

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 (募集対象 (3))

1. 要望内容に関連する事項

会社名	中外製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV S - 8
	成分名 (一般名)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
	募集対象の分類 (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  ※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。 <input checked="" type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	脳放射線壊死に起因する脳浮腫
	用法・用量 (要望された用法・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。
	備考	(特記事項等) 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 1,295 人

＜推定方法＞

人口動態統計・患者調査<sup>1)</sup>によれば、脳浮腫の患者数は 0 と記載されている。また、症候性放射線脳壊死の疾患頻度について、本邦からの報告は知る限り無い。しかしながら、本邦における原発性脳腫瘍及び転移性脳腫瘍の罹患者数、及び放射線治療患者数から、以下のように推定した。

国立がん研究センターがん情報サービスによるがん登録・統計<sup>2)</sup>によると、2017 年の脳・中枢神経系腫瘍の年間罹患予測数は 4,900 人とされており、また、全国脳腫瘍統計第 14 版<sup>3)</sup>によると、本邦において原発性脳腫瘍に対する手術/放射線療法、手術/化学放射線療法、化学放射線療法、及び放射線療法を受けた患者割合はそれぞれ 8%、22%、1.2%、及び 1.4%とされている。このことから、32.6%の患者が原発性脳腫瘍において放射線療法を受けていると推定され、4,900 人のうち 32.6%の約 1,600 人が放射線治療を受けていると推定される。原発性脳腫瘍に対する放射線療法を受けた患者のうち、既報告から約 5%に症候性放射線脳壊死の発症が認められると推定すると<sup>4-6)</sup>、2017 年では約 80 人と推定される。

一方で、転移性脳腫瘍については、その発現頻度は原発癌の部位により異なると考えられる。本邦において、原発部位による脳転移の頻度を集計した詳細な報告はないものの、原発部位腫瘍の診断後 1 ヶ月以内に脳転移を発症する患者は、乳癌、結腸・直腸癌、腎細胞癌、及び肺癌においてそれぞれ 0.4%、0.1%、1.7%、及び 7.8%とする報告がある<sup>7)</sup>。2017 年の全がん患者の年間罹患予測数<sup>2)</sup>に対するこれらの癌腫の罹患者数割合をもとに推定すると、2017 年の転移性脳腫瘍の有病者数は約 28,000 人と推定される。転移性脳腫瘍患者のうち 31%が定位放射線治療を受けるとされる報告<sup>8)</sup>から、約 8,680 人が放射線治療を受け、そのうち、既報告から最大で約 14%に症候性放射線脳壊死の発症が認められると推定すると<sup>9-11)</sup>、2017 年では約 1,215 人と推定される。

これらのことから、原発性脳腫瘍に対する放射線治療、及び転移性脳腫瘍に対する放射線治療によって、症候性放射線脳壊死を発症し、本治療法の対象となりうる患者は約 1,295 人と推定される。

<p>現在の国内開発状況</p>	<p> <input type="checkbox"/>現在開発中  <input type="checkbox"/>治験実施中                      <input type="checkbox"/>承認審査中                      )  <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない  <input type="checkbox"/>承認済み                      <input type="checkbox"/>国内開発中止                      <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし                      )  (特記事項等) </p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/>あり            <input type="checkbox"/>なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由)  ただし、公知申請のみ。  先進医療 B で実施された TRIBRAIN1114 試験<sup>12)</sup>および、海外で実施されたランダム化比較試験<sup>13)</sup>において、ベバシズマブは脳放射線壊死に起因する脳浮腫に対する有効性、安全性が示されている。希少疾病用医薬品の該当性の項に記載した通り、推定年間罹患数は 1,295 人であり、検証試験を実施することは困難であること、および、速やかに医療現場の要望に応じるために公知申請のスキームを用いたいと考えている。 </p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」の該当性(該当するものにチェックし、類した根拠について記載)</p>	<p> 1. 適応疾病の重篤性  <input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)  <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  <input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない  (上記に分類した根拠)  ・放射線脳壊死における症状の発現は、原因疾患の如何、用いた放射線の種類の如何にかかわらず、壊死巣周囲に増加する反応性アストログリアによる VEGF 過剰産生に基づき、脆弱な新生血管から血漿成分が漏出することが原因と考えられるという報告を認める<sup>14)</sup>。症候性放射線脳壊死は、頭蓋内圧亢進、痙攣、麻痺、失語等の重篤な症状を呈する(Na A, et al.<sup>15)</sup>)。内科的治療としては、ステロイドホルモンが慣習的に使用されてきた(Greenberg, Handbook of neurosurgery<sup>16)</sup>) が、その治療効果の客観的な評価に対する信頼すべき報告はなく、長期にわたる服用により、免疫抑制、精神変化、内分泌障害、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症、体重増加等の副作用が生じ、患者の日常生活動作(ADL)に対する悪影響は大きいとされる<sup>17)</sup>。  2. 医療上の有用性 </p>

る。)	<input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) ・Nonoguchi ら <sup>14)</sup> 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、先進医療 B で実施された TRIBRAIN1114 試験の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が 78.9% の患者 (38 例中 30 例) で認めた (p<0.0001) こと、及び同試験において一定の安全性が確認されたことから、ベバシズマブによる治療が有効であると考えられる <sup>12)</sup> 。 ・Levin ら <sup>13)</sup> は、小規模ながら二重盲検によるランダム化比較試験により、ベバシズマブの有効性を報告している。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導試験の実施状況	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導試験の概要〕	
	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に下線	
	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に下線	
	根拠とする論文等の名称	
	臨床試験登録ID	
	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	
	希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由(該当する場合に記載する。)	
備考		

先進医療 B での実績	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中	
	〔先進医療 B 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に下線	
	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）	
	実績の概要 （結果が得られている場合）	
備考		

### 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>

学会より提出された要望書への補足事項は、以下のとおりである。

- ・教科書での記載状況を「（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」に追記した。
- ・本邦での臨床使用実態に関する文献について、論文 3 報を追加した。また、学会抄録での少数例の臨床報告をデータベース（医中誌、メディカルオンライン）で検索し、その結果を「（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」へ記載した。

※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) 総説，メタ・アナリシス等の報告状況

2) 教科書での記載状況

DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th Edition<sup>18)</sup>

Levin ら<sup>13)</sup>のランダム化二重盲検プラセボ対照 2 群比較試験に基づき，ステ

ロイド抵抗性の放射線脳壊死に対しては、ベバシズマブが最もエビデンスに基づく治療であると記載されている。

(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) 本邦での臨床使用実態に関する文献

Furuuchi K et al. Reenlargement of radiation necrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastasis from lung cancer during bevacizumab treatment. *Respir Investig.* 2017; 55:184-187. <sup>19)</sup>

本文献は、1例の症例報告である。患者は55歳男性で、肺腺癌が脳転移したため定位放射線治療された。14カ月後に右側不全片麻痺を発症し、MRIにより脳浮腫が確認された。放射線脳壊死と診断され、ベバシズマブ投与（7.5 mg/kgを4週毎）が開始された。初回投与後から病変は改善したが、8カ月後に増悪し、ベバシズマブを9コースで中止し、外科的切除となった。

Yano H et al. Changes in protein level in the cerebrospinal fluid of a patient with cerebral radiation necrosis treated with bevacizumab. *Clin Med Insights Oncol.* 2014; 8:153-7. <sup>20)</sup>

本文献は、1例の症例報告である。患者は32歳女性で、星細胞腫治療のため手術及び放射線療法が施行された。症候性放射線脳壊死が進行し、水頭症を発現した。脳脊髄液中のタンパク濃度が高値であったため、脳室ドレナージが選択された。患者は乳癌を併発していたため、ベバシズマブ（10 mg/kgを2週毎）＋パクリタキセル併用療法が選択された。2コース後にシャント術が施行された。10コース後では、脳脊髄液中タンパク濃度は投与前の半分以下であった。

Furuse M et al. Repeated treatments with bevacizumab for recurrent radiation necrosis in patients with malignant brain tumors: a report of 2 cases. *J Neurooncol.* 2011;102:471-5. <sup>21)</sup>

（本文献は、症候性放射線脳壊死診療ガイドラインの引用文献番号3）

本文献は、再発放射線脳壊死に対し、ベバシズマブ再投与した症例に関する2例の症例報告である。

1例は39歳男性で膠芽腫と診断され部分切除術後にホウ素中性子捕捉療法及び放射線療法が施行された。11カ月後に病巣周囲浮腫を伴う左側不全片麻痺及び痙攣が発現した。もう1例は57歳女性で肺癌の脳転移と診断され放射線療法が施行された。3カ月後にコントロール不能な痙攣及び病巣周囲浮腫を伴う片麻痺が発現した。

両症例ともアミノ酸をトレーサーとしたPETで放射線壊死が疑われた。ステロイド、抗凝固薬、ビタミンEには不応であり、ベバシズマブ（5 mg/kgを2

週毎)が6サイクル投与された。投与後に浮腫の軽減及び神経症状改善が認められた。

2 症例ともベバシズマブ投与終了後、数か月で臨床症状の悪化及び浮腫の悪化が確認されたため、ベバシズマブが再投与されたところ、再度浮腫の軽減が認められた。

## 2) 少数例の臨床報告 (学会抄録)

報告者・所属・報告学会 演題名				
	年齢・性別	原発	BEV 投与	結果概要
1	佐伯澄人ら・東北公済病院乳腺外科・第 25 回日本乳癌学会 <sup>22)</sup> 乳癌脳放射線壊死(brain radiation necrosis)に対するベバシズマブの使用経験			
	48 歳女性	乳癌	BEV+パクリ タキセル併用 (BEV 4 コー ス)	MRI 検査にて病変は縮小し、造影効果も減弱。周囲 の浮腫も縮小し、症状の改善を認めた。
	61 歳女性	乳癌	BEV+パクリ タキセル併用 (BEV 6 コー ス)	周囲浮腫の改善を認めた。
2	久光和則ら・国立病院機構米子医療センター外科・第 71 回日本大腸肛門病学会 <sup>23)</sup> 結腸癌脳転移のガンマナイフ後症候性脳放射線壊死に対してベバシズマブが有用であった一例			
	71 歳女性	結腸癌	BEV5mg/kg +カペシタピ ン併用 (BEV q2w 6 コース)	初回投与後 5 日後に臨床症状改善効果を認め、3 コ ース後にはほとんど麻痺を認めず、脳 MRI 検査で 著明な浮腫改善効果を認めた。
3	渡辺香奈ら・宮城県立がんセンター呼吸器内科・第 55 回日本肺癌学会東北支部会 <sup>24)</sup> 脳放射線壊死にベバシズマブが奏効した 1 例			
	55 歳男性	肺癌	BEV (詳細不 明)	BEV 投与を再開したところ、浮腫は著明に改善し、 ステロイドも不要となった。
4	西山明宏ら・倉敷中央病院呼吸器内科・日本肺癌学会中国・四国支部学術集会 <sup>25)</sup> 肺腺癌脳転移に対する定位放射線治療施行後の放射線脳壊死に対して Bevacizumab を使用し た 1 例			
	55 歳男性	肺腺癌	9 コース	1 コース後に痙攣は落ち着き、脳浮腫の軽減を認め、 ステロイドの漸減が可能となった。
5	栗原正輝ら・国立病院機構東京医療センター呼吸器科・第 56 回日本肺癌学会 <sup>26)</sup> 肺癌脳転移照射後の脳放射線壊死にベバシズマブが有効であった 1 例			
	58 歳女性	肺癌	BEV+エルロ チニブ併用	脳浮腫の所見及び歩行困難が改善し、自立歩行可能 となった。



中野浩輔ら・国立病院機構北海道がんセンター呼吸器内科・第 56 回日本肺癌学会 <sup>27)</sup> 脳放射線壊死を合併した肺癌に対する Bevacizumab の使用経験				
6	51 歳女性	EGFR 遺伝子変異陽性肺癌	BEV+エルロチニブ併用	3 症例全てで BEV 投与後数日から症状改善し、ステロイドやグリセオールの中止が可能となり、MRI でも脳壊死病変縮小と脳浮腫改善を認めた。
	70 歳女性	ALK 融合遺伝子陽性肺癌	BEV+ペメトレキセド併用	
	65 歳男性	混合型大細胞神経内分泌癌	BEV+ペメトレキセド併用	
武田美鈴ら・松本市立病院外科・第 38 回長野県乳腺疾患懇話会 <sup>28)</sup> ベバシズマブが奏功した脳放射線壊死の 1 例				
7	60 歳女性	乳癌	BEV+パクリタキセル併用	投与直後より中枢神経症状が改善した。
柳田正志ら・綾部市立病院呼吸器外科・第 54 回日本肺癌学会 <sup>29)</sup> ガンマナイフ治療後に発症した脳放射線壊死に対するベバシズマブによる治療経験				
8	73 歳男性	肺癌	BEV 5mg/kg +化学療法	脳浮腫の所見や歩行障害など神経症状に改善傾向を認めた。
森近大介ら・岡山赤十字病院呼吸器内科・第 51 回日本肺癌学会 <sup>30)</sup> サイバーナイフ後の放射性脳壊死に対しベバシズマブの投与が奏効した肺癌の 1 例				
9	69 歳男性	肺癌	BEV 7.5mg/kg 8 コース	MRI 所見, 神経学的所見は軽快を認めた。

#### (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) 先進医療Bで実施された TRIBRAIN1114 試験<sup>12)</sup>において、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)で認められている(p<0.0001)。また、小規模ながら二重盲検による海外ランダム化比較試験<sup>13)</sup>において、脳浮腫に対する本剤の有効性が報告されている。

以上から、要望の効能・効果は妥当であると考えられる。

##### < 要望用法・用量について >

1) 先進医療 B で実施された TRIBRAIN1114 試験<sup>12)</sup>における用法・用量は以下の通りであり、試験の結果、本剤の有効性、安全性が示されている。「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。」

海外で実施されたランダム化比較試験<sup>13)</sup>における用法・用量は以下の通りであり、試験の結果、本剤の有効性、安全性が示されている。「ベバシズマブ 7.5mg/kg、3 週に一度、4 回投与」。なお、両試験とも本剤の 1 週あたりの用量、および、本剤の投与期間は、それぞれ 2.5mg/kg、12 週となり同一で、本剤の総投与量は 30mg/kg である。2 つの臨床試験で有用性が示されていることから、1 回の投与量および投与間隔は異なるが、本剤の総投与量として、30mg/kg は妥当であると考ええる。

症候性放射線脳壊死診療ガイドライン<sup>17)</sup>においては、「2 週に 1 回、5mg/kg もしくは 3 週に 1 回 7.5mg/kg 投与が推奨される」と記載されている。

また、既承認の効能・効果である「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」においては、投与回数の制限は設けられていないものの、投与量および投与間隔は今回要望されている「5mg/kg、2 週に 1 回」、および海外ランダム化比較試験で用いられた「7.5mg/kg、3 週に 1 回」と同一であり、忍容性が認められている。

以上から、要望の用法・用量は妥当であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th Edition<sup>18)</sup>において、ステロイド抵抗性の放射線脳壊死に対しては、ベバシズマブが最もエビデンスに基づく治療であると記載されている。また、症候性放射線脳壊死診療ガイドライン<sup>17)</sup>において、放射線脳壊死に対する内科的治療で治療効果が得られなかった場合に、外科的治療(推奨グレード C1)、もしくは、ベバシズマブ治療(推奨グレード B)を行うことが推奨されている。外科的治療よりも高い推奨度であり、浮腫の改善やそれに伴う臨床症状の改善が期待できることから、ベバシズマブ治療の臨床的位置づけは高いと考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特になし

【理由】当該疾患の患者数が少なく、新たな検証試験の実施は相当の期間を要し困難であること、既に、先進医療 B でのデータが得られており、また、診療ガイドラインでベバシズマブ治療(推奨グレード B)が推奨されていること、本剤の忍容性は他の癌腫での治療において十分に確認できていることから追加試験なしでの公知申請は可能と考えている。

#### 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) 政府統計 平成 26 年患者調査 (傷病基本分類別), 総務省統計局 【企業-1】
- 2) 国立がん研究センターがん情報サービス がん登録・統計  
[http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/short\\_pred.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html) 【企業-2】
- 3) REPORT OF BRAIN TUMOR REGISTRY OF JAPAN (2005-2008) 14th Edition, Neurologia medico-chirurgica. 2017; 57: 9-102.
- 4) James E, et al. Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1981; 7: 243-52. 【企業-3】
- 5) Ruben JD, et al. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2006; 65:499-508.
- 6) Shaw E, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol. 2002; 20: 2267-76. 【企業-4】
- 7) Schouten LJ, et al. Incidence of Brain Metastases in a Cohort of Patients with Carcinoma of the Breast, Colon, Kidney, and Lung and Melanoma. Cancer. 2002; 94: 2698-705. 【企業-5】
- 8) Fabi A, et al. Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. 2011; 30: 10.
- 9) Telera S, et al. Radionecrosis induced by stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of surgery and outcome of disease. Journal of Neuro-Oncology. 2013; 113: 313-25. 【企業-6】
- 10) Minniti G, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. Radiat Oncol. 2011; 6:48.
- 11) Blonigen BJ et al. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 77:996-1001. 【企業-7】
- 12) Furuse M et al. A prospective, multicentre, single-arm clinical trial of bevacizumab for patients with surgically untreatable, symptomatic brain radiation necrosis. Neurooncol Pract. 2016; 3:272-280.
- 13) Levin VA 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. 2011; 79:1487-95.
- 14) Nonoguchi et al. The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain: pathological consideration of their potential roles. J Neurooncol. 2011; 105:423-31.

- 15) Na A, et al. Cerebral radiation necrosis. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014; 10:11-21.
- 16) Greenberg MS. Cranial radiation. *Handbook of neurosurgery*. Sixth edition. New York, Thieme, 2006, 535-536.
- 17) 症候性放射線脳壊死診療ガイドライン作成委員会 症候性放射線脳壊死診療ガイドライン *Jpn J Neurosurg*.2017; 26:287-306.
- 18) DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 10th Edition. Part V Practice of Oncology, Section 17 Treatment of Metastatic Cancer, 123 Metastatic Cancer to the Brain. 【企業-8】
- 19) Furuuchi K et al. Reenlargement of radiation necrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastasis from lung cancer during bevacizumab treatment. *Respir Investig*. 2017; 55:184-187. 【企業-9】
- 20) Yano H et al. Changes in protein level in the cerebrospinal fluid of a patient with cerebral radiation necrosis treated with bevacizumab. *Clin Med Insights Oncol*. 2014; 8:153-7. 【企業-10】
- 21) Furuse M et al. Repeated treatments with bevacizumab for recurrent radiation necrosis in patients with malignant brain tumors: a report of 2 cases. *J Neurooncol*. 2011;102:471-5. 【企業-11】
- 22) 佐伯澄人ら 日本乳癌学会総会プログラム抄録集 25回 Page544(2017.07) 【企業-12】
- 23) 久光和則ら 日本大腸肛門病学会雑誌 69巻抄録号 Page A171(2016.10) 【企業-13】
- 24) 渡辺香奈ら 肺癌 56巻5号 Page404(2016.10) 【企業-14】
- 25) 西山明宏ら 肺癌 54巻4号 Page251(2014.08) 【企業-15】
- 26) 栗原正輝ら 肺癌 55巻5号 Page537(2015.10) 【企業-16】
- 27) 中野浩輔ら 肺癌 55巻5号 Page440(2015.10) 【企業-17】
- 28) 武田美鈴ら 信州医学雑誌 63巻2号 Page123-124(2015.04) 【企業-18】
- 29) 柳田正志ら 肺癌 53巻5号 Page647(2013.10) 【企業-19】
- 30) 森近大介ら 肺癌 50巻5号 Page600(2010) 【企業-20】