

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 25）

評価委員 主担当： 伊藤（澄）  
副担当： 柴田 技術専門委員：—

先進医療 の名称	11C標識メチオニンを用いたポジトロン断層撮影による再発の診断
申請医療 機関の名称	北海道大学病院
医療技術 の概要	<p>○メチオニン合成装置（CT-MET100）で製造した炭素11標識メチオニンを用いたPET検査（Met-PET）が、先行する医薬品であるフッ素18標識FDGを用いたPET検査（FDG-PET）と比較し有用性が高いことを検討するために、原発性および転移性脳腫瘍もしくは隣接臓器の腫瘍に対する放射線治療後半年以上経過した後に生じた腫瘍再発が疑われる患者で、一般的な画像検査（CT、MRI）では十分な診断情報が得られない患者を対象として、両画像の感度を比較する多施設一部盲検単群試験。</p> <p>○主要評価項目：病理検査陽性症例におけるMet-PETおよびFDG-PETの患者ごとの感度</p> <p>○副次評価項目：①Met-PET及びFDG-PETの画像所見それぞれについて病変領域のごとの病理組織検査結果との一致性、②Met-PET診断の患者ごとの陽性的中率（PPV）、③Met-PET検査陰性で内科的治療が選択される症例を3か月間追跡し治療方針が外科的・放射線治療に変更となった症例数の割合、④第三者読影委員会の評価者間の診断一致度</p> <p>○目標症例数：99例（※登録症例数：61例）</p> <p>※登録61例のうち病理診断陽性と判定されている症例が32例となり、試験実施計画書で定めた主要評価の検出力を確保できると判断し早期に登録中止した</p> <p>○予定試験期間：2014年12月～2020年12月（症例登録期間～2018年12月、観察期間～2019年3月）</p>
医療技術 の試験結果	<p>○有効性の評価結果</p> <p>本試験に登録された症例は61例であったが、このうち2例ではMet-PET検査が実施されず中止例とし、残り59例を安全性解析対象集団</p>

	<p>(Safety Set : SAF) とした。SAF 集団の 59 例中 2 例が有効性にかかわる主要な適格条件を満たしていないことから有効性の解析から除外された。有効性解析集団 57 例中 38 例に外科的・放射線治療が選択され、19 例に内科的治療が選択された。</p> <p>Met-PET と FDG-PET が実施され、病理組織検査が陽性であった 32 例における両 PET の感度比較では、Met-PET の再発診断の感度は 1.00 (32/32 例、95%信頼区間 : 0.89~1.00) であったのに対して、FDG-PET の感度は 0.50 (16/32 例、95%信頼区間 : 0.34~0.66) であり、両群間に有意差が認められた (McNemar 検定 <math>p &lt; 0.0001</math>)。Met-PET が陽性で病理組織検査が実施された 38 例中、病理組織検査が陽性の患者は 32 例で、陽性的中率 (PPV) は 0.84 (32/38 例、95%信頼区間 : 0.70~0.93) であった。</p> <p>○安全性の評価結果</p> <p>59 例の SAF 集団のうち、有害事象を 10 例 (10 件) に認め、1 例 (血中乳酸脱水素酵素増加) が因果関係を否定できず副作用とされた。最も頻繁に認められた有害事象は上咽頭炎、悪性神経膠腫 (それぞれ 2 例) で、他は 1 例のみの発現であった。全体での有害事象発現率は 16.9% (10/59 例)、副作用発現率は 1.7% (1/59 例) であった。重篤な有害事象を 2 例に認め、うち 1 例が死亡したが、いずれも原疾患の悪化による悪性神経膠腫であり、Met-PET との因果関係は否定された。その他の臨床検査値やバイタルサインについては臨床的に意義のある変動は認められず、軽度な血圧上昇を認めた 1 例が有害事象とされたが、因果関係は否定された。製品の不具合は認められなかった。</p> <p>○総評</p> <p>新しいメチオニン専用合成装置を用いた炭素 11 標識メチオニン-PET 検査は、脳腫瘍の放射線治療後の再発診断において臨床的に有用性が高く、比較的安全に検査を実施できると考えられた。</p>
臨床研究 登録 ID	jRCTs012180018

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
-----	---

コメント欄：本試験ではメチオニン PET が陰性の症例は病理検査がされていないため、偽陰性の検出が難しかった点を十分理解した上で、「指摘事項に対する回答 5」に基づき、メチオニン PET と FDG-PET の感度・特異度を推定すると、以下となる。

メチオニン PET 検査と FDG-PET 検査の感度・特異度の推計

○メチオニン PET 検査

	再発疑い	非再発疑い	
メチオニン PET 陽性	32	6	38 陽性的中率 0.84
メチオニン PET 陰性	2	17	19 陰性的中率 0.90
	34	23	57
	感度	特異度	
	0.94	0.74	

○FDG-PET 検査

	再発疑い	非再発疑い	
FDG-PET 陽性	16	0	16 陽性的中率 1.0
FDG-PET 陰性	18	23	41 陰性的中率 0.56
	34	23	57
	感度	特異度	
	0.47	1.0	

頭頸部腫瘍（原発性若しくは転移性脳腫瘍の放射線治療後の再発が疑われる患者）における放射線治療後の再発と放射線壊死の鑑別診断に際して、両者を比較するとメチオニン PET 検査は感度が高く、最初に選択する検査法になると思慮する。また、陽性的中率（PPV）も十分に高く、単独でも十分に有効な診断手段と推察される。

安全性	<p><input type="checkbox"/> A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p><input type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p><input type="checkbox"/> D. その他</p>
コメント欄：	

技術的成熟度	<p><input type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p><input type="checkbox"/> D. その他</p>
コメント欄： <sup>11</sup> Cの物理学的半減期は約20分であり、サイクロトロン併設が必須であり、限られた施設で実施されること、放射線治療後の再発と放射線壊死の鑑別という専門性の高い領域における高度の判断が必要と考えられるためBとした。	

総合的なコメント欄	<p>タンパク合成の程度を反映するメチオニンPET検査は、正常大脳皮質にはほとんど取り込まれないため、糖代謝を検出するFDG-PET検査に比べ放射線治療後の再発と放射線壊死の鑑別において、精度の高い検査であることが示された。しかしながら、メチオニンPET検査が陽性であっても、再発と断定できない症例があることは留意する必要がある。</p>
-----------	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	<p>放射線治療後の再発と放射線壊死の鑑別において、FDG-PET検査に比べて明らかに感度が高く、また、陽性的中率も十分に高いことが示されているので、本資料は薬事承認申請に資すると考える。一方で、メチオニンPET検査が臨床現場で使われる際は、従来のFDG-PET検査の位置づけを検討することが必要と考える。</p>
--	---

副担当：柴田 構成員

有効性	<p><input type="checkbox"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p><input type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>基本的に本技術が有効であることは示されていると考える。ただし、必ずしも特異度が高くない可能性があることについて注意が必要であり、感度も 100%という点推定値自体は試験デザインの特徴によって生じる過大評価が含まれている数値であることに注意が必要である。また、対象患者における診断に求められる全ての面で既存技術に優ると結論づけられるわけでもないことも改めて指摘しておきたい。</p>	

安全性	<p><input type="checkbox"/> A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p><input type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p><input type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>提示されているデータからは問題となるような副作用は観察されていない。</p>	

技術的成熟度	<p><input type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p><input type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本技術の適用対象となる疾患に対して厳密なデータ収集を行うことが困難であ</p>	

るという制約から、臨床試験の結果得られた数値のみを形式的に取りあげて医療体系の中に組み込んでいくことは実際には容易ではないことが予想される。本技術の有用性は認められるものの既存の診断方法との使い分け等について今後丁寧に検討していく必要があると思われ、その観点からBとした。