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事項
一部変更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)

2.2 緒言

シンバイオ製薬株式会社

目次

2.2 緒言 3

2.2 緒言

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。

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。

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）。

本邦においてトレアキシン点滴静注用 100mg は、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（以下、L-NHL）及びマントル細胞リンパ腫（以下、MCL）の治療薬として 2010 年 10 月 27 日に製造販売承認を取得し、同年 12 月より販売している。さらに、慢性リンパ性白血病（以下、CLL）の治療薬として 2016 年 8 月 26 日に製造販売承認事項一部変更承認を取得している。トレアキシン点滴静注用 25mg は、同点滴静注用 100mg の規格違い品目として 2016 年 9 月 28 日に製造販売承認を取得している。

今回申請する適応症は、未治療の L-NHL 及び MCL である。投与量及び投与方法は、他の抗悪性腫瘍剤と併用して、本剤 90 mg/m^2 を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注し、この投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する投与スケジュールである。

本申請において、国内で実施した第 II 相臨床試験（2011002 試験）ならびに海外で実施した第 III 相臨床試験成績（NHL 1-2003 試験、C18083/3064/NL/MN 試験）により、本剤とリツキシマブの併用は、未治療の L-NHL 患者に対する臨床的有用性を示した。また、ドイツで実施した第 III 相臨床試験（NHL 1-2003 試験）では、無増悪生存期間において、標準的な治療と位置付けられる R-CHOP に比べ優越性が認められた（2.5.4 項）。

安全性については、本剤単独投与に比べ、リツキシマブ併用による新たに注意喚起を必要とする有害事象は認められなかった。また、発現した有害事象は、適切な処置ならびに

経過観察により管理可能であり、国内臨床試験では死亡例も発生していない。これらのことから、対象疾患の重篤性を考慮すると、安全性の問題は許容しうる範囲と考えた（2.5.5 項）。

本剤は、再発又は難治性のみならず、未治療の L-NHL 及び MCL 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、承認事項一部変更承認申請を行うこととした。