

チオテパ
製造販売承認申請
CTD 第2部

2.5 臨床に関する概括評価

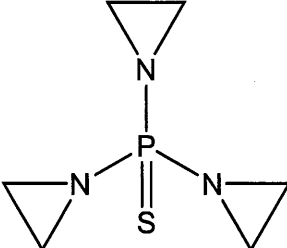
大日本住友製薬株式会社

目次

2.5	臨床に関する概括評価	
2.5.1	製品開発の根拠	8
2.5.1.1	造血幹細胞移植	8
2.5.1.1.1	HSCTの実施状況	8
2.5.1.1.2	ガイドラインでの自家HSCTの位置づけ	9
2.5.1.2	HSCTの前治療薬	12
2.5.1.2.1	HSCTに対する前治療薬の承認状況	12
2.5.1.2.2	ガイドラインによる前治療レジメンの評価	13
2.5.1.2.3	HSCTの前治療薬の問題点	17
2.5.1.3	チオテパについて	18
2.5.1.3.1	チオテパに関するガイドライン・成書の記載	19
2.5.1.3.2	チオテパのHSCTの前治療薬としての必要性	23
2.5.1.4	臨床開発計画	28
2.5.1.5	臨床データパッケージ	29
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	36
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	37
2.5.3.1	日本人の薬物動態（添付資料番号：5.3.3.2.01）	37
2.5.3.2	外国人の薬物動態	42
2.5.3.3	薬物相互作用	44
2.5.3.4	内因性要因の影響	45
2.5.4	有効性の概括評価	48
2.5.4.1	有効性評価に用いた臨床試験及び公表文献	48
2.5.4.2	有効性の評価方法	49
2.5.4.3	被験者背景	50
2.5.4.4	有効性の評価結果	50
2.5.4.5	推奨用法・用量に関する考察	53
2.5.4.6	有効性のまとめ	54
2.5.5	安全性の概括評価	56
2.5.5.1	安全性評価に用いた臨床試験	56
2.5.5.2	安全性の評価方法	56
2.5.5.3	曝露状況	57
2.5.5.4	被験者背景	57
2.5.5.5	有害事象	57
2.5.5.5.1	小児固形腫瘍	57
2.5.5.5.2	悪性リンパ腫	58

2.5.5.6	臨床検査値、その他の安全性評価項目	59
2.5.5.7	特別な患者集団及び状況下での安全性	59
2.5.5.8	市販後データ	60
2.5.5.8.1	国内使用実績	60
2.5.5.8.2	テスパミン®注射液での安全性報告（添付資料番号：5.3.6.02）	60
2.5.5.8.3	国内公表文献	61
2.5.5.8.4	海外公表文献	61
2.5.5.8.5	市販後データのまとめ	61
2.5.5.9	安全性のまとめ	62
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	63
2.5.6.1	治療の背景	63
2.5.6.1.1	疾患又は症状	63
2.5.6.1.2	現行の治療	63
2.5.6.2	ベネフィット	64
2.5.6.2.1	チオテパ製剤を用いた自家 HSCT の前治療による有効性が期待できる	64
2.5.6.2.2	血液脳関門を通過すると言われており、中枢神経系の病変に対する抗腫瘍効果が期待できる	64
2.5.6.3	リスク	64
2.5.6.3.1	腎機能障害、肺水腫、浮腫及び体液貯留	64
2.5.6.3.2	感染症及び出血	65
2.5.6.3.3	胃腸障害	65
2.5.6.3.4	肝中心静脈閉塞症（VOD）	66
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価の結論	66
2.5.7	参考文献	68

【本項における用語の説明】

チオテパ Thiotepa (TT)	化学名： Tris(aziridin-1-yl)phosphine sulfide 分子式 (分子量)： $C_6H_{12}N_3PS$ (189.22) 構造式： 
-----------------------	--

用語	定義
DSP-1958	チオテパの治験成分記号
DSP-1958 注	チオテパ 100 mg を含有する注射剤
テスパミン®注射液	過去に国内で販売されていたチオテパを含む製剤 [テスパミン錠、テスパミン注射液又はテスパミン注射液 (注射用蒸留水付)]

【一般的略号】

薬剤名以外の略号

略号	省略しない表現	日本語
ASBMT	American Society for Blood and Marrow Transplantation	米国血液骨髄移植学会
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma/serum concentration-time curve from time zero to infinity	0 から無限大時間までの血漿中／血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the plasma/serum concentration-time curve from time zero to time t	0 から t 時間までの血漿中／血清中濃度-時間曲線下面積
CL	clearance	クリアランス
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete response、complete remission	完全奏効、完全寛解
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DFS	disease-free survival	無病生存
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation	欧州血液骨髄移植学会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部腫瘍共同研究グループ
EFS	event-free survival	無イベント生存
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
JDCHCT	The Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation	日本造血細胞移植データセンター
JSHCT	The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation	日本造血細胞移植学会
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
OS	overall survival	全生存
PCNSL	primary central nervous system lymphoma	中枢神経系原発悪性リンパ腫
PDQ	Physician Data Query	—

略号	省略しない表現	日本語
PFS	progression-free survival	無増悪生存
PNET	primitive neuroectodermal tumor	原始神経外胚葉性腫瘍
PR	partial response、partial remission	部分奏効、部分寛解
PS	performance status	パフォーマンス・ステータス
QOL	quality of life	生活の質
RFS	relapse-free survival rate	無再発生存率
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	生物学的半減期
$T_{1/2}$ 、 $t_{1/2}$	terminal elimination half-life	生物学的半減期
TBI	total body irradiation	全身放射線照射
TEPA	N,N',N"-triethylenephosphoramidate	N,N',N"-トリエチレンホスホルアミド
TRUMP	transplant registry unified management program	移植登録一元管理プログラム
Vd	volume of distribution	分布容積
Vz	volume of distribution	分布容積
λ_z	terminal elimination rate constant	終末相の消失速度係数

薬剤名

略号	省略しない表現	日本語
ACNU	nimustine	ニムスチン
AraC	cytarabine	シタラビン
ATG	antithymocytes globulin	抗胸腺細胞グロブリン
BU	busulfan	ブスルファン
CARB	carboplatin	カルボプラチン
CARM	carmustine	カルムスチン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CY	cyclophosphamide	シクロホスファミド
EPI	epirubicin	エピルビシン
FLU	fludarabine	フルダラビン
IFM	ifosfamide	イホスファミド
MEL	melphalan	メルファラン
MITOX	mitoxantrone	ミトキサントロン
MTX	methotrexate	メトトレキサート
TPT	topotecan	トポテカン

略号	省略しない表現	日本語
TT	thiotepa	チオテパ
VCR	vincristine	ビンクリスチン
VP16	etoposide	エトポシド

【本項における有害事象用語の記載】

本項における有害事象用語の記載にあたっては、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)バージョン 19.1 を用いた。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 造血幹細胞移植

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)}。

2.5.1.1.1 HSCT の実施状況

2.5.1.1.1.1 国内外での HSCT 実施状況

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。2015 年に実施された 5,609 件の移植のうち自家 HSCT は 1,885 件、同種 HSCT（臍帯血移植を含む）は 3,724 件であった。2015 年に自家 HSCT が実施された疾患は、形質細胞性腫瘍（830 件）、悪性リンパ腫（816 件）、固形腫瘍（197 件）、急性骨髄性白血病（39 件）の順に件数が多かった。同種 HSCT が実施された疾患は、急性骨髄性白血病（1,509 件）、急性リンパ性白血病（651 件）、骨髄異形成症候群（473 件）、悪性リンパ種（406 件）の順で件数が多く、固形腫瘍は 41 件であった^{文献3)}。

海外の HSCT の年間の実施件数は、米国で 17,000 件以上、欧州で 22,000 件以上、オーストラリアで 1,200 件と報告されている^{文献4)}。2016 年に米国で実施された HSCT は、自家 HSCT が 14,181 件、同種 HSCT が 8,519 件であった。また、Center for International Blood and Marrow Transplant Research[®]によると移植が実施された疾患は、2016 年までで形質細胞性腫瘍、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病が多かった。欧州血液骨髄移植学会（EBMT）データベースでは、2014 年に欧州で実施された HSCT は 40,829 件で、このうち 23,883 件（58%）が自家 HSCT で、16,946 件（42%）が同種 HSCT であった^{文献5)}。

2.5.1.1.1.2 小児固形腫瘍に対する自家 HSCT

国内の小児がんの年間発症数は約 2,500 名とされ、白血病などの造血器腫瘍を除く小児固形がんの年間発症数は約 1,300 名とされている^{文献6)}。小児固形腫瘍は成人の固形腫瘍と比較して化学療法の感受性が良好であり、更に小児がん治療においては根治が望まれるため、HSCT を伴う大量化学療法の有効性に期待が寄せられ、日常臨床の一環として移植が実施されている^{文献7)}。小児固形腫瘍における 1991～2015 年の初回の移植件数は 3,155 件で、そのうち自家 HSCT が 2,943 件、同種 HSCT が 212 件^{文献3)}である。また、2015 年に自家又は同

種の初回移植が実施された小児固形腫瘍（16歳未満）は129件で、がん種の内訳は、神経芽腫64件、中枢神経腫瘍（脳腫瘍）25件、ユーイング肉腫8件、横紋筋肉腫5件、胚細胞腫瘍3件、腎腫瘍1件、その他の悪性腫瘍23件であった^{文献3)}。

海外では、2017年に米国で新たに診断される小児がん患者（14歳以下）が10,270名、疾患のために死亡する患者が1,190名と見積もられている^{文献8)}。National Cancer Instituteが発行している医療専門向けのPDQ（Physician Data Query）によると、米国での小児がんの主な内訳は、急性リンパ性白血病、脳腫瘍（約4,300名/年）、神経芽腫（約650名/年）及び他の中枢神経系腫瘍である^{文献9)}。EBMTデータベースには49ヵ国からのデータが集積されており、2014年には18歳未満の小児患者での移植が4,400件報告され1,121件が自家HSCTであった^{文献5)}。

2.5.1.1.2 ガイドラインでの自家HSCTの位置づけ

2.5.1.1.2.1 国内のガイドライン

造血細胞移植学会ガイドライン^{文献10)}、小児がん診療ガイドライン^{文献6)}での小児固形腫瘍に対する自家HSCTの適応を表2.5.1-1に示す。

小児固形腫瘍はその疾患の希少性からエビデンスに乏しい^{文献6)}。そのため、造血細胞移植学会ガイドライン^{文献10)}及び小児がん診療ガイドライン^{文献6)}では、代表的な小児がんとして8～9種類のがん種を対象に、移植を適応することに対する推奨の程度が示されている。両ガイドラインは治療方針決定の参考にされることが目的であり、個々の患者に応じて治療方針を決定することが重要であるとされ、標準治療は示されていない^{文献11)}。移植適応を考慮するのは、通常化学療法と局所療法で期待される予後が50%に満たない疾患や病期の場合、化学療法に対する反応がある再発例の場合、通常治療で部分奏効以上の効果が得られている場合とされている。

なお、小児固形腫瘍に対する同種HSCTについては、現時点では有用性を示唆するものではなく、推奨できないとされている^{文献10)}。

表 2.5.1-1 小児固形腫瘍に対する自家 HSCT の適応 (造血細胞移植学会ガイドライン
2014 年発行^{文献 10)}・小児がん診療ガイドライン 2016 年版^{文献 6)})

疾患	造血細胞移植学会ガイドライン	小児がん診療ガイドライン	
	適応	EL	根拠
神経芽腫	(高リスクの一部と再発例) 移植が標準治療である	2C	無イベント生存率では、大量化学療法群は比較対照群に比べ統計学的に有意に優れていることが示されている。しかしながら、全生存率では統計学的に有意な差が証明されていない。
ウィルムス腫瘍	(rhabdoid tumor) 一般的には勧められない (diffuse anaplastic type stage IV 又は clear cell sarcoma stage IV) 移植を考慮しても良い場合	記載なし	
ユーイング肉腫	(stage IV) 開発中であり臨床試験として実施すべき	2C	転移例に対して、化学療法に反応性が良く、移植時に完全寛解の場合は、自家 HSCT を伴う大量化学療法を行うことは有効である。再発ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する有効性が高い標準的治療は確立していない。
骨肉腫	一般的には勧められない	2D	骨肉腫の肺転移に対する治療法は転移巣切除が第一選択である。肺転移に対する HSCT を伴う大量化学療法は推奨しない。
横紋筋肉腫	(stage IV) 開発中であり臨床試験として実施すべき	2B	高リスク群に対する自家 HSCT を伴う大量化学療法の有効性を示す根拠はない。
小児肝がん	(肝芽腫 stage IV) 開発中であり臨床試験として実施すべき	なし	大量化学療法を行う十分な科学的根拠はない。症例報告は散見されるが、少数例での検討のみである。
中枢神経外胚細胞腫瘍	(思春期及び若年成人での縦隔原発例又は再発例) 移植を考慮しても良い場合	2C	初期治療抵抗例、初回治療への反応が不良であった再発例、縦隔原発の再発例では救済療法として自家 HSCT を伴う大量化学療法は選択肢となりうる。 成人に対し大量化学療法として以下の前治療レジメンでの報告がある。 ・カルボプラチン/エトポシド大量化学療法を 2 サイクル ・カルボプラチン/エトポシド大量化学療法を 3 サイクル ・チオテパ/カルボプラチン/エトポシドを 1 サイクル
髄芽腫と原始神経外胚葉性腫瘍	(3 歳未満乳幼児 又は高リスク髄芽腫) 移植を考慮しても良い場合	記載なし	
	(すべてのテント上原始神経外胚葉性腫瘍) 開発中であり臨床試験として実施すべき	記載なし	

疾患	造血細胞移植学会ガイドライン	小児がん診療ガイドライン	
	適応	EL	根拠
中枢神経胚細胞腫瘍	(高リスク治療抵抗例又は再発例) 移植を考慮しても良い場合	記載なし	
小児腎腫瘍	記載なし	2D	再発に対する治療法は確立していないが、多剤化学療法が施行される。大量化学療法後に自家 HSCT を行う治療が行われている。
網膜芽細胞腫	記載なし	2B	遠隔転移など眼球外進展例に対しては、標準的な治療は行われておらず、種々の治療が行われている。眼窩内進展例は全身化学療法と放射線治療の併用、眼窩を越えた遠隔転移例では、大量化学療法と放射線治療の併用による救命例の報告が多い。
		2B	遠隔転移再発例の予後は不良であり、初発時に遠隔転移を認める場合と同様に、腫瘍の進展状況に応じて、全身化学療法あるいは大量化学療法、放射線治療を併用した集学的治療を行う必要がある。

EL：エビデンスレベル A：強、B：中、C：弱、D：とても弱い

2.5.1.1.2.2 海外のガイドライン

米国血液骨髄移植学会 (ASBMT) ^{文献 11)}、及び EBMT が公表しているガイドライン ^{文献 12)} での小児固形腫瘍に対する自家 HSCT の適応を表 2.5.1-2 に示す。

ASBMT 及び EBMT のガイドラインでは、高リスク又は再発のユーイング肉腫及び神経芽腫に対しては、自家 HSCT が標準的な治療とされているが、他のがん種では高いレベルのエビデンスは得られていない。

なお、一般に同種 HSCT は小児固形腫瘍に対しては推奨されていない。

表 2.5.1-2 小児固形腫瘍に対する自家 HSCT の適応
(ASBMT ガイドライン^{文献 11)}、EBMT ガイドライン^{文献 12)})

疾患	病期	ASBMT	EBMT	
		自家移植の適応	Evidence Grade	
胚細胞腫瘍	再発又は難治性	C	CO	II
ユーイング肉腫	高リスク又は再発	S	S	II
軟部組織肉腫	高リスク又は再発	D	CO	II
神経芽腫	高リスク又は再発	S	S	II
ウィルムス腫瘍	再発	C	CO	II
骨肉腫	高リスク	C	D	II
髄芽腫	高リスク	C	記載なし	記載なし
その他脳腫瘍		C	CO	II

ASBMT ガイドライン

S : standard of care、C : standard of care, clinical evidence available、D : developmental

EBMT ガイドライン

S : standard of care; generally indicated in suitable patients

CO : clinical option; can be carried out after careful assessment of risk and benefit

D : developmental; further trials are needed

Evidence Grade

I : Evidence from at least one well-executed randomized trial

II : Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization; cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one centre); multiple time-series studies; or dramatic results from uncontrolled experiments

III : Evidence from opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies or reports from expert committees.

2.5.1.2 HSCT の前治療薬

2.5.1.2.1 HSCT に対する前治療薬の承認状況

国内で効能・効果が HSCT の前治療として承認されている薬剤を表 2.5.1-3 に示す。小児固形腫瘍患者に対し、自家 HSCT の前治療として承認されている薬剤はメルファランのみである。ブスルファンは小児も含めたユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫に対して承認されている。

表 2.5.1-3 HSCT の前治療として承認されている薬剤

薬剤名	効能・効果	用法・用量
メルファラン <small>文献 13)</small> アルケラン® 静注用 50mg	下記疾患における HSCT 時の前治療 白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍	HSCT 時の前治療として下記のとおり静脈内投与する。ただし、移植は本剤の投与終了から 24 時間以上あけて行うこととする。 (成人：白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫) メルファランとして 1 日 1 回 60 mg/m ² を 3 日間投与 (メルファラン 3 日間総量 180 mg/m ²) する。 多発性骨髄腫に対してはメルファランとして 1 日 1 回 100 mg/m ² を 2 日間投与 (メルファラン 2 日間総量 200 mg/m ²)

薬剤名	効能・効果	用法・用量
		も可とする。 (小児：白血病、小児固形腫瘍) メルファランとして1日1回70 mg/m ² を3日間投与(メルファラン3日間総量210 mg/m ²)する。 なお、メルファラン総量及び1日投与量は、患者の状態、併用する薬剤、全身放射線照射(TBI)併用により適宜減量する。
ブスルファン 文献14) ブスルフェクス®点滴静注用 60mg	・同種 HSCT の前治療 ・ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞瘍における自家 HSCT の前治療	(成人) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回0.8 mg/kgを2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。 (小児) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、以下の体重別の投与量を2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。 実体重： 本剤投与量 [mg/kg] 9 kg 未満 1.0 9 kg 以上 16 kg 未満 1.2 16 kg 以上 23 kg 以下 1.1 23 kg 超 34 kg 以下 0.95 34 kg 超 0.8 《用法・用量に関連する使用上の注意》 シクロホスファミドあるいはメルファランとの併用以外での有効性及び安全性は確立されていない。
シクロホスファミド 文献15) 注射用エンドキサン® 100mg/500mg	下記疾患における HSCT の前治療 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患(免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血、Wiskotott-Aldrich 症候群、Hunter 病等)	悪性リンパ腫の場合 (成人) 1日1回50 mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。 患者の状態、併用する薬剤により適宜減量すること。 《小児等への投与》 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。
フルダラビン 文献16) フルダラ®静注用 50mg	下記疾患における同種 HSCT の前治療 急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫	1日量30 mg/m ² (体表面積)を6日間連日点滴静注(約30分)する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。

2.5.1.2.2 ガイドラインによる前治療レジメンの評価

HSCT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、標準的な方法はない^{文献2)}。

現時点で、小児に対して至適な移植前治療薬に関する統一された見解はない。低年齢児に

対する移植においては全身放射線照射をできるだけ避けるべきであるとされており、原則的に2歳以下の小児に対して全身放射線照射は使用しない。一般的に成人に比べて小児では、治療関連毒性に対する忍容性が高く、より高用量の化学療法薬を投与することができ、全身放射線照射を含んだ移植前治療と化学療法のみでの移植前治療の治療成績はほぼ同等である。しかしながら、小児移植患者における主要な晩期合併症としては、成長遅延や思春期の遅延や未達が問題となる^{文献10)}。

前治療薬としては、用量制限毒性が血液毒性であり、非血液毒性が比較的少ないアルキル化剤がよく用いられる^{文献7)}。造血細胞移植学会ガイドライン^{文献10)}で示された、小児固形腫瘍に対する自家HSCTの前治療レジメンを表2.5.1-4に示す。小児固形腫瘍でのレジメンは多様であり、チオテパ、ブスルファン、カルボプラチン、シクロホスファミド、メルファラン、エトポシドなどが移植前治療薬として併用投与された使用成績が示されている^{文献10)}。

表 2.5.1-4 小児固形腫瘍に対する自家HSCTの前治療薬
(造血細胞移植学会ガイドライン^{文献10)})

疾患	レジメン							参考文献
	BU	CARB	CY	MEL	TT	VP16	その他	
神経芽腫		○		○		○	TBI	文献17) Mathay KK (1999)
		○		○		○		文献18) Berthold F (2005)
	○			○				文献19) Ladenstein RL (2011)
ウィルムス腫瘍		○	○		○			文献20) Campbell AD (2004)
		○	○			○		
			○	○				
ユーイング肉腫	○			○				文献21) Ladenstein R (2004)
				○			TBI	文献22) Kushner BH (2001)
	○	○			○	○		文献23) Hawkins D (2000)
骨肉腫		○				○		文献24) Fagioli F (2002)
横紋筋肉腫				○				文献25) Carli M (1999)
		○		○		○		
	○			○	○	○		
肝芽腫				○	○			文献26) Hara J (1998)

疾患	レジメン							参考文献
	BU	CARB	CY	MEL	TT	VP16	その他	
中枢神経外胚細胞腫瘍		○		○	○	○	又はそのうち2剤	文献 27) De Giorgi U (2005)
		○	○			○		
		○				○		文献 28) Kondagunta GV (2007)
			○			○		文献 29) Bhatia S (2000)
		○			○	○		文献 30) Rick O (2001)
髄芽腫と原始神経外胚葉性腫瘍		○			○	○		文献 31) Fangusaro J (2008)
中枢神経胚細胞腫瘍					○	○		文献 32) Baranzelli MC (1998)
						○	ACNU/C DDP	文献 33) Tada T (1999)

ACNU：ニムスチン、BU：ブスルファン、CARB：カルボプラチン、CARM：カルムスチン、CDDP：シスプラチン、CY：シクロホスファミド、IFM：イホスファミド、MEL：メルファラン、TBI：全身放射線照射、TT：チオテパ、VP16：エトポシド

ASBMT^{文献 11)}及びEBMTが公表しているガイドライン^{文献 12)}では、小児固形腫瘍で推奨する移植前治療薬に関する記載はない。

ESH-EBMT Handbook (2012年版)^{文献 34)}では、小児に対してHSCT併用大量化学療法のプロスペクティブな臨床試験が実施されたのは、高リスク神経芽腫のみであると記載されている。本handbookにはいくつかの試験結果が述べられており、ガイドライン内に記載のある前治療薬を表 2.5.1-5 に示す。また、ガイドラインの参考文献にて使用例のある前治療薬を表 2.5.1-6 に示す。

表 2.5.1-5 小児固形腫瘍に対する自家 HSCT の前治療薬
(ESH-EBMT Handbook 2012 文献³⁴⁾) ガイドライン内に記載あり

疾患	レジメン							参考文献
	BU	CARB	CY	MEL	TT	VP16	その他	
神経芽腫	○			○				文献 19) Ladenstein RL (2011)
		○		○		○		
ユーイング肉腫	○			○				文献 35) Oberlin O (2006) 文献 36) Burdach S (2002)
				○		○		
ウィルムス腫瘍				○				文献 37) Dallorso S (2008)
骨肉腫		○				○		文献 24) Fagioli F (2002)
				○		○		文献 38) Sauerbrey A (2001)
		○		○		○		
網膜芽細胞腫		○			○			文献 39) Dunkel IJ (2010)
		○			○	○		
		○	○			○		

BU: プスルファン、CARB: カルボプラチン、CY: シクロホスファミド、MEL: メルファラン、TT: チオテパ、VP16: エトポシド

表 2.5.1-6 小児固形腫瘍に対する自家 HSCT の前治療薬
(EBMT-ESH Handbook 2012 文献³⁴⁾) 参考文献中に記載あり

疾患	レジメン							参考文献
	BU	CARB	CY	MEL	TT	VP16	その他	
神経芽腫		○		○		○	TBI	文献 17) Matthay KK (1999)
脳腫瘍	○				○			文献 40) Varan A (2011)
			○				CDDP/VCR	
			○	○				
	○			○				
		○				○	○	
							TPT+ TBI	
ウィルムス腫瘍		○		○		○		文献 37) Dallorso S (2008)

疾患	レジメン							参考文献
	BU	CARB	CY	MEL	TT	VP16	その他	
生殖細胞腫瘍		○	○			○		文献 27) De Giorgi U(2005)
		○				○		
					○	○		
		○		○	○	○		
			○					
			○	○				
				○	○			
			○		○			
		○				○	IFM	
			○			○	CDDP	
		○	○		○			
						CDDP	文献 41)Cushing B(2004)	
骨肉腫		○	○			○		文献 38) Sauerbrey A(2001)
		○			○	○		
			○	○	○	○		
		○	○	○	○	○		
	○		○	○	○			
網膜芽細胞腫		○	○			○		文献 42)Namouni F(1997)
		○			○	○		文献 43) Kremens B(2003)
			○			○	CARM	文献 44) Matsubara H(2005)
			○	○			CDDP	
		○		○		○		
			○	○	○			

BU：ブスルファン、CARB：カルボプラチン、CARM：カルムスチン、CDDP：シスプラチン、CY：シクロホスファミド、IFM：イホスファミド、MEL：メルファラン、TBI：全身放射線照射、TPT：トポテカン、TT：チオテパ、VCR：ビンクリスチン、VP16：エトポシド

2.5.1.2.3 HSCT の前治療薬の問題点

HSCT の前治療として国内で承認されている薬剤以外で、小児固形腫瘍に対する自家 HSCT の前治療として国内での使用報告のある薬剤が数剤ある。

シタラビン^{文献45)}及びメトトレキサート^{文献46)}は高用量の投与方法が承認されており、HSCT の前治療が承認された効能・効果には含まれていないものの、承認の用量範囲内で移植の前治療として使用されてきた。また、ラニムスチン^{文献47)}は高用量が、カルムスチン^{文献48)}は HSCT の前治療に適した剤型が承認されていないものの、脳腫瘍（悪性神経膠腫）に対する効能・効果を有している。また、カルボプラチン^{文献49)}、シスプラチン^{文献50)}及びエトポシド

文献⁵¹⁾も高用量での投与方法での承認はないものの、小児固形腫瘍に対する効能・効果を有している。

現在、自家 HSCT の前治療として承認されている薬剤は、小児固形腫瘍患者に対してメルファラン^{文献¹³⁾}のみであり、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍患者及び神経芽細胞腫患者に対してのみブスルファン^{文献¹⁴⁾}も使用可能である。HSCT を伴う大量化学療法では、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、抗悪性腫瘍薬の組み合わせを決定する必要がある^{文献²⁾}。

2.5.1.3 チオテパについて

チオテパは、American Cyanamid 社が開発した^{文献⁵²⁾}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が販売を開始し、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^{文献⁵³⁾}。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[■]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^{文献⁵³⁾}。

【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。

海外でチオテパの臨床開発は 1950 年代中盤に開始され、さまざまな腫瘍性疾患（慢性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、乳癌、卵巣癌、黒色腫、小児腫瘍及び胚腫瘍など）の治療に用いられてきた^{文献⁵⁴⁾}。欧州では 2010 年までチオテパの適応に、HSCT の前治療は含まれていなかった。チオテパには、血液毒性が認められるが非血液毒性は軽度であるか認められないことが明らかになり、1980 年代の終わりには HSCT の前治療として高用量で使用可能な薬剤の一つとみなされていた^{文献⁵⁴⁾}。高用量のチオテパは、欧州の医療機関で 10 年以上もの間、体系的に使用されてきた。そのため欧州ではチオテパ製剤の

Tepadina[®]について2008年7月4日にADIENTNE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。米国でもチオテパ製剤は1959年に承認されたが、2017年2月3日にTepadina[®]が承認されるまで、チオテパの適応にHSCTの前治療は含まれておらず、現在も「小児固形腫瘍における自家HSCTの前治療」の効能・効果は有していない^{文献55)}。

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。その後、要望内容を既に国内外の有効性及び安全性に関するエビデンスが蓄積している範囲に限定するため、悪性リンパ腫及び小児固形癌のHSCTにおける前治療薬と変更され、第34回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で報告された。

2.5.1.3.1 チオテパに関するガイドライン・成書の記載

ガイドライン・成書におけるチオテパのHSCT前治療薬としての記載を以下に示す。

国内の造血細胞移植学会ガイドライン^{文献10)}では、小児のウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、肝芽腫、中枢神経外胚細胞腫瘍、髄芽腫、原始神経外胚葉性腫瘍及び中枢神経胚細胞腫瘍で投与された成績が示されている(2.5.1.2項参照)。小児がん診療ガイドライン2016年版^{文献9)}では、中枢神経外胚細胞腫瘍、網膜芽細胞腫での成績が示されている。

海外のASBMT^{文献11)}及びEBMTが公表しているガイドライン^{文献12)}では、小児固形腫瘍で推奨する移植前治療薬に関する記載はなく、チオテパについての記載もない。ESH-EBMT Handbook(2012年版)^{文献34)}では、小児の脳腫瘍、生殖細胞腫瘍、骨肉腫、網膜芽細胞腫でチオテパを含むレジメンの成績が記載されている。また、成書Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation^{文献56),57)}では、小児固形腫瘍患者に対するHSCTの前治療薬としてチオテパは、神経芽腫、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍、骨肉腫、網膜芽細胞腫、繊維形成性小細胞腫瘍で投与された成績が示されている。

(1) 神経芽腫

神経芽腫で用いられたHSCTの前治療としての大量化学療法レジメンは、当初は大量メルファランの単剤投与で、その後シスプラチン、ドキソルビシン/エトポシド、ブスルファン/メルファラン、カルボプラチン/メルファラン、エトポシド、チオテパ/シクロホスファミド、チオテパ/エトポシド、ブスルファン/シクロホスファミドなどが使用された。更にチオ

テパ/カルボプラチン/トポテカンの試みもなされている^{文献58)}。HSCTの前治療として様々な大量化学療法レジメンの間では無イベント生存（EFS）率に差は認められなかったというEBMTのレトロスペクティブな解析結果^{文献59),60),61)}がある一方、Institut Gustave-Roussyの解析では、単一施設においてブスルファン/メルファランが他の前治療レジメンの患者に比べてEFS率が良好と考えられるという報告もある^{文献62)}。また、現在、カルボプラチン/メルファラン/エトポシドをブスルファン/メルファランと比較する大規模多施設共同ランダム化試験（HR-NBL1試験）を実施しており、中間結果で、移植から3年のEFS率は、ブスルファン/メルファランのレジメンが有意に優れていることが明らかになったという報告もある（49% vs. 33%, $p < 0.001$ ）^{文献19)}。そのため、欧州では、ブスルファン/メルファランが自家HSCT前の高リスク神経芽腫患者に投与する推奨前治療レジメンとなっている。

また、タンデム移植（用量強度を更に高めるためにHSCT併用大量化学療法を2回連続で行う移植方法）では、1回目の高用量療法にカルボプラチン/シクロホスファミド/エトポシド、2回目にメルファラン/全身放射線照射を使用し、全患者の診断から5年の無増悪生存（PFS）期間は47%（95%信頼区間:36~56%）であったことが報告されている^{文献63)}。その他、1回目にはカルボプラチン/シクロホスファミド/エトポシド、2回目にはチオテパ/シクロホスファミドが適しているとの報告もある^{文献64)}。

（Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation ^{文献57)}）

(2) ウィルムス腫瘍

ウィルムス腫瘍患者に対するHSCTを伴う大量化学療法に関して公表された情報は限られている。1988~1994年に実施された高リスク再発ウィルムス腫瘍に対するHSCTの最初のプロスペクティブ試験では、HSCTを伴う大量化学療法のレジメンとしてカルボプラチン/メルファラン/エトポシドが使用され、3年の無病生存（DFS）率は50±17%、全生存（OS）期間は60±18%であった^{文献65)}。2013年に公表されたメタアナリシス等の結果より、超高リスクの患者では、HSCTによる生存の利点は小さいと考えられている^{文献66)}。

（Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation ^{文献57)}）

Campbellらは、再発ウィルムス腫瘍の小児13名に1回又は2回の自家HSCTを伴う大量化学療法を施行し、4年EFS率は60%であったと報告している。前治療レジメンはチオテパ/カルボプラチン/シクロホスファミド（2名）、チオテパ/シクロホスファミド（5名）、チオテパ/エトポシド（1名）、カルボプラチン/シクロホスファミド/エトポシド（1名）、カルボプラチン/シクロホスファミド/エトポシド1サイクル後にシクロホスファミド/メルファラン（4名）であった^{文献20)}。

（造血細胞移植学会ガイドライン^{文献10)}）

(3) ユーイング肉腫

Kushnerらは骨・骨髄転移を有する未治療ユーイング肉腫患者11名にメルファラン/全身放射線照射又はチオテパ/カルボプラチンを施行し、長期生存はメルファラン/全身放射線照

射を施行された1名のみであった^{文献22)}。

Hawkinsらは、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍16名にチオテパ/ブスルファン/メルファランを投与し、更に実施可能であった9名に2回目の治療として全骨髄照射を施行した。1名がレジメン関連死亡、8名が再発（進行までの期間中央値6.8ヵ月）、6名が27～66ヵ月間再発なしの生存中で（追跡期間中央値42ヵ月）、3年EFS率36%と期待の持てる成績であった^{文献23)}。

(造血細胞移植学会ガイドライン^{文献10)})

(4) 骨肉腫

骨肉腫の再発患者に効果的な治療法はなく、転移のある患者の予後は不良であるものの、HSCTは骨肉腫の治療には一般的に使用されていない。再発骨肉腫でHSCTを受けた患者15名のレトロスペクティブな解析では、6名が2種類の大量化学療法を受け、1回目はチオテパ/シクロホスファミド、2回目はメルファランをベースとしたレジメンが使用されている。HSCTを受けた患者15名について追跡期間中央値16ヵ月でのOSは29%、無再発生存率(RFS)は20%で、毒性のため3名が死亡した^{文献38)}。複数の試験の結果は、再発骨肉腫に対するHSCTを伴う大量化学療法のベネフィットはあったとしても非常に小さいことを示唆している。

(Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation^{文献57)})

(5) 横紋筋肉腫

転移性又は再発横紋筋肉腫に対し、大量化学療法としてメルファランベースのレジメン（カルボプラチン/エトポシド併用又はカルボプラチン/カルムスチン/エトポシド）を使用し、HSCT後2年の推定EFS率は $36\pm 7\%$ で、予想より良好であったと報告された^{文献67)}。また、Carliらは、転移性横紋筋肉腫患者52名（自家HSCT併用高用量メルファラン42名、自家HSCT併用メルファラン/エトポシド又はカルボプラチン/メルファラン/エトポシド又はチオテパ/ブスルファン/メルファラン/エトポシド10名）と、自家HSCTを受けなかった44名とを比較をした。3年EFS率及びOSは、自家HSCT実施群では29.7%及び40%、自家HSCTを実施しなかった群では19.2%及び27.7%であり、有意差はなかった。しかし、HSCTを伴う大量化学療法群は治療終了から再発までの期間の中央値が、従来の化学療法治療群に比べ有意に長かった（168日 vs. 104日, $p = 0.05$ ）^{文献25),68)}。

(Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation^{文献57)})

(6) 肝芽腫

Haraらは、進行又は化学療法抵抗性の固形腫瘍患者20名（肝芽腫4名含む）にチオテパ/メルファランのdouble-conditioning regimenを実施した。肝芽腫4名にチオテパ/メルファランを投与したところ、1名が3ヵ月後に死亡し、その他3名に関しては、それぞれ19、34、50ヵ月までの生存が確認されている^{文献26)}。その他、肝芽腫患者単独の臨床成績報告はない。

(造血細胞移植学会ガイドライン^{文献10)})

(7) 中枢神経外胚細胞腫瘍

中枢神経外胚細胞腫瘍の予後は極めて良好であるため、新規診断例では思春期及び若年成人に発生した縦隔原発例以外では自家 HSCT の適応はない。

De Giorgi らの報告では、性腺外胚細胞腫再発例 23 名で自家 HSCT を伴う大量化学療法により 52% の 1 年 EFS 率が得られた。様々なレジメンを実施しており、チオテパ/エトポシド、チオテパ/カルボプラチン/メルファラン/エトポシド、チオテパ/メルファラン、チオテパ/シクロホスファミド、チオテパ/カルボプラチン/シクロホスファミド等、チオテパを含む大量化学療法実施例も含まれていた。また、23 名中 16 名 (70%) が CR を達成した。追跡期間の中央値が 66 ヶ月 (範囲 31~173 ヶ月) の時点で 10 名 (43%) は無再発であり、使用されたレジメンは、カルボプラチン/シクロホスファミド/エトポシド、チオテパ/カルボプラチン/メルファラン/エトポシド、シクロホスファミド/メルファラン、チオテパ/エトポシド、カルボプラチン/エトポシド又はシスプラチン/シクロホスファミド/エトポシド 1 サイクル後エトポシド/カルボプラチンであった^{文献27)}。

(造血細胞移植学会ガイドライン^{文献10)}、ESH-EBMT Handbook ^{文献34)})

Rick らは、80 名の再発又は難治性の生殖細胞腫瘍患者にチオテパ/カルボプラチン/エトポシドからなる自家 HSCT を伴う大量化学療法を実施した。全体での 3 年 OS は 30%、EFS は 25% であり、再発又は難治性の生殖細胞腫瘍患者の 25% が長期寛解となったと報告している^{文献30)}。

(小児がん診療ガイドライン^{文献6)})

(8) 髄芽腫と原始神経外胚葉性腫瘍

髄芽腫では、局所と全脳脊髄に対する放射線照射を行うが、低年齢では放射線による晩期合併症が重大な問題となる。したがって、本疾患での自家 HSCT を伴う大量化学療法は治癒率の向上のみならず放射線照射を省く、あるいは線量を減らすことも目的となる。

Chi らは、10 歳未満の高リスク患者 21 名に対し、大量メトトレキサートを含む寛解導入療法後に、チオテパ/カルボプラチン/エトポシドの自家 HSCT を伴う大量化学療法を実施した。放射線療法は 6 歳以上の患者と導入療法への反応不良な患者に行った。21 名中 11 名が放射線治療を受け、全体の 3 年 EFS 率は 49% (95%信頼区間: 27~72%) であった^{文献69)}。

(造血細胞移植学会ガイドライン^{文献10)})

(9) 中枢神経胚細胞腫瘍

中枢神経胚細胞腫瘍は、化学療法に感受性があり予後も良好であることから、治療抵抗例と再発例以外は自家 HSCT を伴う大量化学療法の適応とならない。Baranzelli らは、13 名の再発例にチオテパ/エトポシドからなる自家 HSCT を伴う大量化学療法を実施し、計 10 名が無病生存中 (観察期間中央値 16 ヶ月) であると報告している^{文献32)}。

(造血細胞移植学会ガイドライン^{文献10)})

(10) 網膜芽細胞腫

高リスク網膜芽細胞腫患者で25名（視神経浸潤6名、眼窩疾患7名、遠位骨又は骨髄転移8名、中枢転移4名）にカルボプラチン/シクロホスファミド/エトポシドのHSCTを伴う大量化学療法レジメンを使用し、視神経浸潤患者の6名中5名、眼窩浸潤患者7名中6名、骨又は骨髄転移患者8名中5名、中枢転移患者4名中1名が無病生存中であった^{文献39),42)}。遠隔転移を伴う患者では、シスプラチン/シクロホスファミド/ビンクリスチン/エトポシドを含む寛解導入レジメン後に部分奏効以上であれば、チオテパ/カルボプラチン/エトポシドを用いた大量化学療法による地固め療法を受ける。この後、自家HSCT、更に治療反応に基づいた放射線療法を行う。

(Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation^{文献57)})

転移性網膜芽細胞腫患者は、予後が不良であると考えられている。Kremensらは、化学療法による完全寛解(CR)を達成した5名の患者に自家HSCTを伴う大量化学療法を実施した。4名の患者にチオテパ/カルボプラチン/エトポシド、1名の患者にカルムスチン/シクロホスファミド/エトポシドを投与した。チオテパ/カルボプラチン/エトポシド投与患者の大量化学療法後の完全寛解期間は、107、57、9及び8ヵ月であった^{文献43)}。

(小児がん診療ガイドライン2016年^{文献6)})

(11) 線維形成性小細胞腫瘍

再発又は難治性線維形成性小細胞腫瘍では、切除不能であった3名に対し、チオテパ/カルボプラチンが大量化学療法として使用され、移植時に部分奏効であった1名は15ヵ月で病勢進行し、移植時に完全奏効であった2名は治療開始から13及び34ヵ月生存したとの報告がある^{文献70)}。また、線維形成性小細胞腫瘍患者4名にチオテパ/ブスルファン/メルフェラン±アミホスチンを大量化学療法として投与し(2名部分奏効・2名完全奏効)、自家HSCTを実施した結果、1.1~6.4年(中央値3.2年)の追跡期間で、疾患進行はわずか1名であった^{文献71)}。数名の長期生存線維形成性小細胞腫瘍患者より、完全な外科的切除と自家HSCTを伴う大量化学療法が、化学療法後CR達成又は未達成に関わらず、生存に貢献する可能性がある。

(Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation^{文献57)})

2.5.1.3.2 チオテパのHSCTの前治療薬としての必要性

日本血液学会、日本造血細胞移植学会(JSHCT)、日本リンパ網内系学会から提出された未承認薬・適応外薬の要望書(要望番号II-125及びII-126)では、チオテパの効能・効果は成人及び小児の種々のがん種に対する自家又は同種HSCTの前治療、用法・用量は120~481mg/m²/日として要望され、「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班で「欧州の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床

試験成績等から、欧米等において標準的療法に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる」と判断された。

現在、自家 HSCT の前治療として、小児固形腫瘍患者に対し承認されている薬剤はメルファランのみであり、ブスルファンはその一部であるユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫に対してのみ承認されている。(2.5.1.2.3 項参照)。

小児固形腫瘍患者(特に3歳未満の髄芽腫)では放射線照射による晩期合併症が重大な問題となることから非照射レジメンが基本である。そのため、自家 HSCT を伴う大量化学療法は治癒率の向上のみならず放射線照射を省く又は線量を減らすことも目的となる。前治療薬としては、用量制限毒性が血液毒性であり、非血液毒性が比較的少ないアルキル化剤がよく用いられており、各疾患やこれまでの使用薬剤を考慮して、作用機序又は副作用の異なる2~3剤を組み合わせる用いられることが多い。しかしながら、チオテパの販売中止に伴い、前治療薬の組み合わせの選択肢が減少した。

日本造血細胞移植データセンターのデータベース (TRUMP データ) に 2017 年 5 月 19 日時点で登録されていた移植のうち、チオテパが使用された件数は 2,672 件であった (2.7.3.2.3 項参照)。

HSCT の前治療としてチオテパが投与された疾患を表 2.5.1-7 に示す。チオテパが投与された固形腫瘍患者は 1,530 名で、そのうち自家 HSCT の前治療として投与された患者は 1,439 名であった。

表 2.5.1-7 HSCT の前治療としてのチオテパ国内使用実績（疾患）（JDCHCT 調査）

疾患	自家	同種	同系
合計	1,730	934	8
急性骨髄性白血病	9	298	2
急性リンパ性白血病	26	292	4
慢性骨髄性白血病	2	71	0
骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍	1	54	0
悪性リンパ腫	220	83	1
（うち PCNSL） ^{a)}	(19)	(1)	(0)
多発性骨髄腫	24	5	0
再生不良性貧血	0	12	0
その他_血液腫瘍	2	12	1
乳癌	362	1	0
脳腫瘍	327	4	0
平滑筋肉腫	1	0	0
神経芽腫	229	63	0
胚細胞腫	80	0	0
ユーイング肉腫	75	4	0
肝芽腫	65	1	0
ウィルムス腫瘍	23	1	0
骨肉腫	12	2	0
肺芽腫	11	0	0
網膜芽腫	12	0	0
卵巣がん	8	0	0
腎がん	1	0	0
ラブドイド腫瘍	3	0	0
未分化肉腫	9	1	0
その他_固形腫瘍 ^{b)}	221	14	0
その他_血液腫瘍又は固形腫瘍以外	7	16	0

a) TRUMP の収集項目では DLBCL の原発部位の情報を収集していないため、「リンパ系悪性腫瘍_Non_Hodgkin_lymphoma_成熟 B 細胞腫瘍_Aggressive」の”原発性 CNS リンパ腫”を PCNSL の集計対象とした。

b) TRUMP の収集項目「固形腫瘍_疾患名_その他(自由記載)」にて報告された原始神経外胚葉性腫瘍のうち、原発部位が中枢神経であることが明記されていない 3 件については、「脳腫瘍」には含めず、「その他_固形腫瘍」に分類した。

自家 HSCT の前治療としてチオテパが投与された固形腫瘍患者の年齢を表 2.5.1-8 に示す。

乳がんを除く固形腫瘍での年齢中央値はいずれも 16 歳以下で、最も患者数の多かった脳

腫瘍患者 327 名の年齢範囲は 0～21 歳で、0～1 歳が 53 名、2～15 歳が 261 名であった。

表 2.5.1-8 自家 HSCT 前治療としてのチオテパ国内使用実績（年齢）（JDCHCT 調査）

	患者数	年齢 中央値	年齢範囲	年齢分布			
				0～1 歳	2～15 歳	16～40 歳	41 歳以上
乳がん	362	46	5～68	0	1	96	265
脳腫瘍（中枢神経腫瘍）	327	5	0～21	53	261	13	0
平滑筋肉腫	1	13	13	0	1	0	0
神経芽腫	229	3	0～17	47	180	2	0
胚細胞腫	80	14	1～42	4	48	27	1
ユーイング肉腫	75	12	1～45	6	50	15	4
肝芽腫	65	3	0～16	11	53	1	0
ウィルムス腫瘍	23	5	1～25	1	20	2	0
骨肉腫	12	11	5～16	0	9	3	0
その他の固形腫瘍	265	8	0～59	23	193	38	11

小児固形腫瘍のうち最も患者数の多かった小児脳腫瘍患者に対して投与されたチオテパを含む主なレジメンの中で、最も実績が多かったのはチオテパ/メルファラン併用であった。その他、チオテパ/ブスルファン併用、チオテパ/ブスルファン/メルファラン併用、チオテパ/カルボプラチン/エトポシド併用の使用実績があった。

また、鈴木らの報告（2016 年）^{文献 72)}による国内のチオテパ使用実績を表 2.5.1-9 に、そのうち初回移植で使用された患者の年齢及び疾患を表 2.5.1-10 に、初回移植でチオテパが使用された固形がん患者のがん種内訳を表 2.5.1-11 に示す。

チオテパが供給されていた 2011 年までの HSCT は 68,145 件であった。そのうちの 2,616 件で移植の前治療としてチオテパが使用されていた。移植回数は初回移植が 2,034 件でそのうち自家移植が 1,366 件、同種移植が 662 件、同系移植が 6 件であった。

表 2.5.1-9 国内のチオテパ使用実績（JDCHCT 及び JSHCT による全国調査）

チオテパ使用患者数	2,616 名
年齢中央値（範囲）	15（0～74）歳
成人（16 歳以上）	1,596 名
小児（15 歳以下）	1,020 名
移植回数	初回
	2,034 名
	自家移植
	1,366 名
	同種移植
	662 名
	同系移植
	6 名
	2 回目
	505 名
	3 回目以上
	76 名

表 2.5.1-10 初回 HSCT でチオテパが使用された患者の年齢及び疾患

	自家移植	同種移植	同系移植
患者数	1,366 名	662 名	6 名
年齢中央値（範囲）	13（0～74）	23（0～62）	13（5～41）
疾患			
急性骨髄性白血病（AML）	7 名	227 名	2 名
急性リンパ性白血病（ALL）	22 名	218 名	3 名
慢性骨髄性白血病（CML）	2 名	65 名	0 名
骨髄異形成症候群（MDS） / 骨髄増殖性腫瘍（MPN）	0 名	41 名	0 名
悪性リンパ腫	194 名	48 名	0 名
多発性骨髄腫	20 名	3 名	0 名
再生不良性貧血	0 名	8 名	0 名
固形がん	1,114 名	33 名	0 名
その他の白血病	1 名	11 名	1 名
その他の非悪性腫瘍	6 名	8 名	0 名

表 2.5.1-11 初回 HSCT でチオテパが使用された固形がん患者の内訳

	成人（16歳以上）	小児（15歳以下）	合計
患者数	409名	705名	1,114名
乳がん	313名	1名	314名
中枢神経腫瘍	11名	237名	248名
平滑筋肉腫	28名	125名	153名
神経芽腫	1名	146名	147名
胚細胞腫瘍	18名	43名	61名
ユーイング肉腫	17名	41名	58名
肝芽腫	1名	46名	47名
ウィルムス腫瘍	2名	18名	20名
骨肉腫	3名	8名	11名
肺芽腫	0名	8名	8名
網膜芽腫	0名	8名	8名
卵巣がん	7名	0名	7名
腎がん	0名	4名	4名
ラブドイド腫瘍	0名	4名	4名
未分化肉腫	0名	4名	4名
その他	8名	12名	20名

以上より、チオテパは、小児固形腫瘍患者に対し、自家 HSCT の前治療として国内外で多数の使用実績があり、前治療レジメンの選択肢の一つとして必要な薬剤であると考えられる。

2.5.1.4 臨床開発計画

国内でチオテパは「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の第2回開発要望募集（平成23年8月2日～9月30日）」に対する学会等からの要望を踏まえ、平成24年4月6日付医政研発0406第2号・薬食審査発0406号第2号にて、医療上の必要性が高いと判断され、厚生労働省から開発企業の募集が行われた。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、凍結乾燥注射剤の Tepadina®とは異なる、チオテパを含有する溶液製剤であるリサイオ点滴静注液 100mg の開発に着手した。

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が医学薬学上公知であることが説明できれば、新たな臨床試験を実施することなく公表文献等で申請できると考えられた。チオテパの有効性及び安全性は、以下の資料から説明することとした。

- 国内のチオテパの HSCT の前治療としての使用実績（学会データベース）
- チオテパの HSCT の前治療としての有効性及び安全性に関する国内外の使用実績（公表文献等）
- テスパミン[®]注射液投与時の安全性情報

しかしながら、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) を実施することとした。当初、学会からの要望ではチオテパの効能・効果及び用法・用量は Tepadina[®]の欧州での承認範囲と同様であったが、当社は適正使用の観点から「現在、医療上チオテパの有用性が高く、ニーズのある患者」に対象患者を絞るべきと考えた。そこで、国内でのチオテパに対するニーズの高い効能・効果及び用法・用量について、チオテパの開発を要望した医師及び学会にヒアリングした。その結果、チオテパは悪性リンパ腫、及び小児固形腫瘍へのニーズが高かったことから、効能・効果を悪性リンパ腫及び小児固形腫瘍に絞って国内第 1 相試験を実施した。また、特に小児固形腫瘍に関する医療ニーズが高いことを踏まえ、今回まずは以下の効能・効果、用法・用量に絞って承認申請することとした。

【効能・効果】

小児固形腫瘍における自家 HSCT の前治療

【用法・用量】

通常、メルファランとの併用において、チオテパとして 200 mg/m² 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。

国内第 1 相試験における併用薬に関しては、試験結果に対する併用薬の影響を最小限にするため、悪性リンパ腫に対してはブスルファン、小児固形腫瘍・小児脳腫瘍に対してはメルファランと規定した。国内第 1 相試験では、対象患者を小児固形腫瘍・小児脳腫瘍と記載したが、申請時には小児脳腫瘍は小児固形腫瘍と区別せず「小児固形腫瘍」とすることとした。

なお、チオテパの原薬が日本薬局方から削除されていることから、今回申請するチオテパ製剤は新有効成分として承認申請し、以前販売していたテスパミン[®]注射液と以下の点が大きく異なることから、異なる商品名で販売する予定である。

- 適応症及び用法・用量が異なり、使用用途が全く異なる
- 1 製剤中の主成分の含量が大きく異なる（申請薬剤：1 製剤中 100 mg、テスパミン[®]注射液：1 製剤中 5 mg）
- 製剤処方が異なる

2.5.1.5 臨床データパッケージ

評価資料は新たに実施した国内第 1 相試験のみとした。参考資料として、国内外の文献情報、国内で 1958 年に販売を開始し 2010 年に承認整理届出を行ったチオテパ製剤であるテ

スパミン®注射液の安全性情報を用いた。

【2.5.1 で用いた参考文献】

- 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) Munker R, Lazarus HM, Atkinson K, editors. The BMT Data book. Including Cellular Therapy. Second Edition. New York: Cambridge university press; 2009. 【5.4.081】
- 5) 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. 【5.4.090】
- 6) 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. 【5.4.104】
- 7) 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. 【5.4.110】
- 8) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA: Cancer J Clin. 2017;67(1):7-30. 【5.4.097】
- 9) National Cancer Institute. Physician Data Query®. Cancer in Children and Adolescents. Reviewed: May 12, 2014. 【5.4.083】
- 10) 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】
- 11) 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 : Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(11):1863-9. 【5.4.074】
- 12) 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. 【5.4.071】
- 13) 「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. 【5.4.125】
- 14) 「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. 【5.4.130】

- 15) 「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. 【5.4.135】
- 16) 「フルダラ®静注用 50 mg」添付文書. サノフィ株式会社. 【5.4.131】
- 17) 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. 【5.4.079】
- 18) 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. 【5.4.004】
- 19) 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. 【5.4.068】
- 20) 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. 【5.4.009】
- 21) 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.538-70. 【5.4.065】
- 22) 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. 【5.4.064】
- 23) 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. 【5.4.048】
- 24) 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. 【5.4.028】
- 25) 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. 【5.4.011】
- 26) 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】
- 27) 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. 【5.4.018】
- 28) 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. 【5.4.059】
- 29) 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. 【5.4.005】
- 30) 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. 【5.4.094】
- 31) 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. 【5.4.030】
- 32) 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. 【5.4.003】
- 33) 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. 【5.4.098】
- 34) 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. 【5.4.002】
- 35) 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. 【5.4.085】
- 36) Burdach S, Jürgens H. High-dose chemoradiotherapy (HDC) in the Ewing family of tumors (EFT). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;41(2):169-89. 【5.4.007】
- 37) 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. 【5.4.017】
- 38) 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. 【5.4.096】

- 39) 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. 【5.4.024】
- 40) Varan A. Risk-adapted chemotherapy in childhood medulloblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(5):771-80. 【5.4.101】
- 41) 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. 【5.4.016】
- 42) 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. 【5.4.082】
- 43) 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. 【5.4.061】
- 44) 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. 【5.4.078】
- 45) 「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. 【5.4.127】
- 46) 「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. 【5.4.132】
- 47) 「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. 【5.4.136】
- 48) 「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. 【5.4.126】
- 49) 「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. 【5.4.129】
- 50) 「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. 【5.4.134】
- 51) 「ラステット®注 100 mg/5 mL」添付文書. 日本化薬株式会社. 【5.4.133】
- 52) 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】
- 53) 「テスパミン®注射液」添付文書. 大日本住友製薬株式会社. 【5.4.128】

- 54) European Medicines Agency. CHMP Assessment report for Tepadina. Procedure No. EMEA/H/C/001046. 2009. 【5.4.027】
- 55) 「TEPADINA®」 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. ADIENNE Pharma & Biotech 社. 【5.4.124】
- 56) 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. 【5.4.102】
- 57) 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. 【5.4.049】
- 58) 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. 【5.4.089】
- 59) 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. 【5.4.023】
- 60) 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. 【5.4.066】
- 61) 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. 【5.4.092】
- 62) 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. 【5.4.047】
- 63) 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. 【5.4.034】
- 64) 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. 【5.4.036】
- 65) 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. 【5.4.091】
- 66) 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. 【5.4.040】
- 67) 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. 【5.4.060】
- 68) 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. 【5.4.010】
- 69) 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. 【5.4.014】
- 70) 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. 【5.4.063】
- 71) 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. 【5.4.033】
- 72) 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. 【5.4.112】

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本項に記載すべき内容はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本申請にあたり実施した国内第1相試験 (DA901012) (添付資料番号: 5.3.3.2.01) で造血幹細胞移植の前治療としてDSP-1958を投与する患者を対象に検討したチオテパの薬物動態を、海外の文献報告も利用して評価した。

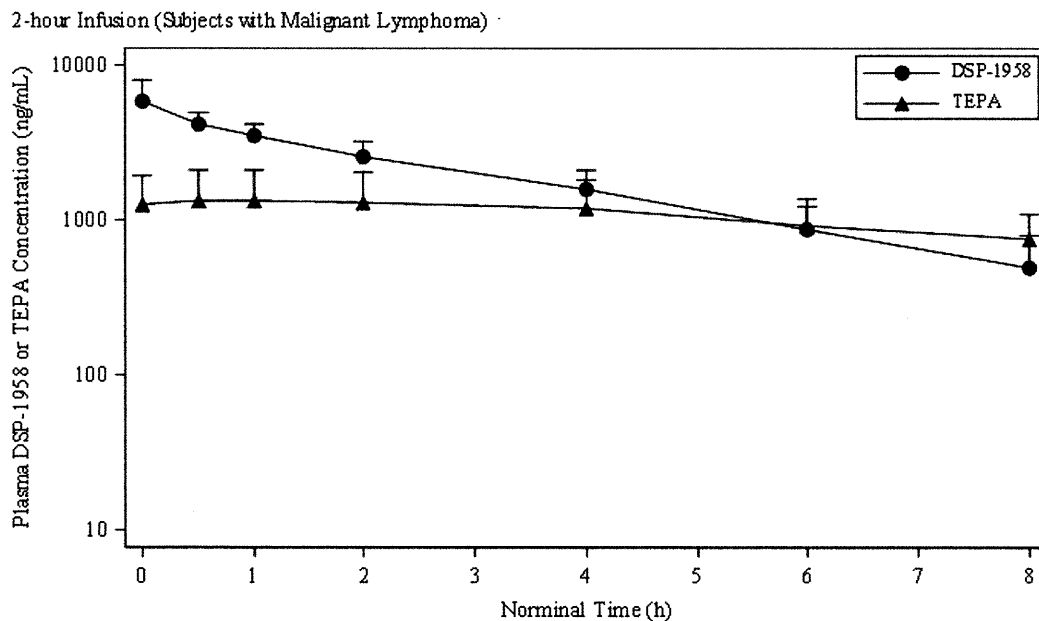
2.5.3.1 日本人の薬物動態 (添付資料番号: 5.3.3.2.01)

自家造血幹細胞移植を施行する予定の小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者及び悪性リンパ腫患者を対象に、自家造血幹細胞移植の前治療としてDSP-1958を静脈内投与したときの薬物動態を検討する非盲検、無対照、多施設共同試験を実施した。投与時間の異なるレジメン間で薬物動態を比較検討するため、薬物動態パラメータの主要評価項目はクリアランス (CL)、分布容積 (Vd) 及び生物学的半減期 ($t_{1/2}$) とし、日本人での個体間変動に関する情報を収集するとともに海外文献情報と薬物動態を比較した。

1) 成人の薬物動態

成人 (16歳以上) 悪性リンパ腫患者 10名に DSP-1958、200 mg/m²/day を2時間かけて静脈内に点滴投与したとき (初回投与) の血漿中チオテパ及び代謝物 TEPA 濃度推移 (平均値±標準偏差) を図 2.5.3-1 に示した。

図 2.5.3-1 成人悪性リンパ腫患者における血漿中チオテパ及び代謝物 TEPA 濃度推移 (国内第1相試験)



注: Nominal Time は投与終了後時間、血漿中濃度は平均値±標準偏差 (n=10、DSP-1958、200 mg/m²/day を2時間持続静脈内投与)

チオテパ濃度は投与終了時に最高血漿中濃度となり、速やかに血漿中から消失した。代謝物 TEPA はチオテパより遅れて最高血漿中濃度となり、血漿中からの消失は緩やかであった。

算出された薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.5.3-1 に示した。

表 2.5.3-1 成人悪性リンパ腫患者における血漿中チオテパ及び代謝物 TEPA の薬物動態パラメータ（国内第 1 相試験）

Analyte	Primary Cancer	Statistic	AUC _{0-t} (h*ng/mL) [b]	AUC _{0-inf} (h*ng/mL)	λ_z (/h)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/m ²)	V _d (L/m ²)
DSP-1958	Malignant Lymphoma	n	10	10	10	10	10	10
		Arithmetic Mean	21177.1	22807.0	0.3358	2.148	9.027	26.402
		SD	5159.3	6052.8	0.0753	0.423	3.377	5.545
		CV (%)	24.4	26.5	22.4	19.7	37.4	21.0
		Geometric Mean	20621.1	22084.0	0.3289	2.107	8.456	25.711
		Geometric CV (%)	24.7	27.4	21.2	21.2	40.6	26.7
		Median	20913.8	22521.1	0.3083	2.249	8.630	27.368
		Minimum	14338	14843	0.256	1.38	3.81	13.02
		Maximum	30143	32363	0.503	2.70	15.98	31.76
TEPA	Malignant Lymphoma	n	10	10	10	10		
		Arithmetic Mean	10059.5	17248.9	0.1061	6.707		
		SD	5389.1	8303.7	0.0179	1.162		
		CV (%)	53.6	48.1	16.9	17.3		
		Geometric Mean	9132.9	15870.5	0.1047	6.618		
		Geometric CV (%)	45.8	43.0	17.2	17.2		
		Median	8832.0	14999.4	0.1065	6.510		
		Minimum	5389	8793	0.079	5.09		
		Maximum	23895	38040	0.136	8.80		

[a] DSP-1958 2-hour infusion regimen is administered to subjects with malignant lymphoma.

[b] AUC₀₋₁₀ for 2-hour infusion (in subjects with malignant lymphoma).

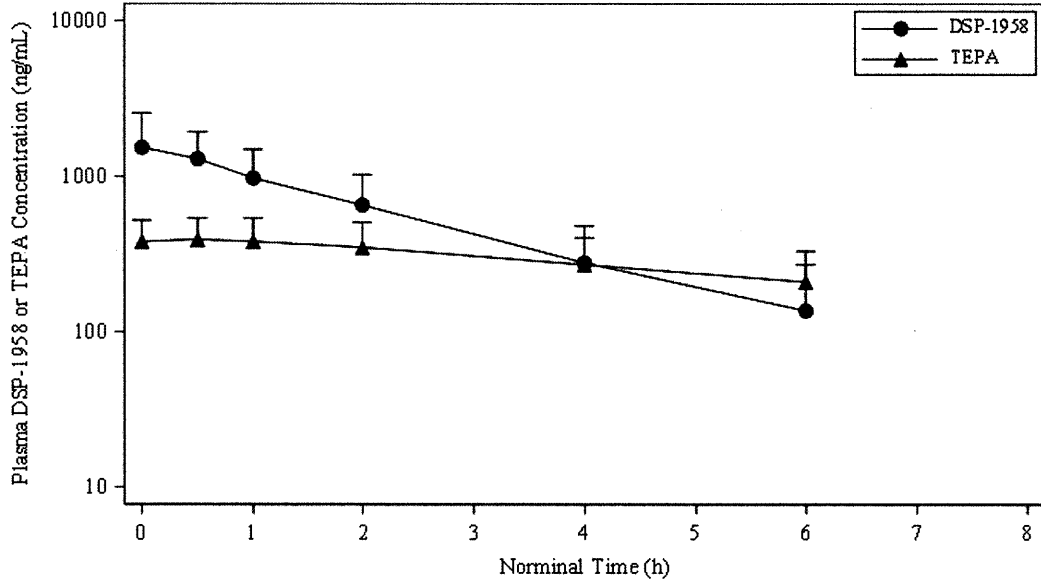
チオテパの分布容積 (V_d) の平均値は 26.4 L/m²、クリアランス (CL) の平均値は 9.0 L/h/m² であった。消失半減期 (t_{1/2}) の平均値はチオテパの 2.1 時間に対し、代謝物 TEPA は 6.7 時間と長かった。

2) 小児の薬物動態

小児固形腫瘍患者 9 名にチオテパ 200 mg/m²/day を 24 時間かけて静脈内に点滴投与したとき（初回投与）の血漿中チオテパ及び代謝物 TEPA 濃度推移（平均値±標準偏差）を図 2.5.3-2 に示した。

図 2.5.3-2 小児固形腫瘍患者における血漿中チオテパ及び代謝物 TEPA 濃度推移
(国内第 1 相試験)

24-hour IV Infusion (Subjects with Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor)



注：Nominal Time は投与終了後時間、血漿中濃度は平均値±標準偏差 (n=9、DSP-1958 200 mg/m²/day を 24 時間持続静脈内投与)

16 歳未満、16 歳以上いずれの群においても、チオテパ濃度は投与終了時に最高血漿中濃度となり、速やかに血漿中から消失した。16 歳未満、16 歳以上のいずれの群においても同様であった。代謝物 TEPA はチオテパより遅れて最高血漿中濃度となり、血漿中からの消失は緩やかであった。

算出された薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.5.3-2 に示した。また、16 歳以上と未満を分けて算出した薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.5.3-3 に示した。

表 2.5.3-2 小児固形腫瘍患者における血漿中チオテパの薬物動態パラメータ
(国内第1相試験)

Analyte	Primary Cancer [a]/ Age Group	Statistic	AUC _{0-t} (h*ng/mL) [b]	AUC _{0-inf} (h*ng/mL)	λ_z (/h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/m ²)	Vd (L/m ²)
DSP-1958	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor / All	n	9	9	9	9	9	9
		Arithmetic Mean	21616.9	22013.4	0.4713	1.577	8.206	16.417
		SD	14120.6	14456.5	0.1184	0.495	6.031	8.526
		CV (%)	65.3	65.7	25.1	31.4	73.5	51.9
		Geometric Mean	17820.1	18071.6	0.4563	1.519	6.655	14.585
		Geometric CV (%)	77.0	78.2	28.6	28.6	77.2	57.6
		Median	17584.7	17774.2	0.4828	1.436	6.855	14.162
		Minimum	5395	5416	0.259	1.12	2.13	4.75
Maximum	51707	52318	0.617	2.67	21.94	35.56		
TEPA	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor / All	n	9	9	9	9		
		Arithmetic Mean	6381.0	8677.7	0.1443	6.085		
		SD	2520.6	4899.8	0.0599	3.966		
		CV (%)	39.5	56.5	41.5	65.2		
		Geometric Mean	5707.8	7370.1	0.1306	5.307		
		Geometric CV (%)	62.5	74.8	55.2	55.2		
		Median	6198.3	7314.9	0.1546	4.484		
		Minimum	1480	1656	0.045	2.78		
Maximum	9428	19605	0.249	15.56				

[a] DSP-1958 24-hour IV infusion regimen is administered to subjects with pediatric solid tumor/pediatric brain tumor

[b] AUC₀₋₃₀ for 24-hour IV infusion (in subjects with pediatric solid tumor/pediatric brain tumor), and AUC₀₋₁₀ for 2-hour infusion (in subjects with malignant lymphoma).

表 2.5.3-3 小児固形腫瘍患者における血漿中チオテパの薬物動態パラメータ、
16 歳以上と 16 歳未満（国内第 1 相試験）

Analyte	Primary Cancer [a]/ Age Group	Statistic	AUC _{0-t} (h*ng/mL) [b]	AUC _{0-inf} (h*ng/mL)	λ_z (/h)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/m ²)	Vd (L/m ²)
DSP-1958	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor / < 16 years	n	7	7	7	7	7	7
		Arithmetic Mean	21445.2	21825.7	0.4967	1.505	8.925	16.902
		SD	16032.0	16396.6	0.1219	0.538	6.732	9.737
		CV (%)	74.8	75.1	24.5	35.8	75.4	57.6
		Geometric Mean	16861.8	17078.6	0.4805	1.443	7.002	14.573
		Geometric CV (%)	89.3	90.7	30.3	30.3	90.2	67.8
		Median	17584.7	17774.2	0.4996	1.388	6.967	14.162
		Minimum	5395	5416	0.259	1.12	2.13	4.75
Maximum	51707	52318	0.617	2.67	21.94	35.56		
TEPA	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor / < 16 years	n	7	7	7	7		
		Arithmetic Mean	5732.2	6941.4	0.1623	4.766		
		SD	2461.7	2888.4	0.0514	1.990		
		CV (%)	42.9	41.6	31.7	41.7		
		Geometric Mean	5074.2	6143.8	0.1544	4.489		
		Geometric CV (%)	66.3	67.9	36.8	36.8		
		Median	6030.2	7267.6	0.1552	4.465		
		Minimum	1480	1656	0.077	2.78		
Maximum	8621	10276	0.249	9.02				
DSP-1958	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor / ≥ 16 years	n	2	2	2	2	2	2
		Arithmetic Mean	22217.8	22670.5	0.3826	1.829	5.691	14.719
		SD	7214.8	7597.7	0.0524	0.250	1.646	2.288
		CV (%)	32.5	33.5	13.7	13.7	28.9	15.5
		Geometric Mean	21624.1	22024.8	0.3808	1.820	5.571	14.630
		Geometric CV (%)	34.0	35.2	13.8	13.8	30.0	15.7
		Median	22217.8	22670.5	0.3826	1.829	5.691	14.719
		Minimum	17116	17298	0.346	1.65	4.53	13.10
Maximum	27319	28043	0.420	2.01	6.85	16.34		
TEPA	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor / ≥ 16 years	n	2	2	2	2		
		Arithmetic Mean	8651.7	14754.7	0.0816	10.702		
		SD	1098.2	6859.2	0.0524	6.874		
		CV (%)	12.7	46.5	64.2	64.2		
		Geometric Mean	8616.8	13934.7	0.0727	9.534		
		Geometric CV (%)	12.8	51.2	78.5	78.5		
		Median	8651.7	14754.7	0.0816	10.702		
		Minimum	7875	9904	0.045	5.84		
Maximum	9428	19605	0.119	15.56				

[a] DSP-1958 24-hour IV infusion regimen is administered to subjects with pediatric solid tumor/pediatric brain tumor. Parameters were summarized by ≥16 years and <16 Years.

[b] AUC₀₋₃₀ for 24-hour IV infusion (in subjects with pediatric solid tumor/pediatric brain tumor), and AUC₀₋₁₀ for 2-hour infusion (in subjects with malignant lymphoma).

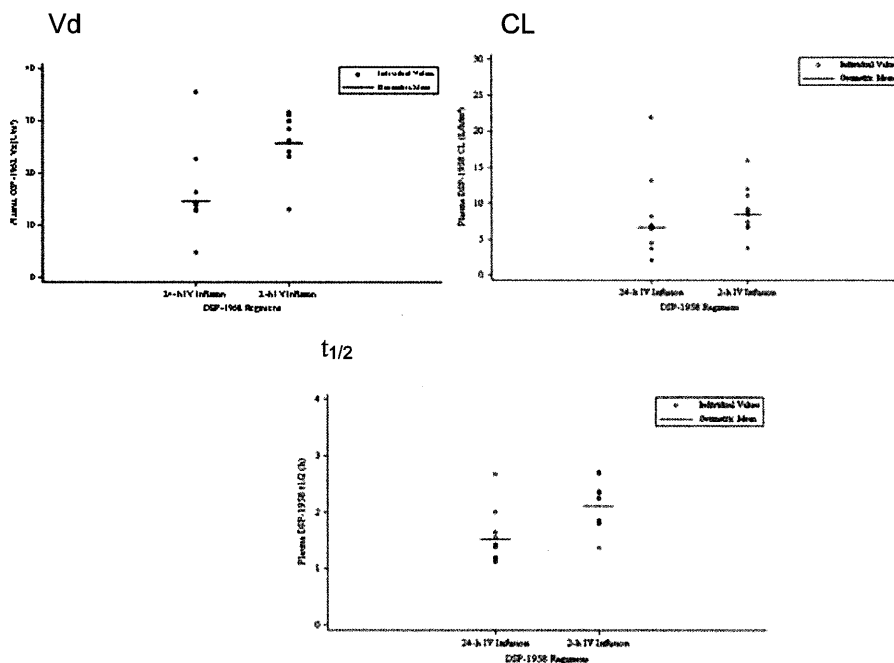
小児固形腫瘍患者全体におけるチオテパの分布容積 (Vd) の平均値は 16.4 L/m²、クリアランス (CL) の平均値は 8.2 L/h/m² であった。消失半減期 (t_{1/2}) の平均値はチオテパの 1.6 時間に対し、代謝物 TEPA は 6.1 時間と長かった。

年齢を 16 歳で区切って集計したとき、16 歳未満では Vd の平均値が 16.9 L/m²、及び CL の平均値が 8.9 L/h/m² であり、16 歳以上では、Vd の平均値が 14.7 L/m²、及び CL の平均値が 5.7 L/h/m² であり、年齢による差は見られなかった。また、消失半減期 (t_{1/2}) の平均値はチオテパの 1.5~1.8 時間に対し、代謝物 TEPA は 4.8~10.7 時間と長かった。

チオテパの Vd は成人に対してやや低い値を示したが、CL 及び t_{1/2} は成人とほぼ同様の値

を示した (図 2.5.3-3)。

図 2.5.3-3 成人悪性リンパ腫患者又は小児固形腫瘍患者におけるチオテパ Vd、CL、t_{1/2} の個別値の分布 (国内第 1 相試験)



DSP-1958 24-hour IV infusion regimen is administered to subjects with pediatric solid tumor/pediatric brain tumor and DSP-1958 2-hour infusion regimen is administered to subjects with malignant lymphoma.

2.5.3.2 外国人の薬物動態

海外の文献情報から薬物動態に関する記述を以下に要約した。

チオテパを成人に 12~900 mg/m² 及び小児に 25~300 mg/m² で静脈内投与した時の薬物動態パラメータを表 2.5.3-4 及び表 2.5.3-5 に示す。

表 2.5.3-4 成人での薬物動態パラメータ

Dose (mg/m ²)	Patients (N)	Vd (L/m ²)	CL (L/h/m ²)	t _{1/2} (h)	文献
12.0	21	26.3 ^a	11.2	2.1	1)
12.5 ^a	6	30.0 ^a	15.8	1.4	2)
12.5 ^a	6	33.8	15.2	1.6	3)
12.5	6	33.8 ^a	12.7 ^a	1.9	4)
18.8	6	30.0 ^a	11.6 ^a	1.8	
37.5 ^a	13	46.7	16.7 ^a	2.4	5)
50.0 ^a	13	40.1	15.7 ^a	2.3	
30	5	65.9	34.9 ^a	1.3	6)
40	3	72.0	43.7 ^a	1.5	
55	3	47.3	46.7 ^a	1.7	
65	5	68.6	23.0 ^a	2.2	
75	5	64.4	18.9 ^a	2.1	
45-405	16	12.0 ^a	16.2 ^a	2.6	7)
80-120	40	28.6 ^a	21.6 ^a	2.4	8), 9)
67.5 ^a	3	54.8 ^a	13.4 ^a	2.3	10)
135 ^a	3	64.0 ^a	13.7 ^a	2.3	
180 ^a	5	70.3 ^a	21.5 ^a	2.3	
262.5 ^a	5	50.4 ^a	7.3 ^a	4.1	
180	5	nr	23.3	nr	11)
360	5	nr	17.9	nr	
500	2	nr	13.4	nr	
720	3	nr	11.3	nr	
900	3	nr	11.4	nr	

a): Parameter estimated from mean body weight 60 kg/surface 1.6 m²

表 2.5.3-5 小児での薬物動態パラメータ

Dose (mg/m ²)	Patients (N)	Vd (L/m ²)	CL (L/h/m ²)	T _{1/2} (h)	文献
25	3	18.4	28.6	1.7	12)
50	4	29.6	15.7	1.8	
65	5	22.0	15.4	1.3	
75	5	25.0	11.9	2.0	
300	10	19.4	11.3	1.3	13)

静脈内投与されたチオテパの血漿中濃度推移は 2 相性の消失を示した。成人のクリアランス (CL) は 7.3~46.7 L/h/m²、小児の CL は 11.3~28.6 L/h/m² とばらつきが大きく、消失半減期は 1.3~4.1 h であった。分布容積 (V_d) は、成人では 12~72 L/m² (投与量: 12~405 mg/m²)、小児では 18~30 L/m² (同: 25~75 mg/m²) であった。小児の投与量 300 mg/m² の評価でも V_d はほぼ同じ範囲であった。

血漿中でチオテパはタンパクとほとんど結合せず、結合型は約 10%であり、結合タンパクは主にアルブミンであった^{文献 14)}。

チオテパ及びその主代謝物で薬効を有する TEPA は、ラット、イヌ及びアカゲザルで血液脳関門を通過することが報告されており (2.6.4.4.1 項)、小児癌患者で血漿中濃度と脳脊髄液中濃度がほぼ同程度であるとの報告もある^{文献 12)}ため、中枢移行性はよいと考えられる。

チオテパは主に肝臓での代謝により消失し、その主要代謝酵素は CYP2B6 及び CYP3A4 である^{文献 15)}。尿中への排泄率は低く、他の代謝経路も含め代謝による消失の寄与は大きいと考えられた。主要代謝物は TEPA であり、第二の代謝物はグルタチオン抱合を經由するメルカプツール酸抱合体であり、第三の代謝物であるモノクロロ-TEPA は尿中で確認されている^{文献 16)}。

2.5.3.3 薬物相互作用

ヒト肝ミクロソーム及び組み換え CYP 酵素を用いた検討から、チオテパは CYP2B6 の特異的な阻害剤であることが報告されている^{文献 17)}。また、シクロホスファミドは CYP2B6 により 4-水酸化され、活性代謝物(4-水酸化シクロホスファミド)となることが知られており、チオテパが CYP2B6 を阻害することにより、シクロホスファミドの活性化を阻害することが予想される。臨床試験でシクロホスファミド、カルボプラチン、チオテパの投与順序を変えてシクロホスファミド及びチオテパの薬物動態を評価した結果、チオテパ投与の 1 時間後にシクロホスファミドを投与した時は、投与順を逆にした時と比べて 4-水酸化シクロホスファミドの C_{max} が 62%、AUC が 26%それぞれ低下した^{文献 8)}。一方で、非臨床試験の結果から、シクロホスファミドがチオテパの代謝を誘導する結果も報告されているが、臨床試験結果は報告されていない^{文献 18)}。

中等度の CYP3A4 阻害作用を持つ制吐剤アプレピタントとの直接的な薬物相互作用について、49 名の患者データから作成した母集団薬物動態解析モデルに、アプレピタントを併用した 8 名の患者の結果を加えて解析を行うことにより検討を行った。アプレピタントとチオテパ、シクロホスファミド、カルボプラチンの併用時、シクロホスファミドの自己誘導速度が 23%、TEPA の生成速度が 33%低下した。薬物の代謝機能が CYP3A4 及び CYP2B6 阻害によって全体的に変化するためと考えられたが、アプレピタントとシクロホスファミドがチオテパの薬物代謝に与える影響は小さいと判断された^{文献 19)}。

なお、チオテパの併用時の血漿中濃度は報告されていないが、チオテパを含めアルキル化化学療法剤は血漿偽コリンエステラーゼを阻害し、シクロホスファミドが癌患者でコリン

エステラーゼ活性を 35%~70%阻害することが報告されている^{文献 20)}ため、スキサメトニウム（日本薬局方基準名：スキサメトニウム塩化物注射液）の国内添付文書ではコリンエステラーゼ阻害作用を有する薬剤が併用注意薬剤に指定されている。

2.5.3.4 内因性要因の影響

外国人に投与された試験と日本人に投与された試験の結果から人種差について検討した。外国人の分布容積 (Vd) は、成人では 12~72 L/m² (投与量：12~405 mg/m²)、小児では 18~30 L/m² (同：25~75 mg/m²)、投与量 300 mg/m² の評価でも Vd はほぼ同じ範囲であった。また、クリアランス (CL) はばらつきが大きいものの、成人で 7.3~46.7 L/h/m²、小児では 11.3~28.6 L/h/m² であった。一方、日本人成人では、Vd の平均値は 26.4 L/m²、CL の平均値は 9.0 L/h/m²、小児では Vd の平均値は 16.4 L/m²、CL の平均値は 8.2 L/h/m² であった。Vd については成人が小児より大きく、またその値が外国人と日本人の間に差がないこと、CL については成人と小児が同様の値を示し、またその値が外国人と日本人の間に差がないことから、外国人と日本人の薬物動態は類似していることが示唆された。なお、特殊集団（妊婦、授乳婦、高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者）による薬物動態評価は行われていない。

【2.5.3 で用いた参考文献】

- 1) 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. 【5.4.015】
- 2) 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. 【5.4.043】
- 3) 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. 【5.4.041】
- 4) Hagen B, Walstad RA, Nilsen OG. Pharmacokinetics of thio-TEPA at two different doses. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1988;22:356-8. 【5.4.044】
- 5) 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. 【5.4.045】
- 6) 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. 【5.4.086】
- 7) 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. 【5.4.070】
- 8) 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. 【5.4.052】
 - 9) 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. 【5.4.053】
 - 10) 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. 【5.4.001】
 - 11) 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. 【5.4.051】
 - 12) 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. 【5.4.050】
 - 13) 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. 【5.4.058】
 - 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. 【5.4.042】
 - 15) 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. 【5.4.057】
 - 16) Maanen MJ, Smeets CJ, Beijnen JH. Chemistry, pharmacology and pharmacokinetics of N,N',N''-triethylenethiophosphoramidate (ThioTEPA). *Cancer Treat Rev.* 2000;26:257-68. 【5.4.073】
 - 17) Rae JM, Soukhova NV, Flockhart DA, Desta Z. Triethylenethiophosphoramidate is a specific inhibitor of Cytochrome P450 2B6: implications for Cyclophosphamide metabolism. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(5):525-30. 【5.4.093】
 - 18) 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. 【5.4.021】
 - 19) 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. 【5.4.020】
 - 20) 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. 【5.4.026】

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験及び公表文献

チオテパの造血幹細胞移植（HSCT）の前治療としての有効性は、日本人の成人及び小児での薬物動態の検討を主要目的に実施した国内第1相試験（DA901012）を評価資料（添付資料番号：5.3.3.2.01）とし、国内外の公表文献を参考資料として評価した。臨床試験の概略を表 2.5.4-1 に、公表文献の概略を表 2.5.4-2 に示す。

国内公表文献の検索には国内外の検索データベースを用い、検索キーワードとしてチオテパ、大量投与、造血幹細胞移植及びその類義語で検索し、286 件が該当した。海外の公表文献の検索には PubMed を用い、検索キーワードとして autologous、transplantation、thiotepa、high-dose、preparative、conditioning、hematopoietic stem cell rescue 等で検索し、101 件が該当した。そのうち自家 HSCT の前治療としてチオテパを投与した小児固形腫瘍患者を対象に、有効性評価指標として抗腫瘍効果又は生存期間が報告されているものを抽出し、更に Tepadina® の評価に用いられた文献から今回の対象患者に該当するものを追加し、47 報告（国内 19 報告、海外 28 報告）を用いた。

小児固形腫瘍患者に対する自家 HSCT の前治療としてのチオテパの有効性を、ランダム化比較試験を実施して評価することは疾患の希少性から困難である^{文献 1)}。小児固形腫瘍患者では、国内の前方視的研究の報告は存在せず、後方視的研究の報告が 19 報、海外の前方視的研究の報告は 15 報、後方視的研究の報告が 13 報であった。

また、国内でのチオテパの投与量及び併用薬の治療実績として、一般社団法人日本造血細胞移植データセンター（JDCHCT）による集計結果（添付資料番号：5.3.6.01）を用いた。

表 2.5.4-1 国内第1相試験（DA901012）の概略

試験	対象患者	被験者数	DSP-1958 の投与量及び投与方法	併用薬の投与量及び投与方法	有効性評価項目	資料番号区分
国内第1相試験 DA901012	小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者	9	200 mg/m ² /日 24 時間かけて静脈内に点滴投与 4 日間（HSCT 予定日の 12 日前、11 日前、5 日前及び 4 日前）	メルファラン 70 mg/m ² /日 1 時間かけて静脈内投与 3 日間（HSCT 予定日の 11 日前、5 日前及び 4 日前）	<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄抑制率 ・生着率 ・生着までの日数 ・100 日生存率 	5.3.3.2.01 評価
	悪性リンパ腫患者	10	200 mg/m ² /日 2 時間かけて静脈内投与 2 日間（HSCT 予定日の 4 日前及び 3 日前）	ブスルファン 3.2 mg/kg/日 0.8 mg/kg を 6 時間おきに 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与 4 日間（HSCT 予定日の 8 日前、7 日前、6 日前及び 5 日前）		

HSCT：造血幹細胞移植

表 2.5.4-2 参考にした公表文献の概略

対象患者	国内外 種類 報告数 患者数	チオテパの投 与量	HSCT の前治療レジメン
小児固形 腫瘍患者	国内 後方視的 19 報告 72 名	150 mg/m ² /日 ～ 400 mg/m ² /日	- チオテパ/メルファラン併用：53 名 - チオテパ/ブスルファン併用：7 名 - チオテパ/ブスルファン/メルファラン併用：11 名 - チオテパ/カルボプラチン/トポテカン併用：1 名
	海外 前方視的 15 報告 346 名	150 mg/m ² /日 ～ 900 mg/m ² /日	- チオテパ単剤：70 名 - チオテパ/エトポシド併用：77 名 - チオテパ/カルムスチン/エトポシド併用：16 名 - チオテパ/カルボプラチン/エトポシド併用：58 名 - チオテパ/シクロホスファミド/エトポシド併用：29 名 - チオテパ/ブスルファン併用：75 名 - チオテパ/シクロホスファミド/メルファラン併用：21 名
	海外 後方視的 13 報告 163 名	150 mg/m ² /日 ～ 300 mg/m ² /日 又は 5 mg/kg/日 ～ 10 mg/kg/日	- チオテパ/エトポシド併用：30 名 - チオテパ/カルボプラチン/エトポシド併用：31 名 - チオテパ/シクロホスファミド/エトポシド併用：24 名 - チオテパ/ブスルファン併用：27 名 - チオテパ/ブスルファン/メルファラン併用：16 名 - チオテパ/シクロホスファミド併用：6 名 - チオテパ/カルボプラチン併用：8 名 - チオテパ/カルボプラチン/トポテカン併用：21 名

HSCT：造血幹細胞移植

2.5.4.2 有効性の評価方法

国内第 1 相試験 (DA901012) では、自家 HSCT を施行する予定の小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者及び悪性リンパ腫患者を対象に、自家 HSCT の前治療として DSP-1958 を静脈内投与し、有効性評価項目として骨髄抑制率、生着率、生着までの日数、100 日生存率を評価した。それぞれの定義を以下に示す。

1) 骨髄抑制率

DSP-1958 を投与した被験者のうち、好中球数が 500/mm³ 未満となった被験者の割合。

2) 生着率

HSCT を施行した被験者のうち、骨髄抑制及び HSCT 後に 3 日間連続で好中球数が 500/mm³ 以上となった被験者の割合。

3) 生着までの日数

生着した被験者を対象に、HSCT 施行日から、骨髄抑制及び HSCT 後に 3 日間連続で好中球数が 500/mm³ 以上となった日までの日数。

4) 100 日生存率

HSCT を施行した被験者を対象に、Kaplan-Meier 法により推定された HSCT 100 日

後の生存被験者の割合。

国内外の公表文献からは、奏効率、全生存期間、全生存率、その他の生存期間及び生存率について、文献から得られる情報を基に評価した。

2.5.4.3 被験者背景

小児固形腫瘍患者を対象にチオテパが自家 HSCT 前治療として投与された患者の年齢は、国内第 1 相試験 (DA901012) の 9 名では中央値 5 歳 (範囲: 2~16 歳)、国内公表文献では 0~19 歳、海外公表文献では 0~36 歳であった。がん種は、国内第 1 相試験 (DA901012) の 9 名では網膜芽細胞腫、神経芽腫、腎臓杆状細胞腫、ユーイング肉腫が各 1 名、髄芽腫 3 名、非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍 2 名であった。国内公表文献及び海外公表文献では、小児固形腫瘍の多様ながん種に投与されており、小児でみられる主ながん種が含まれた。また、国内の使用実態では、自家 HSCT 前治療としてチオテパが投与された固形腫瘍患者の年齢中央値は、乳がんを除く各がん種で 3~14 歳で、脳腫瘍患者 327 名の年齢中央値は 5 歳 (範囲: 0~21 歳) であった。国内の使用実績でも固形腫瘍に対してチオテパが投与されたがん種には、小児でみられる主ながん種が含まれた。

2.5.4.4 有効性の評価結果

国内第 1 相試験 (DA901012) では 9 名すべての被験者で好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満となり骨髄抑制が認められ、骨髄抑制率は 100% であった。骨髄抑制及び HSCT 後に生着 (3 日連続で好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上) が確認できた被験者は 66.7% (6/9 名) であった。生着が確認されなかった 3 名のうち 2 名では、HSCT 後に好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上の日があったものの、3 日間連続での好中球数の測定が実施されなかった。他の 1 名は HSCT 12 日後に死亡した被験者で、HSCT 10 日後の好中球数は $50/\text{mm}^3$ であった。生着が確認された 6 名の被験者で移植施行日から生着日までの平均日数は 14.8 日であった。HSCT 後 100 日生存率は、77.8% (95%信頼区間: 36.5~93.9%) であった。

大量化学療法及び自家 HSCT に対する抗腫瘍効果の判定は、移植前に疾患の状態が完全寛解 (CR) 以外でかつ評価可能な病変がある場合のみに可能となる。基本的に自家 HSCT が有効な患者は、HSCT 前に完全寛解 (CR) 又は少なくとも部分寛解 (PR) が得られている患者に限られると考えられる^{文献2)}。そのため、多くの患者は HSCT 前に CR であることから、抗腫瘍効果が評価された患者は少なく、奏効率は一部の公表文献のみ記載され、その奏効率は 21~80% 又は 100% (1 名中 1 名、2 名中 2 名) とさまざまであった (2.7.3.3.2.2 項表 2.7.3.3-10 参照)。

国内公表文献では、患者ごとの生存に関する情報のみで、全生存期間 (OS) 及び OS 率の情報はなかった。海外公表文献の前方視的研究の報告で推定された OS 率は、5 年が 27%、70%、68.8%、4 年が 43%、3 年が 85.7%、62%、44.6% などであった。海外公表文献の後方

視的研究の報告では、7年が64%、5年が50%、3年が69.3%、46%などであった。OS以外の生存期間として、海外公表文献の前方視的研究の報告で推定されたPFS率は5年が21%、4年が46%、3年が70%、EFS率は3年が31%などであった。後方視的研究の報告で推定されたPFS率は3年が60.5%、EFS率は7年が61%、5年が29%、3年が36%、34%であった(2.7.3.3.2.2項 表2.7.3.3-11、表2.7.3.3-12参照)。

これらの結果のうち、比較対照群のある前方視的研究は、Massimino M.ら(2006年)^{文献3)}及びDE Ioris MA.ら(2012年)^{文献4)}の報告のみであった。

- Massimino M.ら(2006年)は、テント上原始神経外胚葉性腫瘍(PNET)の小児患者15名に対し、手術、化学療法及び放射線照射の後、最初の5名にはビンクリスチン/ロムスチン併用での維持化学療法(A群)を実施し、そのうち2名が急速に病勢進行したため、その後10名は地固め療法としてチオテパ単剤による大量化学療法及び自家HSCT(B群)を実施した。A群及びB群での3年PFS率は40±22%及び70±18%、3年OS率は40±22%及び85.7±12%で、いずれも大量化学療法及び自家HSCTを実施したB群の方が良好であった。
- DE Ioris MA.ら(2012年)は、高リスク神経芽腫患者37名(1~13歳)に対し、チオテパ/エトポシド/シクロホスファミド(ETC療法)(29名)、又はブスルファン/メルファラン(BU/MEL療法)(8名)を投与した。5年PFS率はETC療法の患者で21%(95%信頼区間:9~36%)、BU/MEL療法の患者で88%(95%信頼区間:39~98%)であり、BU/MEL療法の患者で有意に高かった(p<0.05)。

大量化学療法のレジメンにチオテパが含まれるか否かに関わらず、小児固形腫瘍患者での大量化学療法及び自家HSCTを実施した際の予後について調査した。造血細胞移植ガイドラインで紹介されている公表文献及びその関連の公表文献よりランダム化比較試験が3報あった。

- Matthay KK.ら(1999年)^{文献5)}は、小児の高リスク神経芽腫患者を対象にランダム化比較試験を実施し、カルボプラチン/メルファラン/エトポシド併用大量化学療法及び自家HSCT群(189名)と通常化学療法群(190名)を比較した。大量化学療法及び自家HSCT群と通常化学療法群で、3年EFS率は34±4%及び22±4%、3年OS率は43±4%及び44±4%であった。
- Berthold F.ら(2005年)^{文献6)}は、小児の高リスク神経芽腫患者を対象にランダム化比較試験を実施し、カルボプラチン/メルファラン/エトポシド併用大量化学療法及び自家HSCT群(149名)と通常化学療法群(146名)を比較した。大量化学療法及び自家HSCT群と通常化学療法群で、3年EFS率は47%及び31%、3年OS率は62%及び53%であった。
- Landenstein R.ら(2017年)^{文献7)}は、小児の高リスク神経芽腫患者を対象にランダム化比較第3相試験を実施し、自家HSCTの前治療レジメンとしてブスルファン/メルファラン併用(296名)及びカルボプラチン/メルファラン/エトポシド併用(302名)

を比較した。3年EFS率はそれぞれ50%及び38%であった。

これらの3報はいずれも高リスクの神経芽腫患者を対象とした報告であった。その他のがん種に関しては、Landenstein R.ら（2004年）^{文献8)}がEBMT2002のデータで、ユーイング肉腫の新規診断転移患者（195名）及び再発患者（262名）での5年生存率を38%及び29%、骨肉腫を対象とした自家HSCTの5年OS率を初発患者（50名）及び再発患者（72名）で24%及び17%、横紋筋肉腫78名を対象に自家HSCTを受けた場合で3年OS率を16%と報告している。

上記の比較対照群のある研究報告及び造血細胞移植ガイドラインで紹介されている公表文献に関連するランダム化比較試験結果を表2.5.4-3にまとめて示す。

自家HSCTの前治療薬としての生存期間に関するデータは、チオテパだけでなく他の薬剤でも一定のものが得られていなかった。移植成績には対象となる患者の選択が大きく影響する。また、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る。チオテパではさまざまながん種の小児固形腫瘍患者に対し、いくつかの抗悪性腫瘍薬との併用での治療成績が報告されており、その有効性が示唆された。

表 2.5.4-3 自家 HSCT 併用大量化学療法での生存期間（公表文献、小児固形腫瘍）

文献	対象	レジメン	患者数	項目	生存期間	
					推定年数	生存率
【チオテパあり】						
Massimino M.ら (2006年)	テント上原始神経外 胚葉性腫瘍 (PNET)	TT 単剤	9	OS	3年	85.7±12%
				PFS	3年	70±18%
DE Ioris MA.ら (2012年)	高リスク神経芽腫	TT/CY/VP16	29	PFS	5年	21% (95%信 頼区間：9～ 36%)
【チオテパなし又は不明】						
DE Ioris MA.ら (2012年)	高リスク神経芽腫	BU/MEL	8	PFS	5年	88% (95%信 頼区間：39～ 98%)
Matthay KK.ら (1999年)	高リスク神経芽腫	CARB/MEL/VP16	189	EFS	3年	34±4%
				OS	3年	43±4%
Berthold F.ら (2005年)	高リスク神経芽腫	CARB/MEL/VP16	149	EFS	3年	47%
				OS	3年	62%
Landenstein R.ら (2017年)	高リスク神経芽腫	BU/MEL	296	EFS	3年	50%
		CARB/MEL/VP16	302	EFS	3年	38%
Landenstein R.ら (2004年)	ユーイング肉腫の新 規診断転移	不明	195	OS	5年	38%
	ユーイング肉腫の再 発	不明	262	OS	5年	29%
	骨肉腫の初発	不明	50	OS	5年	24%
	骨肉腫の再発	不明	72	OS	5年	17%
	横紋筋肉腫	不明	78	OS	3年	16%

BU：ブスルファン、CARB：カルボプラチン、CY：シクロホスファミド、MEL：メルファラン、TT：チオテパ、VP16：エトポシド、HSCT：造血幹細胞移植

EFS：無イベント生存（Event-free survival）、OS：全生存（Overall survival）、PFS：無増悪生存（Progression-free survival）

2.5.4.5 推奨用法・用量に関する考察

国内外のガイドラインや成書では 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は推奨されているものではなく、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。当社は日本人の薬物動態情報を取得する目的の臨床試験を実施するにあたり、臨床試験で集積可能な対象患者についてチオテパの開発を要望された医師を中心にヒアリングし、投与量は小児固形腫瘍及び悪性リンパ腫のいずれでも 200 mg/m²/日 で実施可能と判断し、国内第 1 相試験（DA901012）で 200 mg/m²/日の薬物動態情報を取得した。なお、これまでの国内での投与実績は、小児固形腫瘍患者では 200 mg/m²/日が多かった（2.7.3.2.3 項参照）。

小児固形腫瘍でのチオテパの用法用量は、これまでの国内の治療実績で 200 mg/m²/日が多

く用いられていること、国内公表文献でも 200 mg/m²/日での転帰に関する情報が多く存在していること、造血細胞移植学会ガイドラインで引用されている国内公表文献^{文献9)}ではチオテパ 200 mg/m²/日を 4 日間、その際のレジメンはチオテパ/メルファランであったことから、「メルファランとの併用において、チオテパとして 200 mg/m²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」と設定した。

2.5.4.6 有効性のまとめ

チオテパの造血幹細胞移植の前治療としての有効性は、国内第 1 相試験 (DA901012) を評価資料とし、国内外の公表文献を参考資料として評価した。

国内第 1 相試験 (DA901012) では有効性評価項目として骨髄抑制、造血細胞の生着率、及び生着までの日数、HSCT 後 100 日生存率を評価した。小児固形腫瘍患者 9 名では、骨髄抑制はすべての被験者で認められ、生着は 66.7% (6/9 名) で確認でき、生着が確認された 6 名の被験者で移植施行日から生着日までの平均日数は 14.8 日であった。生着に関して問題はみられなかった。HSCT 後 100 日生存率は、77.8% (95%信頼区間: 36.5~93.9%) であった。

自家 HSCT での前治療の目的は、骨髄の最大耐用量を超える大量化学療法を用いて腫瘍細胞をできる限り根絶させることである。国内及び海外公表文献では、小児がんにみられる主ながん種に対して、チオテパがいくつかの抗悪性腫瘍薬との併用で投与された治療成績が報告されており、推定された OS 率及び PFS 率などから、その有効性が示唆された。

チオテパの用法用量は、これまでの国内の治療実績及び公表文献より、小児固形腫瘍ではメルファランとの併用で 200 mg/m²を 1 日 1 回 4 日間と設定した。

【2.5.4 で用いた参考文献】

- 1) 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】
- 2) 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. 【5.4.110】
- 3) 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. 【5.4.077】
- 4) 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. 【5.4.019】
- 5) 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. 【5.4.079】
- 6) 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. 【5.4.004】
- 7) 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. 【5.4.067】
- 8) 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. 【5.4.065】
- 9) 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】

2.5.5 安全性の括弧評価

チオテパの安全性は新たに実施した国内第1相試験（DA901012）及び公知情報より評価した。

評価資料とした国内第1相試験（DA901012）（添付資料番号：5.3.3.2.01）の安全性評価方法及び評価結果を2.5.5.1項～2.5.5.7項に、公知情報を2.5.5.8項に示す。公知情報は参考資料とし、国内で1958年に承認され2010年に承認整理届出を行ったチオテパ製剤であるテスパミン®注射液^{文献1)}に関し、GPMSP施行（1993年）以降に入手した国内の重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用発現症例（67名）（添付資料番号：5.3.6.02）を評価した。また、国内外の文献情報、アメリカ食品医薬品局（FDA）のAdverse Event Reporting System（AERS）の安全性報告（添付資料番号：5.3.6.03）を評価した。

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

国内第1相試験（DA901012）の概要を表2.5.5-1に示す。

表 2.5.5-1 国内第1相試験（DA901012）の概要

対象疾患	安全性解析対象集団	DSP-1958（チオテパ）の用量・用法	前治療レジメン併用薬の用量・用法	安全性評価項目
2歳以上の小児固形腫瘍	9名	投与量：200 mg/m ² /日 投与期間：4日間 投与方法：HSCT予定日の12日前、11日前、5日前及び4日前に24時間かけて静脈内に点滴投与	【TT/MEL】 ■メルファラン 70 mg/m ² /日 HSCT予定日の11日前、5日前及び4日前に1時間かけて静脈内投与	有害事象及び副作用、12誘導心電図検査、左室駆出率、臨床検査値、バイタルサイン、体重、ECOG PS
16歳以上の悪性リンパ腫	10名	投与量：200 mg/m ² /日 投与期間：2日間 投与方法：HSCT予定日の4日前及び3日前に2時間かけて静脈内投与	【TT/BU】 ■ブスルファン 3.2 mg/kg/日 HSCT予定日の8日前、7日前、6日前及び5日前に、0.8 mg/kgを6時間おきに1日4回、2時間かけて静脈内投与	

BU：ブスルファン、MEL：メルファラン、TT：チオテパ

ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status（米国東部腫瘍共同研究グループ パフォーマンス・ステータス）、HSCT：造血幹細胞移植

2.5.5.2 安全性の評価方法

国内第1相試験（DA901012）では、治験薬又はブスルファン投与開始後から造血幹細胞移植（HSCT）28日後（HSCT Day 28）の調査終了時までを有害事象として調査した。ブスルファン投与開始後から治験薬投与前までに発現した有害事象を除き、治験薬投与開始後に発現した有害事象をTreatment emergent adverse event（TEAE）として集計し、DSP-1958による有害事象として評価した。

2.5.5.3 曝露状況

小児固形腫瘍患者に対しては、DSP-1958 は HSCT 予定日の 12 日前、11 日前、5 日前及び 4 日前に 200 mg/m² を 24 時間かけて静脈内に点滴投与し、メルファランは HSCT 予定日の 11 日前、5 日前及び 4 日前に 70 mg/m² を 1 時間かけて静脈内投与することとした。小児固形腫瘍 9 名のいずれの被験者も DSP-1958 の 1 日投与量は 200 mg/m²/日、投与日数は 4 日、総投与量は 800 mg/m² であった。併用したメルファランの 1 日投与量はいずれの被験者も 70 mg/m²/日であった。投与日数は 2 日が 3 名、3 日が 6 名で、平均総投与量は 186.7 mg/m² であった。

悪性リンパ腫患者に対しては、ブスルファンを HSCT 予定日の 8 日前、7 日前、6 日前及び 5 日前に、0.8 mg/kg を 6 時間おきに 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与し、DSP-1958 を 4 日前及び 3 日前に 200 mg/m² を 2 時間かけて静脈内投与することとした。悪性リンパ腫 10 名ではいずれの被験者も、DSP-1958 の 1 日投与量は 200 mg/m²/日、投与日数は 2 日、総投与量は 400 mg/m² であった。また、いずれの被験者も併用したブスルファンの 1 日投与量は 3.2 mg/kg/日、投与日数は 4 日、総投与量は 12.8 mg/kg であった。

2.5.5.4 被験者背景

小児固形腫瘍 9 名では、男性 5 名及び女性 4 名、年齢が 2~16 歳、体重 10.0~50.2 kg、体表面積 0.47~1.54 m²、ECOG PS は 0 が 4 名及び 1 が 5 名、原疾患は初発 7 名及び再発 2 名、移植歴なし 6 名及び 1 回ありが 3 名であった。腎臓又は肝臓機能障害の合併症のある被験者はいなかった。

悪性リンパ腫 10 名では、男性 6 名及び女性 4 名、年齢が 35~68 歳、体重 42.9~83.0 kg、体表面積 1.34~2.00 m²、ECOG PS は 0 が 7 名及び 1 が 3 名、原疾患は初発 4 名及び再発 6 名、移植歴なし 10 名であった。腎臓又は肝臓機能障害の合併症のある被験者はいなかった。

2.5.5.5 有害事象

2.5.5.5.1 小児固形腫瘍

TEAE は 9/9 名 (100%) に 201 件、死亡に至った有害事象は 1 名に 1 件、重篤な有害事象 (死亡を含む) が 2 名に 2 件発現し、DSP-1958 の中止又は休薬に至った有害事象は発現しなかった。TEAE のうち副作用は 9/9 名 (100%) に 157 件発現し、死亡に至った有害事象 (1 名 1 件) 及び重篤な有害事象 (2 名 2 件) はいずれも副作用とされた。発現割合が高かった TEAE は嘔吐及び口内炎で、いずれも 100% (9/9 名) に発現した。次いで下痢及び食欲減退の発現割合が高く、それぞれ 88.9% (8/9 名) 及び 77.8% (7/9 名) に発現した。その他、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低アルブミン血症がいずれも 66.7% (6/9 名) に発現した。Grade 4 の TEAE としては、急性腎不全 (2 名)、胸水 (2 名)、肺水腫 (2 名)、心嚢液貯留 (1 名)、低カルシウム血症 (1 名)、呼吸不全 (1 名)、毛細血管漏出症候群 (1 名) が発現した。2 名以上に発現した Grade 3 の TEAE としては、口内炎 (8 名)、発熱性好中球減少症 (5 名)、低カリウム血症

(3名)、食欲減退(3名)、下痢(2名)、悪心(2名)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加(2名)が発現した。

治験期間中に小児固形腫瘍の1名が心停止により死亡し、小児脳腫瘍の1名に重篤な有害事象として肺水腫が発現した。小児固形腫瘍(腎臓杆状細胞腫)の2歳男性が、DSP-1958 200 mg/m²/日を4日間、メルファラン 70 mg/m²/日(33 mg/日)を3日間投与し、自家HSCT実施2日後に心停止が発現し、HSCT 12日後に死亡した。当該被験者の原疾患は再発で、片腎摘除の手術歴及びHSCT施行歴があった。心停止はDSP-1958との因果関係が否定されなかった。小児脳腫瘍(髄芽腫)の16歳(発現時17歳)女性が、DSP-1958 200 mg/m²/日を4日間、メルファラン 70 mg/m²/日(91 mg/日)を3日間投与し、自家HSCTを施行し、HSCT 12日後に肺水腫を発現した。人工呼吸管理、除水、降圧剤投与、血液透析等の処置を行いHSCT 31日後の最終調査時に軽快と判断された。当該被験者の原疾患は再発で、HSCT施行歴があった。肺水腫はDSP-1958との因果関係が否定されなかった。死亡及び重篤な有害事象を発現したいずれの被験者もHSCT施行歴があったこと、DSP-1958投与開始後に浮腫、胸水、心嚢液の増加などを発現していることから、治験実施計画書を改訂し、心機能及び腎機能が低下している患者及び短期間で再移植患者を除外することとし、その後重篤な有害事象は発現しなかった。

SOCが精神障害のTEAEとして、不安(3名)、不眠症(2名)、譫妄(1名)が、神経系障害のTEAEとしては味覚異常(2名)、感覚鈍麻(1名)、傾眠(1名)、頭痛(1名)が発現した。これらのうちGrade 3以上のTEAEはなかった。

2.5.5.5.2 悪性リンパ腫

TEAEは10/10名(100%)に148件発現し、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、DSP-1958の中止又は休薬に至った有害事象は発現しなかった。TEAEのうち副作用は10/10名(100%)に91件発現した。発現割合が高かったTEAEは悪心及び発熱性好中球減少症で、いずれも100%(10/10名)に発現した。次いで下痢及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加の発現割合が高く、いずれも80.0%(8/10名)に発現した。その他、食欲減退及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がいずれも70.0%(7/10名)、嘔吐及び味覚異常がいずれも60.0%(6/10名)に発現した。Grade 4のTEAEとしては、好中球減少症(1名)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(1名)、低リン酸血症(1名)が発現した。2名以上に発現したGrade 3のTEAEとしては、発熱性好中球減少症(10名)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加(6名)、食欲減退(6名)、悪心(5名)、嘔吐(2名)、口内炎(2名)、口腔障害(2名)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(2名)が発現した。

SOCが精神障害のTEAEとして、不眠症(3名)、譫妄(2名)が、神経系障害のTEAEとしては味覚異常(6名)、頭痛(1名)が発現した。これらのうちGrade 3以上のTEAEは、譫妄(1名)のみであった。

2.5.5.6 臨床検査値、その他の安全性評価項目

臨床検査値で Grade 3 以上が多く発現した項目は、血液学的検査であった。血液学的検査以外で Grade 3 以上となった被験者が 2 名以上であった検査項目は、小児固形腫瘍では γ -GTP (3 名) 及びカリウム (3 名)、悪性リンパ腫では ALP (3 名) 及び γ -GTP (4 名) であった。

バイタルサイン、体重、心電図、左室駆出率に臨床的に問題となる大きな変動はみられなかった。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下での安全性

国内第 1 相試験 (DA901012) では、小児固形腫瘍のみで重篤な有害事象が 2 名に発現し、いずれの被験者も HSCT 施行歴があったこと、DSP-1958 投与開始後に浮腫、胸水、心嚢液の増加などを発現していることから、治験実施計画書を改訂し、心機能及び腎機能が低下している患者及び短期間で再移植患者を除外することとし、その後重篤な有害事象は発現しなかった。小児固形腫瘍と悪性リンパ腫では、年齢、併用薬及び DSP-1958 の投与方法が異なっており小児固形腫瘍のみで重篤な有害事象が発現した要因は明確ではないため、いずれの患者でも腎機能障害、浮腫、肺水腫、体液貯留などに対して注意喚起する必要があると考えられた。

腎障害、肝障害のある患者については臨床試験では検討していない。しかしながら、チオテパは肝臓で代謝されること、テスパミン®注射液の安全性情報で静脈閉塞性肝疾患 (VOD) の副作用が報告されていること、化学療法剤と併用する際には十分な補液の投与及び頻回の輸血が必要となることから、腎障害及び肝障害のある患者へは慎重に投与する必要があると考えられた。

制吐剤として併用される頻度が高いと考えられるアプレピタントとチオテパを併用した場合、チオテパの代謝が阻害される可能性がある。国内第 1 相試験 (DA901012) では、チオテパとの薬物相互作用が懸念される薬剤を併用制限薬としたが、19 名中 6 名でアプレピタント又はホスアプレピタントが併用された。これらの被験者のうち、重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

国内第 1 相試験 (DA901012) では妊婦及び授乳婦に対する影響は検討していないが、動物実験で催奇形性 (マウス：外形異常及び骨格異常、ラット：外形異常、内臓異常、骨格異常)、胚・胎児致死作用 (マウス、ラット、ウサギ) が認められたとの報告があることから、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与すべきではないと考えられた。また、妊娠する可能性のある女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必要がある。更に、マウスでは出生児の発育及び生存性への影響も認められていることから、授乳中の女性への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させる必要があると考えられた。

国内第 1 相試験 (DA901012) で過量投与はなかった。過量投与に関する情報は乏しく、本剤に対する解毒剤あるいは過量投与に対する確立された処置方法はない。また、国内第 1

相試験 (DA901012) で SOC が精神障害及び神経系障害で Grade 3 以上の TEAE は悪性リンパ腫で発現した譫妄 (1名) のみであったこと、及び本剤は HSCT の前治療として用いる薬剤であり医師の管理のもとで投与されることから、薬物乱用、離脱症状、反跳現象、自動車運転、機械操作、精神機能障害についての注意喚起は特に必要ないと考えられた。

2.5.5.8 市販後データ

2.5.5.8.1 国内使用実績

チオテパは、国内ではテスパミン®注射液として 1958 年から 2010 年の承認整理まで販売され、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、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、子宮体癌に対する抗悪性腫瘍剤として承認されていた (承認整理時^{文献1)}。しかしながらチオテパは、HSCT の前治療薬としても使用されてきており、一般社団法人日本造血細胞移植データセンター (JDCHCT) の移植登録一元管理プログラム (TRUMP) データ (添付資料番号: 5.3.6.01) では、2017 年 5 月までに 2,672 件の使用実績があった。そのうち自家 HSCT は 1,730 名、同種 HSCT は 934 名であった。自家 HSCT での疾患の内訳は、固形腫瘍患者が 1,439 名、血液腫瘍患者 (再生不良性貧血を含む) が 284 名であった。16 歳未満の小児固形腫瘍患者は 960 名であった。固形腫瘍 1,439 名のがん種の内訳で最も多かったのは脳腫瘍患者 (327 名) であった。血液腫瘍患者 284 名で最も多かったのは悪性リンパ腫患者 (220 名) で、そのうち中枢神経系原発悪性リンパ腫患者は 19 名であった。

小児固形腫瘍のうち小児脳腫瘍 314 名で最も実績が多かったレジメンは、チオテパ/メルファラン併用で、その際の主なチオテパの用法用量は 200 mg/m²/日を 4 日間投与であった。その他、チオテパ/ブスルファン併用、チオテパ/ブスルファン/メルファラン併用、チオテパ/カルボプラチン/エトポシド併用の使用実績があり、チオテパの 1 日投与量は 200~400 mg/m²であった。

2.5.5.8.2 テスパミン®注射液での安全性報告 (添付資料番号: 5.3.6.02)

GPMSP 施行 (1993 年) 以降に当社が入手したテスパミン®注射液に関する国内安全性情報では、国内の重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用発現症例は 67 名 (50 種 114 件) であった。HSCT の前治療として使用したと思われるものは 62 名で、そのうち自家 52 名 (18 歳以下 43 名、19 歳以上 9 名)、同種 5 名、自家と同種の区別不明が 5 名であった。18 歳以下で自家 HSCT の前治療としてチオテパを投与した 43 名がいずれも小児固形腫瘍患者と考えられ、悪性リンパ腫患者は 2 名で 19 歳と 64 歳の患者であった。

死亡 12 名を含む重篤な副作用が、58 名で 38 種 95 件報告された。12 名の死亡のうち、抗がん剤として使用された 1 名を除く 11 名で、チオテパは HSCT の前治療として使用され、6 名は自家、3 名は同種、2 名は自家か同種の区別不明であった。12 名中 9 名が乳幼児、3 名が成人であった。転帰が死亡となった副作用は、肺炎^{a)}、敗血症^{a)}、好中球減少性感染、ショック、血栓性微小血管症、意識変容状態^{b)}、急性呼吸窮迫症候群^{a)}、肺出血^{a)}、胃腸出

血^{a) b)}、静脈閉塞性肝疾患、急性腎障害^{a)}、血小板数減少、白血球数減少が報告された。これらの症例では、併用薬、放射線療法、前治療の抗がん剤、原疾患、移植などの複合的な要因が関与した可能性が考えられ、テスパミン[®]注射液が致命的転帰にどの程度関与したかは不明であった。重篤な副作用の器官別大分類は、血液およびリンパ系障害が25件と最も多く、次いで臨床検査23件、胃腸障害17件等であった。副作用の主な種類は、骨髄機能不全が18件と最も多く、次いで好中球数減少（好中球減少性感染および好中球減少症を含む）13件、下痢10件、血小板数減少10件等であり、重篤な副作用の46.3%（44/95件）が骨髄機能抑制に関する副作用であった。

HSCT後の合併症として知られる血栓性微小血管障害（TMA）に関する重篤な副作用が4件（溶血性尿毒症症候群2件、微小血管症性溶血性貧血1件、血栓性微小血管症1件）、重篤な静脈閉塞性肝疾患が2件報告された。

a) 自家HSCTの前治療として使用された際の副作用

b) HSCT（自家と同種の区別不明）の前治療として使用された際の副作用

2.5.5.8.3 国内公表文献

チオテパ製剤が自家HSCTの前治療として使用された国内公表文献で報告された小児固形腫瘍患者は合計72名であった。そのうち治療関連死亡と報告されたのは小児固形腫瘍患者で3名であった。治療関連死亡が報告されたのは、1名が横紋筋肉腫患者（1歳）で、チオテパ200 mg/m²/日を4日間、メルファラン50 mg/m²/日を4日間投与し、腎尿細管性アシドーシスを発現し、1ヵ月後に突然死した。また1名は胚細胞腫瘍患者（14歳）で、チオテパ300 mg/m²/日を4日間、メルファラン75 mg/m²/日を2日間、ブスルファン5 mg/kg/日を2日間投与し、真菌性肺炎により2ヵ月後に死亡した。他の1名は横紋筋肉腫患者（1歳）で、チオテパ200 mg/m²/日を4日間、メルファラン70 mg/m²/日を4日間投与し、7ヵ月後に尿細管アシドーシスにより死亡した。

2.5.5.8.4 海外公表文献

欧州ではチオテパは、2010年までは適応としてHSCTの前治療が含まれていなかったが、10年以上もの間、医療機関で体系的に使用されてきており、2010年に自家及び同種HSCTの前治療薬として、成人及び小児の幅広い血液腫瘍及び固形腫瘍に対して、公知情報（文献）のみに基づいて承認された。なお、米国では2017年2月に小児class 3 beta-thalassemia患者に対する同種HSCTの前治療として承認された。

海外公表文献で報告された小児固形腫瘍患者数は合計509名で、そのうち49名が治療関連死亡の可能性が考えられた。治療関連死亡となった報告事象の多くは、感染症、出血、ショックなどに関連するものであった。

2.5.5.8.5 市販後データのまとめ

2017年5月までの国内のHSCTの前治療薬としてのチオテパの使用実績は2,672件で、そのうち本申請の効能・効果に該当する自家HSCTの前治療として投与された乳がんを除

く16歳未満の固形腫瘍患者は960名であった。

テスパミン®注射液で重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用発現症例として報告されたのは67名(50種114件)で、そのうち12名が死亡した。転帰が死亡と報告された副作用としては、肺炎^{a)}、敗血症^{a)}、好中球減少性感染、ショック、血栓性微小血管症、意識変容状態^{b)}、急性呼吸窮迫症候群^{a)}、肺出血^{a)}、胃腸出血^{a)b)}、静脈閉塞性肝疾患、急性腎障害^{a)}、血小板数減少、白血球数減少が報告された。重篤な副作用の46.3%(44/95件)が骨髄機能抑制に関する副作用であった。

国内公表文献でチオテパ製剤が自家HSCTの前治療としての使用が報告された患者数を合計すると、小児固形腫瘍患者が72名であった。そのうち小児固形腫瘍患者で3名が治療関連死亡と報告された。3名の治療関連死亡は、それぞれ腎尿細管性アシドーシス、真菌性肺炎、尿細管アシドーシスにより死亡したと報告された。

海外公表文献では、チオテパによる治療関連死亡での報告事象は、テスパミン®注射液に関する国内安全性情報と大きく異なるものではなかった。

HSCT併用大量化学療法では、併用薬、放射線療法、前治療の抗がん剤、原疾患、移植などの複合的な要因が関与するため、HSCTの施行が適切と判断される状態の患者を選択することが必要である。また、チオテパを自家HSCTの前治療としての使用する際には、感染、出血、静脈閉塞性肝疾患の発現に対して注意する必要があると考えられた。

a) 自家HSCTの前治療として使用された際の副作用

b) HSCT(自家と同種の区別不明)の前治療として使用された際の副作用

2.5.5.9 安全性のまとめ

国内第1相試験(DA901012)より、チオテパを自家HSCTの前治療として投与する際に発現割合の高い有害事象は、嘔吐、口内炎、下痢、悪心などの胃腸障害、食欲減退、発熱性好中球減少症、低アルブミン血症、味覚異常、肝機能検査値異常であるため、これらの発現に注意する必要があると考えられた。重篤な有害事象として心停止及び肺水腫が発現したことから、小児固形腫瘍患者に対して、チオテパを自家HSCTの前治療として投与する際には、心機能、腎機能及び患者の移植歴等よりHSCTの施行が適切と判断される状態の患者であることを確認する必要があると考えられた。また、腎機能障害、浮腫、肺水腫、体液貯留などの発現に対して注意して投与する必要があると考えられた。国内の市販後データであるテスパミン®注射液の安全性情報、国内及び海外公表文献情報を踏まえ、感染、出血、静脈閉塞性肝疾患の発現に注意する必要があると考えられた。

【2.5.5 で用いた参考文献】

- 1) 「テスパミン®注射液」添付文書,大日本住友製薬株式会社, 【5.4.128】

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤は、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。本剤の適応症は、小児固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療を予定している。以下に公知情報及び臨床試験成績を踏まえたベネフィット及びリスクを示し、これらに関する考察を示した。

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

国内では小児がんの年間発症数は約 2,500 名、白血病などの造血器腫瘍を除く小児固形がんは約 1,300 名とされている^{文献 1)}。小児がん治療では日常臨床の一環として移植が実施されており^{文献 2)}、小児固形腫瘍での 1991～2015 年の初回の移植件数は 3,155 件で、そのうち自家 HSCT が 2,943 件、同種 HSCT が 212 件であった。また、2015 年に自家又は同種の初回移植が実施された小児固形腫瘍 (16 歳未満) は 129 件で、がん種の内訳は、神経芽腫 64 件、中枢神経腫瘍 (脳腫瘍) 25 件、ユーイング肉腫 8 件、横紋筋肉腫 5 件、胚細胞腫瘍 3 件、腎腫瘍 1 件、その他の悪性腫瘍 23 件であった^{文献 3)}。

2.5.6.1.2 現行の治療

現時点で、小児に対して至適な移植前治療薬に関する統一された見解はない。低年齢児に対する移植においては全身放射線照射をできるだけ避けるべきであるとされており、原則的に 2 歳以下の小児に対して全身放射線照射は使用しない。一般的に小児固形腫瘍では成人の固形腫瘍と比較して化学療法の感受性が良好であり、治療関連毒性に対する忍容性が高く、より高用量の化学療法薬を投与することができる。アルキル化剤は用量制限毒性が血液毒性であり非血液毒性が比較的少ないため、前治療薬としてよく用いられる^{文献 2)}。

国内の造血細胞移植学会ガイドラインで自家 HSCT は、高リスクの一部と再発神経芽腫に対してのみで標準治療とされており、他のがん種に対しては移植を考慮しても良い場合で適応、臨床試験として実施すべき、又は一般的には勧められないとされている。しかしながら、チオテパ、ブスルファン、カルボプラチン、シクロホスファミド、メルファラン、エトポシドなどが前治療薬として併用投与された使用成績が示されており^{文献 1)}、治療方針の決定の参考にされていると考えられる。

海外の ASBMT 及び EBMT が公表しているガイドラインでは、HSCT 併用大量化学療法は、高リスク又は再発のユーイング肉腫及び神経芽腫に対して標準治療とされている。ESH-EBMT Handbook (2012 年版) では、高リスク神経芽腫に対しては前方視的な臨床試験で HSCT を伴う大量化学療法のベネフィットが示されており、前治療レジメンとしてはブスルファン/メルファランがカルボプラチン/メルファラン/エトポシドよりも有用であったことが示されている。また、その他のがん種でもチオテパ、ブスルファン、カルボプラチン、シクロホスファミド、メルファラン、エトポシドなどが治療薬として併用投与された使用成績が示されている (表 2.5.1-5、表 2.5.1-6 参照)。

2.5.6.1.2.1 HSCT の前治療薬の問題点

HSCT 併用大量化学療法では、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、抗悪性腫瘍薬の組み合わせを決定する必要がある^{文献4)}。しかし現在、小児固形腫瘍患者に対して自家 HSCT の前治療として承認されている薬剤はメルファランのみであり、ブスルファンは小児も含めたユーイング肉腫ファミリー腫瘍患者及び神経芽細胞腫患者に対してのみ使用可能である。このため、ガイドライン等で示されている前治療レジメンでの成績を参考に、患者の状態から最良と考えられる自家 HSCT の前治療レジメンを選択することが、国内では不可能となっている。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 チオテパ製剤を用いた自家 HSCT の前治療による有効性が期待できる

国内及び海外公表文献で、主な小児固形腫瘍に対して、チオテパがいくつかの抗悪性腫瘍薬との併用で投与された治療成績が報告されており、推定された OS 及び PFS 率などから、その有効性が示唆された。

また、本剤を用いた日本人の薬物動態は、チオテパ製剤を用いた外国人の薬物動態データと類似していることが示唆され (2.5.3.4 項参照)、国内及び海外の公表文献で示唆されている有効性が本剤でも期待できると考えられた。

2.5.6.2.2 血液脳関門を通過すると言われており、中枢神経系の病変に対する抗腫瘍効果が期待できる

チオテパ及びその主代謝物で薬効を有する TEPA は、ラット、イヌ及びアカゲザルで血液脳関門を通過することが報告されており、小児癌患者で血漿中濃度と脳脊髄液中濃度がほぼ同程度であるという結果が得られていることから、中枢神経移行はよいと考えられる (2.5.3.2 項参照)。

また、中枢神経系に病変を有する小児脳腫瘍に対し、チオテパを含む前治療レジメンによる良好な治療成績が報告されている (2.7.3.2.2 項、2.5.4.4 項 表 2.5.4-3 参照)。これらのことから、血液脳関門が治療の障壁となる中枢神経系の病変に対する抗腫瘍効果が期待できると考えられた。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 腎機能障害、肺水腫、浮腫及び体液貯留

国内第 1 相試験 (DA901012) で小児固形腫瘍 1 名が心停止により死亡し (2.7.4.2.1.2 項参照)、その他の重篤な有害事象として小児固形腫瘍 1 名に肺水腫が発現した (2.7.4.2.1.3 項参照)。心停止により死亡した被験者は 2 歳男性で、本剤及びメルファラン投与に続く自家 HSCT 実施 2 日後に心停止が発現し、HSCT 12 日後に死亡した。当該被験者の原疾患は再発で、片腎摘除の手術歴があり、HSCT は 2 回目であった。また、重篤な肺水腫を発現した被

験者は小児脳腫瘍の16歳（発現時17歳）女性で、本剤及びメルファラン投与に続く自家HSCT実施12日後に肺水腫を発現した。当該被験者の原疾患は再発で、HSCTは2回目であった。これら2名ではGrade4の腎機能障害、胸水、肺水腫がいずれの被験者にも発現し、Grade4の心嚢液貯留が1名の被験者で発現した。これら死亡及び重篤な有害事象を発現したいずれの被験者もHSCT施行歴があったこと、本剤投与開始後に浮腫、胸水、心嚢液の増加などを発現していることから、治験実施計画書を改訂し、心機能及び腎機能が低下している患者及び短期間での再移植患者を除外することとし、その後重篤な有害事象は発現しなかった。

テスパミン®注射液の安全性報告では、腎機能障害、肺水腫、浮腫及び体液貯留に関連する重篤な副作用として、急性腎障害が1件、腎機能障害が1件報告された。また、テスパミン®注射液で報告された12名の死亡のうち、転帰が死亡となった副作用に腎機能障害、肺水腫、浮腫及び体液貯留が含まれた患者は急性腎障害の1名であった。

本剤は、HSCTの前治療として他の抗悪性腫瘍薬と併用して使用する薬剤であり、補液の投与及び頻回の輸血が必要となる場合がある。そのため、本剤の投与に際しては患者の心機能、腎機能等からHSCTの施行が適切な患者であると判断されていること、本剤の投与後は観察を十分に行い、定期的に腎機能検査を行うこと、利尿剤の投与等により十分な尿量を確保すること、異常が認められた場合には適切な処置をとることなどを注意喚起することでリスクを最小化することが可能と考える。

2.5.6.3.2 感染症及び出血

HSCTの前治療により骨髄抑制状態となる場合、感染症及び出血が発現する可能性がある。国内第1相試験（DA901012）では安全性評価対象19名すべての被験者で骨髄抑制が認められた（2.5.4.4項参照）が、SOCが「感染症および寄生虫症」に該当する重篤な有害事象及び出血に関連する重篤な有害事象は発現しなかった。テスパミン®注射液の安全性報告では、感染症に関連する重篤な副作用として敗血症が4件、好中球減少性感染が1件、肺炎が1件、出血に関連する重篤な副作用として胃腸出血が3件、胃出血が1件、肺出血が1件報告された。また、テスパミン®注射液で報告された12名の死亡のうち、転帰が死亡となった副作用に感染症及び出血が含まれた患者は6名で、1名では肺炎、1名では敗血症、1名では好中球減少性感染及びショック、1名では肺出血及び胃腸出血、2名では胃腸出血が報告された。

本剤の投与後は重度の骨髄抑制状態となるため、患者の観察を十分に行い、抗感染症薬の投与又は必要に応じて無菌管理等の感染症予防のための処置、輸血及び血液造血因子の投与等の適切な支持療法を行うよう注意喚起をすることでリスクを最小化することが可能と考える。

2.5.6.3.3 胃腸障害

国内第1相試験（DA901012）では有害事象として嘔吐、口内炎、下痢、悪心などの胃腸

障害の発現割合が高かった。小児固形腫瘍では、嘔吐及び口内炎がいずれも 100% (9/9 名)、下痢が 88.9% (8/9 名)、悪心が 66.7% (6/9 名) に発現した。悪性リンパ腫では悪心が 100% (10/10 名)、下痢が 80.0% (8/10 名)、嘔吐が 60.0% (6/10 名) に発現した。これらに重篤な有害事象及び Grade 4 に該当する有害事象はなかった。小児固形腫瘍及び悪性リンパ腫のどちらにおいても 2 名以上に発現した Grade 3 の有害事象は、悪心、口内炎、口腔障害、下痢であった。また、テスパミン®注射液の安全性報告では、重篤な副作用として胃腸障害は合計 17 件報告され、内訳は下痢が 10 件、胃腸出血が 3 件、胃出血が 1 件、胃腸障害が 1 件、口内炎が 1 件、消化管浮腫が 1 件であった。また、テスパミン®注射液で報告された 12 名の死亡のうち、転帰が死亡となった副作用に胃腸障害が含まれた患者は 2 名で、いずれも胃腸出血が報告された。

口内炎、下痢、悪心、口腔障害等の胃腸障害があらわれることがあるので、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うことを注意喚起することでリスクを最小化することが可能と考える。

2.5.6.3.4 肝中心静脈閉塞症 (VOD)

VOD は HSCT 後の合併症として知られており、本剤を投与する際には発現する可能性があると考えられる。VOD は国内第 1 相試験 (DA901012) では発現しなかったが、テスパミン®注射液の安全性報告では、重篤な副作用として 2 名報告された。また、テスパミン®注射液の安全性報告で報告された 12 名の死亡のうち、1 名で胃腸出血、静脈閉塞性肝疾患及び肺出血が死亡に至った副作用として報告された。

本剤を HSCT の前治療として投与する際には VOD が発現する可能性があるため、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを注意喚起することでリスクを最小化することが可能と考える。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価の結論

チオテパは、非血液毒性が比較的少ないアルキル化剤であり、国内でテスパミン®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、HSCT の前治療として他の抗悪性腫瘍剤と併用して臨床使用されてきた。そのため、チオテパの承認整理に伴い、小児固形腫瘍患者に対する前治療薬の組み合わせの選択肢が減少した。現在、自家 HSCT の前治療として承認されている薬剤は、小児固形腫瘍患者に対してメルファランのみであり、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍患者及び神経芽細胞腫患者に対してのみブスルファンも使用可能である。そのため、国内の学会からは未承認薬・適応外薬の要望書が提出され、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ている。

HSCT 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、標準的な方法はないとされている。そのため、国内外のガイドラインではいくつかの前

治療レジメンでの使用成績が示され、チオテパを含むレジメンについても使用実績が示されている。今回、国内及び海外公表文献情報を調査し、チオテパの小児固形腫瘍に対する自家 HSCT の前治療としての有効性が示唆された。また、今回実施した国内第 1 相試験 (DA901012) 及び過去に国内で市販されていたテスパミン®注射液での安全性報告より、腎機能障害、肺水腫、浮腫、体液貯留、感染症、出血、胃腸障害、VOD 等のリスクがあるものの、自家 HSCT の施行が適切と判断される患者を選択し、本剤の投与後は患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置をとることなどを注意喚起することでリスクを最小化することが可能と考えられた。

本剤は小児固形腫瘍に対し自家 HSCT の前治療レジメンの選択肢の一つとして必要な薬剤であること及び本剤の有効性並びに安全性プロファイルを踏まえ、小児固形腫瘍に対する自家 HSCT の前治療薬として臨床的に意義があると考ええる。

【2.5.6 で用いた参考文献】

- 1) 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. 【5.4.104】
- 2) 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. 【5.4.110】
- 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) 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】

2.5.7 参考文献

【2.5.1 で用いた参考文献】

- 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) Munker R, Lazarus HM, Atkinson K, editors. The BMT Data book. Including Cellular Therapy. Second Edition. New York: Cambridge university press; 2009. 【5.4.081】
- 5) 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. 【5.4.090】
- 6) 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. 【5.4.104】
- 7) 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. 【5.4.110】
- 8) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA: Cancer J Clin. 2017;67(1):7-30. 【5.4.097】
- 9) National Cancer Institute. Physician Data Query®. Cancer in Children and Adolescents. Reviewed: May 12, 2014. 【5.4.083】
- 10) 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】
- 11) 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 : Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(11):1863-9. 【5.4.074】
- 12) 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. 【5.4.071】
- 13) 「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. 【5.4.125】
- 14) 「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. 【5.4.130】
- 15) 「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. 【5.4.135】
- 16) 「フルダラ®静注用 50 mg」添付文書. サノフィ株式会社. 【5.4.131】

- 17) 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. 【5.4.079】
- 18) 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. 【5.4.004】
- 19) 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. 【5.4.068】
- 20) 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. 【5.4.009】
- 21) 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.538-70. 【5.4.065】
- 22) 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. 【5.4.064】
- 23) 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. 【5.4.048】
- 24) 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. 【5.4.028】
- 25) 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. 【5.4.011】
- 26) 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】
- 27) 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. 【5.4.018】

- 28) 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. 【5.4.059】
- 29) 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. 【5.4.005】
- 30) 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. 【5.4.094】
- 31) 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. 【5.4.030】
- 32) 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. 【5.4.003】
- 33) 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. 【5.4.098】
- 34) 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. 【5.4.002】
- 35) 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. 【5.4.085】
- 36) Burdach S, Jürgens H. High-dose chemoradiotherapy (HDC) in the Ewing family of tumors (EFT). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002;41(2):169-89. 【5.4.007】
- 37) 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. 【5.4.017】
- 38) 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. 【5.4.096】
- 39) 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. 【5.4.024】
- 40) Varan A. Risk-adapted chemotherapy in childhood medulloblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(5):771-80. 【5.4.101】
- 41) 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. 【5.4.016】
- 42) 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. 【5.4.082】
- 43) 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. 【5.4.061】
- 44) 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. 【5.4.078】
- 45) 「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. 【5.4.127】
- 46) 「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. 【5.4.132】
- 47) 「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. 【5.4.136】
- 48) 「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. 【5.4.126】
- 49) 「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. 【5.4.129】
- 50) 「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. 【5.4.134】
- 51) 「ラステット®注 100 mg/5 mL」添付文書. 日本化薬株式会社. 【5.4.133】
- 52) Sykes MP, Karnofsky DA, Philips FS, Burchenal JH. Clinical studies on triethylenephosphoramidate and diethylenephosphoramidate, compounds with nitrogen-mustard-like activity. *Cancer.* 1953; 6(1): 142-8. 【5.4.137】
- 53) 「テスパミン®注射液」添付文書. 大日本住友製薬株式会社. 【5.4.128】
- 54) European Medicines Agency. CHMP Assessment report for Tepadina. Procedure No. EMEA/H/C/001046. 2009. 【5.4.027】

- 55) 「TEPADINA®」 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. ADIENNE Pharma & Biotech 社. 【5.4.124】
- 56) 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. 【5.4.102】
- 57) 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. 【5.4.049】
- 58) 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. 【5.4.089】
- 59) 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. 【5.4.023】
- 60) 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. 【5.4.066】
- 61) 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. 【5.4.092】
- 62) Hartmann O, Valteau-Couanet D, Vassal G, Lapiere 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. 【5.4.047】
- 63) 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. 【5.4.034】
- 64) 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. 【5.4.036】
- 65) 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. 【5.4.091】
- 66) 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. 【5.4.040】
- 67) 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. 【5.4.060】
- 68) 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. 【5.4.010】
- 69) 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. 【5.4.014】
- 70) 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. 【5.4.063】
- 71) 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. 【5.4.033】
- 72) 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. 【5.4.112】

【2.5.3 で用いた参考文献】

- 1) 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. 【5.4.015】
- 2) 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. 【5.4.043】
- 3) 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. 【5.4.041】
- 4) Hagen B, Walstad RA, Nilsen OG. Pharmacokinetics of thio-TEPA at two different doses. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1988;22:356-8. 【5.4.044】

- 5) 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. 【5.4.045】
- 6) 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. 【5.4.086】
- 7) 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. 【5.4.070】
- 8) 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. 【5.4.052】
- 9) 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. 【5.4.053】
- 10) 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. 【5.4.001】
- 11) 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. 【5.4.051】
- 12) 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. 【5.4.050】
- 13) 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. 【5.4.058】
- 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. 【5.4.042】
- 15) Jacobson PA, Green K, Birnbaum A, Rimmel 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. 【5.4.057】
- 16) Maanen MJ, Smeets CJ, Beijnen JH. Chemistry, pharmacology and pharmacokinetics of N,N',N''-triethylenethiophosphoramidate (ThioTEPA). *Cancer Treat Rev.* 2000;26:257-68. 【5.4.073】
- 17) Rae JM, Soukhova NV, Flockhart DA, Desta Z. Triethylenethiophosphoramidate is a specific inhibitor of Cytochrome P450 2B6: implications for Cyclophosphamide metabolism. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(5):525-30. 【5.4.093】

- 18) 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. 【5.4.021】
- 19) 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. 【5.4.020】
- 20) 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. 【5.4.026】

【2.5.4 で用いた参考文献】

- 1) 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】
- 2) 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. 【5.4.110】
- 3) 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. 【5.4.077】
- 4) 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. 【5.4.019】
- 5) 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. 【5.4.079】
- 6) 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. 【5.4.004】
- 7) 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. 【5.4.067】
- 8) 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. 【5.4.065】

- 9) 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】

【2.5.5 で用いた参考文献】

- 1) 「テスパミン®注射液」添付文書.大日本住友製薬株式会社. 【5.4.128】

【2.5.6 で用いた参考文献】

- 1) 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. 【5.4.104】
- 2) 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. 【5.4.110】
- 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) 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】