チオテパ

製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.2　緒言

大日本住友製薬株式会社

2.2 緒言

造血幹細胞移植（HSCT）とは、抗がん剤や放射線照射を極量まで増やす骨髄破壊的な前治療を行って難治がんを根絶した後に、正常な造血幹細胞を経静脈的に輸注して造血能の再構築を図る強力な補助療法である[文献1)]。HSCTは、他人の正常な造血幹細胞を移植する同種HSCTと、あらかじめ採取保存しておいた患者自身の造血幹細胞を移植する自家HSCTに大別される。同種HSCTでの前治療の目的は、免疫を適切に抑制し移植片の拒絶を予防すること（免疫抑制効果）、体内に残存する腫瘍細胞をできるだけ減少させること（抗腫瘍効果）、造血機能を廃絶させることの3点である。一方、自家HSCTでは免疫反応による移植片の拒絶を懸念する必要がないため、前治療の目的は、骨髄の最大耐用量を超える抗悪性腫瘍薬を用いた大量化学療法で、腫瘍細胞をできる限り根絶させることである[文献2)]。

国内のHSCT件数は、1986～2015年までの累積で88,051件、1年間では2000年に2,996件、2010年に5,032件、2015年に5,609件と報告されている[文献3)]。造血幹細胞移植の際に用いられる前治療レジメンは、原疾患の種類やその病勢及び病期、患者の年齢や幹細胞源の種類、合併症などを総合的に考慮した臨床的判断に基づいて選択されており、標準的な選択方法はない。

チオテパは、American Cyanamid社が開発した[文献4)]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。欧州では、チオテパは血液疾患及び固形腫瘍に対して造血幹細胞移植の前治療として他の化学療法剤と併用して数十年間にわたり臨床使用されており、2008年7月4日にADIENNE社が欧州医薬品庁（EMA）に対して「成人および小児における造血幹細胞移植の前治療」の効能・効果で中央審査方式の承認申請を行い、2010年3月15日に“well-established medicinal use”に相当する医薬品との位置づけで、非臨床試験及び臨床試験を新たに実施することなく、公知情報（文献）に基づいて以下の効能・効果で承認取得した。一方、国内ではテスパミン®注射液として、1957年に医薬品製造許可申請を行い、翌年[redacted]月[redacted]日付で許可された。その後、1984年に住友製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）に承継された。しかし、チオテパ原薬の製造会社から、設備老朽化を理由に工場を閉鎖しチオテパの製造を中止する旨の連絡を受け、2010年9月[redacted]日付で承認整理届出を行ったため現在国内では製造販売されていない。当時の効能・効果及び用法・用量は次のとおりである。

【承認整理時の効能・効果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、乳癌、卵巣癌、膀胱腫瘍

ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。

悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、胃癌、肺癌、子宮頸癌、子宮体癌

【承認整理時の用法・用量】

1. 単独で使用する場合

チオテパとして、通常成人1日1回3～15 mgを、静脈内、筋肉内又は動脈内に注

射する。また、必要に応じて胸・腹腔内、膀胱内又は腫瘍内に注入する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 他の抗腫瘍剤と併用する場合
単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

国内では、テスパミン®注射液が供給されなくなるまでの間、HSCT の前治療の適応を有していないにもかかわらず、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。チオテパは HSCT の前治療薬として医療上の必要性が高い薬剤であると判断された。これを受け、当社は 2013 年 9 月に厚生労働省に開発の意思の申し出を提出し、開発に着手した。チオテパは HSCT の前治療としての臨床成績が国内外で豊富に報告されていることから、公表論文等によりチオテパの有用性は医学薬学上公知であることが説明できると考えられた。一方、日本人にチオテパを投与した際の薬物動態が評価できる公表文献が存在しなかったため、薬物動態試験として国内第 1 相試験（DA901012）を実施したうえで、申請することとした。

参考文献

1) 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. 【5.4.111】
2) 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. 【5.4.121】
3) 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. 【5.4.114】
4) 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. 【5.4.137】