

(別添様式1-2)

## 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（3））

## 1. 要望内容に関連する事項

<b>要望者</b> (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本脳神経外科学会、日本放射線腫瘍学会、日本定位放射線治療学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名； ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名； )	
<b>要望する品目</b>	<b>成分名</b> (一般名)	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	<b>関連企業名</b> (ある場合)	中外製薬株式会社
	<b>国内関連学会</b>	日本核医学会 (選定理由) 当学会は脳放射線壊死の診断を主として扱う学会であるため。
	<b>募集対象の分類</b> (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの <input type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの <small>※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。</small> <input checked="" type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの
<b>要望内容</b>	<b>効能・効果</b> (要望する効能・効果について記載する。)	脳放射線壊死に起因する脳浮腫
	<b>用法・用量</b> (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回5 mg/kgを点滴静注する。投与間隔は2週間とする。3回投与し、浮腫の増悪が認められない場合は更に同じ投与間隔で3回投与し、計6回の投与とする。
	<b>備考</b>	第1回受付時の要望番号280と同一内容である。今回、先進医療Bで実施した臨床試験の結果（総括報告書は第30回先進医療技術審査部会により評価済み）等を新たなエビデンスとして追加して提出した。

		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)	約 3000 人～1 万人 <推定方法> 症候性放射線脳壊死の頻度としては、近年では Ruben らの報告がある。グリオーマに放射線治療を行った 426 例の検討では、21 例が症候性放射線脳壊死(4.9%)に陥っており、発生率としては 13%/3 年であった。60 Gy, 30 fraction で照射した場合では 10%に放射線脳壊死を認め、定位放射線治療を追加した場合 19%となる。放射線脳壊死の危険因子としては、総放射線照射量、生物学的効果線量、1 fraction の放射線量が影響を及ぼした (Ruben et al.)。 全国脳腫瘍統計第 14 版(Neurologia medico-chirurgica 57, 2017)によれば、我が国での原発性脳腫瘍の発症件数は年間およそ 5000 人が登録され、その 30%程度がグリオーマであり、10%が放射線脳壊死に陥るとすれば 150 名程度が年間発症数となる。 転移性脳腫瘍は年間患者数が 10 - 35 万人と推定される。その根拠は剖検によるがん患者数の脳転移の頻度は 10-35%と報告され (Hojo, et al 1982)、国立がん研究センターの 2016 年のがん予測統計による全がん患者の年間罹患患者数(101 万人)から推定できる。文献によれば、脳転移の患者中 31%が定位放射線治療を受ける。(Fabi, et al 2011) Booth および Minniti らの報告によればその 10%程度が脳浮腫により放射線脳壊死として症候を呈する。よって年間発症数を 3 万人と見積もれば、治療を必要とする定位照射後の放射線脳壊死は 3000 人程度と推定される。 原発性脳腫瘍、転移性脳腫瘍双方を原因疾患とする症候性放射線脳壊死は年間 3000 例を超えると推定する。  文献 Ruben JD et al.: Int J Radat Oncol Biol Phys 65: 499-508, 2006 脳腫瘍全国統計 14 版 Neurologia medico-chirurgica 57:1-102 2017 Hojo S, et al:Pathology of metastases affecting the central nervous system. In Takakura K et al., eds. Metastatic tumors of the central nervous system. Igaku-Shoin, Tokyo, pp5-111, 1982 Fabi A, et al.: Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 30:10, 2011, Booth D et al: Neuro-Oncology 15:1257-1263, 2013 Minniti G, et al:Radiat Oncol 6:48, 2011	

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性        (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患        (上記の基準に該当すると考えた根拠)        放射線脳壊死が症候性となる機序は、壊死に起因する脳浮腫による。(Leeman JE, et al.) その場合は頭蓋内圧亢進、痙攣、麻痺、失語等重篤な症状を呈し(Na A, et al.)、発症初期にはステロイドホルモンに応答することもあるが、多くは不応であり、ステロイドホルモンによる有害事象も問題となる。(Greenberg, Handbook of neurosurgery)</p> <p>Deibert らによれば、彼らの症候性放射線脳壊死症例の 86%(25 例)においてステロイドホルモンが無効であることより、ベバシズマブの使用に移行している。</p> <p>文献        Leeman JE, et al:Neuro-Oncology 15:1732-1738        Na A, et al.,:Asia-Pacific J. of Clin. Oncol 10:11-21, 2014        Greenberg MS. Cranial radiation. Handbook of neurosurgery. Sixth edition. New York, Thieme, 2006, 535-536        Deibert CP et al :J Neuro-Oncol 115:217-223, 2013</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている        (上記の基準に該当すると考えた根拠)        厚生労働科学研究費の補助による第3項先進医療において極めて有効な成績が示された。        極めて有効と判断した根拠は、Nonoguchi らの報告を基に算定したベバシズマブ以外の内科的治療法による奏効率より、本先進医療での結果が統計学的な有意差をもって、ベバシズマブによる治療が有効であると判断できたことによる。具体的には、下記先進医療 B での実績に示すように、主要評価項目である「脳放射線壊死に起因する脳浮腫の改善 (効果判定: 奏効) が 78.9%の患者(38 例中 30 例)で認めた。(p&lt;0.0001) 詳細は下記先進医療 B での実績を参照のこと。</p> <p>文献</p>
---	--

	Nonoguchi N, et al: J Neurooncol 105:423-431, 2011 TRIBRAIN1114 試験実施計画書 (29 ページ、目標症例数の設定根拠)
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備考	

## 2. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相 の医師主導 治験の実施 状況	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線	
	臨床試験登 録 I D	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連する 事項)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連する 事項)	
	中間解析又は 最終解析結果 の概要	
備考		
優れた試験 成績が論文 等で公表さ れているも の	〔論文等における試験成績の概要〕	
	※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」 に記載すること。	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線	
	根拠とする論 文等の名称	
	臨床試験登 録 I D	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連する 事項)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連する 事項)	
試験成績の概 要		
特に優れた試 験成績と判断 した理由		

	<p>希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由（該当する場合には記載する。）</p>													
	<p>備考</p>													
<p>先進医療 B での実績</p>	<p> <input type="checkbox"/> 未実施      <input type="checkbox"/> 実施中      <input checked="" type="checkbox"/> 終了         </p> <p>[先進医療 B の概要]</p> <table border="1" data-bbox="406 851 1283 2016"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="406 851 1283 896"> <p>要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 896 616 992"> <p>臨床試験登録 ID</p> </td> <td data-bbox="616 896 1283 992"> <p>UMIN-ID : UMIN000005391、TRIBRAIN1114</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 992 616 1133"> <p>効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</p> </td> <td data-bbox="616 992 1283 1133"> <p>脳放射線壊死に起因する浮腫</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1133 616 1368"> <p>用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</p> </td> <td data-bbox="616 1133 1283 1368"> <p>ベバシズマブ 5mg/kg, 2 週に一度、3 回投与を行った。ただし、3 回目投与後に MRI 撮影を行い、浮腫の増悪が認められない場合は同じ投与間隔で更に 3 回投与し、計 6 回の投与で治療終了とした。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1368 616 2016"> <p>実績の概要 (結果が得られている場合)</p> </td> <td colspan="2" data-bbox="616 1368 1283 2016"> <p>本試験は、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）にても神経症状の改善もしくは安定化が得られず、効果不十分と主治医が判断し、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った。主要評価項目と副次評価項目を次に示した。</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脳放射線壊死に起因する脳浮腫の改善（効果判定：奏効）・・・奏効例は、30%以上投与前脳浮腫体積が縮小した状態が 1 ヶ月以上継続した患者</li> </ul> <p>[副次評価項目]</p> </td> </tr> </table>			<p>要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線</p>		<p>臨床試験登録 ID</p>	<p>UMIN-ID : UMIN000005391、TRIBRAIN1114</p>	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</p>	<p>脳放射線壊死に起因する浮腫</p>	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</p>	<p>ベバシズマブ 5mg/kg, 2 週に一度、3 回投与を行った。ただし、3 回目投与後に MRI 撮影を行い、浮腫の増悪が認められない場合は同じ投与間隔で更に 3 回投与し、計 6 回の投与で治療終了とした。</p>	<p>実績の概要 (結果が得られている場合)</p>	<p>本試験は、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）にても神経症状の改善もしくは安定化が得られず、効果不十分と主治医が判断し、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った。主要評価項目と副次評価項目を次に示した。</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脳放射線壊死に起因する脳浮腫の改善（効果判定：奏効）・・・奏効例は、30%以上投与前脳浮腫体積が縮小した状態が 1 ヶ月以上継続した患者</li> </ul> <p>[副次評価項目]</p>	
<p>要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線</p>														
<p>臨床試験登録 ID</p>	<p>UMIN-ID : UMIN000005391、TRIBRAIN1114</p>													
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</p>	<p>脳放射線壊死に起因する浮腫</p>													
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</p>	<p>ベバシズマブ 5mg/kg, 2 週に一度、3 回投与を行った。ただし、3 回目投与後に MRI 撮影を行い、浮腫の増悪が認められない場合は同じ投与間隔で更に 3 回投与し、計 6 回の投与で治療終了とした。</p>													
<p>実績の概要 (結果が得られている場合)</p>	<p>本試験は、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）にても神経症状の改善もしくは安定化が得られず、効果不十分と主治医が判断し、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った。主要評価項目と副次評価項目を次に示した。</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脳放射線壊死に起因する脳浮腫の改善（効果判定：奏効）・・・奏効例は、30%以上投与前脳浮腫体積が縮小した状態が 1 ヶ月以上継続した患者</li> </ul> <p>[副次評価項目]</p>													

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脳放射線壊死に起因する脳浮腫の減少（効果判定：効果あり又は奏効）</li> <li>・ 減少例は、30%以上投与前脳浮腫体積が縮小した患者</li> <li>・ 脳放射線壊死に起因する脳浮腫の増悪（効果判定：増悪）</li> <li>・ 増悪例は、投与前を含めた経過中の最小の脳浮腫体積から25%以上増加した患者</li> <li>・ 脳放射線壊死に起因する脳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</li> <li>・ 臨床症状の改善（Karnofsky Performance Scoreの10%以上の改善）</li> <li>・ 造影域の減少</li> <li>・ 有害事象</li> </ul> <p>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。</p> <p>有効性の解析は、最大の解析対象集団（以降FASと称す）の38例を解析対象とした。投与終了後1年までに脳浮腫の改善（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&lt;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。</p> <p>投与終了後1年までに脳浮腫の減少（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。なお脳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。脳浮腫領域の体積は平均値（標準偏差）で登録時146.8 (83.8) cm<sup>3</sup>が、1ヵ月目で67.2 (48.4) cm<sup>3</sup>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) cm<sup>3</sup>、6</p>
--	--

		<p>カ月目で 92.4 (84.1) cm<sup>3</sup>、9 カ月目で 99.5 (58.9) cm<sup>3</sup>、12 カ月目 118.3 (83.5) cm<sup>3</sup> となったが登録時の値を超えることはなかった。経過期間中に脳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 カ月 (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 カ月であった。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 カ月であった。上記有効性の評価項目について、試験実施計画書遵守集団 (PPS、20 例) についても FAS と同様の結果が得られた。</p> <p>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) であり、Grade 3 以上の有害事象の発現率は 24.4 (10/41 例) であった。</p> <p>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) で生じ</p>	
--	--	--	--

		<p>た。</p> <p>Grade 3以上の有害事象は10例16件(高血圧、痙攣、アラニンアミノトランスフェラーゼ異常が2例2件、十二指腸閉塞、潰瘍性大腸炎、尿道炎、肺炎、蜂巣炎、貧血、斑状丘疹状皮疹、γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常、栄養状態異常、白血球数異常が1例1件)で生じた。</p> <p>重篤な有害事象は7例7件(十二指腸閉塞、腫瘍再発による死亡、脳梗塞発症による機能障害、原病増悪、肺塞栓症、肺炎、敗血症の全てが1例1件)で生じた。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。</p> <p>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。試験期間(1年間)における死亡例は6例であり、死亡率は14.6%(6/41例)であった。この6例の死亡理由はそれぞれ脳腫瘍、放射線壊死と脳腫瘍のどちらか(鑑別困難)、肺塞栓症、肺炎、敗血症、詳細不明であった。</p>	
	備考	<p>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)%(27/38例)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。</p>	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>放射線脳壊死(BRN)に対するペバシズマブの治療効果、副作用等に関する無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献を細大漏らさず検討するため、2017年3月までに公表された文献のうち、PubMed、医中誌、Cochrane Libraryより以下の検索式でhitした文献181編と上記先進医療の結果を詳細に検討した。

(radio-necrosis OR radionecrosis OR radiation-necrosis OR radiation necrosis OR radiation injuries OR radiation injury OR radiation damage

OR radiation-damage OR "radiation damage")) AND ((cerebral OR brain OR central nervous system))) AND (((anti-vegf therapy OR anti-vegf antibody OR (anti vascular endothelial growth factor AND (therapy OR antibody)) OR bevacizumab OR avastin)

これにより BRN に関するベバシズマブの治療効果、副作用等に関しては、ランダム化比較試験(RCT)と前向き多施設共同研究が1編ずつ、総説(レビュー、メタアナリシスを含む)が4編しか報告がなく、よって文献を6編に絞込んだ。以下本項((1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況)に RCT と前向き多施設共同研究の報告を紹介し、次項((2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況)に総説(レビュー、メタアナリシスを含む)4編の概要を紹介する。

#### <海外における臨床試験等>

- 1) Levin V, et al: Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:1487-1495, 2011.

14例の難治性症候性放射線脳壊死の症例を7例の placebo 投与群、7例の試験治療群に無作為に分け、試験治療群では 7.5mg/kg のベバシズマブを3週に一度、4回投与し、浮腫の改善を主要評価項目、造影域の縮小、臨床症状の改善、ステロイドホルモンの減量を副次評価項目として調査を行った RCT である。試験治療群では浮腫は全例改善を認めたが、偽薬投与群では全例悪化した。すべての偽薬投与群でも cross-over を行うことにより、全例軽快しており、RCT として本治療法の有効性を証明している。造影域の改善、臨床症状も試験治療群では全例軽快し、ステロイドホルモンの減量は80%の症例で可能であった。有害事象としては6名の患者(55%)で認め、誤嚥性肺炎、肺塞栓症、上矢状静脈洞血栓症の3例が重篤な有害事象(SAE)として挙げられ、小動脈の虚血性変化3例が non-SAE として報告されている。

#### <日本における臨床試験等※>

- 1) TRIBRAIN1114 (ICH-GCP 準拠の先進医療 B)

論文としては” A prospective multicenter single-arm clinical trial of bevacizumab for patients with surgically untreatable symptomatic brain radiation necrosis”として *Neuro-Oncology Practice* 誌に受理された。Furuse M: *Neuro-Oncology Practice* 3:272-280, 2016

(doi: 10.1093/nop/npv064)

内容については上記先進医療 B の概要ならびに添付資料 11 「TRIBRAIN1114 先進医療に係る総括報告書」を参照いただきたい。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Lubelski D: Bevacizumab for radiation necrosis following treatment of high grade glioma: a systematic review of the literature. J Neurooncol. Dec;115(3):317-22, 2013

7 編の論文、30 例(年齢、用いた放射線治療法による規定なし、原因疾患は高悪性度神経膠腫)の症例による review である。

症候性放射線脳壊死に対するベバシズマブの治療効果、有害事象を検討し、全例で浮腫の軽快を報告している。有害事象は 18 名(62%)で認められ、その内訳は深部静脈血栓症、肺塞栓症、視野障害の悪化、片麻痺の悪化、肺炎、痙攣、倦怠感、脳浮腫の画像での増悪であった。

2) Tye K, et al : An analysis of radiation necrosis of the central nervous system treated with bevacizumab. J Neurooncol. 117(2):321-7, 2014

16 編の論文からの症候性放射線脳壊死に対するベバシズマブの治療効果、有害事象に対する review であり、年齢、用いた放射線治療法による規定はなく、原因疾患も脳動静脈奇形を含み、原因疾患の規定のない、74 症例からの成績を紹介している。検討項目と結果を列記する。

MR 上の浮腫の改善は 97%、何らかの症状の改善は 79%で認めた。有害事象は Levin らの 2011 年の報告と同じである。

3) Delishaj D, et al : Bevacizumab for the Treatment of Radiation-Induced Cerebral Necrosis: A Systematic Review of the Literature. J Clin Med Res. 2017;9(4):273-80, 2017

21 編の論文で紹介された、症候性放射線脳壊死に対するベバシズマブの治療効果、有害事象について 125 症例を検討している。症例の選択に関しては、年齢、原因疾患、用いた放射線治療法に規定は設けられていない。検討項目と結果を列記する。

MR 上の浮腫および造影体積の改善は中央値でそれぞれ 60%および 64%であり、ほぼ全例でステロイドホルモンの減量が可能であった。臨床症状の改善は 91.2%の症例で認めた。Grade 3 以上の有害事象は 2.4%のみで、肺塞栓症であった。Grade 2 以下の有害事象は、肺塞栓症(3%)、高血圧症(5%)、尿路感染症(1%)、倦怠感(1%)、タンパク尿(1%)、上矢状静脈洞血栓症(1%)、嚥下性肺炎(1%)、敗血症を伴う肺炎(1%)と許容できるものと考えられた。

4) Drezner N. et al : Treatment of pediatric cerebral radiation necrosis: a systematic review. J Neurooncol 130:141-8, 2016

この報告のみ、21 歳以下の放射線脳壊死の発症率、ベバシズマブを含めた治療法の奏効率、有害事象をまとめた review である。11 報の論文、806 例の症例のうち、放射線脳壊死を認めたのは 37 例(4.6%)であった。このうち 11 例でステロイドホルモンとベバシズマブの併用治療が行われ、評価可能症例では 90%で画像上の効果を認めた。有害事象としてはベバシズマブの影響を否定しえない有害事象は 1 例で脳幹の梗塞を認めた。

(3) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) Yonezawa S, et al.: Bevacizumab treatment leads to observable morphological and metabolic changes in brain radiation necrosis. *J Neurooncol*;119(1):101-9, 2014.

9例のBRNに対する後方視的コホート研究である。主要評価項目はMRでの浮腫および造影病変の改善であり、全例で効果を認めた。副次評価項目は臨床症状の改善であり、7例(77.8%)に何らかの改善を認めた。有害事象は3名(33%)に見られ、Grade 2までの血球減少であった。

2) Furuse M, et al.: Bevacizumab treatment for symptomatic radiation necrosis diagnosed by amino acid PET. *Jpn J Clin Oncol*;43(3):337-341, 2013  
13例のBRNに対する後方視的コホート研究である。ベバシズマブの投与が複数回継続された11例が検討され、9例で顕著な浮腫の改善を認めた。この11例では頭蓋内出血等の重篤な副作用は認めていないが、投与の中止を要した2例で頭蓋内出血、突発性の心肺停止がSAEとして報告されている。

(4) 上記の(1)から(3)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 脳放射線壊死に起因する脳浮腫

<要望用法・用量について>

1) ベバシズマブとして1回5 mg/kgを点滴静注する。投与間隔は2週間とする。3回投与し、浮腫の増悪が認められない場合は更に同じ投与間隔で3回投与する。

<臨床的位置づけについて>

1) ステロイドホルモン等の治療に不応の症候性放射線脳壊死に対しては躊躇せず治療を行う。「放射線脳壊死の診療ガイドライン」は表記4学会において承認の上で出版を行った。その中でも本治療は推奨グレードBとして推奨されている。本項に関する文献はこのガイドラインも含め9編(下記参考文献13-21)を参照いただきたい。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 先進医療B試験において、既存治療で無効な放射線脳壊死に起因する浮腫に対して有効性・安全性が確認されたため、試験の実施は必要ないと考える。

## 5. 備考

--

## 6. 参考文献一覧

- 1) Ruben JD et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 65: 499-508, 2006
- 2) 脳腫瘍全国統計 14 版 Neurologia medico-chirurgica 57:1-102 2017
- 3) Hojo S, et al: Pathology of metastases affecting the central nervous system. In Takakura K et al., eds. Metastatic tumors of the central nervous system. Igaku-Shoin, Tokyo, pp5-111, 1982
- 4) Fabi A, et al.: Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 30:10, 2011,
- 5) Booth D et al: Neuro-Oncology 15:1257-1263, 2013
- 6) Minniti G, et al: Radiat Oncol 6:48, 2011
- 7) Leeman JE, et al: Neuro-Oncology 15:1732-1738
- 8) Na A, et al.: Asia-Pacific J. of Clin. Oncol 10:11-21, 2014
- 9) Greenberg MS. Cranial radiation. Handbook of neurosurgery. Sixth edition. New York, Thieme, 535-536, 2006
- 10) Deibert CP et al : J Neuro-Oncol 115:217-223, 2013
- 11) Nonoguchi N, et al: J Neurooncol 105:423-431, 2011
- 12) TRIBRAIN1114 試験実施計画書 (第 5.1 版)
- 13) Levin VA, et al: Int J Radiat Oncol Biol Phys 79:1487-1495, 2011.
- 14) Furuse M., et al: Neuro-Oncology Practice 3:272-280, 2016
- 15) Lubelski D: BJ Neurooncol. 115(3):317-22, 2013
- 16) Tye K, et al : J Neurooncol. 117(2):321-7, 2014
- 17) Delishaj D, et al : J Clin Med Res. 2017;9(4):273-80, 2017
- 18) Drezner N. et al : Treatment of pediatric cerebral radiation necrosis: a systematic review. J Neurooncol 130:141-8, 2016
- 19) Yonezawa S, et al.: J Neurooncol.;119(1):101-9, 2014.
- 20) Furuse M, et al: Jpn J Clin Oncol;43(3)337-341, 2013
- 21) 症候性放射線脳壊死ガイドライン作成委員会: 症候性放射線脳壊死ガイドライン。脳神経外科ジャーナル 26: 287-306, 2017