

承認番号	23100AMX00292
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	未発売

造血幹細胞移植前治療薬

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

リサイオ[®]点滴静注液 100mg

RETHIO[®]

注射用チオテパ

貯法：2～8℃で保存する
使用期限：外箱等に記載

^{注)} 注意-医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- (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、小児の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。
- (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。
 - 1) 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。
 - 2) 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。

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 重症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可能性がある。〕
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

■組成・性状

販売名	リサイオ点滴静注液100mg
有効成分*	1バイアル(2.5mL)中 チオテパ 100mg
添加物*	1バイアル(2.5mL)中 マクロゴール400 適量
性状	無色澄明の粘性の液

※本品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100mg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。

■効能・効果

小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療

■用法・用量

メルファランとの併用において、通常、チオテパとして1日1回200mg/m²を24時間かけて点滴静注する。これを2日間連続で行い、5日間休薬した後、さらに同用量を2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が増悪するおそれがある。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔腎機能障害が増悪するおそれがある。〕
- (3) 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可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (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) 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。
 - 2) 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。
 - 3) 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。
- (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。
- (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、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。
- (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。
- (5) 皮膚剥離等の皮膚障害があらわれることがあるので、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。
- (6) 本剤の使用にあたっては、性腺に対する影響を考慮すること¹⁻⁴⁾。〔「その他の注意」の項参照〕

3. 相互作用

本剤はCYP2B6の阻害作用を持つ。

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	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。

4. 副作用

悪性リンパ腫患者及び小児悪性固形腫瘍患者19例を対象とした国内臨床試験において、小児悪性固形腫瘍の安全性評価対象症例9例中、副作用は全例に合計157件報告され、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。

(1)重大な副作用

1)感染症(33.3%)

細菌感染(33.3%)、真菌感染(11.1%)、敗血症(頻度不明^{注)})、肺炎(頻度不明^{注)})等の感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

2)骨髄抑制(55.6%)

発熱性好中球減少症(55.6%)、白血球減少(頻度不明^{注)})、血小板減少(頻度不明^{注)})、貧血(頻度不明^{注)})等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

3)出血(11.1%)

胃腸出血(頻度不明^{注)})、肺出血(頻度不明^{注)})等の出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

4)肺水腫、浮腫、体液貯留(44.4%)

肺水腫(22.2%)、浮腫(44.4%)、胸水(22.2%)、心嚢液貯留(22.2%)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。

5)腎機能障害(22.2%)

急性腎障害(22.2%)等の腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

6)胃腸障害(100%)

口内炎等の粘膜障害(100.0%)、悪心(66.7%)、嘔吐(100.0%)、下痢(88.9%)、食欲不振(77.8%)等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

7)皮膚障害(88.9%)

皮膚色素過剰(44.4%)、皮膚炎(22.2%)、皮膚乾燥(22.2%)、皮膚剥脱(11.1%)、皮膚疼痛(11.1%)、そう痒(11.1%)等の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

8)血栓性微小血管症(頻度不明^{注)})

血栓性微小血管症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

9)肝中心静脈閉塞症(VOD)／類洞閉塞症候群(SOS)(頻度不明^{注)})

VOD/SOSがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	20%以上	20%未満	頻度不明 ^{注)}
血液			低ガンマグロブリン血症
肝臓	ALT (GPT) 上昇(66.7%)、AST (GOT) 上昇(66.7%)、 γ -GTP 上昇(33.3%)		肝障害

	20%以上	20%未満	頻度不明 ^{注)}
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、咯血、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、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、不安	頭痛、感覚鈍麻、傾眠、譫妄	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	発疹
眼		眼そう痒症	
その他	血中アルブミン低下(66.7%)、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	口渇、術創の治癒遅延、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

^{注)}過去に市販されていた同一有効成分含有製剤で認められた副作用のため頻度不明(承認効能・効果を含む)。

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)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。
また、妊娠する可能性のある女性及び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するよう指導すること。〔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。また、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。〕
- (2)授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。〕

6.小児等への投与

- (1)低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕
- (2)本剤の使用にあたっては、成長障害等が起こる可能性を十分に考慮すること。〔本剤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⁵⁾。〕

7.適用上の注意

- (1)調製時：
- 1)患者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。
- 2)希釈調製から26時間以内に投与を終了すること。
- (2)投与時：
- 1)他剤と配合又は混注しないこと。
- 2)孔径0.2 μ mのインラインフィルターを用いて投与すること。

8. その他の注意

- (1) 造血幹細胞移植の前治療として本剤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⁶⁾。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⁷⁾。
- (2) 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⁸⁻¹⁰⁾。
- (3) 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¹⁻⁴⁾。

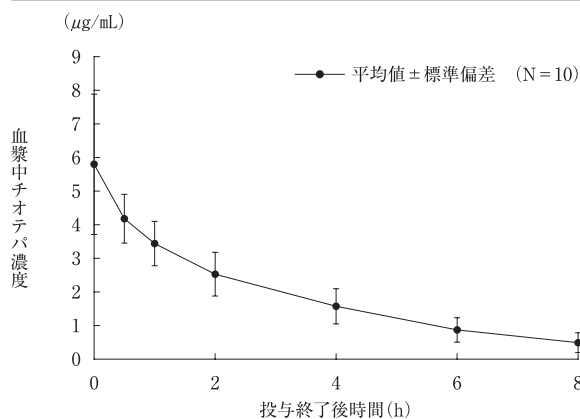
■薬物動態

1. 血中濃度¹¹⁾

- (1) 成人悪性リンパ腫患者(日本人)

成人(16歳以上)悪性リンパ腫患者10名に本剤200mg/m²/日を2時間かけて静脈内に点滴投与(初回)したとき^{注)}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。

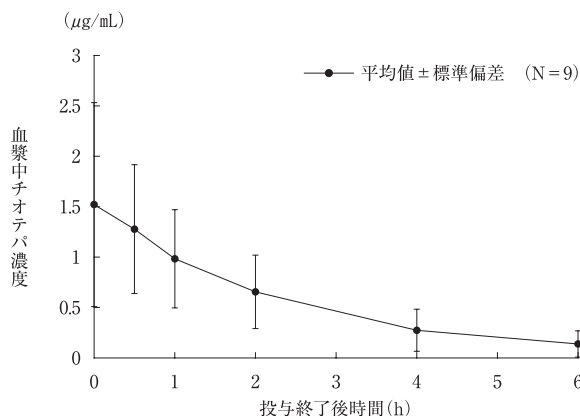
C ₀ (μg/mL)	V _d (L/m ²)	T _{1/2} (h)	AUC _t (μg·h/mL)
5.8±2.1	26.4±5.5	2.1±0.4	21.2±5.2



- (2) 小児悪性固形腫瘍患者(日本人)

小児悪性固形腫瘍患者9名に本剤200mg/m²/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。

C ₀ (μg/mL)	V _d (L/m ²)	T _{1/2} (h)	AUC _t (μg·h/mL)
1.5±1.0	16.4±8.5	1.6±0.5	21.6±14.1



2. 分布

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*)¹²⁾。

3. 代謝

チオテパの代謝経路はCYP3A4及びCYP2B6による酸化であり、別の代謝経路としてグルタチオン抱合も関与するとの報告がある(*in vitro*)^{13,14)}。

4. 排泄

がん患者1名に放射性標識したチオテパ0.3mg/kgを2時間かけて静脈内投与したとき^{注)}、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)¹⁵⁾。また、がん患者6名にチオテパ20mgを静脈内投与したとき^{注)}、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)¹⁶⁾。

5. 薬物相互作用

- (1) チオテパはP-gpの基質であるとの報告がある(*in vitro*)¹⁷⁾。
- (2) シクロホスファミドとの併用

がん患者3名にシクロホスファミド1000又は1500mg/m²/日(1時間持続静脈内投与)、カルボプラチン265又は400mg/m²/日(1時間持続静脈内投与)及びチオテパ80又は120mg/m²/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^{注)}、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_{max}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(外国人)¹⁸⁾。

^{注)}本剤の承認された用法・用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

■臨床成績

国内第1相試験で、自家造血幹細胞移植の前治療として、小児悪性固形腫瘍患者にメルファランとの併用で本剤200mg/m²/日を自家造血幹細胞移植施行の12、11、5及び4日前に24時間かけて静脈内に点滴投与した。その結果、骨髄抑制率^{a)}は100%、生着率^{b)}は66.7%(95%信頼区間: 29.9~92.5%)、生着までの日数(中央値(範囲))^{c)}は11.0日(10~23日)、造血幹細胞移植100日後の生存率は77.8%(95%信頼区間: 36.5~93.9%)であった¹¹⁾。

- 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。
- 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3日連続で好中球数が500/μL以上であった患者の割合。
- 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。

■薬効薬理

1. 抗腫瘍効果^{19,20)}

- (1) チオテパは、小児悪性固形腫瘍である髄芽腫由来TE-671、D283 MED及びDaoy細胞株並びにラブドイド腫瘍由来BT16細胞株に対して増殖抑制作用を示した。
- (2) チオテパは、Daoy細胞株を皮下及び脳内にそれぞれ移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

2. 作用機序¹⁴⁾

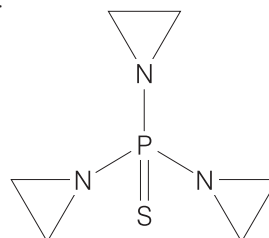
チオテパは、エチレンイミン系のアルキル化剤であり、DNA合成を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名: チオテパ Thiopeta

化学名: Tris(aziridin-1-yl)phosphine sulfide

構造式:



分子式：C₆H₁₂N₃PS

分子量：189.22

性 状：白色の結晶又は粉末。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。

融 点：52～57℃

■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。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。

■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。

■包装

リサイオ点滴静注液100mg：1バイアル

■主要文献

- 1) Meistrich ML. et al. : Cancer Res., 42 : 122-131, 1982
- 2) Evenson DP. et al. : Toxicol Appl Pharmacol., 82(1) : 151-163, 1986
- 3) 大鳥 寛 : 日本不妊学会雑誌, 16(2) : 146-148, 1971
- 4) Jackson H. et al. : Br J Pharmacol Chemother., 14(2) : 149-157, 1959
- 5) 中村こずえ、他 : 小児がん, 46(3) : 331-336, 2009
- 6) Waheed F. et al. : Leukemia & Lymphoma, 45(11) : 2253-2259, 2004
- 7) Easton DJ. et al. : Can. Med. Assoc. J., 129 : 578-579, 1983
- 8) IARC : IARC Monographs., 100A : 163-169, 2012
- 9) Stoner GD. et al. : Cancer Res., 33 : 3069-3085, 1973
- 10) National Toxicology Program : Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser., 58 : 1-168, 1978
- 11) 大日本住友製薬資料 : チオテパの薬物動態試験
- 12) Hagen, B. et al. : Cancer Chemother Pharmacol., 20 : 319-323, 1987
- 13) Jacobson, PA. et al. : Cancer Chemother Pharmacol., 49 : 461-467, 2002
- 14) Maanen, MJ. et al. : Cancer Treat Rev., 26 : 257-268, 2000
- 15) Mellett, LB. et al. : J Lab Clin Med., 60 : 818-825, 1962
- 16) Hagen B. et al. : Cancer Chemother Pharmacol., 25 : 257-262, 1990
- 17) Veringa, SJ. et al. : PLoS One., 8(4) : e61512, 2013
- 18) Huitema, AD. et al. : Cancer Chemother Pharmacol., 46 : 119-127, 2000
- 19) Friedman, HS. et al. : Cancer Res., 48 : 4189-4195, 1988
- 20) Lünenbürger, H. et al. : Anti-Cancer Drugs., 21 : 514-522, 2010

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8