

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本血液学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>6 位(全 7 要望中)</p>	
<p>要望する 医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>Thiotepa INN: TIOTEPA (Tris(aziridin-1yl)phosphine sulfate</p>
	<p>販売名</p>	<p>TEPADINA (世界共通)</p>
	<p>会社名</p>	<p>ADIENNES. r. l. Via Broseta 64/B 24128 Bergamo, Italy</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>造血細胞移植学会、小児血液学会、リンパ網内系学会 (選定理由) 本剤は既に日本薬局方収載に収載されているチオテパである。本品の効能・効果は：「<u>ホジキン病</u>の自覚的並びに他覚的症状の緩解、<u>リンパ肉腫</u>の自覚的並びに他覚的症状の緩解、<u>悪性リンパ腫</u>の自覚的並びに他覚的症状の緩解、<u>胃癌</u>の自覚的並びに他覚的症状の緩解、<u>細網肉腫</u>の自覚的並びに他覚的症状の緩解、<u>子宮頸がん</u>の自覚的並びに他覚的症状の緩解、<u>子宮体がん</u>の自覚的並びに他覚的症状の緩解、<u>乳がん</u>の自覚的並びに他覚的症状の緩解、<u>肺癌</u>の自覚的並びに他覚的症状の緩解、<u>慢性リンパ性白血病</u>の自覚的並びに他覚的症状の緩解、<u>慢性骨髄性白血病</u>の自覚的並びに他覚的症状の緩解、<u>卵巣がん</u>の自覚的並びに他覚的症状の緩解、<u>膀胱腫瘍</u>の自覚的並びに他覚的症状の緩解」として広くわが国でも使用されてきたものである。 さらに、1980年代後半に入り、本剤は自家及び同種造血幹細胞移植の治療分野において、他の抗癌剤や放射線照射と併用して、移植前治療薬</p>

		<p>としての臨床応用が始まった。1990年以降になると欧米のみならず、本邦からも多数の臨床報告がみられるようになり、以下の知見が得られている。</p> <p>1) 同種移植においては、患者(レシピエント)の骨髄を破壊し免疫能を根絶することにより移植骨髄の生着を担保する。</p> <p>レシピエントの残存する悪性腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果により、疾患の再発予防効果がある。とりわけ、血液脳関門を通過することから、脳腫瘍の治療に有用である。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p>適応外薬又は未承認薬 『日本薬局方品であるが現在市場に供給なし。分類は、適応外薬である。』</p> <p>別添(1) 『日本薬局方 チオテパ』 チオテパは抗悪性腫瘍剤としてこれまで国内でも多くの移植施設で血液疾患や固形がんに対する造血幹細胞移植の前治療薬として使用されてきたものであり、治療結果についても詳細に検討されている(文献参照)。しかし2011年3月末をもって、販売会社の都合で突然販売が中止となってしまった(別添(2))。代替薬がないことから、これまで各移植施設で確立してきた移植方法の実施が、本剤の供給が停止したことにより不可能となり混乱を引き起こしている。一方、海外では本剤は造血幹細胞移植の前治療の適応で製造販売が承認されており、これまで通りの治療を継続できる状態にある。</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>自家又は同種造血幹細胞移植の前治療</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 全身放射線照射(TBI)との併用、あるいは他の抗がん剤併用下での、血液疾患患者(白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、難治性貧血等)への同種又は自家造血幹細胞移植に対する前治療薬; 2. チオテパによる自家移植を併用した大量化学療法は、固形がん(乳がん、卵巣がん、その他種々の悪性腫瘍)の前治療にも供される。

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>他の抗腫瘍剤や放射線照射を併用すること</p> <p>1) 自家造血幹細胞移植： 120mg/m²/日 (3.24mg/kg/日) から 250 mg/m²/日 (6.76mg/kg/日)までの範囲で1日1回あるいは2回点滴投与として、総投与量が 800 mg/m² (21,62mg/kg) を上回ることをなしに、他の抗腫瘍剤と併用しながら2から5日間連続投与する。</p> <p>2) 同種造血幹細胞移植 185mg/m²/日 (5 mg/kg/日) から 481mg/m²/日 (13mg/kg/日) までの範囲で1日1回あるいは2回点滴投与として、総投与量が 555 mg/m²(15mg/kg)を上回ることをなしに1から3日間連続投与する。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>造血幹細胞移植が必要となる疾患はすべて、他に治癒可能な治療法がないか、たとえあったとしても生存する可能性が低い致死的な疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>本剤はこれまで国内でも多くの施設で他の化学療法剤や放射線照射と併用して、血液疾患や固形がんに対する造血幹細胞移植の前治療薬として供されてきたものであり、治療結果についても詳細に検討されている。しかし2011年3月末をもって突然販売が中止となって</p>	

	<p>しまい、これまで各施設で確立されてきた治療法が本剤の供給が停止したことにより中止せざるをえない状況である。とりわけ、本剤に薬剤感受性が高いがん腫や中枢神経系腫瘍には代替薬が存在しない。一方海外では本剤の造血幹細胞移植の前治療の効能で製造販売が承認されており、これまで通りの治療を継続している。</p>
備考	<p>本剤は日本薬局方収載品『チオテパ』としてエチレンイミン系のアルキル化剤の抗悪性腫瘍剤として使用されてきたが、別添(2)のごとく 2009年8月に販売元の大日本住友製薬株式会社より供給の停止が報じられ、在庫製剤がなくなり次第供給が停止され 2011年3月31日をもって市場から入手できなくなった。</p> <p>これまで国内で販売されていた製剤は『テスパミン注射液』1管中 4 mg の粉末である。</p> <p>欧米での市販製剤は造血幹細胞移植の前治療用として開発したものであり、使用者の利便性と安全性を考え、製剤は 1バイアル 100mg 及び 15mg の凍結乾燥粉末として供されている。</p>

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <p>外国における使用状況一覧表</p> <p>本申請品の海外での使用状況は以下の通りである。調査日：平成 23年9月</p>								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>国名</th> <th>販売名</th> <th>稀用医療用医薬品 指定年月日</th> <th>製造販売 承認年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	国名	販売名	稀用医療用医薬品 指定年月日	製造販売 承認年月日				
	国名	販売名	稀用医療用医薬品 指定年月日	製造販売 承認年月日					

	アメリカ	TEPADINA	2007年4月2日	不明
	ヨーロッパ 中央承認	TEPADINA	2007年1月29日	2010年3月15日
	カナダ		不明	不明
	オーストラリア		不明	不明
	使用目的又は効能効果使用方法 本要望書の「効能効果」「用法・用量」に記載			

		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）
英国	販売名（企業名）	TEPADINA
	効能・効果	1) <u>自家造血幹細胞移植時の前治療</u> ： 2) <u>同種造血幹細胞移植時の前治療</u> ：
	用法・用量	<u>他の抗腫瘍剤と併用すること</u> 1) 自家造血幹細胞移植： 固形癌 150mg/m ² /日（6 mg/kg/日）から 350 mg/m ² /日（14 mg/kg/日）までの範囲で 1日1回点滴として、全コンディショニング治療期間における総投与量が 1050 mg/m ² （42 mg/kg）を上回ることなしで、他の化学療法剤と併用しながら自家造血幹細胞移植前に 2 から 3 日連続投与する。 (1) 中枢神経系の腫瘍 250mg/m ² /日（10mg/kg/日）から 350 mg/m ² /日（14 mg/kg/日）までの範囲で 1日1回点滴として、全コンディショニング治療期間における総投与量が 1050 mg/m ² （42 mg/kg）を上回ることなしで、他の化学療法剤と併用しながら自家造血幹細胞移植 HPCT 前に 3 日連続投与する。 2) 同種造血幹細胞移植： 血液病 125 mg/m ² /日（5mg/kg/日）から 250mg/m ² /日（10mg/kg/日）までの範囲で 1日1回又は2回に分け点滴として、全コンディショニング治療期間における総投与量が 375 mg/m ² （15mg/kg）を上回ることなしで、他の化学療法剤と併用しながら同種造血幹細胞移植前に 1 から 3 日連続投与する。

			<p>(1) 白血病 250mg/m²/日(10mg/kg/日)を1日2回に分け点滴として、全コンディショニング治療期間における総投与量が250mg/m²(10mg/kg)を上回ることなく同種造血幹細胞移植前に投与する。</p> <p>(2) サラセミア 200mg/m²/日(8 mg/kg/日)から250mg/m²/日(10mg/kg/日)までの範囲で1日2回に分け点滴として、全コンディショニング治療期間における総投与量が250mg/m²(10mg/kg)を上回ることなしで、同種造血幹細胞移植前に投与する。</p> <p>(3) 治療困難な血球減少症 125 mg/m²/日(5mg/kg/日)を1日1回点滴として、全コンディショニング治療期間における総投与量が370 mg/m²(15mg/kg)を上回ることなしに同種造血幹細胞移植前に3日間連続投与する。</p> <p>(4) 遺伝病 125 mg/m²/日(5mg/kg/日)を1日1回点滴として、全コンディショニング治療期間における総投与量が250mg/m²(1 mg/kg)を上回ることなしに同種造血幹細胞移植前に2日間連続投与する。</p> <p>(5) 鎌形赤血球貧血症 250mg/m²/日(10mg/kg/日)を1日2回に分け点滴として、全コンディショニング治療期間における総投与量が250mg/m²(1 mg/kg)を上回ることなしに同種造血幹細胞移植に投与する。</p>
		備考	治療する患者の疾病状態、併用する多剤の投与量、TBIの実施、年齢等を考慮して投与量を決める。
米国		販売名(企業)	

		名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	英国に同じ
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	英国に同じ
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	英国に同じ
	加国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>本剤は既に EMA において製造販売の承認を受けたものである。 本剤の評価は CHMP の専門家の科学技術評価委員会において評価され、評価内容についてその報告書が公表されている。 本邦における『効能・効果』、『用法・用量』はこの委員会における評価に基づき設定した。</p>		
	<p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>		
		<p>欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>	
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果	

		(又は効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (又は用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (又は効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (又は用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (又は効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (又は用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (又は効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (又は用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
効能・効果 (又は効能・効果に関連のある記載箇所)			

		連のある記載箇所)	
		用法・用量 (又は用法・用量に関 連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠 論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (又は効能・効果に関 連のある記載箇所)	
		用法・用量 (又は用法・用量に関 連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠 論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

PubMed 検索によると

Thiotepa 単独で 3011 件、

Thiotepa x Conditioning 227 件

その他 EMEA の審査公開記録によれば、本剤は 2009 年 12 月に製造販売の申請をし、2010 年 3 月にヨーロッパ中央審査として承認を受けている。

1)

<海外における臨床試験等>

公表論文の多くは、各移植施設でチオテパを含む前治療法を用いて移植された各種疾患を後方視的に分析したものがほとんどである。造血幹細胞移植の治療成績を分析するにあたっては、

- 1) 対象疾患が比較的発症頻度が低く多様であること、
- 2) 移植後の観察が長期にわたることや、
- 3) 原疾患の初回治療や移植時の病期がその後の治療結果に大きな影響を与えること、さらに
- 4) 近年の造血幹細胞ソースやミニ移植を含む前治療法の多様化が、統一プロトコールによる前方視的な研究を実施することを非常に困難にしている。

しかし、乳がん患者を対象に、通常の化学療法群と大量シクロフォスファミドとチオテパを前治療に用いた自家末梢血幹細胞移植群を比較した無作為割り付け臨床試験が報告されている。

Rodenhuis S, Bontenbal M, Wagstaff J, Rickel DJ, Nooij M, Voest EE, Hupperrest P, Tinteren H, Peterse HL, Ten Vergert EM, de Vries EGE. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349,7-16.

<日本における臨床試験等>

国立情報学研究所論文情報ナビエータ(サイニイ)で『大量化学療法・造血幹細胞移』のキーワードを用いて検索したところ、学会講演・論文掲載等で、222件の報告がある。チオテパのみのキーワードでは51件存在するが、統一されたプロトコールによる多施設共同試験や無作為割り付け試験はなく、多くは、各移植施設におけるチオテパを含む前治療法で移植された症例を集めた後方視的な報告であり、本剤がわが国においてこれまでも、移植前治療薬として日常的に使用されていたことを示す。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 該当なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

日本造血細胞移植学会が発行した小児固形腫瘍に対する造血細胞移植のガイドライン(JSHCT monograph Vol. 28)では腎芽腫、肝芽腫、悪性胚細胞腫、髄芽腫に対する自家移植の前治療法としてチオテパを含む前治療法を紹介している。

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) 国内

国立情報学研究所論文情報ナビエータ(サイニイ)で『大量化学療法・造血幹細胞移』のキーワードを用いて検索したところ、学会講演・論文掲載等で、222件の報告がある。チオテパのみのキーワードでは51件存在するが、大量化学療法・幹細胞移植について小児成人合わせて15報確認できた。成人への本剤による治療報告6報を参考資料として採用した。これらの報告では、再発前の治療内容や移植時の患者の病期により、治療成績は大きく異なり、さらに、治療効果を判定するには移植後長期間にわたり観察する必要があることを述べている。そのため各文献に掲載された内容は必ずしも明快な治療指針を示すものはない。基本的にはこれらの論文は、海外からの報告に基づき、患者の治療歴を考慮して本剤の投与量、投与回数を決定している。

1. Fujimaki K, Maruta A, Yoshida M, Sakai R, Tanabe J, Koharazawa H, Kodama F, Asahina S, Minamizawa M, Matsuzaki M, Fujisawa S, Kanamori H, Ishigatsubo Y.

Severe cardiac toxicity in hematological stem cell transplantation: predictive value of reduced left ventricular ejection fraction.

Bone Marrow Transplant 2001; 27:307-310.

高用量化学療法剤を用いたコンディショニングに使用する Cyclophosphamide と Anthracycline の投与による Cardiac Toxicity(left ventricular ejection fraction.)の評価

コンディショニングレジメと使用する薬剤投与量	Thiotepa 総投与量
TBI(12.5 GY) + Cy (4000-4500 mg/m ²) + Thiotepa (200mg/m ² x 2日)	400mg/m ²

治療期間 1994-1999年

治療と症例内容

病名	症例数
急性白血病	
CR1	22
>CR1 又は non CR	24
慢性骨髄性白血病	
CP or AP	23
BC	2
骨髄異形成症候群	7

悪性リンパ種	2												
年齢(中央値)	16-55 才(34 才)												
性別(M/F)	48/32												
<p>Ejection fraction(EF)の減少はチオテパ自身あるいはシクロホスファミドと併用するThiotepaが重症の心臓毒性発病率に関連している報告例はないが可能性は否定できない。Anthracycline,の蓄積投与量、併用化学療法、縦隔の放射線療法, 冠動脈疾患歴と輸血関連の過剰鉄の蓄積量などいくつかのファクターが心外傷の一因となることがある。一旦重症心臓の毒性が発現したならば毒性が不可逆性であり, HCTの施行前のEFの減少は心臓毒性発症率に影響を与える。Anthracycline,の蓄積投与量や化学療法治療回数は心臓毒性を予想できない。EF 0.55以下の患者は軽減したレジメを考慮すべきである。</p> <p>2. K. Fujimaki, J. Taniguchi, H. Fujita, M. Hattori, E. Yamazaki, N. Takahasi, S. Fujisawa, H. Kanamori, A. Maruta, Y. Ishigatsubo Y. Thiotepa/cyclophosphamide/TBI as a Conditioning Regimen for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with myelodysplastic syndrome Bone Marrow Transplantation 2004 ; 33 : 789-792.</p> <p>18 例の骨髄異形成症候群に対する高用量化学療法剤を用いたコンディショニング</p> <table border="1"> <tr> <td>コンディショニングレジメと使用する薬剤投与量</td> <td>Thiotepa 総投与量</td> </tr> <tr> <td>TBI(12.5 GY) + Cy (2250 mg/m² x 2) + Thiotepa (200mg/m² x 2 日)</td> <td>400mg/m²</td> </tr> </table> <p>(40 歳以上ではCYの投与量を 2000 mg/m² x 2 とした。 50 歳以上ではTBI 10 GY、CYの投与量を 1800mg/m² x 2 とした。)</p> <p>治療期間 1994.06- 2001.11 治療と症例内容</p> <table border="1"> <tr> <td>病名</td> <td>症例数</td> </tr> <tr> <td>MDS</td> <td>18</td> </tr> </table> <p>Low risk : RA,CR, second RA 4 例 High risk : RAEB,RAEB-t,AML 14 例</p> <table border="1"> <tr> <td>年齢(中央値)</td> <td>30-50 才(49 才)</td> </tr> <tr> <td>性別(M/F)</td> <td>13/5</td> </tr> </table>		コンディショニングレジメと使用する薬剤投与量	Thiotepa 総投与量	TBI(12.5 GY) + Cy (2250 mg/m ² x 2) + Thiotepa (200mg/m ² x 2 日)	400mg/m ²	病名	症例数	MDS	18	年齢(中央値)	30-50 才(49 才)	性別(M/F)	13/5
コンディショニングレジメと使用する薬剤投与量	Thiotepa 総投与量												
TBI(12.5 GY) + Cy (2250 mg/m ² x 2) + Thiotepa (200mg/m ² x 2 日)	400mg/m ²												
病名	症例数												
MDS	18												
年齢(中央値)	30-50 才(49 才)												
性別(M/F)	13/5												

血液幹細胞種と治療方法

Allogenic HSCT	症例数
HLA 一致 (sibling)	11*
HLA 一致 (family)	1
HLA 一致 Unrelated	3
HLA 不一致 Unrelated	3**

* 骨髄(8)、末梢血幹細胞(3)

** 1例臍帯血

その他は骨髄 (6例)

副作用：

1年での移植関連死亡 33%

半数近くの症例が下痢症状。VOD はなし。

結果：

生着： 15例 中央値 28日 (14-56日)

2年後予想生存率： Low risk 75%、High risk： 57%

死亡原因： TMA、肺炎、IIP、敗血症、白血病、GVHD(肝)

結論：

骨髄異形成症候群に対するコンディショニングレジメンと GVT は同等に重要である。BU-CY にさらに 1 製剤加えることにより BU-CY 又は CY-TBI より無病生存率が向上する。あるいは再発の可能が低くなる。Thiotepa は CY-TBI 治療に安全に併用できる製剤であり、高齢者に対してレジメン関連毒性が少ない治療として寄与できる可能性がある。

3. K. Fujimaki etc.

Thiotepa/cyclophosphamide/TBI as a Conditioning Regimen for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients Aged 50 Years and Over

Internal Medicine 2008、47： 379-383.

50才以上の血液腫瘍患者への高用量化学療法剤を用いたコンディショニング

コンディショニングレジメンとして使用する薬剤の投与量	Thiotepa 総投与量
TBI(10 GY) + Cy (1800mg/m ² x 2) + Thiotepa (200mg/m ² x 2日)	400mg/m ²

治療期間 1999.03- 2004.03

治療と症例内容

病名	症例数
AML	9
MDS	5
ALL	1
CML	1
AYL	1

年齢(中央値)	50-56 才(53 才)
性別(M/F)	12/5

血液幹細胞種と治療方法

Allogenic HSCT	症例数
HLA 一致(related)	6
HLA 不一致(family)	2
Unrelated	9

骨髄(15)、末梢血幹細胞(2)

副作用：

重症度 IV のレジメンによる副作用なし。

急性 GVHD 重症度 II-IV 7 例

慢性 GVHD 11 例

結果：

生着 中央値 27 日(16/17)、1 例 9 日目に敗血症で死亡

移植後 39 箇月 OS 59%

2 例 感染症で死亡。1 例急性リンパ芽球再発。8 例死亡 (2 例 敗血症、2 例 肝機能不全、2 例 特発性間質性肺炎、1 例 細菌性肺炎、1 例 閉塞性細気管支炎、1 例 水痘带状疱疹・ウイルス感染症)

チオテパ高用量投与による中枢神経系と消化管に対する副作用は総投与量の管理で防ぐことができ、シクロホスファミドとオーバラップしないのでシクロホスファミドと TBI を 20%減らすことにより 50 才以上の症例に対してもレジメンによる毒性を減らすことができる。

4. 丹治 進 , 小原 航 , 杉村 淳 , 大森 聡 , 松下 靖 , 徳永 英夫 , 近田 龍一郎 , 藤岡 知昭 , 村井 一範 , 石田 陽治

大量化学療法による救済治療を行った治療抵抗性精巣胚細胞腫瘍の
3例 京都大学医学部 泌尿器科紀要 50(2), 77-80, 2004-02

コンディショニングレジメンとして使用する薬剤投与量

Carboplatin(800 mg/m²) + Cyclophosphamide(6g/m²) +
Thiotepa (720mg/m²)

治療期間 1994-1999年

治療と症例内容

病名	症例数
治療抵抗性精巣胚細胞腫瘍	1

年齢：20才

3症例の大量化学療法による治療中1症例にThiotepaを使用。症例は再発時にThiotepaを使用したレジメンによる自家末梢幹細胞移植を実施したが6カ月後に死亡。

5. OKUMURA Akira, TOKUDA Yutaka, OHTA Masatoshi, SUZUKI Yasuhiro, SAITO Yuki, KUGE Soichi, KUBOTA Mitsuhiro, MAKUUCHI Hiroyasu, TAJIMA Tomoo, NAKAMURA Yoshihiko, HOTTA Tomomitsu
Autografting with peripheral blood CD34+ positive cells following high dose chemotherapy against breast cancer
Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine、1999 ; 24 : , 141-146

コンディショニングレジメンと使用する薬剤投与量	Thiotepa 総投与量
1) Cyclophosphamide(2000 mg/m ²) + Thiotepa (200mg/m ² x 3日) + CD34+ (n=3)	600mg/m ²

治療期間 1995.12-1996.12

症例内容：乳ガン

症例
32才 肺 骨転移 術後4年後
55才 肺転移 数種類の治療9箇月後
48才 肝転移 術後3年後

結果：

再発乳がん3例で自家CD34+細胞移植を実施した。血液学的回復は、同じ高用量化学療法レジメンで行う自家造血幹細胞移植の前前治療

のそれと比較することにより評価した。
血液学的回復は骨髄移植と比較して有意に速く、末梢幹細胞移植のそれに等しかった。

6 Komatsuda A, Kawabata Y, Horiuchi T, Motegi M, Ozawa M, Fujishima N, Kume M, Hirokawa M, Wakui H, Yamaguchi A, Sawada K.
Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation using thiotepa in a patient with systemic sclerosis and cardiac involvement.
Tohoku J Exp Med. 2006 ; 209:61-67

19才の心疾患の全身性硬化症男性の治療を通常の高用量シクロホスファミド(50 mg/kg/日 x 4/コース)の代わりに、Thiotepa(10mg/kg/日、日-5)と低用量のシクロホスファミド(50 mg/kg/日日-3、日-2を投与回避)から成るコンディショニングレジメンを使用し、心毒性を認めず治療が成功した例。Thiotepa由来の心毒性は稀であり、シクロホスファミドの投与量を減らし、Thiotepaを投与することで大量化学療法の効果が減弱することはない。

本剤の適応の対象は成人と小児を含み、移植ドナーも同種移植(HLA 一致血縁、HLA 不一致血縁、非血縁)、自家移植、幹細胞ソースも骨髄、末梢血、臍帯血と多岐にわたる。対象疾患も血液疾患(白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫)や成人固形がん(乳がん、胚細胞性腫瘍等)、小児固形がん(脳腫瘍、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫、肝芽腫、腎芽腫等)が含まれる。

本剤を含む大量化学療法・幹細胞移植の対象患者は進行性あるいは再発した難治性症例に限定されている。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 同種造血幹細胞移植の前治療薬

本剤と他の化学療法剤(ブスルファン、メルファラン、シクロホスファミド、等)や放射線照射を併用してレシピエントの免疫能を根絶することで移植造血幹細胞の生着を担保する。

2) 自家造血幹細胞移植の前治療薬

本剤に感受性がある各種血液疾患(白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫等)や成人固形がん(乳がん、胚細胞性腫瘍等)、小児固形がん(脳腫瘍、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫、肝芽腫、腎芽腫等)に対する造血幹細胞移植の前治

療薬として他の化学療法剤や放射線照射と併用する。

<要望用法・用量について>

1) わが国における使用経験や海外からの既報の方法による

移植ドナーや幹細胞ソース及び対象疾患により前治療法の内容は異なるが、投与するチオテパの累積総投与量は規定量を超えてはならない。しかし併用する他の化学療法剤や放射線量により規定累積総投与量以下で分割あるいは減量して投与する場合もありうる。

<臨床的位置づけについて>

1) 進行性あるいは再発悪性腫瘍及び難治性血液疾患に対する造血幹細胞移植時の前治療薬

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) EMA 及び公知の文献考察により承認。

日本においては、本剤は抗腫瘍剤として数十年使用され、日本薬局方収載品である。前述したごとく『造血幹細胞移植の前治療法』の前方視的多施設共同臨床試験は事実上困難である。

わが国においても、本剤を『造血幹細胞移植の前治療薬』として10年以上前から使用している施設が多数あり、これまで報告されていないこれらの施設の使用症例を後方視的に集積解析し、EMA や CHMP の専門家による科学技術評価委員会の資料と比較することで本剤の有効性と安全性を確認する。わが国では日本造血細胞移植学会により、成人、小児例、自家、同種移植を含む5万件に達する造血幹細胞移植症例の詳細なデータが集積されている。この登録症例のうちチオテパの使用例を抽出し、そのデータを利用することで、多数例の解析が可能である。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) 海外の文献

成人

1 成人自家移植

1) 血液疾患

(1) 悪性リンパ腫

1 Gopal AK, Gooley TA, Golden JB, Maloney DG, Bensinger WI, Petersdorf SH, Appelbaum FR, Press OW.

Efficacy of high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell

- transplantation for non-Hodgkin's lymphoma in adults 60 years of age and older.
Bone Marrow Transplant. 2001 Mar; 27(6):593-9.
- 2 Gutierrez-Delgado F, Maloney D G, Press O W, Golden J, Holmberg L A, Maziarz R T, Hooper H, Buckner C D, Appelbaum F R, Bensinger W I. Autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: comparison of radiation-based and chemotherapy-only preparative regimens.
Bone Marrow Transplant 2001; (28): 455-461.
- 3 Gutierrez-Delgado F, Holmberg L, Hooper H, Petersdorf S, Press O, Maziarz R, Maloney D, Chauncey T, Appelbaum F, Bensinger W. Autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease: busulfan, melphalan and THIOTEPA compared to a radiation-based regimen.
Bone Marrow Transplant 2003; (32): 279-285.
- 4 Przepiorka D, Madden T, Ippoliti C, Estrov Z, Dimopoulos M. Dosing of THIOTEPA for myeloablative therapy.
Cancer Chemother Pharmacol 1995a; (37): 155-160
- 5 Demirer 2004
Demirer T, Ayli M, Fen T, Ozcan M, Arat M, Buyukberber S, Arslan O, Gurman G, Akan H, Ilhan O
High-dose thiotepa, melphalan and carboplatin (TMCb) followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with lymphoma retrospective evaluation.
Bone Marrow Transplant. 2004 Nov ; 34(9):781-6.
- 6 Waheed F, Kancherla R, Seiter K, Liu D, Qureshi Z, Hoang A, Ahmed T. High dose chemotherapy with thiotepa, mitoxantrone and carboplatin (TMJ) followed by autologous stem cell support in 100 consecutive lymphoma patients in a single centre: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors.
Leuk Lymphoma 2004; (45): 2253-2259
- 7 Glossmann J P, Staak J O, Nogova L, Diehl V, Scheid C, Kisro J, Reis H E, Peter N, Engert A, Josting A. Autologous tandem transplantation in patients with primary progressive or relapsed/refractory lymphoma.
Ann Hematol 2005.
- 8 Papadopoulos KP, Noguera-Irizarry W, Wiebe L, Hesdorffer CS, Garvin J, Nichols GL, Vahdat LH, Lo KM, Skerrett D, Bernstein D, Sharpe E, Savage DG
Pilot study of tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell

transplantation with a novel combination of regimens in patients with poor risk lymphoma.

Bone Marrow Transplant. 2005 Sep; 36(6):491-97.

9 Cumpston A.D et all

Outcome with a thiotepa containing regimen and autologous HSCT in patient with NHL.

Biology of Blood and Marrow Transplant; 13 suppl. 2:37

10 McCoy AG, Smith EP, Atkinson ME, Baranski B, Kahl BS, Juckett M, Mitchell T, Gangnon R, Longo WL

A novel preparative regimen for autologous transplant in non-Hodgkin's lymphoma: long-term experience with etoposide and thiotepa.

Bone Marrow Transplant. 2004 Jan ; 33(1):19-24

(2) 中枢神経系悪性リンパ腫

11 Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, Guttenberger R, Ostertag C, Derigs G, Frickhofen N, Feuerhake F, Volk B, Finke J

High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma.

J Clin Oncol. 2006 Aug 20; 24(24):3865-70.

12 Montemurro M, Kiefer T, Schüler F, Al-Ali HK, Wolf HH, Herbst R, Haas A, Helke K, Theilig A, Lotze C, Hirt C, Niederwieser D, Schwenke M, Krüger WH, Dölken G

Primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate, high-dose busulfan/thiotepa, autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamato-Onkologie OSHO-53 phase II study.

Ann Oncol. 2007 Apr ; 18(4):665-71.

(3) 多発性骨髄腫

13 Dimopoulos M.A et al

THIOTEPA, busulfan, cyclophosphamide : a new preparative regimen for autologous marrow or blood stem cell transplantation in high-risk multiple myeloma.

Blood 1993;82:1324-2328

14 Shimoni A, Smith T L, Aleman A, Weber D, Dimopoulos M, Anderlini P, Andersson B, Claxton D, Ueno N T, Khouri I, Donato M, Korbling M, Alexanian R, Champlin R, Giralt S.

THIOTEPA, busulfan, cyclophosphamide (TBC) and autologous hematopoietic transplantation: an intensive regimen for the treatment

of multiple myeloma.

Bone Marrow Transplant 2001; (27):821-828.

- 15 Anagnostopoulos A, Aleman A, Ayers G, Donato M, Champlin R, Weber D, Alexanian R, Giralt S.

Comparison of high-dose melphalan with a more intensive regimen of thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide for patients with multiple myeloma.

Cancer 2004; (100): 2607-2612.

2 固形癌

1) 乳がん

- 16 Tallman M S, Gray R, Robert N J, LeMaistre C F, Osborne C K, Vaughan W P, Gradishar W J, Pisansky T M, Fetting J, Paietta E, Lazarus H M. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer.

N Engl J Med 2003; (349): 17- 26.

- 17 Leonard R. C. F. et al..

Conventional Adjuvant Chemotherapy versus single-cycle, autograft-supported, high-dose, late-intensification chemotherapy in high-risk breast cancer patient: a randomized trial.

Journal of the National Cancer Institute, vol 96: 1076-83

- 18 Weaver CH et al..

Treatment-related mortality in 1000 consecutive patients receiving high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in community cancer centers.

Bone Marrow Transplantation (1997) 19, 671-678

- 19 Stemmer SM, Pfeffer MR, Rizel S, Hardan I, Goffman J, Gezin A, Neumann A, Kitsios P, Alezra D, Brenner HJ

Feasibility and low toxicity of early radiotherapy after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with high-risk stage II-III and locally advanced breast carcinoma.

Cancer 2001 Jun 1 ; 91(11):1983-91.

- 20 Stemmer SM, Hardan I, Raz H, Adamou AK, Inbar M, Gottfried M, Merrick Y, Cohen Y, Sulkes A, Ben-Baruch N, Pfeffer RP, Brenner HJ, Rizel S Adjuvant treatment of high-risk stage II breast cancer with doxorubicin followed by high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation: a single-institution experience with 132 consecutive patients.

Bone Marrow Transplant. 2003 Apr ; 31(8):655-61.

- 21 Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex L V, Wagstaff J, Richel D J, Nooij M A, Voest E E, Hupperets P, van Tinteren H, Peterse H L, TenVergert E M, de Vries E G.
High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer.
N Engl J Med 2003; (349): 7-16.
- 22 Rodenhuis, Bontenbal M, M. van Hoesel, W. M. Smit, M. A. Nooij, E. E. Voest, E. van der Wall, P. Hupperets, H. van Tinteren, J. L. Peterse, M. J. van de Vijver, E. G. E. de Vries, and for the Netherlands Working Party on Autologous Transplantation in Solid Tumours.
"Efficacy of high-dose alkylating chemotherapy in HER2/neu-negative breast cancer."
Ann. Oncol. 2006.
- 23 Schrama J G, et al
Dalesio O, van Tinteren H, Rutgers E J, Richelt D J, Rodenhuis S.
Toxicity of the High-dose chemotherapy CTC regimen (Cyclophosphamide, thiotepa, carboplatin): the Netherlands Cancer Institute experience.
British J of Cancer; 88: 1831-38
- 24 Randomized trial of high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive lymph node involvement: final analysis with 7 years of follow-up.
Ann Oncol 2002; (13): 689-698.
- 25 Coombes R C, Howell A, Emson M, Peckitt C, Gallagher C, Bengala C, Tres A, Welch R, Lawton P, Rubens R, Woods E, Haviland J, Vigushin D, Kanfer E, Bliss J M.
High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation as adjuvant therapy for primary breast cancer patients with four or more lymph nodes involved: long-term results of an international randomized trial.
Ann Oncol 2005; (16): 726-734.
- 26 Wong R, Rondon G, Saliba RM, Shannon VR, Giralt SA, Champlin RE, Ueno NT
Idiopathic pneumonia syndrome after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for high-risk breast cancer.
Bone Marrow Transplant 2003 Jun ; 31(12):1157-63.
- 27 Cheng T, et al.
The use of high-dose cyclophosphamide, carmustine and thiotepa plus

autologous haematopoietic stem cell transplantation as consolidation therapy for high-risk primary breast cancer after primary surgery or neoadjuvant chemotherapy.

Biology of Blood and Marrow Transplantation 10: 794-804 (2004)

- 28 Nitz UA, Mohrmann S, Fischer J, Lindemann W, Berdel WE, Jackisch C, Werner C, Ziske C, Kirchner H, Metzner B, Souchon R, Ruffert U, Schutt G, Pollmanns A, Schmoll HJ, Baltzer J, Schrader I, Wiebringhaus H, Ko Y, Rosel S, Schwenzer T, Wernet P, Hinke A, Bender HG, Frick M, West German Study Group.

"Comparison of rapidly cycled tandem high-dose chemotherapy plus peripheral blood stem cell support versus dose-dense conventional chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk breast cancer: results of a multicentre phase III trial",

Lancet, 2005. NIH. "Thiotepa." Rep. Carcinog. 10 (2002): 231-32

- 29 Zander A R, Kroger N, Schmoor C, Kruger W, Mobus V, Frickhofen N, Metzner B, Schultze W, Berdel W E, Koenigsmann M, Thiel E, Wandt H, Possinger K, Trumper L, Kreienberg R, Carstensen M, Schmidt E H, Janicke F, Schumacher M, Jonat W.

High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support Compared with standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: first results of a randomized trial. J Clin Oncol 2004; (22): 2273-2283.

- 30 Yalamanchili K, Lalmuanpuii J, Waheed F, Farjami S, Kancherla R, Qureshi Z, Hoang A,

Khaled Y, Lake D, Puccio C, Chun HG, Seiter K, Ahmed T

High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in stage IIIB Inflammatory breast cancer.

Anticancer Res 2008 Sep-Oct ; 28(5B):3139-42.

- 31 Rose M, Lee FA, Gollerkeri A, D'Andrea E, Psyrrri A, Bdolah-Abram T, Burtness BA

The feasibility of high-dose chemotherapy in breast cancer patients with impaired left ventricular function.

Bone Marrow Transplantation 2000, 26(2):133-39.

2) 中枢神経系腫瘍

- 32 Papadopoulos KP et al.

High-dose Thiotepa and etoposide-based regimens with autologous Hematopoietic support for high-risk or recurrent CNS tumors in children and adults.

Bone Marrow Transplantation (1998) 22, 661-667.

33 Cairncross G, Swinnen L, Bayer R, Rosenfeld S, Salzman D, Paleologos N, Kaminer L, Forsyth P, Stewart D, Peterson K, Hu W, Macdonald D, Ramsay D, Smith A.

Myeloablative chemotherapy for recurrent aggressive oligodendroglioma.

Neuro-oncol 2000; (2): 114-119.

34 Abrey LE, Childs BH, Paleologos N, Kaminer L, Rosenfeld S, Salzman D, Finlay JL, Gardner S, Peterson K, Hu W, Swinnen L, Bayer R, Forsyth P, Stewart D, Smith AM, Macdonald DR, Weaver S, Ramsay DA, Nimer SD, DeAngelis LM, Cairncross JG

High-dose chemotherapy with stem cell rescue as initial therapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up.

Neuro Oncol 2006 Apr ; 8(2):183-186.

35 Chen B, Abmed T, Mannancheril A, Gruber M, Benzil D L.

Safety and efficacy of high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for patients with malignant astrocytomas.

Cancer 2004; (100): 2201-2207.

36 Gill P, Litzow M, Buckner J, Arndt C, Moynihan T, Christianson T, Ansell S, Galanis E

High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in adults with recurrent embryonal tumors of the central nervous system.

Cancer. 2008 Apr 15 ; 112(8):1805-11.

3) 卵巢癌

37 Holmberg LA, Demirer T, Rowley S, Buckner CD, Goodman G, Maziarz R, Klarnet J, Zuckerman N, Harrer G, McCloskey R, Gersh R, Goldberg R, Nichols W, Jacobs A, Weiden P, Montgomery P, Rivkin S, Appelbaum FR, Bensinger WI

High-dose busulfan, melphalan and thiotepa followed by autologous peripheral blood stem cell (PBSC) rescue in patients with advanced stage III/IV ovarian cancer.

Bone Marrow Transplant. 1998 Oct ; 22(7):651-9.

38 Tiersten A, Selleck M, Smith DH, Wertheim I, Kaufman E, Hershman D, Vahdat LT, Savage DG, MacArthur RB, Hesdorffer C

Phase I/II study of tandem cycles of high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell support in women with advanced ovarian cancer.

Int J Gynecol Cancer. 2006 Jan-Feb ; 16(1):57-64.

4) 胚細胞性腫瘍

39 Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, Hartmann JT, Schwella N, Kingreen D,

Neureither S, Metzner B, Casper J, Wandt H, Hartmann F, Schmoll HJ, Derigs G, Gerl A, Berdel WE, Kanz L, Siegert W

Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin plus high-dose carboplatin, etoposide, and thiotepa followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer.

J Clin Oncol. 2001 Jan 1 ; 19(1):81-8.

2 成人同種移植

1) 血液疾患

(1) 悪性リンパ腫

40 Corradini P, A. Dodero, F. Zallio, D. Caracciolo, M. Casini, M. Bregni, F. N. i, F. Patriarca, M. Boccadoro, F. Benedetti, A. Rambaldi, A. M. Gianni, and C. Tarella.

Graft-Versus-Lymphoma Effect in Relapsed Peripheral T-Cell Non-Hodgkin's Lymphomas After Reduced- Intensity Conditioning Followed by Allogeneic Transplantation of Hematopoietic Cells.

J Clin Oncol 2004 22:2172-2176.

41 Corradini P, Dodero A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R, Matteucci P, Bregni M, Scimè R, Narni F, Pogliani E, Locasciulli A, Milani R, Carniti C, Bacigalupo A, Rambaldi A, Bonifazi F, Olivieri A, Gianni AM, Tarella C,

Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome.

Leukemia. 2007 Nov ; 21(11):2316-23.

(2) 多発性骨髄腫

42 Majolino I, Davoli M, Carnevalli E, Locasciulli A, Di Bartolomeo P, Scimè R, Corradini P, Selleri C, Narni F, Musso M, Bregni M, Olivieri A, De Fabritiis P, Pogliani L, Arbelaez JE, Ruscio C, Bacigalupo A, Reduced intensity conditioning with thiotepa, fludarabine, and melphalan is effective in advanced multiple myeloma.

Leuk Lymphoma. 2007 Apr ; 48(4):759-66.

(3) 特定されない血液疾患

43 Bacigalupo A, et al

Thiotepa based conditioning regimen in 374 patients undergoing allogeneic stem cell transplants from related or unrelated donors.

Bone Marrow Transplant. 2007; 39:S1-S343

44 Bacigalupo A, Raiola AM, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante

- S, Ibatici A, di Grazia C, Dominietto A, Bruno B, Van Lint MT, Frassoni F.
Thiotepa-based reduced intensity conditioning regimen: a 10 year follow up.
Bone Marrow Transplant. 2007 Dec; 40(11):1091-3. Epub 2007 Oct 1.
- 45 Bacigalupo et al
10-year survey of 154 adult patients that underwent hematopoietic progenitor cell transplantation in patient (HPCT) in Bone Marrow Transplantation Unit of San Maino Hospital, Geneva Italy.
- 46 Raiola AM, Van Lint MT, Lamparelli T, Gualandi F, Mordini N, Berisso G, Bregante S, Frassoni F, Sessarego M, Fugazza G, Di Stefano F, Pitto A, Bacigalupo A.
Reduced intensity THIOTEPA-cyclophosphamide conditioning for allogeneic haemopoietic stem cell transplants (HSCT) in patients up to 60 years of age.
Br J Haematol. 2000 Jun ; 109(4) : 716-21
- 47 Di Grazia C, Maiola A.M, Van Lint M, Lamparelli T, Gualandi F, Berisso G, Bregante S,
Dominietto A, Mordini N, Bruno B, Frassoni F, Bacigalupo A.
Conventional Hematopoietic Transplants from identical or alternative donors are feasible in recipients relapsing after an autograft.
Hematologica 2001; 86:646-65 1.
- 48 Corradini P, Zallio F, Mariotti J, Farina L, Bregni M, Valagussa P, Ciceri F, Bacigalupo A, Doderò A, Lucesole M, Patriarca
Effect of age and previous autologous transplantation on nonrelapse mortality and survival in patients treated with reduced-intensity conditioning and allografting for advanced hematologic malignancies.
J Clin Oncol. 2005 Sep 20;23(27):6690-8.
- 49 Alessandrino E P, Bernasconi P, Colombo A A, Caldera D, Bonfichi M, Pagnucco G, Malcovati L, Varettoni M, Lazzarino M, Bernasconi C.
THIOTEPA and fludarabine (TT-FLUDA) as conditioning regimen in poor candidates for conventional allogeneic hemopoietic stem cell transplant.
Ann Hematol 2001; (80): 521-524.
- 50 Alessandrino E P, Bernasconi P, Colombo A A, Caldera D, Malcovati L, Troletti D, Vanelli L, Varettoni M, Montanari F, Lazzarino M.
Reduced-intensity conditioning regimen with THIOTEPA and fludarabine followed by allogeneic blood stem cell transplantation in haematological malignancies.

Bone Marrow Transplant 2004; (34): 1039-1045.

51 Grüllich C, Bertz H, Spyridonidis A, Müller CI, Finke J
A fludarabine, thiotepa reduced toxicity conditioning regimen designed specifically for allogeneic second haematopoietic cell transplantation after failure of previous autologous or allogeneic transplantation. Bone Marrow Transplant 2008 May ; 41(10):845-50.

52 Picardi A, Fabritiis P P, Cudillo L, Dentamaro T, Cupelli L, Ballatore G, Venditti A, Caravita T, Cristina C M, Catalano G, Amadori S.
Possibility of long-term remission in patients with advanced hematologic malignancies after reduced intensity conditioning regimen (RIC) and allogeneic stem cell transplantation. Hematol J 2004; (5): 24-31.

53 Bethge WA, Haegele M, Faul C, Lang P, Schumm M, Bornhauser M, Handgretinger R, Kanz L
Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults With reduced-intensity conditioning and CD3/CD19 depletion: fast engraftment and low toxicity. Exp Hematol 2006 Dec ; 34(12):1746-52.

54 Jakubowski AA, Small TN, Young JW, Kernan NA, Castro-Malaspina H, Hsu KC, Perales MA, Collins N, Cisek C, Chiu M, van den Brink MR, O'Reilly RJ, Papadopoulos EB
T cell depleted stem-cell transplantation for adults with hematologic malignancies: sustained engraftment of HLA-matched related donor grafts without the use of antithymocyte globulin. Blood. 2007 Dec 15 ; 110(13):4552-9.

4) 白血病

55 Bacigalupo A, Van Lint M T, Valbonesi M, Lercari G, Carlier P, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, Valeriani A, Piaggio G, Pitto A, Benvenuto F, Figari O, De Stefano G, Caimo A, Sessarego M.
THIOTEPA cyclophosphamide followed by granulocyte colony-stimulating Factor mobilized allogeneic peripheral blood cells in adults with advanced leukemia. Blood 1996; (88): 353-357.

56 Bacigalupo A, et al
Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (HPCT) after conditioning with i. v. busulpan ori. v Thiotepa containing regimens. Bone Marrow Transplant. 2007 39 suppl. 1: P595

57 Rosales F, Peylan-Ramu N, Cividalli G, Varadi G, Or R, Naparstek E, Slavin S, Nagler A.

- The role of thiotepea in allogeneic bone marrow transplantation for genetic diseases. With leukemia.
Leuk Res; 947-52 Bone Marrow Transplantation, (1999) 23, 861-865
- 58 Lacerda J F, Martins C, Carmo J A, Lourenco F, Juncal C, Rodrigues A, Vilalobos I, Moura M C, Ligeiro D, Martinho A, Lacerda J M.
Haploidentical stem cell transplantation with purified CD34 cells after A chemotherapy-alone conditioning regimen.
Biol Blood Marrow Transplant 2003; (9): 633-642.
- 59 Rigden JP et al.
Minimizing graft rejection in allogeneic T cell-depleted bone marrow transplantation:
Bone Marrow Transplantation (1996) 18, 913-919
- 60 Papadopoulos EB, Carabasi MH, Castro-Malaspina H, Childs BH, Mackinnon S, Boulad F, Gillio AP, Kernan NA, Small TN, Szabolcs P, Taylor J, Yahalom J, Collins NH, Bleau SA, Black PM, Heller G, O'Reilly RJ, Young JW
T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation as post remission therapy for acute myelogenous leukemia: freedom from relapse in the absence of graft-versus-host disease.
Blood 1998 Feb 1 ; 91(3):1083-90.
- 61 Aversa F, Tabilio A, Terenzi A, Velardi A, Falzetti F, Giannoni C, Jacucci R, Zei T, Martelli MP, Gambelunghe C, Rossetti M, Caputo PF, Latini P, Aristei C, Raymondi C, reisner Y, Martelli MF:
Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical "three loci" Incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human Granulocyte Colony Stimulating Factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculums.
Blood 1994. 84: 3948-3955;
- 62 Aversa F, Terenzi A, Carotti A, Felicini R, Jacucci R, Zei T, Latini P, Aristei C, Santucci A, Martelli MP, Cunningham I, Reisner Y, Martelli MF:
Improved outcome with T-cell-depleted bone marrow transplantation for Acute leukemia.
J Clin Oncol 17:1545-1550;1999.
- 63 Aversa et al.
Haploidentical stem cell transplantation in leucemia.
Blood (2001), 15, 111-119
- 64 Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, Ruggeri L,

Barbabetola G, Aristei C, Latini P, Reisner Y, Martelli MF:
Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells
from related donors with one fully mismatched HLA haplotype.
N Engl J Med 339: 1186-1193; 1998.

65 Aversa F, Terenzi A, Felicini R, Carotti A, Falcinelli F, Tabilio A,
Velardi A, Martelli M F.

Haploidentical stem cell transplantation for acute leukemia.
Int J Hematol 2002; (76 Suppl 1:165-8.): 165-168.

66 Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S,
Felicini R, Falcinelli F, Velardi A, Ruggeri L, Aloisi T, Saab J P,
Santucci A, Perruccio K, Martelli M P, Mecucci C, Reisner Y, Martelli
M F.

Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a
phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse.
J Clin Oncol 2005; (23): 3447-3454.

(5) サラセミア

67 La Nasa G , Caocci G , Argiolu F , Giardini C , Locatelli F , Vacca
A , Orofino MG , Piras E , Addari MC , Ledda A , Contu L

Unrelated donor stem cell transplantation in adult patients with
thalassemia.

Bone Marrow Transplant. 2005 Dec ; 36(11):971-5.

2) 国内の文献

3 (5)に示した