

I. 期日 2018年12月25日(火) 午後6時30分～午後7時50分

I. 場所 総合研究棟1階 第8会議室

I. 出席 7名(根尾委員長、植野副委員長、藤阪委員、小林委員、浜本委員、佐藤委員)

I. 欠席 沖田委員

I. 内容

(1) 新規審査(整理番号 2018-004)

整理番号: 2018-004

研究課題名: 予後不良再発悪性神経膠腫に対する原子炉非開頭ホウ素中性子捕捉療法とベバシズマブの併用療法の臨床効果及び安全性に関する第II相臨床試験

実施医療機関: 大阪医科大学附属病院

研究責任医師: 黒岩 敏彦

臨床研究実施計画受取日: 2018年12月3日

評価書を提出した技術評価員: 大阪医科大学附属病院 放射線診断科・放射線治療科 吉田 謙

委員の利益相反の関与に関する状況(審査意見業務に参加できない委員等が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、その事実と理由を含む): -

備考: 午後7:25 植野高章委員入室

【実施計画】

- ・モニタリングについて、試験実施計画書に記載されている内容だけでは詳細が読み取れないため、手順書を他機関が作成されている手順書を参考に作成するか、試験実施計画書に詳細に記載するように。また、モニタリング報告書等のフォーマットを提出するように。監査については、必要に応じて実施するのであれば、その旨の記載を試験実施計画書に記載するとともに、実施計画の当該項目のチェックを「あり」に変更すること。
- ・関西BNCT共同医療センターが完成しているが、やはりBNCTはKURで行うのか？
(申請者回答) 本学加速器は治験、先進医療専用機であり、当面臨床研究に使用する予定はありません。また将来利用するとしても、高額の使用料を公的資金で用意する必要がありますので、当面、治験以外の臨床研究、臨床試験は原子炉中性子源を使用します。
- ・対象は日本人のみであるかどうか、外国人を含める場合は、耐性菌等の有害事象の発生や発生時の対応等について、必要であれば適宜追記等を入れること。
- ・本学の医療機関で医療行為を実施するものではない研究に対し、実施医療機関の管理者は誰が許可をするのか(責任者となるのか)について、検討すること。
- ・Shin-Ichi MiyatakeはShinichi Miyatakeではないか。
(申請者回答) 英文正式表記は"Shin-Ichi"です。

【試験実施計画書】

- ・「主要評価項目」にて、「～死亡までの期間と定義する。」と記載されているが、定義づけだけではなく、主要項目が全生存期間であることを明記すること。
- ・“再発時再照射において避けて通れない脳放射線壊死に対して、BVは優れた治療効果を示してきた”とあります。主要エンドポイントである”病変周囲浮腫の登録時からの1ヶ月以上継続した30%以上の減少”は、本研究背景のキーデータですので、Dataも記載されてはいかがでしょうか。

(申請者回答) このデータは論文に詳述していますが、試験実施計画書に記載していません。確かに本研究の発想にいたるデータですが、本研究への直接のキーデータとは考えていませんので、ここで紹介する必要はないと考えます。

- ・壊死巣の体積計算を実施するのは、どの機関でしょうか。当院？ 中央判定？

(申請者回答) 画像評価は研究責任医師もしくは研究分担医師があたります。中央判定は予定していません。

- ・試薬の管理について、「大阪医科大学の薬剤部」を「大阪医科大学附属病院の薬剤部」に修正すること。また、薬剤部での管理体制（管理責任者、保管場所、記録等）、原子炉までの持ち出しに対する規制、ホウ素化合物を海外より購入することについての規制等の確認を行い、必要であれば適宜追記等を行うこと。
- ・11.3 予期される有害事象 11.3.2 BV（ベバシズマブ）(1)5 出血の中に、技術専門員指摘の脳出血が記載されていない。

(申請者回答) 腫瘍関連出血、脳出血の記載があります。

【説明文書】

- ・「患者様」、「患者さん」、「被験者」の文言を「患者さん」に統一すること。
- ・改行、誤字の修正を行うこと。
- ・「標準治療」とはどのようなものなのか、一般的にわかりにくいいため、現在一般的に行われている治療であることを追記するように、『この治療を行えば、ある程度の効果があると期待できる、現在一般的に行われている治療、いわゆる「標準治療」』等に修正すること。
- ・「身体チェック」を「診察」に、「お元気でいただける期間により」を「生存期間」に修正すること。
- ・併用治療が禁止であることの言及が無い。

(申請者回答) 9ページ「5. 試験を中止する場合について」に「抗腫瘍効果を目的とした、あらゆる薬物療法、免疫療法、手術療法及び放射線療法を新規に行うことは禁止します。これらを行う場合は試験中止とみなします。」という記載を加えます。

- ・原子炉はもっと狭いイメージがあるが、使用されている写真と現実との乖離がないか確認のうえ、必要であれば、適宜修正すること。
- ・「画像管理サーバーで通常の保存管理」を患者さんにわかりやすいように、「個人情報がかちんと管理されている電子カルテ」等の文言を追記すること。
- ・交通費の費用負担額も明記すること。また、費用負担が事実に沿うように適宜修正すること。
- ・ホウ素化合物も未承認医薬品であること、原子炉が現在は医療機器ではないことの記載を入れること。

【統計解析計画書】

- ・本研究評価項目には、脳放射線壊死に起因する浮腫及び壊死巣の撮影と浮腫に対する効果判定があります。OSの推定より導かれた20例で、これら項目の評価（BV併用の効果）は適切に行えるか教えてください。

(申請者回答) 一般に臨床試験に算出される必要症例数の設定は、主要評価項目の仮設立証に必要な症例数を用いますので、20例と設定しています。その際に副次評価項目として検討可能なものを副次評価項目として挙げておりますので、適切に行えるか否かは不確定な要素があります。ただし、ベバシズマブを用いないと先行の臨床研究では、同じ対象群ではほぼ全例で浮腫の増悪をきたしており、ベバシズマブ使用群では放射線壊死の発症を経験しておりませんので、評価可能と思っています。

【その他】

- ・技術専門員からの意見（※）が妥当であると判断された箇所は、大幅に変更が生じない程度で追記等を行うこと。

※技術専門評価書にある「注意すべき点」：

- ① 放射線治療の有害事象は、急性期（～90日）、晩期（90日～）で検討されるのが標準ですので、試験実施計画書の概要（副次評価項目）（p. 1）にあるプロトコル終了後30日以内とありますが、もしベバシズマブが1回投与で中止になった際にBNCT後90日未満で評価終了になってしまいますので、終了後30日以内もしくはBNCT後90日以内を評価するとされては如何でしょうか？
- ② 通常の放射線治療は、線量投与方法として標的に処方する線量を必ず決定して局所制御と有害事象の評価をします。しかし、本プロトコルでは、試験実施計画書の治療計画（p. 20）には脳と皮膚など正常組織の線量制限のみが記載されていて腫瘍への処方線量のコメントがありません。
- ③ ②とも関係しますが、L/N比について、F-BPA-PETを用いて計算しても良いとなっています。ただ、F-BPA-PETはまだ薬事未承認ですので、その結果を用いてプロトコルに使用しても良いのでしょうか。
- ④ 試験実施計画書の許容される併用治療（p. 23）には、抗悪性腫瘍剤の継続投与が可能となっていますが、生存日や有害事象への影響は無視できますでしょうか。
- ⑤ 試験実施計画書の背景と根拠（p. 8）には、「BVは前述の通り脳浮腫を軽減し」とありますが、抗腫瘍効果については前述があるものの、脳浮腫については前述される文章が挿入されていないように思われます。
- ⑥ 試験実施計画書の観察・検査・報告項目とスケジュール（p. 27）には、10. 1に「12か月間」と「1年」とあります。どちらかに統一されては如何でしょうか。

考えられるメリット・デメリット

メリットとしては、理論上非常に優れたポテンシャルを持つBNCTを世界に先んじて本邦が推進するにあたり、より実際的なものにしていくために有用なプロトコルである点にあります。

デメリットとしては、ベバシズマブがもともと易出血性を持つ薬剤（アバスチンの添付文書（p. 1）の警告に、脳腫瘍を有する患者本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある、とあります）であるため、それをBNCT（治療による腫瘍崩壊から出血を来す可能性がある）と組み合わせるためには、安全性の確認が重要だと考えます。そのため、患者さんに渡す説明文書・同意書に、出血のリスクやそれ以外に予期せぬ有害事象が起こる可能性などを含めた方が良いのではないのでしょうか。

結論：上記の意見を基に決議を行った結果、全会一致にて「継続審査」となった。

出席委員の過半数の同意を得た意見を委員会の結論とした場合はその理由：－

（賛成一名、反対一名、棄権の数一名）

（2）前回の記録について

委員長より、前回の記録についての説明がなされ、異議なく承認された。

以上