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

（ベンダムスチン塩酸塩）

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

2. 6. 1 緒言

シンバイオ製薬株式会社

目次

2.6.1 緒言 3

2.6.1 緒言

ベンダムスチン塩酸塩の非臨床の薬理試験及び薬物動態試験の成績に関しては、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。

毒性試験に関しても、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の承申請時に提出した毒性試験成績により評価されている。しかしながら、米国においてベンダムスチン塩酸塩を開発している 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。

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（資料概要）

2.6.2 薬理試験の概要文

シンバイオ製薬株式会社

目次

2.6.2　薬理試験の概要文 3
2.6.2.1　まとめ 3
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 4
2.6.2.3　副次的薬理試験 6
2.6.2.4　安全性薬理試験 6
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用 6
2.6.2.6　考察及び結論 6
2.6.2.7　図表 7
2.6.2.8　参考文献 7

表目次

表 2.6.2-1 ベンダムスチンのヒト慢性 B 細胞性白血病細胞に対する増殖抑制効果 4

図目次

図 2.6.2-1　ベンダムスチン投与開始後 13 日目までの体重変化 5
図 2.6.2-2　HG-3 異種移植モデルにおける抗腫瘍効果 6

薬理試験の概要文

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

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）、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）の非臨床薬理試験の成績は既に評価されている。

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 2.6.2.2 に要約した。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　In vitro 抗腫瘍作用

2.6.2.2.1.1　ヒト慢性 B 細胞性白血病由来細胞に対する細胞増殖抑制作用

［14W-SBO-001 試験（4.2.1.1.17 項）］

ベンダムスチンの、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 *in vitro* における抗腫瘍作用を検討した。腫瘍細胞を約 4,000（HG-3）あるいは 8,000（JVM-3）細胞/ウェルの密度で培養し、種々濃度の本薬を含む培地で 72 時間培養後、代謝的活性がみられる細胞数を MTS アッセイにより測定した。

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、IC_{50} 値はそれぞれ 22.5 μM 及び 31.1 μM であった（表 2.6.2-1）。

表 2.6.2-1 ベンダムスチンのヒト慢性 B 細胞性白血病細胞に対する増殖抑制効果

細胞	癌腫	IC_{50} (μM)
HG-3	慢性リンパ球性白血病	22.5
JVM-3	前リンパ球性白血病	31.1

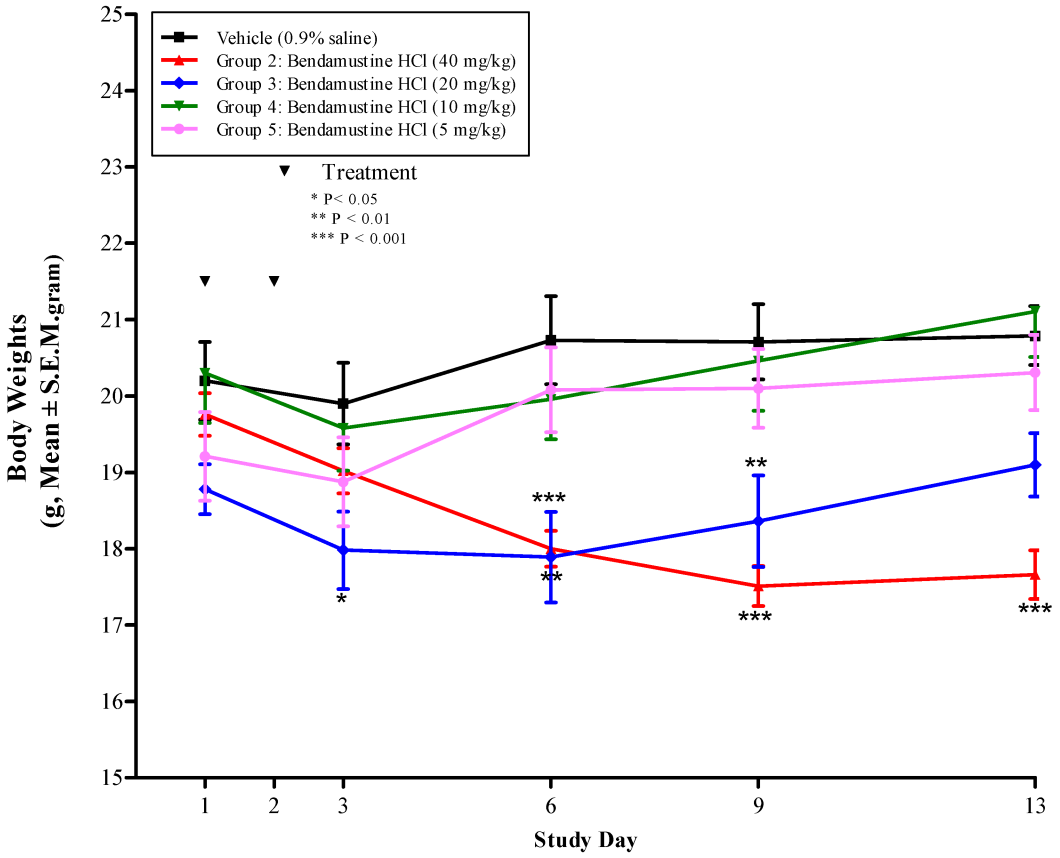
2.6.2.2.2　In vivo 抗腫瘍作用

2.6.2.2.2.1　ヒト慢性リンパ球性白血病細胞異種移植マウスに対する効果

［14R-SBO-002 試験（4.2.1.1.18 項）］

HG-3 ヒト CLL 細胞（1×10^7 細胞）を雌 SCID-Beige マウス（11 週齢）へ皮下接種し、腫瘍が 102～109 mm^3 の大きさに達した時点で、各群 10 例の 5 試験群に無作為に割り付けた。第 1 群の動物は対照とし溶媒（生理食塩水）を、第 2、3、4 及び 5 群の動物にはベンダムスチン 40、20、10 及び 5 mg/kg を試験 1 日目及び 2 日目に 1 日 1 回静脈内投与した。投与開始後、腫瘍容積及び体重を試験 30 日目まで週 2 回測定し、最初の安楽死例が認められた試験 13 日目まで、溶媒群に対する有意差を分散分析（ANOVA）により評価した。腫瘍容積は、長径（a）及び短径（b）を測定し、計算式:（$a \times b^2$）/2 により算出した。全群とも腫瘍容積が 2,000 mm^3 に達した個体は安楽死させた。

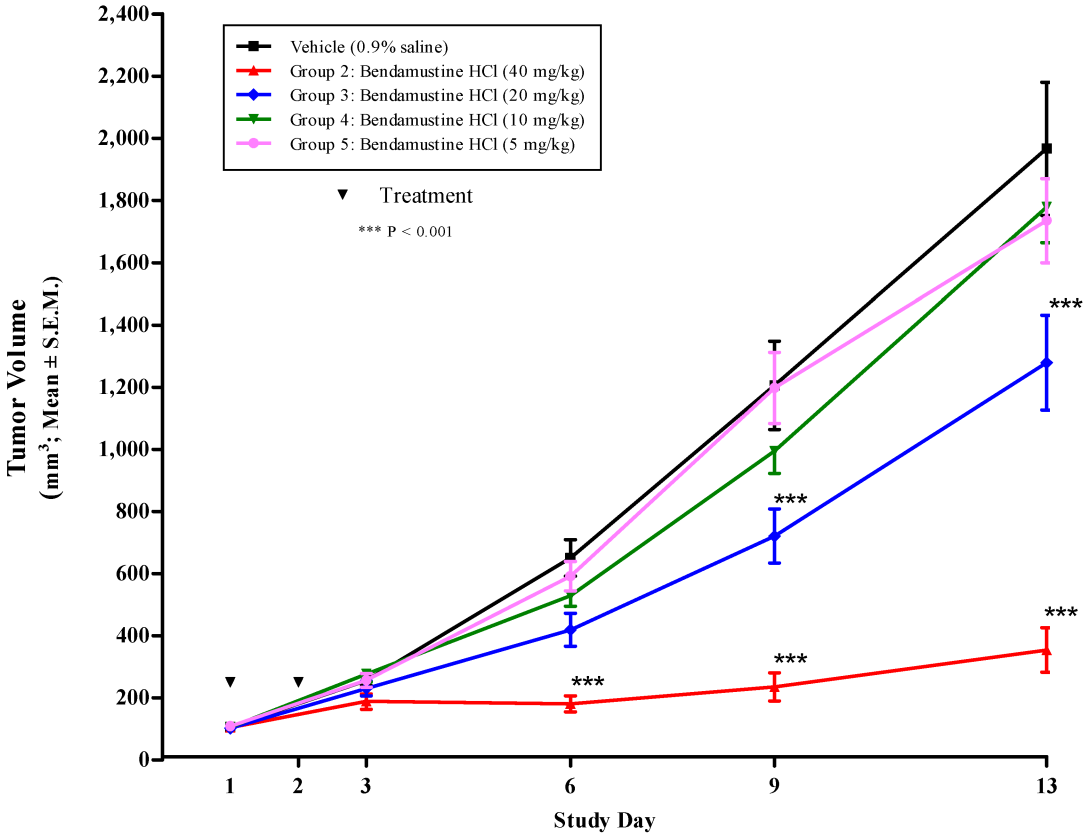
腫瘍増大によるとみられる死亡が、溶媒群とベンダムスチン 5 mg/kg 群の各 1 例に認められた（それぞれ試験 15 日目と 17 日目）。試験期間中を通じて、溶媒投与群と比較してベンダムスチン 20 及び 40 mg/kg 群でそれぞれ試験 3 日目および試験 6 日目以降、有意な体重減少が認められた（図 2.6.2-1）。20 mg/kg 群では試験 13 日目までに回復が認められたが、40 mg/kg 群では投与前と比べて約 10%の有意な体重減少が持続した。



（値は平均値±標準誤差を示す）

図 2.6.2-1　　ベンダムスチン投与開始後 13 日目までの体重変化

また、試験 13 日目までの各群の腫瘍増殖曲線を図 2.6.2-2 に示す。ベンダムスチンの用量依存的な腫瘍増殖の抑制が認められ、腫瘍容積は対照群と比べて 40 mg/kg 群で試験 6 日目から 13 日目まで、また 20 mg/kg 群で 9 日目から 13 日目までそれぞれ有意に低かった（P＜0.001）。試験 13 日目の T/C%（= 投与群腫瘍容積／対照群腫瘍容積 × 100）はベンダムスチン 5、10、20 及び 40 mg/kg/日群で 88.2%、90.4%、65.0%及び 18.0%であった。



（値は平均値±標準誤差を示す）

図 2.6.2-2　　HG-3 異種移植モデルにおける抗腫瘍効果

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

該当なし

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

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。

2.6.2.7 図表

図表は、本文の適切な箇所に表示した。

2.6.2.8 参考文献

該当なし

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（資料概要）

2.6.3 薬理試験概要表

シンバイオ製薬株式会社

目次

2.6.3.1 薬理試験： 一覧表 3
2.6.3.4 安全性薬理試験 3

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：　一覧表

被験物質：Bendamustine hydrochloride

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number	Location in CTD
Primary pharmacodynamics					
Non-GLP In Vitro Evaluation of Bendamustine as a Single Agent on HG-3 and JVM-3 Chronic B-Cell Leukemia Cell Lines and Calculation of IC_{50}	Human tumor cell lines	*In Vitro*	BTS Research	14W-SBO-001	4.2.1.1.17
Non-GLP In Vivo Evaluation of Bendamustine as a Single Agent in the Hg-3 Xenograft (Human Chronic B-Cell Lymphocytic Leukemia) SCID Beige Mouse Model	HG-3 human xenograft in SCID mice	Intravenous injection at 5, 10, 20 and 40 mg/kg/day, day 1 and 2	BTS Research	14R-SBO-002	4.2.1.1.18

GLP = Good Laboratory Practice

2.6.3.4　安全性薬理試験

該当なし