

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 40）

評価委員 主担当： 上村
副担当： 山中 技術専門委員： 新井（有識者）

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	○臨床症状、経過およびMRI検査から神経膠腫が疑われ、摘出術を予定している症例について、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（Met-PET）診断の、MRIの上乗せ検査としての臨床的有用性および安全性を評価する。 ○主要評価項目：病理組織診断を基準診断とし、造影MRI検査陰性かつMet-PET検査陽性部位における陽性的中率（PPV） ○副次評価項目：①造影MRI検査で造影される部位とMet-PET検査陽性部位が同一であった症例の全体に対する割合、②造影MRI検査陽性かつMet-PET検査陰性の腫瘍部位が認められる症例の全体に対する割合、③有害事象（バイタルサインおよび臨床検査値の異常変動を含む）の有無と内容 ○目標症例数：PET検査実施症例数として90例（主要評価に必要な症例数として神経膠腫38例：高悪性度神経膠腫19例以上、低悪性度神経膠腫19例以上）（※実際の登録症例数74例、うち神経膠腫42例：高悪性度神経膠腫27例、低悪性度神経膠腫15例） ※PET検査実施数は目標症例数に達していないが、高悪性度・低悪性度を併せた神経膠腫の症例数は目標症例数の38例に達しており、悪性度に関わらずに有効性ならびに安全性にかかわる評価を行うため早期に登録終了した。 ○予定試験期間：2016年4月～2020年12月（症例登録期間～2019年2月、観察期間～2019年3月）
医療技術 の試験結果	○有効性の評価結果 主要評価項目である、造影MRI検査陰性かつMet-PET検査陽性部位におけるMet-PET検査の陽性的中率（PPV）について、本試験のPPVの達成基準を70%（0.70）と設定していたが、有効性解析対象集団（造

	影 MRI 検査陰性かつ Met-PET 検査陽性症例 42 例) における結果は 0.98 であった ($p < 0.0001$)。副次評価項目である、①造影 MRI 検査で造影される部位と Met-PET 検査陽性部位が同一であった症例の全体 (登録症例数 74 例のうち除外となった 24 例を除く 50 例) に対する割合は、0.14 (7/50 例、95%信頼区間 : 0.07-0.26)、②造影 MRI 検査陽性かつ Met-PET 検査陰性の腫瘍部位が認められる症例の全体に対する割合は、0.02 (1/50 例、95%信頼区間 : 0.00-0.10) で、Met-PET 検査が実施された症例で偽陰性の割合は 2 % であった。 ○安全性の評価結果 登録症例数 74 例のうち 2 例が介入前に試験中止となったため、安全性評価は 72 例で行った。死亡や副作用発現者はなく、試験途中での中止例も認めなかった。最も頻繁に認められた有害事象は「便秘」の 3 例であった。「嘔吐」は 2 例、他は 1 例のみの発現であった。認められた有害事象のうち、重度は「てんかん」の 1 例、中等度は「悪性神経膠腫」、「嘔吐」、「上咽頭炎」、「しゃっくり」の各 1 例で、他は軽度であった。全体での有害事象発現率は 11.1% (8/72 例) で、被験薬と因果関係があるとされるものはなく副作用は 0 件であった。臨床検査値、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なかった。 ○総評 : 有効性評価において、造影 MRI 陰性部位に存在する腫瘍細胞を高い陽性的中率にて検出できたこと、Met-PET 検査が実施された症例で上乗せ効果がない症例の割合が 14% と低かったこと、偽陰性となった症例の割合も 2 % であったことが確認された。安全性評価においては、リスクとなる事象は認めず、製品の不具合も認めなかった。以上より、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、臨床症状、経過および MRI 検査から神経膠腫が疑われ、摘出術を予定している症例を診断する上で、造影 MRI 検査の上乗せ検査として臨床的に有用であると考えられた。
臨床研究 登録 ID	jRCTs012180017

主担当：上村構成員

有効性	☐ A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄：	

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

技術的成熟度	☐ 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。 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。 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。 D. その他
コメント欄：	

総合的なコメント欄	72名の患者が組み入れられ、そのうちの42名が造影MRI診断では陰性であるがMet-PETでは陽性であった。すくなくともこの集団においては非常に高い陽性的中率（98%）が示された。造影MRI検査で造影される部位とMet-PET 検査陽性部位が同一であった症例は、解析対象となる50名中7名（14%）であり、一定の割合で必ずしもMet-PETでの上乗せ効果が期待できない患者群が存在するが、臨床的には許容できる数字であると考える。造影MRIが陽性かつMet-PETが陰性のケースは極めて少なく、全体の中で僅か
-----------	--

	1名のみであった。
--	-----------

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	神経膠腫患者を対象とした本試験においては11C-メチオニンの臨床的有用性が示された。11C-メチオニンを合成し、短時間で撮像をおこなうためにはオンサイトでのサイクロトロンと専用合成装置が必要となる。医療機器としての合成装置の性能が担保されるのであれば早期の薬事承認に資するものとする。
--	--

副担当：山中構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 ☒ B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： ■ 造影 MRI 検査陰性において、Met-PET の PPV が 98%、感度 100%なので、Met-PET の有効性が示唆されたパイロットスタディであると評価するが、結果の一般化可能性について言及する。 ■ もし本研究のターゲット集団（臨床症状および画像検査の所見から初発のグリオーマを疑う症例）において、（真の結果とする）病理所見は（―）の症例が一定数ふくまれるのが普通であれば、当然ながら、病理所見（―）の症例を含んだ集団で Met-PET の PPV や NPV（と感度・特異度）を評価することが重要になる。 ■ しかし、主解析の対象となる 42 例において、病理所見の結果は、1 例を除き、全例が病理所見（+）の集団であった。すなわち、本試験の集団には病理所見（―）が含まれず、偏りのあった集団の可能性がある。 ■ もともと病理所見（―）が殆ど含まれないのが普通であれば、PPV は 100%近くになって当然なので、主解析をおこなう意味はあまりない。 ■ 今回の登録症例の 60%は主機関から、残りの 32%は別の 1 施設からの登録であり、実質的に 2 施設の症例に対する結果であり、結果的に対象集団が偏っていた可能性はある。 ■ 有望と思われる医療技術に関する結果の一般化可能性の担保のために、病理所	

見（一）の症例に対する Met-PET のパフォーマンスを評価する必要があると考える。

表 14 主要評価項目の評価解析結果（総括報告書より引用）

基準診断検査	病理診断：陽性	病理診断：陰性	主要評価
Pet-MET：陽性	a (41)	b (1)	PPV $X = \frac{a}{a+b}$ $\doteq 0.98$
Pet-MET：陰性	c (0)	d (0)	NPV

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
コメント欄： 特に問題ない	

技術的成熟度	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。 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。 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。 D. その他
コメント欄： 診療間の連携は必要である。	

技術専門委員：新井委員（有識者）

有効性	☒ A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 神経膠腫の診断におけるメチオニン PET の MRI への上乗せ効果は、本研究により明確に示されたと考える。ただし、この上乗せ効果が、最終的に患者の予後にどのように反映されるのかについての検証が今後の課題と思われる。	

安全性	☒ A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
コメント欄： 特になし	

技術的成熟度	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。 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。 ☒ 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。 D. その他
コメント欄： 放射線科または核医学診療科と脳神経外科の連携体制が必要と考える。	

11C標識メチオニンを用いたポジトロン断層撮影による診断

脳腫瘍

臨床症状、経過、CT・MRI

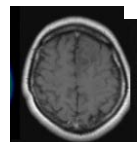
第104回先進医療技術審査部会

令和2年8月20日

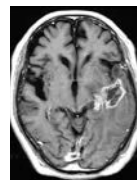
資料1-2

対象患者：
神経膠腫を疑う
初発の患者

神経膠腫を疑う

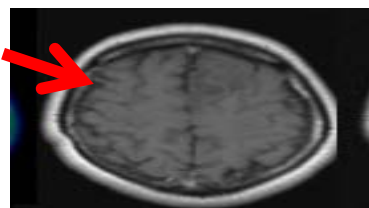


低悪性度神経膠腫：造影MRIで所見がなく腫瘍どこにあるか評価困難

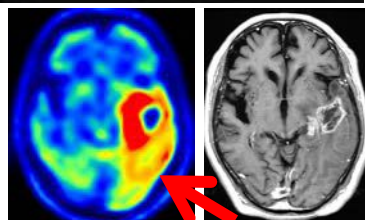


高悪性度神経膠腫：腫瘍が造影MRIを超えてどこまであるか評価困難

炭素11メチオニンPET診断



腫瘍の部位だけが光るので腫瘍の部位が明瞭化する



腫瘍の部位だけが光るので広がりが明確になる



PET診断のイメージ図

匿名化画像

第三者読影委員の判断

生検部位の決定・手術範囲の決定

造影MRIで造影されない部位での組織採取

病理中央判定委員の判断

炭素11メチオニンPETの⁷造影MRIの上乗せ効果としての有用性を検証する

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名：炭素11標識メチオニン専用合成装置（識別名：C-MET100）

海外での薬事承認状況
米国・欧州：未承認

従来機器による
臨床研究（現在）

- ・試験名：
L-[¹¹C]メチオニンによるポ
ジトロン断層撮影検査
- ・試験デザイン：
探索的試験
(前向きオープンラベル試験)
- ・期間：
2000年～現在
- ・被験者数：
約900例（脳腫瘍：200例）
- ・結果の概要：
試験薬投与による重篤な
健康被害は 一度も生じて
いない。本検査により診断
の確定、治療効果の判定
に寄与。

- 1) 日本核医学会の強い要望
- 2) 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に
関する検討会にて対象機器として選定

C-MET100による先進医療

- ・先進医療技術の名称：臨床症状・経過及びMRI検査から初発の神経膠腫を
疑われ生検又は摘出術を要する症例における炭素11標識メチオニンPET診
断
- ・試験デザイン：検証的試験（多施設共同前向き単群オープンラベル試験）
- ・期間：先進医療承認～2016年
- ・被験者数：46例
- ・主要評価項目：病理診断結果を基準診断とし、造影MRI検査陰性かつ炭素
11標識メチオニンによるPET検査陽性部位における陽性的中率
- ・対象患者：臨床症状・経過およびMRI検査から初発の神経膠腫と疑われ摘
出術を予定している患者
- ・選択基準：
 - ① 臨床症状・経過及びMRI 検査から初発の神経膠腫と疑われ生検または摘
出術を予定している患者
 - ② 患者本人もしくは代諾者により本試験の参加について文書による同意が得
られている入院または外来患者
- ・除外基準：
 - ① 被験薬の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
 - ② 妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のある患者
 - ③ 造影 MRI を実施できない患者
 - ④ 他の治験に参加している患者 など

薬事承認申請

PMDA薬事戦略相談にて、本試験計画はC-MET100により製造したPET薬剤の診断性能を検証する科学的妥当性を有していることが了承された。また、ICH-GCPに則って試験を実施する。
薬事承認申請は、本先進医療および先行して実施中の先進医療「炭素11標識メチオニンPET診断による放射線治療後の再発の検出」の成績を併せて行う。