

(別添様式1)

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; 日本リンパ網内系学会)</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>4 位 (全 11 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</p>
	<p>会社名</p>	<p>ADIENNES.r.1. Via Broseta 64/B 24128 Bergamo,Italy</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本造血細胞移植学会、日本血液学会 (選定理由) 骨髄移植の前処置薬として使用するため</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 『日本薬局方品であったが現在市場に供給無し。分類は、適応外薬である。』 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癌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 2009年9月をもって、販売会社の都合で突然出荷が停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事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</p>	<p>自家又は同種造血幹細胞移植の前治療</p>

	<p>(要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>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、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;</p> <p>2. チオテパによる自家移植を併用した大量化学療法は、固形癌(神経芽細胞腫、脳腫瘍、横紋筋肉腫等)の前治療にも供される。</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p><u>他の抗腫瘍剤や放射線照射を併用すること</u></p> <p>1) 自家造血幹細胞移植: 血液疾患患者 125mg/m²/日(3.38 mg/kg/日)から 300 mg/m²/日(8.10 mg/kg/日)までの範囲で1日1回点滴投与として、総投与量が 900 mg/ m² (24.32 mg/kg)を上回ることなしに、他の抗がん剤と併用しながら2から4日間連続投与する。 固形癌 120mg/m²/日(3.24mg/kg/日)から 250 mg/m²/日(6.76 mg/kg/日)までの範囲で1日1回点滴投与として、総投与量が 800 mg/ m² (21.62 mg/kg)を上回ることなしに、他の抗がん剤と併用しながら2から5日間連続投与する。</p> <p>2) 同種造血幹細胞移植 血液疾患患者 185mg/m²/日(5 mg/kg/日)から 481mg/m²/日(13mg/kg/日)までの範囲で1日1回点滴投与として、総投与量が 555 mg/m²(15mg/kg)を上回ることなし1-3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><u>他の抗腫瘍剤や放射線照射を併用すること</u></p> <p>1) 自家造血幹細胞移植: 150mg/m²/日(6 mg/kg/日)から 350 mg/m²/日(14 mg/kg/日)までの範囲で1日1回点滴投与として、総投与量が 1050 mg/ m² (42 mg/kg)を上回ることなしに、他の抗がん剤と併用しながら2から3日間連続投与する。</p> <p>2) 同種造血幹細胞移植 125mg/m²/日(5 mg/kg/日)から 250mg/m²/日</p>

	<p>(10mg/kg/日) までの範囲で1日1回点滴投与として、総投与量が 375 mg/m²(15mg/kg)を上回ることをなし1-3日間連続投与する。</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</p> <p>(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>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、血液疾患や固形癌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2009年9月をもって、販売会社の都合で突然出荷が停止となってしまう、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>
<p>備考</p>	<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9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た。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4mg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

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 type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input 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を下線)									
	米国	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>薬剤は承認され臨床的には使用されているが移植前処置としての承認なし</td> </tr> </table>	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	薬剤は承認され臨床的には使用されているが移植前処置としての承認なし
	販売名 (企業名)									
効能・効果										
用法・用量										
備考	薬剤は承認され臨床的には使用されているが移植前処置としての承認なし									
英国	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>TEPADINA 100 mg powder for concentrate for solution for infusion(Adienne S.r.l.)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td> 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、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、固形癌(神経芽細胞腫、脳腫瘍、横紋筋肉腫等)の前治療にも供される。 </td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td> <u>他の抗腫瘍剤や放射線照射を併用すること</u> 1) 自家造血幹細胞移植: 血液疾患患者 125mg/m²/日 (3.38 mg/kg/日) から 300 mg/m²/日 (8.10 mg/kg/日)までの範囲で 1日 1 回点滴投与として、総投与量が 900 mg/ m² (24.32 mg/kg)を上回ることなしに、他の抗がん剤と併用しながら 2 から 4 日間連続投与する。 固形癌 120mg/m²/日 (3.24mg/kg/日) から 250 mg/m²/日 (6.76 mg/kg/日)までの範囲で 1日 1 回点滴投与として、総投与量が 800 mg/ m² (21.62 mg/kg)を上回ることなしに、他の抗がん剤と併用しながら 2 から 5 日間連続投与する。 </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	TEPADINA 100 mg powder for concentrate for solution for infusion(Adienne S.r.l.)	効能・効果	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、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、固形癌(神経芽細胞腫、脳腫瘍、横紋筋肉腫等)の前治療にも供される。	用法・用量	<u>他の抗腫瘍剤や放射線照射を併用すること</u> 1) 自家造血幹細胞移植: 血液疾患患者 125mg/m ² /日 (3.38 mg/kg/日) から 300 mg/m ² /日 (8.10 mg/kg/日)までの範囲で 1日 1 回点滴投与として、総投与量が 900 mg/ m ² (24.32 mg/kg)を上回ることなしに、他の抗がん剤と併用しながら 2 から 4 日間連続投与する。 固形癌 120mg/m ² /日 (3.24mg/kg/日) から 250 mg/m ² /日 (6.76 mg/kg/日)までの範囲で 1日 1 回点滴投与として、総投与量が 800 mg/ m ² (21.62 mg/kg)を上回ることなしに、他の抗がん剤と併用しながら 2 から 5 日間連続投与する。			
販売名 (企業名)	TEPADINA 100 mg powder for concentrate for solution for infusion(Adienne S.r.l.)									
効能・効果	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、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、固形癌(神経芽細胞腫、脳腫瘍、横紋筋肉腫等)の前治療にも供される。									
用法・用量	<u>他の抗腫瘍剤や放射線照射を併用すること</u> 1) 自家造血幹細胞移植: 血液疾患患者 125mg/m ² /日 (3.38 mg/kg/日) から 300 mg/m ² /日 (8.10 mg/kg/日)までの範囲で 1日 1 回点滴投与として、総投与量が 900 mg/ m ² (24.32 mg/kg)を上回ることなしに、他の抗がん剤と併用しながら 2 から 4 日間連続投与する。 固形癌 120mg/m ² /日 (3.24mg/kg/日) から 250 mg/m ² /日 (6.76 mg/kg/日)までの範囲で 1日 1 回点滴投与として、総投与量が 800 mg/ m ² (21.62 mg/kg)を上回ることなしに、他の抗がん剤と併用しながら 2 から 5 日間連続投与する。									

			2) 同種造血幹細胞移植 血液疾患患者 185mg/m ² /日(5 mg/kg/日)から 481mg/m ² /日(13mg/kg/日) までの範囲で 1 日 1 回点滴投与として、総投与量が 555 mg/m ² (15mg/kg)を上回ることなし 1-3 日間連続投与する。	
		備考	EPAR. Product Information	
	独国	販売名 (企業名)		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	薬剤は承認され臨床的には使用されているが移植前処置としての承認なし	
	仏国	販売名 (企業名)		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	薬剤は承認され臨床的には使用されているが移植前処置としての承認なし	
	加国	販売名 (企業名)		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	不明	
	豪国	販売名 (企業名)		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	薬剤は承認され臨床的には使用されているが移植前処置としての承認なし	
	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	<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		
		〔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		
		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			

記載する。)		(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		
		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		
	独国	ガイドライン名		
		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		
	仏国	ガイドライン名		
		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		
	加国	ガイドライ		

		ン名	
		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	
	豪州	ガイドライ ン名	
		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>

1) 無作為化比較試験

PubMedでの検索(検索日:2011年9月13日)

チオテパ (thiotepa)	3,008 報
前処置 (conditioning regimen)	176
無作為化比較試験	4 . . . ①
大量化学療法 (high dose chemotherapy)	545
細胞移植 (cell transplantation)	355
無作為化比較試験	28 . . . ②

上記検索①の 4 報のうち、チオテパの造血幹細胞の移植前処置に対する有効性、安全性について記載された 1 報の概要を以下に述べる。

1. Gutierrez-Delgado.F et al., Autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: comparison of radiation-based and chemotherapy-only preparative regimens. Bone Marrow Transplant.2001;28:455-61.

非ホジキンリンパ腫患者に対する自家幹細胞移植の移植前治療の有効性及び安全性を、全身放射線療法、シクロフォスファミド及びエトポシド (TBI/CY/E) 群 (n=221) とブスルファン、メルファラン及びチオテパ (Bu/Mel/T) 群 (n=130) で比較検討した。追跡調査 5 年後の生存率、無イベント生存率 (event-free-survival) 及び再発率は、TBI/CY/E 群で 44%、32%及び 49%、Bu/Mel/T 群で 43%、34%、42%であった。また、移植に関連する死亡率は TBI/CY/E 群で 16%及び Bu/Mel/T 群で 21%であった。以上より、2つの移植前処置間に有効性及び安全性に有意な差は認められなかった。

上記検索の②で検索された 28 件のうち、造血幹細胞の移植を伴うチオテパの大量化学療法の有効性、安全性について記載された論文のうち、報告年が 2000 年以降の 11 報について概要を以下に述べる。

1. Zander AR et al., Randomized trial of high-dose adjuvant chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support versus standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: overall survival after 6 years of follow-up. Ann.Oncol.2008;19:1082-9.

原発性乳がん患者を対象として、チオテパ (150 mg/m²) を含む大量化学療法 (HD-CT、シクロフォスファミド 1500 mg/m²、ミトキサントロン 10 mg/m²、自家造血幹細胞移植) を標準用量治療 (SD-CT) と比較した。6.1 年 (中央値) の追跡期間でイベント数は HD-CT 群 75 件、SD-CT 群 91 件で HD-CT 群で少ない傾向を認めた (ハザード比 0.80、95%信頼区間 0.95-1.08、P=0.15)。

2. Biron P et al., Pegase 03: a prospective randomized phase III trial of FEC with or without high-dose thiotepa, cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation in first-line treatment of metastatic breast cancer. Bone Marrow Transplant.2008;41:555-62.

転移性乳がん患者を対象として、FEC100 療法後にレスポンスを認めた症例を、無作

為にチオテパ (800 mg/m²) を含む大量化学療法群 (HDC 群、シクロホスファミド 6,000 mg/m²、幹細胞移植、n=88) または追加治療を行わない群 (n=91) に割り付けた。大量化学療法の副作用で 1 名が死亡したが、他の副作用はコントロールすることができた。3 ヶ月後のレスポンスレートは HDC 群 82.7 %、追加治療なし群 59.2 % (P=0.0002) であった。48 ヶ月の追跡期間で無病期間 (中央値) は HDC 群 11 ヶ月、追加治療なし群 6.6 ヶ月 (P=0.0001) であったが、生存率は HDC 群 33.6 %、追加治療なし群 27.3 % で有意な差を認めなかった (P=0.8)。

3. Nitz UA et al., 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;366:1935-44.

乳がん患者を対象として、エピルビシン+シクロホスファミドによる化学療法 (2 週間隔) 2 サイクル+大量化学療法 (エピルビシン、シクロホスファミド、チオテパ、末梢血幹細胞移植) 2 サイクルの治療 (n=201) と、通常化学療法 (n=202) を比較した。4 年の追跡期間で無イベント生存率は大量化学療法群で 60 % (95%信頼区間:53-67 %)、通常治療群で 44 % (95%信頼区間 37-52 %) であった (P=0.00069)。生存率はそれぞれ 75 % (95%信頼区間 69-82 %) 及び 70 % (95%信頼区間 64-77 %) であった。治療関連死はなかった。

4. Coombes RC et al., 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 randomised trial. *Ann Oncol*. 2005;16:626-34.

原発性乳がん患者を対象として、フルオロウラシル+エピルビシン+シクロホスファミドによる FEC 療法 6 サイクルと FEC 療法 3 サイクル+大量化学療法 (シクロホスファミド、チオテパ、カルボプラチン、幹細胞移植) を比較した。68 ヶ月 (中央値) の追跡期間で、乳がん再発または死亡例数は、FEC 療法+大量化学療法群で 62 例、通常の FEC 療法群で 56 例であった。無再発率 (ハザード比 1.06、95%信頼区間:0.74-1.52、P=0.76)、全生存率 (ハザード比 1.18、95%信頼区間:0.80-1.75、P=0.40) は両群間に差はなかった。治療関連死は、FEC 療法+大量化学療法群で 3 例、通常の FEC 療法群で 2 例であった。

5. Stiff PJ et al., Randomized Phase II trial of two high-dose chemotherapy regimens with stem cell transplantation for the treatment of advanced ovarian cancer in first remission or chemosensitive relapse: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol*.2004;94:98-106.

進行卵巣がん患者を対象として、CMC 療法群 (n=32、カルボプラチン、ミトキサントロン、シクロホスファミド) と CTC 療法群 (n=26、シスプラチン 165 mg/m²、チオテ

パ 600 mg/m²、シクロfosファミド 5,625 mg/m²、幹細胞移植) を比較した。無増悪生存期間は CMC 治療群で 13 ヶ月、CTC 治療群で 8 ヶ月、全生存期間は CMC 治療群で 29 ヶ月、CTC 治療群で 22 ヶ月であり、CMC 療法の方が優れていた。治療関連死は各群 2 名であった。

6. Tallman MS et al., Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. NEJM.2003;349:17-26.

原発性乳がん患者を対象として、CAF 療法群 (シクロfosファミド、ドキソルビシン、フルオロウラシル、n=257) と CAF+大量化学療法 (シクロfosファミド、チオテパ、自家幹細胞移植、n=254) を比較した。無病生存期間、全生存期間、再発期間に有意な差は認められなかったが、適格な症例(n=417) に限ると、CAF+大量化学療法群で再発期間の延長を認めた (P=0.045)。CAF+大量化学療法群で 9 例の死亡を認め、骨髄異形成症候群または急性骨髄性白血病が 9 例に認められた。

7. Rodenhuis S et al., High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. NEJM.2003;349:7-16.

原発性乳がん患者を対象として、FEC 療法群 (フルオロウラシル、エピルビシン、シクロfosファミド、6 サイクル、n=443) と大量化学療法群 (FEC 療法群の 5 サイクルのみシクロfosファミド 6 g/m²、チオテパ 480 mg/m²、カルボプラチン 1,600 mg/m² を投与。末梢血造血幹細胞を移植、n=44257) を比較した。57 ヶ月 (中央値) の追跡期間で無再発率は FEC 療法群で 59 %、大量化学療法群 65 % (ハザード比: 0.83、95%信頼区間:0.66-1.03、P=0.09) であった。10 個以上のリンパ節への転移を認める重症例では無再発率は FEC 療法群で 51 %、大量化学療法群 61 % (ハザード比: 0.71、95%信頼区間:0.50-1.00、P=0.05) であり、10 個以上のリンパ節への転移を有する乳がん患者で大量化学療法が無再発率を改善した。

8. Schrama JG et al., 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;13:689-98.

FE120C 療法 (5-FU、エピルビシン、シクロfosファミド) を 3 回実施した後に手術を受けた乳がん患者 (n=97) を対象とし、FE120C 治療を 1 回実施した群と FE120C 治療+大量化学療法 (シクロfosファミド 6 g/m²、チオテパ 480 mg/m²、カルボプラチン 1,600 mg/m²、造血幹細胞移植) を行った群を比較した。6.9 年 (中央値) の追跡期間で 5 年後の無病期間 (47.5 %、49 %大量化学療法群)、全生存期間 (62.5 %、61 %大量化学療法群) であり有意な差を認めなかった。

9. Hernberg M et al., Pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer patients: results from a randomized chemotherapy study. Int J Radiat Oncol Biol

Phys.2002;52:128-36.

乳がん患者を対象とし、テイラード化学療法群 [(シクロフォスファミド、エピルビシン、5-FU (FEC 療法) + 放射線療法、n=20) と大量化学療法群 [FEC×3+高用量 CTCb (シクロフォスファミド、**チオテパ**、カルボプラチン) + 末梢血幹細胞移植+放射線療法、n=14] を比較し放射線療法後の肺機能への影響を評価した。肺機能 [FVC、FEV1、DL(CO)] は両群で低下したが、下表のとおりテイラード化学療法群で低下幅が大きかった。

表. FEC 療法と CTCb 療法の比較の肺機能に及ぼす影響

	FVC	DL (CO)	FEV1
Tailored FEC	-6.5 %	-11.2 %	-7.3 %
CTCb	-2.0 %	-5.6 %	-2.5 %

10. Bergh J et al., Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. Scandinavian Breast Group 9401 study. Lancet.2000;356:1384-91.

原発性乳がん患者を対象として、G-CSF を用いたテーラーメイド FEC 療法群 (フルオロウラシル、エピルビシン、シクロフォスファミド、n=251) と大量化学療法群 [FEC 療法 3 サイクル+大量化学療法 (高用量シクロフォスファミド、**チオテパ**、カルボプラチン) + 末梢幹細胞 or 骨髄移植 n=274) を比較した。34.3 ヶ月 (中央値) の追跡期間で、乳がんの再発は FEC 療法群 81 例、大量化学療法群 113 例 (P=0.04)、死亡は FEC 療法群 60 例、大量化学療法群 80 例 (ログランク検定 P=0.12) であった。また、グレード 3 もしくは 4 の急性毒性は大量化学療法群で有意に多かった (p<0.0001)。

なお、本試験はサブ解析で QOL が評価されている (J Clin Oncol.2003;21:3659-64.)。治療中は両群とも HRQoL 評価で QOL が低下したが、より積極的な治療である大量化学療法群も大部分の項目でエントリー時のレベルまで回復することが確認された。

11. Stadtmauer et al., Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. NEJM.2000;342:1069-76.

転移性乳がん患者 553 例に通常併用化学療法を行い CR58 例及び PR252 例を対象に、大量化学療法 (1 サイクル、高用量カルボプラチン、**チオテパ**、シクロフォスファミド、自家造血幹細胞移植、n=110) と通常用量の併用化学療法 (シクロフォスファミド、メトトレキセート、フルオロウラシル、n=89) を比較した。37 ヶ月 (中央値) の追跡期間で全生存期間に有意な差は認められなかった (32 % 大量化学療法群、通常化学療法群 38 %)。また、増悪期間 (中央値) にも有意な差を認めなかった (大量化学療法群 9.6 ヶ月、通常化学療法群 9 ヶ月)。

2) チオテパを含む前治療法で移植した文献のまとめを以下に示し、主な論文の概要を以下に述べる

1. 評価分類

チオテパを含む前治療法で移植した評価症例数
(放射線照射や他の化学療法剤との併用療法全てを含む)

評価内容	ドナー	総評価数	成人	小児
効能効果の評価	自家	4977	4501	476
	同種	2198	1771	27
	合計	7175	6272	903
安全性の評価	自家	5293	4817	476
	同種	2197	1771	426
	合計	7490	6588	902

2. 対象疾病

効能効果の評価

ドナー	疾病名	症例数
自家移植	血液疾患	
	悪性リンパ腫	530
	中枢神経系悪性リンパ腫	39
	多発性骨髄腫	257
	小計	826
	固形癌	
	乳がん	3457
	中枢神経系腫瘍	08
	卵巣癌	48
	胚細胞性腫瘍	62
	小計	3675
成人 自家移植総症例数		4501
同種移植	悪性リンパ腫	187
	多発性骨髄腫	53
	種々の血液疾患	930
	白血病	586
	サラセミア	15
成人 同種移植総症例数		1771

安全性の評価		
ドナー	疾病名	症例数
自家移植	血液疾患	
	悪性リンパ腫	530
	中枢神経系悪性リンパ腫	39
	多発性骨髄腫	257
	小計	826
	固形癌	
	乳がん	3747
	中枢神経系腫瘍	108
	卵巣癌	74
	胚細胞性腫瘍	62
	小計	3991
	成人 自家移植総症例数	
同種移植	悪性リンパ腫	187
	多発性骨髄腫	53
	種々の血液疾患	930
	白血病	586
	サラセミア	15
成人 同種移植総症例数		1771

3. チオテパと他の化学療法剤との併用治療の詳細と引用文献

自家移植 効能効果の評価

疾病名	前治療法	症例数	引用文献
血液疾患			
悪性リンパ腫	T/BU/MEL	204	Gopal 2001 ⁽¹⁾ , Gutierrez-Delgado 2001 ⁽²⁾ , Gutierrez-Delgado 2003 ⁽³⁾
	TT/BU/CY	34	Przepiorka 1995 ⁽⁴⁾
	TT/MEL/CARB	42	Demirer 2004 ⁽⁵⁾
	TT/MITOX/CARB	125	Waheed 2004 ⁽⁶⁾ , Glossmann 2005 ⁽⁷⁾
	TT/CARB/VP16	31	Papadopoulos 2005 ⁽⁸⁾
	TT/V 16/CY	29	Cumpston 2007 ⁽⁹⁾

	TT/VP16	65	McCoy 2004 ⁽¹⁰⁾
中枢神経悪性リンパ腫	TT/CARM	23	Illerhaus 2006 ⁽¹¹⁾
	TT/BU	16	Montemurro 2007 ⁽¹²⁾
多発性骨髄腫	TT/BU/CY	257	Dimopoulos 1993 ⁽¹³⁾ , Shimoni 2001 ⁽¹⁴⁾ , Anagnostopoulos 2004 ⁽¹⁵⁾
小計		826	
固形癌			
乳がん	TT/CY	566	Tallman 2003 ⁽¹⁶⁾ , Leonard 2004 ⁽¹⁷⁾
	TT/CY/CARB	2119	Weaver 1997 ⁽¹⁸⁾ , Stemmer 2001 ⁽¹⁹⁾ , Stemmer 2003 ⁽²⁰⁾ , Rodenhuis 2003 ⁽²¹⁾ , Rodenhuis 2006 ⁽²²⁾ , Schrama 2002 ⁽²³⁾ , Coombes 2005 ⁽²⁴⁾
	TT/CY/CARM	341	Wong 2003 ⁽²⁵⁾ , Cheng 2004 ⁽²⁶⁾
	TT/CY/EPIR	201	Nitz 2005 ⁽²⁷⁾
	TT/CY/MITOX	150	Zander 2004 ⁽²⁸⁾
	TT/MITOX/CARB	28	Yalamanchili 2008 ⁽²⁹⁾
	TTのみ	52	Rose 2000 ⁽³⁰⁾
中枢神経系腫瘍	TT/VP16/CARM	15	Papadopoulos K 1998 ⁽³¹⁾
	TT/VP16/CARB	3	Papadopoulos K 1998 ⁽³¹⁾
	TT	59	Cairncross 2000 ⁽³²⁾ , Abrey 2006 ⁽³³⁾
	TT/CARB	21	Chen 2004 ⁽³⁴⁾
	TT/CARM	10	Gill 2008 ⁽³⁵⁾
卵巣癌	TT/BU/MEL	31	Holmberg 1998 ⁽³⁶⁾
	TT	17	Tiersten 2006 ⁽³⁷⁾
胚細胞性腫瘍	TT/CARB/VP16	62	Rick 2001 ⁽³⁸⁾
小計		3675	
総症例数		4501	

BU:busulfan,CARB:carboplatin,CARM:carmustine,CISPL:cisplatin,VP16:etoposide

CY:cyclophosphamide,EPIR:epirubicine,MEL:melphalan TT:thiotepa:
MITOX:mitoxantrone

同種移植 効能効果の評価

疾病名	前治療法	症例数	引用文献
血液疾患			
悪性リンパ腫	TT/CY/FLU	187	Corradini 2004 ³⁹⁾ , Corradini 2007 ⁴⁰⁾
多発性骨髄腫	TT/FLU/MEL	53	Majolino 2007 ⁴¹⁾
種々の血液疾患	TT/CY	625	Bacigalupo 2007 ^{42),43)} Bacigalupo 2009 ⁴⁴⁾ , Raiola 2000 ⁴⁵⁾ ,Di Grazia 2001 ⁴⁶⁾
	TT/CY/FLU	150	Corradini 2005 ⁴⁷⁾
	TT/FLU	93	Alessandrino 2001 ⁴⁸⁾ , Alessandrino 2004 ⁴⁹⁾ , Grulich 2008 ⁵⁰⁾ , Picardi 2004 ⁵¹⁾
	TT/FLU/MEL/OKT3	10	Bethge 2006 ⁵²⁾
	TT/TBI/FLU	52	Jakubowski 2007 ⁵³⁾
白血病	TT/CY	78	Bacigalupo 1996 ⁵⁴⁾ , Bacigalupo 2007 ⁵⁵⁾
	TT/CY/BU	30	Rosales 1999 ⁵⁶⁾
	TT/FLU/MEL/ATG	14	Lacerda 2003 ⁵⁷⁾
	TT/TBI/CY	81	Rigden 1996 ⁵⁸⁾ , Papadopoulos E 1998 ⁵⁹⁾
	TT/TBI/CY/ATG	107	Aversa 1994 ⁶⁰⁾ , Aversa 1999 ⁶¹⁾ , Aversa 2001 ⁶²⁾
	TT/TBI/FLU/ATG	276	Aversa 1998 ⁶³⁾ , Aversa 2001 ⁶²⁾ , Aversa 2002 ⁶⁴⁾ , Aversa 2005 ⁶⁵⁾
サラセミア	TT/CY/BU	15	La Nasa 2005 ⁶⁶⁾
小計		1771	

ATG:antithymocyte globulin,BU:busulfan,CY:cyclophosphamide,FLU:fludarabine,
MEL:melphalan,TBI:total body irradiation, TT:thiotepa

自家移植 安全性の評価

疾病名	前治療法	症例数	引用文献
血液疾患			
悪性リンパ腫	TT/BU/MEL	204	Gopal 2001 ⁽¹⁾ , Gutierrez-Delgado 2001 ⁽²⁾ ,Gutierrez-Delgado 2003 ⁽³⁾
	TT/BU/CY	34	Przepiorka 1995 ⁽⁴⁾

	TT/MEL/CARB	42	Demirer 2004 ⁽⁵⁾
	TT/MITOX/CARB	125	Waheed 2004 ⁽⁶⁾ . Glossmann 2005 ⁽⁷⁾
	TT/CARB/VP16	31	Papadopoulos 2005 ⁽⁸⁾
	TT/VP16/CY	29	Cumpston 2007 ⁽⁹⁾
	TT/VP16	65	McCoy 2004 ⁽¹⁰⁾
中枢神経系 悪性リンパ 腫	TT/CARM	23	Illerhaus 2006 ⁽¹¹⁾
	TT/BU	16	Montemurro 2007 ⁽¹²⁾
多発性骨髄 腫	TT/BU/CY	257	Dimopoulos 1993 ⁽¹³⁾ , Shimoni 2001 ⁽¹⁴⁾ , Anagnostopoulos 2004 ⁽¹⁵⁾
小計		826	
固形癌			
乳がん	TT/CY	605	Tallman 2003, Leonard 2004
	TT/CY/CARB	2119	Weaver 1997, Stemmer 2001, Stemmer 2003, Rodenhuis 2003, Rodenhuis 2006. Schrama 2003, Coombes 2005
	TT/CY/CARM	341	Wong 2003, Cheng 2004
	TT/CY/EPIR	201	Nitz 2005
	TT/CY/MITOX	401	Zander 2004
	TT/MITOX/CARB	28	Yalamanchili 2008
	TT	52	Rose 2000
中枢神経 系腫瘍	TT/VP16/CARM	15	Papadopoulos K 1998
	TT/VP16/CARB	3	Papadopoulos K 1998
	TT	59	Cairncross 2000, Aubrey 2006
	TT/CARB	21	Chen 2004
	TT/CARM	10	Gill 2008
卵巣癌	TT/CY/CISPL	26	Stiff 2004
	TT/BU/MEL	31	Holmberg 1998
	TT	17	Tiersten 2006
胚細胞性 腫瘍	TT/CARB/VP16	62	Rick 2001
小計		3991	
総症例数		4817	

BU:busulfan,CARB:carboplatin,CARM:carmustine,CISPL:cisplatin,VP16:etoposide
CY:cyclophosphamide,EPIR:epirubicine,MEL:melphalan TT:thiotepa:
MITOX:mitoxantrone

同種移植 安全性の評価			
疾病名	前治療法	症例数	引用文献
血液疾患			
悪性リンパ腫	TT/CY/FLU	187	Corradini 2004, Corradini 2007
多発性骨髄腫	TT/FLU/MEL	53	Majolino 2007
種々の血液疾患	TT/CY	625	Bacigalupo 2007 P495, Bacigalupo 2007 LETTER, Bacigalupo 2009, Raiola 2000, Di Grazia 2001
	TT/CY/FLU	150	Grulich 2008
	TT/FLU	93	Alessandrino 2001, Alessandrino 2004, Grulich 2008, Picardi 2004,
	TT/FLU/MEL/OKT3	10	Bethge 2006
	TT/TBI/FLU	52	Jakubowski 2007
白血病	TT/CY	78	Bacigalupo 1996, Bacigalupo 2007
	TT/CY/BU	30	Rosales 1999
	TT/FLU/MEL/ATG	14	Lacerda 2003
	TT/TBI/CY	81	Rigden 1996, Papadopoulos E 1998
	TT/TBI/ Y/ATG	107	Aversa 1994, Aversa 1999, Aversa 2001
	TT/TBI/FLU/ATG	276	Aversa 1998, Aversa 2001, Aversa 2002, Aversa 2005
サラセミア	TT/CY/BU	15	La Nasa 2005 2002?
小計		1771	

ATG:antithymocyte globulin,BU:busulfan,CY:cyclophosphamide,FLU:fludarabine,
MEL:melphalan,TBI:total body irradiation, TT:thiotepa

上記の造血幹細胞の移植を伴うチオテパの大量化学療法の有効性、安全性について記載された論文のうち、チオテパの髄液移行が良好であることから中枢神経悪性リンパ腫に用いられた論文を以下に示し、概要を述べる。

1. Illerhaus G , Marks R , Ihorst G , Guttenger 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.

中枢神経悪性リンパ腫患者を対象として、チオテパ（10 mg/kg）を含む大量化学療法（カルムスチン BCNU 400 mg/m²）を前治療として行い自家造血幹細胞移植を施行した。

30人が登録され、23人に移植が施行され15人が完全寛解、8人が部分寛解に到達した。5年生存率69%で移植を施行した23人の5年生存率は87%であった。中枢神経悪性リンパ腫患者に対するチオテパ（10 mg/kg）を含む大量化学療法は有効かつ毒性が少ない治療と考えられた。

2. 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. Epub 2006 Dec 21.

中枢神経悪性リンパ腫患者23人を対象として、大量メソトレキセート療法を行い部分寛解以上となった患者に対しチオテパ（10 mg/kg）を含む大量化学療法（ブスルファン16 mg/kg）を前治療として行い自家造血幹細胞移植を施行した。23人が登録され、16人に移植が施行された。全体で完全寛解70%、部分寛解が13%であった。2年無イベント生存率45%で、移植を施行した16人の2年無イベント生存率は56%であった。中枢神経悪性リンパ腫患者に対するチオテパ（10 mg/kg）を含む大量化学療法は有効であると考えられた。

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

1) メタ・アナリシス

PubMedでの検索（検索日：2011年9月13日）

チオテパ (thiotepa)	3,008 報
前処置 (conditioning regimen)	176
メタアナリシス	1

上記検索の1報の概要を以下に述べる。

Weigel et al., Role of high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in the treatment of metastatic or recurrent rhabdomyosarcoma. J Pediatr Hematol Oncol.2001;23:272-6.

横紋筋肉腫の転移・再発に対する大量化学療法（+造血幹細胞移植）の効果を検討したもので、大量化学療法の明確なアドバンテージは確認されなかったとされている。

チオテパ (thiotepa)	3,008 報
大量化学療法 (high dose chemotherapy)	545
細胞移植 (cell transplantation)	355
メタアナリシス	2 (①との重複を除くと1件)

上記検索の1報はメタアナリシスではなかった。

(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

PubMedでの検索(検索日:2011年9月13日)

チオテパ(thiotepa)	3,008報
前処置(conditioning regimen)	176
ガイドライン	0
大量化学療法(high dose chemotherapy)	545
細胞移植(cell transplantation)	355
ガイドライン	0

上記検索結果のとおり、診療ガイドラインの論文は確認できなかった。

(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. 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.

大量化学療法を用いた移植前治療に使用する Cyclophosphamide と Anthracycline の投与による Cardiac Toxicity(left ventricular ejection fraction.)の評価

移植前治療として使用する薬剤投与量	チオテパ総投与量
TBI (12.5 GY) + Cy (4000-4500mg/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	2
>CR1 又は non CR	24

慢性骨髄性白血病	
CP or AP	23
BC	2
骨髄異形性症候群	7
悪性リンパ種	2

年齢(中央値)	16-55 才(34 才)
性別(M/F)	48/32

移植ドナー	症例数
同種骨髄移植	75
同種末梢血移植	3
同型骨髄移植	2

Ejection fraction(EF)の減少は Thiotepa 自身或いは Cyclophosphamide と併用する Thiotepa が重症の心臓毒性発生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要因が心毒性の原因となることがある。一旦重症心毒性が発現したならば毒性は不可逆性であり、移植施行前の EF の減少は心臓毒性発生率に影響を与える。Anthracycline,の蓄積投与量や治療回数は心臓毒性を予測できない。EF 0.55 以下の患者は軽減した前治療法を考慮すべきである。

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.

18 例の骨髄異形成症候群に対する大量化学療法を用いた移植前治療

前治療と使用する薬剤の投与量	チオテパ総投与量
TBI (12.5 GY) + Cy (2250mg/m ² x 2) + Thiotepa (200mg/m ² x 2 日)	400m g /m ²

(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。)

治療期間 1994.06- 2001.11

治療と症例内容

病名	症例数
骨髄異形性症候群	18

Low risk: RA、CR, second RA 4例

High risk: RAEB、RAEB-t、AML 14例

年齢(中央値)	30-50才(49才)
性別(M/F)	13/5

移植ドナー

同種移植	症例数
HLA 一致同胞	11*
HLA 一致父母	1
HLA 一致非血縁	3
HLA 不一致非血縁	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: 低リスク 75%、高リスク: 57%

死亡原因: TMA、肺炎、IP、敗血症、白血病、GVHD (肝)

結論: 骨髄異形成症候群に対する前治療薬による抗腫瘍効果は移植片対白血病効果と同等に重要である。CY-TBI にさらに 1 剤加えることにより BU-CY 又は CY-TBI より再発率を下げ無病生存率を上げる可能性がある。Thiotepa は CY-TBI 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薬として寄与できるかもしれない。

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 47(5), 379-383, 2008

50才以上の血液腫瘍患者への大量化学療法剤を用いた前治療

前治療と使用する薬剤の投与量	チオテパ総投与量
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

症例

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

移植ドナーと幹細胞ソース

同種移植	症例数
HLA 一致同胞	6
HLA 不一致血縁	2
非血縁	9

骨髄(15)、末梢血幹細胞(2)

副作用: 重症度 IV のレジメン関連副作用無し。

急性 GVHD 重症度 II-IV 7 例

慢性 GVHD 11 例

結果:

生着 中央値 27 日、 1 例は 9 日目に敗血症で死亡

移植後 39 ヶ月 OS 59%

2 例 感染症で死亡。1 例急性リンパ性白血病再発。8 例死亡 (2 例 敗血症、2 例 肝不全、 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 ウィルス感染症)

チオテパ大量投与による中枢神経系と消化管に対する副作用は最大総投与量を規定することで防ぐことが出来る。Cyclophosphamide と副作用がオーバーラップしないので cyclophosphamide と TBI を 20%減らす事により 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出来る。

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

前治療薬として使用する薬剤投与量
Carboplatin (800 mg/m ²) + Cyclophosphamide(6g/m ²) + Thiotepa (720 mg/m ²)

治療期間 1994-1999 年

症例

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

症例は寛解治療後に再発 Thiotepa を使用したレジメによる自家末梢幹細胞移植を実施したが 6 ヶ月後に死亡。

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 24(4-6), 141-146, 1999-12

前治療として使用する薬剤投与量	チオテパ総投与量
1) Cyclophosphamide (2000 mg/m ²) + Thiotepa (200 mg/m ² x 3 日) (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 ヶ月後
48 才 肝転移 術後 3 年後

結果

再発乳ガン 3 例に純化 CD34 +細胞を用いた末梢血幹細胞移植を実施した。血液学的回復は、前治療を同じ内容の大量化学療法レジメンで行った自家骨髄あるいは末梢血幹細胞移植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、末梢血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 May; 209(1):61-7.

19才の心疾患の全身性硬化症男性の治療を通常的大量シクロフォスファミド(50 mg/kg/日 x 4/コース)の代わりに、Thiotepa(10mg/kg/日、日-5)と低用量のシクロフォスファミド(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 由来の心毒性はまれであり、シクロフォ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増加することはない。

(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>

自家又は同種造血幹細胞移植の前治療として欧米で承認され、一般的に使用されており、要望の効能・効果は妥当である。

<要望用法・用量について>

欧米で承認されている用法・用量であり、化学療法との併用により欧米で一般的に使用されていることから、日本においても、専門医の十分な管理下で使用する場合、日本の患者に適用可能であることから、妥当である。

<臨床的位置づけについて>

欧米において、自家又は同種造血幹細胞移植の前治療として一般的に使用されているが、日本では先述のとおり使用できない状況が続いていることから臨床的には必要不可欠な薬剤であることを考慮し、要望は妥当である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

臨床使用において、日本と欧米の間に有効性および安全性に相違はなく、欧米において多くの根拠データが存在することから、公知申請承認による早期対応が妥当であると考えられる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 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 -- a 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 al. 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
- 11 Illerhaus G , Marks R , Ihorst G , Guttentberger 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.
- 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.
- 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, etal 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 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.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 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)
- 27 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
- 28 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.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 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.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 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.
- 38 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.
- 39 Corradini P, A. Doderò, 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.
- 40 Corradini P, Doderò 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.
- 41 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.

- 42 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
- 43 Bacigalupo A, Raiola AM, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, Ibatci 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.
- 44 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.
- 45 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
- 46 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.
- 47 Corradini P, Zallio F, Mariotti J, Farina L, Bregni M, Valagussa P, Ciceri F, Bacigalupo A, Doderio 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.
- 48 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.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 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.
- 53 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.
- 54 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, DeStefano 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.
- 55 Bacigalupo A, et al Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (HPCT) after conditioning with i.v. busulfan and i.v. Thiotepa containing regimens. *Bone Marrow Transplant*. 2007 39 suppl. 1: P595
- 56 Rosales F, Peylan-Ramu N, Cividalli G, Varadi G, Or R, Naparstek E, Slavin S, Nagler A. The role of thiotepa in allogeneic bone marrow transplantation for genetic diseases. With leukemia. *Leuk Res*; 947-52 *Bone Marrow Transplantation*, (1999) 23, 861-865
- 57 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.
- 58 Rigden JP et al. Minimizing graft rejection in allogeneic T cell-depleted bone marrow transplantation: *Bone Marrow Transplantation* (1996) 18, 913-919
- 59 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.
- 60 Aversa F, Tabilio A, Terenzi A, Velardi A, Falzetti F, Giannoni C, Jacucci R, Zei T, Martelli MP, Gambelungho 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;
- 61 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.
- 62 Aversa et al. Haploidentical stem cell transplantation in leucemia. *Blood* (2001), 15, 111-119
- 63 Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, Ruggeri L, Barbabietola 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.
- 64 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.
- 65 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.
- 66 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.