

平成22年11月10日
大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「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」に対する
質問事項（平成22年10月27日）に対して以下の回答を行う。

- | |
|--|
| <p>1. 大阪医科大学での先行臨床研究（6例）はフィニッシュされていると考えるが、その結果について詳細に提示して下さい。また、6例の長期予後もわかる範囲で教えていただきたい。さらに、「自験例でも治療中に1例の死亡例を経験した」と記載されているが、本症例の臨床経過について具体的に教えていただきたい。</p> |
|--|

以下に回答を行う。

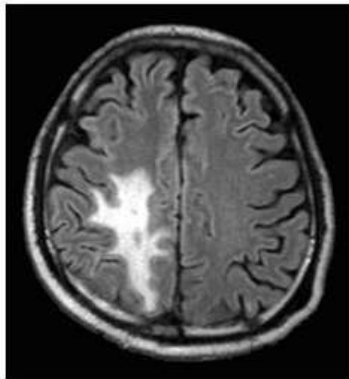
1 例目 39 歳男性

基礎疾患：神経膠芽腫

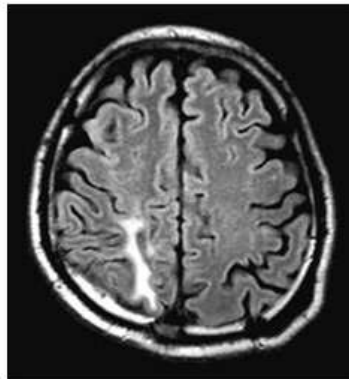
放射線治療：硼素中性子補足療法、引き続き 30Gy X 線治療

放射線壊死は上記治療終了 11 カ月後に痙攣、左片麻痺で発症。BPA-PET で放射線壊死と診断、抗凝固療法等の内科的治療に反応せず、初回ベバシズマブ治療後軽快したが、その 6 ヶ月後再度症状の出現と画像上増悪を観察。2 回目の治療により壊死は軽快したが、腫瘍再発により初回手術後 2 年 10 カ月で死亡。

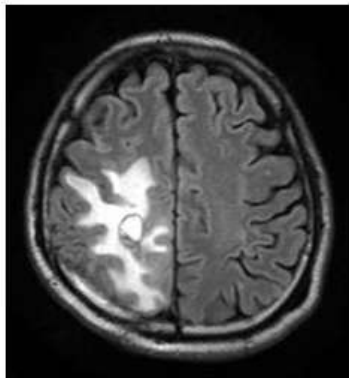
初回治療前



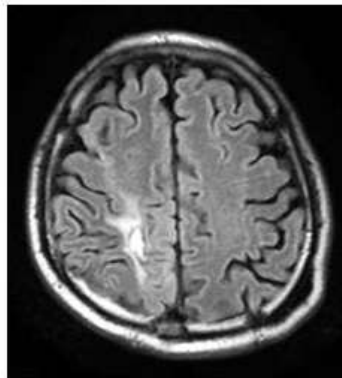
初回治療終了後



投与6ヶ月後
2回目治療前



2回目治療終了後



2 例目 57 歳、女性

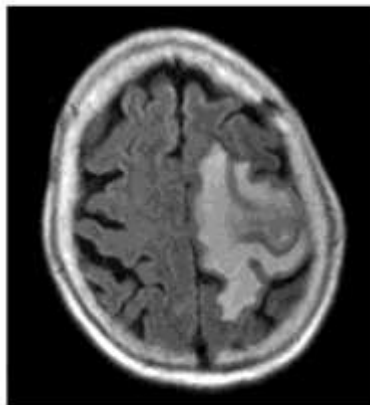
基礎疾患：転移性脳腫瘍（原発巣：肺癌）

放射線治療：脳転移巣に対して、定位放射線治療を 2 回施行

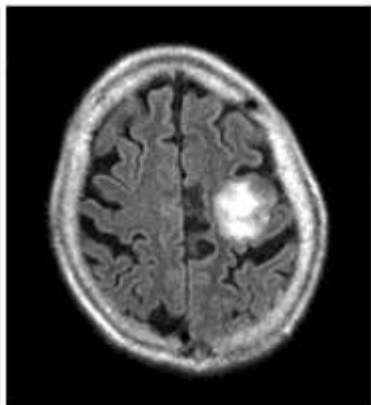
放射線壊死は 2 度目の定位放射線治療終了後 3 カ月に痙攣と右片麻痺で発症。BPA-PET で放射線壊死と診断、抗凝固療法等の内科的治療に反応せず、初回ベバシズマブ治療により歩行可能まで回復したが、その 3 ヶ月後再度麻痺の増悪と画像上増悪を観察。2 回目の治療により一部浮腫は軽快したが、経過観察中に多発性の転移巣の出現を観察したため、ベバシズマブ治療を中止した。その 1 年後に腫瘍死した。

経過は以下図を参照頂きたい。

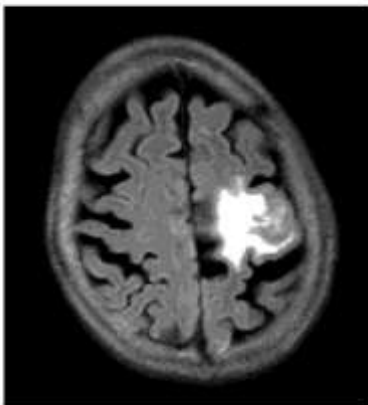
初回治療前



初回治療終了後



初回治療3ヶ月後



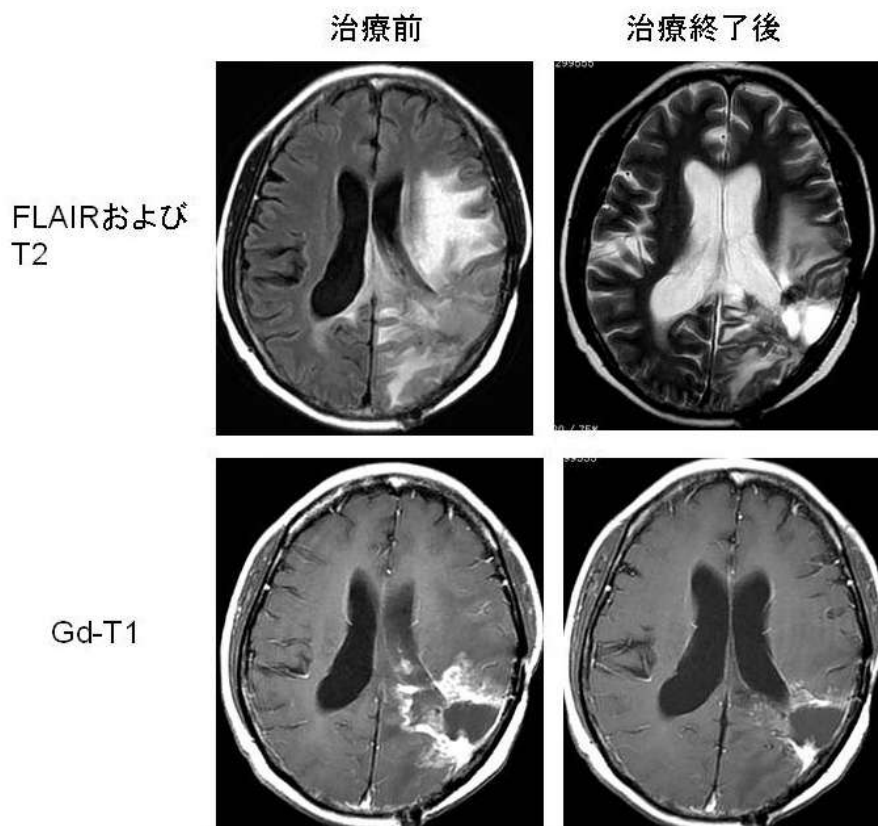
3 例目 50 歳、女性

基礎疾患：神経膠芽腫

放射線治療：初回手術後、陽子線、X線合計 90Gy の放射線治療が行われた。

放射線壊死は放射線治療終了 6 ヶ月後に右片麻痺と失語症で発症。Met-PET で放射線壊死と診断した。抗凝固療法等の内科的治療に反応せず、壊死巣除去手術を行った。この手術により症状は改善したがその、2 年半後症状の再燃、画像上増悪を認めたため、ベバシズマブ治療を行った。これにより歩行改善、失語症も軽快した。その後 1 年間も安定した状態が続き、現在初回手術後 5 年経過しているが、腫瘍再発もなく経過良好である。

経過は以下図を参照頂きたい。



4 例目 55 歳、女性

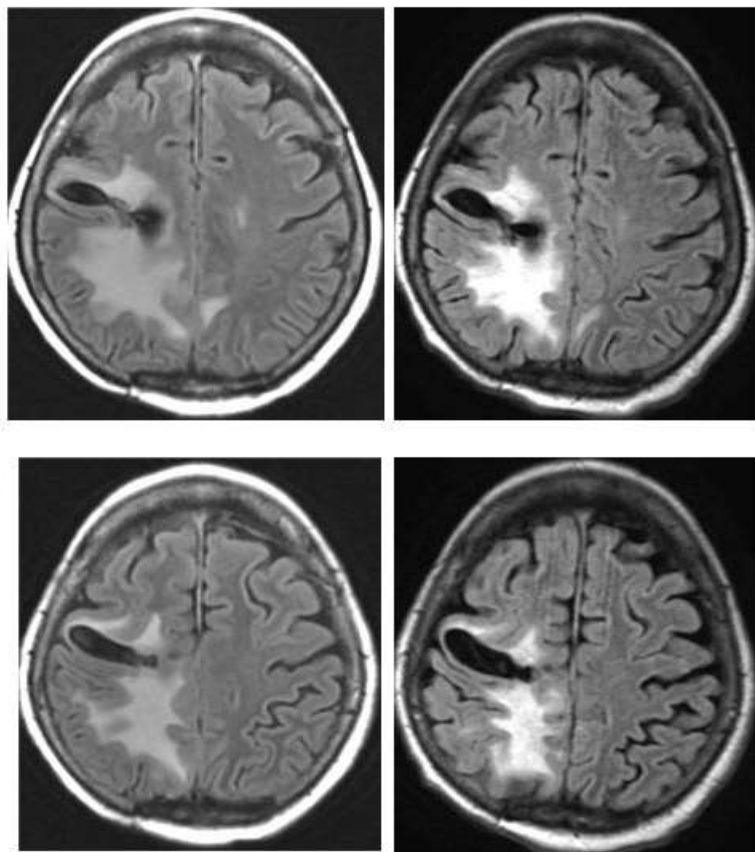
基礎疾患：悪性髄膜腫

放射線治療：初回手術後、再発を繰り返し、計 5 回の手術と定位放射線治療を 4 度繰り返されたが、再発のため、硼素中性子捕捉療法を行った。

放射線壊死は硼素中性子捕捉療法 1 年後に下肢の麻痺と画像上の浮腫の増悪を認め診断した。BPA-PET で放射線壊死と診断、抗凝固療法等の内科的治療に反応せず、ベバシズマブ治療を行った。これにより画像上は浮腫の軽度改善を認めたが、症状は不変であった。現在初回手術後 5 年経過しているが、脳内病変は安定しているが、肺に多発性の転移巣を認めてはいるが、比較的安定した状態が続いている。Retrospective には造影域が通常の脳放射線壊死と診断するほど明らかではなく、放射線による直接の白質障害の可能性が高い。経過は以下図を参照頂きたい。

治療前

治療終了直後



連続する
2スライス

5 例目 74 歳、女性

基礎疾患：転移性脳腫瘍（原発巣：肺癌）

放射線治療：運動野に存在するため、定位放射線治療が選択された。

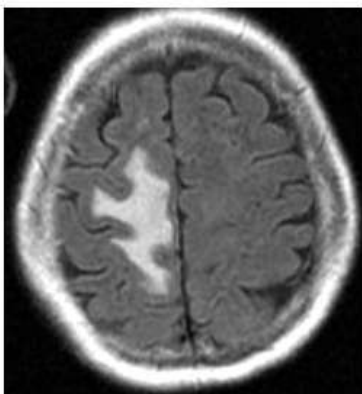
放射線壊死は低位放射線治療 1 年後に下肢の麻痺と画像上の浮腫の増悪を認め診断した。

抗凝固療法等の内科的治療に反応せず、放射線治療 2 年後にベバシズマブ治療を行った。

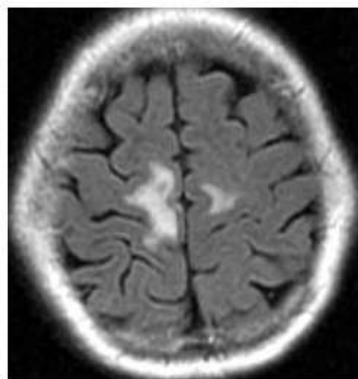
これにより画像上、浮腫は著明に改善を認めたが、症状は軽度改善にとどまった。その 9 ヶ月後再度麻痺の増悪と画像上増悪を観察。2 回目の治療により再度浮腫は著明に軽快し、現在放射線治療後 4 年経過しているが、比較的安定した状態が続いている。

経過は以下図を参照頂きたい。

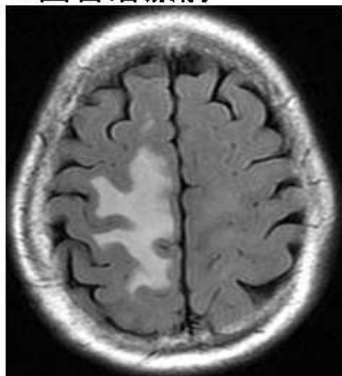
初回治療前



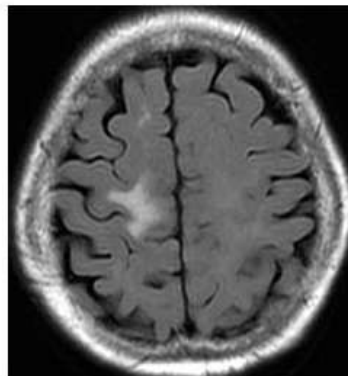
初回治療終了後



初回治療終了9ヶ月後
2回目治療前



2回目治療終了後



6 例目 55 歳、男性

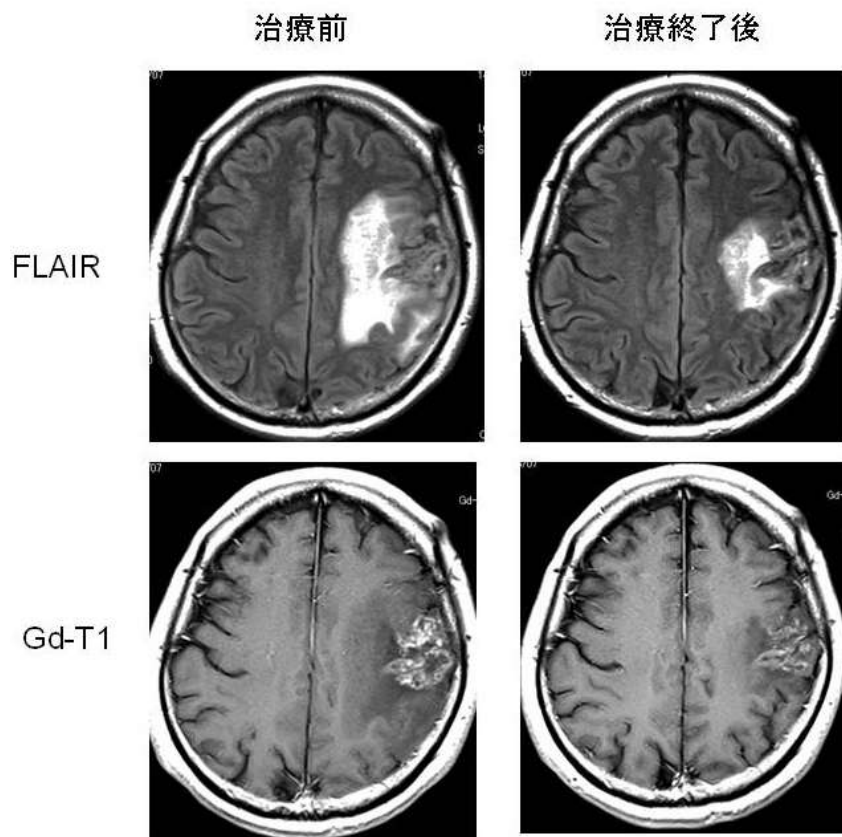
基礎疾患：転移性脳腫瘍（原発巣：肺癌）

放射線治療：運動野に存在するため、定位放射線治療が選択された。

放射線壊死は定位放射線治療 1 年後に手指の功緻運動障害と失語症および画像上の浮腫の増悪を認め診断した。抗凝固療法等の内科的治療に反応せず、ベバシズマブ治療を行った。

これにより画像上、浮腫は著明に改善し、症状も改善した。現在治療終了 11 カ月経過しているが、比較的安定した状態が続いている。

経過は以下図を参照頂きたい。



死亡例の報告

34 歳、女性。

20 年前よりけいれん発症で、左前頭葉弁蓋部に腫瘍を認め部分切除され、良性神経膠腫戸の診断であった。H19 年より腫瘍が増大し左前頭葉に腫瘍内出血をきたし手術を行ったところ膠芽腫との診断であった。術後放射線化学療法を施行されるも数か月後に再発がみられたため、局所に定位放射線治療を追加され、以後化学療法を継続されていた。H21 年より脳浮腫が顕著となり始め、脳放射線壊死の診断を受けており、H21 年 12 月より、頭痛、嘔吐を繰り返していた。

その後当科を紹介され、紹介時は JCS30、会話不能。1 日 6 回程度の高浸透圧利尿剤、ステロイドホルモンの投与を受けていた。当方へは外来まで主治医同伴にて寝台車で来院し、ベバシズマブを投与後、入院中の病院へ帰院していた。

当方で 2 度ベバシズマブを投与し、2 度目投与時には JCS3、会話可能まで回復。

2 度目ベバシズマブ投与し、その 7 日後、朝 4 時に急激な意識レベルの低下（JCS300）、瞳孔散大、呼吸抑制が出現。CT では出血などみられなかったものの、血圧の低下もきたしショック状態であった。人工呼吸管理、循環管理を行い ICU で加療をおこなった。

意識レベルの低下は、その数分前に看護師と普通に会話可能であり、急激な変化であった。

瞳孔散大、呼吸障害はその時点ですでにみられていた。

血圧が維持できなく、昇圧およびボリュームの負荷後 3 時間後に再度 CT を行ったところ、大脳全体が腫脹しており、低酸素症が原因と考えられた。その時点で脳幹反射はみられず、自発呼吸も認めなかった。

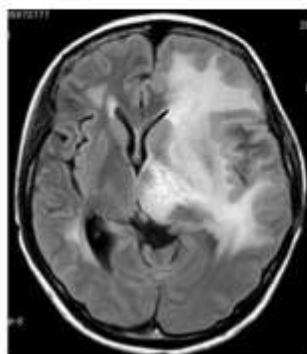
消化管出血などの出血合併症を疑う所見もなく、慢性的に脱水傾向になっており、右下肺に軽度の誤嚥性肺炎を認めた。頭蓋内圧の亢進を疑う頭痛の増悪、血圧変動など認めなかった。

この 1 月後に死亡された。

おそらくは状態急変時に出血等認めなかったこと、また長期にわたり大量の高浸透圧利尿剤により加療されてきたこと、また臨床症状より、脳底動脈血栓症を疑っている。しかしながらすべて推測の域をでていない。

経過は次ページ添付。

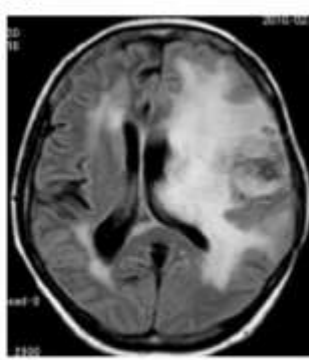
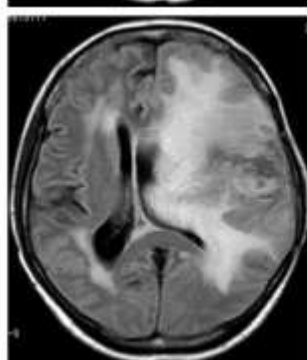
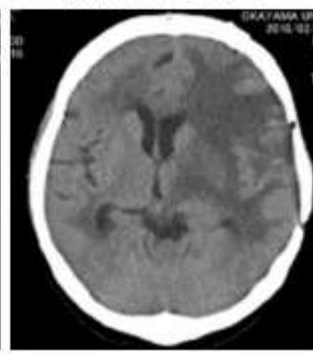
ヘパシスマブ治療前
FLAIR MRI



ヘパシスマブ2度投与後
FLAIR MRI



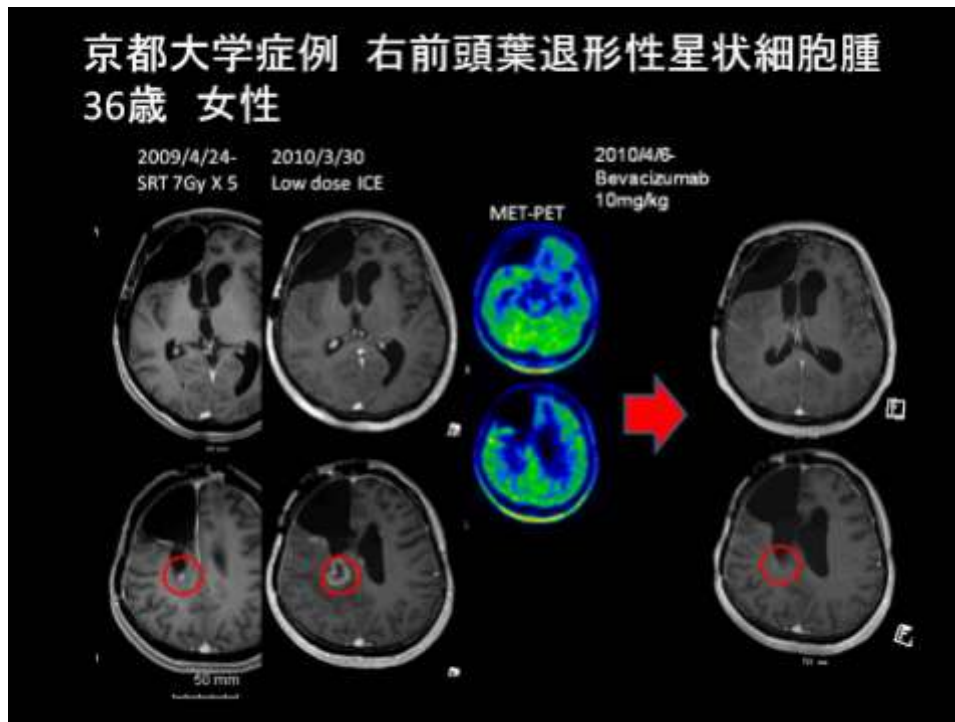
ヘパシスマブ2度投与後
6日後、意識急変時CT



2. 協力医療機関での自験例（3例）の臨床経過を教えてください。

申請書 28 ページ記載症例（京都大学分）の経過を以下図 1 に示す。

図 1



申請書 29 ページ記載症例（木沢記念病院）の経過を以下に示す。

58 歳、男性

基礎疾患：神経膠芽腫

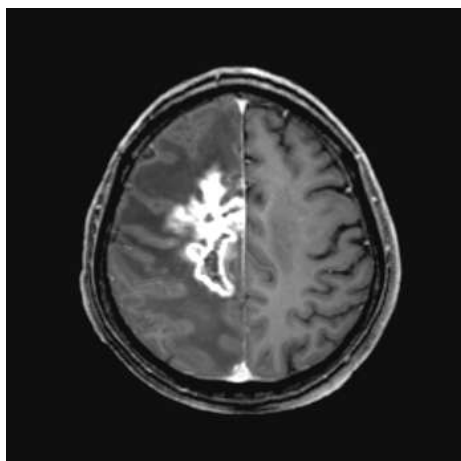
放射線治療：初回手術後、中心線量 64Gy、辺縁線量 42Gy の低分割大量放射線治療が行われた。

放射線壊死は放射線治療終了 10 ヶ月後に左片麻痺・頭痛で発症。Met-PET で放射線壊死と診断した。ステロイド等の内科的治療に反応せず、放射線治療終了 14 ヶ月後に壊死巣除去手術を行った。この手術により症状は改善したが、徐々に症状の再燃を認めたため、放射線治療終了 24 ヶ月後に Met-PET を施行したところ、放射線壊死の再発と診断した。放射線治療終了 25 ヶ月後よりベバシズマブ治療 6 クールを行ったところ、病変は縮小し、左麻痺は改善、頭痛も軽快した。その後 2 ヶ月間安定した状態が続き、現在初回手術後 30 ヶ月経過しているが、腫瘍再発もなく経過良好である。

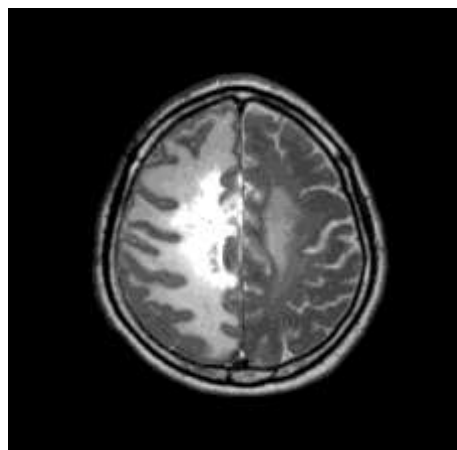
経過は以下図を参照いただきたい。

アバスチン治療前

造影 T1-MRI

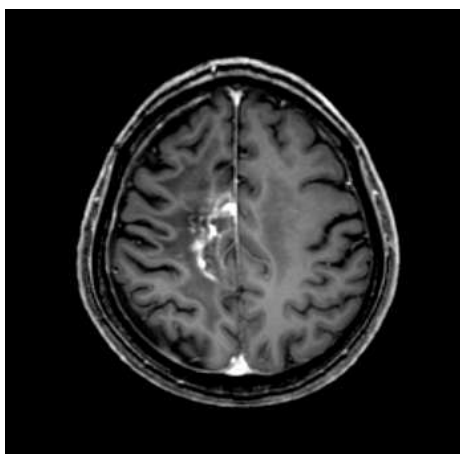


T2-MRI

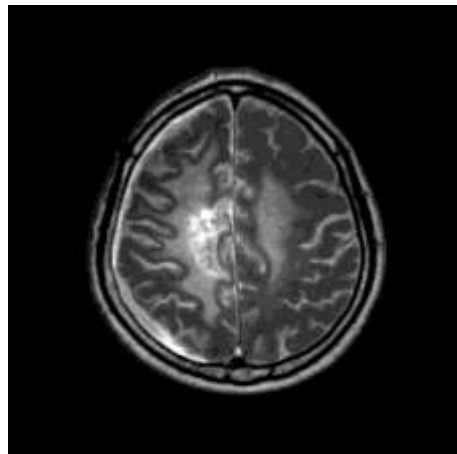


アバスチン治療後

造影 T1-MRI



T2-MRI



大阪市大分症例は厳密には再発と壊死混在例への使用となり、申請書の記載を訂正したい。別添新旧対応表（質問事項2）を参照頂きたい。

3. 今回臨床試験の実施を予定されている実施者グループ（医療機関）ごとのベバシズマブ使用経験数（脳放射線壊死以外を含む）について教えていただきたい。また、ベバシズマブの使用経験が少ない場合は、同じ医療機関内においてベバシズマブの使用経験が豊富な医師を実施者グループに加えることが可能かどうかも教えていただきたい。

各施設とも可能であるとの返答を得ている。

ベバシズマブの使用症例数（大腸癌や肺癌に対する）は現在調査中。

4. 各医療機関における脳放射線壊死取り扱い件数から考えて、2年間で40例の症例登録が可能であることの根拠を教えてください。

大阪医科大学単独でも年間10例程度の経験があり、また、原子炉が再開され BNCT が稼働している。また高度医療承認時に参加を希望している施設もあり（東京医科歯科大学、東京女子医科大学等）、十分に可能な数字と勘案する。

5. 対象疾患を原発性脳腫瘍のみに限るとした場合、症例が集まりにくい以外にどのような問題が生じるのか教えてください。

実臨床では転移性脳腫瘍に対して定位放射線治療を行った際に生じる症候性放射線壊死の数の方が原発性悪性脳腫瘍に対する高線量放射線治療を行った際に生じる症候性放射線壊死より多いと思われる。将来の薬事承認を視野に置けば、ぜひ転移性脳腫瘍の治療後に生じる放射線壊死も適応に含めるべきと思われる。また欧米でも転移性脳腫瘍から生じた症候性放射線壊死を対象とした報告はなく重要な臨床試験と思われる。

6. 放射線治療において、脳放射線壊死という副作用を防止するために、各医療機関でどのような対策が講じられているか教えてください。

現実には再照射や過照射をさけることが重要と思われるが、再発例にはやむを得ず、照射が行われている。実際に抗凝固療法による予防や治療を積極的に行っているのは大阪医科大学のみと思われ、本試験を通じてベバシズマブ以外の治療も周知、普及させたい。

7. PET 検査として、保険収載されていない（薬事未承認の）「F-Boronophenylalanine 及び C-Methionine のアミノ酸トレーサーを院内製剤として調整する」と記載されているが、各医療機関でどのような体制で、どのように製剤化し管理されるのか教えてください。

以下に各施設からの回答を紹介する

- 1) 東京医科歯科大学が外注している東京都健康長寿医療センター研究所よりの回答
PET 検査に使用される薬剤は、全て「東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所 短寿命放射性薬剤利用委員会」で承認されたものであり、その製造法、品質管理基準、臨床使

用指針などを「短寿命放射性薬剤管理基準」として定める。

薬剤の製造管理体制は、製造管理者のもとに、製造管理責任者と品質管理責任者をおき、薬剤毎に定められた方法で製造し、その基準に基づいて品質管理され、基準に達した薬剤を臨床使用する。

この管理体制は、保険診療に使用される ^{150}Tb -ガス及び ^{18}F -FDG であっても、院内製造されるため、同様に管理されている。

なお、臨床 PET 研究の実施に当たっては、それぞれの課題毎に「倫理委員会」の承認を得て実施される。また、PET 検査に使用する放射線量や薬物量 なども、薬剤毎に「短寿命放射性薬剤管理基準」に定められた臨床使用指針に従って、安全性を確保している。

現在まで、東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所では 39 の PET 薬剤の臨床使用が承認されている。

2) 木沢記念病院よりの回答

PET 検査用放射性薬剤の合成は専任のオペレーター1 名（住重加速器サービス）と専任の薬剤師 1 名で行っている。当施設では住友重機械(株)製マイナスイオン加速型サイクロトロンシステム CYPRIS-HM18 が導入されている。陽子を 18MeV、重陽子を 10MeV のエネルギーに加速し、陽子と原料物質の核反応により C-11 のポジトロン核種を製造している。サイクロトロンの操作はオペレーターが行っている。

^{11}C -MET の合成はホットラボ室にある鉛で覆われたホットセル内の標識化合物自動合成装置（以下 CBB）を用いて行う。

サイクロトロンで製造されたポジトロン核種は閉鎖系ラインで自動的に CBB に輸送される。薬剤師は PET 用薬剤の原料、試薬の秤量、調整などの作業を行っている。 ^{11}C -MET の合成は L-ホモシステインチオラク톤を ^{11}C -メチルトリフレートでメチル化することにより合成される。合成は自動合成装置で行われ、約 20 分かかる。 ^{11}C -MET は無菌バイアルに入れられる。

^{11}C -MET の品質検定は薬剤師によって「サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準」に沿って行われる。確認試験、pH 測定、無菌検査、エンドトキシン試験、純度試験などの試験を行う。

品質検定をホットラボ室に併設した調剤室で行い、すべての試験が合格と判定されたものを鉛容器に入れ、投与室に払い出される。

3) 西陣病院(大阪医科大学より F-BPA-PET を外注)よりの回答

合成ロット毎に用いられた試薬・消耗品等が管理されている。

FBPA はクリーンルーム内に設置されたホットセル内の合成装置により、自動合成される。製剤化は FBPA を HPLC により分取した後、溶媒を留去し、メイロンを適量含む生理食塩水に再溶解後、 $0.22\mu\text{m}$ のメンブレンフィルターを通して、無菌バイアルに捕集することで行われ、これを注射用製剤とする。

その後、院内基準により定められた品質試験（放射化学的純度、pH、エンドトキシン試験等）を実施し、合格後に提供される。

なお、合成方法・品質試験方法等はすべて院内基準に則って行われる。

4) 自動車事故対策千葉療護センター(千葉県がんセンターより Met-PET を外注)よりの回答

メチオニンの製剤・管理について

保険適用の FDG と同等の院内試験および製剤環境基準にて製造管理している。

メチオニン合成装置は薬事未承認機器であるが

各製造ごとに薬剤師のチェックにより、院内製剤として承認している。

なお、臨床使用に当たっては倫理委員会（外部委員 2 名含む）の承認を経て使用している。

5) 大阪市立大学よりの回答

日本アイソトープ協会・医学薬学協会のポジトロン核医学利用専門委員会による成熟技術として認定した放射性薬剤の基準にしたがって専門の薬剤師が検定しています。

6) 京都大学よりの回答

京都大学ではサイクロトロン管理部門で核種合成を専門とする薬剤師によりアミノ酸トレーサーを院内製剤として調整しています。

8. PET 検査に係る費用はどのように取り扱うのか教えていただきたい。

現在患者負担で検査を行うことを前提としている。各施設で費用に差があることが問題であるなら、調整を図りたい。

以 上

平成22年11月17日
大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「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」に対する
質問事項 3（平成22年10月27日、村上構成員）に対して以下の回答を行う。

3. 今回臨床試験の実施を予定されている実施者グループ（医療機関）ごとのベバシズマブ使用経験数（脳放射線壊死以外を含む）について教えていただきたい。また、ベバシズマブの使用経験が少ない場合は、同じ医療機関内においてベバシズマブの使用経験が豊富な医師を実施者グループに加えることが可能かどうかを教えていただきたい。

すべての施設でベバシズマブの使用経験のある医師を実施グループに加えることは可能であるとの回答を得ている。

以下に個々の施設からの回答を列挙する。

千葉県がんセンター

1) 消化器内科（大腸がん）

患者数：189例、延べ回数：3161件

2) 呼吸器科（肺癌）

患者数：10例、延べ回数：37件

です。

また、当院外来化学療法室部長の[]先生に、実施者グループへの参加の同意を得ています。

木沢記念病院

当院消化器外科、[]医師の使用件数は

大腸癌に対し10例となっています。よろしくお願いします。

大阪医科大学 化学療法センター

197例、延べ1809回の使用経験有り。

高度医療には同センターの[]先生が参加可能です。

大阪市立大学

消化器外科で20例に使用経験あり。

担当者は消化器外科学 講師

■■■■先生です。

京都大学

消化器外科の■■■■先生には一月間で46例の使用経験あり。

平成22年11月10日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「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」に対する質問事項（平成22年10月29日、田島構成員）に対して以下の回答を行う。

9. 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。

以下の内容に変更

15. その他特記事項

以下の内容を含む

① 患者様に守っていただきたいこと

この臨床試験への参加期間中は予定の来院日には必ず診察を受けるようにして下さい。担当医師による診察や検査は、副作用などを知る上で大変重要です。予定の日に来院出来ない場合は、あらかじめ担当の医師のご相談下さい。他の病院や当院で他の診療科で治療を受けている場合、または新たに治療を受ける場合、その旨を当科の担当医師にお知らせ下さい。なお、その場合には、あなたの安全のため、その主治医にこちらの臨床試験に参加していることを伝え、あなたの医療上の情報を連絡しあうことをご了承下さい。

② 併用薬について

臨床試験中に服用されるお薬に関しては、試験参加時にすべて確認させていただきます。また、試験中にそれ以外のお薬を内服されますと本試験の治療薬に影響を与え、思わぬ副作用が現れる場合がありますので使用しないで下さい。やむを得ず使用した場合には、ただちに担当医師にお知らせ下さい。

③ 残薬の取り扱いなど

本臨床試験では、お薬の投与量はあなたの体重によって決まります。そのため、残った薬が発生した場合はこちらで処理させていただきます。

④ その他

検査（MRIや採血など）が多くなります。よって検査や診察のために来院する回数が多くなります。

別添資料新旧対応表（質問事項9）参照頂きたい。

10. 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。

プロトコル 費用の項を以下のように改訂した。

14. 費用

本研究では、1800万円を医療機関が負担する。この資金はベバシズマブの購入費に用いる。必要なベバシズマブ購入費用の半額をこの資金から補填し、残りの半額を患者に負担していただく。実際には、体重40kgの患者の場合、ベバシズマブの1回投与量は200mgの使用となり、費用は98,650円となる。体重60kgであるとベバシズマブの1回投与量は300mgの使用となり、費用は146,550円となる。この3回分の約30～55万円を本研究会事務局より補填する。よって今回の登録予定患者の40人全例のベバシズマブ3回分の患者自己負担分が軽減できると考える。また、ベバシズマブ以外の診療行為については保険診療とする。

【高度医療にかかる費用：患者1人当たり1回につき】

1) ベバシズマブ200mgを使用した場合（体重40kgまで）

¥2,650（人件費）＋¥95,800（医薬品）＋¥200（その他）＝¥98,650

2) ベバシズマブ300mgを使用した場合（体重41kg～60kg）

¥2,650（人件費）＋¥143,700（医薬品）＋¥200（その他）＝¥146,550

3) ベバシズマブ400mgを使用した場合（体重61kg～80kgまで）

¥2,650（人件費）＋¥182,200（医薬品）＋¥200（その他）＝¥185,050

また、同意説明文書 7. 費用についても以下のように改訂した。

7. 費用について

本研究では、1800万円を医療機関が負担し、この資金はベバシズマブの購入費に用います。つまり必要なベバシズマブ購入費用の半額をこの資金から補填し、残りの半額を患者さんに負担していただきます。実際には、体重40kgの患者の場合、ベバシズマブの1回投与量は200mgの使用となり、費用は98,650円となります。体重60kgであるとベバシズマブの1回投与量は300mgの使用となり、費用は146,550円となります。この3回分の約30～55万円を本研究会事務局より補填することになります。また、ベバシズマブ以外の診療行為については保険診療となります。

【高度医療にかかる費用：患者1人当たり1回につき】

- 1) ベバシズマブ 200mg を使用した場合（体重 40kg まで）
 $\yen2,650$ （人件費）＋ $\yen95,800$ （医薬品）＋ $\yen200$ （その他）＝ $\yen98,650$
- 2) ベバシズマブ 300mg を使用した場合（体重 41kg～60kg）
 $\yen2,650$ （人件費）＋ $\yen143,700$ （医薬品）＋ $\yen200$ （その他）＝ $\yen146,550$
- 3) ベバシズマブ 400mg を使用した場合（体重 61kg～80kg まで）
 $\yen2,650$ （人件費）＋ $\yen182,200$ （医薬品）＋ $\yen200$ （その他）＝ $\yen185,050$

別添資料 新旧対応表（質問事項 10-1, -2）参照頂きたい。

11. 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。

大阪医科大学利益相反委員会より以下の条件付で承認された。
資金の流れのわかるフローチャートの提出（別紙として提出する）
および臨床試験開始 1 年後の会計報告提出

以 上

平成22年11月10日
大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「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」に対する質問事項（平成22年11月4日、本田技術委員）に対して以下の回答を行う。

12. 協力医療機関の中で、大阪市立大学医学部附属病院では、放射線治療医の記載がないが、放射線治療の実施・安全管理は、誰がどのような形態で行うのか、教えていただきたい。

放射線治療に関しては、大阪市立大学附属病院放射線治療部門の治療専門医が行い、放射線治療部門の責任医師は[REDACTED]准教授である。通常のX線分割外照射もしくは定位放射線治療を適応する。

13. 投与量を5mg/kgと設定した根拠を示していただきたい。

先行論文（Int J Radiat Oncol Biol Phys 67: 323-326, 2007）の投与量を踏襲している。この論文では5mg/kg, biweeklyと7.5mg/kg triweeklyが紹介されており、総投与量が変わらなければ、ほぼ同等の効果を生んでいる。万一副作用等出現するとすれば、一回投与量が少ない方が、改善策を講じやすいと判断し、前者の用法を踏襲した。

14. 「残存腫瘍があっても、症状の悪化の主因が壊死巣の進展にあると考えられれば、治療の適応と考えるべきである。」と、患者への臨床試験への説明中の「日本では、脳にがんが転移している患者さんに対して、原則として禁忌となっています。」は矛盾しないか。残存腫瘍と壊死の鑑別は、どの程度まで必要と考えているのか教えていただきたい。

質問の意味を以下のように解釈した。

「脳転移があればそれだけで、stage 4と考えられ、体内のどこかにactiveな腫瘍病変が残存しているのにベバシズマブの投与は妥当かという質問」と受け取った。

これに対しては、転移性脳腫瘍の治療後発症した放射線壊死に対しても「活動性病変がない」ことをプロトコルに明記している。実際には転移性脳腫瘍の予後は原発巣の制御にかかっており、少なくとも脳および全身検索で活動性病変がなければ、われわれの症例でも数年以上安定した症例も報告（5例目 74歳、女性）しており（質問事項1に関する回答参照）、この治療方針は妥当と考える。

15. 2年間で40例の根拠が必要。

40 例の症例設定根拠はすでに申請書に記載している。

また、2 年間という期間設定は質問 4 に対する回答で説明している。

16. アミノ酸製剤は、FDG と比較して脳の生理的集積が少ないことは知られているが、放射線壊死を残存腫瘍との鑑別に十分なエビデンスが蓄積されているとは言い難い。一方 FDG に関しては、MRI との組み合わせにより比較的高い診断能が報告されている。核医学的診断を、多くの臨床研究が行われている FDG ではなく、F-BPA や C-Met などのアミノ酸製剤だけにした理由を教えてください。また、評価に L/N 比のみを用いる理由についても教えてください。

実際に右側頭葉先端部に発生した小型の悪性黒色腫の核医学的診断を下図に示す。

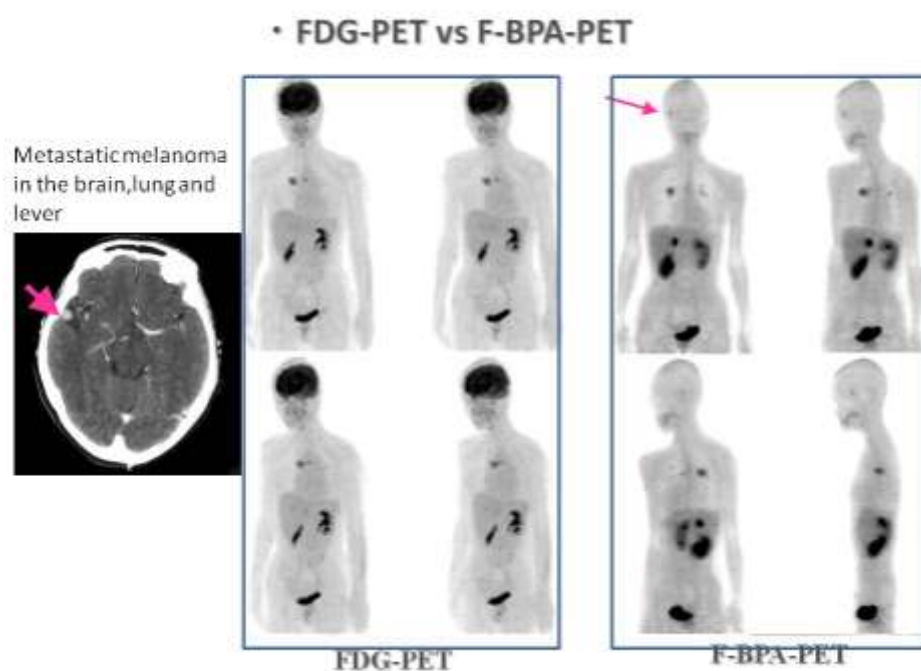
脳内においては FDG の background が高く、腫瘍や壊死の診断には耐えないが、F-BPA-PET では background が低く。十分に診断可能である。Met-PET も BPA と同程度に診断能力があると判断している。詳細については添付論文 2 編を参照頂きたい。和文抄録も添付している。

Terakawa Y et al., J Nucl Med 49: 694-699, 2008

Diagnostic accuracy of ^{11}C -methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy.

Miyashita M et al., Journal of Neuro-Oncology Sep;89(2):239-460, 2008

Evaluation of fluoride-labeled boronophenylalanine-PET imaging for the study of radiation effects in patients with glioblastomas



17. C-Met は BBB が破壊された組織にも集積することは知られており、放射線壊死と残存腫瘍の鑑別の限界を唱える報告も見られる。敢えて、C-Met を加えた理由を教えてください。

上記論文を参照頂きたい。

Terakawa Y et al., J Nucl Med 49: 694-699, 2008

確かに、アミノ酸トレーサーをもってしても、炎症の影響は受けるので、壊死巣でも L/N 比は通常 1 を超える。しかしながら、上記論文に示したごとく、Cut-off 値の設定は可能と考えている。詳細はプロトコル「2.4 脳放射線壊死の診断」および申請書「5. 被験者の適格基準及び選定方法」参照頂きたい。

18. 協力機関すべてで、アミノ酸トレーサーが院内製剤として調整可能なのか、調整できない場合の対応方法を教えてください。

質問 7 に対する回答を参照いただきたい。

以上

平成 22 年 11 月 11 日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「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」に対する質問事項（平成 22 年 11 月 11 日、田島構成員）に対して以下の回答を行う。

19. プロトコルではベバシズマブ投与量を「5 mg/kg」としているのに、説明文書の費用について説明する箇所では体重 40 kg までは 200 mg、41 kg～60 kg は 300 mg、61 kg～80 kg は 400 mg となっていることに矛盾があります。どちらが正しいのでしょうか？

ベバシズマブの投与量は「5 mg/kg」である。費用の説明として、「体重 40 kg までは 200 mg、41 kg～60 kg は 300 mg、61 kg～80 kg は 400 mg のバイアルを使用する。」との意味である。よって、プロトコルの費用および患者説明文を以下の記載に改訂する。

【高度医療にかかる費用：患者 1 人当たり 1 回につき】

- 1) ベバシズマブ 200mg バイアルを使用した場合（体重 40kg まで）
¥2,650（人件費）＋¥95,800（医薬品）＋¥200（その他）＝¥98,650
- 2) ベバシズマブ 300mg バイアルを使用した場合（体重 41kg～60kg）
¥2,650（人件費）＋¥143,700（医薬品）＋¥200（その他）＝¥146,550
- 3) ベバシズマブ 400mg バイアルを使用した場合（体重 61kg～80kg まで）
¥2,650（人件費）＋¥182,200（医薬品）＋¥200（その他）＝¥185,050

また、新旧対応表（質問事項 19）を参照頂きたい。

以上

平成22年11月15日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「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」に対する質問事項（平成22年11月15日、田島構成員）に対して以下の回答を行う。

20. 説明文書の費用の欄の改訂について、患者負担の内容についての説明であるべきところが、施設側負担の内容説明のスタイルになっているので問題があると考える。

ご指摘ありがとうございます。

プロトコル 費用の項を以下のように改訂した。

14. 費用

本研究では、1800万円を医療機関が負担する。この資金は1回目から3回目までのベバシズマブの購入費に用いる。3回目投与後の検査で本製剤の効果が見られ、更に追加で3回（初回投与から数えて計6回）まで本製剤の追加投与を行う場合には、4回目以降の薬剤費用は患者自身に負担して頂くこととなる。ベバシズマブ投与量は、患者の体重1kg当たり5mgになるので、体重毎に投与量は決められるが、ベバシズマブは200mg入り、300mg入り、400mg入りの容器に入っているため、1回当たりの具体的な費用は下記のとおりとなる。

【高度医療にかかる費用：患者1人当たり1回につき】

- 1) ベバシズマブ 200mg バイアルを使用した場合（体重40kgまで）
¥2,650（人件費）＋¥95,800（医薬品）＋¥200（その他）＝¥98,650
- 2) ベバシズマブ 300mg バイアルを使用した場合（体重41kg～60kg）
¥2,650（人件費）＋¥143,700（医薬品）＋¥200（その他）＝¥146,550
- 3) ベバシズマブ 400mg バイアルを使用した場合（体重61kg～80kgまで）
¥2,650（人件費）＋¥182,200（医薬品）＋¥200（その他）＝¥185,050

また、同意説明文書 7. 費用についても以下のように改訂した。

7. 費用について

本研究では、1800万円を医療機関が負担し、この資金は1回目から3回目までのベバシズマブの購入費に用います。3回目投与後の検査で本製剤の効果が見られ、更に追加で3回（初回投与から数えて計6回）まで本製剤の追加投与を行う場合には、4回目以降の薬剤費用は患者さんに御負担して頂くことになります。ベバシズマブ投与量は、患者さんの体重1kg当たり5mgになりますので、体重毎に投与量は決められますが、ベバシズマ

ブは200mg入り、300mg入り、400mg入りの容器に入っているため、1回当たりの具体的な費用は下記のとおりとなります。

【高度医療にかかる費用：患者1人当たり1回につき】

- 1) ベバシズマブ 200mg バイアルを使用した場合（体重 40kg まで）
 $\yen2,650$ （人件費）＋ $\yen95,800$ （医薬品）＋ $\yen200$ （その他）＝ $\yen98,650$
- 2) ベバシズマブ 300mg バイアルを使用した場合（体重 41kg～60kg）
 $\yen2,650$ （人件費）＋ $\yen143,700$ （医薬品）＋ $\yen200$ （その他）＝ $\yen146,550$
- 3) ベバシズマブ 400mg バイアルを使用した場合（体重 61kg～80kg まで）
 $\yen2,650$ （人件費）＋ $\yen182,200$ （医薬品）＋ $\yen200$ （その他）＝ $\yen185,050$

別添資料 新旧対応表（質問事項 20）を参照頂きたい。

以上

平成22年11月19日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

高度医療 030「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」に対する質問事項（11月17日分、柴田構成員）に対する回答

21. 主要評価項目について

(1)本試験の予定登録数の設定根拠で用いられている閾値 20%は、内科的治療によって改善する症例の割合から設定されている。ベバシズマブの薬効の存在を示す、あるいは、臨床的意義を示す場合、通常であれば本試験の対象となる集団における既存治療の成績ないしは自然経過を参照することになるが、前者は無く、後者は規定が困難であることから、本試験の対象とは異なる集団の情報に基づいて閾値を設定されたと解釈してよい。

質問の意味を正確に捉えているかが心配であるが、この閾値の設定根拠は申請書13ページ、7-2 予定の試験期間及び症例数に記載しているように、われわれが経験した症候性脳放射線壊死症例の内、ベバシズマブ以外の内科的治療で症状の改善が得られた割合を本に算出している。

(2)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て「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」が並列に記されている。しかしながら、本臨床試験の結果から直接主張できることは、内科的治療で十分な症状の改善を認めないものに対する治療効果であるので、本試験の内容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。本試験の結果からベバシズマブによる治療が既存の内科的治療と並置されうると考える根拠を説明されたい。

既存治療（ステロイド 抗凝固薬 など）のみを選択し、これを維持継続した場合と、新規治療 ベバシズマブを選択した場合に予想される経過を並列に記載している。「既存治療（ステロイド 抗凝固薬 など）維持継続した場合」に予想される臨床経過の悪化が「新規治療 ベバシズマブ」を選択すれば場合により治癒も予想されるという概念図を示している。

22. 申請書と CRF の整合性について

(1)申請書 p15「8.モニタリング体制及び実施方法」に記載されている「1.登録適格性確認票、2.試験開始時報告書、3.治療効果判定票、4.経過観察票、5.試験終了報告書、6.試験中止報告書、7.有害事象報告書」が、それぞれ別途提出されている CRF 一式のどのページに対応するのか、明らかにされたい。

申請書 P15 「8. モニタリング体制及び実施方法」と CRF への対応を下記に示す。

8. モニタリング体制及び実施方法

以下の記録用紙を、症例ごとに提出期限内（ ）に記入し、大阪医科大学、脳神経外科にてデータを集積する。

1. 登録適格性確認票（登録時）
→CRF P1-7（表紙、患者背景、原疾患治療歴、放射線壊死詳細、併用薬、ステロイド投与情報、治療前情報）
2. 試験開始報告書（治療開始時、登録 14 日以内）
→CRF P8 第 1 回投与
3. 治療効果判定票（治療終了から 2 ヶ月以内）
→CRF P23 主要評価判定
4. 経過観察票（治療終了から半年毎 2 年間）
→CRF P20 投与開始後〇カ月（予備）
5. 試験終了報告書（死亡、その他の理由により、試験終了後 4 週間以内）
→CRF P24 最終観察結果
6. 試験中止報告書（死亡、その他の理由により、試験中止後 4 週間以内）
→CRF P24 最終観察結果
7. 有害事象報告書（有害事象発症後 2 週間以内）
→CRF P22 有害事象

(2)本試験では visit 型ではなく book 型の CRF を電子ファイルで配布し、各施設の研究者が印刷したものに記入した後、回収するよう定められている（申請書の記載による。プロトコルには明確に記載されていない）。一方、CRF には、まずはコピーを提出し、最終的に原本を提出するよう記されている。現在提示されている CRF の各ページには被験者を特定する identifier の記載がなく、各用紙の原本をその都度提出する場合も、コピーを提出する場合も、試験の運営管理上混乱を来すことが懸念されるが、具体的にどのような手順を想定されているのか説明されたい。

CRF P1～P7(表紙、患者背景、原疾患治療歴、放射線壊死詳細、併用薬、ステロイド投与情報、治療前情報)に事務局が記載する登録番号を記載する欄と P8～P24（第 1 回投与、第 2 回投与、第 3 回投与、3 回投与後 MRI、第 4 回投与、第 5 回投与、第 6 回投与、6 回投与後 MRI、投与終了後 1 カ月、投与開始後 6 カ月、投与開始後 9 カ月、投与開始後 12 カ月、投与開始後〇カ月（予備）、PET（追加）、有害事象、主要評価判定、最終観察結果）に登録番号を担当医師が書き込む欄を追加作成した。登録適格性確認の際には登録番号を空欄で担当医師から送っていただき、適性があれば事務局で登録番号を割り付ける。適性の報告とともに担当医師に登録番号を連絡する。以後、報告の際には全ての用紙に登録番号を担当医師が記載し、事務局に郵送することとする。

23. プロトコルと CRF の整合性について

プロトコル（臨床試験実施計画書）9.1 節～9.4 節で症例報告用紙に記すよう求められて

いる項目の中に、提出された CRF 内に見当たらない項目があるが、未提出の CRF が有るようならば提出すること。記載ミスであれば、修正が必要である。

御指摘いただいた通り、いくつか CRF に記載する場所がない項目が存在したので、CRF に追加した。詳しくは CRF 新旧表を参照頂きたい。

2 4. 申請書とプロトコルの整合性について

申請書 p15 の「8.モニタリング体制及び実施方法」では、「以下の記録用紙を、症例ごとに提出期限内（ ）に記入し、大阪医科大学、脳神経外科にてデータを集積する」とされており、経過観察票には「(治療終了から半年毎 2 年間)」と記されている。また、申請書 p15 に「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」とある。

一方、プロトコルでは 9.1 節に登録前評価項目、9.2 節に治療期間中の検査と評価、9.3 節に治療終了後の検査と評価項目、9.4 節にスタディーカレンダーが記されているが、9.3 節、9.4 節を見る限り、「半年毎」「2 年間」と整合する測定項目はない（治療終了後の効果判定を治療終了 1, 6, 9, 12 ヶ月後に行うように規定されているが、それを半年ごとに提出するという規定なのか?）。

申請書とプロトコルとの間に不整合が有るように思われるので、いずれが正しいのか明らかにすること。記載ミスであれば、修正が必要である。

指摘の通り、不整合を認める。私の考えは CRF 中の「投与開始後〇ヵ月(予備)を投与開始後 12,18 ヶ月に提出いただき、最終観察結果を投与終了後 2 4 ヶ月で提出頂くつもりである。

現在 CRF 作成者が海外出張中であり、週明けに帰国次第、修正を行う。場合によれば、高度医療評価会議以降での対応となる可能性がある。

2 5. 被験者の追跡について

申請書 p13～14 の「7.有効性及び安全性の評価」では、「腫瘍の再発、頭蓋内出血(すべてのグレードを含む)、ベバシズマブ減量後も生じるグレード 4 の非血液毒性有害事象、被験者の同意撤回、及び[被]験者が安全ではないと判断した場合は、試験への参加を中止する。」と記されている（[]は引用時に追記した）。この「試験への参加を中止」とは単に試験治療の中止を意味するのか、あるいは、試験治療の中止及び経過観察の中止までを意味するのか、いずれであるのかを明らかにされたい。後者の場合、当該症例は、奏効率他の各エンドポイントの解析にあたってどのように扱うのか（解析対象に含めるのか否か、含める場合いつの時点でのデータを解析に用いるのか）、申請者の見解を明らかにされたい。

なお、被験者の同意撤回の中には、試験治療の継続を拒むもののその後の追跡・経過観察は受け入れて頂けるケースもあることから、同意撤回の内容に応じた対応とすべきである。

「試験への参加を中止」とは単に試験治療の中止を意味するものと想定している。追跡調査、経過観察に関しては継続するつもりでいる。

26. 試験経過の管理について

本試験では2年間で40例の登録を予定しているが、申請書 p15 によると「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」とされている。研究代表者が効果・安全性評価委員会への報告義務のある有害事象該当すると判断されたものを同委員会に諮る以外に、安全性に係わる情報の集計は行わない（すなわち試験開始後4年経過するまで有害事象・副作用の発現状況は集計されない）ということか。申請書 p15 に「研究開始時および研究中には適宜研究参加医師が集合し、当研究に関して討議を行い、情報の共有に努める」とされているが、共有する情報は上記の委員会に報告されるもののみであるのか否か、現在予定されているデータ収集・集計・結果の提示方針について説明されたい。

本試験開始前、開始後1年ごとを目処として、本臨床試験参加医師を集めて、研究進捗報告、効果および有害事象の報告周知を目的とした研究会議を開催する予定である。

以上。