

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

造血幹細胞移植前治療薬

薬価基準収載

リサイオ[®] 点滴静注液 100mg

RETHIO[®] I.V. Infusion

注射用チオテパ

劇薬 処方箋医薬品^注 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

本資材では、リサイオ[®]点滴静注液 100mg (一般名：チオテパ、以下本剤) の小児への投与による皮膚障害の発現や重篤化の予防を目的として、発現状況、対処法等について解説します。

本剤の使用にあたっては、本資材のほか、最新の添付文書をご熟読いただきますようお願いいたします。

本剤の添付文書に、重大な副作用として皮膚障害を記載するとともに、重要な基本的注意として、「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。」と記載しています。

患者の状態に合わせ、次頁以降の情報を参考に、適切な処置を行っていただきますようお願いいたします。

国内第1相試験及び拡大治験^{注)}における皮膚障害の発現状況

国内第1相試験: 小児悪性固形腫瘍患者9例中8例に認められ、すべてGrade1/2^{*}でした。2件以上発現した皮膚障害は、皮膚色素過剰(4件)、斑状丘疹状皮疹、皮膚炎、皮膚乾燥(各2件)でした。

拡大治験: 小児悪性固形腫瘍患者38例中13例に認められ、すべてGrade1/2^{*}でした。2件以上発現した皮膚障害は、皮膚色素過剰(7件)、皮膚乾燥、発疹、皮膚疼痛、そう痒症(各2件)でした。

注) 2019年3月27日までのデータ

^{*}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相試験における皮膚障害の対処法

治験実施計画書において、小児悪性固形腫瘍患者の皮膚障害に対する支持療法として「テープの貼付部位の皮膚剥離などの重度の皮膚障害を起こす可能性があるため、皮膚の保清・保湿又は皮膚刺激の低減などの皮膚ケアを推奨する」と規定していました。また、海外施設での皮膚障害対策(p3参照)に基づき、本剤投与中は各施設で以下の対処法などが行われていました。

- 頻回な蒸しタオルなどでの清拭
- 皮膚へのテープ貼り付け回避

St. Jude Children's Research Hospital のガイドライン¹⁾ 注1)

チオテパは汗とともに皮膚から分泌されるため、チオテパ投与時、ならびに最終投与後24時間は次の処置を行う。介護者は、患者の肌や衣服、シーツ類、おむつに触れるときは手袋、長袖、長ズボンを着用するなど、直接触れないように留意する。

① 6時間ごとに入浴する^{注2)}

- 石鹸と水のみを使用し、石鹸は十分にすすぐ
- 水分は、擦らないように（肌を傷つける）、抑えるように拭き取る
- チオテパ初回投与6時間後から開始する^{注3)}

② 入浴のたびに患者の衣服、シーツ類、中心ラインのドレッシング材を交換する

- チオテパ投与中、中心ラインの部位は、ポビドンヨードを用いて清潔に保ち、Chloraprep[®]注4)は使用しない

③ おむつを着用している場合は、1時間ごとに交換する

- 臀部をふく際、赤ちゃん用ウェットティッシュは使用せず、蒸しタオルのみを用いる

④ 保湿剤やスキンバリアクリーム、制汗剤やデオドラントは使用しない

注1) 2019年4月現在の最新版からの抜粋です。国内第1相試験当時の情報とは一部異なります。

注2) 国内第1相試験当時の情報は「①発汗時、体温上昇時など、1日5回以上入浴する」でした。

注3) 国内第1相試験当時の情報は「●チオテパ初回投与3～4時間後から開始する」でした。

注4) 国内未承認

1) Patient medication. Thiotepe. St. Jude Children's Research Hospital.

The information in this material is used by kind permission of St. Jude Children's Research Hospital.

小児悪性固形腫瘍患者38例にチオテパ(300 mg/m²/日を3日間)*をベースとした自家造血幹細胞移植前の化学療法を施行したとき、全例に皮膚障害が認められました。チオテパ初回投与から皮膚障害発現までの平均期間は6.5日(範囲:3-9日)で、チオテパ初回投与の22日後にはほとんどの患者で皮膚剥離及び皮膚色素過剰が治癒していました²⁾。

チオテパは、皮膚での局所濃度が高まることで皮膚障害が発現するため、予防措置として、チオテパ投与中の皮膚へのクリームやローションの塗布禁止、及びテープの貼り付け禁止が行われました。チオテパ投与開始から最終投与の36時間後までは、15～30分間の入浴が1日4回行われました²⁾。

皮膚障害の発現状況(38例中)²⁾

皮膚剥離	37例(97%)
紅斑	36例(95%)
皮膚色素過剰	32例(84%)
そう痒	26例(68%)



びまん性紅斑



皮膚剥離とびまん性皮膚色素過剰

2) Rosman, IS. et al.: J Am Acad Dermatol., 58: 575-578, 2008

また、チオテパの高用量投与により皮膚に移行し皮膚障害が発現するという別の報告もあります³⁾。

3) Horn, TD. et al.: Arch Dermatol., 125: 524-527, 1989

※本剤の承認された用法及び用量とは異なります。

本剤の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対する承認された用法及び用量

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日間休業した後、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。

造血幹細胞移植前治療薬

薬価基準収載

リサイオ®点滴静注液 100mg

RETHIO® I.V. Infusion 注射用チオテパ

劇薬・処方箋医薬品^{※1} 注)注意一医師等の処方箋により使用すること

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。

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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 剤*	1バイアル(2.5mL)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。

3.2 製剤の性状

販 売 名	リサイオ点滴静注液 100mg
性 状	無色澄明の粘性の液
pH*	5.9～6.6
浸 透 圧 比*	1.2～2.8

※本剤1バイアルを生理食塩水20～200mLに溶解した溶液の場合

* 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

* 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。

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湿・保湿又は皮膚刺激の低減等を行うこと。[11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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。

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。[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するよう指導すること。[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するよう指導すること。[15.2.3参照]

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、小頭症、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]

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。

10. 相互作用

本剤はCYP2B6の阻害作用を持つ。

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。

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。

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]

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	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、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、術創の治癒遅延、注射部位疼痛、骨肉腫、甲状腺腫、聴覚障害、ショック、無力症、全身健康状態低下

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鹸及び多量の水で、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の生理食塩水又は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。

15. その他

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。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。
- * 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、間質性肺炎疾患が認められたとの報告がある。

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。

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。[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]

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。

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。

22. 包装

2.5mL[1バイアル]

承認番号	23100AMX00292
薬価収載	2019年5月
販売開始	2019年5月

貯法：2～8℃で保存する 有効期間：18箇月

- 詳細につきましては、電子化された添付文書をご参照ください。
- 電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

製薬販売元(文獻請求先及び問い合わせ先)

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/

RTH N-01610v07

2022年 4月改訂

- * 2022年4月改訂(第2版)
- * 2020年3月改訂(第1版)