

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名： 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

2020 年 5 月 25 日

北海道大学病院 核医学診療科 志賀 哲

1. 主要評価項目と同様の考え方にに基づき、病理検査陰性症例における炭素 11 標識メチオニン-PET およびフッ素 18 標識 FDG-PET の「特異度」に相当する値を集計し提示すること。

【回答】

病理陰性（放射線壊死）症例 6 例における炭素 11 標識メチオニン-PET（MET）およびフッ素 18 標識 FDG-PET（FDG）のそれぞれの内訳は

MET

	MET 陽性例	MET 陰性例	計
再発	0	0	0
放射線壊死	6	0	6
計	6	0	6

FDG

	FDG 陽性例	FDG 陰性例	計
再発	0	0	0
放射線壊死	0	6	6
計	0	6	6

となり特異度は炭素 11 標識メチオニン-PET にて 0%(0/6)、フッ素 18 標識 FDG-PET にて 100%（6/6）となる。

2. 本試験の計画上、集計結果に関して解釈に困難が生じうることは理解するが、結果の考察を行うための補足的な解析として、EAF1 集団 (n=38) と EAF3 集団 (n=19) を統合した集団における炭素 11 標識メチオニン-PET の診断結果およびフッ素 18 標識 FDG-PET の診断結果との分割表を各々示した上で、それぞれの検査性能（感度、特異度、陽性的中度、陰性的中度）を集計し提示すること。

【回答】

内科的治療群（EAF3）は第3者読影を行っておらず、病理を取っていないため再発・放射線壊死の判定はできていない。また、内科的治療群に振り分けられた症例の中では、放射線壊死に伴う脳浮腫に対する治療目的でベバシズマブが投与された症例がある。ベバシズマブには抗腫瘍効果があるため、メチオニン-PETで見逃された再発腫瘍が潜在していたとしても、ベバシズマブ投与によって縮小・消失する可能性を否定できなく、経過観察によって腫瘍増大がなくとも「真陰性」と判定する事はできない。よって、本臨床試験では外科的・放射線治療群の病理組織検査で陽性と確定した症例に限定することとした。

このことはプロトコル作成段階で既に判明しており、PMDAと相談し、外科的・放射線治療群の病理組織検査で陽性と確定した症例に限定した通常とは異なる「感度」を主要評価目的としたが、「メチオニン-PETの陽性的中率の評価」および「内科的治療群の追跡調査」を合わせ臨床的有用性につき検討を行った。

主要評価目的の問題点とそれを補う2つの副次評価項目につき、PMDAの見解も含め以下に記載する。

本臨床試験においては、メチオニン-PET画像を含む全ての臨床情報に基づいた担当医師の判断により「再発なし」と判定された場合は、内科的治療群に振り分けられ、多くの場合、放射線壊死に伴う脳浮腫に対する治療目的でベバシズマブが投与されることとなる。ベバシズマブには抗腫瘍効果があるため、メチオニン-PETで見逃された再発腫瘍が潜在していたとしても、ベバシズマブ投与によって縮小・消失する可能性を否定できない「偽陰性」の症例が誤って「真陰性」と判定されてしまう恐れがあることから、外科的・放射線治療群の病理組織検査で陽性と確定した症例に限定することとした。この場合、主要評価項目として設定されている「感度」には次のような問題があることが解っている。本臨床試験においては、メチオニン-PET偽陰性症例のほぼ全てが内科的治療群に割り当てられ解析対象外となるため、メチオニン-PETの偽陰性例はほとんど評価されず、メチオニン-PET診断の「感度＝メチオニン-PET陽性症例/全ての病理検査陽性症例」は100%近い高値となることが予想される。このような状況下で、CT及びMRI画像に加えてFDG-PETの画像情報を上乗せした診断結果と、CT及びMRI画像に加えてメチオニン-PETの画像情報を上乗せした診断結果を「感度」において比較することの妥当性について、PMDAは以下の見解を示した。

再発脳腫瘍に対するメチオニン-PETの診断能が優れているが故に主にメチオニン-PETの結果によって治療方針の決定がなされること、再発を疑われていない症例において病理組織を採取することが倫理

的に許容され難いこと、抗腫瘍効果のあるベバシズマブを放射線壊死に伴う脳浮腫に対する治療目的で使用せざるを得ないことは、いずれも臨床現場の実状として理解できる。メチオニン-PET 偽陰性例の多くが除外された母集団における「感度」は、真の「感度」を表しているとはいえないが、上述のような実状を考慮すると、再発脳腫瘍の検出能を「感度」において比較することを主要評価項目として設定することは否定されるものではない。ただし、この場合、上述の主要評価項目に加え、以下の2つの評価を併せて行うべきであると機構は考え、それらを理由とともに示した。

● メチオニン-PET の陽性的中率の評価

相談者は「外科的・放射線治療は侵襲性が高い治療法であり、その選択の正しさを証明することは重要」と考えている。この考えに基づくと、メチオニン-PET 検査陽性例において、外科的・放射線治療が選択されたことが本当に正しい治療方針選択であったかどうかを検証することは、本品の臨床的有用性を示す重要な評価項目の一つとなり得る。このため、機構は、脳腫瘍再発の診断においてメチオニン-PET 検査が高い陽性的中率を有することを検証することを、本臨床試験の評価項目に加えることを提案した。この場合は、相談者が解析対象外とした病理組織検査において陰性と確定した症例の評価が必要となることに留意されたい。

● 内科的治療群の追跡調査 本臨床試験のデザインには、メチオニン-PET の偽陰性例がほとんど評価されないという問題がある。メチオニン-PET によって内科的治療が選択された後に、外科的・放射線治療群を選択すべきであったことが判明した場合など、メチオニン-PET が偽陰性であったが故に個々の被験者に許容されない大きな不利益が生じていないかどうかを、本臨床試験の結果から検証できるようにしておく必要がある。そこで、その多くが内科的治療群に振り分けられるメチオニン-PET 陰性症例に対し、信頼性が確保される方法による追跡調査を実施することを機構は提案した。追跡調査において重視すべきイベントとしては、早期に外科的・放射線科的治療が追加された場合が想定され、この場合は、臨床経過（経過中の各種画像診断を含む。）と病理学的な最終診断を検証することが望ましい。この他、死亡の転帰をとった場合は、臨床経過に加え、剖検による再発病変の有無を評価し、記録しておくことが望ましい。

3. 上記1、2の集計結果を字面通り解釈することの是非について、見解を提示されたい。

【回答】

1. について

本臨床試験においては、MET-PET 画像を含む全ての臨床情報に基づいた担当医師の判断により「再発なし」と判定された場合は、内科的治療群に振り分けられており、放射線壊死の実数を正しく反映していない。よって、この方法で算出された特異度は真の特異度とかけ離れている可能性がある。

2. について

上記の通り、本臨床試験においては、MET-PET 画像を含む全ての臨床情報に基づいた担当医師の判断により「再発なし」と判定された場合は、内科的治療群に振り分けられ、多くの場合、放射線壊死に伴う脳浮腫に対する治療目的でベバシズマブ が投与されることとなる。ベバシズマブには抗腫瘍効果があるため、MET-PET で見逃された再発腫瘍が潜在していたとしても、ベバシズマブ投与によって縮小・消失する可能性を否定できない。つまり、経過観察により腫瘍増大がないことが必ずしも「真陰性」とは限らないことになる。よって、この値は文字通り解釈する事ができないと考える。

4. 上記 1、2 の集計結果の解釈に限界があることと同様の理由で、本試験の主要評価項目に関する炭素 11 標識メチオニン-PET の診断能を何の留保もなく「感度」100%と表示すること（一般の診断法の研究結果の要約と同等に解釈されるように表示すること）は不適切とも考えられるため、結果の提示に当たっては解釈に限界がある旨の内容を示す補足説明を提示すること。

【回答】

ご指摘のとおり、何の留保もなく「感度」100%と表記する事は誤解を招く可能性があると考え、以下の文①を「9. 1. 1 検討した診断・検査法」に、②を「11. 4. 7 有効性の結論」に、③を概要の「2. 概要 結論」に追記した。また、図 9-1 が間違っていたので、正しいフロー図に変更した。

① 【評価項目設定の経緯】

本臨床試験を計画した時点でメチオニン-PET は自費診療で広く行われ、メチオニン-PET の診断能に関する多数の報告と実績があった。当時、既に「外科的・放射線治療」と「内科的治療」の方針決定に使われており、内科的治療では放射線壊死に伴う脳浮腫に対する治療目的でベバシズマブが投与され高い治療効果を得ていた。ベバシズマブには抗腫瘍効果が存在する事・内科的治療で高い治療効果が認められる事・再発を疑われていない症例において病理組織を採取することが倫理的に許容され難いことより評価項目の設定に関し PMDA に相談を行った結果、以下の見解を

頂き主要評価項目を「外科的・放射線治療群の病理組織検査で陽性と確定した症例に限定した「感度」、それを補う2つの副次評価項目（「メチオニン-PET の陽性的中率の評価」、「内科的治療群の追跡調査」）を合わせ、臨床的有用性を評価する事となった。

主要評価目的の問題点とそれを補う2つの副次評価項目につき、PMDAの見解も含め以下に記載する。

本臨床試験においては、メチオニン-PET 画像を含む全ての臨床情報に基づいた担当 医師の判断により「再発なし」と判定された場合は、内科的治療群に振り分けられ、多くの場合、放射線壊死に伴う脳浮腫に対する治療目的でベバシズマブが投与されることとなる。ベバシズマブには抗腫瘍効果があるため、メチオニン-PET で見逃された再発腫瘍が潜在していたとしても、ベバシズマブ投与によって縮小・消失する可能性を否定できない「偽陰性」の症例が誤って「真陰性」と判定されてしまう恐れがあることから、外科的・放射線治療群の病理組織検査で陽性と確定した症例に限定することとした。この場合、主要評価項目として設定されている「感度」には次のような問題があることが解っている。本臨床試験においては、メチオニン-PET 偽陰性症例のほぼ全てが内科的治療群に割り当てられ解析対象外となるため、メチオニン-PET の偽陰性例はほとんど評価されず、メチオニン-PET 診断の「感度=メチオニン-PET 陽性症例/全ての病理検査陽性症例」は100%近い高値となることが予想される。このような状況下で、CT 及び MRI 画像に加えて FDG-PET の画像情報を上乗せした診断結果と、CT 及び MRI 画像に加えてメチオニン-PET の画像情報を上乗せした診断結果を「感度」において比較することの妥当性について、PMDA は以下の見解を示した。

再発脳腫瘍に対するメチオニン-PET の診断能が優れているが故に主にメチオニン-PET の結果によって治療方針の決定がなされること、再発を疑われていない症例において病理組織を採取することが倫理的に許容され難いこと、抗腫瘍効果のある ベバシズマブを放射線壊死に伴う脳浮腫に対する治療目的で使用せざるを得ないことは、いずれも臨床現場の実状として理解できる。メチオニン-PET 偽陰性例の多くが除外された母集団における「感度」は、真の「感度」を表しているとはいえないが、上述のような実状を考慮すると、再発脳腫瘍の検出能を「感度」において比較することを主要評価項目として設定することは否定されるものではない。ただし、この場合、上述の主要評価項目に加え、以下の2つの評価を併せて行うべきであると機構は考え、それらを理由とともに示した。

● メチオニン-PET の陽性的中率の評価

相談者は「外科的・放射線治療は侵襲性が高い治療法であり、その選択の正しさを証明することは重要」と考えている。この考えに基づくと、メチオニン-PET 検査陽性例において、外科的・放射線治療が選択されたことが本当に正しい治療方針選択であったかどうかを検証することは、本品の臨床的有用性を示す重要な評価項目の一つとなり得る。このため、機構は、脳腫瘍再発の診断においてメチオニン-PET 検査が高い陽性的中率を有することを検証することを、本臨床試験の評価項目に加えることを提案した。この場合は、相談者が解析対象外とした病理組織検査において陰性と確定した症例の評価が必要となることに留意されたい。

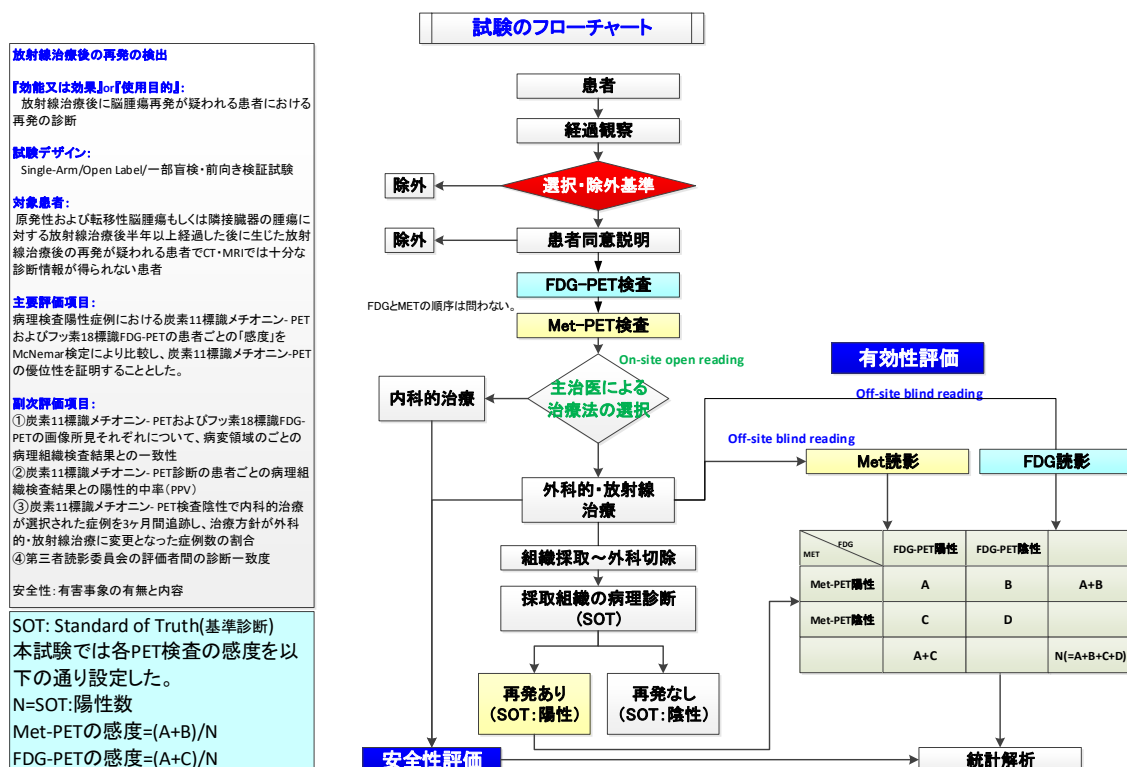
● 内科的治療群の追跡調査 本臨床試験のデザインには、メチオニン-PET の偽陰性例がほとんど評価されないという問題がある。メチオニン-PET によって内科的治療が選択された後に、外科的・放射線治療群を選択すべきであったことが判明した場合など、メチオニン-PET が偽陰性であったが故に個々の被験者に許容されない大きな不利益が生じていないかどうかを、本臨床試験の結果から検証できるようにしておく必要がある。そこで、その多くが内科的治療群に振り分けられるメチオニン-PET 陰性症例に対し、信頼性が確保される方法による追跡調査を実施することを機構は提案した。追跡調査において重視すべきイベントとしては、早期に外科的・放射線科的治療が追加された場合が想定され、この場合は、臨床経過（経過中の各種画像診断を含む。）と病理学的な最終診断を検証することが望ましい。この他、死亡の転帰をとった場合は、臨床経過に加え、剖検による再発病変の有無を評価し、記録しておくことが望ましい。

- ② 本臨床試験では外科的・放射線治療群の病理組織検査で陽性と確定した症例に限定した通常とは異なる「感度」を主要評価目的とした。この方法には「9.1.1 検討した診断・検査法【評価項目設定の経緯】」に示すとおりメチオニン-PET の偽陰性例はほとんど評価されない等の問題があるが、「メチオニン-PET の陽性的中率の評価」および「内科的治療群の追跡調査」を合わせ臨床的有用性につき検討を行った。「感度」は100%となったが、メチオニン-PET の陽性的中率も84%と高く、メチオニン-PET またはFDG-PET 所見などにて「再発なし」と判定された内科的治療群においても3ヶ月以内に外科的・放射線治療に変更になった症例の割合は5%（1/19）と少数例であった。中枢神経系悪性腫瘍患者では再発の見逃しは致命的であり、早期に積極的な介入が求められる。FDG-PET は集積陰性の中で真の再発症例が多く含まれており再発の見逃しにつながると考えられた。一方、メチオニン-PET は陽性であれば腫瘍再発を高い精度で検

出可能であり、また、陰性であっても1回の検査で少なくとも3ヶ月は内科的治療選択において精度の高い指標となる事が示され、臨床的有用性は高いと考えた。

- ③ 本臨床試験では外科的・放射線治療群の病理組織検査で陽性と確定した症例に限定した通常とは異なる「感度」を主要評価目的としたが、「メチオニン-PETの陽性的中率の評価」および「内科的治療群の追跡調査」を合わせ臨床的有用性につき検討を行った。「感度」は100%となったが、メチオニン-PETの陽性的中率も84%と高く、メチオニン-PETまたはFDG-PET所見などにて「再発なし」と判定された内科的治療群においても3ヶ月以内に外科的・放射線治療に変更になった症例の割合は5% (1/19) と少数例であった。中枢神経系悪性腫瘍患者では再発の見逃しは致命的であり、早期に積極的な介入が求められる。FDG-PETは集積陰性の中で真の再発症例が多く含まれており再発の見逃しにつながると考えられた。一方、メチオニン-PETは陽性であれば腫瘍再発を高い精度で検出可能であり、また、陰性であっても1回の検査で少なくとも3ヶ月は内科的治療選択において精度の高い指標となる事が示され、臨床的有用性は高いと考えた。

図 9-1 を以下に変更した。



以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名： 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

2020 年 5 月 25 日

北海道大学病院 核医学診療科 志賀 哲

1. 今回の試験結果から、FDG-PET 検査と比較してメチオニン-PET 検査は感度が高い一方で特異度が低い可能性が考えられます。メチオニン-PET 検査が陰性であれば再発・転移の可能性が低く放射線治療や手術の必要性はない一方で、メチオニン-PET 検査が陽性であることが必ずしも再発・転移を示すわけではないため、臨床的対応が問題となるのではないのでしょうか（良性疾患に放射線照射や手術は行われず、確定診断のために全て生検することも考えられないため）。FDG-PET 検査およびメチオニン PET 検査の陽性/陰性それぞれの結果に応じた検査・治療方針に関して、試験担当者としての考え方（ガイダンス）をお示し下さい。

【回答】

本臨床試験では中枢神経系悪性腫瘍治療後の患者を対象としている。中枢神経系悪性腫瘍患者では再発の見逃しは致命的であり、早期に積極的な介入が求められる。すなわち、特異度よりも感度がより重要となる。FDG PET は特異度が高いことが判明した一方で感度が低かった。これは取り込み陰性の中で真の再発症例が多く含まれていることになるため、再発の見逃しにつながる。再発の見逃しは致命的となるため、感度の高い MET PET の方が臨床的にも優越性が勝ることとなる。感度が高いメチオニン PET 検査は中枢神経系悪性腫瘍治療後で再発の可能性のある症例においては非常に有用な検査であると考えます。

よって「先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1」と合わせ以下の文を総括報告書の「11. 4. 7 有効性の結論」に追記した。

本臨床試験では外科的・放射線治療群の病理組織検査で陽性と確定した症例に限定した通常とは異なる「感度」を主要評価目的とした。この方法には「9. 1. 1 検討した診断・検査法【評価項目設定の経緯】」に示すとおりメチオニン-PET の偽陰性例はほとんど評価されない等の問題があるが、「メチオニン-PET の陽性的中率の評価」および「内科的治療群の追跡調査」を合わせ臨床的有用性につき検討を行った。「感度」は 100%となったが、メチオニン-PET の陽性的中率も 84%と高く、メチオニン-PET または FDG-PET 所見などにて「再発なし」と判定された内科的治療群においても 3 ヶ月以内に外科的・放

射線治療に変更になった症例の割合は 5% (1/19) と少数例であった。中枢神経系悪性腫瘍患者では再発の見逃しは致命的であり、早期に積極的な介入が求められる。FDG-PET は集積陰性の中で真の再発症例が多く含まれており再発の見逃しにつながると考えられた。一方、メチオニン-PET は陽性であれば腫瘍再発を高い精度で検出可能であり、また、陰性であっても 1 回の検査で少なくとも 3 ヶ月は内科的治療選択において精度の高い指標となる事が示され、臨床的有用性は高いと考えた。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 3

先進医療技術名： 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

2020 年 6 月 1 日

北海道大学病院 核医学診療科 志賀 哲

1. 回答 1 の照会事項 1. ～ 3. に関連して、以下の点について考察・見解を提示されたい。

本試験において主要評価項目の結果から炭素 11 標識メチオニン-PET がフッ素 18 標識 FDG-PET に対して優る点が明らかになったこと、選択可能な本試験デザインに制約があるために一般的に診断能を検討する際に用いられる全ての指標の通常定義のままの提示が困難であることはいずれも理解可能である。一方で、同時に本技術の限界、及び、フッ素 18 標識 FDG-PET との関係において両者の使い分けなり併用なりが必要となる可能性があるのか否かについて、考察が必要であるため、追加されたい。

(以下、補足説明)

現状の説明ではあたかも炭素 11 標識メチオニン-PET がフッ素 18 標識 FDG-PET に一様に優るかの如き誤解を与えかねない。今回の試験から明確な結論を導くことはできないにせよ、現在入手可能なデータから推察すると、特異度に相当する性能の面では炭素 11 標識メチオニン-PET がフッ素 18 標識 FDG-PET に劣る可能性もある。これは「中枢神経系悪性腫瘍患者では再発の見逃しは致命的であり、早期に積極的な介入が求められる。」という制約条件のみで無視できる論点ではない。

実際、炭素 11 標識メチオニン-PET が薬事承認・保険適用されたからといって、今後中枢神経系悪性腫瘍患者に対してフッ素 18 標識 FDG-PET が不要になる訳ではないと推察するところ。本技術の意義を主張することは重要であるが、一方で、既存技術との相対比較において全ての面で優っているかのごとき誤解を招かないよう、本技術の限界についても考察が加えられるべきと考える。

【回答】

まず、総括報告書に“メチオニン-PET が放射線壊死と再発の鑑別に有用である”と捉えられる記載が数カ所あったので、“再発の検出に関してメチオニン-PET の臨床的有用性は高い”などの適切な表現に直した。このことと以下に述べる議論を踏まえ、後述の通り報告書を改定した。

本試験の結果では生検を行った症例における病理組織検査陰性例において FDG-PET が全て陰性であったが、FDG-PET は過去の報告において以下に述べる様な問題点がある。

FDG-PET は放射線治療後の再発の検出において初期の少数例の報告では非常に高い鑑別診断能の報告が続いたが(Di Chiro et al., 1988; Doyle et al., 1987; Glantz et al., 1991)、その後は FDG は正常脳での代謝が亢進していること、および放射線脳壊死においても非特異的な炎症が生じていること(Miyatake et al., 2007)、FDG-PET は炎症の影響を受けやすいこと(Meller et al., 2007)等により、再発と放射線脳壊死の鑑別に関して FDG-PET の感度、特異度とも以前より低い報告となっており、報告によりばらついている(Horky et al., 2011; Karunanithi et al., 2013; Ozsunar et al., 2010; Takenaka et al., 2014; Tan et al., 2011)。

2010-14 年の報告をまとめると以下の様になる。

	症例数	感度(%)	特異度(%)
(Horky et al., 2011)	32 (転移性脳腫瘍)	100	94.7
(Karunanithi et al., 2013)	28 (神経膠腫)	100	47.6
(Ozsunar et al., 2010)	30 (神経膠腫)	90	81.3
(Takenaka et al., 2014)	50 (神経膠腫)	75	76.5
(Tan et al., 2011)	52 (神経膠腫、転移性脳腫瘍)	62.5	76.9

本研究では病理組織検査陰性例において FDG-PET が全て陰性であったが、3 人の読影者の一致率 $\kappa=0.43$ と高くはなく FDG-PET 読影の難しさが再認識されたと考える。文献のばらつきも FDG-PET の読影の難しさが一因となっている可能性がある。

本臨床試験においては、メチオニン-PET 画像を含む全ての臨床情報に基づいた担当医師の判断により「再発なし」と判定された場合は、内科的治療群に振り分けられ放射線壊死に伴う脳浮腫に対する治療目的でベバシズマブが投与される症例があることとなり、ベバシズマブには抗腫瘍効果があるため、再発腫瘍が潜

在していたとしても、ベバシズマブ投与によって縮小・消失する可能性を否定できない。つまり、経過観察により腫瘍増大がないことが必ずしも「真陰性」とは限らない事になる。よって特異度はメチオニン-PET, FDG-PET とも評価できないプロトコールとなっている。本試験では病理組織検査陰性例において FDG-PET が全て陰性であったが、経験が豊富な核医学専門医が診断しても一致率の指標である κ 値が高くないことや従来の報告において特異度が 100%である報告が殆どない事を考えると FDG-PET の特異度の信頼性に関しては十分な議論が必要と考える。

本試験では病理陽性症例においては FDG-PET よりもメチオニン-PET の陽性率が高いこと、メチオニン-PET の PPV は 84%と高い事、中枢神経系悪性腫瘍患者では再発の見逃しは致命的であり早期に積極的な介入が求められることを踏まえると、再発の検出という観点では FDG-PET よりメチオニン-PET がすぐれていると考えられる。

一方、再発ではない場合、すなわち放射線壊死の場合について述べる。本邦では 2017 年に「症候性放射線脳壊死診療ガイドライン」が発表されている(脳神経外科ジャーナル 2017 年 26 巻 4 号 p. 287-306)。本邦では先進医療 B「神経症状を呈する脳放射線壊死に対する核医学診断及びベバシズマブ静脈内投与療法 神経症状を呈する脳放射線壊死(脳腫瘍又は隣接する組織の腫瘍に対する放射線治療後のものに限る)」において症候性放射線脳壊死に対するベバシズマブの治療が臨床試験として前方視的に行われ、明確な有効性が報告されており(Furuse et al., 2016)、ガイドラインでも推奨グレード Bとされている。この試験では Inclusion criteriaにメチオニン-PET またはアミノ酸 PET の FACBC-PET (薬機法未承認)が使われている。症候性放射線脳壊死症例におけるベバシズマブ治療適応においてメチオニン-PET は Evidence を有していると考えられる。

再発の検出には FDG-PET よりメチオニン-PET がすぐれ、症候性放射線脳壊死においてはメチオニン-PET は Evidence を有しているが、FDG-PET は有していない事となる。FDG-PET を最初に行った場合、仮に陽性であれば生検や手術をするとしても、陰性の場合偽陰性を否定できないため頻回の検査が必要であり、また、症候性脳壊死を強く疑いベバシズマブを使用する場合はメチオニン-PET を行う必要があると考えられる。一方メチオニン-PET を施行した場合は陽性であれば高い確率で再発であり手術を行う根拠が得られ、陰性であれば 3 ヶ月で内科的治療から手術に治療方針決定になる確率は低く、症候性であればすぐにベバシズマブを使用する根拠が得られると考える。以前の先進医療の結果および今回の結果を考慮し、作成委員会の議論を踏まえ、今後ガイドラインは改定される予定である。

さて、ご指摘の通り本臨床試験において結論づけられるのは「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放射線治療後の再発が疑われ CT・MRI では十分な診断情報が得られない患者における再発の検出に関してメチオニン-PET の臨床的有用性は FDG-PET より高い」というのみであり、「脳腫瘍再発と放射線壊死の鑑別全般についてメチオニン-PET が FDG-PET に有用性が勝っている」という事ではない。このことは指摘されたとおり誤解を招きやすく総括報告書の中でも混同された表現となっていたため「しかしながら、この試験の結果を持って脳腫瘍再発と放射線壊死の鑑別全般についてメチオニン-PET が FDG-PET に有用性が勝っているという事ではないことは留意する必要がある。」との文を総括報告書に追記した。

以上の議論を踏まえ、総括報告書の概要の結論を①に改定、緒言に②を追加、11. 4. 7 有効性の結論の最後の段落を③に改定し、13. 考察と全般結論を④に改定した。

①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放射線治療後の再発が疑われ CT・MRI では十分な診断情報が得られない患者の再発の検出について、新しいメチオニン専用合成装置（C-MET100）を用いて合成した炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断と従来のフッ素 18 標識 FDG-PET 診断と比較し、炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断の有効性と安全性を検証した。

対象は脳腫瘍放射線照射治療後半年以上経過後に再発が疑われる患者とし、主要評価項目を PET 検査にて外科的・放射線治療が適応された症例のうち、病理組織検査陽性症例における炭素 11 標識メチオニン-PET およびフッ素 18 標識 FDG-PET の患者ごとの「感度」とした。その結果、病理組織検査陽性症例（EAF1）32 例における炭素 11 標識メチオニン-PET の再発診断の感度は 1.00（32/32 例、95%信頼区間：0.89～1.00）、フッ素 18 標識 FDG-PET の感度は 0.50（16/32 例、95%信頼区間：0.34～0.66）であり有意差が認められた（McNemar 検定、 $p < 0.0001$ ）。

このことから、脳腫瘍の再発が疑われる患者の診断において、炭素 11 標識メチオニン-PET は従来のフッ素 18 標識 FDG-PET に比し有意に優ることが検証され、有効性が高いものと考えられた。

炭素 11 標識メチオニン-PET が陽性であった 38 例のうち 32 例が病理組織検査陽性であったことから、陽性的中率（PPV）は 0.84（95%信頼区間：0.70～0.93）であった。

炭素 11 標識メチオニン-PET 検査および FDG-PET 検査で陰性と診断され、内科的治療により 3 ヶ月間の追跡を行った 19 例（EAF3）では、1 例（5%）のみが

治療方針を外科的・放射線治療に変更となった。したがって、炭素 11 標識メチオニン-PET 検査は再発陽性例を見逃す可能性も低いことが示唆された。

画像診断判定の均一性について評価するため、第三者読影委員会で複数の判定者で判定を行ったが、炭素 11 標識メチオニン-PET での一致度は 94.7%(36/38 例)、フッ素 18 標識 FDG-PET では 57.9% (22/38 例) であり、炭素 11 標識メチオニン-PET による画像診断の均一性は高いものと考えられた。

安全性については本試験に登録された 61 例のうち、炭素 11 標識メチオニン-PET が実施された 59 例で評価した。59 例中 2 例で原疾患悪化による重篤な有害事象（悪性神経腫、うち 1 例が死亡）が認められたが、他の有害事象はほとんどが軽度なものであり、炭素 11 標識メチオニン-PET 検査との関連性が否定できない副作用は軽度な血中乳酸脱水素酵素増加の 1 例のみであった。他の臨床検査値ならびに変動、バイタルサインへの悪影響は認められず、炭素 11 標識メチオニン-PET の安全性には問題がないと考えられた。

製品の不具合は認めなかった。

本臨床試験では外科的・放射線治療群の病理組織検査で陽性と確定した症例に限定した通常とは異なる「感度」を主要評価目的としたが、「メチオニン-PET の陽性的中率の評価」および「内科的治療群の追跡調査」を合わせ臨床的有用性につき検討を行った。「感度」は 100%となったが、メチオニン-PET の陽性的中率も 84%と高く、画像・臨床所見などをもとにして「再発なし」と判定された内科的治療群においても 3 ヶ月以内に外科的・放射線治療に変更になった症例の割合は 5% (1/19) と少数例であった。中枢神経系悪性腫瘍患者では再発の見逃しは致命的であり、早期に積極的な介入が求められる。FDG-PET は集積陰性の中で真の再発症例が含まれており再発の見逃しにつながる可能性があると考えられた。一方、メチオニン-PET は陽性であれば腫瘍再発を高い精度で検出可能であり、また、陰性であっても 1 回の検査で少なくとも 3 ヶ月は内科的治療選択において精度の高い指標となる事が示された。よって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放射線治療後の再発が疑われ CT・MRI では十分な診断情報が得られない患者における再発の検出に関して FDG-PET よりメチオニン-PET の臨床的有用性は高いと考えた。しかしながら、この試験の結果を持って脳腫瘍再発と放射線壊死の鑑別全般についてメチオニン-PET が FDG-PET に有用性が勝っているという事ではないことは留意する必要がある。

②

FDG-PET は放射線治療後の再発の検出にいて初期の少数例の報告では 非常に高い鑑別診断能の報告が続いた⁴⁾⁵⁾⁶⁾が、その後は FDG は正常脳での代謝が亢進していること、および放射線脳壊死においても非特異的な炎症が生じていること⁷⁾、FDG-PET は炎症の影響を受けやすいこと⁸⁾等により、再発と放射線脳壊死

の鑑別に関して FDG-PET の感度、特異度とも以前より低い報告となっており、報告によりばらついている⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾（表 7-1）。

表 7-1：放射線治療後の再発における FDG PET の論文のまとめ

	症例数	感度(%)	特異度(%)
(Horky et al., 2011) ⁹⁾	32（転移性脳腫瘍）	100	94.7
(Karunanithi et al., 2013) ¹⁰⁾	28（神経膠腫）	100	47.6
(Ozsunar et al., 2010) ¹¹⁾	30（神経膠腫）	90	81.3
(Takenaka et al., 2014) ¹²⁾	50（神経膠腫）	75	76.5
(Tan et al., 2011) ¹³⁾	52（神経膠腫、転移性脳腫瘍）	62.5	76.9

③

本臨床試験では外科的・放射線治療群の病理組織検査で陽性と確定した症例に限定した通常とは異なる「感度」を主要評価目的とした。この方法には「9.1.1 検討した診断・検査法【評価項目設定の経緯】」に示すとおりメチオニン-PET の偽陰性例はほとんど評価されない等の問題があるが、「メチオニン-PET の陽性的中率の評価」および「内科的治療群の追跡調査」を合わせ臨床的有用性につき検討を行った。「感度」は 100%となったが、メチオニン-PET の陽性的中率も 84%と高く、メチオニン-PET または FDG-PET 所見などにて「再発なし」と判定された内科的治療群においても 3 ヶ月以内に外科的・放射線治療に変更になった症例の割合は 5%（1/19）と少数例であった。中枢神経系悪性腫瘍患者では再発の見逃しは致命的であり、早期に積極的な介入が求められる。FDG-PET は集積陰性の中で真の再発症例が含まれており再発の見逃しにつながる可能性があると考えられた。一方、メチオニン-PET は陽性であれば腫瘍再発を高い精度で検出可能であり、また、陰性であっても 1 回の検査で少なくとも 3 ヶ月は内科的治療選択において精度の高い指標となる事が示された。よって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放射線治療後の再発が疑われ CT・MRI では十分な診断情報が得られない患者における再発の検出に関してメチオニン-PET の臨床的有用性は FDG-PET より高いと考えた。しかしながら、この試験の結果を持って脳腫瘍再発と放射線壊死の鑑別全般についてメチオニン-PET が FDG-PET に有用性が勝っているという事ではないことは留意する必要がある。

④

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放射線治療後の再発が疑われ CT・MRI では十分な診断情報が得られない患者の再発の検出について、新しいメチオニン専用合成装置（C-MET100）を用いて合成した炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断と従来のフッ素 18 標識 FDG-PET 診断と比較し、炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断の有用性と安全性を検証した。

対象は脳腫瘍放射線治療後半年以上経過後に再発が疑われる患者とし、主要評価項目を PET 検査にて外科的・放射線治療が適応された症例のうち、病理組織検査陽性症例における炭素 11 標識メチオニン-PET およびフッ素 18 標識 FDG-PET の患者ごとの「感度」とした。その結果、病理組織検査陽性症例（EAF1）32 例における炭素 11 標識メチオニン-PET の再発診断の感度は 1.00（32/32 例、95%信頼区間：0.89～1.00）、フッ素 18 標識 FDG-PET の感度は 0.50（16/32 例、95%信頼区間：0.34～0.66）であり有意差が認められた（McNemar 検定、 $p<0.0001$ ）。このことから、脳腫瘍の再発が疑われる患者の診断において、炭素 11 標識メチオニン-PET は従来のフッ素 18 標識 FDG-PET に比し有意に優ることが検証され、有効性が高いものと考えられた。

患者ごとの病変領域、炭素 11 標識メチオニン-PET およびフッ素 18 標識 FDG-PET の判定結果と病理組織検査結果の一致性について、炭素 11 標識メチオニン-PET で「一致」となったのは 32/38 例で、フッ素 18 標識 FDG-PET で「一致」となったのは 22/38 例であった。したがって、病理組織検査結果との一致性については、炭素 11 標識メチオニン-PET がフッ素 18 標識 FDG-PET を上回る結果となった。Laere VK らエラー！参照元が見つかりません。は放射線治療後再発の PET による診断の「感度」について、FDG-PET とメチオニン-PET を直接比較している。FDG-PET では 57%、メチオニンでは 93%と報告しており、本試験成績はほぼ同等なものと考えられた。

炭素 11 標識メチオニン-PET が陽性であった 38 例のうち 32 例が病理組織検査陽性であったことから、陽性的中率（PPV）は 0.84（95%信頼区間：0.70～0.93）であり、過去の文献と同様の高い陽性的中率であった。

メチオニン-PET 検査および FDG-PET 検査を含む全ての臨床情報に基づいた担当医師の判断により「再発なし」と判定された場合は、内科的治療群に振り分けられた。内科的治療群において 3 ヶ月間の追跡を行った 19 例（EAF3）では、1 例（5%）のみが治療方針を外科的・放射線治療に変更となった。少なくとも前記の情報を元にして「再発なし」と主治医に判断され内科的治療を選択された場合でも患者の不利益は小さいと考えられた。

画像診断判定の均一性について評価するため、第三者読影委員会で複数の判定者で判定を行ったが、炭素 11 標識メチオニン-PET での一致度は 94.7%（36/38 例）、フッ素 18 標識 FDG-PET では 57.9%（22/38 例、 $\kappa=0.43$ ）であり、炭素

11 標識メチオニン-PET による画像診断の均一性は高いものと考えられた。本研究では FDG-PET の 3 人の読影者は FDG-PET 読影には多くの経験を持つ専門医であったが、読影結果の一致率は $\kappa=0.43$ と高くはなく FDG-PET 読影の難しさが再認識されたと考える。文献による感度・特異度のばらつきも FDG-PET の読影の難しさが一因となっている可能性があると考ええる。本臨床試験における以上の結果は「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放射線治療後の再発が疑われ CT・MRI では十分な診断情報が得られない患者」における再発の検出感度という限定した場合においてメチオニン-PET が FDG-PET に勝っているということだけであり、**脳腫瘍再発と放射線壊死の鑑別全般について検証ができたという事ではないことは留意する必要がある。**

安全性については本試験に登録された 61 例のうち、炭素 11 標識メチオニン-PET が実施された 59 例で評価した。59 例中 2 例で原疾患悪化による重篤な有害事象（悪性神経膠腫、うち 1 例が死亡）が認められたが、他の有害事象はほとんどが軽度なものであり、炭素 11 標識メチオニン-PET 検査との関連性が否定できない副作用は軽度な血中乳酸脱水素酵素増加の 1 例のみであった。他の臨床検査値ならびに変動、バイタルサインへの悪影響は認めず、炭素 11 標識メチオニン-PET の安全性には問題がないと考えられた。

炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断は脳腫瘍における有用性が多数報告されているが、放射性物質の半減期が約 20 分と短いため院内での製造が必須であり、この製造の繁雑さが臨床使用における大きな問題点となっていた。本研究では新しいメチオニン専用合成装置を用いて炭素 11 標識メチオニン-PET を行ったが、製品の不具合は認めなかった。

以上のことから、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、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放射線治療後の再発が疑われ CT・MRI では十分な診断情報が得られない患者の再発の検出について、臨床的に有用性が高く容易に検査を実施しうると考えられる。

Reference)

- Di Chiro, G., Oldfield, E., Wright, D. C., De Michele, D., Katz, D. A., Patronas, N. J., Doppman, J. L., Larson, S. M., Ito, M., & Kufta, C. V. (1988). Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 150(1), 189–197.
- Doyle, W. K., Budinger, T. F., Valk, P. E., Levin, V. A., & Gutin, P. H. (1987). Differentiation of Cerebral Radiation Necrosis from Tumor Recurrence by [18F]FDG and 82Rb Positron Emission Tomography. In *Journal of Computer Assisted Tomography* (Vol. 11, Issue 4, pp. 563–570). <https://doi.org/10.1097/00004728-198707000-00001>
- Furuse, M., Nonoguchi, N., Kuroiwa, T., Miyamoto, S., Arakawa, Y., Shinoda, J., Miwa, K., Iuchi, T., Tsuboi, K., Houkin, K., Terasaka, S., Tabei, Y., Nakamura, H., Nagane, M., Sugiyama, K., Terasaki, M., Abe, T., Narita, Y., Saito, N., ... Miyatake, S.-I. (2016). A prospective, multicentre, single-arm clinical trial of bevacizumab for patients with surgically untreatable, symptomatic brain radiation necrosis. *Neuro-Oncology Practice*, 3(4), 272–280.
- Glantz, M. J., Hoffman, J. M., Edward Coleman, R., Friedman, A. H., Hanson, M. W., Burger, P. C., Herndon, J. E., Meisler, W. J., & Clifford Schold, S. (1991). Identification of early recurrence of primary central nervous system tumors by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. In *Annals of Neurology* (Vol. 29, Issue 4, pp. 347–355). <https://doi.org/10.1002/ana.410290403>
- Horky, L. L., Hsiao, E. M., Weiss, S. E., Drappatz, J., & Gerbaudo, V. H. (2011). Dual phase FDG-PET imaging of brain metastases provides superior assessment of recurrence versus post-treatment necrosis. In *Journal of Neuro-Oncology* (Vol. 103, Issue 1, pp. 137–146). <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0365-8>
- Karunanithi, S., Sharma, P., Kumar, A., Khangembam, B. C., Bandopadhyaya, G. P., Kumar, R., Gupta, D. K., Malhotra, A., & Bal, C. (2013). 18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with 18F-FDG PET/CT. In *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (Vol. 40, Issue 7, pp. 1025–1035). <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2384-0>
- Meller, J., Sahlmann, C.-O., & Scheel, A. K. (2007). 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 48(1), 35–45.

- Miyatake, S.-I., Kuroiwa, T., Kajimoto, Y., Miyashita, M., Tanaka, H., & Tsuji, M. (2007). FLUORESCENCE OF NON-NEOPLASTIC, MAGNETIC RESONANCE IMAGING-ENHANCING TISSUE BY 5-AMINOLEVULINIC ACID. In *Neurosurgery* (Vol. 61, Issue 5, pp. E1101–E1104). <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000303209.38360.e6>
- Ozsunar, Y., Mullins, M. E., Kwong, K., Hochberg, F. H., Ament, C., Schaefer, P. W., Gonzalez, R. G., & Lev, M. H. (2010). Glioma recurrence versus radiation necrosis? A pilot comparison of arterial spin-labeled, dynamic susceptibility contrast enhanced MRI, and FDG-PET imaging. *Academic Radiology*, 17(3), 282–290.
- Takenaka, S., Asano, Y., Shinoda, J., Nomura, Y., Yonezawa, S., Miwa, K., Yano, H., & Iwama, T. (2014). Comparison of 11C-Methionine, 11C-Choline, and 18F-Fluorodeoxyglucose-PET for Distinguishing Glioma Recurrence from Radiation Necrosis. In *Neurologia medico-chirurgica* (Vol. 54, Issue 4, pp. 280–289). <https://doi.org/10.2176/nmc.0a2013-0117>
- Tan, H., Chen, L., Guan, Y., & Lin, X. (2011). Comparison of MRI, F-18 FDG, and 11C-choline PET/CT for their potentials in differentiating brain tumor recurrence from brain tumor necrosis following radiotherapy. *Clinical Nuclear Medicine*, 36(11), 978–981.
- 放射線壊死ガイドライン. 脳神経外科ジャーナル 2017 年 26 巻 4 号 p. 287–306.

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 4

先進医療技術名： 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

2020 年 6 月 10 日

(所属・氏名) 北海道大学病院 核医学診療科 志賀 哲

1. EAF3 集団（炭素 11 標識メチオニン-PET において陰性と診断され、内科的治療が選択）の 19 例について、フッ素 18 標識 FDG-PET の結果を示してください。その中に FDG-PET が陽性であった症例が存在した場合、
1) メチオニン-PET 陰性で FDG-PET 陽性となる症例の臨床的特徴に関する考察をお示しください。
2) FDG-PET 陽性であるにもかかわらず内科的治療が選択された理由をお示しください。

【回答】

EAF3 集団においては FDG-PET、メチオニン PET の第 3 者読影を行っておらず担当医師の判断になるが、FDG-PET 陽性症例は含まれていない。

その理由として、総括報告書「9.5.5.1 検査・観察スケジュール 6) 病理学的検査」に示すように①炭素 11 標識メチオニン-PET 検査「陽性」、②FDG-PET 検査「陽性」、③PET 検査結果に関わらず、再発が疑われる場合の基準のいずれかに該当する場合に病変部位の組織を採取する事としているためである。

なお、これに関連して総括報告書【2. 概要 結果の要約 3) および 11.4.1.2 副次評価項目(3)】において、EAF3 集団の説明として、「炭素 11 標識メチオニン-PET において陰性と診断され、内科的治療が選択」と記載していたが、正確ではない表現であるので「内科的治療が選択」に訂正した。

2. EAF3 集団のうち、3 か月の追跡調査中に治療方針が内科的治療から外科的・放射線治療に変更となった 1 症例について、ベースラインおよび追跡調査中の PET 検査結果等も含めた詳細をお示しください。

【回答】

症例は 40 歳代男性、原発は甲状腺・原発巣の病理診断は甲状腺乳頭癌であった。2016 年 8 月 31 日に甲状腺摘出し、2017 年 1 月 12 日→ 月 17 日に右前頭葉に 35Gy/4fr の照射を行った。MRI にて右前頭葉に造影される病変を認め 2017 年 8

月 1 日にメチオニン-PET と FDG-PET を施行した。ともに陰性であったため、無治療で経過観察を行っていた。MRI で元々の再発疑い箇所には明らかな進行を認め、2017 年 10 月 20 日に手術施行。病理の結果は甲状腺乳頭癌であった。経過観察中の PET は行っていない。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答5

先進医療技術名：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

2020 年 7 月 6 日

北海道大学病院 核医学診療科 志賀 哲

照会 1-2 への回答中で示された PMDA の見解「主要評価項目として設定されている「感度」には次のような問題があることが分かっている・・・(中略)・・・この他、死亡の転帰をとった場合は、臨床経過に加え、剖検による再発病変の有無を評価し、記録しておくことが望ましい。」を前提に、

1. 仮に今得られている、総括報告書の p. 4 に基づいて、

・ EAF1 集団：C11 標識メチオニン PET と F18FDG-PET が実施され、病理組織検査が陽性だった 32 例

・ EAF4 集団：C11 標識メチオニン PET と F18FDG-PET が実施され、病理組織検査が実施された 38 例

・ EAF2 集団：C11 標識メチオニン PET が陽性で病理検査が実施された 38 例
病理検査が陽性が 32 例

・ EAF3 集団：検査後 3 ヶ月間の追跡検査（19 例）で治療方針が外科的・放射線治療に変更があったのが 1 例

との記載から、有効性解析集団 57 例は 33 例の再発症例と 24 例の非再発症例と推察されますが、これで 2×2 表を作ると、以下となることでよいでしょうか？

○メチオニン PET 検査

	再発	非再発	
メチオニン PET 陽性	32	6	38 PPV 0.84
メチオニン PET 陰性	1	18	19 NPV 0.95
	33	24	57
	感度	特異度	
	0.97	0.75	

○FDG-PET 検査

	再発	非再発	
FDG-PET 陽性	16	0	16 PPV 1.0

FDG-PET 陰性	17	24	41 NPV 0.59
	33	24	57
感度	特異度		
0.48	1.0		

【回答】

以前も回答しましたが、内科的治療群（EAF3）は第3者読影を行っておらず、病理を取っていないため、再発・放射線壊死の判定はできておりません（先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1 2. 2020 年 5 月 25 日作成）。

内科的治療群の 19 症例のうち 1 症例は後に病理検査にて「再発」が確定していますが、それ以外は病理診断が実施されておらず、「再発」か「非再発」が判別できないため、表は、適切とは言えません。

その上で、内科的治療群の 18 症例が非再発だと仮定した場合、ご指摘の通りの数字となります。また、EAF3 群の 002-007 は治療方針は内科的治療のままでありますが、腫瘍の増大を認めましたので、その 1 例を「再発疑い」に足しますと以下の様になります。

○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 PPV 0.84
メチオニン PET 陰性	2	17	19 NPV 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 PPV 1.0
FDG-PET 陰性	18	23	41 NPV 0.56
	34	23	57
感度	特異度		
0.47	1.0		

中枢神経系悪性腫瘍患者では再発の見逃しは致命的であり、早期に積極的な介入が求められる事を考慮するとメチオニン PET は感度が非常に高いわりに特異度も高く、特異度が高いが感度が低い FDG-PET より臨床的有用性が高いと考えられます。また、NPV も高いためメチオニン PET 陰性症例においては内科的治療を選択する十分な根拠となっていると考えます。

2. 感度の低い FDG-PET 検査を先行して実施することは考えにくいとして、感度が高いメチオニン PET の陽性者を対象に、より特異度が高い FDG-PET を実施すると最終的には FDG-PET が陽性である 42.1%(16/38)は再発が確定しますが、メチオニン-PET の陽性的中率が 84%と高いことを鑑みると、メチオニン PET 陽性患者に FDG-PET 検査を実施する臨床的意義が乏しいのではないかと憂慮するのですが、「この試験の結果を持って脳腫瘍再発と放射線壊死の鑑別全般についてメチオニン-PET が FDG-PET に有用性が勝っているという事ではないことは留意する必要がある。」という結論に変わりはないでしょうか。

【回答】

ご指摘のとおり、今後放射線治療後の再発が疑われる脳腫瘍においてはメチオニン PET が薬機法承認されれば、感度が高いメチオニン PET をまず行うことになると思います。また、ご指摘以外にも FDG-PET は 3 人の読影者の一致率 $\kappa = 0.43$ と高くはなかったことから判断が難しい検査であり、臨床的意義は“再発検出に関しては”メチオニン PET 陽性患者に FDG-PET 検査を実施する臨床的意義が乏しいと考えております。

一方、今回の研究では放射線壊死が病理学的に確定していませんので、放射線壊死に関する特異度・陰性適中率を正確に算出できていません。よって、「この試験の結果を持って脳腫瘍再発と放射線壊死の鑑別全般についてメチオニン PET が FDG-PET に有用性が勝っているという事ではないことは留意する必要がある。」という“鑑別全般”を強調し表現をさせていただきました。

ただし、別の先進医療 B である「神経症状を呈する脳放射線壊死に対する核医学診断及びベバシズマブ静脈内投与療法 神経症状を呈する脳放射線壊死（脳腫瘍又は隣接する組織の腫瘍に対する放射線治療後のものに限る）」において症候性放射線脳壊死に対するベバシズマブの治療が臨床試験として前方視的に行われ、明確な有効性が報告されており (Furuse et al., 2016)、Inclusion criteria にメチオニン PET が使われております。症候性放射線脳壊死症例におけるベバシズマブ治療適応においてメチオニン PET は Evidence を有しています。

2 つの先進医療を合わせますと、再発の検出には FDG-PET よりメチオニン PET がすぐれ、症候性放射線脳壊死においてはメチオニン PET は Evidence を有しているが、FDG-PET は有していない事となり臨床的意義は少ないと考えております。

Furuse, M., Nonoguchi, N., Kuroiwa, T., Miyamoto, S., Arakawa, Y., Shinoda, J., Miwa, K., Iuchi, T., Tsuboi, K., Houkin, K., Terasaka, S., Tabei, Y., Nakamura, H., Nagane, M., Sugiyama, K., Terasaki, M., Abe, T., Narita, Y., Saito, N., ... Miyatake, S.-I. (2016). A prospective, multicentre, single-arm clinical trial of bevacizumab for patients with

surgically untreatable, symptomatic brain radiation necrosis. *Neuro-Oncology Practice*, 3(4), 272–280.

3. メチオニン PET 偽陰性例を仮定するとメチオニン PET の感度は最大 97% で最低は 32/ (32+19) の 62. 7%、特異度は最大 75%で最低は 0%という整理でよいのでしょうか。

【回答】

感度分析としては、この理解で良いと存じます。

以上