

(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 8 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、あるいは他の抗癌剤併用下での、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： 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 (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 checked="" 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性疾患である。</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 2011 年 3 月末を持って突然販売が中止となっており、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癌腫や中枢神経系腫瘍には代替薬が存在しない。</p>	

	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。
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 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																				
	[欧米等6か国での承認内容]																				
	外国における使用状況一覧表 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																				
	<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>アメリカ</td> <td>TEPADINA</td> <td>2007年4月2日</td> <td>不明</td> </tr> <tr> <td>ヨーロッパ 中央承認</td> <td>TEPADINA</td> <td>2007年1月29日</td> <td>2010年3月15日</td> </tr> <tr> <td>カナダ</td> <td></td> <td>不明</td> <td>不明</td> </tr> <tr> <td>オーストラリア</td> <td></td> <td>不明</td> <td>不明</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	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
	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）	
	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 日間連続投与する。 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 日間連続投与する。

			<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	
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 type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	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。		
	[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に下線）	
	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)	
		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

Thiotepa X Conditioning X Children79 件が抽出された。

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。小児に対する造血幹細胞移植を対象とした無作為化比較試験、薬物動態試験等に関する公表文献としての報告はない。

<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。

(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

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。
 小児への本剤による治療報告 9 報を参考資料として採用した。

1. 大嶋 宏一 etc

難治性小児悪性固形腫瘍に対するチオテパ+ブスルファン又はチオテパ+メルファランによる大量化学療法 of 検討

小児がん : 小児悪性腫瘍研究会記録 45(3), 256-263, 2008-09-25

チオテパ大量療法を行った難治性小児悪性固形腫瘍 21 例について検討した.移植適応を,再発のために経過中に大量化学療法 of 適応を決定した救済移植群と,治療当初からの計画的移植群とに分けた.対象疾患 of 悪性度が高いにも関わらず,計画的移植群では再発後死亡はみられていない.一方,救済移植群では移植時の状態が寛解以外の症例は全例が移植後再発し,再発後には 1 例を除いて全員が原病死した.再発固形腫瘍では移植前に寛解でない場合は大量化学療法では救済しがたい可能性がある。

コンディショニングレジメンと使用する薬剤投与量	
脳腫瘍 :	ブスルファン 16mg/kg (560mg/m ²) + Thiotepa 600mg/m ²
脳腫瘍以外 :	ブスルファン 16mg/kg (560mg/m ²) + 400~750mg/m ² +メルファラン 90~180 mg/m ²

治療期間 2000.09-2006.09

治療と症例内容

病名	症例数
脳腫瘍	
PNET	3
Medulloblastoma	3
Oculomotor nerve tumor	1
その他の固形がん	
Neuroblastoma	5
Yolk sac Tumor	3
Hepatoblastoma	3
Wilms Tumor	1
MRTK	1
Rhabdomyosarcoma	1

年齢(中央値)	1才(1-14才)
性別(M/F)	8/13

血液幹細胞の種類と治療方法	症例数
Autologous PBSCT	21

副作用：

全患者の急性血液毒性 発熱性好中球減少症(100%)、口内炎重症度 II~IV(77%) 下痢症 重症度 III 29%. 神経障害重症度 II 2例、無症候性白質脳症 1例、二次性白血病. 血液毒性、非血液毒性は既報と同等であった。

結果：

全患者の EFS は 52% OS は 62% 救済移植群 1 例のみ生存. 計画的移植群 3 例再発。

計画的移植群の移植後 5 年 RFS は 75% OS は 83%

計画的なチオテパ+ブスルファン又はチオテパ+メルファランによる大量化学療法により難治性小児悪性固形腫瘍に対する自家末梢血幹細胞移植は高い生存率を得ることができる。

2. 岡田 恵子 , 原 純一

転移性髄芽腫に対する Thiotepa/melphalan 大量化学療法併用減量放射線療法の治療成績 (ポスター がんの子供を守る会助成課題, 第 22 回日本小児がん学会 第 48 回日本小児血液学会 第 4 回日本小児がん看護研究会 同時期開催)

小児がん : 小児悪性腫瘍研究会記録 43(3), 615, 2006

大量化学療法を含めた多剤併用化学療法を実施

治療期間 1999- 2005 年

年齢(中央値)	8-13 才(8 才)
性別(M/F)	M:8 例、F:14 例

血液幹細胞の種類と治療方法

原発巣摘出後 Vincristine、Cyclophosphamide、Cisplatin、Etoposide の 4 コースの化学療法と Thiothepa、Etoposide 用いた Double conditioning regimen による大量化学療法

結果

OS : 21/22 無病生存 14 例、無増悪生存 6 例、再発後生存 1 例、1 例死亡

3 年 EFS 90% ±6.7%、3 年 OS 95.0±4.9%

Thiotepa/Melphalan 併用により照射線量減量が可能である。

3. 前田尚子

自家末梢血幹細胞移植併用下に Thiotepa + Melphalan の大量化学療法を施行した難治性横紋筋肉腫の 4 例

小児がん : 小児悪性腫瘍研究会記録 43(2), 233-240, 2006

進行期又は再発の胞巣型横紋筋肉腫 4 例に対して, 自家末梢血幹細胞移植併用 Thiotepa + Melphalan 大量化学療法を施行した. 造血の回復は順調であったが, 1 例で microangiopathic hemolytic anemia, 他の 1 例で肝中心静脈閉塞症, 高度の粘膜障害に伴う肛門狭窄の合併症がみられた. 全例大量化学療法後, 3-5 ヶ月で再発をきたし, 大量化学療法の有効性は確認できなかった. 3 例は局所再発であり, 初期治療に於ける局所コントロールの重要性が示唆された。

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
Melphalan(70mg /m ² x 4 日) + Cy (4000-4500mg /m ²) + Thiotepa (200mg /m ² x 4 日) 局所放射線照射	800mg /m ²

4. 土屋 邦彦 , 家原 知子 , 細井 創 , 橋本 朋子 , 細川 豊史 , 杉本 徹

小児軟部悪性腫瘍に対する thiotepa (TEPA)、melphalan (L-PAM) を用いた超大量化学療法の安全性の検討 (ポスター 第 21 回日本小児がん学会 第 47 回日本小児血液学会)

小児がん : 小児悪性腫瘍研究会記録 42(3), 659, 2005

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
Melphalan(70mg/m ² x 4 日) + Thiotepa (200mg /m ² x 4 日)	800mg /m ²

治療期間 1994-1999 年

治療と症例内容

病名	症例数
神経芽腫	5 (Stage 2 2 例、Stage 4 3 例)
横紋筋腫	2 (胞巣型再発 1 例、同再々発 1 例)
骨髄腫	1 (Stage 4)
PNET	1

年齢(中央値)	1-18 才(8 才)
---------	-------------

結果

副作用： 粘膜障害 Grade III 5/9 (56%)
 腎障害 増悪なし
 肝障害 VOD 1例 以外 Grade II 以下
 移植関連死 無し
 観察期間： 中央値 12ヶ月(7-30ヶ月)
 全生存率 66.7%
 無増悪生存率 33.3%

Thiotepa(TEPA)、melphalan(L-PAM)の投与量を減量することにより腎機能障害の悪化がなく大量療法を施行することができる。

5. 八木 啓子, 井上 雅美, 岡村 隆行, 安井 昌博, 吉本 寿美, 茶山 公祐, 澤田 明久, 下野 卓爾, 太田 秀明, 松田 佳子, 西内 律雄, 逸見 睦心, 朴 永東, 河 敬世
 全身照射+thiotepa + melphalan を前処置とした難治性白血病 35例の同種骨髄移植成績
 日本小児血液学会雑誌 11(3), 186-192, 1997

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
TBI(12Gy : 6 分割) + Melphalan(70mg/m ² x 2日) + Thiotepa (150mg/m ² x 4日)	600mg/m ²

治療期間 1992- 1996年
 治療と症例内容 再発性白血病

病名	症例数
ALL	21
ANLL	6
AUL	2
AMLL	2
MDS	2
JMML	2

年齢	2-15才
性別 (M/F)	23/12

血液幹細胞の種類と治療方法

Allogenic HSCT	症例数
HLA 一致(sibling)	17
HLA 不一致(sibling)	2*
HLA 一致(family)	1
HLA 一致 (Unrelated)	15

* HLA 2 座 3 座不一致 T-cell 除去 CD34+

結果

好球中 $\geq 500/\mu l$ 9 - 28 (中央値 13 日) n=33

MTX 使用群 18-23 (21 日) n=11

MTX 未使用群 9-28 (12 日) n=21

副作用：

移植関連死 12 例

臓器障害： 重症度 III-IV 口腔、消化管粘膜 全例

重篤な感染症、GVHD 9 例

溶血性尿毒症症候群 1 例

出血性膀胱炎 1 例

GVHD；

血縁 BMT(1/17 例) 重症度 III 1 例

非血縁 BMT(7/15 例)

治療関連死： 12 例

再発： 6 例

寛解導入不能： 1 例

完全寛解： 16 例

結論

難治性白血病の治療に高い寛解導入率(93.8%)を得た。

2 年 EFS 36.9% は国際登録機構の報告 21%より高かった。

6 Hara. J, et al

Double conditioning regimens consisting of thiotepa, melphalan and busulfan with stem cell rescue for the treatment of pediatric solid tumours.

Bone Marrow transplantation 22:7-12, 1998

小児の化学療法抵抗性固形がん 24 症例(横紋筋肉腫 7 例、肝芽腫 4 例、神経芽細胞腫 3 例、その他の悪性腫瘍 4 例、脳腫瘍 6 例)に 2 サイクル さらに 2 症例に 3 サイクル Thiotepa、Melphalan、Busulfan のコンディショニングレジメンによる治療を試みた。

これまで知られていた単一薬剤の最大許容投与量を、一週間間隔のダブルコンディシ

ヨニングレジメンにより Thiotepa、Melphalan、Busulfan を安全に併用投与でき、これら抗がん剤がもつ用量制限的な因子である粘膜障害と神経毒性をコントロールできた。

コンディショニングレジメンと使用する薬剤投与量	
Thiotepa (150-300 mg/ m ² x 4) + Melphalan(35 ~ 75 mg/ m ² x 4)	20 例
Thiotepa (250mg/ m ² x 6) + Melphalan(75 mg/ m ² x 4)	2 例
Thiotepa (250-300 mg/m ² x 4) + Melphalan(75 mg/m ² x 2) + Busulfan(4~5 mg/kgx2)	4 例
Thiotepa (250-300 mg/ m ² x 4) + Busulfan(4 ~ 5mg/kgx4)	2 例

7. 原純一

小児横紋筋肉種に対する自家造血幹細胞救援併用大量化学療法 of 展望

小児外科、35 : 79-86 2003

大量化学療法 (HDC) の総説

薬剤名	通常量	造血幹細胞移植時の最大投与量可能量	最大量/通常量	毒性
Busulfan	< 50	600	> 10	肝、中枢神経
Melphalan	40	200	5	消化管、肝
Thiotepa	50	1135	23	消化管、中枢神経
Cyclophosphamide	6000	7000	1.1	心筋
BCNU	200	1200	6	肺、肝
Etoposide	1000	2400	2.4	消化管
Ifosfamide	9000	18000	2	腎、膀胱
Carboplatin	500	2000	4	腎、肝

横紋筋肉腫に対する大量化学療法について前治療がまちまちであるので評価が困難であるが、海外のプロスペクティブ研究を紹介

Thiotepa 900mg/m² 単独、Melphalan 280 mg/m² Thiotepa 800 mg/m² Thiotepa と Melphalan のみが臨床的有効性がある。

8 梅田雄嗣ら

小児難治性急性リンパ球性白血病に対する Busulfan、Thiotepa、Cyclophosphamide を前処置とした造血幹細胞移植の治療成績

臨床血液 42 : 685 689、2001

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
BU 1 mg/kg/day X6 +Cy 30 mg/kg x 4day + Thiotepa (150mg/m ² x 4日)	600 mg/m ²

治療期間 1992.07- 1996.12

小児難治性急性リンパ^o性白血病 12 症例

血液幹細胞の種類	症例数
HLA 一致(同胞)	3
HLA 一座不一致(非血縁臍帯血)	1
HLA 一致非血縁	7
自家末梢血	7

結果 :

生着 day 10-30
 好中球 500/ μ l > day 11-24 (中央値 day13)
 GVHD 重症度 II < 2/11 例
 慢性 GVHD 3/9 例
 VOD 3/12 例
 TRM 0/12 例
 無病生存 9/12 例 (72.2%) 4-45 ヶ月
 死亡 3 例 (原疾患再発 2 例、VOD+肺炎 すべて非血縁者)
 移植関連死亡 重症度 III-IV < 2 例
 腎毒性 1/8 例 (非血縁)
 肝毒性 1/8 例 {非血縁}

難治性急性リンパ球性白血病に対してコンディショニングレジメン BU + CY + Thiotepa は TBI レジメンと比較して遜色ない。

9 今村孝 ら

脊髄播腫にて再発した髄芽腫に対する自家末梢血幹細胞移植

小児科臨床 56、247-252、2003

症例報告

Dunkel らの報告に準じたコンディショニングレジメン Carboplatin(500 mg/m²/dayx3)、Etoposide (500 mg/m²/dayx3)、Thiotepa(300mg/m²/dayx3)による自家末梢血幹細胞を実施。

結果 寛解 12 ヶ月維持後再発。

可逆的下痢、嘔吐、全身倦怠感、皮膚掻痒感を認める

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。

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、骨髄異形性症候群、悪性リンパ腫等) や、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

小児公表論文

1 小児自家移植

1) 固形癌

(1) 中枢神経系腫瘍

1. Dunkel I J, Boyett J M, Yates A, Rosenblum M, Garvin J H, Jr., Bostrom B C, Goldman S, Sender L S, Gardner S L, Li H, Allen J C, Finlay J L. High-dose carboplatin, THIOTEPA, and etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. Children's Cancer Group. J Clin Oncol 1998a; (16): 222-228.
2. Dunkel I J, Garvin J H, Jr., Goldman S, Ettinger L J, Kaplan A M, Cairo M, Li H, Boyett J M, Finlay J J. High dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue for children with diffuse pontine brain stem tumors. Children's Cancer Group. J Neurooncol 1998b; (37): 67-73.

3. Mason W P, Grovas A, Halpern S, Dunkel I J, Garvin J, Heller G, Rosenblum M, Gardner S, Lyden D, Sands S, Puccetti D, Lindsley K, Merchant T E, O'Malley B, Bayer L, Petriccione M M, Allen J, Finlay J L.
Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors.
J. Clin Oncol 1998; (16): 210-221.
4. Broniscer A, Nicolaidis TP, Dunkel IJ, Gardner SL, Johnson J, Allen JC, Sposto R, Finlay JL
High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in the treatment of patients with recurrent non-cerebellar primitive neuroectodermal tumors.
Pediatr Blood Cancer. 2004 Mar ; 42(3):261-67.
5. Dhall G , Finlay JL, Dunkel IJ, Ettinger LJ, Kellie SJ, Allen JC, Egeler RM, Arceci RJ
Outcome of children less than three years old at diagnosis with nonmetastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "Head Start" I and II protocols.
Pediatr Blood Cancer 2008 50 (6): 1169-75.
6. Grodman H , Wolfe L , Kretschmar C
Outcome of patients with recurrent medulloblastoma or central nervous system germinoma treated with low dose continuous intravenous etoposide along with dose-intensive chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell rescue.
Pediatr Blood Cancer 2009 Jul ; 53(1):33-36.
7. Finlay J L, August C, Packer R, Zimmerman R, Sutton L, Freid A, Rorer L, Bayever E, Kamani N, Kramer E, High-dose multi-agent chemotherapy followed by bone marrow 'rescue' for malignant astrocytomas of childhood and adolescence.
J Neurooncol 1990; (9): 239-248.
8. Grovas A C, Boyett J M, Lindsley K, Rosenblum M, Yates A J, Finlay J L.
Regimen-related toxicity of myeloablative chemotherapy with BCNU, thiotepa, and etoposide followed by autologous stem cell rescue for children with newly diagnosed glioblastoma multiform: report from the Children's Cancer Group.
Med Pediatr Oncol 1999; (33): 83-87.
9. Papadakis V et al..
High-dose carmustine, Thiotepa and etoposide followed by

- autologous bone marrow rescue for the treatment of high risk central nervous system tumors.
Bone Marrow Transplantation (2000) 26, 153-160
- 10 Finlay J L, Goldman S, Wong M C, Cairo M, Garvin J, August C, Cohen B H, Stanley P, Zimmerman R A, Bostrom B, Geyer J R, Harris R E, Sanders J, Yates A J, Boyett J M, Packer R J.
Pilot study of high-dose THIOTEPA and etoposide with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent CNS tumors. The Children's Cancer Group.
J Clin Oncol 1996; (14): 2495-2503.
- 11 Bouffet E, Mottoes C, Jove A, Philip I, Frappes D, Carrie C, Brunat-Mentigny M.
Etoposide and thiotepa followed by AHSCT (autologous bone marrow transplantation) in children and young adults with high-grade gliomas.
Eur J Cancer. 1997 Jan; 33(1):91-95.
- 12 Fagioli F, Biasin E, Mastrodicasa L, Sandri A, Ferrero I, Berger M, Vassallo E, Madon E.
High-dose THIOTEPA and etoposide in children with poor-prognosis brain tumors.
Cancer 2004; (100): 2215-2221.
- 13 Massimino M, Gandola L, Luksch R, Spreafico F, Riva D, Solero C, Giangaspero F, Locatelli F, Podda M, Bozzi F, Pignoli E, Collini P, Cefalo G, Zecca M, Casanova M, Ferrari A, Terenziani M, Meazza C, Polastri D, Scaramuzza D, Ravagnani F, Fossati-Bellani F.
Sequential chemotherapy, high-dose thiotepa, circulating progenitor cell rescue, and radiotherapy for childhood high-grade glioma.
Neuro Oncol. 2005 Jan; 7(1):41-48.
- 14 Massimino M, Gandola L, Spreafico F, Luksch R, Collini P, Giangaspero F, Simonetti F, Casanova M, Cefalo G, Pignoli E, Ferrari A, Terenziani M, Podda M, Meazza C, Polastri D, Poggi G, Ravagnani F, Fossati-Bellani F
Supratentorial primitive neuroectodermal tumors (S-PNET) in children: A prospective experience with adjuvant intensive chemotherapy and hyperfractionated accelerated radiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 Mar 15 ; 64(4):1031-37.
- 15 Grill J, Kalifa C, Doz F, Schoepfer C, Sainte-Rose C, Couanet D, Terrier-Lacombe M J, Valteau-Couanet D, Hartmann O.

- A high-dose busulfan-thiotepa combination followed by autologous bone marrow transplantation in childhood recurrent ependymoma. A phase-II study.
Pediatr Neurosurg 1996; (25): 7-12.
- 16 Dupuis-Girod S, Hartmann O, Benhamou E, Doz F, Mechinaud F, Bouffet E, Coze C, Kalifa C.
High-dose chemotherapy in relapse of medulloblastoma in young children.
Bull Cancer 1997; (84): 264-272.
- 17 Valteau-Couanet D, Fillipini B, Benhamou E, Grill J, Kalifa C, Couanet D, Habrand JL, Hartmann O.
High-dose busulfan and thiotepa followed by autologous stem cell Transplantation (ASCT) in previously irradiated medulloblastoma patients: high toxicity and lack of efficacy.
Bone Marrow Transplant. 2005 Dec; 36(11):939-45.
- 18 Ridola V, Grill J, Doz F, Gentet JC, Frappaz D, Raquin MA, Habrand JL, Sainte-Rose C, Valteau-Couanet D, Kalifa C
High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after conventional chemotherapy.
- 19 Lucidarme N, Valteau-Couanet D, Oberlin O, Couanet D, Kalifa C, Beaujean F, Lapierre V, Hartmann O
Phase II study of high-dose thiotepa and hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors.
Bone Marrow Transplant. 1998 Sep ; 22(6):535-40.
- 20 Lafay-Cousin L. et al..
High dose Thiotepa and haematopoietic stem cell transplantation in pediatric malignant mesenchymal tumors: a phase II study.
Bone Marrow transplantation (2000) 26, 627-632
- 21 Chan KW, Petropoulos D, Choosy M, Herzog C, Jaffe N, After J, Korbling M
High-dose sequential chemotherapy and autologous stem cell reinfusion in advanced pediatric solid tumors.
Bone Marrow Transplant. 1997 Dec ; 20(12):1039-43.
- 22 Kushner B H, Cheung N K, Kramer K, Dunkel I J, Calleja E, Boulad F.
Topotecan combined with myeloablative doses of thiotepa and carboplatin for neuroblastoma, brain tumors, and other poor-risk solid tumors in children and young adults.

Bone Marrow Transplant 2001; (28): 551-556.

23 Hawkins D. et al.

Busulfan, melphalan and thiotepa with or without marrow irradiation with hematopoietic stem cell rescue for poor-risk Ewing-sarcoma-family tumors:

Medical and Pediatric Oncology, vol. 34, issue 5, page. 328-337

2 小児 同種移植

1) 血液疾患

(1) 白血病

24 Zecca M, Pession A, Messina C, Bonetti F, Favre C, Prete A, Cesaro S, Porta F, Mazzarino I, Giorgiani G, Rondelli R, Locatelli F. Total body irradiation, THIOTEPA, and cyclophosphamide as a conditioning regimen for children with acute lymphoblastic leukemia in first or second remission undergoing bone marrow transplantation with HLA-identical siblings.

J Clin Oncol. 1999 Jun;17(6):1838-46

25 Locatelli et al.

Survey of patients that underwent hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) in paediatric Onco-hematological Unit of Policlinico San Matteo Hospital 2009.

(2) サラセミア

26 La Nasa G, Giardini C, Argiolu F, Locatelli F, Arras M, De Stefano P, Ledda A, Pizzati A, Sanna MA, Vacca A, Lucarelli G, Contu L. Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: the effect of extended haplotypes.

Blood. 2002 Jun 15;99(12):4350-56

27 Bernardo ME, Zecca M, Piras E, Vacca A, Giorgiani G, Cugno C, Caocci G, Comoli P, Mastronuzzi A, Merli P, La Nasa G, Locatelli F. Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with thalassaemia major.

Br J Haematol 2008 Nov ; 143(4):548-51.

28 Locatelli et al.

Survey of 432 patients that underwent hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) in paediatric Onco-hematological Unit of Policlinico San Matteo Hospital 2009.

(3) Refractory cytopenia

29 Strahm B, Locatelli F, Bader P, Ehlert K, Kremens B, Zintl F, Führer M, Stachel D, Sykora KW, Sedlacek P, Baumann I, Niemeyer CM

Reduced intensity conditioning in unrelated donor transplantation for refractory cytopenia in childhood.

Bone Marrow Transplant. 2007 Aug ; 40(4):329-33.

(4) Genetic Disease

30 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.

Bone Marrow Transplantation, (1999) 23, 861-865

(5) Drepanocytopenia

31 Locatelli 2009

Survey of 432 patients that underwent hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) in paediatric Onco-hematological Unit of Policlinico San Matteo Hospital 2009.

2) 国内の文献

3 (5)に示した