チオテパ

製造販売承認申請

CTD 第2部

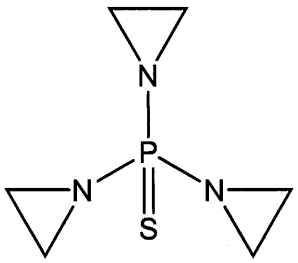
2.4　非臨床試験の概括評価

大日本住友製薬株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価
2.4.1 非臨床試験計画概略.....5
2.4.2 薬理試験.....6
2.4.3 薬物動態試験.....8
2.4.4 毒性試験.....9
2.4.5 総括及び結論.....13
2.4.6 参考文献一覧.....16

【本項における用語の説明】

チオテパ Thiotepa（TT）	化学名： Tris(aziridin-1-yl)phosphine sulfide 分子式（分子量）： $C_6H_{12}N_3PS$（189.22） 構造式： 

用語	定義	
チオテパのヒトでの体重当たりの 1 日最大投与量	本書では 10 mg/kg とする。 （設定理由：申請する用量 200 mg/m²/日での 1 日最大投与量は、成人での最大体表面積を 2.5 m² と想定して 500 mg/日とした。体重当たりの 1 日最大投与量は、体重を 50 kg と想定して 10 mg/kg とした。治験での実績から小児でも 10 mg/kg を超えないと考えられた。）	
DSP-1958	チオテパの治験成分記号	
DSP-1958 注	チオテパ 100 mg を含有する注射剤	
テスパミン®注射液	過去に国内で販売されていたチオテパを含む製剤	
類縁物質B群	[redacted]	類縁物質試験法における相対保持時間[redacted]の類縁物質群
類縁物質B群の主類縁物質	[redacted]	類縁物質B群[redacted]において最も多く存在する類縁物質（相対保持時間[redacted]）

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
AUC	Area under the drug plasma (cerebrospinal fluid) concentration-time curve	血漿（脳脊髄液）中薬物濃度-時間曲線下面積
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
TEPA	N,N',N''-triethylenephosphoramide	N,N',N''-トリエチレンホスホルアミド

2.4.1　非臨床試験計画概略

チオテパは、エチレンイミン系に属するアルキル化剤であり、DNA 合成阻害作用を有する。チオテパ製剤としては、国内では 1958 年にテスパミン®注射液として、住友化学工業株式会社が発売を開始し、1984 年に住友製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）に継承された。発売中の効能・効果は「下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩和：慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、乳癌、卵巣癌、膀胱腫瘍」であったが、他の化学療法薬や放射線療法との併用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に用いられてきた。また、欧州では 2010 年に ADIENNE S.r.l.社が開発したチオテパ製剤の Tepadina®が、造血幹細胞移植の前治療として公知申請により承認を取得している。このようにチオテパは、化学療法薬並びに造血幹細胞移植の前治療として豊富な臨床使用経験が蓄積されており、多くの非臨床データが報告されている。そのため、本申請に当たり非臨床薬理及び薬物動態については、新たな非臨床試験は実施せず、テスパミン®注射液の国内申請に利用された申請資料及び文献を基に評価した。特に、非臨床薬効薬理では今回申請する効能・効果（案）を鑑み、脳腫瘍を含む抗がん作用及び造血幹細胞移植の前治療への効果を示唆する情報を中心に考察した。チオテパの毒性はテスパミン®注射液の国内申請に利用された申請資料及び文献を基に評価した。チオテパ製剤の添加物であるマクロゴール 400 は使用前例を上回るため、その毒性について文献を基に評価した。チオテパ製剤は長期保存時に類縁物質B群[　　]が増加し、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付 医薬審発第 0624001 号）に記載されている「安全性の確認が必要とされる閾値」を上回ることが予想されたため、分取した類縁物質B群[　　]のラット 7 日間反復静脈内投与毒性試験（予備試験及び本試験）を実施した。

追加で実施した類縁物質B群[　　]のラット 7 日間反復静脈内投与毒性試験（本試験）は評価資料とし、その予備試験及びその他の公知情報は参考資料とする。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験【2.6.2.2】

チオテパは、*in vitro* 試験において、ヒト髄芽腫由来 TE-671、D283 MED 及び Daoy 細胞、ヒトラブドイド腫瘍由来 BT16 細胞又はヒト乳癌由来 MCF-7 細胞に対してそれぞれコロニー形成阻害作用、増殖阻害作用又は殺細胞作用を示した（2.6.2.2.1.1）。また、チオテパの主代謝物である TEPA もチオテパと同様にヒト乳癌由来 MCF-7 細胞に対して、殺細胞作用を示した（2.6.2.2.1.1.3）。*in vivo* 試験でもチオテパはヒト髄芽腫由来 Daoy 細胞脳内移植モデルマウスの生存期間を有意に延長し、同細胞の皮下移植モデルマウスで有意な細胞増殖抑制作用を示した（2.6.2.2.1.2.1）。更に、複数のマウス固形癌細胞移植モデルマウスでも殺細胞作用又は増殖抑制作用を示した（2.6.2.2.1.2.2）。ヒト髄芽腫由来 Daoy 細胞脳内移植モデルでの他剤との比較試験ではチオテパはメルファラン、シクロホスファミド、イホスファミド、又はフェニルケトシクロホスファミドよりも生存期間を延長した（2.6.2.2.1.2.1）。これらのことから、チオテパは、複数の固形がんに対して有効で、その効果は特に脳内に形成されたがんに対して既存薬よりも優れた抗がん作用を発揮することが期待される。

以上、チオテパは、DNA 合成阻害作用に基づく抗がん作用を示すことから、造血幹細胞移植の前治療として有効性を示すと期待される。

2.4.2.2　安全性薬理【2.6.2.4】

チオテパは既に臨床で使用されていることから、安全性薬理試験は実施せず、安全性薬理試験に係る各器官系に及ぼす影響についてはテスパミン®注射液の国内申請に利用された申請資料のうち一般薬理試験及び公知文献を基に評価した。

チオテパのウサギ一般症状では軽度の体温上昇が認められたが、その他の中枢神経系に対する影響は認められなかった（2.6.2.4.1.1）。また、ネコ脳波に対する影響も認められなかった（2.6.2.4.1.2）。文献報告では、幼若ラットを用いた神経毒性試験において、脳にアポトーシス性の神経細胞死又は変性や樹状突起に水腫性腫大が認められ、*in vitro* 試験では、ラット胎児の初代培養大脳皮質神経細胞において濃度依存的な神経細胞死が認められた。これらの神経細胞死は、N-methyl-D-aspartate（NMDA）受容体拮抗薬、α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid（AMPA）受容体拮抗薬及びパンカスパーゼ阻害薬により抑制されたことから、チオテパの神経毒性には、NMDA 受容体及び AMPA 受容体を介した興奮毒性メカニズム、並びにカスパーゼ経路の神経細胞アポトーシスの関与が推察された（2.6.2.4.1.3）。

チオテパの心血管系に及ぼす影響では、麻酔イヌを用いた評価で血圧に対して影響は認められなかった（2.6.2.4.2.1）。ウサギ摘出心房で収縮力が 25%抑制されたが、回復性のある変化であった（2.6.2.4.2.2）。呼吸系に対してはイヌの呼吸運動に対して影響を及ぼさなかった（2.6.2.4.3）。また、消化器系に対してウサギ摘出腸管における自発運動に対して運動抑制作用を示したが、一過性の変化であった（2.6.2.4.4）。

以上、安全性薬理試験項目のうち、生命維持に重要な器官系（中枢神経系、心血管系及び呼吸系）に及ぼす影響として、ラットの神経毒性及びウサギ摘出心房の収縮力抑制が認められた。しかしながら、神経毒性はラットの致死的な高用量で認められた変化であり、心収縮力抑制については、成人悪性リンパ腫患者の静脈内投与時における最高血中たん白非結合型のチオテパの約 2 倍の濃度で認められたが、国内のテスパミン®注射液の安全性情報ではチオテパとの関連性が疑われる副作用として心臓障害に関する副作用が数例報告されているのみであることから（2.7.4.6.2.2）、いずれもヒトへの外挿性は低いものと推察された。既に臨床では動物実験の LD_{10} 値等を上回る用量が投与されており、今回評価した安全性薬理試験項目に係る各器官系に及ぼす影響は必ずしも十分な曝露での評価とはいえないため、チオテパは臨床での使用実績を基に適切な投与量を患者に投与する必要がある。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収【2.6.4.3】

マウス、ラット、イヌ及びアカゲザルにチオテパを静脈内投与したとき、チオテパは血中から速やかに消失した。アカゲザルにチオテパを静脈内投与したときの全身クリアランスは 37 mL/min/kg、分布容積は 1.72 L/kg であった。イヌ及びアカゲザルでは、チオテパを静脈内投与したとき、代謝物の TEPA は投与後 1～2 時間で最大濃度に到達し、その後チオテパよりも緩やかに血中から消失した。

2.4.3.2 分布【2.6.4.4】

マウス及びラットに放射性標識したチオテパを静脈内投与したとき、投与放射能は広範かつ速やかに脳を含む全身組織に分布した。イヌに ^{32}P-チオテパを静脈内投与したとき、脳及び CSF に放射能が分布した。また、アカゲザルにチオテパを静脈内投与したとき、チオテパ及び TEPA が CSF 中から検出された。チオテパ及び TEPA は血液脳関門を通過し、中枢へ移行すると考えられた。チオテパのたん白結合率はイヌ血漿で 0~10%、ヒト血清で約 10%であった。

2.4.3.3 代謝【2.6.4.5】

マウスでの主代謝物は無機リンであり、ラット、ウサギ及びイヌでの主代謝物はチオテパが酸化的脱硫反応を受けて生成する TEPA であった。一方、ヒト尿中からは TEPA、TEPA が更に代謝され生成すると推察されるモノクロロ TEPA、チオテパのグルタチオン抱合体を経由して生成すると推察されるメルカプツール酸抱合体が検出された。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。チオテパは CYP2B6 による薬物代謝を阻害し、ヒト肝ミクロソームでの Ki 値は 4.8 μmol/L であった。その他の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）の活性に対する阻害は認められなかった。チオテパは臨床で CYP2B6 基質との併用により薬物間相互作用を示す可能性が考えられた。

2.4.3.4 排泄【2.6.4.6】

マウス、ラット、ウサギ、イヌに放射性標識したチオテパを静脈内投与したとき、投与放射能の大部分（69～90%）は尿中に排泄された。イヌでの尿中未変化体排泄率は投与量の 0.2～0.7%とごくわずかであった。チオテパは肝臓で代謝を受け、その代謝物の大部分が尿中に排泄されると推察された。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験【2.6.6.2】

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_{50}値はそれぞれ14.5 mg/kg、10.5 mg/kg 及び 5 mg/kg 超であった。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、ラットで肝臓壊死、脾臓の細胞不染性及び濾胞萎縮、並びに腎臓の曲尿細管混濁腫脹が認められた。

したがって、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。

2.4.4.2 反復投与毒性試験【2.6.6.3】

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_{10}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。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。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。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。

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、経口投与ではマウスで下痢及び体重増加抑制が、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、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。

したがって、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。

2.4.4.3　遺伝毒性試験【2.6.6.4】

チオテパの遺伝毒性試験として、細菌、細胞又は実験動物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。

2.4.4.4　がん原性試験【2.6.6.5】

チオテパのがん原性試験では、マウスで肺腫瘍、造血器系腫瘍及び扁平上皮癌が、ラットで造血器系腫瘍、扁平上皮癌及び腺癌を含めた多臓器でのがんの発生率の上昇が認められた。なお、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。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験【2.6.6.6】

チオテパの生殖発生毒性として、マウス及びラットで精子形成障害に伴う授胎能の低下が、マウス、ラット及びウサギで催奇形性又は胚・胎児致死作用が、マウスで出生児の発育及び生存性への影響が認められた。

2.4.4.6　その他の毒性試験（マクロゴール 400）

2.4.4.6.1　単回投与毒性試験【2.6.6.9.1】

マクロゴール 400 の単回静脈内投与によるマウス、ラット及びウサギの LD_{50} 値はそれぞれ 8.6 g/kg、4.7 g/kg 及び 10 g/kg 超であった。

2.4.4.6.2　反復投与毒性試験【2.6.6.9.2】

マクロゴール 400 の雌雄ビーグル犬の 30 日間反復静脈内投与試験では、4.23 g/kg/日で血清電解質（Na 及び Cl）の上昇、6.34 g/kg/日以上で口渇及び鼻粘膜の乾燥、8.45 g/kg/日で腎細胞の混濁腫脹及び糸球体容積増加の病理組織学的変化がみられたが、21 日間の回復後にはこれらの所見は認められなかった。雌雄ヒヒの 29 日間反復静脈内投与試験では、1000 mg/kg/日の雌の 1/3 例にみられた体重減少以外にマクロゴール 400 投与による影響は認められなかった。雌雄ラットの 4 週間反復静脈内投与試験では、2500 mg/kg/日の雌で呼吸数及び網赤血球数の増加が認められた。ウサギの 5 週間反復静脈内投与試験（性別不明）では、350 mg/kg/日で血中尿素窒素の増加を伴う死亡（5 例中 1 例）、並びに肝実質及び尿細管上皮の混濁腫脹が、30 日間反復静脈内投与試験（性別不明）では、1 g/kg/日で肝臓及び腎臓に軽微な毒性所見が認められた。なお、血中尿素窒素の増加を伴う死亡に関しては、より高用量では認められていないことから、偶発的な発現と推察された。

2.4.4.6.3　遺伝毒性試験【2.6.6.9.3】

マクロゴール 400 の遺伝毒性試験として、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、チ

ャイニーズハムスター細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び姉妹染色分体交換試験、並びにラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験が実施されているが、いずれも陰性であった。

2.4.4.6.4　がん原性試験【2.6.6.9.4】

マクロゴール400の静脈投与によるがん原性は報告されていない。その他、前胃のみを評価対象としたマウス30週間反復経口投与試験では、がん原性は陰性であった。マクロゴール400を媒体対照として実施したゴム添加剤のラット6ヵ月間腹腔内投与試験では、腹腔内に腫瘍の発生はみられなかった。なお、22～24ヵ月齢のマクロゴール400群の1例に肝癌が認められたが、がん原性なしと判断されたゴム添加剤投与群に認められた肝癌と同じ低頻度の発生であり、自然発生性の変化と考えられた。なお、IARCの発がん分類では、マクロゴール400は発がん物質に分類されていない。

2.4.4.6.5　生殖発生毒性試験【2.6.6.9.5】

妊娠ラットに妊娠7日から16日まで、又は妊娠ウサギに妊娠7日から19日まで反復静脈内投与した結果、いずれの動物種も0.8 g/kg/日まで母動物に毒性を示唆する変化はみられず、胎児毒性も認められなかった。

2.4.4.7　その他の毒性試験（類縁物質B群　）

チオテパ製剤は長期保存時に類縁物質B群　が増加し、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成15年6月24日付 医薬審発第0624001号）に記載されている「安全性の確認が必要とされる閾値」を上回ることが予想された（3.2.P.5.5.1）ため、分取した類縁物質B群　のラット7日間反復静脈内投与毒性試験（予備試験及び本試験）を実施し、その毒性を評価した。

チオテパ製剤を5℃で[redacted]及び[redacted]箇月間保存した場合、製剤中に含まれる類縁物質B群　の主類縁物質量はそれぞれ[redacted]及び[redacted]%と予測された（3.2.P.5.5.1）ため、毒性試験の低用量及び高用量にはそれぞれ[redacted]及び[redacted]%を設定した。毒性試験の実施時点で想定されたチオテパのヒト最大投与量14 mg/kg/日の[redacted]及び[redacted]%のそれぞれ0.07及び0.14 mg/kg/日をラット及びヒトの体表面積換算を考慮した0.162で除することにより、毒性試験の実投与量をそれぞれ0.45及び0.9 mg/kg/日とした。また、チオテパ製剤の臨床での総投与期間は5日間以内であることから、毒性試験の投与期間は7日間とした。なお、申請予定の臨床用量は200 mg/m^2/日（最大10 mg/kg/日程度）であり、毒性試験の実施時点で想定したチオテパのヒト最大投与量14 mg/kg/日よりも少ないと考えられる。

予備試験として実施した類縁物質B群　のラット7日間反復静脈内投与毒性試験（GLP非適用）では、0.9 mg/kg/日まで死亡はみられず、類縁物質B群　の投与に起因する毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

本試験として実施した類縁物質B群　のラットの7日間反復静脈内投与試験（GLP適用）では、0.9 mg/kg/日群の雄で白血球系パラメータの低値がみられたのみで、その他、

一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査に毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

2.4.5 総括及び結論

チオテパは、*in vitro* 試験において、ヒト髄芽腫由来 TE-671、D283 MED 及び Daoy 細胞、ヒトラブドイド腫瘍由来 BT16 細胞又はヒト乳癌由来 MCF-7 細胞に対してそれぞれコロニー形成阻害作用、増殖阻害作用又は殺細胞作用を示し、チオテパの主代謝物である TEPA もチオテパと同様にヒト乳癌由来 MCF-7 細胞に対して、殺細胞作用を示した。また、*in vivo* 試験でもチオテパはヒト髄芽腫由来 Daoy 細胞脳内移植モデルマウスや皮下移植モデルマウスを含め、複数のマウス癌細胞移植モデルマウスで有意な生存期間の延長、細胞増殖抑制作用、殺細胞作用を示した。また、ヒト髄芽腫由来 Daoy 細胞脳内移植モデルでは、チオテパはメルファラン、シクロホスファミド、イホスファミド、又はフェニルケトシクロホスファミドよりも生存期間を延長した。

以上、チオテパはそのアルキル化作用に基づき、複数の固形がんに対する抗がん作用を示し、また脳内に形成されたがんにも効果を発揮することから、造血幹細胞移植の前治療として有効性を発揮することが期待される。

チオテパは、既に臨床で使用されていることから、安全性薬理試験は実施せず、テスパミン®注射液の国内申請に利用された申請資料及び公知の文献を基に評価した。テスパミン®注射液の一般薬理試験及び文献報告では、チオテパは生命維持に重要な器官系（中枢神経系、心血管系及び呼吸系）に関連する影響として幼若ラットでの神経毒性やウサギ摘出心房での収縮力抑制が認められた。しかしながら、神経毒性はラットで致死的な高用量で認められた変化であったこと、収縮力抑制については、国内のテスパミン®注射液の安全性情報ではチオテパとの関連性が疑われる副作用として心臓障害に関する副作用が数例報告されているのみであることから（2.7.4.6.2.2）、いずれもヒトへの外挿性は低いと推察された。既に臨床では動物実験の LD_{10} 値等を上回る用量が投与されており、今回評価した安全性薬理試験項目に係る各器官系に及ぼす影響は十分な曝露での評価とはいえないため、チオテパは臨床での使用実績を基に適切な投与量を患者に投与する必要がある。

チオテパの体内動態は各動物種で類似しており、静脈内投与したチオテパは速やかに血中から消失した。イヌ及びサルでは代謝物 TEPA の血漿中濃度は投与後 1～2 時間で最大値に達した後に緩やかに減少し、その曝露量はチオテパと同等以上であった。マウス及びラットに放射性標識したチオテパを静脈内投与したとき、放射能は脳を含む全身組織に広範に分布した。イヌでも ^{32}P-チオテパ由来の放射能が脳及び CSF に分布した。サルではチオテパ及び TEPA は CSF に移行し、それらの血漿中濃度と CSF 中濃度はほぼ同等であった。以上の結果から、チオテパ及び TEPA は血液脳関門を通過し、中枢へ移行すると考えられた。ヒトでの主代謝経路は、酸化的脱硫反応による TEPA の生成とそれに続くモノクロロ TEPA の生成、およびグルタチオン抱合を経由したメルカプツール酸抱合体の生成と推察された。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。チオテパは CYP2B6 による薬物代謝を阻害し、ヒト肝ミクロソームでの Ki 値は 4.8 μmol/L であっ

た。チオテパは臨床において CYP2B6 基質との併用により薬物間相互作用を示す可能性が考えられた。各動物種における投与放射能の尿中への回収率は 69～90%と高く、チオテパの主な消失経路は尿中排泄であると推察された。一方で、イヌでの尿中未変化体排泄率は投与量の 1%未満であった。胆汁排泄の検討は実施していないが、チオテパは肝臓で代謝を受けた後に、その代謝物の大部分が尿中へ排泄されると推察された。

チオテパの単回投与では、マウス、ラット及びウサギの静脈内投与による LD_{50} 値はそれぞれ 14.5 mg/kg、10.5 mg/kg 及び 5 mg/kg 超であり、投与経路の違いはあるものの、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、腎臓及び消化管への影響が認められた。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。反復投与では、マウス及びラットの 5 日間静脈内投与による LD_{10} 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/日であり、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が認められた。なお、既に臨床では動物実験の LD_{10} 値等を含む毒性用量を上回る用量が投与されているため、臨床での使用実績を基に適切な用量を患者に投与する必要がある。

遺伝毒性は、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験を含め、実施された試験はいずれも陽性であった。がん原性試験では、マウスで肺腫瘍、造血器系腫瘍及び扁平上皮癌が、ラットで造血器系腫瘍、扁平上皮癌及び腺癌を含めた多臓器でのがんの発生率の上昇が認められた。したがって、チオテパは遺伝毒性発がん物質であり、患者に投与する際には、治療上のリスク及びベネフィットを十分に考慮する必要がある。

生殖発生毒性として、マウス及びラットで精子形成障害に伴う授胎能の低下が、マウス、ラット及びウサギで催奇形性又は胚・胎児致死作用が、マウスで出生児の発育及び生存性への影響が認められた。また、チオテパを含むアルキル化剤では、ヒトの生殖細胞に影響を及ぼすこと、妊娠第 1 三半期での投与で胎児の異常、流産及び子宮内膜胎児死亡のリスクが増加することが知られている。したがって、男性、女性ともにチオテパ投与により一時的又は永久的な不妊症に陥る危険性があること、また、小児でも性腺の発達に影響を及ぼす可能性があることから、患者に投与する際には、治療上のリスクとベネフィットを十分に考慮する必要がある。また、チオテパは遺伝毒性も有するため、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必要がある。更に妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与を避けるべきであり、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必要がある。また、授乳中の女性への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させるべきである。

マクロゴール 400 では、マウス、ラット及びウサギの単回静脈内投与による LD_{50} 値はそれぞれ 8.6 g/kg、4.7 g/kg 及び 10 g/kg 超であった。イヌの 30 日間反復静脈内投与では 4.23 g/kg/日（HED：2350 mg/kg/日）で血清電解質（Na 及び Cl）の上昇、6.34 g/kg/日（HED：

3522 mg/kg/日）以上で口渇及び鼻粘膜の乾燥、8.45 g/kg/日（HED：4694 mg/kg/日）で腎細胞の混濁腫脹及び糸球体容積増加の病理組織学的変化が認められた。また、ヒヒの 29 日間反復静脈内投与では 1000 mg/kg/日（HED：556 mg/kg/日）の雌で体重減少が、ラットの 4 週間反復静脈内投与では 2500 mg/kg/日（HED：403 mg/kg/日）の雌で呼吸数及び網赤血球数の増加が、ウサギの 5 週間及び 30 日間反復静脈内投与では 350 mg/kg/日（HED：113 mg/kg/日）以上で肝臓及び腎臓に軽微な毒性所見が認められた。なお、マクロゴール 400 のヒト一日最大投与量は、成人での体表面積 1.65 m^2 としたときの本薬の一日最大投与量 330 mg/日（体重 60 kg として 5.5 mg/kg）に基づくと、8.976 g/日（体重 60 kg として 149.6 mg/kg/日）であり、ウサギではヒト一日最大投与量付近の用量で肝臓及び腎臓に軽微な変化が認められたものの、イヌ、ヒヒ及びラットではいずれの変化もヒト一日最大投与量を上回る用量での発現であった。また、ウサギで認められた変化は 4 ないし 5 週間投与された結果であり、臨床では本薬の最長 4 日間投与でマクロゴール 400 に起因した肝臓及び腎臓への影響が発現する可能性は低いものと推察された。遺伝毒性はみられず、静脈内投与によるがん原性及び胎児毒性は認められなかった。

チオテパ製剤の類縁物質B群につき、ラット 7 日間反復静脈内投与毒性試験を実施した結果、高用量である 0.9 mg/kg/日群の雄で白血球系パラメータの低値がみられたのみで、全身毒性はチオテパと同様に薬理作用に基づく骨髄機能抑制であり、更にその強さはチオテパと比較して極めて弱かった。なお、類縁物質B群は[redacted]しており、[redacted]によって遺伝毒性を示すと考えられるが、相当量のチオテパと比較して[redacted]ことから、そのポテンシャルは弱いと推察される。

以上、チオテパ投与により動物実験で致死作用、骨髄機能抑制等の一般毒性、遺伝毒性、発がん性及び生殖発生毒性（精子形成障害、催奇形性、胚・胎児致死作用など）が認められた。チオテパ製剤の添加物であるマクロゴール 400 は高用量で軽微な毒性変化がみられたものの、遺伝毒性はなく、静脈内投与によるがん原性及び胎児毒性は認められなかった。チオテパ製剤の保存中に増加する類縁物質B群でも骨髄機能抑制が認められたが、その強さはチオテパと比較して極めて弱かった。

2.4.6　参考文献一覧

該当なし