808880-01A 添付文書（案）*最新の添付文書を参照のこと

年　月作成(第1版)

| 日本標準商品分類番号 |
| --- |
| 874212 |

| 承認番号 | |
| --- | --- |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載 |
| 販売開始 | 未発売 |

造血幹細胞移植前治療薬

劇薬
処方箋医薬品注)

# リサイオ®点滴静注液100mg

RETHIO®

注射用チオテパ

貯法：2～8℃で保存する
使用期限：外箱等に記載
注)注意-医師等の処方箋により使用すること

〔警告〕

(1)本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、小児のがん化学療法及び造血幹細胞移植に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

(2)本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であり、本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結果致命的な感染症及び出血等を引き起こすおそれがあるので、下記につき十分注意すること。

1)患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置(抗感染症薬の投与等)を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。

2)輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

**禁忌(次の患者には投与しないこと)**

(1)重症感染症を合併している患者〔感染症が増悪し致命的となることがある。〕

(2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(3)妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

## ■組成・性状

| | |
| --- | --- |
| 販売名 | リサイオ点滴静注液100mg |
| 有効成分※ | 1バイアル(2.5mL)中　チオテパ　100mg |
| 添加物※ | 1バイアル(2.5mL)中　マクロゴール400　適量 |
| 性状 | 無色澄明の粘性の液 |

※本品は注射液吸引時の損失を考慮して1バイアルからチオテパ100mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

## ■効能・効果

**小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療**

## ■用法・用量

メルファランとの併用において、通常、チオテパとして1日1回200mg/m²を24時間かけて点滴静注する。これを2日間連続で行い、5日間休薬した後、さらに同用量を2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。

## ■使用上の注意

**1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

(1)肝機能障害のある患者〔肝機能障害が増悪するおそれがある。〕

(2)腎機能障害のある患者〔腎機能障害が増悪するおそれがある。〕

(3)感染症を合併している患者〔感染症が増悪し致命的となることがある。〕

**2.重要な基本的注意**

(1)本剤の使用にあたっては、患者の状態及び臓器機能(心、肺、肝、腎機能等)を十分検討し、造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。

1)心電図、血圧及び尿量等のモニターを行うこと。また、定期的に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うこと。

2)患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置(抗感染症薬の投与等)を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。

3)輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

(2)骨髄抑制、出血、血栓性微小血管症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

(3)急性腎障害等の腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

(4)肝中心静脈閉塞症(VOD)／類洞閉塞症候群(SOS)があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

(5)皮膚剥離等の皮膚障害があらわれることがあるので、本剤投与中は皮膚の保清・保湿又は皮膚刺激の低減等を行うこと。

(6)本剤の使用にあたっては、性腺に対する影響を考慮すること[1-4]。〔「その他の注意」の項参照〕

**3.相互作用**

本剤はCYP2B6の阻害作用を持つ。

**併用注意(併用に注意すること)**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| --- | --- | --- |
| シクロホスファミド | シクロホスファミドの活性代謝物の血中濃度が低下し、シクロホスファミドの有効性が減弱するおそれがある。 | 本剤のCYP2B6阻害作用により、シクロホスファミドの代謝活性化が阻害される可能性がある。 |

**4.副作用**

悪性リンパ腫患者及び小児悪性固形腫瘍患者19例を対象とした国内臨床試験において、小児悪性固形腫瘍の安全性評価対象症例9例中、副作用は全例に合計157件報告され、主な副作用は口内炎9例(100.0%)、嘔吐9例(100.0%)、下痢8例(88.9%)、食欲不振7例(77.8%)であった。

**(1)重大な副作用**

**1)感染症**(33.3%)

細菌感染(33.3%)、真菌感染(11.1%)、敗血症(頻度不明注))、肺炎(頻度不明注))等の感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

**2)骨髄抑制**(55.6%)

発熱性好中球減少症(55.6%)、白血球減少(頻度不明注))、血小板減少(頻度不明注))、貧血(頻度不明注))等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

**3)出血**(11.1%)

胃腸出血(頻度不明注))、肺出血(頻度不明注))等の出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

**4)肺水腫、浮腫、体液貯留**(44.4%)

肺水腫(22.2%)、浮腫(44.4%)、胸水(22.2%)、心嚢液貯留(22.2%)があらわれることがあり、胸水及び心嚢液貯留により心停止に至ったと考えられる症例が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、利尿剤の投与、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

**5)腎機能障害**(22.2%)

急性腎障害(22.2%)等の腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

**6)胃腸障害**(100%)

口内炎等の粘膜障害(100.0%)、悪心(66.7%)、嘔吐(100.0%)、下痢(88.9%)、食欲不振(77.8%)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

**7)皮膚障害**(88.9%)

皮膚色素過剰(44.4%)、皮膚炎(22.2%)、皮膚乾燥(22.2%)、皮膚剥脱(11.1%)、皮膚疼痛(11.1%)、そう痒(11.1%)等の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

**8)血栓性微小血管症**(頻度不明注))

血栓性微小血管症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

**9)肝中心静脈閉塞症(VOD)／類洞閉塞症候群(SOS)**(頻度不明注))

VOD/SOSがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

**(2)その他の副作用**

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

| | 20%以上 | 20%未満 | 頻度不明注) |
|---|---|---|---|
| 血液 | | | 低ガンマグロブリン血症 |
| 肝臓 | ALT(GPT)上昇(66.7%)、AST(GOT)上昇(66.7%)、γ-GTP上昇(33.3%) | | 肝障害 |
| 腎臓 | 尿中ブドウ糖陽性 | 血尿、蛋白尿 | |
| 呼吸器 | | 呼吸不全、肺高血圧症、鼻閉 | 咽喉頭痛、喀血、急性呼吸窮迫症候群、呼吸困難、低酸素症 |
| 循環器 | | 血圧上昇、心停止、大動脈弁閉鎖不全症、洞性頻脈、毛細血管漏出症候群 | 房室ブロック、心室性期外収縮、心不全 |
| 消化器 | 肛門の炎症、腸炎、腹痛 | 胃炎、口腔内痛、口内乾燥 | 肛門狭窄、イレウス、消化管浮腫 |
| 精神神経系 | 味覚異常、不安 | 頭痛、感覚鈍麻、傾眠、譫妄 | 痙攣、熱性痙攣、異常行動、意識変容状態、脳症 |
| 皮膚 | 斑状丘疹状皮疹 | 脱毛症、紫斑 | 発疹 |
| 眼 | | 眼そう痒症 | |
| その他 | 血中アルブミン低下(66.7%)、倦怠感、発熱、血中カルシウム低下 | 血中カリウム低下、陰茎痛、悪寒、血中アミラーゼ増加、血中カリウム上昇、血中ナトリウム上昇、血中ナトリウム低下、血中マグネシウム低下、非心臓性胸痛 | 口渇、術創の治癒遷延、注射部位疼痛、骨肉腫、甲状腺癌、聴覚障害、ショック、無力症、全身健康状態低下 |

注)過去に市販されていた同一有効成分含有製剤で認められた副作用のため頻度不明(承認外効能・効果を含む)。

**5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。〔動物実験で催奇形性(マウス:巨指・欠趾、小顎症、口蓋裂等、ラット:腎形成不全、無尾、減指等)、胎児死亡(マウス、ウサギ)が認められたとの報告がある。また、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験等で遺伝毒性が認められたとの報告がある。〕

(2)授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。〕

**6.小児等への投与**

(1)低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

(2)本剤の使用にあたっては、成長障害等が起こる可能性を十分に考慮すること。〔本剤を前治療薬とした造血幹細胞移植を施行した小児において、成長障害等を発現したとの報告がある[5]。〕

**7.適用上の注意**

(1)調製時:

1)患者体表面積あたりで計算した1日投与量を1バイアルあたり20～200mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に添加し、十分に混和して使用すること。なお、希釈後の薬液は0.5～4.4mg/mLの濃度において室温で26時間までの安定性が確認されている。

2)希釈調製から26時間以内に投与を終了すること。

(2)投与時:

1)他剤と配合又は混注しないこと。

2)孔径0.2μmのインラインフィルターを用いて投与すること。

### 8.その他の注意

(1)造血幹細胞移植の前治療として本剤を含むアルキル化剤を投与して二次性悪性腫瘍を発現したとの報告がある[6]。また、膀胱癌摘出後(承認外効能・効果)に長期投与した患者で急性骨髄性白血病が発症したとの報告がある[7]。

(2)マウスに腹腔内投与したがん原性試験で肺腫瘍、造血器系腫瘍及び扁平上皮癌が、ラットに腹腔内投与したがん原性試験で造血器系腫瘍、扁平上皮癌及び腺癌が、ラットに静脈内投与したがん原性試験で多臓器に腫瘍が発生したとの報告がある[8-10]。

(3)雄動物(マウス、ラット)に投与した実験で、精子形成異常及び妊娠率の低下が報告されている[1-4]。

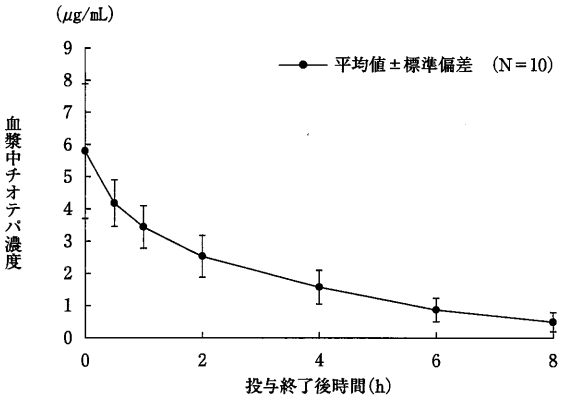
## ■薬物動態

### 1.血中濃度[11]

(1)成人悪性リンパ腫患者(日本人)

成人(16歳以上)悪性リンパ腫患者10名に本剤200mg/m²/日を2時間かけて静脈内に点滴投与(初回)したとき注)の血漿中チオテパ濃度推移(平均値±標準偏差)を図に薬物動態パラメータを表に示した。

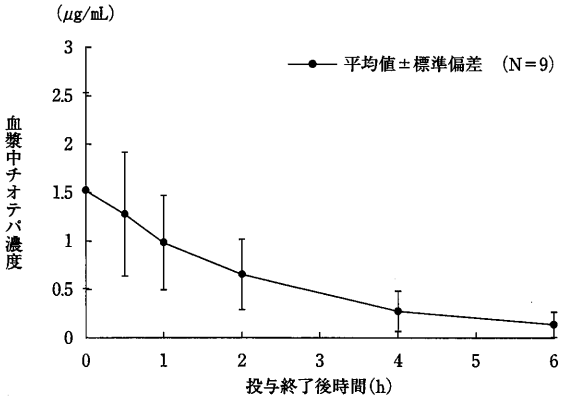
| $C_0$ (μg/mL) | Vd (L/m²) | $T_{1/2}$ (h) | $AUC_t$ (μg·h/mL) |
|---|---|---|---|
| 5.8±2.1 | 26.4±5.5 | 2.1±0.4 | 21.2±5.2 |




(2)小児悪性固形腫瘍患者(日本人)

小児悪性固形腫瘍患者9名に本剤200mg/m²/日を24時間かけて静脈内に点滴投与(初回)したときの血漿中チオテパ濃度推移(平均値±標準偏差)を図に薬物動態パラメータを表に示した。

| $C_0$ (μg/mL) | Vd (L/m²) | $T_{1/2}$ (h) | $AUC_t$ (μg·h/mL) |
|---|---|---|---|
| 1.5±1.0 | 16.4±8.5 | 1.6±0.5 | 21.6±14.1 |




### 2.分布

健康成人及びがん患者におけるチオテパの血清中タンパク結合率は、それぞれ8及び13%であるとの報告がある(*in vitro*)[12]。

### 3.代謝

チオテパの代謝経路はCYP3A4及びCYP2B6による酸化であり、別の代謝経路としてグルタチオン抱合も関与するとの報告がある(*in vitro*)[13,14]。

### 4.排泄

がん患者1名に放射性標識したチオテパ0.3mg/kgを2時間かけて静脈内投与したとき注)、投与24時間後までの投与放射能の尿中排泄率は63%であったとの報告がある(外国人)[15]。また、がん患者6名にチオテパ20mgを静脈内投与したとき注)、投与48時間後までの未変化体の尿中排泄率は0.16%であったとの報告がある(外国人)[16]。

### 5.薬物相互作用

(1)チオテパはP-gpの基質であるとの報告がある(*in vitro*)[17]。

(2)シクロホスファミドとの併用

がん患者3名にシクロホスファミド1000又は1500mg/m²/日(1時間持続静脈内投与)、カルボプラチン265又は400mg/m²/日(1時間持続静脈内投与)及びチオテパ80又は120mg/m²/日(30分持続静脈内投与)の投与順序を変えて投与したとき注)、チオテパ投与後にシクロホスファミドを投与した場合の4-水酸化シクロホスファミド(活性代謝物)のCmax及びAUCは、シクロホスファミド投与後にチオテパを投与した場合と比較して、それぞれ62、及び26%低下したとの報告がある(外国人)[18]。

注)本剤の承認された用法・用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

## ■臨床成績

国内第1相試験で、自家造血幹細胞移植の前治療として、小児悪性固形腫瘍患者にメルファランとの併用で本剤200mg/m²/日を自家造血幹細胞移植施行の12、11、5及び4日前に24時間かけて静脈内に点滴投与した。その結果、骨髄抑制率a)は100%、生着率b)は66.7%(95%信頼区間:29.9~92.5%)、生着までの日数(中央値(範囲))c)は11.0日(10~23日)、造血幹細胞移植100日後の生存率は77.8%(95%信頼区間:36.5~93.9%)であった[11]。

a)治験薬投与後から造血幹細胞移植施行後28日以内に好中球数が500/μL未満となった患者の割合。
b)治験薬投与後から造血幹細胞移植施行後28日以内に骨髄抑制が認められ、かつ造血幹細胞移植施行後に3日連続で好中球数が500/μL以上であった患者の割合。
c)治験薬投与後から造血幹細胞移植施行後28日以内に骨髄抑制が認められ、かつ造血幹細胞移植施行後に3日連続で好中球数が500/μL以上になった場合の第1日目を生着日と定義し、造血幹細胞移植施行日から生着日までの日数。

## ■薬効薬理

### 1.抗腫瘍効果[19,20]

(1)チオテパは、小児悪性固形腫瘍である髄芽腫由来TE-671、D283 MED及びDaoy細胞株並びにラブドイド腫瘍由来BT16細胞株に対して増殖抑制作用を示した。

(2)チオテパは、Daoy細胞株を皮下及び脳内にそれぞれ移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

### 2.作用機序[14]

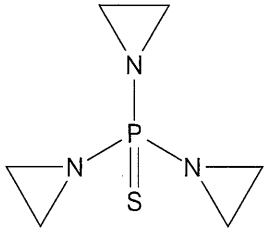
チオテパは、エチレンイミン系のアルキル化剤であり、DNA合成を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

## ■有効成分に関する理化学的知見

一般名:チオテパ Thiotepa

化学名:Tris(aziridin-1-yl)phosphine sulfide

構造式:



分子式：$C_6H_{12}N_3PS$
分子量：189.22
性　状：白色の結晶又は粉末。アセトン、ジクロロメタン、クロロホルム及びエタノールに極めて溶けやすく、水及びジエチルエーテルに溶けやすい。
融　点：52～57℃

## ■取扱い上の注意

本剤は発がん性を有するおそれがあること、並びに揮発性を有することから、医療関係者の曝露防止対策を行うこと。調製時には手袋、マスク、防護メガネ等を着用し、安全キャビネット内等で調製を行うこと。本剤の溶液が皮膚に付着した場合には石鹸及び多量の水で、粘膜、眼に付着した場合には多量の流水で、直ちによく洗うこと。

## ■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## ■包装

リサイオ点滴静注液100mg：1バイアル

## ■主要文献


1) Meistrich ML. et al.：Cancer Res., 42：122-131, 1982
2) Evenson DP. et al.：Toxicol Appl Pharmacol., 82(1)：151-163, 1986
3) 大鳥 寛：日本不妊学会雑誌, 16(2)：146-148, 1971
4) Jackson H. et al.：Br J Pharmacol Chemother., 14(2)：149-157, 1959
5) 中村こずえ、他：小児がん, 46(3)：331-336, 2009
6) Waheed F. et al.：Leukemia & Lymphoma, 45(11)：2253-2259, 2004
7) Easton DJ. et al.：Can. Med. Assoc. J., 129：578-579, 1983
8) IARC：IARC Monographs., 100A：163-169, 2012
9) Stoner GD. et al.：Cancer Res., 33：3069-3085, 1973
10) National Toxicology Program：Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser., 58：1-168, 1978
11) 大日本住友製薬資料：チオテパの薬物動態試験
12) Hagen, B. et al.：Cancer Chemother Pharmacol., 20：319-323, 1987
13) Jacobson, PA. et al.：Cancer Chemother Pharmacol., 49：461-467, 2002
14) Maanen, MJ. et al.：Cancer Treat Rev., 26：257-268, 2000
15) Mellett, LB. et al.：J Lab Clin Med., 60：818-825, 1962
16) Hagen B. et al.：Cancer Chemother Pharmacol., 25：257-262, 1990
17) Veringa, SJ, et al.：PLoS One., 8(4)：e61512, 2013
18) Huitema, AD. et al.：Cancer Chemother Pharmacol., 46：119-127, 2000
19) Friedman, HS. et al.：Cancer Res., 48：4189-4195, 1988
20) Lünenbürger, H. et al.：Anti-Cancer Drugs., 21：514-522, 2010


## ■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。


大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8
くすり情報センター
**TEL 0120-034-389**



製造販売元
**大日本住友製薬株式会社**
大阪市中央区道修町2-6-8



®登録商標

# チオテパ

# 製造販売承認申請

# CTD 第1部

## 1.8　添付文書（案）

### 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

大日本住友製薬株式会社

# 目次

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠 ..... 3
1.1 効能・効果（案） ..... 3
1.2 効能・効果の設定根拠 ..... 3
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠 ..... 3
2.1 用法・用量（案） ..... 3
2.2 用法・用量の設定根拠（2.5.4.5 項参照） ..... 3
3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠 ..... 5
4. 参考文献 ..... 15

# 1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

## 1.1 効能・効果（案）

| |
|---|
| 小児固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療 |

## 1.2 効能・効果の設定根拠

チオテパは、エチレンイミン系に属する抗腫瘍性アルキル化剤であり、DNA 合成阻害作用を有する。国内では 1958 年にテスパミン®注射液として住友化学工業株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）によって販売を開始し、2009 年の販売中止により供給されなくなるまでの間、チオテパは血液疾患及び固形腫瘍に対して HSCT の前治療として他の化学療法薬と併用して臨床使用されてきた。チオテパの販売が中止され供給されなくなったこと、及び Tepadina®が欧州で承認されていたことを踏まえ、国内の学会から Tepadina®の効能・効果、用法・用量に基づき未承認薬・適応外薬の要望書（要望番号 II-125 及び II-126）が提出された（2.5.1.3 項参照）。要望に対して、第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）で医療上の必要性が高いと判断され、第 34 回検討会議では国内外のエビデンスに基づき要望内容を「悪性リンパ腫及び小児固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療」に変更する旨が報告された。今般、要望内容のうち特に医療ニーズが高い小児固形腫瘍について承認申請することとした。

小児固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療について、国内及び海外公表文献で有効性を示唆する多くの治療成績が報告されており（2.7.3.2.2 項参照）、国内第 1 相試験（DA901012）及びテスパミン®注射液の使用実績から安全性情報が考察可能である。さらに国内第 1 相試験（DA901012）で日本人の小児固形腫瘍患者に対する薬物動態情報が得られたことから、本剤の効能・効果を前記のように設定することが妥当であると判断した。

なお、審査の過程において、効能・効果を以下のように変更した。

**最終的な効能・効果**

| |
|---|
| 小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療 |

（申請時からの追記箇所に下線）

# 2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

## 2.1 用法・用量（案）

| |
|---|
| 通常、メルファランとの併用において、チオテパとして 200mg/m$^2$ を 1 日 1 回 2 日間投与し、5 日休薬した後、さらに 2 日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。 |

## 2.2 用法・用量の設定根拠（2.5.4.5 項参照）

国内外のガイドラインや成書では造血幹細胞移植（以下、HSCT）の前治療としてのチオ

テパの実績が報告された公表文献が示されているものの、チオテパの投与量及び併用する薬剤で推奨されているものはなく、チオテパの HSCT の前治療として投与する際の投与量ごと又は併用薬ごとの有効性は検討されていない。

小児固形腫瘍に対する自家 HSCT の前治療では、チオテパの用法・用量は、造血細胞移植学会ガイドライン[文献 1)]で引用されている国内公表文献[文献 2)]に基づき、「メルファランとの併用において、チオテパ 200mg/m$^2$/日を 2 日間投与し、5 日間休薬した後、さらに 2 日間投与」と設定することが妥当と考えている。国内公表文献では 200mg/m$^2$/日での転帰に関する情報が多く存在しており（表 2.7.3.2-1 参照）、これまでの国内の治療実績（日本造血細胞移植データセンターのデータベース）では 200mg/m$^2$/日が多く用いられている。さらに、国内第 1 相試験（DA901012）で 200mg/m$^2$/日の薬物動態情報が得られている。

国内第 1 相試験（DA901012）では、悪性リンパ腫患者では本剤とブスルファンの併用、小児固形腫瘍患者では本剤とメルファランの併用をプロトコール治療とし、ブスルファン又はメルファランのみ減量を可としていたが、実施中の拡大治験（DA901014）では、被験者の安全性に配慮し、被験者の生命予後にかかわる造血幹細胞移植を適切に施行することを最優先とするため、いずれのプロトコール治療でも、併用薬の減量だけではなくチオテパの減量を可とした。本剤の用法・用量においても、年齢、患者の状態により適宜減量を可とすることが妥当と判断した。

以上のことから、本邦において本剤の用法・用量は前記のように設定することが妥当であると判断した。

なお、審査の過程において、用法・用量を以下のように変更した。

**最終的な用法・用量**

メルファランとの併用において、通常、チオテパとして 1 日 1 回 200mg/m$^2$ を ~~1 日 1 回~~ 24 時間かけて点滴静注する。これを 2 日間~~投与し~~連続で行い、5 日間休薬した後、さらに同用量を 2 日間~~投与する~~連続で行う。なお、~~年齢、~~患者の状態により適宜減量する。

（申請時からの変更箇所に下線、削除箇所に削除線）

## 3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

**警告**

（1）本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、小児のがん化学療法及び造血幹細胞移植に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

（2）本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であり、本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結果致命的な感染症及び出血等を引き起こすおそれがあるので、下記につき十分注意すること。

1）患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置（抗感染症薬の投与等）を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。

2）輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

設定根拠

（1）小児の悪性固形腫瘍に対する化学療法及び造血幹細胞移植には高度医療技術を要することから、専門の医療施設及び医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ投与されるべきであることから設定した。また、本剤の使用には患者又はその家族に十分説明し同意を得る必要があることから設定した。

（2）本剤の投与後は重度の骨髄抑制状態となり、致死的な感染症及び出血の発現等に十分な注意を要することから設定した。

**禁忌（次の患者には投与しないこと）**

1. 重症感染症を合併している患者〔感染症が増悪し致命的となることがある。〕
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

設定根拠

1. 本剤投与後は重度の骨髄抑制状態になることから、重症感染症を合併している患者には投与すべきでないことから設定した。
2. 一般に再投与により重篤な症状を発現する可能性があることから設定した。
3. 本剤は非臨床試験において催奇形性が認められており、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与すべきでないことから設定した。

**使用上の注意　1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

(1) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が増悪するおそれがある。〕
(2) 腎機能障害のある患者〔腎機能障害が増悪するおそれがある。〕
(3) 感染症を合併している患者〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕

設定根拠

（1）本剤投与により肝機能障害が増悪するおそれがあるため設定した。

（2）本剤投与により腎機能障害が増悪するおそれがあるため設定した。

（3）本剤投与により感染症が増悪し致命的となることがあるため設定した。

**使用上の注意　2. 重要な基本的注意**

(1) 本剤の使用にあたっては、患者の状態及び臓器機能（心、肺、肝、腎機能等）を十分検討し、造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。

1)心電図、血圧及び尿量等のモニターを行うこと。また、定期的に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うこと。

2) 患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置（抗感染症薬の投与等）を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。

3) 輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

(2) 骨髄抑制、出血、血栓性微小血管症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

(3) 急性腎障害等の腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

(4) 肝中心静脈閉塞症（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

(5)皮膚剥離等の皮膚障害があらわれることがあるので、本剤投与中は皮膚の保清・保湿又は皮膚刺激の低減等を行うこと。

(6) 本剤の使用にあたっては、性腺に対する影響を考慮すること[3-6]。〔「その他の注意」の項参照〕

設定根拠

(1) 造血幹細胞移植実施可能な患者であることを十分に確認し、副作用等の発現を早期発見し、予防するために投与中及び投与後に注意すべき事項を設定した。

(2) 骨髄抑制、出血、血栓性微小血管症があらわれることがあるので、早期発見のための注意について記載した。

(3) 急性腎障害等の腎機能障害があらわれることがあるので、早期発見のための注意を記載した。

(4) 肝中心静脈閉塞症（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）があらわれることがあるので、早期発見のための注意を記載した。

(5) 本剤投与により、皮膚剥離等の皮膚障害が発現する可能性があるため、予防的措置について設定した。

(6) 雄動物（マウス、ラット）に投与した実験で、精子形成異常及び妊娠率の低下が報告

されていることから設定した。

**使用上の注意　3. 相互作用**

| |
|---|
| 本剤はCYP2B6の阻害作用を持つ。 |

設定根拠

非臨床試験の成績に基づき記載した。（CTD2.6.4.5.2）

**(1) 併用注意（併用に注意すること）**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| シクロホスファミド | シクロホスファミドの活性代謝物の血中濃度が低下し、シクロホスファミドの有効性が減弱するおそれがある。 | 本剤のCYP2B6阻害作用により、シクロホスファミドの代謝活性化が阻害される可能性がある。 |

設定根拠

＜シクロホスファミド＞

チオテパ投与1時間後にシクロホスファミドを投与した時、投与順を逆にした時と比べて活性代謝物（4-水酸化シクロホスファミド）のCmaxが62%、AUCが26%低下したとの報告があるため設定した。

**使用上の注意　4. 副作用**

| |
|---|
| 悪性リンパ腫患者及び小児悪性固形腫瘍患者19例を対象とした国内臨床試験において、小児悪性固形腫瘍の安全性評価対象症例9例中、副作用は全例に合計157件報告され、主な副作用は口内炎 9例（100.0%）、嘔吐 9例（100.0%）、下痢 8例（88.9%）、食欲不振 7例（77.8%）であった。 |

設定根拠

国内臨床試験で報告された副作用の発現状況に基づき記載した。

**(1) 重大な副作用**

| |
|---|
| 1) **感染症**（33.3%）<br>細菌感染（33.3%）、真菌感染（11.1%）、敗血症（頻度不明注）、肺炎（頻度不明注）等の感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。<br>2) **骨髄抑制**（55.6%）<br>発熱性好中球減少症（55.6%）、白血球減少（頻度不明注）、血小板減少（頻度不明注）、 |

貧血（頻度不明[注)]）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

3) **出血**（11.1%）

胃腸出血（頻度不明[注)]）、肺出血（頻度不明[注)]）等の出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

4) **肺水腫、浮腫、体液貯留**（44.4%）

肺水腫（22.2%）、浮腫（44.4%）、胸水（22.2%）、心嚢液貯留（22.2%）があらわれることがあり、胸水及び心嚢液貯留により心停止に至ったと考えられる症例が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、利尿剤の投与、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

5) **腎機能障害**（22.2%）

急性腎障害（22.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

6) **胃腸障害**（100%）

口内炎等の粘膜障害（100.0%）、悪心（66.7%）、嘔吐（100.0%）、下痢（88.9%）、食欲不振（77.8%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

7) **皮膚障害**（88.9%）

皮膚色素過剰（44.4%）、皮膚炎（22.2%）、皮膚乾燥（22.2%）、皮膚剥脱（11.1%）、皮膚疼痛（11.1%）、そう痒（11.1%）等の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

8) **血栓性微小血管症**（頻度不明[注)]）

血栓性微小血管症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

9) **肝中心静脈閉塞症（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）**（頻度不明[注)]）

VOD/SOS があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

設定根拠

本剤の国内臨床試験（小児 9 例）で小児悪性固形腫瘍患者において認められた重大な副作用及び過去に市販されていた同一有効成分含有製剤（テスパミン®注射液、承認外効能・効果を含む）で認められた重篤な副作用に基づき記載した。

1) 国内臨床試験では、安全性評価対象の小児 9 例中、感染症に関する副作用が 3 例報告され、その内訳は、細菌感染 3 件及び真菌感染 1 件であった。重篤例は報告されていない。テスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、感染症に関する重篤な副作用が 5 件報告され、その内訳は敗血症 4 件、肺炎 1 件であり、このうち 2 件（敗血症 1 件、肺炎 1 件）で、致命的転帰に至った。本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であるため、感染症が発現又は増悪し、致命的転帰に至るおそれがあることから設定した。
2) 国内臨床試験では、安全性評価対象の小児 9 例中、骨髄抑制に関する副作用が 5 例に報告され、その内訳は発熱性好中球減少症 5 件であった。重篤例は報告されていない。チオテパ製剤であるテスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、骨髄抑制に関する重篤な副作用が 39 件報告され、その内訳は骨髄機能不全 18 件、好中球数減少 10 件、血小板数減少 9 件等であった。本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であるため、発熱性好中球減少症や骨髄抑制に伴う感染症、出血を発現し、致命的転帰となる可能性があるため設定した。
3) 国内臨床試験では、安全性評価対象の小児 9 例中、出血に関する副作用として、鼻出血 1 例が報告された。重篤例は報告されていない。テスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、出血に関する重篤な副作用が 4 件報告されており、その内訳は、胃出血 1 件、胃腸出血 2 件、肺出血 1 件であった。このうち、肺出血 1 件と胃腸出血 1 件は致命的転帰に至っている。本剤が使用された場合、消化管等の出血を発現し、重篤化する可能性は否定できないため設定した。
4) 国内臨床試験では、安全性評価対象の小児 9 例中、顔面浮腫又は末梢性浮腫、胸水、心嚢液貯留を発現し、重篤な肺水腫あるいは重篤な心停止に至った小児症例が 2 例報告されている。また、これらの症例以外に、非重篤な顔面浮腫 2 件、末梢性浮腫 1 件及び限局性浮腫 1 件が報告されており、いずれも小児でのメルファラン併用症例であった。本剤がメルファランと併用された場合、大量の輸液投与に伴い肺水腫、浮腫、体液貯留を発現する可能性は否定できず、発現時には速やかな処置が必要であるため設定した。
5) 国内臨床試験では、安全性評価対象の小児 9 例中、急性腎障害の副作用が 2 例報告された。重篤例は報告されていない。テスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、重篤な急性腎障害、重篤な腎機能障害が各 1 例報告されており、急性腎障害の 1 例では合併していた感染症の影響もあり致命的転帰に至っている。本剤が使用された場合、腎機能障害が発現する可能性は否定できないため設定した。
6) 国内臨床試験では、安全性評価対象の小児 9 例中、胃腸障害に関する副作用が 9 例報告され、その内訳は下痢 8 件、悪心 6 件、嘔吐 9 件、口内炎 9 件、食欲減退 7 件等であった。重篤例は報告されていない。チオテパ製剤であるテスパミン®注射液販売時に当

社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、胃腸障害に関する副作用は 18 件（うち重篤 16 件）であり、その内訳は、下痢 10 件（うち重篤 10 件）、胃腸出血 2 件（うち重篤 2 件）、胃出血 1 件（うち重篤 1 件）等であり、胃腸出血の 1 例は致命的転帰に至っている。本剤投与により重篤な胃腸障害を発現する可能性は否定できないため設定した。

7) 国内臨床試験では、安全性評価対象の小児 9 例中、皮膚障害に関する副作用が 8 例報告され、その内訳は皮膚色素過剰 4 件、皮膚炎 2 件、皮膚乾燥 2 件、皮膚疼痛、そう痒症、皮膚剥脱各 1 件等であった。重篤例は報告されていない。チオテパ製剤であるテスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、皮膚障害に関する副作用は、非重篤なそう痒症 1 件のみであった。本薬は高用量投与時に皮膚に移行することが知られており、皮膚剥離等の皮膚障害が発現する可能性がある。皮膚障害の予防的措置として、皮膚の保清・保湿、皮膚刺激の低減等の皮膚ケアを実施することは重要であるため設定した。

8) 国内臨床試験では、安全性評価対象の小児 9 例中、血栓性微小血管症に関する副作用報告はなかったが、チオテパ製剤であるテスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、血栓性微小血管症に関する副作用として、溶血性尿毒症症候群 3 件（うち重篤 2 件）、微小血管症性溶血性貧血 2 件（うち重篤 1 件）が報告されている。本剤が使用された場合、血栓性微小血管症を発現する可能性は否定できず、発現時には重篤化し致死的となる可能性があるため設定した。

9) 国内臨床試験では、安全性評価対象の小児 9 例中、肝中心静脈閉塞症（静脈閉塞性肝疾患：VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）に関する副作用報告はなかったが、テスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、VOD の副作用 4 件（重篤 1 件、非重篤 3 件）が報告されている。本剤が使用された場合、肝中心静脈閉塞症を発現する可能性は否定できず、発現時には重篤化し致死的となる可能性があるため設定した。

**(2) その他の副作用**

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

| | 20%以上 | 20%未満 | 頻度不明[注)] |
|---|---|---|---|
| 血液 | | | 低ガンマグロブリン血症 |
| 肝臓 | ALT(GPT) 上昇 (66.7%)、AST(GOT) 上昇 (66.7%)、γ-GTP 上昇(33.3%) | | 肝障害 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 腎臓 | 尿中ブドウ糖陽性 | 血尿、蛋白尿 | |
| 呼吸器 | | 呼吸不全、肺高血圧症、鼻閉 | 咽喉頭痛、喀血、急性呼吸窮迫症候群、呼吸困難、低酸素症 |
| 循環器 | | 血圧上昇、心停止、大動脈弁閉鎖不全症、洞性頻脈、毛細血管漏出症候群 | 房室ブロック、心室性期外収縮、心不全 |
| 消化器 | 肛門の炎症、腸炎、腹痛 | 胃炎、口腔内痛、口内乾燥 | 肛門狭窄、イレウス、消化管浮腫 |
| 精神神経系 | 味覚異常、不安 | 頭痛、感覚鈍麻、傾眠、譫妄 | 痙攣、熱性痙攣、異常行動、意識変容状態、脳症 |
| 皮膚 | 斑状丘疹状皮疹 | 脱毛症、紫斑 | 発疹 |
| 眼 | | 眼そう痒症 | |
| その他 | 血中アルブミン低下(66.7%)、倦怠感、発熱、血中カルシウム低下 | 血中カリウム低下、陰茎痛、悪寒、血中アミラーゼ増加、血中カリウム上昇、血中ナトリウム上昇、血中ナトリウム低下、血中マグネシウム低下、非心臓性胸痛 | 口渇、術創の治癒遷延、注射部位疼痛、骨肉腫、甲状腺癌、聴覚障害、ショック、無力症、全身健康状態低下 |

注）過去に市販されていた同一有効成分含有製剤で認められた副作用のため頻度不明（承認外効能・効果を含む）。

設定根拠

本剤の国内臨床試験（19 例、うち小児 9 例）で小児悪性固形腫瘍患者において認められた副作用、及び過去に市販されていた同一有効成分含有製剤（テスパミン®注射液、承認外効能・効果を含む）で認められた副作用に基づき設定した。

なお、上記の副作用は以下の集計表に基づき記載した。

| 基本語（PT） | 添付文書記載副作用名 | 例数（発現割合） |
|---|---|---|
| **重大な副作用** | | |
| 真菌感染、細菌感染 | 感染症 | 3 例（33.3%） |
| 発熱性好中球減少症 | 骨髄抑制 | 5 例（55.6%） |
| 鼻出血 | 出血 | 1 例（11.1%） |
| 顔面浮腫、末梢性浮腫、限局性浮腫、胸水、肺水腫、腹水、心嚢液貯留 | 肺水腫、浮腫、体液貯留 | 4 例（44.4%） |

| 基本語（PT） | 添付文書記載副作用名 | 例数（発現割合） |
|---|---|---|
| 急性腎障害 | 腎機能障害 | 2 例（22.2%） |
| 口内炎、悪心、嘔吐、下痢、食欲減退、肛門の炎症、腸炎、腹痛、胃炎、口腔内痛、口内乾燥 | 胃腸障害 | 9 例（100.0%） |
| 皮膚色素過剰、接触性皮膚炎、皮膚炎、皮膚乾 | 皮膚障害 | 8 例（88.9%） |

| 基本語（PT） | 添付文書記載副作用名 | 例数（発現割合） |
|---|---|---|
| 燥、皮膚剥脱、皮膚疼痛、そう痒、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、紫斑 | | |
| 血栓性微小血管症 | 血栓性微小血管症 | - |
| 静脈閉塞性肝疾患 | 肝中心静脈閉塞症／類洞閉塞症候群 | - |
| **その他の副作用** | | |
| 低γグロブリン血症 | 低ガンマグロブリン血症 | - |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | ALT(GPT)上昇 | 6 例（66.7%） |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | AST(GOT)上昇 | 6 例（66.7%） |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | γ-GTP 上昇 | 3 例（33.3%） |
| 肝障害 | 肝障害 | - |
| 尿中ブドウ糖陽性、糖尿 | 尿中ブドウ糖陽性 | 2 例（22.2%） |
| 血尿 | 血尿 | 1 例（11.1%） |
| 蛋白尿 | 蛋白尿 | 1 例（11.1%） |
| 呼吸不全 | 呼吸不全 | 1 例（11.1%） |
| 肺高血圧症 | 肺高血圧症 | 1 例（11.1%） |
| 鼻閉 | 鼻閉 | 1 例（11.1%） |
| 喉頭痛 | 咽喉頭痛 | - |
| 喀血 | 喀血 | - |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 急性呼吸窮迫症候群 | - |
| 呼吸困難 | 呼吸困難 | - |

| 基本語（PT） | 添付文書記載副作用名 | 例数（発現割合） |
|---|---|---|
| 低酸素症 | 低酸素症 | - |
| 高血圧 | 血圧上昇 | 1 例（11.1%） |
| 心停止 | 心停止 | 1 例（11.1%） |
| 大動脈弁閉鎖不全症 | 大動脈弁閉鎖不全症 | 1 例（11.1%） |
| 洞性頻脈 | 洞性頻脈 | 1 例（11.1%） |
| 毛細血管漏出症候群 | 毛細血管漏出症候群 | 1 例（11.1%） |
| 房室ブロック | 房室ブロック | - |
| 心室性期外収縮 | 心室性期外収縮 | - |
| 心不全 | 心不全 | - |
| 肛門の炎症 | 肛門の炎症 | 2 例（11%） |
| 腸炎 | 腸炎 | 2 例（22.2%） |
| 腹痛 | 腹痛 | 2 例（22.2%） |
| 胃炎 | 胃炎 | 1 例（11.1%） |
| 口腔内痛 | 口腔内痛 | 1 例（11.1%） |
| 口内乾燥 | 口内乾燥 | 1 例（11.1%） |
| 肛門狭窄 | 肛門狭窄 | - |
| イレウス | イレウス | - |
| 消化管浮腫 | 消化管浮腫 | - |
| 味覚異常 | 味覚異常 | 2 例（22.2%） |
| 不安 | 不安 | 2 例（22.2%） |
| 頭痛 | 頭痛 | 1 例（11.1%） |
| 感覚鈍麻 | 感覚鈍麻 | 1 例（11.1%） |
| 傾眠 | 傾眠 | 1 例（11.1%） |
| 譫妄 | 譫妄 | 1 例 |

| 基本語（PT） | 添付文書記載副作用名 | 例数（発現割合） |
|---|---|---|
| | | (11.1%) |
| 痙攣発作 | 痙攣 | - |
| 熱性痙攣 | 熱性痙攣 | - |
| 異常行動 | 異常行動 | - |
| 意識変容状態 | 意識変容状態 | - |
| 脳症 | 脳症 | - |
| 斑状丘疹状皮疹 | 斑状丘疹状皮疹 | 2 例 (22.2%) |
| 脱毛症 | 脱毛症 | 1 例 (11.1%) |
| 紫斑 | 紫斑 | 1 例 (11.1%) |
| 発疹 | 発疹 | - |
| 眼瞼そう痒症 | 眼そう痒症 | 1 例 (11.1%) |
| 低アルブミン血症 | 血中アルブミン低下 | 6 例 (66.7%) |
| 倦怠感 | 倦怠感 | 3 例 (33.3%) |
| 発熱 | 発熱 | 2 例 (22.2%) |
| 低カルシウム血症 | 血中カルシウム低下 | 2 例 (22.2%) |
| 低カリウム血症 | 血中カリウム低下 | 1 例 (11.1%) |
| 陰茎痛 | 陰茎痛 | 1 例 |

| 基本語（PT） | 添付文書記載副作用名 | 例数（発現割合） |
|---|---|---|
| | | (11.1%) |
| 悪寒 | 悪寒 | 1 例 (11.1%) |
| アミラーゼ増加 | 血中アミラーゼ増加 | 1 例 (11.1%) |
| 高カリウム血症 | 血中カリウム上昇 | 1 例 (11.1%) |
| 高ナトリウム血症 | 血中ナトリウム上昇 | 1 例 (11.1%) |
| 低ナトリウム血症 | 血中ナトリウム低下 | 1 例 (11.1%) |
| 低マグネシウム血症 | 血中マグネシウム低下 | 1 例 (11.1%) |
| 非心臓性胸痛 | 非心臓性胸痛 | 1 例 (11.1%) |
| 口渇 | 口渇 | - |
| 治癒不良 | 術創の治癒遷延 | - |
| 注射部位疼痛 | 注射部位疼痛 | - |
| 骨肉腫 | 骨肉腫 | - |
| 甲状腺癌 | 甲状腺癌 | - |
| 聴覚障害 | 聴覚障害 | - |
| ショック | ショック | - |
| 無力症 | 無力症 | - |
| 全身健康状態低下 | 全身健康状態低下 | - |

**使用上の注意　5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。〔動物実験で催奇形性（マウス：巨指・欠趾、小顎症、口蓋裂等、ラット：腎形成不全、無尾、減指等）、胎児死亡（マウス、ウサギ）が認められたとの報告がある。また、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験等で遺伝毒性が認められたとの報告がある。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。〕

設定根拠

(1)非臨床試験において催奇形性及び雄性生殖毒性及び遺伝毒性が認められていることか

ら設定した。

(2)授乳中の婦人に対する使用経験はないことから設定した。

**使用上の注意　6. 小児等への投与**

(1) 低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

(2) 本剤の使用にあたっては、成長障害等が起こる可能性を十分に考慮すること。〔本剤を前治療薬とした造血幹細胞移植を施行した小児において、成長障害等を発現したとの報告がある[7]。〕

設定根拠

(1) 低出生体重児、新生児での使用経験はないことから設定した。

(2) 本剤を前治療薬とした造血幹細胞移植を施行した小児において、成長障害等を発現したとの報告があることから設定した。

**使用上の注意　7. 適用上の注意**

(1) 調製時：

1) 患者体表面積あたりで計算した1日投与量を1バイアルあたり20～200mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に添加し、十分に混和して使用すること。なお、希釈後の薬液は0.5～4.4mg/mLの濃度において室温で26時間までの安定性が確認されている。

2) 希釈調製から26時間以内に投与を終了すること。

(2) 投与時：

1) 他剤と配合又は混注しないこと。

2) 孔径0.2μmのインラインフィルターを用いて投与すること。

設定根拠

(1) 1) 2) 安定性試験結果に基づき設定した。

(2) 1) 他剤との配合変化に関するデータは取得していないことから設定した。

2) 本剤を希釈後、経時的に白色の不溶物を生成する可能性があることから設定した。

**使用上の注意　8. その他の注意**

(1) 造血幹細胞移植の前治療として本剤を含むアルキル化剤を投与して二次性悪性腫瘍を発現したとの報告がある[8]。また、膀胱癌摘出後（承認外効能・効果）に長期投与した患者で急性骨髄性白血病が発症したとの報告がある[9]。

(2) マウスに腹腔内投与したがん原性試験で肺腫瘍、造血器系腫瘍及び扁平上皮癌が、ラットに腹腔内投与したがん原性試験で造血器系腫瘍、扁平上皮癌及び腺癌が、ラットに静脈内投与したがん原性試験で多臓器に腫瘍が発生したとの報告がある[10-12]。

(3) 雄動物（マウス、ラット）に投与した実験で、精子形成異常及び妊娠率の低下が報告されている[3-6]。

設定根拠

(1) 悪性リンパ腫患者に対して自家造血幹細胞移植の前治療としてチオテパを使用した際に二次性悪性腫瘍が認められたとの報告、膀胱癌摘出後にチオテパを長期投与した患者で、急性骨髄性白血病を発症したとの報告があるため記載した。

(2) 2), 3) 非臨床試験の成績に基づき記載した。

## 4. 参考文献


1) 原純一. 10.固形腫瘍（小児）. In: 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編. 造血細胞移植学会ガイドライン第3巻. 大阪: 株式会社医薬ジャーナル社; 2014. p.162-74.【5.4.116】

2) Hara J, Osugi Y, Ohta H, Matsuda Y, Nakanishi K, Takai K, et al. Double-conditioning regimens consisting of thiotepa, melphalan and busulfan with stem cell rescue for the treatment of pediatric solid tumors. Bone Marrow Transplant. 1998;22(1):7-12. 【5.4.046】

3) Meistrich ML.et.al. : Cancer Res.,42:122-131,1982

4) Evenson DP.et al. : Toxicol Appl Pharmacol.,82(1) : 151-163,1986

5) 大鳥 寛 : 日本不妊学会雑誌,16(2) : 146-148,1971

6) Jackson H.et al. : Br J Pharmacol Chemother.,14(2) : 149-157,1959

7) 中村こずえ、他 : 小児がん, 46(3) : 331-336, 2009

8) Waheed F.et al. : Leukemia & Lymphoma, 45(11) : 2253-2259, 2004

9) Easton DJ.et al. : Can. Med. Assoc. J., 129 : 578-579, 1983

10) IARC : IARC Monographs.,100A : 163-169,2012

11) Stoner GD.et al. : Cancer Res.,33 : 3069-3085,1973

12) National Toxicology Program : Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser.,58 : 1-168,1978

# チオテパ

# 製造販売承認申請

# CTD 第 1 部

# 1.9　一般的名称に係る文書

大日本住友製薬株式会社

## 1. JAN

医薬品一般的名称（JAN）は、以下の通りである。

日本名：チオテパ

英 名：thiotepa

## 2. INN

国際一般名（INN）は、以下の通りである。

thiotepa：WHO Chronicle, Vol.16, No.3, (1962), Recommended INN: List4

# チオテパ

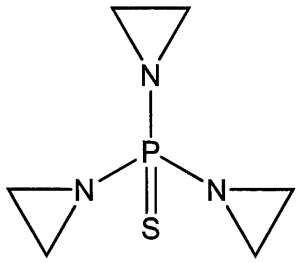
# 製造販売承認申請

# CTD 第1部

# 1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大日本住友製薬株式会社

*：新薬承認情報提供時に追記

| | |
|---|---|
| 化学名・別名 | トリス(アジリジン-1-イル)ホスフィンスルフィド（別名チオテパ）<br>及びその製剤 |
| 構造式 |  |
| 効能・効果 | 小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療 |
| 用法・用量 | メルファランとの併用において、通常、チオテパとして1日1回200mg/m²を24時間かけて点滴静注する。これを2日間連続で行い、5日間休薬した後、さらに同用量を2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。 |
| 劇薬等の指定* | 製剤：劇薬、処方箋医薬品 |
| 市販名及び有効成分・分量 | 原体：チオテパ<br>製剤：リサイオ点滴静注液100 mg（1バイアル中にチオテパ100 mg含有） |
| 毒性 | 【急性毒性】<br>$LD_{50}$（mg/kg） |

| 動物種 | 性 | 経口 | 皮下 | 腹腔 | 静脈 |
|---|---|---|---|---|---|
| マウス | 不明 | 40～45 | 19.5 | 17～24 | 14.5 |
| ラット | 不明 | 55 | — | 9.4～11 | 10.5 |
| ウサギ | 不明 | — | — | — | >5 |

【亜急性毒性】

| 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量（mg/kg/日） | 無毒性量（mg/kg/日） | 主な所見 |
|---|---|---|---|---|---|
| マウス | 5 日間 | 静脈内 | 不明 | Rolfsmeyer 系：4.5（$LD_{10}$）又は $BDF_1$ 系：5.1（$LD_{10}$） | 死亡 |
| ラット | 5 日間 | 静脈内 | 不明 | Holtzman 系：2.2（$LD_{10}$）又は Fischer 系：3.4（$LD_{10}$） | 死亡 |
| ウサギ | 60 日間 | 静脈内 | 0.05、0.1、0.3、0.5、2.5 | <0.05 | 白血球の減少、肝機能障害、死亡 |
| イヌ | 14～17 日間 | 静脈内 | 0.095、0.19、0.38、0.76 | <0.095 | 白血球数・網赤血球数減少、死亡、脾臓重量の低値、顕著な体重減少、重度の貧血、重度の骨髄障害 |
| アカゲザル | 14～17 日間 | 静脈内 | 0.095、0.19、0.38、0.76 | 0.095 | 白血球数・網赤血球数の減少、体重減少、死亡、重度の骨髄障害、脾臓重量の低値 |

【慢性毒性】

なし

## 副　作　用

小児悪性固形腫瘍

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）副作用発現率　100%（9/9）

| 副作用の種類 | 例数 | 臨床検査値異常の種類 | 例数 |
|---|---|---|---|
| 口内炎 | 9 | ALT (GPT) 上昇 | 6 |
| 嘔吐 | 9 | AST (GOT) 上昇 | 6 |
| 下痢 | 8 | 血中アルブミン低下 | 6 |
| 食欲不振 | 7 | γ-GTP 上昇 | 3 |
| 悪心 | 6 | 血中カルシウム低下 | 2 |
| 等 | | 尿中ブドウ糖陽性 | 2 |
| | | | 等 |

## 会　社　名

大日本住友製薬株式会社

# チオテパ

# 製造販売承認申請

# CTD 第1部

# 1.12　添付資料一覧

大日本住友製薬株式会社

# 1. 添付資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル | 著者/<br>試験実施者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.1.1 | Nomenclature | [redacted] | - | - | 海外 | MF open part | 評価 |
| 3.2.S.1.2 | Structure | | - | - | 海外 | MF open part | 評価 |
| 3.2.S.1.3 | General Properties | | - | - | 海外 | MF open part | 評価 |
| 3.2.S.2.1 | 製造業者 | 大日本住友製薬(株) | - | - | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.2.01 | Flowchart of the manufacturing process | [redacted] | - | - | 海外 | MF open part | 評価 |
| 3.2.S.2.2.02 | Brief description of the synthesis | | - | - | 海外 | MF open part | 評価 |
| 3.2.S.3.1 | Elucidation of structure and other characteristics | | - | - | 海外 | MF open part | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | Impurities | | - | - | 海外 | MF open part | 評価 |
| 3.2.S.4.1 | 規格及び試験方法 | 大日本住友製薬(株) | - | - | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.2 | 試験方法(分析方法) | 大日本住友製薬(株) | - | - | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3.01 | Validation Report for Determination of Water in Thiotepa (VR-TT-AN 200-4/4-02) | [redacted] | - | - | 海外 | MF open part | 評価 |
| 3.2.S.4.3.02 | Verification Report for Thiotepa, Assay and Organic Impurities acc. USP | | - | - | 海外 | MF open part | 評価 |
| 3.2.S.4.3.03 | Validation Report for determination of Dichloromethane and Chloroform in Thiotepa by GC (VR-TT-AN200-1/5-03) | | - | - | 海外 | MF open part | 評価 |
| 3.2.S.4.3.04 | Validation Report for determination of Pentane in Thiotepa by GC (VR-TT-AN200-11/2-03) | | - | - | 海外 | MF open part | 評価 |
| 3.2.S.4.3.05 | Forced Degradation Studies of Thiotepa – Validation Report Method: Assay acc. USP (VR_ThiotepaAA_0701_FDS) | | - | - | 海外 | MF open part | 評価 |
| 3.2.S.4.4 | ロット分析 | 大日本住友製薬(株) | - | - | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5 | 規格及び試験方法の妥当性 | 大日本住友製薬(株) | - | - | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 | 標準品又は標準物質 | 大日本住友製薬(株) | - | - | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.6 | Container Closure System | [redacted] | - | - | 海外 | MF open part | 評価 |
| 3.2.S.7.1 | 安定性のまとめ及び結論 | 大日本住友製薬(株) | - | - | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.2 | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | 大日本住友製薬(株) | - | - | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3 | 安定性データ | 大日本住友製薬(株) | - | - | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3.01 | Stability Data | [redacted] | - | - | 海外 | MF open part | 評価 |
| 3.2.P.1 | 製剤及び処方 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.1 | 製剤成分 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.2 | 製剤 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.3 | 製造工程の開発の経緯 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.2.3.01 | Filter Compatibility Certification | [redacted] | 8/1/2016 | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.3.02 | 除菌性能評価試験結果報告書 | [redacted] | 2016年2月 – 2016年6月 | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.3.03 | Extractables Test Validation Report | [redacted] | 2016年4月 – 2016年9月 | 米国 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.4 | 容器及び施栓系 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.5 | 微生物学的観点からみた特徴 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.6 | 溶解液や使用時の容器/用具との適合性 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.1 | 製造者 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.2 | 製造処方 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.3 | 製造工程及びプロセス・コントロール | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.4 | 重要工程及び重要中間体の管理 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本、米国 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | プロセス・バリデーション/プロセス評価 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.1 | 規格及び試験方法 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.2 | 試験方法(分析方法) | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.3 | 試験方法(分析方法)のバリデーション | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.4 | 規格及び試験方法の妥当性 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.5 | ヒト又は動物起源の添加剤 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.5.01 | 動物由来成分原料調査について | [redacted] | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.6 | 新規添加剤 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.1 | 規格及び試験方法 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.2 | 試験方法(分析方法) | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | 試験方法(分析方法)のバリデーション | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.4 | ロット分析 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.5 | 不純物の特性 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.6 | 規格及び試験方法の妥当性 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.6 | 標準品又は標準物質 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.7 | 容器及び施栓系 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.7.01 | 受入試験成績書、管瓶製品抜取検査表及び[redacted]ガラス試験報告書 | [redacted] | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.7.02 | 受入試験成績書及び試験検査成績書 | [redacted] | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.7.03 | 受入試験成績書及びフリップキャップ検査表 | [redacted] | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.1 | 安定性のまとめ及び結論 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.2 | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.3 | 安定性データ | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.A.2 | 外来性感染性物質の安全性評価 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.A.2.01 | Letter of declaration of manufacture regarding the use of material of human or animal origin including substances at risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathy | [redacted] | - | - | 海外 | 社内資料 | 評価 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.A.2.02 | 製品に関する化学物質についての不使用保証書 | [redacted] | - | - | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.A.2.03 | 生物由来原料に関する調査報告書 | [redacted] | - | - | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.A.2.04 | ウシ・動物由来物(BSE/TSE)に関する調査報告書 | [redacted] | - | - | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.A.3 | 添加剤 | 大日本住友製薬(株) | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.3.01 | STABILITY OF THE MEDICINAL FORM OF N,N',N''-TRIETHYLENETHIOPHOSPHORAMIDE (thio-TEPA). II. REACTIONS THAT TAKE PLACE IN thio-TEPA DURING STORAGE | Khimiko Farmatsevticheskii Zhurnal. 1983; 16 (9): 0704-0708. Ezerskii ML, Savitskaya AV | - | - | - | - | - |
| 3.3.02 | Crystal Structure of Triethylenethiophosphoramide. | J. Chem.Soc. (A) 1969: 2309-2312. E.Subramanian and James Trotter | - | - | - | - | - |
| 3.3.03 | 第十六改正日本薬局方解説書 | 廣川書店; 2011. p. C-2756-9 日本薬局方解説書編集委員会 | - | - | - | - | - |
| 3.3.04 | 医薬品添加物事典 2016 | 薬事日報社; 2016. 日本医薬品添加剤協会 | - | - | - | - | - |
| 3.3.05 | 「ブスルフェクス®点滴静注用60mg」添付文書 | 大塚製薬株式会社 | - | - | - | - | - |
| 3.3.06 | 「サンディミュン®点滴静注用250mg」添付文書 | ノバルティス ファーマ株式会社 | - | - | - | - | - |
| 3.3.07 | 「重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー」平成20年3月 | 厚生労働省 | - | - | - | - | - |
| 3.3.08 | 「タキソール®注射液30mg, タキソール®注射液100mg」添付文書 | ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 | - | - | - | - | - |
| 3.3.09 | 「フロリードF注200mg」添付文書 | 持田製薬株式会社 | - | - | - | - | - |
| 3.3.10 | 第十七改正日本薬局方解説書 | 廣川書店; 2016. p. C-5240-5 日本薬局方解説書編集委員会 | - | - | - | - | - |
| 3.3.11 | A Compilation of Metals and Trace Elements Extracted from Materials Relevant to Pharmaceutical Applications such as Packaging Systems and Devices. | PDA J Pharm Sci and Tech. 2013; 67: 354-375 Jenke D, Rivera C, Mortensen T, Amin P, Chacko M, Tran T, et al. | - | - | - | - | - |
| 3.3.12 | Effects of pH and Temperature on the Stability and Decomposition of N,N',N''-Triethylenethiophosphoramide in Urine and Buffer | CANCER RESEARCH 44, 4312-4316, October 1984 Brian E. Cohen, Merrill J. Egorin, M. S. Balachandran Nayar, and Peter L. Gutierrez | - | - | - | - | - |
| 3.3.13 | A NEW METHOD FOR OBTAINING DERIVATIVES OF 4-[N',N'-BIS(2-CHLOROETHYL)HYDRAZINO]QUINOLINE | Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, Vol. 5, No. 3, p. 569, 1969 M. Yu. Lidak and N. M. Sukhova | - | - | - | - | - |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者/<br>試験実施者、施設名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.3.01 | Thio-TEPAに関する薬理学的研究 | 高木博司、高折修二 | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.1.01 | Thio-<br>TEPAの毒性試験及びマウス白血球数に対する影響 | 佐藤信保、森広正明、斉藤千春. | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.1.02 | Thio-<br>TEPAの毒性及びコリンエステラーゼに対する作用について | 高木博司、猪木令三、平沢とよ | - | 日本 | 国内 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.7.6.01 | DSP-1958 注類縁物質群のラットにおける7日間反復静脈内投与毒性試験 | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－<br>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 日本 | 国内 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.7.6.02 | DSP-1958 注類縁物質群のラットにおける7日間反復静脈内投与毒性試験（本試験） | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日－<br>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 |

| 添付資料番号 | 著者名・文献タイトル・書誌事項 |
|---|---|
| 4.3.01 | Friedman HS, Colvin OM, Skapek SX, Ludeman SM, Elion GB, Schold SC, et al. Experimental Chemotherapy of Human Medulloblastoma Cell Lines and Transplantable Xenografts with Bifunctional Alkylating Agents. Cancer Res. 1988;48:4189-95. |
| 4.3.02 | Lünenbürger H, Lanvers-Kaminsky C, Lechtape B, Frühwald MC. Systematic analysis of the antiproliferative effects of novel and standard anticancer agents in rhabdoid tumor cell lines. Anti-Cancer Drugs. 2010;21:514-22. |
| 4.3.03 | Teicher BA, Waxman DJ, Holden SA, Wang Y, Clarke L, Sotomayor EA, et al. Evidence for Enzymatic Activation and Oxygen Involvement in Cytotoxicity and Antitumor Activity of *N,N',N''* - Triethylenethiophosphoramide. Cancer Res. 1989;49:4996-5001. |
| 4.3.04 | 武正勇造. 1.アルキル化剤 Thio-TEPA（テスパミン）. In: 仁井谷久暢ら編. 癌の化学療法剤: 株式会社クリニックマガジン. 1977. p2-8. |
| 4.3.05 | van Maanen MJ, Smeets CJM, Beijnen JH. Chemistry, pharmacology and pharmacokinetics of N,N',N''-triethylenethiophosphoramide (ThioTEPA). Cancer Treat Rev. 2000;26:257-68. |
| 4.3.06 | Ullah N, Lee HY, Naseer MI, Ullah I, Suh JW, Kim MO. Nicotinamide inhibits alkylating agent-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. PLoS ONE. 2011; 6(12): e27093. |
| 4.3.07 | Rzeski W, Pruskil S, Macke A, Felderhoff-Mueser U, Reiher AK, Hoerster F, et al. Anticancer agents are potent neurotoxins in vitro and in vivo. Ann Neurol. 2004;56(3):351-60. |
| 4.3.08 | Craig AW, Fox BW, Jackson H. Metabolic studies of $^{32}$P-labelled triethylenethiophosphoramide. Biochem Pharmacol. 1959;3:42-50. |
| 4.3.09 | Mellett LB, Woods LA. The Comparative physiological disposition of ThioTEPA and TEPA in the dog. Cancer Res. 1960;20(4):524-32. |
| 4.3.10 | Strong JM, Collins JM, Lester C, Poplack DG. Pharmacokinetics of intraventricular and intravenous *N,N',N''*-triethylenethiophosphoramide (thiotepa) in rhesus monkeys and humans. Cancer Res. 1986;46(12 Pt 1):6101-4. |
| 4.3.11 | Boone IU, Rogers BS, Williams DL. Toxicity, metabolism, and tissue distribution of carbon$^{14}$ -labeled *N,N',N''*-triethylenethiophosphoramide (Thio-TEPA) in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1962;4:344-53. |
| 4.3.12 | Ruddon RW, Mellett LB. Distribution of C$^{14}$-labeled Thiotepa (NSC-6396) and its metabolites in normal and tumor-bearing rats. Cancer Chemother Rep. 1964;39:7-13. |
| 4.3.13 | 草間悟、新井正美、大城勲. 抗癌剤投与経路に関する研究 Thio-TEPA-$^{32}$Pについて. 日本化学療法学会雑誌. 1961; 9:402-3. |

| | |
|---|---|
| 4.3.14 | Hagen B, Nilsen OG. The binding of thio-TEPA in human serum and to isolated serum protein fractions. Cancer Chemother Pharmacol. 1987;20(4):319-23. |
| 4.3.15 | Mellett LB, Hodgson PE, Woods LA. Absorption and fate of $C^{14}$-labeled *N,N',N''*-triethylenethiophosphoramide (thio-TEPA) in humans and dogs. J Lab Clin Med. 1962;60:818-25. |
| 4.3.16 | van Maanen MJ, Tijhof IM, Damen JMA, Versluis C, van den Bosch JJK, Heck AJR, et al. A search for new metabolites of *N,N',N''*- triethylenethiophosphoramide. Cancer Res. 1999;59(18):4720-4. |
| 4.3.17 | Ng SF, Waxman DJ. *N,N',N''*-triethylenethiophosphoramide (thio-TEPA) oxygenation by constitutive hepatic P450 enzymes and modulation of drug metabolism and clearance in vivo by P450-inducing agents. Cancer Res. 1991;51(9):2340-5. |
| 4.3.18 | Jacobson PA, Green K, Birnbaum A, Remmel RP. Cytochrome P450 isozymes 3A4 and 2B6 are involved in the in vitro human metabolism of thiotepa to TEPA. Cancer Chemother Pharmacol. 2002;49(6):461-7. |
| 4.3.19 | Dirven HAAM, Dictus ELJT, Broeders NLHL, van Ommen B, van Bladeren PJ. The role of human glutathione *S*-transferase isoenzymes in the formation of glutathione conjugates of the alkylating cytostatic drug thiotepa. Cancer Res. 1995;55(8):1701-6. |
| 4.3.20 | Rae JM, Soukhova NV, Flockhart DA, Desta Z. Triethylenethiophosphoramide is a specific inhibitor of cytochrome P450 2B6: implications for Cyclophosphamide metabolism. Drug Metab Dispos. 2002;30(5):525-530. |
| 4.3.21 | Chang TKH, Chen G, Waxman DJ. Modulation of thiotepa antitumor activity in vivo by alteration of liver cytochrome P450-catalyzed drug metabolism. J Pharmacol Exp Ther. 1995;274(1):270-5. |
| 4.3.22 | Druckrey H, Schmähi D, Danneberg P, Kaiser K, Nieper HA, Lo HW, et al. Vergleichende Prüfung der chemotherapeutischen Wirkung von N-oxyd-Lost und anderen alkylienden Substanzen auf Tumoren von Ratten. Arzneimittel-Forschung. 1956;6:539-50. |
| 4.3.23 | 田代哲男. Thio-TEPA投与の実験的研究. 久留米医学学会誌. 1961;24(1):562-84. |
| 4.3.24 | Sloboda AE, Vogel AE. Comparison of Two Antineoplastic Compounds with Thiotepa: A Laboratory Evaluation. Cancer Chemother Rep. 1962;24:7-17. |
| 4.3.25 | 山口寿、寺下楢治、倉堀知弘、田淵幸博、池田悦郎. Triethylene-thiophosphoramide (TSPA)に関する実験的研究. 癌. 1956;47:399-400. |
| 4.3.26 | Schmidt LH, Fradkin R, Sullivan R, Flowers A. COMPARATIVE PHARMACOLOGY OF ALKYLATING AGENTS. I. Cancer Chemother Rep. 1965;Suppl. 2:1-401, 1017-528. |
| 4.3.27 | 山本正、竹内美恵子、草野信男、織田昭. 実験動物. 1958;7(2):35-9. |
| 4.3.28 | 塩沼真一. Triethylene thio-phosphoramide投与時の家兎骨髄造血障害に関する実験的研究. 和歌山医学. 1969;20 (4):405-18. |
| 4.3.29 | International Agency of Research for Cancer (IARC). Thiotepa. Pharmaceutical Drugs. IARC Monographs. 1990;50:123-41. |

| | |
|---|---|
| 4.3.30 | endogenous Hprt gene and transgenic lacI gene of Big Blue rats. Mutat Res. 1998;403(1-2):199-214. |
| 4.3.31 | Chen T, Aidoo A, Mittelstaedt RA, Casciano DA, Heflich RH. Hprt mutant frequency and molecular analysis of Hprt mutations in Fischer 344 rats treated with thiotepa. Carcinogenesis. 1999;20(2):269-77. |
| 4.3.32 | Dertinger SD, Phonethepswath S, Avlasevich SL, Torous DK, Mereness J, Cottom J, et al. Pig-a gene mutation and micronucleated reticulocyte induction in rats exposed to tumorigenic doses of the leukemogenic agents chlorambucil, thiotepa, melphalan, and 1,3-propane sultone. Environ Mol Mutagen. 2014;55(4):299-308. |
| 4.3.33 | Labash C, Carlson k, Avlasevich SL, Berg A, Bemis JC, MacGregor JT, et al. Induction of Pig-a mutant erythrocytes in male and female rats exposed to 1,3-propane sultone, ethyl carbamate, or thiotepa. Mutat Res. 2015;782:24-9. |
| 4.3.34 | Rao VK, Knutsen T, Ried T, Wangsa D, Flynn BM, Langham G, et al. The extent of chromosomal aberrations induced by chemotherapy in non-human primates depends on the schedule of administration. Mutat Res. 2005;583(2):105-19. |
| 4.3.35 | IARC. Thiotepa. Pharmaceuticals. IARC Monographs. 2012;100A:165-71. |
| 4.3.36 | Stoner GD, Shimkin MB, Kniazeff AJ, Weisburger JH, Weisburger EK, Gori GB. Test for carcinogenicity of food additives and chemotherapeutic agents by the pulmonary tumor response in strain A mice. Cancer Res. 1973;33(12):3069-85. |
| 4.3.37 | National Toxicology Program. Bioassay of thio-TEPA for possible carcinogenicity. Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 1978;58:1-168. |
| 4.3.38 | Meistrich ML, Finch M, da Cunha MF, Hacker U, Au WW. Damaging effects of fourteen chemotherapeutic drugs on mouse testis cells. Cancer Res. 1982;42(1):122-31. |
| 4.3.39 | Evenson DP, Baer RK, Jost LK, Gesch RW. Toxicity of thiotepa on mouse spermatogenesis as determined by dual-parameter flow cytometry. Toxicol Appl Pharmacol. 1986;82(1):151-63. |
| 4.3.40 | 大鳥寛. 雄マウスの生殖能力に対するthio-TEPAの影響について. 日本不妊学会雑誌. 1971;16(2):146-8. |
| 4.3.41 | Jackson H, Fox BW, Craig AW. The effect of alkylating agents on male rat fertility. Br J Pharmacol Chemother. 1959;14(2):149-57. |
| 4.3.42 | Adams CE, Hay MF, Lutwak MC. The action of various agents upon the rabbit embryo. J Embryol Exp Morphol. 1961;9:468-91. |
| 4.3.43 | Tanimura T. Relationship of dosage and time of administration to the teratogenic effects of thio-TEPA in mice. Okajimas Folia Anat Jpn. 1968;44(4):203-53. |
| 4.3.44 | 藤田弘. Thio-TEPAによる白鼠胎仔の奇型発生. 阪大医誌. 1959;11:1907-17. |
| 4.3.45 | 松田英弐. 諸種抗腫瘍性物質負荷マウス産仔の成長発育に関する実験的研究. 昭和医学会雑誌. 1959;19:961-85. |

| | |
|---|---|
| 4.3.46 | 田中忠弘. 胎生期にThio-TEPAの適用を受けたマウスの生後の運命. 解剖学雑誌. 1967;42(2):94-8. |
| 4.3.47 | Polyethylene glycol. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 1998;247-70. |
| 4.3.48 | Li BQ, Dong X, Fang SH, Gao JY, Yang GQ, Zhao H. Systemic toxicity and toxicokinetics of a high dose of polyethylene glycol 400 in dogs following intravenous injection. Drug Chem Toxicol. 2011;34(2):208-12. |
| 4.3.49 | Cosmetic Ingredient Review. Final report on the safety assessment of polyethylene glycols (PEGs) -6, -8, -32, -75, -150, -14M, -20M. J Am Coll Toxicol. 1993;12:429-57. |
| 4.3.50 | The EFSA Journal. 2006;414:1-22. |
| 4.3.51 | Boyland E, Carter RL, Gorrod JW, Roe FJ. Carcinogenic properties of certain rubber additives. Eur J Cancer. 1968;4(2): 233-9. |
| 4.3.52 | Kaldor JM, Day NE, Pettersson F, Clarke EA, Pedersen D, Mehnert W, et al. Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. N Engl J Med. 1990;322 (1):1-6. |
| 4.3.53 | Meistrich ML. Male gonadal toxicity. Pediatr Blood Cancer. 2009;53 (2):261-6. |
| 4.3.54 | Chen XY, Xia HX, Guan HY, Li B, Zhang W. Follicle Loss and Apoptosis in Cyclophosphamide-Treated Mice: What's the Matter? Int J Mol Sci. 2016;17(6):836. |
| 4.3.55 | Tao T., Del ValleA. Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application. J Assist Reprod Genet. 2008;25 (7):287-296. |
| 4.3.56 | Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012;26 (3):379-90. |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者/<br>試験実施者、施設名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 | 申請電子データ<br>提出の有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.4.01 | Final report<br>Validation of an Analytical Method for the Determination of DSP-1958 and its metabolite in Human Plasma by LC-MS/MS | Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd. | 2016年12月－<br>2017年6月 | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 | 無 |
| 5.3.3.2.01 | DSP-1958 の薬物動態試験<br>（治験実施計画書番号：DA901012） | 大日本住友製薬（株） | 2016年11月－<br>2017年8月 | 日本 | 国内 | 社内資料 | 評価 | 有 |
| 5.3.6.01 | チオテパの使用実績調査　集計結果報告書 | 一般社団法人　日本造血細胞移植データセンター | － | － | － | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.6.02 | テスパミン注射液　副作用発現症例一覧<br>テスパミン注射液　副作用発現症例　背景情報一覧 | 大日本住友製薬（株） | － | － | 国内 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.6.03 | FAERS search results<br>Post-Marketing Reports Search Results For: [Thiotepa] | － | － | － | － | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.7.02 | 患者データ一覧表及び症例記録<br>(2) 有害事象が観察された症例の一覧表 | 大日本住友製薬（株） | － | － | － | 社内資料 | 評価 | 有 |
| 5.3.7.03 | 患者データ一覧表及び症例記録<br>(3)<br>重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 | 大日本住友製薬（株） | － | － | － | 社内資料 | 評価 | 有 |
| 5.3.7.04 | 患者データ一覧表及び症例記録<br>(4)<br>臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 | 大日本住友製薬（株） | － | － | － | 社内資料 | 評価 | 有 |

| 添付資料番号 | 著者名・文献タイトル・書誌事項 |
|---|---|
| 5.4.001 | Ackland SP, Choi KE, Ratain MJ, Egorin MJ, Williams SF, Sinkule JA, et al. Human plasma pharmacokinetics of thiotepa following administration of high-dose thiotepa and cyclophosphamide. J Clin Oncol. 1988;6:1192-6. |
| 5.4.002 | Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T, editors. The ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 6th ed. Barcelona, European Society for Blood and Marrow Transplantation;2012. Chapter 20.10 p.598-611. |
| 5.4.003 | Baranzelli MC, Pichon F, Patte C, Bouffet E, Kalifa C, Lacroix FM, et al. High-dose etoposide and thiotepa for recurrent intracranial germ cell tumors. Med Pediatr Oncol. 1998;31:256. |
| 5.4.004 | Berthold F, Boos J, Burdach S, Erttmann R, Henze G, Hermann J, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2005;6(9):649-58. |
| 5.4.005 | Bhatia S, Abonour R, Porcu P, Seshadri R, Nichols CR, Cornetta K, et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. J Clin Oncol. 2000 Oct 1;18(19):3346-51. |
| 5.4.006 | Bouffet E, Mottolese C, Jouvet A, Philip I, Frappaz D, Carrie C, et al. Etoposide and thiotepa followed by ABMT (autologous bone marrow transplantation) in children and young adults with high-grade gliomas. Eur J Cancer. 1997;33(1):91-5. |
| 5.4.007 | Burdach S, Jürgens H. High-dose chemoradiotherapy (HDC) in the Ewing family of tumors (EFT). Crit Rev Oncol Hematol. 2002;41(2):169-89. |
| 5.4.008 | Busca A, Miniero R, Besenzon L, Cordero di Montezemolo L, Cenni M, Fagioli F, et al. Etoposide-containing regimens with autologous bone marrow transplantation in children with malignant brain tumors. Childs Nerv Syst. 1997;13(11-12):572-7. |
| 5.4.009 | Campbell AD, Cohn SL, Reynolds M, Seshadri R, Morgan E, Geissler G, et al. Treatment of relapsed Wilms' tumor with high-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue: the experience at Children's Memorial Hospital. J Clin Oncol. 2004;22(14):2885-90. |
| 5.4.010 | Carli M, Colombatti R, Oberlin O, Bisogno G, Treuner J, Koscielniak E, et al. European intergroup studies (MMT4-89 and MMT4-91) on childhood metastatic rhabdomyosarcoma: final results and analysis of prognostic factors. J Clin Oncol. 2004;22(23):4787-94. |

| | |
|---|---|
| 5.4.011 | Carli M, Colombatti R, Oberlin O, Stevens M, Masiero L, Frascella E, et al. High-Dose Melphalan With Autologous Stem-Cell Rescue in Metastatic Rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol. 1999;17(9):2796-803. |
| 5.4.012 | Caselli D, Tamburini A, La Torre A, Pollazzi L, Tintori V, Bambi F, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for treatment of retinoblastoma: report of five cases. Pediatr Transplant. 2014;18(6):631-6. |
| 5.4.013 | Chan KW, Petropoulos D, Choroszy M, Herzog C, Jaffe N, Ater J, et al. High-dose sequential chemotherapy and autologous stem cell reinfusion in advanced pediatric solid tumors. Bone Marrow Transplant. 1997;20(12):1039-43. |
| 5.4.014 | Chi SN, Gardner SL, Levy AS, Knopp EA, Miller DC, Wisoff JH, et al. Feasibility and response to induction chemotherapy intensified with high-dose methotrexate for young children with newly diagnosed high-risk disseminated medulloblastoma. J Clin Oncol. 2004;22(24):4881-7. |
| 5.4.015 | Cohen BE, Egorin MJ, Kohlhepp EA, Aisner J, Gutierrez PL. Human plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thiotepa and its metabolites. Cancer Treat Rep. 1986;70:859-64. |
| 5.4.016 | Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, Lauer SJ, Olson TA, et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study--Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. J Clin Oncol. 2004;22(13):2691-700. |
| 5.4.017 | Dallorso S, Dini G, Faraci M, Spreafico F, EBMT Paediatric Working Party. SCT for Wilms' tumour. Bone Marrow Transplant. 2008;41 Suppl 2:S128-30. |
| 5.4.018 | De Giorgi U, Rosti G, Slavin S, Yaniv I, Harousseau JL, Ladenstein R, et al. Salvage high-dose chemotherapy for children with extragonadal germ-cell tumours. Br J Cancer. 2005;93(4):412-7. |
| 5.4.019 | DE Ioris MA, Contoli B, Jenkner A, DE Pasquale MD, Serra A, DE Sio L, et al. Comparison of two different conditioning regimens before autologous transplantation for children with high-risk neuroblastoma. Anticancer Res. 2012;32(12):5527-33. |
| 5.4.020 | de Jonge ME, Huitema AD, Holtkamp MJ, van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S. Aprepitant inhibits cyclophosphamide bioactivation and thiotepa metabolism. Cancer Chemother Pharmacol. 2005;56:370-8. |
| 5.4.021 | de Jonge ME, Huitema AD, Rodenhuis S, Beijnen JH. Integrated Population Pharmacokinetic Model of both cyclophosphamide and thiotepa suggesting a mutual drug-drug interaction. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2004;31:135-56. |

| | |
|---|---|
| 5.4.022 | Dhall G, Grodman H, Ji L, Sands S, Gardner S, Dunkel IJ, et al. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "Head Start" I and II protocols. Pediatr Blood Cancer. 2008;50(6):1169-75. |
| 5.4.023 | Dini G, Philip T, Hartmann O, Pinkerton R, Chauvin F, Garaventa A, et al. Bone marrow transplantation for neuroblastoma: a review of 509 cases. EBMT Group. Bone Marrow Transplant. 1989;4(Suppl 4):42-6. |
| 5.4.024 | Dunkel IJ, Chan HS, Jubran R, Chantada GL, Goldman S, Chintagumpala M, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma. Pediatr Blood Cancer. 2010;55(1):149-52. |
| 5.4.025 | Dupuis-Girod S, Hartmann O, Benhamou E, Doz F, Mechinaud F, Bouffet E, et al. Will high dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation supplant cranio-spinal irradiation in young children treated for medulloblastoma? J Neurooncol. 1996;27(1):87-98. |
| 5.4.026 | Elemer K Z, Gary R. The effect of a series of anti-cancer drugs on plasma cholinesterase activity. Can Anaesth Soc J. 1972;19(1):75-82. |
| 5.4.027 | European Medicines Agency. CHMP Assessment report for Tepadina. Procedure No. EMEA/H/C/001046. 2009. |
| 5.4.028 | Fagioli F, Aglietta M, Tienghi A, Ferrari S, Brach Prever A, Vassallo E, et al. High-Dose Chemotherapy in the Treatment of Relapsed Osteosarcoma: An Italian Sarcoma Group Study. J Clin Oncol. 2002;20(8):2150-6. |
| 5.4.029 | Fagioli F, Biasin E, Mastrodicasa L, Sandri A, Ferrero I, Berger M, et al. High-dose thiotepa and etoposide in children with poor-prognosis brain tumors. Cancer. 2004;100(10):2215-21. |
| 5.4.030 | Fangusaro J, Finlay J, Sposto R, Ji L, Saly M, Zacharoulis S, et al. Intensive chemotherapy followed by consolidative myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic cell rescue (AuHCR) in young children with newly diagnosed supratentorial primitive neuroectodermal tumors (sPNETs): report of the Head Start I and II experience. Pediatr Blood Cancer. 2008;50(2):312-8. |
| 5.4.031 | Finlay JL, August C, Packer R, Zimmerman R, Sutton L, Freid A, et al. High-dose multi-agent chemotherapy followed by bone marrow 'rescue' for malignant astrocytomas of childhood and adolescence. J Neurooncol. 1990;9(3):239-48. |
| 5.4.032 | Finlay JL, Goldman S, Wong MC, Cairo M, Garvin J, August C, et al. Pilot study of high-dose thiotepa and etoposide with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent CNS tumors. The Children's Cancer Group. J Clin Oncol. 1996;14(9):2495-503. |

| | |
|---|---|
| 5.4.033 | Fraser CJ, Weigel BJ, Perentesis JP, Dusenbery KE, DeFor TE, Baker KS, et al. Autologous stem cell transplantation for high-risk Ewing's sarcoma and other pediatric solid tumors. Bone Marrow Transplant. 2006;37(2):175-81. |
| 5.4.034 | George RE, Li S, Medeiros-Nancarrow C, Neuberg D, Marcus K, Shamberger RC, et al. High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral-blood stem cell-supported transplantation: long-term survival update. J Clin Oncol. 2006;24(18):2891-6. |
| 5.4.035 | González-Vicent M , Molina B, Pérez A, Díaz MA. Once-daily intravenous busulfan for 47 pediatric patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a single center study. J Pediatr Hematol Oncol. 2012;34(3):180-3. |
| 5.4.036 | Granger M, Grupp SA, Kletzel M, Kretschmar C, Naranjo A, London WB, et al. Feasibility of a tandem autologous peripheral blood stem cell transplant regimen for high risk neuroblastoma in a cooperative group setting: a Pediatric Oncology Group study: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2012;59(5):902-7. |
| 5.4.037 | Grill J, Kalifa C, Doz F, Schoepfer C, Sainte-Rose C, Couanet D, et al. A high-dose busulfan-thiotepa combination followed by autologous bone marrow transplantation in childhood recurrent ependymoma. A phase-II study. Pediatr Neurosurg. 1996;25(1):7-12. |
| 5.4.038 | Grodman H , Wolfe L, Kretschmar C. Outcome of patients with recurrent medulloblastoma or central nervous system germinoma treated with low dose continuous intravenous etoposide along with dose-intensive chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell rescue. Pediatr Blood Cancer. 2009;53(1):33-6. |
| 5.4.039 | Grovas AC, Boyett JM, Lindsley K, Rosenblum M, Yates AJ, Finlay JL. Regimen-related toxicity of myeloablative chemotherapy with BCNU, thiotepa, and etoposide followed by autologous stem cell rescue for children with newly diagnosed glioblastoma multiforme: report from the Children's Cancer Group. Med Pediatr Oncol. 1999;33(2):83-7. |
| 5.4.040 | Ha TC, Spreafico F, Graf N, Dallorso S, Dome JS, Malogolowkin M, et al. An international strategy to determine the role of high dose therapy in recurrent Wilms' tumour. Eur J Cancer. 2013;49(1):194-210. |
| 5.4.041 | Hagen B, Neverdal G, Walstad RA, Nilsen OG. Long-term pharmacokinetics of thio-TEPA, TEPA and total alkylating activity following i.v. bolus administration of thio-TEPA in ovarian cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 1990;25:257-62. |
| 5.4.042 | Hagen B, Nilsen OG. The binding of thio-TEPA in human serum and to isolated serum protein fractions. Cancer Chemother Pharmacol. 1987;20(4):319-23. |
| 5.4.043 | Hagen B, Walseth F, Walstad RA, Iversen T, Nilsen OG. Single and repeated dose pharmacokinetics of thio-TEPA in patients treated for ovarian carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol. 1987;19:143-8. |

| | |
|---|---|
| 5.4.044 | Hagen B, Walstad RA, Nilsen OG. Pharmacokinetics of thio-TEPA at two different doses. Cancer Chemother Pharmacol. 1988;22:356-8. |
| 5.4.045 | Hagen B. Pharmacokinetics of thio-TEPA and TEPA in the conventional dose-range and its correlation to myelosuppressive effects. Cancer Chemother Pharmacol. 1991;27:373-8. |
| 5.4.046 | Hara J, Osugi Y, Ohta H, Matsuda Y, Nakanishi K, Takai K, et al. Double-conditioning regimens consisting of thiotepa, melphalan and busulfan with stem cell rescue for the treatment of pediatric solid tumors. Bone Marrow Transplant. 1998;22(1):7–12. |
| 5.4.047 | Hartmann O, Valteau-Couanet D, Vassal G, Lapierre V, Brugieres L, Delgado R, et al. Prognostic factors in metastatic neuroblastoma in patients over 1 year of age treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: a multivariate analysis in 218 patients treated in a single institution. Bone Marrow Transplant. 1999;23(8):789-95. |
| 5.4.048 | Hawkins D, Barnett T, Bensinger W, Gooley T, Sanders J. Busulfan, melphalan, and thiotepa with or without total marrow irradiation with hematopoietic stem cell rescue for poor-risk Ewing-Sarcoma-Family tumors. Med Pediatr Oncol. 2000;34(5):328-37. |
| 5.4.049 | Hayashi M, Loeb DM, Chen AR. Chapter 64, Hematopoietic cell transplantation for other pediatric solid tumors. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, editors. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, fifth edition. Hoboken, Wiley; 2016. p.768-80. |
| 5.4.050 | Heideman RL, Cole DE, Balis F, Sato J, Reaman GH, Packer RJ, et al. Phase I and pharmacokinetic evaluation of thiotepa in the cerebrospinal fluid and plasma of pediatric patients: evidence for dose-dependent plasma clearance of thiotepa. Cancer Res. 1989;49:736-41. |
| 5.4.051 | Henner WD, Shea TC, Furlong EA, Flaherty MD, Eder JP, Elias A, et al. Pharmacokinetics of continuous-infusion high-dose thiotepa. Cancer Treat Rep. 1987;71:1043-7. |
| 5.4.052 | Huitema AD, Kerbusch T, Tibben MM, Rodenhuis S, Beijnen JH. Reduction of cyclophosphamide bioactivation by thioTEPA: critical sequence-dependency in high-dose chemotherapy regimens. Cancer Chemother Pharmacol. 2000;46:119-27. |
| 5.4.053 | Huitema AD, Mathôt RA, Tibben MM, Schellens JH, Rodenhuis S, Beijnen JH. Population pharmacokinetics of thioTEPA and its active metabolite TEPA in patients undergoing high-dose chemotherapy. Br J Clin Pharmacol. 2001;51:61-70. |
| 5.4.054 | Ilari I, De Ioris MA, Milano GM, Pessolano R, De Lurentis C, De Sio L, et al. Toxicity of high-dose chemotherapy with etoposide, thiotepa and CY in treating poor-prognosis Ewing's sarcoma family tumors: the experience of the Bambino Gesù Children's Hospital. Bone Marrow Transplant. 2010;45(8):1274-80. |

| | |
|---|---|
| 5.4.055 | Inazawa N, Hatakeyama N, Hori T, Yamamoto M, Igarashi K, Tadashi H, et al. Primary orbital neuroblastoma in a 1-month-old boy. Pediatr Int. 2014;56(1):122-5. |
| 5.4.056 | Iwata S, Yonemoto T, Ishii T, Kumagai K, Imai R, Hagiwara Y, et al. Efficacy of carbon-ion radiotherapy and high-dose chemotherapy for patients with unresectable Ewing's sarcoma family of tumors. Int J Clin Oncol. 2013;18(6):1114-8. |
| 5.4.057 | Jacobson PA, Green K, Birnbaum A, Remmel RP. Cytochrome P450 isozymes 3A4 and 2B6 are involved in the in vitro human metabolism of Thiotepa to TEPA. Cancer Chemother Pharmacol. 2002;49:461-7. |
| 5.4.058 | Kletzel M, Kearns GL, Wells TG, Thompson HC Jr. Pharmacokinetics of high dose thiotepa in children undergoing autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1992;10:171-5. |
| 5.4.059 | Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, Bajorin D, Bains M, Reich L, et al. Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. J Clin Oncol. 2007 Jan 1;25(1):85-90. |
| 5.4.060 | Koscielniak E, Klingebiel TH, Peters C, Hermann J, Burdach ST, Bender-Gotze C, et al. Do patients with metastatic and recurrent rhabdomyosarcoma benefit from high-dose therapy with hematopoietic rescue? Report of the German/Austrian Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. Bone Marrow Transplant. 1997;19(3):227-31. |
| 5.4.061 | Kremens B, Wieland R, Reinhard H, Neubert D, Beck JD, Klingebiel T, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. Bone Marrow Transplant. 2003;31(4):281-4. Erratum in: Bone Marrow Transplant. 2003;31(12):1185. |
| 5.4.062 | Kushner BH, Cheung NK, Kramer K, Dunkel IJ, Calleja E, Boulad F. Topotecan combined with myeloablative doses of thiotepa and carboplatin for neuroblastoma, brain tumors, and other poor-risk solid tumors in children and young adults. Bone Marrow Transplant. 2001;28(6):551-6. |
| 5.4.063 | Kushner BH, LaQuaglia MP, Wollner N, Meyers PA, Lindsley KL, Ghavimi F, et al. Desmoplastic small round-cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. J Clin Oncol 1996;14(5):1526-31. |
| 5.4.064 | Kushner BH, Meyers PA. How effective is dose-intensive/myeloablative therapy against Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor metastatic to bone or bone marrow? The Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. J Clin Oncol. 2001;19(3):870-80. |
| 5.4.065 | Ladenstein R, Hartmann O, Koscielnak E, Philip T. Megatherapy with stem cell rescue in solid tumor. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, editors. Paediatric oncology. Third edition. Hodder Arnold, London: 2004. p.538-69. |

| | |
|---|---|
| 5.4.066 | Ladenstein R, Philip T, Lasset C, Hartmann O, Garaventa A, Pinkerton R, et al. Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem - cell transplantation: a report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. J Clin Oncol. 1998;16:953-65. |
| 5.4.067 | Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, Brock P, Luksch R, Castel V, et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(4):500-14. |
| 5.4.068 | Ladenstein RL, Poetschger U, Luksch R, Brock P, Castel V, Yaniv I, et al.. Busulphan-melphalan as a myeloablative therapy (MAT) for high-risk neuroblastoma: Results from the HR-NBL1/SIOPEN trial. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 2). 2011 ASCO Annual Meeting, Plenary Session. |
| 5.4.069 | Lafay-Cousin L, Hartmann, Plouvier P, Méchinaud F, Boutard P, Oberlin O. High-dose thiotepa and hematopoietic stem cell transplantation in pediatric malignant mesenchymal tumors: a phase II study. Bone Marrow Transplant. 2000;26(6):627-32. |
| 5.4.070 | Lazarus HM, Reed MD, Spitzer TR, Rabaa MS, Blumer JL. High-dose i.v. thiotepa and cryopreserved autologous bone marrow transplantation for therapy of refractory cancer. Cancer Treat Rep. 1987;71:689-95. |
| 5.4.071 | Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplant. 2010;45(2):219-34. |
| 5.4.072 | Lucidarme N, Valteau-Couanet D, Oberlin O, Couanet D, Kalifa C, Beaujean F, et al. Phase II study of high-dose thiotepa and hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors. Bone Marrow Transplant. 1998;22(6):535-40. |
| 5.4.073 | Maanen MJ, Smeets CJ, Beijnen JH. Chemistry, pharmacology and pharmacokinetics of N,N',N''-triethylenethiophosphoramide (ThioTEPA). Cancer Treat Rev. 2000;26:257-68. |
| 5.4.074 | Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : Bial Blood Marrow Transplant. 2015;21(11):1863-9. |
| 5.4.075 | Mason WP, Grovas A, Halpern S, Dunkel IJ, Garvin J, Heller G, et al. Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. J Clin Oncol. 1998;16(1):210-21. |
| 5.4.076 | Massimino M, Gandola L, Luksch R, Spreafico F, Riva D, Solero C, et al. Sequential chemotherapy, high-dose thiotepa, circulating progenitor cell rescue, and radiotherapy for childhood high-grade glioma. Neuro Oncol. 2005;7(1):41-8. |

| | |
|---|---|
| 5.4.077 | Massimino M, Gandola L, Spreafico F, Luksch R, Collini P, Giangaspero F, et al. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors (S-PNET) in children: A prospective experience with adjuvant intensive chemotherapy and hyperfractionated accelerated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64(4):1031-7. |
| 5.4.078 | Matsubara H, Makimoto A, Higa T, Kawamoto H, Sakiyama S, Hosono A, et al. A multidisciplinary treatment strategy that includes high-dose chemotherapy for metastatic retinoblastoma without CNS involvement. Bone Marrow Transplant. 2005;35(8):763-6. |
| 5.4.079 | Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. N Engl J Med. 1999;341(16):1165-73. |
| 5.4.080 | Mellett LB, Woods LA. The Comparative physiological disposition of ThioTEPA and TEPA in the dog. Cancer Res. 1960;20(4):524-32. |
| 5.4.081 | Munker R, Lazarus HM, Atkinson K, editors. The BMT Data book. Including Cellular Therapy. Second Edition. New York: Cambridge university press; 2009. |
| 5.4.082 | Namouni F, Doz F, Tanguy ML, Quintana E, Michon J, Pacquement H, et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. Eur J Cancer. 1997;33(14):2368-75. |
| 5.4.083 | National Cancer Institute. Physician Data Query®. Cancer in Children and Adolescents. Reviewed: May 12, 2014. |
| 5.4.084 | Niwa A, Umeda K, Awaya T, Yui Y, Matsubara H, Hiramatsu H, et al. Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation with a double-conditioning regimen for recurrent hepatoblastoma after liver transplantation. Pediatr Transplant. 2009;13(2):259-62. |
| 5.4.085 | Oberlin O, Ray A, Desfachelles AS, Philip T, Plantaz D, Schmitt C, et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: A study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. J Clin Oncol. 2006;24(24):3997-4002. |
| 5.4.086 | O'Dwyer PJ, LaCreta F, Engstrom PF, Peter R, Tartaglia L, Cole D., et al. Phase I/pharmacokinetic reevaluation of thioTEPA. Cancer Res. 1991;51:3171-6. |
| 5.4.087 | Palma J, Sasso DF, Dufort G, Koop K, Sampor C, Diez B, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in South America. Bone Marrow Transplant. 2012;47(4):522-7. |

| | |
|---|---|
| 5.4.088 | Panosyan EH , Ikeda AK, Chang VY, Laks DR, Reeb CL, Bowles LV, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell rescue for pediatric brain tumor patients: a single institution experience from UCLA. J Transplant. 2011;2011:740673. |
| 5.4.089 | Park JR, Slattery J, Gooley T, Hawkins D, Lindsley K, Villablanca JG, et al. Phase I topotecan preparative regimen for high-risk neuroblastoma, high-grade glioma, and refractory/recurrent pediatric solid tumors. Med pediatr oncol. 2000;35(6):719-23. |
| 5.4.090 | Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40,000 transplants annually. Bone Marrow Transplant. 2016;51(6):786-92. |
| 5.4.091 | Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, Quintana E, Frappaz D, Vannier JP, et al. High-dose melphalan, etoposide, and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor: a French Society of Pediatric Oncology study. J Clin Oncol. 1998;16(10):3295-301. |
| 5.4.092 | Philip T, Ladenstein R, Lasset C, Hartmann O, Zucker JM, Pinkerton R, et al. 1070 myeloablative megatherapy procedures followed by stem cell rescue for neuroblastoma: 17 years of European experience and conclusions. European Group for Blood and Marrow Transplant Registry Solid Tumour Working Party. Eur J Cancer. 1997;33(12):2130-5. |
| 5.4.093 | Rae JM, Soukhova NV, Flockhart DA, Desta Z. Triethylenethiophosphoramide is a specific inhibitor of Cytochrome P450 2B6: implications for Cyclophosphamide metabolism. Drug Metab Dispos. 2002;30(5):525-30. |
| 5.4.094 | Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, Hartmann JT, Schwella N, Kingreen D, et al. Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin plus high-dose carboplatin, etoposide, and thiotepa followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. J Clin Oncol. 2001 Jan 1;19(1):81-8. |
| 5.4.095 | Ridola V, Grill J, Doz F, Gentet JC, Frappaz D, Raquin MA, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after conventional chemotherapy. Cancer. 2007;110(1):156-63. |
| 5.4.096 | Sauerbrey A, Bielack S, Kempf-Bielack B, Zoubek A, Paulussen M, Zintl F. High-dose chemotherapy (HDC) and autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) as salvage therapy for relapsed osteosarcoma. Bone Marrow Transplant. 2001;27(9):933-7. |
| 5.4.097 | Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA: Cancer J Clin. 2017;67(1):7-30. |
| 5.4.098 | Tada T, Takizawa T, Nakazato F, Kobayashi S, Koike K, Oguchi M, et al. Treatment of intracranial nongerminomatous germ-cell tumor by high-dose chemotherapy and autologous stem-cell rescue. J Neurooncol. 1999;44(1):71-6. |

| | |
|---|---|
| 5.4.099 | Tsuruta T, Aihara Y, Kanno H, Kiyotani C, Maebayashi K, Sakauchi M, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous and allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for recurrent disseminated trilateral retinoblastoma. Childs Nerv Syst. 2011;27(6):1019-24. |
| 5.4.100 | Valteau-Couanet D, Fillipini B, Benhamou E, Grill J, Kalifa C, Couanet D, et al. High-dose busulfan and thiotepa followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously irradiated medulloblastoma patients: high toxicity and lack of efficacy. Bone Marrow Transplant. 2005;36(11):939-45. |
| 5.4.101 | Varan A. Risk-adapted chemotherapy in childhood medulloblastoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2011;11(5):771-80. |
| 5.4.102 | Wahlstrom JT, Matthay KK. Chapter 63, Hematopoietic cell transplantation for neuroblastoma. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, editors. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, fifth edition. Hoboken, Wiley; 2016. p.760-7. |
| 5.4.103 | Yumura-Yagi K, Inoue M, Wakabayashi R, Mabuchi S, Nakayama M, Yoneda A, et al. Successful double autografts for patients with relapsed clear cell sarcoma of the kidney. Bone Marrow Transplant. 1998;22(4):381-3. |
| 5.4.104 | 一般財団法人日本小児血液・がん学会 編. 小児がん診療ガイドライン2016年版. 東京:金原出版株式会社; 2016. |
| 5.4.105 | 大杉夕子, 高井建司, 細井岳, 石原重彦, 原純一, 多和昭雄, ほか. Primitive neuroectodermal tumorにおける自家骨髄移植を併用した超大量化学療法の有用性. 小児がん. 1995;32(4):423-7. |
| 5.4.106 | 大杉夕子, 原純一, 時政定雄, 藤崎弘之, 福澤正洋, 岡田正, ほか. 肝芽腫に対するmelphalan,thio-TEPAによるdouble conditioning regimenを用いた大量化学療法. 小児がん. 1999;36(1):45-8. |
| 5.4.107 | 梶原良介, 後藤裕明, 柳町昌克, 黒木文子, 高橋浩之, 横田俊平, ほか. 小脳原発髄芽腫の第3再発に対してtopotecan,Thiotepa,carboplatinを前処置とした大量化学療法,およびtemozolomideによる維持療法を行い無病生存している8歳男児例. 小児がん. 2007;44(1):9-14. |
| 5.4.108 | 楠木重範, 滝沢祥子, 時政定雄, 橋井佳子, 太田秀明, 大薗恵一, ほか. 再発Wilms腫瘍2例に対する大量化学療法. 小児がん. 2008;45(1):61-5. |
| 5.4.109 | 黒田征加, 草深竹志, 岡田正, 大杉夕子, 原純一, 丸野元彦, ほか. 胸膜肺芽腫の1治験例. 小児がん. 1999;36(4):623-7. |

| | |
|---|---|
| 5.4.110 | 康勝好. II.臨床編-c疾患各論 17章 小児固形腫瘍に対する移植. In: 神田善伸 編. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床. 改訂3版. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2016. p.776-82. |
| 5.4.111 | 西條長宏, 笹子三津留, 横田淳 編. がん用語解説集　増補版. 東京: エルゼビア・サイエンス株式会社;2002. p.271. |
| 5.4.112 | 鈴木律朗, 高橋義行, 井上雅美, 金森平和, 橋井桂子, 坂巻壽, ほか. WS2-3本邦の造血細胞移植におけるthiotepaの使用. 第38回日本造血細胞移植学会総会抄録. 2016; 151. |
| 5.4.113 | 中尾朋平, 清水崇史, 福島敬, 榎本有希, 松井陽, 高野晋吾, ほか. 網膜芽細胞腫に続発し2回の自家骨髄移植併用大量化学療法が有効であった髄腔内播種を伴う松果体芽腫の1例. 小児がん. 2007;43(4):736-41. |
| 5.4.114 | 日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会. 日本における造血細胞移植. 平成28年度 全国調査報告書. 2016. |
| 5.4.115 | 橋井佳子, 窪田恵子, 金智裕, 時政定雄, 大杉夕子, 米田光宏, ほか. 当院における腹部原発INSS4期神経芽腫に対する大量化学療法を用いた治療戦略. 小児がん. 2004;41(1):65-70. |
| 5.4.116 | 原純一. 10.固形腫瘍（小児）. In: 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編. 造血細胞移植学会ガイドライン第3巻. 大阪: 株式会社医薬ジャーナル社; 2014. p.162-74. |
| 5.4.117 | 原 純一. 小児横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞救援併用大量化学療法の展望. 小児外科. 2003;35:79-86. |
| 5.4.118 | 原 純一, 岡村隆行, 大杉夕子, 細井 岳, 石原重彦, 多和昭雄, ほか. Thio-TEPAを主としたアルキル化剤併用による新しい骨髄移植前処置法. 小児がん. 1993;30:18-21. |
| 5.4.119 | 前田尚子, 村松友桂子, 瀧本哲也, 吉田 潤, 西田佳弘, 安藤久實, ほか. 自家末梢血幹細胞移植併用下にThiotepa + Melphalanの大量化学療法を施行した難治性横紋筋肉腫の4例. 小児がん. 2006;43:233-40. |
| 5.4.120 | 八代健太, 太田秀明, 原純一, 高井建司, 多和昭雄, 吉峰俊樹, ほか. hCG産生頭蓋内胚細胞腫瘍に対する自家骨髄移植併用busulfan,thio-TEPA超大量療法. 小児がん. 1996;33(1):53-6. |

| | |
|---|---|
| 5.4.121 | 山下卓也. 1.移植前処置. In: 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 編. 造血細胞移植学会ガイドライン第2巻. 大阪: 株式会社医薬ジャーナル社; 2015. p.13-41. |
| 5.4.122 | 米本司, 舘崎慎一郎, 石井猛, 佐藤哲造. 難治性骨・軟部悪性腫瘍に対する自家末梢血幹細胞移植(PBSCT)併用大量化学療法. 癌と化学療法. 1999;26(10):1431-5. |
| 5.4.123 | 渡邊美穂, 金子道夫, 堀哲夫, 小室広昭, 楯川幸弘, 工藤寿美, ほか. 小児がん:難治症例へのさらなる治療戦略<br>胸腔内腫瘍破裂をきたした巨大肺芽腫の治療. 小児外科. 2007;39(2):217-22. |
| 5.4.124 | 「TEPADINA®」 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. ADIENNE Pharma & Biotech社. |
| 5.4.125 | 「アルケラン®静注用50 mg」 添付文書. アスペンジャパン株式会社. |
| 5.4.126 | 「ギリアデル®脳内留置用剤7.7 mg」 添付文書. エーザイ株式会社. |
| 5.4.127 | 「キロサイド®N注400 mg, キロサイド®N注1 g」 添付文書. 日本新薬株式会社. |
| 5.4.128 | 「テスパミン®注射液」 添付文書.大日本住友製薬株式会社. |
| 5.4.129 | 「パラプラチン®注射液50 mg, 150 mg, 450 mg」 添付文書. ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. |
| 5.4.130 | 「ブスルフェクス®点滴静注用60 mg」 添付文書. 大塚製薬株式会社. |
| 5.4.131 | 「フルダラ®静注用50 mg」 添付文書. サノフィ株式会社. |

| | |
|---|---|
| 5.4.132 | 「メソトレキセート点滴静注液200 mg, 1000 mg」添付文書. ファイザー株式会社. |
| 5.4.133 | 「ラステット®注100 mg/5 mL」添付文書. 日本化薬株式会社. |
| 5.4.134 | 「ランダ®注10 mg/20 mL, 25 mg/50 mL, 50 mg/100 mL」添付文書. 日本化薬株式会社. |
| 5.4.135 | 「注射用エンドキサン®100 mg, 500 mg」添付文書. 塩野義製薬株式会社. |
| 5.4.136 | 「注射用サイメリン® 50 mg, 100 mg」添付文書. 田辺三菱製薬株式会社. |
| 5.4.137 | Sykes MP, Karnofsky DA, Philips FS, Burchenal JH. Clinical studies on triethylenephosphoramide and diethylenephosphoramide, compounds with nitrogen-mustard-like activity. Cancer. 1953; 6(1): 142–8. |

## 2. 提出すべき資料がない項目リスト（第 3 部～第 5 部）

### 第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書

3.1　第 3 部（モジュール 3）目次

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬

3.2.S.2　製造

3.2.S.2.3　原材料の管理

3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理

3.2.S.2.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価

3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯

3.2.A　その他

3.2.A.1　製造施設及び設備

3.2.R　各極の要求資料

### 第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書

4.1　第 4 部（モジュール 4）目次

4.2　データまたは報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

4.2.1.2 副次的薬理試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2　薬物動態試験

4.2.3　毒性試験

4.2.3.2　反復投与毒性試験

4.2.3.3　遺伝毒性試験

4.2.3.4　がん原性試験

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

4.2.3.6　局所刺激性試験

4.3.4.7　その他の毒性試験

4.2.3.7.1　抗原性試験

4.2.3.7.2　免疫毒性試験

4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験

4.2.3.7.4　依存性試験

4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験

4.2.3.7.7　その他の試験

**第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書**

5.1　第 5 部（モジュール 5）目次

5.3　臨床試験報告書及び関連情報

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

5.3.1.2　比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.3　内因性要因を検討した PK 試験報告書

5.3.3.4　外因性要因を検討した PK 試験報告書

5.3.3.5　ポピュレーション PK 試験報告書

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1　用量設定の根拠となった試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表

5.3.7.5　実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図