

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

会社名	大日本住友製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-39
	成分名 (一般名)	チオテパ
	販売名	リサイオ点滴静注液 100 mg
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 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 (要望された 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

		<p>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 980 人</p> <p><推定方法> 脳腫瘍全体における中枢神経系悪性リンパ腫の占める割合は4.9%との報告¹⁾がある。日本国内の原発性脳腫瘍の患者数を2万人²⁾と見積もると対象患者数は約980人と推定される。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>		<p><input type="checkbox"/>現在開発中 〔 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中 〕</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない 〔 <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし 〕</p> <p>(特記事項等)</p> <p>2019年3月29日、造血幹細胞移植前治療薬「リサイオ®点滴静注液 100 mg」(一般名：チオテパ)について、「悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療」の効能・効果の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行っている。</p>

企業としての開発の意思

あり なし

(開発が困難とする場合、その特段の理由)

「中枢神経リンパ腫（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）」の効能・効果に対する「40 mg/m²、1時間点滴静注」の用法・用量について日本リンパ網内系学会より要望があった。チオテパ製剤（以下、本剤）40 mg/m²は、複数の臨床試験にて使用実績³⁻⁷⁾はあるが、本剤を含む寛解導入療法に対して有効性・安全性を共に評価した報告は2報^{3,4)}であった。2報のレジメンは、B. Kasenda et al.の報告³⁾がリツキシマブ（以下、R）、大量シタラビン（以下、AraC）との併用、G. Illerhaus et al.の報告⁴⁾がR、大量メトトレキサート（以下、HD-MTX）、AraCとの併用である。報告されている主な血液毒性の頻度は、B. Kasenda et al.の報告で、Grade3以上の血小板減少症が79.5%、白血球減少症が71.8%であり、G. Illerhaus et al.の報告で、血小板減少症はGrade 3が15%、Grade 4が63%、白血球減少症はGrade 3が30%、Grade 4が47%であった。よって、弊社としては本剤40 mg/m²を寛解導入療法のレジメンに組み込むことは、骨髄抑制に伴う合併症に対する懸念があると考ええる。なお、国内では40 mg/m²での本剤の寛解導入療法に関する文献報告はなく、臨床使用実態もない。IELSG32試験⁸⁾で報告されたMATRix療法（R+HD-MTX+AraC+本剤30 mg/m²併用）は、国際共同無作為化比較試験として有効性と安全性が検討されており、英国・加国のガイドラインで推奨されている。但し、MATRix療法での本剤の投与量は30 mg/m²であり、要望された用量を用いたMATRix療法の報告は1報もない。本剤40 mg/m²の有用性は不明である。

以上より、弊社としては寛解導入療法のレジメンとして組み込むことの安全性に懸念を持っており、本剤40 mg/m²の有用性が不明である。よって、本邦において寛解導入療法レジメンとしての本剤40 mg/m²の開発は困難と考える。

<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、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） □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 □ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 □エ 上記の基準に該当しない <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>Primary Central Nervous System Lymphoma（以下、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。一般的な抗がん剤は血液脳関門を通りにくいため、化学療法の抗腫瘍効果は不良で、予後も不良である。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。本疾患は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>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> □ア 既存の療法が国内にない □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 □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 ■エ 上記の基準に該当しない <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>上述した通り、弊社としては寛解導入療法のレジメンとして組み込むことの安全性に懸念を持っており、本剤 40 mg/m²の有用性が不明であると考えている。</p> <p>なお、本剤 30 mg/m²を用いた MATRix 療法は IELSG32 試験⁸⁾の文献報告が 1 報あり、国際共同無作為比較試験として有効性と安全性が検討されている。しかしながら、中樞神経系リンパ腫に対する寛解導入療法の明確な適応を取得している国はない。また、本邦の文献検索では本剤の寛解導入療法に関する報告はなく、臨床使用実態もない。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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。)

米国
 英国
 独国
 仏国
 加国
 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を下線)		
米国	販売名 (企業名)	① THIOTEPA (Hikma Pharmaceuticals USA Inc. ⁹⁾) (SAGENT Pharmaceuticals ^{® 10)}) ② Thioplex ^{® 11)} (Dr. Reddy's Laboratories, Inc.)
	効能・効果	①②注射用チオテパは、USP では多様な腫瘍性疾患の緩和に試みられ、様々な結果が得られてきた。しかし、下記の腫瘍で最も安定した結果がみられた。 1.乳がん、2.卵巣がん、3.びまん性または限局性の漿膜腔腫瘍の二次性腔内滲出液の制御、4. 膀胱の表在性乳頭がん 現在、他の治療に代わっているが、 <u>リンパ肉腫やホジキン病などの他のリンパ腫に対して効果がある。</u>
	用法・用量	静注の場合、0.3-0.4 mg/kg を 1-4 週毎に投与する。腔内投与の場合、0.6～0.8 mg/kg を投与する。膀胱内投与の場合、60 mg を投与する。
	備考	
英国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	

	豪国	販売名（企業名）	THIOTEPA (Aspen Pharma Pty Ltd. ¹²⁾)
		効能・効果	チオテパは、多様な腫瘍性疾患の緩和に試みられ、様々な結果が得られてきた。しかし、下記の腫瘍で最も安定した結果がみられた。 1.乳がん、2.卵巣がん、3.びまん性または限局性の漿膜腔腫瘍の二次性腔内滲出液の制御、4. 膀胱の表在性乳頭がん 現在、他の治療に代わっているが、 <u>リンパ肉腫やホジキン病などの他のリンパ腫に対して効果がある。</u> 膀胱癌の治療において、チオテパ 30 mg の用量で 27%および 48%の完全奏効率が得られた。
		用法・用量	静注の場合、0.3-0.4 mg/kg を 1-4 週毎に投与する。腔内投与の場合、0.6～0.8 mg/kg を投与する。膀胱内投与の場合、60 mg を投与する。
		備考	
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。）	<input 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	標準的使用なし
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		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	
	英国	ガイドライン名	① British Society for Haematology (BSH) ガイドライン ¹³⁾ ② Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and

		follow-up(2016) ¹⁴⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① Treatment of primary CNS lymphoma PCNSL の寛解導入療法において、MATRix 療法は HD-MTX ベースレジメンとして Category 1A に位置づけられている。 ② PCNSL の IELSG32 試験がプレリミナリーな結果報告で追加のベネフィットがみられていると記載されている。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	① MATRix 療法として記載されている。 ② 記載なし
	ガイドラインの根拠論文	① ② Ferreri AJ. et al. Lancet Haematol. 2016; 3 (5): e217-27. ⁸⁾
	備考	
独国	ガイドライン名	Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(2016) ¹⁴⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	PCNSL の IELSG32 試験がプレリミナリーな結果報告で追加のベネフィットがみられていると記載されている。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
	ガイドラインの根拠論文	Ferreri AJ. et al. Lancet Haematol. 2016; 3 (5): e217-27. ⁸⁾
	備考	
仏国	ガイドライン名	Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(2016) ¹⁴⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	PCNSL の IELSG32 試験がプレリミナリーな結果報告で追加のベネフィットがみられていると記載されている。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
	ガイドラインの根拠論文	Ferreri AJ. et al. Lancet Haematol. 2016; 3 (5): e217-27. ⁸⁾
	備考	

	加国	ガイドライ ン名	Cancer Care Ontario Practice Guidelines (Report Data: October 16, 2017) ¹⁵⁾
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	Management of Primary Central Nervous System Diffuse Large B-Cell Lymphoma MATRix 療法は PCNS DLBCL (70 歳以下、ECOG PS ≤ 3、腎機能正常) の第一選択治療として推 奨されている。
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	MATRix 療法として記載されている。
		ガイドライ ンの根拠論 文	Ferreri AJ. et al. Lancet Haematol. 2016; 3 (5): e217-27. ⁸⁾
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	標準的使用なし
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 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>

海外文献については PubMed において、下記のキーワードを用いて検索（検索対象期間：2019年9月17日まで）を行った。本剤を含む自家造血幹細胞移植の前処置での用

法を除くと、本剤を含む寛解導入療法として、有効性 and/or 安全性について評価が可能と考えられる文献 9 報を抽出した。

キーワード：

thiotepa AND lymphoma AND induction AND chemotherapy 58 報

thiotepa AND lymphoma AND standard AND chemotherapy 20 報

thiotepa AND PCNSL 43 報

"central nervous system lymphoma" AND "thiotepa" 42 報

"thiotepa" AND "secondary CNS lymphoma" 2 報

"primary CNS lymphoma" AND "thiotepa" 33 報

<海外における臨床試験等>

1) Agnieszka Korfel et al. Haematologica. 2013; 98: 364-70.¹⁶⁾

(要望者提示；How I treat CNS lymphomas.)

- ✓ 試験の種類：多施設共同の第 II 相試験、前向き単群試験
- ✓ 対象：aggressive lymphoma の中枢神経再発、65 歳以下の患者とした。
- ✓ 用法・用量：本剤 40 mg/m²、化学療法 2 日目に静注投与する。
- ✓ 併用薬：
AraC / チオテパ（以下、TT） / Liposomal cytarabine（以下、DEP 本邦未承認薬）療法；AraC 3 g/m² 1、2 日目に静注、TT 40mg/m² 2 日目に静注、DEP 50mg 3 日目に髓注する。
MTX / イフォスファミド（以下、IFO） / DEP 療法；HD-MTX 4 g/m² 1 日目に静注、IFO 2 g/m² 3-5 日目に静注、DEP 50mg 6 日目に髓注する。
- ✓ コースデザイン：3 コースの寛解導入療法を実施する。1 コース目は MTX/IFO/DEP 療法を実施する。2 コース目は MTX/IFO/DEP 療法を実施、1 コース後に PD となった患者のみ本剤を含む AraC/TT/DEP 療法を実施する。3 コース目は AraC/TT/DEP 療法を実施し、治療成績を評価する。3 コースの寛解導入終了後、反応が確認された患者は自家造血幹細胞移植を実施した。
- ✓ 例数：30 例
- ✓ 年齢：中央値 58 歳
- ✓ 有効性：1 コース目は 30 名に MTX / IFO / DEP 療法を実施した。2 コース目は 1 コース目の後に死亡した 1 名を除いた 27 名が MTX / IFO / DEP 療法を実施し、2 名が AraC / TT / DEP 療法を実施した。AraC / TT / DEP 療法を受けた 2 名の治療成績は述べられていない。3 コース目は 2 コース目の後に脱落した 2 名を除いた 26 名が AraC / TT / DEP 療法を実施し、1 名が MTX / IFO / DEP 療法を実施した。3 コース目の AraC / TT / DEP 療法後の治療成績は、26 例中 CR が 7 例、PR が 12 例、NC が 2 例、PD が 4 例、unknown が 1 例、MTX / IFO / DEP 療法を実施された 1 名の治療成績は PR であった。3 コースの寛解導入終了後に 24 名が自家造血幹細胞移植を実施し、CR が 15 例、PR が 2 例、PD が 7 例。2 年の治療成功率は全体で 49±19%、自家造血幹

細胞移植まで受けた患者では 58±22%。

- ✓ 安全性：合計3コースにおける本剤を含むAraC / TT / DEP療法の累積投与は28名、MTX / IFO / DEP療法の累積投与は58名、両療法における主な副作用は血液毒性。AraC/TT/DEP療法とMTX/IFO/DEP療法で、それぞれ貧血はGrade 3の頻度が12/28例(43%)、8/58例(14%)、Grade 4の頻度が2/28例(7%)、1/58例(2%)、白血球減少症はGrade3の頻度が4/28例(14%)、12/58例(21%)、Grade4の頻度が13/28例(46%)、9/58例(16%)、血小板減少症はGrade 4の頻度が16/28例(57%)、3/58例(5%)。

2) Ferreri AJ. et al. Lancet Haematol. 2016; 3 (5): e217-27.⁸⁾

(要望者提示；ESMO ガイドラインの引用文献番号 33 の結果報告)

ヨーロッパの国際節外性リンパ腫研究グループの IELSG32 試験

- ✓ 試験の種類：多施設共同の第II相試験、3群無作為化比較試験
- ✓ 対象：HIV 関連でない B 細胞性非ホジキンリンパ腫の初発 PCNSL で、ECOG PS 3 以下(66-70 歳は 2 以下)の 18-70 歳の患者とした。
- ✓ 用法・用量：本剤 30 mg/m²、化学療法 4 日目に静注する。
- ✓ 併用薬：
MATRix 療法；R 375 mg/m² -5、0 日目に静注、HD-MTX 3.5 g/m² 1 日目に静注、本剤 30 mg/m² 4 日目に静注、AraC 2 g/m² 2、3 日目に静注、3 週間ごとに 4 サイクル実施する。
- ✓ 対照療法：
MA 療法；HD-MTX 3.5 g/m² 1 日目に静注、AraC 2 g/m² 2、3 日目に静注、3 週間ごとに 4 サイクル実施する。
R-MA 療法；R 375 mg/m² -5、0 日目に静注、HD-MTX 3.5 g/m² 1 日目に静注、AraC 2 g/m² 2、3 日目に静注、3 週間ごとに 4 サイクル実施する。
- ✓ 例数：MA 療法 75 例、R-MA 療法 69 例、MATRix 療法 75 例
- ✓ 年齢(中央値)：MA 療法 58 歳、R-MA 療法 57 歳、MATRix 療法 57 歳
- ✓ 有効性：MA 療法、R-MA 療法、MATRix 療法の CR (主要評価項目)は 17/75 例 23% (95%CI 14-31%)、21/69 例 30% (95%CI 21-42%)、37/75 例 49% (95%CI 38-60%)。各療法間の CR の HR (95%CI) は、MA 療法 vs. MATRix 療法が 0.46 (0.28-0.74)、p=0.0007、R-MA 療法 vs. MATRix 療法が 0.61 (0.40-0.94)、p=0.020、MA 療法 vs. R-MA 療法が 0.74 (0.43-1.29)、p=0.29。MA 療法、R-MA 療法、MATRix 療法の ORR は 40/75 例 53% (95%CI 42-64%)、51/69 例 74% (95%CI 64-84%)、65/75 例 87% (95%CI 80-94%)。各療法間の ORR の HR (95%CI) は、MA 療法 vs. MATRix 療法が 0.61 (0.49-0.77)、p=0.00001、R-MA 療法 vs. MATRix 療法が 0.89 (0.76-1.03)、p=0.053、MA 療法 vs. R-MA 療法が 0.69 (0.54-0.88)、p=0.010。MA 療法、R-MA 療法、MATRix 療法の 2 年 PFS 率は 36%、46%、61%。各療法間の PFS の HR (95%CI) は、MA 療法 vs. MATRix 療法が 0.38 (0.24-0.61)、p=0.00089、R-MA 療法 vs. MATRix 療法が 0.72 (0.46-1.13)、p=0.12、MA 療法 vs. R-MA 療法が 0.52 (0.32-0.86)、p=0.051。

MA療法、R-MA療法、MATRix療法の2年OS率は42%、56%、69%。各療法間のOSのHR(95%CI)は、MA療法 vs. MATRix療法が0.41(0.25-0.68)、p=0.0015、R-MA療法 vs. MATRix療法が0.78(0.48-1.26)、p=0.12、MA療法 vs. R-MA療法が0.63(0.42-1.02)、p=0.095。

- ✓ 安全性：MATRix療法はGrade 4に相当する血液毒性が他の寛解導入療法よりも頻度が高いが感染性合併症は3群間で類似していた。MA療法、R-MA療法、MATRix療法における好中球減少症のGrade 4頻度は44%、50%、56%、血小板減少症のGrade 4頻度は52%、59%、73%。治療関連死は、MA療法で7名(感染症6名、突然死1名)、R-MA療法3名(感染症2名、脳卒中1名)、MATRix療法3名(脳卒中2名、突然死1名)。
- ✓ 備考：本論文の考察として、MATRix療法は70歳以下の初発PCNSLに対する新しい標準治療となり得るとの記載がされている。なお、本試験の寛解導入療法にてSD以上の治療成績が得られた患者に2回目の無作為化割付を行い、全脳照射群と自家造血幹細胞移植群に割付けて地固め療法が実施されている。試験結果については、別論文¹⁷⁾として報告されており、本剤の寛解導入療法に関する有効性・安全性の評価対象とはならないため、試験結果の概要について記載しない。

3) B. Kasenda et al. Leukemia. 2017; 31: 2623–29.³⁾

- ✓ 試験の種類：多施設共同の第II相試験、単群試験
- ✓ 対象：HD-MTX全身化学療法を受けた再発・難治性PCNSLで、免疫適格基準を満たした18-65歳の患者とした。除外基準として骨髄機能(好中球数 $2.0 \times 10^9/L$ 未満、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 未満)を設定。
- ✓ 用法・用量：本剤 40 mg/m²、化学療法3日目に投与する。
- ✓ 併用薬：R 375 mg/m² 1日目に投与、本剤 40 mg/m² 3日目に投与、AraC 3 g/m² 2、3日目に投与、21日休薬して2サイクル実施する。
- ✓ コースデザイン：2サイクルの寛解導入療法を終了後、治療成績の良否に関わらず自家造血幹細胞移植を実施した。自家造血幹細胞移植後、CRを達成していない患者は全脳照射を実施した。
- ✓ 例数：39例
- ✓ 年齢：中央値57歳
- ✓ 有効性：自家造血細胞移植実施前における最終寛解評価では、CRが4例10.3%(95%CI 3.3-25.2%)、PRが18例46.2%(95%CI 30.4-62.6%)、SDが5例7.7%(95%CI 4.8-28.2%)、PDが9例23.1%(95%CI 11.7-39.7%)、NDが3例7.7%(95%CI 2.0-22.0%)であった。自家造血細胞移植実施30日後の評価では、CRが22例56.4%(95%CI 39.6-72.2%)、PRが6例15.4%(95%CI 6.4-31.2%)、SDが1例2.6%(95%CI 0.1-15.1%)、PDが1例2.6%(95%CI 0.1-15.1%)、NDが9例17.8%(95%CI 8.1-34.1%)であった。
- ✓ 安全性：寛解導入療法中のGrade3以上の主な毒性は、血小板減少症31/39例(79.5%)、白血球減少症28/39例(71.8%)および貧血14/39例(35.9%)、感染症5/39例(12.8%)

と発熱5/39例（12.8%）。自家造血細胞移植実施中のGrade 3以上の主な毒性は、血小板減少症31/32例（96.9%）、白血球減少症32/32例（100%）および貧血21/32例（65.5%）、感染症21/32例（65.6%）、発熱16/32例（50.0%）および粘膜炎13/32例（40.6%）。治療関連死は4名に起こり、内訳は致命的な敗血症3名（寛解導入中1名、自家造血細胞移植後2名）、治療関連CNS毒性1名（自家造血細胞移植後）。

- ✓ 備考：HD-MTXベースの全身化学療法を受けた再発・難治のPCNSL患者において、R / AraC /本剤による寛解導入療法とその後の自家造血幹細胞移植による治療成績は、CRが56.4%、2年PFSが46.0%（中央値12.4ヵ月）、OSが56.4%（OSは中央値に到達していない）。また、治療関連死は4名であり、比較試験の検討の余地はあるものの本剤ベースの自家造血幹細胞移植は効果的な治療オプションであるとの記載がなされている。

4) G. Illerhaus et al. Lancet Haematol 2016; 3: e388–97 ⁴⁾

- ✓ 試験の種類：多施設共同の第II相試験、前向き単群試験
- ✓ 対象：初発PCNSLで18-65歳の患者とした。
- ✓ 用法・用量：本剤40 mg/m²、R、HD-MTX併用静注投与、その14日後のR、AraC併用療法3日目に静注する。
- ✓ 併用薬：R 375 mg/m²を-7、0、10、20、30日目に静注、HD-MTX 8000 mg/m²を1、11、21、31日目に静注。その14日後にR 375 mg/m² 1日目に静注、AraC 3 g/m² 2、3日目に静注、本剤 40 mg/m² 3日目に静注、21日間隔で2サイクル実施する。
- ✓ コースデザイン：寛解導入療法終了後、21日目に自家造血幹細胞移植を実施した。
- ✓ 例数：79例
- ✓ 年齢：中央値56歳
- ✓ 有効性：自家造血幹細胞移植導入前時点では、CRが18例22.8%（95%CI 14.4-33.9%）、PRが45例57.0%（95%CI 45.4-67.9%）、SDが3例3.8%（95%CI 1.0-11.5%）、PDが7例8.9%（95%CI 3.9-18.0%）、検査未実施 6例7.6%（95%CI 3.1-16.4%）。
- ✓ 安全性：寛解導入療法期間中の主な血液毒性は、血小板減少症 69例 [Grade 1 or 2 : 7例（9%）、Grade 3 : 12例（15%）、Grade 4 : 50例（63%）]、白血球減少症71例 [Grade 1or2 : 10例（13%）、Grade 3 : 24例（30%）、Grade 4 : 37例（47%）]、貧血79例 [Grade 1or2 : 39例（49%）、Grade3 : 37例（47%）、Grade 4 : 3例（4%）]であった。主な非血液毒性は、トランスアミナーゼ増加72例 [Grade 1or2:38例（48%）、Grade 3:27例（34%）、Grade 4:7例（9%）]であった。治療関連死は4名（寛解導入中3名、自家造血幹細胞移植中1名）。

5) G. Illerhaus et al. Haematologica. 2008 Jan; 93:(1)147-48. ⁵⁾

- ✓ 試験の種類：単施設パイロット試験
- ✓ 対象：PCNSLで70歳未満の患者とした。
- ✓ 用法・用量：本剤 40 mg/m²、HD-MTX投与後の化学療法2日目に静注する。

- ✓ 併用薬：HD-MTX 8 g/m² を10日間隔で投与、2-4サイクル実施する。その後、AraC 3 g/m² 1、2日目に静注、本剤 40 mg/m² 2日目に静注、21日間隔で2サイクル実施する。
- ✓ コースデザイン：寛解導入療法終了後、自家造血幹細胞移植を実施した。自家造血幹細胞移植後CRを達成していない患者は全脳照射を実施。
- ✓ 例数：13例
- ✓ 年齢：中央値54歳
- ✓ 有効性：HD-MTXのCRが3例、PRが5例であった。AraC /本剤のCRが4例、PRが4例であった。自家造血幹細胞移植後のCRが7例、PRが4例であった。
- ✓ 安全性：本剤投与後の安全性に関する記載はなく、AraC /本剤PD後全脳照射後PDで1名死亡。自家造血細胞移植PR後全脳照射実施せず1名死亡。自家造血幹細胞移植CR後Non-Hodgkin Lymphoma（以下、NHL）の全身性及び脳への再発で1名死亡。
- ✓ 備考：追跡期間中央値25ヵ月（2-50ヵ月）で、13例中10例（77%）の患者が精神状態と全身状態を保持し生存している。3年無病生存率および3年OSはいずれも76.9%であった。治療は全般的に忍容性が高く、治療関連死亡はいなかった。

6) G. Illerhaus et al. J Clin Oncol. 2006; 24: 3865-70.⁶⁾

- ✓ 試験の種類：多施設共同試験、オープンラベル第II相試験
- ✓ 対象：免疫機能が正常の初発 PCNSL で、18-65歳までの患者とした。
- ✓ 用法・用量：本剤 40 mg/m²、化学療法 31日目に静注する。
- ✓ 併用薬：HD-MTX 8 g/m² 1、10、20日目に静注し、AraC 3 g/m² 30、31日目に静注、本剤 40 mg/m² 31日目に静注。化学療法 50日目に自家造血幹細胞移植の前治療を実施、90日目に全脳照射を実施する。
- ✓ 例数：30例
- ✓ 年齢：中央値 54歳
- ✓ 有効性：本剤投与まで化学療法が継続できた患者数は 26名で、本剤投与後の CR が 10例、PR が 14例、SD が 1例、PD が 1例であった。自家造血幹細胞移植を実施した患者数は 23名で、移植後の CR が 15例、PR が 8例であった。全脳照射を実施した患者数は 21名、照射後の CR は全 21例。
- ✓ 安全性：本剤投与後の安全性に関する記載はなく、自家造血幹細胞移植を実施した 23名について記載がある。全 23例に Grade 4 の好中球減少症と血小板減少症を認めた。好中球減少症 (<1×10⁹/L) の持続期間中央値は 7.5日 (5-11日)、血小板数が <20×10⁹/L まで低下した患者数は 19名であり、持続期間中央値は 1日 (0-8日) であった。発熱性好中球減少症は 12名に発症し、1名は真菌性肺炎に進展した。移植後の粘膜炎は、Grade 1 が 5例、Grade 2 が 1例に認められた。全脳照射中に認知障害が 1名に認められたが、治療後に症状は回復した。試験全体での治療関連死亡は 30例中 1例 (3%) で認められており、HD-MTX を 2サイクル投与後、アルコールの乱用 (前歴の詳細不明) に伴う肝障害により死亡。

7) M. Sarazin et al. European Journal of Cancer. 1995; 31: 2003-07⁷⁾

- ✓ 試験の種類：3群比較試験
- ✓ 対象：非 HIV PCNSL
- ✓ 用法・用量：本剤 40 mg/m²、HD-MTX 又は全脳照射後の化学療法 1 日目に静注する。
- ✓ 併用薬：
 - グループ A：HD-MTX 1 g/m² を髄腔内投与（週 2 回、計 6 回）し、最終投与後 2 週間以内に全脳照射を実施。3 週間後に本剤 40 mg/m²（1 日目）、プロカルバジン（以下、PCZ）100 mg/m² 経口（1-15 日目）の化学療法を 3 サイクル実施する。
 - グループ B：全脳照射実施、3 週間後に HD-MTX 1 g/m² 静注（週 2 回）、最終投与 2 日後に本剤 40 mg/m²（1 日目）、PCZ 100 mg/m² 経口（1-15 日目）の化学療法を 3 サイクル実施する。
 - グループ C：HD-MTX 1 g/m² 髄腔内投与（週 2 回、計 6 回）実施、最終投与 2 日後に本剤 40 mg/m²（1 日目）、PCZ 100 mg/m² 経口（1-15 日目）の化学療法を 3 サイクル実施する。
- ✓ 例数：グループ A：13 例、グループ B：4 例、グループ C：5 例
- ✓ 年齢：グループ A：中央値 62 歳、グループ B：中央値 56 歳、グループ C：中央値 76 歳
- ✓ 有効性：
 - グループ A：全脳照射治療前の HD-MTX 治療で CR が 3 例、PR が 6 例、全脳照射後は CR が 12 例、PR が 1 例であった。
 - グループ B：全脳照射後、CR が 4 例であった。
 - グループ C：化学療法後 CR が 3 例、PR が 1 例であった。
- ✓ 安全性：全 22 例を通じ、Grade 1 を超える血液毒性が 6 例（27%）、3 例で Grade 3 の白血球減少症または血小板減少症を発症。Grade 4 の血液毒性は認められなかった。腎毒性または聴覚障害はなかった。4 名で下肢の全身性静脈血栓症を発症、HD-MTX 後に敗血症性髄膜炎が 2 名であった。グループ A：4 名で白質脳症および認知機能障害を発症。グループ B：HD-MTX 髄腔内投与を受けなかった 3 名は髄膜炎再発で 10 ヶ月以内に死亡した。グループ C：1 名が認知機能障害と白質脳症で、2 名が再発腫瘍で死亡。

8) Ferreri AJ. et al. Oncologist. 2011;16(3):336-41. ¹⁸⁾

- ✓ 試験の種類：多施設共同試験、パイロット試験
- ✓ 対象：HIV 陰性 PCNSL、ECOG PS ≤ 3 の 18-75 歳までの患者とした。
- ✓ 用法・用量：本剤 30 mg/m²、化学療法 4 日目に静注する。
- ✓ 併用薬：MAT 療法：HD-MTX 3.5 g/m² 1 日目に静注、AraC 1 g/m² 2、3 日目に静注、本剤 30 mg/m² 4 日目に静注、3 週間ごとに 4 サイクル実施する。4 サイクル終了後 4 週以内の全脳照射を実施する。
- ✓ 例数：20 例
- ✓ 年齢：中央値 57 歳

- ✓ 有効性：CR が 4 例 20% (95%CI 3-37%)、PR が 3 例、ORR が 35% (95%CI 15-55%)。PD が 12 例、1 例死亡。治療実施状況は、4 コース実施が 7 例、3 コース実施が 5 例、2 コース実施が 4 例、1 コース実施が 4 例であり、本試験で計画していた 80 コースに対して 55 コースが実施され、69%のコース実施割合であった。
- ✓ 安全性：MAT 療法にて 1 名死亡 (2 コース目治療中に急性の腹痛を訴え、その後敗血症性ショックを起こし死亡)。主な副作用は血液毒性であり、Grade4 の好中球減少症の頻度は 85%、血小板減少症の頻度は 75%であった。
- ✓ 備考：本論文の考察では、MAT 療法の有効性と安全性を IELSG20 試験¹⁹⁾で実施された MA 療法の結果と比較している。安全性については、MA 療法とほぼ同じであると記載されている。有効性については、MA 療法では CR 率が 46%であったことから、本試験の MAT 療法における CR 率の低さを考察しており、原因としては AraC の投与量を MA 療法の 2 g/m²から MAT 療法では 1 g/m²に減量したため、本剤を併用したにも関わらず期待した有効性が得られなかったと述べている。

9) A. Omuro et al. Neurology. 2005; 64: 69-74.²⁰⁾

- ✓ 試験の種類：第 II 相試験、前向き単群試験
- ✓ 対象：初発 PCNSL
- ✓ 用法・用量：本剤 30 mg/m²、化学療法 8、36 日目に静注する
- ✓ 併用薬：MTX：髄腔内投与 (12 mg)、静注 (1 g/m²)、PCZ (75 mg/m²)
- ✓ コースデザイン：MTX：髄腔内投与 12 mg (1、4、11、15、22、29 日目)、静注 1 g/m² (1、15 日目)、本剤 30 mg/m² 静注 (8、36 日目)、PCZ 75 mg/m² 静注 (8-15、36-43 日目)、化学療法終了後に全脳照射を実施した。
- ✓ 例数：17 例
- ✓ 年齢：中央値 53 歳
- ✓ 有効性：化学療法終了後、CR が 7 例 (41.1%)、PR が 7 例 (41.1%)、SD が 1 例 (5.8%)、PD が 2 例 (11.8%) であった。また、観察期間を通じ OS 中央値は 32 ヶ月、2 例 (12%) が生存しており追跡 12 年目に無病であった。
- ✓ 安全性：本剤を含む化学療法後の安全性評価の記載はなく、全脳照射を含めた結果、骨髄抑制は、Grade 3 が 3 例 (17.6%)、Grade 4 が 2 例 (11.8%)、腎機能障害は、Grade 1 が 4 例 (23.5%)、神経毒性は 5 例 (29.4%) であった。観察期間を通じ 15 例 (88%) が死亡。内訳は PCNSL が 8 名 (47%)、神経毒性が 5 名 (29%)、原因不明が 2 名 (12%)。

<日本における臨床試験等>

国内文献については医中誌のデータベースを用いて検索 (検索対象期間：2019 年 9 月 6 日まで) したところ、9 報の文献が得られた。本剤を含む自家造血幹細胞移植の前治療としての用法を除くと、本剤を含む寛解導入療法として評価が可能と考えられる報告はなく、実際に日本人患者に投与した際の有効性及び安全性に関する情報は確認できなかった。

キーワード : (Thiotepa/TH or thiotepa/AL) and (リンパ腫/TH or lymphoma/AL) 9 報

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

1) Cochrane Review

thiotepa、PCNSL、CNS lymphoma の検索を行ったが、要望に関する systematic review はなかった。

2) Primary CNS Lymphoma : American Society of Clinical Oncology (ASCO) Review Article.²¹⁾

寛解導入療法の Upfront Regimen として IELSG32 試験の結果の記載がある。

3) Review Article The Diagnosis and Treatment of Primary CNS Lymphoma. ²²⁾

最も一般的に使用されているプロトコールとして MATRix 療法が記載されている。

4) Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents.²³⁾

MATRix療法は国際的な無作為化試験において、最も高いエビデンスレベルを維持していると記載されている。

5) Primary Central Nervous System Lymphoma: Molecular Pathogenesis and Advances in Treatment ²⁴⁾

HD-MTXとの併用療法で血液脳関門を通過する薬剤のひとつに本剤が、また現在使われている併用レジメンのひとつにMATRix療法が記載されている。MATRix療法は、新たにPCNSLと診断された70歳までの患者に対する新しい標準化学免疫療法であることが証明されたと記載されている。

6) 「寛解導入療法後、自家移植併用大量化学療法」一連のレビュー報告で、寛解導入療法としてMATRix療法を記載した報告を下記に示す。

- G. Citterio et al. Review Primary central nervous system lymphoma. Critical Reviews in Oncology/Hematology.2017; 113: 97–110. ²⁵⁾
- C. H. Han et al. Diagnosis and Management of Primary Central Nervous System Lymphoma. Cancer. 2017; 15:4314-24. ²⁶⁾
- Y. Song et al. Effect of rituximab on primary central nervous system lymphoma: a meta-analysis. Int J Hematol. 2017; 106: 612–21. ²⁷⁾
- C. H. Han et al. Primary central nervous system lymphoma. Ther Adv Neurol Disord 2018; 11: 1–16. ²⁸⁾
- Y. Garcilazo-Reyes et al. Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma in Immunocompetent Patients. Curr Treat Options Neurol. 2019; 21: 39-49. ²⁹⁾

(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) Wintrobe's Clinical Hematology、Williams Hematology : 記載なし
- 2) 2019 ASCO EDUCATIONAL BOOK 「Evolving Treatments for Primary Central Nervous System Lymphoma」³⁰⁾

若年者への寛解導入療法に対し標準的な併用として MATRix 療法は high-level evidence を示したと記載されている。

<日本における教科書等>

- 1) 新臨床腫瘍学 : 記載なし

(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) 米国

- ・ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Central Nervous System Cancers ver.1. 2019. : 記載なし
- ・ ASCO : 中枢神経系リンパ腫に関連するガイドラインはない
- ・ NCI-PDQ

中枢神経系原発リンパ腫に対する「治療法選択肢の概要：化学療法単独」の項に、導入療法または再燃疾患の治療のために確立された薬剤として本剤が記載されており、IELSG32 試験の報告が引用文献とされている。

- ・ ASH : American Society of Hematology
Ferreri AJ. Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents. Hematology. 2017; 565-77.³¹⁾

最近のランダム化試験として MATRix 療法が significantly better overall survival に関連している、と記載されている。「How I treat PCNSL」の項では合併症のない 65 歳未満の患者には寛解導入療法で MATRix 療法を使用すべきであると記載されている。

2) 欧州

- ・ Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2016).¹⁴⁾

PCNSL の IELSG32 試験がプレリミナリーな結果報告で追加のベネフィットがみられていると記載されている。

・ Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from European Association for Neuro-Oncology (EANO). : 記載なし

3) 英国

・ Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma : British Society for Haematology (BSH)ガイドライン (2019) .¹³⁾

PCNSL の寛解導入療法において、MATRix 療法は HD-MTX ベースレジメンとして Category 1A に位置づけられている。

4) 加国

・ Management of Primary Central Nervous System Diffuse Large B-Cell Lymphoma : A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO)2017. ¹⁵⁾

MATRix 療法は PCNS DLBCL (70 歳以下、ECOG PS \leq 3、腎機能正常) の第一選択治療として推奨されている。

5) 豪州

・ オーストラリア政府 eviQ website ³²⁾

「Primary CNS lymphoma (PCNSL) MATRix (methotrexate cytarabine thiotepa and rituximab)」として掲載されている。

<日本におけるガイドライン等>

・ 脳腫瘍診療ガイドライン 2019 版 成人脳腫瘍編 改訂 2 版 特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会 ³³⁾

本ガイドライン CQ5 「PCNSL に対する寛解導入療法として多剤併用化学療法が推奨されるか？」の項で PCNSL に対する初発時治療として、HD-MTX を含む多剤併用薬剤療法が推奨される (推奨グレード B) との記載がある。この解説部分 (3. チオテパ、リツキシマブ) の項で IELSG32 試験のエビデンスレベルが Ib と記載されており、「初発 PCNSL に対し、リツキシマブの併用、さらにはチオテパの併用は有力な治療法と考えられ、現在多くの臨床試験ではリツキシマブが寛解導入療法の一部となっている。一方、チオテパは本邦では発売中止となっているため使用することができない。」と記載されている。

・ 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 一般社団法人 日本血液学会編 金原出版株式会社 : 記載なし

(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) 本邦における臨床試験は実施されていない。
- 2) 臨床使用実態も無いと考える。その理由として、海外で本剤を含む寛解導入療法の報告が始まった頃、国内では 2010 年にテスパミン®の承認整理届出が行われたことから、2019 年 5 月に本邦で本剤が発売されるまでは入手困難であったためと考える。

(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 >

PCNSL は、きわめて進行が早く予後不良の腫瘍である³⁴⁾。寛解導入できた症例の多くが再発し、いったん再発すると予後は不良である。そこで大量メトトレキサートをベースとして様々な薬剤との組み合わせによる併用レジメンが開発されており、IELSG32 試験では R-MA 療法と MATRix 療法の比較において、主要評価項目である CR 率は R-MA 療法 30% (95%CI 21-42%)、MATRix 療法 49% (95%CI 38-60%) で有意差を認めている。本剤は中枢移行性のよい薬剤であり「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)」を対象とする効能・効果を想定することは妥当と考える。

< 要望用法・用量について >

要望書の本剤 40 mg/m² の用法・用量は、海外で複数の臨床試験報告³⁻⁷⁾はあるが、本邦の文献検索では本剤の寛解導入療法に関する報告はなく、臨床使用実態はない。MATRix 療法での本剤の投与量は 30 mg/m² であるが、要望書の用量の 40 mg/m² とは異なる。よって、要望された用法・用量の妥当性は明確でない。

< 臨床的位置づけについて >

- 1) 国内ガイドラインで、本剤を含む寛解導入療法の記載があるのは、脳腫瘍診療ガイドライン 2019 版³³⁾である。本ガイドライン CQ5 「PCNSL に対する寛解導入療法として多剤併用化学療法が推奨されるか？」では、「推奨 1 PCNSL に対する初発時治療として、HD-MTX を含む多剤併用薬剤療法が推奨される (推奨グレード B)」とされている。「併用薬としては、プロカルバジン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、チオテパ (国内発売中止)、シタラビン、カルムスチン (国内未承認薬)、リツキシマブなどが使用されている」、「HD-MTX と併用する多剤併用薬剤療法は一定の奏効と生存延長効果が多くの第 II 相試験で示されており、初期寛解導入療法として使用することを考慮してよいと考えられるが、ランダム化第 III 相試験での検証は未実施であることを念頭にレジメンを選択することが望ましい。」と記載されている。
- 2) 中枢神経系原発悪性リンパ腫に対し HD-MTX による化学療法を行った後のテモゾロミド併用放射線治療および維持化学療法の有効性を検証する試験「初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法+放射線治療と照射前大量メトトレキサート療法+テモゾロミド併用放射線治療+テモゾロミド維持療法とのランダム化比較試験 (JCOG1114C)」を、JCOG が先進医療 B 制度を利用して実施している。テモゾロミドを中枢神経系原発悪性リンパ腫に使うことの意義を検証する試験

で、2014年9月に開始され、すでに登録は終了している（第III相試験）。さらにチラブルチニブ塩酸塩は厚生労働省より「中枢神経原発リンパ腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定され、「再発又は難治性の中枢神経系原発悪性リンパ腫」の効能・効果に係る国内製造販売承認申請が2019年8月に行われるなど、今後新たな治療選択肢が広がることが期待される。

以上より、中枢神経系リンパ腫に対して脳腫瘍診療ガイドラインではHD-MTXを含む多剤併用薬剤療法が推奨され、新しい治療法が検討されている中で、臨床における本剤を含む寛解導入療法も選択肢の1つとして期待されている。しかし、本剤40 mg/m²を含む寛解導入療法の報告について安全性を評価すると、弊社としては骨髄抑制に伴う合併症に対する懸念がある。本邦での臨床使用実態がないことから、本剤40 mg/m²の臨床的位置づけは明らかでない。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

なし

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan.: Neurol Med Chir (Tokyo). 2017; 57(Supplement1): 9-102.
- 2) Y. Narita et al. From Data Collection to Clinical Trials: Establishing Evidence of Brain Tumors. Jpn J Neurosurg. 2015; 24(10): 699-704.
- 3) B. Kasenda et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group. Leukemia. 2017; 31: 2623-29.
- 4) G. Illerhaus et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2016; 3: e388-97.
- 5) G. Illerhaus et al. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. Haematologica. 2008 Jan; 93(1): 147-48.
- 6) G. Illerhaus et al. High-Dose Chemotherapy With Autologous Stem-Cell Transplantation and Hyperfractionated Radiotherapy As First-Line Treatment of Primary CNS Lymphoma. J Clin Oncol. 2006; 24: 3865-70.
- 7) M. Sarazin et al. Primary Central Nervous System Lymphoma: Treatment with Chemotherapy and Radiotherapy. 1995; 31: 2003-07.
- 8) Ferreri AJ. et al. 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): e217-27.
- 9) Thiotepa The USA 添付文書 (Hikma Pharmaceuticals USA Inc.)
- 10) THIOTEPA FOR INJECTION, USP 添付文書 (SAGENT Pharmaceuticals®)
- 11) Approval Package for Thioplex® for Injection

- 12) PRODUCT INFORMATION THIOTEPA POWDER for INJECTION (Aspen Pharma Pty Ltd)
- 13) Christopher PF. et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *British J Hematology*. 2019; 184: 348-63.
- 14) U. Vitolo et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016; 27(Suppl 5): v91-v102.
- 15) G. Fraser et al. Management of Primary Central Nervous System Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancer Care Ontario*; 2017 September 26. Program in Evidence-Based Care Guideline No.: SCT-8.
- 16) Agnieszka Korfel et al. 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: 364-70.
- 17) Ferreri AJ. et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomization of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017; 4(11): e510-23.
- 18) Ferreri AJ. et al. Clinical Relevance of the Dose of Cytarabine in the Upfront Treatment of Primary CNS Lymphomas with Methotrexate-Cytarabine Combination *Oncologist*. 2011;16(3):336-41.
- 19) Ferreri AJ. et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009 Oct 31;374(9700):1512-20.
- 20) A. Omuro et al. Chemoradiotherapy for primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis with complete follow-up. *Neurology*. 2005; 64: 69-74.
- 21) Lisa MD. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35. 2410-8.
- 22) Baumgarten et al. The Diagnosis and Treatment of Primary CNS Lymphoma. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 419–26.
- 23) Ferreri AJ. et al. Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8; 2017(1): 565-77.
- 24) Qingqing Cai et al. Primary Central Nervous System Lymphoma: Molecular Pathogenesis and Advances in Treatment. *Translational Oncology* 2019; 12, 523-38.
- 25) G. Citterio et al. Review Primary central nervous system lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*.2017; 113: 97–110.
- 26) CH. Han et al. Diagnosis and Management of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Cancer*. 2017; 15:4314-24.
- 27) Y. Song et al. Effect of rituximab on primary central nervous system lymphoma: a meta-analysis. *Int J Hematol*. 2017; 106: 612–21.
- 28) CH. Han et al. Primary central nervous system lymphoma. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1–16.
- 29) Y. Garcilazo-Reyes et al. Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma in Immunocompetent Patients. *Curr Treat Options Neurol*. 2019; 21: 39-49.
- 30) Ferreri AJ. et al. Evolving Treatments for Primary Central Nervous System Lymphoma. 2019 ASCO EDUCATIONAL BOOK.2019. 454-66.
- 31) Ferreri AJ. Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents. *Hematology*. 2017; 565-77.
- 32) オーストラリア政府 eviQ website
- 33) 脳腫瘍診療ガイドライン 2019 版 成人脳腫瘍編 改訂 2 版 特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会
- 34) T. Ichikawa. Primary CNS Lymphoma Treatment: Current Status and Future Directions. *Jpn J Neurosurg*.2018; 27(2): 99-110.