チオテパ

製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性の概要

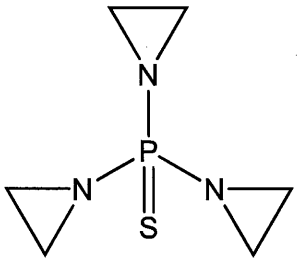
大日本住友製薬株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1 安全性評価計画 7
2.7.4.1.1.2 安全性評価方法 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.2 有害事象 15
2.7.4.2.1 有害事象の解析 15
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 18
2.7.4.2.1.2 死亡 29
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 30
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 30
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 30
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 31
2.7.4.3 臨床検査値の評価 31
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 34
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 34
2.7.4.5.1 内因性要因 34
2.7.4.5.2 外因性要因 35
2.7.4.5.3 薬物相互作用 35
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 35
2.7.4.5.5 過量投与 36
2.7.4.5.6 薬物乱用 36
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 36
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 36
2.7.4.6 市販後データ 36
2.7.4.6.1 国内 36
2.7.4.6.1.1 投与実績 36
2.7.4.6.1.2 テスパミン®注射液の安全性情報 39
2.7.4.6.1.3 国内の公表文献による安全性情報 56
2.7.4.6.2 海外 59
2.7.4.6.2.1 投与実績 59
2.7.4.6.2.2 海外の添付文書情報 61
2.7.4.6.2.3 海外の公表文献による有害事象 63

2.7.4.7 付録 64
2.7.4.8 参考文献 74

【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
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
CL	clearance	クリアランス
CNS	central nervous system	中枢神経系
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部腫瘍共同研究グループ
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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
PNET	primitive neuroectodermal tumor	原始神経外胚葉性腫瘍
PS	performance status	パフォーマンス・ステータス
TBI	total body irradiation	全身放射線照射
TRUMP	transplant registry unified management program	移植登録一元管理プログラム

薬剤名

略号	省略しない表現	日本語
ATG	antithymocytes globulin	抗胸腺細胞グロブリン
BU	busulfan	ブスルファン
CARB	carboplatin	カルボプラチン
CARM	carmustine	カルムスチン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CY	cyclophosphamide	シクロホスファミド
FLU	fludarabine	フルダラビン
IFM	ifosfamide	イホスファミド
MEL	melphalan	メルファラン
MTX	methotrexate	メトトレキサート
TPT	topotecan	トポテカン
TT	thiotepa	チオテパ
VCR	vincristine	ビンクリスチン
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

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価計画

チオテパは過去に国内で販売されていた薬剤であり、新たに実施した国内第 1 相試験（DA901012）【5.3.3.2.01】に加え、公知情報を用いて安全性を評価した。

参考資料とした公知情報として、国内で 1958 年に承認され 2010 年に承認整理届出を行ったチオテパ製剤であるテスパミン®注射液に関し、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）【5.3.6.02】、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【5.3.6.03】を評価し、2.7.4.6 項に記載した。

評価資料とした国内第 1 相試験（DA901012）の概要を表 2.7.4.1-1 に示し、以下の 2.7.4.5 項までは国内第 1 相試験（DA901012）での結果を示す。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。

表 2.7.4.1-1　国内第 1 相試験（DA901012）の概要

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

BU：ブスルファン、MEL：メルファラン、TT：チオテパ
ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status（米国東部腫瘍共同研究グループ パフォーマンス・ステータス）、HSCT：造血幹細胞移植

2.7.4.1.1.2　安全性評価方法

国内第 1 相試験（DA901012）では、有害事象は治験薬が投与された際に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（検査値の異常を含む）、症状又は疾患のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。また、DSP-1958 の併用薬としたブスルファンは、悪性リンパ腫患者に対して未承認であることから、ブスルファンが投与された際に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（検査値の異常を含む）、症

状又は疾患も有害事象として収集した。治験薬又はブスルファン投与開始後から造血幹細胞移植（HSCT）28 日後（HSCT Day 28）の調査終了時までを調査した。また、有害事象は、新たな疾病の発現や治験薬又はブスルファン投与開始前の健康状態からの悪化、基礎疾患に関連する新たな徴候・症状及び新たな疾患の徴候・症状を含むが、がんの病勢進行及び HSCT の前治療に伴う血液毒性は含まないこととした。ブスルファン投与開始後から治験薬投与前までに発現した有害事象を除き、治験薬投与開始後に発現した有害事象を Treatment emergent adverse event（TEAE）として集計した。

有害事象の重症度は CTCAE v4.0-JCOG の Grade 分類に従い、Grade 推移のうち最高 Grade を採用した。DSP-1958 との因果関係は、「関連なし」、「関連ないらしい」、「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」、「明らかに関連あり」の 5 段階で医師が判定し、本項では「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」、「明らかに関連あり」を DSP-1958 との因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

HSCT 施行 28 日後以降に、治験薬又はブスルファンとの因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」と判断された重篤な有害事象が発現した場合は、治験責任医師又は治験分担医師が自発的に治験依頼者に報告することとした。

治験中に発現した重篤な有害事象（2.7.4.2.1.2 項、2.7.4.2.1.3 項参照）を考慮し、治験実施計画書に新たな除外基準を設定した。治験開始時の治験実施計画書第 1.01 版（[redacted]）を第 2.00 版（[redacted]）に改訂し、メルファランとの併用に際して十分な補液の投与及び頻回の輸血が困難な患者、6 ヵ月以内に HSCT を受けた患者を被験者から除外した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

小児固形腫瘍患者に対し、DSP-1958 200 mg/m^2/日を 4 日間及びメルファラン 70 mg/m^2/日を 3 日間投与した。DSP-1958 は HSCT 予定日の 12 日前、11 日前、5 日前及び 4 日前に 200 mg/m^2 を 24 時間かけて静脈内に点滴投与し、メルファランは HSCT 予定日の 11 日前、5 日前及び 4 日前に 70 mg/m^2 を 1 時間かけて静脈内投与した。ただし、HSCT 予定日の 5 日前及び 4 日前は、7 日前の検査で eGFR が 18 歳以上では 45 mL/min/1.73 m^2 未満、18 歳未満では 75 mL/min/1.73 m^2 の場合、DSP-1958 及びメルファランをいずれも中止することとした。また、被験者の状態により治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合、DSP-1958 及びメルファランのいずれも又はいずれかの休薬又は延期、あるいはメルファランの減量を可とした。

悪性リンパ腫患者に対しては、DSP-1958 200 mg/m^2/日を 2 日間及びブスルファン 3.2 mg/kg/日を 4 日間投与した。ブスルファンは HSCT 予定日の 8 日前、7 日前、6 日前及び 5 日前に、0.8 mg/kg を 6 時間おきに 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与し、DSP-1958 は 4 日前及び 3 日前に 200 mg/m^2 を 2 時間かけて静脈内投与した。ただし、被験者の状態により治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合、ブスルファンの休薬、延期又は減量を可とした。ブスルファンの投与により痙攣を起こす可能性があるため、バルプロ酸ナトリ

ウムなどの抗痙攣薬の予防的使用を推奨した。

国内第 1 相試験（DA901012）でのチオテパの投与状況を表 2.7.4.1-2 に示す。

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/日であった。投与日数は 2 日が 3 名、3 日が 6 名で、平均総投与量は 186.7 mg/m^2 であった。

悪性リンパ腫 10 名ではいずれの被験者も DSP-1958 の 1 日投与量は 200 mg/m^2/日、投与日数は 2 日、総投与量は 400 mg/m^2 であった。また、いずれの被験者も併用したブスルファンの 1 日投与量は 3.2 mg/kg/日、投与日数は 4 日、総投与量は 12.8 mg/kg であった。

表 2.7.4.1-2　投与状況（国内第 1 相試験、安全性解析対象集団）

Primary Cancer	Protocol Treatment	Category or Statistics	
Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor (N = 9)	DSP-1958	Number of Exposure (days)	
		1	0
		2	0
		3	0
		4	9 (100.0%)
		Mean daily Dose (mg/m^2/day)	
		n	9
		Mean (SD)	200.0 (0.00)
		Median	200.0
		Min, Max	200, 200
		Cumulative Dose (mg/m^2)	
		n	9
		Mean (SD)	800.0 (0.00)
		Median	800.0
		Min, Max	800, 800
	Melphalan	Number of Exposure (days)	
		1	0
		2	3 (33.3%)
		3	6 (66.7%)
		Mean daily Dose (mg/m^2/day)	
		n	9
		Mean (SD)	70.0 (0.00)
		Median	70.0
		Min, Max	70, 70

Primary Cancer	Protocol Treatment	Category or Statistics	
		Cumulative Dose (mg/m^2)	
		n	9
		Mean (SD)	186.7 (35.00)
		Median	210.0
		Min, Max	140, 210
Malignant Lymphoma (N = 10)	DSP-1958	Number of Exposure (days)	
		1	0
		2	10 (100.0%)
		Mean daily Dose (mg/m^2/day)	
		n	10
		Mean (SD)	200.0 (0.00)
		Median	200.0
		Min, Max	200, 200
		Cumulative Dose (mg/m^2)	
		n	10
		Mean (SD)	400.0 (0.00)
		Median	400.0
		Min, Max	400, 400
	Busulfan	Number of Exposure (days)	
		1	0
		2	0
		3	0
		4	10 (100.0%)
		Mean daily Dose (mg/kg/day)	
		n	10
		Mean (SD)	3.20 (0.000)
		Median	3.20
		Min, Max	3.2, 3.2
		Cumulative Dose (mg/kg)	
		n	10
		Mean (SD)	12.80 (0.000)
		Median	12.80
		Min, Max	12.8, 12.8

- Mean daily Dose is calculated as cumulative dose / number of exposure.
- Cumulative Dose is calculated as total amount dose of DSP-1958 / melphalan/ busulfan.
- Number of exposure is calculated as total number of actual days which amount of daily dose.

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

被験者の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.4.1-3 に、がんに関連する被験者背景を表 2.7.4.1-4 に、被験者の合併症を表 2.7.4.1-5 に示した。

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

悪性リンパ腫 10 名では、男性 6 名、女性 4 名、年齢が 35～68 歳、体重 42.9～83.0 kg、体表面積 1.34～2.00 m^2、ECOG PS は 0 が 7 名及び 1 が 3 名、原疾患は初発 4 名及び再発 6 名、移植歴なし 10 名であった。腎臓又は肝臓機能障害の合併症のある被験者はいなかった。

表 2.7.4.1-3　被験者の人口統計学的及びその他の特性

（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	Total 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
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

	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor	Malignant Lymphoma	Total
	N = 9	N = 10	N = 19
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 2.7.4.1-4　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	Malignant Lymphoma
	N = 9	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%)

表 2.7.4.1-5　被験者の合併症（国内第 1 相試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor	Malignant Lymphoma	Total
Preferred Term	N = 9	N = 10	N = 19
Subjects with any Complication	6 (66.7%)	9 (90.0%)	15 (78.9%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Anaemia	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Endocrine disorders	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Adrenal insufficiency	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Diabetes insipidus	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Hypopituitarism	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Eye disorders	1 (11.1%)	3 (30.0%)	4 (21.1%)
Dry eye	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)

System Organ Class Preferred Term	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Glaucoma	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Strabismus	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Gastrointestinal disorders	1 (11.1%)	4 (40.0%)	5 (26.3%)
Constipation	1 (11.1%)	2 (20.0%)	3 (15.8%)
Stomatitis	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)
Haemorrhoids	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Proctalgia	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
General disorders and administration site conditions	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Face oedema	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Oedema peripheral	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Immune system disorders	0	4 (40.0%)	4 (21.1%)
Seasonal allergy	0	4 (40.0%)	4 (21.1%)
Infections and infestations	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Chronic sinusitis	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Radiation skin injury	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Investigations	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Platelet count decreased	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Lymphocyte count decreased	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Neutrophil count decreased	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
White blood cell count decreased	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Neck pain	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Nervous system disorders	1 (11.1%)	4 (40.0%)	5 (26.3%)
Neuropathy peripheral	0	4 (40.0%)	4 (21.1%)
Monoplegia	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Neuralgia	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Psychiatric disorders	0	5 (50.0%)	5 (26.3%)
Insomnia	0	5 (50.0%)	5 (26.3%)

System Organ Class Preferred Term	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (22.2%)	1 (10.0%)	3 (15.8%)
Rhinitis allergic	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Asthma	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Urticaria	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Vascular disorders	0	4 (40.0%)	4 (21.1%)
Hypertension	0	4 (40.0%)	4 (21.1%)
Subclavian vein thrombosis	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)

- Primary cancers were excluded from above table.
- All complications were coded using MedDRA dictionary version 19.1.

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

国内第 1 相試験（DA901012）での有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-1 に示す。

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、重篤な有害事象は 2 名に 2 件発現し、DSP-1958 の中止に至った有害事象及び DSP-1958 の休薬に至った有害事象は発現しなかった。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 の中止に至った有害事象、DSP-1958 の休薬に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.2-1　有害事象の発現状況（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			Total N = 19		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
TEAE	9	(100.0%)	201	10	(100.0%)	148	19	(100.0%)	349
Death	1	(11.1%)	1	0			1	(5.3%)	1
Serious	2	(22.2%)	2	0			2	(10.5%)	2
Leading to Interrupted of DSP-1958	0			0			0		
Leading to Withdrawn of DSP-1958	0			0			0		
TEAE related to DSP-1958	9	(100.0%)	157	10	(100.0%)	91	19	(100.0%)	248
Death	1	(11.1%)	1	0			1	(5.3%)	1
Serious	2	(22.2%)	2	0			2	(10.5%)	2
Leading to Interrupted of DSP-1958	0			0			0		
Leading to Withdrawn of DSP-1958	0			0			0		
AE	9	(100.0%)	201	10	(100.0%)	173	19	(100.0%)	374
Death	1	(11.1%)	1	0			1	(5.3%)	1
Serious	2	(22.2%)	2	0			2	(10.5%)	2
Leading to Interrupted of Busulfan	0			0			0		
Leading to Withdrawn of Busulfan	0			0			0		
Leading to Dose Reduced of Busulfan	0			0			0		
AE related to Busulfan				10	(100.0%)	100			
Death				0					
Serious				0					
Leading to Interrupted of Busulfan				0					

	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9			Malignant Lymphoma N = 10			Total N = 19		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
Leading to Withdrawn of Busulfan				0					
Leading to Dose Reduced of Busulfan				0					

- Abbreviations: TEAE = Treatment-emergent adverse event.
- TEAE is defined as adverse event with start day of medical occurrence is on or after the start day of DSP-1958 treatment.
- TEAE related to DSP-1958 is all TEAE whose causal relationship to DSP-1958 is "Possibly", "Probably" or "Definitely".
- AE is defined as adverse event with start day of medical occurrence is on or after the start day of protocol treatment.
- AE related to Busulfan is defined as all AEs whose causal relationship to Busulfan is "Possibly", "Probably" or "Definitely".
- N is the number of subjects in the safety population. n and % are respectively the number and proportion of subjects experiencing the event. e is the number of events.
- Subjects experiencing multiple adverse events are counted only once in each category.
- Total is the sum of all subjects in all primary disease groups.

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

TEAE の発現割合を表 2.7.4.2-2 に示した。

小児固形腫瘍で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、食欲減退の発現割合が高く、それぞれ 88.9%（8/9 名）及び 77.8%（7/9 名）に発現した。その他、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低アルブミン血症がいずれも 66.7%（6/9 名）に発現した。

悪性リンパ腫で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 100%（10/10 名）に発現した。次いで、下痢及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の発現割合が高く、いずれも 80.0%（8/10 名）に発現した。その他、食欲減退及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がいずれも 70.0%（7/10 名）、嘔吐及び味覚異常がいずれも 60.0%（6/10 名）に発現した。

表 2.7.4.2-2　TEAE の発現割合（国内第 1 相試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Subjects with any TEAE		9 (100.0%)	10 (100.0%)	19 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5 (55.6%)	10 (100.0%)	15 (78.9%)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	5 (55.6%)	10 (100.0%)	15 (78.9%)
Neutropenia	好中球減少症	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Aortic valve incompetence	大動脈弁閉鎖不全症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Cardiac arrest	心停止	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Eye disorders	眼障害	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Dry eye	眼乾燥	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Eyelids pruritus	眼瞼そう痒症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Keratitis	角膜炎	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (100.0%)	10 (100.0%)	19 (100.0%)
Diarrhoea	下痢	8 (88.9%)	8 (80.0%)	16 (84.2%)
Nausea	悪心	6 (66.7%)	10 (100.0%)	16 (84.2%)
Vomiting	嘔吐	9 (100.0%)	6 (60.0%)	15 (78.9%)
Stomatitis	口内炎	9 (100.0%)	5 (50.0%)	14 (73.7%)
Oral disorder	口腔障害	0	4 (40.0%)	4 (21.1%)
Abdominal pain	腹痛	2 (22.2%)	1 (10.0%)	3 (15.8%)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Constipation	便秘	2 (22.2%)	1 (10.0%)	3 (15.8%)
Enterocolitis	腸炎	2 (22.2%)	1 (10.0%)	3 (15.8%)
Proctalgia	肛門周囲痛	0	3 (30.0%)	3 (15.8%)
Anal inflammation	肛門の炎症	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Gastritis	胃炎	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Ascites	腹水	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Oral pain	口腔内痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (88.9%)	5 (50.0%)	13 (68.4%)
Pyrexia	発熱	4 (44.4%)	4 (40.0%)	8 (42.1%)
Malaise	倦怠感	3 (33.3%)	1 (10.0%)	4 (21.1%)
Face oedema	顔面浮腫	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Chest pain	胸痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Chills	悪寒	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Localised oedema	限局性浮腫	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (11.1%)	4 (40.0%)	5 (26.3%)
Hypersensitivity	過敏症	0	4 (40.0%)	4 (21.1%)
Engraftment syndrome	生着症候群	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (33.3%)	4 (40.0%)	7 (36.8%)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Bacterial infection	細菌感染	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Fungal infection	真菌感染	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Folliculitis	毛包炎	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Parotitis	耳下腺炎	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Pneumonia	肺炎	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Vulvitis	外陰部炎	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Excoriation	擦過傷	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Fall	転倒	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Investigations	臨床検査	8 (88.9%)	9 (90.0%)	17 (89.5%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (66.7%)	7 (70.0%)	13 (68.4%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (44.4%)	8 (80.0%)	12 (63.2%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (66.7%)	4 (40.0%)	10 (52.6%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	4 (40.0%)	4 (21.1%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	9 (100.0%)	9 (90.0%)	18 (94.7%)
Decreased appetite	食欲減退	7 (77.8%)	7 (70.0%)	14 (73.7%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	5 (55.6%)	4 (40.0%)	9 (47.4%)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	6 (66.7%)	0	6 (31.6%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	5 (55.6%)	7 (70.0%)	12 (63.2%)
Dysgeusia	味覚異常	2 (22.2%)	6 (60.0%)	8 (42.1%)
Headache	頭痛	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Somnolence	傾眠	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (44.4%)	5 (50.0%)	9 (47.4%)
Insomnia	不眠症	2 (22.2%)	3 (30.0%)	5 (26.3%)
Anxiety	不安	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Delirium	譫妄	1 (11.1%)	2 (20.0%)	3 (15.8%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	6 (66.7%)	0	6 (31.6%)
Proteinuria	蛋白尿	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Acute kidney injury	急性腎障害	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Glycosuria	糖尿	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Dysuria	排尿困難	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Haematuria	血尿	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Penile pain	陰茎痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (77.8%)	2 (20.0%)	9 (47.4%)
Epistaxis	鼻出血	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Hypoxia	低酸素症	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Pleural effusion	胸水	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Pulmonary oedema	肺水腫	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Cough	咳嗽	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Dysphonia	発声障害	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Laryngeal pain	喉頭痛	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Nasal congestion	鼻閉	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (88.9%)	7 (70.0%)	15 (78.9%)
Alopecia	脱毛症	1 (11.1%)	3 (30.0%)	4 (21.1%)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	2 (22.2%)	2 (20.0%)	4 (21.1%)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	4 (44.4%)	0	4 (21.1%)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Dry skin	皮膚乾燥	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)
Petechiae	点状出血	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)
Pruritus	そう痒症	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Dermatitis	皮膚炎	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Erythema	紅斑	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Purpura	紫斑	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Rash	発疹	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Vascular disorders	血管障害	2 (22.2%)	2 (20.0%)	4 (21.1%)
Hypertension	高血圧	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Capillary leak syndrome	毛細血管漏出症候群	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Vasculitis	血管炎	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)

- Abbreviations: TEAE = Treatment-emergent adverse event.
- TEAE is defined as adverse event with start day of medical occurrence is on or after the start day of DSP-1958 treatment.
- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 19.1.
- Within each subject, multiple reports of adverse events that map to a common System Organ Class and Preferred Term are counted only once.

Grade 3 以上が発現した TEAE について、重症度別の発現割合を表 2.7.4.2-3 に示した。

小児固形腫瘍では、1 名が心停止により死亡したため、Grade 5 の TEAE が 1 名に 1 件となった（2.7.4.2.1.2 項参照）。Grade 4 の TEAE として、急性腎不全（2 名）、胸水（2 名）、肺水腫（2 名）、心嚢液貯留（1 名）、低カルシウム血症（1 名）、呼吸不全（1 名）、毛細血管漏出症候群（1 名）が発現した。2 名以上に発現した Grade 3 の TEAE は、口内炎（8 名）、発熱性好中球減少症（5 名）、低カリウム血症（3 名）、食欲減退（3 名）、下痢（2 名）、悪心（2 名）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 名）であった。

悪性リンパ腫では Grade 5 の TEAE は発現しなかった。Grade 4 の TEAE として、好中球減少症（1 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 名）、低リン酸血症（1 名）が発現した。2 名以上に発現した Grade 3 の TEAE は、発熱性好中球減少症（10 名）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（6 名）、食欲減退（6 名）、悪心（5 名）、嘔吐（2 名）、口内炎（2 名）、口腔障害（2 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 名）であった。

表 2.7.4.2-3　重症度別 TEAE の発現割合（国内第 1 相試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Severity	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Maximum Severity of TEAE			
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	0	0
Grade 3	7 (77.8%)	7 (70.0%)	14 (73.7%)
Grade 4	1 (11.1%)	3 (30.0%)	4 (21.1%)
Grade 5	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Blood and lymphatic system disorders			
Febrile neutropenia	5 (55.6%)	10 (100.0%)	15 (78.9%)
Grade 3	5 (55.6%)	10 (100.0%)	15 (78.9%)
Neutropenia	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Grade 4	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Cardiac disorders			
Pericardial effusion	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Grade 2	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Grade 4	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Cardiac arrest	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Grade 5	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Gastrointestinal disorders			
Diarrhoea	8 (88.9%)	8 (80.0%)	16 (84.2%)
Grade 1	4 (44.4%)	6 (60.0%)	10 (52.6%)

System Organ Class Preferred Term Severity	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Grade 2	2 (22.2%)	1 (10.0%)	3 (15.8%)
Grade 3	2 (22.2%)	1 (10.0%)	3 (15.8%)
Nausea	6 (66.7%)	10 (100.0%)	16 (84.2%)
Grade 1	3 (33.3%)	2 (20.0%)	5 (26.3%)
Grade 2	1 (11.1%)	3 (30.0%)	4 (21.1%)
Grade 3	2 (22.2%)	5 (50.0%)	7 (36.8%)
Vomiting	9 (100.0%)	6 (60.0%)	15 (78.9%)
Grade 1	7 (77.8%)	4 (40.0%)	11 (57.9%)
Grade 2	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Grade 3	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)
Stomatitis	9 (100.0%)	5 (50.0%)	14 (73.7%)
Grade 1	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Grade 2	1 (11.1%)	2 (20.0%)	3 (15.8%)
Grade 3	8 (88.9%)	2 (20.0%)	10 (52.6%)
Oral disorder	0	4 (40.0%)	4 (21.1%)
Grade 1	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Grade 2	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Grade 3	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)
Enterocolitis	2 (22.2%)	1 (10.0%)	3 (15.8%)
Grade 1	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Grade 2	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Grade 3	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Proctalgia	0	3 (30.0%)	3 (15.8%)
Grade 1	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)
Grade 3	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Gastritis	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Grade 2	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Grade 3	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Ascites	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Grade 3	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Oral pain	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Grade 3	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)

System Organ Class Preferred Term Severity	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
General disorders and administration site conditions			
Pyrexia	4 (44.4%)	4 (40.0%)	8 (42.1%)
Grade 1	3 (33.3%)	3 (30.0%)	6 (31.6%)
Grade 2	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Grade 3	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Malaise	3 (33.3%)	1 (10.0%)	4 (21.1%)
Grade 2	2 (22.2%)	1 (10.0%)	3 (15.8%)
Grade 3	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Immune system disorders			
Hypersensitivity	0	4 (40.0%)	4 (21.1%)
Grade 2	0	3 (30.0%)	3 (15.8%)
Grade 3	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Infections and infestations			
Pneumonia	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Grade 3	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Investigations			
Alanine aminotransferase increased	6 (66.7%)	7 (70.0%)	13 (68.4%)
Grade 1	6 (66.7%)	2 (20.0%)	8 (42.1%)
Grade 2	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)
Grade 3	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)
Grade 4	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Gamma-glutamyltransferase increased	4 (44.4%)	8 (80.0%)	12 (63.2%)
Grade 1	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Grade 2	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)
Grade 3	2 (22.2%)	6 (60.0%)	8 (42.1%)
Aspartate aminotransferase increased	6 (66.7%)	4 (40.0%)	10 (52.6%)
Grade 1	5 (55.6%)	3 (30.0%)	8 (42.1%)
Grade 3	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Blood alkaline phosphatase increased	0	4 (40.0%)	4 (21.1%)
Grade 1	0	3 (30.0%)	3 (15.8%)
Grade 3	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Blood creatinine increased	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Grade 2	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)

System Organ Class Preferred Term Severity	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Grade 3	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Amylase increased	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Grade 3	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Metabolism and nutrition disorders			
Decreased appetite	7 (77.8%)	7 (70.0%)	14 (73.7%)
Grade 1	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Grade 2	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Grade 3	3 (33.3%)	6 (60.0%)	9 (47.4%)
Hypokalaemia	5 (55.6%)	4 (40.0%)	9 (47.4%)
Grade 1	1 (11.1%)	2 (20.0%)	3 (15.8%)
Grade 2	1 (11.1%)	2 (20.0%)	3 (15.8%)
Grade 3	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Hypocalcaemia	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Grade 1	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Grade 4	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Hypophosphataemia	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Grade 4	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Psychiatric disorders			
Delirium	1 (11.1%)	2 (20.0%)	3 (15.8%)
Grade 2	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Grade 3	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Renal and urinary disorders			
Acute kidney injury	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Grade 4	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Hypoxia	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Grade 2	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Grade 3	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Pleural effusion	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Grade 4	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Pulmonary oedema	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Grade 4	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)

System Organ Class Preferred Term Severity	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Laryngeal pain	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Grade 3	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Respiratory failure	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Grade 4	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash maculo-papular	2 (22.2%)	2 (20.0%)	4 (21.1%)
Grade 1	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Grade 2	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Grade 3	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Vascular disorders			
Hypertension	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Grade 2	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Grade 3	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Capillary leak syndrome	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Grade 4	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)

- Abbreviations: TEAE = Treatment-emergent adverse event.
- TEAE is defined as adverse event with start day of medical occurrence is on or after the start day of DSP-1958 treatment.
- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 19.1.
- Within each subject, multiple reports of adverse events that map to a common Preferred Term are counted only once by the maximum severity.

2.7.4.2.1.2　死亡

国内第 1 相試験（DA901012）では、治験期間中に小児固形腫瘍の 1 名が有害事象により死亡した。悪性リンパ腫で死亡した被験者はいなかった。

小児固形腫瘍（腎臓杆状細胞腫）の 2 歳男性が、DSP-1958 及びメルファラン投与に続く自家 HSCT 実施 2 日後に心停止が発現し、HSCT 12 日後に死亡した。当該被験者の原疾患は再発で、片腎摘除の手術歴があった。HSCT は 2 回目（初回施行時期：治験中の HSCT の 1 年 2 ヵ月前）で、ベースラインでの ECOG PS は 0 であった。DSP-1958 投与開始 3 日前に胸水を認めていたがコントロール良好のため HSCT 12 日前より DSP-1958 の投与を開始した。DSP-1958 200 mg/m^2/日を HSCT 12 日前、11 日前、5 日前、4 日前に投与し、メルファラン 70 mg/m^2/日（33 mg/日）を HSCT 11 日前、5 日前及び 4 日前に投与した。DSP-1958 投与開始日より顎周囲に浮腫があり体重増加も認め、必要時にフロセミドを投与した。DSP-1958 投与開始 12 日後、全身症状著変なく、自家 HSCT を実施した。HSCT 2 日後に経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）の低下、両側胸水貯留、肺門部陰影の増強、意識レベル低下が認めら

れ心停止となり、体外循環式心肺蘇生術を実施して心収縮及び脈圧が回復した。HSCT 6 日後に体外式膜型人工肺を離脱し、HSCT 8 日後に CRP 及びプレセプシンが急増し、HSCT 10 日後に重度の低酸素性虚血性脳症となり、HSCT 12 日後に死亡した。治験担当医師は、浮腫に対して適宜フロセミド投与し管理していたが、急激な胸水及び心嚢液増加により、肺が圧迫され呼吸状態が悪化し心停止に至ったと考えられると判断した。したがって、胸水及び心嚢液の増加は感染による可能性も否定できないが DSP-1958 及び併用薬であるメルファランによる可能性も否定できないと判断した。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

国内第 1 相試験（DA901012）では、治験期間中に小児固形腫瘍 1 名が心停止により死亡し（2.7.4.2.1.2 項参照）、その他の重篤な有害事象として小児固形腫瘍 1 名に肺水腫が発現した。悪性リンパ腫では重篤な有害事象は発現しなかった。

小児脳腫瘍（髄芽腫）の 16 歳（発現時 17 歳）女性が、DSP-1958 及びメルファラン投与に続く自家 HSCT 実施 12 日後に肺水腫を発現した。当該被験者の原疾患は再発であった。HSCT は 2 回目（初回施行時期：治験中の HSCT の約 5 ヵ月前）で、ベースラインでの ECOG PS は 0 であった。DSP-1958 200 mg/m^2/日を HSCT 12 日前、11 日前、5 日前及び 4 日前に投与し、メルファラン 70 mg/m^2/日（91 mg/日）を HSCT 11 日前、5 日前及び 4 日前に投与した。DSP-1958 の投与終了の 3 日後に HSCT を施行し、CRP が上昇したが発熱はなかった。HSCT 1 日後より浮腫を認め、その後、腎機能悪化、低酸素症、胸水貯留、心拡大、腹水貯留、心嚢液貯留等が認められ、HSCT 12 日後に低酸素症が発現し、胸水貯留及び肺水腫の疑いあり、HSCT 17 日後に肺水腫による急性呼吸窮迫症候群と判断された。人工呼吸管理、除水、降圧剤投与、血液透析等の処置を行い、HSCT 31 日後の最終調査時に軽快と判断された。それまでの治療による肺への負担によると考えられる縦隔気腫が HSCT 60 日後に発現した。縦隔気腫の治療を行うことにより肺水腫の経過の追跡が困難となることから追跡を終了した。治験担当医師は、肺水腫は感染による可能性も否定できないが DSP-1958 及び併用薬であるメルファランによる可能性も否定できないと判断した。

なお、当該被験者は全身性帯状疱疹をきっかけに縦隔気腫及び間質性肺炎を発症し、肺線維症の進行により HSCT 78 日後に死亡した。HSCT 60 日後に発現した縦隔気腫は治験薬との因果関係はないため有害事象として収集せず、死亡をもって予後調査を終了した。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

DSP-1958 の投与中止に至った有害事象及び DSP-1958 の休薬に至った有害事象はいずれの被験者でも発現しなかった。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

チオテパは中枢への移行性が良いことから、国内第 1 相試験（DA901012）で発現した有害事象のうち、SOC が精神障害及び神経系障害の TEAE について検討した。

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

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

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

国内第1相試験（DA901012）で発現した死亡及び他の重篤な有害事象の詳細は2.7.6項に示す。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

国内第1相試験（DA901012）の治験期間中のGrade別臨床検査値異常の発現割合を表2.7.4.3-1～表2.7.4.3-3に示す。

臨床検査値でGrade 3以上が多く発現した項目は、血液学的検査の白血球数、リンパ球数、好中球数及び血小板数であった。血液学的検査以外でGrade 3以上となった被験者が2名以上であった検査項目は、小児固形腫瘍・小児脳腫瘍ではγ-GTP（3名）及びカリウム（3名）、悪性リンパ腫ではALP（3名）及びγ-GTP（4名）であった。

表 2.7.4.3-1　Grade別臨床検査値異常の発現割合（血液学的検査）
（国内第1相試験、安全性解析対象集団）

	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor	Malignant Lymphoma
Parameter	N = 9	N = 10
Criteria	n/m (%)	n/m (%)
Hemoglobin		
Grade 1	0	2/10 (20.0%)
Grade 2	2/9 (22.2%)	3/10 (30.0%)
Grade 3	7/9 (77.8%)	5/10 (50.0%)
Grade 4	0	0
>= Grade 3	7/9 (77.8%)	5/10 (50.0%)
Leukocytes		
Grade 1	0	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	9/9 (100.0%)	10/10 (100.0%)
>= Grade 3	9/9 (100.0%)	10/10 (100.0%)
Lymphocytes		

Parameter Criteria	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9 n/m (%)	Malignant Lymphoma N = 10 n/m (%)
Grade 1	0	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	1/10 (10.0%)
Grade 4	9/9 (100.0%)	9/10 (90.0%)
>= Grade 3	9/9 (100.0%)	10/10 (100.0%)
Neutrophils		
Grade 1	0	0
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	9/9 (100.0%)	10/10 (100.0%)
>= Grade 3	9/9 (100.0%)	10/10 (100.0%)
Platelets		
Grade 1	0	0
Grade 2	0	0
Grade 3	3/9 (33.3%)	4/10 (40.0%)
Grade 4	6/9 (66.7%)	6/10 (60.0%)
>= Grade 3	9/9 (100.0%)	10/10 (100.0%)

- m is the total number of subjects with at least one post-baseline value.
- n and % are respectively the number and percentage of subjects meeting the specified criteria at least once post-baseline.
- CTCAE Grade is maximum CTCAE grade after the initiation of protocol treatment.

表 2.7.4.3-2　Grade 別臨床検査値異常の発現割合（血液生化学的検査）
（国内第 1 相試験、安全性解析対象集団）

Parameter Criteria	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9 n/m (%)	Malignant Lymphoma N = 10 n/m (%)
Alanine Aminotransferase		
Grade 1	8/9 (88.9%)	4/10 (40.0%)
Grade 2	0	2/10 (20.0%)
Grade 3	0	3/10 (30.0%)
Grade 4	0	0
>= Grade 3	0	3/10 (30.0%)
Albumin		
Grade 1	2/9 (22.2%)	6/10 (60.0%)
Grade 2	7/9 (77.8%)	4/10 (40.0%)
Grade 3	0	0

Parameter Criteria	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9 n/m (%)	Malignant Lymphoma N = 10 n/m (%)
Grade 4	0	0
>= Grade 3	0	0
Alkaline Phosphatase		
Grade 1	0	5/10 (50.0%)
Grade 2	0	1/10 (10.0%)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
>= Grade 3	0	0
Aspartate Aminotransferase		
Grade 1	8/9 (88.9%)	6/10 (60.0%)
Grade 2	0	2/10 (20.0%)
Grade 3	1/9 (11.1%)	1/10 (10.0%)
Grade 4	0	0
>= Grade 3	1/9 (11.1%)	1/10 (10.0%)
Bilirubin		
Grade 1	1/9 (11.1%)	1/10 (10.0%)
Grade 2	0	0
Grade 3	1/9 (11.1%)	0
Grade 4	0	0
>= Grade 3	1/9 (11.1%)	0
Creatinine		
Grade 1	0	0
Grade 2	1/9 (11.1%)	1/10 (10.0%)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
>= Grade 3	0	0
Gamma Glutamyl Transferase		
Grade 1	1/9 (11.1%)	2/10 (20.0%)
Grade 2	1/9 (11.1%)	4/10 (40.0%)
Grade 3	3/9 (33.3%)	4/10 (40.0%)
Grade 4	0	0
>= Grade 3	3/9 (33.3%)	4/10 (40.0%)
Potassium		
Grade 1	4/9 (44.4%)	8/10 (80.0%)
Grade 2	1/9 (11.1%)	0

Parameter Criteria	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9 n/m (%)	Malignant Lymphoma N = 10 n/m (%)
Grade 3	2/9 (22.2%)	0
Grade 4	1/9 (11.1%)	0
>= Grade 3	3/9 (33.3%)	0
Sodium		
Grade 1	3/9 (33.3%)	6/10 (60.0%)
Grade 2	0	0
Grade 3	1/9 (11.1%)	0
Grade 4	0	0
>= Grade 3	1/9 (11.1%)	0

- m is the total number of subjects with at least one post-baseline value.
- n and % are respectively the number and percentage of subjects meeting the specified criteria at least once post-baseline.
- CTCAE Grade is maximum CTCAE grade after the initiation of protocol treatment.

表 2.7.4.3-3　Grade 別臨床検査値異常の発現割合（尿検査）
（国内第 1 相試験、安全性解析対象集団）

Parameter Criteria	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9 n/m (%)	Malignant Lymphoma N = 10 n/m (%)
Urine Protein		
Grade 1	4/9 (44.4%)	4/10 (40.0%)
Grade 2	2/9 (22.2%)	2/10 (20.0%)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
>= Grade 3	0	0

- m is the total number of subjects with at least one post-baseline value.
- n and % are respectively the number and percentage of subjects meeting the specified criteria at least once post-baseline.
- CTCAE Grade is maximum CTCAE grade after the initiation of protocol treatment.

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

国内第 1 相試験（DA901012）で、バイタルサイン、体重、心電図、左室駆出率に臨床的に問題となる大きな変動はなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

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の選択基準での年齢制限を 2 歳以上及び 16 歳以上と規定し、組み入れた被験者の年齢は 2～16 歳及び

35～68 歳であった。DSP-1958 の投与方法が小児固形腫瘍患者及び悪性リンパ腫患者で異なっているため、小児固形腫瘍患者と悪性リンパ腫患者で安全性プロファイルを比較することはできなかった。各疾患で年齢による安全性プロファイルの違いは被験者数が少数であるため比較できなかった。

しかしながら、小児固形腫瘍患者のみで重篤な有害事象が 2 名に発現し、それら 2 名の被験者で腎機能障害（急性腎障害）、肺水腫、体液の貯留（心嚢液貯留、胸水）などが発現した。これらの有害事象は悪性リンパ腫患者では発現しなかった。

腎障害、肝障害のある患者については臨床試験では検討していない。

2.7.4.5.2　外因性要因

国内第 1 相試験（DA901012）では、小児固形腫瘍患者に対し、DSP-1958 200 mg/m^2/日を 4 日間及びメルファラン 70 mg/m^2/日を 3 日間投与した。悪性リンパ腫患者に対しては、DSP-1958 200 mg/m^2/日を 2 日間及びブスルファン 3.2 mg/kg/日を 4 日間投与した。小児固形腫瘍患者及び悪性リンパ腫患者に対して異なる併用薬を投与しているものの、DSP-1958 の投与量及び投与方法、更に被験者背景が異なっており安全性プロファイルを比較することはできなかった。

しかしながら、内因性要因の検討でも記載したとおり、メルファランを併用した小児固形腫瘍のみで重篤な有害事象が 2 名に発現し、それら 2 名の被験者で腎機能障害（急性腎障害）、肺水腫、体液の貯留（心嚢液貯留、胸水）などが発現した。これらの有害事象はブスルファンを併用した悪性リンパ腫では発現しなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

国内第 1 相試験（DA901012）では、チオテパとの薬物相互作用が懸念される併用薬を併用制限薬とし、プロトコール治療（小児固形腫瘍患者では DSP-1958 及びメルファラン、悪性リンパ腫患者では DSP-1958 及びブスルファン）開始 14 日前から HSCT 28 日後の調査終了時又は中止時調査終了時まで、原則として併用を避けることとした。

併用制限薬とした薬剤のうち、制吐剤として併用される頻度が高いと考えられるアプレピタントとの併用ではチオテパの代謝が阻害される可能性がある。アプレピタント又はホスアプレピタントを併用した被験者は 6 名であった。これらの被験者のうち、重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

国内第 1 相試験（DA901012）では、妊婦、妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者は除外し、プロトコール治療開始日からプロトコール治療終了 90 日後まで妊娠しないように、適切な避妊手段を講じることとした。このため、妊婦及び授乳中の患者への使用経験はない。

2.7.4.5.5　過量投与

国内第 1 相試験（DA901012）では、いずれの被験者も DSP-1958 200 mg/m²/日で投与され、過量投与した被験者はいなかった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

臨床試験では依存性を検討していない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

臨床試験では離脱症状及び反跳現象を検討していない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内第 1 相試験（DA901012）では、小児固形腫瘍で SOC が精神障害の TEAE として、不安（3 名）、不眠症（2 名）、譫妄（1 名）が、神経系障害の TEAE としては味覚異常（2 名）、感覚鈍麻（1 名）、傾眠（1 名）、頭痛（1 名）が発現した。これらのうち Grade 3 以上の TEAE はなかった。

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

2.7.4.6　市販後データ

国内外のチオテパ製剤に関する公知情報として以下の情報を評価した。

- 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）【5.3.6.02】
- 国内外の文献情報
- FDA の AERS の安全性報告【5.3.6.03】

2.7.4.6.1　国内

国内のチオテパ製剤の投与実績、テスパミン®注射液の安全性情報、国内の公表文献による安全性情報を示す。

2.7.4.6.1.1　投与実績

国内のチオテパ製剤の投与実績として、テスパミン®注射液の市販状況、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【5.3.6.01】、国内公表文献による投与実績を示す。

(1) 国内での市販状況

チオテパは、国内では 1958 年にテスパミン®注射液として、住友化学工業株式会社が販売

を開始し、1984 年に住友製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）に承継された。その後、2010 年 9 月 ■日付で承認整理届出を行ったため現在国内では製造販売されていない。当時の効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである[文献 1)]。

【承認整理時の効能・効果】
下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、乳癌、卵巣癌、膀胱腫瘍
ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。
悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、胃癌、肺癌、子宮頸癌、子宮体癌
【承認整理時の用法・用量】
1. 単独で使用する場合
　チオテパとして、通常成人 1 日 1 回 3～15 mg を、静脈内、筋肉内又は動脈内に注射する。また、必要に応じて胸・腹腔内、膀胱内又は腫瘍内に注入する。
　なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 他の抗腫瘍剤と併用する場合
　単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

(2) 日本造血細胞移植データセンター集計【5.3.6.01】

国内の造血細胞移植の実態として、JDCHCT による集計結果の詳細は 2.7.3.2.3 項に示した。

2017 年 5 月 19 日時点で、移植登録一元管理プログラム（TRUMP）データに登録された移植のうち、チオテパが HSCT の前治療薬として使用された件数は 2,672 件であった。そのうち自家 HSCT は 1,730 名、同種 HSCT は 934 名であった。自家 HSCT での疾患の内訳は、固形腫瘍患者が 1,439 名、血液腫瘍患者（再生不良性貧血を含む）が 284 名であった。乳がん（362 名）を除く固形腫瘍患者の疾患ごとの年齢中央値はいずれも 16 歳未満で、多くは小児固形腫瘍患者であった。固形腫瘍のうち脳腫瘍患者（327 名）が最も多かった。

固形腫瘍 1,439 名のうち小児脳腫瘍 314 名で最も実績が多かったレジメンは、チオテパ/メルファラン併用で、その際の主なチオテパ用法用量は 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。

鈴木らの報告（2016 年）[文献 2)]による国内のチオテパ使用実績では、2,616 件で移植の前治療としてチオテパが使用され、移植回数は初回移植が 2,034 件でそのうち自家移植が 1,366 件、同種移植が 662 件、同系移植が 6 件であった。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。

(3) 国内公表文献

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検索した。検索データベース及び検索条件等を表 2.7.4.6-1 に示す。これらの検索結果より、有効性評価に用いた文献 47 報告を安全性評価としても用いることとした。

表 2.7.4.6-1　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

国内公表文献 19 報告で報告された小児固形腫瘍患者 72 名のがん種の内訳を表 2.7.4.6-2

に示す。チオテパの投与量は 1 日投与量として 150～400 mg/m^2、総投与量として 400～1500 mg/m^2 で、併用レジメンはチオテパ/メルファラン、チオテパ/ブスルファン、チオテパ/ブスルファン/メルファラン、チオテパ/カルボプラチン/トポテカンが使用された。

表 2.7.4.6-2　小児固形腫瘍の疾患別患者数（国内公表文献）

文献	がん種	患者数
Hara J.ら 1998 年[文献 4)]	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[文献 5)]	神経芽腫	1
Iwata S.ら 2013 年[文献 6)]	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍	1
Niwa A.ら 2009 年[文献 7)]	肝芽腫	1
Tsuruta T.ら 2011 年[文献 8)]	網膜芽細胞腫	1
梶原良介ら 2007 年[文献 9)]	髄芽腫	1
橘井佳子ら 2004 年[文献 10)]	神経芽腫	4
原 純一ら 1993 年[文献 11)]	胚細胞腫	1
	神経芽腫	2
	横紋筋肉腫	2
原 純一 2003 年[文献 12)]	横紋筋肉腫	10
黒田征加ら 1999 年[文献 13)]	胸膜肺芽腫	1
前田尚子ら 2006 年[文献 14)]	横紋筋肉腫	3
大杉夕子ら 1999 年[文献 15)]	肝芽腫	5
大杉夕子ら 1995 年[文献 16)]	PNET	1
中尾朋平ら 2007 年[文献 17)]	網膜芽細胞腫	1
渡邊美穂ら 2007 年[文献 18)]	胸膜肺芽腫	1
楠木重範ら 2008 年[文献 19)]	ウィルムス腫瘍	2
八代健太ら 1996 年[文献 20)]	胚細胞腫瘍	1
米本司ら 1999 年[文献 21)]	ユーイング肉腫	3
	骨肉腫	1
Yumura-Yagi K.ら 1998 年[文献 22)]	明細胞肉腫	2

2.7.4.6.1.2　テスパミン®注射液の安全性情報

テスパミン®注射液の安全性情報として、国内の重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用発現症例を 2.7.4.6.1.2.1 項に、テスパミン®注射液の添付文書に記載されていた副作用情報を 2.7.4.6.1.2.2 項に示す。

2.7.4.6.1.2.1　テスパミン®注射液の安全性報告【5.3.6.02】

GPMSP 施行（1993 年）以降に当社が入手したテスパミン®注射液に関する国内安全性情報より、国内の重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用報告件数を表 2.7.4.6-3 に、国内の重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用発現症例の一覧を表 2.7.4.6-4 に、各症例でのテスパミン®注射液の用法・用量を表 2.7.4.6-5 に示す。また、テスパミン®注射液の副作用との関連が否定できない死亡例の一覧を表 2.7.4.6-6 に示す。

国内の重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用発現症例は 67 名（50 種 114 件）であった。報告された患者の年齢は、16 歳未満が 43 名、16 歳以上が 16 名、年齢は特定されていないが 18 歳以下が 8 名であった。HSCT の前治療として使用したと思われるものは 62 名で、そのうち自家 52 名（18 歳以下 43 名、19 歳以上 9 名）、同種 5 名、自家と同種の区別不明が 5 名であった。18 歳以下で自家 HSCT の前治療としてチオテパを投与した 43 名はいずれも小児固形腫瘍患者と考えられた。

死亡 12 名を含む重篤な副作用が、58 名で 38 種 95 件報告された。12 名の死亡のうち、抗がん剤として使用された 1 名を除く 11 名で、チオテパは HSCT の前治療として使用され、6 名は自家、3 名は同種、2 名は自家か同種の区別不明であった。12 名中 9 名が乳幼児、3 名が成人であった。これらの症例では、併用薬、放射線療法、前治療の抗がん剤、原疾患、移植などの複合的な要因が関与した可能性が考えられ、テスパミン®注射液が致命的転帰にどの程度関与したかは不明であった。重篤な副作用の器官別大分類は、血液およびリンパ系障害が 25 件と最も多く、次いで臨床検査 23 件、胃腸障害 17 件等であった。副作用の主な種類は、骨髄機能不全が 18 件と最も多く、次いで好中球数減少（好中球減少性感染および好中球減少症を含む）13 件、下痢 10 件、血小板数減少 10 件等であり、重篤な副作用の 46.3%（44/95 件）が骨髄機能抑制に関する副作用であった。

テスパミン®注射液が HSCT の前処置として使用された症例では、HSCT 後の合併症として知られる、血栓性微小血管障害（TMA）に関する重篤な副作用 4 件（溶血性尿毒症症候群 2 件、微小血管症性溶血性貧血 1 件、血栓性微小血管症 1 件）、重篤な静脈閉塞性肝疾患 2 件が報告された。

表 2.7.4.6-3　国内の重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用報告件数

SOC	PT 日本語（MedDRA 19.1）	重篤	非重篤	総計
感染症および寄生虫症	好中球減少性感染	1	.	1
	敗血症	4	.	4
	肺炎	1	.	1
感染症および寄生虫症 集計		6	.	6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	甲状腺癌	1	.	1
	骨肉腫	2	.	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） 集計		3	.	3

SOC	PT 日本語（MedDRA 19.1）	重篤	非重篤	総計
血液およびリンパ系障害	血球減少症	1	.	1
	血栓性微小血管症	1	.	1
	好中球減少症	2	.	2
	骨髄機能不全	18	.	18
	微小血管症性溶血性貧血	1	1	2
	溶血性尿毒症症候群	2	1	3
血液およびリンパ系障害 集計		25	2	27
代謝および栄養障害	高アミラーゼ血症	.	1	1
	低ナトリウム血症	1	.	1
代謝および栄養障害 集計		1	1	2
精神障害	異常行動	.	1	1
精神障害 集計		.	1	1
神経系障害	意識変容状態	1	.	1
	熱性痙攣	.	1	1
	脳症	1	.	1
	味覚異常	.	1	1
	痙攣発作	2	.	2
神経系障害 集計		4	2	6
眼障害	眼刺激	.	2	2
眼障害 集計		.	2	2
耳および迷路障害	聴力低下	2	.	2
耳および迷路障害 集計		2	.	2
心臓障害	心室性期外収縮	1	.	1
	心不全	1	.	1
	房室ブロック	.	1	1
心臓障害 集計		2	1	3
血管障害	ショック	1	.	1
血管障害 集計		1	.	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	1	.	1
	呼吸困難	.	1	1
	低酸素症	.	1	1
	肺出血	1	.	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		2	2	4
胃腸障害	イレウス	.	1	1
	胃出血	1	.	1
	胃腸出血	3	.	3
	胃腸障害	1	.	1
	下痢	10	.	10
	口内炎	1	.	1
	出血性胃炎	.	1	1

SOC	PT 日本語（MedDRA 19.1）	重篤	非重篤	総計
	消化管浮腫	1	.	1
	肛門狭窄	.	1	1
胃腸障害 集計		17	3	20
肝胆道系障害	静脈閉塞性肝疾患	2	3	5
肝胆道系障害 集計		2	3	5
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	.	1	1
皮膚および皮下組織障害 集計		.	1	1
腎および尿路障害	急性腎障害	1	.	1
	腎機能障害	1	.	1
腎および尿路障害 集計		2	.	2
一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	1	.	1
	粘膜障害	1	1	2
	発熱	2	.	2
	無力症	1	.	1
一般・全身障害および投与部位の状態 集計		5	1	6
臨床検査	血小板数減少	10	.	10
	好中球数減少	10	.	10
	正常値を下回る身長	1	.	1
	白血球数減少	2	.	2
臨床検査 集計		23	.	23
総計		95	19	114

表 2.7.4.6-4　テスパミン®注射液の国内の重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用発現症例の一覧

番号	副作用の種類 MedDRA/J （Ver.19.1）		性別	年齢	重篤性	副作用転帰	情報源
	器官別大分類	基本語					
1	感染症および寄生虫症	肺炎	女	4 歳	重篤	死亡	文献・学会
2		敗血症	男	7 歳	重篤	回復	自発報告
3		敗血症	女	1 歳	重篤	回復	文献・学会
4		敗血症	男	11 ヵ月	重篤	死亡	文献・学会
5		敗血症	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
6		好中球減少性感染	女	4 歳	重篤	死亡	その他
7	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	骨肉腫	男	11 歳	重篤	不明	文献・学会
8		骨肉腫	男	7 歳	重篤	回復	文献・学会
9		甲状腺癌	女	6 歳	重篤	回復	文献・学会
10	血液およびリンパ	溶血性尿毒症症候群	女	1 歳	重篤	不明	文献・学会

番号	副作用の種類 MedDRA/J （Ver.19.1）		性別	年齢	重篤性	副作用転帰	情報源
	器官別大分類	基本語					
11	系障害	溶血性尿毒症症候群	女	12 歳	重篤	未回復	文献・学会
21		溶血性尿毒症症候群	女	11 歳	非重篤	不明	文献・学会
12		微小血管症性溶血性貧血	女	46 歳	重篤	軽快	文献・学会
59		微小血管症性溶血性貧血	女	14 歳	非重篤	軽快	文献・学会
13		好中球減少症	男	21 歳	重篤	回復	文献・学会
14		好中球減少症	女	21 歳	重篤	回復	文献・学会
15		血栓性微小血管症	女	1 歳	重篤	死亡	文献・学会
10		骨髄機能不全	女	1 歳	重篤	回復	文献・学会
3		骨髄機能不全	女	1 歳	重篤	回復	文献・学会
17		骨髄機能不全	男	13 歳	重篤	軽快	文献・学会
16		骨髄機能不全	男	2 歳	重篤	軽快	文献・学会
18		骨髄機能不全	女	13 ヵ月	重篤	軽快	文献・学会
19		骨髄機能不全	男	10 歳	重篤	軽快	文献・学会
20		骨髄機能不全	男	2 歳	重篤	軽快	文献・学会
21		骨髄機能不全	女	11 歳	重篤	軽快	文献・学会
22		骨髄機能不全	不明	3 歳	重篤	軽快	文献・学会
23		骨髄機能不全	不明	14 歳	重篤	軽快	文献・学会
24		骨髄機能不全	不明	2 歳	重篤	軽快	文献・学会
25		骨髄機能不全	不明	6 歳	重篤	軽快	文献・学会
26		骨髄機能不全	不明	15 ヵ月	重篤	軽快	文献・学会
27		骨髄機能不全	不明	11 歳	重篤	軽快	文献・学会
28		骨髄機能不全	女	10 歳	重篤	軽快	文献・学会
29		骨髄機能不全	不明	3 歳	重篤	軽快	文献・学会
30		骨髄機能不全	不明	2 歳	重篤	軽快	文献・学会
31		骨髄機能不全	不明	6 歳	重篤	軽快	文献・学会
32		血球減少症	男	19 歳	重篤	不明	文献・学会
33	代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	女	39 歳	重篤	回復	自発報告
60		高アミラーゼ血症	男	3 歳	非重篤	回復	自発報告
61	精神障害	異常行動	男	64 歳	非重篤	軽快	自発報告
34	神経系障害	意識変容状態	男	56 歳	重篤	死亡	自発報告
17		味覚異常	男	13 歳	非重篤	軽快	文献・学会
35		脳症	男	4 歳	重篤	回復したが後遺症あり	文献・学会

番号	副作用の種類 MedDRA/J （Ver.19.1）		性別	年齢	重篤性	副作用転帰	情報源
	器官別大分類	基本語					
18		熱性痙攣	女	13 ヵ月	非重篤	回復	文献・学会
2		痙攣発作	男	7 歳	重篤	回復	自発報告
36		痙攣発作	女	3 歳	重篤	回復	自発報告
62	眼障害	眼刺激	男	74 歳	非重篤	回復	自発報告
63		眼刺激	男	75 歳	非重篤	回復	文献・学会
37	耳および迷路障害	聴力低下	男	6 歳	重篤	回復したが後遺症あり	文献・学会
38		聴力低下	女	1 歳未満	重篤	回復したが後遺症あり	文献・学会
64	心臓障害	房室ブロック	女	36 歳	非重篤	回復	文献・学会
39		心不全	女	2 歳	重篤	軽快	文献・学会
40		心室性期外収縮	女	5 歳	重篤	軽快	自発報告
6	血管障害	ショック	女	4 歳	重篤	死亡	その他
41	呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	女	45 歳	重篤	死亡	自発報告
29		呼吸困難	不明	3 歳	非重篤	不明	文献・学会
29		低酸素症	不明	3 歳	非重篤	不明	文献・学会
42		肺出血	男	4 歳	重篤	死亡	文献・学会
65	胃腸障害	肛門狭窄	男	4 歳	非重篤	不明	文献・学会
16		下痢	男	2 歳	重篤	回復	文献・学会
19		下痢	男	10 歳	重篤	回復	文献・学会
22		下痢	不明	3 歳	重篤	不明	文献・学会
23		下痢	不明	14 歳	重篤	不明	文献・学会
25		下痢	不明	6 歳	重篤	不明	文献・学会
26		下痢	不明	15 ヵ月	重篤	不明	文献・学会
27		下痢	不明	11 歳	重篤	不明	文献・学会
28		下痢	女	10 歳	重篤	不明	文献・学会
29		下痢	不明	3 歳	重篤	不明	文献・学会
30		下痢	不明	2 歳	重篤	不明	文献・学会
43		胃出血	男	61 歳	重篤	回復	文献・学会
66		出血性胃炎	男	19 歳	非重篤	回復	その他
38		胃腸障害	女	1 歳未満	重篤	回復	文献・学会
44		胃腸出血	女	2 歳	重篤	死亡	文献・学会
42		胃腸出血	男	4 歳	重篤	不明	文献・学会
45		胃腸出血	女	3 歳	重篤	死亡	自発報告

番号	副作用の種類 MedDRA/J （Ver.19.1）		性別	年齢	重篤性	副作用転帰	情報源
	器官別大分類	基本語					
28		イレウス	女	10 歳	非重篤	軽快	文献・学会
3		口内炎	女	1 歳	重篤	回復	文献・学会
43		消化管浮腫	男	61 歳	重篤	未回復	文献・学会
46	肝胆道系障害	静脈閉塞性肝疾患	女	7 ヵ月	重篤	死亡	その他
42		静脈閉塞性肝疾患	男	4 歳	重篤	回復	文献・学会
65		静脈閉塞性肝疾患	男	4 歳	非重篤	不明	文献・学会
5		静脈閉塞性肝疾患	不明	18 歳以下	非重篤	回復	文献・学会
49		静脈閉塞性肝疾患	不明	18 歳以下	非重篤	回復	文献・学会
67	皮膚および皮下組織障害	そう痒症	男	19 歳	非重篤	回復	文献・学会
38	腎および尿路障害	腎機能障害	女	1 歳未満	重篤	回復したが後遺症あり	文献・学会
47		急性腎障害	男	3 歳	重篤	死亡	文献・学会
48	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	男	7 歳	重篤	軽快	自発報告
4		粘膜障害	男	11 ヵ月	重篤	未回復	文献・学会
65		粘膜障害	男	4 歳	非重篤	不明	文献・学会
16		発熱	男	2 歳	重篤	回復	文献・学会
19		発熱	男	10 歳	重篤	回復	文献・学会
38		全身健康状態低下	女	1 歳未満	重篤	回復したが後遺症あり	文献・学会
4		好中球数減少	男	11 ヵ月	重篤	未回復	文献・学会
5		好中球数減少	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
49		好中球数減少	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
50		好中球数減少	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
51		好中球数減少	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
52		好中球数減少	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
53		好中球数減少	不明	2 歳未満	重篤	回復	文献・学会
54		好中球数減少	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
55		好中球数減少	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
56		好中球数減少	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
57		血小板数減少	男	70 歳	重篤	死亡	自発報告
5		血小板数減少	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
49		血小板数減少	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
50		血小板数減少	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
51		血小板数減少	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会

番号	副作用の種類 MedDRA/J （Ver.19.1）		性別	年齢	重篤性	副作用転帰	情報源
	器官別大分類	基本語					
52	臨床検査	血小板数減少	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
53		血小板数減少	不明	2 歳未満	重篤	回復	文献・学会
54		血小板数減少	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
55		血小板数減少	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
56		血小板数減少	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
57		白血球数減少	男	70 歳	重篤	死亡	自発報告
58		白血球数減少	女	59 歳	重篤	回復	文献・学会
38		正常値を下回る身長	女	1 歳未満	重篤	回復したが後遺症あり	文献・学会

表 2.7.4.6-5　テスパミン®注射液の国内の重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用発現症例でのテスパミン®注射液の用法・用量

番号	性別	年齢	HSCT の種類	疾患名	投与量	併用療法
1	女	4 歳	自家 PBSCT	原始神経外胚葉性腫瘍	200 mg/㎡/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
2	男	7 歳	自家 PBSCT	髄芽腫	200 mg/日、4 日間静注	TT/MEL
3	女	1 歳	自家 PBSCT	肝芽腫	80 mg/日、2 日間点滴静注	TT/MEL
4	男	11 ヵ月	自家 PBSCT	小脳非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍	60 mg/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
5	不明	18 歳以下	自家 PBSCT	軟部悪性腫瘍	200 mg/㎡/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
6	女	4 歳	同種 PBSCT	急性リンパ性白血病	180 mg/日、1 日静注	TT/FLU/ATG/TBI
7	男	11 歳	－	小脳髄芽腫	不明	（TT/MEL/VP16/CY/CDDP/MTX/VCR）
8	男	7 歳	自家 PBSCT	小脳髄芽腫	26 mg/kg/日、1 日静注	TT/MEL

番号	性別	年齢	HSCT の種類	疾患名	投与量	併用療法
9	女	6 歳	自家 BMT	胸膜肺芽腫	800 mg/㎡、静注	1 回目：IFM/MEL、2 回目：TT/BU
10	女	1 歳	自家 BMT	肝芽腫	50 mg/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
11	女	12 歳	自家 PBSCT	髄芽腫	240 mg/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
12	女	46 歳	自家 BMT、自家 PBSCT	乳癌	310 mg/日、3 日間点滴静注	TT/CY
13	男	21 歳	PBSCT	混合型未分化胚細胞腫	180 mg/㎡/日、1 日静注	TT/MEL
14	女	21 歳	PBSCT	混合型未分化胚細胞腫	180 mg/㎡/日、1 日静注	TT/MEL
15	女	1 歳	同種 PBSCT	急性骨髄単球性白血病	115 mg/日、2 日間静注	TT/MEL/VP 16/ TBI
16	男	2 歳	自家 PBSCT	横紋筋肉腫	115 mg/日、3 日間点滴静注	TT/MEL
17	男	13 歳	自家 PBSCT	神経芽腫	200 mg/㎡/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
18	女	13 ヵ月	自家 PBSCT	中枢原始神経外胚葉性腫瘍	48 mg/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
19	男	10 歳	自家 PBSCT	髄芽腫	200 mg/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
20	男	2 歳	自家 PBSCT	神経芽腫	110 mg/日、3 日間点滴静注	TT/MEL
21	女	11 歳	自家 PBSCT	髄芽腫	200 mg/㎡/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
22	不明	3 歳	自家 PBSCT	網膜芽腫	200 mg/㎡/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
23	不明	14 歳	自家 PBSCT	胚細胞腫	200 mg/㎡/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
24	不明	2 歳	自家 PBSCT	神経芽腫	540 mg/㎡、点滴静注	TT/MEL
25	不明	6 歳	自家 PBSCT	ウィルムス腫瘍	420 mg/㎡、点滴静注	TT/MEL
26	不明	15 ヵ月	自家 PBSCT	神経芽腫	32 mg/kg、点滴静注	TT/MEL
27	不明	11 歳	自家 PBSCT	膠芽腫	200 mg/㎡/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
28	女	10 歳	自家 PBSCT	横紋筋肉腫	200 mg/㎡/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
29	不明	3 歳	自家 PBSCT	髄芽腫	200 mg/㎡/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
30	不明	2 歳	自家 PBSCT	肝芽腫	12 mg/kg、点滴静注	TT/MEL
31	不明	6 歳	自家 PBSCT	神経芽腫	680 mg/㎡、点滴静注	TT/MEL
32	男	19 歳	自家 PBSCT	びまん性大細胞型B細胞性リンパ	250 mg/㎡/日、3 日間点滴	TT/BU/CY

番号	性別	年齢	HSCT の種類	疾患名	投与量	併用療法
				腫	静注	
33	女	39 歳	自家 PBSCT	乳癌	250 mg/日、2 日間点滴静注	TT/CY
34	男	56 歳	PBSCT	多発性骨髄腫	400 mg/日、3 日間点滴静注	TT/BU/CY
35	男	4 歳	自家 PBSCT	横紋筋肉腫	400 mg/㎡/日、2 日間点滴静注	1 回目：IFM/MEL、2 回目：TT/BU
36	女	3 歳	—	脳腫瘍	不明	（TT/MEL）
37	男	6 歳	自家 PBSCT	髄芽腫	300 mg/㎡/日、3 日間点滴静注	TT/CARB/TPT
38	女	1 歳未満	自家 PBSCT	神経芽腫	164 mg/日、2 日間静注	TT/BU
39	女	2 歳	自家 BMT	髄芽腫	約 200 mg/㎡/日、3 日間点滴静注	TT/MEL
40	女	5 歳	非血縁 BMT	急性リンパ性白血病	120 mg/日、4 日間点滴静注	TT/BU/CY
41	女	45 歳	自家 PBSCT	乳癌	160 mg/日、4 日間点滴静注	TT/CARB/CY
42	男	4 歳	自家 PBSCT	神経芽腫	118 mg/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
43	男	61 歳	自家 PBSCT	悪性リンパ腫	290 mg/日、3 日間点滴静注	TT/BU/VP16
44	女	2 歳	自家 PBSCT	肝芽腫	400 mg/㎡/日、2 日間点滴静注	TT/BU/MEL
45	女	3 歳	BMT	ウィルムス腫瘍	250 mg/㎡/日、3 日間静注	TT/MEL
46	女	7 ヵ月	同種 BMT	若年性骨髄単球性白血病	85 mg/日、1 日点滴静注	TT/CY/TBI
47	男	3 歳	自家 PBSCT	神経芽腫	400 mg/㎡/日、2 日間点滴静注	TT/BU/MEL
48	男	7 歳	PBSCT	小脳髄芽腫	245 mg/日、3 日間点滴静注	TT/BU
49	不明	18 歳以下	自家 PBSCT	軟部悪性腫瘍	200 mg/㎡/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
50	不明	18 歳以下	自家 PBSCT	軟部悪性腫瘍	600 mg/㎡、点滴静注	TT/MEL
51	不明	18 歳以下	自家 PBSCT	軟部悪性腫瘍	300 mg/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
52	不明	18 歳以下	自家 PBSCT	軟部悪性腫瘍	200 mg/㎡/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
53	不明	2 歳未満	自家 PBSCT	軟部悪性腫瘍	8.0 mg/kg/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
54	不明	18 歳以下	自家 PBSCT	軟部悪性腫瘍	520 mg/㎡、点滴静注	TT/MEL
55	不明	18 歳以下	自家 PBSCT	軟部悪性腫瘍	200 mg/㎡/日、4 日間点滴静注	TT/MEL

番号	性別	年齢	HSCT の種類	疾患名	投与量	併用療法
56	不明	18 歳以下	自家 PBSCT	軟部悪性腫瘍	200 mg/㎡/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
57	男	70 歳	－	膀胱癌	30 mg/回、計 8 回膀胱内局注	－
58	女	59 歳	自家 PBSCT	乳癌	150 mg/㎡/日、3 日間点滴静注	TT/CARB/CY
59	女	14 歳	自家 PBSCT	横紋筋肉腫	200 mg/㎡/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
60	男	3 歳	自家 PBSCT	網膜芽細胞腫	181.25 mg/日、3 日間点滴静注	TT/CARB/VP16
61	男	64 歳	自家 PBSCT	ホジキンリンパ腫	250 mg/日、2 日間点滴静注	TT/MEL
62	男	74 歳	－	翼状片	4 滴/日、5 日間点眼	－
63	男	75 歳	－	翼状片	4 滴/日、3 日間点眼	－
64	女	36 歳	自家 BMT、自家 PBSCT	乳癌	300 mg/日、3 日間点滴静注	TT/CY
65	男	4 歳	自家 PBSCT	横紋筋肉腫	200 mg/㎡/日、4 日間点滴静注	TT/MEL
66	男	19 歳	同種 PBSCT	急性リンパ性白血病	690 mg/日、1 日静注	TT/FLU/ATG/ TBI
67	男	19 歳	自家 PBSCT	髄芽腫	300 mg/㎡/日、3 日間静注	TT/CARB/VP16

HSCT：造血幹細胞移植、PBSCT：末梢血幹細胞移植、BMT：骨髄移植、－：HSCT 実施なし又は不明
ATG：抗胸腺細胞グロブリン、BU：ブスルファン、CARB：カルボプラチン、CDDP：シスプラチン、CY：シクロホスファミド、FLU：フルダラビン、IFM：イホスファミド、MEL：メルファラン、MTX：メトトレキサート、TBI：全身放射線照射、TPT：トポテカン、TT：チオテパ、VCR：ビンクリスチン、VP16：エトポシド

表 2.7.4.6-6　テスパミン®注射液の副作用との関連が否定できない死亡例の一覧

番号	性別	年齢	副作用名	転帰	死因
1 a)	女	4 歳	肺炎	死亡	肺炎
4 a)	男	11 ヵ月	敗血症 好中球数減少 粘膜障害	死亡 未回復 未回復	敗血症
6	女	4 歳	好中球減少性感染 ショック	死亡 死亡	好中球減少性感染、ショック
15	女	1 歳	血栓性微小血管症	死亡	急性腎不全、敗血症、急性骨髄性白血病
34 b)	男	56 歳	意識変容状態	死亡	多臓器不全
41 a)	女	45 歳	急性呼吸窮迫症候群	死亡	突発性肺胞出血
42 a)	男	4 歳	肺出血 胃腸出血 静脈閉塞性肝疾患	死亡 不明 回復	肺出血
44 a)	女	2 歳	胃腸出血	死亡	胃腸出血
45 b)	女	3 歳	胃腸出血	死亡	胃腸出血
46	女	7 ヵ月	静脈閉塞性肝疾患	死亡	多臓器不全
47 a)	男	3 歳	急性腎障害	死亡	多臓器不全
57	男	70 歳	血小板数減少 白血球数減少	死亡 死亡	肺炎

a) 自家 HSCT の前治療として使用された際の副作用
b) HSCT（自家と同種の区別不明）の前治療として使用された際の副作用

テスパミン®注射液が自家 HSCT の前治療として使用された際の、国内の重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用発現症例は 52 名（40 種 97 件）であった。以下、テスパミン®注射液が自家 HSCT の前治療として使用された際の未知・非重篤な副作用の発現状況を示す。

報告された患者の年齢は、16 歳未満が 35 名、16 歳以上が 9 名、年齢は特定されていないが 18 歳以下が 8 名であった。18 歳以下で自家 HSCT の前治療としてチオテパを投与した 43 名はいずれも小児固形腫瘍患者と考えられた。

死亡 6 名を含む重篤な副作用が、46 名で 31 種 81 件報告された。6 名の死亡のうち、5 名が乳幼児、1 名が成人であった。これらの症例では、併用薬、放射線療法、前治療の抗がん剤、原疾患、移植などの複合的な要因が関与した可能性が考えられ、テスパミン®注射液が致命的転帰にどの程度関与したかは不明であった。重篤な副作用の器官別大分類は、血液およびリンパ系障害が 22 件、臨床検査が 21 件、胃腸障害 16 件等であった。副作用の主な種類は、骨髄機能不全が 18 件と最も多く、次いで好中球数減少 10 件、下痢 10 件、血小板数減少 9 件等であり、重篤な副作用の 48.8%（39/80 件）が骨髄機能抑制に関する副作用であった。

HSCT 後の合併症として知られる、血栓性微小血管障害（TMA）に関する重篤な副作用 3 件（溶血性尿毒症症候群 2 件、微小血管症性溶血性貧血 1 件）、重篤な静脈閉塞性肝疾患 1 件が報告された。

表 2.7.4.6-7　国内の重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用報告件数（自家 HSCT）

SOC	PT 日本語（MedDRA 19.1）	重篤	非重篤	総計
感染症および寄生虫症	敗血症	4	.	4
	肺炎	1	.	1
感染症および寄生虫症 集計		5	.	5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	甲状腺癌	1	.	1
	骨肉腫	1	.	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） 集計		2	.	2
血液およびリンパ系障害	血球減少症	1	.	1
	骨髄機能不全	18	.	18
	微小血管症性溶血性貧血	1	1	2
	溶血性尿毒症症候群	2	1	3
血液およびリンパ系障害 集計		22	2	24
代謝および栄養障害	高アミラーゼ血症	.	1	1
	低ナトリウム血症	1	.	1
代謝および栄養障害 集計		1	1	2
精神障害	異常行動	.	1	1
精神障害 集計		.	1	1
神経系障害	熱性痙攣	.	1	1
	脳症	1	.	1
	味覚異常	.	1	1
	痙攣発作	1	.	1
神経系障害 集計		2	2	4
耳および迷路障害	聴力低下	2	.	2
耳および迷路障害 集計		2	.	2
心臓障害	心不全	1	.	1
	房室ブロック	.	1	1
心臓障害 集計		1	1	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	1	.	1
	呼吸困難	.	1	1
	低酸素症	.	1	1
	肺出血	1	.	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		2	2	4
胃腸障害	イレウス	.	1	1
	胃出血	1	.	1
	胃腸出血	2	.	2
	胃腸障害	1	.	1
	下痢	10	.	10
	口内炎	1	.	1
	消化管浮腫	1	.	1
	肛門狭窄	.	1	1

SOC	PT 日本語（MedDRA 19.1）	重篤	非重篤	総計
胃腸障害 集計		16	2	18
肝胆道系障害	静脈閉塞性肝疾患	1	3	4
肝胆道系障害 集計		1	3	4
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	.	1	1
皮膚および皮下組織障害 集計		.	1	1
腎および尿路障害	急性腎障害	1	.	1
	腎機能障害	1	.	1
腎および尿路障害 集計		2	.	2
一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	1	.	1
	粘膜障害	1	1	2
	発熱	2	.	2
一般・全身障害および投与部位の状態 集計		4	1	5
臨床検査	血小板数減少	9	.	9
	好中球数減少	10	.	10
	正常値を下回る身長	1	.	1
	白血球数減少	1	.	1
臨床検査 集計		21	.	21
総計		81	16	97

表 2.7.4.6-8　テスパミン®注射液の国内の重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用発現症例の一覧（自家 HSCT）

番号	副作用の種類 MedDRA/J （Ver.19.1）		性別	年齢	重篤性	副作用転帰	情報源
	器官別大分類	基本語					
1	感染症および寄生虫症	肺炎	女	4 歳	重篤	死亡	文献・学会
2		敗血症	男	7 歳	重篤	回復	自発報告
3		敗血症	女	1 歳	重篤	回復	文献・学会
4		敗血症	男	11 ヵ月	重篤	死亡	文献・学会
5		敗血症	不明	18 歳以下	重篤	回復	文献・学会
8	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	骨肉腫	男	7 歳	重篤	回復	文献・学会
9		甲状腺癌	女	6 歳	重篤	回復	文献・学会
10	血液およびリンパ系障害	溶血性尿毒症症候群	女	1 歳	重篤	不明	文献・学会
11		溶血性尿毒症症候群	女	12 歳	重篤	未回復	文献・学会
21		溶血性尿毒症症候群	女	11 歳	非重篤	不明	文献・学会
12		微小血管症性溶血性貧血	女	46 歳	重篤	軽快	文献・学会
59		微小血管症性溶血性貧血	女	14 歳	非重篤	軽快	文献・学会

番号	副作用の種類 MedDRA/J （Ver.19.1）		性別	年齢	重篤性	副作用転帰	情報源
	器官別大分類	基本語					
10		骨髄機能不全	女	1 歳	重篤	回復	文献・学会
3		骨髄機能不全	女	1 歳	重篤	回復	文献・学会
17		骨髄機能不全	男	13 歳	重篤	軽快	文献・学会
16		骨髄機能不全	男	2 歳	重篤	軽快	文献・学会
18		骨髄機能不全	女	13 ヵ月	重篤	軽快	文献・学会
19		骨髄機能不全	男	10 歳	重篤	軽快	文献・学会
20		骨髄機能不全	男	2 歳	重篤	軽快	文献・学会
21		骨髄機能不全	女	11 歳	重篤	軽快	文献・学会
22		骨髄機能不全	不明	3 歳	重篤	軽快	文献・学会
23		骨髄機能不全	不明	14 歳	重篤	軽快	文献・学会
24		骨髄機能不全	不明	2 歳	重篤	軽快	文献・学会
25		骨髄機能不全	不明	6 歳	重篤	軽快	文献・学会
26		骨髄機能不全	不明	15 ヵ月	重篤	軽快	文献・学会
27		骨髄機能不全	不明	11 歳	重篤	軽快	文献・学会
28		骨髄機能不全	女	10 歳	重篤	軽快	文献・学会
29		骨髄機能不全	不明	3 歳	重篤	軽快	文献・学会
30		骨髄機能不全	不明	2 歳	重篤	軽快	文献・学会
31		骨髄機能不全	不明	6 歳	重篤	軽快	文献・学会
32		血球減少症	男	19 歳	重篤	不明	文献・学会
33	代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	女	39 歳	重篤	回復	自発報告
60		高アミラーゼ血症	男	3 歳	非重篤	回復	自発報告
61	精神障害	異常行動	男	64 歳	非重篤	軽快	自発報告
17	神経系障害	味覚異常	男	13 歳	非重篤	軽快	文献・学会
35		脳症	男	4 歳	重篤	回復したが後遺症あり	文献・学会
18		熱性痙攣	女	13 ヵ月	非重篤	回復	文献・学会
2		痙攣発作	男	7 歳	重篤	回復	自発報告
37	耳および迷路障害	聴力低下	男	6 歳	重篤	回復したが後遺症あり	文献・学会
38		聴力低下	女	1 歳未満	重篤	回復したが後遺症あり	文献・学会
64	心臓障害	房室ブロック	女	36 歳	非重篤	回復	文献・学会
39		心不全	女	2 歳	重篤	軽快	文献・学会
41	呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	女	45 歳	重篤	死亡	自発報告
29		呼吸困難	不明	3 歳	非重篤	不明	文献・学会

番号	副作用の種類 MedDRA/J (Ver.19.1)		性別	年齢	重篤性	副作用転帰	情報源
	器官別大分類	基本語					
29		低酸素症	不明	3 歳	非重篤	不明	文献・学会
42		肺出血	男	4 歳	重篤	死亡	文献・学会
65	胃腸障害	肛門狭窄	男	4 歳	非重篤	不明	文献・学会
16		下痢	男	2 歳	重篤	回復	文献・学会
19		下痢	男	10 歳	重篤	回復	文献・学会
22		下痢	不明	3 歳	重篤	不明	文献・学会
23		下痢	不明	14 歳	重篤	不明	文献・学会
25		下痢	不明	6 歳	重篤	不明	文献・学会
26		下痢	不明	15 ヵ月	重篤	不明	文献・学会
27		下痢	不明	11 歳	重篤	不明	文献・学会
28		下痢	女	10 歳	重篤	不明	文献・学会
29		下痢	不明	3 歳	重篤	不明	文献・学会
30		下痢	不明	2 歳	重篤	不明	文献・学会
43		胃出血	男	61 歳	重篤	回復	文献・学会
38		胃腸障害	女	1 歳未満	重篤	回復	文献・学会
44		胃腸出血	女	2 歳	重篤	死亡	文献・学会
42		胃腸出血	男	4 歳	重篤	不明	文献・学会
28		イレウス	女	10 歳	非重篤	軽快	文献・学会
3		口内炎	女	1 歳	重篤	回復	文献・学会
43		消化管浮腫	男	61 歳	重篤	未回復	文献・学会
42	肝胆道系障害	静脈閉塞性肝疾患	男	4 歳	重篤	回復	文献・学会
65		静脈閉塞性肝疾患	男	4 歳	非重篤	不明	文献・学会
5		静脈閉塞性肝疾患	不明	18 歳以下	非重篤	回復	文献・学会
49		静脈閉塞性肝疾患	不明	18 歳以下	非重篤	回復	文献・学会
67	皮膚および皮下組織障害	そう痒症	男	19 歳	非重篤	回復	文献・学会
38	腎および尿路障害	腎機能障害	女	1 歳未満	重篤	回復したが後遺症あり	文献・学会
47		急性腎障害	男	3 歳	重篤	死亡	文献・学会
4	一般・全身障害および投与部位の状態	粘膜障害	男	11 ヵ月	重篤	未回復	文献・学会
65		粘膜障害	男	4 歳	非重篤	不明	文献・学会
16		発熱	男	2 歳	重篤	回復	文献・学会
19		発熱	男	10 歳	重篤	回復	文献・学会
38		全身健康状態低下	女	1 歳未満	重篤	回復したが後遺症あり	文献・学会

番号	副作用の種類 MedDRA/J （Ver.19.1）		性別	年齢	重篤性	副作用転帰	情報源
	器官別大分類	基本語					
4	臨床検査	好中球数減少	男	11ヵ月	重篤	未回復	文献・学会
5		好中球数減少	不明	18歳以下	重篤	回復	文献・学会
49		好中球数減少	不明	18歳以下	重篤	回復	文献・学会
50		好中球数減少	不明	18歳以下	重篤	回復	文献・学会
51		好中球数減少	不明	18歳以下	重篤	回復	文献・学会
52		好中球数減少	不明	18歳以下	重篤	回復	文献・学会
53		好中球数減少	不明	2歳未満	重篤	回復	文献・学会
54		好中球数減少	不明	18歳以下	重篤	回復	文献・学会
55		好中球数減少	不明	18歳以下	重篤	回復	文献・学会
56		好中球数減少	不明	18歳以下	重篤	回復	文献・学会
5		血小板数減少	不明	18歳以下	重篤	回復	文献・学会
49		血小板数減少	不明	18歳以下	重篤	回復	文献・学会
50		血小板数減少	不明	18歳以下	重篤	回復	文献・学会
51		血小板数減少	不明	18歳以下	重篤	回復	文献・学会
52		血小板数減少	不明	18歳以下	重篤	回復	文献・学会
53		血小板数減少	不明	2歳未満	重篤	回復	文献・学会
54		血小板数減少	不明	18歳以下	重篤	回復	文献・学会
55		血小板数減少	不明	18歳以下	重篤	回復	文献・学会
56		血小板数減少	不明	18歳以下	重篤	回復	文献・学会
58		白血球数減少	女	59歳	重篤	回復	文献・学会
38		正常値を下回る身長	女	1歳未満	重篤	回復したが後遺症あり	文献・学会

2.7.4.6.1.2.2　テスパミン®注射液の添付文書情報[文献 1)]

テスパミン®注射液の添付文書に記載されていた副作用情報を以下に示す。

経口剤の投与例を含む調査症例数 1086 例中 383 例（35.3%）に副作用又は臨床検査値異常が認められている。その主なものは白血球減少（330 件、30.4%）、食欲不振（25 件、2.3%）、悪心・嘔吐（8 件、0.7%）であった。（再評価資料）

(1) 重大な副作用

1) 白血球減少（5%以上）、血小板減少（5%以上）、出血（5%以上）、貧血（0.1%～5%未満）

定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 腎不全（0.1%未満）

定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) ショック（0.1%未満）

観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

	0.1～5%未満	0.1%未満
血液		低ガンマグロブリン血症
肝臓	肝障害	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢	口内炎、口渇、腹痛
過敏症		発疹
精神神経系	倦怠感	頭痛
呼吸器		咽頭部痛、血痰増量
泌尿器※1)	排尿困難、頻尿	膀胱炎
その他	発熱、脱毛	注射部位疼痛、術創の治癒遷延

※1) 膀胱腔内注入療法施行時

2.7.4.6.1.3 国内の公表文献による安全性情報

国内公表文献で、チオテパを自家 HSCT の前治療として投与した際の治療関連死亡を表 2.7.4.6-9 に示した。文献で報告された小児固形腫瘍患者数は合計 72 名で、そのうち 3 名が治療関連死亡と報告された。

表 2.7.4.6-9 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）	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)	治療関連死亡
Hara J.ら 1998 年 Experience 文献 4)	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	27	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】(22) 【TT/BU/MEL】(4) 【TT/BU】(1)	2 名 ・横紋筋肉腫 1 歳 TT 200 mg/m²/日×4 MEL70 mg/m²/日×4 Regimen-related death（1 カ月） Renal G3 の RTA（腎尿細管性アシドーシス）を発現し、Day31 に突然死 ・胚細胞腫瘍 14 歳

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数）	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）	治療関連死亡
	（1） 多発性骨肉腫 （1） 大量化学療法実施時年齢：1～19 歳（中央値：3 歳）				TT 300 mg/m^2×4 MEL 75 mg/m^2/日×2 BU 5 mg/kg/日×2 Regimen-related death（2 カ月） 真菌性肺炎
Inazawa N.ら 2014 年 症例報告 文献 5)	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】	なし
Iwata S.ら 2013 年 症例報告 文献 6)	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】	なし
Niwa A.ら 2009 年 症例報告 文献 7)	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	【TT/MEL】	なし
Tsuruta T.ら 2011 年 症例報告 文献 8)	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】	なし
梶原良介ら 2007 年 症例報告 文献 9)	髄芽腫 年齢：6 歳	1	300 mg/m^2/日 3 日間	【TT/TPT/CARB】	なし
橋井佳子ら 2004 年 症例報告 文献 10)	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】	なし
原 純一ら 1993 年 症例報告 文献 11)	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】 【TT/BU】又は【TT/TBI/BU】 【TT/BU/MEL】	なし
原 純一 2003 年 Experienc	横紋筋肉腫 年齢：8 ヵ月～	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】	1 名（1 歳） 7 ヵ月後、尿細管アシドーシス

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数）	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)	治療関連死亡
e [文献 12)]	14 歳（8 ヵ月、1、2、2、5、8、9、12、13、14 歳）			(8)	
黒田征加ら 1999 年 症例報告 文献 13)	胸膜肺芽腫 年齢：2 歳	1	200 mg/m^2/日 4 日間	【TT/MEL】	なし
前田尚子ら 2006 年 症例報告 文献 14)	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】	なし
大杉夕子ら 1999 年 症例報告 文献 15)	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】	なし
大杉夕子ら 1995 年 症例報告 文献 16)	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】	なし
中尾朋平ら 2007 年 症例報告 文献 17)	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】	なし
渡邊美穂ら 2007 年 症例報告 文献 18)	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】	なし
楠木重範ら 2008 年 症例報告 文献 19)	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】	なし
八代健太ら 1996 年 症例報告 文献 20)	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】	なし
米本司ら 1999 年	骨・軟部悪性腫瘍	4	200 mg/m^2/日 3 日間連日投与	【TT/BU/MEL】	なし

著者 発行年 試験の種類	対象患者（患者数）	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）	治療関連死亡
症例報告 文献 21)	ユーイング肉腫（3） 骨肉腫（1） 年齢：10～15 歳				
Yumura-Yagi K.ら 1998 年 症例報告 文献 22)	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】	なし

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
注）TT はいずれも静脈内投与

2.7.4.6.2　海外

海外のチオテパ製剤の投与実績、海外で市販されているチオテパ製剤の安全性情報、海外の公表文献による安全性情報を示す。

2.7.4.6.2.1　投与実績

海外のチオテパ製剤の投与実績として、Tepadina®の市販状況、海外公表文献による投与実績を示す。

(1) 海外での市販状況

欧州では 2010 年に ADIENNE Pharma & Biotech 社（ADIENNE 社）の開発したチオテパ製剤の Tepadina®が、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）から承認を取得している。効能・効果及び用法・用量は次のとおりである[文献 3)]。

表 2.7.4.6-10　海外での効能・効果及び用法・用量（成人自家 HSCT の前治療）

効能・効果	1 日投与量	総投与量	用法	
血液疾患	125 mg/m²/日（3.38 mg/kg/日）～300 mg/m²/日（8.10 mg/kg/日）	≤900 mg/ m²（24.32 mg/kg）	1 日 1 回	2～4 日間連続点滴投与
リンパ腫	125 mg/m²/日（3.38 mg/kg/日）～300 mg/m²/日（8.10 mg/kg/日）	≤900 mg/ m²（24.32 mg/kg）	1 日 1 回	2～4 日間連続点滴投与
中枢神経系リンパ腫	～185 mg/m²/日（5 mg/kg/日）	≤370 mg/m²（10 mg/kg）	1 日 1 回	2 日間連続点滴投与
多発性骨髄腫	150 mg/m²/日（4.05 mg/kg/日）～250 mg/m²/日（6.76 mg/kg/日）	≤750 mg/m²（20.27 mg/kg）	1 日 1 回	3 日間連続点滴投与
固形癌	120 mg/m²/日（3.24 mg/kg/日）～250 mg/m²/日（6.76 mg/kg/日）	≤800 mg/m²（21.62 mg/kg）	1 日 1 回又は 2 回	2～5 日間連続点滴投与
乳癌	120 mg/m²/日（3.24 mg/kg/日）～250 mg/m²/日（6.76 mg/kg/日）	≤800 mg/m²（21.62 mg/kg）	1 日 1 回	3～5 日間連続点滴投与
中枢神経系腫瘍	125 mg/m²/日（3.38 mg/kg/日）～250 mg/m²/日（6.76 mg/kg/日）	≤750 mg/m²（20.27 mg/kg）	1 日 1 回又は 2 回	3～4 日間連続点滴投与
卵巣癌	～250 mg/m²/日（6.76 mg/kg/日）	≤500 mg/m²（13.51 mg/kg）	1 日 1 回	2 日間連続点滴投与
胚細胞腫瘍	150 mg/m²/日（4.05 mg/kg/日）～250 mg/m²/日（6.76 mg/kg/日）	≤750 mg/m²（20.27 mg/kg）	1 日 1 回	3 日間連続点滴投与

表 2.7.4.6-11　海外での効能・効果及び用法・用量（小児自家 HSCT の前治療）

効能・効果	1 日投与量	総投与量	用法	
固形癌	150 mg/m²/日（6 mg/kg/日）～350 mg/m²/日（14 mg/kg/日）	≤1050 mg/ m²（42 mg/kg）	1 日 1 回	2～3 日間連続点滴投与
中枢神経系腫瘍	250 mg/m²/日（10 mg/kg/日）～350 mg/m²/日（14 mg/kg/日）	≤1050 mg/ m²（42 mg/kg）	1 日 1 回	3 日間連続点滴投与

表 2.7.4.6-12　海外での効能・効果及び用法・用量（成人同種 HSCT の前治療）

効能・効果	1 日投与量	総投与量	用法	
血液疾患	185 mg/m²/日（5 mg/kg/日）～481 mg/m²/日（13 mg/kg/日）	≤555 mg/m²（15 mg/kg）	1 日 1 回, 又は 2 回	1～3 日間連続点滴投与
リンパ腫	370 mg/m²/日（10 mg/kg/日）	≤370 mg/m²（10 mg/kg）	1 日 2 回	点滴投与
多発性骨髄腫	185 mg/m²/日（5 mg/kg/日）	≤185 mg/m²（5 mg/kg）	1 日 1 回	点滴投与
白血病	185 mg/m²/日（5 mg/kg/日）～481 mg/m²/日（13 mg/kg/日）	≤555 mg/m²（15 mg/kg）	1 日 1 回又は 2 回	1～2 日間連続点滴投与
サラセミア	370 mg/m²/日（10 mg/kg/日）	≤370 mg/m²（10 mg/kg）	1 日 2 回	連続点滴投与

表 2.7.4.6-13　海外での効能・効果及び用法・用量（小児同種 HSCT の前治療）

効能・効果	1 日投与量	総投与量	用法	
血液疾患	125 mg/m²/日（5 mg/kg/日）～250 mg/m²/日（10 mg/kg/日）	≤375 mg/m²（15 mg/kg）	1 日 1 回又は 2 回	1～3 日間連続点滴投与
白血病	250 mg/m²/日（10 mg/kg/日）	≤250 mg/m²（10 mg/kg）	1 日 2 回	点滴投与
サラセミア	200 mg/m²/日（8 mg/kg/日）～250 mg/m²/日（10 mg/kg/日）	≤250 mg/m²（10 mg/kg）	1 日 2 回	点滴投与
不応性血球減少症	125 mg/m²/日（5 mg/kg/日）	≤375 mg/m²（15 mg/kg）	1 日 1 回	3 日間連続点滴投与
遺伝性疾患	125 mg/m²/日（5 mg/kg/日）	≤250 mg/m²（10 mg/kg）	1 日 1 回	2 日間連続点滴投与
鎌状赤血球貧血	250 mg/m²/日（10 mg/kg/日）	≤250 mg/m²（10 mg/kg）	1 日 2 回	点滴投与

(2) 海外公表文献

海外公表文献でチオテパが投与された小児固形腫瘍患者数は 509 名で、小児でみられる主ながん種が含まれた（2.7.3.3.1 項参照）。チオテパの投与量は 1 日投与量として 150～900 mg/m² 又は 5～10 mg/kg、総投与量として 450～1050 mg/m² 又は 10～20 mg/kg であった（2.7.3.2.2 項参照）。以下のレジメンが使用された（2.7.3.4.2 項参照）。

- チオテパ単剤
- 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/エトポシド併用
- チオテパ/カルボプラチン併用
- チオテパ/カルボプラチン/エトポシド併用
- チオテパ/カルボプラチン/トポテカン併用
- チオテパ/カルムスチン/エトポシド併用
- チオテパ/シクロホスファミド併用
- チオテパ/シクロホスファミド/エトポシド併用
- チオテパ/シクロホスファミド/メルファラン併用

2.7.4.6.2.2　海外の添付文書情報

海外で市販されている Tepadina®の添付文書[文献 3)]で報告されているチオテパを含む前治療との関連性が疑われる副作用を、成人及び小児についてそれぞれ表 2.7.4.6-14 及び表 2.7.4.6-15 に示す。

表 2.7.4.6-14　成人患者におけるチオテパを含む前治療との関連性が疑われる副作用（海外添付文書）

器官別大分類	副作用
感染症および寄生虫症	易感染性亢進、敗血症、中毒性ショック症候群
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	第２原発性悪性疾患
血液およびリンパ系障害	白血球減少症、血小板減少症、発熱性好中球減少症、貧血、汎血球減少症、顆粒球減少症
免疫系障害	急性移植片対宿主病（GVHD）、慢性 GVHD、過敏症
内分泌障害	下垂体機能低下症
代謝および栄養障害	食欲減退、高血糖
精神障害	錯乱状態、精神状態変化、不安、譫妄、神経過敏、幻覚、激越
神経系障害	浮動性めまい、頭痛、霧視、脳症、痙攣発作、錯感覚、頭蓋内動脈瘤、錐体外路障害、認知障害、脳出血
眼障害	結膜炎、白内障
耳および迷路障害	聴力低下、聴器毒性、耳鳴
心臓障害	不整脈、頻脈、心不全、心筋症、心筋炎
血管障害	リンパ浮腫、高血圧、出血、塞栓症
呼吸器、胸郭および縦隔障害	特発性肺炎症候群、鼻出血、肺水腫、咳嗽、肺臓炎、低酸素症
胃腸障害	悪心、口内炎、食道炎、嘔吐、下痢、消化不良、腹痛、小腸炎、大腸炎、便秘、消化管穿孔、イレウス、胃腸潰瘍
肝胆道系障害	静脈閉塞性肝疾患（VOD）、肝腫大、黄疸
皮膚および皮下組織障害	発疹、そう痒症、脱毛症、紅斑、色素沈着障害、乾癬性紅皮症
筋骨格系および結合組織障害	背部痛、筋肉痛、関節痛
腎および尿路障害	出血性膀胱炎、排尿障害、乏尿、腎不全、膀胱炎、血尿
生殖系および乳房障	無精子症、無月経、膣出血、閉経期症状、男性不妊症、女性不妊症
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱、無力症、悪寒、全身性浮腫、投与部位炎症、注射部位疼痛、粘膜の炎症、多臓器機能不全症候群、疼痛
臨床検査	体重増加、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇、アミラーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

表 2.7.4.6-15　小児患者におけるチオテパを含む前治療との関連性が疑われる副作用（海外添付文書）

器官別大分類	副作用
感染症および寄生虫症	易感染性亢進、敗血症、血小板減少性紫斑病
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	第２原発性悪性疾患
血液およびリンパ系障害	血小板減少症、発熱性好中球減少症、貧血、汎血球減少症、顆粒球減少症
免疫系障害	急性移植片対宿主病（GVHD）、慢性 GVHD

器官別大分類	副作用
内分泌障害	下垂体機能低下症、性腺機能低下、甲状腺機能低下症
代謝および栄養障害	食欲減退、高血糖
精神障害	精神状態変化、身体疾患による精神障害
神経系障害	頭痛、脳症、痙攣発作、脳出血、記憶障害、不全麻痺、運動失調
耳および迷路障害	聴力低下
心臓障害	心停止、心血管不全、心不全
血管障害	出血、高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺臓炎、特発性肺炎症候群、肺出血、肺水腫、鼻出血、低酸素症、呼吸停止
胃腸障害	悪心、口内炎、嘔吐、下痢、腹痛、小腸炎、腸閉塞
肝胆道系障害	静脈閉塞性肝疾患（VOD）、肝不全
皮膚および皮下組織障害	発疹、紅斑、皮膚剥脱、色素沈着障害
筋骨格系および結合組織障害	成長遅延
腎および尿路障害	膀胱障害、腎不全、出血性膀胱炎
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱、粘膜の炎症、疼痛、多臓器機能不全症候群
臨床検査	血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇、血中クレアチニン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、血中電解質異常、プロトロンビン時間比増加

0.1%以上 1%未満の事象なし

2.7.4.6.2.3　海外の公表文献による有害事象

海外公表文献で、チオテパを自家 HSCT の前治療として投与した際の治療関連死亡を 2.7.4.7 項 付録に示す。文献で報告された小児固形腫瘍患者数は合計 509 名で、そのうち 49 名が治療関連死亡と報告された。

PharmaPendium®（Elsevier 社）を用いてアメリカ食品医薬品局（FDA：Food and Drug Administration）の Adverse Event Reporting System（AERS）を用いて、チオテパの安全性報告情報を収集した【5.3.6.03】。薬剤を thiotepa として検索し、転帰情報として Death 又は Life Threatening の情報があるもの、投与量が 120 mg/m^2 以上又は 3 mg/kg 以上でのものを抽出し、そのうち対象疾患として小児固形腫瘍及び悪性リンパ腫に該当しないことが明らかであるものは除外した。報告事象を 2.7.4.7 項 付録に示す。

2.7.4.7　付録

表 2.7.4.7-1　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】	治療関連死亡
Massimino M.ら 2006 年 Prospective 文献 23)	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）	なし
DE Ioris MA.ら 2012 年 Pilot study 文献 24)	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】	なし
Chan KW.ら 1997 年 Phase 1/2 文献 25)	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】	2 名 チオテパ 250 mg/m^2/日を投与した 12 名中 2 名が肺合併症で死亡した。1 名は敗血症性ショック後の肺出血で Day 16 に死亡し、他の 1 名は呼吸窮迫症候群により Day 41 に死亡した。
Dhall G.ら 2008 年 Prospective 文献 26)	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】	4 名 1 名：寛解導入治療中に敗血症 1 名：地固め治療の 3 週後に重度の口腔咽頭粘膜炎への二次的な閉塞性気道障害 1 名：診断後 138 ヵ月後原因不明の肺不全治療として実施した肺移植の合併症で死亡した 1 名：地固め療法後早期に緑膿菌性敗血症で死亡した。
Dupuis-Girod S.ら 1996 年	髄芽腫 年齢：8～72	20	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与	【TT/BU】	1 名 血液学的回復の後の HSCT 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】	治療関連死亡
Prospective 文献 27)	ヵ月（中央値：21 ヵ月）				1 ヵ月で死亡した。発熱性間質性肺臓炎があった。この肺臓炎が微生物によるかどうかは未知である。脊髄液は正常であった。
Ridola V.ら 2007 年 記載なし[文献 28)]	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/m²/日 3 日間連日投与（Day −4、−3、−2）	【TT/BU】	2 名（5.1%） いずれも感染性合併症によるもので、1 名は急性呼吸窮迫症候群を伴う黄色ブドウ球菌性敗血症、もう 1 名は肺アスペルギルス症であった。
Finlay JL.ら 1990 年 Prospective 文献 29)	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/m²/日 3 日間連日投与	【TT/VP16】（5） 【TT/CARM/VP16】（5）	記載なし
Finlay JL.ら 1996 年 Pilot Study 文献 30)	再発悪性脳腫瘍 膠芽腫 18 名 脳幹腫瘍 6 名 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）	45	300 mg/m²/日 3 日間連日投与（Day −6、−5、−4）	【TT/VP16】	7 名（16%） 1 名が大規模な腫瘍内出血で死亡した（17 日）。1 名がサルモネラで汚染された血小板による輸血後に、急速に致命的な内毒素ショックを引き起こし死亡した（42 日）。2 名が肝臓の静脈閉塞性疾患で死亡した（24 日、29 日）。1 名が重篤な抱合型高ビリルビン血症、脳症、体液貯留による毛細血管漏出、昇圧薬に反応しない末梢血管拡張を特徴とする、多臓器系不全で死亡した（56 日）。この患者は、イホスファミド及びカルボプラチンで高度に前治療されており、移植前のクレアチニンクリアランスは正常範囲内であった。2 名がカンジダ症及び黄色ブドウ球菌感染（7 日）、播種性カンジダ症及びエンテロバクター髄膜炎（13 日）による多菌性敗血症で死亡した。いずれの患者もコルチコステロイドの併用を受けていなかった。
Grill J.ら 1996 年	上衣腫（難治性又は再発）	16	350 mg/m²/日（7 名）	【TT/BU】	1 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】	治療関連死亡
Phase 2 文献 31)	診断時年齢中央値：3 歳（範囲：6 ヵ月～15 歳）		300 mg/m²/日（9 名） 3 日間連日投与（Day −4、−3、−2）		チオテパ 350 mg/m²/日を投与した 1 名が HCST50 日後に死亡した。急性腎不全、低ナトリウム血症、昏睡、難治性痙攣を発現した。
Grovas AC. ら 1999 年 Phase 2 pilot study 文献 32)	脳の多形性膠芽腫（GBM） 年齢中央値：12 歳（範囲：5～18 歳）	11	300 mg/m²/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/CARM/VP16】	2 名（18%） （移植後 110 日以内に死亡） 1 名は重度の VOD を発現し、86 日に死亡した。もう 1 名は退院後 2 ヵ月に様々な心肺症状を発現し、105 日に死亡した。剖検では、右心房壁血栓に関連して、硝子膜、肺高血圧、斑状間質性線維症、および肺塞栓の証拠が示された。
Mason WP. ら 1998 年 Phase 2 文献 33)	悪性脳腫瘍 年齢中央値：30 ヵ月	37	300 mg/m²/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/CARB/VP16】	3 名（8%） （治療関連合併症により死亡） 3 名全員が多臓器不全により HSCT の 1 ヵ月以内に死亡した。 1 名はグラム陽性菌性敗血症及びウイルス性肺臓炎を発現し多臓器不全に至った。1 名は医原性の急性肝腎不全により HSCT4 日後に死亡した。1 名は重度の口腔咽頭粘膜炎及びアヘン剤誘発性昏迷による呼吸停止で死亡し、高炭酸ガス血症と推定された。
Massimino M. ら 2005 年 Prospective 文献 34)	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） 年齢中央値：10 歳（範囲：3.5～19 歳）	21	900 mg/m²/日 300 mg/m² を 1 日 3 回 1 日間投与	【TT】（単剤）	なし
Lafay-Cousin L. ら 2000 年 Phase 2 文献 35)	悪性間葉系腫瘍 胞巣状横紋筋肉腫 胎児性横紋筋肉腫	18	300 mg/m²/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3 又は Day −4、−3、−2）	【TT】（単剤）	なし

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】	治療関連死亡
	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）				
Lucidarme N.ら 1998 年 Phase 2 文献 36)	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）	なし
Fagioli F.ら 2004 年 Prospective 文献 37)	脳腫瘍 移植時年齢：3 歳 3 ヵ月～19 歳 1 ヵ月（中央値：11 歳）	27	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/VP16】	1 名（3.6%） HSCT 29 日後にカンジダ性肺炎で死亡した。

HSCT：造血幹細胞移植、PNET：原始神経外胚葉性腫瘍、VOD：静脈閉塞性肝疾患、注）TT はいずれも静脈内投与
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 2.7.4.7-2　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】	治療関連死亡
Bouffet E.ら 1997 年 Experience 文献 38)	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	22	300 mg/m^2/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/VP16】	2 名 1 名はシュードモナス敗血症を発現し、多臓器不全で死亡した。 1 名はびまん性間質性肺炎を発現して死亡した。この肺炎は Day 0 で発現したため、大量化学療法によるものではなく、以前のカルムスチンによるものであると

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】	治療関連死亡
	(3) 脊髄グリオーマ (2) びまん性神経膠腫症（2） 年齢：4～20 歳				考えられた。
Busca A.ら 1997 年 Retrospective 文献 39)	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） 年齢：3～16 歳（中央値 11 歳）	6	300 mg/m²/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/VP16】	なし
Caselli D.ら 2014 年 Experience 文献 40)	網膜芽腫 5 名 治療開始時年齢：10～51 ヵ月	5	300 mg/m²/日 3 日間連日投与（Day −5、−4、−3）	【TT/CARB/VP16】	なし
González-Vicent M.ら 2012 年 Experience 文献 41)	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（範囲：1～22 歳）[a)]	12	5 mg/kg/日 2 日間投与	【TT/BU】（12） 【BU/MEL】（26） 【BU/CY】（9）	なし
Grodman H.ら 2009 年	再発した原発性 CNS 腫瘍 転移性髄芽腫	8	300 mg/m²/日 3 日間連日投与（Day −5、	【TT/CARB/VP16】	1 名（治療関連死との記載はないが、Disease progression 以外の死亡）

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】	治療関連死亡
Observational study [文献42]	(7) 胚細胞腫（1） 平均年齢：12.9 歳（年齢範囲 5.6～27.8 歳）		−4、−3）		HSCT の 8 ヵ月後に敗血症により死亡した。
Hawkins D.ら 2000 年 Experience [文献43]	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：6.1～21.1 歳）	16	250 mg/m²/日 （1 名は 450 mg/m²、1 名は 550 mg/m²） 2 日間連日投与（Day −3、−2）	【TT/BU/MEL】	1 名 後期の肺毒性による死亡
Ilari I.ら 2010 年 Experience [文献44]	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/m²/日 3 日間連日投与	【TT/CY/VP16】	なし
Kremens B.ら 2003 年 Experience [文献45]	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/m²/日 3 日間連日投与（Day −8、−7、−6）	【TT/CARB/VP16】	なし
Kushner BH.ら 2001 年 Experience [文献46]	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） 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）	21	300 mg/m²/日 3 日間連日投与（Day −8、−7、−6）	【TT/CARB/TPT】	なし
Palma J.ら 2012 年 Retrospective [文献47]	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/m²/日 3 日間連日投与	【TT/CARB/VP16】（6） 【CARB/VP16/CY】（4） 【CARB/VP16/MEL】（1）	なし

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】	治療関連死亡
Panosyan EH.ら 2011 年 Retrospective [文献 48)]	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（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	16	300 mg/m²/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/CARB】（8） 【TT/VP16】（2）	1 名 多臓器不全により死亡した。
Sauerbrey A.ら 2001 年 Experience [文献 49)]	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/m²/日（CARB/VP16/TT の場合） 又は 200 mg/m²/日（Tandem の 1 回目 TT/CY の場合） 3 日間連日投与	【TT/CARB/VP16/】（1） Tandem の 1 回目に【TT/CY】（6）	3 名 2 名：チオテパ/シクロホスファミド、ブスルファン/メルファラン 1 名：カルボプラチン/チオテパ/エトポシド 3 名とも敗血症性ショックと矛盾しない症状があり、それに続く血管漏出と多臓器不全があった。
Valteau-Couanet D.ら 2005 年 Experience [文献 50)]	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/m²/日 3 日連日投与（Day −4、−3、−2）	【TT/BU】	15 名中 4 名 3 名は多臓器不全、1 名は重度の VOD を伴う出血性合併症 コントロール群（以前に放射線治療未実施）でも間質性肺炎に関連して重度の VOD に関連して 1 名が毒性により死亡した。毒性死亡の発現は放射線での既治療の患者で有意に高かった。

CNS：中枢神経系、HSCT：造血幹細胞移植、PNET：原始神経外胚葉性腫瘍、VOD：静脈閉塞性肝疾患、
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
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

表 2.7.4.7-3　FDA の AERS から入手した有害事象【5.3.6.03】

AERS Report # 疾患	有害事象名	投与量	転帰	性別	年齢	チオテパ以外の被疑薬	併用薬
3992784-1 セミノーマ	薬物毒性、多臓器不全	450 mg/m^2 1 サイクル	Death	男	—	カルボプラチン、シスプラチン、エトポシド、イホスファミド、パクリタキセル	—
3887026-1 —	発熱性好中球減少症、低酸素症、間質性肺疾患、肺硬化	350 mg/m^2	Hospitalization、Life Threatening	女	48 歳	シクロホスファミド、ドセタキセル	顆粒球コロニー形成刺激因子
3888262-0 —	発熱性好中球減少症、低酸素症、間質性肺疾患	350 mg/m^2	Hospitalization、LifeThreatening	女	48 歳	シクロホスファミド、ドセタキセル、タゾバクタム	顆粒球コロニー形成刺激因子
3593101-1 —	吸気時収縮期血圧低下、労作性呼吸困難、心電図異常、肝機能検査異常、収縮性心膜炎、血管拡張	480 mg/m^2 1 サイクル	Hospitalization Life Threatening	女	52 歳	カルボプラチン、シクロホスファミド	—
3596724-9 —	吸気時収縮期血圧低下、労作性呼吸困難、心電図異常、肝機能検査異常、心嚢液貯留、心膜炎、術後癒着、血管拡張	480 mg/m^2 1 サイクル	Hospitalization、Life Threatening	女	52 歳	カルボプラチン、シクロホスファミド	—
3727843-1 —	バッドキアリ症候群、肺炎、丘疹性皮疹、皮膚病変、振戦	800 mg/m^2 ×3 日間	Death	—	9 歳	ブスルファン、メルファラン	—
3727837-6 —	剥脱性皮膚炎、下痢、悪心、血小板数減少、敗血症、口内炎、振戦、嘔吐、体重減少、白血球数減少	900 mg/m^2 ×3 日間	Death	—	13 歳	ブスルファン、メルファラン	—
3727839-X —	バッドキアリ症候群、出血性膀胱炎、発熱、丘疹性皮疹、振戦、嘔吐	800 mg/m^2 ×3 日間	Death	—	8 歳	ブスルファン、メルファラン	—
3727942-4 —	心不全	800 mg/m^2 ×2 日間 UNKNOWN	Death	—	13 歳	エトポシド、メルファラン	—

AERS Report # 疾患	有害事象名	投与量	転帰	性別	年齢	チオテパ以外の被疑薬	併用薬
3727976-X —	胃腸障害、悪心、肺塞栓症、発熱、口内炎、嘔吐	400 mg/m^2 ×2 日間	Death	—	2 歳	エトポシド、メルファラン	—
3728059-5 —	痙攣、敗血症、口内炎、嘔吐	900 mg/m^2 ×3 日間	Death	—	5 歳	シクロホスファミド	—
3944488-9 腎細胞癌第 4 期	気管支肺アスペルギルス症、脳アスペルギルス症	5 mg/kg	Death	男	44 歳	シクロホスファミド、フルダラビン	シクロスポリン、メトトレキサート
3378749-1 —	心停止、低血圧、肺浸潤、粘膜の炎症、発熱、敗血症	10 mg/kg 1 日 1 回 ×3 静脈内投与	Death	女	17 ヵ月	トポテカン	カルボプラチン
3125688-7 —	心停止、うっ血性心不全、心原性ショック、心筋症、昏睡、心電図異常、心筋梗塞、心嚢液貯留、急性腎不全、呼吸不全	600 mg/m^2 静脈内投与	Death	女	38 歳	—	シスプラチン、シクロホスファミド
3152753-0 —	薬物濃度治療量以上、溶血性尿毒症症候群、中毒性ネフロパシー、血栓性微小血管症	1000 mg/m^2 1 日 2 回 ×2 日間 ×2 サイクル 1 週間間隔 静脈内投与	Life Threatening	—	15 歳	メルファラン	—
3152755-4 —	溶血性尿毒症症候群、中毒性ネフロパシー、血栓性微小血管症	600 mg/m^2 1 日 2 回 ×2 日間 ×2 サイクル 1 週間間隔 静脈内投与	Life Threatening	—	1 歳	メルファラン	—
3152754-2 —	中毒性ネフロパシー、腎尿細管性アシドーシス	600 mg/m^2 1 日 2 回 ×2 日間 ×2 サイクル 1 週間間隔 静脈内投与	Death	—	1 歳	メルファラン	—
3788750-1 —	好中球減少症、肺炎	350 mg/m^2	Hospitalization、Life Threatening	女	48 歳	シクロホスファミド、ドセタキセル	顆粒球コロニー形成刺激因子
3788679-9 —	過敏症、低酸素症、好中球減少症、肺炎	350 mg/m^2	Hospitalization、Life Threatening	女	41 歳	シクロホスファミド、ドセタキセル	顆粒球コロニー形成

AERS Report # 疾患	有害事象名	投与量	転帰	性別	年齢	チオテパ以外の被疑薬	併用薬
							刺激因子
3723970-3 —	サイトメガロウイルス感染、血性下痢、胃潰瘍、胃腸出血、粘膜の炎症、多臓器不全、肺炎、発熱、呼吸不全、口内炎、血小板減少症、膣感染	250 mg/m^2 ×2 日間 静脈内投与	Death	女	48 歳	ブスルファン、メルファラン	—
3007566-7 —	心停止、うっ血性心不全、心原性ショック、心筋症, 昏睡、心電図異常、心筋梗塞、心嚢液貯留、急性腎不全、呼吸不全	600 mg/m^2 (960 mg) 静脈内投与	Death	女	38 歳	シスプラチン、シクロホスファミド	—
3007733-2 —	心停止、うっ血性心不全、心原性ショック、心筋症、昏睡、心電図異常、壊死、心嚢液貯留、急性腎不全、呼吸不全	600 mg/m^2 (960 mg) 静脈内投与	Death	女	38 歳	シスプラチン、シクロホスファミド	—
3041558-7 —	心房細動、脳血管発作、昏睡、脳炎、低血圧、低酸素症、意識消失、悪心、神経毒性、尿失禁、視覚障害	300 mg/m^2 ×3 日間	Death	女	57 歳	カルボプラチン	アシクロビル、セフタジジム、ファモチジン、バンコマイシン
4738675-X 髄芽腫	腹部膨満、覆水、血中ビリルビン増加、肺浸潤、呼吸窮迫、静脈閉塞	10 mg/kg/日 ×3 回 静脈内投与	Life Threatening	女	25 ヵ月	カルボプラチン	アムホテリシン B、エトポシド、ピペラシリン、タゾバクタム、ダイズ油
4754527-3 髄芽腫	呼吸不全、静脈閉塞性疾患	10 mg/kg/日 ×3 静脈内投与	Death	女	25 ヵ月	カルボプラチン	エトポシド
3040438-0 —	血中ビリルビン増加、バッドキアリ症候群、肝腫大、黄疸、乏尿、尿中ナトリウム	500 mg/m^2 ×1 96 時間以上かけて	LifeThreatening	女	—	—	カルボプラチン、シクロホスファミ

AERS Report # 疾患	有害事象名	投与量	転帰	性別	年齢	チオテパ以外の被疑薬	併用薬
	減少、体重増加	静脈内投与					ド、メスナ
3040512-9 －	肺塞栓症	500 mg/m^2 ×1 96 時間以上かけて 静脈内投与	LifeThreatening	女	－	－	カルボプラチン、シクロホスファミド、メスナ
7435011-5 －	無呼吸、痙攣、全身健康状態低下、低γグロブリン血症、リンパ球減少症、好中球減少症、ポリオーマウイルス関連腎症、血小板減少症、血栓性微小血管症	250 mg/m^2/日	Death、Hospitalization	女	10 歳	－	－
132395391 中枢神経系リンパ腫	死亡	5 mg/kg 4 回	Death	－	－	カルムスチン、リツキシマブ	－
132395291 中枢神経系リンパ腫	死亡	5 mg/kg 4 回	Death	－	－	カルムスチン、リツキシマブ	－
133055321 骨髄移植前治療	粘膜の炎症、肺炎、ステノトロフォモナス感染	5 mg/kg	Death	女	－	フルダラビン、Treosulfan	－
132437891 中枢神経系リンパ腫	死亡	250 mg/m^2/日	Death	－	－	ブスルファン、シクロホスファミド	－
132439891 中枢神経系リンパ腫	死亡	250 mg/m^2/日	Death	－	－	ブスルファン、シクロホスファミド	－
132438611 中枢神経系リンパ腫	死亡	250 mg/m^2/日	Death	－	－	ブスルファン、シクロホスファミド	－

－：記載なし

2.7.4.8 参考文献

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

2) 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】

3) 「TEPADINA®」SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. ADIENNE Pharma &

Biotech 社.　【5.4.124】

国内の後方視的研究の報告（小児固形腫瘍）

4) 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】
5) 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】
6) 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】
7) 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】
8) 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】
9) 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】
10) 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】
11) 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】
12) 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】
13) 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】
14) 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】
15) 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】

16) 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】

17) 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】

18) 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】

19) 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】

20) 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】

21) 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】

22) 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）

23) 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】

24) 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】

25) 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】

26) 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】

27) 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】

28) 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】

29) 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】

30) 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】

31) 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】

32) 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】

33) 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】

34) 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】

35) 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】

36) 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】

37) 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）

38) 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】

39) 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】

40) 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】

41) 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】

42) 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】

43) 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】

44) 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】

45) 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】

46) 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】

47) 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】

48) 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】

49) 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】

50) 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】

チオテパ

製造販売承認申請

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

大日本住友製薬株式会社

2.7.2 で使用した参考文献

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】

2.7.3 で使用した参考文献

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】

2.7.4 で使用した参考文献

1) 「テスパミン®注射液」添付文書.大日本住友製薬株式会社. 【5.4.128】
2) 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】
3) 「TEPADINA®」SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. ADIENNE Pharma & Biotech 社. 【5.4.124】

国内の後方視的研究の報告（小児固形腫瘍）

4) 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】
5) 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】
6) 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】
7) 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】
8) 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】
9) 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】
10) 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】

11) 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】

12) 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】

13) 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】

14) 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】

15) 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】

16) 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】

17) 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】

18) 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】

19) 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】

20) 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】

21) 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】

22) 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）

23) 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】

24) 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】

25) 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】

26) 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】

27) 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】

28) 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】

29) 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】

30) 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】

31) 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】

32) 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】

33) 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】

34) 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】

35) 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】

36) 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】

37) 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）

38) 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】

39) 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】

40) 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】

41) 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】

42) 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】

43) 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】

44) 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】

45) 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】

46) 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】

47) 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】

48) 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】

49) 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】

50) 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】

チオテパ

製造販売承認申請

CTD 第２部（案）

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

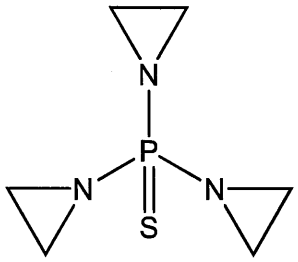
大日本住友製薬株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1　DSP-1958 の薬物動態試験（DA901012）.....6

【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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸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
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部腫瘍共同研究グループ
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
eGFR	estimated glemerular filtration rate	推算糸球体濾過量
HBc	hepatitis B core	－
HBs	hepatitis B surface	－
HCV	hepatitis C virus	－
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
PS	performance status	パフォーマンス・ステータス

略号	省略しない表現	日本語
PT	Preferred term	MedDRA 基本語
SOC	system organ class	MedDRA 器官別大分類
$t_{1/2}$	terminal elimination halflife	生物学的半減期
TEAE	treatment emergent adverse event	—
TEPA	N,N',N''-triethylenephosphoramide	N,N',N''-トリエチレンホスホルアミド
Vz	volume of distribution	分布容積
λz	terminal elimination rate constant	終末相の消失速度係数

【臨床試験一覧表】

試験名・試験番号（資料番号）	試験の目的	試験デザイン	対象	投与期間 投与量 投与方法	被験者数	試験の進行状況、報告書の種類	資料区分
DSP-1958 の薬物動態試験 DA901012 （5.3.3.2.01）	主要目的：小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者及び悪性リンパ腫患者を対象に、自家造血幹細胞移植の前治療として DSP-1958 を静脈内投与したときの薬物動態を検討する。	非盲検、無対照、多施設共同試験	自家造血幹細胞移植を施行する予定の小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者及び悪性リンパ腫患者	＜小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者＞ 投与量：200 mg/m^2/日 投与期間：4 日間 投与方法：HSCT 予定日の 12 日前、11 日前、5 日前及び 4 日前に 24 時間かけて静脈内に点滴投与 ＜悪性リンパ腫患者＞ 投与量：200 mg/m^2/日 投与期間：2 日間 投与方法：HSCT 予定日の 4 日前及び 3 日前に 2 時間かけて静脈内投与	19 名 （小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者：9 名、悪性リンパ腫患者：10 名）	完了、完全な報告書	評価

HSCT：造血幹細胞移植

2.7.6.1　DSP-1958 の薬物動態試験（DA901012）

評価資料：5.3.3.2.01

2.7.6.1.1　試験方法の概略

治験の標題：	DSP-1958 の薬物動態試験
実施医療機関：	本治験は日本の 7 医療機関で実施した。

目的：

主要目的：

小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者及び悪性リンパ腫患者を対象に、自家造血幹細胞移植の前治療として DSP-1958 を静脈内投与したときの薬物動態を検討する。

副次目的：

1) 小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者及び悪性リンパ腫患者を対象に、自家造血幹細胞移植の前治療として DSP-1958 を静脈内投与したときの安全性を検討する。
2) 小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者及び悪性リンパ腫患者を対象に、自家造血幹細胞移植の前治療として DSP-1958 を静脈内投与したときの有効性を、以下の指標を用いて検討する。
   - 骨髄抑制率、生着率、生着までの日数、100 日生存率

治験方法：

本治験は自家造血幹細胞移植を施行する予定の小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者及び悪性リンパ腫患者を対象に、自家造血幹細胞移植の前治療として DSP-1958 を静脈内投与したときの薬物動態を検討する非盲検、無対照、多施設共同試験である。小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者では 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。

本治験は前治療期及び移植期で構成した。造血幹細胞移植施行日を HSCT Day 0 とした。

1) 前治療期

   プロトコール治療開始日から造血幹細胞移植施行前日（HSCT Day −1）までを前治療期とした。

2) 移植期

   造血幹細胞移植施行日から造血幹細胞移植 28 日後（HSCT Day 28）までを移植期とした。

予後調査は、すべての被験者の造血幹細胞移植 100 日後の転帰が確認されるまで適宜行った。

目標被験者数：

薬物動態評価可能被験者として、16 歳未満の小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者で 3 名、悪性リンパ腫患者で 3 名を必須とし、全体で 15 名

対象疾患、選択基準・除外基準：
＜対象疾患＞
自家造血幹細胞移植を施行する予定の小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者及び悪性リンパ腫患者
＜選択基準＞

1) 2 歳以上の小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者、又は 16 歳以上の悪性リンパ腫患者で、自家造血幹細胞移植のための造血幹細胞（CD34 陽性細胞 2×10^6 個/kg 又は有核細胞 1×10^8 個/kg）採取が完了している患者（性別は問わない）。
2) 以下に定める者が本治験の目的・内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け理解し、その者から自由意思による同意を文書で得られた患者。
   - 20 歳以上の場合：本人
   - 16 歳以上 20 歳未満の場合：代諾者に加えて本人
   - 16 歳未満の場合：代諾者
   - 年齢にかかわらず、意識障害、認知機能障害や失語などのために説明内容の理解・同意が困難である場合：代諾者

   なお、いずれの患者も本人から同意を得る際、説明内容の理解・同意が可能であっても神経症状によって書字が困難で署名が得られない場合は、被験者が署名できない背景及び被験者と立会人との関係を立会人が記録し署名することによって被験者が自由意思による同意を示したことを証することとする。
3) 妊娠可能な女性の場合は、登録前の妊娠検査（尿）が陰性の患者。
4) 妊娠可能な女性又は妊娠可能なパートナーを有する男性の場合は、プロトコール治療開始日からプロトコール治療終了 90 日後まで、禁欲的な生活習慣を実行するか又は適切な避妊法を使用する意思のある患者。
5) 登録前 14 日（2 週前の同一曜日を含む）以内の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0～2 の患者。
6) 登録前 14 日（2 週前の同一曜日を含む）以内の検査で、以下のすべての基準を満たしている患者。
   - AST：施設基準値上限の 3 倍以内
   - ALT：施設基準値上限の 3 倍以内
   - γ-GTP：施設基準値上限の 2.5 倍以内
   - 総ビリルビン：施設基準値上限の 1.5 倍以内
   - クレアチニン：施設基準値上限の 1.5 倍以内
   - 左室駆出率：≥50%
7) 登録前 14 日（2 週前の同一曜日を含む）以内の検査で、推算糸球体濾過量（eGFR）が 18 歳以上で 60 mL/min/1.73 m^2 以上、18 歳未満で 100 mL/min/1.73 m^2 以上の患者。

   【eGFR（mL/min/1.73 m^2）計算式】

   12 歳以上：$194\times$ 血清クレアチニン（mg/dL）$^{-1.094}\times$ 年齢$^{-0.287}$（女性は $\times 0.739$）

12 歳未満：0.35 ×［身長（m）／血清クレアチニン（mg/dL）］× 100

＜除外基準＞

1) プロトコール治療開始前 20 日（3 週前の同一曜日は含まない）以内に原疾患に対する他の治療を行った患者。ただし、造血幹細胞採取のための処置は除く。
2) プロトコール治療開始前 90 日以内に生ワクチンを投与した患者。
3) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、又は授乳中の患者。
4) 薬剤の代謝又は排泄に影響する可能性のある障害を合併しているか既往のある患者。
5) プロトコール治療開始前 27 日（4 週前の同一曜日は含まない）以内に他の治験又は製造販売後臨床試験に参加[注)] していた患者。
   注）治験薬又は試験薬の投与開始から最終観察までを参加とする。生存期間など予後調査のみの場合は該当しない。
6) 活動性の感染症のある患者。
7) チオテパ及びマクロゴール 400 含有製品に対して重篤な過敏症を有する患者。小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者ではメルファラン、悪性リンパ腫患者ではブスルファンに対して重篤な過敏症を有する患者。
8) 登録前検査で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV 抗体が陽性の患者。ただし、HBs 抗体単独陽性においては、B 型肝炎ワクチン接種歴が明らかである場合は組み入れ可とする。
9) 静脈からの採血が困難な患者。
10) 処置が必要な心嚢水、胸水若しくは腹水がある患者、又は心嚢水、胸水若しくは腹水に対して登録前 14 日（2 週前の同一曜日を含む）以内に処置を行った患者。
11) プロトコール治療開始前 13 日（2 週前の同一曜日は含まない）以内にグレープフルーツ含有食品、及びセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取した患者。
12) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者。
13) メルファランとの併用に際し、十分な補液の投与及び頻回の輸血が困難であると考えられる患者。
14) 6 ヵ月以内（造血幹細胞移植施行日を起点とする）に造血幹細胞移植を受けた患者。

被験薬、投与量及び投与方法、ロット番号：

＜治験薬＞DSP-1958 注 100 mg（ロット番号：16037、17008）

小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者：200 mg/m^2 を 24 時間かけて静脈内に点滴投与

悪性リンパ腫患者：200 mg/m^2 を 2 時間かけて静脈内投与

投与期間：

小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者：4 日間（造血幹細胞移植予定日の 12、11、5 及び 4 日前）

悪性リンパ腫患者：2 日間（造血幹細胞移植予定日の 4 及び 3 日前）

プロトコール治療

(1)　小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者

DSP-1958 200 mg/m^2/日を 4 日間及びメルファラン 70 mg/m^2/日を 3 日間投与した。DSP-1958 は造血幹細胞移植予定日の 12 日前（HSCT Day −12）、11 日前（HSCT Day −11）、5 日前（HSCT Day −5）及び 4 日前（HSCT Day −4）に 200 mg/m^2 を 24 時間かけて静脈内に点滴投与し、メルファランは造血幹細胞移植予定日の 11 日前（HSCT Day −11）、5 日前（HSCT Day −5）及び 4 日前（HSCT Day −4）に 70 mg/m^2 を 1 時間かけて静脈内投与した。

造血幹細胞移植予定日の 5 日前（HSCT Day −5）及び 4 日前（HSCT Day −4）は、7 日前（HSCT Day −7）の検査で eGFR が 18 歳以上では 45 mL/min/1.73 m^2 未満、18 歳未満では 75 mL/min/1.73 m^2 未満の場合、DSP-1958 及びメルファランをいずれも中止することとした。また、被験者の状態により治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合、DSP-1958 及びメルファランのいずれも又はいずれかの休薬又は延期、あるいはメルファランの減量を可とした。

(2)　悪性リンパ腫患者

DSP-1958 200 mg/m^2/日を 2 日間及び DSP-1958 併用ブスルファン 3.2 mg/kg/日を 4 日間投与した。DSP-1958 併用ブスルファンは造血幹細胞移植予定日の 8 日前（HSCT Day −8）、7 日前（HSCT Day −7）、6 日前（HSCT Day −6）及び 5 日前（HSCT Day −5）に、0.8 mg/kg を 6 時間おきに 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与し、DSP-1958 は 4 日前（HSCT Day −4）及び 3 日前（HSCT Day −3）に、200 mg/m^2 を 2 時間かけて静脈内投与した。

被験者の状態により治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合、DSP-1958 併用ブスルファンの休薬、延期又は減量を可とした。

評価項目：

薬物動態評価項目：

主要な評価項目：

初回投与後の血漿中 DSP-1958 濃度より算出される以下の薬物動態パラメータ

- 分布容積（Vz）、クリアランス（CL）、生物学的半減期（$t_{1/2}$）

副次的な評価項目：

初回投与後の血漿中 DSP-1958 濃度より算出される以下の薬物動態パラメータ

- 終末相の消失速度定数（λz）、投与開始から投与後 t 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、投与開始から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）

初回投与後の血漿中代謝物（TEPA）濃度より算出される以下の薬物動態パラメータ

- Vz、CL、$t_{1/2}$、λz、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$

安全性評価項目：

- 有害事象及び副作用、12 誘導心電図検査、左室駆出率、臨床検査値、バイタルサイン、体重、ECOG PS

有効性評価項目：

- 骨髄抑制率、生着率、生着までの日数、100 日生存率
統計解析手法： ＜解析対象集団＞ 薬物動態解析対象集団：DSP-1958 を 1 回以上投与され、血中薬物濃度の測定結果がある被験者 安全性解析対象集団、有効性解析対象集団：DSP-1958 を 1 回以上投与された被験者 ＜薬物動態解析＞ 以下の薬物動態パラメータを算出し、疾患及び年齢（16 歳未満、16 歳以上）ごとに要約統計量を算出した。すべての薬物動態パラメータをデータ一覧表によって表示した。 -Vz、CL、$t_{1/2}$、λz、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$ DSP-1958 及びその代謝物 TEPA の血漿中濃度は、予定されたサンプル採取時点別に記述的に疾患及び年齢（16 歳以上、16 歳未満）ごとに集計した。 ＜安全性解析＞ 有害事象及び副作用：治験薬又は DSP-1958 併用ブスルファン投与開始後から造血幹細胞移植 28 日後（HSCT Day 28）の調査終了時までに発現した事象を有害事象とし、ブスルファン投与開始後から治験薬投与前までに発現した有害事象を除き、治験薬投与開始後に発現した有害事象を Treatment emergent adverse event（TEAE）とした。有害事象及び副作用、重症度別の有害事象の発現頻度を、MedDRA の器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に、対象疾患ごとに要約した。 臨床検査、バイタルサイン、体重及び安静時 12 誘導心電図、ECOG PS、左室駆出率：臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）、バイタルサイン、体重、ECOG PS、左室駆出率は、対象疾患及び評価時期ごとの検査値の分布及び一覧表を作成した。安静時 12 誘導心電図は対象疾患及び評価時期ごとの判定結果のベースラインからのシフトテーブルを作成した。

2.7.6.1.2　結果

2.7.6.1.2.1　有効性及び薬物動態

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・小児脳腫瘍9名及び悪性リンパ腫10名が薬物動態解析対象集団及び有効性解析対象集団となった。小児固形腫瘍・小児脳腫瘍 9 名では、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）、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。小児の原疾患の内訳は、固形腫瘍が 4 名（網膜芽細胞腫、神経芽腫、腎臓杆状細胞腫、ユーイング肉腫各 1 名）、脳腫瘍が 5 名（髄芽腫 3 名、非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍 2 名）であった。悪性リンパ腫 10 名では、年齢中央値 54.5 歳（範囲：35～68 歳）、平均体重 60.01 kg（範囲：42.9～83.0 kg）、原疾患は初発 4 名及び再発 6 名、移植歴なし 10 名で、原疾患の内訳は中枢神経系原発悪性リンパ腫が 9 名、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫が 1 名であった。

小児固形腫瘍・小児脳腫瘍 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・小児脳腫瘍では 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 HSCT Day −4 に 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・小児脳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・小児脳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・小児脳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。

2.7.6.1.2.2　安全性

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・小児脳腫瘍 9 名及び悪性リンパ腫 10 名が安全性解析対象集団となった。

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

（2 名）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 名）が発現した。

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

臨床検査値は、骨髄抑制により白血球数、血小板数、網状赤血球、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）などの血液学的検査がプロトコール治療開始後に大きく低下し、HSCT Day 28 までに回復傾向がみられた。ヘモグロビン、赤血球及びヘマトクリットは臨床的に問題となる大きな変動はみられなかった。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。TEAE のうち副作用は 10/10 名（100%）に 91 件発現した。発現割合が高かった TEAE は悪心及び発熱性好中球減少症で、いずれも 100%（10/10 名）に発現した。次いで下痢及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の発現割合が高く、いずれも 80.0%（8/10 名）に発現した。その他、食欲減退及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がいずれも 70.0%（7/10 名）、嘔吐及び味覚異常がいずれも 60.0%（6/10 名）に発現した。Grade 4 の TEAE としては、好中球減少症（1 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 名）、低リン酸血症（1 名）が発現した。2 名以上に発現した Grade 3 の TEAE としては、発熱性好中球減少症（10 名）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（6 名）、食欲減退（6 名）、悪心（5 名）、嘔吐（2 名）、口内炎（2 名）、口腔障害（2 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 名）が発現した。

臨床検査値は、骨髄抑制により白血球数、血小板数、網状赤血球、白血球分画（好中球、

好酸球、好塩基球、単球、リンパ球)、ヘモグロビンなどの血液学的検査がプロトコール治療開始後に大きく低下し、HSCT Day 28 までに回復傾向がみられた。赤血球及びヘマトクリットは臨床的に問題となる大きな変動はみられなかった。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、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。

表 2.7.6.1-1　TEAE の発現割合（国内第 1 相試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Subjects with any TEAE		9 (100.0%)	10 (100.0%)	19 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5 (55.6%)	10 (100.0%)	15 (78.9%)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	5 (55.6%)	10 (100.0%)	15 (78.9%)
Neutropenia	好中球減少症	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Aortic valve incompetence	大動脈弁閉鎖不全症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Cardiac arrest	心停止	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Eye disorders	眼障害	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Dry eye	眼乾燥	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Eyelids pruritus	眼瞼そう痒症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Keratitis	角膜炎	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (100.0%)	10 (100.0%)	19 (100.0%)
Diarrhoea	下痢	8 (88.9%)	8 (80.0%)	16 (84.2%)
Nausea	悪心	6 (66.7%)	10 (100.0%)	16 (84.2%)
Vomiting	嘔吐	9 (100.0%)	6 (60.0%)	15 (78.9%)
Stomatitis	口内炎	9 (100.0%)	5 (50.0%)	14 (73.7%)
Oral disorder	口腔障害	0	4 (40.0%)	4 (21.1%)
Abdominal pain	腹痛	2 (22.2%)	1 (10.0%)	3 (15.8%)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Constipation	便秘	2 (22.2%)	1 (10.0%)	3 (15.8%)
Enterocolitis	腸炎	2 (22.2%)	1 (10.0%)	3 (15.8%)
Proctalgia	肛門周囲痛	0	3 (30.0%)	3 (15.8%)
Anal inflammation	肛門の炎症	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Gastritis	胃炎	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Ascites	腹水	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Oral pain	口腔内痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (88.9%)	5 (50.0%)	13 (68.4%)
Pyrexia	発熱	4 (44.4%)	4 (40.0%)	8 (42.1%)
Malaise	倦怠感	3 (33.3%)	1 (10.0%)	4 (21.1%)
Face oedema	顔面浮腫	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Chest pain	胸痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Chills	悪寒	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Localised oedema	限局性浮腫	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (11.1%)	4 (40.0%)	5 (26.3%)
Hypersensitivity	過敏症	0	4 (40.0%)	4 (21.1%)
Engraftment syndrome	生着症候群	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (33.3%)	4 (40.0%)	7 (36.8%)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Bacterial infection	細菌感染	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Fungal infection	真菌感染	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Folliculitis	毛包炎	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Parotitis	耳下腺炎	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Pneumonia	肺炎	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Vulvitis	外陰部炎	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Excoriation	擦過傷	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Fall	転倒	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Investigations	臨床検査	8 (88.9%)	9 (90.0%)	17 (89.5%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (66.7%)	7 (70.0%)	13 (68.4%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (44.4%)	8 (80.0%)	12 (63.2%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (66.7%)	4 (40.0%)	10 (52.6%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	4 (40.0%)	4 (21.1%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	9 (100.0%)	9 (90.0%)	18 (94.7%)
Decreased appetite	食欲減退	7 (77.8%)	7 (70.0%)	14 (73.7%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	5 (55.6%)	4 (40.0%)	9 (47.4%)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	6 (66.7%)	0	6 (31.6%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	5 (55.6%)	7 (70.0%)	12 (63.2%)
Dysgeusia	味覚異常	2 (22.2%)	6 (60.0%)	8 (42.1%)
Headache	頭痛	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Somnolence	傾眠	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (44.4%)	5 (50.0%)	9 (47.4%)
Insomnia	不眠症	2 (22.2%)	3 (30.0%)	5 (26.3%)
Anxiety	不安	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Delirium	譫妄	1 (11.1%)	2 (20.0%)	3 (15.8%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	6 (66.7%)	0	6 (31.6%)
Proteinuria	蛋白尿	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Acute kidney injury	急性腎障害	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Glycosuria	糖尿	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Dysuria	排尿困難	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Haematuria	血尿	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Penile pain	陰茎痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (77.8%)	2 (20.0%)	9 (47.4%)
Epistaxis	鼻出血	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Hypoxia	低酸素症	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Pleural effusion	胸水	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Pulmonary oedema	肺水腫	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Cough	咳嗽	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Dysphonia	発声障害	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Laryngeal pain	喉頭痛	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Nasal congestion	鼻閉	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (88.9%)	7 (70.0%)	15 (78.9%)
Alopecia	脱毛症	1 (11.1%)	3 (30.0%)	4 (21.1%)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	2 (22.2%)	2 (20.0%)	4 (21.1%)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	4 (44.4%)	0	4 (21.1%)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Dry skin	皮膚乾燥	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)
Petechiae	点状出血	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)
Pruritus	そう痒症	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Dermatitis	皮膚炎	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Erythema	紅斑	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Purpura	紫斑	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Rash	発疹	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Vascular disorders	血管障害	2 (22.2%)	2 (20.0%)	4 (21.1%)
Hypertension	高血圧	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Capillary leak syndrome	毛細血管漏出症候群	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Vasculitis	血管炎	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)

- Abbreviations: TEAE = Treatment-emergent adverse event.
- TEAE is defined as adverse event with start day of medical occurrence is on or after the start day of DSP-1958 treatment.
- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 19.1.
- Within each subject, multiple reports of adverse events that map to a common System Organ Class and Preferred Term are counted only once.

表 2.7.6.1-2　DSP-1958 との因果関係が否定されなかった TEAE の発現割合（国内第 1 相試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Subjects with any TEAE related to DSP-1958		9 (100.0%)	10 (100.0%)	19 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5 (55.6%)	10 (100.0%)	15 (78.9%)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	5 (55.6%)	10 (100.0%)	15 (78.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Aortic valve incompetence	大動脈弁閉鎖不全症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Cardiac arrest	心停止	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Eye disorders	眼障害	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Eyelids pruritus	眼瞼そう痒症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (100.0%)	10 (100.0%)	19 (100.0%)
Diarrhoea	下痢	8 (88.9%)	8 (80.0%)	16 (84.2%)
Nausea	悪心	6 (66.7%)	10 (100.0%)	16 (84.2%)
Stomatitis	口内炎	9 (100.0%)	5 (50.0%)	14 (73.7%)
Vomiting	嘔吐	9 (100.0%)	4 (40.0%)	13 (68.4%)
Oral disorder	口腔障害	0	4 (40.0%)	4 (21.1%)
Abdominal pain	腹痛	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Anal inflammation	肛門の炎症	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Enterocolitis	腸炎	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Gastritis	胃炎	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Proctalgia	肛門周囲痛	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)
Ascites	腹水	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Oral pain	口腔内痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (66.7%)	2 (20.0%)	8 (42.1%)
Malaise	倦怠感	3 (33.3%)	1 (10.0%)	4 (21.1%)
Face oedema	顔面浮腫	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Pyrexia	発熱	2 (22.2%)	1 (10.0%)	3 (15.8%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Chills	悪寒	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Localised oedema	限局性浮腫	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (33.3%)	1 (10.0%)	4 (21.1%)
Bacterial infection	細菌感染	3 (33.3%)	0	3 (15.8%)
Fungal infection	真菌感染	1 (11.1%)	1 (10.0%)	2 (10.5%)
Pneumonia	肺炎	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Investigations	臨床検査	7 (77.8%)	7 (70.0%)	14 (73.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (66.7%)	6 (60.0%)	12 (63.2%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (66.7%)	4 (40.0%)	10 (52.6%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (33.3%)	4 (40.0%)	7 (36.8%)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (20.0%)	2 (10.5%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	9 (100.0%)	8 (80.0%)	17 (89.5%)
Decreased appetite	食欲減退	7 (77.8%)	7 (70.0%)	14 (73.7%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	6 (66.7%)	0	6 (31.6%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (11.1%)	2 (20.0%)	3 (15.8%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	5 (55.6%)	6 (60.0%)	11 (57.9%)
Dysgeusia	味覚異常	2 (22.2%)	6 (60.0%)	8 (42.1%)
Headache	頭痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Somnolence	傾眠	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (22.2%)	1 (10.0%)	3 (15.8%)
Anxiety	不安	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Delirium	譫妄	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Insomnia	不眠症	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (44.4%)	0	4 (21.1%)
Acute kidney injury	急性腎障害	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Glycosuria	糖尿	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Haematuria	血尿	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Proteinuria	蛋白尿	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Penile pain	陰茎痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (33.3%)	1 (10.0%)	4 (21.1%)
Pleural effusion	胸水	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Pulmonary oedema	肺水腫	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Epistaxis	鼻出血	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Laryngeal pain	喉頭痛	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Nasal congestion	鼻閉	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (88.9%)	4 (40.0%)	12 (63.2%)
Alopecia	脱毛症	1 (11.1%)	3 (30.0%)	4 (21.1%)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	2 (22.2%)	2 (20.0%)	4 (21.1%)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	4 (44.4%)	0	4 (21.1%)
Dry skin	皮膚乾燥	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor N = 9	Malignant Lymphoma N = 10	Total N = 19
Dermatitis	皮膚炎	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (10.0%)	1 (5.3%)
Pruritus	そう痒症	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Purpura	紫斑	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Vascular disorders	血管障害	2 (22.2%)	0	2 (10.5%)
Capillary leak syndrome	毛細血管漏出症候群	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)
Hypertension	高血圧	1 (11.1%)	0	1 (5.3%)

- Abbreviations: TEAE = Treatment-emergent adverse event.
- TEAE is defined as adverse event with start day of medical occurrence is on or after the start day of DSP-1958 treatment.
- TEAE related to DSP-1958 is all TEAE whose causal relationship to DSP-1958 is "Possibly", "Probably" or "Definitely".
- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 19.1.
- Within each subject, multiple reports of adverse events that map to a common System Organ Class and Preferred Term are counted only once.

表 2.7.6.1-3　重篤な有害事象（国内第 1 相試験、安全性解析対象集団）

Primary Cancer	Subject Identifier for the Study	Study Site Identifier/ Age/Sex	Number of DSP-1958 Exposure (days)/ Cumulative Dose of DSP-1958 (mg/m^2)	Preferred Term/ Reported Term	AE Start Date (Day/HSCT Day)/ AE End Date (Day/HSCT Day)	AE Duration (days)	Outcome	Severity (CTCAE Grade)	Action Taken with Study Treatment (Action Taken with Busulfan)	Relationship to Study Treatment (Relationship to Busulfan)	Serious (Reason)
Pediatric Solid Tumor, Pediatric Brain Tumor	[redacted]	[redacted]/16/F	4/800	Pulmonary oedema（肺水腫）/ PULMONARY EDEMA	[redacted](25/12)/ *[redacted](44/31)	20	RECOVERING/RESOLVING	Grade 4	NOT APPLICABLE	DEFINITE	Yes(2)
	[redacted]	[redacted]/2/M	4/800	Cardiac arrest（心停止）/ CARDIAC ARREST	[redacted](15/2)/ [redacted](25/12)	11	FATAL	Grade 5	NOT APPLICABLE	PROBABLE	Yes(1,2)

- Abbreviations: Sex: M = Male, F = Female, HSCT = Hematopoietic Stem Cell Transplantation.
- Reason for Serious adverse event: 1 = Results in death; 2 = Life Threatening; 3 = Hospitalization; 4 = Significant Disability; 5 = Congenital Anomaly or Birth Defect; 6 = Other Medically Important Event.
- If Reason for Serious adverse event is 1(Results in death), AE End Date is the Date of Death.
* = the last visit date of a subject.
- MedDRA Version 19.1.

死亡、重篤な有害事象及び特に重要な有害事象の叙述

【被験者番号：[redacted] 有害事象名：心停止

Treatment:	DSP-1958	First Dose:	Day 1	Last Dose:	Day 10

Study Termination:

Study Day:	Day -6	Category:	LEGAL REPRESENTATIVE	Reason:	INFORMED CONSENT OBTAINED BY LEGAL REPRESENTATIVE
Study Day:	Day 13	Category:	HSCT	Reason:	HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION
Study Day:	Day 25	Category:	SURVIVAL FOLLOW-UP	Reason:	DEATH
Study Day:	Day 25	Category:	END OF STUDY	Reason:	CARDIAC ARREST

Age (years):	2	Gender:	Male	Race/Ethnicity:	ASIAN/NOT HISPANIC OR LATINO
Weight (kg):	10.0	Height (cm):	78.4		

Complication:

System:	Diagnosis / Condition:
Gastrointestinal disorders	CONSTIPATION
Injury, poisoning and procedural complications	RADIATION DERMATITIS
General disorders and administration site conditions	EDEMA FACE
General disorders and administration site conditions	EDEMA LIMBS

Adverse Events (reported term/Preferred Term):

CARDIAC ARREST/Cardiac arrest

Onset Day:	End Day:	Serious:	Relationship to DSP-1958:	Relationship to Busulfan:	Toxicity Grade:
Day 15	Day 25	Y	PROBABLE		5

Action Taken with DSP-1958:	Action Taken with Busulfan:	Outcome:
NOT APPLICABLE		FATAL

Drugs taken prior to the onset of the serious adverse event

Start Day:	Stop Day:	Drug Name:	Route:	Indication:
Before	Day 15	olopatadine hydrochloride	ORAL	COMPLICATION
Before	Day 1	dexamethasone	ORAL	COMPLICATION
Before	Day 9	famotidine	ORAL	PROTECTION OF GASTRIC MUCOSA
Before	Day 4	lactulase	ORAL	COMPLICATION
Day 1	Day 15	ursodeoxycholic acid	INTRAVENOUS	PROTECTION OF LIVER
Day 1	Day 10	graniseiron hydrochloride	INTRAVENOUS	PRIVENTION OF VOMITING
Day 1	Day 4	magnesium oxide	ORAL	COMPLICATION

Drugs taken prior to the onset of the serious adverse event

Start Day:	Stop Day:	Drug Name:	Route:	Indication:
Day 1	Day 23	heparin sodium	INTRAVENOUS	PROTECTION OF THROMBUS
Day 2	Day 3	hydrocortisone	TRANSDERMAL	COMPLICATION
Day 2	Day 2	bisacodyl	RECTAL	COMPLICATION
Day 3	Day 11	ramosetron hydrochloride	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 5	Day 11	freeze-dried polyethlene glycol treated human normal immunoglobulin	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 5	Day 15	piperacillin hydrate tazobactam	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 5	Day 5	procaterol hydrochloride hydrate	NASAL	ADVERSE EVENT
Day 6	Day 6	bisacodyl	RECTAL	COMPLICATION
Day 9	Day 9	domethyl isopropylazulene	TRANSDERMAL	ADVERSE EVENT
Day 9	Day 15	acetaminophen	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 9	Day 10	lidcaine	OTHER(GARGLE)	ADVERSE EVENT
Day 9	Day 10	glycerin	OTHER(GARGLE)	ADVERSE EVENT
Day 9	Day 10	sodium bicarbonate	OTHER(GARGLE)	ADVERSE EVENT
Day 9	Day 11	isotonic sodium chloride solution	OTHER(GARGLE)	ADVERSE EVENT
Day 9	Day 23	fentanyl	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 10	Day 14	teicoplanin	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 10	Day 25	micafugin sodium	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 10	Day 25	famotidine	INTRAVENOUS	PROTECTION OF GASTRIC MUCOSA
Day 12	Day 12	metoclopramide hydrochloride	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 13	Day 13	hydrocortisone sodium succinate	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 13	Day 16	human haptoglobin	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 13	Day 13	d-chlorpheniramine maleate	INTRAVENOUS	PRIVENTION OF ALLERGIC REACTION
Day 13	Day 17	milrinone	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 15	Day 16	potessium chloride	INTRAVENOUS	ELECTROLYTE CONTROL
Day 15	Day 17	amiodarone hydrochloride	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 15	Day 16	rocuronium bromide	INTRAVENOUS	SEDATION
Day 15	Day 16	domethyl isopropylazulene	TRANSDERMAL	ADVERSE EVENT
Day 15	Day 15	ketamine hydrochloride	INTRAVENOUS	SEDATION
Day 15	Day 15	manatetrenone	INTRAVENOUS	ALIMENTATION
Day 15	Day 16	nicardipine hydrochloride	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 15	Day 25	norepinephrine	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 15	Day 20	doripenem hydrate	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 15	Day 25	filgrastim	INTRAVENOUS	INCREASE PROMOTION OF HEMOCYTE
Day 15	Day 16	sodium bicaebonete	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 15	Day 25	adrenalin	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 15	Day 23	calcium gluconate hydrate	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT

Drugs taken prior to the onset of the serious adverse event				
Start Day:	Stop Day:	Drug Name:	Route:	Indication:
Day 15	Day 20	human serum albmin	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 1	Day 15	furosemide	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT

年月日	Study Day	経過
[redacted]	Day −6	DSP-1958 について同意を取得した。
[redacted]	Day −3	胸水を認めていたが、コントロール良好にて治験期間中に治療が必要とならない程度であると判断した。他、登録基準を満たしたため登録を実施。
[redacted]	Day 1	1 日目 DSP-1958 投与開始。顎周囲に浮腫あり。
[redacted]	Day 2	2 日目 DSP-1958 投与及びメルファラン投与。顎周囲に浮腫あり、体重増加も認め必要時ラシックス投与開始。
[redacted]	Day 3	DSP-1958 投与終了。夜間の尿量低下、顔面、頸部浮腫、嘔吐、食欲低下あり。
[redacted]	Day 4	体重増加は認めないが、尿量低下、顔面浮腫著明。
[redacted]	Day 5	24 時間畜尿クレアチニンクリアランスは問題なし、CRP 上昇を認め抗菌薬投与開始。
[redacted]	Day 8	顔面浮腫、粘膜障害軽度認めるが、全身症状問題なく 2 週目/1 日目の DSP-1958 及びメルファラン投与実施。
[redacted]	Day 9	2 週目/2 日目の DSP-1958 及びメルファラン投与実施。
[redacted]	Day 10	DSP-1958 投与終了。口腔内疼痛あり、顔面浮腫認めるも著変なし。
[redacted]	Day 13	全身症状著変なく、自家末梢血幹細胞移植実施。実施後、嘔吐認めるが他アレルギー症状等なし。
[redacted]	Day 15	早朝 SpO_2 : 90 前半のため酸素吹き付け実施。顔面浮腫あり、喀痰増加、呻吟、喘鳴あり。胸部レントゲンにて両側胸水貯留及び肺門部陰影の増強を認めた。発熱認めないが CRP 陽性のため感染の可能性あり。15 時過ぎ 血小板輸血後より呼吸回数増加。16 時 30 分頃 痙攣、眼球一点凝視、SpO_2 低下、心拍数低下にて気道確保及び人工呼吸実施後、SpO_2 上昇、心拍数回復し ICU 緊急転棟となった。ICU 入室時、意識レベル低下、心エコー実施にて心臓の動きが確認出来ず心肺蘇生を実施したが、反応せず体外循環式心肺蘇生術を実施。心室粗動を認めたため、除細動を行い洞調律に回復し心収縮及び脈圧を認めた。
[redacted]	Day 16	心嚢液及び胸水除去のため、緊急手術を実施し左房にベント留置、心嚢・胸腔ドレーンを挿入し人工透析にて除水開始。深夜に左胸腔より出血を認めたため、緊急止血術を行った。
[redacted]	Day 18	中枢神経評価のために脳波と頭部 CT を実施。脳波:アーチファクトが多く正確な評価は困難だが、脳波活動は極めて低電位。頭部 CT:脳浮腫著しく意識回復は極めて低い。胸部レントゲン:両肺野は変わらずすりガラス様だが、透過性は良い。左肺の過膨張所見も改善しているが、左中肺野に無気肺の陰影、外側に陰影あり。心肺機能改善傾向のため、体外式膜型人工肺離脱を検討。
[redacted]	Day 19	体外式膜型人工肺離脱完了。人工透析にて除水継続し、感染治療を行い呼吸・循環についても経過を観察。
[redacted]	Day 21	CRP・プレセプシンの急増を認め、投与薬剤変更し経過観察。
[redacted]	Day 22	体外式膜型人工肺離脱後強心剤増量でも循環は不安定であり、肺機能は良いが自発呼吸なし。瞳孔が徐々に散大しており、脳ヘルニアが疑われる。
[redacted]	Day 23	白血球数増加傾向、炎症反応改善傾向だが、重度の低酸素性虚血性脳症(脳波

年月日	Study Day	経過
		低電位、脳浮腫著明、右眼瞳孔散大悪化、対光反射なし)脳ヘルニアも疑われる状態のため人工透析を離脱し、一般病棟へ転棟しターミナルケアに移行した。
[redacted]	Day 25	早朝より心拍数及び血圧の低下を示すことが増えた。19 時 30 分頃より SpO_2 は 100%と安定しているが、心拍数が 40 台を示すようになり、徐々に低下し、20 時 15 分に死亡確認がされた。

Study Day：治療期の治験薬投与開始日を Day 1（第 1 日）とした。

＜治験担当医師の見解＞

浮腫に対しては適宜、フロセミドを投与し管理していたが、急激な胸水及び心嚢液増加により、肺が圧迫され呼吸状態が悪化し心停止に至ったと考えられる。

胸水及び心嚢液の増加は感染による可能性も否定できないが治験薬及び併用薬であるメルファランによるものの可能性も否定できないと判断した。

＜治験依頼者の見解＞

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

【被験者番号：[redacted] 有害事象名：肺水腫

Treatment:	DSP-1958	First Dose:	Day 1	Last Dose:	Day 10

Study Termination:

Study Day:	Day -7	Category:	LEGAL REPRESENTATIVE	Reason:	INFORMED CONSENT OBTAINED BY LEGAL REPRESENTATIVE
Study Day:	Day -7	Category:	SUBJECT	Reason:	INFORMED CONSENT OBTAINED
Study Day:	Day 13	Category:	HSCT	Reason:	HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION
Study Day:	Day 44	Category:	END OF STUDY	Reason:	COMPLETED
Study Day:	Day 91	Category:	SURVIVAL FOLLOW-UP	Reason:	DEATH
Study Day:	Day 91	Category:	SURVIVAL FOLLOW-UP	Reason:	PNEUMONITIS

Age (years):	16	Gender:	Female	Race/Ethnicity:	ASIAN/NOT HISPANIC OR LATINO
Weight (kg):	36.6	Height (cm):	157.2		

Complication:

System:	Diagnosis / Condition:
Endocrine disorders	PANHYPOPITUITARISM
Endocrine disorders	CENTRAL DIABETES INSIPIDUS
Infections and infestations	CHRONIC SINUSITIS
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	ALLERGIC RHINITIS

Adverse Events (reported term/Preferred Term):					
PULMONARY EDEMA/Pulmonary oedema					
Onset Day:	End Day:	Serious:	Relationship to DSP-1958:	Relationship to Busulfan:	Toxicity Grade:
Day 25	Day 44	Y	DEFINITE		4

Action Taken with DSP-1958:	Action Taken with Busulfan:	Outcome:
NOT APPLICABLE		RECOVERING/RESOLVING

Drugs taken prior to the onset of the serious adverse event

Start Day:	Stop Day:	Drug Name:	Route:	Indication:
Before	Day 13	valaciclovir hydrochloride	ORAL	PRIVENTION OF VIRUS INFECTION
Before	Day 7	fexofenadine hydrochloride	ORAL	COMPLICATION
Before	Day 30	carbocisteine	ORAL	COMPLICATION
Before	Day 30	hydrocortisone	ORAL	COMPLICATION
Before	Ongoing	levothyroxin sodium hydrate	ORAL	COMPLICATION
Day 3	Day 55	desmopressin acetate bhydrate	ORAL	COMPLICATION
Before	Day 53	heparin sodium	INTRAVENOUS	PRIVENTION OF THROMBUS
Before	Day 24	ursodeoxycholic acid	ORAL	PROTECTION OF LIVER
Before	Day 30	olopatadine hydrochloride	ORAL	COMPLICATION
Day 1	Day 12	famotidine	INTRAVENOUS	PROTECTION OF GASTRIC MUCOSA
Day 1	Day 1	palonosetron hydrochloride	INTRAVENOUS	PRIVENTION OF VOMITING
Day 2	Day 56	furosemide	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT, OTHER(PRIVENTION OF EDEMA)
Day 3	Day 3	palonosetron hydrochloride	INTRAVENOUS	PRIVENTION OF VOMITING
Day 8	Day 10	dexamethasone	ORAL	COMPLICATION
Day 8	Day 8	palonosetron hydrochloride	INTRAVENOUS	PRIVENTION OF VOMITING
Day 9	Day 30	domethyl isopropylazulene	TOPICAL	ADVERSE EVENT
Day 9	Day 58	loperamide hydrochloride	ORAL	ADVERSE EVENT
Day 10	Day 43	sodium bicarbonate	OTHER(GARGLE)	ADVERSE EVENT
Day 10	Day 14	cefmetazole sodium	INTRAVENOUS	PRIVENTION OF BACTERIAL INFECTION
Day 10	Day 10	palonosetron hydrochloride	INTRAVENOUS	PRIVENTION OF VOMITING
Day 10	Day 30	teicoplanin	INTRAVENOUS	PRIVENTION OF BACTERIAL INFECTION
Day 10	Day 34	fentanyl citrate	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 10	Day 43	lidcaine	OTHER(GARGLE)	ADVERSE EVENT

Drugs taken prior to the onset of the serious adverse event

Start Day:	Stop Day:	Drug Name:	Route:	Indication:
Day 10	Day 43	glycerin	OTHER(GARGLE)	ADVERSE EVENT
Day 10	Day 43	sodium bicardonate	OTHER(GARGLE)	ADVERSE EVENT
Day 10	Day 43	isotnic sodium chloride solution	OTHER(GARGLE)	ADVERSE EVENT
Day 11	Day 12	metoclopramide hydrochloride	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 11	Day 11	ramosetron hydrochloride	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 11	Day 24	flurbiprofen axetil	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 12	Day 12	loxoprpfen sodium hydrate	ORAL	ADVERSE EVENT
Day 12	Day 15	acetaminophen	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 13	Day 17	cefepime dihydrochloide hydrate	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 13	Day 13	human haptoglobin	INTRAVENOUS	PRIVENTION OF BACTERIAL INFECTION
Day 13	Day 13	d-chlorphenira mine maleate	INTRAVENOUS	PRIVENTION OF ALLERGIC REACTION
Day 13	Day 31	famotidine	INTRAVENOUS	PROTECTION OF GASTRIC MUCOSA
Day 13	Ongoing	hydrocortisone sodium succinate	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 14	Day 28	aciclovir	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 15	Day 17	micafugin sodium	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 15	Day 15	human normal immunoglobulin G	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 16	Day 26	zinc oxide ointment	TOPICAL	PRIVENTION OF ANAL MUCOSITIS
Day 17	Day 19	acetaminophen	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 17	Ongoing	caspofungin acetate	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 17	Day 17	human normal immunoglobulin G	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 17	Day 37	doripenem hydrate	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 18	Day 30	fentanyl	TRANSDERMAL	ADVERSE EVENT
Day 18	Day 24	lenograstim	INTRAVENOUS	INCREASE PROMOTION OF HEMOCYTE
Day 20	Day 24	metronidazole	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 20	Day 21	nicardipine hydrochoride	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 21	Day 72	potassium chloride	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 22	Day 40	nifedipine	ORAL	ADVERSE EVENT
Day 22	Day 28	voriconazole	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 22	Day 22	metoclopramide hydrochloride	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 23	Day 23	human normal immunoglobulin G	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 23	Day 30	calcium gluconate hydrate	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT
Day 25	Day 27	filgrastim	INTRAVENOUS	INCREASE PROMOTION OF HEMOCYTE
Day 25	Day 49	ursodeoxycholic acid	ORAL	PROTECTION OF LIVER

Drugs taken prior to the onset of the serious adverse event				
Start Day:	Stop Day:	Drug Name:	Route:	Indication:
Day 25	Day 25	freaze-dried conceutrated human antithrombin 3	INTRAVENOUS	PRIVENTION OF THROMBUS
Day 25	Day 32	thrombomodulin alfa	INTRAVENOUS	PRIVENTION OF THROMBUS
Day 4	Day 55	carperitide	INTRAVENOUS	ADVERSE EVENT

年月日	Study Day	経過
[redacted]	Day −33	DSP-1958 について同意を取得したが、CRP 低下傾向だがまだ高値のため、抗生剤治療で経過を観察。
[redacted]	Day −23	肝機能上昇が認められ、抗生剤を変更し治療を継続。
[redacted]	Day −7	CRP、肝機能改善のため、DSP-1958 について再同意を取得。
[redacted]	Day 1	1 日目 DSP-1958 投与開始。
[redacted]	Day 2	2 日目 DSP-1958 投与及びメルファラン投与。
[redacted]	Day 3	DSP-1958 投与終了。全身状態良好もやや貧血進行し輸血実施。
[redacted]	Day 7	咽頭痛 G1、口腔粘膜炎 G2。
[redacted]	Day 8	全身症状問題なく 2 週目/1 日目の DSP-1958 及びメルファラン投与実施。
[redacted]	Day 9	2 週目/2 日目の DSP-1958 及びメルファラン投与実施。下痢 G1。
[redacted]	Day 10	DSP-1958 投与終了。口腔粘膜炎 G3。
[redacted]	Day 11	嘔吐 G1。
[redacted]	Day 13	自家末梢血幹細胞移植実施。CRP 上昇も発熱なし。
[redacted]	Day 14	両下肢浮腫 G1。1/20 の細菌培養にて口腔・尿にカンジダ（+）、便にディフィシル（+）を認めた。
[redacted]	Day 18	両下肢浮腫 G2。
[redacted]	Day 19	高血圧 G1 にて降圧剤投与開始。
[redacted]	Day 22	心エコーにて肺高血圧を認めた。血圧安定、低酸素症 G2。
[redacted]	Day 23	CRP 改善傾向、生着を確認。
[redacted]	Day 24	腎機能悪化（浮腫、体重増加、尿量減少、蛋白尿、Cre 上昇）、譫妄 G1。
[redacted]	Day 25	低酸素症 G3、酸素マスクにて G0 に改善、CRP 低下傾向胸部レントゲンにて胸水貯留・肺水腫の疑いあり。
[redacted]	Day 26	胸部レントゲン：著変なし。
[redacted]	Day 28	胸部レントゲン：胸水貯留・心拡大、CT：胸水・腹水・心嚢液貯留あり、真菌による臓器内結節認めず。心エコー：心機能保たれているが、心拡大を認めた。心嚢液貯留によるものと考えられるが、穿刺の適応なく利尿剤を継続。
[redacted]	Day 29	呼吸数増加、酸素マスクを外すと SpO_2 51%まで低下を認め、呼吸苦により多呼吸となる。体動により SpO_2 不安定となり、チアノーゼを伴う SpO_2 も認めた。胸部レントゲン：CTR 64%から 56%に改善、胸水も減少傾向だが、透過性低下は進行。浮腫（顔面・四肢）は改善傾向。
[redacted]	Day 30	早朝：酸素マスクが外れると SpO_2 60%台まで低下し、マスク装着にて 83%～95%、呼吸数 12～14 回、脈拍 100～110 回。19 時：酸素マスクが外れると SpO_2 40%台まで低下を認め、肺水腫による急性呼吸窮迫症候群と判断し、人

年月日	Study Day	経過
		工呼吸管理・除水が必要と判断されICUに転棟となった。CT：両側スリガラス陰影悪化、両側胸水貯留（右＞左）、2/7と比較し胸水・心嚢液は改善傾向。
[redacted]	Day 31	胸部レントゲン：肺野透過性改善傾向。酸素化改善傾向。
[redacted]	Day 32	血圧高値にて降圧剤投与開始。
[redacted]	Day 34	胸部レントゲン：肺野透過性改善傾向、酸素化改善傾向のため抜管し、非侵襲的陽圧換気に変更した。CCrの改善は乏しく持続的血液透析を継続。
[redacted]	Day 36	腎機能の回復は十分ではないが、自尿量は問題なく持続的血液透析を離脱し間欠的透析に切換えた。非侵襲的陽圧換気も離脱し酸素マスクに変更したが、酸素化悪化なし。
[redacted]	Day 38	心エコー：EF＞60%、心嚢液はやや増加し、中等度貯留を認めるが穿刺する程度ではなく、エコー上心機能は保たれている。CCrは悪化なし。CRP急上昇を認めたため、抗菌剤再開した。呼吸状態悪化したため、非侵襲的陽圧換気再開した。
[redacted]	Day 39	胸部レントゲン：両肺野透過性低下あり心拡大著明で、昨日より浸潤影増悪を認めた。CCrは著変なし。CRP更に上昇し、抗菌剤追加投与した。
[redacted]	Day 40	胸部レントゲン：両肺野透過性低下、斑状・浸潤影悪化のため利尿剤投与開始した。CRPは低下傾向。
[redacted]	Day 41	胸部レントゲン：両肺野透過性低下はあるが、昨日より改善、斑状・浸潤影改善傾向したため非侵襲的陽圧換気から高濃度酸素に切換えた。除水に伴い呼吸改善。CRPも低下傾向。離床開始した。
[redacted]	Day 42	胸部レントゲン：心拡大なし、朝から夕方にかけて両肺野透過性は格段に改善した。腎機能も改善傾向。
[redacted]	Day 43	酸素化は昨日より悪化は認めるが、レントゲン上著変なし。SpO_2も100%、呼吸10台後半を維持出来ているため一般病棟へ転棟となった。
[redacted]	Day 44	状態変わらず、飲水開始。
[redacted]	Day 48	呼吸苦なく、胸部レントゲン上も悪化も認めず。
[redacted]	Day 49	胸部～骨盤CT：右胸水は消失、左胸水は僅かに残存。両肺にびまん性にすりガラス斑状影や肺血管が埋もれて見えない状態は認めるが前回より明らかな改善を認める。心拡大は軽減、心嚢液減少、肺門・縦隔リンパ節に有意腫大なし、腹水減少、腸管浮腫改善。
[redacted]	Day 50	呼吸苦なく、高濃度酸素の漸減を開始。
[redacted]	Day 52	呼吸及びSpO_2安定しているため、高濃度酸素を中止し、経鼻酸素に変更。夜間や体動によりSpO_2やや低下するがすぐに回復、呼吸苦なし。酸素カヌラが外れるとSpO_2は80台まで低下するが、装着にてスムーズに回復を認める。
[redacted]	Day 56	CVカテーテルの1本が詰まり、ルート確保のためPICCを鎮静下にて挿入。
[redacted]	Day 57	左側腹部に痛み・痒み及び小発疹あり。血中水痘・帯状疱疹ウイルス1300000コピー/mLを認め播種性帯状疱疹と診断され隔離のために感染症病棟へ転棟となった。
[redacted]	Day 58	$SpO_2$90台前半、呼吸様式の変化あり。胸部CT：胸水増加、肺のすりガラス影増強、心嚢液やや増加、腹水増加、腸管浮腫あり、利尿強化開始。鎮静下にてCV抜去を実施。
[redacted]	Day 59	胸部レントゲン：肺野透過性わずかに改善。
[redacted]	Day 70	隔離解除にて一般病棟へ転棟。
[redacted]	Day 73	呼吸状態悪化し、挿管しCT実施。縦隔気腫と診断され治療開始となった。

Study Day：治療期の治験薬投与開始日を Day 1（第 1 日）とした。

＜治験担当医師の見解＞

胸水及び心嚢液増加に対し除水を行っていたが、それに引き続いてびまん性肺胞障害が急激に生じ急性呼吸窮迫症候群に至り、呼吸状態が急速に悪化したと考えられる。

上記原因は感染による可能性も否定できないが治験薬及び併用薬であるメルファランによるものの可能性も否定できないと判断した。

Day 73* に発生した縦隔気腫は今までの治療による肺への負担によるものと考えられ、治験薬との関連はないと判断した。

Day 57* に発症した全身性帯状疱疹をきっかけに縦隔気腫、間質性肺炎を発症し肺線維症の進行により Day 91* に死亡した。

＜治験依頼者の見解＞

治験薬との因果関係は否定できないと判断する。

2.7.6.1.2.3　結論

日本人小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者及び悪性リンパ腫患者を対象に、自家 HSCT の前治療として DSP-1958 を静脈内投与したとき、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。

*新薬承認情報提供時に治験薬投与開始からの日に置き換え