 32 | 31 | 63 | | |

a.　Wilson 法

| 項目 | | 判定(a) | | | 読影者間一致率 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 本剤集積あり | 本剤集積なし | 合計 | 一致率（%）（95%信頼区間）[a] | κ係数（95%信頼区間）[a] |
| 判定(c) | 本剤集積あり | 31 (49.2) | 7 (11.1) | 38 | 87.3 (76.9-93.4) | 0.745 (0.583-0.907) |
| | 本剤集積なし | 1 (1.6) | 24 (38.1) | 25 | | |
| | 合計 | 32 | 31 | 63 | | |

a.　Wilson 法

| 項目 | | 判定(b) | | | 読影者間一致率 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 本剤集積あり | 本剤集積なし | 合計 | 一致率（%）（95%信頼区間）[a] | κ係数（95%信頼区間）[a] |
| 判定(c) | 本剤集積あり | 32 (50.8) | 6 (9.5) | 38 | 90.5 (80.7-95.6) | 0.809 (0.666-0.952) |
| | 本剤集積なし | 0 (0.0) | 25 (39.7) | 25 | | |
| | 合計 | 32 | 31 | 63 | | |

a.　Wilson 法

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 11.4-10

#### 2.7.6.8.5.12　副次的評価項目：造影（＋）PET（－）領域の評価

FAS（併合）36 例のうち，高悪性度神経膠腫疑い群 3 例に造影（＋）PET（－）領域が認められた．この 3 例のうち 2 例で ring enhancement を認めると報告され，残る 1 例も担当医へのヒアリングの結果，他の 2 例同様に ring enhancement を認める病態とのことであった．

#### 2.7.6.8.5.13　副次的評価項目：本剤画像が腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合

##### 2.7.6.8.5.13.1　本剤画像上乗せによる腫瘍摘出範囲の評価

本剤画像による情報が被験者の手術計画等にどの程度影響を及ぼしたか評価するために，治験責任医師等が本剤画像上乗せにより計画した摘出範囲分類を表 2.7.6-76 に示した．

摘出範囲分類の参考とした図を図 2.7.6-28 に示した．

FAS（併合）36 例での本剤画像上乗せにより計画した摘出範囲分類の評価は，IC が 8 例で最も多く，次いで IIIA，IIIC 及び VI が各 5 例，IA，IB，IIB 及び IIIB が各 3 例，IV が 1 例であった．

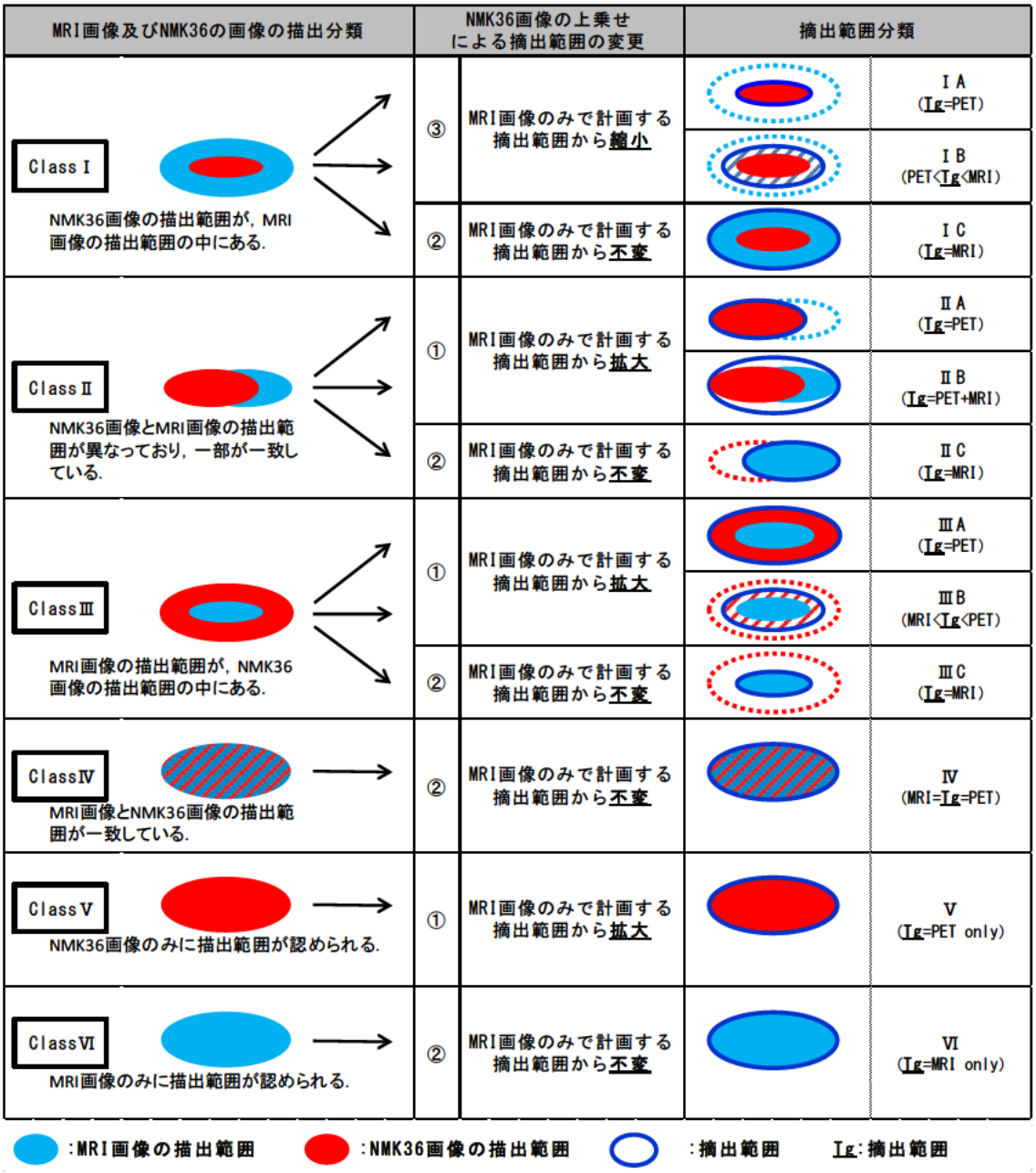
悪性度疑い別の高悪性度神経膠腫疑い群 23 例では，IIIA 及び IIIC が各 5 例で最も多く，低悪性度神経膠腫疑い群 13 例では，IC 及び VI が各 5 例で最も多かった．

表 2.7.6-76　本剤画像上乗せによる腫瘍摘出範囲の評価［FAS（併合）］

| 項目 | | 全体 | 高悪性度神経膠腫疑い群 | 低悪性度神経膠腫疑い群 |
|---|---|---|---|---|
| 例数 | | 36 | 23 | 13 |
| 摘出範囲分類 | IA | 3 | 0 | 3 |
| | IB | 3 | 3 | 0 |
| | IC | 8 | 3 | 5 |
| | IIA | 0 | 0 | 0 |
| | IIB | 3 | 3 | 0 |
| | IIC | 0 | 0 | 0 |
| | IIIA | 5 | 5 | 0 |
| | IIIB | 3 | 3 | 0 |
| | IIIC | 5 | 5 | 0 |
| | IV | 1 | 1 | 0 |
| | V | 0 | 0 | 0 |
| | VI | 5 | 0 | 5 |

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 11.4-12

図 2.7.6-28　摘出範囲分類の参考図〔B. Pirotte, et al. J Neurosurg. 2006.[3] Fig4 改変〕




出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　[参考図]（56 頁）

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

本剤画像が腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合を算出した結果を表 2.7.6-77 に示した．表中の「拡大」，「縮小」及び「不変」は図 2.7.6-28 を参考とした．

FAS（併合）36 例の，本剤画像が腫瘍摘出範囲の「拡大又は縮小」に寄与した割合（症例数，以下同様）は 47.2%（17/36 例）であり，そのうち「拡大」が 30.6%（11/36 例），「縮小」が 16.7%（6/36 例）であった．

悪性度疑い別では，高悪性度神経膠腫疑い群の「拡大又は縮小」が 60.9%（14/23 例），そのうち「拡大」が 47.8%（11/23 例），「縮小」が 13.0%（3/23 例），低悪性度神経膠腫疑い群では「拡大又は縮小」に寄与した症例は全て「縮小」で 23.1%（3/13 例）であった．

以上，「拡大」に寄与した症例の割合は高悪性度神経膠腫疑い群で高く，低悪性度神経膠腫疑い群では認められなかった．また，低悪性度神経膠腫疑い群では「不変」の割合が 76.9%（10/13 例）と高かった．

表 2.7.6-77　本剤画像が腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合［FAS（併合）］

| 項目 | | 高悪性度神経膠腫疑い群 | 低悪性度神経膠腫疑い群 | 全体 |
|---|---|---|---|---|
| 治療計画の変更 | 拡大 | 11 (47.8) | 0 (0.0) | 11 |
| | 不変 | 9 (39.1) | 10 (76.9) | 19 |
| | 縮小 | 3 (13.0) | 3 (23.1) | 6 |
| | 合計 | 23 | 13 | 36 |
| （拡大又は縮小）に寄与した割合（%） | | 60.9 | 23.1 | 47.2 |
| （拡大）に寄与した割合（%） | | 47.8 | 0.0 | 30.6 |
| （縮小）に寄与した割合（%） | | 13.0 | 23.1 | 16.7 |

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 11.4-13

#### 2.7.6.8.5.14　副次的評価項目：PET（＋）領域と PET（－）領域から採取した組織の病理組織学的所見の比較

同一症例内で，組織採取部位が PET（＋）領域と判定された組織と PET（－）領域と判定された組織の病理組織学的所見（悪性度）の比較をした結果を表 2.7.6-78 に示した．

悪性度をグレードで比較した場合，同一症例で「PET（＋）領域と PET（－）領域が採取できた症例」は 19 例であった．これらのうち，悪性度が「PET（＋）＞PET（－）」であった症例の割合が 52.6%（10/19 例）で最も高く，次いで「PET（＋）＝PET（－）」が 42.1%（8/19 例），「PET（－）＞PET（＋）」が 5.3%（1/19 例）の順であった．また，「2 つの組織の組織採取部位がいずれも FLAIR/T2（＋）領域と判定された症例」には 19 例中 17 例が該当した．

悪性度を Ki-67 で比較した場合，同一症例で「PET（＋）領域と PET（－）領域が採取できた症例」は 20 例であった．これらのうち，悪性度が「PET（＋）＞PET（－）」であった症例の割合が 65.0%（13/20 例）で最も高く，次いで「PET（－）＞PET（＋）」が 35.0%（7/20 例）で，「PET（＋）＝PET（－）」の症例はなかった．また，「2 つの組織の組織採取部位がいずれも FLAIR/T2（＋）領域と判定された症例」には 20 例中 18 例が該当した．

悪性度を腫瘍細胞推定比率で比較した場合，同一症例で「PET（＋）領域と PET（－）領域が採取できた症例」は 20 例であった．これらのうち，悪性度が「PET（＋）＞PET（－）」であった症例の割合が 65.0%（13/20 例）で最も高く，次いで「PET（－）＞PET（＋）」が 25.0%（5/20 例），「PET（＋）＝PET（－）」が 10.0%（2/20 例）の順であった．また，「2 つの組織の組織採取部位がいずれも FLAIR/T2（＋）領域と判定された症例」には 20 例中 18 例が該当した．

以上，いずれの悪性度の指標（グレード，Ki-67，腫瘍細胞推定比率）を用いた場合も，PET（＋）領域と PET（－）領域の悪性度を比較すると，「PET（＋）＞PET（－）」の症例の割合が最も高かった．

表 2.7.6-78　PET（＋）領域と PET（－）領域から採取した組織の病理組織学的所見の比較［FAS（併合）］

〔悪性度をグレードで評価〕

| | | 対象例数 | 同一症例 PET（＋）/ PET（－）の領域別での比較で悪性度が高かった症例数（%） | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | PET（＋）＞ PET（－） | PET（－）＞ PET（＋） | PET（＋）＝ PET（－） |
| PET（＋）領域と判定された組織と PET（－）領域と判定された組織の 2 つが採取できた症例 | | 19 | 10 (52.6) | 1 (5.3) | 8 (42.1) |
| | 2 つの組織の組織採取部位がいずれも FLAIR/T2（＋）領域と判定された症例 | 17 | 9 (52.9) | 1 (5.9) | 7 (41.2) |

〔悪性度を Ki-67 で評価〕

| | | 対象例数 | 同一症例 PET（＋）/ PET（－）の領域別での比較で悪性度が高かった症例数（%） | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | PET（＋）＞ PET（－） | PET（－）＞ PET（＋） | PET（＋）＝ PET（－） |
| PET（＋）領域と判定された組織と PET（－）領域と判定された組織の 2 つが採取できた症例 | | 20 | 13 (65.0) | 7 (35.0) | 0 (0.0) |
| | 2 つの組織の組織採取部位がいずれも FLAIR/T2（＋）領域と判定された症例 | 18 | 11 (61.1) | 7 (38.9) | 0 (0.0) |

〔悪性度を腫瘍細胞推定比率で評価〕

| | | 対象例数 | 同一症例 PET（＋）/ PET（－）の領域別での比較で悪性度が高かった症例数（%） | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | PET（＋）＞ PET（－） | PET（－）＞ PET（＋） | PET（＋）＝ PET（－） |
| PET（＋）領域と判定された組織と PET（－）領域と判定された組織の 2 つが採取できた症例 | | 20 | 13 (65.0) | 5 (25.0) | 2 (10.0) |
| | 2 つの組織の組織採取部位がいずれも FLAIR/T2（＋）領域と判定された症例 | 18 | 11 (61.1) | 5 (27.8) | 2 (11.1) |

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 11.4-14

#### 2.7.6.8.5.15　副次的評価項目：低悪性度神経膠腫疑い群として登録された症例のうち，PET（＋）領域から採取した組織が高悪性度神経膠腫であった症例の割合

低悪性度神経膠腫疑い群として登録された症例は，FAS（併合）で 13 例であったが，PET（＋）領域から採取した組織が高悪性度神経膠腫であった症例はなかった．

### 2.7.6.8.6　安全性

安全性評価は，安全性解析対象集団（P301）20 例を対象とした．

有害事象の発現頻度は 5.0%（1/20 例），被験薬との関連が否定できない有害事象の発現頻度は 5.0%（1/20 例）であった．以下に有害事象の分析結果を要約した．

#### 2.7.6.8.6.1　有害事象

器官別大分類別の有害事象の要約を表 2.7.6-79 に示した．安全性解析対象集団（P301）20 例のうち 1 例（5.0%）1 件に有害事象が発現した．症状別では，口渇であった．

表 2.7.6-79　器官別大分類別の有害事象の要約［安全性解析対象集団（P301）］

| 器官別大分類<br>基本語 | 被験者数（%） |
|---|---|
| 対象被験者数 | 20 |
| 有害事象発現被験者数 | 1 (5.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (5.0) |
| 口渇 | 1 (5.0) |

MedDRA/J　Ver.19.1

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 12.2-1

#### 2.7.6.8.6.2　被験薬との関連が否定できない有害事象

被験薬との関連が否定できない有害事象の症状別集計を表 2.7.6-80 に示した．安全性解析対象集団（P301）20 例のうち 1 例（5.0%）1 件に被験薬との関連が否定できない有害事象が発現した．症状別では，口渇であった．

表 2.7.6-80　被験薬との関連が否定できない有害事象の症状別集計［安全性解析対象集団（P301）］

| 器官別大分類<br>基本語 | 被験者数（%） |
|---|---|
| 対象被験者数 | 20 |
| 被験薬との関連が否定できない有害事象発現被験者数 | 1 (5.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (5.0) |
| 口渇 | 1 (5.0) |

MedDRA/J　Ver.19.1

出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 12.2-2

#### 2.7.6.8.6.3　有害事象の分析

有害事象の症状別・重症度別集計を表 2.7.6-81 に示した．本治験で発現した有害事象 1 例 1 件（口渇）の重症度は軽度であった．

表 2.7.6-81　有害事象の症状別・重症度別集計［安全性解析対象集団（P301）］

| 器官別大分類<br>基本語 | 軽度<br>被験者数（%） | 中等度<br>被験者数（%） | 高度<br>被験者数（%） |
|---|---|---|---|
| 対象被験者数 | 20 | | |
| 有害事象発現被験者数 | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口渇 | 1 (5.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA/J　Ver. 19.1
出典：NMK36-BT-P301 試験　治験総括報告書　表 12.2-3

#### 2.7.6.8.6.4　重篤な有害事象

本治験において死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.8.6.5　高度の有害事象

本治験において高度の有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.8.6.6　その他の重要な有害事象

本治験において重要な有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.8.6.7　臨床検査値異常変動

有害事象とされた臨床検査値の異常変動は，認められなかった．

#### 2.7.6.8.6.8　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関するその他の観察項目

##### 2.7.6.8.6.8.1　バイタルサイン

有害事象とされたバイタルサインの異常変動は，認められなかった．

##### 2.7.6.8.6.8.2　12 誘導心電図

異常所見の有無に関し，1 例が投与前の「正常」から投与 2～7 日目に「異常」と判定されたが，この異常所見（下壁梗塞の可能性，R 波の増高不良，時計回転）は，機械判定及び正常亜型であり，臨床的に問題ないと判断された．

##### 2.7.6.8.6.8.3　自覚症状，他覚所見

投与前に症状がなく，本剤投与後に軽度の口渇が発現した 1 例は被験薬との関連が否定できない有害事象として報告されたが，医学的処置なく発現後すぐに回復した．

#### 2.7.6.8.7 結論

有効性評価の結果，NMK36-BT-P202 同様に本剤は高悪性度神経膠腫患者及び低悪性度神経膠腫患者で，MRI では造影されない領域に存在する腫瘍を高い陽性的中率で描出することが検証された．NMK36 集積部位には腫瘍が高確率で存在する情報が提供でき，高悪性度神経膠腫疑い及び低悪性度神経膠腫疑い患者に対し，腫瘍摘出範囲の決定に有用であると考えられた．

また，安全性評価の結果，本剤を静脈内単回投与（検定日時において 185MBq/2mL）することは，臨床使用上，認容できるものと考えられた．

#### 2.7.6.8.8 参考文献

1) アミノレブリン酸塩酸塩（5-ALA）審議結果報告書．2013 年 3 月 15 日．Available from : http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300043/620095000_22500AMX00883000_A100_1.pdf
2) Fleming TR. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. Biometrics. 1982; 38(1): 143-51.
3) Pirotte B, Goldman S, Dewitte O, Massager N, Wikler D, Lefranc F, et al. Integrated positron emission tomography and magnetic resonance imaging-guided resection of brain tumors: a report of 103 consecutive procedures. J Neurosurg. 2006; 104(2): 238-53.

### 2.7.6.9　国内第 III 相試験［NMK36-BT-P302 試験］：資料番号 5.3.5.1（評価）

本治験は臨床的に高悪性度神経膠腫又は低悪性度神経膠腫と疑われた患者を対象に，本剤の単回投与（静注）時の有効性（転帰及び診断能）及び安全性を検証的に評価することを目的とし，国内で単一用量，ランダム化，多施設共同，オープン試験により実施した．本治験に関する試験方法の概略，主要な結果及び結論を以下に要約した．なお，本資料では，「NMK36-BT-P302 試験で評価した有効性（転帰）の結果」を記載する．「NMK36-BT-P302 試験で評価した有効性（診断能）の結果」は NMK36-BT-P301 試験（2.7.6.8）に含めた．

#### 2.7.6.9.1　試験方法の概略

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | NMK36（脳腫瘍）第 III 相臨床試験（NMK36-BT-P302 試験）<br>臨床的に神経膠腫と疑われた患者を対象とした本剤の単回投与（静注）での有効性（転帰）及び安全性を評価するランダム化比較オープン試験 |
| 治験の目的 | 臨床症状･経過及び MRI 検査から神経膠腫と疑われ，開頭による腫瘍摘出術を予定している患者を対象に，本剤を静脈内に単回投与し，有効性（転帰及び診断能）及び安全性を検証的に評価した． |
| 治験デザイン | 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） |
| 選択基準 | 以下の全てを満足する患者を選定した．入院・外来の別，及び性別は不問とした．<br>1.　同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者．<br>2.　臨床症状・経過及び MRI 検査［実施医療機関で同意取得日から過去 30 日以内に撮像された T1 強調画像，造影 T1 強調画像，FLAIR（又は T2 強調）画像］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．<br>3.　本人から文書による同意が得られた患者． |
| 除外基準 | 主な除外基準を以下に示す．<br>1.　神経膠腫の治療（開頭による腫瘍摘出術，化学療法又は放射線療法）を受けた患者又は治療中の患者及び診断目的の針生検を受けた患者．ただし，脳腫瘍に伴う神経症状に対する対症療法は除く．<br>2.　過去 5 年以内に悪性腫瘍に対する化学療法を受けた患者．<br>3.　妊婦，授乳婦，又は妊娠している可能性がある患者．<br>4.　中等度以上の肝機能障害あるいは腎機能障害が認められる患者．<br>5.　KPS が 50 以下の患者．<br>6.　同意取得日から過去 180 日以内に $^{11}$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 $^{11}$C-MET 検査を受ける予定の患者． |
| 目標被験者数 | 被験者数（計画時及び解析時）：<br>1.　目標被験者数：52 例（NMK36 上乗せ群及び対照群，それぞれ 26 例） |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 2.　組み入れ被験者数：49 例<br>3.　解析対象被験者数<br>安全性解析対象集団（NMK36 上乗せ群のみ）：25 例<br>FAS（転帰評価）：47 例（NMK36 上乗せ群 24 例，対照群 23 例）<br>FAS（施設）：45 例（NMK36 上乗せ群 24 例，対照群 21 例）<br>PPS（転帰評価）：46 例（NMK36 上乗せ群 24 例，対照群 22 例） |
| 治験方法 | 本治験のフローを図 2.7.6-29，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6-82 に示した．<br>1.　被験者背景の調査<br>同意取得時に被験者背景等に関する項目について調査し，記録した．<br>2.　ランダム割付<br>登録された被験者は，高悪性度神経膠腫疑い患者と低悪性度神経膠腫疑い患者の各々について，登録センターで対照群又は NMK36 上乗せ群にランダム割付を行った．ランダム割付に際しては，(1) 実施医療機関，(2) 腫瘍全摘出を（予定する vs 予定しない）で大きな偏りが生じないように，これらを調整因子とする最小化法を用いた．<br>3.　妊娠検査（NMK36 上乗せ群のみ）<br>被験者が女性の場合，投与 1 日目の投与前に妊娠検査を行った．<br>4.　本剤の投与放射能量及び投与方法（NMK36 上乗せ群のみ）<br>本剤の 1 バイアル全量を上肢等の静脈より投与した．投与放射能量は投与時刻を調整して 78.3～297.0MBq の間とした．<br>5.　NMK36-PET/CT 撮像（NMK36 上乗せ群のみ）<br>本剤投与後 10 分から 60 分の間に 10 分間の頭部 PET 撮像を行った．<br>6.　安全性検査（NMK36 上乗せ群のみ）<br>本剤の投与前後に本剤の安全性の評価のための検査を実施した．<br>A)　自覚症状・他覚所見<br>被験者の自覚症状の確認及び他覚所見の確認を本剤投与 1 日目（投与前），投与 1 日目（NMK36-PET/CT 撮像後）及び投与 2～7 日目の間に 1 回行った．<br>B)　心電図検査<br>安静時 12 誘導心電図検査を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2～7 日目の間に 1 回実施した．<br>C)　バイタルサイン<br>血圧及び脈拍数を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2～7 日目の間に 1 回測定した．<br>D)　臨床検査<br>血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査（定性）を本剤投与 1 日目（投与前）及び投与 2～7 日目の間に 1 回実施した． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | E)　有害事象の評価<br>有害事象について転帰，重症度，重篤度及び本剤との因果関係について評価した．<br>7.　ナビゲーション用 MRI 撮像（対照群及び NMK36 上乗せ群）<br>A)　対照群<br>腫瘍摘出術の実施までに，ナビゲーション用 MRI を撮像した．<br>B)　NMK36 上乗せ群<br>本剤投与 2～7 日目の安全性検査終了後から腫瘍摘出術の実施までに，ナビゲーション用 MRI を撮像した．<br>なお，ナビ用 MRI 画像は，ナビ用 T1 強調画像，ナビ用造影 T1 強調画像及びナビ用 FLAIR（又は T2 強調）画像の 3 種類とした．<br>8.　ニューロナビゲーションシステムを用いた組織採取計画（NMK36 上乗せ群のみ）<br>ニューロナビゲーションシステムを用いてナビ用 MRI 画像と本剤画像の位置合わせを行い，組織採取部位及び腫瘍摘出範囲の計画をした．<br>9.　ニューロナビゲーションシステムを用いた組織採取（NMK36 上乗せ群のみ）<br>開頭による腫瘍摘出術の実施に合わせ，生検にて診断能評価用組織を採取した．採取した組織はホルマリン溶液に浸漬保存した．<br>10.　腫瘍摘出術の実施（対照群及び NMK36 上乗せ群）<br>腫瘍摘出術実施日の前日から腫瘍摘出術の実施までに，被験者の KPS を調査し，記録した．被験者登録日から高悪性度神経膠腫疑い群では 21 日以内に，低悪性度神経膠腫疑い群では 35 日以内に，かつ NMK36 上乗せ群の場合には NMK36-PET/CT 撮像日から高悪性度神経膠腫疑い群では 14 日以内に，低悪性度神経膠腫疑い群では 28 日以内に開頭による腫瘍摘出術を実施した．<br>A)　対照群<br>ナビ用 MRI 画像を参考に，医学的見地から適切と判断される腫瘍摘出範囲を計画し，腫瘍摘出術を実施した．<br>B)　NMK36 上乗せ群<br>「9.ニューロナビゲーションシステムを用いた組織採取（NMK36 上乗せ群のみ）」に引き続いて，「8.ニューロナビゲーションシステムを用いた組織採取計画（NMK36 上乗せ群のみ）」で計画した腫瘍摘出範囲をもとに，腫瘍摘出術を実施した．<br>11.　染色済標本の作製（NMK36 上乗せ群のみ）<br>ホルマリン溶液に浸漬保存した診断能評価用組織について，染色済標本を作製した． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 12. 実施医療機関における病理診断結果（確定診断）の確認（対照群及びNMK36 上乗せ群）<br>腫瘍摘出術に伴って実施医療機関で実施した，WHO 分類に基づく病理診断結果（確定診断）を確認し，記録した．<br>13. 転帰評価のための MRI 撮像及び KPS，ステロイド使用量の記録（対照群及び NMK36 上乗せ群）<br>腫瘍増悪の有無を評価するため，腫瘍摘出術後，以下に示す時点で MRI 撮像を行った．また，その際に被験者の KPS，ステロイド使用量を調査した．<br>・ 腫瘍摘出術後 3 日以内（腫瘍増悪有無判断のベースラインの MRI 画像）<br>・ 腫瘍摘出術後 180 日（±14 日）<br>・ 腫瘍摘出術後 270 日（±14 日）<br>・ その他，治験責任医師等により必要と考えられた時点（増悪が認められた時点を含む）<br>14. 増悪有無判定（対照群及び NMK36 上乗せ群）<br>上記の MRI 撮像を行ったタイミングで，RANO 基準 [1),2)]に準じて，増悪有無を判定した．<br>15. 被験者転帰に関連する調査（対照群及び NMK36 上乗せ群）<br>被験者転帰に対する術中診断・術後治療の影響を考察するため，腫瘍摘出術実施日から治験参加期間終了までの術中診断・術後治療内容を調査し，記録した．<br>また，有用性判定委員会に提出する情報として，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，及び摘出を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を確認し，記録した [a]．<br>a. 試験終了後の追加調査<br>16. 有効性の評価<br>A) 中央画像判定委員（MRI 担当）<br>ナビ用 MRI 画像の位置合わせを行った．また，ニューロナビゲーションシステム上にて組織採取部位を記録した画像を参考に，ナビ用造影 T1 強調画像上に組織採取部位を特定した．<br>B) 中央画像判定委員（PET 担当）<br>3 名独立にて，ナビ用造影 T1 強調画像に対し本剤画像の位置合わせを行った．また，本剤画像及びナビ用 MRI 画像を読影し，実施医療機関で採取された組織が以下のいずれの評価領域に属するかの判定及び半定量的指標の測定を行った．<br>・ 評価領域 1：ナビ用造影 T1 強調「不明瞭」かつ本剤「集積あり」<br>・ 評価領域 2：ナビ用造影 T1 強調「明瞭」かつ本剤「集積あり」<br>・ 評価対象外：上記以外<br>C) 第三者確認委員（増悪有無判定） |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 実施医療機関による病変の測定が妥当であったか確認した.<br>D)　画像判定委員会（体積測定）[a]<br>3 名独立にて，腫瘍摘出術前後の MRI 画像及び NMK36 画像を基に，以下に示す(ア)～(エ)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.<br>(ア)脳全体<br>(イ)術前の腫瘍<br>(ウ)摘出が計画される腫瘍<br>(エ)実際の摘出量<br>E)　有用性判定委員会[a]<br>3 名合議にて，治験依頼者から提出された被験者背景情報，画像情報，手術情報及び術後経過情報を基に，被験者ごとに登録から転帰までの経過を総括した．さらに，当該総括を基に，被験者ごとの予後改善に対する NMK36 画像の有用性を判定し，その判定理由を記録した.<br>a.　試験終了後の追加評価 |
| 被験薬 | 開発コード：NMK36<br>有効成分の化学名：trans-1-Amino-3-[$^{18}$F]fluorocyclobutanecarboxylic acid<br>［略号：anti-[$^{18}$F]FACBC，一般名：Fluciclovine ($^{18}$F)］<br>製剤組成：本剤は水性の注射剤で，$^{18}$F を anti-FACBC の形で含む. |
| 対照薬 | 該当せず. |
| 用法・用量 | 本剤の 1 バイアル（検定日時において 185MBq/2mL）全量を上肢等の静脈より投与後，生理食塩液でフラッシュした．投与放射能量は，投与時刻を調整して 78.3～297.0MBq の間とした．ただし，本治験と NMK36-BT-P301 試験で合わせて，少なくとも 3 例の被験者に，投与放射能量が 78.3～95.7MBq の間で投与した.<br>本剤投与後 10 分以降に撮像を開始し，投与後 60 分以内に撮像が終了するように 10 分間の頭部 PET 撮像を 1 回行った．ただし，本剤投与後 10 分から 20 分の間，又は本剤投与後 40 分から 50 分の間に撮像開始する被験者を，本治験と NMK36-BT-P301 試験合わせてそれぞれ 3 例以上確保した. |
| 評価項目 | 1.　有効性<br>A)　主要評価項目：高悪性度神経膠腫疑い群における％9mo-PFS の比較（直接法）<br>B)　副次的評価項目：<br>(ア)高悪性度神経膠腫疑い群における％9mo-PFS の比較（Kaplan-Meier 法）<br>(イ)％6mo-PFS の比較<br>(ウ)高悪性度神経膠腫疑い群以外の集団における％9mo-PFS の比較<br>(エ)PFS の比較<br>(オ)％9mo-PFS に影響を与え得る因子の有無によるハザード比の算出 |

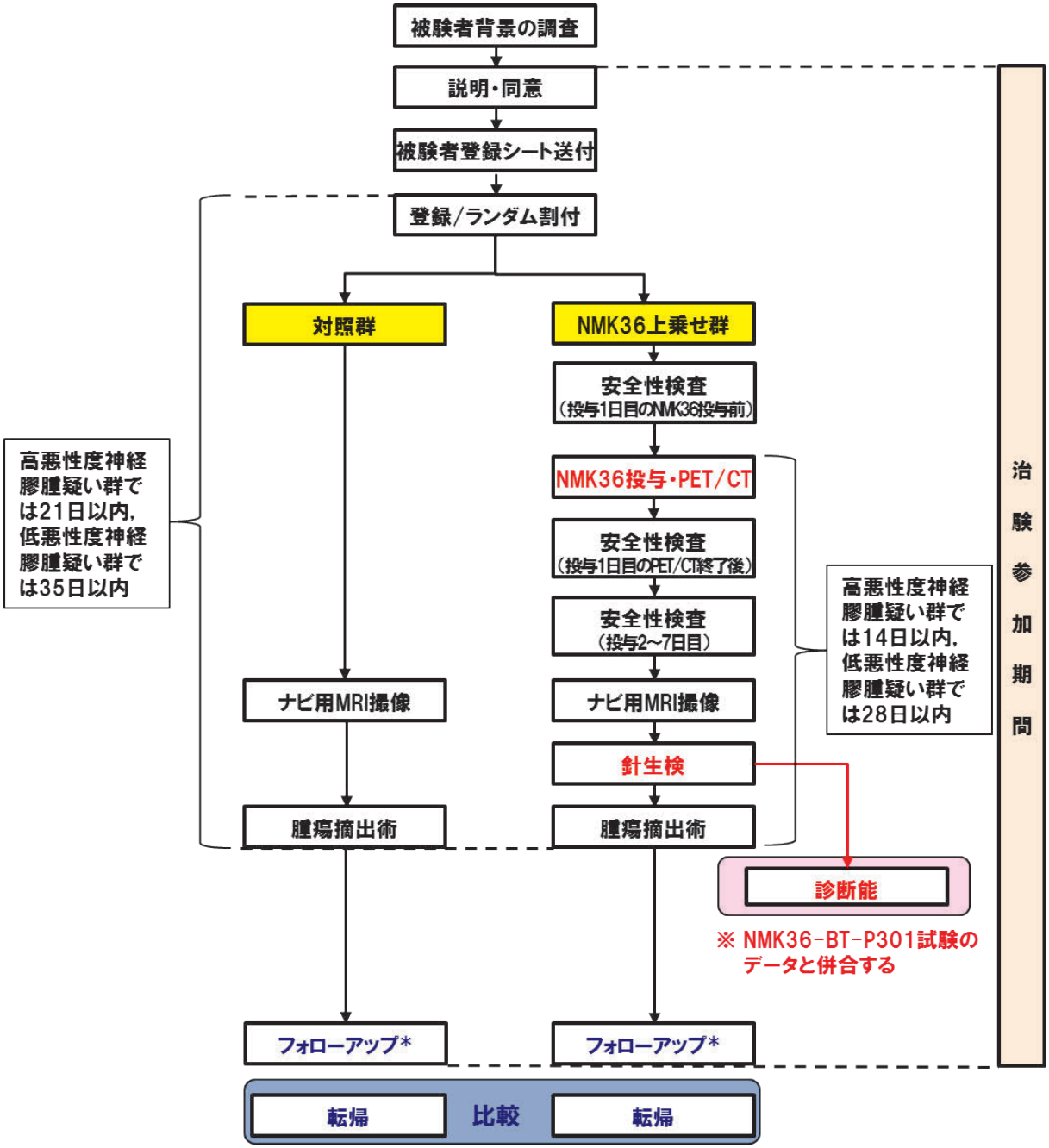
| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | (カ)KPS の変化の比較<br>(キ)本剤画像が腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合<br>(ク)腫瘍への PET 集積度と予後との相関<br>2. 安全性<br>以下の項目について，本剤投与前後の比較を行い，有害事象の有無，発現率等を評価した.<br>A) 自覚症状（自発報告及び問診）<br>B) 他覚所見（視診，触診及び聴診）<br>C) 心電図検査（安静時 12 誘導）<br>D) バイタルサイン（血圧及び脈拍数）<br>E) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査） |
| 解析方法 | 1. 有効性に関する解析<br>本治験の転帰評価の有効性に関する解析は，以下の部分集団において行った.<br>・ 登録時の悪性度疑い別（高悪性度神経膠腫疑い群，低悪性度神経膠腫疑い群）<br>・ 実施医療機関による病理診断（確定診断）結果別（高悪性度神経膠腫確定群，低悪性度神経膠腫確定群）<br>・ 対照群は造影（＋）領域，NMK36 上乗せ群は PET（＋）領域の全摘有無（高悪性度神経膠腫疑い群）<br>・ $^{11}$C-MET 検査の実施有無（高悪性度神経膠腫疑い群）<br>・ GBM 確定群<br>A) 主要評価項目：高悪性度神経膠腫疑い群における％9mo-PFS の比較（直接法）<br>直接法を用いて対照群と NMK36 上乗せ群（以下，各群）の％9mo-PFS を算出し比較した．また，以下の値も算出した.<br>・ 各群の％9mo-PFS の 95％信頼区間<br>・ 各群の％9mo-PFS の差及びその 95％信頼区間<br>なお，主たる解析は各群の％9mo-PFS とし，95％信頼区間は副次的解析としての位置づけとした.<br>B) 副次的評価項目<br>(ア)高悪性度神経膠腫疑い群における％9mo-PFS の比較（Kaplan-Meier 法）<br>Kaplan-Meier 法を用いて各群の％9mo-PFS を算出し比較した．また，以下の値も算出した.<br>・ 各群の％9mo-PFS の 95％信頼区間<br>・ 各群の％9mo-PFS の差及びその 95％信頼区間<br>(イ)％6mo-PFS の比較 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 直接法及びKaplan-Meier法を用いて各群の%6mo-PFSを算出し比較した．また，以下の値も算出した．<br>・　各群の%6mo-PFSの95%信頼区間<br>・　各群の%6mo-PFSの差及びその95%信頼区間<br>(ウ)高悪性度神経膠腫疑い群以外の集団における%9mo-PFSの比較<br>直接法及びKaplan-Meier法を用いて各群の%9mo-PFSを算出し比較した．また，以下の値も算出した．<br>・　各群の%9mo-PFSの95%信頼区間<br>・　各群の%9mo-PFSの差及びその95%信頼区間<br>(エ)PFSの比較<br>各群のPFSはKaplan-Meier法を用いて推定し，Log-rank検定により比較した．また，各群におけるPFSの中央値を算出し，その95%信頼区間はGreenwoodの公式を用いて算出した．<br>(オ)%9mo-PFSに影響を与え得る因子の有無によるハザード比の算出<br>a)　%9mo-PFSに影響を与え得る因子i)～xiv)について，Cox回帰分析を用いてハザード比及びその95%信頼区間を算出した．<br>i)　年齢<br>ii)　WHO分類に基づくGrade<br>iii)　腫瘍摘出術前のKPS<br>iv)　テモゾロミドの使用有無<br>v)　放射線治療の実施有無<br>vi)　ベバシズマブの使用有無<br>vii)　カルムスチン脳内留置用剤の使用有無<br>viii)　アミノレブリン酸塩酸塩の使用有無<br>ix)　造影（＋）領域，FLAIR/T2（＋）領域の残存有無<br>x)　PET（＋）領域の全摘有無（NMK36上乗せ群のみ）<br>xi)　放射線治療の照射量<br>xii)　腫瘍摘出術後のKPS<br>xiii)　ニトロソウレアの使用有無<br>xiv)　インターフェロンの使用有無<br>b)　上記a)で影響が見られた因子を調整因子とし，Cox回帰分析を用いて本剤の使用有無に対するハザード比及びその95%信頼区間を算出した．<br>(カ)KPSの変化の比較<br>c)　治験責任医師等が腫瘍摘出術実施前後に記録したKPSより，各群のi) 腫瘍摘出術前，ii) 腫瘍摘出術後3日以内及びiii) 腫瘍摘出術後28日以降最初の来院日のKPSの中央値，最大値，最小値をそれぞれ集計した． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | d)　腫瘍摘出術前の KPS をベースラインとして, 以下の定義に従い, 各群の i) 腫瘍摘出術後 3 日以内及び ii) 腫瘍摘出術後 28 日以降最初の来院日の KPS の変化を集計し，比較した.<br>・　改善：KPS が腫瘍摘出術前後で増加した場合<br>・　変化なし：KPS が腫瘍摘出術前後で同じ場合<br>・　悪化：KPS が腫瘍摘出術前後で減少した場合<br>(キ)本剤画像が腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合<br>本剤画像が，以下の時点で腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合を，算出した.<br>e)　腫瘍摘出術前の摘出計画範囲設定の時点<br>f)　腫瘍摘出術後の時点<br>(ク)腫瘍への PET 集積度と予後との相関<br>NMK36 上乗せ群を対象として，%9mo-PFS に影響を与え得る以下の因子についてCox回帰分析を用いてハザード比及びその95%信頼区間を算出した.<br>・　中央画像判定にて測定された腫瘍領域全体の SUVmax<br>2.　安全性に関する解析<br>A)　有害事象は MedDRA/J ver. 19.1 を用いて分類した.<br>B)　有害事象が発生した被験者の総数及び割合を算出した.<br>C)　有害事象の重症度，重篤度及び本剤との因果関係は，有害事象別に被験者数，各有害事象件数の総数及び発現率を算出した.<br>D)　被験者の臨床検査値及びバイタルサインの測定値は，本剤投与前後のデータから，時間点ごとの記述統計量を算出した.<br>E)　臨床検査値，バイタルサインのうち定量的な測定項目は，本剤投与前後の測定値を比較した．定性的な測定項目は，本剤投与前後の比較をクロス集計にて評価した．なお，検定の多重性は考慮しなかった.<br>3.　統計処理<br>A)　検定<br>有意水準は片側 2.5%とし，検定結果には棄却域又は p 値を表示した．区間推定を行う場合は特に断りのない限り両側とし，その信頼係数を 95%とした.<br>B)　ソフトウェア<br>統計処理には Statistical Analysis System（SAS)Ver. 9. 3（SAS インスティチュートジャパン社）を使用した. |
| 被験者数の設定根拠 | ・　NMK36-BT-P301 試験の主要評価項目に必要な被験者数（NMK36-BT-P301 試験及び本治験合わせて，高悪性度神経膠腫疑い群 29 例，低悪性度神経膠腫疑い群 18 例）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た 52 例（高悪性度神経膠腫疑い群：32 例，低悪性度神経膠 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 腫疑い群:20 例）を，本治験の目標症例数に設定した．対照群及び NMK36 上乗せ群への割付は均等割付とした．<br>・ 本治験の主要評価項目である％9mo-PFS について，NMK36 上乗せ群の％9mo-PFS が対照群よりも 15％高いと仮定した場合，転帰評価の主たる解析対象となる高悪性度神経膠腫患者では，上記被験者数において，77％の確率で NMK36 上乗せ群が転帰の改善に有効であることが示される．<br>・ なお，NMK36 上乗せ群と対照群の％9mo-PFS の差は，アミノレブリン酸塩酸塩の海外第 III 相試験での仮定［アミノレブリン酸塩酸塩群 40％，対照群 25％］に基づいており，本剤でも同程度の向上が期待されたことから，15％と仮定した． |
| 治験期間 | 治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日<br>［最初の被験者（対照群に割り付け）の同意取得日］<br>治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日<br>（転帰評価最終観察日） |

図 2.7.6-29　本治験のフロー




＊本治験の最終登録患者の腫瘍摘出術後 270 日までフォローアップを実施する．
出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　図 9.1-1

表 2.7.6-82　観察・検査項目及び実施時期

〔NMK36 上乗せ群：腫瘍摘出術まで〕

| 項目 | | 原則投与予定日3日前まで | 投与1日目 | | | | 投与2~7日目 | 投与後安全性検査終了後 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 投与前 | 本剤投与 | 投与後10分~60分 | NMK36-PET/CT撮像後 | | |
| 被験者背景の調査 | | ● | | | | | | |
| 説明・同意取得 | | ● | | | | | | |
| 被験者登録シートの送信 | | ●[a] | | | | | | |
| 他の医師への通知 | | ● | | | | | | |
| 登録/ランダム割付 | | ● | | | | | | |
| 併用薬剤の調査 | | | → | → | → | → | → | |
| 絶食[b] | | | → | → | → | → | → | |
| 妊娠検査（女性のみ） | | | ● | | | | | |
| 安全性評価 | 臨床検査（採血，採尿） | | ● | | | | ●[b] | |
| | 心電図検査 | | ● | | | | ●[b] | |
| | バイタルサイン | | ● | | | | ●[b] | |
| | 自覚症状・他覚所見 | | ● | | | ● | ●[b] | |
| 体重測定 | | | ● | | | | | |
| 本剤の投与 | | | | ● | | | | |
| NMK36-PET/CT撮像 | | | | | ● | | | |
| 有害事象の調査 | | | | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | |
| ナビ用MRI撮像 | | | | | | | | ● |
| 生検による組織採取計画 | | | | | | | | ● |
| KPSの調査 | | | | | | | | ● |
| 生検による組織採取<br>腫瘍摘出術 | | | | | | | | ●[c] |

〔対照群：腫瘍摘出術まで〕

| 項目 | 原則投与予定日3日前まで | 腫瘍摘出術まで |
|---|---|---|
| 被験者背景の調査 | ● | |
| 説明・同意取得 | ● | |
| 被験者登録シートの送付 | ●[a] | |
| 他の医師への通知 | ● | |
| 登録/ランダム割付 | ● | |
| ナビ用 MRI 撮像 | | ● |
| KPS の調査 | | ● |
| 腫瘍摘出術 | | ●[d] |

KPS：Karnofsky performance status