

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	○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。 ○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 ○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 ○目標症例数：99例（※登録症例数：61例） ※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 ○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）
医療技術 の試験結果	○有効性の評価結果 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

	(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。 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 $p<0.0001$)。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。 ○安全性の評価結果 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。 ○総評 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。
臨床研究 登録 ID	jRCTs012180018

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： 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

0.94

特異度

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

0.47

特異度

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	☐ 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：¹¹C 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	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。
-----------	---

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	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。
--	---

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： 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性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。	

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： 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。	

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： 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	

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。

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。

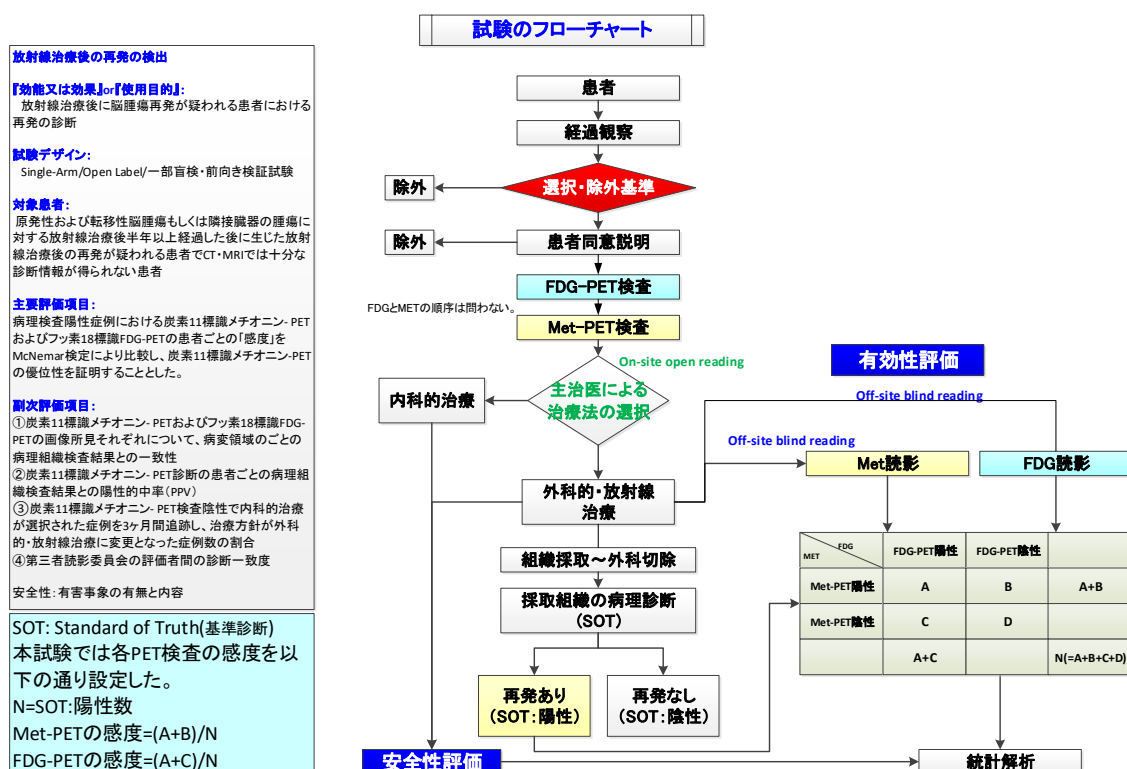
● 内科的治療群の追跡調査 本臨床試験のデザインには、メチオニン-PET の偽陰性例がほとんど評価されないという問題がある。メチオニン-PET によって内科的治療が選択された後に、外科的・放射線治療群を選択すべきであったことが判明した場合など、メチオニン-PET が偽陰性であったが故に個々の被験者に許容されない大きな不利益が生じていないかどうかを、本臨床試験の結果から検証できるようにしておく必要がある。そこで、その多くが内科的治療群に振り分けられるメチオニン-PET 陰性症例に対し、信頼性が確保される方法による追跡調査を実施することを機構は提案した。追跡調査において重視すべきイベントとしては、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。



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てください。
- 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てください。

【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てください。

【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→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

炭素11メチオニンPET診断による放射線治療後の脳腫瘍再発の検出

第102回先進医療技術審査部会

令和2年7月9日

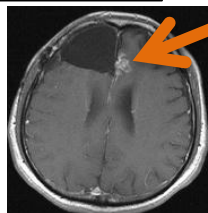
資料2-3

脳腫瘍

放射線治療

経過観察：症状、CT・MRI

脳腫瘍再発の疑い



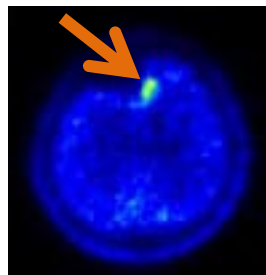
脳のMRI画像で異常が見つかって、再発か、放射線壊死かの区別が困難。

放射線治療後の「脳腫瘍の再発」と「放射線壊死」では、その後の治療方針が異なり、再発であれば積極的な治療を行わなければなりません。

対象患者：
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
が疑われる患者

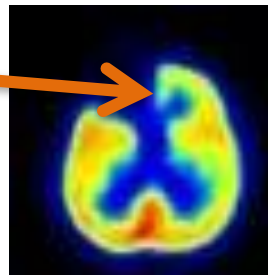
炭素11メチオニンPET診断

FDG-PET診断（従来法）



脳腫瘍だけが、光るため
再発の判断が容易にな
る。

左の画像と同じ部分が光っている
が他の場所も光るため区別が困難



脳全体が光ってしまうため、
再発かどうか判断できない
ことが多い。



PET診断のイメージ図

匿名化画像

第3者読影委員の判断

同一患者での脳のPET画像の違い

治療方針の決定

内科的治療（抗がん剤など）

経過観察

外科的（手術）・放射線治療

組織採取

病理中央判定委員の判断

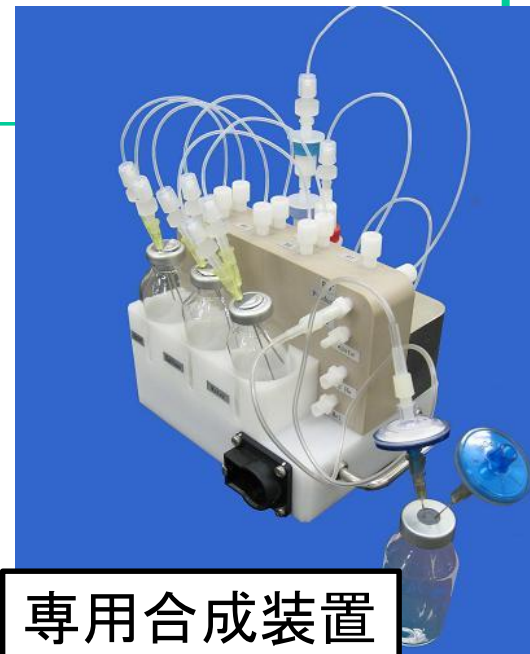
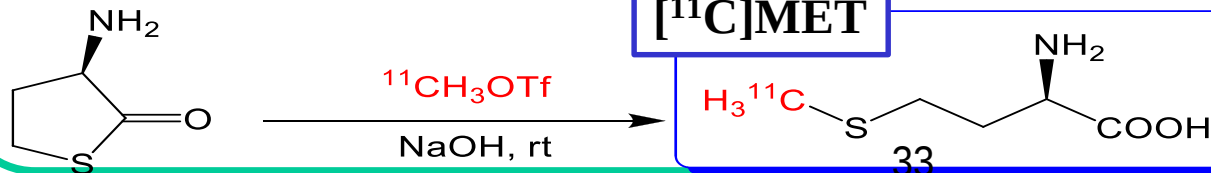
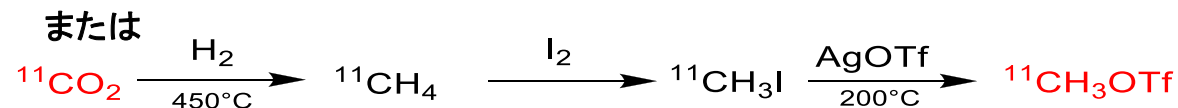
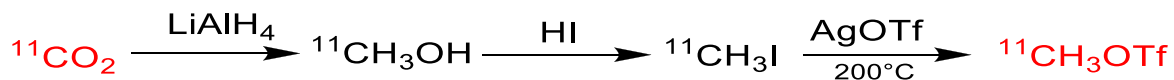
炭素-11メチオニン

L -[methyl- ^{11}C]methionin($[^{11}\text{C}]$ MET)

炭素-11メチオニンPET検査の概要

- アミノ酸のプローブ → 蛋白合成に基づく腫瘍イメージング
- 炭素-11メチオニンの合成（炭素-11の物理的半減期:20分）
 - ・ 院内サイクロトロン、自動合成装置を用いて合成
 - ・ 合成時間: 約15-20 min
- 検査法
炭素-11メチオニンを静脈内投与し、10分後からPETやPET-CTで全身を撮像（検査時間10-20分）
- 日本での現状
北大病院、国際医療センターなど20か所前後で臨床応用

合成法(C-11 メチルトリフレートを利用)



専用合成装置

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

- 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

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
- ・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。

C-MET100による先進医療

- ・試験名：炭素11標識メチオニンによるPET診断
- ・試験デザイン：**検証的試験**
- ・期間：先進医療承認～2016年
- ・被験者数：99例
- ・評価項目：MET-PETの診断精度（感度、特異度など）を算出し既報の値、他の画像診断との比較検討。
- ・対象患者：放射線治療後の脳腫瘍再発が疑われる患者
- ・選択基準：
 - 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腫瘍再発が疑われる患者
 - ② 一般的な画像診断（CT・MRI）では十分な診断情報が得られない患者
 - ③ 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患者
- ・除外基準：
 - ① 試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女性
 - ③ 他の治療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。