

**高度医療 再評価表 (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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄： 大阪医科大学、京都大学、木沢記念病院の3施設で実施することは適切であると考ええる。  なお、プロトコルには記載されているが、第21回会議照会事項3)への回答にある「ベバシズマブの投与経験の豊富な医師の参加も義務つけるものとする」との旨を高度医療申請様式第9号「高度医療を実施可能とする保険医療機関の要件」にも記載していただくことを求める。		
実施条件欄：		

**【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	・ 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄： 問題であった転移性腫瘍での出血発症率がベマシズマブに左右されないことが論文として報告された。脳への放射線治療患者は原発腫瘍より、転移性腫瘍の患者の方が多く、定位照射により長期予後が期待される患者が多い。放射線壊死そのものが		

易出血性であるので注意を要するが、転移性脳腫瘍が原因疾患である症候性脳放射線壊死も含めてよろしいのではないか。添付文書での「原則禁忌」に関しては、患者への説明等、規定は必要である。

限定された施設から開始することは適切と判定する。

実施体制は満足すべき体制が整っていると判断した。

実施条件欄：

【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
コメント欄： 申請者からの回答と共に、本治療法は転移性脳腫瘍に対して脳出血の発症を助長しないとの結果（Clin Cancer Res 16, 2010）が最近報告された。ただ、ベバシズマブ（アバステン®）の現行の添付文書の中に‘原則禁忌’と明記されている事実が懸念される。医学的、あるいは統計的には確かに脳出血を有意に惹起はしないかも知れないが、そもそも脳出血発症が想定される病態であるので、試験症例中に重篤な脳出血が偶発（？）した場合の対応だけは考えておかねばならない。 転移性脳腫瘍の患者と家族に対しては、特に脳出血のリスク、添付文書の記載内容とその今日的解釈を十分に理解してもらう必要がある。			
実施条件欄：			

【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
コメント欄：			
実施条件欄：			

## 【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	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適	・ 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	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14. 患者負担の内容	適	・ 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	適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適	・ 不適
コメント欄：		
<p>CRF の内容や回収方法・回収時期等を具体的に定義し参加する研究者に誤解無く伝わるように規定することは、複数ある施設で同時並行的に被験者への治療が行われうる多施設臨床試験を実施する上で必須である。これは形式論や書類の体裁整備の問題ではなく、本申請については対象集団や施設をどこまで広げて実施されるべきかが問われたものであることから、特に重要な論点であると考えます。</p> <p>解析方法等、臨床試験実施計画書の記載についてはより丁寧に記載する余地があるが、主要評価項目の解析方法は明確であること、主要評価項目で統計学的に有意な結果が得られた場合にその臨床的意義がどう解釈されうるのかについても臨床試験実施計画書に記載されていることから、内容は許容しうると考えた。</p> <p>臨床試験の対象となる被験者の範囲についても、現在選択可能な治療法のもとの unmet medical needs、試験治療によって期待されるベネフィット、リスクを改めて考察した上で定められている。</p> <p>その他の事項も含め、修正を要する箇所について適切に対応頂いたと判断し、いずれの項目も「適」とした。</p>		
実施条件欄：		

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 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
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。）			
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。）			

#### ※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。