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 2 部(モジュール 2)：CTD の概要(サマリー)

2.4　非臨床試験の概括評価

シンバイオ製薬株式会社

目次

2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 5
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 5
2.4.2.2　副次的薬理試験 5
2.4.2.3　安全性薬理試験 5
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験 5
2.4.3　薬物動態試験 5
2.4.4　毒性試験 5
2.4.4.1　単回投与毒性試験 5
2.4.4.2　反復投与毒性試験 5
2.4.4.3　遺伝毒性試験 5
2.4.4.4　がん原性試験 6
2.4.4.5　生殖発生毒性試験 6
2.4.4.6　その他の毒性試験 7
2.4.5　総括及び結論 8
2.4.6　参考文献一覧 9

略号一覧

略語	内容及び算出法
CLL	Chronic lymphocytic leukemia, 慢性リンパ球性白血病
IC_{50}	50% inhibitory concentration, 50%阻害濃度
PLL	Prolymphocytic leukemia, 前リンパ球性白血病
SCID	Severe combined immunodeficiency, 重症複合免疫不全
T/C 値	Treatment group tumor volume/Control group tumor volume, 対照群腫瘍容積値に対する処置群腫瘍容積

2.4.1　非臨床試験計画概略

ベンダムスチン塩酸塩（以後、「ベンダムスチン」又は「本薬」と表す）の非臨床の薬物動態試験及び毒性試験に関しては、本邦において、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に対する効能取得時（2010 年 10 月 27 日付）に、既に評価されており、本申請に際し、新たに実施した試験はない。

薬理試験の成績も既に評価されているが、本申請に際し、ヒト慢性リンパ球性白血病（CLL）細胞株を用いた新たな試験結果が得られたことから、この薬理試験の結果を示す。

毒性試験の成績も既に評価されているが、米国においてベンダムスチンを開発している TEVA 社は、20■年■月に FDA と実施した「未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」の申請前相談において FDA から GLP 適合の生殖発生毒性試験の提出を求められ、当該試験を実施し、試験終了後に提出している。

本申請に際し、新たな試験結果が得られたことからこれらの生殖発生毒性試験の結果を添付した。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

In vitro 抗腫瘍作用として、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]）に対する細胞傷害性を検討した。本薬は、HG-3 細胞並びに JVM-3 細胞に対して用量依存性の細胞傷害性を示し、72 時間培養後の IC_{50} 値はそれぞれ 22.5 μM 及び 31.1 μM であった［■W-SBO-001 試験（4.2.1.1.17 項）参照］。

In vivo モデルとして HG-3 ヒト CLL 細胞異種移植マウスにおいて、ベンダムスチン 5、10、20 及び 40 mg/kg/日の 2 日間静脈内投与は、用量依存的に腫瘍増殖抑制作用を示し、試験 13 日目の T/C はそれぞれ 88.2%、90.4%、65.0%及び 18.0%であった［■R-SBO-002 試験（4.2.1.1.18 項）］参照］。

2.4.2.2　副次的薬理試験

該当なし

2.4.2.3　安全性薬理試験

該当なし

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし

2.4.3　薬物動態試験

該当なし

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　単回投与毒性試験

該当なし

2.4.4.2　反復投与毒性試験

該当なし

2.4.4.3　遺伝毒性試験

該当なし

2.4.4.4　がん原性試験

該当なし

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

GLP 適用試験として、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、トキシコキネティクス試験及びラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。トキシコキネティクス試験は、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験と同時に実施した。

【ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（トキシコキネティクス評価を含む）】本薬の 0、2.5、7.5 及び 12.5 mg/kg/日を 1 群雌雄各 25 匹の CD(SD)ラットに毎週 2 回連日で 30 分間静脈内投与した。雄の投与期間は交配前 5 週間から交配期間を経て剖検 4～5 日前までとし、計 18 回投与した。雌の投与期間は交配前 3 週間から交配期間を経て妊娠 11 日までとし、計 10～14 回投与した。雌は全例を妊娠 15 日に帝王切開した。トキシコキネティクス試験のため、初回投与時（雄では試験 0 日目及び雌では 12 日目）、雄の 8 回目投与時（試験 22 日目）及び雌の 4 回目投与時（試験 20 日目）の注入開始後 30 分（$C_{0.5hr}$）及び 1 時間（C_{1hr}）において、4 匹（/性/群）のラットから血液サンプルを採取した。本薬は、生殖能力・精子形成に対し影響しなかった。7.5 及び 12.5 mg/kg/日では精巣上体及び精巣上体尾部の重量の減少がみられた。12.5 mg/kg/日で着床前胚損失率の高値、7.5 及び 12.5 mg/kg/日で着床後胚損失率の高値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それぞれみられた。また、$C_{0.5hr}$ における血漿中本薬未変化体濃度は用量に依存して増加し、雌雄間あるいは各投与間に一貫した差は認められなかった。これらの試験結果より、生殖・胚毒性における無毒性量（NOAEL）は 2.5 mg/kg/日とした。［DS-2011-016 試験（4.2.3.5.1-1 項）参照］

【ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験】1 群 25 匹の妊娠 CD(SD)ラットに、本薬の 0、2.5、5、7.5 及び 12.5 mg/kg/日の用量で妊娠 7、8、14 及び 15 日並びに分娩後 7、8、14 及び 15 日の計 8 回反復静脈内投与した。全ての F0 母動物は、自然分娩させて分娩後 21 日まで F1 出生児を哺育させた。F1 出生児については、発育・分化に関する各種検査を実施し、性成熟に至るまで飼育した後、生殖能を評価するために交配・妊娠させ、胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した。F0 母動物における体重及び摂餌量への影響が 7.5 及び 12.5 mg/kg/日で認められ、12.5 mg/kg/日では、F1 出生児の離乳期での体重低下と関連していた。白血球数及びリンパ球数の低下、並びに病理組織学的所見に関連する腎臓相対重量の増加が 2.5、5、7.5 及び 12.5 mg/kg/日の F0 母動物で認められた。さらに好塩基球数の低下と網状赤血球数及び好中球数の増加が、12.5 mg/kg/日の F0 母動物で認められた。したがって、F0 母動物への全身毒性に関する NOAEL は、ベンダムスチン 2.5 mg/kg/日未満とした。F0 母動物の平均妊娠期間、平均着床痕及び着床後胚損失数、及び分娩プロセスは、いずれの用量レベルでも本薬投与による影響を受けなかった。F1 同腹生存胎児数及び出生後の生存は F0 母動物への本薬投与に影響されなかった。F1 雌における平均体重の低下は、2.5、5、7.5 及び 12.5 mg/kg/日で交配前に認められたが、妊娠中又は分娩後にはみられなかった。この体重減少にかかわらず、聴覚性驚愕反応、自発運動、学習能及び記憶能、

及び包皮分離と膣開口の到達齢は、離乳後の F1 世代において、F0 母動物への本薬投与の影響を受けなかった。F0 母動物への本薬投与に関連した死亡や所見は認められなかった。また、F1 生殖能力、妊娠期間、分娩プロセス、肉眼的所見、あるいは平均黄体、着床痕及び着床後胚損失数に対する影響も認められなかった。F2 出生児に関しては、平均出生児数、出生後 0 日目の生存率、出生後の生存、一般状態、平均体重、体重増加量、あるいは剖検所見に影響はみられなかった。したがって、F1 新生児毒性に関する NOAEL は 7.5 mg/kg/日とし、F1 雌雄の全身毒性、発生神経毒性及び生殖毒性、並びに F2 発生毒性に関する NOAEL は 12.5 mg/kg/日とした。［DS-2011-002 試験（4.2.3.5.3-1 項）参照］

2.4.4.6 その他の毒性試験

該当なし

2.4.5　総括及び結論

ヒト CLL 細胞株を用いた *in vitro* 及び *in vivo* での非臨床薬理試験において、ベンダムスチンは用量依存的な抗腫瘍作用を示した。

また、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。

これらベンダムスチンのラット生殖発生毒性試験結果に基づき、男性及び女性患者へのベンダムスチン投与の際には生殖能に対する潜在的リスクを、さらに、女性患者へのベンダムスチン投与の際には胎児に対する潜在的リスクを注意喚起する必要がある。

2.4.6 参考文献一覧

該当なし