トレアキシン点滴静注用 100mg

トレアキシン点滴静注用 25mg

に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンバイオ製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

シンバイオ製薬株式会社

トレアキシン点滴静注用 25 mg

トレアキシン点滴静注用 100 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部

（申請書等行政情報及び添付文書に関する情報）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

シンバイオ製薬株式会社

目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.2 慢性リンパ性白血病 3
1.5.3 慢性リンパ性白血病の治療方法と問題点 5
1.5.4 開発の経緯 6
1.5.4.1 品質に関する試験 6
1.5.4.2 非臨床に関する試験 7
1.5.4.3 臨床開発の経緯 7
1.5.4.4 当該申請効能以外の国内における開発状況 9
1.5.5 本剤の期待される有用性 9
1.5.6 まとめ 9
1.5.7 参考文献 11

図 表 目 次

表 1.5.2-1 改訂 Rai 病期分類 4
表 1.5.2-2 Binet 病期分類 4

図 1.5.3-1 CLL 治療のアルゴリズム 5
図 1.5.5-1 開発の経緯図 10

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

ベンダムスチン塩酸塩（以下本剤）は、ベンゾイミダゾールが有するプリン代謝拮抗作用とナイトロジェンマスタードが有するアルキル化作用を組み合わせることを意図してドラッグデザインされた[1,2]。

ベンダムスチンの作用機序は、米国国立がん研究所（NCI）における *in vitro* プロファイリングの結果、既存の抗腫瘍剤と異なることが明らかとなった。すなわち、NCI ヒト腫瘍細胞スクリーニングでは、試験した 55 種の細胞株における結果を用い COMPARE プログラムにより他剤との統計学的相関性を検討したところ、ベンダムスチンは NCI 化合物ライブラリー中、アルキル化剤を含むいずれの既知の化合物とも強い相関を示さなかった[3]。

非臨床薬理試験において、ベンダムスチンは従来のアルキル化剤に見られない多くの特徴を示した。本薬はヒトリコンビナント STAT3 ホモ二量体化を低濃度で阻害した。また他のアルキル化剤に比べ、本薬は DNA 二本鎖をより短時間で大量に、そして長時間にわたり損傷した。本薬により誘導された DNA 損傷は、通常のアルキル化剤と異なり、メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼの修復を受けないと考えられた。各種多剤耐性腫瘍細胞において、本薬の細胞障害活性は、いずれもそれらの感受性株と比べ軽度に減少したのみであることから、他の化学療法薬剤との交差耐性は低いと考えられた。殺細胞作用機序として、本薬は p53 依存性並びに非依存性に腫瘍細胞のアポトーシスを誘導すると共に、有糸分裂期チェックポイントの抑制を介し分裂期崩壊（mitotic catastrophe）を惹起すると推察された（初回承認時資料 2.4.1 項）。

さらに、本剤は、ヒト慢性 B 細胞性白血病細胞（HG-3 [CLL 細胞株]及び JVM-3 [前リンパ球性白血病細胞株]）に対して細胞傷害性を示し、HG-3 ヒト CLL 細胞異種移植マウスにおいても用量依存的に腫瘍増殖抑制作用を示した（2.4 項）。

欧州において、既治療の慢性リンパ性白血病（以下、CLL）患者を対象に第 I/II 相臨床試験（99CLL2E (DE)試験）及び第 I/II 相試験（99CLL2E (BG)試験）が、また未治療の CLL 患者を対象に第 III 相試験（02CLLIII 試験）が実施され、これら 3 試験の成績に基き本剤の追加適応症として CLL が承認され、2015 年 6 月現在、世界 71 ヵ国で販売されている。

本邦においては未だ CLL 治療に対する医療ニーズはあり、海外と同様に日本人 CLL 患者に対しても本剤は有用な治療法となりうると考え、20[redacted]年[redacted]月から国内第 II 相臨床試験（2012003 試験）を開始した。

1.5.2　慢性リンパ性白血病

CLL は単クローン性の CD5、CD23 陽性成熟 B 細胞が末梢血、骨髄、脾臓及びリンパ節に蓄積・増殖する腫瘍と定義され[4]、多くは緩徐な経過を示すが，一部に進行が速く，予後不良なものがみられる[5]。

血液中の白血球が増加しさらにその中で成熟したリンパ球が増加していれば(5,000/mm^{3}以上) CLL を疑う。末梢血像は大部分の症例で成熟リンパ球の形態を示す細胞の増加を認める。CLL 細胞の表面形質は一般に CD5 陽性, CD10 陰性及び CD23 陽性であり、典型例では診断は容易であるが、形態的あるいは表面マーカー上非典型例は診断困難な場合も少なくない[6]。

疾患の進行度を判定し治療方針を決定するために、改訂 Rai 分類[5, 7, 8](表 1.5.2-1)及び Binet 分類[5, 7, 8]（表 1.5.2-2）による病期分類によって病期が決定される。

薬物治療が適用される病期は、改訂 Rai 分類の高リスク（改訂 Rai 分類病期Ⅲ、Ⅳ期）あるいは Binet 分類の C 期または進行性 B 期の患者は治療の対象である。CLL は治癒困難であるが長期生存が可能であり，また高齢者が多いため，一部の若年者を除き治癒を目指すより症状緩和や白血病の病勢のコントロールが目的である[5]。

また、治療の開始時期は、海外のガイドライン[7, 9, 10, 11]を参考に決定されている[5]。

表 1.5.2-1 改訂 Rai 病期分類

改訂 Rai 分類	Rai 病期分類	分類規準	生存期間（中央値）
低リスク	0	末梢血リンパ球 ＞15,000/μL＋ 骨髄リンパ球 ＞40%	10 年以上
中間リスク	Ⅰ	病期 0＋ リンパ節腫脹	7 年
	Ⅱ	病期 0~Ⅰ ＋ 肝腫、脾腫（どちらかまたは両方）	
高リスク	Ⅲ	病期 0~Ⅱ ＋ 貧血（Hb＜11g/dL または Ht＜33%）	1.5~3 年
	Ⅳ	病期 0~Ⅲ ＋ 血小板< 10 万/μL	

注）

表 1.5.2-2 Binet 病期分類

病期	分類規準	生存期間（中央値）
A	Hb≧10 g/dL＋ 血小板 ≧10 万/μL＋ リンパ節腫大が 2 ヵ所以上	10 年以上
B	Hb≧10 g/dL＋ 血小板 ≧10 万/μL＋ リンパ節腫大が 3 ヵ所以上	7 年
C	Hb＜10 g/dL 又は 血小板 ＜10 万/μL、リンパ節腫大領域数は規定しない	1.5~2.5 年

なお、CLL は欧米では最も頻度の高い白血病であり、罹患率は 10 万人に 4.2 人とされているが 80 歳超での罹患率は 10 万人に 30 人超とされ、CLL 診断時の年齢（中央値）は 72 歳と高齢者に

多い[12]。本邦での罹患率は欧米に比べると低く、10 万人に約 0.5 人とされており[13]、厚生労働省の平成 23 年患者調査[14]によると非ホジキンリンパ腫（NHL）の総患者数は 52,000 人であり、NHL に占める CLL/小細胞性リンパ腫の割合が約 1.57%と算出される[15]ことから、本邦における CLL 患者数は約 820 人程度と推計される。

1.5.3　慢性リンパ性白血病の治療方法と問題点

CLL 治療アルゴリズム[5]を図 1.5.3-1 に示す。

CLL の活動性徴候がみられたり、進行期になった場合、多剤併用化学療法、免疫化学療法が可能であればフルダラビン（F）を含む化学療法［F＋シクロホスファミド（C）療法：FC 療法］、及びそれにリツキシマブ（R）の併用療法（R は CLL では国内適応外）を実施する[5]。

これらの治療に反応がある場合でも，染色体 17p 欠失のある場合は，予後不良であることが明らかであるため，同種造血幹細胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : allo-HSCT）を考慮する[5]。

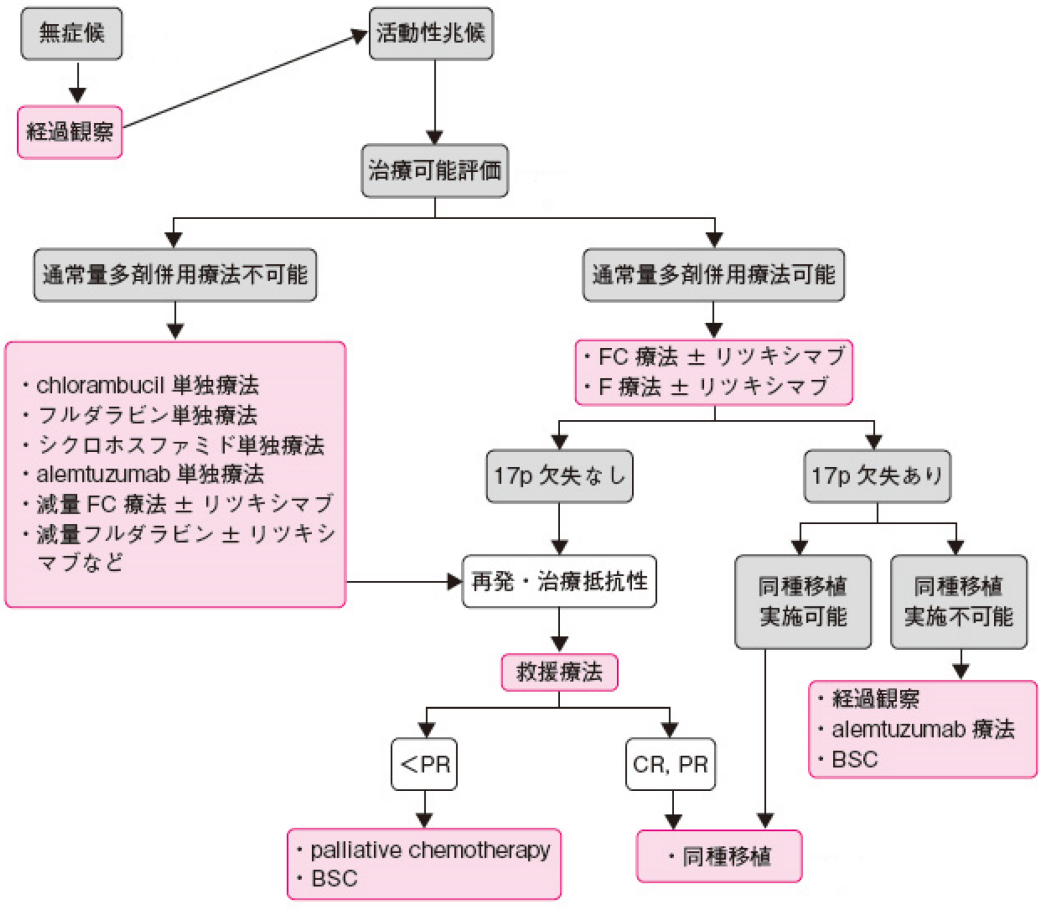


図 1.5.3-1 CLL 治療のアルゴリズム

多剤併用化学療法が不可能であればF単独療法や他のアルキル化剤などの単独療法や減量の多剤併用化学療法を考慮する。再発や治療抵抗性を示す場合は救援療法（best supportive care : BSC）を実施後，部分奏効若年者や染色体 17p 欠失を有する症例は同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）を考慮する[5]。

また，再発・難治例では欧米では alemtuzmab 療法が標準治療として実施されており、予後不良の染色体 17p 欠失例にも有効性が示されている[5]。

米国、欧州及び英国の最新診療ガイドライン中、CLL 療法に係る記載を以下に示す。

米国の診療ガイドラインである「National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guidelines in Oncology」の中で「Non-Hodgkin's Lymphoma Version 2. 2014」において、未治療及び再発/難治性 CLL 患者において本剤（70～90mg/m^2）と R の併用療法（BR 療法）が推奨されている[7]。

欧州における診療ガイドライン「Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up」において、染色体 17p 欠失がなく多剤併用療法可能な未治療の CLL 患者、及び染色体 17p 欠失がない再発/難治性の CLL 患者において BR 療法が推奨されている[12]。

英国における診療ガイドライン「Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic lymphocytic leukaemia」において、TP53 遺伝子異常がなく多剤併用療法が適さない未治療の CLL 患者の治療選択肢として本剤が推奨されている[16]。

本邦では、本剤単独又は BR 療法は未承認であるため、本邦においても未治療及び再発/難治性 CLL に対してより有用性の期待できる新たな選択肢を提供すべきであると考えた。

1.5.4　開発の経緯

1.5.4.1　品質に関する試験

今回の一部変更承認申請による効能・効果及び用法・用量の追加に伴い、ベンダムスチン塩酸塩として 25mg を含有する凍結乾燥注射剤「トレアキシン®点滴静注用 25 mg」（以下、本剤）を剤形追加することとした。

本剤は，1 バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 25 mg 及び賦形剤として D-マンニトール 30 mg を含有する凍結乾燥粉注射剤である.

原薬であるベンダムスチン塩酸塩は，水溶液中でモノヒドロキシ体（HP1）を生成するため、保存時に低水分量で安定性を維持するための最適な製剤として凍結乾燥製剤を開発した．添加剤である D-マンニトールは，凍結乾燥製剤を製するために汎用されおり，また，製造工程中で使用する注射用水及びエタノール（96%）も製剤製造において一般的に用いられる溶媒であり，毒性的な観点からも安全性に問題はない.

本剤の特性より，性状，水分含量，凍結乾燥品の溶解時間，確認試験（塩化物及びベンダムスチン），無菌試験（工程中のバイオバーデンを含む），エンドトキシン，類縁物質のプロファイル及び有効成分の定量を品質試験として設定した.

また、本剤の保存期間中の品質の変化を確認するために、安定性試験として長期保存試験及び加速試験を実施した。

1.5.4.2　非臨床に関する試験

効力を裏付ける試験として、ヒト慢性 B 細胞性白血病細胞（HG-3 [CLL 細胞株]及び JVM-3 [前リンパ球性白血病細胞株: PLL]）に対する本剤の細胞傷害性を、また HG-3 ヒト CLL 細胞異種移植マウスにおける本剤の腫瘍増殖抑制作用を検討した。

また、新たに得られた生殖発生毒性試験の結果、交配前より交配後に渡る雌雄ラットに対する本薬の投与により、用量依存的な着床前後での胚損失の増加、並びに生存胎児及び同腹児当たり平均生存胎児数の減少が認められた。さらに F0 母動物に対する妊娠中及び分娩後の本薬の投与により、母動物に用量依存的な体重、摂餌量、白血球数及びリンパ球数の減少がみられ、F1 出生児に用量依存的な体重減少がみられた。F1 出生児の学習能、記憶能、行動及び生殖に関するパラメータに影響はなかった。

1.5.4.3　臨床開発の経緯

1.5.4.3.1　欧州における臨床開発

1971 年、本薬は東ドイツ（当時）において Jenapharm 社によって販売が開始され，東西ドイツの統一後の 1992 年まで同社により，1993 年からは，Ribosepharm 社により販売が行われていた。Ribosepharm 社では、ドイツでの再評価並びに欧州諸国への承認申請のため、新 GCP ガイドラインに従って、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病を対象とした臨床試験を実施した。

ドイツにおいてそれまで承認されていた適応症（慢性リンパ性白血病、低悪性度非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキン病及び進行性乳がん）について、ドイツ連邦医薬医療用具研究所（BfArM）による再審査が行われた。その結果、2005 年 7 月に BfArM は低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫の 2 つの適応症を承認した。

この再評価結果に対し、ドイツアステラス社（旧藤沢ドイツ社）は、chlorambucil を比較対照薬に、慢性リンパ性白血病患者を対象とした 02CLLIII 試験のデータ提出を条件に承認を要望し、当該試験データをもって、2010 年 12 月に慢性リンパ性白血病の効能が承認された。現在、ドイツにおいては低悪性度非 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病の適応症で販売されている。

20■年■月、フルダラビン（以下、F）を含む既治療の CLL 患者を対象に第 I/II 相臨床試験（99CLL2E(DE)試験）がドイツで開始され、20■年■月に終了した。2001 年 3 月、F を含まない既治療の CLL 患者を対象に第 I/II 相試験（99CLL2E(BG)試験）がブルガリアで開始され、2002 年 9 月に終了した。さらに、未治療の CLL 患者を対象に第 III 相試験（02CLL III）が欧州 8 ヵ国

（ドイツ、ブルガリア、イタリア、スペイン、フランス、スウェーデン、オーストリア、英国）で 20■ 年■月に開始され、20■ 年■月に終了した。

欧州での開発権を有していた Mundipharma 社は、本剤の CLL 適応症取得のため、2007 年 9 月に分散審査方式によりドイツを参照国とした欧州 13 カ国（ドイツ、イギリス、フランス、イタリア、オーストリア、ベルギー、デンマーク、スペイン、フィンランド、アイルランド、ノルウェイ、ポーランド、ルクセンブルグ）に承認申請を行ない、2010 年 7 月にフランスで承認取得後、2011 年 10 月までに欧州 13 カ国のすべての国で承認を取得した。

1.5.4.3.2　米国における開発の経緯

米国での開発及び販売権を有していた Cepharon 社（現在 Teva 社）は、2007 年 8 月に CLL を適応症として本剤のオーファン指定及び優先審査指定を受け、欧州で実施された 02CLL III 試験成績をもって 2007 年 9 月に承認申請を行い、6 ヵ月後の 2008 年 3 月に承認を取得した。

1.5.4.3.3　国内における開発の経緯

本邦においては、2010 年 8 月 3 日開催の第 4 回から同年 11 月 10 日開催の第 6 回までの「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討の結果、医療上の必要性が高いという評価が得られたことから、2010 年 12 月 13 日付で厚生労働省より開発要請がなされた（医政研発 1213 第 1 号、薬食審査発 1213 第 1 号）。

さらに、2012 年 6 月 13 日には CLL を予定効能として厚生労働省より希少疾病用医薬品に指定された（指定番号(24 薬)第 273 号）。

その後、20■ 年■月 ■日に医薬品■■■■■■■■相談 ■■■■■ を実施し、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）から■■■■■■■■

1.5.4.4　当該申請効能以外の国内における開発状況

本剤に係る現在実施中及び計画中の臨床試験はない。

1.5.5　本剤の期待される有用性

本剤は、クロラムブシルと比較し高い奏効率を示し、かつ長期間にわたる奏効の持続が確認された。また、未治療及び既治療 CLL 患者に対し、同様な奏効率を示している。

発現した有害事象は、既にベンダムスチン塩酸塩の添付文書等で知られている範囲内の事象であり、適切な注意喚起及び対応を行うことにより、管理可能と考えた。

1.5.6　まとめ

本剤は「慢性リンパ性白血病」の治療薬として有用性が示された。これらの患者に対する新たな選択肢を提供すべきであると考え、以下の効能・効果及び用法・用量で承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

【効能・効果】（____追記）
1.再発又は難治性の下記疾患
　低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫
　マントル細胞リンパ腫

2.慢性リンパ性白血病

【用法・用量】（____追記）
1.再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2.慢性リンパ性白血病
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する.投与を 2 日間連日行い,26 日間休薬する.これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお,患者の状態により適宜減量する。

当申請を目的とした本剤の開発の経緯を図 1.5.5-1 に示した。

図 1.5.5-1　開発の経緯図



1.5.7　参考文献

1) Hirschberg E, Gellhorn A, Gump WS. Laboratory evaluation of a new nitrogen mustard, 2-[di-(2-chloroethyl) aminomethyl]benzimidazole and of other 2-chloroethyl compounds. Cancer Res. 1957;17:904-910.

2) Ozegowski W, Krebs D. ω-[Bis-(β-chlorethyl)-aminobenzimidazolyl-(2)]-propionic or butyric acids as potential cytostatic agents. J Prakt Chem. 1963;20:178-186.

3) Loeser R. Fujisawa Deutschland GmbH, Report No. F-DE-NCI/2004, 10 February 2004

4) 青木　定夫、造血器疾患　慢性リンパ性白血病、臨床血液 2014;55(2):213-222.

5) 5)　造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版, 一般社団法人 日本血液学会 編, 日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年度 WEB 版 I. 白血病、5. 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL): 105-116.

6) がんプロ.com、慢性リンパ性白血病 2009： ：http://www.gan-pro.com/.

7) National Comprehensive Cancer Network. The NCCN Clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines):Non-Hodgkin's Lymphoma (version 2. 2014).

8) Eichhorst B, Hallek M and Dreyling M. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2010; 21 (Supplement 5): v162–v164.

9) Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008 ; 111(12): 5446-5456

10) er D, Dearden C, Erem E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol.2004; 125(3): 294-317.

11) Cheson BD, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia : revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood. 1996; 87(12): 4990-4997.

12) Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2015; 26 (Supplement 5): v78–v84.

13) 薄井紀子, 急性および慢性リンパ性白血病. 日本内科学会雑誌. 2011; 100(7): 1817-1824l

14) 厚生労働省大臣官房統計情報部編, 総患者数, 性・年齢階級×傷病小分類別, 平成 23 年患者調査 上巻第 63 表: 2011.

15) Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001-2006, Pathol Int 2008;58: 174-182

16) Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, P Hillmen, et al. Guidelines on the diagnosis,

investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Heamatol 2012; 159: 541-564..