

患者申出療養 実施計画等評価表 (番号 004)

評価者 主担当：直江 知樹
副担当：新谷 歩、 田代 志門
技術専門員：

申出に係る療養の名称	チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法
臨床研究中核病院の名称	名古屋大学医学部附属病院
実施医療機関の名称	名古屋大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>0歳以上 19歳以下の再発または難治性の髄芽腫/PNET（原始神経外胚葉性腫瘍）/ATRT（非定型奇形腫瘍/ラブドイド腫瘍）に対するチオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植の効果と安全性を検討する。</p> <p>主要評価項目は、自家末梢血幹細胞移植後 100 日以内の全死亡率とする。副次的評価項目として、有害事象の発生件数、治療関連死の件数、治療効果判定、無増悪生存期間、全生存期間を検討する。</p> <p>カルボプラチンを血中濃度-時間曲面下面積が$7\text{mg/ml}\cdot\text{min}/\text{day}$となるように Calvert の式から算出した投与量を3日間(day -8 ~ -6)、チオテパ $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ とエトポシド $750\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ をそれぞれ3日間(day -5 ~ -3)投与し、CD34 陽性幹細胞を少なくとも 2.0×10^6 個/kg 輸注する。</p> <p>症例登録期間は 2017 年 8 月末までを予定する。</p>

【実施体制等の評価】 評価者：直江 知樹

1. 医療技術の評価	
I 適応症	<p>(A) 妥当である。</p> <p>B. その他 (再発または難治性の髄芽腫、PNET、ATRT においては標準療法が確立されておらず治癒を期待する治療法がない)</p>
II 有効性	<p>(A) 従来技術より有効であることが期待される。</p> <p>B. その他 (海外論文や自験例で本治療法の有効性が示唆されている)</p>

Ⅲ 安全性	<input checked="" type="radio"/> A. 問題なし。 <input type="radio"/> B. その他 (論文や自験例で本治療法における安全性の問題は指摘されていない)
Ⅳ 技術的成熟度	<input checked="" type="radio"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="radio"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="radio"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
Ⅴ 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。 (具体的に：)
Ⅵ 現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
Ⅶ 将来の保険収載の 必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; border-radius: 20px; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>現時点で特段の検討事項はない。ただし、臨床研究中核あるいは造血幹細胞移植推進拠点病院が、患者申出療養を実施可能とする要件である点は理解できるが、もしも保険収載された場合は、医療技術の難易度等からもう少し広い医療機関でも認められてしかるべきと考える。</p> </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。

2. 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価	
Ⅰ 実施責任医師についての考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
Ⅱ 実施医療機関についての考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
Ⅲ その他の考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代 志門

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：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 同意に係る手続き、同意文書については十分に検討されており、大きな修正が必要だと思われる点はない。患者申出療養として実施する意義も明確である。健康被害に対する補償は無いが、本試験治療に関しては補償保険の設定は困難であり、やむを得ないものとする。	
実施条件欄：	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：新谷 歩

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 患者の適格基準及び登録方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 以下の点につき、事前に指摘を行い、適切に回答・対応がなされたと考えます。 <u>有効性及び安全性の評価方法</u> 本研究は症例数も少ないことから検証的な評価は行わず探索的な評価のみにとどめるということですが、例えば重篤な有害事象で腎機能障害が最大 20%程度発生するかもしれないということを例にとると、5 症例では少なくとも 1 例発現を確認できる確率がどの程度か、などの検討をするために主評価項目と同様に副次評価項目についても信頼区間の計算など行われてもよいのかと思われます。	

試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法

全体を通して記録の保存についての記載がありません。「誰が何をいつまで保存するのか」等を記載下さい。

個人情報の保護と患者識別

施設内で責任を持って管理するとしていますが、どのような管理体制で管理するのか責任者を立てて管理するのか、物理的な施設のかかかかる保管庫などで管理するのかなど具体化してください。

モニタリング体制及び実施方法

モニタリングに際して、試験責任医師が指定したモニターが行うとありますが、モニタリング担当者はCROなどの外部か、内部か記載してください。内部の場合モニタリング担当者の選考基準（どのような資格を持っているか等）を記載してください。全症例SDVか抽出した項目についてのSDVか記載ください。14.1のモニタリング項目に「研究に関する文書または記録の保存状況（保存場所、記録保存の責任者等）、試験薬・試験機器等の管理状況、倫理委員会等各手続についての確認」等追記して下さい。また名古屋大学で定められたモニタリングの手順書等ありましたら、そちらに沿って行うなどの文言を加えてはいかがでしょうか。

監査

監査はモニタリングとは独立して行うことを記載ください。また監査は何に従ってどのように行うか詳細を記載ください。

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
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。）				

患者申出療養評価会議事務局からの確認事項に対する回答

患者申出療養技術名：チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法

平成 29 年 3 月 27 日

所属・氏名：名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学 高橋 義行

1. 本技術で使用するチオテパについては現在企業治験が進行中だが、今回の申し出た患者が当該治験に参加できない理由、また、拡大治験や先進医療といった他の制度で本技術を実施できない理由について明確にされたい。

【回答】

同種同効薬の企業治験が実施されていると承知しておりますが、今回申し出た患者様は再発後に使用している治療薬の影響などから腎機能に問題があり治験参加は難しいと判断いたしました。

拡大治験についての詳細は承知しておりませんが、今回申し出た患者様は再発後の患者様であり、現在は病勢のコントロールができていたもののいつ悪化してもおかしくない状態であることから、一刻も早い治療の実施が必要と考えており、現時点で詳細が明らかとなっていない拡大治験の開始を待つことは難しい状態と考えられます。

また、先進医療では未承認等の医薬品の使用にあたり、保険適用外部分を患者自己負担とすることが可能となりますが、臨床試験として実施する必要があり、その実施にかかる費用等は研究者が負担することとなります。チオテパは以前わが国においても保険収載されている薬剤があり日常診療で使用されていましたが、製薬企業の都合により一方的に製造が打ち切られたという経緯で現在わが国では承認薬がない状態となっている薬剤であり、そもそも研究者側に臨床的疑問がなく、研究者主導の臨床研究としては成立しない状態が長期間にわたり続いていたのが現状であります。今回、患者の申し出を起点とした新たな保険外併用療養が可能となったことで初めて実施が可能となった治療と考えています。

以上

患者申出療養評価会議構成員（直江構成員）からの
指摘事項に対する回答1

患者申出療養技術名：チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法

平成 29 年 3 月 22 日

所属・氏名：名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学 高橋 義行

1. 主要評価項目について

別紙2「患者申出療養実施届出書」の7ページ、「3. 期待される適応症、効能及び効果」で、名古屋大学医学部附属病院ではすでに7例の使用経験があると記載されています（論文未発表）。しかし、11ページおよび12ページの既の実績のある症例を記載する欄が空欄となっています。上記の経験症例の詳細につきご教示下さい。

【回答】

3. 期待される適応症、効能及び効果に記載しましたように、かつて日本で販売されていた同種同効薬テスパミン®を用いた小児脳腫瘍に対する移植での使用経験であり、今回の患者申出療養で用いる Tepadina®を用いたものではないため、既の実績のある症例には記載いたしておりません。

参考としてテスパミン®の経験症例を、別紙2様式第3号の様式に合わせて下記に記載いたします。

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1 年齢 9 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	髄芽腫	(自) H19 年 8 月 21 日 (至) H20 年 6 月 6 日	生存	高リスク髄芽腫と診断後、総線量 54Gy の照射を施行。化学療法とチオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植を施行し、移植後 8 年 10 か月無再発生存中。
整理番号 2 年齢 8 歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	髄芽腫	(自) H20 年 9 月 22 日 (至) H21 年 6 月 4 日	生存	高リスク髄芽腫と診断後、脳脊髄照射 24Gy と総線量 50Gy の後頭蓋窩照射を施行。化学療法とチオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植を施行、移植後 7 年 11 か月無再発生存中。

整理番号 3	髄芽腫	(自) H22年1月15日 (至) H22年7月17日	生存	高リスク髄芽腫と診断後、化学療法とチオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植を施行。3歳を越えてから脳脊髄照射 18Gy と総線量 45Gy の後頭蓋窩照射を施行した。移植後 6年 9か月無再発生存中。
年齢 1歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女				

他 髄芽腫 2例、 PNET 2例（病名ごとに記載すること）

（注）すべてかつて日本で販売されていたテスパミン®による参考症例となります。なお、再発・死亡例におきましても有効性・安全性に問題があると判断した症例はありません。

以上

患者申出療養評価会議構成員（田代構成員）からの
指摘事項に対する回答2

患者申出療養技術名：チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法

平成 29 年 4 月 4 日

所属・氏名：名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学 高橋 義行

1. 今回申し出た患者は前治療を実施しているため治験参加困難とのことであるが、現在実施されている治験と本試験を比較した場合に、患者の選択基準及び除外基準に関して大きく異なる点があれば、患者の安全性の確保という観点から追加で説明して頂きたい。

【回答】

今回の患者申出療養では、腎機能に問題がある患者を組み入れることが可能なように患者選択基準を設けております。具体的な設定の根拠として、米国で実施された治験で臓器障害がある患者を組み入れるデザインの試験を参考としております。その試験では、除外基準が24時間クレアチンクリアランス $<40 \text{ ml/min/1.73m}^2$ となっており、それに準じる形とすることで、患者の安全性の確保に配慮した形としております。

以上

患者申出療養評価会議構成員（新谷構成員）からの指摘事項
に対する回答 3

患者申出療養技術名：チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法

平成 29 年 4 月 7 日

所属・氏名：名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学 高橋 義行

1. 本研究は症例数も少ないことから検証的な評価は行わず探索的な評価のみにとどめるということですが、例えば重篤な有害事象で腎機能障害が最大 20%程度発生するかもしれないということ为例にとると、5 症例では少なくとも 1 例発現を確認できる確率がどの程度か、などの検討をするために主評価項目と同様に副次評価項目についても信頼区間の計算など行われてもよいのかと思われま

【回答】

副次評価項目の有害事象についても信頼区間の計算を行うこととし、研究実施計画書の記載を変更いたしました。

2. 全体を通して記録の保存についての記載がありません。「誰が何をいつまで保存するのか」等を記載下さい。

【回答】

研究実施計画書に 13.11 記録の保管の項目を追加し、研究責任者が当該施設における本試験の記録を試験終了について報告された日から 5 年を経過した日又は試験の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間適切に管理する旨を記載いたしました。

3. 施設内で責任を持って管理するとしていますが、どのような管理体制で管理するのか責任者を立てて管理するのか、物理的な施錠のかかかる保管庫などで管理するのかなど具体化してください。

【回答】

試験責任医師が指名する管理者が施設内の鍵のかかるキャビネット内で管理する旨を追記いたしました。

4. モニタリングに際して、試験責任医師が指定したモニターが行うとありますが、モニタリング担当者はCROなどの外部か、内部か記載してください。内部の場合モニタリング担当者の選考基準（どのような資格を持っているか等）を記載してください。全症例SDVか抽出した項目についてのSDVか記載ください。14.1のモニタリング項目に「研究に関する文書または記録の保存状況（保存場所、記録保存の責任者等）、試験薬・試験機器等の管理状況、倫理委員会等各手続についての確認」等追記して下さい。また名古屋大学で定められたモニタリングの手順書等ありましたら、そちらに沿って行うなどの文言を加えてはいかがでしょうか。

【回答】

「名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院モニタリング担当者認定制度に関する内規」に基づいて認定された名古屋大学に所属するモニタリング担当者がモニタリングに関する手順書に従って実施する旨を研究実施計画書に記載いたしました。また、SDVは抽出した項目について実施する旨を追記し、モニタリング項目に、6)試験薬の管理状況、7)研究に関する文書または記録の保管状況、8)倫理委員会の各手続についての確認を追記いたしました。

5. 監査はモニタリングとは独立して行うことを記載ください。また監査は何に従ってどのように行うか詳細を記載ください。

【回答】

監査はモニタリングとは独立して実施し、監査計画に従って行う旨を研究実施計画書に記載いたしました。また、監査計画として、(1)監査の対象部門、(2)監査の実施時期、(3)監査対象資料についての記載をいたしました。

以上

新 (Ver.1.2)		旧 (Ver. 1.1)	
プロトコール			
P2	0.2.2 副次的評価項目 (1)有害事象の発生件数および割合	P2	0.2.2 副次的評価項目 (1)有害事象の発生件数
P7	0.2.2 副次的評価項目 (1)有害事象の発生件数および割合	P7	1.2.2 副次的評価項目 (1)有害事象の発生件数
P25	2) 有害事象発生件数 全治療例を対象とし、有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG によるプロトコール治療中および観察期間中の Grade3 以上の発生件数と割合を求める。 <u>発生割合は全治療例を分母として、当該有害事象の発生件数を分子とする。割合の 95%信頼区間について二項分布を用いて記述する。</u>	P25	2) 有害事象発生件数 全治療例を対象とし、有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG によるプロトコール治療中および観察期間中の Grade3 以上の発生件数を求める。
P27	13.3. 個人情報の保護と患者識別 付与された症例登録番号と施設内における患者の個人情報との連結は試験の終了まで <u>試験責任医師が指名する管理者が施設内の鍵のかかるキャビネット内で責任を持って管理する。</u>	P27	13.3. 個人情報の保護と患者識別 付与された症例登録番号と施設内における患者の個人情報との連結は試験の終了まで施設内で責任を持って管理する。
P28	13.11. 記録の保管 試験責任医師は、当該施設における本試験の記録を試験の終了について報告された日から5年を経過した日又は試験の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間適切に保存する。		(新規)
P28	14.1. モニタリング 試験責任医師が指名したモニタリング担当者が以下の項目について <u>モニタリング実施に関する手順書に従ってモニタリングを定期的</u> に実施し、研究事務局へ報告する。 <u>なお、モニタリング担当者は「名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院モニタリング担当者認定制度に関する内規」に基づいて認定された名古屋大学に所属する者であること。</u>	P28	14.1. モニタリング 試験責任医師が指名したモニタリング担当者が以下の項目についてモニタリングを定期的に実施し、研究事務局へ報告する。

- P28 14.1. モニタリング
- 1) 同意取得の確認
 - 2) 症例の適格性の確認
 - 3) 実施計画書の遵守状況の確認
 - 4) 被験者の有害事象の対応
 - 5) 原資料と症例報告書の照合(抽出した項目について実施)
 - 6) 試験薬の管理状況
 - 7) 研究に関する文書または記録の保管状況
 - 8) 倫理委員会の各手順についての確認

- P28 14.2. 監査
- 本試験における監査は、名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センターにおいて、「臨床研究支援部門」ならびに「データ品質管理部門」から独立した「品質保証部門」に属する監査室の担当者により、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)並びの試験計画書に従って試験が実施されていることを保証するため、試験終了時に監査計画に従って行う。
- 監査計画:
- (1) 監査の対象部門
- ① 試験責任者等(試験責任者、試験分担者、モニター)
 - ② 生命倫理審査委員会、生命倫理審査委員会事務局
- (2) 監査の実施時期
- ① 臨床試験の終了後
 - ② モニタリングで問題が多く認められた場合には試験責任者と監査担当者との協議により必要と判断された時期
- (3) 監査対象資料
- ・ 生命倫理審査委員会の記録
 - ・ 臨床試験の実施に対する実施医療機関の長の承認の記録
 - ・ 試験責任者と試験薬提供者との取決めに關する記録
 - ・ 同意の取得に関する記録
 - ・ 臨床試験に関する安全性情報の報告及び取扱いに関する記録
 - ・ モニターの指名、適格性確認及びモニタリ

- P28 14.1. モニタリング
- 1) 同意取得の確認
 - 2) 症例の適格性の確認
 - 3) 実施計画書の遵守状況の確認
 - 4) 被験者の有害事象の対応
 - 5) 原資料と症例報告書の照合

- P28 14.2. 監査
- 本試験の監査は、名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター 品質保証部門が行う。

グの実施に関する記録

・ その他必要な資料

P30 16.7. 監査
監査責任者 植田康平 (品質保証部門長(兼、監査室長))

P30 16.7. 監査
監査責任者 植田康平

患者申出療養の内容 (概要)

申出に係る療養の名称：チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法
適応症：再発または難治性の髄芽腫、PNET（原始神経外胚葉性腫瘍）、 ATRT（非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍）
<p>内容：</p> <p>(概要)</p> <p>0 歳以上 19 歳以下の再発または難治性の髄芽腫/PNET/ATRT に対するチオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植の効果と安全性を検討する。</p> <p>主要評価項目は、自家末梢血幹細胞移植後 100 日以内の全死亡率とする。副次的評価項目として、有害事象の発生件数、治療関連死の件数、治療効果判定、無増悪生存期間、全生存期間を検討する。</p> <p>カルボプラチンを血中濃度-時間曲面下面積が $7\text{mg/ml}\cdot\text{min/day}$ となるように Calvert の式から算出した投与量を 3 日間 (day -8 ~ -6)、チオテパ $300\text{mg/m}^2/\text{day}$ とエトポシド $750\text{mg/m}^2/\text{day}$ をそれぞれ 3 日間 (day -5 ~ -3) 投与し、CD34 陽性幹細胞を少なくとも 2.0×10^6 個/kg 輸注する。</p> <p>登録期間は 2017 年 8 月末までを予定する。</p> <p>(効果)</p> <p>海外において本患者申出療養と同様の治療法について以下のように報告されている。</p> <p>新規診断の高リスク髄芽腫 21 例に対して、手術後に導入化学療法とチオテパ 900mg/m^2・カルボプラチン $21\text{mg/ml}\cdot\text{min}$・エトポシド 750mg/m^2 を用いた大量化学療法+自家末梢血幹細胞移植を行い、17 例 (81%) に完全奏功を得た。3 年の無イベント生存率と全生存率はそれぞれ 49%と 60%であった。初回治療で放射線治療を受けた再発髄芽腫 25 例にチオテパ・カルボプラチン・エトポシドの大量化学療法+自家末梢血幹細胞移植を行った報告では、3 例は移植後 30 日以内に早期死亡、16 例は移植後中央値 8.5 か月で再発したが、6 例は移植後観察期間中央値 151.2 か月で無イベント生存していた。</p> <p>わが国において今回の治療法でのまとまった報告はないが、過去に使用可能であった同種同効薬であるテスパミン®の使用経験から、海外と同等の効果が期待される。</p> <p>(患者申出療養に係る費用)</p> <p>薬剤は ADIENNE 社から無償提供される。輸注に関連する費用として 13,773 円かかる。臨床研究に係る費用として、名古屋大学医学部附属病院で実施する場合には意見書作成費用として 178,000 円、臨床研究の実施・管理費用として 539,000 円が必要となる。よって、患者負担額は 730,773 円である。なお、意見書作成費用は患者一人当たりの負担を軽減するため、予定登録患者数を勘案して規定しており、2 例目以降の登録患者でも負担が必要である。協力医療機関での実施の際には、ビジット等別途管理に係る費用がかかるが、医療機関の所在地や体制によって異なるため、協力機関ごとに費用を算定することとなる。</p>

患者申出療養の実施計画

1. 申出に係る療養の名称

チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)

②使用する医療材料（ディスプレイ）及び医薬品

(未承認又は適応外のものから記載すること。)

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)
Tepadina	Adienne Pharma & Biotech Tel. +41 (0)91 210 47 26	100mg/vial	未承認		
カルボプラチン点滴静注液「NK」	マイラン製薬株式会社 東京都港区虎ノ門5-11-2 オランダヒルズ森タワー 03-5733-9800	50mg 150mg 450mg	22000AMX01442 22000AMX01443 22000AMX01444	頭頸部癌、肺小細胞癌、 睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮 頸癌、悪性リンパ腫、非 小細胞肺癌、乳癌 以下の悪性腫瘍に対す る他の抗悪性腫瘍剤と の併用療法 小児悪性固形腫瘍(神経 芽腫・網膜芽腫・肝芽 腫・中枢神経系胚細胞腫 瘍、再発又は難治性のユ ーイング肉腫ファミリ ー腫瘍・腎芽腫)	適応外 適応拡大申請の情報 はないが、「症状詳記」 で対応するため、自費 診療範囲とはせず、患 者への請求は保険診 療における自己負担 分のみとなる。もし仮 に、症状詳記が認めら れなかった場合にも 患者に対して追加の 請求は行わない。 経静脈投与を行う。

エトポシド 点滴静注液 「サンド」	サンド株式会社 東京都港区虎 ノ門 1-23-1 虎ノ門ヒルズ 森タワー 03-6899-7000	100mg	22000AMX0140700	肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）	適応外 適応拡大申請の情報はないが、「症状詳記」で対応するため、自費診療範囲とはせず、患者への請求は保険診療における自己負担分のみとなる。もし仮に、症状詳記が認められなかった場合にも患者に対して追加の請求は行わない。経静脈投与を行う。
-------------------------	--	-------	-----------------	--	--

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

ADIENNE 社の Tepadina®を輸入して使用する。自家末梢血幹細胞移植の前治療として Tepadina®300mg/m²/day を移植 5 日前から 3 日前の 3 日間投与する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

レ

当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上

の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

2007年4月 オーフアンドラッグ指定

欧州での薬事承認の状況

効能・効果：血液悪性腫瘍・固形癌に対する自家移植前治療、血液悪性腫瘍に対する同種移植前治療

承認年月：2010年5月

再発または難治性の髄芽腫/PNET/ATRTに対する チオテパを用いた自己末梢血幹細胞移植に関する研究 (概要図)

□ 対象と目的

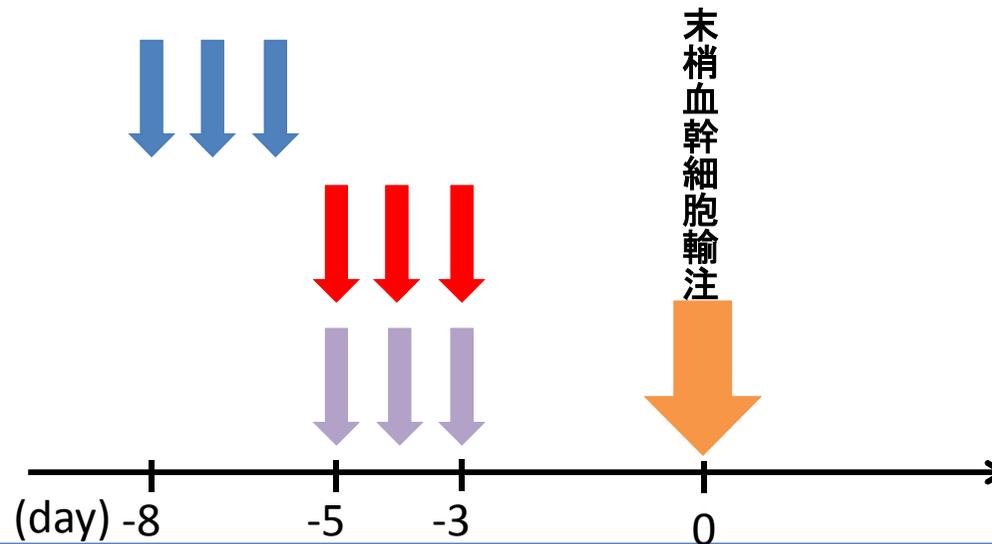
- ・19歳以下の再発難治性の髄芽腫、PNET、ATRT(atypical teratoid/rhabdoid tumor)
- ・チオテパを含む大量化学療法＋自己末梢血幹細胞移植の安全性と効果を検討

□ 治療レジメン

カルボプラチン
AUC7mg/ml・min/day

チオテパ
300mg/m²/day

エトポシド
250mg/m²/day



□ 主要評価項目

- ・自己末梢血幹細胞移植100日以内の全死亡率を主要評価項目とする

□ 症例登録予定

- ・登録期間: 2017年8月末まで。
- ・観察期間: 自己末梢血幹細胞移植から1年間

薬事承認取得・保険収載までのロードマップ

欧米における薬事承認状況

欧州：
 効能・効果 血液悪性腫瘍・固形癌に対する自家移植前治療、血液悪性腫瘍に対する同種移植前治療
 承認年月 2010年5月

米国：
 2007年4月（オーファンドラッグ指定）

ガイドライン記載有

主な臨床試験成績
 初発髄芽腫21例に対する自家移植：完全奏功17例（81%）、3年無イベント生存率と全生存率は各49%と60%。再発髄芽腫25例に対する自家移植：移植後30日以内に早期死亡3例、再発16例、無イベント生存6例の移植後観察期間中央値151.2か月。

注意すべき副作用等
 易感染性、敗血症、貧血、白血球減少、血小板減少、腎不全、ショック、肝障害等

患者申出療養

再発または難治性の髄芽腫/PNET/ATRTに対するチオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植に関する研究

対象：0歳以上19歳以下の再発または難治性の髄芽腫/PNET/ATRT（※）

目的：患者の申出に応えつつ、未だ薬事承認・保険収載の可否判断を行うには有効性・安全性の根拠が十分でない、評価の定まっていない治療法の、本邦での実施可能性・安全性プロファイルの確認を行う

評価項目：自家末梢血幹細胞移植後100日以内の全死亡率

予定期間：登録期間2017年8月末まで、追跡期間自家末梢血幹細胞移植後1年、解析期間1年

実施医療機関：名古屋大学医学部附属病院

（※）同種同効薬で別途実施されている企業治験では原疾患に対する他の治療を行っている患者は除外

企業治験もしくは医師主導治験
 （薬物動態試験）

薬事承認に至らなかった場合

企業治験もしくは医師主導治験

有用性が認められた場合

保険収載



薬事承認

安全性上の問題等で、実施継続が不適切と考えられた場合

医療としての有用性が認められなかった場合

患者申出療養の取り下げ

開発中止

【別添 1】「チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法」の実施医療機関等
(意見書より抜粋)

1. 臨床研究中核病院

- ・名古屋大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

**【別添2】「チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法」の期待される適応症、
効能及び効果（意見書より抜粋）**

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

再発または難治性の髄芽腫、PNET（原始神経外胚葉性腫瘍）、ATRT（非定型奇形腫様/ラ
ブドイド腫瘍）

効能・効果：上記適応症に対する造血幹細胞移植時の前治療

名古屋大学医学部附属病院におけるかつて日本で販売されていた同種同効薬テス
パミン®を用いた小児脳腫瘍に対する移植の使用経験では7例中4例は長期生存が得
られているのに対し、チオテパを使用していない5例では全例死亡している（論文未
発表データ）。髄芽腫21例に対するチオテパを用いた自家移植の海外での成績は3年
全生存率が60%と報告されている（J Clin Oncol. 2004;22:4881）。

【別添3】「チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法」の被験者の適格基準 及び選定方法（意見書より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

患者適格基準

選択基準（組み入れ基準）

以下の基準を全て満たす症例を対象とする。

疾患：

WHO 脳腫瘍分類第4 版（WHO2007）の診断基準でEmbryonal tumor の一群である、髄芽腫、PNET、ATRT の3 疾患。

なお、最新の2016年の脳腫瘍分類（WHO2016）では、今まで形態学に基づき分類してきた疾患を、遺伝子・分子診断に基づき再分類しているが、現状の日本において、WHO分類に必要な遺伝子解析は保険診療内で実施することは出来ない。今回の対象症例は再発例・難治例であり、2016年より前に診断がつけられた症例も含まれており、また、再発例の予後は分子診断によらず一般に不良であることから、本試験の診断分類では、WHO 脳腫瘍分類第4 版を採用した。

疾患の拡がり・程度：

初回治療でComplete Response(CR)が得られない難治例または再発例（再発後の2nd CR が得られた症例も含む）。

年齢：登録日の年齢が0 歳以上、19 歳以下である。

PS：Performance status (PS)はECOG の基準で0 から2 である。

病変の評価可能性：評価可能病変の有無は、問わない。

前治療の規定：

他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線治療、ホルモン療法、分子標的薬いずれについても既往の有無を問わない。

臓器機能（臨床検査値）：

登録前14 日以内の最新検査値（登録日の2 週間前の同一曜日は可）が、以下を満たす。

心エコー検査で左室駆出率（LVEF） $\geq 50\%$

登録前7 日以内の最新検査値（登録日の1 週間前の同一曜日は可）が、以下を満たす。

24 時間クレアチンクリアランス $\geq 40 \text{ ml/min/1.73m}^2$

登録前3 日以内の最新検査値が、以下のすべてを満たす。

- ① 好中球数 $\geq 1 \times 10^3/\mu \text{ L}$ （最終のG-CSF 投与から48 時間以上経過していること。桿状核球＋分葉核球の成熟好中球数でカウントすること）
- ② 血小板数 $\geq 50 \times 10^3/\mu \text{ L}$ （最終の血小板輸血後3 日間経過していること）
- ③ 総ビリルビン $\leq (5 \times \text{年齢別基準値上限}) \text{ mg/dL}$
- ④ AST(GOT) $\leq (5 \times \text{年齢別基準値上限}) \text{ U/L}$
- ⑤ ALT(GPT) $\leq (5 \times \text{年齢別基準値上限}) \text{ U/L}$
- ⑥ SpO₂ $\geq 95\%$

除外基準

以下のうち1つでも該当する症例は除外し、本試験の対象としない。

- ① 活動性の重複がんを有する。
- ② 全身的治療を要する感染症を有する。
- ③ 登録時に38℃以上の発熱を有する。
- ④ 妊娠中、授乳中、妊娠の可能性が高い女性。
- ⑤ HBs 抗原陽性、HBV-DNA 陽性（HBs抗体、HBc抗体いずれも陰性の場合は未検でも可）、またはHCV 抗体陽性である。
- ⑥ HIV 抗体陽性である（HIV 抗体は未検でも可）
- ⑦ その他、試験責任医師または試験分担医師が不相当と判断した場合

【別添4】「チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法」の有効性及び安全性の評価（意見書より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目

自家末梢血幹細胞移植後 100 日以内の全死亡率（day-100 mortality）を主要評価項目とする。

副次的評価項目

（1）有害事象の発生件数

プロトコール治療開始日から移植後 28 日までについて、CTCAEv4.0 にて有害事象を評価し、grade 3 以上の有害事象の発生件数を検討する。ただし、移植前に中止した場合は移植予定日を 0 日とする。

特に以下について重点評価項目とする。

重点評価項目：①腎機能障害

②肝機能障害

（2）治療関連死の件数

（3）治療効果判定

自家末梢血幹細胞移植後、50（±7）日、100（±14）日時点での効果判定を行う。

（4）無増悪生存期間（Progression Free Survival; PFS）

（5）全生存期間（Overall Survival; OS）

【別添5】「チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法」の予定の試験期間及び症例数（意見書より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：実施許可後～2017年8月予定

予定症例数：5例

既の実績のある症例数：

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

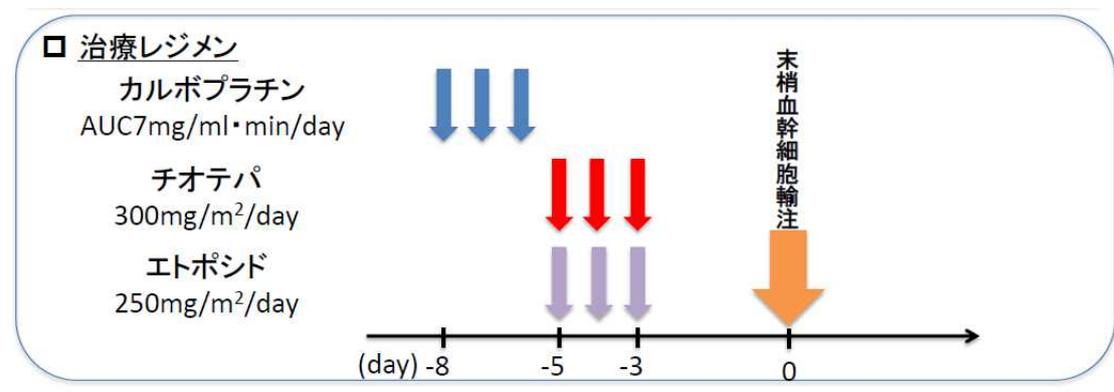
他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

無償提供が確約されている薬剤の有効期限を考慮し予定試験期間を設定した。症例数については過去の経験から名古屋大学医学部附属病院で本試験の対象となる患者は年間1～3例程度と見込んでいる。患者申出療養制度の利用を希望する紹介患者があることを考慮し、予定症例数5例で設定した。

【別添6】「チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法」の治療計画
(意見書より抜粋)

6. 治療計画



6.治療計画と治療変更基準

6.1.プロトコール治療

大量化学療法+自家末梢血幹細胞移植をプロトコール治療として計画する。大量化学療法前の前治療は問わない。自家末梢血幹細胞採取に関しては手順を問わないが、自家末梢血幹細胞移植日から逆算して1年以内に採取した末梢血幹細胞を使用すること。自家末梢血幹細胞輸注より50(±7)日、100(±14)日後に治療効果判定を行い、移植日の翌年同日まで経過を追う。

6.2. 大量化学療法と自家末梢血幹細胞移植

6.2.1. 大量化学療法の開始基準

大量化学療法前3日以内の最新検査値が、以下のすべてを満たす。ただし、満たさない場合には、7日以内に限り、以下の条件を満たすまで大量化学療法開始を延期することは許容される。

- ① 好中球数 $\geq 1 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (最終のG-CSF投与から48時間以上経過していること。また、桿状核球+分葉核球の成熟好中球数でカウントすること)
- ② 血小板数 $\geq 50 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (最終の血小板輸血後3日間経過していること)
- ③ 総ビリルビン $\leq (5 \times \text{年齢別基準値上限}) \text{ mg/dL}$
- ④ AST(GOT) $\leq (5 \times \text{年齢別基準値上限}) \text{ U/L}$
- ⑤ ALT(GPT) $\leq (5 \times \text{年齢別基準値上限}) \text{ U/L}$

6.2.2. 大量化学療法と自家末梢血幹細胞輸注のスケジュール

治療開始前に中心静脈ラインを確保し、採血や薬剤投与を行う。

カルボプラチンを血中濃度-時間曲面下面積(AUC: Area Under the blood concentration-time Curve)が7mg/ml・min/dayとなるようにCalvertの式から算出した投与量を3日間(day -8 ~ -6)、チオテパ300mg/m²/dayとエトポシド750mg/m²/dayをそれぞれ3日間(day -5 ~ -3)投与し、CD34陽性幹細胞を少なくとも 2.0×10^6 個/kg輸注する。

生着は好中球数が3回連続して $0.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 以上となった時点で、最初の日に遡って生着日とする。血小板の回復は輸血を行わずに3回連続して $20 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 以上となった時点で最初の日に遡って回復日とする。生着不全は、移植後28日までに、好中球数が $0.2 \times 10^3 / \mu\text{L}$ を超えない場合とする。

6.3. プロトコール治療中止・完了基準

6.3.1. プロトコール治療完了の定義

本試験では、末梢血幹細胞輸注後、28 日経過した時点をもって、プロトコール治療完了とする。

6.3.2. プロトコール治療中止の基準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) 有害事象によりプロトコール治療が継続できないと試験責任医師または試験分担医師が判断した場合
- 2) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- 3) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- 4) プロトコール治療中の死亡
- 5) その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった）、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合などプロトコール治療中止日は、プロトコール治療中の死亡の場合は死亡日、登録後不適格が判明した場合は試験責任医師または試験分担医師が不適格と判断した日、それ以外の場合は試験責任医師または試験分担医師がプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3.3. プロトコール治療終了の基準

プロトコール治療完了またはプロトコール治療中止を、プロトコール治療終了とする。

【別添7】「チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法」の患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（意見書より抜粋）

患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方

申出に係る療養の名称及び適応症：チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法／再発または難治性の髄芽腫、PNET（原始神経外胚葉性腫瘍）、ATRT（非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍）	
I. 実施責任医師の考え方	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （小児科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （日本造血細胞移植学会認定医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （10）年以上・不要
当該医療技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該医療技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕
その他	
II. 医療機関の考え方	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （小児科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：2名以上の造血細胞移植学会認定医が常勤職員として勤務していること。
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：2名以上のがん薬物療法専門医が常勤職員として勤務していること（医療機関全体で満たしていればよい）。
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （薬剤師、看護師）・不要
規模	<input checked="" type="checkbox"/> （病床数 300 床以上、 7 対1看護以上）・不要
その他（例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要、倫理審査委員会の開催頻度 等）	医療法上の臨床研究中核病院もしくは厚生労働省が選定した造血幹細胞移植推進拠点病院であること。 重篤な有害事象が発生した場合、24時間、365日適切に対応できる体制が確保されていること。 倫理審査委員会が定期的に開催されていること。
III. その他の考え方	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は（ ）症例までは、毎月報告）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。