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

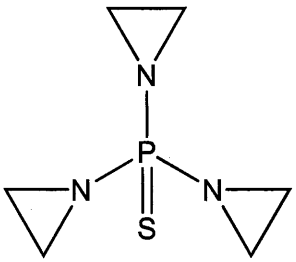
2.6.4　薬物動態試験の概要文

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.3 吸収 6
2.6.4.4 分布 7
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 8
2.6.4.6 排泄 10
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 10
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 11
2.6.4.9 考察及び結論 11
2.6.4.10 図表 11
2.6.4.11 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/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

【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

2.6.4.1 まとめ

チオテパの非臨床薬物動態及び薬物代謝は、テスパミン®注射液の国内申請時に評価されているため、新たな試験は実施せずに公表論文を基に評価した。

2.6.4.1.1 吸収

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。

2.6.4.1.2 分布

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。

2.6.4.1.3 代謝

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。

2.6.4.1.4 排泄

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。

2.6.4.2　分析法

該当資料なし。

2.6.4.3　吸収

静注製剤につき該当しない。血中濃度推移について以下に示した。

雄性マウス及び雄性ラットに ^{32}P-チオテパ 2 mg/kg を単回静脈内投与したときの血中放射能を測定した[文献 1)]。投与後 2 分の血中放射能は、投与量の 10%（マウス）及び 14%（ラット）のみであり、速やかに血中から消失した。

雌性イヌにチオテパ 3 mg/kg を単回静脈内投与又は 6 mg/kg を単回経口投与したときのチオテパ及び代謝物 TEPA の血漿中濃度を測定した[文献 2)]。測定結果を図 2.6.4- 1 に示した。静脈内投与では血漿中チオテパ濃度は投与後 30 分で約 1 μg/mL を示し、投与後 2 時間では 0.2 μg/mL まで低下した。経口投与ではチオテパは速やかに吸収され、静脈内投与と同様の血漿中濃度の推移を示し、速やかに消失した。血漿中 TEPA 濃度はチオテパ投与後 1.5 時間（静脈内投与）又は投与後 2 時間（経口投与）で最大濃度に達した後に減少した。TEPA の血漿中からの消失はチオテパと比較して緩徐であった。

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のチオテパ及び TEPA の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した[文献 3)]。測定結果を図 2.6.4- 2 に示した。血漿中チオテパ濃度は投与後 15 分で約 1 μg/mL を示し、その後速やかに消失した。静脈内投与時の全身クリアランスは 37 mL/min/kg、平均滞留時間は 50 min、分布容積は 1.72 L/kg、AUC は 32 μg·min/mL であった。一方、血漿中 TEPA 濃度はチオテパ投与後 1 時間で最大値に達した後、投与後 8 時間まで緩やかに減少した。TEPA の AUC は 51 μg·min/mL で、チオテパを越える曝露が認められた。

図 2.6.4- 1　雌性イヌにチオテパを静脈内投与又は経口投与したときのチオテパ及び TEPA 血漿中濃度推移

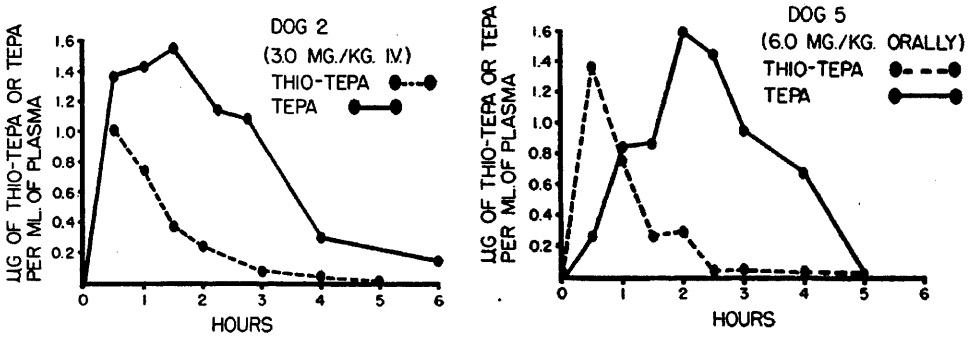
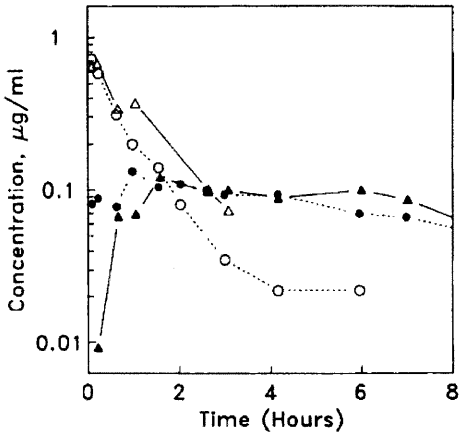


図 2.6.4- 2　雄性アカゲザルにチオテパを静脈内投与したときのチオテパ及び TEPA 血漿中及び CSF 中濃度推移



○：チオテパ血漿中濃度、△：チオテパ CSF 中濃度、●：TEPA 血漿中濃度、▲：TEPA CSF 中濃度

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　組織内分布

雄性マウス及び雄性ラットに ^{32}P-チオテパ 2 mg/kg を単回静脈内投与したときの組織中放射能を測定した[文献 1)]。両動物種で、全ての評価組織（脾臓、腎臓、肝臓、精巣）の放射能量は投与後 2 分から 30 分で最大に達し、投与後 9 日でほぼ消失していた。薬物関連物質は速やかに臓器に分布し、蓄積性は低いものと考えられた。マウスの腎臓中放射能量がラットの約 4 倍高かった以外は、明らかな種差は認められなかった。

雄性ラットに ^{14}C-チオテパ 9 mg/kg を単回静脈内投与又は動脈内投与し、投与後 5 分の組織中放射能濃度を測定した[文献 4)]。投与後 5 分で放射能は広く組織に分布した。肺、腎臓、心臓、肝臓で高濃度であった。脳への分布も認められた。投与経路による分布の差異はわずかであった。

雌雄非担癌及び担癌ラットに ^{14}C-チオテパ 3 mg/kg を単回腹腔内投与し、投与後 30 分、1、2 時間の放射能組織分布を検討した[文献 5)]。非担癌ラットと担癌ラットで放射能の組織分布に差異は認められなかった。チオテパは広く組織に分布し、全ての評価組織（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。胃を除く全ての評価組織でチオテパ濃度は投与後 30 分で最大濃度に到達し、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。

イヌに ^{32}P-チオテパ 10 mg/head を単回静脈内投与したときの CSF 中及び脳内放射能量を測定した[文献 6)]。CSF 中及び脳内放射能量はほぼ同様の推移を示し、最高血中放射能量の 1/5 以下で投与後 1 時間より 8 時間までほぼ一定の値を示した。

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のチオテパ及び TEPA の CSF 中濃度を測定した[文献 3)]。測定結果を図 2.6.4- 2 に示した。CSF 中チオテパ濃度は投与

後 15 分で最大濃度に達した後に、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。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。また、CSF 中 TEPA 濃度は血漿中 TEPA 濃度とほぼ同様の推移を示し、投与後 1.5 時間で最大値に達し、投与後 8 時間まで緩やかに減少した。TEPA の CSF での AUC は 62 μg·min/mL で血漿での AUC（51 μg·min/mL）よりわずかに大きかった。チオテパと同様に TEPA も中枢に移行すると考えられた。

2.6.4.4.2　たん白結合

チオテパのたん白結合率はイヌ血漿で 0~10%、ヒトでは健常人の血清で 8%、がん患者の血清で 13%であった[文献 2) 7)]。

2.6.4.4.3　血球移行性

該当資料なし。

2.6.4.4.4　胎盤通過、胎児への移行

該当資料はないが、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た。

2.6.4.5　代謝（動物種間の比較）

2.6.4.5.1　In vivo 代謝

雄性マウス、雄性ラット、ウサギ及びイヌに ^{32}P-チオテパ 2 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中及び尿中代謝物を検討した[文献 1)]。主代謝物は、マウスでは無機リンであり、ラット、ウサギ及びイヌで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。

がん患者に ^{14}C-チオテパ 0.3 mg/kg を単回静脈内投与又は経口投与したときの尿中代謝物として TEPA が検出された[文献 8)]。

がん患者にチオテパ 40 mg/m^2 1 日 2 回静脈内投与したときの尿中代謝物を検討した[文献 9)]。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。尿中のアルキル化活性は、チオテパ及び同定した代謝物の合計で 54～100%であったことから、未同定のアルキル化活性を有する代謝物の存在が推測された。メルカプツール酸抱合体が尿中から検出されたことから、グルタチオン抱合体及びシステイン抱合体が存在する可能性が考えられたが、尿中では確認できず、これらの抱合体は生成したとしても胆汁中に排泄されるか、速やかにメルカプツール酸抱合体へ変換されると考えられた。

2.6.4.5.2　In vitro 代謝

ラット肝ミクロソームにチオテパを添加し、37℃でインキュベートしたときチオテパは

TEPA へ代謝された[文献 10)]。チオテパから TEPA への代謝に関与する CYP 分子種を同定するためにラット精製 CYP での代謝を検討した結果、ラットでは CYP2B1 及び CYP2C11 が関与することが示された。

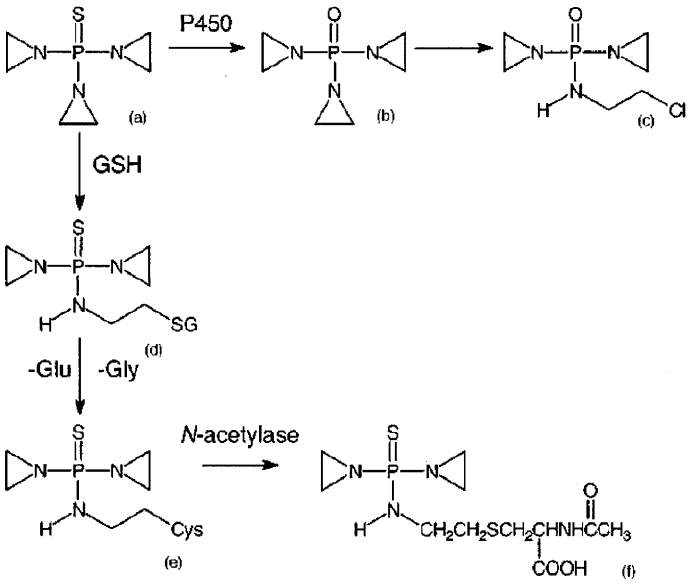
ヒト肝ミクロソームにチオテパを添加し、CYP 阻害剤の存在下又は非存在下での代謝物の生成及び関与する CYP 分子種を検討した[文献 11)]。また CYP 発現系による代謝についても検討した[文献 11)]。ヒト肝ミクロソーム中でチオテパは TEPA へ代謝された。チオテパから TEPA への代謝はケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）によって阻害された。またヒト CYP 発現系の検討では、CYP2B6、CYP3A4 によって TEPA が生成した。以上の結果から、ヒトでのチオテパから TEPA への代謝には CYP3A4 及び CYP2B6 が関与すると考えられた。

チオテパはグルタチオン及びヒトグルタチオン *S*-トランスフェラーゼの存在下でグルタチオン抱合体へ変換された[文献 12)]。

2.6.4.5.3　推定代謝経路

チオテパの推定代謝経路を図 2.6.4- 3 に示した。チオテパは CYP による酸化的脱硫反応を受け、TEPA へ代謝されると考えられた。TEPA が更にモノクロロ TEPA へと代謝されると考えられた。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た。

図 2.6.4- 3　チオテパの推定代謝経路[文献 13)]



(a)チオテパ、(b)TEPA、(c)モノクロロ TEPA、(d)グルタチオン抱合体、(e)システイン抱合体、(f)メルカプツール酸抱合体

2.6.4.5.4　肝代謝酵素に及ぼす影響

2.6.4.5.4.1　酵素阻害

ヒト肝ミクロソーム及びCYP発現系を用いてCYP分子種の酵素活性に対するチオテパの阻害能を検討した[文献14)]。チオテパ濃度0~100 μmol/Lの範囲でCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4活性に対する影響を評価した。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、Ki値は4.8 μmol/Lであった。その他のCYP分子種の活性に対する阻害は認められなかった。以上の結果から、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。

2.6.4.5.4.2　酵素誘導

該当資料なし。

2.6.4.6　排泄

雄性マウス、雄性ラット及びウサギに^{32}P-チオテパ2 mg/kgを単回静脈内投与したときの尿中への放射能の排泄を検討した[文献1)]。投与後18時間までの投与放射能の尿中への回収率はマウス及びラットでそれぞれ90%、70%であった。ウサギでは投与後74時間までの投与放射能の尿中への回収率は69%であった。

雌性イヌに^{14}C-チオテパ3 mg/kgを単回静脈内投与したときの尿中への放射能の排泄を検討した[文献8)]。投与後24時間までの投与放射能の尿中への回収率は75~85%であった。チオテパとしての放射能の回収率は0.2~0.3%であった。

雌性イヌにチオテパ3 mg/kgを単回静脈内投与又は6 mg/kgを単回経口投与したときの尿中への未変化体排泄を検討した[文献2)]。尿中未変化体排泄率は投与量の0.3～0.7%であった。TEPAとしての尿中への排泄率は投与量の8～15%であった。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

CYP2B1の誘導剤であるクロフィブラート又はフェノバルビタール処理した雌雄ラットでは、CYP2B1が誘導されることによって、チオテパからTEPAへの代謝が亢進し、その結果、チオテパの半減期が短縮し、TEPAの血漿中濃度が有意に増加した[文献10)]。

9L神経膠肉腫担癌ラットを用いた検討で、チオテパの腫瘍増殖抑制効果は、酵素誘導剤であるフェノバルビタールの併用で減弱し、代謝阻害剤であるSKF-525Aの併用によって増強した[文献15)]。

雌性イヌにSKF-525Aを前投与した後に、チオテパ3 mg/kgを静脈内投与したときの血漿中TEPA濃度は、SKF-525A未処理群と比較して有意に減少した[文献2)]。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当資料なし。

2.6.4.9 考察及び結論

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である 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、及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 の薬物代謝を阻害し、ヒト肝ミクロソームにおける Ki 値は 4.8 μmol/L であった。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。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。

2.6.4.10 図表

すべての図表は概要文中に掲載した。

2.6.4.11 参考文献

1) Craig AW, Fox BW, Jackson H. Metabolic studies of ^{32}P-labelled triethylenethiophosphoramide. Biochem Pharmacol. 1959;3:42-50.【4.3.08】
2) Mellett LB, Woods LA. The comparative physiological disposition of ThioTEPA and TEPA in the dog. Cancer Res. 1960;20(4):524-32.【4.3.09】
3) Strong JM, Collins JM, Lester C, Poplack DG. Pharmacokinetics of intraventricular and intravenous *N,N',N''*-triethylenethiophosphoramide (thiotepa) in rhesus monkeys and humans. Cancer Res. 1986;46(12 Pt 1):6101-4【4.3.10】
4) Boone IU, Rogers BS, Williams DL. Toxicity, metabolism, and tissue distribution of carbon^{14}- labeled *N,N',N''*-triethylenethiophosphoramide (Thio-TEPA) in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1962;4:344-53.【4.3.11】
5) Ruddon RW, Mellett LB. Distribution of C^{14}-labeled Thiotepa (NSC-6396) and its metabolites in normal and tumor-bearing rats. Cancer Chemother Rep. 1964;39:7-13.

【4.3.12】

6) 草間 悟、新井 正美、大城 勲. 抗癌剤投与経路に関する研究 Thio-TEPA-^{32}P について. 日本化学療法学会雑誌. 1961;9:402-3.【4.3.13】

7) Hagen B, Nilsen OG. The binding of thio-TEPA in human serum and to isolated serum protein fractions. Cancer Chemother Pharmacol. 1987;20(4):319-23.【4.3.14】

8) Mellett LB, Hodgson PE, Woods LA. Absorption and fate of C^{14}-labeled *N,N',N''*-triethylenethiophosphoramide (thio-TEPA) in humans and dogs. J Lab Clin Med. 1962;60:818-25.【4.3.15】

9) van Maanen MJ, Tijhof IM, Damen JMA, Versluis C, van den Bosch JJK, Heck AJR et al. A search for new metabolites of *N,N',N''*-triethylenethiophosphoramide. Cancer Res. 1999; 59(18):4720-4.【4.3.16】

10) Ng SF, Waxman DJ. *N,N',N''*-triethylenethiophosphoramide (thio-TEPA) oxygenation by constitutive hepatic P450 enzymes and modulation of drug metabolism and clearance in vivo by P450-inducing agents. Cancer Res. 1991;51(9):2340-5.【4.3.17】

11) Jacobson PA, Green K, Birnbaum A, Remmel RP. Cytochrome P450 isozymes 3A4 and 2B6 are involved in the in vitro human metabolism of thiotepa to TEPA. Cancer Chemother Pharmacol. 2002;49(6):461-7.【4.3.18】

12) Dirven HAAM, Dictus ELJT, Broeders NLHL, van Ommen B, van Bladeren PJ. The role of human glutathione *S*-transferase isoenzymes in the formation of glutathione conjugates of the alkylating cytostatic drug thiotepa. Cancer Res. 1995;55(8):1701-6.【4.3.19】

13) van Maanen MJ, Smeets CJM, Beijnen JH. Chemistry, pharmacology and pharmacokinetics of *N,N',N''*-triethylenethiophosphoramide (ThioTEPA). Cancer Treat Rev. 2000;26(4):257-68.【4.3.05】

14) Rae JM, Soukhova NV, Flockhart DA, Desta Z. Triethylenethiophosphoramide is a specific inhibitor of cytochrome P450 2B6: implications for Cyclophosphamide metabolism. Drug Metab Dispos. 2002;30(5):525-30.【4.3.20】

15) Chang TKH, Chen G, Waxman DJ. Modulation of thiotepa antitumor activity in vivo by alteration of liver cytochrome P450-catalyzed drug metabolism. J Pharmacol Exp Ther. 1995;274(1):270-5.【4.3.21】

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

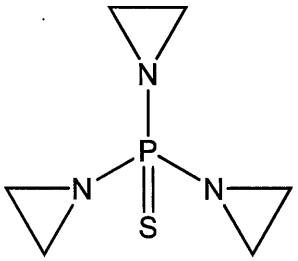
2.6.5　薬物動態試験概要表

大日本住友製薬株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 5
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 8
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 9
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 10
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 11
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 13
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験 14
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 15
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In vivo 16
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro 17
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 18
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害／誘導 19
2.6.5.12.1 酵素阻害 19
2.6.5.12.2 酵素誘導 19
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 20
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 21
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 22
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 23

【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

【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

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

表 2.6.5.1-1 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
吸収	雄性マウス／系統不明 雄性ラット／Wistar 系	^{32}P-チオテパ 2 mg/kg 単回静脈内投与	University of Manchester	公表論文	4-3	4.3.08
	雌性イヌ／雑種	3 mg/kg 単回静脈内投与 6 mg/kg 単回経口投与	University of Michigan	公表論文	4-3	4.3.09
	雄性サル／アカゲザル	0.9 mg/kg 単回静脈内投与	National Cancer Institute	公表論文	4-3	4.3.10
分布	雄性マウス／系統不明 雄性ラット／Wistar 系	^{32}P-チオテパ 2 mg/kg 単回静脈内投与	University of Manchester	公表論文	4-3	4.3.08
	雄性ラット／SD 系	^{14}C-チオテパ 9 mg/kg 単回静脈／動脈内投与	University of California	公表論文	4-3	4.3.11
	雌雄ラット／SD 系 雌雄担癌ラット／SD 系 ／ Walker 256 carcinosarcoma	^{14}C-チオテパ 3 mg/kg 単回腹腔内投与	University of Michigan	公表論文	4-3	4.3.12
	イヌ／性別・系統不明	^{32}P-チオテパ 10 mg/head 単回静脈内投与	東京大学	公表論文	4-3	4.3.13
	雄性サル／アカゲザル	0.9 mg/kg 単回静脈内投与	National Cancer Institute	公表論文	4-3	4.3.10
	In vitro 蛋白結合率／イヌ血漿／超遠心法	添加濃度：2 μg/mL	University of Michigan	公表論文	4-3	4.3.09

	In vitro 蛋白結合率／ヒト血清（健常人及びがん患者）／平衡透析法	^{14}C-チオテパ 添加濃度：1 μg/mL	University of Trondheim	公表論文	4-3	4.3.14
代謝	雄性マウス／系統不明 雄性ラット／Wistar 系 ウサギ／性別・系統不明 イヌ／性別・系統不明	^{32}P-チオテパ 2 mg/kg 単回静脈内投与	University of Manchester	公表論文	4-3	4.3.08
	ヒト／がん患者	^{14}C-チオテパ 0.3 mg/kg 単回静脈内／経口投与	University of Michigan	公表論文	4-3	4.3.15
	ヒト／がん患者	40 mg/m^2 1 日 2 回静脈内投与	University of Utrecht	公表論文	4-3	4.3.16
	In vitro 代謝試験／ラット肝ミクロソーム、ラット精製 CYP	添加濃度：0.1、1 mmol/L	Harvard Medical School	公表論文	4-3	4.3.17
	In vitro 代謝試験／ヒト肝ミクロソーム、ヒト CYP 発現系	添加濃度：20-100 μg/mL	University of Minnesota	公表論文	4-3	4.3.18
	In vitro 代謝試験／ヒト精製グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ	添加濃度：5 mmol/L	TNO Nutrition and Food Research Institute	公表論文	4-3	4.3.19
	In vitro CYP 阻害試験／ヒト肝ミクロソーム、ヒト CYP 発現系	添加濃度：0-100 μmol/L	Georgetown University Medical Center	公表論文	4-3	4.3.20
排泄	雄性マウス／系統不明 雄性ラット／Wistar 系 ウサギ／性別・系統不明	^{32}P-チオテパ 2 mg/kg 単回静脈内投与	University of Manchester	公表論文	4-3	4.3.08
	雌性イヌ／雑種	^{14}C-チオテパ 3 mg/kg 単回静脈内投与	University of Michigan	公表論文	4-3	4.3.15

	雌性イヌ／雑種	3 mg/kg 単回静脈内投与 6 mg/kg 単回経口投与	University of Michigan	公表論文	4-3	4.3.09
薬物動態学的薬物相互作用	雌雄ラット／Fischer 344／クロフィブラート又はフェノバルビタール処理	0.2 mg/kg 単回静脈内投与	Harvard Medical School	公表論文	4-3	4.3.17
	雄性担癌ラット／Fischer 344／9L 神経膠肉腫／フェノバルビタール又はSKF-525A 処理	5 mg/kg/日 12 又は 14 日間反復静脈内投与	Boston University	公表論文	4-3	4.3.21
	雌性イヌ／雑種／SKF-525A 処理	3 mg/kg 単回静脈内投与	University of Michigan	公表論文	4-3	4.3.09

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

該当資料なし。

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

表 2.6.5.3-1　単回投与試験一覧

試験系	被験物質／投与方法	主な結果	記載箇所
雄性マウス／系統不明 雄性ラット／Wistar 系	^{32}P-チオテパ 2 mg/kg 単回静脈内投与	投与後 2 分の血中放射能は、投与量の 10%（マウス）及び 14%（ラット）のみであり、速やかに血中から消失した。	4.3.08
雌性イヌ／雑種	チオテパ 3 mg/kg 単回静脈内投与 6 mg/kg 単回経口投与	静脈内投与では血漿中チオテパ濃度は投与後 30 分で約 1 μg/mL を示し、投与後 2 時間では 0.2 μg/mL まで低下した。経口投与ではチオテパは速やかに吸収され、静脈内投与と同様の血漿中濃度の推移を示し、速やかに消失した。血漿中 TEPA 濃度はチオテパ投与後 1.5 時間（静脈内投与）又は 2 時間（経口投与）で最大濃度に達した後に減少した。TEPA の血漿中からの消失はチオテパと比較して緩徐であった。	4.3.09
雄性サル／アカゲザル	チオテパ 0.9 mg/kg 単回静脈内投与	血漿中チオテパ濃度は投与後 15 分で約 1 μg/mL を示し、その後速やかに消失した。静脈内投与時の全身クリアランスは 37 mL/min/kg、平均滞留時間は 50 min、分布容積は 1.72 L/kg、AUC は 32 μg· min/mL であった。一方、血漿中 TEPA 濃度はチオテパ投与後 1 時間で最大値に達した後、投与後 8 時間まで緩やかに減少した。TEPA の AUC は 51 μg· min/mL で、チオテパを越える曝露が認められた。	4.3.10

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

該当資料なし。

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

表 2.6.5.5-1　分布試験一覧

試験系	被験物質／投与方法	主な結果	記載箇所
雄性マウス／系統不明 雄性ラット／Wistar 系	^{32}P-チオテパ 2 mg/kg 単回静脈内投与	両動物種で、全ての評価組織（脾臓、腎臓、肝臓、精巣）の放射能量は投与後 2 分から 30 分で最大に達し、投与後 9 日でほぼ消失していた。薬物関連物質は速やかに臓器に分布し、蓄積性は低いものと考えられた。マウスの腎臓中放射能量がラットの約 4 倍高かった以外は、明らかな種差は認められなかった。	4.3.08
雄性ラット／SD 系	^{14}C-チオテパ 9 mg/kg 単回静脈／動脈内投与	投与後 5 分で放射能は広く組織に分布した。肺、腎臓、心臓、肝臓で高濃度であった。脳への分布も認められた。投与経路による分布の差異はわずかであった。	4.3.11
雌雄ラット／SD 系 雌雄担癌ラット／SD 系／Walker 256 carcinosarcoma	^{14}C-チオテパ 3 mg/kg 単回腹腔内投与	非担癌ラットと担癌ラットで放射能の組織分布に差異は認められなかった。チオテパは広く組織に分布し、全ての評価組織（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。胃を除く全ての評価組織でチオテパ濃度は投与後 30 分で最大濃度に到達し、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。	4.3.12
イヌ／性別・系統不明	^{32}P-チオテパ 10 mg/head 単回静脈内投与	CSF 中及び脳内放射能量はほぼ同様の推移を示し、最高血中放射能量の 1/5 以下で投与後 1 時間より 8 時間までほぼ一定の値を示した。	4.3.13

表 2.6.5.5-1　分布試験一覧（続き）

試験系	被験物質／投与方法	主な結果	記載箇所
雄性サル／アカゲザル	0.9 mg/kg 単回静脈内投与	CSF 中チオテパ濃度は投与後 15 分で最大濃度に達した後に、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。CSF 中 TEPA 濃度は血漿 TEPA 中濃度とほぼ同様の推移を示し、投与後 1.5 時間で最大値に達し、投与後 8 時間まで緩やかに減少した。TEPA の CSF での AUC は 62 μg· min/mL で血漿での AUC（51 μg· min/mL）よりわずかに大きかった。	4.3.10

2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合

表 2.6.5.6-1　蛋白結合試験一覧

試験系	被験物質	主な結果	記載箇所
In vitro たん白結合率／イヌ血漿／超遠心法	チオテパ 添加濃度：2 μg/mL	イヌ血漿のたん白結合率は 0~10%であった。	4.3.09
In vitro たん白結合率／ヒト血清（健常人及びがん患者）／平衡透析法	^{14}C-チオテパ 添加濃度：1 μg/mL	ヒト血清のたん白結合率は健常人で 8%、がん患者で 13%であった。	4.3.14

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験

該当資料なし。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当資料なし。

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In vivo

表 2.6.5.9-1　In vivo 代謝試験一覧

試験系	被験物質／投与方法	主な結果	記載箇所
雄性マウス／系統不明 雄性ラット／Wistar 系 ウサギ／性別・系統不明 イヌ／性別・系統不明	^{32}P-チオテパ 2 mg/kg 単回静脈内投与	血漿中および尿中代謝物を検討した結果、主代謝物はマウスでは無機リンであり、ラット、ウサギ及びイヌで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。	4.3.08
ヒト／がん患者	^{14}C-チオテパ 0.3 mg/kg 単回静脈内／経口投与	尿中代謝物として TEPA が検出された。	4.3.15
ヒト／がん患者	チオテパ 40 mg/m^2 1 日 2 回静脈内投与	尿中代謝物として 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。	4.3.16

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro

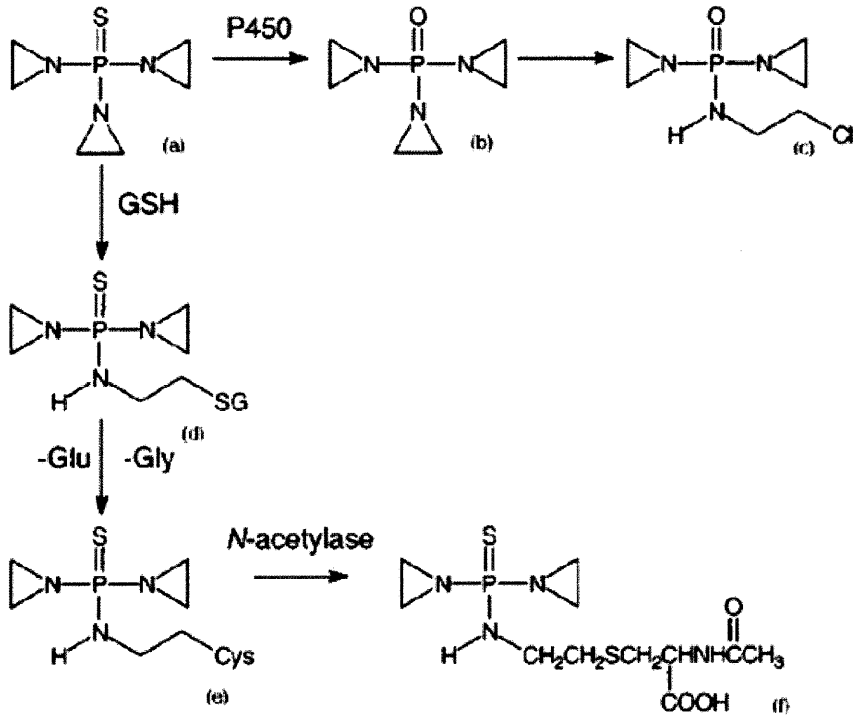
表 2.6.5.10-1　In vitro 代謝試験一覧

試験系	被験物質	主な結果	記載箇所
In vitro 代謝試験／ラット肝ミクロソーム、ラット精製 CYP	チオテパ 添加濃度：0.1、1 mmol/L	ラット肝ミクロソーム中でチオテパは TEPA へ代謝された。ラット精製 CYP2B1 及び CYP2C11 でチオテパは TEPA へ代謝された。	4.3.17
In vitro 代謝試験／ヒト肝ミクロソーム、ヒト CYP 発現系	チオテパ 添加濃度：20-100 μg/mL	ヒト肝ミクロソーム中でチオテパは TEPA へ代謝された。チオテパから TEPA への代謝はケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）によって阻害された。またヒト CYP 発現系の検討で CYP2B6、CYP3A4 によって TEPA が生成した。	4.3.18
In vitro 代謝試験／ヒト精製グルタチオン S-トランスフェラーゼ	チオテパ 添加濃度：5 mmol/L	チオテパはグルタチオン抱合体へ変換された。	4.3.19

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

記載箇所：4.3.05

図 2.6.5.11-1　推定代謝経路



(a)チオテパ、(b)TEPA、(c)モノクロロ TEPA、(d)グルタチオン抱合体、(e)システイン抱合体、(f)メルカプツール酸抱合体

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害／誘導

2.6.5.12.1 酵素阻害

表 2.6.5.12.1-1　酵素阻害試験一覧

試験系	被験物質	主な結果	記載箇所
In vitro CYP 阻害試験／ヒト肝ミクロソーム、ヒト CYP 発現系	チオテパ 添加濃度：0-100 μmol/L	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、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。	4.3.20

2.6.5.12.2 酵素誘導

該当資料なし。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

表 2.6.5.13-1　排泄試験一覧

試験系	被験物質／投与方法	主な結果	記載箇所
雄性マウス／系統不明 雄性ラット／Wistar 系 ウサギ／性別・系統不明	^{32}P-チオテパ 2 mg/kg 単回静脈内投与	投与後 18 時間までの投与放射能の尿中への回収率はマウス及びラットでそれぞれ 90%、70%であった。ウサギでは投与後 74 時間までの投与放射能の尿中への回収率は 69%であった。	4.3.08
雌性イヌ／雑種	^{14}C-チオテパ 3 mg/kg 単回静脈内投与	投与後 24 時間までの投与放射能の尿中への回収率は 75~85%であった。チオテパとしての放射能の回収率は 0.2~0.3%であった。	4.3.15
雌性イヌ／雑種	チオテパ 3 mg/kg 単回静脈内投与 6 mg/kg 単回経口投与	尿中未変化体排泄率は投与量の 0.3～0.7%であった。TEPA としての尿中排泄率は投与量の 8～15%であった。	4.3.09

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当資料なし。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

表 2.6.5.15-1　薬物相互作用試験一覧

試験系	被験物質／投与方法	主な結果	記載箇所
雌雄ラット／Fischer 344／クロフィブラート又はフェノバルビタール処理	チオテパ 0.2 mg/kg 単回静脈内投与	CYP2B1 の誘導剤であるクロフィブラート又はフェノバルビタール処理した雌雄ラットでは、CYP2B1 が誘導されることによって、チオテパから TEPA への代謝が亢進し、その結果、チオテパの半減期が短縮し、TEPA の血漿中濃度が有意に増加した。	4.3.17
雄性担癌ラット／Fischer 344／9L 神経膠肉腫／フェノバルビタール又は SKF-525A 処理	チオテパ 5 mg/kg/日 12 又は 14 日間反復静脈内投与	チオテパの腫瘍増殖抑制効果は、酵素誘導剤であるフェノバルビタールの併用で減弱し、代謝阻害剤である SKF-525A の併用によって増強した。	4.3.21
雌性イヌ／雑種／SKF-525A 処理	チオテパ 3 mg/kg 単回静脈内投与	SKF-525A を前投与した後に、チオテパ 3 mg/kg を静脈内投与したときの血漿中 TEPA 濃度は SKF-525A 未処理群と比較して有意に減少した。	4.3.09

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当資料なし。