

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、村上構成員）に対して以下の回答を行う。

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。

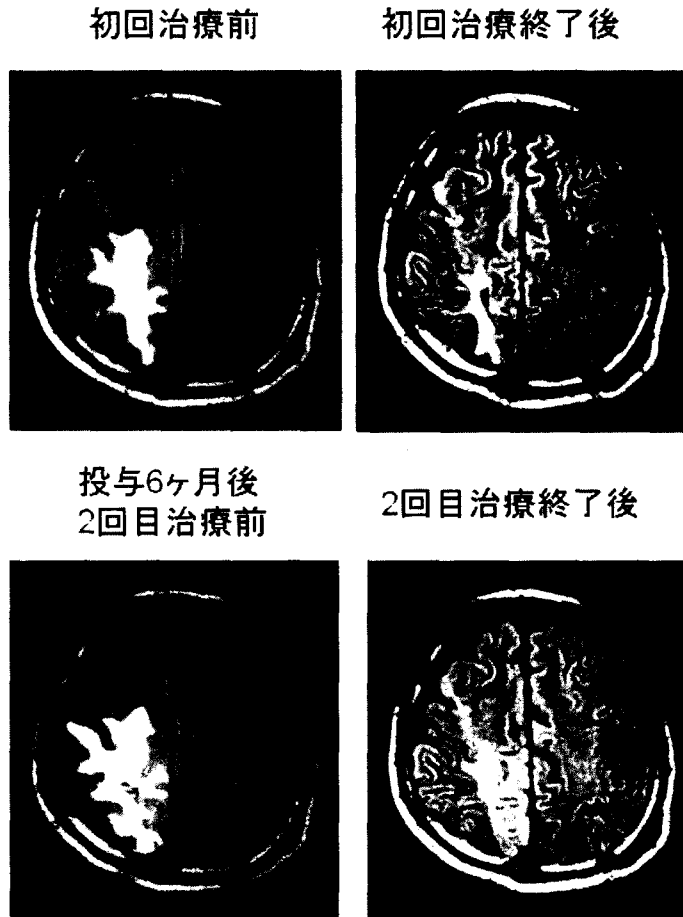
以下に回答を行う。

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。



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

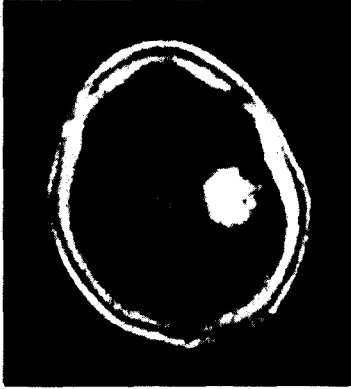
放射線壊死は 2 度目の定位放射線治療終了後 3 カ月に痙攣と右片麻痺で発症。BPA-PET で放射線壊死と診断、抗凝固療法等の内科的治療に反応せず、初回ベバシズマブ治療により歩行可能まで回復したが、その 3 ヶ月後再度麻痺の増悪と画像上増悪を観察。2 回目の治療により一部浮腫は軽快したが、経過観察中に多発性の転移巣の出現を観察したため、ベバシズマブ治療を中止した。その 1 年後に腫瘍死した。

経過は以下図を参照頂きたい。

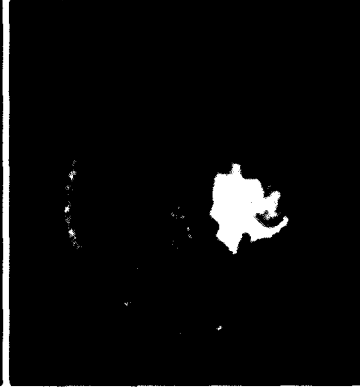
初回治療前



初回治療終了後



初回治療3ヶ月後

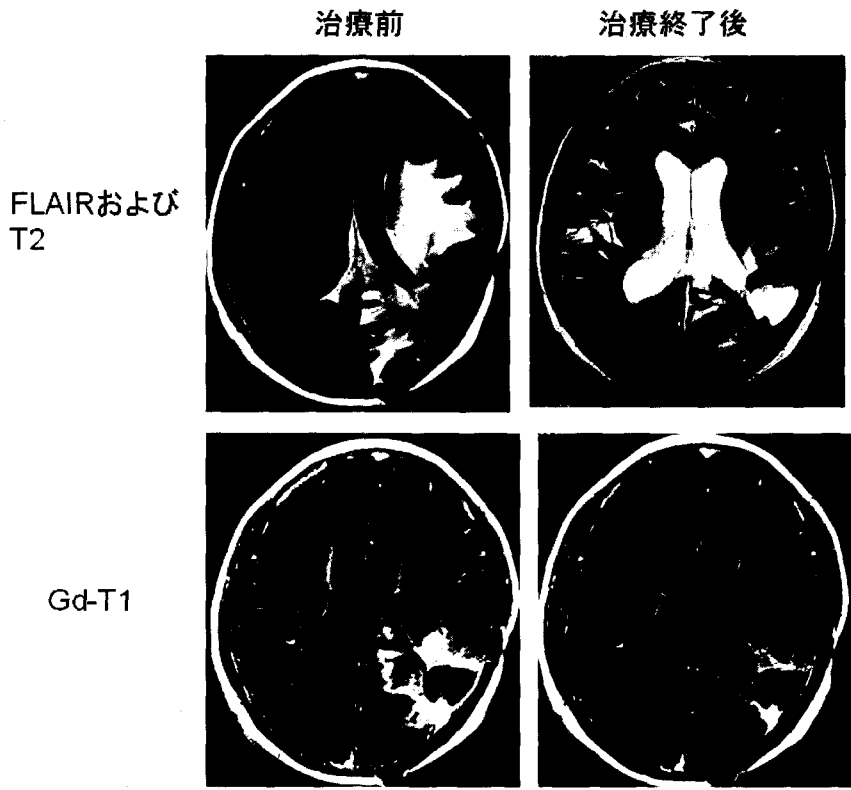


3 例目 █████ 50 歳、女性

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

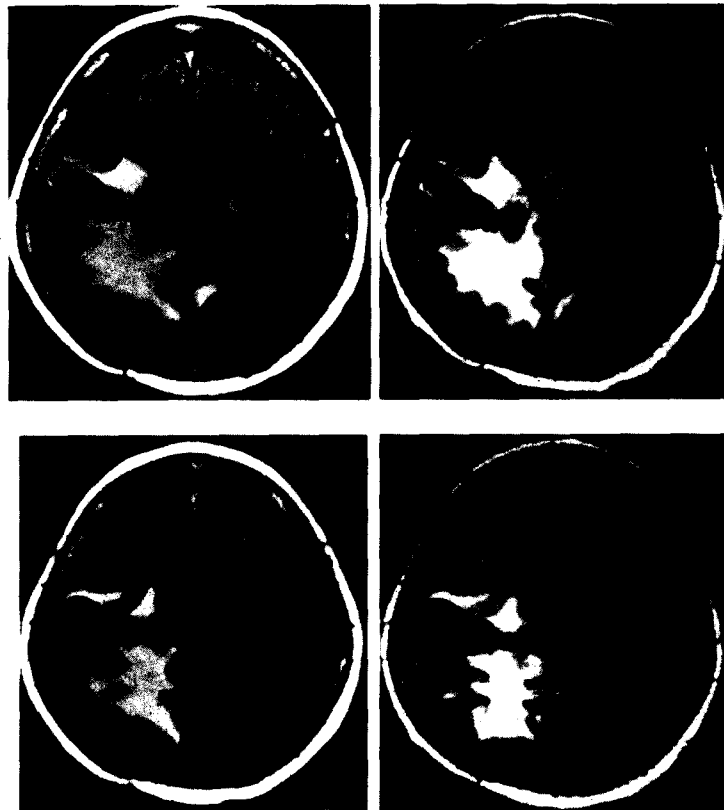
基礎疾患：悪性髄膜腫

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

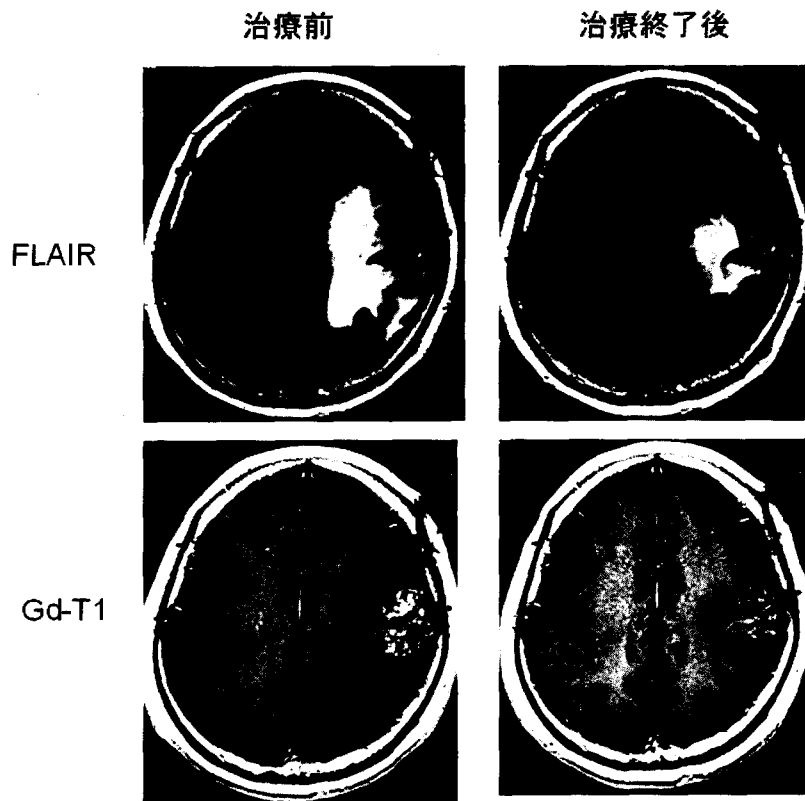
基礎疾患：転移性脳腫瘍（原発巣：肺癌）

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。

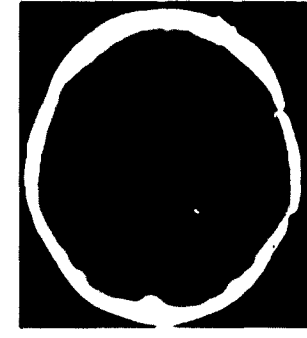
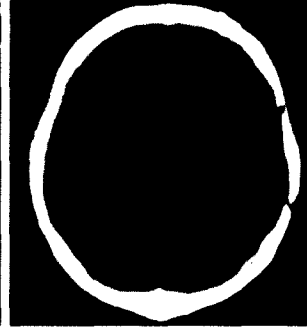
ヘパシマブ治療前
FLAIR MRI



ヘパシマブ2度投与後
FLAIR MRI



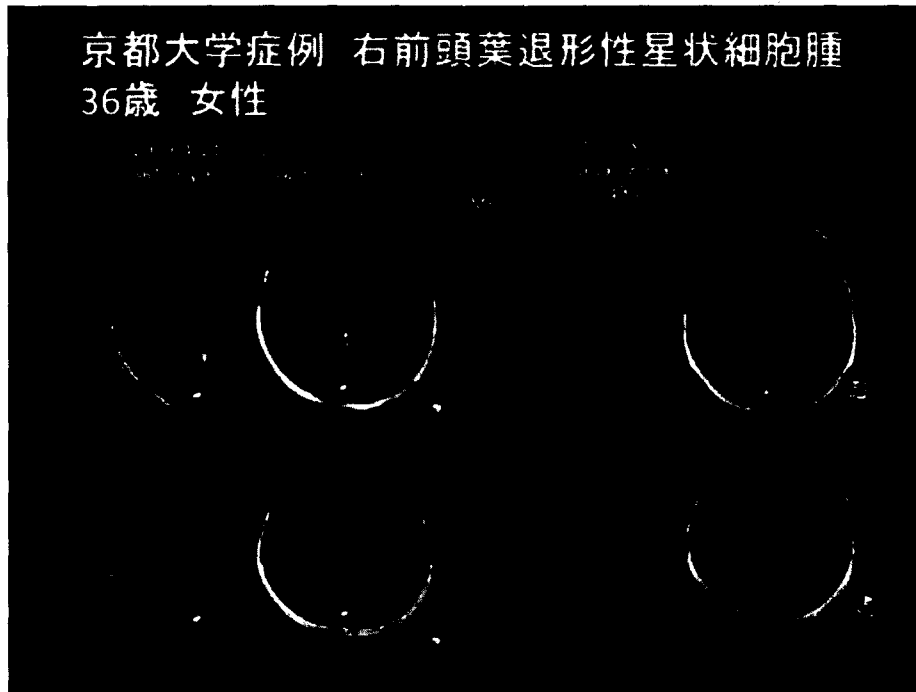
ヘパシマブ2度投与後
6日後、意識急変時CT



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。

アバシチン治療前

造影 T1-MRI



T2-MRI

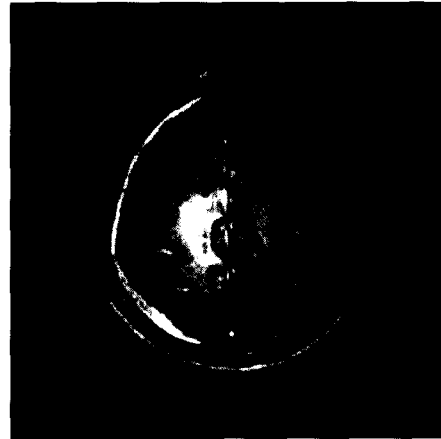


アバシチン治療後

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 ^{15}O -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㈱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 ^{11}C 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トンに ^{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も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
[redacted]先生です。

京都大学
消化器外科の [redacted] 先生には一月間で4 6例の使用経験あり。