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
b.　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．
c.　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．
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．

〔転帰評価（対照群及び NMK36 上乗せ群共通）〕

| 項目 | 腫瘍摘出術後<br>3 日以内<br>【必須】 | ※<br>～ | 腫瘍摘出術後<br>180 日<br>（±14 日）<br>【必須】 | ※<br>～ | 腫瘍摘出術後<br>270 日<br>（±14 日）<br>【必須】 | ※<br>～治験参加<br>期間終了 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MRI 撮像及び KPS，<br>ステロイド使用量の記録 [a] | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 増悪有無判定 [b] | | ● | ● | ● | ● | ● |
| 被験者転帰に関連する<br>情報の調査 [c] | → | → | → | → | → | → |

KPS：Karnofsky performance status
a.　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．
　・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）
　・腫瘍摘出術後 180 日（±14 日）
　・腫瘍摘出術後 270 日（±14 日）
　・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）
　ただし，増悪が認められた時点で治験終了とし，以降の MRI 撮像及び KPS，ステロイド量の記録は不要とした．
b.　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を行ったタイミングで，RANO 基準に準じて，増悪有無を判定した．
c.　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た．
※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）．記録は【必須】の時点と同様に提出．
出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 9.5-1

### 2.7.6.9.2　治験対象患者

#### 2.7.6.9.2.1　患者の内訳

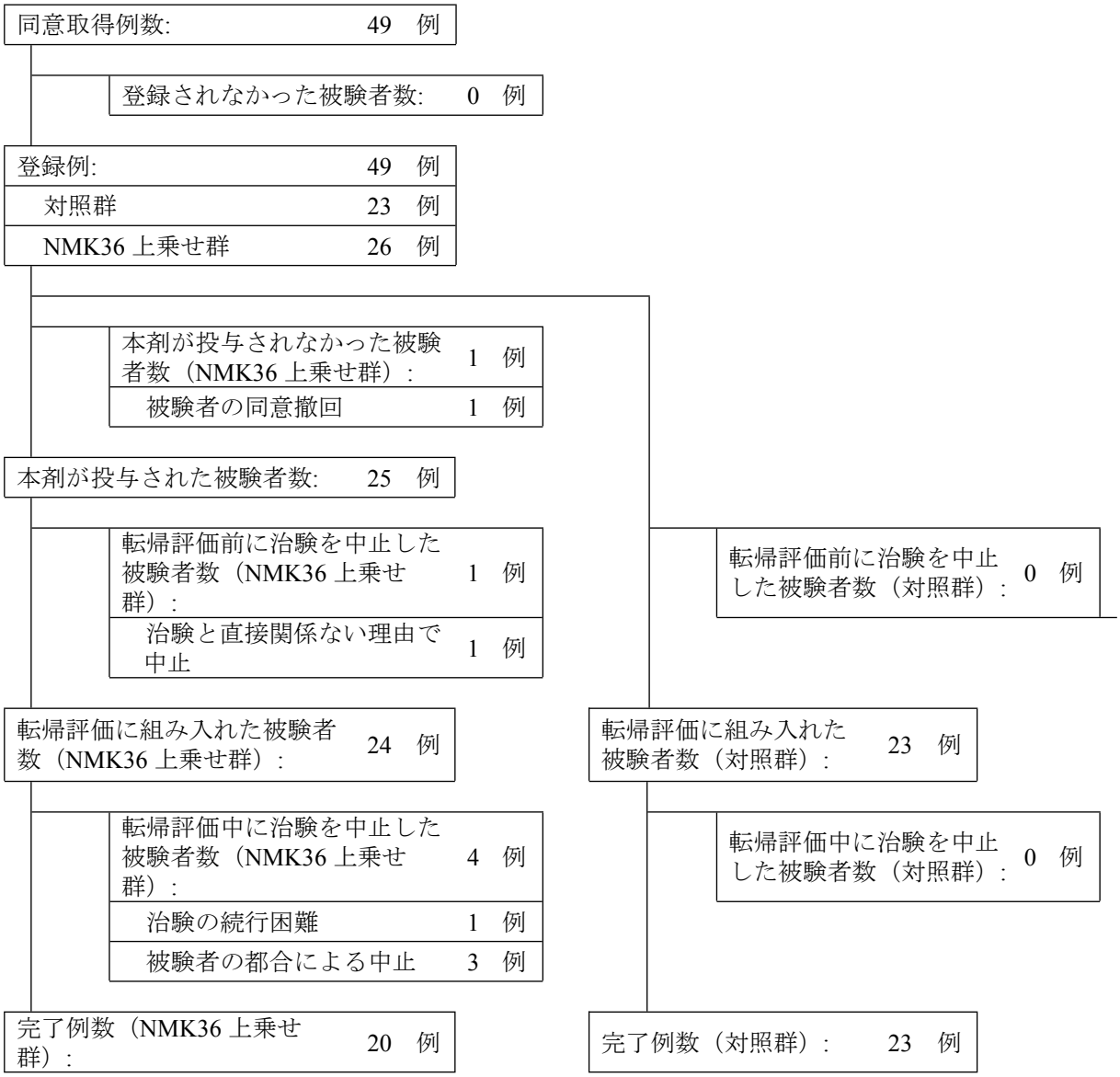
本治験に組み入れられた被験者の内訳を図 2.7.6-30 に示した．

本治験への参加同意を取得し登録された被験者は 49 例であり，NMK36 上乗せ群が 26 例，対照群が 23 例であった．

NMK36 上乗せ群の登録例 26 例のうち本剤が投与された被験者は 25 例であった．本剤が投与されなかった被験者は 1 例であり，理由は「被験者の同意撤回」で，治験薬投与前に中止となった．本剤が投与された被験者 25 例のうち，24 例の被験者が転帰評価に組み入れられた．転帰評価前に治験を中止した被験者は 1 例であり，中止理由は「治験と直接関係ない理由で中止」であった．転帰評価に組み入れられた被験者 24 例のうち，20 例の被験者が本治験を完了した．転帰評価中に治験を中止した被験者は 4 例であり，中止理由は「治験の続行困難」が 1 例，「被験者の都合による中止」が 3 例であった．

対照群では，登録例 23 例の全例が転帰評価に組み入れられ，本治験を完了した．

図 2.7.6-30　被験者の内訳




出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　図 10.1-1

#### 2.7.6.9.2.2　治験実施計画書からの逸脱

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，転帰評価期間における重要な逸脱は 1 例 1 件であり，逸脱の内容は「腫瘍増悪有無の判定基準の不遵守」であった．

#### 2.7.6.9.2.3　解析対象集団

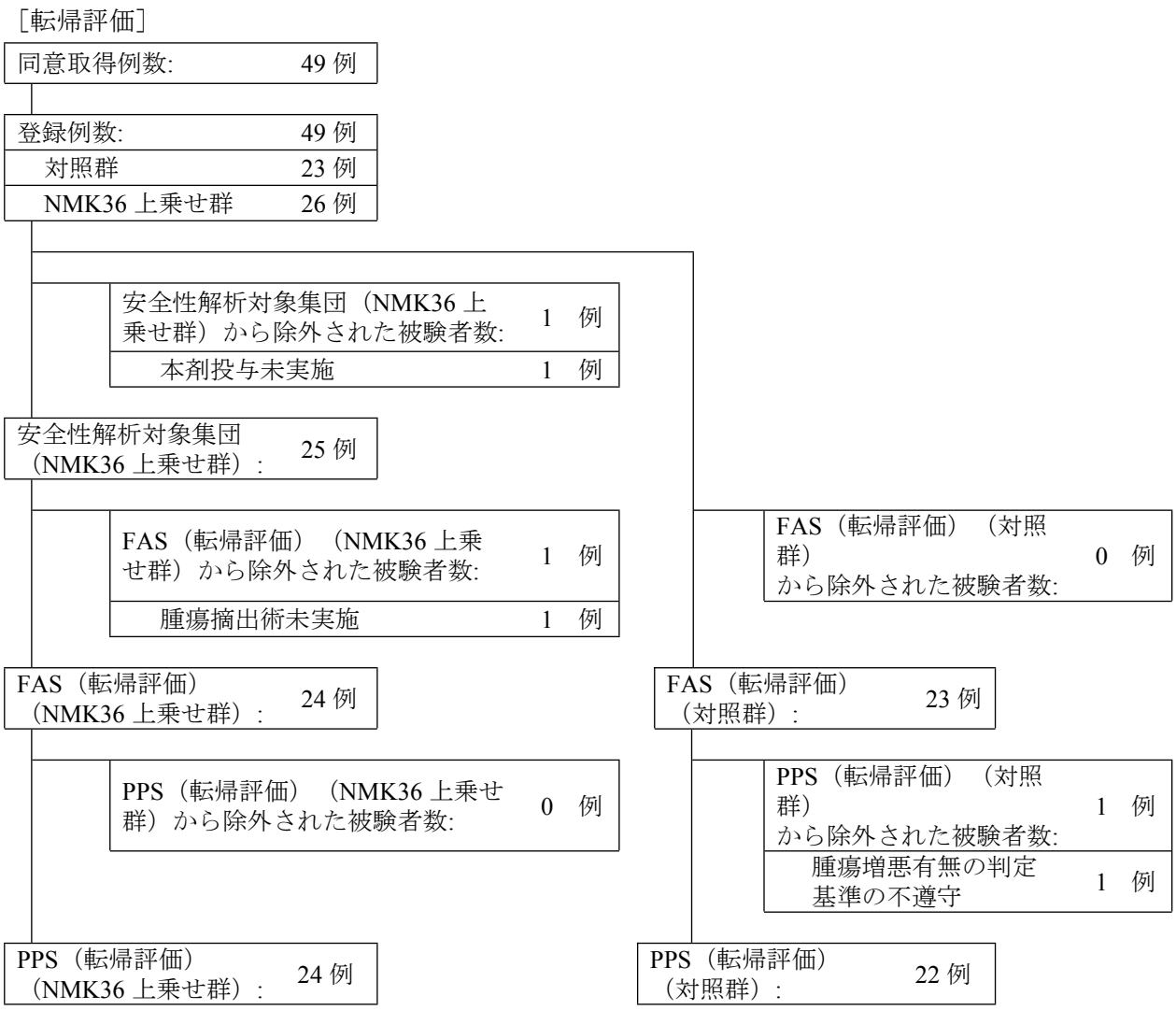
解析したデータセットを図 2.7.6-31 に示した．

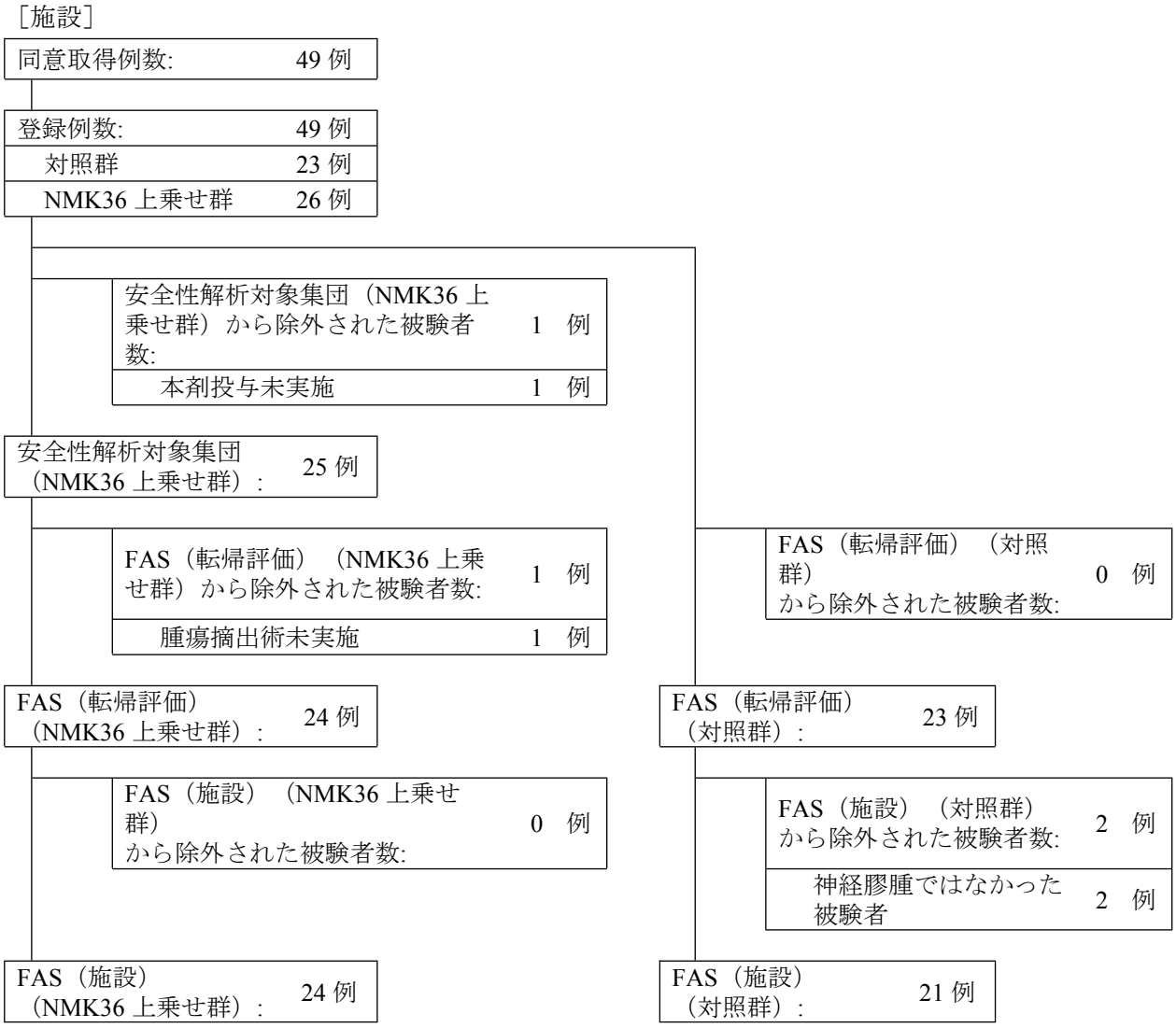
本治験には 49 例が登録され，NMK36 上乗せ群 26 例，対照群 23 例であった．

- NMK36 上乗せ群では，登録例の 26 例のうち，本剤が投与されなかった 1 例を除く 25 例を安全性解析対象集団とした．安全性解析対象集団の 25 例のうち，「腫瘍摘出術未実施」の 1 例を除く 24 例を FAS（転帰評価）とした．FAS（転帰評価）24 例の全例を PPS（転帰評価），FAS（施設）とした．

・　対照群では，登録例の 23 例全例を FAS（転帰評価）とし，このうち「腫瘍増悪有無の判定基準の不遵守」の 1 例を除く 22 例を PPS（転帰評価）とした．また，FAS（転帰評価）の 23 例のうち，「神経膠腫ではなかった被験者」の 2 例を除く 21 例を FAS（施設）とした．

図 2.7.6-31　解析したデータセット






出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　図 11.1-1

### 2.7.6.9.3　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（NMK36 上乗せ群のみ）及び FAS（転帰評価）での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-83 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．

1. 安全性解析対象集団（NMK36 上乗せ群のみ）

A) 全症例

- 性別は男性 72.0%（18/25 例）であり，年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は 54.3±17.4 歳であった．
- KPS スコアは 90%が 36.0%（9/25 例）で最も多く，多くの被験者が 90%又は 100%であった．腫瘍全摘出の予定「あり」が 64.0%（16/25 例）であった．

B) 悪性度疑い群別

- 年齢は高悪性度神経膠腫疑い群（62.8±16.0 歳）が低悪性度神経膠腫疑い群（39.2±5.6 歳）と比べて高かった．

・ KPS スコアが 90%又は 100%の割合は低悪性度神経膠腫疑い群［100.0%（9/9 例）］が高悪性度神経膠腫疑い群［43.8%（7/16 例）］と比べて高かった．腫瘍全摘出の予定「あり」は低悪性度神経膠腫疑い群［77.8%（7/9 例）］が高悪性度神経膠腫疑い群［56.3%（9/16 例）］に比べて高かった．

2. FAS（転帰評価）

A) 全症例

・ 性別は男性の割合が 59.6%（28/47 例）であり，年齢は 51.7±17.0 歳であった．

・ KPS スコアは 90%が 42.6%（20/47 例）で最も多く，多くの被験者が 90%又は 100%であった．腫瘍全摘出の予定「あり」が 68.1%（32/47 例）であった．

B) 悪性度疑い群別

・ 年齢は高悪性度神経膠腫疑い群（58.3±16.0 歳）が低悪性度神経膠腫疑い群（40.0±11.7 歳）と比べて高かった．

・ 腫瘍全摘出の予定「あり」は，低悪性度神経膠腫疑い群［76.5%（13/17 例）］が高悪性度神経膠腫疑い群［63.3%（19/30 例）］に比べて高かった．

なお，FAS（施設）の被験者全体の人口統計学的及び他の基準値の特性は，全症例，悪性度確定群別ともに，FAS（転帰評価）と比べ特記すべき違いはなかった．

表 2.7.6-83　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（NMK36 上乗せ群のみ）］

| 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 | | 25 | 16 | 9 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 54.3 | 62.8 | 39.2 |
| | 標準偏差 | 17.4 | 16.0 | 5.6 |
| | 最小値 | 31 | 38 | 31 |
| | 最大値 | 89 | 89 | 51 |
| 性別 | 男 | 18(72.0) | 12(75.0) | 6(66.7) |
| | 女 | 7(28.0) | 4(25.0) | 3(33.3) |
| KPS | 100% | 7(28.0) | 1(6.3) | 6(66.7) |
| | 90% | 9(36.0) | 6(37.5) | 3(33.3) |
| | 80% | 4(16.0) | 4(25.0) | 0(0.0) |
| | 70% | 2(8.0) | 2(12.5) | 0(0.0) |
| | 60% | 3(12.0) | 3(18.8) | 0(0.0) |
| | 50%以下 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 腫瘍全摘出の予定 | あり | 16(64.0) | 9(56.3) | 7(77.8) |
| | なし | 9(36.0) | 7(43.8) | 2(22.2) |

KPS：Karnofsky performance status

［FAS（転帰評価）］

| 項目 | | 全症例 | | | 高悪性度神経膠腫疑い群 | | | 低悪性度神経膠腫疑い群 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | NMK36上乗せ群 | 対照群 | 全体 | NMK36上乗せ群 | 対照群 | 全体 | NMK36上乗せ群 | 対照群 | 全体 |
| | | 被験者数（%）／記述統計量 | | | | | | | | |
| 対象被験者数 | | 24 | 23 | 47 | 15 | 15 | 30 | 9 | 8 | 17 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 53.5 | 49.7 | 51.7 | 62.1 | 54.4 | 58.3 | 39.2 | 40.9 | 40.0 |
| | 標準偏差 | 17.4 | 16.7 | 17.0 | 16.3 | 15.2 | 16.0 | 5.6 | 16.6 | 11.7 |
| | 最小値 | 31 | 20 | 20 | 38 | 22 | 22 | 31 | 20 | 20 |
| | 最大値 | 89 | 75 | 89 | 89 | 75 | 89 | 51 | 69 | 69 |
| 性別 | 男 | 18 (75.0) | 10 (43.5) | 28 (59.6) | 12 (80.0) | 5 (33.3) | 17 (56.7) | 6 (66.7) | 5 (62.5) | 11 (64.7) |
| | 女 | 6 (25.0) | 13 (56.5) | 19 (40.4) | 3 (20.0) | 10 (66.7) | 13 (43.3) | 3 (33.3) | 3 (37.5) | 6 (35.3) |
| KPS | 100% | 7 (29.2) | 10 (43.5) | 17 (36.2) | 1 (6.7) | 6 (40.0) | 7 (23.3) | 6 (66.7) | 4 (50.0) | 10 (58.8) |
| | 90% | 9 (37.5) | 11 (47.8) | 20 (42.6) | 6 (40.0) | 7 (46.7) | 13 (43.3) | 3 (33.3) | 4 (50.0) | 7 (41.2) |
| | 80% | 4 (16.7) | 1 (4.3) | 5 (10.6) | 4 (26.7) | 1 (6.7) | 5 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 70% | 1 (4.2) | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 1 (6.7) | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 60% | 3 (12.5) | 1 (4.3) | 4 (8.5) | 3 (20.0) | 1 (6.7) | 4 (13.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 50%以下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腫瘍全摘出の予定 | あり | 16 (66.7) | 16 (69.6) | 32 (68.1) | 9 (60.0) | 10 (66.7) | 19 (63.3) | 7 (77.8) | 6 (75.0) | 13 (76.5) |
| | なし | 8 (33.3) | 7 (30.4) | 15 (31.9) | 6 (40.0) | 5 (33.3) | 11 (36.7) | 2 (22.2) | 2 (25.0) | 4 (23.5) |

KPS：Karnofsky performance status
出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 11.2-1

#### 2.7.6.9.4　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 2.7.6-84 に，用法集計を表 2.7.6-85 に示した．

本治験では投与放射能量を 78.3MBq（87.0MBq－10%）から 297.0MBq（270MBq＋10%）の間で投与するものと規定した．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，規定範囲から外れた放射能量が投与された被験者も認められなかった．投与放射能量は（平均値±標準偏差）は，高悪性度神経膠腫疑い群（16 例）で 171.95±44.20MBq，低悪性度神経膠腫疑い群（9 例）で 195.18±43.64MBq であり，大きな違いはなかった．

表 2.7.6-84　治験薬の用量集計

| 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 | | 25 | 16 | 9 |
| 投与放射能量（MBq） | 平均値 | 180.31 | 171.95 | 195.18 |
| | 標準偏差 | 44.56 | 44.20 | 43.64 |
| | 最小値 | 91.9 | 91.9 | 109.2 |
| | 最大値 | 252.4 | 244.5 | 252.4 |
| 1 バイアル全量投与（例数） | あり | 25 (100.0) | 16 (100.0) | 9 (100.0) |
| | なし | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 12.1-1

PET 撮像は本剤投与後 10 分以降に撮像を開始して 10 分間撮像を行い，投与後 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どおりに開始され，終了した．

表 2.7.6-85　治験薬の用法集計

| 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 | | 25 | 18 | 7 | 16 | 12 | 4 | 9 | 6 | 3 |
| PET 撮像開始時間（分）[a] | 平均値 | 20.5 | 12.2 | 42.0 | 19.1 | 11.8 | 41.3 | 23.0 | 13.0 | 43.0 |
| | 標準偏差 | 13.8 | 1.3 | 1.9 | 13.3 | 1.4 | 1.0 | 15.1 | 0.6 | 2.6 |
| | 最小値 | 10 | 10 | 40 | 10 | 10 | 40 | 12 | 12 | 41 |
| | 最大値 | 46 | 15 | 46 | 42 | 15 | 42 | 46 | 14 | 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-P302 試験　治験総括報告書　表 12.1-2

### 2.7.6.9.5　有効性の結果

#### 2.7.6.9.5.1　%9mo-PFS の比較

##### 2.7.6.9.5.1.1　高悪性度神経膠腫疑い群

1.　直接法による比較（主要評価項目）

高悪性度神経膠腫疑い群における NMK36 上乗せ群と対照群の%9mo-PFS の比較（直接法）を表 2.7.6-86 に示した．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．

FAS（転帰評価）において，%9mo-PFS［例数，95%信頼区間（Clopper-Pearson 法），以下同様］は，NMK36 上乗せ群 33.3%（4/12 例，9.9-65.1%），対照群 46.7%（7/15 例，21.3-73.4%）であり，群間差［NMK36 上乗せ群－対照群（%），95%信頼区間（Clopper-Pearson 法），以下同様］は-13.3%（-49.0-25.0%）であった．以上，%9mo-PFS は，NMK36 上乗せ群が対照群を下回った．

PPS（転帰評価）では，%9mo-PFS は NMK36 上乗せ群 33.3%（4/12 例，9.9-65.1%），対照群 50.0%（7/14 例，23.0-77.0%）であった．群間差は-16.7%（-52.9-22.6%）であり，FAS の結果と同様であった．

表 2.7.6-86　高悪性度神経膠腫疑い群における%9mo-PFS の比較（直接法）

| | %9mo-PFS（%） | %9mo-PFS の 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法） | %9mo-PFS の差[a]（%） | %9mo-PFS の差の 95%信頼区間[a]（Clopper-Pearson 法） |
|---|---|---|---|---|
| NMK36 上乗せ群 | 33.3(4/12) | 9.9-65.1 | -13.3 | -49.0-25.0 |
| 対照群 | 46.7(7/15) | 21.3-73.4 | | |

a.　NMK36 上乗せ群－対照群
出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 11.4-1

2.　Kaplan-Meier 法による比較

高悪性度神経膠腫疑い群における NMK36 上乗せ群と対照群の%9mo-PFS の比較（Kaplan-Meier 法）において，%9mo-PFS（95%信頼区間，以下同様）は，NMK36 上乗せ群 34.6%（10.9-60.2%），対照群 46.7%（21.2-68.7%）であり，群間差（95%信頼区間）は-12.1%（-49.1-25.0%）であり，NMK36 上乗せ群が対照群を下回った．

### 2.7.6.9.5.1.2　高悪性度神経膠腫確定群及び高悪性度神経膠腫疑い群のその他の部分集団

1.　直接法による比較

高悪性度神経膠腫確定群，及び高悪性度神経膠腫疑い群のその他の部分集団における NMK36 上乗せ群と対照群の%9mo-PFS の比較（直接法）を表 2.7.6-87 に示した．

高悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］では，%9mo-PFS［例数，95%信頼区間（Wilson 法），以下同様］は，NMK36 上乗せ群 30.0%（3/10 例，10.8-60.3%），対照群 50.0%（8/16 例，28.0-72.0%）であり，群間差［95%信頼区間（Newcombe Score），以下同様］は，-20.0%（-49.2-17.5%）であった．

高悪性度神経膠腫疑い群のうち全摘ありの症例［FAS（転帰評価）］では，%9mo-PFS は，NMK36 上乗せ群 66.7%（2/3 例，20.8-93.9%），対照群 66.7%（4/6 例，30.0-90.3%）であり，群間差は，0.0%（-51.6-45.6%）であった．

GBM 確定群［FAS（転帰評価）］では，%9mo-PFS は，NMK36 上乗せ群 14.3%（1/7 例，2.6-51.3%），対照群 25.0%（2/8 例，7.1-59.1%）であり，群間差は，-10.7%（-46.7-30.4%）であった．

高悪性度神経膠腫疑い群のうち $^{11}$C-MET 検査未実施症例［FAS（転帰評価）］では，%9mo-PFS は，NMK36 上乗せ群 33.3%（4/12 例，13.8-60.9%），対照群 46.7%（7/15 例，24.8-69.9%）であり，群間差は，-13.3%（-43.7-21.9%）であった．

以上，%9mo-PFS について直接法により両群間を比較したところ，高悪性度神経膠腫疑い群のうち全摘ありの症例［FAS（転帰評価）］では NMK36 上乗せ群と対照群で同等であり，その他の部分集団では NMK36 上乗せ群は対照群を下回った．

表 2.7.6-87　高悪性度神経膠腫確定群及び高悪性度神経膠腫疑い群のその他の部分集団における%9mo-PFS の比較（直接法）

| | %9mo-PFS（%） | %9mo-PFS の 95%信頼区間（Wilson 法） | %9mo-PFS の差[a]（%） | %9mo-PFS の差の 95%信頼区間[a]（Newcombe Score） |
|---|---|---|---|---|
| 高悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］ | | | | |
| NMK36 上乗せ群 | 30.0(3/10) | 10.8-60.3 | -20.0 | -49.2-17.5 |
| 対照群 | 50.0(8/16) | 28.0-72.0 | | |
| 高悪性度神経膠腫疑い群のうち全摘ありの症例［FAS（転帰評価）］ | | | | |
| NMK36 上乗せ群 | 66.7(2/3) | 20.8-93.9 | 0.0 | -51.6-45.6 |
| 対照群 | 66.7(4/6) | 30.0-90.3 | | |
| GBM 確定群［FAS（転帰評価）］ | | | | |
| NMK36 上乗せ群 | 14.3(1/7) | 2.6-51.3 | -10.7 | -46.7-30.4 |
| 対照群 | 25.0(2/8) | 7.1-59.1 | | |

GBM：Glioblastoma（膠芽腫）

a.　NMK36 上乗せ群－対照群

出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 11.4-3

2.　Kaplan-Meier 法による比較

高悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］では，%9mo-PFS（95%信頼区間，以下同様）は，NMK36 上乗せ群 31.2%（7.5-59.1%），対照群 50.0%（24.5-71.0%）であり，群間差（95%信頼区間，以下同様）は，-18.8%（-56.8-19.1%）であった．

高悪性度神経膠腫疑い群のうち全摘ありの症例［FAS（転帰評価）］では，%9mo-PFS は，NMK36 上乗せ群 66.7%（5.4-94.5%），対照群 66.7%（19.5-90.4%）であり，群間差は，0.0%（-65.3-65.3%）であった．

GBM 確定群［FAS（転帰評価）］では，対照群の%9mo-PFS は 25.0%（3.7-55.8%）であった．また，NMK36 上乗せ群の%9mo-PFS 及び群間差は算出不可であった（Kaplan-Meier 法による%9mo-PFS の算出は 270 日時点の値を算出しているが，NMK36 上乗せ群のいずれの患者も最終観察日が 270 日未満であったため）．

高悪性度神経膠腫疑い群のうち $^{11}$C-MET 検査未実施症例［FAS（転帰評価）］では，%9mo-PFS は，NMK36 上乗せ群 34.6%（10.9-60.2%），対照群 46.7%（21.2-68.7%）であり，群間差は，-12.1%（-49.1-25.0%）であった．

以上，%9mo-PFS について Kaplan-Meier 法により両群間を比較したところ，高悪性度神経膠腫疑い群のうち全摘ありの症例［FAS（転帰評価）］では NMK36 上乗せ群と対照群で同等であり，高悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］及び高悪性度神経膠腫疑い群のうち $^{11}$C-MET 検査未実施症例［FAS（転帰評価）］では NMK36 上乗せ群は対照群を下回った．

#### 2.7.6.9.5.1.3　低悪性度神経膠腫疑い群及び低悪性度神経膠腫確定群

1.　直接法による比較

低悪性度神経膠腫疑い群及び低悪性度神経膠腫確定群における NMK36 上乗せ群と対照群の%9mo-PFS の比較（直接法）を表 2.7.6-88 に示した．

低悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］では，%9mo-PFS［例数，95%信頼区間（Wilson 法），以下同様］は，NMK36 上乗せ群 87.5%（7/8 例，52.9-97.8%），対照群 75.0%（6/8 例，40.9-92.9%）であり，群間差［95%信頼区間（Newcombe Score），以下同様］は，12.5%（-26.4-48.1%）であった．

低悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］では，%9mo-PFS は，NMK36 上乗せ群 80.0%（8/10 例，49.0-94.3%），対照群 80.0%（4/5 例，37.6-96.4%）であり，群間差は，0.0%（-35.0-44.8%）であった．

以上，%9mo-PFS について直接法により両群間を比較したところ，低悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］では NMK36 上乗せ群は対照群を上回った．一方で，低悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］では NMK36 上乗せ群と対照群で同等であった．

表 2.7.6-88　低悪性度神経膠腫疑い群及び低悪性度神経膠腫確定群における%9mo-PFS の比較（直接法）

| | %9mo-PFS（%） | %9mo-PFS の 95%信頼区間（Wilson 法） | %9mo-PFS の差[a]（%） | %9mo-PFS の差の 95%信頼区間[a]（Newcombe Score） |
|---|---|---|---|---|
| 低悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］ | | | | |
| NMK36 上乗せ群 | 87.5(7/8) | 52.9-97.8 | 12.5 | -26.4-48.1 |
| 対照群 | 75.0(6/8) | 40.9-92.9 | | |
| 低悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］ | | | | |
| NMK36 上乗せ群 | 80.0(8/10) | 49.0-94.3 | 0.0 | -35.0-44.8 |
| 対照群 | 80.0(4/5) | 37.6-96.4 | | |

a.　NMK36 上乗せ群－対照群

出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 11.4-5

2.　Kaplan-Meier 法による比較

低悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］では，%9mo-PFS（95%信頼区間，以下同様）は，NMK36 上乗せ群 87.5%（38.7-98.1%），対照群 75.0%（31.5-93.1%）であり，群間差（95%信頼区間，以下同様）は，12.5%（-25.3-50.3%）であった．

低悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］では，%9mo-PFS は，NMK36 上乗せ群 80.0%（40.9-94.6%），対照群 80.0%（20.4-96.9%）であり，群間差は，0.0%（-42.9-42.9%）であった．

以上，%9mo-PFS について Kaplan-Meier 法により両群間を比較したところ，低悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］では NMK36 上乗せ群は対照群を上回った．一方で，低悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］では NMK36 上乗せ群と対照群で同等であった．

#### 2.7.6.9.5.2　%6mo-PFS の比較

1.　直接法による比較

NMK36 上乗せ群と対照群の%6mo-PFS の比較（直接法）を表 2.7.6-89 に示した.

高悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］では，%6mo-PFS［例数，95%信頼区間（Wilson 法），以下同様］は，NMK36 上乗せ群 69.2%（9/13 例，42.4-87.3%），対照群 60.0%（9/15 例，35.7-80.2%）であり，群間差［95%信頼区間（Newcombe Score），以下同様］は 9.2%（-24.4-39.5%）であった.

高悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］では，%6mo-PFS は，NMK36 上乗せ群 72.7%（8/11 例，43.4-90.3%），対照群 62.5%（10/16 例，38.6-81.5%）であり，群間差は 10.2%（-24.7-39.8%）であった.

高悪性度神経膠腫疑い群のうち全摘ありの症例［FAS（転帰評価）］では，%6mo-PFS は，NMK36 上乗せ群 100.0%（3/3 例，43.9-100.0%），対照群 100.0%（6/6 例，61.0-100.0%）であり，群間差は 0.0%（-56.1-39.0%）であった.

GBM 確定群［FAS（転帰評価）］では，%6mo-PFS は，NMK36 上乗せ群 75.0%（6/8 例，40.9-92.9%），対照群 50.0%（4/8 例，21.5-78.5%）であり，群間差は 25.0%（-19.4-58.6%）であった.

以上，%6mo-PFS について直接法により両群間を比較したところ，高悪性度神経膠腫疑い群のうち全摘ありの症例［FAS（転帰評価）］では NMK36 上乗せ群と対照群で同等であり，その他の部分集団では NMK36 上乗せ群は対照群を上回った.

表 2.7.6-89　%6mo-PFS の比較（直接法）

| | %6mo-PFS（%） | %6mo-PFS の 95%信頼区間（Wilson 法） | %6mo-PFS の差 [a]（%） | %6mo-PFS の差の 95%信頼区間 [a]（Newcombe Score） |
|---|---|---|---|---|
| 高悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］ | | | | |
| NMK36 上乗せ群 | 69.2(9/13) | 42.4-87.3 | 9.2 | -24.4-39.5 |
| 対照群 | 60.0(9/15) | 35.7-80.2 | | |
| 高悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］ | | | | |
| NMK36 上乗せ群 | 72.7(8/11) | 43.4-90.3 | 10.2 | -24.7-39.8 |
| 対照群 | 62.5(10/16) | 38.6-81.5 | | |
| 高悪性度神経膠腫疑い群のうち全摘ありの症例［FAS（転帰評価）］ | | | | |
| NMK36 上乗せ群 | 100.0(3/3) | 43.9-100.0 | 0.0 | -56.1-39.0 |
| 対照群 | 100.0(6/6) | 61.0-100.0 | | |
| GBM 確定群［FAS（転帰評価）］ | | | | |
| NMK36 上乗せ群 | 75.0(6/8) | 40.9-92.9 | 25.0 | -19.4-58.6 |
| 対照群 | 50.0(4/8) | 21.5-78.5 | | |

GBM：Glioblastoma（膠芽腫）

a.　NMK36 上乗せ群－対照群

出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 11.4-8

2. Kaplan-Meier 法による比較

高悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］では，%6mo-PFS（95%信頼区間，以下同様）は，NMK36 上乗せ群 69.2%（37.3-87.2%），対照群 66.7%（37.5-84.6%）であり，群間差（95%信頼区間，以下同様）は 2.6%（-32.1-37.2%）であった．

高悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］では，%6mo-PFS は，NMK36 上乗せ群 72.7%（37.1-90.3%），対照群 68.8%（40.5-85.6%）であり，群間差は 4.0%（-30.8-38.7%）であった．

高悪性度神経膠腫疑い群のうち全摘ありの症例［FAS（転帰評価）］では，%6mo-PFS は，NMK36 上乗せ群，対照群ともに 100.0%（-）であった．

GBM 確定群［FAS（転帰評価）］では，%6mo-PFS は，NMK36 上乗せ群 75.0%（31.5-93.1%），対照群 50.0%（15.2-77.5%）であり，群間差は 25.0%（-20.8-70.8%）であった．

以上，%6mo-PFS について Kaplan-Meier 法により両群間を比較したところ，高悪性度神経膠腫疑い群のうち全摘ありの症例［FAS（転帰評価）］では NMK36 上乗せ群と対照群で同等であり，その他の部分集団では NMK36 上乗せ群は対照群を上回った．

#### 2.7.6.9.5.3 PFS の比較

NMK36 上乗せ群と対照群の PFS の比較（Kaplan-Meier 法）を図 2.7.6-32 に示した．

高悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］の PFS 中央値（95%信頼区間，以下同様）は，NMK36 上乗せ群が 225.0 日（70.0 日-－），対照群が 240.0 日（42.0 日-－）であり，Log-rank 検定の結果，群間に統計学的な有意差は認められなかった（p＝0.688）．

高悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］の PFS 中央値は，NMK36 上乗せ群が 225.0 日（70.0 日-－），対照群が 289.0 日（86.0 日-－）であり，Log-rank 検定の結果，群間に統計学的な有意差は認められなかった（p＝0.518）．

高悪性度神経膠腫疑い群のうち全摘ありの症例［FAS（転帰評価）］の PFS 中央値は，NMK36 上乗せ群が未到達，対照群が 338.0 日（229.0 日-－）であり，Log-rank 検定の結果，群間に統計学的な有意差は認められなかった（p＝0.867）．

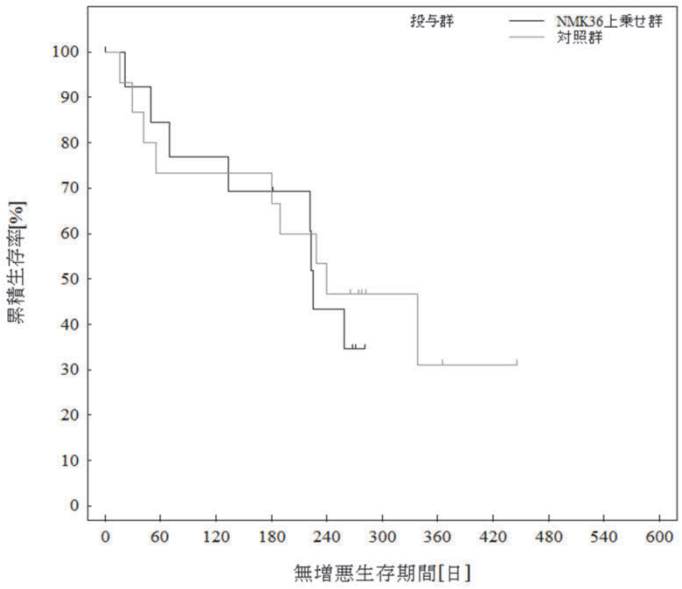
GBM 確定群［FAS（転帰評価）］の PFS 中央値は，NMK36 上乗せ群が 223.0 日（70.0 日-259.0 日），対照群が 157.5 日（16.0 日-338.0 日）であり，Log-rank 検定の結果，群間に統計学的な有意差は認められなかった（p＝0.927）．

低悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］の PFS 中央値は，NMK36 上乗せ群，対照群ともに未到達であり，Log-rank 検定の結果，群間に統計学的な有意差は認められなかった（p＝0.590）．

低悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］では，PFS 中央値は，NMK36 上乗せ群，対照群ともに未到達であり，Log-rank 検定の結果，群間に統計学的な有意差は認められなかった（p＝0.928）．

以上，PFS について Kaplan-Meier 法により両群間を比較したところ，いずれの部分集団でも統計学的な有意差は認められなかったものの，PFS 中央値は高悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］及び高悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］では，NMK36 上乗せ群が対照群に比べ短かった．一方で，GBM 確定群［FAS（転帰評価）］では NMK36 上乗せ群が対照群に比べ PFS 中央値が長く，NMK36 上乗せ群の無増悪生存率は腫瘍摘出術後 7 箇月頃まで対照群を上回る傾向が認められた．

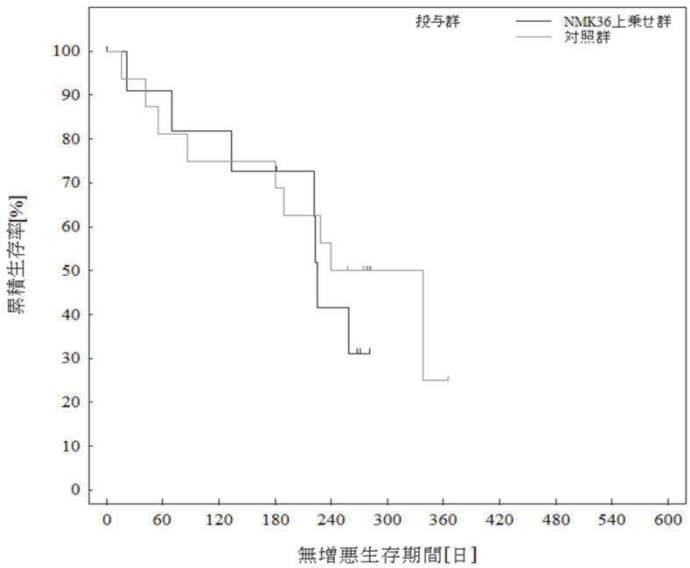
図 2.7.6-32　NMK36 上乗せ群と対照群の PFS の比較（Kaplan-Meier 法）
高悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］




| | 無増悪生存期間<br>中央値（日） | 無増悪生存期間<br>中央値の 95%信頼区間 | Log-rank 検定 |
|---|---|---|---|
| NMK36 上乗せ群 | 225.0 | 70.0-－[a] | p＝0.688 |
| 対照群 | 240.0 | 42.0-－[a] | |

a.　無増悪生存率の 95%信頼区間の上限が 50%以下とならなかったため，算出不可

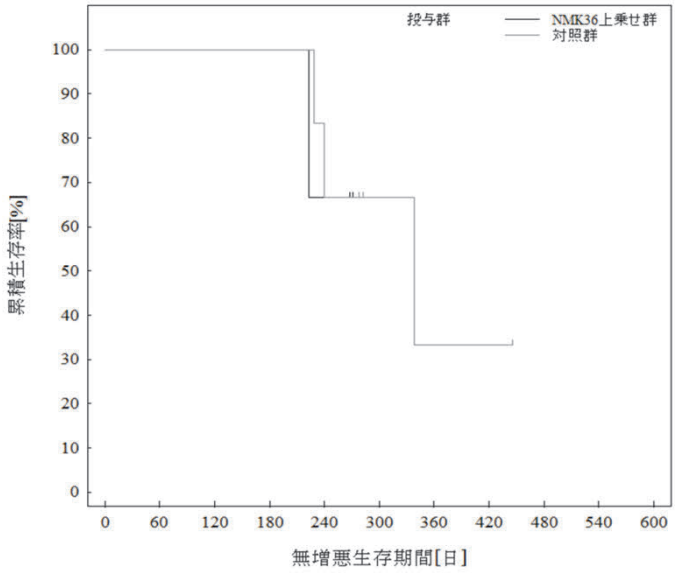
高悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］




| | 無増悪生存期間<br>中央値（日） | 無増悪生存期間<br>中央値の 95%信頼区間 | Log-rank 検定 |
|---|---|---|---|
| NMK36 上乗せ群 | 225.0 | 70.0-－[a] | p＝0.518 |
| 対照群 | 289.0 | 86.0-－[a] | |

a.　無増悪生存率の 95%信頼区間の上限が 50%以下とならなかったため，算出不可

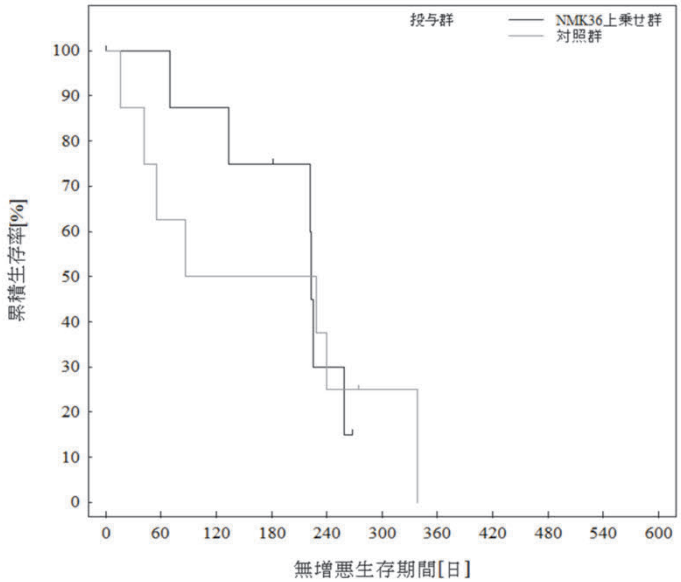
高悪性度神経膠腫疑い群のうち全摘ありの症例［FAS（転帰評価）］




| | 無増悪生存期間<br>中央値（日） | 無増悪生存期間<br>中央値の 95%信頼区間 | Log-rank 検定 |
|---|---|---|---|
| NMK36 上乗せ群 | － | － | p＝0.867 |
| 対照群 | 338.0 | 229.0-－[a] | |

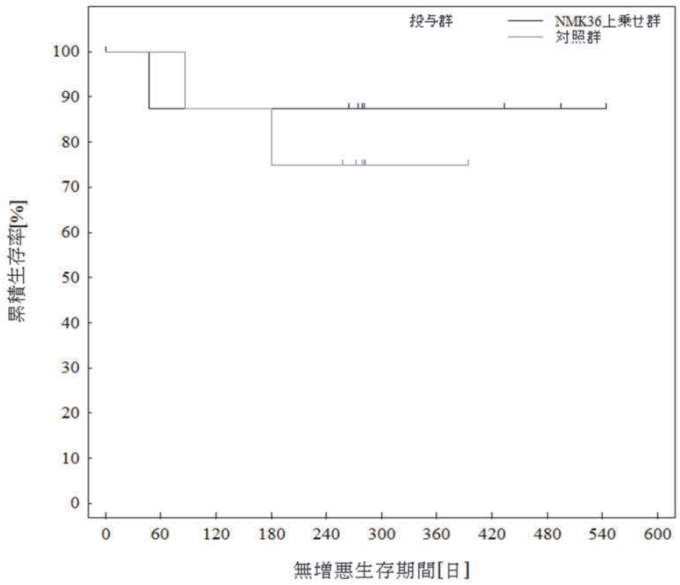
a.　無増悪生存率の 95%信頼区間の上限が 50%以下とならなかったため，算出不可

GBM 確定群［FAS（転帰評価）］



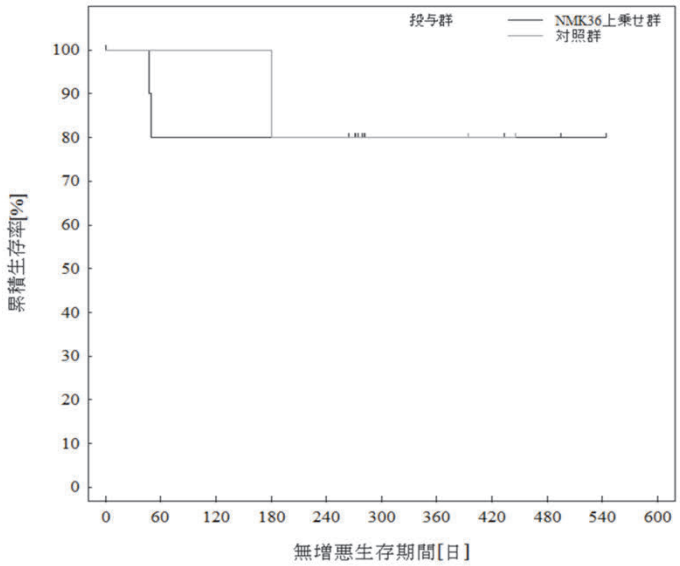

| | 無増悪生存期間<br>中央値（日） | 無増悪生存期間<br>中央値の 95%信頼区間 | Log-rank 検定 |
|---|---|---|---|
| NMK36 上乗せ群 | 223.0 | 70.0-259.0 | p＝0.927 |
| 対照群 | 157.5 | 16.0-338.0 | |

低悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］




| | 無増悪生存期間<br>中央値（日） | 無増悪生存期間<br>中央値の 95%信頼区間 | Log-rank 検定 |
|---|---|---|---|
| NMK36 上乗せ群 | － | － | p＝0.590 |
| 対照群 | － | － | |

低悪性度神経膠腫確定群［FAS（施設）］




| | 無増悪生存期間<br>中央値（日） | 無増悪生存期間<br>中央値の 95%信頼区間 | Log-rank 検定 |
|---|---|---|---|
| NMK36 上乗せ群 | － | － | p＝0.928 |
| 対照群 | － | － | |

出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　図 11.4-1

#### 2.7.6.9.5.4 %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

##### 2.7.6.9.5.4.1 %9mo-PFS に影響を与え得る因子の探索（単変量 Cox 回帰）

高悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］において，%9mo-PFS に影響を与え得る因子について単変量 Cox 回帰分析を行い，各因子における区分間のハザード比（増悪・あらゆる死亡の有無）を算出した結果を表 2.7.6-90 に示した．

高悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］において，各因子のうち区分間のハザード比に統計学的な有意差が認められたのは，「WHO 分類に基づく Grade」，「腫瘍摘出術前の KPS」の 2 因子であった．これら 2 因子の区分間のハザード比（95%Wald 信頼区間，p 値，以下同様）は，「WHO 分類に基づく Grade」では，「I/II/III」に対する「IV」が 4.37（1.23-15.58，p＝0.023），「腫瘍摘出術前の KPS」では，「90%以上」に対する「90%未満」が 2.87（1.03-7.94，p＝0.043）であった．

一方，低悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］では，区分間で統計学的な有意差が認められた因子はなかった．

表 2.7.6-90　高悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］における%9mo-PFS に影響を与え得る因子の探索（単変量 Cox 回帰）

| 項目 | 区分 | NMK36 上乗せ群 | | 対照群 | | 合計 | | 基準 | ハザード比 | ハザード比の95%Wald 信頼区間 | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 症例数 | 増悪例数(%) | 症例数 | 増悪例数(%) | 症例数 | 増悪例数(%) | | | | |
| 対象例数 | | 15 | 8 (53.3) | 15 | 9 (60.0) | 30 | 17 (56.7) | | － | － | |
| 年齢 | 60 歳未満 | 7 | 3 (42.9) | 9 | 5 (55.6) | 16 | 8 (50.0) | * | － | － | p＝0.228 |
| | 60 歳以上 | 8 | 5 (62.5) | 6 | 4 (66.7) | 14 | 9 (64.3) | | 1.84 | 0.68-4.97 | |
| WHO 分類に基づく Grade | I/II/III | 5 | 2 (40.0) | 6 | 1 (16.7) | 11 | 3 (27.3) | * | － | － | p＝0.023 |
| | IV | 10 | 6 (60.0) | 8 | 7 (87.5) | 18 | 13 (72.2) | | 4.37 | 1.23-15.58 | |
| 腫瘍摘出術前の KPS | 90%未満 | 8 | 6 (75.0) | 5 | 4 (80.0) | 13 | 10 (76.9) | | 2.87 | 1.03-7.94 | p＝0.043 |
| | 90%以上 | 7 | 2 (28.6) | 10 | 5 (50.0) | 17 | 7 (41.2) | * | － | － | |
| テモゾロミドの使用有無 | なし | 3 | 2 (66.7) | 6 | 2 (33.3) | 9 | 4 (44.4) | * | － | － | p＝0.308 |
| | あり | 12 | 6 (50.0) | 9 | 7 (77.8) | 21 | 13 (61.9) | | 1.80 | 0.58-5.56 | |
| 放射線治療の実施有無 | なし | 3 | 2 (66.7) | 3 | 1 (33.3) | 6 | 3 (50.0) | * | － | － | p＝0.803 |
| | あり | 12 | 6 (50.0) | 12 | 8 (66.7) | 24 | 14 (58.3) | | 1.17 | 0.34-4.11 | |
| ベバシズマブの使用有無 | なし | 11 | 6 (54.5) | 14 | 9 (64.3) | 25 | 15 (60.0) | * | － | － | p＝0.883 |
| | あり | 4 | 2 (50.0) | 1 | 0 (0.0) | 5 | 2 (40.0) | | 0.89 | 0.20-3.94 | |
| カルムスチン脳内留置用剤の使用有無 | なし | 11 | 6 (54.5) | 11 | 6 (54.5) | 22 | 12 (54.5) | * | － | － | p＝0.721 |
| | あり | 4 | 2 (50.0) | 4 | 3 (75.0) | 8 | 5 (62.5) | | 1.21 | 0.42-3.51 | |
| アミノレブリン酸塩酸塩の使用有無 | なし | 1 | 1 (100.0) | 4 | 2 (50.0) | 5 | 3 (60.0) | * | － | － | p＝0.733 |
| | あり | 14 | 7 (50.0) | 11 | 7 (63.6) | 25 | 14 (56.0) | | 1.26 | 0.34-4.63 | |
| 造影（＋）領域の残存有無 | なし | 4 | 2 (50.0) | 6 | 3 (50.0) | 10 | 5 (50.0) | * | － | － | p＝0.099 |
| | あり | 11 | 6 (54.5) | 9 | 6 (66.7) | 20 | 12 (60.0) | | 2.44 | 0.84-7.02 | |
| FLAIR/T2（＋）領域の残存有無 | なし | 0 | 0 － | 2 | 1 (50.0) | 2 | 1 (50.0) | * | － | － | p＝0.496 |
| | あり | 15 | 8 (53.3) | 13 | 8 (61.5) | 28 | 16 (57.1) | | 2.04 | 0.26-15.73 | |
| PET（＋）領域の全摘有無 | なし | 12 | 7 (58.3) | 0 | 0 － | 12 | 7 (58.3) | * | － | － | p＝0.253 |
| | あり | 3 | 1 (33.3) | 0 | 0 － | 3 | 1 (33.3) | | 0.29 | 0.04-2.40 | |
| 放射線治療の照射量 | 60Gy 未満 | 3 | 1 (33.3) | 4 | 3 (75.0) | 7 | 4 (57.1) | | 1.38 | 0.42-4.49 | p＝0.597 |
| | 60Gy 以上 | 9 | 5 (55.6) | 8 | 5 (62.5) | 17 | 10 (58.8) | * | － | － | |
| 腫瘍摘出術後の KPS | 90%未満 | 8 | 5 (62.5) | 6 | 3 (50.0) | 14 | 8 (57.1) | | 1.49 | 0.54-4.13 | p＝0.442 |
| | 90%以上 | 6 | 2 (33.3) | 8 | 5 (62.5) | 14 | 7 (50.0) | * | － | － | |
| ニトロソウレアの使用有無 | なし | 14 | 8 (57.1) | 15 | 9 (60.0) | 29 | 17 (58.6) | * | － | － | p＝0.994 |
| | あり | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 － | 1 | 0 (0.0) | | 0.00 | ※ | |
| インターフェロンの使用有無 | なし | 14 | 8 (57.1) | 15 | 9 (60.0) | 29 | 17 (58.6) | * | － | － | p＝0.994 |
| | あり | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 － | 1 | 0 (0.0) | | 0.00 | ※ | |

KPS：Karnofsky performance status，WHO：World health organization

※一方の区分にイベントの症例が偏ったため，ハザード比が 0 又は大きな値となり，95%Wald 信頼区間については，上限の桁数が大きく，SAS で算出できないため出力していない

出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 11.4-9

#### 2.7.6.9.5.4.2　%9mo-PFS に影響を与え得る因子の探索（多変量 Cox 回帰）

高悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］において，2.7.6.9.5.4.1 の解析で影響が認められた因子を調整因子として多変量 Cox 回帰分析を行い，対照群に対する NMK36 上乗せ群の調整ハザード比（増悪･あらゆる死亡の有無）を算出した結果，並びに調整因子ごとに調整ハザード比を算出した結果を表 2.7.6-91 に示した．

高悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］では，対照群に対する NMK36 上乗せ群の調整ハザード比（95%Wald 信頼区間，以下同様）は 0.92（0.28-3.00）であった．また，調整因子については，「WHO 分類に基づく Grade」では，「I/II/III」に対する「IV」の調整ハザード比が 3.51（0.89-13.84），「腫瘍摘出術前の KPS」では，「90%以上」に対する「90%未満」の調整ハザード比が 1.71（0.47-6.18）であった．

低悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］では，対照群に対する NMK36 上乗せ群の調整ハザード比は 0.52（0.05-5.77）であった．調整因子については，2.7.6.9.5.4.1 の解析において影響が認められた因子はなかった．

表 2.7.6-91　高悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］における%9mo-PFS に影響を与え得る因子の探索（多変量 Cox 回帰）

| 本剤使用の有無 | 基準 | 調整ハザード比 | 調整ハザード比の 95% Wald 信頼区間 |
|---|---|---|---|
| NMK36 上乗せ群 | | 0.92 | 0.28-3.00 |
| 対照群 | * | — | — |

| 調整因子 | 区分 | 基準 | 調整ハザード比 | 調整ハザード比の 95% Wald 信頼区間 |
|---|---|---|---|---|
| WHO 分類に基づく Grade | I/II/III | * | — | — |
| | IV | | 3.51 | 0.89-13.84 |
| 腫瘍摘出術前の KPS | 90%未満 | | 1.71 | 0.47-6.18 |
| | 90%以上 | * | — | — |

KPS：Karnofsky performance status，WHO：World health organization
出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 11.4-10

#### 2.7.6.9.5.5　KPS の変化の比較

1.　KPS の推移の比較

FAS（転帰評価）では，KPS（中央値，以下同様）は，腫瘍摘出術前，腫瘍摘出術後 3 日以内，腫瘍摘出術後 28 日以降の順に（以下同様），NMK36 上乗せ群，対照群ともに 90.0%，80.0%，90.0%であった．

高悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］では，NMK36 上乗せ群ではいずれの時期も 80.0%であり，対照群では，90.0%，60.0%，90.0%であった．

低悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］では，NMK36 上乗せ群では 100.0%，90.0%，90.0%であり，対照群では，100.0%，80.0%，90.0%であった．

以上，FAS（転帰評価）では腫瘍摘出術後も腫瘍摘出術前と同様に高い KPS（80%以上）を維持していた．悪性度疑い群別では，高悪性度神経膠腫疑い群の対照群のみに腫瘍摘出術後 3 日以内で一時的な低下傾向（60%）が認められた．

2.　全身状態の評価の比較

FAS（転帰評価）における KPS の腫瘍摘出術前からの変化による全身状態の評価を表 2.7.6-92 に示した．

FAS（転帰評価）では，NMK36 上乗せ群の腫瘍摘出術後 3 日以内の全身状態が悪化した症例の割合は 50.0%（12/24 例），腫瘍摘出術後 28 日以降では 34.8%（8/23 例）であった．対照群の腫瘍摘出術後 3 日以内の全身状態が悪化した症例の割合は 60.9%（14/23 例），腫瘍摘出術後 28 日以降では 31.8%（7/22 例）であった．

高悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］では，NMK36 上乗せ群の腫瘍摘出術後 3 日以内の全身状態が悪化した症例の割合は 46.7%（7/15 例），腫瘍摘出術後 28 日以降では 35.7%（5/14 例）であった．対照群の腫瘍摘出術後 3 日以内の全身状態が悪化した割合は 53.3%（8/15 例），腫瘍摘出術後 28 日以降では 28.6%（4/14 例）であった．

低悪性度神経膠腫疑い群［FAS（転帰評価）］では，NMK36 上乗せ群の腫瘍摘出術後 3 日以内の全身状態が悪化した症例の割合は 55.6%（5/9 例），腫瘍摘出術後 28 日以降は 33.3%（3/9 例）であった．対照群の腫瘍摘出術後 3 日以内の全身状態が悪化した症例の割合は 75.0%（6/8 例），腫瘍摘出術後 28 日以降では 37.5%（3/8 例）であった．

以上，FAS（転帰評価）において，腫瘍摘出術前から全身状態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，NMK36 上乗せ群と対照群とでほぼ同等であった．高悪性度神経膠腫疑い群，低悪性度神経膠腫疑い群においても同様であった．

表 2.7.6-92　全身状態の評価の比較［FAS（転帰評価）］

| 時期 | 評価例数 [a] | 全身状態 [b] | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | NMK36 上乗せ群 | | | | 対照群 | | | |
| | | 評価例数 [a] | 改善 | 変化なし | 悪化 | 評価例数 [a] | 改善 | 変化なし | 悪化 |
| | | | 例数 [a]（%） | | | | 例数 [a]（%） | | |
| 腫瘍摘出術後 3 日以内 | 47 | 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 | 45 | 23 | 5 (21.7) | 10 (43.5) | 8 (34.8) | 22 | 3 (13.6) | 12 (54.5) | 7 (31.8) |

a.　腫瘍摘出術前と各時期に KPS（Karnofsky performance status）が評価されている症例数

b.　改善：KPS（Karnofsky performance status）が腫瘍摘出術前後で増加した場合
　　変化なし：KPS（Karnofsky performance status）が腫瘍摘出術前後で同じ場合
　　悪化：KPS（Karnofsky performance status）が腫瘍摘出術前後で減少した場合

出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 11.4-11

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

#### 2.7.6.9.5.6.1　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 2.7.6-93 に示した．

摘出範囲分類の参考とした図を図 2.7.6-33 に示した.

NMK36 上乗せ群［FAS（転帰評価）］24 例の腫瘍摘出術の計画時の摘出範囲分類は，IC が 5 例で最も多く，次いで IIIC 及び VI が各 4 例，IIB が 3 例，IIIA，IIIB 及び IV が各 2 例，IA 及び IB が各 1 例であった.

高悪性度神経膠腫疑い群 15 例では, IIIC が 4 例で最も多く, 低悪性度神経膠腫疑い群 9 例では, IC 及び VI が各 4 例で最も多かった.

腫瘍摘出術後にも評価を行った結果，23 例は計画時と摘出術後で同じ結果であった．計画時と摘出術後で乖離が認められたのは，高悪性度神経膠腫疑い群の 1 例で，計画時は IIIA であったが摘出術後は IIIB と評価されたことによるものであった.

表 2.7.6-93　本剤画像上乗せによる腫瘍摘出範囲の評価

NMK36 上乗せ群［FAS（転帰評価）］

［腫瘍摘出術の計画時］

| 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 | | 24 | 15 | 9 |
| 摘出範囲分類 | IA | 1 | 0 | 1 |
| | IB | 1 | 1 | 0 |
| | IC | 5 | 1 | 4 |
| | IIA | 0 | 0 | 0 |
| | IIB | 3 | 3 | 0 |
| | IIC | 0 | 0 | 0 |
| | IIIA | 2 | 2 | 0 |
| | IIIB | 2 | 2 | 0 |
| | IIIC | 4 | 4 | 0 |
| | IV | 2 | 2 | 0 |
| | V | 0 | 0 | 0 |
| | VI | 4 | 0 | 4 |

［腫瘍摘出術後］

| 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 | | 24 | 15 | 9 |
| 摘出範囲分類 | IA | 1 | 0 | 1 |
| | IB | 1 | 1 | 0 |
| | IC | 5 | 1 | 4 |
| | IIA | 0 | 0 | 0 |
| | IIB | 3 | 3 | 0 |
| | IIC | 0 | 0 | 0 |
| | IIIA | 1 | 1 | 0 |
| | IIIB | 3 | 3 | 0 |
| | IIIC | 4 | 4 | 0 |
| | IV | 2 | 2 | 0 |
| | V | 0 | 0 | 0 |
| | VI | 4 | 0 | 4 |

出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 11.4-13

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

NMK36 上乗せ群において，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 2.7.6-94 に示した．

NMK36 上乗せ群［FAS（転帰評価）］の腫瘍摘出術の計画時において，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 37.5%（9/24 例）であり，そのうち「拡大」が 29.2%（7/24 例），「縮小」が 8.3%（2/24 例）であった．

高悪性度神経膠腫疑い群では「拡大又は縮小」が 53.3%（8/15 例），そのうち「拡大」が 46.7%（7/15 例），「縮小」が 6.7%（1/15 例）であり，低悪性度神経膠腫疑い群では「拡大又は縮小」が 11.1%（1/9 例），そのうち「拡大」が 0.0%（0/9 例），「縮小」が 11.1%（1/9 例）であった．

腫瘍摘出術後にも評価を行ったところ，腫瘍摘出術の計画時と同じ結果であった．

表 2.7.6-94　本剤画像が腫瘍摘出範囲の設定・変更に寄与した割合

［腫瘍摘出術の計画時］

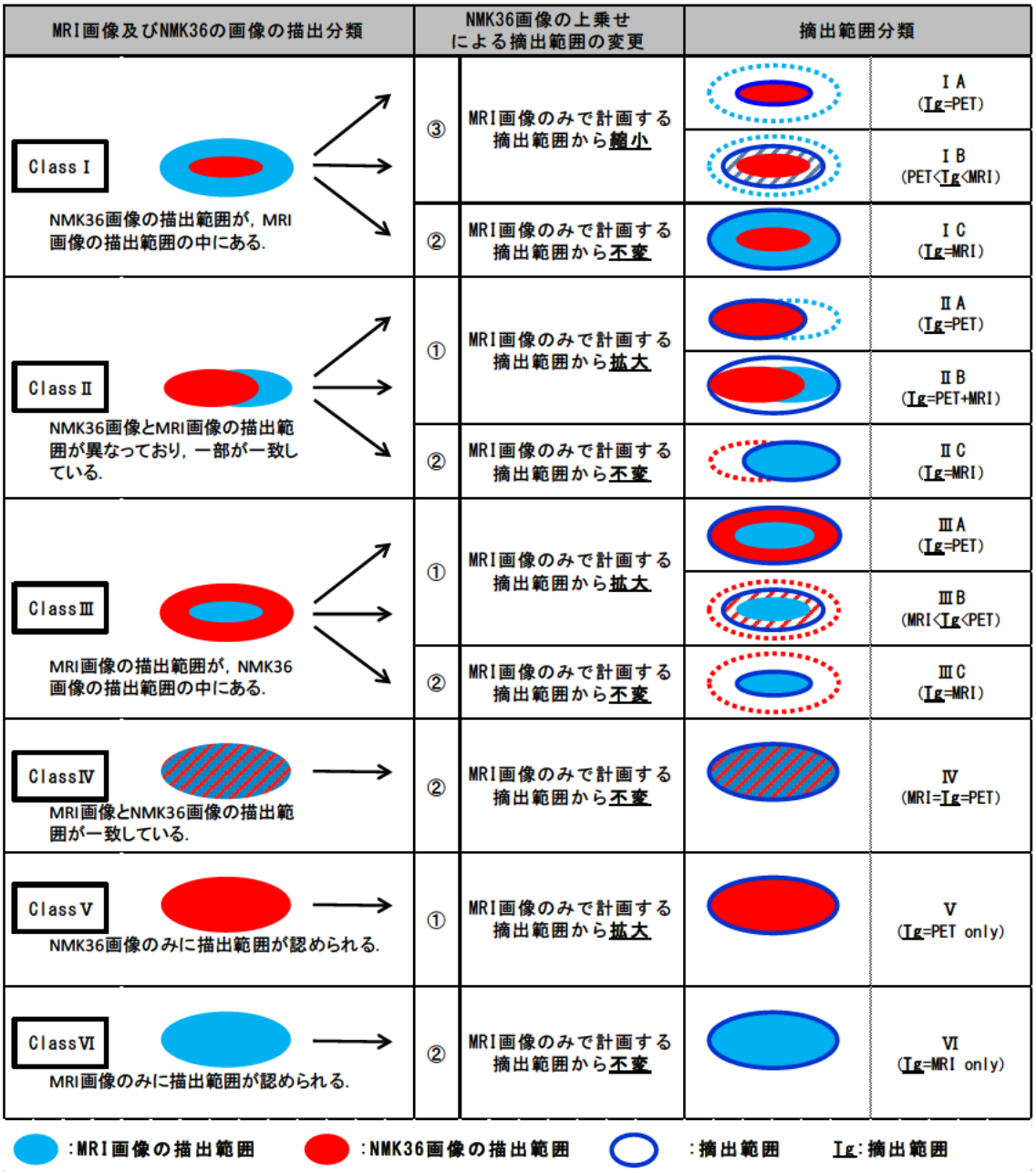
| 項目 | | 登録時の神経膠腫の悪性度疑い | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 高悪性度神経膠腫疑い群 | 低悪性度神経膠腫疑い群 | 全体 |
| 治療計画の変更 | 拡大 | 7 (46.7) | 0 (0.0) | 7 |
| | 不変 | 7 (46.7) | 8 (88.9) | 15 |
| | 縮小 | 1 (6.7) | 1 (11.1) | 2 |
| | 合計 | 15 | 9 | 24 |
| （拡大又は縮小）に寄与した割合（%） | | 53.3 | 11.1 | 37.5 |
| （拡大）に寄与した割合（%） | | 46.7 | 0.0 | 29.2 |
| （縮小）に寄与した割合（%） | | 6.7 | 11.1 | 8.3 |

［腫瘍摘出術後］

| 項目 | | 登録時の神経膠腫の悪性度疑い | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 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 | 7 (46.7) | 0 (0.0) | 7 |
| | 不変 | 7 (46.7) | 8 (88.9) | 15 |
| | 縮小 | 1 (6.7) | 1 (11.1) | 2 |
| | 合計 | 15 | 9 | 24 |
| （拡大又は縮小）に寄与した割合（%） | | 53.3 | 11.1 | 37.5 |
| （拡大）に寄与した割合（%） | | 46.7 | 0.0 | 29.2 |
| （縮小）に寄与した割合（%） | | 6.7 | 11.1 | 8.3 |

出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 11.4-14

図 2.7.6-33　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-P302 試験　治験総括報告書　9.5.1.8 [参考図]

### 2.7.6.9.5.7　腫瘍への PET 集積度と予後との相関

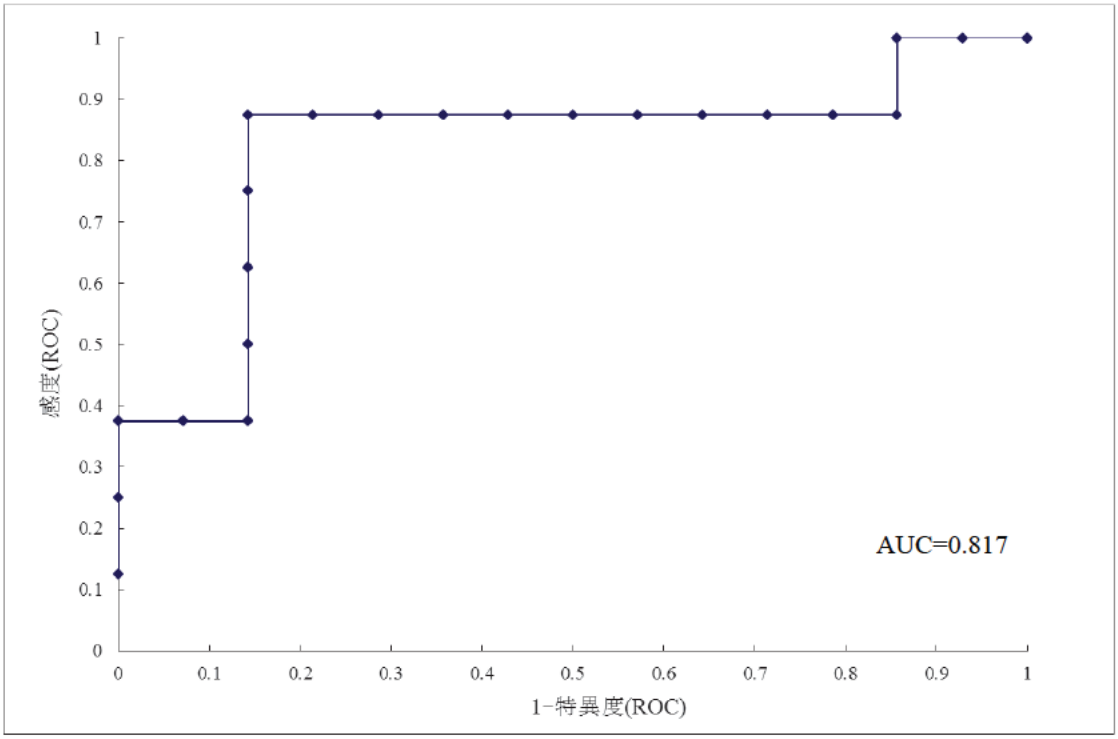
NMK36 上乗せ群において，術前 PET の集積度の指標として「中央画像判定にて測定された腫瘍領域全体の SUVmax」（以下，SUVmax）を用い，評価を行った．

#### 2.7.6.9.5.7.1　腫瘍への PET 集積度と予後との相関の探索（ROC 曲線）

NMK36 上乗せ群の各被験者の SUVmax の感度と特異度より ROC 曲線を作成し，AUC を算出した結果を図 2.7.6-34 に示した．

NMK36 上乗せ群［FAS（転帰評価）］において，SUVmax の AUC は 0.817 と高い値が得られた．また，「感度」＋「1－特異度」の値が最大となる SUVmax の値（3.34）を Youden index による Cut-off 値とした．

図 2.7.6-34　腫瘍への PET 集積度と予後との相関の探索（ROC 曲線）




出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　図 11.4-2

#### 2.7.6.9.5.7.2　腫瘍への PET 集積度と予後との相関（単変量 Cox 回帰）

NMK36 上乗せ群において，%9mo-PFS に影響を与え得る因子を探索するために SUVmax を説明変数として単変量 Cox 回帰分析を行い，Youden index による Cut-off 値に基づいた区分間のハザード比（増悪・あらゆる死亡の有無）を算出した結果を表 2.7.6-95 に示した．

NMK36 上乗せ群［FAS（転帰評価）］における増悪又は死亡症例（症例数，以下同様）は 37.5%（9/24 例）であった．SUVmax の Youden index による Cut-off 値（3.34）に基づく区分別では，SUVmax 3.34 未満が 7.7%（1/13 例），3.34 以上が 77.8%（7/9 例）であった．SUVmax 3.34 未満に対する 3.34 以上のハザード比（95%Wald 信頼区間，p 値）は 23.46（2.68-205.16，p＝0.004）であり，SUVmax 3.34 未満と 3.34 以上の間で統計学的な有意差が認められた．

表 2.7.6-95　腫瘍への PET 集積度と予後との相関（単変量 Cox 回帰）

| 項目 | 区分 | 合計 | | 基準 | ハザード比（95%Wald 信頼区間） | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 症例数 | 増悪例数（%） | | | |
| 対象例数 | | 24 | 9 (37.5) | | － | |
| 中央画像判定にて測定された腫瘍領域全体の SUVmax | 3.34 未満 | 13 | 1 (7.7) | * | － | p＝0.004 |
| | 3.34 以上 | 9 | 7 (77.8) | | 23.46 (2.68-205.16) | |

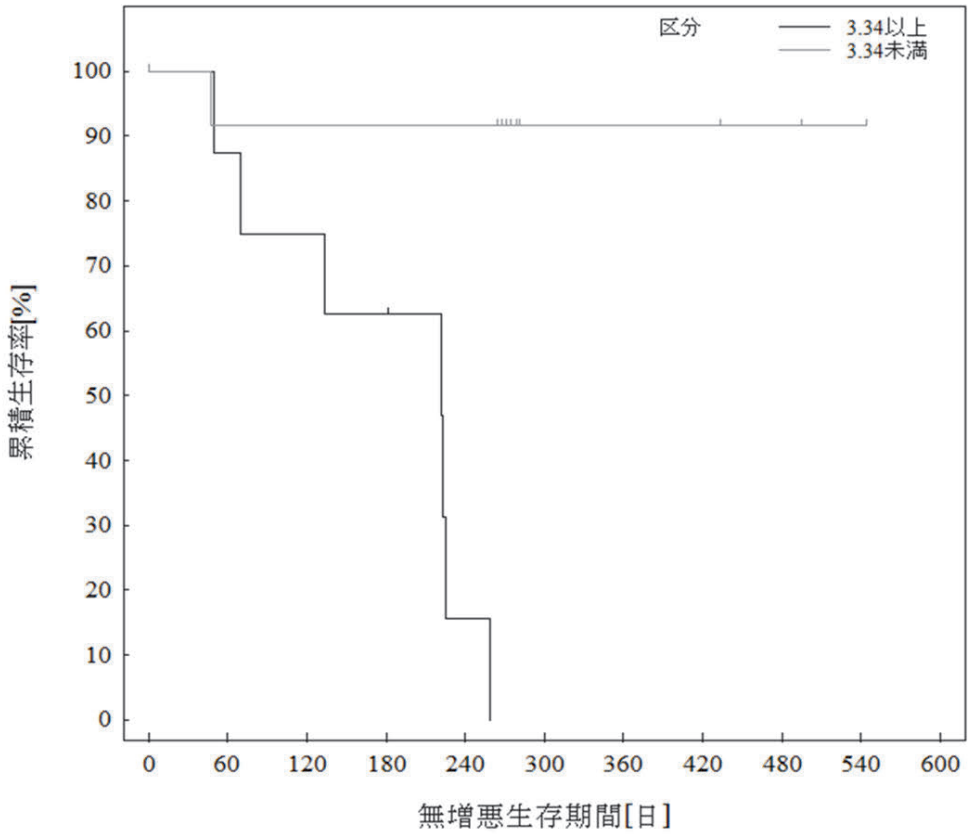
出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 11.4-15

### 2.7.6.9.5.7.3　腫瘍への PET 集積度と予後との相関（Log-rank 検定）

NMK36 上乗せ群において，SUVmax の Youden index による Cut-off 値（3.34）に基づく区分間の PFS を比較し，Log-rank 検定を実施した結果を図 2.7.6-35 に示した．

NMK36 上乗せ群［FAS（転帰評価）］において，PFS 中央値（95%信頼区間，p 値）は，SUVmax 3.34 未満では未到達，3.34 以上では 222.0 日（49.0 日-225.0 日，p＜0.001）となり，SUVmax 3.34 未満の PFS 中央値が 3.34 以上に比べて統計学的に有意に長かった．

図 2.7.6-35　腫瘍への PET 集積度と予後との相関（Log-rank 検定）



| 項目 | 区分 | 無増悪生存期間<br>中央値<br>（日） | 無増悪生存期間<br>中央値の<br>95%信頼区間 | Log-rank 検定 |
|---|---|---|---|---|
| 中央画像判定にて測定された腫瘍領域全体の SUVmax | 3.34 以上 | 222.0 | 49.0-225.0 | p＜0.001 |
| | 3.34 未満 | － | － | |

出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　図 11.4-3

#### 2.7.6.9.5.8　本剤の個々の症例における有用性判定

高悪性度神経膠腫疑い群における有用性判定結果を表 2.7.6-96 に，低悪性度神経膠腫疑い群における有用性判定結果を表 2.7.6-97 に示す.

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（NMK36-BT-P302-[redacted]，NMK36-BT-P302-[redacted]，NMK36-BT-P302-[redacted]，NMK36-BT-P302-[redacted]，NMK36-BT-P302-[redacted]，NMK36-BT-P302-[redacted]，NMK36-BT-P302-[redacted]）であり，MRI のみの診断では得られない情報を本剤が提供することで以下のベネフィットを得たと判定された.

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

(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]）

(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]）

低悪性度神経膠腫疑いにおいて，有用性有りと判定された症例は 9 例中 4 例（NMK36-BT-P302-[redacted]，NMK36-BT-P302-[redacted]，NMK36-BT-P302-[redacted]，NMK36-BT-P302-[redacted]）であり，MRI のみの診断では得られない情報を本剤が提供することで以下のベネフィットを得たと判定された（重複症例あり）.

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

(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]）

(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]）

表 2.7.6-96　高悪性度神経膠腫疑い群における有用性判定結果

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 4[redacted] 歳男性，基礎疾患は不安神経症，臍部腹壁瘢痕ヘルニア．KPS は 80%．20[redacted] 年[redacted] 月頭部 CT にて脳腫瘍あり，20[redacted] 年[redacted] 月 MRI にて腫瘍の増大あり．登録時，MRI では高悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定ありとされた．<br>造影 MRI 及び NMK36 画像で特定された腫瘍体積はそれぞれ 7.08cm$^3$ 及び 14.57cm$^3$．造影 MRI－NMK36＋及び造影 MRI＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 8.28cm$^3$ 及び 0.37cm$^3$ であり，NMK36 集積は造影領域外にも認められた．T2 強調画像で特定される腫瘍は 11.65cm$^3$ であった．<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，左前頭葉の造影領域の全摘出を計画した．造影領域外の摘出は計画されなかった．<br>NMK36 画像を上乗せした場合，造影領域外の NMK36 集積についても摘出が計画され，術前の MRI 画像のみで計画した摘出範囲よりも拡大する計画（208.8%）であった．<br>実際の手術では，造影領域においては計画通りほぼ全摘出（99.3%）された．造影領域外の NMK36 集積についても，全て摘出できたと考えられた．<br>確定診断は膠芽腫であり，術後 28 日以降の KPS は 80%であり，術前からの変化はなかった．<br>生命予後は術後 223 日（7.4 箇月）で新病変出現となった． | 有 | MRI だけでは，実際の腫瘍摘出率（対造影 MRI 画像）が 99.3%に留まる結果となっていたと予想されるが，NMK36 情報により，MRI の造影範囲外に存在する NMK36 画像で指摘される腫瘍を拡大摘出でき，腫瘍摘出率が向上した．<br>「Glioblastoma(IV)では，手術後の一般状態が良い場合において，手術による摘出度が高いほど，無増悪生存期間と全生存期間の改善がみられる」という既存の知見（脳腫瘍診療ガイドライン成人脳腫瘍編改訂第 2 版 CQ1），及び「初発 GBM を対象とした，腫瘍摘出率（対造影 MRI 画像）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」という既存の知見（Sanai N et al, J Neurosurg. 2011;115:3-8.）に基づき，当該症例において NMK36 は生命予後改善に有用であったと考える．<br>本症例の PFS は，膠芽腫の PFS 中央値（6.9 箇月；Stupp et al, N Engl J Med. 2005;352:987-96.）以上の 7.4 箇月であった．<br>KPS は術前の 80%から術後 80%と機能予後の変化なく，拡大摘出が可能であった． |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 7[redacted]歳女性，罹患疾病は白内障，KPS は 90%．20[redacted]年[redacted]月頭痛で発症し，右前頭葉に FLAIR 高信号領域を認めたが意識清明で神経学的所見を認めず，単純 MRI で定期フォローしていた．20[redacted]年[redacted]月，FLAIR 高信号領域が増大，多発性になり，右シルビウス裂に造影病変を認めた．登録時，MRI では新たに出現した造影部位とともに初診時に右前頭葉（上前頭回），右基底核含めて広範囲な FLAIR 高信号領域病変があり，腫瘍全摘出の予定なしとされ，生検術の適応とされた．生検部位の選定については，手術リスクの低い右前頭葉の FLAIR 高信号領域病変か，高悪性度神経膠腫が推定されるが手術リスクの高い右シルビウス裂の造影病変かの選択が必要である．<br>造影 MRI 及び NMK36 画像で特定されるシルビウス裂の腫瘍はそれぞれ 6.57cm$^3$ 及び 13.17cm$^3$. 造影 MRI－ NMK36＋及び造影 MRI＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 6.77cm$^3$ 及び 0.13cm$^3$ であり，NMK36 集積は造影範囲をこえて正中寄りにも認められた．FLAIR 画像で特定される腫瘍は 39.81cm$^3$ であった．右前頭葉の FLAIR 高信号領域病変は NMK36 低集積であったが，右シルビウス裂の造影病変は NMK36 高集積であり，後者を手術対象とした．<br>術前の MRI 画像のみで計画した場合，一般には右シルビウス裂病変が対象となる．ただし，機能障害のリスクの低い右前頭葉の FLAIR 高信号領域病変がオプションとなる． | 無 | 術者は，造影領域と PET 陽性領域が一致していると考えており，かつ手術リスクから生検に終わっていることから，生命予後の改善は確認できなかった．<br>MRI 画像のみでは，手術リスクの低い右前頭葉の FLAIR 高信号領域病変か，高悪性度神経膠腫が推定されるが手術リスクの高い右シルビウス裂の造影病変かの選択には明確な根拠が見いだせなかった．しかし，NMK36 情報によって，前者に集積がなかったためリスクは高いが後者を対象とする明確な根拠が得られ，手術部位の選択には臨床上の有用性を認めた．<br>さらに造影範囲外で NMK36 集積部位に再発を認めており，放射線治療計画及び経過観察の際，NMK36 陽性領域に注意を払うべきことが示唆された． |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | 術前の NMK36 画像により，右シルビウス裂の造影病変のみ高集積であったため，高リスクであるが造影範囲の全摘出を目標として手術が決定された．<br>実際の手術では，腫瘍内に穿通枝が流入しており，全摘出にリスクを伴うと判断され，生検術が行われた．<br>腫瘍摘出率は造影領域の 44.7%，FLAIR 高信号領域の 7.4%であった．<br>確定診断は退形成性星細胞腫，術後早期の再発が術前 MRI 造影陰性，NMK36 陽性領域で認められた．術後の KPS は評価日（術後 28 日以降）前の再発（術後 22 日）であったため不明である． | | |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 6[redacted] 歳男性，KPS は 60 %，JCS1，左不全麻痺（MMT2/5），左半盲．右頭頂葉と脳梁膨大部に造影病変が多中心性に存在，周囲浮腫著明．登録時，MRI では高悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定ありとされた．<br>造影 MRI 及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 38.27cm$^3$ 及び 53.02cm$^3$．造影 MRI－NMK36＋及び造影 MRI＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 20.59cm$^3$及び 5.84cm$^3$であり，NMK36 集積は造影範囲外にも認められ，造影範囲は NMK36 集積外にも認められた．FLAIR 画像で特定される腫瘍は 200.44cm$^3$ であった．<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，造影領域の全摘出を計画した．造影領域外の摘出は計画されなかった． | 有 | MRI だけでは，実際の腫瘍摘出率（対造影 MRI 画像）が 97.4%に留まる結果となっていたと予想されるが，NMK36 情報により，MRI の造影範囲外に存在する NMK36 画像で指摘される腫瘍を拡大摘出でき，腫瘍摘出率が向上した．<br>「Glioblastoma(IV)では，手術後の一般状態が良い場合において，手術による摘出度が高いほど，無増悪生存期間と全生存期間の改善がみられる」という既存の知見（脳腫瘍診療ガイドライン成人脳腫瘍編改訂第 2 版 CQ1）及び「初発 GBM を対象とした，腫瘍摘出率（対造影 MRI 画像）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」という既存の知見（Sanai N et al, J Neurosurg. 2011;115:3-8.）に基づき，当該症例において NMK36 は生命予後改善に有用であったと考える． |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | NMK36 画像を上乗せした場合，造影範囲外の NMK36 集積についても摘出が計画され，術前の MRI 画像のみで計画した摘出範囲よりも拡大する計画（153.8%）であったが，深部腫瘍であり技術的に摘出困難な部位が存在した．<br>実際の手術では，造影範囲においては計画通りほぼ全摘出（97.4%）であり，一部摘出範囲は MRI 造影範囲外の NMK36 陽性領域に及んだ．<br>確定診断は膠芽腫であり，機能予後は KPS が術前の 60%から術後 90%に改善した．<br>生命予後は術後 225 日（7 箇月半）で再発を局所（摘出腔の外側）に認めた． | | 実際に本例は，FLAIR 画像にて腫瘍範囲が 200cm$^3$ の多中心性膠芽腫で，術前 KPS が低く極めて予後不良であると予想される（Curran WJ et al, J Natl Cancer Inst. 1993;85:704-10.）．しかし，本例は膠芽腫の PFS 中央値（6.9 箇月 ; Stupp et al, N Engl J Med. 2005;352:987-96.）以上の 7.5 箇月が得られた．<br>KPS は術前の 60%から術後 90%に著明に改善しており，機能予後を改善しながら拡大摘出が可能であった． |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 7[redacted] 歳男性．基礎疾患は糖尿病，高血圧，末梢神経障害であり，肝酵素上昇を認めた．KPS は 60%．20[redacted] 年[redacted] 月から歩行障害，発話減少，物忘れ，四肢の動きが悪い等の症状が出現．[redacted] 月に他院を受診し MRI で右前頭葉脳腫瘍が指摘され，同日救急搬送にて当院受診．MRI にて右前頭葉脳腫瘍と診断された．登録時，MRI では高悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定なしとされた．<br>造影 MRI 及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 35.87cm$^3$ 及び 42.37cm$^3$．造影 MRI－NMK36＋及び造影 MRI＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 12.51cm$^3$及び 6.01cm$^3$であり，NMK36 集積は造影範囲外にも認められた．FLAIR 画像で特定される腫瘍は 105.72cm$^3$ であった． | 有 | MRI だけでは，実際の腫瘍摘出率（対造影 MRI 画像）が 94.7%に留まる結果となっていたと予想されるが，NMK36 情報により，MRI の造影範囲外に存在する NMK36 画像で指摘される腫瘍を拡大摘出でき，腫瘍摘出率が向上した．<br>「Glioblastoma(IV)では，手術後の一般状態が良い場合において，手術による摘出度が高いほど，無増悪生存期間と全生存期間の改善がみられる」という既存の知見（脳腫瘍診療ガイドライン成人脳腫瘍編改訂第 2 版 CQ1）及び「初発 GBM を対象とした，腫瘍摘出率（対造影 MRI 画像）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」という既存の知見（Sanai N et al, J Neurosurg. 2011;115:3-8.）に基づき，当該症例において NMK36 は生命予後改善に有用であったと考える． |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | 術前の MRI 画像のみに基づいた場合，造影領域の全摘出を計画した．造影領域外の摘出は計画されなかった．<br>NMK36 画像を上乗せした場合，造影範囲外の NMK36 集積についても摘出が計画され，術前の MRI 画像のみで計画した摘出範囲よりも拡大する計画（134.9%）であった．<br>実際の手術では，造影範囲においては計画通りほぼ全摘出（94.7%）であり，一部摘出範囲は MRI 造影範囲外の NMK36 陽性領域に及んだ．<br>確定診断は膠芽腫であり，機能予後は KPS が術前の 60%から術後 70%に改善した．<br>生命予後は術後 259 日（8.6 箇月）で左前頭葉への浸潤性の再発を認めた． | | 実際に本例は，脳梁に浸潤し両側性腫瘍であり，高齢で術前 KPS が低く極めて予後不良であると予想される（Curran WJ et al, J Natl Cancer Inst. 1993;85:704-10.）．しかし，本例は膠芽腫の PFS 中央値（6.9 箇月 ;Stupp et al, N Engl J Med. 2005;352:987-96.）以上の 8.6 箇月が得られた．<br>KPS は術前の 60%から術後 70%に改善しており，機能予後を改善しながら拡大摘出が可能であった． |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 4[redacted] 歳男性，基礎疾患はなし．KPS は 70%．20[redacted] 年[redacted] 月から言葉がうまく出てこない，文字がうまくかけない，パソコンの打ち間違いが多いことに気づき 20[redacted] 年[redacted] 月に左頭頂葉に腫瘍を認め，紹介入院．登録時，MRI では高悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定ありとされた．<br>造影 MRI 及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 95.26cm$^3$及び 135.80cm$^3$. 造影 MRI－NMK36＋及び造影 MRI＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 40.71cm$^3$及び 0.17cm$^3$であり，NMK36 集積は造影範囲外に認められた. FLAIR 画像で特定される腫瘍は 123.76cm$^3$ であった． | 有 | 本症例は画像上，造影領域の全摘出 99.5%が達成されており，FLAIR 画像上，約 75%の摘出率であった．<br>MRI 画像と NMK36 画像の空間分解能の違いによって，それぞれの画像によって評価される腫瘍体積は数字ほどの差異はなく，その範囲もほぼ一致している．したがって，NMK36 画像による造影領域の拡大摘出に対して有用性の評価は困難である．<br>術前の FLAIR 画像では造影病変の前方の頭頂葉皮質および下方の側頭葉皮質に高信号領域が及んでいるが，NMK36 画像では同部位に集積がなく，積極的な摘出の対象としなくてよいと判断できた. 頭頂葉皮質および下方の側頭葉皮質は言語機能 |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | 術前の MRI 画像のみに基づいた場合，造影領域の全摘出を計画した．造影領域外の FLAIR 高信号領域は明らかに腫瘍であった場合，追加切除を検討する．<br>NMK36 画像を上乗せした場合，術者は造影範囲と NMK36 集積領域が一致していたと考えたが，画像判定委員会（体積測定）での評価は造影範囲と比較して NMK36 集積領域は体積比 142.6%であった．<br>MRI 画像と NMK36 画像の空間分解能の違いによって，それぞれの画像によって評価される腫瘍体積は数字ほどの差異はなく，その範囲もほぼ一致しているため，摘出範囲の計画変更はなかった．一方で，造影範囲外で FLAIR 高信号領域の機能野に NMK36 の集積はなく，拡大摘出の必要はないことが確認できた．<br>実際の手術では，造影範囲においては計画通りほぼ全摘出（99.5%）であり，一部摘出範囲は MRI 造影範囲外の NMK36 陽性領域に及んでいる．<br>確定診断は膠芽腫であり，機能予後は KPS が術前の 70%から術後 90%に改善した．<br>生命予後は術後 268 日（8.9 箇月）で再発を認めていない． | | に関わる機能野であり，「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」という既存の知見（Albert NL et al, Neuro-Oncol. 2016;18:1199-1208.）に基づき，NMK36 画像を用いたことにより不必要な摘出を防ぐことにつながった．結果，KPS が術前の 70%から術後 90%と機能予後の改善につながり，有用であったと考える． |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 5[redacted] 歳男性，基礎疾患はなし．KPS は 80%．20[redacted] 年[redacted] 月頃から右手がつるようになり，20[redacted] 年[redacted] 月に MRI で左前頭葉腫瘍を認められ，同月紹介入院．登録時，MRI では，高悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定なしとされた． | 有 | 本症例は腫瘍が機能野に存在するため，生検となった．したがって，NMK36 画像による生命予後改善に対する有用性は認めない． |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | 造影 MRI 及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 1.24cm$^3$ 及び 6.34cm$^3$. 造影 MRI－NMK36＋及び造影 MRI＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 5.23cm$^3$ 及び 0.13cm$^3$ であり，NMK36 集積は造影範囲外に認められた. FLAIR 画像で特定される腫瘍は 16.71cm$^3$ であった.<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，造影病変が右前頭葉運動野内に存在するため，造影病変の生検が計画された.<br>術前の NMK36 画像では造影病変外の FLAIR 高信号領域が高集積であったため，中心前回後半部の最もリスクの高い造影範囲の生検を避け，よりリスクの低い前半部の NMK36 集積領域で FLAIR 高信号領域の病変切除を行う計画となった.<br>実際の腫瘍摘出率は造影領域の 46.0%，FLAIR 高信号領域の 3.4%であった.<br>術後療法は放射線治療 60Gy とテモゾロミドが実施された.<br>確定診断は退形成性星細胞腫であり，KPS は 90%，術前から改善した.<br>術後 281 日時点で無増悪生存中である. | | 術前の FLAIR 画像では造影病変の周囲，特に前方に高信号領域が及んでいるが，NMK36 画像では同部位にほぼ一致して集積が認められた.<br>「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」という既存の知見（Albert NL et al, Neuro-Oncol. 2016;18:1199-1208.）に基づき，リスクが低く診断率の高い生検部位の同定に有用であった．実際，運動野が主座の腫瘍であったが，KPS が術前の 80%から術後 90%と機能予後が改善され，かつ適切に病理診断が得られた. |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 6[redacted] 歳男性，基礎疾患はなし，KPS は 90%．旅行に行った際，浴衣のひもが結べず右半身の動きがおかしいと訴え，近医受診．MRI で左頭頂葉に多中心性腫瘍が認められ，紹 | 無 | 腫瘍が機能野にあり，MRI 画像の造影範囲外に NMK36 集積を認めたが，造影範囲の摘出にとどめた. |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | 介入院．登録時，MRI では高悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定ありとされた．<br>造影 MRI 及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 24.49cm$^3$ 及び 37.31cm$^3$．造影 MRI－NMK36＋及び造影 MRI＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 13.34cm$^3$及び 1.01cm$^3$であり，NMK36 集積は造影範囲外に認められた．FLAIR 画像で特定される腫瘍は 103.45cm$^3$ であった．<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，造影範囲の全摘出が計画された．多中心性の 2 病変を摘出するために，経路として介在脳組織の切除が必要であるが，腫瘍摘出目的での摘出拡大の計画はない．<br>NMK36 画像を上乗せした場合，造影範囲外に NMK36 集積部位が存在したが，運動野とその白質にあるため，造影範囲の摘出に変更はなかった．<br>実際の手術では，造影範囲においては全摘出（100%）と判定されているが，脳室周囲に残存腫瘍を疑う．<br>確定診断は膠芽腫であり，機能予後は KPS が術前の 90%から術後 80%に低下した．<br>生命予後は術後 182 日（6 箇月）で再発を認めていない． | | |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 4[redacted] 歳男性，基礎疾患は花粉症であり，動悸，息切れ，倦怠感，咽頭痛，頭痛の症状を認めた．KPS は 90%．左顔面の違和感，痙攣そして中枢性左顔面麻痺があり，紹介入院． | 有 | MRI だけでは実際の腫瘍摘出率（対造影 MRI 画像）89.2%に留まる結果となっていたと予想されるが，NMK36 情報が加わったことにより，MRI の造影範囲外に存在する NMK36 画像で指摘される腫瘍を拡大摘出でき，腫瘍摘出率が向上した． |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | 登録時，MRI では，右前頭葉に高悪性度神経膠腫が疑われ，腫瘍全摘出の予定ありとされた．<br>造影 MRI 及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 34.21cm$^3$ 及び 38.90cm$^3$．造影 MRI－NMK36＋及び造影 MRI＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 8.05cm$^3$ 及び 3.36cm$^3$ であり，NMK36 集積は造影範囲外にも認められた．FLAIR 画像で特定される腫瘍は 105.38cm$^3$ であった．<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，強い造影範囲の全摘出，淡い造影範囲は機能野であったため温存が計画された．<br>NMK36 画像を上乗せした場合において，強い造影範囲外の集積部位（腫瘍外側後下方の非造影部位）の拡大摘出が計画されたが，内側の淡い造影範囲（正中側放線冠付近）は NMK36 高集積であったが機能野であったため温存の計画とされている．<br>強い造影範囲は全摘出し，かつ NMK36 集積領域の拡大切除が行われた．内側の淡い造影範囲は，電気刺激で反応が出たため温存された結果，実際の摘出率は 89.2%であった．<br>確定診断は膠芽腫であり，機能予後は KPS が術前の 90%から術後 90%と変化なし．<br>生命予後は術後 222 日（7.4 箇月）で，残存再発を認めた． | | 「Glioblastoma(IV)では，手術後の一般状態が良い場合において，手術による摘出度が高いほど，無増悪生存期間と全生存期間の改善がみられる」という既存の知見（脳腫瘍診療ガイドライン成人脳腫瘍編改訂第 2 版 CQ1），及び「初発 GBM を対象とした，腫瘍摘出率（対造影 MRI 画像）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」という既存の知見（Sanai N et al, J Neurosurg. 2011;115:3-8.）に基づき，当該症例において NMK36 は生命予後改善に有用であったと考える．本症例の PFS は膠芽腫の PFS 中央値（6.9 箇月；Stupp et al, N Engl J Med. 2005;352:987-96.）同等以上の 7.4 箇月であった．<br>また追加事項として，深部の淡い造影範囲（内側正中側放線冠付近）に関して腫瘍であるのかどうか適切に診断することが必ずしも容易でないが，NMK36 情報により腫瘍であることが明確となった．同部位は機能野にあったため摘出できず，再発部位となった．もし機能野でなければ摘出対象となり，同部位の再発を予防できる可能性が示唆される． |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 8[redacted]歳男性，基礎疾患は白内障．KPS は 90%．足をひきずるようになり紹介入院．登録時，MRI では左前頭葉に高悪性度神経膠腫が疑われ，腫瘍全摘出の予定なしとされた．<br>造影 MRI 及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 55.29cm$^3$ 及び 6793cm$^3$造影 MRI－NMK36＋及び造影 MRI＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 19.74cm$^3$及び 7.48cm$^3$であり，PET 集積は造影範囲外にも認められた．FLAIR 画像で特定される腫瘍は 68.17cm$^3$ であった．<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，造影範囲の摘出が計画された．運動野に近接していたため部分摘出が予定され，造影範囲外の摘出は計画されなかった．<br>NMK36 画像を上乗せした場合，造影範囲外に NMK36 集積部位が存在し，それが（神経膠腫グレード II～III において）明らかに腫瘍と考えられる淡い FLAIR High 領域と一致していた．ただし，運動野に近接していたため部分摘出が予定された．<br>実際の手術では，造影範囲の全摘出（100%）が達成された．<br>確定診断は退形成性乏突起膠腫であり，機能予後は KPS が術前の 90%から術後 90%と変化なし．<br>生命予後は術後 271 日（9 箇月）で再発を認めていない． | 無 | 腫瘍が機能野にあり，MRI 画像の造影範囲外に NMK36 集積を認めたが，神経膠腫グレード III において明らかに腫瘍と考えられる淡い FLAIR 高信号領域と一致しており，MRI 画像のみの摘出と比較し，拡大したとはいえない．<br>ただし，腫瘍後方の深部白質にある強い FLAIR High 領域に NMK36 集積がなく，不必要な摘出を行うリスクは軽減された可能性はある．（同部は機能野でないため，必ずしも機能予後に関連していない可能性がある．） |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 3[redacted]歳女性，便秘と不眠を認めた．KPS は 90%．運動性，感覚性ともに軽度の失語, 失書, 失算軽度. 右同名半盲, MRI で左側頭葉膠芽腫疑い．登録時，MRI では高悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定ありとされた．<br>造影 MRI 及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 75.93cm$^3$ 及び 77.47cm$^3$. 造影 MRI－NMK36＋及び造影 MRI＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 13.16cm$^3$ 及び 11.62cm$^3$ であり，NMK36 集積は造影領域外にも認められた．FLAIR 画像で特定される腫瘍は 178.33cm$^3$ であった．<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，機能領域が存在するため部分摘出が計画された．造影領域外の摘出は，計画されなかった．<br>NMK36 画像を上乗せした場合，造影領域外の NMK36 集積については周囲が機能領域であるため，術前の MRI 画像のみで計画した摘出範囲から不変であった．<br>実際の手術では計画通りに摘出され，腫瘍摘出率は 4.0%（対造影 MRI 画像）であった．造影領域外の NMK36 集積については，摘出できなかったと考えられた．<br>確定診断は膠芽腫であり，機能予後は KPS が術前の 90%から術後 90%と変化なし．<br>転帰は不明である． | 無 | 手術による腫瘍摘出は生検程度であり，NMK36 による摘出率向上は評価できない．また，手術後，早期に治験中止となっており生命予後は評価できない．機能予後は変化なし． |
| NMK36-BT- | 5[redacted]歳男性，基礎疾患は右下顎骨骨折．KPS は 100%．けいれん発作で発症．MRI で右前頭葉から島回の腫瘍が認め | 無 | 画像判定上は造影領域及び FLAIR 高信号領域に NMK36 集積を認めたが，実臨床上は FLAIR 高信号領域の NMK36 集積 |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| P302-[redacted] | られた．登録時，MRI では高悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定ありとされた．<br>造影 MRI 及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 0.44cm$^3$ 及び 6.40cm$^3$．造影 MRI－NMK36＋及び造影 MRI＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 6.14cm$^3$ 及び 0.21cm$^3$, FLAIR 画像で特定される腫瘍は 55.02cm$^3$ であった．<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，造影領域の全摘出が計画された．また，FLAIR 高信号領域にも腫瘍が浸潤していると判断されたため，造影領域外の摘出も計画された．<br>NMK36 画像を上乗せした場合，NMK36 集積よりも FLAIR 高信号領域の方が広いため，術前の MRI 画像のみで計画した摘出範囲からは不変であった．<br>実際の手術では，造影 MRI 画像で腫瘍が残存し（残存腫瘍体積は 0.07cm$^3$），腫瘍摘出率は 85.1％であった．術前高悪性度神経膠腫を疑っていたため FLAIR 画像での摘出率は不明である．<br>確定診断は乏突起膠腫，機能予後は KPS が術前の 100％から術後 80％に低下した．<br>生命予後は術後 271 日（9 箇月）の時点で無増悪生存中である（以降の転帰は不明）． | | は明らかではなく，摘出範囲の拡大につながったとは言えない．また，乏突起膠腫グレード II の診断であり，長期予後を期待できる組織であったため，術後 271 日時点での増悪なしとの結果が生命予後改善につながったとの判断は困難である．したがって生命予後改善に関して不明で，機能予後への貢献はない． |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 7[redacted] 歳男性，基礎疾患は高血圧，慢性腎疾患，高尿酸血症，縦隔腫瘤，蕁麻疹．KPS は 90％．歩行時のふらつき，視野障害あり．MRI で右側頭葉～頭頂葉に造影を受ける病変あ | 無 | 本症例は摘出範囲内においては，MRI 画像の造影範囲外の NMK36 集積部位も摘出し，摘出範囲の向上に寄与した．しかし，腫瘍が広範囲かつ多中心性であるため，全体として部分摘 |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | り．登録時，MRI では高悪性度神経膠腫疑い．造影領域は多中心性で，右側頭葉先端から後方，頭頂葉，側脳室壁，前頭葉中心前回と広範囲に及び，腫瘍全摘出の予定なしとされた．<br>造影 MRI 及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 50.74cm$^3$ 及び 89.08cm$^3$．造影 MRI－NMK36＋及び造影 MRI＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 38.56cm$^3$及び 0.22cm$^3$であり，NMK36 集積は造影領域外にも認められた．FLAIR 画像で特定される腫瘍は 147.99cm$^3$ であった．<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，腫瘍が広範囲かつ多中心性であるため，造影領域の部分摘出を計画した．<br>NMK36 画像を上乗せした場合，術前の MRI 画像のみで計画した部分摘出範囲から拡大するが，腫瘍が広範囲かつ多中心性であるため，全体としては NMK36 集積領域の部分摘出を計画した．<br>実際の手術では，腫瘍摘出率は 64.2%（対造影 MRI 画像）であり，部分摘出であった．一部摘出範囲は MRI 造影領域外の NMK36 陽性領域に及んだ．<br>確定診断は膠芽腫，機能予後は KPS が術前の 90%から術後 60%に低下した．<br>転帰は不明である． | | 出となり，腫瘍摘出率が 78%未満であることから，生命予後の改善は期待できない．術後早期に治験中止となり，実際の予後についても確認できなかった．<br>KPS が術前の 90%から術後 60%に低下しており，機能予後の改善は確認できなかった． |
| NMK36-BT- | 4[redacted]歳男性，基礎疾患はなし．KPS は 80%．頭痛，全身倦怠感，記憶障害を認めた．MRI で頭蓋内に占拠性病変が認 | 無 | 本症例は広範囲かつ多発性であるため，部分摘出となった．腫瘍摘出率が 78%未満であることから，生命予後の改善への |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| P302-[redacted] | められた．登録時，MRI では高悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定ありとされた．<br>本症例は，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．実施医療機関では，手術で安全に摘出できる病変が左視床と判断し，実際に部分摘出を行った．一方，画像判定委員会での判定では，摘出すべき標的病変を左前頭葉とし，以下の画像評価を行っている．<br>造影 MRI 及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 14.17cm$^3$ 及び 17.16cm$^3$．造影 MRI－NMK36＋及び造影 MRI＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 8.75cm$^3$ 及び 5.63cm$^3$ であり，NMK36 集積は造影領域外にも認められた．FLAIR 画像で特定される腫瘍は 79.07cm$^3$ であった．<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，実施医療機関は左視床部の病変の FLAIR 高信号領域の部分摘出が計画された．一方，画像判定委員会の判定では左前頭葉の造影病変の摘出（腫瘍摘出率 35.7%）が計画された．<br>NMK36 画像を上乗せした場合，上記の左視床部病変の FLAIR 高信号領域に NMK36 集積が認められ，摘出が計画された．視床が eloquent area であるため，FLAIR 高信号領域内の NMK36 集積を含む部分摘出が計画された．腫瘍が広範囲かつ多発性であるため，全体としても NMK36 集積領域の部分摘出を計画した． | | 寄与はなく，PFS は 49 日であり生命予後改善の有用性は認められない．<br>KPS が術前の 80%から術後 60%に低下しており，機能予後の改善は確認できなかった． |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | 実際の手術では，NMK36 集積がない内側前上方が部分摘出され，腫瘍摘出率は 29.4%（対造影 MRI 画像）であった．<br>確定診断はびまん性星細胞腫，機能予後は KPS が術前の 80%から術後 60%に低下した．<br>生命予後は術後 49 日（1.6 箇月）で新病変出現のため増悪判定となった． | | |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 8[redacted] 歳女性，基礎疾患は高血圧，高脂血症(脂質異常症)，骨粗鬆症．KPS は 60%．めまい，ふらつきがあり，MRI にて右側頭葉に造影領域を示す腫瘍性病変を認めた．登録時，MRI では高悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定ありとされた．<br>造影 MRI 及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 18.73cm$^3$ 及び 39.65cm$^3$．造影 MRI－NMK36＋及び造影 MRI＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 21.20cm$^3$及び 0.27cm$^3$であり，NMK36 集積は造影領域外にも認められた．FLAIR 画像で特定される腫瘍は 75.15cm$^3$ であった．<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，側脳室側に沿って腫瘍浸潤が認められ，全て摘出することは困難と判断されたため部分摘出が計画された．<br>NMK36 画像を上乗せした場合，造影領域外の NMK36 集積については側脳室側に沿って浸潤が認められ全摘出は困難であったが一部摘出が計画され，術前の MRI 画像のみで計画した摘出範囲から拡大する計画とされた． | 有 | MRI 上，造影領域の腫瘍摘出率は 82.2%であり，NMK36 情報が加わったことにより，造影領域外の拡大摘出に貢献した．機能予後に変化はなかった．<br>本症例では，生存期間が 133 日（4.4 箇月）であった．しかし，患者が 8[redacted] 歳と超高齢であること，術後放射線療法が行われていないことから，生命予後の絶対値を評価するには適切と考えられない．<br>「Glioblastoma(IV)では，手術後の一般状態が良い場合において，手術による摘出度が高いほど，無増悪生存期間と全生存期間の改善がみられる」という既存の知見（脳腫瘍診療ガイドライン成人脳腫瘍編改訂第 2 版 CQ1），及び「初発 GBM で標準的放射線化学療法を施行した患者を対象とした研究において，腫瘍摘出率（対造影 MRI 画像）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」という既存の知見（Sanai N et al, J Neurosurg. 2011;115:3-8.）がある．上記論文内で 80%以上摘出群が 80%未満摘出群と比較し予後良好との結果が示されており，同条件下で今回の造影領域 82.2%摘出に加 |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | 実際の手術では計画通りに摘出され,腫瘍摘出率は82.2%（対造影 MRI 画像）であった．造影領域の外側の NMK36 集積についても，一部摘出できたと考えられた．<br>術後化学療法（テモゾロミド）のみで放射線療法はなし．<br>確定診断は膠芽腫，機能予後は KPS が術前の 60%から術後 60%と変化なし．<br>生命予後は術後 133 日（4.4 箇月）で死亡のため増悪判定となった． | | え，造影領域外の拡大摘出は，生存期間を延長する可能性があったと考察される．<br>補足として，本症例は NMK36 の再発予測に関する有用性を示している．具体的には，NMK36 高集積であった海馬及びその近傍部分は，機能上重要な部分であるため，手術で摘出残存部位となっている．その部分が再発していることから，NMK36 が再発部位を予測して（摘出すべき部位を示して）おり，画像診断の有用性を示している． |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 7[redacted] 歳男性．KPS は 80%．失語にて発症，MRI にて左側頭葉に腫瘍が認められた．失語以外の症状はなし．登録時，MRI では高悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定無し．<br>造影 MRI 及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 65.51cm$^3$ 及び 85.18cm$^3$．造影 MRI－NMK36＋及び造影 MRI＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 22.60cm$^3$及び2.37cm$^3$であり，NMK36 集積は造影領域外にも認められた．FLAIR 画像で特定される腫瘍は 145.03cm$^3$ であった．<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，造影領域の全摘出が計画された．造影領域外の摘出は計画されなかった．<br>NMK36 画像を上乗せした場合，造影領域外の NMK36 集積についても全摘出が計画され，術前の MRI 画像のみで計画した摘出範囲よりも拡大する計画（134.8%）であった．<br>実際の手術では，重要血管周囲の摘出が不可能であったため造影領域および NMK36 集積領域が残存した．造影領 | 無 | MRI だけでは，実際の腫瘍摘出率（対造影 MRI 画像）が 99.0%に留まる結果となっていたと予想されるが，NMK36 情報により，MRI の造影範囲外に存在する NMK36 画像で指摘される腫瘍を拡大摘出でき，腫瘍摘出率が向上した．<br>「Glioblastoma(IV)では，手術後の一般状態が良い場合において，手術による摘出度が高いほど，無増悪生存期間と全生存期間の改善がみられる」という既存の知見（脳腫瘍診療ガイドライン成人脳腫瘍編改訂第 2 版 CQ1），及び「初発 GBM を対象とした，腫瘍摘出率（対造影 MRI 画像）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」という既存の知見（Sanai N et al, J Neurosurg. 2011;115:3-8.）に基づき，当該症例において NMK36 は生命予後改善に有用となる可能性があった．しかし，PFS が術後 70 日と短く，有用性は確認できなかった． |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | 域における腫瘍摘出率は（99.0%）であり，造影領域外のNMK36 集積についても，一部摘出できた．<br>確定診断は膠芽腫，機能予後は KPS が術前の 80%から術後 70%に低下した．<br>生命予後は術後 70 日（2.3 箇月）で病変増大のため増悪判定となった． | | KPS は術前の 80%から術後 70%に増悪しており，機能予後の改善は認められなかった． |

表 2.7.6-97 低悪性度神経膠腫疑い群における有用性判定結果

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 4[redacted] 歳男性，基礎疾患は高脂血症と不眠症．KPS は 100%．20[redacted] 年[redacted] 月，MRI で右前頭葉に LGG 疑いを指摘され，経過観察．20[redacted] 年[redacted] 月頃より右側脳室前角に造影が見られるようになり，今回手術を予定．登録時，MRI では低悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定ありとされた．<br>FLAIR 画像及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 110.68cm$^3$ 及び 77.96cm$^3$．FLAIR－NMK36＋及び FLAIR＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 22.20cm$^3$ 及び 55.59cm$^3$ であり，NMK36 集積は FLAIR＋に包含されるが，一部 FLAIR＋の範囲外にも認められた．<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，実施医療機関は FLAIR 高信号領域のうち右前頭葉の部分摘出が計画された．一方，画像判定委員会の判定では，FLAIR 高信号領域 | 有 | FLAIR 高信号領域が極めて広範囲であり，術後の機能低下を確実に回避し，かつ確実な組織診断のために，NMK36 画像を用いなければどの部位の摘出を行うべきかを判断することは困難である．<br>「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の部分を同定できる」という既存の知見（Albert NL et al, Neuro-Oncol. 2016;18:1199-1208.）に基づき，実施医療機関においては，NMK36 によって高集積部位が特定され，適切な摘出部位の決定に貢献した．<br>実際，KPS が術前の 100%から術後 90%となったが大幅な低下ではなく，機能予後はほぼ不変であったと考える． |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | が広く，右前頭葉，右島回を中心とし，左前頭葉及び右視床に進展するため，右前頭葉，右島回の積極的摘出が計画された（腫瘍摘出率 96.6%，対 FLAIR 画像）．FLAIR での腫瘍範囲外の摘出は計画されなかった．<br>NMK36 画像を上乗せした場合，FLAIR 高信号領域よりも NMK36 集積範囲がより悪性度の高い腫瘍である可能性が高いため，実施医療機関が NMK36 集積がありと考える部分（右前頭葉側脳室前角外側近傍）の摘出が計画され，術前の MRI 画像のみで計画した摘出範囲よりも縮小する計画とされた．NMK36 を上乗せした腫瘍範囲の外側の摘出は計画されなかった．ただし，画像判定委員会の判定では，NMK36 集積部位は実施医療機関が考えるより広範であった．<br>実際の手術では実施医療機関が NMK36 集積部位と考える右前頭葉内側部分は計画通りに摘出された．ただし，画像判定委員会の判定では，腫瘍摘出率はマイナス 17.3%（対 FLAIR 画像）と判定された．これは，摘出率が低く，術後変化や浮腫による FLAIR 高信号領域の拡大によるものと考えられた．<br>術後化学療法（テモゾロミド）のみで放射線療法はなし．<br>確定診断は乏突起膠腫であり，機能予後は KPS が術前の 100%から術後 90%となった． | | （KPS90%は QOL に大きな低下のない軽度の症状を示すため．）<br>NMK36 画像を用いた適切な摘出部位の選択による正確な組織診断により予後良好な乏突起膠腫と診断し，放射線療法を施行しないオプションが可能となった．<br>術後 433 日（14.4 箇月）で再発を認めていない． |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | 生命予後は術後 433 日（14.4 箇月）で再発を認めていない. | | |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 5[redacted] 歳女性，基礎疾患は網膜剥離，眼底出血．KPS は 90%．20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，意識消失し救急搬送され，CT で異常を指摘された．翌日 MRI にて脳腫瘍が疑われ，3 日後再発作あり救急搬送．登録時，MRI では低悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定ありとされた.<br>FLAIR 画像及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 4.65cm$^3$ 及び 3.10cm$^3$．FLAIR－NMK36＋及び FLAIR＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 1.26cm$^3$ 及び 2.81cm$^3$ であり，NMK36 集積は FLAIR 高信号領域の内外に認められた.<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，FLAIR 高信号領域の全摘出が計画された．FLAIR 画像での腫瘍範囲外の摘出は計画されなかった.<br>NMK36 画像を上乗せした場合，NMK36 集積よりも FLAIR 高信号領域の方が広いため，術前の MRI 画像のみで計画した摘出範囲から不変であった．NMK36 を上乗せした腫瘍範囲の外側の摘出は計画されなかった.<br>実際の手術では計画と異なり，NMK36 集積部位の中で機能温存を重視した摘出範囲を選択したと考えられる．具体的には海馬の摘出を行わず,扁桃体の摘出が中心である．扁桃体の摘出では上方にわずかに残存腫瘍を認める．腫瘍摘出率はマイナス 12%（対 FLAIR 画像）と判定されたが， | 有 | FLAIR 高信号領域が海馬全長にわたり広範囲であり，術後の機能低下を確実に回避するために，どの部位の摘出を行うべきかの判断が重要である．NMK36 画像により扁桃体に NMK36 集積があることが確認できたため，NMK36 画像を使用しない場合に想定される，海馬摘出による機能低下や組織診断のサンプリングエラーのリスクを回避した.<br>「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の部分を同定できる」という既存の知見（Albert NL et al, Neuro-Oncol. 2016;18:1199-1208.）に基づき，実施医療機関においては，NMK36 によって高集積部位が特定された．術中，FLAIR 高信号領域の上方で NMK36 集積部位の病理中央判定は「腫瘍なし」であったが，実施医療機関の免疫組織所見（抗 IDH1 遺伝子変異抗体）では「腫瘍あり」と NMK36 が有用であると考えられた.<br>KPS が術前の 90%から術後 90%と維持され，機能予後は不変であった.<br>生命予後は術後 47 日（1.5 箇月）で再発を認めたが，新病変の出現であり腫瘍自体の高い浸潤性を示すもので，評価は困難であると考える. |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | 摘出経路周辺の浮腫を中心とした術後変化により正確な評価はできなかったものと考えられた.<br>術後補助療法はなし.<br>確定診断はびまん性星細胞腫, 機能予後は KPS が術前の 90%から術後 90%と変化なし.<br>生命予後は術後 47 日（1.5 箇月）で新病変出現のため増悪判定となった. | | |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 3[redacted] 歳女性，基礎疾患は不安神経症．KPS は 100%．頭痛を主訴に受診．登録時，MRI で右側頭葉に LGG が疑われる所見を確認．腫瘍全摘出の予定ありとされた.<br>FLAIR 画像及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 29.27cm$^3$ 及び 0.00cm$^3$ であり，NMK36 集積は認めれらなかった.<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，腫瘍背内側は摘出困難と考えられたため, FLAIR 高信号領域の部分摘出が計画された.<br>NMK36 画像を上乗せした場合, NMK36 集積が認められないため，術前の MRI 画像のみで計画した摘出範囲から不変であった.<br>実際の手術では計画通りに摘出され，腫瘍摘出率は 61.8%（対 FLAIR 画像）であった.<br>確定診断は乏突起星細胞腫とあるが，免疫染色の結果（ATRX 陰性）からは星細胞腫である可能性が高い. | 無 | NMK36 の集積が認められず，摘出部位の決定に関する有用性はないと考えられる．また，最終組織診断で神経膠腫と確認されているため, アミノ酸 PET 全般で低悪性度神経膠腫の一部症例で発生する偽陰性と考えられる.<br>KPS が術前の 100%から術後 100%と維持され，機能予後は不変であった.<br>術後放射線療法 50Gy 施行され，生命予後は術後 544 日（18.1 箇月）で，低悪性度神経膠腫のため現時点での判断は困難であるが，予後良好でないとは言えない. |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | 術後放射線療法 50Gy 施行.<br>機能予後は KPS が術前の 100%から術後 100%と変化なし.<br>生命予後は術後 544 日（18.1 箇月）の時点で再発を認めていない（以降の転帰は不明）. | | |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 4[redacted] 歳男性，基礎疾患は乾癬．KPS は 100%．左右対称性の強直間代性痙攣で救急搬送．同日 CT にて内部に石灰化を含む低吸収域を認め，脳腫瘍が疑われた．MRI にて軽度浮腫を認め，石灰化のある前頭葉病変であることから乏突起膠腫が疑われた．登録時，MRI では低悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定ありとされた.<br>FLAIR 画像及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 39.48cm$^3$ 及び 18.59cm$^3$．FLAIR－NMK36＋及び FLAIR＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 1.68cm$^3$ 及び 22.57cm$^3$ であり, NMK36 集積は FLAIR 高信号領域の内部に認められた.<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，FLAIR 高信号領域の全摘出が計画された. FLAIR 画像での腫瘍範囲外の摘出は計画されなかった.<br>NMK36 画像を上乗せした場合，FLAIR 高信号領域が摘出可能であるため，術前の MRI 画像のみで計画した摘出範囲から不変であった.<br>実際の手術では計画と異なり，機能温存を重視し NMK36 集積部位を中心とした摘出を選択したと考えられ | 有 | FLAIR 高信号領域が言語野を含む左前頭葉広範囲であり，術後の機能低下を確実に回避するために，どの部位の摘出を行うべきかの判断が重要である.<br>「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の部分を同定できる」という既存の知見（Albert NL et al, Neuro-Oncol. 2016;18:1199-1208.）に基づき，実施医療機関においては，NMK36 によって高集積部位が特定され，治療方針の決定（全摘出から部分摘出への方針の変更）と適切な摘出部位の決定に貢献した.<br>具体的には，NMK36 画像により，NMK36 集積が FLAIR 高信号領域範囲内で言語野には認められなかったため，NMK36 画像を使用しない場合に想定される，言語野あるいは周辺の言語線維の摘出による機能低下のリスクを回避し，機能温存のための摘出を行った. |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | る．具体的には，FLAIR 高信号領域内であるが NMK36 集積のない言語野及びその周辺の摘出を行わなかった．そのため，腫瘍摘出率は 83.2％（対 FLAIR 画像）であった．NMK36 集積範囲については，全て摘出できたと考えられた．<br>術後補助療法は行っていない．<br>確定診断は乏突起膠腫，機能予後は KPS が術前の 100％から術後 90％に低下した．<br>生命予後は術後 495 日（16.5 箇月）の時点で再発を認めていない（以降の転帰は不明). | | 実際，KPS が術前の 100％から術後 90％となったが重篤な失語症を認めておらず，大幅な機能低下を回避できたと考えられる．<br>生命予後は術後 495 日（16.5 箇月）で再発を認めていない．予後良好な乏突起膠腫のため，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． |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 3[redacted] 歳男性，基礎疾患なし．KPS は 100％．一過性の下肢脱力，右頭頂葉に腫瘤性病変あり．登録時，MRI では低悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定なしとされた．<br>FLAIR 画像及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 74.29cm$^3$ 及び 0.92cm$^3$．FLAIR－NMK36＋及び FLAIR＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 0.00cm$^3$ 及び 73.36cm$^3$ であり，NMK36 集積はほとんど認められなかった．<br>MRI 画像のみに基づいた場合，機能領域の存在のため FLAIR 高信号領域の部分摘出が計画された. FLAIR での腫瘍範囲外の摘出は，計画されなかった．<br>NMK36 画像を上乗せした場合，NMK36 集積が認められなかったため，術前の MRI 画像のみで計画した摘出範囲から不変であった． | 無 | 画像判定上は FLAIR 高信号領域内に NMK36 集積を認めたが，実臨床上は FLAIR 高信号領域内の NMK36 集積は明らかではなく，摘出範囲の決定につながったとまでは言えない．最終組織診断で神経膠腫と確認されているため，アミノ酸 PET 全般で低悪性度神経膠腫の一部症例で発生する偽陰性と考えられる．<br>KPS が術前の 100％から術後 90％となったが大幅な低下ではなく，機能予後はほぼ不変であったと考える．（KPS90％は QOL に大きな低下のない軽度の症状を示すため．）<br>術後放射線化学療法が施行され，生命予後は術後 275 日（9.1 箇月）で，低悪性度神経膠腫のため現時点での判断は困難であるが，予後良好でないとは言えない． |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | 実際の手術では計画通りに摘出され，腫瘍摘出率は80.6%（対 FLAIR 画像）であった．<br>術後，放射線療法は 50Gy，化学療法はテモゾロミドが施行された．<br>確定診断はびまん性星細胞腫, 機能予後は KPS が術前の100%から術後 90%に低下した．<br>生命予後は術後 275 日（9.1 箇月）の時点で再発を認めていない（以降の転帰は不明）． | | |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 3[redacted] 歳女性，基礎疾患は偏頭痛と花粉症．KPS は 100%．神経症状は明らかでないが，MRI で左側頭葉腫瘍が認められた．登録時，MRI では低悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定なしとされた．<br>FLAIR 画像及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 19.01$cm^3$ 及び 0.00$cm^3$ であり，NMK36 集積は認められなかった．<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，機能領域が存在するため FLAIR 高信号領域の部分摘出が計画された．FLAIR での腫瘍範囲外の摘出は計画されなかった．<br>NMK36 画像を上乗せした場合, NMK36 集積が認められないため，術前の MRI 画像のみで計画した摘出範囲から不変であった．<br>実際の手術では計画通りに摘出され，腫瘍摘出率は82.0%（対 FLAIR 画像）であった． | 無 | NMK36 の集積が認められず，摘出部位の決定に関する有用性はないと考えられる．また，最終組織診断で神経膠腫と確認されているため，アミノ酸 PET 全般で低悪性度神経膠腫の一部症例で発生する偽陰性と考えられる．<br>KPS が術前の 100%から術後 100%と維持され，機能予後は不変であった．<br>術後放射線化学療法が施行され，生命予後は術後 279 日（9.3 箇月）で，低悪性度神経膠腫のため現時点での判断は困難であるが，予後良好でないとは言えない． |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | 術後，放射線療法は 50Gy，化学療法はテモゾロミドが施行された．<br>確定診断はびまん性星細胞腫，機能予後は KPS が術前の 100%から術後 100%と変化なし．<br>生命予後は術後 279 日（9.3 箇月）の時点で再発を認めていない（以降の転帰は不明）． | | |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 3[redacted] 歳男性，基礎疾患はなし．KPS は 90%．けいれん発作で搬送，CT と MRI で右前頭葉腫瘍と診断．登録時，MRI では低悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定ありとされた．<br>FLAIR 画像及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 16.09cm$^3$ 及び 4.10cm$^3$．FLAIR－NMK36＋及び FLAIR＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 1.13cm$^3$ 及び 13.20cm$^3$ であり，NMK36 集積は FLAIR 高信号領域のほぼ内側に認められた．<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，FLAIR 高信号領域の全摘出が計画された．FLAIR での腫瘍範囲外の摘出は計画されなかった．<br>NMK36 画像を上乗せした場合，実施医療機関では NMK36 集積は FLAIR 高信号領域に含まれているため，術前の MRI 画像のみで計画した摘出範囲から不変との判断であった．画像判定委員会では FLAIR 高信号領域外に NMK36 集積がある部分を指摘している． | 有 | 術前の計画はないが，術後画像では，FLAIR 高信号領域外の NMK36 集積部位（腫瘍外側下方と内側後方）が拡大摘出された．結果，NMK36 集積部位は全摘出であった．<br>実施医療機関においては，上記を含め，積極的摘出により FLAIR 高信号領域の 92.5%の摘出となった．低悪性度神経膠腫の摘出率と予後との関連を調べた研究では，画像上 90%以上摘出が予後良好との報告（Smith J.S. et al, J Clin Oncol. 2008;26:1338-45.; Nitta M et al, Neurosurg Focus. 2015;38:E7.）に基づき，予後の改善につながる可能性が示唆される．<br>KPS が術前の 90%から術後 90%と維持され，機能予後は不変であった．<br>生命予後は術後 265 日（8.8 箇月）で再発を認めていない．予後良好な乏突起膠腫のため，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． |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | 術前・術後の画像を比較したところ，計画外ではあるがFLAIR 高信号領域外の NMK36 集積部位を含め，NMK36 集積部位が全摘出されている．このように拡大摘出がされている一方，FLAIR 画像による腫瘍摘出率は 92.5%の摘出率となっている理由は，FLAIR 高信号領域内の一部残存（腫瘍後方外下方）と術後変化によるものである．<br>術後補助療法はなし．<br>確定診断は乏突起膠腫，機能予後は KPS が術前の 90%から術後 90%と変化なし．<br>生命予後は術後 265 日（8.8 箇月）の時点で再発を認めていない（以降の転帰は不明). | | |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 3[redacted] 歳男性，基礎疾患はなし．KPS は 90%．頭痛があり，MRI にて左側頭葉・島回・基底核に腫瘍を指摘された．<br>登録時，MRI では低悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定ありとされた．<br>FLAIR 画像及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 93.74$cm^3$ 及び 0.18$cm^3$．FLAIR－NMK36＋及び FLAIR＋NMK36－の腫瘍はそれぞれ 0.02$cm^3$ 及び 93.58$cm^3$ であり，NMK36 集積は認められなかった．<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，1 回の手術では全摘出困難と考えられ，FLAIR 高信号領域の部分摘出が計画された．FLAIR での腫瘍範囲外の摘出は，計画されなかった． | 無 | NMK36 の集積が認められず，摘出部位の決定に関する有用性はないと考えられる．また，最終組織診断で神経膠腫と確認されているため，アミノ酸 PET 全般で低悪性度神経膠腫の一部症例で発生する偽陰性と考えられる．<br>KPS が術前の 90%から術後 90%と維持され，機能予後は不変であった．<br>生命予後は不明． |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | NMK36 画像を上乗せした場合，NMK36 集積が認められなかったため，術前の MRI 画像のみで計画した摘出範囲から不変であった．NMK36 を上乗せした腫瘍範囲の外側の摘出は計画されなかった．<br>実際の手術では計画通りに摘出され，腫瘍摘出率は 63.1%（対 FLAIR 画像）であった．<br>術後放射線化学療法の有無は不明．<br>確定診断は，びまん性星細胞腫，機能予後は KPS が術前の 90%から術後 90%と変化なし．<br>多段階手術が計画されたためか，フォローアップデータなしで転帰は不明である． | | |
| NMK36-BT-P302-[redacted] | 3[redacted] 歳男性，基礎疾患はなし．KPS は 100%．健診の脳 MRI にて右大脳に脳腫瘍を指摘された．無症候性．登録時，MRI では低悪性度神経膠腫疑い，腫瘍全摘出の予定ありとされた．<br>FLAIR 画像及び NMK36 画像で特定される腫瘍はそれぞれ 10.59cm$^3$ 及び 0.00cm$^3$ であり，NMK36 集積は認められなかった．<br>術前の MRI 画像のみに基づいた場合，FLAIR 高信号領域の全摘出が計画された．FLAIR での腫瘍範囲外の摘出は計画されなかった． | 無 | NMK36 の集積が認められず，摘出部位の決定に関する有用性はないと考えられる．また，最終組織診断で神経膠腫と確認されているため，アミノ酸 PET 全般で低悪性度神経膠腫の一部症例で発生する偽陰性と考えられる．<br>KPS が術前の 100%から術後 100%と維持され，機能予後は不変であった．<br>生命予後は術後 281 日（9.3 箇月）で再発なく，乏突起膠腫のため現時点での判断は困難であるが，予後良好でないとは言えない． |

| 被験者識別コード | 経過の総括 | 有用性の有無 | 判定理由 |
|---|---|---|---|
| | NMK36 画像を上乗せした場合, NMK36 集積が認められなかったため，術前の MRI 画像のみで計画した摘出範囲から不変であった.<br>実際の手術では計画通りに摘出された．腫瘍摘出率は 100%（対 FLAIR 画像）であった.<br>術後補助療法はなし.<br>確定診断は乏突起膠腫，機能予後は KPS が術前の 100%から術後 100%と変化なし.<br>生命予後は術後 281 日（9.3 箇月）の時点で再発を認めていない（以降の転帰は不明). | | |

#### 2.7.6.9.6　安全性

安全性評価は，安全性解析対象集団 25 例を対象とした．

有害事象の発現頻度は 4.0%（1/25 例），被験薬との関連が否定できない有害事象の発現は認められなかった．以下に有害事象の分析結果を要約した．

##### 2.7.6.9.6.1　有害事象

器官別大分類別の有害事象の要約を表 2.7.6-98 に示した．

安全性解析対象集団 25 例のうち，1 例（4.0%）1 件に有害事象が発現した．症状は穿刺部位腫脹（PT）であった．

表 2.7.6-98　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 | 25 |
| 有害事象発現例 | 1(4.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1(4.0) |
| 穿刺部位腫脹 | 1(4.0) |

MedDRA/J　Ver.19.1

出典：NMK36-BT-P302 試験　治験総括報告書　表 12.2-1

##### 2.7.6.9.6.2　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．

##### 2.7.6.9.6.3　有害事象の分析

有害事象の症状別・重症度別集計を表 2.7.6-99 に示した．

有害事象を発現した 1 例 1 件（穿刺部位腫脹）の重症度は軽度であった．

表 2.7.6-99　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 | 中等度 | 高度 |
|---|---|---|---|
| | 被験者数（%） | | |
| 対象被験者数 | 25 | | |
| 有害事象発現例 | 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

##### 2.7.6.9.6.4　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．

#### 2.7.6.9.6.5 高度の有害事象

高度の有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.9.6.6 その他の重要な有害事象

重要な有害事象は認められなかった.

#### 2.7.6.9.6.7 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.

#### 2.7.6.9.6.8 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

##### 2.7.6.9.6.8.1 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は認められなかった.

##### 2.7.6.9.6.8.2 12 誘導心電図

異常所見は認められなかった.

##### 2.7.6.9.6.8.3 自覚症状，他覚所見

投与前にはなかった自覚症状，他覚所見として，1 例の被験者に「治験薬投与時の穿刺部位腫脹」が報告された．本症状は有害事象とされたが，発現日当日に処置なしで回復した.

### 2.7.6.9.7 結論

有効性評価の結果, 主要評価項目である高悪性度神経膠腫疑い群における NMK36 上乗せ群の% 9mo-PFS は対照群を下回り，事前に設定した達成基準は未達となった．主要評価項目が未達となった主な原因は予後不良因子の偏りによる可能性が考えられた.

しかし，NMK36 上乗せ群では，(1)腫瘍摘出術の計画時及び摘出時において高悪性度神経膠腫疑い群の 46.7%（7/15 例）で拡大摘出されたこと，(2)拡大摘出することによる機能領域の喪失で術後の KPS が悪化するリスクは低いと考えられること, (3)術後 7 箇月前後までは高悪性度神経膠腫疑い群のみならず，高悪性度神経膠腫確定群や GBM 確定群においても無増悪生存率が対照群を上回り，特に GBM 確定群においては PFS 中央値が対照群を上回ること，が確認できた．さらに追加で実施した有用性判定の結果，高悪性度神経膠腫疑い群においては，本剤を用いた PET 検査により造影の外側の腫瘍を描出し拡大摘出が可能となったことによる生命予後改善等に寄与したと考えられる症例が存在すること，低悪性度神経膠腫疑い群においては，本剤を用いた PET 検査により悪性度の高い部位が判断でき，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ったことによる機能予後改善等に寄与したと考えられる症例が存在することが確認できた．これらのことから，MRI 画像情報を用いた腫瘍摘出術に本剤画像情報を上乗せして摘出範囲を決定することは患者の予後の改善に一定の寄与があるものと考えられた.

また，腫瘍への本剤集積量により腫瘍の悪性度や患者の予後を術前に予測できる可能性が示されたことから，患者は予測される悪性度や予後に応じた適切な治療を享受できるメリットが期待された.

安全性評価については，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．

#### 2.7.6.9.8　参考文献

1) 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.
2) 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.
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.

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

本治験は，NMK36-BT-P202 試験で得た神経膠腫患者を対象とした NMK36-PET 画像の有効性を評価することを目的とし，海外で実施した．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．

#### 2.7.6.10.1 試験方法の概略

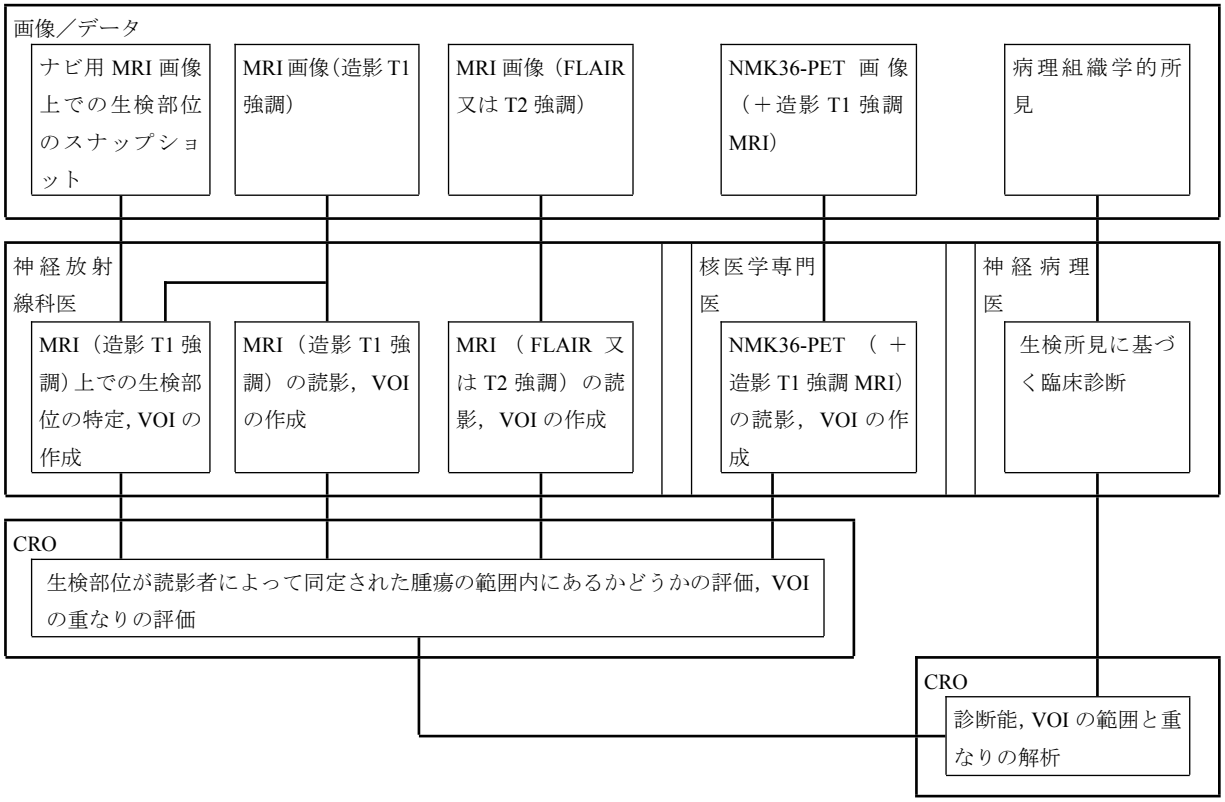
| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | MRI 単独使用との比較による MRI と NMK36-PET の併用の有効性を評価する神経膠腫成人患者を対象とした盲検下読影試験 |
| 治験の目的 | 主目的:MRI（造影 T1 強調）の PPV と比較した, MRI（造影 T1 強調）と NMK36-PET を併用したときの NMK36-PET の PPV を明らかにする．<br>副次目的：<br>1. MRI（造影 T1 強調）の診断能と比較した, MRI（造影 T1 強調）と NMK36-PET を併用したときの NMK36-PET の NPV, 感度及び特異度を明らかにする．<br>2. MRI（FLAIR 又は T2 強調）の診断能と比較した，MRI（造影 T1 強調）と NMK36-PET を併用したときの NMK36-PET の診断能を明らかにする．<br>3. MRI 情報を併用（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用）した診断能と比較した，MRI（造影 T1 強調）と NMK36-PET を併用したときの NMK36-PET の診断能を明らかにする．<br>4. MRI（造影 T1 強調）と共に NMK36-PET の読影をした際の読影者間一致率及び読影者内一致率を明らかにする．<br>探索的目的：モダリティ間（例えば，NMK36-PET，MRI（造影 T1 強調）及び MRI（FLAIR 又は T2 強調））で VOI の範囲と重なりを明らかにする． |
| 治験デザイン | 多施設，非対照，中央読影（盲検） |
| 選択基準 | 新たな患者の組み入れは実施していない．以下を満足する患者を選定した．<br>1. 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． |
| 除外基準 | 該当なし． |
| 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:NMK36-BT-P202 試験の入手可能な全データセット（最大 35 例）<br>2. 解析対象被験者数：35 例（69 画像，生検試料 47 個） |
| 治験方法 | 本治験の構成を図 2.7.6-36 に示す．<br>本治験は，初発脳腫瘍の範囲の同定に関して，脳の NMK36-PET 画像を読影した経験がない読影者による読影結果の再現性, 及び SOT の結果との一致性を通じて，MRI（造影 T1 強調）と併用した際の NMK36-PET の診断能（PPV，NPV，感度及び特異度）を評価するものであった．SOT は NMK36-BT-P202 試験で得られた生検試料の病理組織学的検査の結果とした．つまり，本治験は既 |

| | |
|---|---|
| | に完了した前向き試験である NMK36-BT-P202 試験の患者データを用いて盲検下読影したものである．<br>各 MRI 画像（FLAIR 又は T2 強調，及び造影 T1 強調）について，神経放射線学の分野で十分な経験を有する読影者が，各画像データセットを独立した MRI 画像として読影した．また，核医学の分野で十分な経験を有する 3 名の読影者が独立して，MRI 画像（造影 T1 強調）と共に NMK36-PET 画像（NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI））を読影した．各被験者の NMK36-PET 画像データは，投与後の異なる時間点（投与後 10 分から 20 分の間に撮影を開始（時間点 1），及び投与後 40 分から 50 分の間に撮影を開始（時間点 2））に撮影した 2 つの画像データセットから構成された．これらの NMK36-PET 画像は時間点ごとに独立した画像データセットとして取り扱い解析した．読影者が画像ワークステーション上で 3 次元セグメンテーションツールを用いて腫瘍の範囲を同定し，VOI を設定した．<br>CRO（ABX-CRO advanced pharmaceutical services）は，生検部位が読影者によって同定された腫瘍の範囲内にあるかどうかを評価するために，VOI と生検部位の重なりを評価した．生検部位は，NMK36-BT-P202 試験のナビ用 MRI 画像の位置データを NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）画像データセットに重ね合わせて特定した．生検部位（つまり，NMK36-BT-202 試験データに基づき，造影（－）PET（＋）領域である場合に解析対象とした）及び SOT（各生検試料の病理組織学的検査の結果）に基づいて解析した．診断能，並びに VOI の範囲及び重なりは，別の CRO（Syne Qua Non）が評価した．<br>本治験では，匿名化された NMK36-PET 画像のコピーを入手し，患者固有の情報（病歴，NMK36-BT-P202 試験での NMK36-PET の読影結果，生検の位置，病理組織学的検査の結果，患者の最終的な診断結果，及び患者の転帰））を盲検下して読影した．<br>盲検下読影を行う前に，全ての読影者は NMK36-BT-P201 試験及び／又は NMK36-BT-P301/NMK36-BT-P302 試験の画像を用いて読影手順に関するトレーニングを受けた． |
| 被験薬 | NMK36（本治験では被験者に対する投与は行わなかった） |
| 対照薬 | 該当せず． |
| 用法・用量 | 本治験では被験者に対する投与は行わなかったため該当せず． |
| 評価項目 | 1. 主要評価項目 : MRI（造影 T1 強調）と比較した，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の PPV<br>2. 副次的評価項目 :<br>A) MRI（造影 T1 強調）と比較した，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の NPV，感度及び特異度<br>B) MRI（FLAIR 又は T2 強調）と比較した，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の診断能<br>C) MRI（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用）と比較した, NMK36- |

| | |
|---|---|
| | PET（＋造影 T1 強調 MRI）の診断能<br>D)　NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の評価の読影者間一致率<br>E)　NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の評価の読影者内一致率<br>3.　探索的評価項目：（モダリティ間での）VOI の範囲と重なりの評価 |
| 解析方法 | 特段の指定がない限り，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．カテゴリー変数の要約には，各カテゴリーの被験者数及び割合を用いた．<br>読影者内一致率の要約表以外の全ての要約表は，有効性解析対象集団を対象とした．<br>MRI 及び NMK36-PET の画像評価に用いた全ての方法について一覧を作成したが，MRI（造影 T1 強調）（造影（＋）の組織のみ），MRI（FLAIR 又は T2 強調），PET（手動調整）及び PET（穴埋め）の各画像の VOI の結果は該当する場合のみ要約表を作成した. MRI（造影 T1 強調）画像の VOI は, MRI（造影 T1 強調）画像データセット上でコントラスト増強を認めた範囲として決定した腫瘍範囲を記録した．MRI（FLAIR 又は T2 強調）画像の VOI は，MRI（FLAIR 又は T2 強調）画像データセット上で腫瘍と考えられる範囲を記録した．PET（手動調整）画像の VOI は，PET 画像データセット上の腫瘍範囲を記録した．PET（穴埋め）画像の VOI は，PET（手動調整）画像の VOI における三次元体積内の全ての穴（未集積部分）を埋めたものを記録した．PET（手動調整）画像の VOI は画像の二値評価に使用し，PET（穴埋め）画像の VOI は VOI の要約に使用した．<br>診断能の要約表では，読影者（核医学専門医）ごと，総合評価（読影者 3 名中 2 名で一致），及びモダリティごとに，また PET については時間点ごとにデータを要約した．<br>全読影者間の診断一致性について，生検部位における NMK36-PET 画像の二値評価（生検部位において読影が一致した数，及び一致しなかった数）を Fleiss の κ 係数を用いて評価した．各読影者間の診断一致性については，Cohen の κ 係数を用いて評価した．また，二値評価に加えて，各読影者の NMK36-PET 画像の VOI，並びに 2 名間の VOI の重なり，及び VOI の類似尺度（Dice 係数及び C 統計量）の要約統計量をまとめた．同様に，読影者内の診断一致性を評価するため，生検部位における NMK36-PET 画像の二値評価を，読影者及び時間点ごとに示した．階級内 κ 係数を用いて，読影者内の再現性を評価した．初回読影と再読影の間での NMK36-PET 画像の VOI の比較，並びに読影者ごとの初回読影と再読影の間での VOI の重なり, 及び VOI の類似尺度（Dice 係数及び C 統計量）の要約統計量をまとめた．<br>主要評価項目及び副次的評価項目（診断能，読影者間一致率及び読影者内一致率）について，以下の部分集団でデータを要約した：生検所見に基づく臨床診断（高悪性度／低悪性度），性別（男性／女性），年齢層（＜65 歳／≧65 歳），投与放射能量（高投与放射能量／低投与放射能量），NMK36-PET 画像 |

| | |
|---|---|
| | の画質スコア（4 又は 5 のみ），NMK36-PET 画像の画質スコア（4 又は 5 のみ）及び MRI 画像（造影 T1 強調）の画質スコア（4 又は 5 のみ），NMK36-PET 画像の画質スコアが 4 又は 5 のみにおける生検所見に基づく臨床診断（高悪性度／低悪性度）．探索的評価項目（VOI の範囲と重なりの評価）については，生検所見に基づく臨床診断（高悪性度／低悪性度）による部分集団でデータを要約した． |
| 治験期間 | 治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の画像読影）<br>治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の画像読影） |

図 2.7.6-36　本治験の構成：データ評価




CRO：Contract Research Organization
出典：BED006 試験　治験総括報告書　図 2

### 2.7.6.10.2　治験対象患者

#### 2.7.6.10.2.1　患者の内訳

NMK36-PET 画像が評価された全 35 例を有効性解析対象集団とした．47 個（病理組織学的検査の結果：陽性 38 個，陰性 9 個）の生検に関する位置情報を含む，計 69 の NMK36-PET 画像データセットを解析対象とした．有効性解析対象集団 35 例のうち，時間点 1 では全 35 例，及び時間点 2 では 34 例（97.1%）の NMK36-PET 画像が読影者 3 名全員によって評価された．また全 35 例の MRI 画像（造影 T1 強調）及び MRI 画像（FLAIR 又は T2 強調）が評価された．

#### 2.7.6.10.2.2　治験計画書からの逸脱

既に完了した前向き試験である NMK36-BT-P202 試験の患者データを用いた盲検下読影試験であるため，被験者（治験対象患者）の治験計画書から逸脱は該当しない．

#### 2.7.6.10.2.3　解析対象集団

全 35 例を有効性解析対象集団とした．

時間点 1 を対象とした読影者内一致率解析対象集団には 17 例（17/35 例，48.6%）が含まれ，そのうち 9 例（9/35 例，25.7%），6 例（6/35 例，17.1%）及び 5 例（5/35 例，14.3%）の NMK36-PET 画像が読影者 1，読影者 2 及び読影者 3 によってそれぞれ評価された．また，時間点 2 を対象とした読影者内一致率解析対象集団には 16 例（16/35 例，45.7%）が含まれ，そのうち 5 例（5/35 例，14.3%），8 例（8/35 例，22.9%）及び 9 例（9/35 例，25.7%）の NMK36-PET 画像が読影者 1，読影者 2 及び読影者 3 によってそれぞれ評価された．

### 2.7.6.10.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

#### 2.7.6.10.3.1　人口統計学的特性

有効性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6-100 に要約した．

被験者の多くは男性で，65 歳未満であった．被験者の平均年齢は 53.1 歳であった．NMK36-BT-P202 試験の生検所見を本治験で神経放射線科医が評価したところ，42.9%の被験者は高悪性度神経膠腫に分類された．

表 2.7.6-100　人口統計学的特性及びその他の特性（有効性解析対象集団）

| 項目 | | 全体（N＝35） |
|---|---|---|
| 年齢（歳） | 平均値±標準偏差 | 53.1±15.31 |
| | 中央値 | 55.0 |
| | 範囲 | 21～80 |
| 年齢層（被験者数，%） | ＜65 歳 | 27（77.1） |
| | ≧65 歳 | 8（22.9） |
| 投与放射能量[a]（被験者数，%） | 高投与放射能量[b] | 18（51.4） |
| | 低投与放射能量[c] | 17（48.6） |
| 性別（被験者数，%） | 男 | 28（80.0） |
| | 女 | 7（20.0） |
| 生検所見に基づく臨床診断結果[d]（被験者数，%） | 高悪性度 | 15（42.9） |
| | 低悪性度 | 11（31.4） |
| | 不明[e] | 9（25.7） |

a. 本治験では被験者に対する投与は行っていないため，NMK36-BT-P202 試験での投与放射能量を示す．
b. 投与放射能量は 185～270（±10%）MBq．
c. 投与放射能量は 87～127（±10%）MBq．
d. NMK36-BT-P202 試験の生検所見に基づく臨床診断．NMK36-BT-P202 試験で得られた病理組織学的所見を，本治験で神経放射線科医が評価し分類した．
e. 生検試料は悪性を示したが，神経放射線科医がグレードを明確に判定するには情報が十分であった．
出典：BED006 試験　治験総括報告書　表 3

#### 2.7.6.10.4　投与放射能

NMK36-BT-P202 試験で得た画像を盲検下読影して評価したため，本治験では被験者に対する投与は行わなかった．

#### 2.7.6.10.5　有効性の結果

##### 2.7.6.10.5.1　診断能

各読影者における全モダリティの診断能を，時間点ごとに表 2.7.6-101 に要約した．

表 2.7.6-101　全モダリティの診断能の概要（有効性解析対象集団）

| パラメーター（%，95%CI） | NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI） | | | | | | MRI | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 読影者 1 | | 読影者 2 | | 読影者 3 | | 造影 | FLAIR/T2 | FLAIR/T2＋造影 |
| | 時間点 1 | 時間点 2 | 時間点 1 | 時間点 2 | 時間点 1 | 時間点 2 | | | |
| PPV | 96.2 (80.4- 99.9) | 96.0 (79.6-99.9) | 96.2 (80.4-99.9) | 93.1 (77.2-99.2) | 96.4 (81.7-99.9) | 93.3 (77.9-99.2) | 94.1 (71.3-99.9) | 84.6 (69.5-94.1) | 85.4 (70.8-94.4) |
| NPV | 38.1 (18.1-61.6) | 38.1 (18.1-61.6) | 38.1 (18.1-61.6) | 41.2 (18.4-67.1) | 42.1 (20.3-66.5) | 43.8 (19.8-70.1) | 26.7 (12.3-45.9) | 37.5 (8.5-75.5) | 50.0 (11.8-88.2) |
| 感度 | 65.8 (48.6-80.4) | 64.9 (47.5-79.8) | 65.8 (48.6-80.4) | 73.0 (55.9-86.2) | 71.1 (54.1-84.6) | 75.7 (58.8-88.2) | 42.1 (26.3-59.2) | 86.8 (71.9-95.6) | 92.1 (78.6-98.3) |
| 得意度 | 88.9 (51.8-99.7) | 88.9 (51.8-99.7) | 88.9 (51.8-99.7) | 77.8 (40.0-97.2) | 88.9 (51.8-99.7) | 77.8 (40.0-97.2) | 88.9 (51.8-99.7) | 33.3 (7.5-70.1) | 33.3 (7.5-70.1) |

95%CI＝95%信頼区間，FLAIR/T2＝MRI（FLAIR 又は T2 強調），FLAIR/T2＋造影＝MRI（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用），造影＝MRI（造影 T1 強調）

出典：BED006 試験　治験総括報告書　表 7

###### 2.7.6.10.5.1.1　主要評価項目：MRI（造影 T1 強調）と比較した，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の PPV

NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の PPV は，時間点 1 では読影者 1，2 及び 3 でそれぞれ 96.2%，96.2%及び 96.4%であった．同様に，時間点 2 でも PPV は高かった（読影者 1，2 及び 3 でそれぞれ 96.0%，93.1%及び 93.3%）．これらのデータから，読影者 3 名全員，及び両時間点を通じて，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の診断結果に一貫性があることが示された．

MRI（造影 T1 強調）の PPV は 94.1%であった．NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）と MRI（造影 T1 強調）の PPV は同等であり，いずれも 90%を超えていた．

###### 2.7.6.10.5.1.2　副次評価項目：MRI（造影 T1 強調）と比較した，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の NPV，感度及び特異度

MRI（造影 T1 強調）の NPV は 26.7%であった．NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の NPV は，時間点 1 では全読影者で 38.1～42.1%で，時間点 2 でも同様であった（38.1～43.8%）．

MRI（造影 T1 強調）の感度は 42.1%であった．NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の感度は，時間点 1 では全読影者で 65.8～71.1%で，時間点 2 でも同様であり（64.9～75.7%），MRI（造影 T1 強調）よりも高かった．

MRI（造影 T1 強調）の特異度は 88.9%であった．NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の特異度は，時間点 1 では全読影者で 88.9%で，時間点 2 でも同様であり（77.8～88.9%），MRI（造影 T1 強調）と同程度であった．

NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の特異度は MRI（造影 T1 強調）と同程度であったが，感度は MRI（造影 T1 強調）よりも高かった．具体的には，病理組織学的診断が陽性であった生検試料 38 個のうち，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）では 25 個（読影者 1 及び 2，時間点 1）を陽性と判断したが，MRI（造影 T1 強調）では 16 個のみを陽性と判断し，9 個の差があった．この差は，読影者 2 の時間点 2 では 11 個，並びに読影者 3 の時間点 1 及び 2 では 11 個及び 12 個であり，より大きかった．

#### 2.7.6.10.5.1.3　副次評価項目：MRI（FLAIR 又は T2 強調）と比較した，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の診断能

MRI（FLAIR 又は T2 強調）の PPV は 84.6%であり，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の PPV（93.1～96.4%）は MRI（FLAIR 又は T2 強調）よりもやや高かった．

MRI（FLAIR 又は T2 強調）の NPV は 37.5%であり，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の NPV（38.1～43.8%）は MRI（FLAIR 又は T2 強調）と同程度であった．

MRI（FLAIR 又は T2 強調）の感度は 86.8%であり，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の感度（64.9～75.7%）は MRI（FLAIR 又は T2 強調）よりも低かった．

MRI（FLAIR 又は T2 強調）の特異度は 33.3%であり，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の特異度（77.8～88.9%）は MRI（FLAIR 又は T2 強調）よりも高かった．

#### 2.7.6.10.5.1.4　副次評価項目：MRI（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用）と比較した，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の診断能

MRI（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用）の PPV は 85.4%であり，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の PPV（93.1～96.4%）は MRI（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用）よりもやや高かった．なお，MRI（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用）の PPV（85.4%）は MRI（FLAIR 又は T2 強調）単独の場合（84.6%）と同程度であった．

MRI（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用）の NPV は 50.0%であり，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の NPV（38.1～43.8%）は MRI（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用）よりもやや低かった．

MRI（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用）の感度は 92.1%であり，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の感度（64.9～75.7%）は MRI（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用）よりも低かった．

MRI（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用）の特異度は 33.3%であり，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の特異度（77.8～88.9%）は MRI（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用）よりも高かった．

#### 2.7.6.10.5.1.5 MRI の結果による部分集団解析

##### 2.7.6.10.5.1.5.1 MRI（造影 T1 強調）（陽性／陰性）

造影(＋)領域に含まれると分類された生検試料 17 個のうち, NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）では，時間点 1 で真陽性 15 個，偽陽性 1 個，及び偽陰性 1 個であり，時間点 2 で真陽性 14 個，偽陽性 1 個，及び偽陰性 2 個であった．真陰性はなかった．

造影（－）領域に含まれると分類された生検試料 30 個（時間点 2 では 29 個が対象）のうち，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）では，読影者及び時間点ごとにみたとき，真陽性 10～13 個であった．したがって，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）は MRI（造影 T1 強調）で同定できない病変を追加で同定できた．しかし，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）では偽陰性 8～12 個も認められた．

造影（－）の部分集団において，読影者及び時間点ごとの NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の PPV，NPV，感度及び特異度は，92.9～100.0%，40.0～46.7%，45.5～61.9%，及び 87.5～100.0%であった．

##### 2.7.6.10.5.1.5.2 MRI（FLAIR 又は T2 強調）（陽性／陰性）

FLAIR/T2（＋）領域に含まれると分類された生検試料 39 個（時間点 2 では 38 個が対象）のうち，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）では，読影者及び時間点ごとにみたとき，真陰性 4～5 個であった．したがって，MRI（FLAIR 又は T2 強調）より NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の方が利点を有することが示唆された．しかし，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）では偽陽性 1～2 個も認められた．

FLAIR/T2（＋）領域の部分集団において，読影者及び時間点ごとの NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の PPV，NPV，感度及び特異度は，92.6～96.2%，33.3～38.5%，68.8～78.1%，及び 66.7～83.3%であった．

FLAIR/T2（－）領域に含まれると分類された生検試料 8 個のうち，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）で真陽性 2 個（時間点 2 の読影者 3 では 3 個），真陰性 3 個，偽陰性 3 個（時間点 2 の読影者 3 では 2 個）であった．偽陽性はなかった．

##### 2.7.6.10.5.1.5.3 MRI（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用）（陽性／陰性）

生検試料 41 個が FLAIR/T2（＋）造影（＋）領域に含まれると分類された．本部分集団において，読影者及び時間点ごとの NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の感度及び特異度は，70.6～79.4%，及び 66.7～83.3%であった．

生検試料 6 個が FLAIR/T2（－）造影（－）領域に含まれると分類された．本部分集団における読影者及び時間点ごとの NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の診断能は，解析対象が少ないことを考慮して解釈する必要がある．

#### 2.7.6.10.5.2　読影者間及び読影者内の診断一致性

##### 2.7.6.10.5.2.1　副次的評価項目：NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の評価の読影者間一致率

###### 2.7.6.10.5.2.1.1　二値評価

時間点 1 の NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の読影に関して，47 部位のうち 42 部位（89.4%）の読影結果が読影者 3 名全員で一致し，残りの 5 部位の読影結果（10.6%）が読影者 2 名で一致した．同様に，時間点 2 の読影に関して，46 部位のうち 40 部位の読影結果（87.0%）が読影者 3 名全員で一致し，残りの 6 部位の読影結果（13.0%）が読影者 2 名で一致した．Fleiss の κ 係数は，時間点 1 で 0.86（95%信頼区間 :0.69-1.00），時間点 2 で 0.82（95%信頼区間 :0.65-0.98）と算出された．

全ての組合せの読影者間一致率を，時間点ごとに表 2.7.6-102 に要約した．

両時間点共に全ての組合せの読影者間一致率は 89%以上と高く，Cohen の κ 係数は 0.78～0.91 であった．

表 2.7.6-102　NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）を二値評価したときの読影者間一致率（有効性解析対象集団）

| 組合せ | 時間点 | N | 一致 [a]（部位数，%） | 不一致 [a]（部位数，%） | Cohen の κ 係数，95%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|---|
| 読影者 1-読影者 2 | 1 | 47 | 43（91.5） | 4（8.5） | 0.83（0.67-0.99） |
| | 2 | 46 | 42（91.3） | 4（8.7） | 0.82（0.66-0.99） |
| 読影者 1-読影者 3 | 1 | 47 | 43（91.5） | 4（8.5） | 0.83（0.67-0.99） |
| | 2 | 46 | 41（89.1） | 5（10.9） | 0.78（0.60-0.96） |
| 読影者 2-読影者 3 | 1 | 47 | 45（95.7） | 2（4.3） | 0.91（0.80-1.00） |
| | 2 | 46 | 43（93.5） | 3（6.5） | 0.86（0.70-1.00） |

N＝合計部位数

a. 読影者間一致率は，生検部位が PET 陽性領域内であったか否かについて，各読影者が一致していたか否かの二値評価に基づく．

出典：BED006 試験　治験総括報告書　表 13 および表 14（改変）

###### 2.7.6.10.5.2.1.2　VOI

読影者間の VOI の重なり，Dice 係数及び C 統計量の中央値を，時間点ごとに表 2.7.6-103 に要約した．

両時間点において Dice 係数は 0.783～0.894 の範囲，C 統計量は 0.643～0.808 の範囲であり，VOI に関して読影者間一致性が高かった．

表 2.7.6-103　NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の VOI の読影者間一致性（有効性解析対象集団）

| 組合せ | 中央値 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 時間点 1 | | | 時間点 2 | | |
| | 重なり（mL） | Dice 係数 | C 統計量 | 重なり（mL） | Dice 係数 | C 統計量 |
| 読影者 1-読影者 2 | 9.90 | 0.811 | 0.682 | 11.90 | 0.814 | 0.686 |
| 読影者 1-読影者 3 | 9.90 | 0.783 | 0.643 | 11.20 | 0.803 | 0.671 |
| 読影者 2-読影者 3 | 11.10 | 0.886 | 0.795 | 18.10 | 0.894 | 0.808 |

出典：BED006 試験　治験総括報告書　表 15

### 2.7.6.10.5.2.2　副次的評価項目：NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の評価の読影者内一致率

#### 2.7.6.10.5.2.2.1　二値評価

各読影者の読影者内一致率を時間点ごとに表 2.7.6-104 に要約した．

時間点 1 の NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の読影では，読影者 2 及び 3 は初回読影と再読影が全て一致したが（読影者内一致率 100%，Cohen の κ 係数 1.00），読影者 1 は 12 部位中 10 部位の一致であった（読影者内一致率 83.3%，Cohen の κ 係数 0.66）．時間点 2 の読影では，読影者 3 名全員で読影者内一致率が高く（84.6～88.9%），Cohen の κ 係数は 0.68～0.73 であった．

表 2.7.6-104　NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）を二値評価したときの読影者内一致率（読影者内一致率解析対象集団）

| | 時間点 | N | 一致 [a]（部位数，%） | 不一致 [a]（部位数，%） | Cohen の κ 係数，95%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|---|
| 読影者 1 | 1 | 12 | 10（83.3） | 2（16.7） | 0.66（0.22-1.00） |
| | 2 | 7 | 6（85.7） | 1（14.3） | 0.72（0.23-1.00） |
| 読影者 2 | 1 | 10 | 10（100.0） | 0（0.0） | 1.00（1.00-1.00） |
| | 2 | 9 | 8（88.9） | 1（11.1） | 0.73（0.24-1.00） |
| 読影者 3 | 1 | 8 | 8（100.0） | 0（0.0） | 1.00（1.00-1.00） |
| | 2 | 13 | 11（84.6） | 2（15.4） | 0.68（0.30-1.00） |

N＝合計部位数

a. 読影者内一致率は，生検部位が PET 陽性領域内であったか否かについて，初回読影と再読影が一致していたか否かの二値評価に基づく．

出典：BED006 試験　治験総括報告書　表 16 及び表 17（改変）

#### 2.7.6.10.5.2.2.2　VOI

各読影者の VOI，各読影者内の VOI の重なり，Dice 係数及び C 統計量の中央値を，時間点ごとに表 2.7.6-105 に要約した．

両時間点において Dice 係数は 0.887～0.911 の範囲，C 統計量は 0.797～0.840 の範囲であり，VOI に関して初回読影と再読影との間で読影者内一致性は高かった．

表 2.7.6-105　時間点 1 及び 2 の NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の VOI の読影者内一致率（読影者内一致率解析対象集団）

| | 中央値 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 時間点 1 | | | | 時間点 2 | | | |
| | VOI[a]（mL） | 重なり（mL） | Dice 係数 | C 統計量 | VOI[a]（mL） | 重なり（mL） | Dice 係数 | C 統計量 |
| 読影者 1 | 10.10 ／11.40 | 9.90 | 0.909 | 0.833 | 14.00 ／27.50 | 13.70 | 0.911 | 0.840 |
| 読影者 2 | 5.10 ／7.40 | 5.50 | 0.895 | 0.810 | 63.80 ／45.95 | 44.35 | 0.887 | 0.797 |
| 読影者 3 | 10.30 ／21.70 | 10.30 | 0.911 | 0.836 | 33.10 ／24.70 | 23.30 | 0.893 | 0.807 |

a. 初回読影の VOI／再読影の VOI
出典：BED006 試験　治験総括報告書　表 18

### 2.7.6.10.5.2.3　探索的評価項目：（モダリティ間での）VOI の範囲と重なりの評価

MRI（造影 T1 強調）及び MRI（FLAIR 又は T2 強調）に対し，NMK36-PET で追加された VOI の相対値の中央値及び範囲を，読影者及び時間点ごとに表 2.7.6-106 に要約した．

NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）で同定された VOI は，MRI（造影 T1 強調）で同定された VOI に比べて顕著に大きいことが示された．具体的には，MRI（造影 T1 強調）で同定された VOI に対して 28.073～63.051%の増加に相当する VOI が NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）で同定された．一方，MRI（FLAIR 又は T2 強調）で同定された VOI に対する，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）での VOI の増加は 3.858～7.525%であった．

表 2.7.6-106　NMK36-PET と，MRI（造影 T1 強調）及び MRI（FLAIR 又は T2 強調）の VOI の比較（有効性解析対象集団）

| 比較 | 時間点 1 | | 時間点 2 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中央値（%） | 範囲（%） | 中央値（%） | 範囲（%） |
| NMK36-PET（読影者 1）-MRI（造影 T1 強調） | 28.073 | 0.00-10800.00 | 41.708 | 9.87-9300.00 |
| NMK36-PET（読影者 2）-MRI（造影 T1 強調） | 35.592 | 10.45-14450.00 | 63.051 | 15.20-12150.00 |
| NMK36-PET（読影者 3）-MRI（造影 T1 強調） | 60.000 | 9.36-11080.00 | 60.124 | 6.30-11100.00 |
| NMK36-PET（読影者 1）-MRI（FLAIR 又は T2 強調） | 3.858 | 0.00-29.54 | 4.192 | 0.00-30.79 |
| NMK36-PET（読影者 2）-MRI（FLAIR 又は T2 強調） | 4.725 | 0.10-67.86 | 7.525 | 0.17-47.96 |

| 比較 | 時間点 1 | | 時間点 2 | |
|---|---|---|---|---|
| NMK36-PET（読影者 3）-MRI（FLAIR 又は T2 強調） | 5.786 | 0.00-27.47 | 6.475 | 0.17-42.86 |

出典：BED006 試験治験総括報告書　表 19

NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）で同定されず，MRI（FLAIR 又は T2 強調）でのみ同定される VOI と，MRI（FLAIR 又は T2 強調）での全 VOI との比較を，読影者及び時間点ごとに表 2.7.6-107 に要約した．

MRI（FLAIR 又は T2 強調）でのみ同定される VOI は，MRI（FLAIR 又は T2 強調）で同定される全 VOI の 66.165～68.440%であった．

表 2.7.6-107　NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）で同定されず，MRI（FLAIR 又は T2 強調）でのみ同定される VOI と，MRI（FLAIR 又は T2 強調）での全 VOI との比較（有効性解析対象集団）

| | 時間点 1 | | 時間点 2 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中央値（%） | 範囲（%） | 中央値（%） | 範囲（%） |
| 読影者 1 | 68.146 | 33.80-99.65 | 66.906 | 27.04-98.71 |
| 読影者 2 | 67.000 | 19.90-99.44 | 66.165 | 19.16-98.62 |
| 読影者 3 | 68.440 | 25.54-99.93 | 67.117 | 20.41-98.45 |

出典：BED006 試験　治験総括報告書　表 20

#### 2.7.6.10.5.2.4　部分集団解析

##### 2.7.6.10.5.2.4.1　生検所見に基づく臨床診断（高悪性度／低悪性度）

NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の診断能の特性は，高悪性度の方が低悪性度よりわずかに良好であった．読影者 3 名の総合評価による NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の PPV，NPV，感度及び特異度は，高悪性度では，時間点 1 でそれぞれ 100.0%，40.0%，83.3%及び 100.0%，時間点 2 でそれぞれ 100.0%，33.3%，77.8%及び 100.0%であり，全読影者で概ね類似した読影結果であった．また低悪性度では，時間点 1 でそれぞれ 100.0%，45.5%，50.0%及び 100.0%であり，時間点 2 でそれぞれ 85.7%，44.4%，54.5%及び 80.0%であり，全読影者で概ね類似した読影結果であった．

MRI（造影 T1 強調），MRI（FLAIR 又は T2 強調），及び MRI（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用）の診断能の特性は，全体解析と悪性度による部分集団解析で基本的に類似していた．

読影者間の診断一致性に関して，読影者間一致率は高悪性度（全読影者及び各読影者間の一致率：100.0%，Fleiss の κ 係数及び Cohen の κ 係数：1.00）の方が低悪性度（全読影者の一致率：68.8～82.4%，各読影者間の一致率：75.0～94.1%，Fleiss の κ 係数：0.58～0.74，Cohen の κ 係数：0.52～0.87）より高かった．VOI の類似尺度についても，高悪性度（Dice 係数：0.841～0.904，C 統計量：0.725～0.824）の方が低悪性度（Dice 係数：0.556～0.887，C 統計量：0.385～0.797）より高かった．

一方，読影者内の診断一致性に関しては，高悪性度と低悪性度での違いを見出すには，データが限られていた（特に低悪性度のデータが少ない）が，VOI の類似尺度について高悪性度（Dice

係数：0.896～0.967，C 統計量：0.812～0.936）の方が低悪性度（Dice 係数：0.603～0.925，C 統計量：0.432～0.861）より高い傾向が見られた．

#### 2.7.6.10.5.2.4.2 性別（男性／女性）

女性被験者の割合が低かったため，性別での違いに関して明確な結論を出すことはできなかった．

#### 2.7.6.10.5.2.4.3 年齢層（＜65 歳／≧65 歳）

65 歳以上の被験者の割合が低かったため，高齢患者と若年患者での違いに関して明確な結論を出すことはできなかった．

#### 2.7.6.10.5.2.4.4 投与放射能量（高投与放射能量／低投与放射能量）

読影者 3 名の総合評価による NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の PPV，NPV，感度及び特異度は，高投与放射能量群の時間点 1 でそれぞれ 93.3%，37.5%，73.7%及び 75.0%，時間点 2 でそれぞれ 87.5%，33.3%，77.8%及び 50.0%であり，全読影者で概ね類似した読影結果であった．同様に，低投与放射能量群では，時間点 1 でそれぞれ 100.0%，41.7%，63.2%及び 100.0%，時間点 2 でそれぞれ 100.0%，41.7%，63.2%及び 100.0%であり，全読影者で概ね類似した読影結果であった．したがって，投与放射能量による部分集団解析について，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の診断能の特性は全体解析と同等であった．

同様に，MRI（造影 T1 強調），MRI（FLAIR 又は T2 強調），及び MRI（造影 T1 強調に FLAIR 又は T2 強調を併用）の診断能の特性も，全体解析と投与放射能量による部分集団解析で基本的に類似していた．

投与放射能量は読影者間及び読影者内の診断一致性に影響せず，両部分集団で高い一致率が見られ，類似尺度も同様であった．この特性は全体解析と類似していた．

#### 2.7.6.10.5.2.4.5 NMK36-PET 画像の画質スコア（4 又は 5 のみ）

NMK36-PET 画像の画質スコアを 4 又は 5 と分類した数は，読影者 1 が 25 画像，読影者 2 が 44 画像，及び読影者 3 が 47 画像であったことから，47 画像中 25 画像の NMK36-PET 画像が解析に含まれ，このうち 22 画像は MRI（造影 T1 強調）の画質スコアも 4 又は 5 であった．

読影者 1 では NMK36-PET 画像の画質スコアを 4 又は 5 と分類した数が読影者 2 及び 3 より少なかったが，読影者 1 は読影者 2 及び 3 より経験が非常に豊富で，より高品質な画像を読影することに慣れていたことから，より厳しく分類した可能性がある．

### 2.7.6.10.6 安全性の結果

該当なし．

### 2.7.6.10.7 結論

- 本治験の結果は，神経膠腫における NMK36-PET 検査の臨床的有用性を前向きに評価した NMK36-BT-P202 試験の結果と一致するものであった．

- 脳の NMK36-PET 画像を読影した経験がない読影者が MRI（造影 T1 強調）と共に NMK36-PET 画像を読影したとき，読影者間での読影結果の一致性が示され，また同じ読影者が再読影した際の再現性が示された.
- NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）は，MRI（造影 T1 強調）単独より高い感度を，また MRI（FLAIR 又は T2 強調）単独より高い特異度を示した.
- NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）は，MRI（造影 T1 強調）単独では陰性となってしまう病変を陽性部位として検出でき，その臨床的有用性が示された.
- NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）は，MRI（FLAIR 又は T2 強調）単独に比べて，更なる診断情報を提供できる可能性がある.
- NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）は，MRI（造影 T1 強調）単独では特定できなかった，病理組織学的診断結果が悪性である脳領域を特定した. MRI（造影 T1 強調）単独で同定される VOI に対して，NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）で同定される VOI は，28～63%大きかった.
- NMK36 投与後 10～20 分，及び投与後 40～50 分に撮影を開始した場合の，診断能の特性，並びに NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の読影者間及び読影者内の診断一致性に顕著な差はなかった.
- NMK36-PET（＋造影 T1 強調）の診断能を，高悪性度及び低悪性度の両方で示したが，高悪性度では診断能がわずかに良好で，読影者間及び読影者内の診断一致性が高い傾向が示された.
- 本治験では，投与放射能量は NMK36-PET（＋造影 T1 強調 MRI）の診断能の特性，並びに読影者及び読影者内の診断一致性に影響しないと思われた.

#### 2.7.6.10.8　参考文献

なし.

### 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）

本治験は，病理組織学的に脳腫瘍と診断された患者を対象に，フルシクロビン（$^{18}$F）PET の有効性を評価することを目的とし，米国及びノルウェーの施設で後ろ向き観察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．

#### 2.7.6.11.1　試験方法の概略

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | 脳腫瘍患者におけるフルシクロビン（$^{18}$F）PET の有効性を評価する後ろ向き観察試験 |
| 治験の目的 | 主目的：<br>病理組織学的所見を SOT とし，以下の疾患の検出に関するフルシクロビン（$^{18}$F）PET の PPV をそれぞれ算出する．<br>A)　過去に脳腫瘍と診断された患者における再発<br>B)　初発脳腫瘍の検査中の患者における悪性腫瘍の存在<br>副次目的：<br>1.　初発及び再発のそれぞれの患者集団でのフルシクロビン（$^{18}$F）PET の正診度，感度，特異度及び NPV を算出する．<br>2.　フルシクロビン（$^{18}$F）PET と同時期に実施された標準的な MRI とフルシクロビン（$^{18}$F）PET の診断結果を比較する．入手可能な場合，当該被験者に投与され実施された他のアミノ酸 PET とフルシクロビン（$^{18}$F）PET の診断結果を比較する．<br>3.　可能な場合，登録した全ての被験者の生存データを収集する． |
| 治験デザイン | 多施設，後ろ向き観察，非対照，施設読影 |
| 選択基準 | 以下の全てを満足する患者を選定した．<br>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． |
| 除外基準 | 以下のいずれかに該当する患者は選定しなかった．<br>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． |
| 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：約 100 例<br>2.　組み入れ被験者数：82 例 |

| | |
|---|---|
| | 3.　解析対象被験者数<br>安全性解析対象集団：82 例<br>有効性解析対象集団：43 例 |
| 治験方法 | 本治験は，後ろ向き観察試験であった．初発及び再発脳腫瘍の患者にフルシクロビン（$^{18}$F）を投与した 3 施設からデータを収集した．<br>本治験に関連した被験者の来院はなく，解析に必要な全てのデータは，以下の 4 つの期間に分けて，フルシクロビン（$^{18}$F）PET を実施した患者のデータベース又は診療記録から抽出した．各期間に収集したデータの一覧を表 2.7.6-108 に示す．<br>なお，期間 2 及び期間 3（安全性モニタリング期間）を対象に以下の有害事象のデータを収集した．安全性モニタリング期間中に発現し記録された重篤な有害事象，予定外の入院及び不慮の事故，CTCAE（バージョン 4.03）グレード 3 又は 4 の有害事象，並びに重要な臓器（例えば，心血管系，呼吸器系及び中枢神経系）に関連した CTCAE グレード 2 の有害事象．CTCAE グレード 2 の臨床検査値異常変動は，臨床的続発症がなければ記録しなかった．<br>・　期間 1（フルシクロビン（$^{18}$F）投与前 4 週間（28 日間））：入手可能な場合，少なくとも以下の情報を収集したが，脳腫瘍の診断に関連する情報についてはこの時点より以前の情報も収集した．<br>人口統計学的データ，脳腫瘍に関連する病歴・治療歴，病理組織学的診断日，再発が疑われた日（疑われた場合），フルシクロビン（$^{18}$F）PET 実施前の脳腫瘍に関連する治療（化学療法及びその他の癌治療），疾患の評価，以前の手術又は生検から得た病理組織学的診断結果，PET 以外の画像診断の画像及び結果（PET に伴って実施した場合のみ．例えば，PET と共に実施した MRI）．<br>・　期間 2（フルシクロビン（$^{18}$F）投与日（1 日目））：<br>フルシクロビン（$^{18}$F）PET の結果，フルシクロビン（$^{18}$F）PET と同時期に実施したその他の画像検査（ほかの PET 画像，CT 画像又は MRI 画像）の所見及び結果，生検結果，及び有害事象．<br>入手可能な場合，以下の情報も収集対象とした．<br>フルシクロビン（$^{18}$F）のロット番号，撮影パラメーター，投与放射能量及び投与液量，投与から撮影開始までの時間，DICOM ファイルを含む画像データ．<br>・　期間 3（フルシクロビン（$^{18}$F）投与後 1～35 日目）：<br>脳腫瘍に関連する治療（化学療法及びその他の癌治療（例えば，手術，放射線治療）），フルシクロビン（$^{18}$F）PET に伴って実施したその他の画像診断の画像及び結果（例えば，$^{11}$C-MET-PET），疾患の評価，生検又は手術から得た病理組織学的診断結果及び報告原本，及び有害事象．<br>・　期間 4（フルシクロビン（$^{18}$F）投与後 36 日目以降）：<br>脳腫瘍に関連したその他の（例えば，脳腫瘍の評価又は治療を目的に実 |

| | |
|---|---|
| | 施した）追加の画像検査の結果，及び／又は生検又は手術から得た病理組織学的診断結果.<br>入手可能な場合，以下の情報も収集対象とした.<br>手術及び放射線療法の臨床転帰．死亡日及び死亡原因（患者が死亡した場合）. |
| 被験薬 | フルシクロビン（$^{18}$F）注射液 |
| 対照薬 | 該当せず. |
| 用法・用量 | 後ろ向き観察試験であり，本治験では被験者に対する投与は行わなかったため該当せず. |
| 評価項目 | 1. 主要評価項目：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 PPV<br>2. 副次的評価項目<br>A) 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 NPV<br>B) 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>C) $^{11}$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>D) 期待生存期間と比較した本治験集団の生存期間<br>E) 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） |
| 解析方法 | 1. 有効性に関する解析<br>A) 主要評価項目<br>病理組織学的診断結果を SOT とし，フルシクロビン（$^{18}$F）PET の真陽性数，真陽性数＋偽陽性数，及び PPV の点推定値，並びに Clopper-Pearson の正確信頼区間に基づく 95%信頼区間を算出した．結果は対象集団（初発神経膠腫及び再発神経膠腫）ごとに解析した．複数の画像，又は複数の病変に対する調整は行わなかった．識別不可能な複数の病変を有する患者は本解析から除外した．被験者が複数回のフルシクロビン（$^{18}$F）PET を受けていた場合，全診断結果を評価対象とした．いずれかのフルシクロビン（$^{18}$F）PET の結果が陽性であれば結果は陽性とし，全て陰性であれば結果は陰性とした．データが十分数入手できた場合には，以下の部分集団ごとに同様の解析を実施した：性別，年齢，人種，WHO グレード（高悪性度／低悪性度神経膠腫），病理組織学的分類，及びフルシクロビン（$^{18}$F）の投与放射能量.<br>B) 副次的評価項目<br>病理組織学的診断結果を SOT とし，フルシクロビン（$^{18}$F）PET の正診度，感度，特異度及び NPV を算出した．各評価項目について， |

| | |
|---|---|
| | Clopper-Pearson の正確信頼区間に基づく 95%信頼区間を示した．主要評価項目と同様に，部分集団での診断能パラメーターも算出した．病理組織学的診断結果を SOT とし，MRI の PPV，正診度，感度，特異度及び NPV を算出した．また Clopper-Pearson の正確信頼区間に基づく 95%信頼区間も示した．フルシクロビン（$^{18}$F）PET と MRI との一致及び不一致を，Cohen の κ 係数，及び 95%信頼区間と共に示した．<br>病理組織学的診断結果を SOT とし，$^{11}$C-MET-PET の PPV，正診度，感度，特異度及び NPV を算出し，95%信頼区間と共に示した．フルシクロビン（$^{18}$F）PET と $^{11}$C-MET-PET との一致及び不一致について，Cohen の κ 係数，及び 95%信頼区間を示した．<br>全患者を対象とした死亡までの期間の Kaplan-Meier のプロットを疾患ごと（初発神経膠腫及び再発神経膠腫）に示した．死亡日からフルシクロビン（$^{18}$F）PET を初めて実施した日を引いた日数に 1 日を足して，死亡までの期間とした．死亡を確認できなかった被験者については，最後の生存確認日からフルシクロビン（$^{18}$F）PET を始めて実施した日を引いた日数に 1 日を足して，打ち切りまでの期間とした．全被験者，初発神経膠腫患者及び再発神経膠腫患者について，生存期間の中央値と 95%信頼区間を示した．<br>2.　安全性に関する解析<br>有害事象は MedDRA ver. 20.1 を用いて分類した．有害事象／重篤な有害事象の発生率，重症度及び関連性を要約した． |
| 治験期間 | 治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の撮影日）<br>治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の撮影日） |

表 2.7.6-108　試験スケジュール（診療記録の要約）[a,b]

| | 期間 1 | 期間 2 | 期間 3 | 期間 4 |
|---|---|---|---|---|
| 人口統計学的データ | ● | | | |
| 関連する併用薬剤を含む，脳腫瘍に関する病歴 | ● | | | |
| 脳腫瘍の診断日 | ● | | | |
| 脳腫瘍のグレード，組織型 | ● | | | |
| 脳腫瘍に対する前治療 | ● | | | |
| 身長 | ● | | | |
| 体重 | ● | | | |
| 脳腫瘍に関連する併用薬剤の評価 | ● | ● | ● | ● |
| フルシクロビン（$^{18}$F）PET の画像所見／結果 | | ● | ● | ● |
| フルシクロビン（$^{18}$F）PET と同時実施の他の画像評価（他の PET／CT／MRI）の所見及び結果 [c] | | ● | ● | ● |
| 定位脳腫瘍生検を含む生検結果（実施した場合），生検部位の記述 [d] | ● | ● | ● | ● |
| フルシクロビン（$^{18}$F）PET 後に関連して追加で撮影した画像の評価（PET／CT／MRI） | | | ● | ● |
| 手術，放射線療法及び化学療法を含む追加治療，及び治療計画の詳細 | | | ● | ● |
| 外科的切除を含む，追加の病理組織学的診断結果 | | | ● | |
| 手術／治療の臨床転帰，疾患の評価，及び死亡日（入手可能な場合） | | | ● | ● |
| 有害事象 | | ● | ● | |

CT：コンピューター断層撮影，MRI：磁気共鳴コンピューター断層撮影，PET：ポジトロン断層撮影

a. 関連する全データを収集した．解析は各期間の区分に従って実施した（期間 1：フルシクロビン（$^{18}$F）投与前，期間 2：フルシクロビン（$^{18}$F）投与日／1 日目，期間 3：フルシクロビン（$^{18}$F）投与後 35 日目まで，期間 4：36 日目から死亡／打ち切りまで）．

b. 画像のコピー（非特定化），並びに画像及び病理組織学的診断の結果及び報告を収集した．

c. 関連する（例えば，脳腫瘍の評価の目的のために実施した）画像データ及び結果／画像はこの枠外で収集した．

d. 入手可能な場合．

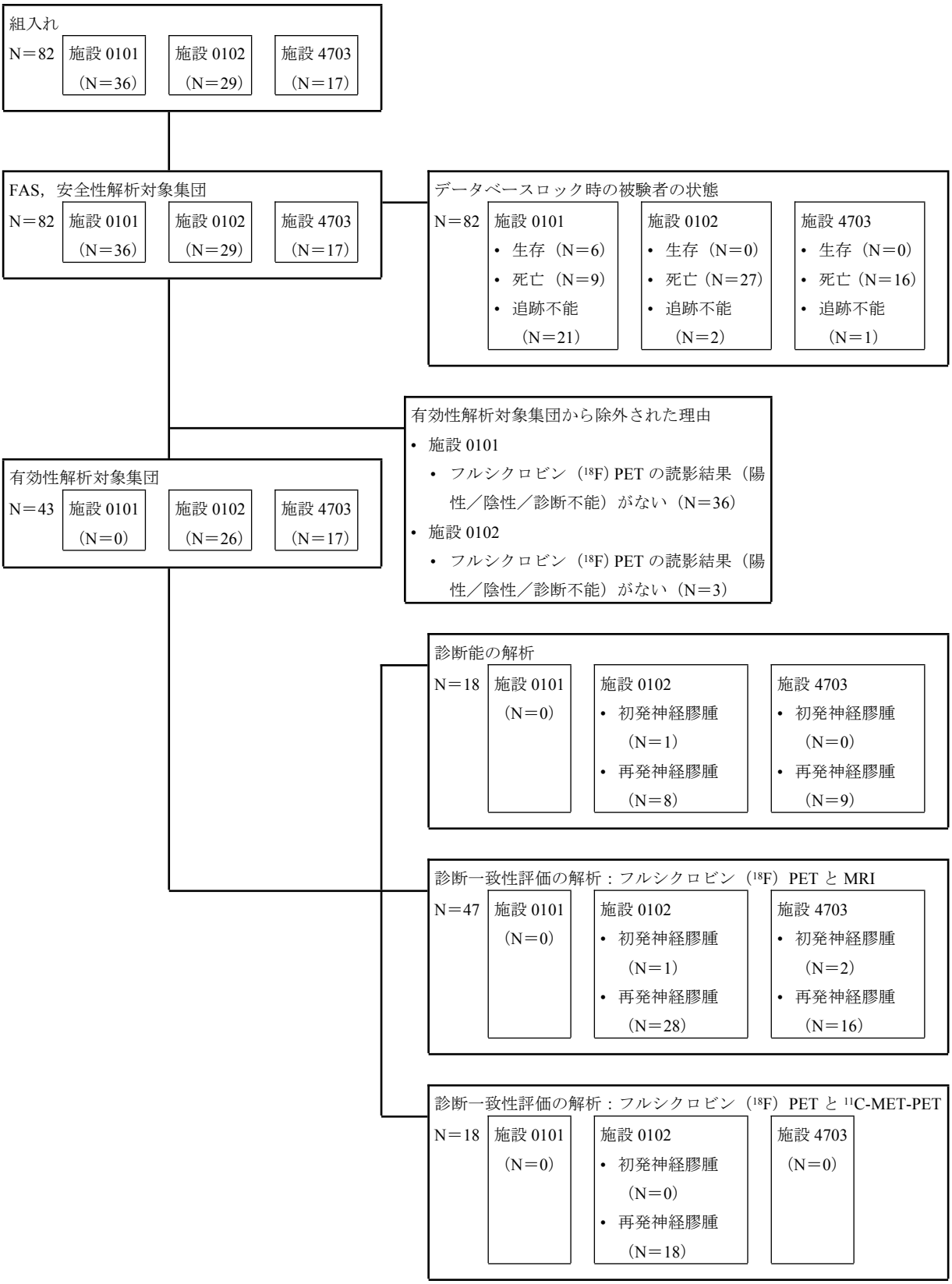
出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 2

### 2.7.6.11.2　治験対象患者

#### 2.7.6.11.2.1　患者の内訳

本治験の被験者の内訳を，図 2.7.6-37 に示す．全体として 82 例のデータを収集し，その内訳は施設 0101 から 36 例，施設 0102 から 29 例，及び施設 4703 から 17 例であった．全 82 例を安全性解析対象集団及び FAS に含めた．

図 2.7.6-37　被験者の内訳




N＝被験者数，FAS：最大の解析対象集団，MRI：磁気共鳴コンピューター断層撮影，PET：ポジトロン断層撮影
出典：BED008 試験　治験総括報告書　図 1

#### 2.7.6.11.2.2　治験計画書からの逸脱

後ろ向き観察試験であるため，該当なし．

#### 2.7.6.11.2.3　解析対象集団

82 例のうち，43 例を有効性解析対象集団とした．施設 0101 で実施されたフルシクロビン（$^{18}$F）PET は読影されておらず，生検時のガイドとしても使用されていなかったため，施設 0101 の被験者は有効性解析対象集団に含めなかった．

フルシクロビン（$^{18}$F）PET と SOT の組織採取の実施日が 30 日以内であり，結果が陽性又は陰性であった被験者のみを診断能の解析対象に含めることとした（診断不能例は除いた）．その結果，初発神経膠腫患者 1 例，及び再発神経膠腫患者 17 例，合計 18 例がこの基準を満たしていた．

診断一致性評価の解析対象には，フルシクロビン（$^{18}$F）PET と，比較対象となる画像検査の実施日が 60 日以内である被験者を含めた．フルシクロビン（$^{18}$F）PET と MRI の比較においては，47 例（初発神経膠腫患者 3 例，再発神経膠腫患者 44 例）がこの基準を満たしていた．フルシクロビン（$^{18}$F）PET と $^{11}$C-MET-PET の比較においては 18 例がこの基準を満たし，全て再発神経膠腫患者であった．

### 2.7.6.11.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

#### 2.7.6.11.3.1　人口統計学的特性

FAS の人口統計学的特性を表 2.7.6-109 に要約した．

FAS での被験者の 76.8%は白人であり，62.2%が男性であった．初回フルシクロビン（$^{18}$F）投与時の被験者の年齢の平均値±標準偏差は 52.2±11.50 歳，中央値は 53.0 歳であり，被験者の 84.1%は 65 歳未満であった．3 施設中 1 施設（施設 4703）では身長，体重及び人種のデータが入手できなかった．また，残りの 2 施設（施設 0101，施設 0102）では一部の被験者の身長及び体重のデータが入手できなかった．人口統計学的特性に施設間で特記すべき違いはなかった．

FAS 及び安全性解析対象集団は同じ被験者集団であるため，人口統計学的特性及びその他の特性はこれらの集団で同じであった．

表 2.7.6-109　人口統計学的特性及びその他の特性（FAS）

| 項目 | | 全体<br>（N＝82） |
|---|---|---|
| 初回フルシクロビン（$^{18}$F）投与時の年齢（歳） | 平均値±標準偏差 | 52.2±11.50 |
| | 中央値 | 53.0 |
| | 範囲 | 27-80 |
| 初回フルシクロビン（$^{18}$F）投与時の年齢層（被験者数，%） | ＜65 歳，被験者数（%） | 69（84.1） |
| | ≧65 歳，被験者数（%） | 13（15.9） |
| 性別（被験者数，%） | 男性 | 51（62.2） |
| | 女性 | 31（37.8） |

| 項目 | | 全体<br>（N＝82） |
|---|---|---|
| 人種<br>（被験者数，%） | 黒人／アフリカ系アメリカ人 | 2（2.4） |
| | 白人 | 63（76.8） |
| | 該当なし [a] | 17（20.7） |
| 身長<br>（cm） | 被験者数 | 57 |
| | 平均値±標準偏差 | 174.1±9.44 |
| | 中央値 | 174.0 |
| | 範囲 | 152-192 |
| 体重<br>（kg） | 被験者数 | 64 |
| | 平均値±標準偏差 | 83.5±16.92 |
| | 中央値 | 81.5 |
| | 範囲 | 55-146 |

N＝合計被験者数（FAS）
a. 現地の法的要件により，4703 施設の人種のデータは入手できなかった．
出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 7

### 2.7.6.11.3.2　神経膠腫の診断

安全性解析対象集団及びFASでの病理組織学的分類及びWHOグレードに基づく最初の病理組織学的診断を，それぞれ表 2.7.6-110 及び表 2.7.6-111 に要約した．

フルシクロビン（$^{18}$F）の投与の目的は，FASの82例のうち，50例（61.0%）では再発神経膠腫の検出，32例（39.0%）では初発神経膠腫の検出であった．病理組織学的分類に基づく診断で最も多かったのはastrocytic tumorであった（初発神経膠腫患者23例（71.9%），再発神経膠腫患者39例（78.0%），合計62例（75.6%））．

高悪性度神経膠腫患者（WHOグレードIII又はIV）は56例（68.3%）であり，その内訳は初発神経膠腫患者22例（68.8%），再発神経膠腫患者34例（68.0%）であった．

表 2.7.6-110　最初の病理組織学的診断（FAS）：病理組織学的分類

| 病理組織学的分類<br>組織型 | 被験者数，% | | |
|---|---|---|---|
| | 初発神経膠腫<br>（N＝32） | 再発神経膠腫<br>（N＝50） | 全体<br>（N＝82） |
| astrocytic tumors | 23（71.9） | 39（78.0）[a] | 62（75.6）[a] |
| diffuse astrocytoma | 1（3.1） | 7（14.0） | 8（9.8） |
| anaplastic astrocytoma | 5（15.6） | 7（14.0） | 12（14.6） |
| glioblastoma | 16（50.0） | 23（46.0） | 39（47.6） |
| gliomatosis cerebri | 1（3.1） | 0 | 1（1.2） |
| oligodendroglial tumors | 5（15.6） | 9（18.0） | 14（17.1） |
| oligodendroglioma | 4（12.5） | 7（14.0） | 11（13.4） |
| anaplastic oligodendroglioma | 1（3.1） | 2（4.0） | 3（3.7） |

| 病理組織学的分類<br>組織型 | 被験者数，% | | |
|---|---|---|---|
| | 初発神経膠腫<br>（N＝32） | 再発神経膠腫<br>（N＝50） | 全体<br>（N＝82） |
| oligoastrocytic tumors | 4（12.5） | 1（2.0） | 5（6.1） |
| oligoastrocytoma | 4（12.5） | 1（2.0） | 5（6.1） |
| lymphoma and hematopoietic neoplasm | 0 | 1（2.0）[a] | 1（1.2）[a] |

N＝合計被験者数（FAS）

a. astrocytic tumors の 2 例，及び lymphoma and hematopoietic neoplasm の 1 例では組織型の情報が入手できなかった．

出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 8

表 2.7.6-111　最初の病理組織学的診断（FAS）：WHO グレードによる分類

| WHO 分類 | 被験者数，% | | |
|---|---|---|---|
| | 初発神経膠腫<br>（N＝32） | 再発神経膠腫<br>（N＝50） | 全体<br>（N＝82） |
| グレード II | 10（31.3） | 15（30.0） | 25（30.5） |
| グレード III | 6（18.8） | 8（16.0） | 14（17.1） |
| グレード IV | 16（50.0） | 26（52.0） | 42（51.2） |
| 欠測 | 0 | 1（2.0） | 1（1.2） |

N＝合計被験者数（FAS），WHO＝世界保健機関

出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 9

#### 2.7.6.11.3.3　神経膠腫の治療歴及び併用療法

安全性解析対象集団及び FAS での，神経膠腫の治療歴及び併用療法を表 2.7.6-112 に要約した．

82 例中 68 例（82.9%）が過去に神経膠腫の治療を受けており，その大多数（63 例（76.8%））は手術であった．

併用療法は，フルシクロビン（$^{18}$F）投与時に既に実施されていた，又は初回フルシクロビン（$^{18}$F）投与後に開始した神経膠腫に関連する治療と定義した．82 例中 74 例（90.2%）が併用療法を受けており，最もよく見られたものは化学療法であった（63 例（76.8%））．

表 2.7.6-112　神経膠腫の治療歴及び併用療法（安全性解析対象集団）

| 分類 | 被験者数，%<br>（N＝82） |
|---|---|
| 前治療を実施した被験者 | 68（82.9） |
| 放射線療法を実施した被験者 | 38（46.3） |
| 手術を実施した被験者 | 63（76.8） |
| 化学療法を実施した被験者 | 23（28.0） |
| 他の神経膠腫の治療を実施した被験者 | 6（7.3） |
| 併用療法を実施した被験者 | 74（90.2） |
| 放射線療法を実施した被験者 | 44（53.7） |
| 手術を実施した被験者 | 25（30.5） |

| 分類 | 被験者数，%<br>（N＝82） |
|---|---|
| 化学療法を実施した被験者 | 63（76.8） |
| 他の神経膠腫の治療を実施した被験者 | 42（51.2） |

N＝合計被験者数（安全性解析対象集団）
出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 10

#### 2.7.6.11.3.4　検体の採取部位

FAS の 82 例から生検又は手術によって 140 個の検体が得られ，その大多数（135 個（96.4%））が悪性に分類された．85 個（60.7%）の検体の採取部位は，画像検査を基に決定していた．52 個（37.1%）の検体の採取部位は，画像検査を基に決定したかどうか不明であった．検体が採取された部位は，81 個（57.9%）では MRI 陽性の部位，11 個（7.9%）では PET 陽性の部位であった．9 個（6.4%）の検体は，MRI 及び PET が共に陽性の部位から採取されていた．

#### 2.7.6.11.4　投与放射能量

後ろ向き観察試験であり，本治験では被験者に対する投与は行っていない．

投与放射能量に関するデータを表 2.7.6-113 に要約した．安全性解析対象集団及び FAS の 82 例が受けたフルシクロビン（$^{18}$F）の投与回数の合計は 106 回であった．82 例中 64 例はフルシクロビン（$^{18}$F）の投与を 1 回受け，2 回以上の投与を受けていた被験者は 82 例中 18 例（22.0%）であった．投与時間が入手可能だった 71 回の投与における，投与時間の平均値±標準偏差は 2.5±0.86 分だった．1 回の投与当たりの投与放射能量の平均値±標準偏差は 339.18±80.844MBq だった．複数回投与を受けた被験者での，投与間隔の平均値±標準偏差は 106.0±86.5 日（範囲：6～405 日）だった．

表 2.7.6-113　フルシクロビン（$^{18}$F）の投与放射能量（安全性解析対象集団）

| 項目 | | 全体<br>（N＝82） |
|---|---|---|
| 投与回数の合計（回） | | 106 |
| 投与回数<br>（被験者数，%） | 1 回 | 64（78.0） |
| | 2 回 | 14（17.1） |
| | 3 回 | 3（3.7） |
| | 5 回 | 1（1.2） |
| 投与時間<br>（分） | 対象被験者数 | 71 |
| | 平均値±標準偏差 | 2.5±0.86 |
| | 中央値 | 3.0 |
| | 範囲 | 1-3 |

| 項目 | | 全体<br>（N＝82） |
|---|---|---|
| 投与放射能量<br>（MBq） | 対象被験者数 | 105 |
| | 平均値±標準偏差 | 339.18±80.844 |
| | 中央値 | 371.80 |
| | 範囲 | 51.8-451.4 |
| 複数回投与を受けた被験者での連続する投与の間隔<br>（日） | 対象被験者数 | 24 |
| | 平均値±標準偏差 | 106.0±86.45 |
| | 中央値 | 88.0 |
| | 範囲 | 6-405 |

N＝合計被験者数（安全性解析対象集団）
出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 20

### 2.7.6.11.5　有効性の結果

#### 2.7.6.11.5.1　フルシクロビン（$^{18}$F）PET の診断能

フルシクロビン（$^{18}$F）PET の診断結果と SOT（病理組織学的評価）の比較により，フルシクロビン（$^{18}$F）PET の診断結果の真陽性，偽陽性，真陰性及び偽陰性の数を得た．これらのデータを使用して，PPV，感度及び正診度を算出した．これらのパラメーターを初発及び再発神経膠腫ごとに表 2.7.6-114 に要約した．フルシクロビン（$^{18}$F）PET で陰性と診断された被験者がいなかったため，NPV 及び特異度は算出できなかった．

表 2.7.6-114　初発及び再発神経膠腫ごとのフルシクロビン（$^{18}$F）PET と SOT の比較（有効性解析対象集団）

| 分類 | N | 真陽性<br>（n，%） | 偽陽性<br>（n，%） | 真陰性 [a]<br>（n，%） | 偽陰性 [a]<br>（n，%） | PPV<br>（n，95%CI） | 感度<br>（n，95%CI） | 正診度<br>（n，95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 初発神経膠腫 | 1 | 1<br>（100.0） | 0 | 0 | 0 | 100.0<br>（2.5-100.0） | 100.0<br>（2.5-100.0） | 100.0<br>（2.5-100.0） |
| 再発神経膠腫 | 17 | 15<br>（88.2） | 2<br>（11.8） | 0 | 0 | 88.2<br>（63.6-98.5） | 100.0<br>（78.2-100.0） | 100.0<br>（80.5-100.0） |

N＝合計被験者数，n＝該当被験者数，95%CI＝95%信頼区間
a. フルシクロビン（$^{18}$F）PET で陰性と診断された被験者がいなかったため，NPV 及び特異度は算出できなかった．
出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 11

##### 2.7.6.11.5.1.1　主要評価項目：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 PPV

病理組織学的に確認された再発神経膠腫の検出に関するフルシクロビン（$^{18}$F）PET の PPV（95%信頼区間）は 88.2%（63.6-98.5%）であった．

初発神経膠腫については，解析対象にできるフルシクロビン（$^{18}$F）PET の画像データセットを有していた被験者は 1 例のみであった．当該被験者での診断結果は真陽性であり，PPV（95%信頼区間）は 100.0%（2.5-100.0%）であった．

#### 2.7.6.11.5.1.2　副次的評価項目：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 NPV

再発神経膠腫の検出に関するフルシクロビン（$^{18}$F）PET の正診度（95%信頼区間）は 100.0%（80.5-100.0%），感度（95%信頼区間）は 100.0%（78.2-100.0%）であった．

初発神経膠腫については，解析対象にできるフルシクロビン（$^{18}$F）PET の画像データセットを有していた被験者は 1 例のみであり，当該検査の正診度（95%信頼区間）は 100.0%（2.5-100.0%），感度（95%信頼区間）は 100.0%（2.5-100.0%）であった．

フルシクロビン（$^{18}$F）PET で陰性と診断された被験者がいなかったため，NPV 及び特異度は算出できなかった．

#### 2.7.6.11.5.2　副次的評価項目：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

診断能の解析対象のうち，MRI の結果が入手可能だったのは 18 画像データセットであった（初発神経膠腫 1 画像，再発神経膠腫 17 画像）．これらの被験者において，病理組織学的評価を SOT としたときの MRI の診断能を評価した．MRI の診断結果と SOT の比較により，MRI の真陽性，偽陽性，真陰性及び偽陰性の数を得た．これらのデータを使用して，PPV，感度及び正診度を算出した．これらのパラメーターを初発及び再発神経膠腫ごとに表 2.7.6-115 に要約した．

再発神経膠腫の検出に対する MRI の PPV（95%信頼区間）は 88.2%（63.6-98.5%），正診度（95%信頼区間）は 100.0%（80.5-100.0%），感度（95%信頼区間）は 100.0%（78.2-100.0%）であった．フルシクロビン（$^{18}$F）PET の結果が偽陽性となった 2 例のうち，1 例では MRI 及び $^{11}$C-MET-PET の診断結果も偽陽性であった．別の 1 例でも，MRI の結果は偽陽性であった（$^{11}$C-MET-PET は実施されなかった）．初発神経膠腫については，解析対象にできる MRI 画像データセットを有していた被験者は 1 例のみであった．当該被験者での診断結果は真陽性であり，PPV，正診度及び感度（95%信頼区間）はいずれも 100.0%（2.5-100.0%）であった．MRI で陰性と診断された被験者がいなかったため，NPV 及び特異度は算出できなかった．

表 2.7.6-115　初発及び再発神経膠腫ごとの MRI と SOT の比較（有効性解析対象集団）

| 分類 | N | 真陽性（n，%） | 偽陽性（n，%） | 真陰性[a]（n，%） | 偽陰性[a]（n，%） | PPV（n，95%CI） | 感度（n，95%CI） | 正診度（n，95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 初発神経膠腫 | 1 | 1（100.0） | 0 | 0 | 0 | 100.0（2.5-100.0） | 100.0（2.5-100.0） | 100.0（2.5-100.0） |
| 再発神経膠腫 | 17 | 15（88.2） | 2（11.8） | 0 | 0 | 88.2（63.6-98.5） | 100.0（78.2-100.0） | 100.0（80.5-100.0） |

N＝合計被験者数，n＝該当被験者数，95%CI＝95%信頼区間

a．MRI で陰性と診断された被験者がいなかったため，NPV 及び特異度は算出できなかった．

出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 12

フルシクロビン（$^{18}$F）PET と MRI の診断一致性評価の解析対象となった 47 例のフルシクロビン（$^{18}$F）PET 画像と MRI 画像（初発神経膠腫 3 例，再発神経膠腫 44 例）について，各検査の診断結果を比較し，初発及び再発神経膠腫ごとに，それぞれ表 2.7.6-116 及び表 2.7.6-117 に示した．フルシクロビン（$^{18}$F）PET と MRI の一致率は，再発神経膠腫では高く（90.9%），初発神経膠腫

では解析対象となった 3 例全てで結果が一致した（表 2.7.6-118）．モダリティー間の診断結果に関する Cohen の κ 係数（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－0.04（－0.09-0.02）であった．診断結果の一致率が高かったにもかかわらず Cohen の κ 係数が非常に低くなった原因は，得られたデータが非常に不均衡だった（表 2.7.6-117）ことであると考えられる．

表 2.7.6-116　フルシクロビン（$^{18}$F）PET と MRI との比較（有効性解析対象集団）：初発神経膠腫

| 初発神経膠腫（被験者数，%）（N＝3） | | MRI の診断結果 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 陽性 | 陰性 | 診断不能 |
| フルシクロビン（$^{18}$F）PET の診断結果 | 陽性 | 3（100.0） | 0 | 0 |
| | 陰性 | 0 | 0 | 0 |
| | 診断不能 | 0 | 0 | 0 |

N＝合計被験者数，MRI：磁気共鳴コンピューター断層撮影，PET：ポジトロン断層撮影
出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 13

表 2.7.6-117　フルシクロビン（$^{18}$F）PET と MRI との比較（有効性解析対象集団）：再発神経膠腫

| 再発神経膠腫（被験者数，%）（N＝44） | | MRI の診断結果 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 陽性 | 陰性 | 診断不能 |
| フルシクロビン（$^{18}$F）PET の診断結果 | 陽性 | 40（90.9） | 0 | 3（6.8） |
| | 陰性 | 0 | 0 | 0 |
| | 診断不能 | 1（2.3） | 0 | 0 |

N＝合計被験者，MRI：磁気共鳴コンピューター断層撮影，PET：ポジトロン断層撮影
出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 14

表 2.7.6-118　フルシクロビン（$^{18}$F）PET と MRI との比較（有効性解析対象集団）：診断一致性

| 分類 | N | 一致（被験者数，%） | 不一致（被験者数，%） | Cohen の κ 係数，95%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|
| 初発神経膠腫 | 3 | 3（100.0） | 0 | NC |
| 再発神経膠腫 | 44 | 40（90.9） | 4（9.1） | －0.04（-0.09-0.02） |

N＝合計被験者数，NC＝算出不能
出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 15

#### 2.7.6.11.5.3　副次的評価項目：$^{11}$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

診断能の解析対象のうち，フルシクロビン（$^{18}$F）以外のトレーサーを用いた PET の結果が入手可能だったのは，再発神経膠腫患者 3 例であり，使用されたトレーサーは全て $^{11}$C-MET であった．これらの被験者において，病理組織学的評価を SOT としたときの $^{11}$C-MET-PET の診断能を評価した．$^{11}$C-MET-PET の診断結果は，3 例中 2 例で真陽性，1 例で偽陽性となり，PPV（95%信頼区間）は 66.7%（9.4-99.2%），正診度（95%信頼区間）は 100.0%（29.2-100.0%），感度（95%信

頼区間）は 100.0%（15.8-100.0%）と算出された．$^{11}$C-MET-PET で陰性と診断された被験者がいなかったため，NPV 及び特異度は算出できなかった．

フルシクロビン（$^{18}$F）PET とその他のトレーサーを用いた PET の診断一致性評価の解析対象となったのは，再発神経膠腫患者 18 例であり，使用されたフルシクロビン（$^{18}$F）以外のトレーサーは全て $^{11}$C-MET であった．フルシクロビン（$^{18}$F）PET と $^{11}$C-MET-PET の診断結果を比較し，表 2.7.6-119 に示した．再発神経膠腫でのフルシクロビン（$^{18}$F）PET と $^{11}$C-MET-PET の一致率は 94.4%であった（表 2.7.6-120）．診断一致性評価の解析対象となった 18 例のうち 17 例が両方の PET で陽性だった．残りの 1 例はフルシクロビン（$^{18}$F）PET で陽性だが，$^{11}$C-MET-PET で陰性だった．当該被験者で生検は実施されていないが，MRI で陽性であった．この被験者が 1 年前に実施した一連のフルシクロビン（$^{18}$F）PET，MRI 及び $^{11}$C-MET-PET の診断結果は全て陽性であった．再発神経膠腫でのモダリティー間の Cohen の κ 係数（95%信頼区間）は 0.00（0.00-0.01）であった．結果の一致率が高かったにもかかわらず Cohen の κ 係数が非常に低くなった原因は，得られたデータが非常に不均衡だった（表 2.7.6-119）ことであると考えられる．初発神経膠腫でのモダリティー間の一致性に関するデータは，解析対象となる患者がいなかったため得られなかった．

表 2.7.6-119　フルシクロビン（$^{18}$F）PET と $^{11}$C-MET-PET との比較（有効性解析対象集団）：再発神経膠腫

| 再発神経膠腫（被験者数，%）（N＝18） | | $^{11}$C-MET-PET の診断結果 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 陽性 | 陰性 | 診断不能 |
| フルシクロビン（$^{18}$F）PET の診断結果 | 陽性 | 17（94.4） | 1（5.6） | 0 |
| | 陰性 | 0 | 0 | 0 |
| | 診断不能 | 0 | 0 | 0 |

N＝合計被験者数，$^{11}$C-MET＝$^{11}$C 標識メチオニン，PET＝ポジトロン断層撮影
出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 16

表 2.7.6-120　フルシクロビン（$^{18}$F）PET と $^{11}$C-MET-PET との比較（有効性解析対象集団）：診断一致性

| 分類 | N | 一致（被験者数，%） | 不一致（被験者数，%） | Cohen の κ 係数，95%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|
| 初発神経膠腫 | 0 | - | - | - |
| 再発神経膠腫 | 18 | 17（94.4） | 1（5.6） | 0.00（0.00，0.01） |

N＝合計被験者数，－＝該当なし
出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 17

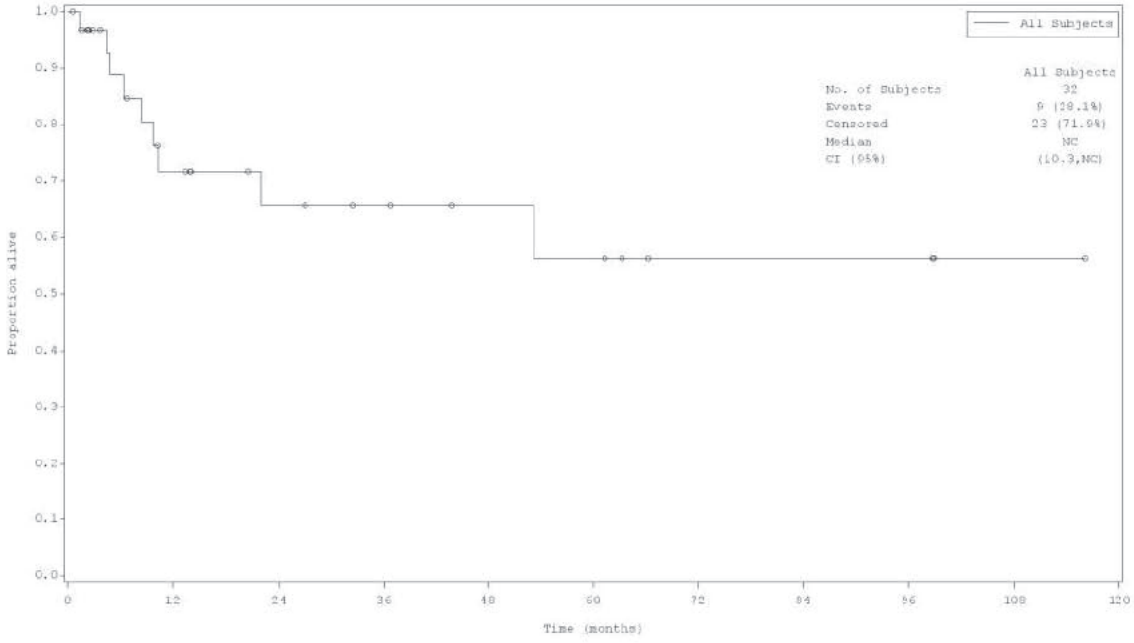
#### 2.7.6.11.5.4　副次的評価項目：期待生存期間と比較した本治験集団の生存期間

FAS について，死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットを作成した（図 2.7.6-38，図 2.7.6-39）．またイベント（死亡）発生数，打ち切り数，及び死亡までの期間の中央値を表 2.7.6-121 に示した．

データベースロック時において，初発神経膠腫患者 9 例（28.1%），再発神経膠腫患者 43 例（86.0%），合計 52 例（63.4%）の死亡を確認した．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．

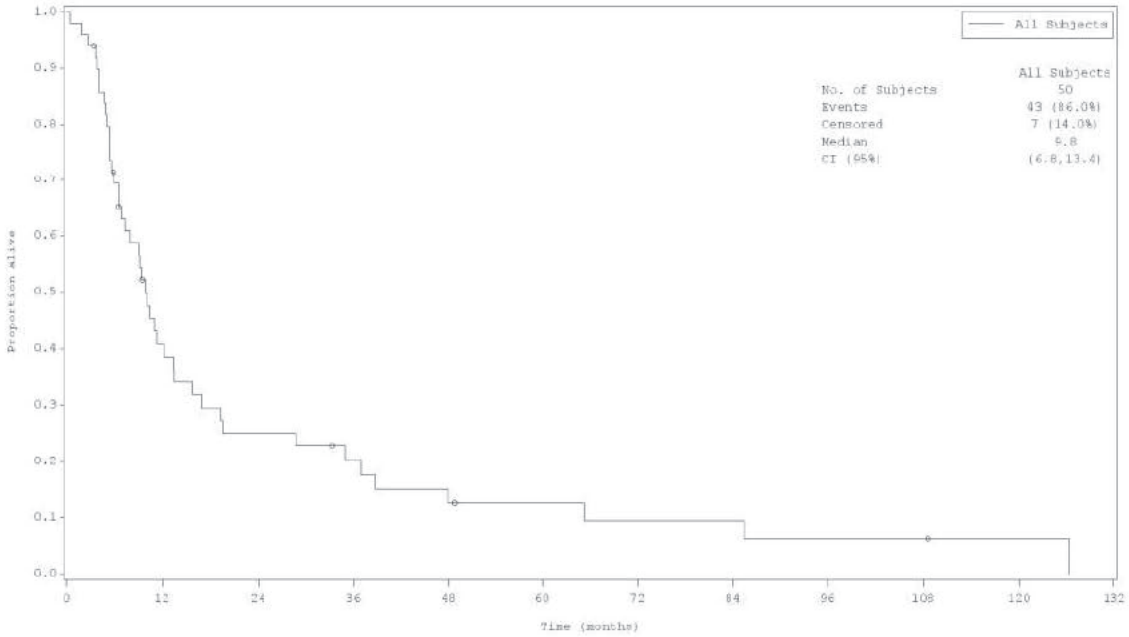
期待生存期間は，神経膠腫の種類と分類に応じて大きく異なる．初発及び再発膠芽腫と診断された患者の生存期間の中央値は，それぞれ 4.7 箇月及び 7.8 箇月と報告されている [1]．一方，WHO グレード II の組織型である星細胞腫の生存期間中央値は 5.6 年 [1]，再発悪性神経膠腫（WHO グレード III 又は IV）の患者の生存期間の中央値は 15.76 箇月との報告 [2]がある．

図 2.7.6-38　死亡までの期間の Kaplan-Meier プロット：初発神経膠腫




出典：BED008 試験　治験総括報告書　図 14.2.4.1

図 2.7.6-39　死亡までの期間の Kaplan-Meier プロット：再発神経膠腫



出典：BED008 試験　治験総括報告書　図 14.2.4.2

表 2.7.6-121　死亡までの期間の Kaplan-Meier の要約（FAS）

| 分類 | N | イベント発生（被験者数，%） | 打ち切り（被験者数，%） | 死亡までの期間の中央値（箇月，95%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|
| 初発神経膠腫 | 32 | 9（28.1） | 23（71.9） | NC（10.3-NC） |
| 再発神経膠腫 | 50 | 43（86.0） | 7（14.0） | 9.8（6.8-13.4） |
| 全体 | 82 | 52（63.4） | 30（36.6） | 12.2（9.4-21.9） |

N＝合計被験者数（FAS），NC＝算出不能
出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 18

### 2.7.6.11.5.5　副次的評価項目：術後に明確なマージンを有する被験者の割合の算出（外科的切除が実施された場合）

外科的切除後の明確な外科的マージンのデータは収集されなかったため，本解析は実施しなかった．

### 2.7.6.11.5.6　部分集団でのフルシクロビン（$^{18}$F）PET の診断能

有効性の主要評価項目（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 PPV），及び副次的評価項目（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 NPV）について，性別，年齢，人種，WHO グレード，病理組織学的分類，及びフルシクロビン（$^{18}$F）の投与放射能量に基づく部分集団ごとに要約した．

初発神経膠腫では，部分集団ごとにデータを解析するにはデータが不十分であった．有効性解析対象集団における再発神経膠腫では，65 歳以上の被験者は 1 例，また診断能の解析対象となった被験者は 1 例であった．したがって，これらのパラメーターに基づいて解析するにはデータが不十分であり，当該部分集団での解析は実施しなかった．

有効性解析対象集団における再発神経膠腫について，SOT と比較したときのフルシクロビン（$^{18}$F）PET の診断能（PPV，感度及び正診度）を部分集団ごとに表 2.7.6-122 に要約した．フルシクロビン（$^{18}$F）PET で陰性と診断された被験者がいなかったため，NPV 及び特異度は算出できなかった．

表 2.7.6-122　フルシクロビン（$^{18}$F）PET と SOT の比較（有効性解析対象集団）：再発神経膠腫

| 分類 | N | 真陽性（n，%） | 偽陽性（n，%） | 真陰性[a]（n，%） | 偽陰性[a]（n，%） | PPV（n，95%CI） | 感度（n，95%CI） | 正診度（n，95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | | | | | | | | |
| 男性 | 12 | 10（83.3） | 2（16.7） | 0 | 0 | 83.3（51.6-97.9） | 100.0（69.2-100.0） | 100.0（73.5-100.0） |
| 女性 | 5 | 5（100.0） | 0 | 0 | 0 | 100.0（47.8-100.0） | 100.0（47.8-100.0） | 100.0（47.8-100.0） |

| 分類 | N | 真陽性<br>（n，%） | 偽陽性<br>（n，%） | 真陰性[a]<br>（n，%） | 偽陰性[a]<br>（n，%） | PPV<br>（n，95%CI） | 感度<br>（n，95%CI） | 正診度<br>（n，95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 年齢 | | | | | | | | |
| ≦中央値[b] | 11 | 10<br>（90.9） | 1<br>（9.1） | 0 | 0 | 90.9<br>（58.7-99.8） | 100.0<br>（69.2-100.0） | 100.0<br>（71.5-100.0） |
| ＞中央値[b] | 6 | 5<br>（83.3） | 1<br>（16.7） | 0 | 0 | 83.3<br>（35.9-99.6） | 100.0<br>（47.8-100.0） | 100.0<br>（54.1-100.0） |
| 人種 | | | | | | | | |
| 白人 | 8 | 7<br>（87.5） | 1<br>（12.5） | 0 | 0 | 87.5<br>（47.3-99.7） | 100.0<br>（59.0-100.0） | 100.0<br>（63.1-100.0） |
| WHO グレード | | | | | | | | |
| 低悪性度[c] | 5 | 5<br>（100.0） | 0 | 0 | 0 | 100.0<br>（47.8-100.0） | 100.0<br>（47.8-100.0） | 100.0<br>（47.8-100.0） |
| 高悪性度[d] | 12 | 10<br>（83.3） | 2<br>（16.7） | 0 | 0 | 83.3<br>（51.6-97.9） | 100.0<br>（69.2-100.0） | 100.0<br>（73.5-100.0） |
| 病理組織学的分類 | | | | | | | | |
| Astrocytic tumors | 14 | 13<br>（92.9） | 1<br>（7.1） | 0 | 0 | 92.9<br>（66.1-99.8） | 100.0<br>（75.3-100.0） | 100.0<br>（76.8-100.0） |
| Oligodendroglial tumors | 3 | 2<br>（66.7） | 1<br>（33.3） | 0 | 0 | 66.7<br>（9.4-99.2） | 100.0<br>（15.8-100.0） | 100.0<br>（29.2-100.0） |
| フルシクロビン（$^{18}$F）の投与放射能量 | | | | | | | | |
| ≦中央値[e] | 10 | 9<br>（90.0） | 1<br>（10.0） | 0 | 0 | 90.0<br>（55.5-99.7） | 100.0<br>（66.4-100.0） | 100.0<br>（69.2-100.0） |
| ＞中央値[e] | 6 | 5<br>（83.3） | 1<br>（16.7） | 0 | 0 | 83.3<br>（35.9-99.6） | 100.0<br>（47.8-100.0） | 100.0<br>（54.1-100.0） |

N＝合計被験者数，n＝被験者数，95%CI＝95%信頼区間，WHO＝世界保健機関

a. フルシクロビン（$^{18}$F）PET で陰性と診断された被験者がいなかったため，NPV 及び特異度は算出できなかった．

b. 有効性解析対象集団での年齢の中央値は 55.0 歳．

c. 低悪性度神経膠腫は WHO グレード I 及び II と定義した．

d. 高悪性度神経膠腫は WHO グレード III 及び IV と定義した．

e. 有効性解析対象集団でのフルシクロビン（$^{18}$F）の投与放射能量の中央値は 312.3MBq．

出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 19

### 2.7.6.11.6　安全性の結果

#### 2.7.6.11.6.1　有害事象

安全性モニタリング期間内に合計 3 例（3.7%）の被験者が有害事象を発現した．うち 1 例は重篤な有害事象（報告時の用語：神経膠芽細胞腫の悪化）を発現して致死的な転帰をとったが，フルシクロビン（$^{18}$F）との関連はないと判定された．他の有害事象は全て CTCAE グレード 1 であった．有害事象の要約を表 2.7.6-123 に示す．

表 2.7.6-123　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | 全体<br>（N＝82）<br>被験者数，% |
|---|---|
| 有害事象の発現被験者数 | 3（3.7） |
| 重篤な有害事象の発現被験者数 | 1（1.2） |

| | 全体<br>（N＝82）<br>被験者数，％ |
|---|---|
| 関連する重篤な有害事象の発現被験者数 [a] | 0 |
| 注射部位反応であった有害事象の発現被験者数 | 0 |
| CTCAE グレード 1 の有害事象の発現被験者数 | 2（2.4） |
| CTCAE グレード 2 の有害事象の発現被験者数 | 0 |
| CTCAE グレード 3 の有害事象の発現被験者数 | 0 |
| CTCAE グレード 4 の有害事象の発現被験者数 | 0 |
| CTCAE グレード 5 の有害事象の発現被験者数 | 1（1.2） |
| フルシクロビン（$^{18}$F）に関連する有害事象の発現被験者数 [a] | 0 |

CTCAE：Common Terminology Criteria for Adverse Events，N＝合計被験者数（安全性解析対象集団）

a. フルシクロビン（$^{18}$F）との関連性について「関連を否定できない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」に分類されたものを関連するものとした．

出典：BED008 試験　治験総括報告書　表 21

#### 2.7.6.11.6.2　被験薬との関連が否定できない有害事象

安全性モニタリング期間内に発現した有害事象は全て，治験責任医師によってフルシクロビン（$^{18}$F）との関連はないと判定された．

#### 2.7.6.11.6.3　有害事象の分析

##### 2.7.6.11.6.3.1　有害事象の発現

安全性モニタリング期間内に，安全性解析対象集団 82 例のうち 3 例で，少なくとも 1 件の有害事象を発現した．2 件以上の有害事象が発現した被験者は 1 例だった．有害事象（いずれも 1 例，1.2%）の器官別大分類は，血液およびリンパ系障害（基本語：血小板減少症），胃腸障害（基本語：悪心及び嘔吐），感染症および寄生虫症（基本語：口腔ヘルペス），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）（基本語：神経膠芽細胞腫），神経系障害（基本語：頭痛及び不全片麻痺），及び精神障害（基本語：感情不安定）であった（MedDRA/J ver.22.0 で読み替えた）．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．

#### 2.7.6.11.6.4　重篤な有害事象

1 例（1.2%）の被験者が，安全性モニタリング期間内に重篤な有害事象である神経膠芽細胞腫の悪化（報告時の用語）のため死亡した．治験責任医師によってフルシクロビン（$^{18}$F）との関連はないと判定された．

#### 2.7.6.11.6.5　注射部位反応

注射部位反応に関連する有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.11.6.6 CTCAE グレード 3 以上の有害事象

有害事象を発現した 3 例（3.7%）の被験者のうち，2 例（2.4%）の被験者が，重症度が CTCAE グレード 1 の有害事象を発現した．1 例（1.2%）の被験者が CTCAE グレード 5 の事象である神経膠芽細胞腫の悪化（報告時の用語）を発現し，フルシクロビン（$^{18}$F）との関連はないと判定された．CTCAE グレード 2，グレード 3 及びグレード 4 の有害事象はなかった．

#### 2.7.6.11.6.7 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．

#### 2.7.6.11.6.8 死亡，その他の重篤な有害事象，及びその他の重要な有害事象の叙述

安全性モニタリング期間内に重篤な有害事象のため死亡した 1 例の被験者は 44 歳，白人女性であり，神経膠芽細胞腫の病歴を有していた．フルシクロビン（$^{18}$F）の投与 13 日後に重篤な有害事象として神経膠芽細胞腫（報告時の用語：神経膠芽細胞腫の悪化）が収集された．本事象の発生は MRI で再発神経膠腫の陽性所見を示した 6 日後であった．本事象は致死的な転帰を取ったため，治験責任医師によって重篤な有害事象と判定された．本事象の発生時，被験者はベバシズマブ，ペリフォシン及びテモゾロミドを服用していた．治験責任医師によって本事象はフルシクロビン（$^{18}$F）との関連はないと判定された．

#### 2.7.6.11.6.9 死亡，その他の重篤な有害事象，及びその他の重要な有害事象の分析及び考察

安全性モニタリング期間内に認められた 1 件の死亡は，基礎疾患の悪化を反映したものであった．安全性モニタリング期間内にその他の重篤な有害事象，及びその他の重要な有害事象は認められなかった．致死的な事象はフルシクロビン（$^{18}$F）との関連はないと考えられた．したがって，本事象はフルシクロビン（$^{18}$F）に関して安全性上の懸念をもたらすものではなかった．

#### 2.7.6.11.6.10 臨床検査値異常変動

該当なし．

#### 2.7.6.11.6.11 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

該当なし．

### 2.7.6.11.7 結論

フルシクロビン（$^{18}$F）PET により，再発神経膠腫患者での腫瘍を効率的に検出できることが示された．病理組織学的に確認された再発神経膠腫の検出に対するフルシクロビン（$^{18}$F）PET の PPV，正診度及び感度は高いことが示された．特異度及び NPV は，フルシクロビン（$^{18}$F）PET で陰性と診断された被験者がいなかったため算出できなかった．

安全性に関して，フルシクロビン（$^{18}$F）投与は良好な忍容性を示した．確認された全ての有害事象は，フルシクロビン（$^{18}$F）との関連はないと判断された．本治験においてフルシクロビン（$^{18}$F）に関する新たな安全性上の懸念は確認されなかった．

#### 2.7.6.11.8 参考文献

1) 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.

2) 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.