

先進医療B 総括報告書に関する評価表 (B016)

評価委員 主担当： 山本
副担当： 手良向 技術委員： 寺本

先進医療の名称	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）
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	<p>近年、高線量放射線治療が頭蓋内悪性腫瘍に適応され、また転移性脳腫瘍に対しては定位放射線治療による積極的加療により、これら腫瘍に対して優れた成績を残している。一方で高線量放射線治療により脳放射線壊死に遭遇する機会が増加してきた。脳放射線壊死は周囲に強い脳浮腫を呈し、症候性となり、患者の機能予後や、時には生命予後も悪化させることも多い。</p> <p>我々は放射線壊死による浮腫の発生機序が脆弱な血管新生にあり、血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) が大きく関与していることを自験例より明らかとし、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの効果が期待できることを報告してきた。これらの観察をもとに実際にベバシズマブ（商品名アバステン）を症候性脳放射線壊死に投与するという臨床研究を行ったところ、全例で著効を得た。</p> <p>本試験は、以上の知見をもとに、現存の治療（副腎皮質ステロイド、抗凝固薬、ビタミンE、高圧酸素療法等）にて効果不十分であり、壊死巣除去手術が不能若しくは困難な症候性脳放射線壊死に対し、ベバシズマブの静脈内投与の有用性を検討する臨床試験である。</p>
医療技術の試験結果	<p>主要評価項目は「脳放射線壊死に起因する浮腫の改善（効果判定：奏効）」とし、有効性の評価指標は「脳放射線壊死に起因する浮腫の減少（効果判定：効果あり又は奏効）」、「脳放射線壊死に起因する浮腫の増悪（効果判定：増悪）」、</p>

「脳放射線壊死に起因する浮腫に対する治療としての1日あたりのステロイド投与量の減量」、「臨床症状の改善（KPS改善）」、「造影域の減少」とした。安全性の評価項目は「有害事象」とした。

本試験で登録された症例は41例であり、全例でベバシズマブが投与された。3回目投与完了症例は40例であり、6回目投与完了症例は36例であった。投与後追跡前の中止症例は3例であり、投与後の追跡を実施した症例は38例となった。さらに、観察途中の中止症例は18例であり、投与終了後1年完了症例は20例となった。

有効性の解析は、FASの38例を解析対象とした。投与終了後1年までに浮腫の改善（奏効）が認められた患者は30例、78.9%（95%信頼区間：62.7-90.4）であり、帰無仮説としての奏効割合を20%とした場合の二項検定のp値は<0.0001であった。登録から奏効までの期間（月）の中央値は3.03ヵ月（95%信頼区間：2.86-3.85）であった。

投与終了後1年までに浮腫の減少（投与前体積から30%減少）が認められた患者は35例、92.1%（95%信頼区間：78.6-98.3）であった。なお浮腫の最大の減少が認められたのは投与終了後1ヵ月であった。浮腫領域の体積は平均値（標準偏差）で登録時146.8（83.8）cm³が、1ヶ月目で67.2（48.4）cm³まで減少し、その後徐々に増加して行き、3ヵ月目で80.3（62.4）cm³、6ヵ月目で92.4（84.1）cm³、9ヵ月目で99.5（58.9）cm³、12ヵ月目118.3（83.5）cm³となったが登録時の値を超えることはなかった。

経過期間中に浮腫の増悪が認められた患者は27例、71.1%（95%信頼区間：54.1-84.6）であった。登録から増悪までの期間（月）の中央値は9.31ヵ月（95%信頼区間：5.72-10.92）であった。全期間を通じて一度でも1日あたりのステロイド投与量が減量された患者は29例、76.3%（95%信頼区間：59.8-88.6）であった。なおステロイド投与量の最大の減量が認められたのは投与終了後9ヵ月であった。臨床症状の改善が認められた患者は14例36.8%（95%信頼区間：21.8-54.0）であった。なお臨床症状の最大の改善が認めら

れたのは投与終了後3ヵ月であった。

上記有効性の評価項目について、PPS (20例) についてもFASと同様の結果が得られた。

以上のことから、現存の治療(副腎皮質ステロイド、抗凝固薬、ビタミンE、高圧酸素療法等)にて効果不十分である症候性脳放射線壊死患者を対象に、ベバシズマブ1回5 mg/kgを2週間おき6回点滴静注すると、観察期間1年の間に奏効となった割合(95%信頼区間)は78.9(62.7-90.4)%となり、事前に定めた閾値浮腫の改善(奏功)割合の20%を超え、浮腫縮小効果が認められた。一方、観察期間1年の間に1度でも増悪となった割合(95%信頼区間)も71.1(54.1-84.6)%と高く、さらに、登録から増悪までの期間(月)の中央値(95%信頼区間)は9.31(5.72-10.92)ヵ月であったことから、長期にわたる効果の持続は認められなかった。

安全性解析対象集団(SAS)は41例であった。プロトコル治療が行われた回数(回)の平均(標準偏差)は5.6(1.2)回であり、累積投与量(mg/kg)の平均(標準偏差)は27.9(5.5) mg/kgであった。また、投与開始から投与終了後30日までの有害事象の発現率は87.8%(36/41例)であった。また、副作用は61.0%(25/41例)であった。Grade 3以上の有害事象の発現率は24.4(10/41例)であった。

5%(3例)以上発現した有害事象は、高血圧が34.1%(14/41例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ異常が31.7%(13/41例)、貧血が29.3%(12/41例)、白血球数異常が26.8%(11/41例)、フィブリンDダイマー増加、血小板数異常が24.4%(10/41例)、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常が19.5%(8/41例)、プロトロンビン時間異常が17.1%(7/41例)、痙攣、頭痛、下痢、活性化部分トロンボプラスチン時間異常、血中フィブリノーゲン異常、フィブリン分解産物増加、尿中蛋白陽性、好中球数異常が12.2%(5/41例)、鼻出血、悪心、疲労が9.8%(4/41例)、食欲減退が7.3%(3/41例)であった。

5%(3例)以上発現したGrade 3以上の有害事象はなか

	<p>った。5% (3例) 以上発現した副作用は、高血圧、アラニンアミノトランスフェラーゼ異常が 17.1% (7/41例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常が 12.2% (5/41例)、鼻出血が 9.8% (4/41例)、痙攣、悪心、疲労が 7.3% (3/41例) であった。</p> <p>1年の試験期間中に 6例の死亡があり、SASにおける死亡率は 14.6% (6/41例) であった。試験期間中に重篤な有害事象報告書により報告された有害事象は 7例 7件 (十二指腸閉塞：1例、腫瘍再発による死亡：1例、脳梗塞発症による機能障害：1例、原病増悪：1例、肺塞栓症：1例、肺炎：1例、敗血症：1例) であった。敗血症の因果関係は不明であり、その他 6件の因果関係はなしであった。投与中止に至った有害事象は、3例 3件 (頭蓋内出血 2件 (いずれも因果関係 不明))、全身状態の低下 1件 (因果関係 無関係) であった。</p> <p>以上のことから、投与開始から投与終了後 30日までの有害事象の発現率は 87.8% (36/41例) であった。Grade 3以上の有害事象の発現率は 24.4% (10/41例) であった。この数字はいずれも、悪性神経膠腫を対象にした過去の第II-III相臨床試験におけるベバシズマブ使用時の有害事象より低く、本治療が格段にリスクを伴うものではないことを示している。</p>
--	---

主担当：山本構成員

有効性	<p><input checked="" 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>高線量放射線治療後の脳浮腫に対する外科治療が限定的 (壊死部の外科的切除は不可能な例も多い) かつ侵襲的であり、内科治療は確立しておらず成績も不良であることを考えると、本薬剤が従来治療に比べて大幅に有効と示唆される成績であると考えられる。</p>	

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

コメント欄：

投与開始から投与終了後 30 日までの有害事象発現率が 87.8% (副作用 61.0%)、Grade 3 以上の有害事象発現率が 24.4%と低くはないものの、本薬剤の適応内での使用時の発現率と大きな齟齬はない。なお、本薬剤では腫瘍関連出血、脳出血等の報告があるが、本試験でも頭蓋内出血が 2 件見られている。本薬剤による頭蓋内出血のリスクへの影響についてはさらなるデータが集積されたうえで、リスク・ベネフィット・バランスの観点から検討されるべきと考える。

技術的成熟度	<p><input checked="" 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>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>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>D. その他</p>
--------	---

コメント欄：

脳神経外科医の管理下で、がん薬物療法に習熟した医師または薬剤師が投与を行うのであれば、差し支えないと考える。なお、対象となる患者は通常脳腫瘍を専門とする脳外科医の治療下にあると考えられるため、一般医家等に使用が拡散する可能性は少ないと思われる。

総合的なコメント欄	非盲検単群試験ではあるが、本薬剤の有用性を示唆する成績を示したと考える。
-----------	--------------------------------------

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	対象患者が少なく一定規模の治験実施が困難な領域でもあり、薬事承認申請に向けた参考資料として適切に使用されれば、効率化に資する可能性は高い。本試験では脳浮腫の診断にF-BPA/C-Met PETを用いており、診断法の申請の効率化にも資する可能性がある。
--	---

副担当：手良向構成員

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>現存治療に効果不十分な症候性脳放射線壊死患者に対するベバシズマブ投与（最大6回）により、かなり高い浮腫の改善割合（30/38、95%信頼区間：63%～90%）が得られている。ただし、投与終了後3か月までは改善割合が60%を超えているが、6か月では40%程度、9か月以降は20%未満と改善割合が低下している。長期にわたる効果の持続が認められていないため、レジメンを工夫する余地はあると思うが、有効性は期待できると考える。</p> <p>なお、最終解析時に主要評価項目の定義がプロトコルから変更されている（表9-8-1）。1年間追跡された症例が約半数ということも理由の1つと推察されるが、変更の理由、および事前に定めた帰無仮説（奏効割合：20%）をそのまま用いることの合理的根拠について説明が必要である。</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 checked="" 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>試験治療が行われた回数の平均は5.6回（最大6回）と高く、有害事象により中止の割合（7.3%）も低い。重篤な有害事象は7件（7例）であり、因果関係を否定できないものは1件（肺血症による死亡）である。長期投与に関するリスクは不明であるが、今回のレジメンでの安全性リスクは許容可能と考える。</p>	

技術的成熟度	<p><input checked="" 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 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</p>
--------	---

	<p>医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>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>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>脳神経外科医の管理下で、がん薬物療法に習熟した医師または薬剤師が投与を行うことが可能であれば、成熟度について特段の条件は必要ないとする。</p>	

副担当：寺本技術委員

有効性	<p><input checked="" 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>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>
<p>コメント欄：</p> <p>脳腫瘍の放射線治療に際して生ずる放射線壊死(広範な脳浮腫)に対する有効な治療が無かったことを考えると A 判定とすべきである。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>一般の薬剤と比較すると、有害事象や副作用の比率は高いようであるが、5%以上発現した Grade3 以上の有害事象は無かったとされている。</p> <p>脳の放射線壊死は極めて難治であり、しばしば致命的病態でもあるため報告された有害事象などは許容範囲であると判断する。</p>	

技術的成熟度	<p><input checked="" 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>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は</p>
--------	--

	<p>医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>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>D. その他</p>
--	--

コメント欄：

脳腫瘍の放射線治療とそのフォローは大半が大学病院あるいは大病院の脳神経外科医（一部は放射線科医）が行っており、他の診療科医や一般医家が治療することは無い。放射線壊死に関してもけいれん発作や神経症候の悪化の時点では、神経内科医や一般医家が関与するとしても、治療に関しては脳神経外科の専門医に紹介されてくる。

従って、たとえ細かい注釈をつけなくとも、脳腫瘍を専門とする脳神経外科医しか本治療法を用いることは無いと言える。