

高度医療 評価表（番号 030）

評価委員 主担当：柴田
副担当：村上 副担当：田島 技術委員：本田、寺本

高度医療の名称	脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
申請医療機関の名称	大阪医科大学附属病院
医療技術の概要	抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与により周囲から放出される血管内皮細胞増殖因子を抑え、脳放射線壊死において MRI 上で壊死巣の周囲に著明に認められる浮腫の軽減を図る。

【実施体制の評価】 評価者：村上

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： ○「実施責任医師等の体制」について 申請医療機関を除くと実施責任医師等の当該療養経験はないか、あっても1例のみであること、脳放射線壊死の予防及び管理方法について協力医療機関において標準化されていない旨の回答が得られたことから、高度医療として臨床試験を実施するのであればまず申請医療機関だけで始めるのがよいと考える。 また医療機関内でベバシズマブの使用経験が豊富な医師を実施者に加える必要があると考える。 ○「医療技術の有用性等」について 代替治療法がない状況になった脳放射線壊死に対して、ベバシズマブの適応外使用で症状が改善された例が経験されていることから期待がもてる。 しかし、安全性に関して数少ない自験例で脳内出血の発症例や血栓症疑いの死亡例が認められていることや、有効性に関する自験例の情報は症例報告の積上げであって臨床効果が議論できる情報になっていないことから、申請された第Ⅱ相臨床試験を計画できる段階にないと判断する。まずは自験例（申請医療機関及び協力医療機関）を科学的に解析・評価し、それを踏まえた研究計画書にする必要があると考える。	
実施条件欄： 上記「不適」項目について、コメントに沿って研究計画書が修正されるのであれば「適」とする。	

【実施体制の評価】 評価者：本田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄： 外科的な壊死部除去術やステロイド剤による抗浮腫療法以外に有効な治療方法がない放射線脳壊死に対する治療法の開発は、その必要性・重要性ともに高いと考えられる。ベバシズマブの血管新生阻害および血管透過性抑制作用が、脳壊死に対して有効であることは、理論上も過去の報告からも十分に推測される。抗腫瘍薬剤としての本剤は、すでに臨床的に使用されており、安全性に関しては証明されていると考えられる。今回は、適応外使用であるが、実施体制としては、ほぼ満足すべき体制が整っているものと判断した。問題は、転移性脳腫瘍に使用した場合の出血の危険性である。添付文章の“警告”の存在が大きい。しかしながら、脳に対する放射線治療患者は、原発性脳腫瘍より転移性脳腫瘍の患者の方が明らかに多く、殊にオリゴ転移（数個以内の転移）症例では、定位照射等により、長期予後も期待できる。そのため、放射線脳壊死は、転移性脳腫瘍症例の方が多く、ステロイド剤の長期投与による骨粗鬆症や感染症の合併で苦しむ患者を診るにつけ、高度医療として本剤の使用範囲を、転移性脳腫瘍まで認めてよろしいのではないかと考える。</p>			
<p>実施条件欄：</p>			

【実施体制の評価】 評価者：寺本

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：別添の意見書に記述。</p>			
<p>実施条件欄：</p>			

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：</p> <p>同意説明文書31頁「15. その他特記事項」の具体的内容が書かれていないことについて詳細を確認したい。</p> <p>同意説明文書29頁「7. 費用について」で、体重40kgの例が書かれているのみですが、これでは不明確で、どのような体重の人でも費用が自分で計算出来るような説明を求めたいと思います。ところが資料を見ても、プロトコルの23頁「14. 費用」では、40kgの場合が200mgの使用で98,650円、60kgの場合が使用量を書かずに価格だけ146,500円とされているのみで、しかも体重に比例させて算出した価格の147,975円とも一致しません。高度医療実施申請書によっても体重毎の計算根拠が出て来ないので、どう計算したら良いのか教えて下さい。</p> <p>同意説明文書31頁「13. 利益相反について」では、倫理審査委員会で被験者に不利益が及ぶ恐れはないと判断されたと書かれていますが、利益相反の審査結果通知書を見ると、審査結果は「助言」で、条件付となっています。条件の二つ目で提出を求められた資料を下さい。</p> <p>→上記のコメントについて事務局を通じて確認を行ったところ適切に修正がなされ、説明を要する項目について網羅され、患者相談の対応も整備されている。</p>			
<p>実施条件欄：</p>			

【プロトコールの評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：</p> <p>本技術を臨床試験下で評価すること自体を否定するものではないが、臨床試験を実施する前に臨床試験実施計画・体制の変更・修正が必要であると考えます。以下に主な論点を挙げる。</p>			

- ・ 被験者の適格基準及び選定方法について：
本技術に関する既存情報の量と質・本技術の開発の段階・今後の開発ロードマップも考慮した上で、対象とする各部分集団毎のリスク・ベネフィットの比較考量を行い、どこまでを対象とするかを定める必要がある。
- ・ 有効性及び安全性の評価方法、モニタリング体制及び実施方法、試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法について：
 - 「主要評価項目(浮腫の改善)」とタイトルが付けられた CRF がいつ記入されるべきものであるのかが曖昧となっているが、プロトコル(臨床試験実施計画書)に明確に定める必要がある(CRF 上は「30%以上縮小している状態が4週間以上続いた状態が確認できたときにご記入をお願いいたします」、申請書 p15 には「治療効果判定票」を治療終了から2ヶ月以内に提出とされている)。
 - その他の CRF についても、どのタイミングで、どの CRF を、どのように提出するのかが臨床試験実施計画書に定められておらず、また、被験者の治療中・追跡期間中は CRF のコピーを回収し最終的に原本を回収するとされているが CRF の各ページに被験者番号を記載する欄が設けられていない(申請書 p15 では異なるタイミングで CRF の一部を提出する旨記載されているが、CRF 34 ページ中、被験者番号を記載する欄は一箇所のみである)など、本臨床試験実施計画書に従って「長期」にわたる「前向きの研究」を「多施設」で実施した場合、モニタリング並びに試験に係わる記録の管理に問題が生じることが強く懸念される。これらを明確に定め、臨床試験実施計画書に記載する必要がある。
 - 予定試験期間は2年(申請書 p14)とされているが、登録期間は2年間、追跡期間は最終登録日より1年(臨床試験実施計画書 p21)、最終登録より2年経過した時点で有効性・安全性に関する資料を作成する(申請書 p15)とされていることから、(これらの記載が正しいのであれば)本臨床試験結果が得られるのは早くても試験開始後4年経過した時点となる。重篤な有害事象は安全性評価委員会にて検討する旨定められているが、その他の有害事象・副作用の発現状況をその時点まで集計しないままに被験者登録を進めていくことが妥当であるのか、検討が必要である。
- ・ その他：
 - 提出された「治療概要」p2のシェーマによると、放射線壊死を来した患者に対し「既存治療 ステロイド 抗凝固薬 など」と「新規治療 ベバシズマブ」とが並列に記されている。しかしながら、本臨床試験は内科的治療で十分な症状の改善を認めない患者を対象としたものであり、本試験で示し得ることと、結果として主張しようとしていることとの間に乖離がある(主張と臨床試験デザインとの間に乖離がある)。この点を整理する必要がある。

<p>➤ 効果安全性評価委員会、画像評価委員会の名簿（臨床試験実施計画書 p24）は付されているがその役割が明示されておらず、また、臨床試験審査委員会（同 p22）がどのような組織であるのかが記されていないので追記が必要である。</p>
<p>実施条件欄：</p> <p>適切に臨床試験実施計画書および体制の変更がなされるのであれば「適」として差し支えないと考える。</p>

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	40 例		予定試験期間	承認日～2 年間
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>プロトコル（研究計画書・臨床試験実施計画書）の内容並びに実施体制が適切に修正・変更されることが必要と考える。</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p>				

※試験期間及び症例数の設定根拠

脳放射線壊死は難治性疾患であり、この病態に対する標準治療は存在せず、上記「被験者の適格基準及び選定方法」に記したように「本治療以外に症状の改善が期待できない症例」が対象となっている。

過去5年間（2004年6月より2009年7月）に大阪医科大学において、経験した症候性放射線壊死は27例であり、そのうち6例に本プロトコル治療に則り、ベバシズマブの投与を完結した。ベバシズマブ以外の内科的治療により症状もしくは画像上の改善をきたした症例は22例中4例のみであった。よって20%がステロイドホルモン、抗凝固療法等の内科的治療により改善している。（Miyatake S et al 論文投稿中）脳放射線壊死に対する標準的治療法がないことから、上記経験より閾値を20%に設定し、大阪医科大学でのベバシズマブの使用経験から期待値を45%に設定した。この条件で、有意水準5%（両側）、検出力90%以上とするために必要な症例数は37例と算出された。その上で、症例の脱落等を考慮し、予測される全体での目標症例数を40例とした。