

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

造血幹細胞移植前治療薬  
注射用チオテパ  
**リサイオ<sup>®</sup>点滴静注液 100mg**  
**RETHIO<sup>®</sup> I.V. Infusion**

剤形	点滴静注用製剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル（2.5 mL）中チオテパ 100 mg 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して1バイアルからチオテパ 100 mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されている。
一般名	和名：チオテパ 洋名：Thiotepa
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年3月26日 薬価基準収載年月日：2019年5月22日 販売開始年月日：2019年5月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 <a href="https://sumitomo-pharma.jp">https://sumitomo-pharma.jp</a>

本IFは2022年4月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14

<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>16</b>
1. 血中濃度の推移 .....	16
2. 薬物速度論的パラメータ .....	17
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	18
4. 吸収 .....	18
5. 分布 .....	18
6. 代謝 .....	19
7. 排泄 .....	21
8. トランスポーターに関する情報 .....	21
9. 透析等による除去率 .....	21
10. 特定の背景を有する患者 .....	21
11. その他 .....	21
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>22</b>
1. 警告内容とその理由 .....	22
2. 禁忌内容とその理由 .....	22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	22
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	23
7. 相互作用 .....	24
8. 副作用 .....	25
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	31
10. 過量投与 .....	31
11. 適用上の注意 .....	32
12. その他の注意 .....	32
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>33</b>
1. 薬理試験 .....	33
2. 毒性試験 .....	34
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>36</b>
1. 規制区分 .....	36
2. 有効期間 .....	36
3. 包装状態での貯法 .....	36
4. 取扱い上の注意 .....	36
5. 患者向け資材 .....	36
6. 同一成分・同効薬 .....	36
7. 国際誕生年月日 .....	36
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	36
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .....	36
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	36
11. 再審査期間 .....	36
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	36
13. 各種コード .....	37
14. 保険給付上の注意 .....	37
<b>XI. 文献</b> .....	<b>38</b>
1. 引用文献 .....	38

2. その他の参考文献 .....	39
<b>XII. 参考資料 .....</b>	<b>40</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	40
2. 海外における臨床支援情報 .....	40
<b>XIII. 備考 .....</b>	<b>41</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 .....	41
2. その他の関連資料 .....	41

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

チオテパは、American Cyanamid 社が開発したエチレンイミン系に属する抗腫瘍性アルキル化剤であり、DNA 合成阻害作用を有する。

国内では、テスパミン®注射液<sup>注</sup>)として住友化学工業株式会社(現、住友化学株式会社)が1957年に医薬品製造許可申請を行い、1958年に許可された。1984年に住友製薬株式会社(現、住友ファーマ株式会社)に承継されたが、チオテパ原薬の製造中止に伴い2010年に承認整理届出を行ったため、テスパミン®注射液は現在国内では製造販売されていない。

欧州では、チオテパは血液疾患及び固形腫瘍に対して、造血幹細胞移植の前治療として他の化学療法剤との併用により数十年間にわたり臨床使用されてきた。2008年にADIENNE社が凍結乾燥注射剤であるTepadina®について、「成人および小児における造血幹細胞移植の前治療」の効能又は効果で承認申請を行い、2010年に“well-established medicinal use”に相当する医薬品との位置づけで、非臨床試験及び臨床試験を新たに実施することなく、公知情報(文献)に基づいて承認を取得した。

国内でチオテパが供給されなくなったこと及び欧州でのTepadina®の承認を踏まえ、国内の学会から承認薬・適応外薬の要望書が提出され、チオテパは造血幹細胞移植の前治療薬として医療上の必要性が高い薬剤と判断された。

リサイオ®点滴静注液100mg(以下、本剤)は、チオテパを含有する溶液製剤である。本剤の開発にあたり、チオテパの有効性及び安全性は、チオテパの国内外の使用実績及びテスパミン®注射液の安全性情報を用いて評価した。薬物動態は、国内第1相試験を実施し評価した。

本剤は、2019年3月、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を効能又は効果として製造販売承認を取得し、2020年3月、悪性リンパ腫及び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を効能又は効果として製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

注：テスパミン®注射液の効能又は効果は、本剤の効能又は効果とは異なる。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) チオテパは、エチレンイミン系のアルキル化剤であり、DNA合成を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている(「VI-2-(1)作用部位・作用機序」の項参照)。
- (2) チオテパは、ヒト髄芽腫由来細胞株脳内又は皮下移植マウスモデルにおいて生存期間の延長又は腫瘍増殖抑制作用を認め、各種固形腫瘍由来細胞株皮下移植マウスモデルにおいては殺細胞作用あるいは腫瘍増殖抑制作用が示されている(「VI-2-(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)。
- (3) チオテパは、血液脳関門を通過し、速やかに中枢に移行すると考えられている(「VII-5-(1)血液-脳関門通過性」の項参照)。
- (4) 本剤は、悪性リンパ腫及び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に使用し、悪性リンパ腫に対してはブスルファンと、小児悪性固形腫瘍に対してはメルファランと、それぞれ併用する薬剤である(「V-5.臨床成績」の項参照)。
- (5) 国内第1相試験において、悪性リンパ腫患者10例に対し、自家造血幹細胞移植の前治療として本剤をブスルファンと併用して投与した結果、骨髄抑制率100%、生着率100%、生着までの日数中央値11.0日、造血幹細胞移植100日後の生存率100%であった。また、小児悪性固形腫瘍患者9例に対し、自家造血幹細胞移植の前治療として本剤をメルファランと併用して投与した結果、骨髄抑制率100%、生着率66.7%、生着までの日数中央値11.0日、造血幹細胞移植100日後の生存率77.8%であった(「V-5.臨床成績」の項参照)。
- (6) チオテパの重大な副作用として、感染症、骨髄抑制、出血、肺水腫、浮腫、体液貯留、腎機能障害、胃腸障害、皮膚障害、血栓性微小血管症、肝中心静脈閉塞症(VOD)/類洞閉塞症候群(SOS)が報告されている(「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)。

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（「I-6.RMP」の項参照）	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材 ・医療従事者向け資材：小児におけるリサイオ®点滴静注液 100mg の皮膚障害について（[ <a href="https://ds-pharma.jp/product/rethio/">https://ds-pharma.jp/product/rethio/</a> ]参照）	有
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

<p>21. 承認条件 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
--

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。  
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

リサイオ®点滴静注液 100 mgに係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	リサイオ点滴静注液100mg	有効成分	チオテパ
製造販売業者	住友ファーマ株式会社	薬効分類	874212
提出年月		令和4年4月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
感染症	3	血栓性微小血管症	8	該当なし	11
骨髄抑制	3	肝中心静脈閉塞症／類洞閉	9		
出血	4	塞症候群 (VOD/SOS : Venooclusive liver			
肺水腫、浮腫、体液貯留	5	disease/Sinusoidal			
腎機能障害	6	obstruction syndrome)			
胃腸障害	6	間質性肺疾患	9		
皮膚障害	7	二次性悪性腫瘍	10		
1.2. 有効性に関する検討事項			頁		
該当なし			11		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		12
追加の医薬品安全性監視活動		
一般使用成績調査 (悪性リンパ腫)		12
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
該当なし		13

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		13
追加のリスク最小化活動		
皮膚障害に関する資材 (「小児におけるリサイオ®点滴静注液100mg の皮膚障害について」) の作成、提供 (小児悪性固形腫瘍)		13

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

リサイオ点滴静注液 100mg

#### (2) 洋名

RETHIO I.V. Infusion

#### (3) 名称の由来

生まれ変わった (Reborn) チオテパ (Thiotepa)

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

チオテパ (JAN)

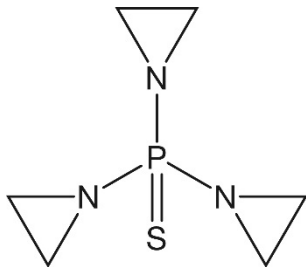
#### (2) 洋名 (命名法)

Thiotepa (JAN)

#### (3) ステム (stem)

-tepa : antineoplastics, thiotepa derivatives

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_6H_{12}N_3PS$

分子量 : 189.22

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

Tris(aziridin-1-yl)phosphine sulfide (JAN)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

会社コード : DSP-1958

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は粉末。

##### (2) 溶解性

アセトン、ジクロロメタン、クロロホルム及びエタノールに極めて溶けやすく、水及びジエチルエーテルに溶けやすい。

##### (3) 吸湿性

吸湿性を認めなかった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：52～57℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：-0.3

##### (6) 分配係数

1-オクタノール/水分配係数：0.53

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	5℃	ポリエチレン瓶	24 ヶ月	変化なし	
加速試験	25℃、60%RH	ポリエチレン瓶	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	40℃	ガラス容器	24 時間	変化なし
	光	D65 ランプ	ガラス容器	120 万 lx・hr 200 W・hr/m <sup>2</sup> 以上	変化なし

試験項目：（長期保存試験、加速試験）性状、確認試験、類縁物質、水分、含量  
（苛酷試験（温度））含量  
（苛酷試験（光））類縁物質、含量

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局 赤外吸収スペクトル測定法

日局 液体クロマトグラフィー

定量法

日局 液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

用時希釈して用いる注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の粘性の液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

本剤の密度 (20°C) は約 1.128 g/mL である。

本剤 1 バイアルを生理食塩水 20~200 mL に溶解した溶液につき、pH は 5.9~6.6、浸透圧比は 1.2~2.8 であった。

#### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	リサイオ点滴静注液 100mg
有効成分*	1 バイアル (2.5 mL) 中チオテパ 100 mg
添加剤*	1 バイアル (2.5 mL) 中マクロゴール 400 適量

※本剤は注射液吸引時の損失を考慮して 1 バイアルからチオテパ 100 mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

チオテパ濃度が 2.0 mg/mL を超える希釈液を調製した場合、経時的に白色の不溶物（チオテパのポリマーと推定）が生成する可能性があるが、孔径 0.2 µm のインラインフィルターにより除去できることが確認されている。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5°C	ガラスバイアル	18 ヶ月	変化なし
加速試験	25°C、60%RH	ガラスバイアル	3 ヶ月	変化なし
苛酷試験	光	D65 ランプ	120 万 lx・hr 200 W・hr/m <sup>2</sup> 以上	変化なし

試験項目：性状、確認試験（定性反応）、類縁物質、エンドトキシン\*、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌\*、含量

\*：加速及び苛酷試験では未実施

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法は「VIII-11. 適用上の注意」の項参照。

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈後の薬液は0.5～4.4 mg/mLの濃度において室温で26時間までの安定性が確認されている。また、孔径0.2 µm インラインフィルター（材質：ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又はナイロン66）は、希釈液中のチオテパ含量に影響を与えなかった。

希釈液中のチオテパ含量推移

チオテパ濃度 (mg/mL)	輸液	散光/遮光 <sup>a)</sup>	対希釈直後含量 (%) <sup>b)</sup>		
			3 時間後	6 時間後	26 時間後
0.5 <sup>c)</sup>	生理食塩液	散光	98.9	98.4	96.8
		遮光	99.1	98.6	97.1
	ブドウ糖注射液 (5%)	散光	98.5	98.1	96.6
		遮光	98.6	98.1	96.7
4.4 <sup>d)</sup>	生理食塩液	散光	100.7	100.9	100.4
		遮光	99.4	99.8	99.5
	ブドウ糖注射液 (5%)	散光	99.3	99.6	99.0
		遮光	99.4	99.4	98.5

a) 散光：室温散光下に静置。遮光：室温下に遮光して静置。

b) 希釈直後の含量を100%としたときの相対含量(%)を示した。結果はn=3の平均値である。

c) 本剤1.25 mLを100 mLの輸液で希釈した。希釈後の全容積を101.25 mLと仮定したときの理論濃度。

d) 本剤12.5 mLを100 mLの輸液で希釈した。希釈後の全容積を112.5 mLと仮定したときの理論濃度。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

2.5 mL [1 バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器	材質
バイアル	ホウケイ酸ガラス
ゴム栓	クロロブチルゴム
キャップ	アルミニウム、ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

下記疾患における自家造血幹細胞移植の前治療  
悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍

(解説)

悪性リンパ腫及び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について、国内及び海外公表文献で有効性を示唆する多くの治療成績が報告されるとともに、国内第1相試験及びテスパミン<sup>®</sup>注射液の使用実績から安全性情報が考察可能であること、また国内第1相試験で日本人の悪性リンパ腫及び小児悪性固形腫瘍患者に対する薬物動態情報が得られたことから、効能又は効果が設定された。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

##### <悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療>

ブスルファンとの併用において、通常、成人にはチオテパとして1日1回5mg/kgを2時間かけて点滴静注し、これを2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。

##### <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>

メルファランとの併用において、通常、チオテパとして1日1回200mg/m<sup>2</sup>を24時間かけて点滴静注する。これを2日間連続で行い、5日間休薬した後、さらに同用量を2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### <悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療>

用法及び用量は、以下の理由から、国内第1相試験で実施した用法及び用量と大きな違いがない「ブスルファンとの併用において、通常、成人にはチオテパとして1日1回5mg/kgを2時間かけて点滴静注し、これを2日間連続で行う。」と設定された。

- 国内外のガイドライン<sup>1,2)</sup>で引用されている公表文献<sup>3)</sup>ではカルムスチンとの併用でチオテパは5mg/kg/日を2日間投与されているが、カルムスチンは国内では造血幹細胞移植の前治療に適した剤型が承認されていないこと
- 海外のNCCNガイドライン（NCCN Clinical practice guidelines in oncology. 2019; Central nervous system cancers version 3）で引用されている公表文献<sup>4)</sup>ではブスルファンとの併用でチオテパは5mg/kg/日を2日間投与されていること
- これまでの国内の治療実績でブスルファンとの併用で5mg/kg/日が多く用いられていること

##### <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>

用法及び用量は、造血細胞移植学会ガイドライン<sup>5)</sup>で引用されている国内公表文献<sup>6)</sup>に基づき、「メルファランとの併用において、通常、チオテパとして1日1回200mg/m<sup>2</sup>/日を24時間かけて点滴静注する。これを2日間連続で行い、5日間休薬した後、さらに同用量を2日間連続で行う。」とすることが妥当であり、また、これまでの国内の治療実績では200mg/m<sup>2</sup>/日が多く用いられていること及び国内第1相試験で200mg/m<sup>2</sup>/日の薬物動態情報も得られていることから、用法及び用量が設定された。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### 評価資料

試験名	対象	投与量	評価項目
国内第1相試験	悪性リンパ腫患者 10例 小児悪性固形腫瘍 患者9例	<p>【悪性リンパ腫患者】 本剤：200 mg/m<sup>2</sup>/日<sup>注)</sup> 2日間（造血幹細胞移植施行の4及び3日前）、2時間かけて静脈内に点滴投与 ブスルファン：3.2 mg/kg/日 4日間（造血幹細胞移植施行の8、7、6及び5日前）、0.8 mg/kgを6時間おきに1日4回、2時間かけて静脈内投与</p> <p>【小児悪性固形腫瘍患者】 本剤：200 mg/m<sup>2</sup>/日 4日間（造血幹細胞移植施行の12、11、5及び4日前）、24時間かけて静脈内に点滴投与 メルファラン：70 mg/m<sup>2</sup>/日 3日間（造血幹細胞移植施行の11、5及び4日前）、1時間かけて静脈内投与</p>	薬物動態 安全性 有効性

### (2) 臨床薬理試験

目的	悪性リンパ腫患者及び小児悪性固形腫瘍患者を対象に、自家造血幹細胞移植の前治療として本剤を静脈内投与したときの薬物動態、安全性、有効性を検討する <sup>7)</sup>
試験デザイン	非盲検、無対照、多施設共同試験
対象	自家造血幹細胞移植を施行予定の悪性リンパ腫患者10例 自家造血幹細胞移植を施行予定の小児悪性固形腫瘍患者9例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>16歳以上の悪性リンパ腫患者、又は2歳以上の小児悪性固形腫瘍患者で、自家造血幹細胞移植のための造血幹細胞（CD34陽性細胞<math>2 \times 10^6</math>個/kg又は有核細胞<math>1 \times 10^8</math>個/kg）採取が完了している患者（性別は問わない）</li> <li>登録前14日（2週前の同一曜日を含む）以内のECOG PS<sup>*1</sup>が0~2の患者</li> <li>登録前14日（2週前の同一曜日を含む）以内の検査で、以下のすべての基準を満たしている患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- AST：施設基準値上限の3倍以内</li> <li>- ALT：施設基準値上限の3倍以内</li> <li>- <math>\gamma</math>-GTP：施設基準値上限の2.5倍以内</li> <li>- 総ビリルビン：施設基準値上限の1.5倍以内</li> <li>- クレアチニン：施設基準値上限の1.5倍以内</li> <li>- 左室駆出率：<math>\geq 50\%</math></li> </ul> </li> <li>登録前14日（2週前の同一曜日を含む）以内の検査で、推算糸球体濾過量（eGFR）が18歳未満では100 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上、18歳以上では60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上の患者 [eGFR(mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)計算式] 12歳以上：<math>194 \times \text{血清クレアチニン(mg/dL)}^{-1.094} \times \text{年齢}^{0.287}</math>（女性は<math>\times 0.739</math>） 12歳未満：<math>0.35 \times [\text{身長(m)/血清クレアチニン(mg/dL)}] \times 100</math></li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) プロトコール治療開始前20日（3週前の同一曜日は含まない）以内に原疾患に対する他の治療を行った患者（ただし、造血幹細胞採取のための処置は除く）</li> <li>2) プロトコール治療開始前90日以内に生ワクチンを投与した患者</li> <li>3) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、又は授乳中の患者</li> <li>4) 薬剤の代謝又は排泄に影響する可能性のある障害を合併しているか既往のある患者</li> <li>5) 活動性の感染症のある患者</li> <li>6) チオテパ及びマクロゴール400含有製品に対して重篤な過敏症を有する患者 悪性リンパ腫患者ではブスルファン、小児悪性固形腫瘍患者ではメルファランに</li> </ol>

	<p>対して重篤な過敏症を有する患者</p> <p>7) 登録前検査で HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV 抗体が陽性の患者（ただし、HBs 抗体単独陽性においては、B 型肝炎ワクチン接種歴が明らかである場合は組み入れ可とする）</p> <p>8) 静脈からの採血が困難な患者</p> <p>9) 処置が必要な心嚢水、胸水若しくは腹水がある患者、又は心嚢水、胸水若しくは腹水に対して登録前 14 日（2 週前の同一曜日を含む）以内に処置を行った患者</p> <p>10) プロトコール治療開始前 13 日（2 週前の同一曜日は含まない）以内にグレープフルーツ含有食品、及びセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取した患者</p> <p>11) メルファランとの併用に際し、十分な補液の投与及び頻回の輸血が困難であると考えられる患者</p> <p>12) 6 ヶ月以内（造血幹細胞移植施行日を起点とする）に造血幹細胞移植を受けた患者</p>
試験方法	<p>プロトコール治療開始日から造血幹細胞移植施行前日までを前治療期、造血幹細胞移植施行日から造血幹細胞移植 28 日後までを移植期とし、予後調査は造血幹細胞移植 100 日後の転帰が確認されるまで適宜行った</p> <p><b>【悪性リンパ腫患者】</b>  本剤は 200 mg/m<sup>2</sup>/日<sup>註</sup>を 2 日間（造血幹細胞移植施行の 4 及び 3 日前）、2 時間かけて静脈内に点滴投与し、ブスルファンは 3.2 mg/kg/日を 4 日間（造血幹細胞移植施行の 8、7、6 及び 5 日前）、静脈内投与（0.8 mg/kg を 6 時間おきに 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与）した  被験者の状態により治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合、ブスルファンの休薬、延期又は減量を可とした</p> <p><b>【小児悪性固形腫瘍患者】</b>  本剤は 200 mg/m<sup>2</sup>/日を 4 日間（造血幹細胞移植施行の 12、11、5 及び 4 日前）、24 時間かけて静脈内に点滴投与し、メルファランは 70 mg/m<sup>2</sup>/日を 3 日間（造血幹細胞移植施行の 11、5 及び 4 日前）、1 時間かけて静脈内投与した  造血幹細胞移植施行の 5 及び 4 日前は、7 日前の検査で eGFR が 18 歳以上では 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満、18 歳未満では 75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の場合、本剤及びメルファランをいずれも中止することとした  被験者の状態により治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合、本剤及びメルファランのいずれも又はいずれかの休薬又は延期、あるいはメルファランの減量を可とした</p>
評価項目	<p>薬物動態評価項目：初回投与後の血漿中チオテパ及び代謝物（TEPA<sup>*2</sup>）の分布容積（Vd）、クリアランス（CL）、生物学的半減期（T<sub>1/2</sub>）、終末相の消失速度定数（λ<sub>z</sub>）、投与開始から投与後 t<sup>*3</sup>時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC<sub>t</sub>）、投与開始から無限大時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC<sub>0-∞</sub>）</p> <p>安全性評価項目：有害事象及び副作用、12 誘導心電図検査、左室駆出率、臨床検査値、バイタルサイン、体重、ECOG PS</p> <p>有効性評価項目：骨髄抑制率、生着率、生着までの日数、100 日生存率</p>
結果	<p>患者背景：</p> <p><b>【悪性リンパ腫患者】</b>  年齢中央値 54.5 歳（範囲：35～68 歳）、平均体重 60.01 kg（範囲：42.9～83.0 kg）、原疾患の内訳は、中枢神経系原発悪性リンパ腫 9 例、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 1 例であり、初発が 4 例、再発が 6 例、移植歴なしが 10 例であった</p> <p><b>【小児悪性固形腫瘍患者】</b>  年齢中央値 5.0 歳（範囲：2～16 歳）、平均体重 23.0 kg（範囲：10.0～50.2 kg）、原疾患の内訳は、髄芽腫 3 例、非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍 2 例、網膜芽細胞腫、神経芽腫、腎臓杆状細胞腫、ユーイング肉腫が各 1 例であり、初発が 7 例、再発が 2 例、移植歴は、なしが 6 例、1 回ありが 3 例であった</p> <p>薬物動態評価項目：</p> <p><b>【悪性リンパ腫患者】</b>  チオテパの Vd 平均値 26.4 L/m<sup>2</sup>、CL 平均値 9.0 L/h/m<sup>2</sup>、T<sub>1/2</sub> 平均値 2.1 h、λ<sub>z</sub> 平均値 0.3 /h、AUC<sub>t</sub> 平均値 21.2 μg・h/mL、AUC<sub>0-∞</sub> 平均値 22.8 μg・h/mL  TEPA の Vd 平均値 130.1 L/m<sup>2</sup>、CL 平均値 13.5 L/h/m<sup>2</sup>、T<sub>1/2</sub> 平均値 6.7 h、λ<sub>z</sub> 平均値 0.1</p>

<p>/h、AUC<sub>t</sub> 平均値 10.1 μg・h/mL、AUC<sub>0-∞</sub> 平均値 17.2 μg・h/mL</p> <p>【小児悪性固形腫瘍患者】</p> <p>チオテパの Vd 平均値 16.4 L/m<sup>2</sup>、CL 平均値 8.2 L/h/m<sup>2</sup>、T<sub>1/2</sub> 平均値 1.6 h、λ<sub>z</sub> 平均値 0.5 /h、AUC<sub>t</sub> 平均値 21.6 μg・h/mL、AUC<sub>0-∞</sub> 平均値 22.0 μg・h/mL</p> <p>TEPA の Vd 平均値 247.3 L/m<sup>2</sup>、CL 平均値 34.6 L/h/m<sup>2</sup>、T<sub>1/2</sub> 平均値 6.1 h、λ<sub>z</sub> 平均値 0.1 /h、AUC<sub>t</sub> 平均値 6.4 μg・h/mL、AUC<sub>0-∞</sub> 平均値 8.7 μg・h/mL</p>																	
<p>安全性評価項目：</p> <p>【悪性リンパ腫患者】</p> <p>副作用発現頻度は 100.0% (10/10 例) であり、主な副作用は、発熱性好中球減少症 10 例 (100.0%)、悪心 10 例 (100.0%)、下痢 8 例 (80.0%)、食欲不振 7 例 (70.0%) であった</p> <p>【小児悪性固形腫瘍患者】</p> <p>副作用発現頻度は 100.0% (9/9 例) であり、主な副作用は、口内炎 9 例 (100.0%)、嘔吐 9 例 (100.0%)、下痢 8 例 (88.9%)、食欲不振 7 例 (77.8%) であった</p> <p>重篤な副作用は肺水腫 1 例及び心停止 1 例、死亡に至った副作用は心停止 1 例であった</p>																	
<p>有効性評価項目：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>悪性リンパ腫患者 (10 例)<sup>d)</sup></th> <th>小児悪性固形腫瘍患者 (9 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>骨髄抑制率 (%)<sup>a)</sup></td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>生着率 (%)<sup>b)</sup> [95%信頼区間]</td> <td>100 [69.2~100]</td> <td>66.7 [29.9~92.5]</td> </tr> <tr> <td>生着までの日数<sup>c)</sup> (中央値 (範囲))</td> <td>11.0 (10~14)</td> <td>11.0 (10~23)</td> </tr> <tr> <td>造血幹細胞移植 100 日後の生存率 (%) [95%信頼区間]</td> <td>100 [NE*4~NE]</td> <td>77.8 [36.5~93.9]</td> </tr> </tbody> </table>				悪性リンパ腫患者 (10 例) <sup>d)</sup>	小児悪性固形腫瘍患者 (9 例)	骨髄抑制率 (%) <sup>a)</sup>	100	100	生着率 (%) <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	100 [69.2~100]	66.7 [29.9~92.5]	生着までの日数 <sup>c)</sup> (中央値 (範囲))	11.0 (10~14)	11.0 (10~23)	造血幹細胞移植 100 日後の生存率 (%) [95%信頼区間]	100 [NE*4~NE]	77.8 [36.5~93.9]
	悪性リンパ腫患者 (10 例) <sup>d)</sup>	小児悪性固形腫瘍患者 (9 例)															
骨髄抑制率 (%) <sup>a)</sup>	100	100															
生着率 (%) <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	100 [69.2~100]	66.7 [29.9~92.5]															
生着までの日数 <sup>c)</sup> (中央値 (範囲))	11.0 (10~14)	11.0 (10~23)															
造血幹細胞移植 100 日後の生存率 (%) [95%信頼区間]	100 [NE*4~NE]	77.8 [36.5~93.9]															

\*1 ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status

\*2 TEPA: N,N,N'-triethylenephosphoramidate

\*3 悪性リンパ腫患者：t=30、小児悪性固形腫瘍患者：t=10

\*4 NE: 推定不能

- a) 治験薬投与後から造血幹細胞移植施行後 28 日以内に好中球数が 500 /μL 未満となった患者の割合。
- b) 治験薬投与後から造血幹細胞移植施行後 28 日以内に骨髄抑制が認められ、かつ造血幹細胞移植施行後に 3 日連続で好中球数が 500 /μL 以上であった患者の割合。
- c) 治験薬投与後から造血幹細胞移植施行後 28 日以内に骨髄抑制が認められ、かつ造血幹細胞移植施行後に 3 日連続で好中球数が 500 /μL 以上になった場合の第 1 日目を生着日と定義し、造血幹細胞移植施行日から生着日までの日数。
- d) 組み入れられた悪性リンパ腫の病型は、中枢神経系原発リンパ腫 (9 例) 及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (1 例) であった。

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

注) 悪性リンパ腫に対して本剤の承認された用法及び用量は、5 mg/kg/日（2 時間持続点滴静注）である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アルキル化剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

チオテパは、エチレンイミン系のアルキル化剤であり、DNA合成を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている<sup>8)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) *in vitro* 細胞増殖抑制作用

① 小児悪性固形腫瘍であるヒト髄芽腫由来 TE-671、D283MED 及び Daoy 細胞株に対する *in vitro* 細胞増殖抑制作用

TE-671 ( $2.5 \times 10^3$  細胞/dish)、D283 MED 及び Daoy 細胞株 ( $1 \times 10^4$  細胞/dish) に、チオテパを添加し、アガロース培地で 14 日間培養後、コロニー数を計測した。

90%コロニー形成阻害濃度は、それぞれ 95、136 及び 76  $\mu\text{mol/L}$  であった<sup>9)</sup>。

② 小児悪性固形腫瘍であるヒトラブドイド腫瘍由来 BT16 細胞株に対する *in vitro* 細胞増殖抑制作用

BT16 細胞株 ( $3 \times 10^3$  細胞/well) にチオテパを 3 日間作用させた後、MTT (テトラゾリウム塩) により細胞生存率を評価した結果、50%細胞増殖阻害濃度は 95  $\mu\text{mol/L}$  であった<sup>10)</sup>。

##### 2) *in vivo* 抗がん作用

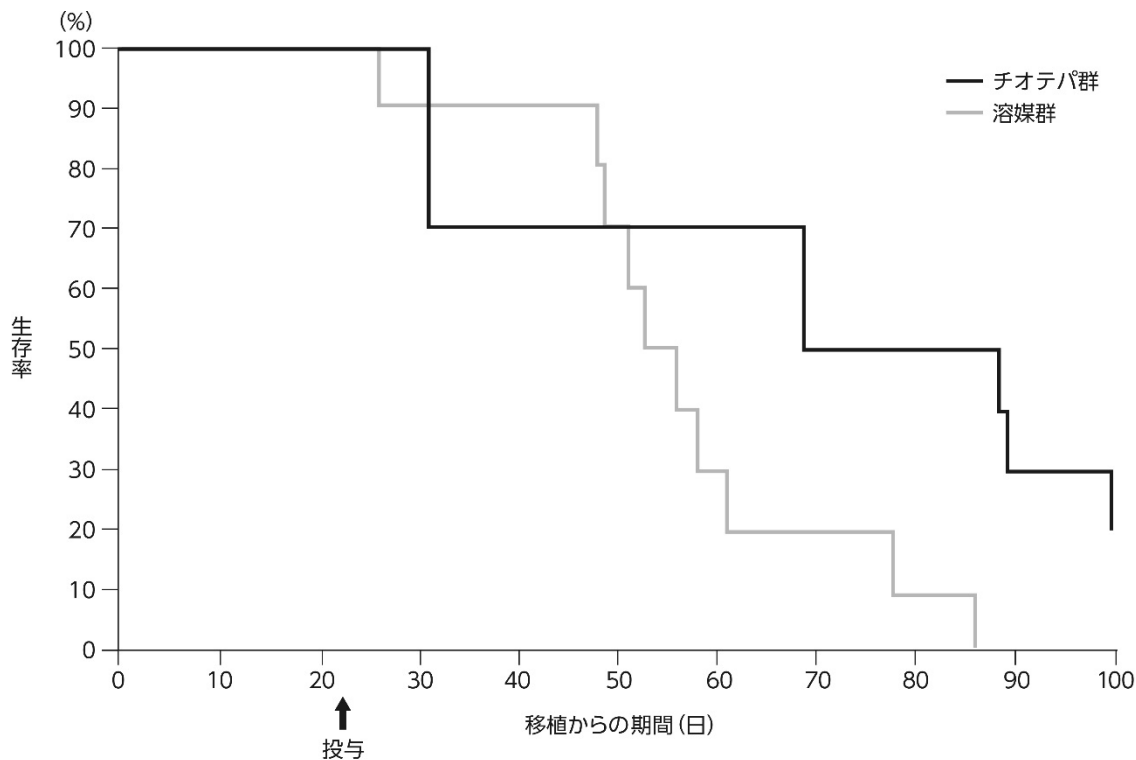
① ヒト髄芽腫由来 Daoy 細胞株移植マウスモデルにおける *in vivo* 抗がん作用

脳内又は皮下にヒト髄芽腫由来 Daoy 細胞株を移植したヌードマウスを用いて、抗がん作用を検討した。

脳内への移植後 21 日目に、チオテパ 61.8  $\text{mg/m}^2$  を腹腔内投与し、生存期間を評価した結果、生存期間の延長を示した<sup>9)</sup>。

また、皮下に移植後、腫瘍容積中央値が 350  $\text{mm}^3$  を超えた日に、チオテパ 61.8  $\text{mg/m}^2$  を腹腔内投与し、腫瘍容積を評価した結果、腫瘍増殖抑制作用が認められた<sup>9)</sup>。

### チオテパのヒト髄芽腫由来 Daoy 細胞株脳内移植マウスモデルに対する抗がん作用



### ②各種固形腫瘍由来細胞株皮下移植マウスモデルにおける *in vivo* 抗がん作用

マウス由来の各種固形腫瘍細胞株を移植したマウスを用いて、チオテパの抗がん作用を検討した。

皮下への移植後 1~7 日に、チオテパ 4 mg/kg を 7 日間投与した結果、Carcinoma 1025、Ridgway osteogenic sarcoma、Gardner lymphosarcoma 及び Andervont hepatoma に対しては殺細胞作用、Bashford carcinoma 63 及び Ehrlich ascites carcinoma に対しては著しい増殖抑制作用、Sarcoma 180、Sarcoma MA 387、Adenocarcinoma EO 771、Miyono adenocarcinoma 及び Grand epidemoid carcinoma に対しては中等度の増殖抑制作用、Sarcoma T 241、Wagner osteogenic sarcoma、Patterson lymphosarcoma、Mecca lymphosarcoma 及び Harding-Passey melanoma に対してはわずかな増殖抑制作用を示した<sup>11)</sup>。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

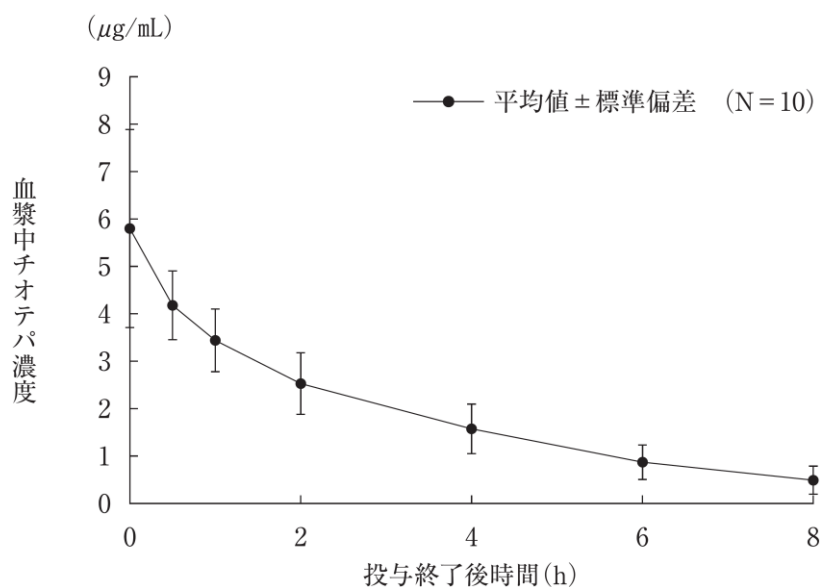
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療

成人（16歳以上）悪性リンパ腫患者 10 例に本剤 200 mg/m<sup>2</sup>/日<sup>注</sup>を 2 時間かけて静脈内に点滴投与（初回）したときの血漿中チオテパ濃度推移（平均値±標準偏差）を図に薬物動態パラメータを表に示した<sup>7)</sup>。



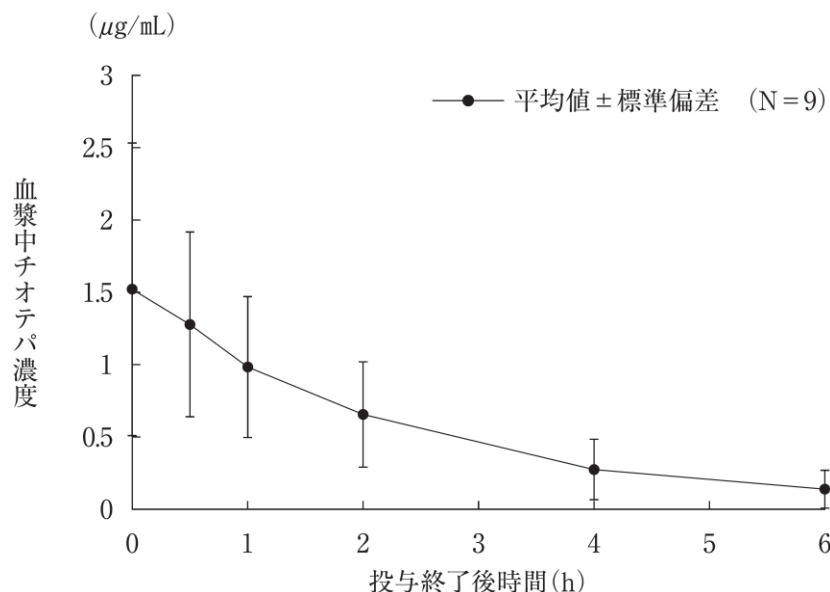
C <sub>0</sub> (µg/mL)	Vd (L/m <sup>2</sup> )	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>t</sub> (µg·h/mL)
5.8 ± 2.1	26.4 ± 5.5	2.1 ± 0.4	21.2 ± 5.2

（活性代謝物の速度論的パラメータ）

悪性リンパ腫患者に本剤 200 mg/m<sup>2</sup>/日<sup>注</sup>を 2 時間かけて静脈内に点滴投与したとき、主代謝物である TEPA はチオテパより遅れて最高血漿中濃度に達し、生物学的半減期平均値は 6.7 時間であった<sup>7)</sup>。

## 2) 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

小児悪性固形腫瘍患者 9 例に本剤 200 mg/m<sup>2</sup>/日を 24 時間かけて静脈内に点滴投与（初回）したときの血漿中チオテパ濃度推移（平均値±標準偏差）を図に薬物動態パラメータを表に示した<sup>7)</sup>。



C <sub>0</sub> (µg/mL)	V <sub>d</sub> (L/m <sup>2</sup> )	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>t</sub> (µg·h/mL)
1.5±1.0	16.4±8.5	1.6±0.5	21.6±14.1

（活性代謝物の速度論的パラメータ）

小児悪性固形腫瘍患者に本剤 200 mg/m<sup>2</sup>/日を 24 時間かけて静脈内に点滴投与したとき、主代謝物である TEPA はチオテパより遅れて最高血漿中濃度に達し、生物学的半減期平均値は 6.1 時間であった<sup>7)</sup>。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

注) 悪性リンパ腫に対して本剤の承認された用法及び用量は 5 mg/kg/日（2 時間持続点滴静注）である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

モデルに依存しない方法で解析を実施した。

### (2) 吸収速度定数

該当しない

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

小児悪性固形腫瘍患者に本剤 200 mg/m<sup>2</sup>/日を 24 時間かけて静脈内に点滴投与したとき、クリアランス平均値は 8.2 L/h/m<sup>2</sup>であった<sup>7)</sup>。

悪性リンパ腫患者に本剤 200 mg/m<sup>2</sup>/日<sup>注)</sup>を 2 時間かけて静脈内に点滴投与したとき、クリアランス平均値は 9.0 L/h/m<sup>2</sup>であった<sup>7)</sup>。

#### (5) 分布容積

小児悪性固形腫瘍患者に本剤 200 mg/m<sup>2</sup>/日を 24 時間かけて静脈内に点滴投与したとき、分布容積平均値は 16.4 L/m<sup>2</sup>であった<sup>7)</sup>。

悪性リンパ腫患者に本剤 200 mg/m<sup>2</sup>/日<sup>注)</sup>を 2 時間かけて静脈内に点滴投与したとき、分布容積平均値は 26.4 L/m<sup>2</sup>であった<sup>7)</sup>。

#### (6) その他

該当資料なし

注) 悪性リンパ腫に対して本剤の承認された用法及び用量は 5 mg/kg/日 (2 時間持続点滴静注) である。

### 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

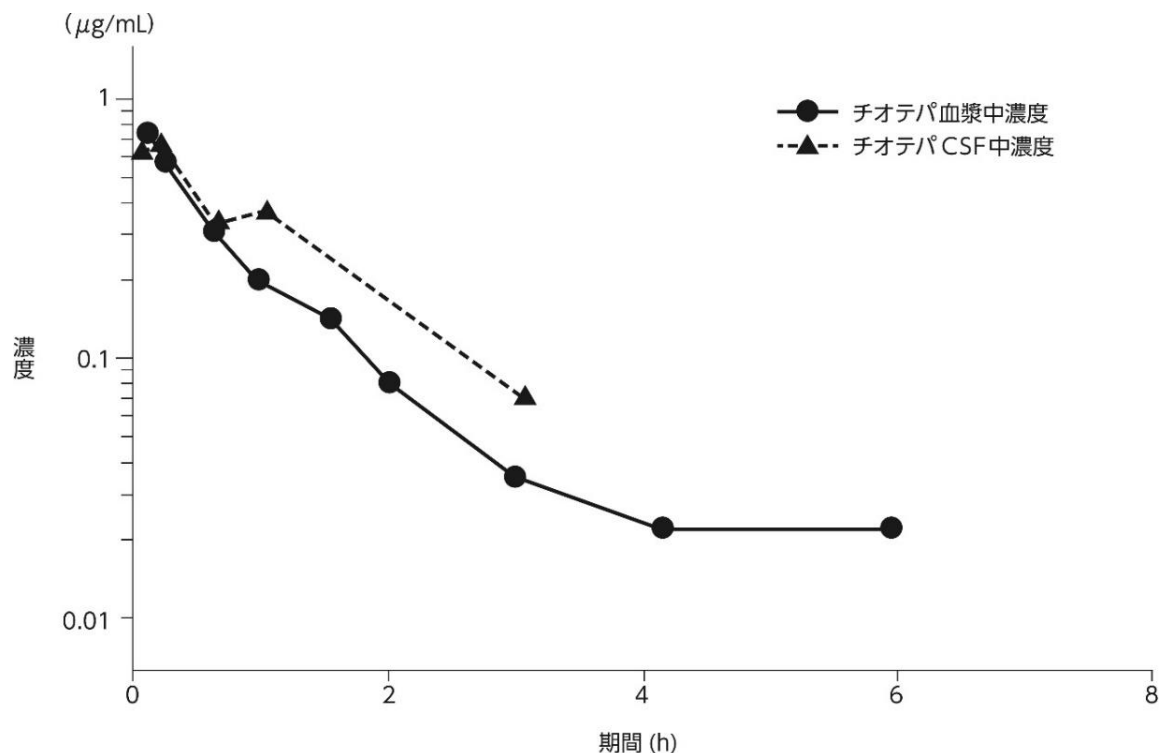
該当しない

### 5. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

雄性アカゲザルにチオテパ 0.9 mg/kg を単回静脈内投与したとき、脳脊髄液 (CSF) 中のチオテパ濃度は、投与後 15 分で最高値に達した後、血漿中とほぼ同様の推移で CSF 中から消失した。チオテパの CSF での AUC は 34 µg·min/mL で、血漿での AUC (32 µg·min/mL) とほぼ同様であったことから、チオテパは血液脳関門を通過し、速やかに中枢に移行すると考えられた<sup>12)</sup>。

雄性アカゲザルにチオテパを単回静脈内投与したときの CSF 中および血漿中チオテパ濃度推移



(2) 血液—胎盤関門通過性

マウス及びラットを用いた催奇形性試験で胎児への影響が認められたことから、チオテパ又はその代謝物が胎盤を通過する可能性が考えられる（「IX-2-(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

「VII-5-(1) 血液—脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

雌雄非担癌及び担癌ラットに <sup>14</sup>C-チオテパ 3 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、投与後 30 分、1、2 時間の放射能組織分布は、非担癌ラットと担癌ラットで差異は認められず、チオテパは広く組織に分布し、すべての評価組織（脳、肺、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、骨格筋、胃、小腸、結腸、腫瘍組織）で血漿中濃度より高濃度であった。胃を除くすべての評価組織でチオテパ濃度は投与後 30 分で最高値に達し、投与後 2 時間まで減少した。その減少速度は血漿中濃度よりも緩やかであった。また、細胞内フラクションへの分布を調べた結果、核で放射能濃度が高かった<sup>13)</sup>。

(6) 血漿蛋白結合率

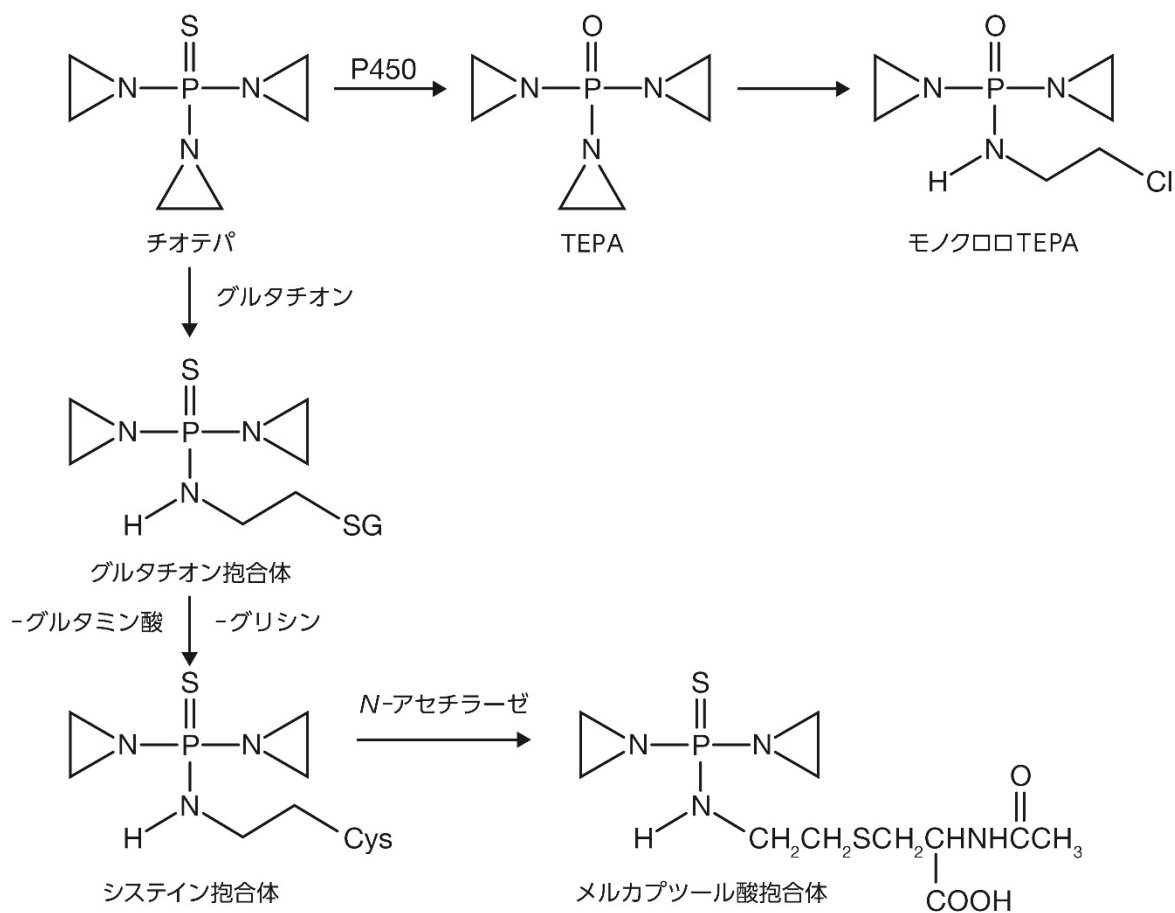
健康成人及びがん患者におけるチオテパの血清中タンパク結合率は、それぞれ 8 及び 13% であるとの報告がある (*in vitro*)<sup>14)</sup>。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

チオテパは CYP による酸化的脱硫反応を受けて TEPA へ代謝され、TEPA が更にモノクロロ TEPA へ代謝されると考えられる。別の代謝経路として、チオテパはグルタチオン抱合を受けた後に、メルカプツール酸抱合体へと代謝される経路が考えられる (*in vitro*)<sup>8)</sup>。

## チオテパの推定代謝経路



### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソームにチオテパを添加し、CYP阻害剤の存在下又は非存在下での代謝物の生成及び関与するCYP分子種を検討した結果、チオテパからTEPAへの代謝はケトコナゾール（CYP3A4阻害剤）によって阻害される一方、ヒトCYP発現系の検討では、CYP2B6、CYP3A4によってTEPAが生成したことから、ヒトでのチオテパからTEPAへの代謝にはCYP3A4及びCYP2B6が関与すると考えられた（*in vitro*）<sup>15)</sup>。

ヒト肝ミクロソーム及びCYP発現系を用いて、チオテパ濃度0～100 μmol/LでのCYP活性に対する影響を評価した結果、チオテパはCYP2B6によるメフェニトインのN-脱メチル化活性を有意に阻害した（*K<sub>i</sub>*値：4.8 μmol/L）（*in vitro*）<sup>16)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主代謝物であるTEPAは未変化体の約半分の薬理活性を有し<sup>17)</sup>、小児悪性固形腫瘍患者に本剤200 mg/m<sup>2</sup>/日を24時間かけて静脈内に点滴投与したときのチオテパに対するTEPAのAUC<sub>t</sub>の割合は30%、悪性リンパ腫患者に本剤200 mg/m<sup>2</sup>/日<sup>注)</sup>を2時間かけて静脈内に点滴投与したときのチオテパに対するTEPAのAUC<sub>t</sub>の割合は48%であった<sup>7)</sup>。

注) 悪性リンパ腫に対して本剤の承認された用法及び用量は5 mg/kg/日（2時間持続点滴静注）である。

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

がん患者 1 例に放射性標識したチオテパ 0.3 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与したとき<sup>注)</sup>、投与 24 時間後までの投与放射能の尿中排泄率は 63%であったとの報告がある (外国人データ)<sup>18)</sup>。  
また、がん患者 6 例にチオテパ 20 mg を静脈内投与したとき<sup>注)</sup>、投与 48 時間後までの未変化体の尿中排泄率は 0.16%であったとの報告がある (外国人データ)<sup>19)</sup>。

### (2) 排泄率

「VII-7-(1)排泄部位及び経路」の項参照

### (3) 排泄速度

該当資料なし

注) 悪性リンパ腫及び小児悪性固形腫瘍患者に対して本剤の承認された用法及び用量は、それぞれ 5 mg/kg/日 (2 時間持続点滴静注) 及び 200 mg/m<sup>2</sup>/日 (24 時間持続点滴静注) である。

## 8. トランスポーターに関する情報

チオテパは P-gp の基質であるとの報告がある (*in vitro*)<sup>20)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び造血幹細胞移植に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であり、本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結果致命的な感染症及び出血等を引き起こすおそれがあるので、下記につき十分注意すること。

[8.1、9.1.1、11.1.1-11.1.3 参照]

- ・患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置（抗感染症薬の投与等）を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。
- ・輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

（解説）

- 1.1 造血幹細胞移植及びがん化学療法には高度医療技術を要するため、専門の医療施設及び医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ投与されるべきであることから設定した。また、本剤の使用には患者又はその家族に十分説明し同意を得る必要があることから設定した。
- 1.2 本剤の投与後は重度の骨髄抑制状態となり、致命的な感染症及び出血の発現等に十分な注意を要することから設定した（「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状-11.1.1 感染症」及び「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状-11.1.3 出血」の項参照）。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重症感染症を合併している患者
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

- 2.1 本剤投与後は重度の骨髄抑制状態になるため、重症感染症を合併している患者には投与すべきでないことから設定した。
- 2.2 一般に再投与により重篤な症状を発現する可能性があることから設定した。
- 2.3 本剤は非臨床試験において催奇形性が認められており（「IX-2-(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与すべきでないことから設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、患者の状態及び臓器機能（心、肺、肝、腎機能等）を十分検討し、造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。  
[1.2、9.1.1、11.1.1-11.1.3 参照]
- ・心電図、血圧及び尿量等のモニターを行うこと。また、定期的に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うこと。
  - ・患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置（抗感染症薬の投与等）を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。
  - ・輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。
- 8.2 骨髄抑制、出血、血栓性微小血管症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2、11.1.3、11.1.8 参照]
- 8.3 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.2、11.1.5 参照]
- 8.4 肝中心静脈閉塞症（VOD）/類洞閉塞症候群（SOS）があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9 参照]
- 8.5 皮膚剥離等の皮膚障害があらわれることがあるので、特に小児への本剤投与中は皮膚の保清・保湿又は皮膚刺激の低減等を行うこと。[11.1.7 参照]

（解説）

- 8.1 造血幹細胞移植実施可能な患者であることを十分に確認し、副作用等の発現を早期に発見し予防するために、投与中及び投与後に注意すべき事項を設定した。
- 8.2 骨髄抑制、出血、血栓性微小血管症があらわれることがあるので、早期発見のための注意について記載した。
- 8.3 急性腎障害等の腎機能障害があらわれることがあるので、早期発見のための注意を記載した。
- 8.4 肝中心静脈閉塞症（VOD）/類洞閉塞症候群（SOS）があらわれることがあるので、早期発見のための注意を記載した。
- 8.5 皮膚剥離等の皮膚障害が発現する可能性があるため、特に皮膚障害のあられやすい小児への投与時の予防的措置について設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 感染症を合併している患者

感染症が増悪し致命的となることがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

（解説）

本剤投与により感染症が増悪し致命的となることがあるため設定した（「Ⅷ-8-(1) 重大な副作用と初期症状-11.1.1 感染症」の項参照）。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

腎機能障害が増悪するおそれがある。[8.3、11.1.5 参照]

（解説）

本剤投与により腎機能障害が増悪するおそれがあるため設定した（「Ⅷ-8-(1) 重大な副作用と初期症状-11.1.5 腎機能障害」の項参照）。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が増悪するおそれがある。

（解説）

本剤投与により肝機能障害が増悪するおそれがあるため設定した（「Ⅷ-8-(2) その他の副作用」の項参照）。

#### (4) 生殖能を有する者

##### 9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 性腺に対する影響を考慮すること<sup>21-24)</sup>。 [15.2.2 参照]
- 9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をしよう指導すること。 [9.5 参照]
- 9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をしよう指導すること。 [15.2.3 参照]

(解説)

- 9.4.1 雄動物（マウス、ラット）に投与した実験で、精子形成異常及び妊娠率の低下が報告されていることから設定した（「IX-2-(5)生殖発生毒性試験」の項参照）。
- 9.4.2、9.4.3 非臨床試験において遺伝毒性が認められたことから設定した（「IX-2-(3)遺伝毒性試験」の項参照）。

#### (5) 妊婦

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で催奇形性（マウス：巨指・欠趾、小顎症、口蓋裂等、ラット：腎形成不全、無尾、減指等）、胎児死亡（マウス、ウサギ）が認められたとの報告がある。 [2.3、9.4.2 参照]

(解説)

非臨床試験において催奇形性が認められたことから設定した（「IX-2-(5)生殖発生毒性試験」の項参照）。

#### (6) 授乳婦

##### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。 [15.2.3 参照]

(解説)

授乳中の女性に対する使用経験はないことから設定した。

#### (7) 小児等

##### 9.7 小児等

- 9.7.1 低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.7.2 成長障害等が起こる可能性を十分に考慮すること。チオテパを前治療薬とした造血幹細胞移植を施行した小児において、成長障害等を発現したとの報告がある<sup>25)</sup>。

(解説)

- 9.7.1 低出生体重児、新生児での使用経験はないことから設定した。
- 9.7.2 チオテパを前治療薬とした造血幹細胞移植を施行した小児において、成長障害等を発現したとの報告があることから設定した。

#### (8) 高齢者

設定されていない

### 7. 相互作用

#### 10. 相互作用

本剤は CYP2B6 の阻害作用を持つ。

(解説)

「VII-6-(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種」の項参照

#### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロホスファミド [16.7.1 参照]	シクロホスファミドの活性代謝物の血中濃度が低下し、シクロホスファミドの有効性が減弱するおそれがある。	本剤の CYP2B6 阻害作用により、シクロホスファミドの代謝活性化が阻害される可能性がある。

（解説）

がん患者 3 例にシクロホスファミド 1000 又は 1500 mg/m<sup>2</sup>/日（1 時間持続静脈内投与）、カルボプラチン 265 又は 400 mg/m<sup>2</sup>/日（1 時間持続静脈内投与）及びチオテパ 80 又は 120 mg/m<sup>2</sup>/日（30 分持続静脈内投与）の投与順序を変えて投与したとき<sup>註)</sup>、チオテパ投与後にシクロホスファミドを投与した場合の 4-水酸化シクロホスファミド（活性代謝物）の C<sub>max</sub> 及び AUC は、シクロホスファミド投与後にチオテパを投与した場合と比較して、それぞれ 62 及び 26% 低下したとの報告がある<sup>26)</sup>（外国人データ）ため設定した。

注) 悪性リンパ腫及び小児悪性固形腫瘍患者に対して本剤の承認された用法及び用量は、それぞれ 5 mg/kg/日（2 時間持続点滴静注）及び 200 mg/m<sup>2</sup>/日（24 時間持続点滴静注）である。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（解説）

副作用の発現に対する一般的注意事項を記載した。

## (1) 重大な副作用と初期症状

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 感染症 (21.1%)

細菌感染 (15.8%)、真菌感染 (10.5%)、肺炎 (5.3%)、敗血症 (頻度不明) 等の感染症があらわれることがある。 [1.2、8.1、9.1.1 参照]

#### 11.1.2 骨髄抑制 (78.9%)

発熱性好中球減少症 (78.9%)、白血球減少 (頻度不明)、血小板減少 (頻度不明)、貧血 (頻度不明) 等の骨髄抑制があらわれることがある。 [1.2、8.1、8.2 参照]

#### 11.1.3 出血 (10.5%)

胃腸出血 (頻度不明)、肺出血 (頻度不明) 等の出血があらわれることがある。 [1.2、8.1、8.2 参照]

#### 11.1.4 肺水腫、浮腫、体液貯留 (21.1%)

肺水腫 (10.5%)、浮腫 (21.1%)、胸水 (10.5%)、心嚢液貯留 (10.5%) があらわれることがあり、胸水及び心嚢液貯留により心停止に至ったと考えられる症例が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、利尿剤の投与、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.5 腎機能障害 (10.5%)

急性腎障害 (10.5%) 等の腎障害があらわれることがある。 [8.3、9.2 参照]

#### 11.1.6 胃腸障害 (100.0%)

口内炎等の粘膜障害 (94.7%)、悪心 (84.2%)、嘔吐 (68.4%)、下痢 (84.2%)、食欲不振 (73.7%) 等があらわれることがある。

#### 11.1.7 皮膚障害 (63.2%)

皮膚色素過剰 (21.1%)、皮膚炎 (10.5%)、皮膚乾燥 (10.5%)、皮膚剥脱 (5.3%)、皮膚疼痛 (5.3%)、そう痒 (5.3%) 等の皮膚障害があらわれることがある。 [8.5 参照]

#### 11.1.8 血栓性微小血管症 (頻度不明)

[8.2 参照]

#### 11.1.9 肝中心静脈閉塞症 (VOD) / 類洞閉塞症候群 (SOS) (頻度不明)

[8.4 参照]

### (解説)

本剤の国内第1相試験19例(悪性リンパ腫10例、小児9例)で認められた重大な副作用及び過去に市販されていた同一有効成分含有製剤(テスパミン<sup>®</sup>注射液、承認外効能又は効果を含む)で認められた重篤な副作用に基づき記載した。

11.1.1 国内第1相試験では、安全性評価対象19例(悪性リンパ腫10例、小児9例)中、感染症に関する副作用が4例に報告され、その内訳は肺炎1件、細菌感染3件及び真菌感染2件等であった。CTCAE Grade 3以上の副作用は、肺炎1件であった。テスパミン<sup>®</sup>注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン<sup>®</sup>注射液を用いて発現した副作用のうち、感染症に関する重篤な副作用が5件報告され、その内訳は敗血症4件、肺炎1件であり、このうち2件(敗血症1件、肺炎1件)で、致命的転帰に至った。

11.1.2 国内第1相試験では、安全性評価対象19例(悪性リンパ腫10例、小児9例)中、骨髄抑制に関する副作用が15例に報告され、その内訳は発熱性好中球減少症15件であり、いずれもCTCAE Grade 3であった。テスパミン<sup>®</sup>注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン<sup>®</sup>注射液を用いて発現した副作用のうち、骨髄抑制に関する重篤な副作用が39件報告され、その内訳は骨髄機能不全18件、好中球数減少10件、血小板数減少9件等であった。本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であるため、発熱性好中球減少症や骨髄抑制に伴う感染症、出血を発現し、致命的転帰となる可能性がある。

11.1.3 国内第1相試験では、安全性評価対象19例(悪性リンパ腫10例、小児9例)中、出血に関する副作用として、痔出血1例、鼻出血1例等が報告された。テスパミン<sup>®</sup>注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン<sup>®</sup>注射液を用いて発現した副作用のうち、出血に関する重篤な副作用が4件報告されており、その内訳は、胃出血1件、胃腸出血2件、肺出血1件であった。このうち、肺出血1件と胃腸出血1件は致命的転帰に至っている。本剤が使用された場合、消化管等の出血を発現し、重篤化する可能性は否定できない。

11.1.4 国内第1相試験では、安全性評価対象19例(悪性リンパ腫10例、小児9例)中、顔面浮腫又は末梢性浮腫、胸水、心嚢液貯留を発現し、重篤な肺水腫あるいは重篤な心停止に至った

- 小児症例が2例報告されている。また、これらの症例以外に、非重篤な顔面浮腫2件、末梢性浮腫1件及び限局性浮腫1件が報告された。
- 11.1.5 国内第1相試験では、安全性評価対象19例（悪性リンパ腫10例、小児9例）中、急性腎障害の副作用が2例報告され、いずれもCTCAE Grade 4であった。テスパミン<sup>®</sup>注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン<sup>®</sup>注射液を用いて発現した副作用のうち、重篤な急性腎障害、重篤な腎機能障害が各1例報告されており、急性腎障害の1例では合併していた感染症の影響もあり致命的転帰に至っている。本剤が使用された場合、腎機能障害が発現する可能性は否定できない。
- 11.1.6 国内第1相試験では、安全性評価対象19例（悪性リンパ腫10例、小児9例）中、胃腸障害に関する副作用が19例に報告され、その内訳は下痢16件、悪心16件、口内炎14件、食欲減退14件、嘔吐13件等であった。CTCAE Grade 3以上の副作用は、口内炎10件、食欲減退9件、悪心7件、下痢3件等であった。テスパミン<sup>®</sup>注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン<sup>®</sup>注射液を用いて発現した副作用のうち、胃腸障害に関する副作用は18件（うち重篤16件）であり、その内訳は、下痢10件（うち重篤10件）、胃腸出血2件（うち重篤2件）、胃出血1件（うち重篤1件）等であり、胃腸出血の1例は致命的転帰に至っている。
- 11.1.7 チオテパは高用量投与時に皮膚に移行することが知られており、皮膚剥離等の皮膚障害が発現する可能性がある。国内第1相試験では、安全性評価対象19例（悪性リンパ腫10例、小児9例）中、皮膚障害に関する副作用が12例報告され、その内訳は皮膚色素過剰4件、脱毛症4件（うち小児1件）、斑状丘疹状皮疹4件、皮膚炎2件、皮膚乾燥2件、皮膚疼痛、そう痒症、皮膚剥脱、紫斑各1件、手掌・足底発赤知覚不全症候群1件であった。CTCAE Grade 3以上の副作用は、斑状丘疹状皮疹1件であった。テスパミン<sup>®</sup>注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン<sup>®</sup>注射液を用いて発現した副作用のうち、皮膚障害に関する副作用は、非重篤なそう痒症1件であった。
- 11.1.8 国内第1相試験では、安全性評価対象19例（悪性リンパ腫10例、小児9例）中、血栓性微小血管症に関する副作用報告はなかったが、テスパミン<sup>®</sup>注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン<sup>®</sup>注射液を用いて発現した副作用のうち、血栓性微小血管症に関する副作用として、溶血性尿毒症症候群3件（うち重篤2件）、微小血管症性溶血性貧血2件（うち重篤1件）が報告されている。本剤が使用された場合、血栓性微小血管症を発現する可能性は否定できず、発現時には重篤化し致命的となる可能性があるため設定した。
- 11.1.9 国内第1相試験では、安全性評価対象19例（悪性リンパ腫10例、小児9例）中、肝中心静脈閉塞症（静脈閉塞性肝疾患：VOD）/類洞閉塞症候群（SOS）に関する副作用報告はなかったが、テスパミン<sup>®</sup>注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン<sup>®</sup>注射液を用いて発現した副作用のうち、VODの副作用4件（重篤1件、非重篤3件）が報告されている。本剤が使用された場合、肝中心静脈閉塞症を発現する可能性は否定できず、発現時には重篤化し致命的となる可能性があるため設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	20%以上	20%未満	頻度不明
血液			低ガンマグロブリン血症
肝臓	ALT 上昇 (63.2%)、AST 上昇 (52.6%)、 γ-GTP 上昇 (36.8%)	ALP 上昇、血中乳酸脱水素 酵素増加	肝障害
腎臓		尿中ブドウ糖陽性、血尿、 蛋白尿	
呼吸器		呼吸不全、肺高血圧症、鼻 閉、咽喉頭痛	喀血、急性呼吸窮迫症候 群、呼吸困難、低酸素症
循環器		血圧上昇、心停止、大動脈 弁閉鎖不全症、洞性頻脈、 毛細血管漏出症候群	房室ブロック、心室性期外 収縮、心不全
消化器		肛門の炎症、肛門周囲痛、 腸炎、腹痛、胃炎、口腔内 痛、口内乾燥	肛門狭窄、イレウス、消化 管浮腫
精神神経系	味覚異常 (42.1%)	不安、頭痛、感覚鈍麻、傾 眠、譫妄、不眠	痙攣、熱性痙攣、異常行動、 意識変容状態、脳症
皮膚	斑状丘疹状皮疹、脱毛症	紫斑、手掌・足底発赤知覚 不全症候群	発疹
眼		眼そう痒症	
その他	血中アルブミン低下 (31.6%)、倦怠感	発熱、血中カルシウム低 下、血中カリウム低下、陰 茎痛、悪寒、血中アミラー ゼ増加、血中カリウム上 昇、血中ナトリウム上昇、 血中ナトリウム低下、血中 マグネシウム低下、非心臓 性胸痛、血中リン低下	口渇、術創の治癒遷延、注 射部位疼痛、骨肉腫、甲状 腺癌、聴覚障害、ショック、 無力症、全身健康状態低下

(解説)

本剤の国内第1相試験19例（悪性リンパ腫10例、小児9例）において認められた副作用、及びテス  
パミン®注射液（承認外効能又は効果を含む）で認められた副作用に基づき設定した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第1相試験：小児悪性固形腫瘍患者（9例）での副作用（臨床検査値異常を含む）の発現頻度

	例数 (%)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全 Grade
<b>血液およびリンパ系障害</b>						
発熱性好中球減少症	0 (0)	0 (0)	5 (55.6)	0 (0)	0 (0)	5 (55.6)
<b>心臓障害</b>						
大動脈弁閉鎖不全症	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
心停止	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	1 (11.1)
心嚢液貯留	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	2 (22.2)
洞性頻脈	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
<b>眼障害</b>						
眼瞼そう痒症	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
<b>胃腸障害</b>						
腹痛	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)
肛門の炎症	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)
腹水	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
下痢	4 (44.4)	2 (22.2)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	8 (88.9)
口内乾燥	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
腸炎	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)
胃炎	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
悪心	3 (33.3)	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	6 (66.7)
口腔内痛	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
口内炎	0 (0)	1 (11.1)	8 (88.9)	0 (0)	0 (0)	9 (100.0)
嘔吐	7 (77.8)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (100.0)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>						
悪寒	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
顔面浮腫	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (33.3)
限局性浮腫	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
倦怠感	0 (0)	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	3 (33.3)
非心臓性胸痛	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
末梢性浮腫	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)
発熱	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)
<b>感染症および寄生虫症</b>						
細菌感染	1 (11.1)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (33.3)
真菌感染	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
<b>臨床検査</b>						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (66.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (66.7)
アミラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (55.6)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	6 (66.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	3 (33.3)
尿中ブドウ糖陽性	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)

MedDRA ver. 19.1

重症度はCTCAE v4.0-JCOGのGrade分類に従い、Grade推移のうち最高Gradeを採用した。

国内第1相試験：小児悪性固形腫瘍患者（9例）での副作用（臨床検査値異常を含む）の発現頻度（つづき）

	例数 (%)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全 Grade
<b>代謝および栄養障害</b>						
食欲減退	1 (11.1)	3 (33.3)	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	7 (77.8)
高カリウム血症	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
高ナトリウム血症	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
低アルブミン血症	2 (22.2)	4 (44.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (66.7)
低カルシウム血症	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	2 (22.2)
低カリウム血症	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
低マグネシウム血症	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
低ナトリウム血症	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
<b>神経系障害</b>						
味覚異常	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)
頭痛	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
感覚鈍麻	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
傾眠	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
<b>精神障害</b>						
不安	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)
譫妄	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
<b>腎および尿路障害</b>						
急性腎障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	2 (22.2)
糖尿	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
血尿	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
蛋白尿	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
<b>生殖系および乳房障害</b>						
陰茎痛	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>						
鼻出血	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
鼻閉	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
胸水	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	2 (22.2)
肺高血圧症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
肺水腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)	2 (22.2)
呼吸不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	1 (11.1)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>						
脱毛症	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
皮膚炎	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
おむつ皮膚炎	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
皮膚乾燥	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)
皮膚疼痛	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
そう痒症	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
紫斑	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
斑状丘疹状皮疹	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)
皮膚剥脱	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)
皮膚色素過剰	2 (22.2)	2 (22.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (44.4)
<b>血管障害</b>						
毛細血管漏出症候群	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	1 (11.1)
高血圧	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)

MedDRA ver. 19.1

重症度は CTCAE v4.0-JCOG の Grade 分類に従い、Grade 推移のうち最高 Grade を採用した。

国内第1相試験：悪性リンパ腫患者（10例）での副作用（臨床検査値異常を含む）の発現頻度

	例数 (%)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全 Grade
<b>血液およびリンパ系障害</b>						
発熱性好中球減少症	0 (0)	0 (0)	10 (100.0)	0 (0)	0 (0)	10 (100.0)
<b>胃腸障害</b>						
下痢	6 (60.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	8 (80.0)
胃炎	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)
痔出血	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)
悪心	2 (20.0)	3 (30.0)	5 (50.0)	0 (0)	0 (0)	10 (100.0)
口腔障害	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	4 (40.0)
肛門周囲痛	1 (10.0)	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	2 (20.0)
口内炎	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	5 (50.0)
嘔吐	2 (20.0)	0 (0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	4 (40.0)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>						
倦怠感	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)
発熱	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)
<b>感染症および寄生虫症</b>						
真菌感染	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)
肺炎	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)
<b>臨床検査</b>						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	6 (60.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (30.0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (40.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (20.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0)	1 (10.0)	3 (30.0)	0 (0)	0 (0)	4 (40.0)
<b>代謝および栄養障害</b>						
食欲減退	1 (10.0)	0 (0)	6 (60.0)	0 (0)	0 (0)	7 (70.0)
低カリウム血症	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (20.0)
低リン酸血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	1 (10.0)
<b>神経系障害</b>						
味覚異常	2 (20.0)	4 (40.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (60.0)
<b>精神障害</b>						
不眠症	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>						
喉頭痛	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>						
脱毛症	1 (10.0)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (30.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	2 (20.0)

MedDRA ver. 19.1

重症度は CTCAE v4.0-JCOG の Grade 分類に従い、Grade 推移のうち最高 Grade を採用した。

#### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

#### 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は保存中に凝固することがあるため、常温下で融解したことを確認してから使用すること。

14.1.2 本剤は発がん性を有するおそれがあること、並びに揮発性を有することから、調製時には手袋、マスク、防護メガネ等を着用し、安全キャビネット内等で調製を行うこと。本剤の溶液が皮膚に付着した場合には石鹼及び多量の水で、粘膜、眼に付着した場合には多量の流水で、直ちによく洗うこと。

14.1.3 患者体重又は体表面積あたりで計算した1日投与量を1バイアルあたり20～200mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に添加し、十分に混和して使用すること。なお、希釈後の薬液は0.5～4.4mg/mLの濃度において室温で26時間までの安定性が確認されている。

14.1.4 希釈調製から26時間以内に投与を終了すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他剤と配合又は混注しないこと。

14.2.2 孔径0.2μmのインラインフィルターを用いて投与すること。

(解説)

14.1.1 本剤はマクロゴール400を溶剤として使用しており、保存中に凝固することがあるため設定した。

14.1.2 本剤は発がん性を有するおそれがあること、並びに揮発性を有することから、薬剤曝露対策について設定した。

14.1.3、14.1.4 安定性試験結果に基づき設定した（「IV-7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照）。

14.2.1 他剤との配合変化に関するデータは取得していないことから設定した。

14.2.2 本剤を希釈後、経時的に白色の不溶物を生成する可能性があることから設定した（「IV-5. 混入する可能性のある夾雑物」及び「IV-7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照）。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 自家造血幹細胞移植の前治療としてチオテパを含むアルキル化剤を投与して二次性悪性腫瘍を発現したとの報告がある<sup>27)</sup>。また、膀胱癌摘出後（承認外効能・効果）に長期投与した患者で急性骨髄性白血病が発症したとの報告がある<sup>28)</sup>。

15.1.2 自家造血幹細胞移植の前治療として本剤とブスルファンを投与した患者において、間質性肺疾患が認められたとの報告がある。

(解説)

15.1.1 悪性リンパ腫患者に対して自家造血幹細胞移植の前治療としてチオテパを使用した際に二次性悪性腫瘍が認められたとの報告、膀胱癌摘出後にチオテパを長期投与した患者で急性骨髄性白血病を発症したとの報告があるため記載した。

15.1.2 拡大治験において、本剤とブスルファンを併用した悪性リンパ腫患者1例において、重篤な間質性肺疾患の副作用が報告されたため記載した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウスに腹腔内投与したがん原性試験で肺腫瘍、造血器系腫瘍及び扁平上皮癌が、ラットに腹腔内投与したがん原性試験で造血器系腫瘍、扁平上皮癌及び腺癌が、ラットに静脈内投与したがん原性試験で多臓器に腫瘍が発生したとの報告がある<sup>29-31)</sup>。

15.2.2 雄動物（マウス、ラット）に投与した実験で、精子形成異常及び妊娠率の低下が報告されている<sup>21-24)</sup>。[9.4.1 参照]

15.2.3 遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験等で遺伝毒性が認められたとの報告がある。[9.4.3、9.6 参照]

(解説)

非臨床試験の成績に基づき記載した（「IX-2. 毒性試験」の項参照）。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験に係る各器官系に及ぼす影響について、チオテパの一般薬理試験結果及び公知文献を基に評価した<sup>32-34)</sup>。

試験項目		試験系	投与量	特記すべき所見
中枢神経系	一般症状	ウサギ	5、10 mg/kg 静脈内投与	投与後3～4時間に軽度の体温上昇(0.4～0.5℃) 10 mg/kg：投与後3時間に5例中2例に軟便
	脳波	ネコ(覚醒下)	10、20 mg/kg 投与方法不明	影響なし
	神経毒性	幼若ラット	30 mg/kg 皮下投与	神経細胞死又は変性
		幼若ラット	15、30、45 mg/kg 腹腔内投与	樹状突起に水腫性腫大
	ラット胎児初代培養大脳皮質神経細胞	0.1～500 μmol/L	濃度依存的な神経細胞死	
心血管系	血圧	イヌ(麻酔下)	1、3、5、10、20 mg/kg 静脈内投与	影響なし
	収縮力 心拍数	ウサギ摘出心房	10,000 倍、 1,000 倍希釈液	10,000 倍希釈液：影響なし 1,000 倍希釈液：収縮力が25%抑制されたが、Ringer-Locke 液により回復
呼吸系	呼吸運動	イヌ	1、3、5、10、20 mg/kg 静脈内投与	影響なし
消化器系	腸管自発運動 腸管収縮作用	ウサギ摘出腸管	10,000 倍、5,000 倍、 1,000 倍希釈液	10,000 倍希釈液：影響なし 5,000 倍希釈液：一過性の運動抑制 1,000 倍希釈液：一過性の運動停止を認めたが回復、アセチルコリン適用による腸管収縮作用に対して影響なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

チオテパの単回投与による毒性は、投与経路の違いはあるものの、主として死亡、本剤の薬理作用である細胞毒性に起因した骨髄機能抑制、並びに肝臓、脾臓、腎臓及び消化管への影響であった。また、死戦期の急性症状として下痢、衰弱、食思不振、鼻部出血及び体重減少がみられ、死因は呼吸麻痺と推察された。

チオテパの静脈内投与によるマウス、ラット及びウサギのLD<sub>50</sub>値はそれぞれ14.5 mg/kg、10.5 mg/kg及び5 mg/kg超であった<sup>35-37</sup>。なお、ウサギでは0.1 mg/kg以上で白血球数、リンパ球数及び好酸球数の減少、1 mg/kg以上で骨髄有核細胞数及び顆粒球系細胞の減少、3 mg/kg以上で体重、赤血球数、栓球数（血小板数）及び血清中アルブミンの減少、並びに網状赤血球数及び血清中γ-グロブリンの増加が認められた。

その他の投与経路としては、腹腔内投与ではマウスで白血球数の半減が<sup>35</sup>、ラットで肝臓壊死、脾臓の細胞不染性及び濾胞萎縮、並びに腎臓の尿管細管混濁腫脹が認められた<sup>38</sup>。

### (2) 反復投与毒性試験

チオテパの反復投与による毒性は、主として本剤の薬理作用である細胞毒性に起因した骨髄機能抑制、並びに肝臓、脾臓及び消化管への影響であった。

チオテパの静脈内投与による反復投与毒性はマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びアカゲザルで評価されている。マウス及びラットでは致死毒性以外の情報がなく、5日間投与でのLD<sub>10</sub>値はそれぞれ4.5又は5.1 mg/kg/日及び2.2又は3.4 mg/kg/日であった<sup>39</sup>。ウサギの60日間投与では、0.05 mg/kg/日以上で白血球数、赤血球数及び血色素量の減少並びに網状赤血球数の増加、0.1 mg/kg/日以上で栓球数（血小板数）の減少、0.3 mg/kg/日以上で肝機能障害を示唆する所見（血清中アルブミンの減少及びγ-グロブリンの増加）、2.5 mg/kg/日で死亡がみられ、平均生存日数は9.5日間であった<sup>37</sup>。イヌの14～17日間投与では、0.095 mg/kg/日以上で白血球数及び網赤血球数の減少、0.76 mg/kg/日で死亡、脾臓重量の低値及び顕著な体重減少、並びに重度の貧血及び骨髄障害が認められた<sup>39</sup>。アカゲザルの14～17日間投与では、0.19 mg/kg/日以上で白血球数及び網赤血球数の減少、0.38 mg/kg/日以上で体重減少、0.76 mg/kg/日で死亡、重度の骨髄障害及び脾臓重量の低値が認められた<sup>39</sup>。

その他の投与経路として、腹腔内投与ではマウスで下痢、体重増加抑制、白血球数の減少、骨髄造血機能抑制及び脾臓の萎縮が<sup>36,40,41</sup>、経口投与ではマウスで下痢及び体重増加抑制が<sup>40</sup>、皮下投与ではウサギで体重減少、肝機能障害を示唆する所見（血清中アルブミンの減少及びγ-グロブリンの増加）及び骨髄造血障害〔白血球数、赤血球数、血色素量及び栓球数（血小板数）の減少並びに網状赤血球数の増加〕が<sup>37</sup>、筋肉内投与ではウサギで骨髄造血障害（ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数及び有核細胞数の減少並びに骨髄の病理組織学的変化）が認められた<sup>42</sup>。

### (3) 遺伝毒性試験

細菌、細胞又は実験動物等を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、骨髄小核試験などを含む各種の試験が実施されているが、いずれも陽性であった<sup>43-48</sup>。

### (4) がん原性試験

チオテパは肺腫瘍、造血器系腫瘍及び扁平上皮癌に加え、腺癌を含む多臓器でがんの発生率を上昇させると考えられた。

1) 国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer, IARC）の発がん分類では、チオテパはグループ1（ヒトに対する発がん性に関する十分な証拠がある物質群）に分類されている<sup>29</sup>。

2) 雌雄マウスの24週間腹腔内投与（週3回で4週間投与し、計12回投与）では、総投与量が47 mg/kg以上で肺腫瘍の発生率が上昇し<sup>30</sup>、86週間腹腔内投与（週3回で52週間投与）では、雄の1.15 mg/kg/日以上で皮膚、外耳道及び包皮腺などの扁平上皮癌の発生率が、雌雄の2.3 mg/kg/日で悪性リンパ腫及びリンパ性白血病の発生率が上昇した<sup>31</sup>。雄ラットの52週間静脈内投与（週1回投与）では、1 mg/kg/日で多臓器での悪性及び良性腫瘍の発生率が上昇した<sup>29</sup>。雌雄ラットの86週間腹腔内投与（週3回で52週間投与）では、雄の0.7 mg/kg/日以上でリンパ性白血病、骨髄性白血病、悪性リンパ腫、並びに皮膚及び外耳道の扁平上皮癌の発生率が、雌の1.4 mg/kg/日で子宮腺癌、並びに皮膚及び外耳道の扁平上皮癌の発生率が上昇した<sup>31</sup>。

## (5) 生殖発生毒性試験

チオテパは精子形成障害に伴う授胎能の低下、催奇形性、胚・胎児致死作用、並びに出生児の発育及び生存性への影響があると考えられた。

### 1) 授胎能及び初期胚発生に及ぼす影響

雄性マウスの単回腹腔内投与では、3 mg/kg 以上で精子数の減少及び生殖細胞（精原及び精母細胞）の障害が<sup>21)</sup>、5日間腹腔内投与では、0.5 mg/kg/日以上で精巣重量の低値及び精子形成障害が認められた<sup>22)</sup>。雄性マウスに2 mg/kg/日を腹腔内投与した後に無処置の雌動物と交配させた結果、2日間以上連続投与すると着床数の減少が、3日間以上連続投与すると生存胎児数の減少がみられ、6日間以上連続投与すると授胎が認められなかった<sup>23)</sup>。雄性ラットに0.4 mg/kg/日を5日間腹腔内投与した後に無処置の雌動物と交配させた結果、投与後6週目までの交配では不妊又は授胎率の低下がみられたが、投与後6週目以降の交配では産児数に影響は認められなかった<sup>24)</sup>。雌性ウサギの胞胚期に投与（3～10 mg/kg/日、投与経路不明）した結果、妊娠3～6日の投与では妊娠6.5日における胚盤胞に影響がみられ、妊娠6～8日の投与では3 mg/kg/日で胎児致死が認められた<sup>49)</sup>。

### 2) 催奇形性評価

妊娠マウスの単回/反復腹腔内投与では、妊娠0.5～12.5日の0.5 mg/kg 以上で生存胎児体重及び胎盤重量の低値が、妊娠10.5日の1 mg/kg 以上で外形異常として多趾、合趾、足関節の異常及び指の位置異常が、妊娠10.5～12.5日の5 mg/kg 及び妊娠6.5～14.5日の7.5 mg/kg 以上で胎児致死、外形異常として水腫、二分脊椎、小顎症、口蓋裂、眼瞼開存、巨指、短趾、欠趾、臍ヘルニア、尾の形態異常などがみられ、妊娠8.5日の10 mg/kg 及び妊娠10.5日の20 mg/kg 以上で全児死亡が認められた。胎児に骨格異常として椎弓癒合、椎体変形などが妊娠6.5日での投与で、肋骨の異常（癒合及び波状肋骨）が妊娠6.5日以降の7.5 mg/kg の投与で認められた<sup>50)</sup>。妊娠ラットの単回皮下投与（3、5及び7 mg/kg）では、妊娠8～10日での3 mg/kg 以上で流産率の上昇が認められ、妊娠11及び12日での7 mg/kg で全例が流産した。更に3 mg/kg 以上では、妊娠11日での投与で胎児に腎臓欠損を含む腎形成不全、無尾及び短尾が、妊娠13日での投与で減指及び指趾癒合が、妊娠14日又は15日での投与で頭蓋骨欠損、脳水腫、眼球突出（白内障）、全身浮腫、下顎狭小、肝ヘルニア及び性腺・副腎発育不全が、妊娠16日での投与で性腺及び副腎の発育障害が認められた<sup>51)</sup>。

### 3) 出生児に及ぼす影響

妊娠マウスの単回腹腔内投与では0.01 mg（0.437～0.537 mg/kg）以上で出生児の成長遅延、骨形成遅延・不全及び性成熟遅延がみられており<sup>52)</sup>、妊娠10日に単回腹腔内投与した結果、5.0 mg/kg 以上で出生後の活力低下及び多指が、7.5 mg/kg で出生児死亡率の上昇が認められた。なお、出生児の生殖能に異常は認められなかった<sup>53)</sup>。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：チオテパ、劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：18 箇月（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存する

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

本剤は発がん性を有するおそれがあること、並びに揮発性を有することから、医療関係者の曝露防止対策を行うこと。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ブスルファン、シクロホスファミド、メルファラン

### 7. 国際誕生年月日

1958 年 5 月 27 日（国内開発）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リサイオ点滴静注液 100mg	2019 年 3 月 26 日	23100AMX00292	2019 年 5 月 22 日	2019 年 5 月 28 日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果変更年月日：2020 年 3 月 25 日（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又は効果追加）

用法及び用量変更年月日：2020 年 3 月 25 日（悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療の用法及び用量追加）

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

8 年（2019 年 3 月 26 日～2027 年 3 月 25 日）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
リサイオ点滴静注液 100mg	4212400A1021	4212400A1021	126787701	622678701

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI . 文献

### 1. 引用文献

- 1) Hoang-Xuan K., et al.: *Lancet Oncol.* 2015; 16: e322-332 (PMID: 26149884)
- 2) 脳腫瘍診療ガイドライン (日本脳腫瘍学会) . 2019; 成人脳腫瘍編 改訂 2 版 中枢神経系原発悪性リンパ腫 (PCNSL)
- 3) Illerhaus G., et al.: *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3865-3870 (PMID: 16864853)
- 4) Montemurro M., et al.: *Ann Oncol.* 2007; 18: 665-671 (PMID: 17185743)
- 5) 原純一: 造血細胞移植学会ガイドライン (株式会社医薬ジャーナル社) . 2014; 第 3 巻: 162-174
- 6) Hara J., et al.: *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22: 7-12 (PMID: 9678789)
- 7) 社内資料: チオテパの薬物動態試験 (2019 年 3 月 26 日承認、CTD 2.5.3.1, 2.7.3.3, 2.7.6.1.2.2)
- 8) Maanen MJ., et al.: *Cancer Treat Rev.* 2000; 26: 257-268 (PMID: 10913381)
- 9) Friedman HS., et al.: *Cancer Res.* 1988; 48: 4189-4195 (PMID: 3390813)
- 10) Lünenbürger H., et al.: *Anti-Cancer Drugs.* 2010; 21: 514-522 (PMID: 20147838)
- 11) 武正勇造: 癌の化学療法剤. 1977; 2-8
- 12) Strong JM., et al.: *Cancer Res.* 1986; 46: 6101-6104 (PMID: 3096555)
- 13) Ruddon RW., et al.: *Cancer Chemother Rep.* 1964; 39: 7-13 (PMID: 14201280)
- 14) Hagen B., et al.: *Cancer Chemother Pharmacol.* 1987; 20: 319-323 (PMID: 3121202)
- 15) Jacobson PA., et al.: *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002; 49: 461-467 (PMID: 12107550)
- 16) Rae JM., et al.: *Drug Metab Dispos.* 2002; 30: 525-530 (PMID: 11950782)
- 17) Miller B., et al.: *Cancer Lett.* 1988; 41: 157-168 (PMID: 3135933)
- 18) Mellett LB., et al.: *J Lab Clin Med.* 1962; 60: 818-825 (PMID: 13934695)
- 19) Hagen B., et al.: *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990; 25: 257-262 (PMID: 1688514)
- 20) Veringa SJ., et al.: *PLoS One.* 2013; 8(4): e61512 (PMID: 23637844)
- 21) Meistrich ML., et al.: *Cancer Res.* 1982; 42: 122-131 (PMID: 7198505)
- 22) Evenson DP., et al.: *Toxicol Appl Pharmacol.* 1986; 82(1): 151-163 (PMID: 3080821)
- 23) 大鳥寛: 日本不妊学会雑誌. 1971; 16(2): 146-148
- 24) Jackson H., et al.: *Br J Pharmacol Chemother.* 1959; 14(2): 149-157 (PMID: 13662565)
- 25) 中村こずえ他: 小児がん. 2009; 46(3): 331-336
- 26) Huitema AD., et al.: *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000; 46: 119-127 (PMID: 10972481)
- 27) Waheed F., et al.: *Leukemia & Lymphoma.* 2004; 45(11): 2253-2259 (PMID: 15512814)
- 28) Easton DJ., et al.: *Can Med Assoc J.* 1983; 129: 578-579 (PMID: 6411320)
- 29) IARC: *IARC Monographs.* 2012; 100A: 163-169
- 30) Stoner GD., et al.: *Cancer Res.* 1973; 33: 3069-3085 (PMID: 4202501)
- 31) National Toxicology Program: *Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser.* 1978; 58: 1-168 (PMID: 12830239)
- 32) 社内資料: Thio-TEPA に関する薬理学的研究
- 33) Ullah N., et al.: *PLoS ONE.* 2011; 6: e27093 (PMID: 22164206)
- 34) Rzeski W., et al.: *Ann Neurol.* 2004; 56: 351-360 (PMID: 15349862)
- 35) 社内資料: Thio-TEPA の毒性試験及びマウス白血球数に対する影響
- 36) Druckrey H., et al.: *Arzneimittelforschung.* 1956; 6: 539-550 (PMID: 13373668)
- 37) 田代哲男: 久留米医学会雑誌. 1961; 24: 562-584
- 38) 山口寿他: 癌. 1956; 47: 399-400
- 39) Schmidt LH., et al.: *Cancer Chemother Rep.* 1965; SUPPL 2: 1-401 (PMID: 14278901)
- 40) 社内資料: Thio-TEPA の毒性及びコリンエステラーゼに対する作用について
- 41) 山本正他: 実験動物. 1958; 7: 35-39
- 42) 塩沼真一: 和歌山医学. 1969; 20: 405-426
- 43) IARC: *IARC Monographs.* 1990; 50: 123-141 (PMID: 2127291)
- 44) Chen T., et al.: *Mutat Res.* 1998; 403: 199-214 (PMID: 9726020)
- 45) Chen T., et al.: *Carcinogenesis.* 1999; 20: 269-277 (PMID: 10069464)
- 46) Dertinger SD., et al.: *Environ Mol Mutagen.* 2014; 55: 299-308 (PMID: 24449360)
- 47) Labash C., et al.: *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2015; 782: 24-29 (PMID: 25868128)
- 48) Rao VK., et al.: *Mutat Res.* 2005; 583: 105-119 (PMID: 15927870)
- 49) Adams CE., et al.: *J Embryol Exp Morphol.* 1961; 9: 468-491 (PMID: 13859292)
- 50) Tanimura T., et al.: *Okajimas Folia Anat Jpn.* 1968; 44: 203-253 (PMID: 4969436)
- 51) 藤田弘: 大阪大学医学雑誌. 1959; 11: 1907-1917
- 52) 松田英式: 昭和医学会雑誌. 1959; 19: 961-985
- 53) 田中忠弘: 解剖学雑誌. 1967; 42: 94-98

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

チオテパ注射剤は米国、オーストラリア等で販売されている。(2020年5月時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1)妊婦等に関する海外情報

	分類	参考：分類の概要
オーストラリアの分類	D (2006年3月)	D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

なお、米国添付文書における「8.1 Pregnancy」、「8.2 Lactation」の記載は以下のとおりである。

米国添付文書 (2017年1月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b> <b>Risk Summary</b> TEPADINA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on findings from animals and the drug's mechanism of action [see Clinical Pharmacology (12.1)]. Limited available data with TEPADINA use in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, administration of thiotepa to pregnant mice and rats during organogenesis produced teratogenic effects (neural tube defects and malformations of the skeletal system of the fetus) at doses approximately 0.125 and 1 times, respectively, the maximum recommended human daily dose on a mg/m<sup>2</sup> basis. Thiotepa was lethal to rabbit fetuses at approximately 2 times the maximum recommended human therapeutic dose based on body-surface area [see Data]. Consider the benefits and risks of TEPADINA for the mother and possible risks to the fetus when prescribing TEPADINA to a pregnant woman.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><b>8.2 Lactation</b> <b>Risk Summary</b> There is no information regarding the presence of thiotepa in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production.</p> <p>Because of the potential for serious adverse reactions, including the potential for tumorigenicity shown for thiotepa in animal studies, advise patients not to breastfeed during TEPADINA treatment.</p>
---------------------	--

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で催奇形性(マウス:巨指・欠趾、小顎症、口蓋裂等、ラット:腎形成不全、無尾、減指等)、胎児死亡(マウス、ウサギ)が認められたとの報告がある。[2.3、9.4.2 参照]

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。[15.2.3 参照]

#### (2)小児等に関する海外情報

該当資料なし

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### (1) 粉碎

該当しない

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

#### 2. その他の関連資料

該当資料なし





製造販売元  
**住友ファーマ株式会社**  
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉  
**くすり情報センター**  
**TEL 0120-034-389**  
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)  
<https://sumitomo-pharma.jp/>