

患者申出療養 総括報告書に関する評価表(告示 004)

評価委員 主担当: 直江 知樹 構成員
副担当: 新谷 歩 構成員 技術専門委員:

患者申出療養の名称	チオテパ静脈内投与、カルボプラチン静脈内投与及びエトポシド静脈内投与並びに自家末梢血幹細胞移植術の併用療法
申請医療機関の名称	名古屋大学医学部附属病院
医療技術の概要	本試験ではWHO脳腫瘍分類第4版(WHO2007)の診断基準によるEmbryonal tumorに含まれる髄芽腫、PNET、ATRTの3疾患を対象とし、0歳以上19歳以下の再発または難治性症例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。 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し、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とする。自家末梢血幹細胞輸注日より28日時点でプロトコール治療完了とし、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。 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 × 10⁶個/kg輸注する。 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。

医療技術の試験結果	安全性の評価結果：重篤な有害事象なし。 有効性の評価結果：移植後 172 日の頭部 MRI で原病の再発が確認された。 発生した有害事象： 1. AST 増加 grade3 2. ALT 増加 grade3 3. 血小板数減少 grade3 4. 血清アミラーゼ増加 grade3 5. 低 K 血症 grade3 6. 白血球減少 grade4 7. 好中球数減少 grade4 8. リンパ球数減少 grade4 9. 口腔粘膜炎 grade3 10. 貧血 grade3 11. リンパ球数減少 grade3 上記全て非重篤な有害事象で、回復または軽快している。 結論：予期される非重篤な有害事象のみで、重篤な有害事象は認めなかった。本治療法の安全性については担保されていると考える。ただし、移植後 172 日で再発しており、1 例ではあるが有効性は限定的と考える。
臨床研究登録ID	UMIN000026084

主担当：直江 知樹 構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 ☒ E. その他
コメント欄： 本試験計画書に従ってチオテパ・カルボプラチン・エトポシドを組み合わせた大量化学療法＋自家末梢血幹細胞移植が 1 例に対して施行された。移植後 172 日目に再発を認めており、本症例での効果は限定的であった。 結論： 本症例のみで有効性の判断を行うことは不可能と考える。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) ☒ D. その他
コメント欄： 大量化学療法＋自家末梢血幹細胞移植によって、CTCAE grade4 の血液毒性、ならびに grade3 の非血液毒性が認められた。すべて回復または軽快しており、想定内の有害事象と考えられる。難治性の腫瘍に対する救済療法という状況であるので許容範囲であろう。 結論： 本症例での安全性については問題がなかったが、これをもって本治療法の安全性を論じることは不可能と考える。	

技術的成熟度	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の下であれば実施できる。 ☒ B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 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体制をとっていないと実施できない。
--------	--

	D. その他
コメント欄： 手技としては自家末梢血幹細胞移植であり、自家造血細胞の採取・保存・輸注に関して数多くの経験のある医療機関・医師によれば実施可能である。	

総合的なコメント欄	本症例のみで本治療法の安全性・有効性を論じるのは早計である。
-----------	--------------------------------

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	現在、メーカーによって自家造血幹細胞移植の前治療を対象としたチオテパの承認申請が行われていると聞いている。これによって治療選択肢は広がるのではないか。
--	---

副担当：新谷 歩 構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 ☒ E. その他
コメント欄：「有効性は限定的」との結論であるが、有効であったとする根拠は自明ではなく、症例数も1例であったことから本試験の結果をして本治療法に関する有効無効の評価を行うことは極めて困難である。今後の本治療に関連する試験結果の評価を経た上で、治療として適切か否かが判断される。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) ☒ D. その他
コメント欄： 本試験で生じた有害事象は、いずれも予期された範囲内であり、主要評価項目に規定した安全性評価基準「自家末梢血幹細胞移植後 100 日以内の全死亡率」に関しても死亡症例を認めず個別治療の評価としては望ましい結果である。しかし、これらは1症例の結果を要約したものであり、本結果をして「安全である」と結論付けられるものではなく、複数症例での検討が必須である。	

技術的成熟度	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の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 ☒ 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体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 現時点では、有効性・安全性ともに本試験結果からは結論が得られないため、十分に経験と技術を有する体制下にて実施されるべき内容と考えられる。	