チオテパ

製造販売承認申請

CTD 第2部

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

大日本住友製薬株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.2 生物学的同等性 4
2.7.1.1.3 ヒト血漿中のチオテパ及び TEPA 測定法 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.2.1 ヒト血漿中のチオテパ及び TEPA 測定法【5.3.1.4.01】 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 5

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替えなど
TEPA	N,N,N-triethylenephosphoramide（N,N',N''-トリエチレンホスホルアミド）

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IS	Internal Standard	内部標準
LC-MS/MS	Liquid Chromatography - tandem Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

該当なし。

2.7.1.1.2 生物学的同等性

該当試験なし。

2.7.1.1.3 ヒト血漿中のチオテパ及び TEPA 測定法

ヒト血漿中チオテパ及び TEPA 濃度は予めバリデーションを行った高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 ヒト血漿中のチオテパ及び TEPA 測定法【5.3.1.4.01】

チオテパ及び TEPA の血漿中濃度は、hexamethylphosphoramide を内部標準（IS）とし、除タンパク法により処理後、LC-MS/MS 法で測定した。チオテパ、TEPA 及び IS は、YMC-Triart C18 カラムを用い、HPLC 上で分離した。質量分析はエレクトロスプレー法、ポジティブイオンモードで、チオテパ、TEPA、IS のイオンを検出した。血漿中チオテパ及び TEPA 濃度の測定法バリデーション結果の要約を表 2.7.1.2-1 に示した。本分析法は十分にバリデートされており、測定結果は信頼できると考えられた。

表 2.7.1.2-1 バリデーション試験の要約

項目	内容・結果
特異性	保持時間に妨害ピーク認められず
検量線範囲	5～2500 ng/mL
日内再現性	チオテパ精度：0.5～8.8 %、真度：−6.3～2.6 % TEPA 精度：2.3～7.9 %、真度：−14.4～-12.0 %
日間再現性	チオテパ精度：2.5～6.6 %、真度：−2.5～0.6 % TEPA 精度：7.1～9.9 %、真度：−7.4～-3.5 %
回収率	103.1～107.9 %
室温安定性	24 時間安定
凍結融解安定性	チオテパ：−20°C/−80°C と室温、5 回の繰り返しで安定 TEPA：−20°C/−80°C と室温、3 回の繰り返しで安定
長期保存安定性	チオテパ：−20°C/−80°C で 2 ヵ月間安定 TEPA：−20°C で 17 日間、−80°C で 2 ヵ月間安定
測定中安定性	オートサンプラー（4°C）中 97 時間安定
希釈再現性	100 倍希釈時の再現性問題なし
溶液の安定性	4°C 冷蔵で 2 ヵ月間、室温で 6 時間安定

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4　付録

該当なし。

チオテパ

製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理の概要

大日本住友製薬株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理の概要
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1 国内第 1 相試験【5.3.3.2.01】 4
2.7.2.2.2 海外薬物動態試験 11
2.7.2.2.3 薬物相互作用試験 19
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.2.4 特別な試験 22
2.7.2.5 付録 22
2.7.2.6 参考文献 22

【2.7.2 臨床薬理の概要における用語の説明】

用語	定義、読み替えなど
$AUC_{0\text{-}inf}$	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）
$AUC_{0\text{-}t}$	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）
$t_{1/2}$	Terminal elimination halflife（生物学的半減期）
TEPA	N,N,N-triethylenephosphoramide（N,N',N''-トリエチレンホスホルアミド）
Vd	Volume of distribution（分布容積）
λz	Terminal elimination rate constant（終末相の消失速度係数）

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450

2.7.2.1　背景及び概観

チオテパの非臨床薬物動態及び薬物代謝は、テスパミン®注射液の国内申請時の申請資料及び文献を基に評価した。また、本申請にあたり実施した国内第 1 相試験（DA901012）【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。

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた試験

チオテパのタンパク結合率はイヌ血漿で約 0～10 %、ヒト血清で約 10 %であった[文献 1) 2)]。

ヒト肝ミクロソームを用いた検討でチオテパは CYP2B6 を阻害し（Ki 値：4.8 μmol/L）、その他の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）は弱い阻害作用しか示さなかった[文献 3)]。

血漿中で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り、少ないながらも血清中ではリポタンパクやα1-酸性糖タンパクとの結合も報告されている[文献 2)]。

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 4)]。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経由するメルカプツール酸抱合体であった。第三の代謝物であるモノクロロ-TEPA が尿中で確認されている[文献 5)]。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

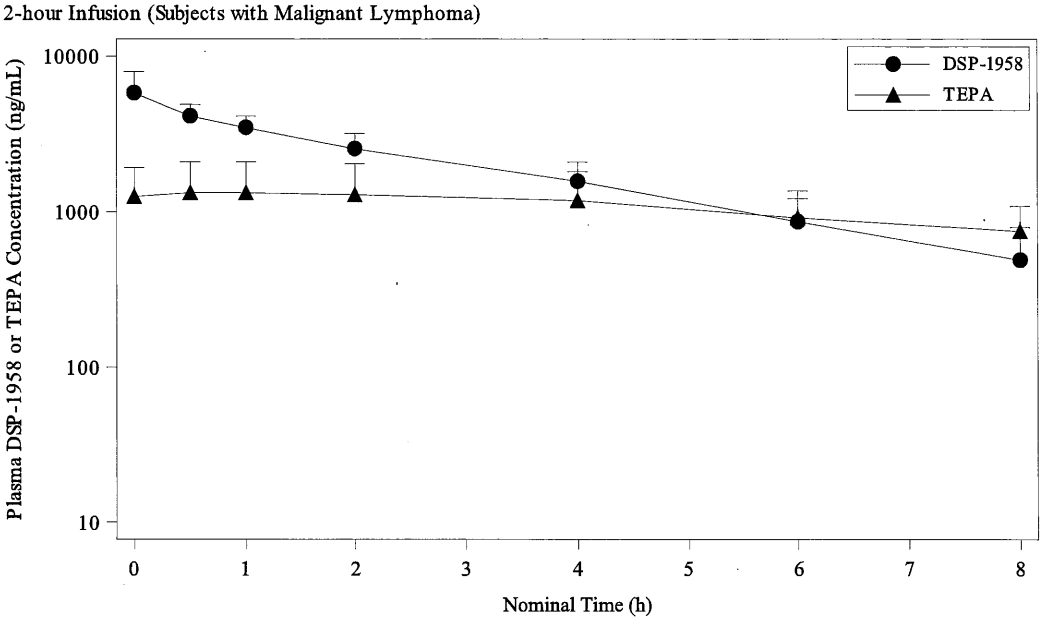
2.7.2.2.1　国内第 1 相試験【5.3.3.2.01】

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チオテパを静脈内投与した時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（t1/2）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/m^2/day を 2 時間かけて静脈内に点滴投与した時（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 2.7.2.2-1 に示した。

図 2.7.2.2-1 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/m^2/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 2.7.2.2-1 に示した。

表 2.7.2.2-1 成人悪性リンパ腫患者における血漿中チオテパ薬物動態パラメータ（国内第1相試験）

Analyte	Primary Cancer [a]	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	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		

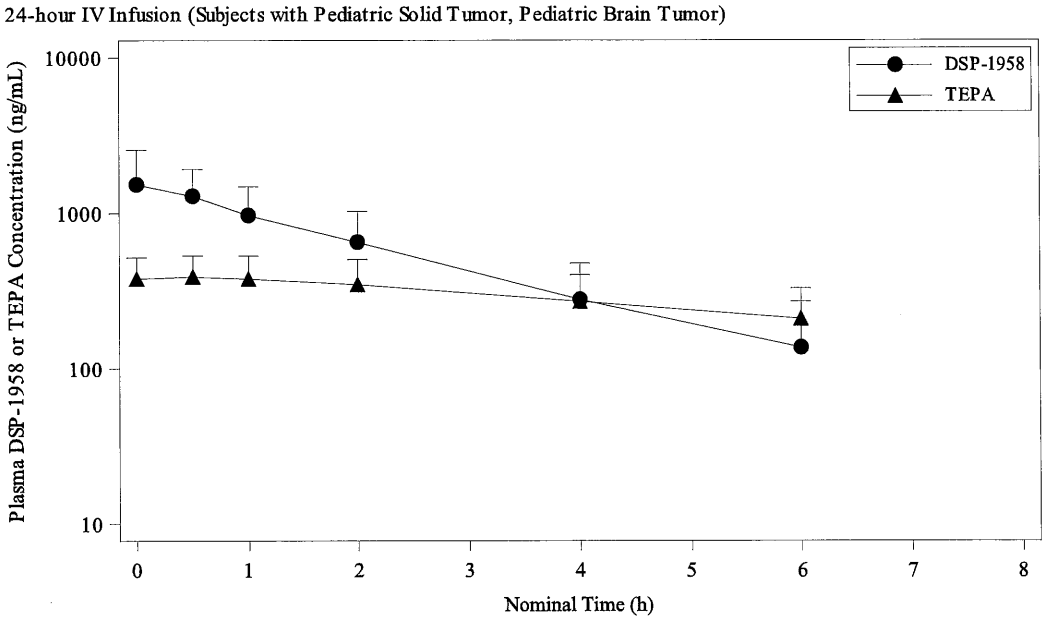
[a] DSP-1958 2-hour infusion regimen is administered to subjects with malignant lymphoma.
[b] AUC_{0-10} for 2-hour infusion (in subjects with malignant lymphoma).

成人悪性リンパ腫患者におけるチオテパの分布容積（Vd）の平均値は 26.4 L/m^2、クリアランス（CL）の平均値は 9.0 $L/h/m^2$ 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 DSP-1958、200 $mg/m^2/day$ を 24 時間かけて静脈内に点滴投与した時（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 2.7.2.2-2 に示した。

図 2.7.2.2-2 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）



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/m^2/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。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 2.7.2.2-2 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 2.7.2.2-3 に示した。

表 2.7.2.2-2 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] AUC_{0-30} for 24-hour IV infusion (in subjects with pediatric solid tumor/pediatric brain tumor), and AUC_{0-10} for 2-hour infusion (in subjects with malignant lymphoma).

表 2.7.2.2-3 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] AUC_{0-30} for 24-hour IV infusion (in subjects with pediatric solid tumor/pediatric brain tumor), and AUC_{0-10} for 2-hour infusion (in subjects with malignant lymphoma).

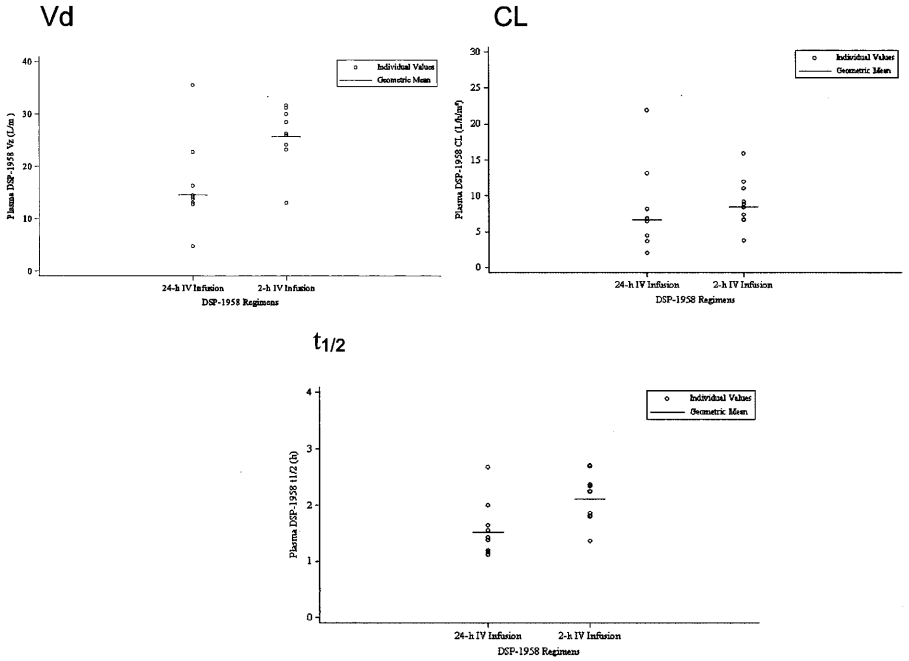
小児固形腫瘍患者全体におけるチオテパの分布容積（Vd）の平均値は 16.4 L/m^2、クリアランス（CL）の平均値は 8.2 L/h/m^2 であった。消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値はチオテパの 1.6 時間に対し、代謝物 TEPA は 6.1 時間と長かった。

年齢を 16 歳で区切って集計した時、16 歳未満では Vd の平均値が 16.9 L/m^2、及び CL の平均値が 8.9 L/h/m^2 であり、16 歳以上では、Vd の平均値が 14.7 L/m^2、及び CL の平均値が 5.7 L/h/m^2 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, $t_{1/2}$ は成人とほぼ同様の値を示

した（図 2.7.2.2-3）。

図 2.7.2.2-3 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、t1/2 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.

2.7.2.2.2 海外薬物動態試験

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。

チオテパは静脈内投与製剤であり、経口投与試験は実施されていない。また、チオテパは酸性で不安定なため、経口投与しても消化管からの吸収はほとんどないと推察される。

チオテパを成人患者に 12～900 mg/m^2 及び小児患者に 25～300 mg/m^2 で静脈内投与した時の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 及び表 2.7.2.2-5 に示す。

表 2.7.2.2-4 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	6)
12.5[a]	6	30.0[a]	15.8	1.4	7)
12.5[a]	6	33.8	15.2	1.6	8)
12.5[a]	6	33.8[a]	12.7[a]	1.9	9)
18.8[a]	6	30.0[a]	11.6[a]	1.8	
37.5[a]	13	46.7	16.7[a]	2.4	10)
50.0[a]	13	40.1	15.7[a]	2.3	
30	5	65.9	34.9[a]	1.3	11)
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	12)
80-120	40	28.6[a]	21.6[a]	2.4	13), 14)
67.5[a]	3	54.8[a]	13.4[a]	2.3	15)
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	22.3	nr	16)
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 m^2

表 2.7.2.2-5 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	17)
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	18)

文献報告の多くでは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。

また、上記表に要約した薬物動態パラメータでは、成人のクリアランス（CL）は 7.3～46.7 $L/h/m^2$、小児の CL は 11.3～28.6 $L/h/m^2$ 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（Vd）は、成人では 12～72 L/m^2（投与量：12～405mg/m^2）、小児では 18～30 L/m^2（同：25～75 mg/m^2）であった。小児の投与量 300 mg/m^2 の評価でも Vd はほぼ同じ範囲であった。以下に個体間変動が評価可能であった代表的な文献から結果を要約する。

1) 成人の薬物動態

Lazarus らの報告（1987 年）[文献 12)]で、総数 25 名の癌患者に 45 ～405 mg/m²/day で 3 日間急速静脈内投与した時の初回投与時の血清中チオテパ濃度推移（16 名分）を下図に示す（図 2.7.2.2-4）。

図 2.7.2.2-4 成人癌患者にチオテパ 45 ～ 405 mg/m²/day で急速静脈内投与した時の平均血清中チオテパ濃度推移[文献 12)]

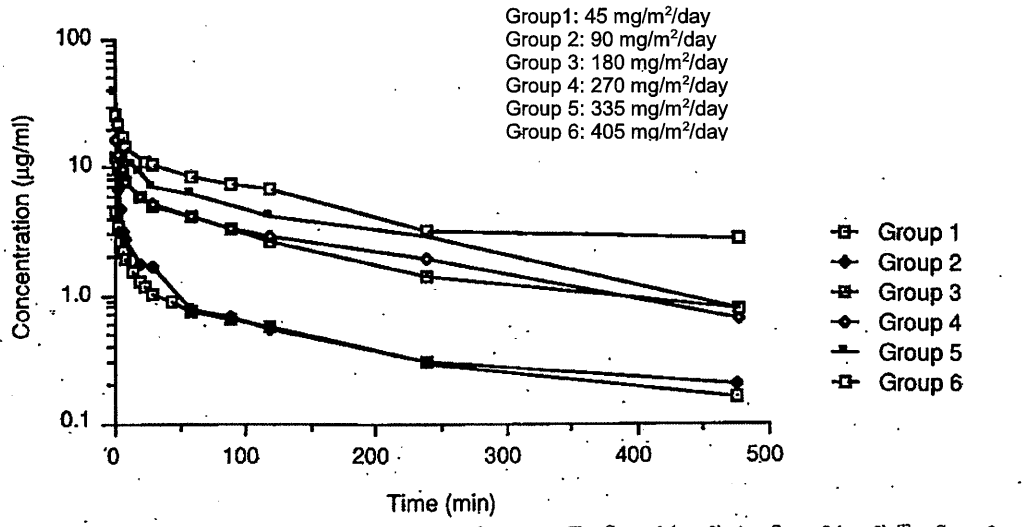


FIGURE 1.—Thiotepa serum concentration-time curve by patient dose group.-□-= Group 1 (n = 3);-◆-= Group 2 (n = 3);-田-= Group 3 (n = 3);-◇-= Group 4 (n = 3);-▬-= Group 5 (n = 3); and-□-= Group 6 (n = 1).

血清中チオテパ濃度は静脈内投与終了後速やかに消失した。得られた血清中濃度を 2－コンパートメントモデルで解析した時の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-6 に示す。

表 2.7.2.2-6 血清中チオテパ薬物動態パラメータの要約統計量（n=16）[文献 12)]

TABLE 2.—Comparative first-dose thiotepa pharmacokinetic parameter analysis in 16 patients

Parameter	Noncompartment	2-compartment
Half-life (hrs)	2.5 ± 1.3 SD	2.6 ± 1.5 SD
Vd_{ss} (L/kg)	1.1 ± 0.4 SD	1.0 ± 0.3 SD
Cl (ml/min/1.73 m²)	403.1 ± 234 SD	465.7 ± 321 SD
AUC (µg/ml·hr)	20.6 ± 17 SD	19.7 ± 18 SD
α-Half-life (hr)	—	0.11 ± 0.11 SD
V_c (L/kg)	—	0.32 ± 0.16 SD

用量間に統計的な有意差（t-test）は認めず、CL は平均 465.7 mL/min/1.73m^2、Vd（引用表中では Vc）は 0.32 L/kg であった。体重 60 kg／体表面積 1.6 m^2 で換算すると CL の平均値は 16.2 L/h/m^2、Vd は 12.0 L/m^2 であった。

Ackland らの報告（1988 年）[文献 15)]で癌患者 16 名にチオテパ 1.8～7.0 mg/kg（体重 60 kg／体表面積 1.6 m^2 で換算すると 67.5～262.5 mg/m^2）を 30 分間持続静脈内投与した時の薬物動態パラメータ（2-コンパートメントモデル）を表 2.7.2.2-7 に示す。

表 2.7.2.2-7 成人癌患者の投与量ごとの個別薬物動態パラメータ[文献 15)]

Table 1. Summary of Thiotepa Pharmacokinetics by Dose

Patient	TT Dose (mg/kg)	Infusion Time (h)	TT Peak (μg/mL)	$T_{½\alpha}$ (min)	$T_{½\beta}$ (h)	AUC (μg/mL/h)	CL_{TB} (mL/h/kg)	Vdss (mL/kg)
W.J.	1.8	0.5	2.20	15.0	2.63	4.25	424	1,553
D.L.	1.8	0.5	3.58	2.9	2.40	4.57	394	1,977
D.S.	1.8	0.5	5.05	4.5	1.73	7.15	252	855
Mean (±SD)	1.8		2.94±2.03	7.5±5.4	2.25±0.38	5.32±1.30	357±75	1,462±567
V.F.	3.6	0.5	5.34	12.8	3.27	13.28	271	1,410
L.H.	3.6	0.5	6.52	—	1.33	7.42	485	2,145
G.P.	3.6	0.5	7.57	1.6	2.16	10.58	340	1,563
Mean (±SD)	3.6		6.48±0.91	—	2.25±0.79	10.43±2.39	365±89	1,706±388
R.A.	4.8	0.5	2.26	—	1.52	6.27	765	2,086
E.D.	4.8	0.5	5.19	22.1	2.19	10.41	461	1,564
S.D.	4.8	0.5	7.58	—	1.02	10.49	457	1,846
R.L.	4.8	0.5	7.17	6.2	2.10	11.51	417	1,593
J.S.	4.8	0.5	3.65	15.4	4.80	6.32	760	2,285
Mean (±SD)	4.8		5.17±2.03	14.6±6.5	2.32±1.30	9.00±2.24	572±156	1,875±312
J.C.	6.0	0.5	—	14.0	3.11	19.90	301	1,611
A.L.	6.0	0.5	—	—	2.13	11.70	513	1,511
O.R.	7.0	0.83	8.61	—	2.49	25.94	270	1,231
G.S.	7.0	0.66	15.30	5.1	4.69	41.60	168	1,383
P.S.	7.0	0.5	6.16	—	5.19	47.65	147	1,420
Mean (±SD)	7.0		10.02±3.86	—	4.12±1.17	38.40±9.15	195±54	1,345±100
Mean (all patients [±SD])					2.67±1.21 (160±72 min)		401±172	1,627±366

Abbreviations: TT, Thiotepa; AUC, area under plasma concentration × time curve; CL_{TB}, total body clearance of Thiotepa; Vdss, steady-state volume of distribution.

1.8～7.0 mg/kg の用量範囲でチオテパの CL（引用表中では CL_{tb}）及び Vd（同 Vdss）はほぼ一定の値を示し、各用量の平均 CL が 357～572 mL/h/kg、Vd が 1462～1875 mL/kg であった。

体重 60 kg／体表面積 1.6 m^2 で換算すると 67.5～262.5 mg/m^2 の用量範囲で各用量の平均 CL が 13.4～21.5 L/h/m^2、Vd が 54.8～70.3 L/m^2 であった。$t_{1/2}$ は全用量の平均が 2.67 時間であった。

2) 小児の薬物動態

Heideman らの報告（1989 年）[文献 17)]で 2.5～18 歳の難治性癌患者 20 名に 25～75 mg/m²/day で 5 分間急速静脈内投与または 8 時間持続静脈内投与した時の初回投与時の血漿中チオテパ濃度推移（17 名分）を図 2.7.2.2-5 に示す。

図 2.7.2.2-5 小児癌患者にチオテパ 25 ～75 mg/m²/day で急速静脈内投与した時の血漿中濃度（幾何平均）推移[文献 17)]

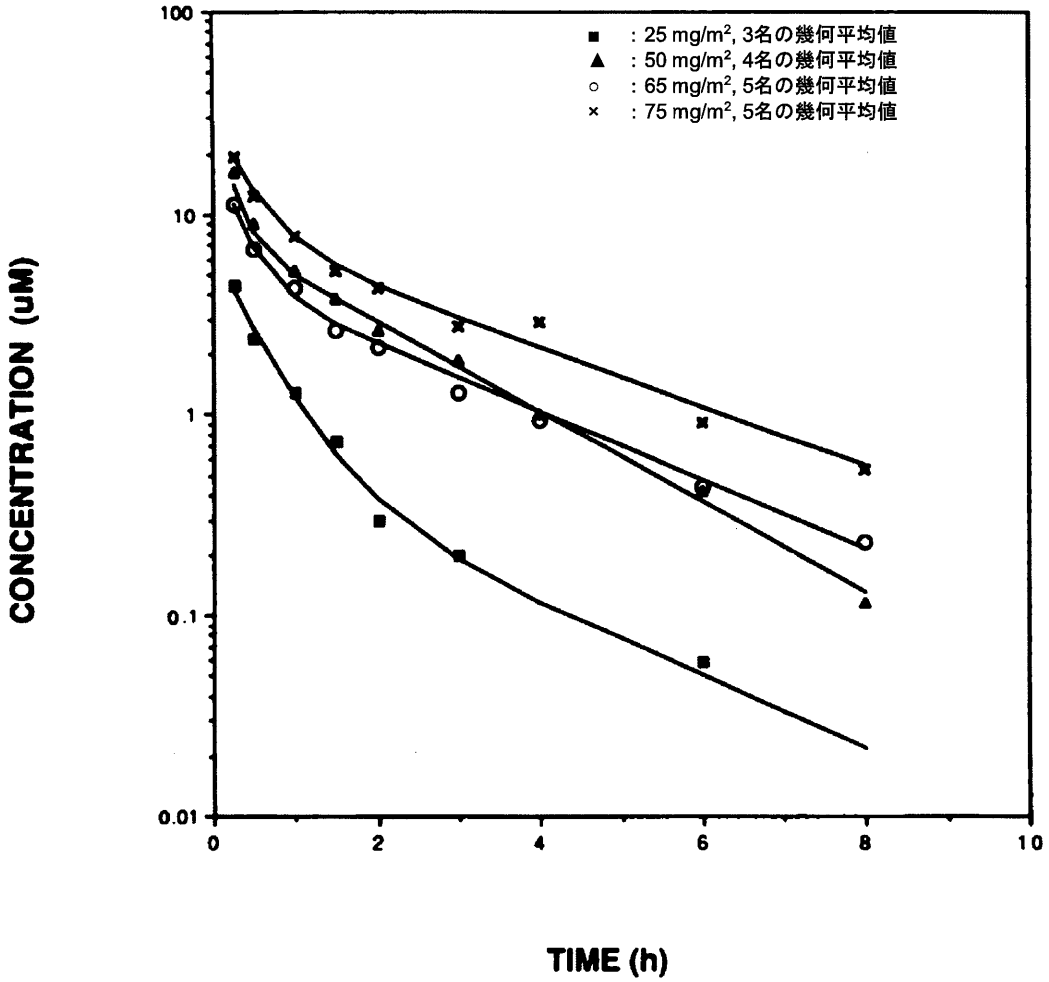


Fig. 2. Plasma disappearance curves for TT at the 4 dose levels studied. *Solid lines* are computer-drawn best fit to mean plasma TT concentrations. *Points* represent the geometric mean of 3 patients at 25 mg/m² (■), 4 patients at 50 mg/m² (▲), 5 patients at 65 mg/m² (O), and 5 patients at 75 mg/m² (×).

投与後、チオテパの消失は速やかであった。2-コンパートメントモデルで算出した各用量の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-8 に示す。

表 2.7.2.2-8 小児癌患者にチオテパ 25 ～75 mg/m²/day で急速静脈内投与した時の平均薬物動態パラメータ[文献 17)]

PHASE I AND PHARMACOKINETIC STUDY OF THIOTEPA

Table 3 *Mean plasma thiotepa pharmacokinetic parameters*

Dose (mg/m²)	No. of patients evaluated	Intercepts (μM) A	Intercepts (μM) B	Rate constants (h^{-1}) α	Rate constants (h^{-1}) β	Clearance (liters/m²/h)	V_{ss}[a] (liters/m²)	AUC (μM·h)
25 bolus	3	5.96	0.6	1.97 [0.32][b]	0.42 [1.66][c]	28.6 (17–53)[d]	18.4 (16–25)	4.5 (2.4–9) {4.5}[e]
50 bolus	4	17.6	5.0	3.36 [0.21]	0.39 [1.76]	15.7 (12–20)	29.6 (21–41)	17.0 (12–20) {8.5}
50 infusion	3				[1.2][f]	12.8 (9.7–16.4)	17.4 (13.4–25)	20.6 (16–27)
65 bolus	5	38.4	8.3	4.94 [0.14]	0.52 [1.34]	15.4 (11–29)	22.0 (15–38)	21.6 (12–34) {8.3}
65 infusion	2				[1.5]	13.5 (11–17)	18.6 (16–33)	25.3 (21–31)
75 bolus	5	23.1	8.6	2.44 [0.28]	0.34 [2.0]	11.9 (7–29)	25 (17–29)	33.7 (14–57) {11.0}

[a] V_{ss}, volume of distribution at steady state.
[b] α half-life.
[c] β half-life.
[d] Numbers in parentheses, range.
[e] Numbers in braces, AUC normalized to TT dose of 25 mg/m².
[f] Terminal half-life.

CL（引用表中では Clearance）及び Vd（同 Vdss）は 25～75 mg/m² の用量で CL の平均値が 11.9～28.6 L/h/m²、Vd の平均値が 17.4～29.6 L/m² であった。

Kretzel らの報告（1992 年）[文献 18)]で 2～12 歳の固形癌患者 10 名に 300 mg/m² で 2 時間以上かけて持続静脈内投与した時の血漿中チオテパ濃度推移（10 名分）を図 2.7.2.2-6 に示す。

図 2.7.2.2-6 小児固形癌患者にチオテパ 300 mg/m^2 で持続静脈内投与した時の平均血漿中濃度推移[文献 18)]

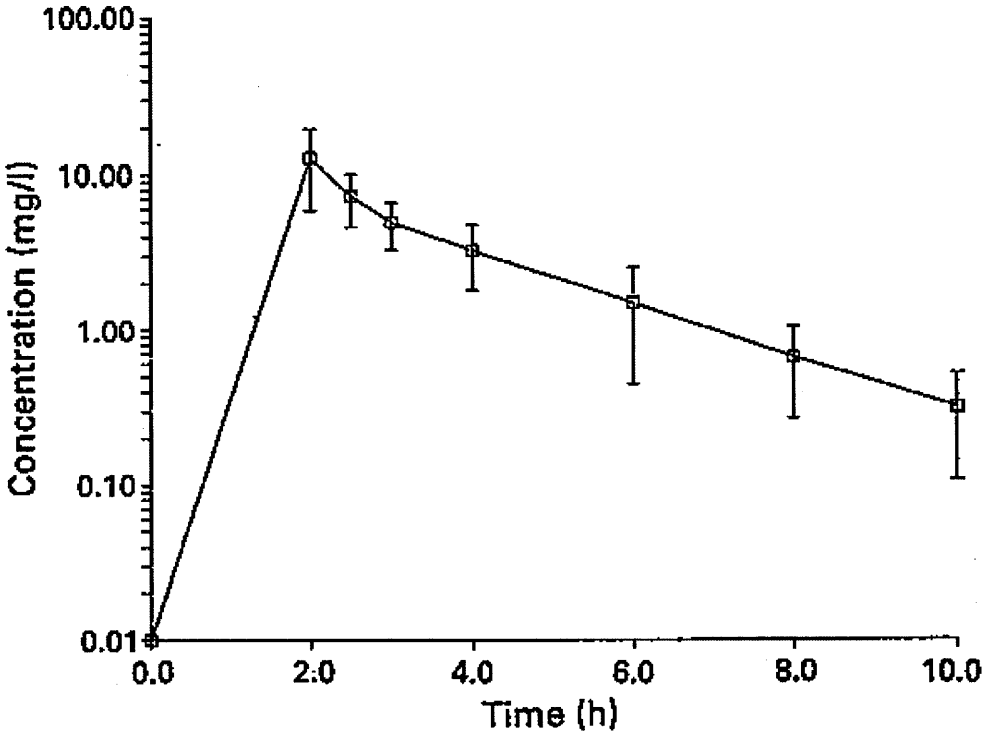


Figure 2 Mean ± SD plasma concentration *vs* time data for thiotepa in 10 subjects following a 300 mg/m^2 single dose infused over a 2 h period. The best statistical fit of the mean concentration *vs* time data was described by a two compartment open model which was described by the following polyexponential equation: $Cp_{(tx)} = 31.4 * e^{-(2.64*tx)} + 9.9 * e^{-(0.38*tx)}$.

チオテパは投与後速やかに消失した。各被験者の血漿中濃度を 2-コンパートメントモデルで解析した時の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-9 に示す。

表 2.7.2.2-9 小児固形癌患者にチオテパ 300 mg/m^2 で持続静脈内投与した時の個別薬物動態パラメータ[文献 18)]

Table II Thiotepa pharmacokinetic parameters in children

Subject no.	*α (1/h)*	*β*	*$t_{1/2\beta}$ (h)*	*AUC (mg/l*h)*	*VD_{ss} (l/m^2)*	*CL (l/h/m^2)*
01	–	0.23	2.93	38.75	32.76	9.17
02	–	0.84	0.83	20.04	17.83	21.84
03	–	0.69	1.00	29.88	14.50	12.83
04	–	0.33	2.07	34.56	25.95	9.02
05	–	0.38	1.82	38.05	20.75	8.43
06	–	0.67	1.03	16.18	27.53	19.99
07	–	0.45	1.53	27.73	23.87	10.76
08	–	0.63	1.11	44.73	10.71	6.20
09	3.51	0.38	1.81	49.51	8.03	7.47
10	–	0.56	1.24	45.20	11.88	6.76
Mean	–	0.52	1.34	34.46	19.38	11.25
(SEM)	–	(0.06)	–	(3.47)	(2.58)	(1.73)

α=distribution rate constant; β=apparent terminal elimination rate constant; $t_{1/2\beta}$=apparent terminal elimination half-life; AUC=area under the plasma level *vs* time curve extrapolated to infinity; VD_{ss}=apparent steady state volume of distribution; CL=total plasma clearance

平均 CL 及び Vd（引用表中 Vdss）は 11.25±1.73 L/h/m^2、及び 19.38±2.58 L/m^2（いずれも平均値±標準誤差）であった。

2.7.2.2.3 薬物相互作用試験

1) シクロホスファミドとの相互作用

Huitema らの報告（2000 年）[文献 13)]では、臨床試験でシクロホスファミド（1 時間持続静脈内投与）、カルボプラチン（1 時間持続静脈内投与）、チオテパ（30 分持続静脈内投与）の投与順序を変えてシクロホスファミド及び 4-水酸化シクロホスファミド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（図 2.7.2.2-7）。

図 2.7.2.2-7 シクロホスファミド、カルボプラチン、チオテパの順で投与した時（Scheme A）とチオテパ、カルボプラチン、シクロホスファミド順で投与した時（Scheme B）のシクロホスファミド及び 4-水酸化シクロホスファミド濃度推移 （n=3）

文献 13)

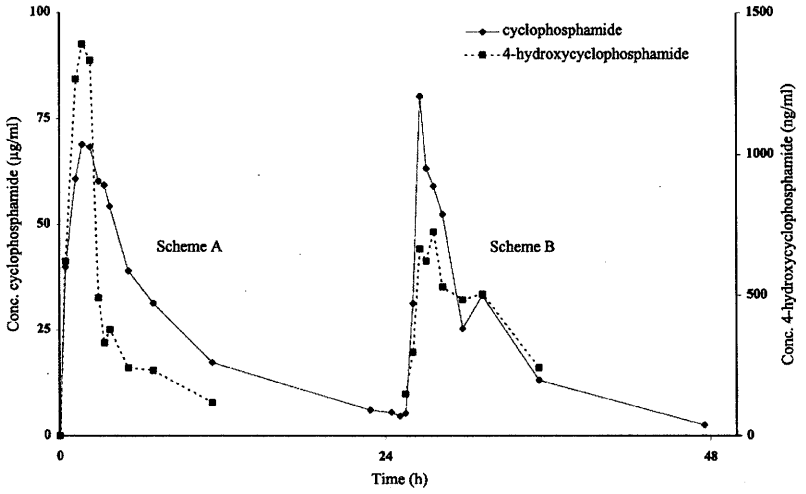


Fig. 3 Concentration-time curves of 4-hydroxycyclophosphamide and cyclophosphamide for patient 1 on day 1 (infusion scheme A: cyclophosphamide → carboplatin → thioTEPA) and 2 (infusion scheme B: thioTEPA → carboplatin → cyclophosphamide) of treatment

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 3)]。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。

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 19)]。

2)　アプレピタントとの相互作用

de Jonge らの報告（2005 年）[文献 20)]では中等度の 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（図 2.7.2.2-8）[文献 19), 20)]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。

図 2.7.2.2-8 シクロホスファミドとチオテパの母集団薬物動態解析モデルに及ぼすアプレピタントの影響[文献 19),20)]

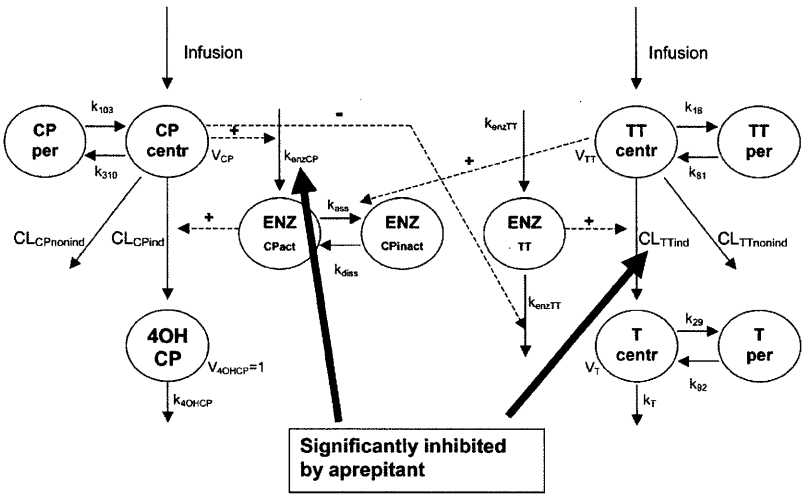


Fig. 1 Population pharmacokinetic model developed for cyclophosphamide (*CP*) and thiotepa (*TT*) and their metabolites 4-hydroxycyclophosphamide (*4OHCP*) and tepa (*T*), respectively, including three hypothetical enzyme compartments (ENZ_{CPact} = active enzyme pool involved in cyclophosphamide metabolism; $ENZ_{CPinact}$ = inactive enzyme pool involved in cyclophosphamide metabolism; ENZ_{TT} = enzyme pool involved in thiotepa metabolism) [5]

このモデルでは、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（表 2.7.2.2-10）。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 20)]。

表 2.7.2.2-10 シクロホスファミドとチオテパの母集団薬物動態解析モデルに及ぼすアプレピタントの影響[文献 20)]

Table 1 Parameter estimates of the population pharmacokinetic model developed for cyclophosphamide and thiotepa

Parameter	Notation	Estimate (RSE %)	% IIV (RSE %)	% IOV (RSE %)
Non-inducible clearance of TT	$CL_{TTnonind}(l*h^{-1})$	17.0 (12.5)[a]	45.8 (47.2)	23.5 (31.4)
Initial inducible clearance of TT	$CL_{TTind}(l*h^{-1})$	12.4 (14.3)[a]	30.5 (35.3)	18.6 (31.4)
Volume of distribution of TT	$V_{TT}(l)$	44.5 (5.7)	24.6 (52.7)	15.4 (36.4)
Rate constant distribution TT from central to peripheral compartment	$k_{18}(h^{-1})$	0.314 (12.7)	45.1 (40.0)	
Rate constant distribution TT from peripheral to central compartment	$k_{81}(h^{-1})$	0.493 (11.6)		
First-order elimination rate constant of T	$k_T(h^{-1})$	0.555 (8.5)	22.1 (29.8)	
Rate constant distribution T from central to peripheral compartment	$k_{29}(h^{-1})$	3.49 (12.2)	35.4 (55.1)	
Rate constant distribution T from peripheral to central compartment	$k_{92}(h^{-1})$	1.01 (6.5)		
First-order formation and zero order elimination rate constant of the enzyme involved in TT metabolism	$k_{enzTT}(h^{-1})$	0.0343 (11.9)	200 (57.0)	
Maximal value of enzyme induction	E_{max}	0.361 (10.4)		
Volume of distribution of T	$V_T(l)$	14.2 (11.6)		
Non-inducible clearance of CP	$CL_{CPnonind}(l*h^{-1})$	1.76 (16.2)	54.0 (58.6)	32.4 (43.8)
Initial inducible clearance of CP	$CL_{CPind}(l*h^{-1})$	2.91 (8.5)		23.0 (30.8)
Volume of distribution of CP	$V_{CP}(l)$	31.9 (6.6)	15.9 (78.7)	16.5 (32.4)
Zero-order formation rate constant of the enzyme involved in CP metabolism	$k_{enzCP}(h^{-1})$	0.0220 (7.6)	35.5 (48.5)	
First-order elimination rate constant of 4OHCP	$k_{4OHCP}(h^{-1})$	169 (8.1)	24.0 (27.4)	
Rate constant of reversible enzyme inactivation	$k_{ass}(h^{-1}*\mu M^{-1})$	0.169 (9.4)	35.1 (46.3)	
Rate constant of reversible enzyme activation	$k_{diss}(h^{-1})$	0.405 (6.8)		
Rate constant distribution CP from central to peripheral compartment	$k_{310}(h^{-1})$	0.105 (27.5)	37.3 (44.2)	29.8 (49.4)
Rate constant distribution CP from peripheral to central compartment	$k_{103}(h^{-1})$	0.280 (24.0)		
Proportional error of TT (%)		21.7 (7.6)		
Additive error of TT (μM)		0.0645 (16.3)		
Proportional error of T (%)		16.7 (10.2)		
Additive error of CP (μM)		0.242 (13.9)		
Additive error of 4OHCP (μM)		0.270 (10.1)		

TT thiotepa, *T* tepa, *CP* cyclophosphamide, *4OHCP* 4-hydroxycyclophosphamide, *IIV* interindividual variability, *IOV* interoccasion (course-to-course) variability
[a]Estimated correlation (ρ) of $CL_{TTnonind}$ - CL_{TTind} (RSE %) = −0.66 (45.0)

3)　スキサメトニウムとの相互作用

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 21)]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。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

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/m^2（投与量：12～405 mg/m^2）、小児では 18～30 L/m^2（同：25～75 mg/m^2）、投与量 300 mg/m^2 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/m^2、小児では 11.3～28.6 L/h/m^2 であった。一方、日本人成人では、Vd の平均値は 26.4 L/m^2、CL の平均値は 9.0 L/h/m^2、小児では Vd の平均値は 16.4 L/m^2、CL の平均値は 8.2 L/h/m^2 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で差がないことから、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。

2.7.2.4 特別な試験

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。また、QT/QTc 評価試験も行われていない。国内で 1958 年より 2009 年まで販売されたチオテパ製剤であるテスパミン®注射液に関し、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）、国内外の文献情報、及びアメリカ食品医薬品局（FDA）の Adverse Event Reporting System（AERS）の安全性報告を評価した結果、QT 間隔延長に関する情報はなく【2.7.4.6】、過去の使用実績を踏まえて本薬の QT 間隔延長リスクは低いと判断した。

なお、QT/QTc 評価試験を実施しなかった理由はチオテパが細胞障害性を有するため健康成人での臨床試験実施が困難であること、国内で実施した臨床試験が単剤投与試験ではなくメルファラン又はブスルファンとの併用投与試験でチオテパ単体での QT 間隔評価が困難であったこと、臨床試験の対象となる患者群で有効性が低下する可能性がある単剤投与臨床試験（プラセボ対照）の実施が困難であること、国内外使用実績から QT 間隔延長による TdP 発生のリスクが低いと考えられること、からである。

2.7.2.5 付録

添付なし

2.7.2.6 参考文献

1) Mellett LB, Woods LA. The Comparative physiological disposition of ThioTEPA and TEPA in the dog. Cancer Res. 1960;20(4):524-32.【5.4.080】
2) 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】
3) Rae JM, Soukhova NV, Flockhart DA, Desta Z. Triethylenethiophosphoramide is a specific inhibitor of Cytochrome P450 2B6: implications for Cyclophosphamide metabolism. Drug Metab Dispos. 2002;30(5):525-30. 【5.4.093】
4) 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】
5) Maanen MJ, Smeets CJ, Beijnen JH. Chemistry, pharmacology and pharmacokinetics of N,N',N"-triethylenethiophosphoramide (ThioTEPA). Cancer Treat Rev. 2000;26:257-68. 【5.4.073】
6) 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】

7) 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】
8) 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】
9) Hagen B, Walstad RA, Nilsen OG. Pharmacokinetics of thio-TEPA at two different doses. Cancer Chemother Pharmacol. 1988;22:356-8. 【5.4.044】
10) 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】
11) 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】
12) 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】
13) 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】
14) 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】
15) 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】
16) 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】
17) 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】
18) 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】
19) 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】

20) 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】

21) 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】

チオテパ

製造販売承認申請

CTD 第２部

2.7　臨床概要

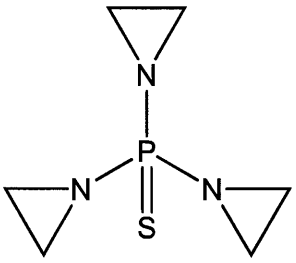
2.7.3　臨床的有効性の概要

大日本住友製薬株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 臨床試験 6
2.7.3.1.2 公表文献 8
2.7.3.1.3 使用実績 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.3.2.1 臨床試験 10
2.7.3.2.2 公表文献 11
2.7.3.2.3 国内使用実態（日本造血細胞移植データセンターのデータベース） 37
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 44
2.7.3.3.1 試験対象集団 44
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 50
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 55
2.7.3.4.1 投与量 55
2.7.3.4.2 併用薬 60
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 69
2.7.3.6 付録 69
2.7.3.7 参考文献 69

【本項における用語の説明】

用語	定義
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

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
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
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
DFS	disease-free survival	無病生存
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
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GVHD	graft-versus-host disease	移植片対宿主病
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
MR	minor response	－
NA	not assessable	－
NC	no change	不変
NR	no response	－
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
PD	progressive disease	進行
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
QoL	quality of life	生活の質
SD	stable disease	安定
$T_{1/2}$、$t_{1/2}$	terminal elimination halflife	生物学的半減期
TBI	total body irradiation	全身放射線照射
TEPA	N,N,N-triethylenephosphoramide	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
Vz	volume of distribution	分布容積

薬剤名

略号	省略しない表現	日本語
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
CY	cyclophosphamide	シクロホスファミド
MEL	melphalan	メルファラン
TPT	topotecan	トポテカン
TT	thiotepa	チオテパ
VP16	etoposide	エトポシド

- 本項での併用レジメンの記載は、原著での記載順及び投与順序に関係なく、最初にチオテパを記載し、以降は薬剤略号のアルファベット順に記載した。

（例示）

表中：TT/MEL、TT/CY/VP16

本文中：チオテパ/メルファラン、チオテパ/シクロホスファミド/エトポシド

2.7.3.1 背景及び概観

チオテパは、エチレンイミン系に属する抗腫瘍性アルキル化剤であり、DNA 合成阻害作用を有する。チオテパ製剤としては、国内では 1958 年にテスパミン®注射液として販売が開始されたが、2010 年 9 月[redacted]日付で承認整理届出を行ったため現在国内では製造販売されていない。当時の効能・効果は以下のとおりであり、造血幹細胞移植（HSCT）の前治療としての適応を有していなかった。

【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

チオテパは、適応を有していないものの血液疾患や固形腫瘍に対する HSCT の前治療に用いられてきたため、テスパミン®注射液の供給停止に伴い、当時使用されてきた前治療レジメンは中止せざるを得なくなった。

欧州では 2010 年に、ADIENNE S.r.l.社の開発したチオテパ製剤である Tepadina®が、成人及び小児の血液疾患及び固形がんに対する自家及び同種 HSCT の前治療薬として“well-established medicinal use”に相当する医薬品として、公知情報（文献）のみに基づいて欧州医薬品庁（EMA）から中央承認を取得している。

チオテパの HSCT の前治療としての有効性及び安全性は国内外の公表文献から説明可能と当社は判断した。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、臨床試験として承認申請に必要な日本人の成人及び小児での薬物動態データを取得することを主目的とした国内第 1 相試験（DA901012）を実施した。

チオテパの HSCT 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（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。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。

なお、国内第 1 相試験（DA901012）の対象患者は、治験実施計画書では小児固形腫瘍・小児脳腫瘍と記載したが、本項では小児脳腫瘍は小児固形腫瘍と区別せず「小児固形腫瘍」と記載する。

2.7.3.1.1 臨床試験

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 を静脈内投与したときの

薬物動態を検討した。小児固形腫瘍患者ではDSP-1958とメルファランの併用、悪性リンパ腫患者ではDSP-1958とブスルファンの併用をプロトコール治療とした。プロトコール治療開始日からHSCT施行前日までを前治療期とし、小児固形腫瘍患者では、DSP-1958 200 mg/m^2/日を4日間（HSCT予定日の12日前、11日前、5日前及び4日前）及びメルファラン70 mg/m^2/日を3日間（HSCT予定日の11日前、5日前及び4日前）投与した。悪性リンパ腫患者では、DSP-1958 200 mg/m^2/日を2日間（HSCT予定日の4日前及び3日前）及びブスルファン3.2 mg/kg/日を4日間（HSCT予定日の8日前、7日前、6日前及び5日前）投与した。HSCT施行日からHSCT 28日後までを移植期とした。HSCT 28日後以降はすべての被験者のHSCT 100日後の転帰が確認されるまで適宜予後調査を行った。

有効性評価項目は、骨髄抑制率、生着率、生着までの日数、100日生存率とした。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/mm^{3}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/mm^{3}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/mm^{3}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。

2.7.3.1.1.1　投与量の設定根拠

小児固形腫瘍では、チオテパの1日投与量は国内の使用実績で平均208±69 mg/m^2/日であったこと、公表文献で150～400 mg/m^2/日又は6.5～8 mg/kg/日であったこと（ブスルファン、カルボプラチン、メルファラン又は全身放射線照射併用）、及び造血幹細胞移植を施行している医療機関に対して実施した調査でチオテパ150～300 mg/m^2/日及びメルファラン35～75 mg/m^2/日を4日間投与で実施可能であるとの結果が得られたことから設定した。悪性リンパ腫では、造血幹細胞移植を施行している医療機関に対して実施した調査で、海外で標準的に実施されているレジメン（ブスルファン4 mg/kg/日を4日間及びチオテパ5 mg/kg/日を2日間投与）を参考に実施可能であるとの結果が得られたことから設定した。

2.7.3.1.1.2　有効性評価項目の設定根拠

造血幹細胞移植の前治療による骨髄抑制の程度が移植した造血幹細胞の生着に影響することから、造血幹細胞移植の前治療としての有効性を評価するために骨髄抑制率を設定し、

あわせて生着率及び生着までの日数も評価することとした。また、自家造血幹細胞移植の前治療では抗腫瘍効果が期待されることから、造血幹細胞移植 100 日後の生存率も評価することとした。

2.7.3.1.2　公表文献

小児固形腫瘍患者を対象に、チオテパ製剤が自家 HSCT の前治療として使用された文献情報を調査した。検索データベース及び検索条件等を表 2.7.3.1-1 に示す。検索結果のうち、小児固形腫瘍に対してチオテパが HSCT の前治療として大量投与されたことが明らかで、抗腫瘍効果又は生存期間が報告されている 47 報告を用いて本剤の有効性を評価した。自家 HSCT での前治療は、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、その目的は腫瘍細胞をできる限り根絶させることであることから、有効性評価指標を抗腫瘍効果又は生存期間とした。

なお、年齢が 16 歳未満の患者を小児固形腫瘍として扱うこととしたが、adolescent and young adult（AYA）世代も小児固形腫瘍患者として治療されるため、公表文献で対象を小児、adolescent 又は young adult と記載したうえで 16 歳を超える患者が含まれている場合も、小児固形腫瘍患者として扱った。小児固形腫瘍患者を含むが小児に限定されていない報告は評価に含めなかった。

表 2.7.3.1-1　公表文献の検索方法

	調査期間	使用したデータベースファイル名	検索条件	検索結果
国内使用実績	～ 2013 年 10 月 9 日	国内データベース JSTPlus JMEDPlus JST7580	チオテパ AND 大量投与 AND 造血幹細胞移植（及びその類義語） 上記結果を除く、チオテパ AND 大量投与（及びその類義語）	93 件 82 件
国内使用実績	2013 年 10 月 1 日～ 2016 年 4 月 15 日	国内データベース JSTPlus JMEDPlus	チオテパ AND 大量投与 AND 造血幹細胞移植（及びその類義語） 上記結果を除く、チオテパ AND 大量投与（及びその類義語）	6 件 5 件
国内使用実績	～2013 年 10 月 9 日	海外データベース HCAPLUS MEDLINE EMBASE DRUGU	Japan に限定 THIOTEPA and HIGH DOSE and HSCT and hemato-/haemato-（及びその類義語）	45 件
国内使用実績	2013 年 10 月 1 日～ 2016 年 4 月 15 日	海外データベース HCAPLUS MEDLINE EMBASE DRUGU	Japan に限定 THIOTEPA and HIGH DOSE and HEMATO and TRANSPLANT（及びその類義語）	55 件
海外使用実績	～ 2016 年 12 月 15 日	PubMed	(autologous and transplantation and thiotepa and high-dose and preparative) or (autologous and transplantation and thiotepa and high-dose and conditioning)	87 件
海外使用実績	～ 2017 年 3 月 13 日	PubMed	Thiotepa and "High-dose chemotherapy" and "autologous hematopoietic stem cell rescue"	14 件
Tepadina 評価で用いられた文献	1999 年～2008 年	PubMed	thiotepa そのうち HSCT 前治療としてチオテパが使われている文献 そのうち評価に用いられた文献 ・小児自家移植の固形腫瘍 ・成人自家移植の悪性リンパ腫	2895 件 1060 件 22 件 12 件

2.7.3.1.3　使用実績

国内の HSCT の実態として、JDCHCT による集計結果及び文献情報（学会報告）を用いた。

国内の HSCT に関する調査は、成人では JSHCT が 1993 年に、小児では日本小児血液・がん学会骨髄移植委員会が 1983 年に開始した。非血縁者間骨髄移植（UR-BMT）の調査は、1993 年より日本骨髄バンクを介して実施されてきた。その後、移植登録一元管理プログラム（TRUMP）を用いた一元化・電子化登録が 2006 年より成人施設、2007 年に小児施設を

対象として登録が開始された。現在の主な登録項目は、移植時年齢、性別、疾患情報、移植情報、移植方法、移植後の血液回復・移植片対宿主病（GVHD）・感染症・合併症、転帰、フォローアップ情報等とされている。その登録データを用いてJDCHCT及びJSHCTが共同で年次報告書を作成している。そのうち、チオテパの使用実績として、移植を受けた患者を対象に、がん種及び年齢、チオテパの用法用量、併用薬の種類及び用法用量などを集計した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　臨床試験

国内第1相試験（DA901012）では、小児固形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した。プロトコール治療を開始したすべての被験者がDSP-1958の投与を受け、小児固形腫瘍9名及び悪性リンパ腫10名が薬物動態解析対象集団、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団となった。

小児固形腫瘍9名に造血幹細胞移植（HSCT）の前治療としてDSP-1958 200 mg/m^2/日を4日間静脈内に点滴投与した際、骨髄抑制率は100%、生着率66.7%（6/9名）、生着が確認された被験者6名での生着までの平均日数は14.8日であった。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/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/mm^{3}であった。小児固形腫瘍・小児脳腫瘍9名でのHSCT後100日生存率は、77.8%（95%信頼区間：36.5～93.9%）であった。悪性リンパ腫10名にHSCTの前治療としてDSP-1958 200 mg/m^2/日を2日間静脈内に点滴投与した際、骨髄抑制率及び生着率はいずれも100%、生着までの平均日数は11.3日、HSCT後100日生存率は100%であった。

初回投与時は、小児固形腫瘍ではHSCT Day−12にDSP-1958 200 mg/m^2/日を24時間かけて静脈内に点滴投与し、悪性リンパ腫ではDSP-1958 200 mg/m^2/日を2時間かけて静脈内に点滴投与した。小児固形腫瘍及び悪性リンパ腫のいずれでも、血漿中DSP-1958は投与終了時に最高血漿中濃度を示し、速やかに血漿中から消失した。代謝物TEPAはDSP-1958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。小児固形腫瘍及び悪性リンパ腫で、DSP-1958のVzの平均値は16.4 L/m^{2}及び26.4 L/m^2、CLの平均値は8.2 L/h/m^{2}及び9.0 L/h/m^2、$t_{1/2}$の平均値はDSP-1958が1.6時間及び2.1時間で、代謝物TEPAが6.1時間及び6.7時間であった。また、小児固形腫瘍の被験者のうち、16歳未満は7名で、16歳以上は2名であった。16歳未満及び16歳以上で、DSP-1958のVzの平均値は16.9 L/m^{2}及び14.7 L/m^2、CLの平均値は8.9 L/h/m^{2}及び5.7 L/h/m^{2}であり、大きな違いはみられなかった。

小児固形腫瘍では、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。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。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、いずれも DSP-1958 との因果関係は否定されなかった。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。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、血液学的検査以外で Grade 3 以上となった被験者が 2 名以上となった検査項目はγ-GTP（3 名）及びカリウム（3 名）であった。バイタルサイン、体重、12 誘導心電図検査及び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。

悪性リンパ腫では、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。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。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、血液学的検査以外で Grade 3 以上となった被験者が 2 名以上となった検査項目は、ALT（3 名）及びγ-GTP（4 名）であった。バイタルサイン、体重、12 誘導心電図検査及び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。

日本人小児固形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 を静脈内投与したとき、小児及び成人のいずれでも DSP-1958 は投与終了時に最高血漿中濃度を示し速やかに血漿中から消失し、代謝物 TEPA は血漿中から緩やかに消失した。自家 HSCT の前治療として DSP-1958 を静脈内投与するときの安全性は、患者の状態に注意して投与する場合に大きな問題はないと考えられた。

2.7.3.2.2　公表文献

(1) 国内の公表文献

国内で小児固形腫瘍患者を対象に、チオテパ製剤が自家 HSCT の前治療として使用された前方視的研究の報告はなく、後方視的研究である症例報告が 19 報告あった。症例報告でのチオテパ及び併用薬の用法用量などを表 2.7.3.2-1 に示し、報告内容を要約する。

表 2.7.3.2-1　国内の後方視的研究の報告（小児固形腫瘍）

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注)]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
Hara J.ら 1998 年 Experience [文献 1)]	胚細胞腫瘍（6） 神経芽腫（4） 横紋筋肉腫（7） 悪性ラブドイド腫瘍（1） 肝芽腫（4） 肺芽腫（1） 末梢性神経外胚葉性腫瘍（2） ユーイング肉腫（1） 骨肉腫（1） 大量化学療法実施時年齢：1～19 歳（中央値：3 歳）	27	150 mg/m^2/日 200 mg/m^2/日 250 mg/m^2/日 300 mg/m^2/日 2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 又は 3 回	【TT/MEL】（22） ■メルファラン 75 mg/m^2/日×4 日間 70 mg/m^2/日×4 日間 50 mg/m^2/日×4 日間 75 mg/m^2/日×2 日間 【TT/BU/MEL】（4） ■メルファラン 75 mg/m^2/日×2 日間 ■ブスルファン 4 mg/kg/日×2 日間 5 mg/kg/日×2 日間 【TT/BU】（1） ■ブスルファン 4 mg/kg/日×4 日間	【大量化学療法時に CR でなく評価可能な 13 名】 ■抗腫瘍効果■ CR：5 名 PR：3 名 MR：4 名 NR：1 名 6 名が再発又は増殖なしで生存中（14～59 ヵ月、中央値：39 ヵ月） 【大量化学療法時に CR の 13 名】 10 名が疾患の証拠なしで生存中（15～59 ヵ月、中央値：35 ヵ月）
Inazawa N.ら 2014 年 症例報告[文献 2)]	神経芽腫 診断時年齢：1 ヵ月	1	8 mg/kg/日 2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	【TT/MEL】 ■メルファラン 1.5 mg/kg/日×4 日間	■抗腫瘍効果■ HSCT 後 2 年間 CR
Iwata S.ら 2013 年 症例報告[文献 3)]	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 年齢：11 歳	1	200 mg/m^2/日 3 日間連日投与	【TT/BU/MEL】 ■メルファラン 140 mg/m^2/日×1 日間 ■ブスルファン 4 mg/kg/日×4 日間、p.o.	■生存期間■ 79 ヵ月の観察期間で、局所再発により死亡した。

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
Niwa A.ら 2009 年 症例報告[文献 4)]	肝芽腫 年齢：4 歳	1	150 mg/m^2/日 200 mg/m^2/日 2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回（150 mg/m^2/日を 2 日間、200 mg/m^2/日を 2 日間）	【TT/MEL】 ■メルファラン 50 mg/m^2/日×4 日間	■生存期間■ 自家 HSCT 後 2 年間無病生存
Tsuruta T.ら 2011 年 症例報告[文献 5)]	網膜芽細胞腫 年齢：3 歳	1	340 mg/m^2/日 2 日間連日投与	【TT/MEL】 ■メルファラン 60 mg/m^2/日×2 日間	■抗腫瘍効果■ 消失
梶原良介ら 2007 年 症例報告[文献 6)]	髄芽腫 年齢：6 歳	1	300 mg/m^2/日 3 日間	【TT/TPT/CARB】 ■トポテカン 2 mg/m^2/日×5 日間 ■カルボプラチン 700 mg/m^2/日×3 日間	■抗腫瘍効果■ 完全寛解
橋井佳子ら 2004 年 症例報告[文献 7)]	神経芽腫 年齢：0～4 歳（2 歳、1 歳、4 歳、6 ヵ月）	4	250 mg/m^2/日 8 mg/kg/日（2 歳未満又は体重 10 kg 未満は体重換算） 2 日間連日投与を 1 週間ごとに 2 回	【TT/MEL】 ■メルファラン 70～75 mg/m^2/日×4 日間 2.5 mg/kg/日×4（2 歳未満又は体重 10 kg 未満は体重換算）	■無病生存期間■ 136 ヵ月、123 ヵ月、68 ヵ月、19 ヵ月

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注)]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
原 純一ら 1993 年 症例報告[文献 8)]	胚細胞腫（1） 神経芽腫（2） 横紋筋肉腫（2） 年齢の記載なし	5	400 mg/m^2/日 200 mg/m^2 を 1 日 2 回 2 日間連日投与	【TT/MEL】 ■メルファラン 140 mg/m^2/日×1 日間 【TT/BU】又は 【TT/TBI/BU】 ■ブスルファン 5 mg/kg/日×4 日間、p.o.、1 日 4 分割 【TT/BU/MEL】 ■メルファラン 140 mg/m^2/日×1 ■ブスルファン 4 mg/kg/日×4 日間、p.o.、1 日 4 分割	■抗腫瘍効果■ very good PR（6 ヵ月）→転移 very good PR（5 ヵ月）→再発 CR（6 ヵ月）→再発 MR（1 ヵ月）→転移 CR（6 ヵ月）
原 純一 2003 年 Experience [文献 9)]	横紋筋肉腫 年齢：8 ヵ月～14 歳（8 ヵ月、1、2、2、5、8、9、12、13、14 歳）	10	200 mg/m^2/日 2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	【TT/MEL】（2）又は 【TT/TBI/MEL】（8） ■メルファラン 70 mg/m^2/日×4 日間	■抗腫瘍効果■ CR：7 名 SD：1 名 【10 名中無病生存中の 8 名】 ■無病生存期間■ 33、80、37、18、23、90、79、80 ヵ月
黒田征加ら 1999 年 症例報告[文献 10)]	胸膜肺芽腫 年齢：2 歳	1	200 mg/m^2/日 4 日間	【TT/MEL】 ■メルファラン 70 mg/m^2/日×4 日間	■生存期間■ 頭蓋内病巣の再発により、移植から 9 ヵ月後に死亡

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
前田尚子ら 2006 年 症例報告[文献 11]	横紋筋肉腫 年齢：14、10、4 歳	3	200 mg/m^2/日 2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	【TT/MEL】 ■メルファラン 70 mg/m^2/日×4 日間	■生存期間■ 1 名：4 ヵ月後に再発し 6 ヵ月後に死亡 1 名：再発し 4 ヵ月後に死亡 1 名：3 ヵ月後再発し 6 ヵ月後に死亡
大杉夕子ら 1999 年 症例報告[文献 12]	肝芽腫 年齢：2、3、1、1、2 歳	5	150～250 mg/m^2/日 2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	【TT/MEL】 ■メルファラン 30～70 mg/m^2/日×4 日間	■生存期間■ 4 名：16～64 ヵ月間無病生存 1 名：転移が出現して 326 日後に死亡
大杉夕子ら 1995 年 症例報告[文献 13]	神経上皮腫（PNET） 年齢：2 歳	1	200 mg/m^2/日 2 日間連日投与を 3 日間あけて 2 回	【TT/MEL】 ■メルファラン 100 mg/m^2/日×2 日間	■生存期間■ 28 ヵ月間無病生存中
中尾朋平ら 2007 年 症例報告[文献 14]	網膜芽細胞腫 移植時年齢：3 歳	1	200 mg/m^2/日 3 日間連日投与	【TT/BU】 ■ブスルファン 4 mg/kg/日×3 日間	■抗腫瘍効果■ 髄腔内播種はほぼ消失 ■生存期間■ HSCT 後 28 ヵ月まで生存中
渡邊美穂ら 2007 年 症例報告[文献 15]	胸膜肺芽腫 移植時年齢：3 歳	1	200 mg/m^2/日 2 日間連日投与	【TT/MEL】 ■メルファラン 70 mg/m^2/日×2 日間	■抗腫瘍効果■ 完全寛解 ■生存期間■ HSCT 後 5 ヵ月に骨転移が認められ、HSCT 後 13 ヵ月に腫瘍死した。
楠木重範ら 2008 年 症例報告[文献 16]	ウィルムス腫瘍 年齢：9、3 歳	2	200 mg/m^2/日 2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	【TT/MEL】 ■メルファラン 70 mg/m^2/日×4 日間	■生存期間■ 1 名：3 年 5 ヵ月無病生存中 1 名：HSCT 後 8 ヵ月で腫瘍の増大及び癌性胸膜炎により死亡
八代健太ら 1996 年 症例報告[文献 17]	胚細胞腫瘍 診断時年齢：9 歳	1	200 mg/m^2/日 3 日間連日投与後 4 日あけて 2 日間連日投与	【TT/BU】 ■ブスルファン 4 mg/kg/日×4 日間	■無再発期間■ 治療開始より 2 年（治療開始 5 ヵ月後に HSCT 実施）経過して再発なく、経過観察中

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
米本司ら 1999 年 症例報告[文献 18]	骨・軟部悪性腫瘍 ユーイング肉腫（3） 骨肉腫（1） 年齢：10～15 歳	4	200 mg/m^2/日 3 日間連日投与	【TT/BU/MEL】 ■メルファラン 140 mg/m^2/日×1 日間 ■ブスルファン 4 mg/kg/日×4 日間	■生存期間■ 10 ヵ月後に死亡、16 ヵ月無病生存、20 ヵ月有病生存（ユーイング肉腫） 13 ヵ月無病生存（骨肉腫）
Yumura-Yagi K.ら 1998 年 症例報告[文献 19]	腎臓の明細胞肉腫（CCSK） 年齢：22 ヵ月、9 ヵ月	2	400 mg/m^2/日 （200 mg/m^2 を 1 日 2 回） 2 日間連日投与（Day −4、−3）	【TT/BU】 ■ブスルファン 5 mg/kg/日（1.25 mg/kg を 1 日 4 回）×4 日間	■抗腫瘍効果■ CR：2 名（49 ヵ月超、19 ヵ月超）
					患者数合計　72 名

年齢が 16 歳未満の患者を小児固形腫瘍として扱った。ただし、Hara J.ら（1998 年）の文献では、対象が小児固形腫瘍と明記されているため、報告されているすべての症例を取り扱った。

BU：ブスルファン、CARB：カルボプラチン、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、

PNET：原始神経外胚葉性腫瘍、注）TT はいずれも静脈内投与

Hara J.ら（1998 年）[文献 1)]は、予後不良の固形腫瘍小児患者 22 名（横紋筋肉腫 6 名、肝芽腫 4 名、神経芽腫 4 名、その他 8 名）にチオテパ/メルファラン併用、脳腫瘍患者 5 名にチオテパ/メルファラン/ブスルファン併用（4 名）又はチオテパ/ブスルファン併用（1 名）大量化学療法及び自家 HSCT を施行した。大量化学療法時に完全奏効（CR）であった 13 名のうち 10 名は 15～59 ヵ月（中央値：35 ヵ月）無病生存しており、大量化学療法時に CR 以外で評価可能な 13 名のうち 6 名は 14～59 ヵ月（中央値：39 ヵ月）疾患の増悪なしで生存であった。用量制限毒性は粘膜炎であった。2 歳未満の幼児では腎毒性も用量制限毒性であった。治療に関連して 2 名（7%）が死亡し、原因は真菌性肺炎及び尿細管性アシドーシスであった。

Inazawa N.ら（2014 年）[文献 2)]は、化学療法又は放射線療法に対して不応性で、左眼窩から発生した神経芽細胞腫の小児患者 1 名（1 ヵ月）に対し、眼窩内腫瘍を完全に除去するために左眼を摘出した。その後、チオテパ/メルファラン併用大量化学療法及び自家 HSCT を施行し、2 年間 CR を維持した。

Iwata S.ら（2013 年）[文献 3)]は、切除不能なユーイング肉腫ファミリー腫瘍の小児患者 1 名（11 歳）に carbon-ion radiotherapy を施行後、チオテパ/ブスルファン/メルファラン併用大量化学療法及び HSCT を行った。79 ヵ月の観察期間で、局所再発により死亡した。

Niwa A.ら（2009 年）[文献 4)]は、切除不能な肝芽腫の小児患者 1 名（4 歳）に対し、肝臓移植の 9 ヵ月後発現した転移病変の切除後、チオテパ/メルファラン併用大量化学療法及び自家 HSCT を実施した。HSCT 後 2 年間無病で生存した。

Tsuruta T.ら（2011 年）[文献 5)]は、腫瘍切除、脳脊髄照射及び化学療法後に再発したびまん性三側網膜芽細胞腫の小児患者 1 名（3 歳）に対し、チオテパ/メルファラン併用大量化学療法及び 1 回目の自家 HSCT を実施し、びまん性腫瘍は消失した。2 回目の CR の間に、ブスルファン/メルファラン併用大量化学療法及び自家 HSCT を実施した。第 1 回目移植の 7 ヵ月後に 2 度目の再発が起こり、チオテパ/メルファラン/シクロホスファミド併用大量化学療法及び同種 HSCT を行った。臨床的な改善がみられたが同種 HSCT 2 ヵ月後に腫瘍が増悪して死亡した。

梶原ら（2007 年）[文献 6)]は、小脳原発髄芽腫を 3 歳で発症し、3 回の髄膜播種性再発を繰り返した小児 1 名に対し、チオテパ/カルボプラチン/トポテカン併用大量化学療法及び自家 HSCT を施行し、CR となった。HSCT 前治療による合併症の腎尿細管障害、聴力障害が持続したため 2 回目の大量化学療法は行わず、テモゾロミド維持療法を行い、その後 2 年 CR を維持した。

橋井ら（2004 年）[文献 7)]は、腹部原発で神経芽腫国際病期分類（INSS）4 期の神経芽腫の小児患者 4 名（6 ヵ月、1 歳、2 歳、4 歳）に対し、チオテパ/メルファラン併用大量化学療法及び自家 HSCT を行った。4 名が 136 ヵ月、123 ヵ月、68 ヵ月、19 ヵ月間無病で生存中であった。

原ら（1993 年）[文献 8)]は、初発時の病期が III 期以上の固形腫瘍小児患者 5 名（胚細胞腫 1 名、神経芽腫 2 名、横紋筋肉腫 2 名）に対し、チオテパ/メルファラン併用、チオテパ/ブス

ルファン併用、チオテパ/メルファラン/ブスルファン併用、又はチオテパ/ブスルファン/放射線照射併用大量化学療法及び自家 HSCT を行った。HSCT 後に胚細胞腫患者では very good partial response 6 ヵ月後に転移した。神経芽腫の 1 名は very good partial response 5 ヵ月後に再発し、他の 1 名は CR 6 ヵ月後に再発した。横紋筋肉腫の 1 名は minor response（MR）1 ヵ月後に転移し、他の 1 名は CR 6 ヵ月で生存中であった。

原（2003 年）[文献 9]は、化学療法で CR 又は部分奏効（PR）となった横紋筋肉腫の小児患者 10 名に、チオテパ/メルファラン併用大量化学療法及び自家 HSCT を行った。8 名が 18～90 ヵ月で無病生存中であった。2 名は大量化学療法後に死亡し、そのうち 1 名は敗血症のために化学療法薬剤の投与量が半量になり局所再発にて死亡し、他の 1 名は治療による尿細管アシドーシスで死亡した。

黒田ら（1999 年）[文献 10]は、骨髄転移があり左胸腔のほぼ全域を占める胸膜肺芽腫の小児患者に対し、チオテパ/メルファラン併用大量化学療法及び自家 HSCT を実施した。骨髄転移巣が消失し完全寛解となったが、治療後早期に脳転移を来し、治療開始より 15 ヵ月（HSCT 後 9 ヵ月）で死亡した。

前田ら（2006 年）[文献 11]は、難治性横紋筋肉腫の小児患者 3 名に対し、チオテパ/メルファラン併用大量化学療法及び自家 HSCT を行った。すべての患者が大量化学療法後 3～5 ヵ月の早期に再発した。

大杉ら（1999 年）[文献 12]は、治療抵抗性肝芽腫の小児患者 5 名に、チオテパ/メルファラン併用大量化学療法及び自家 HSCT を行った。4 名は大量化学療法後 16～64 ヵ月無病生存中であるが、数回に及ぶ再発を来した後に施行した 1 名は短期間で再発して死亡した。

大杉ら（1995 年）[文献 13]は、進行神経上皮腫（PNET）の小児患者 1 名（2 歳）にチオテパ/メルファラン併用大量化学療法及び自家 HSCT を行った。28 ヵ月間無病生存中であった。

中尾ら（2007 年）[文献 14]は、網膜芽細胞腫の小児患者 1 名（2 歳）の髄腔内播種に対し、1 回目のシクロホスファミド/メルファラン併用大量化学療法及び自家 HSCT を行い、その 42 日後より 2 回目のチオテパ/ブスルファン併用大量化学療法及び自家 HSCT を行った。HSCT 後 28 ヵ月で生存中であった。

渡邊ら（2007 年）[文献 15]は、初発時巨大かつ周囲臓器への浸潤を認めた胸膜肺芽腫の小児 1 名（初発時 2 歳 7 ヵ月）に対し、術前化学療法及び腫瘍摘出を行った後、術後 2 ヵ月（3 歳 4 ヵ月時）にチオテパ/メルファラン併用大量化学療法及び自家 HSCT を行った。CR で退院となったが、HSCT 後 5 ヵ月で骨転移が認められ、4 歳 5 ヵ月時に腫瘍死した。

楠木ら（2008 年）[文献 16]は、再発ウィルムス腫瘍の小児患者 2 名（10 歳及び 4 歳）に対し、チオテパ/メルファラン併用大量化学療法及び自家 HSCT を行った。1 名は治療終了後 3 年 5 ヵ月無病生存中で、他の 1 名は肺転移巣の縮小を認めたがその後転移巣の再増大を認め、癌性胸膜炎を併発し死亡した。

八代ら（1996 年）[文献 17]は、頭蓋内 hCG 産生胚細胞腫の小児患者 1 名（9 歳）に、チオテパ/ブスルファン併用大量化学療法及び自家 HSCT を行った。治療開始より 2 年経過して再発なく、経過観察中であった。

米本ら（1999 年）[文献 18)]は、難治性骨・軟部悪性腫瘍の小児患者 4 名（10～15 歳）に対し、チオテパ/ブスルファン/メルファラン併用大量化学療法及び自家 HSCT を実施した。ユーイング肉腫 3 名のうち 1 名が 10 ヵ月後に肺転移の増悪のために死亡し、1 名は 16 ヵ月無病生存、他の 1 名は 20 ヵ月有病生存であった。骨肉腫の 1 名は 13 ヵ月無病生存であった。

Yumura-Yagi K.ら（1998 年）[文献 19)]は、再発腎臓の明細胞肉腫（CCSK）の小児患者 2 名（22 ヵ月、9 ヵ月）に対し、転移部位への再誘導化学療法及び放射線療法の後、1 回目としてイフォスファミド/メルファラン併用大量化学療法及び自家 HSCT、2 回目としてチオテパ/ブスルファン併用大量化学療法及び自家 HSCT を実施した。2 回目の自家 HSCT 後 19 ヵ月及び 49 ヵ月、再発の証拠なしであった。

(2) 海外の公表文献

海外で小児固形腫瘍患者を対象に、チオテパ製剤が自家 HSCT の前治療として使用された前方視的研究が 15 報告、症例報告を含む後方視的研究が 13 報告あった。前方視的研究でのチオテパ及び併用薬の用法用量などを表 2.7.3.2-2 に示し、報告内容を要約する。また、後方視的研究でのチオテパ及び併用薬の用法用量などを表 2.7.3.2-3 に示す。

表 2.7.3.2-2　海外の前方視的研究の報告（小児固形腫瘍）

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
Massimino M.ら 2006 年 Prospective [文献 20]	テント上原始神経外胚葉性腫瘍（PNET） 年齢中央値：9 歳（範囲：3～18 歳）	9	300 mg/m^2/日 3 日間投与 6 名は 4～6 週あけて 2 コース、3 名は 1 コースのみ	【TT 単剤】（B 群） 比較対照：維持化学療法（A 群）5 名 【ビンクリスチン/ロムスチンの化学療法】	【15 名の全治療過程で評価】 追跡期間中央値：40 ヵ月（範囲：9 ヵ月～7 年） ■PFS■　3 年：54±14% ■OS■　3 年：61±14% ■EFS■　3 年：34±14.5% 【大量化学療法 B 群 10 名】 ■再発患者数■　10 名中 3 名 ■PFS■　3 年：70±18% ■OS■　3 年：87.5±12% 【維持化学療法 A 群 5 名】 ■再発患者数■　5 名中 3 名 ■PFS■　3 年：40±22% ■OS■　3 年：40±22%
DE Ioris MA.ら 2012 年 Pilot study [文献 21]	高リスク神経芽腫 年齢中央値：37 ヵ月（範囲：13～159 ヵ月）	29	750 mg/m^2	【TT/CY/VP16】 ■シクロホスファミド 120 mg/kg ■エトポシド 600 mg/m^2 比較対照【BU/MEL】8 名 ■ブスルファン 0.8～1.2 mg/kg を 1 日 4 回 ×4 日間 ■メルファラン 140 mg/m^2	【41 名中再発した 27 名】 追跡期間中央値：41 ヵ月（範囲：6～120 ヵ月） ■診断から再発までの期間■ 中央値：14 ヵ月（範囲：6～37 ヵ月） 【TT/CY/VP16 の 29 名】 ■PFS■　5 年：21%（95%信頼区間：19～36%） ■OS■　5 年：27%（95%信頼区間：13～42%） 【BU/MEL の 8 名】 ■PFS■　5 年：88%（95%信頼区間：39～98%）

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
					■OS■　5 年：88%（95%信頼区間：39～98%）
Chan KW.ら 1997 年 Phase 1/2 文献 22)	神経芽腫(13 名) ユーイング肉腫(6 名) 骨肉腫(2 名) 年齢：1～17 歳（中央値：5.5 歳）	21	150 mg/m^2/日（3 名） 200 mg/m^2/日（6 名） 250 mg/m^2/日（12 名） 3 日間連日投与（Day 22、23、24） HSCT 実施日：Day28 3 歳未満では 1 m^2 = 30 kg で計算	【TT/CY/MEL】 ■シクロホスファミド 7 g/m^2、i.v.、×1 日間（Day 1） ■メルファラン 180 mg/m^2、i.v.、×1 日間（Day 27）	【評価可能な 14 名】 ■抗腫瘍効果■ PR：5 名 SD：7 名 NR：2 名 【追跡で PD となった 12 名】 ■HSCT から PD までの期間■ 中央値：7 ヵ月（範囲：2～10 ヵ月） 【無病生存中の 6 名】 中央値：36 ヵ月（範囲：5～50 ヵ月）で無病生存中
Dhall G.ら 2008 年 Prospective 文献 23)	髄芽腫（3 歳未満、新たに診断され既治療なし、転移なし） 年齢：5～35 ヵ月（中央値：21 ヵ月）	21	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/CARB/VP16】 ■カルボプラチン AUC 7 mg/ml*min/日×3 日間連日投与 ■エトポシド 250 mg/m^2/日×3 日間（Day −5、−4、−3）	【全患者 21 名】（平均±SE） ■EFS■　5 年：52±11% ■OS■　5 年：70±10%
Dupuis-Girod S.ら 1996 年 Prospective 文献 24)	髄芽腫 年齢：8～72 ヵ月（中央値：21 ヵ月）	20	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与	【TT/BU】 ■ブスルファン 150 mg/m^2/日×4 日間（Day −8、−7、−6、−5）	死亡：9 名 ■生存中■ 11 名：無病で生存［観察期間中央値：HSCT 後 31 ヵ月（範囲：12～82 ヵ月）］ 【再発した 4 名】 ■再発までの期間■

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
					中央値：HSCT 後 8 ヵ月（範囲：6～9 ヵ月）
Ridola V.ら 2007 年 記載なし[文献 25)]	髄芽腫 診断時年齢中央値：31 ヵ月（範囲：8～58 ヵ月） 本治療開始時年齢中央値：39 ヵ月（範囲：11～80 ヵ月）	39	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day －4、－3、－2）	【TT/BU】 ■ブスルファン 150 mg/m^2/日、p.o.、1 回 37.5mg/m^2 を 6 時間ごとに 1 日 4 回×4 日間（Day －8、－7、－6、－5）	■抗腫瘍効果■ 測定可能病変のあった 29 名 CR：9 名 PR：9 名 SD：7 名 PD：4 名 奏効率：62% ■OS■　5 年：68.8%（95%信頼区間：53～81.2%） ■EFS■　5 年：61.5%（95%信頼区間：45.9～75.1%）
Finlay JL.ら 1990 年 Prospective [文献 26)]	悪性星細胞腫 （退形成性星細胞腫、多形性膠芽腫） 年齢：5～19 歳	10	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与	【TT/VP16】（5 名） ■エトポシド 500 mg/m^2/日×3 日間（Day －5、－4、－3） 【TT/CARM/VP16】（5 名） ■カルムスチン 150 mg/m^2/日×4 日間（Day －7、－6、－5、－4） ■エトポシド 500 mg/m^2/日×3 日間（Day －10、－9、－8）	■移植 28 日後の抗腫瘍効果■ CR：4 名 PR：2 名 SD：2 名 評価不能：2 名
Finlay JL.ら 1996 年 Pilot Study [文献 27)]	再発悪性脳腫瘍小児 膠芽腫 18 名 脳幹腫瘍患者 6 名	45	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day －6、－5、－4）	【TT/VP16】 ■エトポシド 500 mg/m^2/日×3 日間（Day －6、－5、－4）	■抗腫瘍効果■ 【膠芽腫 18 名のうち評価可能な 14 名】 客観的反応（CR+PR）：14 名中 4 名（29%） 【脳幹腫瘍 6 名】

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
	PNET 又は髄芽腫 12 名 上衣腫 5 名 その他 4 名 年齢：8 ヵ月～36 歳（中央値：8.0 歳）				MR：1 名 【PNET 又は髄芽腫 12 名のうち評価可能 6 名】 客観的反応：2 名（33%） 【上衣腫 5 名】 NA：3 名 【他の疾患 4 名のうち評価可能 3 名】 PR：2 名 【43 名（HSCT 後ただちに放射線治療を受けた 2 名は除外】 ■OS■　6 ヵ月：40%、1 年：33%、2 年：16% 5 名の患者は 39、44、49、52 及び 59 ヵ月生存している。すべての生存者は高グレードの神経膠腫患者であった。
Grill J.ら 1996 年 Phase 2 [文献 28)]	上衣腫（難治性又は再発） 診断時年齢中央値：3 歳（範囲：6 ヵ月～15 歳）	16	350 mg/m^2/日（7 名） 300 mg/m^2/日（9 名） 3 日間連日投与（Day －4、－3、－2）	【TT/BU】 ■ブスルファン 150 mg/m^2/日×4 日間（Day －8、－7、－6、－5）	1 名は治療関連で早期に死亡。 【15 名の評価可能な患者】 ■抗腫瘍効果■ SD：10 名 PD：5 名 【HSCT 後に更なる治療を受けなかった患者のうち、大量化学療法で SD となった 4 名の患者】 ■再発までの期間■ 5～8 ヵ月（中央値：7 ヵ月）
Grovas AC.ら 1999 年 Phase 2 pilot study [文]	脳の多形性膠芽腫（GBM） 年齢中央値：12 歳（範	11	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day	【TT/CARM/VP16】 ■カルムスチン 200 mg/m^2/日×3 日間（Day	【11 名中評価可能な 9 名】 ■抗腫瘍効果■ CR 又は残存病変が 1.5cm^3 未満になった結果

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
献 29)	囲：5～18 歳）		−5、−4、−3）	−8、−7、−6） ■エトポシド 250 mg/m^2、i.v.、×3 日間（Day −5、−4、−3）	90%超の外科的切除：7 名 51～90%の亜全摘切除：2 名 ■生存中■ 11 名中 3 名（27%）で HSCT 後 2.9、3.9、5.1 年無病生存中 ■OS■ 1 年：73±13% 2 年：46±14% ■PFS■ 1 年：64±14% 2 年：46±14%
Mason WP.ら 1998 年 Phase 2 文献 30)	悪性脳腫瘍 年齢中央値：30 ヵ月	37	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/CARB/VP16】 ■カルボプラチン 500 mg/m^2/日（modified AUC 7 mg/mL）×3 日間（Day −8、−7、−6） ■エトポシド 250 mg/m^2/日、i.v.、×3 日間（Day −5、−4、−3）	■抗腫瘍効果■ 無病期間 27 ヵ月超：18 名 SD で生存：2 名 再発：14 名 死亡：3 名 ■OS（HSCT 後）■ 1 年：84%（95%信頼区間：72～96%） 2 年：73%（95%信頼区間：59～87%） 3 年：62%（95%信頼区間：46～78%） ■EFS（HSCT 後）■ 1 年：76%（95%信頼区間：62～90%） 2 年：41%（95%信頼区間：25～57%）
Massimino M.ら 2005 年 Prospective 文献 31)	多形性膠芽腫（10） 未分化星状細胞腫（9） 未分化乏突起神経膠腫（2）	21	900 mg/m^2/日 300 mg/m^2 を 1 日 3 回 1 日間投与	【TT 単剤】	■抗腫瘍効果■ 【チオテパ投与後 14 名の評価可能な患者】 Objective response：3 名（21%） SD：9 名 PD：2 名

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
	年齢中央値：10 歳（範囲：3.5～19 歳）				一連の治療（導入化学療法、チオテパ、移植、放射線療法）を実施した評価 追跡期間中央値：57 ヵ月（範囲：13～84 ヵ月） ■PFS■　4 年：46% ■OS■　4 年：43%
Lafay-Cousin L.ら 2000 年 Phase 2 文献 32)	悪性間葉系腫瘍 胞巣状横紋筋肉腫 胎児性横紋筋肉腫 線維形成性肉腫 未分化肉腫 診断時年齢中央値：10.5 歳（範囲：2～18.5 歳）	18	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3 又は Day −4、−3、−2）	【TT 単剤】	■抗腫瘍効果■ CR：1 名 PR：5 名 NR：12 名 奏効率：33%（95%信頼区間：11～55%） ■生存中■ 4 名が HSCT 後の 16、22、50、63 ヵ月で生存中 ■HSCT 後再発までの期間■ 中央値：4 ヵ月（範囲：1～21 ヵ月）
Lucidarme N.ら 1998 年 Phase 2 文献 33)	横紋筋肉腫（8） 骨肉腫（7） 神経芽細胞腫（3） ユーイング肉腫（3） バーキットリンパ腫（1） 年齢中央値：8.5 歳（範囲：2～17 歳）	22	300～350 mg/m^2/日 3 日間連日投与	【TT 単剤】	■抗腫瘍効果■ PR：50%（11/22 名） SD：4 名 PD：7 名 ■生存中■ 5 名が 35 ヵ月、38 ヵ月、43 ヵ月、58 ヵ月及び 61 ヵ月 NED（No evidence of disease）で生存中
Fagioli F.ら 2004 年 Prospective 文献 34)	脳腫瘍 移植時年齢：3 歳 3 ヵ月～19 歳 1 ヵ月（中央	27	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/VP16】 ■エトポシド 500 mg/m^2/日×3 日間（Day −5、−4、−3）	追跡期間中央値：13.9 ヵ月（範囲 1.0～127.1 ヵ月） ■OS■　3 年：44.6% ■EFS■　3 年：31%

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
	値：11 歳）				再発/進行までの期間中央値：6.2 ヵ月（範囲：1.9～32.0 ヵ月） 【CR で HSCT を施行した患者】 ■OS■　3 年：77.1% ■EFS■　3 年：50.6% 【測定可能病変があった患者】 ■OS■　3 年：27.5% ■EFS■　3 年：19.6% ・初発と再発の患者で OS 及び EFS に有意な差はなかった。
					患者数合計　346 名

BU：ブスルファン、CARB：カルボプラチン、CARM：カルムスチン、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
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）、PNET：原始神経外胚葉性腫瘍、注）TT はいずれも静脈内投与

Massimino M.ら（2006年）[文献20]は、テント上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。15名中6名（A群3名、B群3名）が再発（4名は局所、1名は局所で播種、1名は播種）し、化学療法開始から再発までの期間の平均値は6ヵ月であった。再発した6名中5名は死亡し、死亡までの期間の中央値は13ヵ月であった。3年無増悪生存（PFS）率は54%、3年無イベント生存（EFS）率は34%、全生存（OS）率61%であった。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87.5±12%であった。

DE Ioris MA.ら（2012年）[文献21]は、高リスク神経芽腫患者37名（13～159ヵ月）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。毒性による死亡はなかった。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（$p<0.05$）。患者数が少数ではあるが、高リスク神経芽腫ではBU/MEL療法がETC療法よりも優れることが示唆された。

Chan KW.ら（1997年）[文献22]は、進行固形腫瘍の小児患者21名（神経芽腫13名、ユーイング肉腫6名、骨肉腫2名）に対し、自家HSCTの前治療大量化学療法の用量漸増試験を実施した。チオテパ/シクロホスファミド/メルファラン併用大量化学療法及び自家HSCTを実施した。チオテパの投与量は150 mg/m^2/日（3名）、200 mg/m^2/日（6名）又は250 mg/m^2/日（12名）とした。3名が治療関連合併症で死亡し、12名は再発し、生存中の6名（神経芽腫5名、ユーイング肉腫1名）でHSCT後の寛解期間は5～50ヵ月（中央値36ヵ月）であった。主な毒性は、口内炎、食道炎、下痢及び皮膚炎であった。

Dhall G.ら（2008年）[文献23]は、非転移髄芽腫の小児患者21名（3歳未満）に、手術後にビンクリスチン、シスプラチン、シクロホスファミド及びエトポシドの導入化学療法を5サイクル実施した。導入化学療法後、チオテパ/カルボプラチン/エトポシド併用大量化学療法及び自家HSCTを施行した。放射線照射は、再発の場合のみ実施された。5年EFS率及びOS率は、全患者21名で52±11%及び70±10%で、5年無照射生存率は52±11%であった。広範囲全摘した患者では5年EFS率及びOS率は、64±13%及び79±11%、残存腫瘍があった患者で29±17%及び57±19%であった。4名が治療関連で死亡した。ほとんどの生存者（71%）は完全に照射を回避できた。照射なしで生存している小児の知的機能及びQoLは、検討した生存者の平均範囲内にあった。非転移髄芽腫の小児の短期強化化学療法のこの戦略は52%の患者で頭蓋脊椎放射線照射の必要性を排除し、QoL及び知的機能を維持する可能性がある。

Dupuis-Girod S.ら（1996年）[文献24]は、従来の化学療法後に再発した放射線療法の治療歴のない髄芽腫の小児患者20名（年齢中央値：23ヵ月、年齢範囲：5～71ヵ月）に対し、チオテパ/ブスルファン併用大量化学療法及び自家HSCTを実施した。20名中測定可能病変のある16名は、6名がCR、6名がPR、3名がNRで、奏効率は75%であった。20名でのEFS

率は 50%、生存患者の HSCT 後の追跡期間中央値は 31 ヵ月（範囲：12～82 ヵ月）であった。毒性は重度であったが、管理可能であった。1 名が合併症に関連して HSCT 後 1 ヵ月に死亡した。

Ridola V.ら（2007 年）[文献 25]は、局所再発又は進行髄芽腫の小児患者 39 名（年齢中央値：39 ヵ月、範囲 11～80 ヵ月）に対し、チオテパ/ブスルファン併用大量化学療法及び自家 HSCT を実施した。更に HSCT 70 日後に後頭蓋窩放射線療法を実施した。治療に関連した感染により 2 名（5%）が死亡した。HSCT 後 5 年の OS 率は、68.8%（95%信頼区間 53～81.2%）であった。

Finlay JL.ら（1990 年）[文献 26]は、悪性星細胞腫の患者 10 名（21 歳未満）に対し、チオテパ/エトポシド（5 名）又はチオテパ/エトポシド/カルムスチン（5 名）併用大量化学療法及び自家 HSCT を実施した。4 名が CR となり、寛解期間平均値は 290 日で、2 名は寛解が継続中であった。2 名は部分奏効を達成した。1 名は、HSCT 後 13 ヵ月安定（SD）を維持した。

Finlay JL.ら（1996 年）[文献 27]は、骨髄浸潤がない再発高グレード悪性脳腫瘍の小児及び成人患者 45 名（年齢：8 ヵ月～36 歳、年齢中央値：8 歳）に対し、チオテパ/エトポシド併用大量化学療法及び自家 HSCT を行った。7 名（16%）が HSCT 後 56 日以内に治療関連毒性で死亡した。35 名の評価可能な患者で奏効率（CR+PR）は 23%（8 名）であった。43 名（HSCT 後ただちに放射線治療を受けた 2 名は除外）の OS 率は、6 ヵ月で 40%、1 年で 33%、2 年で 16%であった。5 名の患者が 39、44、49、52、及び 59 ヵ月生存中で、いずれも高グレードの神経膠腫患者であった。

Grill J.ら（1996 年）[文献 28]は、難治性又は再発上衣腫患者 16 名（診断時年齢：6 ヵ月～15 歳）に大量化学療法及び自家 HSCT を実施する第 2 相試験を実施した。前治療はチオテパ/ブスルファン併用とした。すべての患者は測定可能病変があり、15 名は抗腫瘍効果の評価が可能で、画像で抗腫瘍効果が 50%超と評価された患者はなく、SD が 10 名、進行（PD）が 5 名であった。3 名が 15、25、27 ヵ月間無病生存しており、いずれの患者も 2 回目の完全外科的切除及び局所放射線治療（55 Gy）が実施された。毒性は重度であり、主に胃腸及び皮膚毒性で、1 件の毒性関連死が発現した。

Grovas AC.ら（1999 年）[文献 29]は、小児がんグループ試験（CCG-9922）で新規に診断された多形性膠芽細胞腫（GBM）の小児患者 11 名に対し、チオテパ/カルムスチン/エトポシド併用大量化学療法及び自家 HSCT を実施した。すべての患者は、HSCT 後 42 日に原発部位に 5,400 cGy の放射線療法を開始した。2 名（18%）が毒性により死亡し、6 名（55%）が病勢の進行により死亡した。3 名（27%）が完全寛解を HSCT 後 2.9 年、3.9 年及び 5.1 年維持している。OS 率は 1 年で 73%±13%、2 年で 46%±14%であった。PFS 率は、1 年で 64%±14%、2 年で 46%±14%であった。

Mason WP.ら（1998 年）[文献 30]は、新たに診断された悪性脳腫瘍の小児患者 62 名（年齢中央値：30 ヵ月）のうち導入化学療法で疾患が進行していない 37 名に対し、チオテパ/カルボプラチン/エトポシド併用大量化学療法及び自家 HSCT を行った。37 名のうち 15 名は、更

なる治療を行わずHSCT後44ヵ月以上疾患の進行がなく、22名はHSCT後15ヵ月以内に疾患が進行した。37名中3名（8%）が合併症で死亡した。62名の3年OS率は40%（95%信頼区間：28%～52%）、3年EFS率は25%（95%信頼区間：13%～37%）であった。放射線療法は、62名のうち19名で実施された。

Massimino M.ら（2005年）[文献31]は、悪性神経膠腫の小児患者21名（多形性膠芽腫10名、未分化星状細胞腫9名、未分化乏突起神経膠腫2名）に対し、チオテパ単剤による大量化学療法及び自家HSCTを実施した。21名のうち再発による死亡が10名（進行までの期間の中央値：14ヵ月）、腫瘍内出血による死亡が1名、十二指腸がん再発のTurcot症候群による死亡が1名であった。追跡期間の中央値が57ヵ月で、4年間のOS率は43%、4年PFS率は46%であった。

Lafay-Cousin L.ら（2000年）[文献32]は、転移性又は難治性の悪性間葉系腫瘍（MMT）の小児患者18名に対し、チオテパ単剤による大量化学療法及び自家HSCTを実施した。18名中6名でCR又はPRが観察された（奏効率33%）。毒性による死亡はなかった。

Lucidarme N.ら（1998年）[文献33]は、難治性固形腫瘍の小児患者22名（横紋筋肉腫8名、骨肉腫7名、神経芽細胞腫3名、ユーイング肉腫3名、バーキットリンパ腫1名）に対し、チオテパ単剤による大量化学療法及び自家HSCTを行った。チオテパによる毒性は重度であったが、毒性関連の死亡はなかった。22名中11名がPRを達成した。

Fagioli F.ら（2004年）[文献34]は、脳腫瘍の小児患者27名（新たに診断された高リスク脳腫瘍患者12名、再発脳腫瘍患者15名）に対し、チオテパ/エトポシド併用大量化学療法及び自家HSCTを行った。3年間のOS率は44.6%で、3年間のEFS率は31%であった。1名（3.6%）がカンジダ肺炎により治療関連死亡した。

表 2.7.3.2-3　海外の後方視的研究の報告（小児固形腫瘍）

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
Bouffet E.ら 1997 年 Experience [文献 35]	神経膠腫 退形成星細胞腫（7） 退形成性乏突起神経膠腫又は乏突起神経膠腫（5） 脳上部の神経膠芽細胞腫（3） 脳幹グリオーマ（3） 脊髄グリオーマ（2） びまん性神経膠腫症（2） 年齢：4～20 歳	22	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/VP16】 ■エトポシド 500 mg/m^2/日×3 日間（Day −5、−4、−3）	【14 名の評価可能な患者】 ■抗腫瘍効果■ CR：1 名 PR：3 名 SD：5 名 PD：5 名 奏効率：29% ■生存期間■ 中央値：9 ヵ月（範囲：1～65+ヵ月） ■無増悪であった期間■ 中央値：5 ヵ月（範囲：0～65+ヵ月） ■転帰■ 増悪なし生存中：3 名（54、60、65 ヵ月） 増悪又は再発による死亡：17 名 毒性による死亡：2 名
Busca A.ら 1997 年 Retrospective [文献 36]	脳腫瘍 【レジメン A の患者を含む 11 名の内訳】 髄芽腫（3） 多形膠芽腫（2） テント上原始神経外胚葉性腫瘍（2） 上衣腫（2） 退形成性星細胞腫（1） 退形成性乏突起膠腫（1）	6	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/VP16】レジメン B ■エトポシド 500 mg/m^2/日×3 日間（Day −5、−4、−3） 比較対照： 【CARM/VP16】レジメン A ■カルムスチン 100 mg/m^2 を 1 日 2 回×3 日間（Day −8、−7、−6） ■エトポシド	【測定可能病変があった 6 名】 ■抗腫瘍効果■ SD：2 名 PD：4 名 【無病で移植した 5 名】 ■無再発であった期間■ 3～67 ヵ月（中央値：20 ヵ月） レジメン A：2 名 レジメン B：3 名

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注)]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
	年齢：3～16 歳（中央値 11 歳）			500 mg/m^2/日×3 日間（Day −5、−4、−3）	■OS■ 中央値：10 ヵ月（範囲：2～67 ヵ月） ■PFS■ 中央値：9 ヵ月（範囲：1～67 ヵ月） 【HSCT 実施時に測定可能病変のあった 6 名】 ■転帰■ HSCT 後 2～15 ヵ月（中央値：6 ヵ月）に腫瘍増悪のため死亡
Caselli D.ら 2014 年 Experience [文献 37)]	網膜芽腫 5 名 治療開始時年齢：10～51 ヵ月	5	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/CARB/VP16】 ■カルボプラチン 500 mg/m^2/日×3 日間（Day −8、−7、−6） ■エトポシド 250 mg/m^2/日×3 日間（Day −5、−4、−3）	■無病生存■ 最終の追跡時（移植終了後 21～44 ヵ月）に 5 名
González-Vicent M.ら 2012 年 Experience [文献 38)]	小児がん 髄芽腫（12） チオテパを含まないレジメンを投与： ユーイング肉腫／PNET（12） 神経芽腫（13） ウィルムス腫瘍（1） 非ホジキンリンパ腫（9） 年齢中央値：4 歳（範	12	5 mg/kg/日 2 日間投与	【TT/BU】（髄芽腫の 12 名） ■ブスルファン 3.2～4.8 mg/kg/日、i.v.、1 日 1 回×4 日間 【BU/MEL】（26） ■ブスルファン 3.2～4.8 mg/kg/日、i.v.、1 日 1 回×4 日間 ■メルファラン 140 mg/m^2/日、×1 日間	再発又は疾患進行率：31±7% 【全患者】 生存患者の追跡期間中央値：18 ヵ月（範囲：2～58 ヵ月） ■DFS■　18 ヵ月：70±8% 【非ホジキンリンパ腫 9 名】 ■DFS■　18 ヵ月：100% 【神経芽腫 13 名】 ■DFS■　18 ヵ月：61±16%

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注)]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
	囲：1～22 歳）[a)]			【BU/CY】(9) ■ブスルファン 3.2～4.8 mg/kg/日、i.v.、1 日 1 回×4 日間 ■シクロホスファミド 60 mg/kg/日×2 日間	【髄芽腫 12 名】→チオテパ投与 ■DFS■　18 ヵ月：82±12% 【ユーイング肉腫/PNET12 名】 ■DFS■　18 ヵ月：54±17% 【CR19 名】 ■DFS■　18 ヵ月：73±12% 【non-CR28 名】 ■DFS■　18 ヵ月：67±9%
Grodman H.ら 2009 年 Observational study 文献 39)	再発した原発性 CNS 腫瘍 転移性髄芽腫（7） 胚細胞腫（1） 平均年齢：12.9 歳（年齢範囲 5.6～27.8 歳）	8	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/CARB/VP16】 ■カルボプラチン 667 mg/m^2/日×3 日間（Day −8、−7、−6） ■エトポシド 25 mg/m^2/日×21 日間（Day −22～−2）	■OS■ 5 年：50%（95%信頼区間：15～77%）
Hawkins D.ら 2000 年 Experience 文献 40)	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 転移性（2）、再発（14） 診断時年齢中央値：13.6 歳（範囲：2.4～19.1 歳） HSCT 時年齢中央値：14.6 歳（範囲：6.1～	16	250 mg/m^2/日 （1 名は 450 mg/m^2、1 名は 550 mg/m^2） 2 日間連日投与（Day −3、−2）	【TT/BU/MEL】 ■ブスルファン 4 mg/kg/日、p.o.（1 mg/kg/回、6 hr ごと）×3 日間（Day −8、−7、 −6） ■メルファラン 50 mg/m^2/日、i.v.、×2 日間（Day −5、−4）	■追跡期間■ 中央値：42 ヵ月 ■生存中■ 6 名：大量化学療法後 27～66 ヵ月間再発なしで生存中。 ■EFS■ 3 年：36%

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
	21.1 歳）				
Ilari I.ら 2010 年 Experience [文献 41]	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 年齢中央値：103 ヵ月（範囲：12～192 ヵ月）	24	250 mg/m^2/日 3 日間連日投与	【TT/CY/VP16】 ■シクロホスファミド 60 mg/kg 日×2 日間（Day 4、5） ■エトポシド 200 mg/m^2/日×3 日間	■追跡期間■ 中央値：37 ヵ月（範囲：13～129 ヵ月） 【全患者 26 名（2 名は HSCT 至らず）】 ■OS■　7 年：59%（95%信頼区間：35～76%） ■EFS■　7 年：49%（95%信頼区間：26～69%） 【HSCT を実施した 24 名】 ■OS■　7 年：64%（95%信頼区間：38～81%） ■EFS■　7 年：61%（95%信頼区間：36～79%） ■再発■ 9 名（38%） ■HSCT から再発までの期間■ 中央値：15 ヵ月（範囲：4～56 ヵ月）
Kremens B.ら 2003 年 Experience [文献 42]	転移性網膜芽細胞腫 診断時年齢：20～110 ヵ月 大量化学療法時年齢：20～110 ヵ月	5	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −8、−7、−6）	【TT/CARB/VP16】 ■カルボプラチン 500 mg/m^2/日×3 日間（Day −5、−4、−3） ■エトポシド 40 mg/kg/日×1 日間（Day −5）	HSCT 後 8～119 ヵ月生存中
Kushner BH.ら 2001 年 Experience [文献 43]	小児固形腫瘍、小児脳腫瘍 神経芽腫（11） 脳腫瘍（5） ユーイング肉腫（3）	21	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −8、−7、−6）	【TT/CARB/TPT】 ■カルボプラチン 500 mg/m^2/日又は AUC 7 mg/ml*min、×3 日間（Day −5、−4、−3）	■抗腫瘍効果■ 【神経芽腫 11 名】 CR：10 名（6+～16+ヵ月、中央値 9+ヵ月） 再発：1 名（3 ヵ月後）

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
	脱細胞性小円形細胞腫瘍（1） 卵巣奇形腫（1） 年齢中央値：4 歳（1～29 歳）			■トポテカン 2 mg/m^2/日×5 日間（Day −8、−7、−6、−5、−4）	【脳腫瘍 5 名】 再発：1 名（7 ヵ月） 無増悪：4 名（17、9、12、26 ヵ月） 【ユーイング肉腫 3 名】 再発：2 名（4～5 ヵ月後） CR：1 名（HSCT 後 32 ヵ月間） 【多発再発卵巣奇形腫 1 名】 CR：1 名（HSCT 後 24 ヵ月間） 【脱細胞性小円形細胞腫瘍（DSRCT）1 名】 増大：8 ヵ月
Palma J.ら 2012 年 Retrospective [文献 44]	転移性網膜芽細胞腫 診断時年齢平均値：28.4 ヵ月（8～70 ヵ月）	6	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与	【TT/CARB/VP16】（6） ■カルボプラチン 500 mg/m^2/日又は AUC 7 mg/ml*min×3 日間 ■エトポシド 250 mg/m^2/日×3 日間 【CARB/CY/VP16】（4） 【CARB/MEL/VP16】（1）	■生存■ 生存中：4 名（46、39、36、27 ヵ月） 再発後に死亡：2 名
Panosyan EH.ら 2011 年 Retrospective [文献 45]	脳腫瘍 髄芽腫（7） PNET（3） グリア性/混合（3） 胚細胞腫瘍（3） 【チオテパ非投与の 2 名を含む 18 名】 診断時年齢：0.4～19 歳	16	300 mg/m^2/回又は 3 歳未満 10 mg/kg/日 2 日間連日投与（Day −3、−2)又は 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/CARB/VP16】（6） TT（Day −5、−4、−3） ■カルボプラチン 500 mg/m$_2$/日又は 16.7 mg/kg/日×3 日間（Day −8、−7、−6） ■エトポシド 250 mg/m^2/日又は 8.3 mg/kg/日×3 日間（Day −5、−4、	【チオテパを受けていない 2 名も含めた 18 名】 ■診断後追跡期間■ 平均値：3±2.4 年（範囲：0.9～8.9 年、中央値：2 年） ■HSCT 後追跡期間■ 平均値：2±2.4 年（範囲：0.05～8.5 年、中央値：1.1 年） ■PFS■　3 年：60.5±16% ■OS■　3 年：69.3±11.5%

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
	（平均：5.6 歳、中央値：2.3 歳） 神経系/胚性：12 名 （髄芽腫 7 名、PNET4 名） グリア性/混合：3 名 胚細胞腫瘍：3 名			−3） 【TT/CARB】（3 歳未満の 8 名） 3 回のタンデム移植 ■カルボプラチン 17 mg/kg/回、×2 日間（Day −3、−2） 【TT/VP16】（2） ■エトポシド 500 mg/m^2/日×3 日間（Day −5、−4、−3）	
Sauerbrey A.ら 2001 年 Experience 文献 46)	骨肉種 初診時年齢中央値：15 歳（範囲：6〜21 歳） 大量化学療法施行時の年齢中央値：17 歳（範囲：7〜26 歳）	7	150 mg/m^2/日（CARB/VP16/TT の場合） 又は 200 mg/m^2/日（Tandem の 1 回目 TT/CY の場合） 3 日間連日投与	【TT/CARB/VP16】（1） ■カルボプラチン 500 mg/m^2/日×4 日間 ■エトポシド 250 mg/m^2/日×4 日間 【TT/CY】（6）Tandem の 1 回目 ■シクロホスファミド 1500 mg/m^2 日×3 日間 【CARB/MEL/VP16】（4） 【MEL/VP16】（3） 【CARB/CY/VP16】（1）	【他の治療も含めた 15 名】 ■観察期間■ 中央値：全患者で 16 ヵ月、生存患者で 9 ヵ月 ■抗腫瘍効果■ 死亡：10 名 生存：5 名 再発なし：2 名

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数） 年齢	TT 投与患者数	TT の用量、用法[注)]	【前治療レジメン】（投与患者数） 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
Valteau-Couanet D. ら 2005 年 Experience [文献 47)]	髄芽腫 診断時年齢中央値：89 ヵ月（21～199 ヵ月） 大量化学療法 T 時年齢中央値 128 ヵ月（51～309 ヵ月）	15	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −4、 −3、−2）	【TT/BU】 ■ブスルファン 150 mg/m^2/日、p.o. （37.5 mg/m^2 を 6 時間ごとに 1 日 4 回）、×4 日間 （Day −8、−7、−6、−5）	■生存期間■ 無病生存：2 名（HSCT 後 158 ヵ月+、135 ヵ月+） 追跡不能：1 名 毒性による死亡：4 名 病勢進行で死亡：8 名
					患者数合計　163 名

BU：ブスルファン、CARB：カルボプラチン、CARM：カルムスチン、CY：シクロホスファミド、MEL：メルファラン、TPT：トポテカン、TT：チオテパ、VP16：エトポシド
DFS：無病生存（Disease-free survival）、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）
PNET：原始神経外胚葉性腫瘍、
注）TT はいずれも静脈内投与、a)　チオテパを含まないレジメンを投与された 35 名を含む 47 名でのデータ

2.7.3.2.3　国内使用実態（日本造血細胞移植データセンターのデータベース）

2017 年 5 月 19 日時点で、TRUMP データに登録された移植のうちチオテパが使用されたのは 2,672 件であった。

HSCT の前治療としてチオテパが投与された疾患を表 2.7.3.2-4 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 2.7.3.2-4　HSCT の前治療としてのチオテパ国内使用実績（疾患別）（JDCHCT 調査）

疾患	自家	同種	同系
合計	1730	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
骨髄異形成症候群/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
乳がん	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 PNET（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 2.7.3.2-5 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 歳未満で、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 2.7.3.2-5　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	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

乳がんを除く固形腫瘍患者に対して投与されたチオテパを含む前治療レジメンごとの患者数を表 2.7.3.2-6 に示す。固形腫瘍患者に対する前治療レジメンは、チオテパ/メルファラン併用の使用実績が最も多く、次いでチオテパ/ブスルファン併用が多かった。

表 2.7.3.2-6　固形腫瘍患者に対する自家 HSCT 前治療としてのチオテパ国内使用実績（前治療レジメン）（JDCHCT 調査）

	脳腫瘍	平滑筋肉腫	神経芽腫	胚細胞腫	ユーイング肉腫	肝芽腫	ウィルムス腫瘍	骨肉腫	その他の固形腫瘍
合計	327	1	229	80	75	65	23	12	265
TT 単剤	3	0	1	0	1	1	0	0	4
TT/TBI	0	0	8	0	3	1	0	0	0
TT/MEL	204	0	118	43	29	46	12	9	158
TT/MEL/その他	0	0	5	1	0	0	0	0	0
TT/BU	33	1	35	4	4	5	1	0	18
TT/BU/その他	12	0	12	3	3	6	3	0	12
TT/CY	0	0	1	0	0	0	2	1	2
TT/CY/その他	0	0	2	0	1	0	0	1	3
TT/VP16	5	0	5	0	21	0	1	0	21
TT/VP16/その他	1	0	4	0	2	1	1	0	4
TT/CARB	9	0	0	5	2	1	0	0	2
TT/CARB/その他	30	0	14	14	2	1	2	0	16
TT/その他	30	0	24	10	7	3	1	1	25

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、TBI：全身放射線照射、TT：チオテパ、VP16：エトポシド

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投与量及び投与日数を表 2.7.3.2-7 に示す。

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用法用量は 200 mg/m^2/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/m^2 であった。

表 2.7.3.2-7　小児脳腫瘍患者に対する自家 HSCT 前治療としてのチオテパ国内使用実績（用法用量）（JDCHCT 調査）

【TT/MEL】【TT/BU】【TT/BU/MEL】

件数	チオテパ		メルファラン			ブスルファン	
	1 日投与量	日数	1 日投与量	日数		1 日投与量	日数
68	200 mg/m^2	4	70 mg/m^2	4			
5	200 mg/m^2	4	70 mg/m^2	3			
3	200 mg/m^2	4	50 mg/m^2	4			
	67.5～400 mg/m^2	2～8	40～200 mg/m^2	2～4			
13	8 mg/kg	4	1.5 mg/kg	4			
4	6.5 mg/kg	4	1.5 mg/kg	4			
	8～58.5 mg/kg	2、4	1.5～13.5 mg/kg	2、4			
71	不明	.	不明	.			
1	10 mg/kg	2				4 mg/kg po	4
1	230 mg/m^2	3				120 mg/kg po	4
1	250 mg/m^2	2				4 mg/kg po	4
4	300 mg/m^2	2				4 mg/kg po	4
1	300 mg/m^2	2				140 mg/m^2 po	4
1	400 mg/m^2	2				5 mg/kg po	4
22	不明	.				不明	.
1	200 mg/m^2	4	70 mg/m^2	2		3.2 mg/kg iv	2
1	200 mg/m^2	4	70 mg/m^2	2		4.4 mg/kg iv	2
1	200 mg/m^2	4	70 mg/m^2	2		3.8 mg/kg iv	2
1	400 mg/m^2	2	90 mg/m^2	2		4.8 mg/kg iv	4
1	400 mg/m^2	2	90 mg/m^2	2		4 mg/kg iv	4
1	200 mg/m^2	4	50 mg/m^2	2		4 mg/kg po	2
1	400 mg/m^2	2	90 mg/m^2	2		4 mg/kg po	4
4	不明	.	不明	.		不明	.

【TT/CARB】【TT/VP16】【TT/CARB/VP16】

件数	チオテパ		カルボプラチン		エトポシド	
	1日投与量	日数	1日投与量	日数	1日投与量	日数
1	10 mg/kg	4			70 mg/m^2	4
1	200 mg/m^2	3			250 mg/m^2	3
2	200 mg/m^2	4			900 mg/m^2	1
1	300 mg/m^2	2			200 mg/m^2	2
1	250 mg/m^2	3	400 mg/m^2	3		
2	不明	.	不明	.		
7	200 mg/m^2	3	500 mg/m^2	2	250 mg/m^2	3
4	300 mg/m^2	3	400 mg/m^2	3	250 mg/m^2	3
1	300 mg/m^2	3	500 mg/m^2	3	250 mg/m^2	3
	240～300 mg/m^2	3	400～500 mg/m^2	3	200～250 mg/m^2	3
2	10 mg/kg	3	13 mg/kg	3	8 mg/kg	3
8	不明	.	不明	.	不明	.

BU：ブスルファン、CARB：カルボプラチン、MEL：メルファラン、TT：チオテパ、VP16：エトポシド
小児脳腫瘍患者：0～15歳を対象とした。

鈴木らの報告（2016年）[文献48)]による国内のチオテパ使用実績を表 2.7.3.2-8 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 2.7.3.2-9 に、初回移植でチオテパが使用された固形腫瘍患者のがん種内訳を表 2.7.3.2-10 に、使用されたチオテパの投与量を表 2.7.3.2-11 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。初回移植であった2,034名のうち自家移植が1,366名、同種移植が662名、同系移植が6名であった。チオテパの1日投与量及び総投与量の平均値±標準偏差は、体表面積換算した1,569名でそれぞれ208±69 mg/m^2/日及び626±237 mg/m^2、体重換算した232名でそれぞれ15.2±34.7 mg/kg/日及び44.5±124 mg/kgであった。815名では投与量データはなかった。

表 2.7.3.2-8　国内のチオテパ使用実績（鈴木らの報告[文献 48)]）

移植の前治療としての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 2.7.3.2-9　初回 HSCT でチオテパが使用された患者の年齢及び疾患（鈴木らの報告[文献 48)]）

	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）歳	23（0～62）歳	13（5～41）歳
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 2.7.3.2-10　初回 HSCT でチオテパが使用された固形腫瘍患者の内訳
（鈴木らの報告[文献 48)]）

	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

表 2.7.3.2-11　チオテパの投与量（鈴木らの報告[文献 48)]）

		体表面積換算	体重換算
患者数		1,569 名	232 名
1 日投与量	平均値±標準偏差	208±69 mg/m^2	15.2±34.7 mg/kg
総投与量	中央値	600 mg/m^2	12 mg/kg
	平均値±標準偏差	626±237 mg/m^2	44.5±124 mg/kg

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

国内第 1 相試験（DA901012）による結果、国内公表文献及び海外公表文献による報告内容を用いて評価した。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者背景

国内第 1 相試験（DA901012）での被験者背景を表 2.7.3.3-1 に、がんに関連する被験者背景を表 2.7.3.3-2 に示す。

国内第 1 相試験（DA901012）の小児固形腫瘍患者 9 名では、男性 5 名及び女性 4 名、年齢中央値 5.0 歳（範囲：2～16 歳）、平均体重 23.01 kg（範囲：10.0～50.2 kg）、平均体表面積 0.851 m^2（範囲：0.47～1.54 m^2）、ECOG PS は 0 が 4 名及び 1 が 5 名であった。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。腎障害又は肝機能障害の合併症のある被験者はいなかった。また、小児固形腫瘍 4 名の原疾患の内訳は、網膜芽細胞腫、神経芽腫、腎臓杆状細胞腫及びユーイング肉腫が各 1 名、小児脳腫瘍 5 名での原疾患の内訳は、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。

表 2.7.3.3-1　被験者背景（国内第 1 相試験）

安全性解析対象集団

	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor	Malignant Lymphoma	Total
	N = 9	N = 10	N = 19
Sex			
Female	4 (44.4%)	4 (40.0%)	8 (42.1%)
Male	5 (55.6%)	6 (60.0%)	11 (57.9%)
Age (years)			
n	9	10	19
Mean (SD)	7.0 (5.85)	53.7 (11.61)	31.6 (25.62)
Median	5.0	54.5	35.0
Min, Max	2, 16	35, 68	2, 68
Age (years)			
2 <= to < 12	7 (77.8%)	0	7 (36.8%)
12 <= to < 16	0	0	0
>= 16	2 (22.2%)	10 (100.0%)	12 (63.2%)
< 65	9 (100.0%)	8 (80.0%)	17 (89.5%)
>= 65	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)
Race			
American Indian or Alaska Native	0	0	0

	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor	Malignant Lymphoma	Total
	N = 9	N = 10	N = 19
Asian	9 (100.0%)	10 (100.0%)	19 (100.0%)
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	0	0	0
Other	0	0	0
Ethnicity			
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	9 (100.0%)	10 (100.0%)	19 (100.0%)
Height (cm)			
n	9	10	19
Mean (SD)	114.28 (34.369)	164.74 (10.167)	140.84 (35.310)
Median	103.90	166.25	157.20
Min, Max	78.4, 166.0	149.6, 176.7	78.4, 176.7
Weight (kg)			
n	9	10	19
Mean (SD)	23.01 (14.419)	60.01 (12.095)	42.48 (22.930)
Median	16.90	58.65	49.80
Min, Max	10.0, 50.2	42.9, 83.0	10.0, 83.0
BSA (m^2)			
n	9	10	19
Mean (SD)	0.851 (0.4015)	1.653 (0.2022)	1.273 (0.5114)
Median	0.698	1.612	1.480
Min, Max	0.47, 1.54	1.34, 2.00	0.47, 2.00
ECOG Performance Status			
0	4 (44.4%)	7 (70.0%)	11 (57.9%)
1	5 (55.6%)	3 (30.0%)	8 (42.1%)
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0

- Abbreviations: BSA= Body Surface Area, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.
- Total is the sum of all subjects in all primary disease groups.
- BSA is calculated as a function of age. If age is less than 16 years, then Mosteller formula is used. If age is more than or equal 16 years, then DuBois formula is used. Mosteller formula is defined as (weight (kg) x height (cm)/3600)$^{1/2}$ and DuBois formula is defined as (weight (kg)$^{0.425}$) x (height (cm)$^{0.725}$) x 0.007184.

表 2.7.3.3-2　がんに関連する被験者背景（国内第 1 相試験）

安全性解析対象集団

	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10
Primary Cancer		
Pediatric Solid Tumor	4 (44.4%)	0
Pediatric Brain Tumor	5 (55.6%)	0
Malignant Lymphoma	0	10 (100.0%)
Onset/Relapse		
Onset	7 (77.8%)	4 (40.0%)
Relapse	2 (22.2%)	6 (60.0%)
Number of Hematopoietic Stem Cell Transplantation		
0	6 (66.7%)	10 (100.0%)
1	3 (33.3%)	0
2 or over	0	0
Has the subject experienced any multiple primary cancers?		
Yes	0	0
No	9 (100.0%)	10 (100.0%)
Has the subject experienced any complication?		
Yes	6 (66.7%)	9 (90.0%)
No	3 (33.3%)	1 (10.0%)

国内公表文献で報告された小児固形腫瘍患者の年齢を表 2.7.3.3-3、がん種を表 2.7.3.3-4 に、海外公表文献で報告された患者の年齢を表 2.7.3.3-5、がん種を表 2.7.3.3-6 に示す。

チオテパが小児固形腫瘍患者に対して自家 HSCT の前治療として投与された患者の年齢は、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。国内公表文献及び海外公表文献のいずれでも、チオテパは多くの小児固形腫瘍患者に対し自家 HSCT の前治療として投与されており、小児でみられる主ながん種が含まれた。

表 2.7.3.3-3　患者背景（年齢）（国内公表文献、小児固形腫瘍）

文献	患者数	年齢 中央値、範囲	年齢（歳）				
			<2	2<=<12	12<=<16	16<=	不明
Hara J.ら 1998 年	27	3 歳、1～19 歳	5	16	3	3	
Inazawa N.ら 2014 年	1	1 ヵ月、－	1				
Iwata S.ら 2013 年	1	11 歳、－		1			
Niwa A.ら 2009 年	1	4 歳、－		1			
Tsuruta T.ら 2011 年	1	3 歳、－		1			
梶原良介ら 2007 年	1	6 歳、－		1			
橋井佳子ら 2004 年	4	－、0～4 歳	2	2			
原 純一ら 1993 年	5	－、－					5
原 純一 2003 年	10	－、8 ヵ月～14 歳	2	5	3		
黒田征加ら 1999 年	1	2 歳、－		1			
前田尚子ら 2006 年	3	－、4～14 歳		2	1		
大杉夕子ら 1999 年	5	－、1～3 歳	2	3			
大杉夕子ら 1995 年	1	2 歳、－		1			
中尾朋平ら 2007 年	1	3 歳、－		1			
渡邊美穂ら 2007 年	1	3 歳、－		1			
楠木重範ら 2008 年	2	－、3～9 歳		2			
八代健太ら 1996 年	1	9 歳、－		1			
米本司ら 1999 年	4	－、10～15 歳		2	2		
Yumura-Yagi K.ら 1998 年	2	22 ヵ月、9 ヵ月	2				
合計	72		14	41	9	3	5

表 2.7.3.3-4　患者背景（がん種）（国内公表文献、小児固形腫瘍）

文献	がん種	患者数
Hara J.ら 1998 年	胚細胞腫瘍	6
	神経芽腫	4
	横紋筋肉腫	7
	悪性ラブドイド腫瘍	1
	肝芽腫	4
	肺芽腫	1
	末梢性神経外胚葉性腫瘍	2
	ユーイング肉腫	1
	骨肉腫	1
Inazawa N.ら 2014 年	神経芽腫	1
Iwata S.ら 2013 年	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍	1
Niwa A.ら 2009 年	肝芽腫	1
Tsuruta T.ら 2011 年	網膜芽細胞腫	1
梶原良介ら 2007 年	髄芽腫	1
橋井佳子ら 2004 年	神経芽腫	4
原 純一ら 1993 年	胚細胞腫	1

文献	がん種	患者数
	神経芽腫	2
	横紋筋肉腫	2
原 純一 2003 年	横紋筋肉腫	10
黒田征加ら 1999 年	胸膜肺芽腫	1
前田尚子ら 2006 年	横紋筋肉腫	3
大杉夕子ら 1999 年	肝芽腫	5
大杉夕子ら 1995 年	PNET	1
中尾朋平ら 2007 年	網膜芽細胞腫	1
渡邊美穂ら 2007 年	胸膜肺芽腫	1
楠木重範ら 2008 年	ウィルムス腫瘍	2
八代健太ら 1996 年	胚細胞腫瘍	1
米本司ら 1999 年	ユーイング肉腫	3
	骨肉腫	1
Yumura-Yagi K.ら 1998 年	明細胞肉腫	2

表 2.7.3.3-5　患者背景（年齢）（海外公表文献、小児固形腫瘍）

種類	文献	患者数	年齢 中央値（又は平均値）、範囲
P	Massimino M.ら（2006 年）	9	9 歳、3～18 歳
	DE Ioris MA.ら（2012 年）	29	3.1 歳、1～13 歳
	Chan KW.ら（1997 年）	21	5.5 歳、1～17 歳
	Dhall G.ら（2008 年）	21	1.8 歳、0～2 歳
	Dupuis-Girod S.ら（1996 年）	20	1.8 歳、0～6 歳
	Ridola V.ら（2007 年）	39	3.3 歳、0～6 歳
	Finlay JL.ら（1990 年）	10	5～19 歳
	Finlay JL.ら（1996 年）	45	8.0 歳、0～36 歳（21 歳以上は 2 名）[a]
	Grill J.ら（1996 年）	16	3 歳、0～15 歳
	Grovas AC.ら（1999 年）	11	12 歳、5～18 歳
	Mason WP.ら（1998 年）	37	2.5 歳、－
	Massimino M.ら（2005 年）	21	10 歳、3.5～19 歳
	Lafay-Cousin L.ら（2000 年）	18	10.5 歳、2～18.5 歳
	Lucidarme N.ら（1998 年）	22	8.5 歳、2～17 歳
	Fagioli F.ら（2004 年）	27	11 歳、3 歳 3 ヵ月～19 歳 1 ヵ月
R	Bouffet E.ら（1997 年）	22	－、4～20 歳
	Busca A.ら（1997 年）	6	11 歳、3～16 歳
	Caselli D.ら（2014 年）	5	－、0～4 歳
	González-Vicent M.ら（2012 年）	12	4 歳、1～22 歳
	Grodman H.ら（2009 年）	8	平均年齢 12.9 歳、5.6～27.8 歳
	Hawkins D.ら（2000 年）	16	14.6 歳、6.1～21.1 歳
	Ilari I.ら（2010 年）	24	8.6 歳、1～16 歳
	Kremens B.ら（2003 年）	5	－、1～9 歳
	Kushner BH.ら（2001 年）	21	4 歳、1～29 歳

種類	文献	患者数	年齢 中央値（又は平均値）、範囲
	Palma J.ら（2012 年）	6	平均年齢 2.4 歳、0～5 歳
	Panosyan EH.ら（2011 年）	16	2.3 歳、0.4～19 歳
	Sauerbrey A.ら（2001 年）	7	17 歳、7～26 歳
	Valteau-Couanet D.ら（2005 年）	15	10.7 歳、4～25 歳

a) Children and young adult を対象。
P：前方視的研究（prospective）、R：症例報告を含む後方視的研究（retrospective）

表 2.7.3.3-6　患者背景（がん種）（海外公表文献、小児固形腫瘍）

種類	文献	がん種	患者数
P	Massimino M.ら（2006 年）	PNET	9
	DE Ioris MA.ら（2012 年）	高リスク神経芽腫	29
	Chan KW.ら（1997 年）	神経芽腫	13
		ユーイング肉腫	6
		骨肉腫	2
	Dhall G.ら（2008 年）	髄芽腫	21
	Dupuis-Girod S.ら（1996 年）	髄芽腫	20
	Ridola V.ら（2007 年）	髄芽腫	39
	Finlay JL.ら（1990 年）	悪性星細胞腫	10
	Finlay JL.ら（1996 年）	膠芽腫	18
		脳幹腫瘍患	6
		PNET 又は髄芽腫	12
		上衣腫	5
		その他	4
	Grill J.ら　（1996 年）	上衣腫	16
	Grovas AC.ら（1999 年）	多形性膠芽腫	11
	Mason WP.ら（1998 年）	悪性脳腫瘍	37
	Massimino M.ら（2005 年）	多形性膠芽腫	10
		未分化星状細胞腫	9
		未分化乏突起神経膠腫	2
	Lafay-Cousin L.ら（2000 年）	悪性間葉系腫瘍	18
	Lucidarme N.ら（1998 年）	横紋筋肉腫	8
		骨肉腫	7
		神経芽細胞腫	3
		ユーイング肉腫	3
		バーキットリンパ腫	1
	Fagioli F.ら（2004 年）	脳腫瘍	27
R	Bouffet E.ら（1997 年）	退形成星細胞腫	7
		退形成性乏突起神経膠腫又は乏突起神経膠腫	5
		脳上部の神経膠芽細胞腫	3
		脳幹グリオーマ	3

種類	文献	がん種	患者数
		脊髄グリオーマ	2
		びまん性神経膠腫症	2
	Busca A.ら（1997 年）	脳腫瘍	6
	Caselli D.ら（2014 年）	網膜芽腫	5
	González-Vicent M.ら（2012 年）	髄芽腫	12
	Grodman H.ら（2009 年）	転移性髄芽腫	7
		胚細胞腫	1
	Hawkins D.ら（2000 年）	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍	16
	Ilari I.ら（2010 年）	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍	24
	Kremens B.ら（2003 年）	網膜芽細胞腫	5
	Kushner BH.ら（2001 年）	脳腫瘍	5
		神経芽腫	11
		ユーイング肉腫	3
		脱細胞性小円形細胞腫瘍	1
		卵巣奇形腫	1
	Palma J.ら（2012 年）	網膜芽細胞腫	6
	Panosyan EH.ら（2011 年）	髄芽腫	7
		PNET	3
		グリア性/混合	3
		胚細胞腫瘍	3
	Sauerbrey A.ら（2001 年）	骨肉種	7
	Valteau-Couanet D.ら（2005 年）	髄芽腫	15

P：前方視的研究（prospective）、R：症例報告を含む後方視的研究（retrospective）
PNET：原始神経外胚葉性腫瘍

2.7.3.3.1.2　投与状況

国内第 1 相試験（DA901012）の小児固形腫瘍 9 名ではいずれの被験者も DSP-1958 の 1 日投与量は 200 mg/m^2/日、投与日数は 4 日、総投与量は 800 mg/m^2 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/m^2/日で、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/m^2 であった。

国内の公表文献ではチオテパの投与量は 150～400 mg/m^2/日で、200 mg/m^2/日で投与されているものが多かった。海外の公表文献では、チオテパは 300 mg/m^2/日で投与されているものがほとんどであった。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　骨髄抑制率、生着率及び生着までの日数

国内第 1 相試験（DA901012）での骨髄抑制率及び生着率を表 2.7.3.3-7 に、生着までの日数を表 2.7.3.3-8 に示す。

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/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/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/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/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。

表 2.7.3.3-7　骨髄抑制率及び生着率（国内第 1 相試験）

有効性解析対象集団

	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10
Subjects who Underwent HSCT	9	10
Subjects with Bone Marrow Suppression		
Number of evaluable subjects	9	10
Number of subjects with response	9 (100.0%)	10 (100.0%)
95% CI	66.4, 100.0	69.2, 100.0
Subjects with Achieved Engraftment		
Number of evaluable subjects	9	10
Number of subjects with response	6 (66.7%)	10 (100.0%)
95% CI	29.9, 92.5	69.2, 100.0

- Abbreviations: HSCT = Hematopoietic Stem Cell Transplantation.
- Bone marrow suppression is defined as a neutrophil count of <500/mm^3 (0.500 10^9/L).
- Engraftment is defined as a neutrophil count of 500/mm^3 (0.500 10^9/L) for 3 consecutive days after bone marrow suppression and hematopoietic cell transplantation.
- Number of Bone Marrow Suppression evaluable subjects (the denominator of percentage) is the efficacy analysis population.
- Number of Achieved Engraftment evaluable subjects (the denominator of percentage) is the subjects received hematopoietic cell transplantation in the efficacy population.

表 2.7.3.3-8　生着までの日数（国内第 1 相試験）

有効性解析対象集団

	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10
Time to Engraftment (days)		
n	6	10
<= 7	0	0
8 <= to <= 14	4 (44.4%)	10 (100.0%)
15 <= to <= 21	0	0
22 <= to <= 28	2 (22.2%)	0
> 28	0	0
Time to Engraftment (days)		
n	6	10
Mean (SD)	14.8 (6.34)	11.3 (1.57)
Median	11.0	11.0
Min, Max	10, 23	10, 14

- Engraftment is defined as a neutrophil count of >= 500/mm^3 (0.500 10^9/L) for 3 consecutive days after bone marrow suppression and hematopoietic cell transplantation.
- n is the number of subjects achieved engraftment in the efficacy analysis population.

2.7.3.3.2.2　100 日生存率、抗腫瘍効果、全生存期間（OS）及びその他生存期間

国内第 1 相試験（DA901012）での 100 日生存率及び全生存期間を表 2.7.3.3-9 に、全生存の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示す。

国内第 1 相試験（DA901012）では、予後調査時点で小児固形腫瘍患者 9 名のうち生存が 7 名、死亡が 2 名であった。死亡した 2 名のうち 1 名は有害事象により死亡し、他の 1 名は重篤な有害事象を発現した後に別の事象により死亡した。HSCT 後 100 日生存率は、9 名で 77.8%（95%信頼区間：36.5～93.9%）であった。追跡期間中央値は小児固形腫瘍患者で 102.0 日であった。全生存率 25%点、50%点及び 75%点の生存期間はいずれも算出されなかった。

表 2.7.3.3-9　100 日生存率及び全生存期間（国内第 1 相試験）

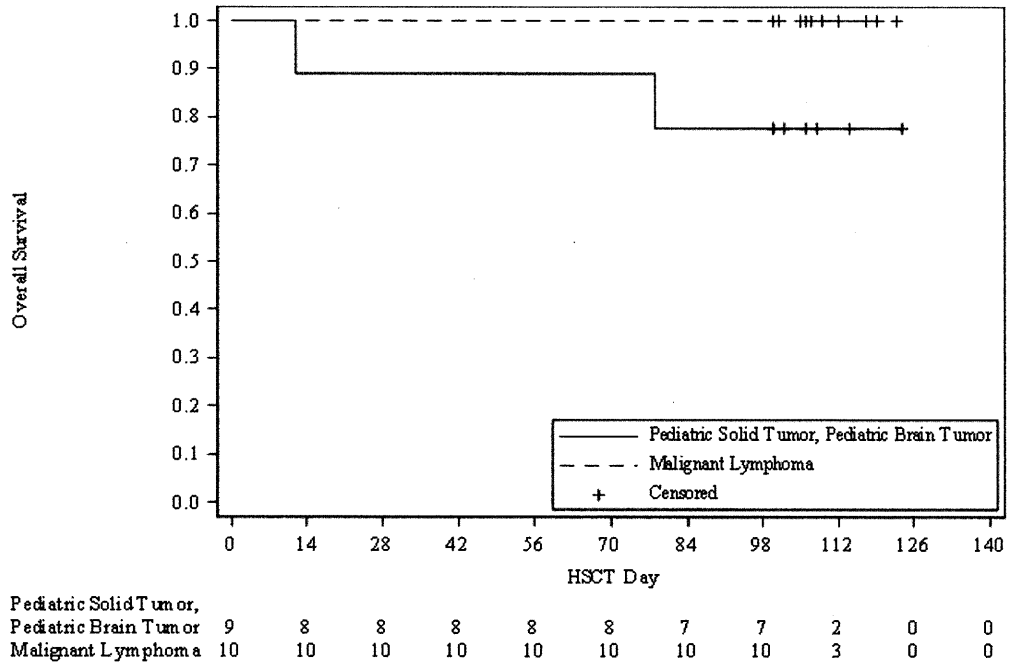
有効性解析対象集団

	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10
Subjects who underwent HSCT	9	10
100-Day Survival Rate (%)		
Number of evaluable subjects	9	10
Point Estimate (95% CI)	77.8 (36.5, 93.9)	100.0 (-, -)
Overall Survival (days after HSCT)		
Number of evaluable subjects	9	10
25 percentile (95% CI)	- (-, -)	- (-, -)
50 percentile (95% CI)	- (12.0, -)	- (-, -)
75 percentile (95% CI)	- (12.0, -)	- (-, -)
Follow-up (days after HSCT)		
Number of evaluable subjects	9	10
Median	102.0	108.0
Min, Max	12, 124	100, 123

- Abbreviations: HSCT = Hematopoietic Stem Cell Transplantation.
- 100-Day Survival Rates are calculated as Kaplan-Meier Method.
- Summary of Overall Survival and Follow-up are calculated as descriptive statistics.

図 2.7.3.3-1　全生存の Kaplan-Meier 曲線（国内第 1 相試験）

有効性解析対象集団



公表文献での奏効率を表 2.7.3.3-10 に、OS 率を表 2.7.3.3-11 に、その他の生存率を表 2.7.3.3-12 に示す。

表 2.7.3.3-10　奏効率（国内及び海外公表文献、小児固形腫瘍）

国内/海外	種類	文献	患者数	奏効（CR 又は PR）率
国内	R	Hara J.ら 1998 年	27	N=13　61.5%（8/13 名）
	R	Iwata S.ら 2013 年	1	1 名
	R	Tsuruta T.ら 2011 年	1	1 名
	R	梶原良介ら 2007 年	1	1 名
	R	原 純一ら（1993 年）	5	80%（4/5 名）
	R	原 純一 2003 年	10	70%（7/10 名）
	R	渡邊美穂ら 2007 年	1	1 名
	R	Yumura-Yagi K.ら（1998 年）	2	2 名
海外	P	Chan KW.ら（1997 年）	21	36%（5/14 名）
	P	Ridola V.ら（2007 年）	39	N=29　62%（18/29 名）
	P	Finlay JL.ら（1990 年）	10	60%（6/10 名）
	P	Finlay JL.ら（1996 年）	45	N=14　29%（4/14 名） N=6　33%（2/6 名） N=3　67%（2/3 名）
	P	Massimino M.ら（2005 年）	21	N=14　21%（3/14 名）
	P	Lafay-Cousin L.ら（2000 年）	18	33%(95%信頼区間:11～55%)(6/18 名)
	P	Lucidarme N.ら（1998 年）	22	50%（11/22 名）
	R	Bouffet E.ら（1997 年）	22	N=14　29%
	R	Kushner BH.ら（2001 年）	21	57.1%（12/21 名）

P：前方視的研究（prospective）、R：症例報告を含む後方視的研究（retrospective）

表 2.7.3.3-11　OS 率（海外公表文献、小児固形腫瘍）

種類	文献	患者数	全生存（OS）	
			推定年数	生存率
R	Ilari I.ら（2010 年）	24	7 年	64%（95%信頼区間：38～81%）
P	DE Ioris MA.ら（2012 年）	29	5 年	27%（95%信頼区間：13～42%）
P	Dhall G.ら（2008 年）	21	5 年	70±10%
P	Ridola V.ら（2007 年）	39	5 年	68.8%（95%信頼区間：53～81.2%）
R	Grodman H.ら（2009 年）	8	5 年	50%（95%信頼区間：15～77%）
P	Massimino M.ら（2005 年）	21	4 年	43%
P	Massimino M.ら（2006 年）	9	3 年	87.5±12%
P	Mason WP.ら（1998 年）	37	3 年	62%（95%信頼区間：46～78%）
P	Fagioli F.ら（2004 年）	27	3 年	44.6%
R	Panosyan EH.ら（2011 年）	16	3 年	69.3±11.5%
P	Finlay JL.ら（1996 年）	45	2 年	16%

種類	文献	患者数	全生存（OS）	
			推定年数	生存率
P	Grovas AC.ら（1999 年）	11	2 年	46±14%
P	Mason WP.ら（1998 年）	37	2 年	73%（95%信頼区間：59～87%）
P	Finlay JL.ら（1996 年）	45	1 年	33%
P	Grovas AC.ら（1999 年）	11	1 年	73±13%
P	Mason WP.ら（1998 年）	37	1 年	84%（95%信頼区間：72～96%）
P	Finlay JL.ら（1996 年）	45	6 ヵ月	40%

P：前方視的研究（prospective）、R：症例報告を含む後方視的研究（retrospective）

表 2.7.3.3-12　その他の生存率（海外公表文献、小児固形腫瘍）

種類	文献	患者数	項目	生存期間	
				推定年数	生存率
P	DE Ioris MA.ら（2012 年）	29	PFS	5 年	21%（95%信頼区間：19～36%）
P	Massimino M.ら（2005 年）	21	PFS	4 年	46%
P	Massimino M.ら（2006 年）	9	PFS	3 年	70±18%
R	Panosyan EH.ら（2011 年）	16	PFS	3 年	60.5±16%
P	Grovas AC.ら（1999 年）	11	PFS	2 年	46±14%
P	Grovas AC.ら（1999 年）	11	PFS	1 年	64±14%
R	Ilari I.ら（2010 年）	24	EFS	7 年	61%（95%信頼区間：36～79%）
P	Dhall G.ら（2008 年）	21	EFS	5 年	52±11%
P	Ridola V.ら（2007 年）	39	EFS	5 年	61.5%（95%信頼区間：45.9～75.1%）
P	Fagioli F.ら（2004 年）	27	EFS	3 年	31%
R	Hawkins D.ら（2000 年）	16	EFS	3 年	36%
P	Mason WP.ら（1998 年）	37	EFS	2 年	41%（95%信頼区間：25～57%）
P	Mason WP.ら（1998 年）	37	EFS	1 年	76%（95%信頼区間：62～90%）
R	González-Vicent M.ら（2012 年）	12	DFS	18 ヵ月	70±8%

P：前方視的研究（prospective）、R：症例報告を含む後方視的研究（retrospective）
DFS：無病生存（Disease-free survival）、EFS：無イベント生存（Event-free survival）、PFS：無増悪生存（Progression-free survival）

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　投与量

国内第 1 相試験（DA901012）では、小児固形腫瘍 9 名に DSP-1958 200 mg/m^2/日を 4 日間（HSCT 予定日の 12 日前、11 日前、5 日前及び 4 日前）及びメルファラン 70 mg/m^2/日を 3 日間（HSCT 予定日の 11 日前、5 日前及び 4 日前）投与した。

国内公表文献での患者ごとのチオテパの投与量及び転帰を表 2.7.3.4-1 に示す。国内の公表文献ではチオテパの投与量は 150～400 mg/m^2/日で、200 mg/m^2/日で投与されているものが多かった。

海外の公表文献では、チオテパの投与量は 150～900 mg/m^2/日又は 5～10 mg/kg/日で、

300 mg/m²/日で投与されているものがほとんどであった。チオテパが 200 mg/m²/日以下で投与されている報告を表 2.7.3.4-2 に示す。Chan KW.ら（1997 年）の報告で 150 mg/m²/日が 3 名、200 mg/m²/日が 6 名、González-Vicent M.ら（2012 年）の報告で 5 mg/kg/日が 12 名、Sauerbrey A.ら（2001 年）の報告で 150 mg/m²/日が 1 名、200 mg/m²/日が 6 名に投与された。

表 2.7.3.4-1　患者ごとのチオテパ投与量及び転帰（国内公表文献、小児固形腫瘍）

文献 発行年	疾患	チオテパの 投与量	チオテパの投与方法	チオテパの 総投与量	転帰
Yumura-Yagi K.ら 1998 年	腎臓の明細胞肉腫	400 mg/m²/日	200 mg/m² を 1 日 2 回 2 日間連日投与	800 mg/m²	CR：49 ヵ月+
	腎臓の明細胞肉腫	400 mg/m²/日	200 mg/m² を 1 日 2 回 2 日間連日投与	800 mg/m²	CR：19 ヵ月+
原 純一ら 1993 年	胚細胞腫	400 mg/m²/日	200 mg/m² を 1 日 2 回 2 日間連日投与	800 mg/m²	very good PR（6 ヵ月）→転移
	神経芽腫	400 mg/m²/日	200 mg/m² を 1 日 2 回 2 日間連日投与	800 mg/m²	very good PR（5 ヵ月）→再発
	神経芽腫	400 mg/m²/日	200 mg/m² を 1 日 2 回 2 日間連日投与	800 mg/m²	CR（6 ヵ月）→再発
	横紋筋肉腫	400 mg/m²/日	200 mg/m² を 1 日 2 回 2 日間連日投与	800 mg/m²	MR（1 ヵ月）→転移
	横紋筋肉腫	400 mg/m²/日	200 mg/m² を 1 日 2 回 2 日間連日投与	800 mg/m²	CR（6 ヵ月+）
Tsuruta T ら 2011 年	網膜芽細胞腫	340 mg/m²/日	2 日間連日投与	680 mg/m²	消失
Hara J.ら 1998 年	胚細胞腫瘍	300 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与を 1 週間おきに 2 セット	1200 mg/m²	疾患なしで 36 ヵ月生存
	胚細胞腫瘍	300 mg/m²/日	2 日を 1 週間おきに 2 回	1200 mg/m²	2 ヵ月後にレジメン関連死
	胚細胞腫瘍	300 mg/m²/日	2 日を 1 週間おきに 2 回	1200 mg/m²	疾患なしで 37 ヵ月生存
	横紋筋肉腫	300 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与	600 mg/m²	疾患なしで 32 ヵ月
梶原良介ら 2007 年	髄芽腫	300 mg/m²/日	3 日間	900 mg/m²	CR
Hara J.ら 1998 年	骨肉腫	250 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与を 1 週間おきに 3 セット	1500 mg/m²	再発、4 ヵ月後に死亡
	悪性ラブドイド腫瘍	250 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与を 1 週間おきに 3 セット	1500 mg/m²	再発、7 ヵ月で死亡
	横紋筋肉腫	250 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与を 1 週間おきに 2 セット	1000 mg/m²	再発、6 ヵ月後に死亡
	胚細胞腫瘍	250 mg/m²/日	2 日を 1 週間おきに 2 回	1000 mg/m²	疾患なしで 34 ヵ月
	胚細胞腫瘍	250 mg/m²/日	2 日を 1 週間おきに 2 回	1000 mg/m²	疾患なしで 47 ヵ月
	神経芽腫	250 mg/m²/日	2 日を 1 週間おきに 2 回	1000 mg/m²	再発、13 ヵ月で死亡

文献 発行年	疾患	チオテパの 投与量	チオテパの投与方法	チオテパの 総投与量	転帰
	神経芽腫	250 mg/m²/日	2 日を 1 週間おきに 2 回	1000 mg/m²	疾患なし 45 ヵ月
	神経芽腫	250 mg/m²/日	2 日を 1 週間おきに 2 回	1000 mg/m²	疾患なし 59 ヵ月
	横紋筋肉腫	250 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与を 1 週間おきに 2 セット	1000 mg/m²	疾患なしで 21 ヵ月
	肝芽腫	250 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与を 1 週間おきに 2 セット	1000 mg/m²	再発、5 ヵ月で死亡
	横紋筋肉腫	250 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与	500 mg/m²	再発、6 ヵ月後に死亡
橋井佳子ら 2004 年	神経芽腫	250 mg/m²/日	2 日間連日投与を 1 週間ごとに 2 回	1000 mg/m²	無病生存:136 ヵ月+
	神経芽腫	250 mg/m²/日	2 日間連日投与を 1 週間ごとに 2 回	1000 mg/m²	無病生存:123 ヵ月+
	神経芽腫	250 mg/m²/日	2 日間連日投与を 1 週間ごとに 2 回	1000 mg/m²	無病生存：68 ヵ月+
大杉夕子ら 1999 年	肝芽腫	250 mg/m²/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	1000 mg/m²	再発し、1 ヵ月で死亡
Hara J.ら 1998 年	胚細胞腫瘍	200 mg/m²/日	2 日を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m²	疾患なしで 54 ヵ月
	神経芽腫	200 mg/m²/日	2 日を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m²	SD が 14 ヵ月
	横紋筋肉腫	200 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与を 1 週間おきに 2 セット	800 mg/m²	Regimen-related death（1 ヵ月）
	横紋筋肉腫	200 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与を 1 週間おきに 2 セット	800 mg/m²	疾患なしで 32 ヵ月
	横紋筋肉腫	200 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与を 1 週間おきに 2 セット	800 mg/m²	疾患なしで 15 ヵ月
	肝芽腫	200 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与を 1 週間おきに 2 セット	800 mg/m²	疾患なしで 50 ヵ月
	肝芽腫	200 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与を 1 週間おきに 2 セット	800 mg/m²	疾患なしで 19 ヵ月
	肝芽腫	200 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与を 1 週間おきに 2 セット	800 mg/m²	疾患なしで 34 ヵ月
	肺芽細胞腫	200 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与を 1 週間おきに 2 セット	800 mg/m²	再発、8 ヵ月で死亡
	末梢性神経外胚葉性腫瘍	200 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与を 1 週間おきに 2 セット	800 mg/m²	疾患なし 59 ヵ月
	末梢性神経外胚葉性腫瘍	200 mg/m²/日	2 日間連続点滴投与を 1 週間おきに 2 セット	800 mg/m²	再発、3 ヵ月で死亡
Iwata S.ら 2013 年	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍	200 mg/m²/日	3 日間連日投与	600 mg/m²	79 ヵ月の観察期間で、局所再発により死亡
大杉夕子ら 1995 年	神経上皮腫（PNET）	200 mg/m²/日	2 日間連日投与を 3 日間あけて 2 回	800 mg/m²	無病生存：28 ヵ月+
中尾朋平ら 2007 年	網膜芽細胞腫	200 mg/m²/日	3 日間連日投与	600 mg/m²	髄腔内播種はほぼ消失 生存:HSCT後28

文献 発行年	疾患	チオテパの 投与量	チオテパの投与方法	チオテパの 総投与量	転帰
					ヵ月+
渡邊美穂ら 2007 年	胸膜肺芽腫	200 mg/m²/日	2 日間連日投与	400 mg/m²	完全寛解 HSCT 後 5 ヵ月に骨転移し、HSCT 後 13 ヵ月に腫瘍死
楠木重範ら 2008 年	ウィルムス腫瘍	200 mg/m²/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m²	無病生存：3 年 5 ヵ月+
楠木重範ら 2008 年	ウィルムス腫瘍	200 mg/m²/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m²	HSCT 後 8 ヵ月で腫瘍の増大及び癌性胸膜炎により死亡
八代健太ら 1996 年	胚細胞腫瘍	200 mg/m²/日	3 日間連日投与後 4 日あけて 2 日間連日投与	1000 mg/m²	治療開始より 2 年(治療開始 5 ヵ月後に HSCT 実施）経過して再発なく、経過観察中
米本司ら 1999 年	ユーイング肉腫	200 mg/m²/日	3 日間連日投与	600 mg/m²	10 ヵ月後に死亡
	ユーイング肉腫	200 mg/m²/日	3 日間連日投与	600 mg/m²	無病生存：16 ヵ月
	ユーイング肉腫	200 mg/m²/日	3 日間連日投与	600 mg/m²	有病生存：20 ヵ月
	骨肉腫	200 mg/m²/日	3 日間連日投与	600 mg/m²	無病生存：13 ヵ月
原 純一 2003 年	横紋筋肉腫	200 mg/m²/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m²	生存期間 33 ヵ月+、CR
	横紋筋肉腫	200 mg/m²/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m²	生存期間 80 ヵ月+、SD
	横紋筋肉腫	200 mg/m²/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m²	生存期間 37 ヵ月+、CR
	横紋筋肉腫	200 mg/m²/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m²	生存期間 18 ヵ月+、CR
	横紋筋肉腫	200 mg/m²/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m²	生存期間 23 ヵ月+、CR
	横紋筋肉腫	200 mg/m²/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m²	生存期間 90 ヵ月+、CR
	横紋筋肉腫	200 mg/m²/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m²	生存期間 79 ヵ月+、CR
	横紋筋肉腫	200 mg/m²/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m²	生存期間 80 ヵ月+、CR
	横紋筋肉腫	200 mg/m²/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m²	生存期間 15 ヵ月、再発して原病死
	横紋筋肉腫	200 mg/m²/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m²	生存期間 7 ヵ月、治療関連死
黒田征加ら 1999 年	胸膜肺芽腫	200 mg/m²/日	4 日間	800 mg/m²	頭蓋内病巣の再発により、移植

文献 発行年	疾患	チオテパの 投与量	チオテパの投与方法	チオテパの 総投与量	転帰
					から 9 ヵ月後に死亡
前田尚子ら 2006 年	横紋筋肉腫	200 mg/m^2/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m^2	4 ヵ月後に再発し 6 ヵ月後に死亡
	横紋筋肉腫	200 mg/m^2/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m^2	再発し 4 ヵ月後に死亡
	横紋筋肉腫	200 mg/m^2/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m^2	3 ヵ月後再発し 6 ヵ月後に死亡
大杉夕子ら 1999 年	肝芽腫	200 mg/m^2/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m^2	無病生存：42 ヵ月+ 、CR
	肝芽腫	200 mg/m^2/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	800 mg/m^2	無病生存：64 ヵ月+、CR
Niwa A ら 2009 年	肝芽腫	150 mg/m^2/日 200 mg/m^2/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回 （150 mg/m^2/日を 2 日間、200 mg/m^2/日を 2 日間）	700 mg/m^2	自家 HSCT 後 2 年間無病生存
橋井佳子ら 2004 年	神経芽腫	8 mg/kg/日	2 日間連日投与を 1 週間ごとに 2 回	32 mg/kg	無病生存：19 ヵ月+
大杉夕子ら 1999 年	肝芽腫	175 mg/m^2/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	700 mg/m^2	無病生存：16 ヵ月+、CR
Hara J.ら 1998 年	ユーイング肉腫	150 mg/m^2/日	2 日間連続点滴投与を 1 週間おきに 2 セット	600 mg/m^2	再発、25 ヵ月生存
大杉夕子ら 1999 年	肝芽腫	150 mg/m^2/日	2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	600 mg/m^2	無病生存：56 ヵ月+、CR

PNET：原始神経外胚葉性腫瘍

表 2.7.3.4-2　チオテパが 200 mg/m²/日以下で投与された報告
（海外公表文献、小児固形腫瘍）

文献 発行年 試験の種類	対象患者 （患者数）	TT 投与 患者数	チオテパの 投与量	チオテパの投与方法	チオテパの総投与量	転帰
Chan KW.ら 1997 年 phase 1/2	神経芽腫（13） ユーイング肉腫（6） 骨肉腫（2）	21	150 mg/m²/日（3 名） 200 mg/m²/日（6 名） 250 mg/m²/日（12 名）	3 日間連日投与	450 mg/m² 600 mg/m² 750 mg/m²	【評価可能な 14 名】 ■抗腫瘍効果■ PR：5 名 SD：7 名 NR：2 名 【追跡で PD となった 12 名】 ■HSCT から PD までの期間■ 中央値：7 ヵ月（範囲：2～10 ヵ月） 【無病生存中の 6 名】 中央値：36 ヵ月（範囲：5～50 ヵ月）で無病生存中
González-Vicent M.ら 2012 年 experience	小児がん 髄芽腫（12） 年齢中央値：4 歳（範囲：1～22 歳）a)	12	5 mg/kg/日	2 日間投与	10 mg/kg	【髄芽腫 12 名】 ■DFS■　18 ヵ月：82±12%
Sauerbrey A.ら 2001 年 experience	骨肉種 初診時年齢中央値：15 歳（範囲：6～21 歳） 高用量化学療法施行時の年齢中央値：17 歳（範囲：7～26 歳）	7	150 mg/m²/日（1） 200 mg/m²/日（6）	3 日間連日投与	450 mg/m² 600 mg/m²	【他の治療も含めた 15 名】 ■観察期間■ 中央値：全患者で 16 ヵ月、生存患者で 9 ヵ月 ■抗腫瘍効果■ 死亡：10 名 生存：5 名 再発なし：2 名

DFS：無病生存（Disease-free survival）、PNET：原始神経外胚葉性腫瘍
a)　チオテパを含まないレジメンを投与された 35 名を含む 47 名でのデータ

2.7.3.4.2　併用薬

国内第 1 相試験（DA901012）では、小児固形腫瘍患者 9 名に DSP-1958 200 mg/m²/日を 4 日間（HSCT 予定日の 12 日前、11 日前、5 日前及び 4 日前）及びメルファラン 70 mg/m²/日を 3 日間（HSCT 予定日の 11 日前、5 日前及び 4 日前）投与した。

国内公表文献の併用薬別チオテパ投与患者数を表 2.7.3.4-3 に示す。国内公表文献では、以下の併用レジメンが使用された。

- 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

海外の前方視的研究の公表文献での併用薬別チオテパ投与患者数を表 2.7.3.4-4 に示す。海外の前方視的な公表文献では、以下の併用レジメンが使用された。

- 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

海外の後方視的研究の公表文献での併用薬別チオテパ投与患者数を表 2.7.3.4-5 に示す。海外の後方視的な公表文献では、以下の併用レジメンが使用された。

- 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

表 2.7.3.4-3　併用薬別患者数（国内公表文献、小児固形腫瘍）

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数）	患者数	チオテパの用量、用法	前治療レジメン 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
【TT/MEL】（【TT/TBI/MEL】を含む）53 名					
Hara J.ら 1998 年 Experience	胚細胞腫瘍（2） 神経芽腫（4） 横紋筋肉腫（6） 悪性ラブドイド腫瘍（1） 肝芽腫（4） 肺芽腫（1） 末梢性神経外胚葉性腫瘍（2） ユーイング肉腫（1） 骨肉腫（1）	22	150 mg/m²/日 200 mg/m²/日 250 mg/m²/日 300 mg/m²/日 2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 又は 3 回	【TT/MEL】 ■メルファラン 75 mg/m²/日×4 70 mg/m²/日×4 50 mg/m²/日×4 75 mg/m²/日×2	【11 名の大量化学療法を受ける時点で CR 以外の患者】 ■抗腫瘍効果■ CR：4 名 PR：2 名 MR：4 名 NR：1 名 【大量化学療法を受ける時点で CR の患者】 ■無病生存期間■ 54、32、15、59、21 ヵ月
Inazawa N.ら 2014 年 症例報告	神経芽腫	1	8 mg/kg/日 2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	【TT/MEL】 ■メルファラン 1.5 mg/kg/日×4	■抗腫瘍効果■ HSCT 後 2 年間 CR
Niwa A ら 2009 年 症例報告	肝芽腫	1	150 mg/m²/ 日 200 mg/m²/日 2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回（150 mg/m²/日を 2 日間、200 mg/m²/ 日を 2 日間）	【TT/MEL】 ■メルファラン 50 mg/m²/日×4	■生存期間■ 自家 HSCT 後 2 年間無病生存
Tsuruta T ら 2011 年 症例報告	網膜芽細胞腫	1	340 mg/m²/日 2 日間連日投与	【TT/MEL】 ■メルファラン 60 mg/m²/日×2	■抗腫瘍効果■ 消失
橋井 佳子ら 2004 年 症例報告	神経芽腫	4	250 mg/m²/日 8 mg/kg/日（2 歳未満又は体重 10 kg 未満は体重換算） 2 日間連日投与を 1 週間ごとに 2 回	【TT/MEL】 ■メルファラン 70～75 mg/m²/日×4 2.5 mg/kg/日×4（2 歳未満又は体重 10 kg 未満は体重換算）	■無病生存期間■ 136 ヵ月、123 ヵ月、68 ヵ月、19 ヵ月
原 純一ら 1993 年 症例報告	胚細胞腫	1	400 mg/m²/日 200 mg/m² を 1 日 2 回 2 日間連日投与	【TT/MEL】 ■メルファラン 140 mg/m²/日×1	■抗腫瘍効果■ very good PR（6 ヵ月）→転移
原 純一 2003 年 Experienc	横紋筋肉腫	10	200 mg/m²/日 2 日間連日投与を 1 週間お	【TT/MEL】（2） 【TT/TBI/MEL】（8） ■メルファラン	■抗腫瘍効果■ CR：7 名 SD：1 名

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数）	患者数	チオテパの用量、用法	前治療レジメン 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
e			きに 2 回	70 mg/m²/日×4	【10 名中無病生存中の 8 名】 ■無病生存期間■ 33、80、37、18、23、90、79、80 ヵ月
黒田征加ら 1999 年 症例報告	胸膜肺芽腫	1	200 mg/m²/日 4 日間	【TT/MEL】 ■メルファラン 70 mg/m²/日×4	■生存期間■ 頭蓋内病巣の再発により、移植から 9 ヵ月後に死亡
前田尚子ら 2006 年 症例報告	横紋筋肉腫	3	200 mg/m²/日 2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	【TT/MEL】 ■メルファラン 70 mg/m²/日×4	■生存期間■ 4 ヵ月後に再発し 6 ヵ月後に死亡 再発し 4 ヵ月後に死亡 3 ヵ月後再発し 6 ヵ月後に死亡
大杉夕子ら 1999 年 症例報告	肝芽腫	5	150 ～ 250 mg/m²/日 2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	【TT/MEL】 ■メルファラン 30～70 mg/m²/日×4	■生存期間■ 4 名：16～64 ヵ月間無病生存 1 名：転移が出現して 326 日後に死亡
大杉夕子ら 1995 年 症例報告	神経上皮腫（PNET）	1	200 mg/m²/日 2 日間連日投与を 3 日間あけて 2 回	【TT/MEL】 ■メルファラン 100 mg/m²/日×2	■生存期間■ 28 ヵ月間無病生存中
渡邊美穂ら 2007 年 症例報告	胸膜肺芽腫	1	200 mg/m²/日 2 日間連日投与	【TT/MEL】 ■メルファラン 70 mg/m²/日×2	■抗腫瘍効果■ 完全寛解 ■生存期間■ HSCT 後 5 ヵ月に骨転移が認められ、HSCT 後 13 ヵ月に腫瘍死した。
楠木重範ら 2008 年 症例報告	ウィルムス腫瘍	2	200 mg/m²/日 2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	【TT/MEL】 ■メルファラン 70 mg/m²/日×4	■生存期間■ 1 名：3 年 5 ヵ月無病生存中 1 名：HSCT 後 8 ヵ月で腫瘍の増大及び癌性胸膜炎により死亡
【TT/BU】（【TT/TBI/BU】を含む）7 名					
Hara J.ら 1998 年 Experience	胚細胞腫瘍	1	250 mg/m²/日 2 日間連日投与を 1 週間おきに 2 回	【TT/BU】 ■ブスルファン 4 mg/kg/日×4	【HSCT 時に CR】 47 ヵ月無病生存
八代健太ら 1996 年 症例報告	胚細胞腫瘍	1	200 mg/m²/日 3 日間連日投与後 4 日あけて 2 日間連日投与	【TT/BU】 ■ブスルファン 4 mg/kg/日×4	■無再発期間■ 治療開始より 2 年（治療開始 5 ヵ月後に HSCT 実施）経過して再発なく、経過観察中

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数）	患者数	チオテパの用量、用法	前治療レジメン 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
中尾朋平ら 2007年 症例報告	網膜芽細胞腫	1	200 mg/m^2/日 3日間連日投与	【TT/BU】 ■ブスルファン 4 mg/kg/日×3	■抗腫瘍効果■ 髄腔内播種はほぼ消失 ■生存期間■ HSCT後28ヵ月まで生存中
原　純一ら 1993年 症例報告	神経芽腫（1） 横紋筋肉腫（1）	2	400 mg/m^2/日 200 mg/m^{2}を1日2回2日間連日投与	【TT/BU】（横紋筋肉腫） 【TT/TBI/BU】（神経芽腫） ■ブスルファン 5 mg/kg/日×4、p.o.、1日4分割	■抗腫瘍効果■ very good PR（5ヵ月）→再発 MR（1ヵ月）→転移
Yumura-Yagi K.ら 1998年 症例報告	腎臓の明細胞肉腫（CCSK）	2	400 mg/m^2/日 （200 mg/m^{2}を1日2回） 3日間連日投与（Day −4、−3）	【TT/BU】 ■ブスルファン 5 mg/kg/日 （1.25 mg/kgを1日4回）×4	■抗腫瘍効果■ CR：2名（49ヵ月超、19ヵ月超）
【TT/BU/MEL】11名					
Hara J.ら 1998年 Experience	胚細胞腫瘍（3） 横紋筋肉腫（1）	4	250 mg/m^2/日 300 mg/m^2/日 2日間連日投与を1週間おきに2回 300 mg/m^2/日を2日間連日投与	【TT/BU/MEL】 ■メルファラン 75 mg/m^2/日×2 ■ブスルファン 4 mg/kg/日×2 5 mg/kg/日×2	【1名の大量化学療法を受ける時点でCR以外の患者】 ■抗腫瘍効果■ CR：1名 【HSCT時にCRであった3名】 1名：無病生存32ヵ月 1名：無病生存34ヵ月 1名：疾患なし2ヵ月後に治療関連死亡
Iwata　S.ら 2013年 症例報告	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍	1	200 mg/m^2/日 3日間連日投与	【TT/BU/MEL】 ■メルファラン 140 mg/m^2/日×1 ■ブスルファン 4 mg/kg/日×4、p.o.	■生存期間■ 79ヵ月の観察期間で、局所再発により死亡した。
原　純一ら 1993年 症例報告	神経芽腫（1） 横紋筋肉腫（1）	2	400 mg/m^2/日 200 mg/m^{2}を1日2回2日間連日投与	【TT/BU/MEL】 ■メルファラン 140 mg/m^2/日×1 ■ブスルファン 4 mg/kg/日×4、p.o.、1日4分割	■抗腫瘍効果■ CR（6ヵ月）→再発 CR（6ヵ月）
米本　司ら 1999年 症例報告	ユーイング肉腫（3） 骨肉腫（1）	4	200 mg/m^2/日 3日間連日投与	【TT/BU/MEL】 ■メルファラン 140 mg/m^2/日×1 ■ブスルファン 4 mg/kg/日×4	■生存期間■ 10ヵ月後に死亡、16ヵ月無病生存、20ヵ月有病生存（ユーイング肉腫） 13ヵ月無病生存（骨肉腫）

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数）	患者数	チオテパの用量、用法	前治療レジメン 併用薬の用量、用法	有効性に関連する記載
【TT/CARB/TPT】1名					
梶原良介ら 2007年 症例報告	髄芽腫	1	300 mg/m^2/日 3日間	【TT/CARB/TPT】 ■カルボプラチン 700 mg/m^2/日×3 ■トポテカン 2 mg/m^2/日×5	■抗腫瘍効果■ 完全寛解

BU：ブスルファン、CARB：カルボプラチン、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
PNET：原始神経外胚葉性腫瘍

表 2.7.3.4-4　併用薬別患者数（海外公表文献、前方視的研究）（小児固形腫瘍）

著者 発行年 試験の種類	患者数	チオテパの用量、用法	前治療レジメン 併用薬の用量、用法
【TT単剤】70名			
Massimino M.ら 2006年 prospective	9	300 mg/m^2/日 3日間投与 6名は4～6週あけて2コース、3名は1コースのみ	【TT単剤】（B群） 比較対照：維持化学療法（A群）5名 【ビンクリスチン/ロムスチンの化学療法】
Massimino M.ら 2005年 prospective	21	900 mg/m^2/日 300 mg/m^{2}を1日3回1日間投与	【TT単剤】
Lafay-Cousin L.ら 2000年 phase 2	18	300 mg/m^2/日 3日間連日投与（Day −5、−4、−3又はDay −4、−3、−2）	【TT単剤】
Lucidarme N.ら 1998年 phase 2	22	300～350 mg/m^2/日 3日間連日投与	【TT単剤】
【TT/VP16】77名、【TT/CARM/VP16】16名【TT/CARB/VP16】58名、【TT/CY/VP16】29名、			
Dhall G.ら 2008年 prospective	21	300 mg/m^2/日 3日間連日投与	【TT/CARB/VP16】 ■カルボプラチン AUC 7/日、3日間連日投与 ■エトポシド 250 mg/m^2/日、3日間連日投与（Day −5、−4、−3）
Mason WP.ら 1998年 phase 2	37	300 mg/m^2/日 3日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/CARB/VP16】 ■カルボプラチン 500 mg/m^2/日（modified AUC 7mg/mL），3日間連日投与（Day −8、−7、−6） ■エトポシド 250 mg/m^2/日、i.v.、3日間連日投与（Day −5、−4、

著者 発行年 試験の種類	患者数	チオテパの用量、用法	前治療レジメン 併用薬の用量、用法
			−3）
Finlay JL.ら 1990 年 prospective	10	300 mg/m²/日 3 日間連日投与	【TT/VP16】（5 名） ■エトポシド 500 mg/m²/日、3 日間連日投与（Day−5、−4、−3） 【TT/CARM/VP16】（5 名） ■カルムスチン 150 mg/m²/日、4 日間連日投与（Day−7、−6、−5、−4） ■エトポシド 500 mg/m²/日、3 日間連日投与（Day−10、−9、−8）
Finlay JL.ら 1996 年 pilot Study	45	300 mg/m²/日 3 日間連日投与（Day −6、−5、−4）	【TT/VP16】 ■エトポシド 500 mg/m²/日、3 日間連日投与（Day−6、−5、−4）
Fagioli F.ら 2004 年 prospective	27	300 mg/m²/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/VP16】 ■エトポシド 500 mg/m²/日、3 日間連日投与（Day−5、−4、−3）
Grovas AC.ら 1999 年 phase 2 pilot study	11	300 mg/m²/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/CARM/VP16】 ■カルムスチン 200 mg/m²/日、3 日間連日投与（Day−8、−7、−6） ■エトポシド 250 mg/m²、i.v.、3 日間連日投与（Day−5、−4、−3）
DE Ioris MA.ら 2012 年 pilot study	29	750 mg/m²	【TT/CY/VP16】 ■シクロホスファミド 120 mg/kg ■エトポシド 600 mg/m²
【TT/BU】75 名			
Dupuis-Girod S.ら 1996 年 prospective	20	300 mg/m²/日 3 日間連日投与	【TT/BU】 ■ブスルファン 150 mg/m²/日、4 日間連日投与（Day−8、−7、−6、−5）
Grill J.ら 1996 年 phase 2	16	350 mg/m²/日（7 名） 300 mg/m²/日（9 名） 3 日間連日投与（Day −4、−3、−2）	【TT/BU】 ■ブスルファン 150 mg/m²/日、4 日間連日投与（Day −8、−7、−6、−5）
Ridola V. ら 2007 年 記載なし	39	300 mg/m²/日 3 日間連日投与（Day −4、−3、−2）	【TT/BU】 ■ブスルファン 150 mg/m²/日、p.o.、1 回 37.5mg/m² を 6 時間ごとに 1 日 4 回、4 日間連日投与（Day −8、−7、−6、−5）
【TT/CY/MEL】21 名			
Chan KW.ら	21	150 mg/m²/日（3 名）	【TT/CY/MEL】

著者 発行年 試験の種類	患者数	チオテパの用量、用法	前治療レジメン 併用薬の用量、用法
1997 年 phase 1/2		200 mg/m^2/日（6 名） 250 mg/m^2/日（12 名） 3 日間連日投与（Day 22、23、24） 3 歳未満では 1 m^2 = 30 kg で計算	■シクロホスファミド 7 g/m^2、i.v.、1 日投与（Day 1） ■メルファラン 180 mg/m^2、i.v.、1 日投与（Day 27）

BU：ブスルファン、CARB：カルボプラチン、CARM：カルムスチン、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 2.7.3.4-5　併用薬別患者数（海外公表文献、後方視的研究）（小児固形腫瘍）

著者 発行年 試験の種類	患者数	チオテパの用量、用法	前治療レジメン 併用薬の用量、用法
【TT/VP16】30 名、【TT/CARB/VP16】31 名、【TT/CY/VP16】24 名			
Bouffet E.ら 1997 年 experience	22	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/VP16】 ■エトポシド 500 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）
Busca A.ら 1997 年 retrospective	6	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/VP16】レジメン B ■エトポシド 500 mg/m^2/日、3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）
Panosyan EH.ら 2011 年 retrospective	2	300 mg/m^2/回又は 3 歳未満 10 mg/kg/日 2 日間連日投与（Day −3、−2)又は 3 日間連日投与 (Day −5、−4、−3)	【TT/VP16】 ■エトポシド 500 mg/m^2/日（Day −5、−4、−3）
Caselli D.ら 2014 年 experience	5	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/CARB/VP16】 ■カルボプラチン 500 mg/m^2/日（Day −8、−7、−6） ■エトポシド 250 mg/m^2/日（Day −5、−4、−3）
Grodman H.ら 2009 年 observational study	8	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/CARB/VP16】 ■カルボプラチン 667 mg/m^2/日、3 日間連日投与（Day −8、−7、−6） ■エトポシド 25 mg/m^2/日、21 日間連日投与（Day −22～−2）
Kremens B.ら 2003 年 experience	5	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −8、−7、−6）	【TT/CARB/VP16】 ■カルボプラチン 500 mg/m^2/日、3 日間連日投与（Day −5、−4、−3） ■エトポシド 40 mg/kg/日、1 日間投与（Day −5）
Palma J.ら	6	300 mg/m^2/日	【TT/CARB/VP16】

著者 発行年 試験の種類	患者数	チオテパの用量、用法	前治療レジメン 併用薬の用量、用法
2012 年 retrospective		3 日間連日投与	■カルボプラチン 500 mg/m^2/日又は AUC 7 mg/ml*min、3 日間投与 ■エトポシド 250 mg/m^2/日、3 日間投与
Panosyan EH.ら 2011 年 retrospective	6	300 mg/m^2/回又は 3 歳未満 10 mg/kg/日 2 日間連日投与（Day −3、−2)又は 3 日間連日投与 (Day −5、−4、−3)	【TT/CARB/VP16】 TT（Day −5、−4、−3） ■カルボプラチン 500 mg/m$_2$/日又は 16.7 mg/kg/日、3 日間連日投与（Day −8、−7、−6) ■エトポシド 250 mg/m^2/日又は 8.3 mg/kg/日（Day −5、−4、−3）
Sauerbrey A.ら 2001 年 experience	1	150 mg/m^2/日 3 日間連日投与	【TT/CARB/VP16】 ■カルボプラチン 500 mg/m^2/日×4 ■エトポシド 250 mg/m^2/日×4
Ilari I.ら 2010 年 experience	24	250 mg/m^2/日 3 日間連日投与	【TT/CY/VP16】 ■シクロホスファミド 60 mg/kg 日、2 日間連日投与（Day 4、5） ■エトポシド 200 mg/m^2/日、3 日間連日投与
【TT/BU】27 名			
González-Vicent M.ら 2012 年 experience	12	5 mg/kg/日 2 日間投与	【TT/BU】 ■ブスルファン 3.2〜4.8 mg/kg/日、i.v.、1 日 1 回 4 日間連日投与
Valteau-Couanet D.ら 2005 年 症例報告	15	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −4、−3、−2）	【TT/BU】 ■ブスルファン 150 mg/m^2/日、p.o.、37.5 mg/m^2 を 6 時間ごとに 1 日 4 回、4 日間連日投与（Day −8、−7、−6、−5）
【TT/BU/MEL】16 名、【TT/CY】6 名、【TT/CARB】8 名、【TT/CARB/TPT】21 名			
Hawkins D.ら 2000 年 experience	16	250 mg/m^2/日 （1 名は 450 mg/m^2、1 名は 550 mg/m^2） 2 日間連日投与（Day −3、−2）	【TT/BU/MEL】 ■ブスルファン 4 mg/kg/日、p.o.、1 mg/kg/回 6 hr ごと、3 日間連日投与（Day −8、−7、−6） ■メルファラン 50 mg/m^2/日、i.v.、2 日間連日投与（Day −5、−4）
Sauerbrey A.ら 2001 年 experience	6	200 mg/m^2/日 3 日間連日投与	【TT/CY】Tandem の 1 回目 ■シクロホスファミド 1500 mg/m^2/日×3
Panosyan EH.ら 2011 年 retrospective	8	300 mg/m^2/回又は 3 歳未満 10 mg/kg/日 2 日間連日投与（Day −3、	【TT/CARB】（3 歳未満の 8 名） 3 回のタンデム移植 ■カルボプラチン

著者 発行年 試験の種類	患者数	チオテパの用量、用法	前治療レジメン 併用薬の用量、用法
		−2)又は 3 日間連日投与 (Day −5、−4、−3)	17 mg/kg/回、2 日間（Day −3、−2)
Kushner BH.ら 2001 年 experience	21	300 mg/m²/日 3 日間連日投与（Day −8、−7、−6)	【TT/CARB/TPT】 ■カルボプラチン 500 mg/m²/日又は AUC 7 mg/ml*min、3 日間連日投与（Day −5、−4、−3) ■トポテカン 2 mg/m²/日、5 日間投与（Day −8、−7、−6、−5、−4)

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、TPT：トポテカン、TT：チオテパ、VP16：エトポシド

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本剤は、造血幹細胞移植の前治療として、2 日間又は 4 日間投与され、長期間投与は行われない。このため、長期投与時の効果の持続及び耐薬性については検討していない。

2.7.3.6 付録

該当なし

2.7.3.7 参考文献

国内の後方視的研究の報告（小児固形腫瘍）

1) 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) Inazawa N, Hatakeyama N, Hori T, Yamamoto M, Igarashi K, Tadashi H, et al. Primary orbital neuroblastoma in a 1-month-old boy. Pediatr Int. 2014;56(1):122-5. 【5.4.055】
3) Iwata S, Yonemoto T, Ishii T, Kumagai K, Imai R, Hagiwara Y, et al. Efficacy of carbon-ion radiotherapy and high-dose chemotherapy for patients with unresectable Ewing's sarcoma family of tumors. Int J Clin Oncol. 2013;18(6):1114-8. 【5.4.056】
4) Niwa A, Umeda K, Awaya T, Yui Y, Matsubara H, Hiramatsu H, et al. Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation with a double-conditioning regimen for recurrent hepatoblastoma after liver transplantation. Pediatr Transplant. 2009;13(2):259-62. 【5.4.084】
5) Tsuruta T, Aihara Y, Kanno H, Kiyotani C, Maebayashi K, Sakauchi M, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous and allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for recurrent disseminated trilateral retinoblastoma. Childs Nerv Syst. 2011;27(6):1019-24. 【5.4.099】
6) 梶原良介, 後藤裕明, 柳町昌克, 黒木文子, 高橋浩之, 横田俊平, ほか. 小脳原発髄芽

腫の第 3 再発に対して topotecan,Thiotepa,carboplatin を前処置とした大量化学療法,および temozolomide による維持療法を行い無病生存している 8 歳男児例. 小児がん. 2007;44(1):9-14. 【5.4.107】

7) 橋井佳子, 窪田恵子, 金智裕, 時政定雄, 大杉夕子, 米田光宏, ほか. 当院における腹部原発 INSS4 期神経芽腫に対する大量化学療法を用いた治療戦略. 小児がん. 2004;41(1):65-70. 【5.4.115】
8) 原 純一, 岡村隆行, 大杉夕子, 細井 岳, 石原重彦, 多和昭雄, ほか. Thio-TEPA を主としたアルキル化剤併用による新しい骨髄移植前処置法. 小児がん. 1993;30:18-21. 【5.4.118】
9) 原 純一. 小児横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞救援併用大量化学療法の展望. 小児外科. 2003;35:79-86. 【5.4.117】
10) 黒田征加, 草深竹志, 岡田正, 大杉夕子, 原純一, 丸野元彦, ほか. 胸膜肺芽腫の 1 治験例. 小児がん. 1999;36(4):623-7. 【5.4.109】
11) 前田尚子, 村松友桂子, 瀧本哲也, 吉田 潤, 西田佳弘, 安藤久實, ほか. 自家末梢血幹細胞移植併用下に Thiotepa + Melphalan の大量化学療法を施行した難治性横紋筋肉腫の 4 例. 小児がん. 2006;43:233-40. 【5.4.119】
12) 大杉夕子, 原純一, 時政定雄, 藤崎弘之, 福澤正洋, 岡田正, ほか. 肝芽腫に対する melphalan,thio-TEPA による double conditioning regimen を用いた大量化学療法. 小児がん. 1999;36(1):45-8. 【5.4.106】
13) 大杉夕子, 高井建司, 細井岳, 石原重彦, 原純一, 多和昭雄, ほか. Primitive neuroectodermal tumor における自家骨髄移植を併用した超大量化学療法の有用性. 小児がん. 1995;32(4):423-7. 【5.4.105】
14) 中尾朋平, 清水崇史, 福島敬, 榎本有希, 松井陽, 高野晋吾, ほか. 網膜芽細胞腫に続発し 2 回の自家骨髄移植併用大量化学療法が有効であった髄腔内播種を伴う松果体芽腫の 1 例. 小児がん. 2007;43(4):736-41. 【5.4.113】
15) 渡邊美穂, 金子道夫, 堀哲夫, 小室広昭, 楯川幸弘, 工藤寿美, ほか. 小児がん:難治症例へのさらなる治療戦略　胸腔内腫瘍破裂をきたした巨大肺芽腫の治療. 小児外科. 2007;39(2):217-22. 【5.4.123】
16) 楠木重範, 滝沢祥子, 時政定雄, 橋井佳子, 太田秀明, 大薗恵一, ほか. 再発 Wilms 腫瘍 2 例に対する大量化学療法. 小児がん. 2008;45(1):61-5. 【5.4.108】
17) 八代健太, 太田秀明, 原純一, 高井建司, 多和昭雄, 吉峰俊樹, ほか. hCG 産生頭蓋内胚細胞腫瘍に対する自家骨髄移植併用 busulfan,thio-TEPA 超大量療法. 小児がん. 1996;33(1):53-6. 【5.4.120】
18) 米本司, 舘崎慎一郎, 石井猛, 佐藤哲造. 難治性骨・軟部悪性腫瘍に対する自家末梢血幹細胞移植(PBSCT)併用大量化学療法. 癌と化学療法. 1999;26(10):1431-5. 【5.4.122】
19) Yumura-Yagi K, Inoue M, Wakabayashi R, Mabuchi S, Nakayama M, Yoneda A, et al. Successful double autografts for patients with relapsed clear cell sarcoma of the kidney. Bone

Marrow Transplant. 1998;22(4):381-3. 【5.4.103】

海外の前方視的研究の報告（小児固形腫瘍）

20) 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】

21) 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】

22) Chan KW, Petropoulos D, Choroszy M, Herzog C, Jaffe N, Ater J, et al. High-dose sequential chemotherapy and autologous stem cell reinfusion in advanced pediatric solid tumors. Bone Marrow Transplant. 1997;20(12):1039-43. 【5.4.013】

23) Dhall G, Grodman H, Ji L, Sands S, Gardner S, Dunkel IJ, et al. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "Head Start" I and II protocols. Pediatr Blood Cancer. 2008;50(6):1169-75. 【5.4.022】

24) Dupuis-Girod S, Hartmann O, Benhamou E, Doz F, Mechinaud F, Bouffet E, et al. Will high dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation supplant cranio-spinal irradiation in young children treated for medulloblastoma? J Neurooncol. 1996;27(1):87-98. 【5.4.025】

25) Ridola V, Grill J, Doz F, Gentet JC, Frappaz D, Raquin MA, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after conventional chemotherapy. Cancer. 2007;110(1):156-63. 【5.4.095】

26) Finlay JL, August C, Packer R, Zimmerman R, Sutton L, Freid A, et al. High-dose multi-agent chemotherapy followed by bone marrow 'rescue' for malignant astrocytomas of childhood and adolescence. J Neurooncol. 1990;9(3):239-48. 【5.4.031】

27) Finlay JL, Goldman S, Wong MC, Cairo M, Garvin J, August C, et al. Pilot study of high-dose thiotepa and etoposide with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent CNS tumors. The Children's Cancer Group. J Clin Oncol. 1996;14(9):2495-503. 【5.4.032】

28) Grill J, Kalifa C, Doz F, Schoepfer C, Sainte-Rose C, Couanet D, et al. A high-dose busulfan-thiotepa combination followed by autologous bone marrow transplantation in childhood recurrent ependymoma. A phase-II study. Pediatr Neurosurg. 1996;25(1):7-12. 【5.4.037】

29) Grovas AC, Boyett JM, Lindsley K, Rosenblum M, Yates AJ, Finlay JL. Regimen-related toxicity of myeloablative chemotherapy with BCNU, thiotepa, and etoposide followed by autologous stem cell rescue for children with newly diagnosed glioblastoma multiforme: report

from the Children's Cancer Group. Med Pediatr Oncol. 1999;33(2):83-7. 【5.4.039】

30) Mason WP, Grovas A, Halpern S, Dunkel IJ, Garvin J, Heller G, et al. Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. J Clin Oncol. 1998;16(1):210-21. 【5.4.075】

31) Massimino M, Gandola L, Luksch R, Spreafico F, Riva D, Solero C, et al. Sequential chemotherapy, high-dose thiotepa, circulating progenitor cell rescue, and radiotherapy for childhood high-grade glioma. Neuro Oncol. 2005;7(1):41-8. 【5.4.076】

32) Lafay-Cousin L, Hartmann, Plouvier P, Méchinaud F, Boutard P, Oberlin O. High-dose thiotepa and hematopoietic stem cell transplantation in pediatric malignant mesenchymal tumors: a phase II study. Bone Marrow Transplant. 2000;26(6):627-32. 【5.4.069】

33) Lucidarme N, Valteau-Couanet D, Oberlin O, Couanet D, Kalifa C, Beaujean F, et al. Phase II study of high-dose thiotepa and hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors. Bone Marrow Transplant. 1998;22(6):535-40. 【5.4.072】

34) Fagioli F, Biasin E, Mastrodicasa L, Sandri A, Ferrero I, Berger M, et al. High-dose thiotepa and etoposide in children with poor-prognosis brain tumors. Cancer. 2004;100(10):2215-21. 【5.4.029】

海外の後方視的研究の報告（小児固形腫瘍）

35) Bouffet E, Mottolese C, Jouvet A, Philip I, Frappaz D, Carrie C, et al. Etoposide and thiotepa followed by ABMT (autologous bone marrow transplantation) in children and young adults with high-grade gliomas. Eur J Cancer. 1997;33(1):91-5. 【5.4.006】

36) Busca A, Miniero R, Besenzon L, Cordero di Montezemolo L, Cenni M, Fagioli F, et al. Etoposide-containing regimens with autologous bone marrow transplantation in children with malignant brain tumors. Childs Nerv Syst. 1997;13(11-12):572-7. 【5.4.008】

37) Caselli D, Tamburini A, La Torre A, Pollazzi L, Tintori V, Bambi F, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for treatment of retinoblastoma: report of five cases. Pediatr Transplant. 2014;18(6):631-6. 【5.4.012】

38) González-Vicent M , Molina B, Pérez A, Díaz MA. Once-daily intravenous busulfan for 47 pediatric patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a single center study. J Pediatr Hematol Oncol. 2012;34(3):180-3. 【5.4.035】

39) Grodman H , Wolfe L, Kretschmar C. Outcome of patients with recurrent medulloblastoma or central nervous system germinoma treated with low dose continuous intravenous etoposide along with dose-intensive chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell rescue. Pediatr Blood Cancer. 2009;53(1):33-6. 【5.4.038】

40) 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】

41) Ilari I, De Ioris MA, Milano GM, Pessolano R, De Lurentis C, De Sio L, et al. Toxicity of high-dose chemotherapy with etoposide, thiotepa and CY in treating poor-prognosis Ewing's sarcoma family tumors: the experience of the Bambino Gesù Children's Hospital. Bone Marrow Transplant. 2010;45(8):1274-80. 【5.4.054】

42) 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】

43) Kushner BH, Cheung NK, Kramer K, Dunkel IJ, Calleja E, Boulad F. Topotecan combined with myeloablative doses of thiotepa and carboplatin for neuroblastoma, brain tumors, and other poor-risk solid tumors in children and young adults. Bone Marrow Transplant. 2001;28(6):551-6. 【5.4.062】

44) Palma J, Sasso DF, Dufort G, Koop K, Sampor C, Diez B, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in South America. Bone Marrow Transplant. 2012;47(4):522-7. 【5.4.087】

45) Panosyan EH , Ikeda AK, Chang VY, Laks DR, Reeb CL, Bowles LV, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell rescue for pediatric brain tumor patients: a single institution experience from UCLA. J Transplant. 2011;2011:740673. 【5.4.088】

46) 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】

47) Valteau-Couanet D, Fillipini B, Benhamou E, Grill J, Kalifa C, Couanet D, et al. High-dose busulfan and thiotepa followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously irradiated medulloblastoma patients: high toxicity and lack of efficacy. Bone Marrow Transplant. 2005;36(11):939-45. 【5.4.100】

国内使用実態

48) 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】