

審査報告書

令和2年2月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] リサイオ点滴静注液 100 mg
[一 般 名] チオテパ
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成31年3月29日
[剤 形 ・ 含 量] 1バイアル (2.5 mL) 中にチオテパ 100 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、感染症、骨髄抑制、出血、肺水腫・浮腫・体液貯留、腎機能障害、胃腸障害、皮膚障害、血栓性微小血管症、肝中心静脈閉塞症/類洞閉塞症候群及び間質性肺疾患について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

小児悪性固形腫瘍 下記疾患における自家造血幹細胞移植の前治療
悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍

(下線部追加、取消線部削除)

[用法及び用量]

＜悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療＞

ブスルファンとの併用において、通常、成人にはチオテパとして1日1回5 mg/kgを2時間かけて点滴静注し、これを2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療＞

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

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年 12 月 4 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	リサイオ点滴静注液 100 mg
〔一 般 名〕	チオテパ
〔申 請 者〕	大日本住友製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 31 年 3 月 29 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル (2.5 mL) 中にチオテパ 100 mg を含有する注射剤
〔申請時の効能・効果〕	小児悪性固形腫瘍 <u>下記疾患</u> における自家造血幹細胞移植の前治療 悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍 (下線部追加、取消線部削除)
〔申請時の用法・用量〕	＜悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療＞ <u>ブスルフェンとの併用において、通常、成人には、チオテパとして 1 日 1 回 5 mg/kg (185 mg/m²) を 2 時間かけて点滴静注する。これを 2 日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。</u> ＜小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療＞ メルファランとの併用において、通常、チオテパとして 1 日 1 回 200 mg/m² を 24 時間かけて点滴静注する。これを 2 日間連続で行い、5 日間休薬した後、さらに同用量を 2 日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。 (下線部追加)

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	12
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	13

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 American Cyanamid 社により創製されたエチレンイミン系のアルキル化剤であり、腫瘍細胞の DNA をアルキル化し、DNA 合成を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、本薬は、2019 年 3 月に「小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

海外では、1990 年～2000 年代にかけて悪性リンパ腫患者に対する自家 HSCT の前治療としての本薬の使用に関する複数の公表論文が報告された（Bone Marrow Transplant 2001; 28: 455-61、Ann Oncol 2007;18: 665-71 等）。

EU では、スイス ADIENNE 社により、上記の公表論文等を基に、2008 年 7 月に本薬の自家又は同種 HSCT の前治療（悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療を含む）に関する承認申請が行われ、2010 年 3 月に「TEPADINA is indicated, in combination with other chemotherapy medicinal products: with or without total body irradiation (TBI), as conditioning treatment prior to allogeneic or autologous haematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) in haematological diseases in adult and paediatric patients.」を効能・効果として承認された。

なお、2019 年 11 月時点において、本薬は悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療に関する効能・効果にて、36 の国又は地域で承認されている。

本邦では、本薬を含有する注射剤（販売名：テスパミン注射液）¹⁾ の製造販売期間中において、本薬は悪性固形腫瘍及び造血器悪性腫瘍における HSCT の前治療に使用されていたこと、及び海外での承認状況を踏まえ、日本血液学会等から自家又は同種 HSCT の前治療²⁾ に係る本薬の開発要望が医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に提出された。2012 年 3 月に開催された第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、同年 4 月に厚生労働省から自家又は同種 HSCT の前治療に対する本薬の開発企業の募集が行われた。申請者は、2013 年 9 月に上記の募集に応じ、本薬の開発に着手した（https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/list120423.html）。

¹⁾ 1959 年 9 月に住友化学工業株式会社（1984 年 10 月に住友製薬株式会社、2005 年 10 月に大日本製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）に承継）が、「白血病（慢性骨髄性・亜急性骨髄性・慢性リンパ性）・赤血球過多症・ホジキン病・リンパ肉腫・細網肉腫・乳癌・肺癌・卵巣癌・子宮癌・胃癌・膵臓癌・膀胱腫瘍・悪性絨毛上皮腫・及びこれらの転移病巣並びに癌性腹膜炎の自覚的並びに他覚的症状の緩解」の効能・効果で承認（1982 年 8 月の再評価結果に基づき、効能・効果は「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」に変更）されたが、本薬の安定供給が困難となり、2010 年 9 月に承認整理された。

²⁾ 要望内容については、第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2012 年 3 月 23 日開催）において、「自家又は同種造血幹細胞移植の前治療（成人及び小児）」とされていたが、要望者により、本薬の迅速な開発に繋げるため、既に国内外の有効性及び安全性に関するエビデンスが蓄積している範囲である「下記疾患の自家造血幹細胞移植における前治療 悪性リンパ腫（ブスルファンとの併用）、小児固形癌（メルファランとの併用）」に変更された。当該変更は、第 34 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2018 年 3 月 23 日開催）において報告された。

以上を踏まえ、申請者により、本薬の国内臨床開発を目的とした製剤化の検討等が 2015 年から開始され、テスパミン注射液及び海外の市販製剤と異なる処方注射液を用いて、悪性リンパ腫患者及び小児悪性固形腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験（DA901012 試験）が、2016 年 11 月から実施された。

今般、国内外における教科書、診療ガイドライン、公表論文及び DA901012 試験を主要な科学的根拠として、悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 ブスルファンとの薬物動態学的相互作用について

機構は、申請用法・用量において、ブスルファンと併用する旨が設定されていたことから、当該併用投与時に薬物動態学的相互作用が生じる可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、本薬とブスルファンとの間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- 本薬は、主に CYP3A4 によって代謝されること、及び P-gp の基質となることが報告されている（「平成 31 年 2 月 4 日付け審査報告書 リサイオ点滴静注液 100 mg」参照）ものの、ブスルファンは CYP3A4 に対する阻害又は誘導作用並びに P-gp に対する阻害作用を示さないことから、ブスルファンが CYP3A4 及び P-gp を介して本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- ブスルファンは、主にグルタチオン-S-トランスフェラーゼによって代謝されることが報告されている（Drug Metab Dispos 1996; 24: 1015-9）ものの、本薬は当該代謝に対する阻害又は誘導作用を示さないことから、本薬が当該代謝を介してブスルファンの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬とブスルファンとの薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該相互作用については、引き続き情報収集するとともに、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第 I 相試験 1 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	DA901012	I	①悪性リンパ腫（16 歳以上）患者及び②小児悪性固形腫瘍（2 歳以上）	19 ① 10 ② 9	①ブスルファンとの併用で、本薬 200 mg/m ² /日を自家 HSCT 施行の 4 及び 3 日前に静脈内投与。 ②メルファランとの併用で、本薬 200 mg/m ² /日を自家 HSCT 施行の 12、11、5 及び 4 日前に静脈内投与。	有効性 安全性 PK

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、DA901012 試験については、初回承認申請時に提出されていることから（「平成 31 年 2 月 4 日付け審査報告書 リサイオ点滴静注液 100 mg」参照）、当該試験で認められた死亡以外の主な有害事象の記載を省略した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.01 : DA901012 試験＜2016 年 11 月～2017 年 8 月＞）

自家 HSCT 施行予定の 16 歳以上の悪性リンパ腫患者及び 2 歳以上の小児悪性固形腫瘍患者（目標症例数：15 例³⁾）を対象に、自家 HSCT の前治療としての本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 7 施設で実施された。

用法・用量は、①悪性リンパ腫患者では、本薬 200 mg/m²/日を HSCT 施行の 4 及び 3 日前に 2 時間かけて静脈内投与するとともに、ブスルファン 1 回 0.8 mg/kg を HSCT 施行の 8、7、6 及び 5 日前に 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与すること、②小児悪性固形腫瘍患者では、本薬 200 mg/m²/日を HSCT 施行の 12、11、5 及び 4 日前に 24 時間かけて静脈内投与するとともに、メルファラン 70 mg/m²/日を HSCT 施行の 11、5 及び 4 日前に 1 時間かけて静脈内投与することとされた。

本試験に登録され、治験薬が投与された 19 例（悪性リンパ腫患者 10 例⁴⁾、小児悪性固形腫瘍患者 9 例）全例に本薬が投与され、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

³⁾ 悪性リンパ腫患者及び小児悪性固形腫瘍患者をそれぞれ 3 例以上組み入れることとされた。

⁴⁾ PCNSL 9 例、DLBCL 1 例であった。

有効性について、骨髄抑制率⁵⁾、生着率⁶⁾、生着までの日数⁷⁾及び HSCT 施行 100 日後の生存率の結果は表 2 のとおりであった。

表 2 有効性の結果 (DA901012 試験、有効性の解析対象集団)

	全体集団 19 例	悪性リンパ腫患者集団 10 例
骨髄抑制率 (例数)	100% (19 例)	100% (10 例)
生着率 [95%CI] (%)	84.2 [60.4, 96.6]	100 [69.2, 100]
生着までの日数 (中央値 (範囲))	11.0 (10, 23)	11.0 (10, 14)
HSCT 施行 100 日後の生存率 [95%CI] (%)	89.5 [64.1, 97.3]	100 [NE, NE]

安全性について、治験薬投与期間中又は HSCT 施行後 28 日以内の死亡は、1/19 例 (5.3%) に認められた。死因は心停止⁸⁾であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療として本薬の有効性は期待でき、本薬は当該前治療の治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

7.R.1.1 本薬の臨床的位置付け及び有効性について

国内外の診療ガイドライン、並びに自家 HSCT 及び造血器悪性腫瘍の代表的な教科書における、悪性リンパ腫に対する自家 HSCT の前治療に関する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v3.2019) : PCNSL に対する寛解導入療法後の地固め療法として、自家 HSCT 併用大量化学療法が治療選択肢の一つとして記載されており、当該大量化学療法の選択肢の一つとして、本薬を含む大量化学療法が記載されている (Category 2A⁹⁾)。
- European Association for Neuro-Oncology によるガイドライン (Lancet Oncol 2015; 16: e322-32) : PCNSL に対して、自家 HSCT 併用大量化学療法が治療選択肢の一つとして記載されており、当該大量化学療法について、本薬を含む前治療レジメンが、BEAM 療法よりも優先される旨が記載されている (level C¹⁰⁾)。
- 脳腫瘍診療ガイドライン改訂第 2 版 : PCNSL に対する自家 HSCT 併用大量化学療法として、複数の前治療レジメンの治療成績が記載されており、当該前治療レジメンのうち、本薬を含む化学療法で良好な治療効果が期待できる旨が記載されている。

⁵⁾ 治験薬投与後から HSCT 施行後 28 日以内に好中球数が 500 / μ L 未満となった症例の割合。

⁶⁾ 治験薬投与後から HSCT 施行後 28 日以内に骨髄抑制が認められ、かつ HSCT 施行後に 3 日連続で好中球数が 500 / μ L 以上であった患者の割合。

⁷⁾ 治験薬投与後から HSCT 施行後 28 日以内に骨髄抑制が認められ、かつ HSCT 施行後に HSCT 施行日から 3 日連続で好中球数が 500 / μ L 以上になった場合の第 1 日目を生着日と定義し、HSCT 施行日から生着日までの日数。

⁸⁾ 当該患者は小児悪性固形腫瘍 (2 歳の腎臓杆状細胞腫) 患者であり、自家 HSCT 施行後に胸水及び心嚢液の増加により呼吸状態が悪化し、心停止により死亡に至った。

⁹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

¹⁰⁾ 少なくとも 2 つの、観察研究を含めた前方視的な試験結果又は後方視的な試験結果によるエビデンス。

<教科書>

- Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 5th edition (Wiley, 2016, USA) : 再発又は難治性の PCNSL に対する救済化学療法の一つとして、自家 HSCT 併用大量化学療法が記載されており、本薬及びブスルファン等の中枢への移行が良好な薬剤を含む大量化学療法は、BEAM 療法等の他の大量化学療法と比較して優れている旨が記載されている。
- Lymphomas and Leukemias, from Cancer, Principles and Practice of Oncology, 10th edition (Wolters Kluwer, 2016, USA) : 未治療の PCNSL において、自家 HSCT 併用大量化学療法による地固め療法で良好な治療成績が得られており、本薬を含む大量化学療法が最も優れた成績であった旨が記載されている。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

悪性リンパ腫では、通常の化学療法で治癒が期待できない場合、65 歳位までの全身状態の比較的良好な患者を対象に、治癒又は長期生存を目的として自家 HSCT 併用大量化学療法が実施されている（よくわかる悪性リンパ腫のすべて、第 1 版（永井書店, 2008））。自家 HSCT の適応となる悪性リンパ腫患者は、各病型の再発若しくは難治性又は高リスクに該当し、かつ当該 HSCT までの化学療法により奏効が得られている患者とされている（造血細胞移植学会ガイドライン 悪性リンパ腫（成人）第 3 版 2019）。しかしながら、国内外において、悪性リンパ腫に対する自家 HSCT の前治療として確立された大量化学療法はなく（造血細胞移植学会ガイドライン 悪性リンパ腫（成人）第 3 版 2019 等）、また、本邦では、当該疾患に対する自家 HSCT の前治療に係る効能・効果を有する抗悪性腫瘍剤は極めて限定的である。

以上のような状況において、国内外の教科書及び診療ガイドラインでは、悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療の選択肢の一つとして本薬を含む大量化学療法が記載されていること等を考慮すると、本薬は悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構は、DA901012 試験は、本薬投与時の PK を検討することを主要な目的として実施された非盲検非対照試験であることから、本薬の有効性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

DA901012 試験は本薬投与時の PK を検討することを主要な目的として実施されており、当該試験結果の解釈には限界があるものの、当該試験における、悪性リンパ腫患者での自家 HSCT 施行 100 日後の生存率 [95%CI] (%) は 100 [NE, NE] であった（7.1.1.1 参照）。

また、日本人の悪性リンパ腫患者における自家 HSCT の前治療として本薬の有効性が検討された公表論文¹¹⁾ は表 3 のとおりであった。自家 HSCT の前治療の適応となる悪性リンパ腫は極めて希少な疾患で

¹¹⁾ 以下の①～④に示す検索条件で抽出された公表論文のうち、悪性リンパ腫に対して自家 HSCT の前治療としての本薬の抗腫瘍効果等が検討されている公表論文 7 報。

- ① JMED Plus、JST Plus 及び JST 7589（2018 年 8 月 2 日時点）を用いて、（i）"チオテパ" and "大量投与" and "造血幹細胞移植" 及びその類義語、又は（ii）（i）で検索された公表論文を除く"チオテパ" and "大量投与" 及びその類義語。
- ② HCAPLUS、MEDLINE、EMBASE 及び DRUG U（2018 年 8 月 2 日時点）を用いて、（i）Japan に限定し、"THIOTEPA" and "HIGH DOSE" and "HSCT" and "hemato-/haemato-" 及びその類義語、又は（ii）Japan に限定し、"THIOTEPA" and "HIGH DOSE" and "HEMATO" and "TRANSPLANT" 及びその類義語。
- ③ JMEDPlus、JAPICDOC、医中誌、EMBASE、MEDLINE、BIOSIS 及び Derwent Drug File（2018 年 2 月 15 日時点）を用いて、"BUSULFAN" and "BSULFEX" and "ブスルファン" and "ブスルフェクス" and "LYMPHOMA" and "リンパ腫" and "悪性リンパ腫" and "リンホーマ" and "リンフォーマ" and "HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT" and "造血幹細胞移植" and "血液幹細胞移植" and "自家造血幹細胞移植" 及びその類義語。

あり、公表論文において検討された症例数は極めて限られているものの、日本人の悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療としての本薬の有効性等を検討した使用実績に関する公表論文が複数報告されていること等も考慮すると、悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療として、本薬の有効性は期待できると考える。

表3 日本人の悪性リンパ腫患者における自家 HSCT の前治療として本薬の有効性が検討された公表論文

公表論文	対象患者 (例数)	本薬の用法・用量	本薬と併用する 抗悪性腫瘍剤	有効性の概要
癌と化学療法 1992; 19: 189-94	非ホジキンリンパ腫 (4)	6 mg/kg/日を3日間投与。	エピルビシン塩酸塩	自家HSCT施行後の奏効はCRが3例、PRが1例であり、奏効持続期間は4～17カ月であった。
癌と化学療法 1990; 17: 2207-11	ホジキンリンパ腫 (3) 非ホジキンリンパ腫 (3)	6 mg/kg/日を3日間投与。	シクロホスファミド/ エトポシド	自家HSCT施行後の奏効は、ホジキンリンパ腫患者において、CRが2例、PRが1例、非ホジキンリンパ腫患者において、CRが2例、PRが1例であった。
癌と化学療法 1989; 16: 2013-8	悪性リンパ腫 (2)	6 mg/kg/日を3日間投与。	シクロホスファミド	自家HSCT施行後の奏効は、PRが2例であった。
臨床血液 2011; 52: 1876-81	IVLBCL (中枢神経再発) (1)	300 mg/m ² /日を2日間投与。	ブスルファン/シクロ ホスファミド	自家HSCT施行6カ月後にCRを達成し、自家HSCT施行後24カ月CRを維持した。
臨床血液 2018; 59: 33-9	PCNSL (2)	250 mg/m ² /日を3日間投与。	・ブスルファン/シク ロホスファミド ・ブスルファン/シク ロホスファミド/リ ツキシマブ (遺伝子 組換え)	自家HSCT施行前にPDであった症例については、自家HSCT施行後にPRを達成した。自家HSCT施行前にCRであった症例については、自家HSCT施行後にも一定期間CRを維持した。
臨床血液 2015; 56: 2477-82	PCNSL (1)	250 mg/m ² /日を3日間投与。	ブスルファン/シクロ ホスファミド	自家HSCT施行後の無病生存期間は、約13カ月であった。
Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 899-905	PCNSL (18)	・ 5 mg/kg/日を2日間投与。 ・ 280 mg/m ² /日を2日間投与。 ・ 250 mg/m ² /日を2、3又は4日 間投与。 ・ 300 mg/m ² /日を2又は3日間 投与。 ・ 3.6 mg/kg/日を2日間投与。 ・ 6 mg/kg/日を2日間投与。 ・ 不明	・ ブスルファン ・ ブスルファン/シク ロホスファミド ・ ニムスチン	自家HSCTを施行した患者の5年生存率 (%) [95%CI] は69.1 [41, 86]、5年無増悪生存率 (%) [95%CI] は65.7 [39, 83]、2年再発率 (%) [95%CI] は27.8 [13, 54] であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載、並びに下記の項における検討の結果から、本薬は悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療の治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

また、DA901012 試験は、本薬投与時の PK を検討することを主要な目的として実施された少数例での非盲検非対照試験であり、かつ有効性の評価項目とされた自家 HSCT 施行 100 日後の生存率は患者背景等の相違によって大きな影響を受ける可能性があることから、当該試験成績に基づく有効性の評価には限界があるものの、上記の国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載に加え、日本人の悪性リンパ腫患者における自家 HSCT の前治療としての本薬の臨床的有用性を検討した公表論文が複数報告されており、本邦において一定の使用実績が蓄積されていること等を考慮すると、悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療として本薬の有効性は期待できると判断した。

④ PubMed (2017 年 3 月 14 日～2019 年 3 月 1 日) を用いて、"THIOTEPA" and "HIGH DOSE CHEMOTHERAPY" and "AUTOLOGOUS" and "HEMATOPOIETIC STEM CELL" and "TRANSPLANT"。

7.R.2 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、悪性リンパ腫患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（感染症、骨髄抑制、出血、肺水腫・浮腫・体液貯留、腎機能障害、胃腸障害、皮膚障害、TMA、VOD/SOS 及び二次性悪性腫瘍）（「平成 31 年 2 月 4 日付け審査報告書 リサイオ点滴静注液 100 mg」参照）に加え、ILD であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法及び HSCT の施行に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

悪性リンパ腫患者とそれ以外の悪性腫瘍患者では、本薬の用法・用量、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の種類が異なること等から、主に、DA901012 試験における安全性情報及びテスパミン注射液の国内副作用報告のうち、悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療に関する情報を基に検討した。

DA901012 試験における安全性の概要は、表 4 のとおりであった。

	表 4 安全性の概要 (DA901012 試験)	
	例数 (%)	
	全体集団 19 例	悪性リンパ腫患者 10 例
全有害事象	19 (100)	10 (100)
Grade 3 以上の有害事象	19 (100)	10 (100)
死亡に至った有害事象	1 (5.3)	0
重篤な有害事象	2 (10.5)	0
投与中止に至った有害事象	0	0
休薬に至った有害事象	0	0

DA901012 試験の悪性リンパ腫患者において、発現率が 40%以上の全 Grade の有害事象は、表 5 のとおりであった。

MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.1)	表 5 悪性リンパ腫患者で発現率が 40%以上の有害事象 (DA901012 試験)	
	例数 (%)	
	悪性リンパ腫患者 10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	10 (100)	10 (100)
発熱性好中球減少症	10 (100)	10 (100)
悪心	10 (100)	5 (50.0)
下痢	8 (80.0)	1 (10.0)
GGT 増加	8 (80.0)	6 (60.0)
食欲減退	7 (70.0)	6 (60.0)
ALT 増加	7 (70.0)	3 (30.0)
嘔吐	6 (60.0)	2 (20.0)
味覚異常	6 (60.0)	0
口内炎	5 (50.0)	2 (20.0)
口腔障害	4 (40.0)	2 (20.0)
過敏症	4 (40.0)	1 (10.0)
発熱	4 (40.0)	1 (10.0)
AST 増加	4 (40.0)	1 (10.0)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)	
	悪性リンパ腫患者 10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
血中 ALP 増加	4 (40.0)	1 (10.0)
低カリウム血症	4 (40.0)	0

DA901012 試験の悪性リンパ腫患者において、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

DA901012 試験において、小児悪性固形腫瘍患者と比較して悪性リンパ腫患者で発現率が 30%以上高かった有害事象は、悪心（悪性リンパ腫患者：10 例（100%）、小児悪性固形腫瘍患者：6 例（66.7%）、以下、同順）、発熱性好中球減少症（10 例（100%）、5 例（55.6%））、GGT 増加（8 例（80%）、4 例（44.4%））、味覚異常（6 例（60.0%）、2 例（22.2%））、過敏症（4 例（40.0%）、0 例）、口腔障害（4 例（40.0%）、0 例）、血中 ALP 増加（4 例（40.0%）、0 例）、肛門周囲痛（3 例（30.0%）、0 例）であった。小児悪性固形腫瘍患者と比較して悪性リンパ腫患者で発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（10 例（100%）、5 例（55.6%））、食欲減退（6 例（60.0%）、3 例（33.3%））、GGT 増加（6 例（60.0%）、2 例（22.2%））、悪心（5 例（50.0%）、2 例（22.2%））、ALT 増加（3 例（30.0%）、0 例）、嘔吐（2 例（20.0%）、0 例）、口腔障害（2 例（20.0%）、0 例）であった。小児悪性固形腫瘍患者と比較して悪性リンパ腫患者で発現率が高かった重篤な有害事象は認められなかった。

また、GPMSP が施行された平成 5 年 4 月以降に申請者が入手したテスパミン注射液に関する国内の重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用報告において、自家 HSCT の前治療として使用された 52 例のうち、悪性リンパ腫患者は 3 例であり、当該患者で死亡に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用は 2 例に認められ、血球減少症、胃出血及び消化管浮腫各 1 例であった。

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

海外の市販製剤と本薬との間で用法・用量が異なること等から評価には限界があるものの、DA901012 試験の安全性情報及びテスパミン注射液における国内副作用報告と海外の市販後の安全性情報を比較した結果から、本薬の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DA901012 試験において、悪性リンパ腫患者と小児悪性固形腫瘍患者との間で発現率に差異が認められた有害事象については、悪性リンパ腫患者に対する本薬投与時に注意が必要である。しかしながら、上記の事象はいずれも本薬の既知の有害事象であること等を考慮すると、がん化学療法及び HSCT の施行に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、悪性リンパ腫患者において、本薬の投与は忍容可能と考える。

機構は、以下の項では、日本人の悪性リンパ腫患者における自家 HSCT の前治療として本薬の有効性が検討された公表論文（Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 899-905）において、本薬が投与された可能性のある患者で、急性呼吸窮迫症及び間質性肺炎による死亡が各 1 例報告されていること等から、ILD に着目して検討を行った。

7.R.2.2 ILD

機構は、本薬投与によるILDの発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ILDに関連する有害事象として、MedDRA SMQの「間質性肺疾患」に該当するPTを集計した。

DA901012試験において、ILDは認められなかった。また、テスパミン注射液の自家HSCTの前治療に関する国内副作用報告においてILDは認められなかった。一方、現在実施中のDA901012試験の拡大治験であるDA901014試験¹²⁾では、悪性リンパ腫患者1例に重篤なILD¹³⁾が認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①日本人の悪性リンパ腫患者における自家HSCTの前治療として本薬の有効性が検討された公表論文において報告された急性呼吸窮迫症又は間質性肺炎は、併用薬等の本薬以外の要因によって発現した可能性も考えられること、②DA901014試験において認められたILDの発現例数が極めて限定的であること等から、現時点において、本薬投与によるILDの発現について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、DA901014試験において重篤なILDが認められていること等を考慮すると、本薬投与時にはILDの発現に注意が必要である。したがって、ILDについて添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、ILDの発現については引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、既承認の効能・効果である「小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療」を「下記疾患における自家造血幹細胞移植の前治療 悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍」に変更することとされていた。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.3.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果が特定の病型に限定しない悪性リンパ腫と設定されていたことから、本薬の投与対象及び効能・効果の適切性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、本薬の投与対象を自家HSCTの適応となる悪性リンパ腫患者とすることは可能であり、本薬の効能・効果で、悪性リンパ腫の特定の病型を限定する必要性は低いと考える。

- 自家HSCTの適応となる悪性リンパ腫の病型等については、国内の診療ガイドライン（造血細胞移植学会ガイドライン 悪性リンパ腫（成人）第3版 2019）等で規定されており（例：再発又は難治性のDLBCL、若年者未治療のマントル細胞リンパ腫、再発又は難治性のホジキンリンパ腫等）、かつ各病型に対する自家HSCTの前治療の種類には明確な差異はないこと。

¹²⁾ 2019年2月28日データカットオフ時点で、75例（悪性リンパ腫患者37例、小児悪性固形腫瘍患者38例）に、自家HSCTの前治療として本薬が投与されている。

¹³⁾ 67歳女性。本薬投与終了後5カ月後にILDを発現。感染症による肺炎も疑われたものの、検査の結果感染症は否定的であったことから、本薬又はブスルファンとの関連は否定できないと判断された。副腎皮質ステロイドにより治療され軽快した。

- ・ 初回診断時に CNS 及び非 CNS 病変併発型の悪性リンパ腫、又は再発時に中枢神経に病変を持つ悪性リンパ腫に対する自家 HSCT の前治療として、中枢への良好な移行性が報告されている本薬とブスルファンを含む併用療法が他の前治療よりも優れている可能性が考えられること（Leuk Lymphoma 2016; 57: 28-33）。
- ・ 悪性リンパ腫に含まれる複数の病型に対して、自家 HSCT の前治療としての本薬の有効性が期待できる旨の公表論文が複数報告されており（7.R.1.1 参照）、かつ本薬は忍容可能であったこと（7.R.2 参照）。

以上より、本薬の効能・効果を「下記疾患における自家造血幹細胞移植の前治療 悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、本薬の投与対象に関する申請者の説明は受入れ可能であり、本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- ・ 本邦において、悪性リンパ腫患者における自家 HSCT の前治療に使用可能な抗悪性腫瘍剤は極めて限定的であり、かつ確立された標準的な治療はないこと（7.R.1 参照）。
- ・ 本薬は、がん化学療法及び HSCT の施行に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること。

7.R.4 用法・用量について

悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療に係る本薬の申請用法・用量は、「ブスルファンとの併用において、通常、成人には、チオテパとして 1 日 1 回 5 mg/kg（185 mg/m²）を 2 時間かけて点滴静注する。これを 2 日連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

ブスルファンとの併用において、通常、成人にはチオテパとして 1 日 1 回 5 mg/kg を 2 時間かけて点滴静注し、これを 2 日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量について、以下のように説明している。

日本人の悪性リンパ腫患者における自家 HSCT の前治療としての本薬の使用実績に関する公表論文で確認された本薬の用法・用量（7.R.1.1 参照）は、3.6 mg/kg～300 mg/m² を 2～4 日間投与の範囲内であった。しかしながら、本薬の製剤は、静脈内投与における使用前例量を超える新添加剤（マクロゴール 400）を含有しており（「平成 31 年 2 月 4 日付け審査報告書 リサイオ点滴静注液 100 mg」参照）、DA901012 試験において、当該添加剤を含む製剤の安全性が確認されていることを考慮すると、DA901012 試験における本薬の用法・用量を超えない範囲で申請用法・用量を設定することが適切と考えた。以上に加えて、海外診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v3. 2019））では、PCNSL における自家 HSCT の前

治療として、ブスルファンとの併用で本薬 5 mg/kg を 2 日間投与した旨の公表論文（Ann Oncol 2007; 18:665-71）が記載されていること等を考慮し、申請用法・用量を、ブスルファンとの併用で本薬 5 mg/kg を 2 日間投与と設定した。

なお、本薬の用量の記載については、既承認の小児悪性固形腫瘍における自家 HSCT の前治療に係る用法・用量が体表面積あたりの投与量で設定されていること等を考慮し、体重あたりの投与量に加えて、参考情報として、体表面積あたりの投与量（185 mg/m²）¹⁴⁾ を併記した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の用量の記載については、体重あたりの投与量と体表面積あたりの投与量を併記する必要はないこと等から、下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

ブスルファンとの併用において、通常、成人にはチオテパとして 1 日 1 回 5 mg/kg を 2 時間かけて点滴静注し、これを 2 日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、自家 HSCT の前治療として本薬が投与された悪性リンパ腫患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、既承認の効能・効果に係る製造販売後調査において安全性検討事項として設定されている事項¹⁵⁾ に加え、ILD を設定した。

調査予定症例数については、DA901012 試験における本調査の安全性検討事項として設定する事象の発現状況を考慮し、30 例と設定した。

観察期間については、DA901012 試験の悪性リンパ腫患者において認められた本調査の安全性検討事項として設定する事象が自家 HSCT の施行日から 28 日以内に認められていること等から、本薬の投与開始から自家 HSCT 施行 28 日後までと設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料については、本品目に係る先の申請時（申請日：平成 30 年 7 月 3 日）の添付資料と同一であり、当該申請時に書面による調査が実施されていることから、本申請において適合性調査は実施されていない。

¹⁴⁾ 5 mg/kg を日本人男女の平均身長及び体重（平成 29 年国民健康・栄養調査報告 厚生労働省）から DuBois 式（Arch Intern Med 1916; 17: 863-71）で算出した平均体表面積を用いて換算した結果、20 歳以上の男性で 190.7 mg/m²、女性で 178.2 mg/m²であったこと等から、185 mg/m²と設定された。

¹⁵⁾ 感染症、骨髄抑制、出血、肺水腫・浮腫・体液貯留、腎機能障害、胃腸障害、皮膚障害、TMA 及び VOD/SOS。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

本申請で添付された資料（CTD 5.3.3.2.01）は、本品目に係る先の申請時（申請日：平成 30 年 7 月 3 日）の添付資料と同一であり、当該申請時に調査が実施されていることから、本申請において適合性調査は実施されていない。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の悪性リンパ腫患者に対する自家 HSCT の前治療としての一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、有効性、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年1月31日

申請品目

[販売名]	リサイオ点滴静注液 100 mg
[一般名]	チオテパ
[申請者]	大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成31年3月29日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載に加えて、以下の点等も考慮すると、本薬は悪性リンパ腫患者における自家 HSCT の前治療の治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- 日本人の悪性リンパ腫患者における自家 HSCT の前治療としての本薬の臨床的有用性を検討した公表論文が複数報告されており、本邦において一定の使用実績が蓄積されていること。
- 本邦では、悪性リンパ腫患者における自家 HSCT の前治療として有効な治療法は極めて限られていること。

また、機構は、DA901012 試験の試験成績に基づく有効性の評価には限界があるものの、上記の点等を考慮すると、悪性リンパ腫患者における自家 HSCT の前治療として本薬の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、悪性リンパ腫患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（感染症、骨髄抑制、出血、肺水腫・浮腫・体液貯留、腎機能障害、胃腸障害、皮膚障害、TMA、VOD/SOS 及び二次性悪性腫瘍）に加え、ILD であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法及び HSCT の施行に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「下記疾患における自家造血幹細胞移植の前治療 悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、悪性リンパ腫における自家 HSCT の前治療に係る本薬の用法・用量を、「ブスルファンとの併用において、通常、成人にはチオテパとして 1 日 1 回 5 mg/kg を 2 時間かけて点滴静注し、これを 2 日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、自家 HSCT の前治療として本薬が投与された悪性リンパ腫患者を対象に、調査予定症例数を 30 例、観察期間を本薬の投与開始から自家 HSCT 施行 28 日後までと設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施することは適切であり、申請者の計画した内容で当該調査を実施することは差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 6 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 7 及び 8 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 6 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 感染症 ・ 骨髄抑制 ・ 出血 ・ 肺水腫・浮腫・体液貯留 ・ 腎機能障害 ・ 胃腸障害 ・ 皮膚障害	・ TMA ・ VOD/SOS ・ 二次性悪性腫瘍 ・ <u>ILD</u>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：今般追加する検討事項

表 7 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 一般使用成績調査（小児悪性固形腫瘍） ・ 一般使用成績調査（悪性リンパ腫） ・ 製造販売後臨床試験（DA901014 試験*の継続試験）（小児悪性固形腫瘍）	該当なし	・ 医療従事者向け資材の作成及び配布（小児悪性固形腫瘍）

*：DA901012 試験を主たる治験とする人道的見地から実施される治験

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

表 8 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における安全性等を検討すること
調査方法	連続調査方式
対象患者	自家 HSCT の前治療として本薬が投与された悪性リンパ腫患者
観察期間	本薬の投与開始から自家 HSCT 施行 28 日後まで
調査予定症例数	30 例
主な調査項目	安全性検討事項：感染症、骨髄抑制、出血、肺水腫・浮腫・体液貯留、腎機能障害、胃腸障害、皮膚障害、TMA、VOD/SOS 及び ILD 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、原疾患名、合併症、既往歴等）、本薬の投与状況、併用薬、HSCT 実施状況等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び HSCT の施行に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 9 年 3 月 25 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加、取消線部削除）

小児悪性固形腫瘍下記疾患における自家造血幹細胞移植の前治療
悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍

[用法・用量]（下線部追加）

＜悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療＞

ブスルファンとの併用において、通常、成人にはチオテパとして1日1回5 mg/kgを2時間かけて点滴静注し、これを2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療＞

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（取消線部削除）

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、~~小児のがん~~化学療法及び造血幹細胞移植に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であり、本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結果致命的な感染症及び出血等を引き起こすおそれがあるので、下記につき十分注意すること。
 - 患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置（抗感染症薬の投与等）を行い、必要に応じ無菌管理を行う。
 - 輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

[禁忌]（変更なし）

1. 重症感染症を合併している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

以上

[略語等一覧]

略語	英語	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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BEAM		カルムスチン、エトポシド、シタラビン及びメルファランの併用投与
CI	confidence interval	信頼区間
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete remission	完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GPMSF	Good Post-Marketing Surveillance Practice	新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IVLBCL	intravascular large B-cell lymphoma	血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA Japanese version	MedDRA 日本語版
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Central nervous system cancers	
NE	not estimable	推定不能
PCNSL	primary central nervous system lymphoma	中枢神経系原発リンパ腫
PD	progressive disease	進行
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial remission	部分奏効
PT	preferred term	基本語
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOS	sinusoidal obstruction syndrome	類洞閉塞症候群
TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症
VOD	hepatic veno-occlusive disease	肝中心静脈閉塞症
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
シクロホスファミド		シクロホスファミド水和物
本薬		チオテパ