

チオテパ
製造販売承認申請

CTD 第2部

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

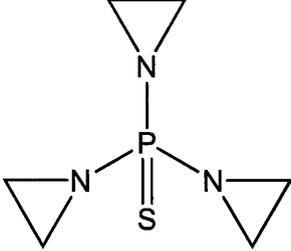
2.6.1 緒言

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.1 諸言.....	4
2.6.1.1 医薬品の構造	4
2.6.1.2 薬理学的性質	4
2.6.1.3 今回申請する効能・効果及び用法・用量.....	4

【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： 
-----------------------	--

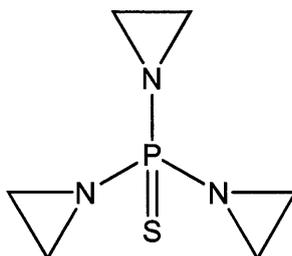
用語	定義
チオテパのヒトでの体重当たりの1日最大投与量	本書では 10 mg/kg とする。 (設定理由：申請する用量 200 mg/m ² /日での1日最大投与量は、成人での最大体表面積を 2.5 m ² と想定して 500 mg/日とした。体重当たりの1日最大投与量は、体重を 50 kg と想定して 10 mg/kg とした。治験での実績から小児でも 10 mg/kg を超えないと考えられた。)
DSP-1958	チオテパの治験成分記号
DSP-1958 注	チオテパ 100 mg を含有する注射剤
テスパミン®注射液	過去に国内で販売されていたチオテパを含む製剤

2.6.1 諸言

2.6.1.1 医薬品の構造

チオテパはエチレンイミン系に属する抗腫瘍性アルキル化剤である。図 2.6.1.1-1 にその構造式及び化学名を示す。

図 2.6.1.1-1 チオテパの構造式及び化学名



Tris(aziridin-1-yl)phosphine sulfide

2.6.1.2 薬理的性質

チオテパは多官能基のアルキル化薬であり、グアニンなどをアルキル化することで DNA を架橋する。また、チオテパから遊離したアジリジンも DNA と反応して安定なグアニジン付加物を形成することでイミダゾール環が開環し、DNA 鎖を切断する。これらの作用により、チオテパは、脳腫瘍を含む各種腫瘍株に対して抗がん作用を示すことから自家造血幹細胞移植の前治療での有効性が期待される。

2.6.1.3 今回申請する効能・効果及び用法・用量

今回申請するチオテパの効能・効果及び用法・用量を 表 2.6.1.3-1 に示した。

表 2.6.1.3-1 チオテパの効能・効果及び用法・用量（案）

効能・効果	小児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	通常、メルファランとの併用において、チオテパとして 200 mg/m ² を 1 日 1 回 2 日間投与し、5 日休薬した後、さらに 2 日間投与する。 なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。

チオテパ
製造販売承認申請

CTD 第2部

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

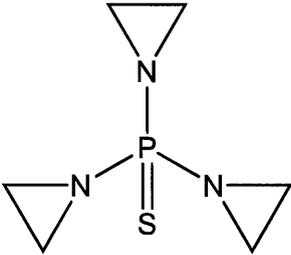
2.6.2 薬理試験の概要文

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文	
2.6.2.1 まとめ	5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験.....	6
2.6.2.3 副次的薬理試験	8
2.6.2.4 安全性薬理試験	8
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用.....	10
2.6.2.6 考察及び結論	10
2.6.2.7 図表	11
2.6.2.8 参考文献	11

【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/m ² /日での1日最大投与量は、成人での最大体表面積を 2.5 m ² 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

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
TEPA	N,N',N''-triethylenephosphoramide	N,N',N''-トリエチレンホスホルアミド

2.6.2.1 まとめ

本項では、チオテパの腫瘍に対する効力及び細胞移植に対する効力について、公知の非臨床試験情報を基に考察した。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

2.6.2.1.1.1 抗がん作用

チオテパはヒト髄芽腫由来 TE-671、D283 MED 及び Daoy 細胞に対してコロニー形成阻害作用を示し、添加 14 日後の 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。ヒトラブドイド腫瘍由来 BT16 細胞に対しては、増殖阻害作用を示し、添加 3 日後の 50%細胞増殖阻害濃度は 95 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、ヒト乳がん由来 MCF-7 細胞に対して、チオテパ及びその代謝物である TEPA を 1 時間作用させた場合の殺細胞数は、それぞれ 3.5 log 及び 1.5 log であった。

チオテパはヒト髄芽腫由来 Daoy 細胞を脳内に移植したヌードマウスに、61.8 mg/m^2 の用量で腹腔内に単回投与することにより、有意な生存期間の延長を示し、その効果はメルファラン、シクロホスファミド又はイホスファミドよりも強かった。ヒト髄芽腫由来 Daoy 細胞を皮下に移植したヌードマウスでも、61.8 mg/m^2 の用量で腹腔内に単回投与することにより、チオテパは有意な増殖抑制作用を示した。また、マウス由来がん細胞株をマウスに移植する同種移植モデルを用いて各種腫瘍に対する抗がん作用を検討した結果、チオテパは、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。

2.6.2.1.1.2 作用機序

チオテパは、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。その作用機序は、グアニンなどをアルキル化することで DNA を架橋することによる。また、チオテパから遊離したアジリジンも DNA と反応して安定なグアニジン付加物を形成することでイミダゾール環が開環し、DNA 鎖を切断することによる。

これらの作用によりチオテパは殺細胞活性を有し、抗がん作用を示す。

2.6.2.1.2 安全性薬理試験

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文献を基に評価した。中枢神経系に関連する影響として、一般薬理試験では軽度な体温上昇が認められ、文献では幼若ラットを用いた *in vivo* 試験及びラット胎児の初代培養神経細胞を用いた *in vitro* 試験で神経細胞死又は変

性を伴う神経毒性が報告されているが、これらの神経毒性は致死的な高用量で認められた変化であり、ヒトへの外挿性は低いものと推察された。心血管系に対して、チオテパはウサギ摘出心房の収縮力を25%抑制したが、回復性のある変化であった。また、チオテパは、呼吸運動に対して影響を及ぼさず、消化器系に対しては、ウサギ摘出腸管において運動抑制作用を示したが、その作用は一過性であり、回復性が認められた。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 抗がん作用

2.6.2.2.1.1 *In vitro* 細胞増殖抑制作用

2.6.2.2.1.1.1 ヒト髄芽腫由来 TE-671、D283 MED 及び Daoy 細胞に対する作用^{文献1)}

TE-671 (2.5×10^3 細胞/dish)、D283 MED 及び Daoy 細胞 (1×10^4 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。

2.6.2.2.1.1.2 ヒトラブドイド腫瘍由来 BT16 細胞に対する作用^{文献2)}

BT16 細胞 (3×10^3 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。

2.6.2.2.1.1.3 ヒト乳がん由来 MCF-7 細胞に対する作用^{文献3)}

MCF-7 細胞 (0.5×10^6 細胞/dish) にチオテパ又は TEPA をそれぞれ500 $\mu\text{mol/L}$ で1時間作用させた場合の殺細胞数はそれぞれ3.5 log 及び1.5 log であった。

2.6.2.2.1.2 *In vivo* 抗がん作用

2.6.2.2.1.2.1 ヒト髄芽腫由来 Daoy 細胞移植モデルにおける有効性^{文献1)}

ヌードマウスの脳内に、 $4.0 \sim 6.75 \times 10^7$ 細胞/mLになるように懸濁した Daoy 細胞懸濁液を右大脳半球に30 μL の容量で注入し、移植後21日目にメルファラン、シクロホスファミド、チオテパ、イホスファミド又はフェニルケトシクロホスファミドをそれぞれ71.3 mg/m^2 、1391 mg/m^2 、61.8 mg/m^2 、2014.9 mg/m^2 又は279.9 mg/m^2 の用量で腹腔内投与し、生存期間を評価した。

その結果、フェニルケトシクロホスファミドを除くすべての薬剤で顕著な生存期間の延長を示し、その中でもチオテパが最も長い生存期間の延長を示した (図 2.6.2.2-1 及び図 2.6.2.2-2)。

また、ヌードマウスの皮下に Daoy 細胞懸濁液を移植し、腫瘍容積の中央値が350 mm^3 を超えた日にメルファラン、シクロホスファミド、チオテパ、イホスファミド、フェニルケトシクロホスファミド、カルムスチン又はブスルファンをそれぞれ71.3 mg/m^2 、1391 mg/m^2 、61.8 mg/m^2 、2014.9 mg/m^2 、279.9 mg/m^2 、100 mg/m^2 又は60.3 mg/m^2 の用量での腹腔内投与を開始し、腫瘍容積を評価した結果、カルムスチン及びブスルファンを除くすべての薬剤で顕

著な増殖抑制作用を示した。

図 2.6.2.2-1 ヒト髄芽腫瘍由来 Daoy 細胞脳内移植モデルにおけるメルファラン、シクロホスファミド及びチオテパの抗がん作用

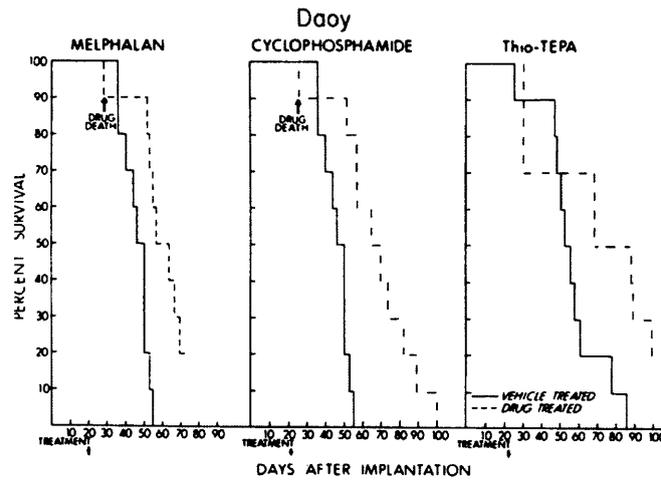
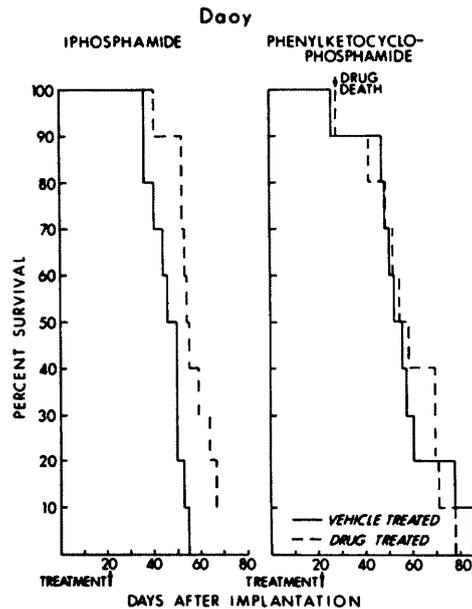


図 2.6.2.2-2 ヒト髄芽腫瘍由来 Daoy 細胞脳内移植モデルにおけるイホスファミド及びフェニルケトシクロホスファミドの抗がん作用



2.6.2.2.1.2.2 各種固形腫瘍由来細胞株皮下移植モデルにおける有効性^{文献4)}

マウスにマウス由来の各腫瘍細胞を移植した1~7日後からチオテパを4 mg/kgで7日間投与し、*in vivo* 抗がん作用を検討した結果、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。

2.6.2.2.2 作用機序^{文献5)}

チオテパは、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。その作用機序は、グアニンなどをアルキル化することで DNA を架橋することによる。また、チオテパから遊離したアジリジンも DNA と反応して安定なグアニジン付加物を形成することでイミダゾール環が開環し、DNA 鎖を切断することによる。

これらの作用によりチオテパは殺細胞活性を有し、抗がん作用を示す。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

チオテパは既に臨床で使用されていることから、ヒトに初めて投与する前に検討すべき安全性薬理コアバッテリー（中枢神経系、心血管系及び呼吸系）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。

2.6.2.4.1 中枢神経系

中枢神経系に対する影響を *in vivo* 試験及び *in vitro* 試験で評価した。*in vivo* 試験としては、ウサギ一般症状に及ぼす影響、ネコ脳波に及ぼす影響及び幼若ラットにおける神経毒性を評価した。*in vitro* 試験では、ラット胎児初代培養大脳皮質神経細胞を用いて神経毒性を評価した。

2.6.2.4.1.1 ウサギ一般症状に及ぼす影響^{文献6)}

チオテパの 5 及び 10 mg/kg をウサギに耳静脈内投与し、一般症状及び体温に及ぼす影響を評価した。5 及び 10 mg/kg において、投与後 3~4 時間に軽度の体温上昇 (0.4~0.5°C)、10 mg/kg では投与後 3 時間に 5 例中 2 例において軟便が認められたが、投与後 5 時間までその他の一般症状に対して明らかな影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.1.2 ネコ脳波に及ぼす影響^{文献6)}

ネコを用いて自発脳波及び脳幹網様体電気刺激により惹起された脳波覚醒反応に対する影響を評価した。エーテル麻酔下で大脳皮質を露出させて手術した後、覚醒させたネコで前

頭領における自発脳波を測定した。また、同時に脳幹網様体賦活系に電極を挿入し、反復電気刺激した際の前頭領から誘導した脳波の賦活化に対する影響を評価した。チオテパの 10 及び 20 mg/kg でいずれの脳波に対しても影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.1.3 ラットにおける神経毒性試験

幼若ラットを用いた *in vivo* 試験では、神経細胞死又は変性を伴う神経毒性が文献報告されている。チオテパの 30 mg/kg を 7 日齢の Sprague-Dawley 系ラットに単回皮下投与した結果、脳にアポトーシス性の神経細胞死又は変性が認められた^{文献 7)}。また、チオテパの 15、30 及び 45 mg/kg を 7 日齢の Wistar 系ラットに単回腹腔内投与した結果、電子顕微鏡下で複数の脳領域の樹状突起に水腫性腫大が認められた^{文献 8)}。

in vitro 試験では、チオテパ 0.1~500 $\mu\text{mol/L}$ を胎齢 18 日の Wistar 系ラット胎児の初代培養大脳皮質神経細胞に添加した結果、濃度依存的な神経細胞死が認められたが、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬 (MK 801: 10 $\mu\text{mol/L}$)、 α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) 受容体拮抗薬 (GYKI 52466 又は NBQX: 10 $\mu\text{mol/L}$) 及びパンカスパーゼ阻害薬 (Ac-DEVD-CHO: 1 nmol/L) により、チオテパによる神経細胞死は抑制された^{文献 8)}。

以上の結果より、幼若ラットで認められた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。

2.6.2.4.2 心血管系

心血管系に対する影響を *in vivo* 試験及び *in vitro* 試験で評価した。*in vivo* 試験では麻酔イヌ血圧に及ぼす影響を、*in vitro* 試験ではウサギ摘出心房を用いて収縮力及び心拍数に及ぼす影響を評価した。

2.6.2.4.2.1 麻酔イヌ血圧に及ぼす影響^{文献 6)}

ウレタン麻酔下のイヌの頸動脈にカニューレを挿管し、水銀マンオメーターを用いて血圧に及ぼす影響を評価した。チオテパの 1、3、5、10 及び 20 mg/kg を股静脈内投与した結果、血圧に対する影響は認められなかった。

2.6.2.4.2.2 ウサギ摘出心房に及ぼす影響^{文献 6)}

ウサギの心房を摘出し、半等張性ヘーベルを用いて収縮力及び心拍数に及ぼす影響を評価した。チオテパの 10000 倍希釈液では、収縮力及び心拍数に対する影響は認められなかった。1000 倍希釈液では収縮力が 25%抑制されたが、Ringer-Locke 液の適用により回復した。心拍数に対してはほとんど影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.3 呼吸系^{文献6)}

イヌに気管カニューレを挿管し、タンブールにより呼吸運動に及ぼす影響を測定した。チオテパの 1、3、5、10 及び 20 mg/kg を静脈内投与した結果、呼吸運動に対する影響は認められなかった。

2.6.2.4.4 消化器系^{文献6)}

ウサギ摘出腸管を用いたマグヌス法により腸管自発運動に及ぼす影響を評価した。チオテパの 10000 倍希釈液では、チオテパは自発収縮に対して影響を及ぼさなかった。5000 倍希釈液では、一過性の運動抑制が認められたが、緊張度に対する影響は認められなかった。1000 倍希釈液では、一過性の運動停止が認められたが、回復した。また、アセチルコリン適用による腸管収縮作用に対して、チオテパは 1000 倍希釈液で影響を及ぼさなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

該当なし。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験

チオテパは、*in vitro* 試験において、ヒト髄芽腫由来 TE-671、D283 MED 又は Daoy 細胞、ヒトラブドイド腫瘍由来 BT16 細胞又はヒト乳がん由来 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。また、チオテパの主代謝物である TEPA もヒト乳がん由来 MCF-7 細胞に対して、殺細胞作用又は細胞増殖阻害作用を示した。*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で有意に生存期間を延長し、同細胞の皮下移植モデルマウスでも有意な細胞増殖抑制作用を示した。また、複数のマウス固形がん由来細胞株をマウスに移植する同種移植モデルで殺細胞作用又は増殖抑制作用を示した。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。チオテパは、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。この作用は主代謝物である TEPA でも同様である。

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。

2.6.2.6.2 安全性薬理試験

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、各器官系に対する影響について、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文献を

基に評価した。チオテパの一般薬理試験では、ウサギの一般症状に及ぼす影響として軽度の体温上昇を引き起こしたが、その他の中枢神経系への影響は認められなかった。幼若ラットを用いた *in vivo* 試験の 15~45 mg/kg (腹腔内又は皮下投与) で神経細胞死又は変性を伴う神経毒性が文献報告されているが、本用量はラットの単回腹腔内投与での LD₅₀ 値 (9.4~11 mg/kg, 2.6.6.2) を超える用量である。したがって、文献報告されたチオテパの神経毒性は致死的な高用量で認められた変化であり、ヒトへの外挿性は低いものと推察された。イヌを用いた評価では、チオテパの静脈内投与により血圧や呼吸運動といった心血管系及び呼吸系に対する影響は認められず、消化器系に対してはウサギ摘出腸管で運動抑制が認められたが、その作用は一過性であり、回復性が認められた。ウサギ摘出心房に及ぼす影響としてチオテパの 1000 倍希釈液で収縮力が 25%抑制されたが、回復性のある変化であり、本希釈液 (0.01 mg/mL に相当) は、成人悪性リンパ腫患者での 200 mg/m²/日を 2 時間点滴持続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 倍の濃度であったが (2.5.3.1、チオテパのヒトたん白結合率は 2.6.4.1.2)、患者においては静脈内投与されたチオテパは速やかに消失すること、また、国内テスパミン®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)、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 LD₁₀ 値等を上回る用量が投与されていることから (2.6.6.11)、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。

2.6.2.7 図表

すべての図表は概要文中に掲載した。

2.6.2.8 参考文献

- 1) Friedman HS, Colvin OM, Skapek SX, Ludeman SM, Elion GB, Schold SC, et al. Experimental Chemotherapy of Human Medulloblastoma Cell Lines and Transplantable Xenografts with Bifunctional Alkylating Agents. *Cancer Res.* 1988;48:4189-95. 【4.3.01】
- 2) Lünenbürger H, Lanvers-Kaminsky C, Lechtape B, Frühwald MC. Systematic analysis of the antiproliferative effects of novel and standard anticancer agents in rhabdoid tumor cell lines. *Anti-Cancer Drugs.* 2010;21:514-22. 【4.3.02】
- 3) Teicher BA, Waxman DJ, Holden SA, Wang Y, Clarke L, Sotomayor EA, et al. Evidence for Enzymatic Activation and Oxygen Involvement in Cytotoxicity and Antitumor Activity of *N,N,N'*-Triethylenethiophosphoramidate. *Cancer Res.* 1989;49:4996-5001. 【4.3.03】
- 4) 武正 勇造. 1.アルキル化剤 Thio-TEPA (テスパミン) . In: 仁井谷 久暢ら編. 癌の化学療法剤: 株式会社クリニックマガジン. 1977. P.2-8. 【4.3.04】
- 5) van Maanen MJ, Smeets CJM, Beijnen JH. Chemistry, pharmacology and pharmacokinetics of *N,N,N'*-triethylenethiophosphoramidate (ThioTEPA). *Cancer Treat Rev.* 2000;26:257-68.

【4.3.05】

- 6) 高木 博司、高折 修二. Thio-TEPA に関する薬理学的研究. 大日本住友製薬資料.
【4.2.1.3.01】
- 7) Ullah N, Lee HY, Naseer MI, Ullah I, Suh JW, Kim MO. Nicotinamide inhibits alkylating agent-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. PLoS ONE. 2011; 6(12):e27093. 【4.3.06】
- 8) Rzeski W, Pruskil S, Macke A, Felderhoff-Mueser U, Reiher AK, Hoerster F, et al. Anticancer agents are potent neurotoxins in vitro and in vivo. Ann Neurol. 2004;56(3): 351-60. 【4.3.07】

チオテパ
製造販売承認申請

CTD 第2部

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

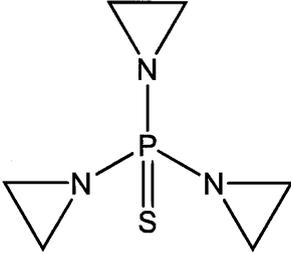
2.6.3 薬理試験概要表

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.3 薬理試験概要表	
2.6.3.1 薬理試験：一覧表.....	5
2.6.3.2 効力を裏付ける試験.....	8
2.6.3.3 副次的薬理試験.....	9
2.6.3.4 安全性薬理試験.....	10
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験.....	12

【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/m ² /日での1日最大投与量は、成人での最大体表面積を 2.5 m ² 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

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
TEPA	N,N',N''- triethylenephosphoramide	N,N',N''-トリエチレンホス ホルアミド

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

表 2.6.3.1-1 一覧表

被験物質：チオテパ

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	
					Vol.	Section
効力を裏付ける試験						
<i>In vitro</i> 細胞増殖抑制作用						
ヒト髄芽腫由来細胞に対する作用	TE-671、D283 MED 及び Daoy 細胞	<i>In vitro</i>	Duke University Medical Center	公表論文	4-3	4.3.01
ヒトラズブドイト腫瘍由来細胞に対する作用	BT16 細胞	<i>In vitro</i>	University Children's Hospital Munster	公表論文	4-3	4.3.02
ヒト乳がん由来細胞に対する作用	MCF-7 細胞	<i>In vitro</i>	Dana-Farber Cancer Institute	公表論文	4-3	4.3.03
<i>In vivo</i> 抗がん作用						
ヒト髄芽腫由来 Daoy 細胞移植モデルにおける作用	ヌードマウス、Daoy 細胞 (脳内又は皮下移植)	腹腔内投与	Duke University Medical Center	公表論文	4-3	4.3.01

表 2.6.3.1-2 一覧表 (続き)

被験物質：チオテパ

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	
					Vol.	Section
安全性薬理試験						
中枢神経系に及ぼす影響						
ウサギ一般症状に及ぼす影響	ウサギ	静脈内	京都大学	大日本住友製薬 資料	4-3	4.2.1.3.01
ネコ脳波に及ぼす影響	ネコ	不明	京都大学	大日本住友製薬 資料	4-3	4.2.1.3.01
<i>In vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 神経毒性評価試験	ラット胎児初代培養大脳皮質神経細胞/Wistar	<i>In vitro</i>	Humboldt University Berlin	公表論文	4-3	4.3.07
	ラット (7日齢) /Wistar	腹腔内				
<i>In vivo</i> 神経毒性評価試験	ラット (7日齢) /Sprague-Dawley	皮下	Gyeongsang National University	公表論文	4-3	4.3.06

表 2.6.3.1-3 一覧表 (続き)

被験物質：チオテパ

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
安全性薬理試験 (続き)					
心血管系に及ぼす影響					
麻酔イヌ血圧に及ぼす影響	イヌ	静脈内	京都大学	大日本住友製薬 資料	4-3 4.2.1.3.01
ウサギ摘出心房に及ぼす影響	ウサギ	<i>In vitro</i>	京都大学	大日本住友製薬 資料	4-3 4.2.1.3.01
呼吸系に及ぼす影響					
イヌ呼吸運動に及ぼす影響	イヌ	静脈内	京都大学	大日本住友製薬 資料	4-3 4.2.1.3.01
消化器系に及ぼす影響					
ウサギ摘出腸管に及ぼす影響	ウサギ	<i>In vitro</i>	京都大学	大日本住友製薬 資料	4-3 4.2.1.3.01

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

表 2.6.3.2-1 一覧表

被験物質：チオテパ

試験項目	試験系	主な結果	記載箇所
<i>In vitro</i> 細胞増殖抑制作用			
ヒト髄芽腫由来細胞に対する作用	TE-671、D283 MED 及び Daoy 細胞	チオテパ添加 14 日後の 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。	4.3.01
ヒトラブドイド腫瘍由来細胞に対する作用	ヒトラブドイド腫瘍由来 BT16 細胞	チオテパ添加 3 日後の 50%細胞増殖阻害濃度は 95 $\mu\text{mol/L}$ であった。	4.3.02
ヒト乳がん由来細胞に対する作用	MCF-7 細胞	チオテパ及びその代謝物である TEPA を 1 時間作用させた場合の殺細胞数は、それぞれ 3.5 log 及び 1.5 log であった。	4.3.03
<i>In vivo</i> 抗がん作用			
ヒト髄芽腫由来 Daoy 細胞移植モデルにおける作用	ヌードマウス、Daoy 細胞 脳内又は皮下移植	ヒト髄芽腫由来 Daoy 細胞を脳内に移植したヌードマウスにチオテパを 61.8 mg/m^2 の用量で腹腔内に単回投与することで、有意な生存期間中央値の延長を示し、その効果はメルフアラン、シクロホスファミド、又はイホスファミドよりも強かった。 皮下に移植したヌードマウスでも、チオテパを 61.8 mg/m^2 の用量で腹腔内に単回投与することにより、有意な増殖抑制作用を示した。	4.3.01

2.6.3.3 副次的薬理試験
該当資料なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

表 2.6.3.4-1 一覧表

被験物質：チオテパ

試験項目	動物種/系統	投与方法	投与量	性別及び動物数群	特記すべき所見	GLP 適用	記載箇所
中枢神経系に及ぼす影響							
一般症状	ウサギ	静脈内	5、10 mg/kg	5 匹	5 及び 10 mg/kg で、投与後 3~4 時間に軽度の体温上昇 (0.4~0.5°C) 10 mg/kg で投与後 3 時間に 2 匹において軟便	非	4.2.1.3.01
脳波	ネコ	不明	10、20 mg/kg	不明	自発脳波及び脳幹網様体電気刺激により惹起された脳波覚醒反応に対して影響なし	非	4.2.1.3.01
初代培養大脳皮質神経細胞	ラット胎児 (胎齢 18 日) /Wistar	<i>In vitro</i>	0.1~500 µmol/L	不明	0.1~500 µmol/L で濃度依存的な神経細胞死	非	4.3.07
脳	ラット (7 日齢) /Wistar	腹腔内	15、30、45 mg/kg	不明	電子顕微鏡下で複数の脳領域の樹状突起の水腫性腫大	非	4.3.07
脳	ラット (7 日齢) /Sprague-Dawley	皮下	30 mg/kg	不明	脳におけるアポトーシス性の神経細胞死又は変性	非	4.3.06

表 2.6.3.4-2 一覧表 (続き)

被験物質：チオテパ

試験項目	動物種/系統	投与方法	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	記載箇所
心血管系に及ぼす影響							
血圧	イヌ	静脈内	1、3、5、10、20 mg/kg	不明	影響なし	非	4.2.1.3.01
収縮力及び心拍数	ウサギ摘出心房	<i>In vitro</i>	10000、1000倍希釈	不明	10000倍希釈で収縮力及び心拍数に対して影響なし 1000倍希釈液では、収縮力を25%抑制したが、Ringer-Locke液により回復	非	4.2.1.3.01
呼吸系に及ぼす影響							
呼吸機能	イヌ	静脈内	1、3、5、10、20 mg/kg	不明	呼吸運動に対して影響なし	非	4.2.1.3.01
消化器系に及ぼす影響							
腸管運動	ウサギ摘出腸管	<i>In vitro</i>	10000、5000、1000倍希釈	不明	10000倍希釈で、自発収縮に対して影響なし 5000倍希釈では、一過性の運動抑制、緊張度に対して影響なし 1000倍希釈では、一過性の運動停止後、回復 アセチルコリン投与による腸管収縮作用に対して影響なし	非	4.2.1.3.01

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する表の掲載はない。