

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本リンパ網内系学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	チオテパ
	販売名	リサイオ点滴静注液 100mg
	会社名	大日本住友製薬株式会社
	国内関連学会	日本血液学会 (選定理由) 悪性リンパ腫の化学療法に使用するため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	中枢神経系リンパ腫 (原発性およびその他のリンパ腫の中枢神経系浸潤を含む)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	40 mg/m ² 、1 時間点滴静注
	備考	(特記事項等) チオテパは、悪性リンパ腫を含む血液腫瘍や、複数の固形腫瘍に対して適応を持つ抗悪性腫瘍薬として日本で承認され、臨床利用されていたが、2009年9月に原薬の製造中止を契機として製造・販売元の大日本住友製薬が販売中止の決定をし、以後、日本薬局方に記載されている医薬品からも削除されている。別添(1)『日本薬局方 チオテパ』その後、造血幹細胞移植前処置薬としてのチオテパについて、医療上の必要性の高い未承認薬・適

		<p>応外薬・未承認薬検討会議に本学会を含む複数の学会から要望書が提出され、医療上の必要性が高いと判断されたことを受け、開発治験が行われ、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の効能・効果で承認された。</p> <p>今回、もともとチオテパの適応症であった悪性リンパ腫に対して、移植前処置薬としての用量より低用量のチオテパの開発を要望する。</p>
		<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p> <p>小児でも必要性はあるが、小児に対する用量設定の根拠となる薬物動態試験等のエビデンスは存在しない。</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 <u>100~150</u> 人</p> <p><推定方法> 中枢神経原発リンパ腫(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)は、脳腫瘍の2-3%を占めるとされている(WHO 分類 2008 blue book)。本邦の脳腫瘍は、2012年には1年間で4,732例に発症している(国立がん研究センターがん情報サービス最新がん統計ホームページ)。 http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html PCNSL以外のリンパ腫の中枢神経系浸潤、ならびに中枢神経系再発予防を考慮しても、該当患者数は年間200人を越えることはないと考えられる。</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>効能又は効果 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</p> <p>用法及び用量 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200mg/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。</p>	
<p>「医療上の必要性に係る基準」への</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</p>	

<p>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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>PCNSLは、悪性リンパ腫の一病型であり、生命に重大な影響のある腫瘍性疾患である。抗がん剤が血液脳関門を通りにくい結果、抗腫瘍効果は不良で、予後も不良である。</p> <p>他部位のリンパ腫の中樞神経系再発例に関しては、格段に予後不良であることが知られている。神経系に影響するため、意識障害や各脳神経障害が進行するため日常生活に著しい悪影響を及ぼす。</p> <p>Thiotepaは分子量が189と分子標的薬の小分子化合物より小さく、血液脳関門を簡単に通過することが知られている。</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 checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等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 type="checkbox"/> ウ 欧米等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>ヨーロッパの国際節外性リンパ腫研究グループ(International Extranodal Lymphoma study Group, IELSG)が実施した IELSG32 study では、PCNSL 227例を対象に、大量メトトレキサート(MTX)+大量シタラビン(Ara-C)、MTX+Ara-C+リツキシマブ(Rix)、MTX+Ara-C+Rix+Thiotepa (MATRIX)の3群無作為化比較試験が実施された。主要評価項目である完全奏効(CR)率はそれぞれ、23%, 30%, 49%であり thiotepa の入った MATRIX 群が有意に優れていた(P = 0.0007)。副次的評価項目である全奏効率はそれぞれ、53%, 74%, 83%と有意差があり(P = 0.00001)、2年無進行生存率(progression free survival, PFS)はそれぞれ36%, 46%, 61%、2年全生存率(overall survival, OS)はそれぞれ42%, 56%, 69%といずれも MATRIX 群が圧倒的に優れていた。(論文では、PFS, OS の P 値は2群比較標記のみ)</p> <p>Lancet Haematol. 2016; 3: e217-e227.</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>

備 考	
-----	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<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 checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	TEPADINA (Addienne Pharma Biotech)
		効能・効果	白血病、悪性リンパ腫、骨髄腫、固形腫瘍
		用法・用量	120 mg/m ² /day～300 mg/m ² /day (別添(3))
		備考	用法用量は造血幹細胞移植の前処置としての使用量のみが記載されている。 要望内容に対する承認はない
	英国	販売名 (企業名)	TEPADINA (Addienne Pharma Biotech)
		効能・効果	白血病、悪性リンパ腫、骨髄腫、固形腫瘍
		用法・用量	120 mg/m ² /day～300 mg/m ² /day (別添(3))
		備考	用法用量は造血幹細胞移植の前処置としての使用量のみが記載されている。 要望内容に対する承認はない
	独国	販売名 (企業名)	TEPADINA (Addienne Pharma Biotech)
		効能・効果	白血病、悪性リンパ腫、骨髄腫、固形腫瘍
		用法・用量	120 mg/m ² /day～300 mg/m ² /day (別添(3))
		備考	用法用量は造血幹細胞移植の前処置としての使用量のみが記載されている。 要望内容に対する承認はない
	仏国	販売名 (企業名)	TEPADINA (Addienne Pharma Biotech)
		効能・効果	白血病、悪性リンパ腫、骨髄腫、固形腫瘍
		用法・用量	120 mg/m ² /day～300 mg/m ² /day (別添(3))
		備考	用法用量は造血幹細胞移植の前処置としての使用量のみが記載されている。 要望内容に対する承認はない
	加国	販売名 (企業名)	TEPADINA (Addienne Pharma Biotech)
効能・効果		白血病、悪性リンパ腫、骨髄腫、固形腫瘍	
用法・用量		120 mg/m ² /day～300 mg/m ² /day (別添(3))	
備考		用法用量は造血幹細胞移植の前処置としての使用量のみが記載されている。	

			要望内容に対する承認はない
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		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 <u>（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。）</u></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 checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	How I treat CNS lymphomas.（別添(5)） (Blood. 2013; 122 (14): 2318-2330)
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	Aggressive lymphoma の CNS 再発例
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）	40 mg/m ²
		ガイドライン の根拠論文	Haematologica. 2013; 98: 364-370. (phase II study) (別添(6))
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	ESMO ガイドライン（別添(7)） (Ann Oncol. 2016; 27 (suppl 5): v91-v102.)
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	Primary CNS lymphoma（中枢神経系原発リンパ腫）
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）	30 mg/m ²
		ガイドライン の根拠論文	IELSG32 study (RCT) (Lancet Haematol. 2016; 3 (5): e217-e227) (別添(2))
		備考	
	独国	ガイドライ	ESMO ガイドライン（別添(7)）

		ン名	(Ann Oncol. 2016; 27 (suppl 5): v91-v102.)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Primary CNS lymphoma (中枢神経系原発リンパ腫)
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	30 mg/m ²
		ガイドラインの根拠論文	IELSG32 study (RCT) (Lancet Haematol. 2016; 3 (5): e217-e227) (別添(2))
		備考	
	仏国	ガイドライン名	ESMO ガイドライン (別添(7)) (Ann Oncol. 2016; 27 (suppl 5): v91-v102.)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Primary CNS lymphoma (中枢神経系原発リンパ腫)
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	30 mg/m ²
		ガイドラインの根拠論文	IELSG32 study (RCT) (Lancet Haematol. 2016; 3 (5): e217-e227) (別添(2))
		備考	
	加国	ガイドライン名	ESMO ガイドライン (別添(7)) (Ann Oncol. 2016; 27 (suppl 5): v91-v102.)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Primary CNS lymphoma (中枢神経系原発リンパ腫)
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	30 mg/m ²
		ガイドラインの根拠論文	IELSG32 study (RCT) (Lancet Haematol. 2016; 3 (5): e217-e227) (別添(2))
		備考	
	豪州	ガイドライン名	承認なし
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

	る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 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>

検索式：thiotepa lymphoma

検索時期：2017年6月

検索結果：298件の論文が検索される。造血幹細胞移植の論文を除外して、以下のものを選定。

<海外における臨床試験等>

1) Haematologica. 2013; 98: 364-370. (phase II study) (別添(6))

免疫能正常で HIV 関連でない aggressive lymphoma の中枢神経再発例で 65 歳以下の例に対し、MTX/IFO/DEP (methotrexate 4 g/m², day 1, ifosfamide 2 g/m², days 3-5, liposomal cytarabine 50 mg 髄注, day 6) レジメンの導入療法と AraC/TT/DEP (cytarabine 3g/m², days 1-2, thiotepa 40 mg/m², day 2, liposomal cytarabine 50 mg, 髄注, day 3) レジメンの後に自家造血幹細胞移植を実施した (前処置: carmustine 400 mg/m², day -5, thiotepa 2x5 mg/kg, days -4 to -3, etoposide 150 mg/m², days -5 to -3)。30 例 (年齢中央値 58 歳) が登録され、自家移植まで実施された 24 例中 15 例(63%)が完全奏効、2 例(8%)が部分奏効で、7 例(29%)は病勢進行であった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象で最も多かったのは骨髄毒性で、MTX/IFO/DEP の 12%、AraC/TT/DEP の 21%、自家造血幹細胞移植の 46% に認められた。2 年の治療成功率 (free from time to treatment failure) は全体で 49%±19%、自家移植を受けた患者で 58%±22% であった。

2) Lancet Haematol. 2016; 3 (5): e217-e227 (RCT) (別添(2))

PCNSL 227 例を対象に、大量メトトレキサート (MTX) + 大量シタラビン (Ara-C)、MTX+Ara-C+ リツキシマブ (Rix)、MTX+Ara-C+Rix+Thiotepa (MATRIX) の 3 群無作為化比較試験が実施された。主要評価項目である完全奏効 (CR) 率はそれぞれ、23%、30%、49% であり thiotepa の入った MATRIX 群が有意に優れていた (P = 0.0007)。副次的評価項目である全奏効率はそれぞれ、53%、74%、83% と有意差があり (P = 0.00001)、2 年無進行生存率 (progression free survival, PFS) はそれぞれ 36%、46%、61%、2 年全生存率 (overall survival,

OS)はそれぞれ 42%, 56%, 69%といずれも MATRIX 群が圧倒的に優れていた。
(論文では、PFS, OS の P 値は 2 群比較標記のみ)

<日本における臨床試験等* >

1) なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) 前記ガイドラインに同じ。

(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) Cancer, principles & practice of oncology, 10th ed. Devita, Hellman, Rosenberg ed. p190, 2015 年出版に、以下の記載がある。

Thiotepa has been used in the treatment of carcinoma of the breast, ovary, for variety of CNS diseases, and with increasing frequency as a component of high-dose chemotherapy regimens.

日本語訳：サイオテーパは、乳がん、卵巣がん、多種の中樞神経腫瘍、そして大量化学療法レジメンの一部として使用されている。

<日本における教科書等 >

1) なし。

(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) ESMO ガイドライン

<日本におけるガイドライン等 >

1) なし

(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) 本邦では未承認薬かつ適応外薬であるため、なし。
症例報告 (学会抄録) に関しても、なし。

(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) ドイツからの MTX/IFO/DEP, AraC/TT/DEP 交代療法の第 II 相臨床試験

(Haematologica. 2013; 98: 364-370)では、主要評価項目は free from time to treatment failure であり、全体で 49%±19%、自家移植を受けた患者で 58%±22%であった。95%信頼区間の下限は閾値成功率である 12.5%を凌駕しており、thiotepa を含む同療法の有効性が確認された。

2) 一方、IELSG の MATRIX study では、MA 療法、MAR 療法、MATRIX 療法の 3 群比較試験で、主要評価項目である完全奏効(CR)率はそれぞれ、23%、30%、49%と thiotepa の入った MATRIX 群が有意に優れていた(P = 0.0007)。

3) 以上の複数の臨床試験から、中枢神経浸潤を伴うリンパ腫に対する thiotepa を含む併用化学療法の効果は確認された。

4) ガイドラインおよび総説論文では、この 2 つの臨床試験を引用する形で thiotepa の有用性を記載している。

<要望用法・用量について>

1) 安全性に関しては、上記 2 つの臨床試験では問題となる有害事象の記載はなく、thiotepa を含む化学療法は安全に実施可能である。用法・用量はそれぞれ、40 mg/m²、30 mg/m² の 1 時間点滴であり、自家造血幹細胞移植の用量より低用量で特に問題ない。ドイツの臨床試験の用量である 40 mg/m²、1 時間点滴を採用する方が応用性が高い。

<臨床的位置づけについて>

1) 中枢神経原発リンパ腫およびその他病型のリンパ腫の中枢神経系再発例に関しては、予後不良である。本邦では thiotepa の保険承認はなく、実施可能なレジメンは IELSG study で劣性が示された MAR レジメンのみである。本邦で thiotepa が使用可能になれば、同試験で優越性が示された MATRIX 療法が実施可能になるため、本薬剤の必要性は高い。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 中枢神経系病変を有するリンパ腫（原発・再発は問わない）に対する、MATRIX 療法 (MTX, Ara-C, Thiotepa, Rituximab)の臨床試験。日本人に対するエビデンスは存在しない。中枢神経浸潤を伴うリンパ腫は症例数は多くないことから、比較試験は時間がかかり困難である。このため、単群試験で欧州の IELSG study の結果を確認する試験が望ましい。

※ Liposomal cytarabine および carmustine が本邦では使用できないため、Haematologica 2013 レジメンは実施不可能である。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

別添 1) テスパミン添付文書

別添 2) Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, Torri V, Fox CP, Rosée PL, Schorb E, Ambrosetti A, Roth A, Hemmaway C, Ferrari A, Linton KM, Rudà R, Binder M, Pukrop T, Balzarotti M, Fabbri A, Johnson P, Gørlov JS, Hess G, Panse J, Pisani F, Tucci A, Stilgenbauer S, Hertenstein B, Keller U, Krause SW, Levis A, Schmoll HJ, Cavalli F, Finke J, Reni M, Zucca E, Illerhaus G; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3 (5): e217-e227.

別添 3) Tepadina 添付文書

別添 4) Tepadina EMA 承認文書

別添 5) Rubenstein JL, Gupta NK, Mannis GN, Lamarre AK, Treseler P. How I treat CNS lymphomas. *Blood.* 2013; 122 (14): 2318-2330.

別添 6) Korfel A, Elter T, Thiel E, Hänel M, Möhle R, Schroers R, Reiser M, Dreyling M, Eucker J, Scholz C, Metzner B, Röth A, Birkmann J, Schlegel U, Martus P, Illerhaus G, Fischer L. Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. *Haematologica.* 2013; 98 (3): 364-370.

別添 7) Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, Illerhaus G, Illidge T, Zucca E, Campo E, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee.. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27 (suppl 5): v91-v102.

別添 8) Cancer, principles & practice of oncology, 10th ed. Devita, Hellman, Rosenberg ed. p190, 2015