

再審査報告書

平成 27 年 3 月 30 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① FDG スキャン注 ② FDG スキャンーMP 注
有 効 成 分 名	フルデオキシグルコース (^{18}F)
申 請 者 名	① 日本メジフィジックス株式会社 ② 一般財団法人先端医学薬学研究センター
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 悪性腫瘍の診断 (1) 肺癌、乳癌（他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病理診断により確定診断が得られない場合、あるいは、他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断 (2) 大腸癌、頭頸部癌（他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断 (3) 脳腫瘍（他の検査、画像診断により転移・再発の診断が確定できない場合）の診断 (4) 膵癌（他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病理診断により確定診断の得られない場合）の診断 (5) 悪性リンパ腫、悪性黒色腫（他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない場合）の診断 (6) 原発不明癌（リンパ節生検、CT 等で転移巣が疑われ、かつ、腫瘍マーカーが高値を示す等、悪性腫瘍の存在を疑うが、原発巣の不明な場合）の診断 2. 虚血性心疾患（左室機能が低下している虚血性心疾患による心不全患者で、心筋組織のバイアビリティ診断が必要とされ、かつ、通常の心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合）の診断 3. 難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる場合の脳グルコース代謝異常領域の診断
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には本剤 1 バイアル（検定日時において 185MBq）を静脈内に投与し撮像する。投与量（放射能）は、年齢、体重により適宜増減するが、最小 74MBq、最大 370MBq までとする。
承 認 年 月 日	平成 17 年 7 月 25 日
再 審 査 期 間	8 年*
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

FDG スキャン注及び FDG スキャンーMP 注（以下「本剤」という。）の製造販売後調査等は、全て日本メジフィジックス株式会社及び一般財団法人先端医学薬学研究センターの共同で実施された。

使用成績調査は、本剤の製造販売後における安全性及び有効性等に影響を及ぼすと考えられる要因を把握する目的で、標準的な観察期間を投与日を含む 8 日間とし、調査予定症例数を 1,200 例として、平成 18 年 5 月から平成 22 年 4 月まで連続調査方式にて実施され、国内 32 施設から 1,240 例が収集された。

特定使用成績調査は、本剤の効能・効果のうち難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる患者における安全性及び有効性等に影響を及ぼすと考えられる要因を把握する目的で、標準的な観察期間を投与日を含む 8 日間とし、調査予定症例数を 20 例として、平成 18 年 5 月から平成 22 年 4 月まで連続調査方式にて実施され、国内 2 施設から 51 例が収集された。

また、製造販売後臨床試験として、本剤による診断が診療方針の決定に及ぼす影響を検討する

試験（以下「診療方針検証試験」という。）及び本剤の心筋バイアビリティ診断に関する有効性を検討する試験（以下「心筋 B 有効性検証試験」という。）が実施された。

診療方針検証試験は、本剤の承認審査において、申請時に提出した臨床試験成績の成績から診断能に関して一定の信頼性をもって評価できないと判断されたことから、本剤による診断が診療方針の決定に及ぼす影響を評価する目的で、本剤の審査中の平成 17 年 4 月より開始した多施設共同オープン試験であり、製造販売承認取得後は製造販売後臨床試験として継続された。観察期間を本剤投与日より、本剤投与翌日から 7 日以内に実施される検査日までとし、目標症例数を 600 例として、国内 9 施設にて平成 17 年 12 月まで実施され、580 例が登録された。

心筋 B 有効性検証試験は、本剤による心筋バイアビリティの診断能に関する本邦における報告がなかったことから、本剤の効能・効果のうち「虚血性心疾患（左室機能が低下している虚血性心疾患による心不全患者で、心筋組織のバイアビリティ診断が必要とされ、かつ、通常的心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合）の診断」における、本剤の診断能、安全性及び有効性を評価する目的で実施された多施設共同オープン試験で、観察期間を本剤投与日より、本剤投与翌日から 7 日以内に実施される検査日までとし、目標症例数を 50 例として、平成 19 年 2 月から平成 23 年 3 月までに国内 10 施設にて実施され、59 例が登録された。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 1,240 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 0.2%（2/1,240 例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅰ相臨床試験、第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験）の計 287 例における副作用発現率 4.5%（13/287 例）と比較し高くなかった。本使用成績調査における器官別大分類別の副作用発現例数は、「神経系障害」1 例（痙攣）及び「皮膚および皮下組織障害」1 例（寝汗）であり、いずれも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子については、本使用成績調査において報告された副作用が 2 例と少ないため、検討されておらず、申請者は現時点で特段の対応は必要ないと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象とされた 1,240 例から、4 例（「判定不能」と評価された症例 2 例及び添付文書の用法・用量又は適用上の注意の記載から逸脱していた症例 2 例）を除いた 1,236 例が有効性解析対象とされた。有効性は、「有効（診断のための有効な情報が得られた。）」、「無効（診断のための有効な情報が得られなかった。）」、「判定不能（本剤以外の要因で有効性の判定が困難であった。）」の 2 段階 3 区分で担当医師により評価された。なお、本剤の検査目的は表 1 のとおりである。

表 1：検査目的

悪性腫瘍	A1	他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病理診断により確定診断が得られない場合の診断
	A2	リンパ節生検、CT 等で転移巣が疑われ、かつ、腫瘍マーカーが高値を示すなど、悪性腫瘍の存在を疑うが、原発巣の不明な場合の診断
	A3	他の検査、画像診断により転移・再発の診断が確定できない場合の診断
	A4	他の検査、画像診断により病期診断が確定できない場合の診断
虚血性心疾患	B5	心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合の診断
難治性部分てんかん	C6	難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる場合の脳グルコース代謝異常領域の診断
その他	7	その他

本使用成績調査で収集された症例の検査目的は表 2 のとおりであり、その他の 7 が選択された 2 例は、原疾患が原発不明癌及び膵癌であり、全て悪性腫瘍の患者に対する使用であった。なお、虚血性心疾患を対象とした B5 及び難治性部分てんかんを対象とした C6 が検査目的とされた症例は収集されなかった。虚血性心疾患については、当該疾患を有する患者を対象として心筋 B 有効性検証試験を、難治性部分てんかんについては、当該疾患を有する患者を対象として特定使用成績調査をそれぞれ実施しており、その結果については「5. 心筋 B 有効性検証試験の概要」及び「3. 特定使用成績調査の概要」の項で後述する。

「有効」と判定された症例の割合（以下「有効率」という。）は、全体で 96.4%（1,192/1,236 例）であり、検査目的の違いによって、有効率に有意差は認められなかった（表 2）。

表 2：検査目的別の有効・無効の割合

検査目的	有効		無効		合計
	症例数	割合 (%)	症例数	割合 (%)	
A1	252	95.8	11	4.2	263
A2	58	95.1	3	4.9	61
A3	622	96.4	23	3.6	645
A4	226	97.4	6	2.6	232
B5	0	0.0	0	0.0	0
C6	0	0.0	0	0.0	0
7	2	100	0	0.0	2
複数回答*	32	97.0	1	3.0	33
全体	1,192	96.4	44	3.6	1,236

*担当医師により検査目的が複数選択された症例

また、原疾患の違いによって、有効率に有意差は認められなかった（表 3）。

表 3：原疾患別の有効・無効の割合

患者背景	有効		無効		合計
	症例数	割合 (%)	症例数	割合 (%)	
肺癌	333	97.1	10	2.9	343
乳癌	120	96.0	5	4.0	125
大腸癌	210	98.6	3	1.4	213
頭頸部癌	172	94.5	10	5.5	182
脳腫瘍	16	100	0	0.0	16
膵癌	64	94.1	4	5.9	68
悪性リンパ腫	164	97.0	5	3.0	169
原発不明癌	95	95.0	5	5.0	100
悪性黒色腫	5	83.3	1	16.7	6
多重癌	13	92.9	1	7.1	14
全体	1,192	96.4	44	3.6	1,236

承認時までに行った臨床試験（第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験）は、GCP 調査において試験の信頼性に問題があったこと等により参考資料とされていたこと、及び承認時までの臨床試験では生検又は手術により得られた病理所見をスタンダードとして有効性が評価されており、本使用成績調査とは評価基準が異なることから、有効性に関する評価の承認時までに行った臨床試験結果との比較はされていない。

有効性に影響を及ぼす要因として、入院・外来区分、前処置（絶食・インスリン制限・その他）、性別、年齢、合併症の有無及び種類、投与量並びに血糖値が検討された。その結果、年齢、合併症（全体及び糖尿病）の有無及び血糖値により有効率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

年齢別の有効率は、15 歳未満の患者 75.0% (3/4 例) が 15 歳以上 65 歳未満の患者 97.2% (548/564 例) 及び 65 歳以上の患者 96.0% (641/668 例) に比べて低かった。15 歳未満の患者の症例数が少なく評価は困難であると考えた。

合併症の有無別の有効率は、合併症「有」の患者 93.4% (242/259 例) が合併症「無」の患者 97.2% (950/977 例) に比べて低かった。合併症の種類別では、糖尿病合併「有」の患者 88.6% (62/70 例) が糖尿病合併「無」の患者 96.9% (1,130/1,166 例) に比べて低かった。また、血糖値別の有効率では、血糖値 200mg/dL 以上の患者 84.2% (16/19 例) が血糖値 100mg/dL 未満の患者 96.1% (466/485 例) 及び血糖値 100mg/dL 以上 200mg/dL 未満の患者 97.2% (520/535 例) に比べて低かった。合併症として糖尿病を有する患者及び血糖値の高い患者への投与については、既に使用上の注意の「適用上の注意」の項において、「投与前：本剤の集積は血糖値の影響を受ける可能性があるため、本剤投与前 4 時間以上は絶食し、糖尿病患者では血糖をコントロールするなど、本剤投与時には適切に血糖値を安定化させること。」及び「血糖値 200mg/dL 以上では、本剤の患部への集積の低下により偽陰性所見を呈する可能性が高いため、投与しないことが望ましい。」と注意喚起を図っている。本剤投与前の 4 時間以上の絶食に関する注意喚起については、99.8% (1,233/1,236 例) は前処置「絶食（投与前 4 時間以上）」が選択された患者であり、ほとんどの患者において添付文書の記載が遵守されていること、血糖値 200mg/dL 以上では投与しないことが望ましいとの注意喚起については、投与前の血糖値が 200mg/dL 以上であった患者が 1.5% (19/1,236 例) 含まれていたものの、有効性が「無効」と判定された症例は 19 例中 3 例であり、血糖値 200mg/dL 以上の症例であっても概ね「有効」と判定されていることから、現時点では新たな対応は必要ないものと考え

えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）における安全性及び有効性について、本使用成績調査で収集された症例より抽出し検討され、申請者は以下のように説明した。なお、本使用成績調査において妊産婦の症例は収集されなかった。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象として 5 例及び有効性解析対象として 4 例が収集された。15 歳未満の患者で認められた副作用はなかった。15 歳未満の患者における有効率は 75.0%（3/4 例）であり、15 歳以上 65 歳未満の患者 97.2%（548/564 例）及び 65 歳以上の患者 96.0%（641/668 例）に比べて低かった。15 歳未満の患者の症例数が少なく評価は困難であると考えた。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象として 669 例及び有効性解析対象として 668 例が収集された。65 歳以上の患者において認められた副作用は、痙攣 1 例のみであり、非重篤であった。65 歳以上の患者における有効率は 96.0%（641/668 例）であり、15 歳以上 65 歳未満の患者における有効率 97.2%（548/564 例）との間に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性の解析対象として 16 例が収集された。腎機能障害を有する患者で認められた副作用はなかった。腎機能障害「有」の患者における有効率は 100%（16/16 例）であり、腎機能障害「無」の患者における有効率 96.4%（1,176/1,220 例）との間に有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として 38 例及び有効性解析対象として 37 例が収集された。肝機能障害を有する患者で認められた副作用はなかった。肝機能障害「有」の患者における有効率は 94.6%（35/37 例）であり、肝機能障害「無」の患者における有効率 96.5%（1,157/1,199 例）との間に有意差は認められなかった。

以上より、安全性及び有効性に影響を及ぼす要因に特段の問題は認められなかったことから、現時点では特段の対応は必要ないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-4 重点調査項目

本剤は、患者の年齢及び体重によって投与量が増減されること、及び放射性医薬品であり、投与される液量が同じでも、投与時刻により放射エネルギーが変化することから用量の妥当性が、また、投与直後のみならず遅発性の有害事象も把握できる調査を実施することが承認時に必要とされたことから遅発性の有害事象が、それぞれ重点調査項目とされた。

2-4-1 用量の妥当性について

本剤の検定日時、投与時刻及び投与量から実投与放射エネルギーを算出し、その実投与放射エネルギーでの「画質評価の判定」、「有効性の評価（有効な情報が得られたか否か）」及び「投与量の多寡の判定」により、投与量の妥当性が検討され、申請者は以下のように説明した。

画質評価については、担当医師により、「非常に明瞭」、「明瞭」、「やや不明瞭」及び「不明瞭」の 4 段階で評価され、投与量ごとの各評価の割合は表 4 のとおりであった。

表 4：画質評価の判定と投与量

投与量	非常に明瞭		明瞭		やや不明瞭		不明瞭		合計
	症例数	割合 (%)	症例数	割合 (%)	症例数	割合 (%)	症例数	割合 (%)	
74MBq 未満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0
74MBq 以上 148MBq 未満	33	62.3	20	37.7	0	0.0	0	0.0	53
148MBq 以上 222MBq 未満	283	55.8	210	41.4	13	2.6	1	0.2	507
222MBq 以上 296MBq 未満	200	44.2	241	53.3	11	2.4	0	0.0	452
296MBq 以上 370MBq 未満	102	45.5	117	52.2	5	2.2	0	0.0	224
全体	618	50.0	588	47.6	29	2.3	1	0.1	1,236

投与量の違いにおける画質評価の判定について、各投与量での「非常に明瞭」又は「明瞭」と判定された症例の割合を比較したところ、「非常に明瞭」又は「明瞭」と判定された症例の割合は投与量間で有意差が認められなかったことから、本剤の用法・用量に記載された最小 74MBq、最大 370MBq の範囲において、投与量の差異は、画質に影響を及ぼさないものと考えた。

画質評価の判定と有効性の評価について、「非常に明瞭」又は「明瞭」と判定された症例と「やや不明瞭」又は「不明瞭」と判定された症例に分け検討したところ、「やや不明瞭」又は「不明瞭」と判定された症例の有効率は 66.7% (20/30 例) であり、「非常に明瞭」又は「明瞭」と判定された症例の有効率 97.2% (1,172/1,206) に比べて低かった。「やや不明瞭」又は「不明瞭」と判定された症例のうち有効性が「無効」と判定された症例 10 例について、その要因を検討したところ、画質不良により「無効」と判定された症例は 1 例のみであり、その他 9 例については、病変本来の性質により「無効」と評価された可能性が考えられることから、「やや不明瞭」又は「不明瞭」と判定された症例の有効率に臨床的な問題はないものと考えた。

投与量の多寡の判定については、担当医師により、「過多 (投与量を減らしても問題ない)」、「適当」及び「過少 (投与量が多ければ所見判定が容易であった)」の 3 段階で評価され、投与量ごとの各評価の割合は表 5 のとおりであった。

表 5：投与量多寡の判定と投与量

投与量	過多		適当		過少		合計
	症例数	割合 (%)	症例数	割合 (%)	症例数	割合 (%)	
74MBq 未満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0
74MBq 以上 148MBq 未満	2	3.8	51	96.2	0	0.0	53
148MBq 以上 222MBq 未満	14	2.8	484	95.5	9	1.8	507
222MBq 以上 296MBq 未満	9	2.0	436	96.5	7	1.5	452
296MBq 以上 370MBq 未満	20	8.9	198	88.4	6	2.7	224
全体	45	3.6	1,169	94.6	22	1.8	1,236

投与量の多寡の判定と投与量の関係について、各投与量での「適当」と判定された症例の割合を比較したところ、「適当」と判定された症例の割合は投与量間で有意差が認められた。296MBq 以上 370MBq 未満が投与された集団において、「過多」又は「過少」と判定された症例が 11.6% (26/224 例) と多かったことが原因と考えられたが、296MBq 以上 370MBq 未満が投与された集団においては 88.4% (198/224 例) の症例が「適当」と判定されていること、「過少」と判定された症例数は他の集団と同様であったこと、及び「過多」と判定された 20 例においても全て「有効」

と判定されていることから、臨床的に意味のある違いではないと考えた。

また、投与量の多寡の判定と有効性の評価について検討したところ、「過多」、「適当」及び「過少」と判定された症例の有効率は、それぞれ 100% (45/45 例)、96.6% (1,129/1,169 例) 及び 81.8% (18/22 例) であり、「過少」と判定された場合に有効率が低くなることが示された。「過少」と判定された症例における、画質評価別の症例の割合は、「やや不明瞭」、「明瞭」及び「非常に明瞭」の順で 68.2% (15/22 例)、27.3% (6/22 例) 及び 4.5% (1/22 例) であり、画質評価が低下した場合に、投与量が「過少」と評価される傾向が認められたが、実投与量の平均値±標準偏差は、同順で 247.6±59.9MBq、260.1±54.7MBq 及び 238.1MBq であり、実投与量が少ない症例で画質が「やや不明瞭」と判定される傾向は、必ずしも認められなかった。画質評価が低い場合に、投与量が少なかったと評価されることは、画像診断領域では一般的に認められることであり、特段の対応は必要ないと考えた。

以上より、本剤の投与量は妥当なものであると判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-4-2 遅発性の有害事象について

本剤投与 1 時間以降に発現した有害事象を遅発性有害事象とした。本使用成績調査では 2 例の副作用が報告され、1 例は本剤投与 160 分後に痙攣が、1 例は本剤投与 2 日後に寝汗の副作用が発現した症例であり、いずれも遅発性の有害事象に該当する症例であった。「2-1 安全性」の項に記載したとおり、報告された副作用はいずれも非重篤であり、本剤との関連が強く疑われる症例ではないと考えることから、現時点で新たな対応は必要ないものと考えたと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 特定使用成績調査（難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる患者に対する調査）の概要

3-1 安全性

収集された 51 例全例が安全性解析対象とされ、副作用が認められた症例はなかったことから、現時点では特段の対応は必要ないと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-2 有効性

安全性解析対象とされた 51 例が有効性解析対象とされた。有効性は、「有効（診断のための有効な情報が得られた。）」、「無効（診断のための有効な情報が得られなかった。）」、「判定不能（本剤以外の要因で有効性の判定が困難であった。）」の 2 段階 3 区分で担当医師により評価され、申請者は以下のように説明した。

本特定使用成績調査における有効率は 54.9% (28/51 例) であった。また、原疾患の違いによって、有効率に有意差は認められなかった（表 6）。

表 6：原疾患別の有効・無効の割合

患者背景	有効		無効		合計
	症例数	割合 (%)	症例数	割合 (%)	
特発性部分てんかん	1	50.0	1	50.0	2
症候性部分てんかん	27	55.1	22	44.9	49
内側側頭葉	21	65.6	11	34.4	32
外側側頭葉	1	100	0	0.0	1
内外側側頭葉	2	33.3	4	66.7	6
側頭葉 小計	24	61.5	15	38.5	39
前頭葉	3	33.3	6	66.7	9
頭頂葉	0	0.0	1	100	1
後頭葉	0	0.0	0	0.0	0
潜因性部分てんかん	0	0.0	0	0.0	0
その他部分てんかん	0	0.0	0	0.0	0
全体	28	54.9	23	45.1	51

承認時までに行った臨床試験（第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験）は、全て悪性腫瘍の患者を対象に実施されており、部分てんかん患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、外科治療が考慮される部分てんかん患者を対象とした試験に関して公表された論文計 20 報を承認時に評価していることから、当該論文と比較を行った。公表論文では、予後良好例におけるてんかん焦点に関する手術部位と画像所見の一致率を、FDG-PET、MRI 及び発作時脳血流検査との間で比較している。部分てんかんにおける FDG-PET 及び MRI 所見と手術部位との一致率は、73.4%（281/383 例、範囲：14.3%～100%）及び 66.1%（191/289 例、範囲 5.9%～90.9%）、側頭葉てんかんにおける FDG-PET 及び発作時脳血流検査の所見と手術部位との一致率は、74.4%（169/227 例、範囲 33.3%～100%）及び 75.8%（138/182 例、33.3%～92.3%）と、いずれの一致率も 70%前後であった。本特定使用成績調査の有効率は 54.9%（28/51 例）であり、公表論文の一致率に比べ低かった。公表論文では、てんかん焦点の画像所見が得られ、かつ外科的処置を行った予後良好例を対象としており、焦点部位を示さなかった症例等の無効例が予め除外されていたためと考えられることを踏まえると、本特定使用成績調査で得られた有効率に臨床的な問題はないものと考えた。

有効性に影響を及ぼす要因として、入院・外来区分、前処置（絶食・インスリン制限・その他）、性別、年齢、合併症の有無及び種類、投与量並びに血糖値が検討された。その結果、背景因子の違いにより有効率に有意差は認められなかった。

以上より、現時点では特段の対応は必要ないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者）における安全性及び有効性について、本特定使用成績調査で収集された症例より抽出し検討され、申請者は以下のように説明した。なお、本特定使用成績調査において妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者の症例は収集されなかった。

小児（15 歳未満）：安全性及び有効性の解析対象として 5 例が収集された。15 歳未満の患者では副作用は認められなかった。15 歳未満の患者における有効率は 60.0%（3/5 例）であり、15 歳

以上 65 歳未満の患者における有効率 54.5% (24/44 例) との間に有意差は認められなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性及び有効性の解析対象として 2 例が収集された。65 歳未満の患者で副作用は認められなかった。一方、65 歳未満の患者における有効率は 50.0% (1/2 例) であり、15 歳以上 65 歳未満の患者の有効率 54.5% (24/44 例) との間に有意差は認められなかった。

以上より、安全性及び有効性に影響を及ぼす要因は認められなかったことから、現時点では特段の対応は必要ないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-4 重点調査項目

使用成績調査での重点調査項目と同じ項目が重点調査項目とされた (「2-4 重点調査項目」の項参照)。

3-4-1 用量の妥当性について

本剤の検定日時、投与時刻及び投与量から実投与放射エネルギーを算出し、その実投与放射エネルギーでの「画質評価の判定」、「有効性の評価 (有効な情報が得られたか否か)」及び「投与量の多寡の判定」により、投与量の妥当性が検討され、申請者は以下のように説明した。

画質評価については、担当医師により、「非常に明瞭」、「明瞭」、「やや不明瞭」及び「不明瞭」の 4 段階で評価され、投与量ごとの各評価の割合は表 7 のとおりであった。「やや不明瞭」及び「不明瞭」と判定された症例はなかった。

表 7 : 画質評価の判定と投与量

投与量	非常に明瞭		明瞭		やや不明瞭		不明瞭		合計
	症例数	割合 (%)	症例数	割合 (%)	症例数	割合 (%)	症例数	割合 (%)	
74MBq 未満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0
74MBq 以上 148MBq 未満	3	10.7	25	89.3	0	0.0	0	0.0	28
148MBq 以上 222MBq 未満	2	10.0	18	90.0	0	0.0	0	0.0	20
222MBq 以上 296MBq 未満	0	0.0	3	100	0	0.0	0	0.0	3
296MBq 以上 370MBq 未満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0
全体	5	9.8	46	90.2	0	0.0	0	0.0	51

画質評価の判定と有効性の評価について検討したところ、「非常に明瞭」と判定された症例の有効率は 60.0% (3/5 例)、「明瞭」と判定された症例の有効率は 54.3% (25/46 例) であり、画質評価の違いにより有効率に有意差は認められなかった。

投与量の多寡の判定については、担当医師により、「過多 (投与量を減らしても問題ない)」、「適当」及び「過少 (投与量が多ければ所見判定が容易であった)」の 3 段階で評価され、投与量ごとの各評価の割合は表 8 のとおりであり、全ての症例で「適当」と判定された。

表 8：投与量多寡の判定と投与量

投与量	過多		適当		過少		合計
	症例数	割合 (%)	症例数	割合 (%)	症例数	割合 (%)	
74MBq 未満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0
74MBq 以上 148MBq 未満	0	0.0	28	100	0	0.0	28
148MBq 以上 222MBq 未満	0	0.0	20	100	0	0.0	20
222MBq 以上 296MBq 未満	0	0.0	3	100	0	0.0	3
296MBq 以上 370MBq 未満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0
全体	0	0.0	51	100	0	0.0	51

以上より、本剤の投与量は妥当なものであると判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-4-2 遅発性の有害事象について

本特定使用成績調査では副作用は認められなかった。

4. 診療方針検証試験の概要

主な組入れ基準として、悪性腫瘍の診断、虚血性心疾患（左室機能が低下している虚血性心疾患による心不全患者で、心筋組織のバイアビリティ診断が必要とされ、かつ、通常的心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合）の診断及び難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる場合の脳グルコース代謝異常領域の診断のいずれかの診断を目的とし本剤の投与が必要とされ、エントリー時及び本検査後の診療方針の評価が可能な患者等が設定された。

本試験の用法・用量は、本剤の承認用法・用量のうち、1 バイアル(検定日時において 185MBq/2mL)の全量が静脈内に 1 回投与された。本剤投与前に絶食及びインスリンの制限等により血糖値の安定化を行い、200mg/dL を目安に本剤投与の可否を判断することとされた。また、PET 画像は、本剤投与後 30 分以降に局所又は全身像が撮像された。

4-1 安全性

本試験に登録された 580 例から 13 例（参加撤回された症例 8 例、参加不適合の症例 2 例、被験者の都合により中止された症例 2 例及び検査続行不可の症例 1 例）を除外した 567 例が安全性解析対象とされた。安全性について、申請者は以下のように説明した。

安全性解析対象である 567 例における副作用発現率は 17.6%（100/567 例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅰ相臨床試験、第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験）の計 287 例における副作用発現率 4.5%（13/287 例）と比較して高かった。主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「臨床検査」14.3%（81 例、内訳：尿中蛋白陽性 15 件、尿中血陽性 13 件、尿中ブドウ糖陽性 10 件、リンパ球百分率減少 7 件、血中尿素増加 6 件、白血球数減少 5 件等）、「胃腸障害」1.4%（8 例、内訳：悪心 5 件、下痢 2 件等）、「神経系障害」0.9%（5 例、内訳：浮動性めまい 2 件等）、「皮膚および皮下組織障害」0.9%（5 例、内訳：そう痒症 3 件等）であり、いずれも非重篤であった。器官別大分類別の副作用のうち「臨床検査」における副作用発現率が承認時までの臨床試験での発現率 4.2%と比較し、14.3%と高く、本試験において副作用発現率が高くなった要因と考えた。

「臨床検査」のうち尿中蛋白陽性のみ、承認時までの臨床試験と本試験での副作用発現率に有意差が認められたが、尿中蛋白陽性については、既に使用上の注意の「その他の副作用」の項において注意喚起を図っており、安全性に関し特段の問題はないと考えた。また、承認時までと比較して発現件数が5件以上増加した副作用として、白血球数減少、悪心、血中尿素増加、リンパ球百分率減少、尿中ブドウ糖陽性及び尿潜血陽性が認められた。これらの副作用については、白血球数減少を除き、既に使用上の注意の「その他の副作用」の項において注意喚起を図っており、安全性に関し特段の問題はないと考えた。白血球数減少5件については、3件は投与前から白血球数が減少しており、放射線療法や合併症等の影響が考えられること、2件は併用薬や合併症の影響が考えられることから、本剤との因果関係は明確ではなく、現時点で新たな対応は必要ないものと考えた。なお、安全性解析対象除外症例13例のうち、副作用が認められた症例はなかった。

また、安全性解析対象である567例における有害事象発現症例率（以下「有害事象発現率」という。）は25.6%（145/567例）であった。主な器官別大分類別の有害事象とその発現率は、「臨床検査」18.9%（107例、内訳：尿中ブドウ糖陽性及び尿中蛋白陽性各19件、尿中血陽性17件、リンパ球百分率減少11件、血中尿素増加及び白血球数減少各9件等）、「胃腸障害」2.5%（14例、内訳：悪心6件、下痢及び嘔吐各3件等）、「全身障害および投与局所様態」2.5%（14例、内訳：倦怠感6件、胸部不快感2件等）、「神経系障害」1.2%（7例、内訳：浮動性めまい及び頭痛各2件等）、「皮膚および皮下組織障害」1.1%（6例、内訳：そう痒症3件等）、「筋骨格系および結合組織障害」0.9%（5例、内訳：背部痛3件等）等であった。これらのうち重篤な有害事象は、腹部膨満感、腸閉塞及びニューモシスティス肺炎の各1例であり、いずれも、因果関係は関連なしと判断された。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、入院・外来区分、性別、年齢、原疾患の有無、合併症（全体及び糖尿病）の有無、併用薬の有無、アレルギーの有無及び試験別（治験として実施された期間に組み入れられた集団・製販後試験として実施された期間に組み入れられた集団）が検討された。その結果、背景因子の違いにより副作用発現率又は有害事象発現率に有意差は認められなかった。

さらに、実投与放射エネルギーと副作用及び有害事象の発現頻度の関連性について、本剤の検定日時及び投与時刻から実投与放射エネルギーを算出し、実投与放射エネルギー別（実投与放射エネルギーが185MBq以上及び185MBq未満）に検討された。副作用発現率は、185MBq以上が投与された集団18.5%（81/438例）であり、185MBq未満が投与された集団14.7%（19/129例）との間に有意差は認められなかった。有害事象発現率は、185MBq以上投与された集団27.4%（120/438例）であり、185MBq未満が投与された集団19.4%（25/129例）との間に有意差は認められなかった。

以上より、安全性に影響を及ぼす要因は認められなかったことから、現時点では特段の対応は必要ないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4-2 有効性

本試験に登録された580例から18例（本剤未投与の症例13例及び重要な逸脱があった症例5例）を除外した562例が有効性解析対象とされた。

有効性評価の主要評価項目は、本剤による診断により肺癌の診療方針が変更された症例の割合

とされ、本剤による診断により診療方針が変更された症例の割合（以下「影響率」という。）が算出された。また、副次評価項目は、(1) 本剤による診断により乳癌、大腸癌、頭頸部癌及び悪性リンパ腫の診療方針が変更された割合、(2) 本剤による診断により他の疾患（脳腫瘍、膵癌、悪性黒色腫、原発不明癌、虚血性心疾患及び難治性部分てんかん）の診療方針が変更された割合、(3) 本検査が有効な病態及び臨床状況とされ、影響率がそれぞれ算出された。申請者は主要評価項目（4-2-1）、副次評価項目（4-2-2）及び実投与放射エネルギーと影響率の関連性（4-2-3）に関する検討結果について、以下のように説明した。

4-2-1 主要評価項目について

有効性解析対象の中で本剤による診断が肺癌の 208 例が解析対象とされた。影響率は、エントリー一時及び本試験後の診療方針をもとに集計し、目標症例数算出の根拠となった文献における影響率の平均値（以下「文献での平均影響率」という。）である 25.6%を超えた場合に主要評価項目は検証されたと判断した。肺癌全体の影響率は 71.6%（149/208 例）であり、診断の種類ごとの影響率も含め文献での平均影響率である 25.6%を超えたことから、本剤の有効性について特段の問題はないと判断した（表 9）。

表 9：本剤による診断により肺癌の診療方針が変更された割合

診断	対象例数	影響率 (影響ありの例数)	影響率の 両側 95%信頼区間
肺癌	208	71.6% (149)	65.0%～77.7%
肺癌（鑑別診断）	83	88.0% (73)	79.0%～94.1%
肺癌（病期診断、転移・再発診断）	125	60.8% (76)	51.7%～69.4%
肺癌（病期診断）	73	49.3% (36)	37.4%～61.3%
肺癌（転移・再発診断）	52	76.9% (40)	63.2%～87.5%

4-2-2 副次評価項目について

(1) 本剤による診断により乳癌、大腸癌、頭頸部癌及び悪性リンパ腫の診療方針が変更された割合

有効性解析対象の中で本剤による診断が乳癌（126 例）、大腸癌（82 例）、頭頸部癌（23 例）及び悪性リンパ腫（50 例）の 4 癌種である症例が解析対象とされた。乳癌全体、大腸癌全体、頭頸部癌全体及び悪性リンパ腫全体の影響率は、それぞれ 44.4%（56/126 例）、75.6%（62/82 例）、65.2%（15/23 例）及び 70.0%（35/50 例）であり、癌腫は異なるものの主要評価項目の評価基準である文献での平均影響率 25.6%を超えていることから、本剤の有効性について特段の問題はないと考えた（表 10）。

表 10：本剤による診断により 4 癌腫の診療方針が変更された割合

診断	対象例数	影響率 (影響ありの例数)	影響率の 両側 95%信頼区間
乳癌	126	44.4% (56)	35.6%～53.6%
乳癌 (鑑別診断)	4	50.0% (2)	6.8%～93.2%
乳癌 (病期診断、転移・再発診断)	122	44.3% (54)	35.3%～53.3%
乳癌 (病期診断)	35	25.7% (9)	12.5%～43.3%
乳癌 (転移・再発診断)	87	51.7% (45)	40.8%～62.6%
大腸癌	82	75.6% (62)	64.9%～84.4%
大腸癌 (病期診断)	13	53.8% (7)	25.1%～80.8%
大腸癌 (転移・再発診断)	69	79.7% (55)	68.3%～88.4%
頭頸部癌	23	65.2% (15)	42.7%～83.6%
頭頸部癌 (病期診断)	11	54.5% (6)	23.4%～83.3%
頭頸部癌 (転移・再発診断)	12	75.0% (9)	42.8%～94.5%
悪性リンパ腫	50	70.0% (35)	55.4%～82.1%
悪性リンパ腫 (病期診断)	16	81.3% (13)	54.4%～96.0%
悪性リンパ腫 (転移・再発診断)	34	64.7% (22)	46.5%～80.3%

(2) 本剤による診断により他の疾患（脳腫瘍、膵癌、悪性黒色腫、原発不明癌、虚血性心疾患及び難治性部分てんかん）の診療方針が変更された割合

有効性解析対象の中で本剤による診断が他の疾患（脳腫瘍、膵癌、悪性黒色腫、原発不明癌、虚血性心疾患及び難治性部分てんかん）である症例が解析対象とされた。他の疾患全体の影響率は、76.7% (56/73 例) であり、癌腫は異なるものの主要評価項目の評価基準である文献での平均影響率 25.6%を超えていることから、本剤の有効性について特段の問題はないと考えた（表 11）。なお、本試験の対象としていた難治性部分てんかん患者の登録はなかった。

表 11：本剤による診断により他の疾患の診療方針が変更された割合

診断	対象例数	影響率 (影響ありの例数)	影響率の 両側 95%信頼区間
他の疾患	73	76.7% (56)	65.4%～85.8%
脳腫瘍	3	33.3% (1)	0.8%～90.6%
膵癌	20	85.0% (17)	62.1%～96.8%
悪性黒色腫	7	71.4% (5)	29.0%～96.3%
悪性黒色腫 (病期診断)	2	0.0% (0)	0.0%～84.2%
悪性黒色腫 (転移・再発診断)	5	100% (5)	47.8%～100%
原発不明癌	41	78.0% (32)	62.4%～89.4%
虚血性心疾患	2	50.0% (1)	1.3%～98.7%

(3) 本検査が有効な病態及び臨床状況

有効性解析対象の中で本剤による診断が肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、悪性リンパ腫及び悪性黒色腫の症例が解析対象とされた。エントリー時及び本検査後の臨床病期分類、並びに本検査による診断上の追加情報の有無を集計し、本検査が有効な病態及び臨床状況が検討された。

①エントリー時及び本検査後の臨床病期分類の集計及び影響率（表 12）

肺癌における臨床病期分類の変更の有無別の影響率は、臨床病期分類「変更有」の患者 75.0% (24/32 例) であり、臨床病期分類「変更無」の患者 29.3% (12/41 例) であった。いずれも文献での平均影響率 25.6%を超えていたが、臨床病期分類「変更無」の患者での影響率と比べて、臨床病

期分類「変更有」の患者での影響率は有意に高かった。また、乳癌、大腸癌、頭頸部癌及び悪性リンパ腫における臨床病期分類の変更の有無別の影響率には有意差はなかった。臨床病期分類での影響率について、本検査により臨床病期分類が変更された症例が一定の割合で存在することから、本剤の有効性について特段の問題はないと考えた。

表 12：臨床病期分類の変更の有無で層別した影響率

疾患	臨床病期 分類の変更	対象例数	影響率 (影響ありの例数)	影響率の 両側 95%信頼区間
肺癌	有	32	75.0% (24)	56.6%～88.5%
	無	41	29.3% (12)	16.1%～45.5%
乳癌	有	6	33.3% (2)	4.3%～77.7%
	無	29	24.1% (7)	10.3%～43.5%
大腸癌	有	3	100% (3)	29.2%～100%
	無	10	40.0% (4)	12.2%～73.8%
頭頸部癌	有	7	71.4% (5)	29.0%～96.3%
	無	4	25.0% (1)	0.6%～80.6%
悪性リンパ腫	有	4	100% (4)	39.8%～100%
	無	12	75.0% (9)	42.8%～94.5%
悪性黒色腫	有	0	-	-
	無	2	0.0% (0)	0.0%～84.2%

②本検査による診断上の追加情報の有無の集計及び影響率（表 13）

肺癌における追加情報（追加情報の理由は「新たな病変が検出された」「病変の質的診断に役立った」「病変が存在しないと判断できた」「病変の境界が明瞭になった」「その他」の 5 項目；重複あり）の有無別の影響率は、追加情報「有」の患者 83.0%（137/165 例）であり、追加情報「無」の患者 26.2%（11/42 例）であった。追加情報「無」の患者での影響率と比べて、追加情報「有」の患者での影響率は有意に高かった。乳癌、大腸癌、頭頸部癌における追加情報の有無別の影響率は、いずれも追加情報「無」の患者と比べて、追加情報「有」の患者で有意に高かった。また、悪性リンパ腫及び他の疾患における追加情報の有無別の影響率には有意差はなかった。いずれの癌種でも、本検査により追加情報の得られた症例において追加情報の得られなかった症例と比較し影響率が高い傾向が示されたことから、本剤の有効性について特段の問題はないと考えた。

表 13：本検査による診断上の追加情報の有無で層別した影響率

診断	本検査による 診断上の追加情報	対象例数	影響率 (影響ありの例数)	影響率の 両側 95%信頼区間
肺癌	有	165	83.0% (137)	76.4%～88.4%
	無	42	26.2% (11)	13.9%～42.0%
乳癌	有	84	63.1% (53)	51.9%～73.4%
	無	42	7.1% (3)	1.5%～19.5%
大腸癌	有	70	82.9% (58)	72.0%～90.8%
	無	10	20.0% (2)	2.5%～55.6%
頭頸部癌	有	21	71.4% (15)	47.8%～88.7%
	無	2	0.0% (0)	0.0%～84.2%
悪性リンパ腫	有	43	74.4% (32)	58.8%～86.5%
	無	7	42.9% (3)	9.9%～81.6%
他の疾患	有	54	81.5% (44)	68.6%～90.7%
	無	19	63.2% (12)	38.4%～83.7%

4-2-3 実投与放射エネルギーと影響率の関連性について

本剤の検定日時及び投与時刻から実投与放射エネルギーを算出し、主要評価項目及び副次評価項目の診断目的ごとに実投与放射エネルギー別（実投与放射エネルギーが 185MBq 以上及び 185MBq 未満）の影響率が検討され、「4-2-1 主要評価項目について」の項と同様に文献での平均影響率である 25.6%を超えた場合に主要評価項目は検証されたと判断した。主要評価項目の肺癌（全体）について、185MBq 以上が投与された集団の影響率は 77.4%（127/164 例）であり、185MBq 未満が投与された集団の影響率 50.0%（22/44 例）との間に有意差が認められたが、いずれも文献での平均影響率である 25.6%を超えたことから、本剤の有効性について特段の問題はないと判断した。また、副次評価項目については、いずれの診断目的においても 185MBq 以上が投与された集団と 185MBq 未満が投与された集団との間に有意差は認められなかった。

以上より、本試験から得られた成績について検討を行った結果、主要評価項目である肺癌については本剤による診断が診療方針の決定に貢献することが示されたこと、副次評価項目である 4 癌腫及び他の疾患については本検査により診療方針が決定された症例が一定の割合で存在することから、本剤の有効性について特段の問題はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 心筋 B 有効性検証試験の概要

主な組入れ基準として、冠血行再建術前の左室壁運動評価で、左室駆出率が 50%以下である左室機能低下患者、心不全患者、冠動脈に有意狭窄病変を有する患者、冠血行再建術を予定し、心筋組織バイアビリティ診断を必要とする患者、通常的心筋血流シンチグラフィで、心筋バイアビリティが判定困難な患者、冠血行再建術後 3 ヶ月から 12 ヶ月に冠血行再建術前と同一の方法で左室壁運動の評価が可能な患者、冠血行再建術による冠動脈の再疎通の評価が可能な患者、冠血行再建術後の左室壁運動評価前に、責任血管の再狭窄の有無の評価が可能な患者等が設定された。

本試験の用法・用量は、本剤の承認用法・用量のうち、1 バイアル（検定日時において 185MBq/2mL）の全量が静脈内に 1 回投与された。本検査は、冠血行再建術前の壁運動の検査日から 4 週間以内に実施され、検査前に虚血性心疾患に関連する病態等を確認することとされた。また、前処置として本剤投与前 4 時間以上の絶食及び血糖値のコントロールを行い、200mg/dL を目安に本剤投与の可否を判断することとされた。PET 画像の撮影は、本剤投与後 30 分以降に撮像された。

5-1 安全性

本試験に登録された 59 例から 10 例（本剤未投与症例 7 例及び GCP 不適合症例 3 例）を除外した 49 例が安全性解析対象とされた。

安全性解析対象 49 例における副作用発現率は 8.2%（4/49 例）であった。承認時までに行った臨床試験（第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験）は、全て悪性腫瘍の患者を対象に実施されており、本試験とは患者背景が異なることから直接の比較は行われていない。発現した副作用は、悪心、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加、心拍数減少及び白血球数増加各 1 件の計 4 例 6 件であり、いずれも非重篤であった。なお、血中乳酸脱水素酵素増加、心拍数減少及び白血球数増加は使用上の注意から予測できない副作用であった。

また安全性解析対象 49 例における有害事象発現率は 14.3% (7/49 例) であった。発現した有害事象は、低血糖症 2 件、肺の悪性新生物、口腔咽頭痛、悪心、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加、心拍数減少及び白血球数増加各 1 件の計 7 例 10 件であり、いずれも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、入院・外来区分、性別、年齢、合併症（糖尿病及び糖尿病以外の合併症）の有無、併用薬の有無、アレルギーの有無及び登録時の左室駆出率区分（30%未満、30%以上 40%未満、40%以上）が検討された。その結果、背景因子の違いにより副作用発現率又は有害事象発現率に有意差は認められなかった。

さらに、実投与放射エネルギーと副作用及び有害事象の発現頻度の関連性について、本剤の検定日時及び投与時刻から実投与放射エネルギーを算出し、実投与放射エネルギー別（実投与放射エネルギーが 185MBq 以上及び 185MBq 未満）に検討された。副作用は 185MBq 以上が投与された集団でのみ 4 例 6 件（悪心、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加、心拍数減少及び白血球数増加各 1 件）認められ、副作用発現率は 9.5% (4/42 例) であった。有害事象発現率は、185MBq 以上投与された集団 14.3% (6/42 例) であり、185MBq 未満が投与された集団 14.3% (1/7 例) との間に有意差は認められなかった。申請者は、185MBq 以上が投与された集団で認められた副作用が 4 例、185MBq 未満が投与された集団が 7 例と少なく評価は困難であるが、有害事象発現率に有意差が認められなかったことを考慮すると、実投与放射エネルギーによる本剤の安全性に特段の問題はないと考える旨説明した。

以上より、本試験から得られた成績について検討を行った結果、集積件数が少ないこと、安全性に影響を及ぼす要因は認められなかったことから、現時点では特段の対応は必要ないと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5-2 有効性

安全性解析対象である 49 例から 19 例（有効性のデータがない症例）を除外した 30 例が有効性解析対象とされた。申請者は主要評価項目（5-2-1）、副次評価項目（5-2-2）及び実投与放射エネルギーと影響率の関連性（5-2-3）に関する検討結果について、以下のように説明した。

5-2-1 主要評価項目について

有効性の主要評価項目は、画像読影委員会の読影結果に基づく本剤を用いた PET 検査の心筋バイアビリティ診断に関する陽性的中率とされた。陽性的中率は、左室壁運動が低下した心筋領域で本剤の集積が認められた部位において、冠血行再建術後に左室壁運動が改善する割合とし、以下の式により算出された。本試験における陽性的中率が目標症例数算出の根拠となった文献における陽性的中率である 71.8% の 95% 信頼区間を 10% とした範囲内（61.8～81.8%）であった場合に主要評価項目は検証されたと判断した。

陽性的中率 = $a / (a + b) \times 100$

	壁運動の改善*		合計
	有	無	
本剤集積部位	a	b	a + b

*冠血行再建術後 3 ヶ月から 12 ヶ月の左室壁運動の改善

〔a 及び b の説明〕

- a : 左室壁運動異常領域の心筋血流シンチグラフィで高度の集積低下、欠損又は再分布が不明瞭な領域において本剤の集積が認められたセグメントのうち、壁運動の改善が認められたセグメントの合計数
- b : 左室壁運動異常領域の心筋血流シンチグラフィで高度の集積低下、欠損又は再分布が不明瞭な領域において本剤の集積が認められたセグメントのうち、壁運動の改善が認められなかったセグメントの合計数

有効性解析対象について、画像読影委員会評価による陽性的中率は 63.9% (76/119 セグメント) であり、目標症例数算出の根拠となった文献における陽性的中率である 71.8% の 95% 信頼区間を 10% とした範囲内 (61.8~81.8%) であった。本試験では、想定していた本剤の効能又は効果を考慮し、対象患者の選択基準に「通常の心筋血流シンチグラフィで心筋バイアビリティが判定困難な場合」を設定しており、目標症例数算出の根拠となった文献における対象患者の選択基準である「左心室機能が低下した虚血性心疾患患者」と比較して心筋バイアビリティを評価しにくい患者群が登録されることとなった。そのため、得られた陽性的中率が評価基準として設定した陽性的中率の 95% 信頼区間の下限付近になったが、臨床的には問題ない値であると考えられる。

5-2-2 副次評価項目について

心筋バイアビリティの有無の評価及び冠血行再建術後の心筋壁運動の改善の有無等について、以下の有効性判定基準を用いて総合的に評価し、本剤の有効性が判定された。

- ・有効である : 「心筋バイアビリティ有」の所見が得られ、冠血行再建術後に左室壁運動の改善が認められた。
- ・有効ではない : 「心筋バイアビリティ有」の所見は得られたが、冠血行再建術後に左室壁運動の改善が認められなかった。
- ・その他
- ・判定不能

有効性解析対象における各評価の割合は、「有効である」 83.3% (25/30 例)、「有効ではない」 13.3% (4/30 例)、「その他」 3.3% (1/30 例) 及び「判定不能」 0.0% (0/30 例) であった。

5-2-3 実投与放射エネルギーと陽性的中率の関連性について

本剤の検定日時及び投与時刻から実投与放射エネルギーを算出し、実投与放射エネルギー別 (実投与放射エネルギーが 185MBq 以上及び 185MBq 未満) に主要評価項目及び副次評価項目が検討された。主要評価項目である陽性的中率については、185MBq 以上が投与された集団で 64.4% (67/104 セグメント) であり、185MBq 未満が投与された集団での 60.0% (9/15 セグメント) との間に有意差は認められなかった。また、副次評価項目である有効性評価について、185MBq 以上が投与された集団の各評価の割合は「有効である」 80.8% (21/26 例)、「有効ではない」 15.4% (4/26 例)、「その他」 3.8% (1/26 例) 及び「判定不能」 0.0% (0/26 例) であり、185MBq 未満が投与された集団では全て「有

効である」100%（4/4 例）であったことから、実投与放射エネルギーにより本剤の有効性に差はないと考えた。

以上より、通常の心筋血流シンチグラフィで判定が困難な場合でも、冠血行再建術後の壁運動改善の予測に本剤が広く貢献すると考えられたことから、本剤の有効性について特段の問題はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 副作用及び感染症

再審査期間中に申請者が収集した副作用は、使用成績調査 2 例 2 件、特定使用成績調査 0 例 0 件、診療方針検証試験 100 例 127 件、心筋 B 有効性検証試験 4 例 6 件、副作用・感染症自発報告 36 例 59 件の計 142 例 194 件であった。

このうち重篤な副作用は、皮膚剥奪、中毒性皮疹及び意識消失の 3 例 3 件であり、いずれも使用上の注意から予測できない副作用であった。転帰は、回復 2 件（中毒性皮疹及び意識消失）、軽快 1 件（皮膚剥奪）であった。皮膚剥奪 1 件については、本剤を投与した検査から 2 日後より皮疹が発現し、検査 10 日後より口唇、肘、膝、腰～臀部に落屑性紅斑が認められ、検査 29 日後に軽快した症例であり、発症時期を考慮すると、本剤との関連は否定できない症例であった。中毒性皮疹 1 件については、本剤を投与した検査 1 日後より発熱及び紅斑が発現し、検査 5 日後より頸部以下に鮮紅色紅斑が多発し、検査 10 日後に回復した症例であり、発症時期を考慮すると、本剤との関連は否定できない症例であった。意識消失 1 件については、本剤投与直後に意識消失が発現し、数分後に意識が回復した症例であり、血管迷走神経反射の可能性が考えられた症例であった。

皮膚剥奪については、発症時期を考慮すると本剤との関連は否定できないが、本剤以外の被疑薬の可能性も考えられること、中毒性皮疹については、本剤との関連は否定できないが、集積件数が 1 件のみであること、意識消失については、血管迷走神経反射の可能性が高いと考えられたことから、現時点では添付文書の「使用上の注意」の改訂等の対応を講ずる必要はないと申請者は説明した。

また、使用上の注意から予測できない副作用は 55 例で 71 件認められ、これらの副作用のうち非重篤とされた副作用は、重篤とされた副作用（皮膚剥奪、中毒性皮疹及び意識消失）の 3 例 3 件を除き、53 例 68 件であった。使用上の注意から予測できない副作用のうち類似した事象を合計して 5 件以上報告された副作用は、白血球数減少 5 件及び蕁麻疹 4 件/そう痒性皮疹 1 件であった。白血球数減少については、「4. 診療方針検証試験の概要」の項で前述したとおり、本剤との関連が明確でないと考えており、現時点では添付文書の「使用上の注意」の改訂等の対応を講ずる必要はないと申請者は説明した。蕁麻疹/そう痒性皮疹の計 5 件については、いずれの症例も本剤との関連が否定できないと考えられたことから、添付文書の「その他の副作用」の項に「蕁麻疹」を追記すると申請者は説明した。その他の使用上の注意から予測できない副作用については、本剤との関連が明確でないこと、集積件数が少ないことから、現時点で新たな対応をとらず、引き続き情報収集に努めて対応すると申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 相互作用

再審査期間中に、本剤と他の薬剤との相互作用が疑われる副作用発現症例はなかった。

8. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 27 年 2 月時点で、アメリカ、イギリス、フランス、イタリア等 18 カ国で承認されている。

国内においては、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は講じられなかった。

再審査期間中に、海外における措置に関する報告が申請者より厚生労働省又は機構に 4 件報告された。いずれの報告も海外における ^{18}F -FDG 含有製剤の品質に係わる問題により該当製品の回収が行われた旨の報告であった。国内においては、海外で問題となった製品を輸入しておらず、これらの製造販売を行っていないことから、特段の対応は不要であると考えたと申請者は説明した。

これらの措置報告に関し、機構は、以上の申請者の説明を了承した。

9. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された本剤の安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上