

## 審査報告書

平成 31 年 2 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] トレアキシン点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg  
[一 般 名] ベンダムスチン塩酸塩  
[申 請 者] シンバイオ製薬株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 9 月 26 日  
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 25 mg 又は 100 mg を含有する用時溶解注射剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品（10）その他の医薬品（再審査期間中のもの）  
[特 記 事 項] 「再生医療等製品の処置薬に係る承認事項一部変更承認申請の取扱いについて」（平成 30 年 8 月 27 日付け事務連絡）に基づく承認申請  
迅速審査（平成 30 年 10 月 16 日付け薬生薬審発 1016 第 13 号、平成 30 年 10 月 16 日付け薬生薬審発 1016 第 14 号）  
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

1. 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
2. 慢性リンパ性白血病
3. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

（下線部追加）

### [用法及び用量]

1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫  
(1) 抗 CD20 抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m<sup>2</sup>（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。

(2) 単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として  $120 \text{ mg/m}^2$ （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. マントル細胞リンパ腫

(1) 未治療の場合

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として  $90 \text{ mg/m}^2$ （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。

(2) 再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として  $120 \text{ mg/m}^2$ （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。

## 3. 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  $100 \text{ mg/m}^2$ （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。

## 4. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

（下線部追加）

## 審査報告

平成 31 年 2 月 4 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

|             |                                                                             |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| [販 売 名]     | トレアキシシン点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg                                            |
| [一 般 名]     | ベンダムスチン塩酸塩                                                                  |
| [申 請 者]     | シンバイオ製薬株式会社                                                                 |
| [申請年月日]     | 平成 30 年 9 月 26 日                                                            |
| [剤形・含量]     | 1 バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 25 mg 又は 100 mg を含有する用時溶解注射剤                             |
| [申請時の効能・効果] | 1. 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<br>2. 慢性リンパ性白血病<br>3. <u>再生医療等製品の前処置</u> |

(下線部追加)

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [申請時の用法・用量] | <p>1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>(1) 抗 CD20 抗体併用の場合</p> <p>通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m<sup>2</sup> (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。</p> <p>(2) 単独投与の場合 (再発又は難治性の場合に限る)</p> <p>通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m<sup>2</sup> (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。</p> <p>2. マントル細胞リンパ腫</p> <p>(1) 未治療の場合</p> <p>リツキシマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m<sup>2</sup> (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。</p> <p>(2) 再発又は難治性の場合</p> |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m<sup>2</sup>（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。

### 3. 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<sup>2</sup>（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。

### 4. 再生医療等製品の前処置

承認された再生医療等製品の用法及び用量に基づき使用する。

（下線部追加）

## 1. 総合評価

今般、再生医療等製品であるキムリア点滴静注の前処置として、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、エトポシド、シタラビン及びベンダムスチン塩酸塩を用いたリンパ球除去化学療法を実施することが推奨されると判断された（「平成31年2月4日付け審査報告書 キムリア点滴静注」参照）。

添付文書による注意喚起が製造販売後に適切に実施され、また、ベンダムスチン塩酸塩の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のよう<sup>1</sup>に整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、ベンダムスチン塩酸塩の用法・用量の詳細については、再生医療等製品であるキムリア点滴静注の用法及び用量又は使用方法に設定する。また、再審査期間は残余期間（平成32年10月26日まで）と設定する。

なお、本承認事項一部変更承認申請は、「再生医療等製品の<sup>2</sup>前処置薬に係る承認事項一部変更承認申請の取扱いについて」（平成30年8月27日付け事務連絡）に基づくものである。

### [効能・効果]（下線部追加）

1. 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
2. 慢性リンパ性白血病
3. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

### [用法・用量]（下線部追加）

1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

#### （1）抗 CD20 抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m<sup>2</sup>（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。

#### （2）単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m<sup>2</sup>（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. マントル細胞リンパ腫

### （1）未治療の場合

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m<sup>2</sup>（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。

### （2）再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m<sup>2</sup>（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。

### 3. 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<sup>2</sup>（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。

### 4. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

#### [警告]（変更なし）

- (1) 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- (2) 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

#### [禁忌]（変更なし）

- (1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

#### [効能・効果に関連する使用上の注意]（変更なし）

未治療の低悪性度 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並びに慢性リンパ性白血病「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと

#### [用法・用量に関連する使用上の注意]（変更なし）

- (1) 抗 CD20 抗体の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。また、併用する抗 CD20 抗体の添付文書を熟読すること。
- (2) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

| 投与間隔又は投与量の調節   |                                                                                                                                                                                                                                                               | 指標                                                                    |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 休薬             | 次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。                                                                                                                                                                                                                  | 好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 以上<br>及び<br>血小板数 75,000/mm <sup>3</sup> 以上 |
| 減量<br>又は<br>中止 | 治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。                                                                                                                                                                 | 好中球数 500/mm <sup>3</sup> 未満<br>又は<br>血小板数 25,000/mm <sup>3</sup> 未満   |
|                | 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンントル細胞リンパ腫の場合                                                                                                                                                                                                                           |                                                                       |
|                | <ul style="list-style-type: none"> <li>前サイクル投与量 120 mg/m<sup>2</sup> の場合：90 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>前サイクル投与量 90 mg/m<sup>2</sup> の場合：60 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>前サイクル投与量 60 mg/m<sup>2</sup> の場合：投与中止</li> </ul> なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 |                                                                       |
|                | 慢性リンパ性白血病の場合                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                       |
| 減量<br>又は<br>中止 | <ul style="list-style-type: none"> <li>前サイクル投与量 100 mg/m<sup>2</sup> の場合：75 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>前サイクル投与量 75 mg/m<sup>2</sup> の場合：50 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>前サイクル投与量 50 mg/m<sup>2</sup> の場合：投与中止</li> </ul> なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 |                                                                       |
|                |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                       |
|                |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                       |
|                |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                       |

- (4) 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

| 投与間隔又は投与量の調節   |                                                                                                                                                                                                                                                               | 指標                                                                            |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 休薬             | 次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。                                                                                                                                                                                                                      | Grade 2 <sup>注</sup> 以下の非血液毒性<br>総ビリルビン：2.0 mg/dL 未満<br>血清クレアチニン：2.0 mg/dL 未満 |
| 減量<br>又は<br>中止 | 治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。                                                                                                                                                                  | Grade 3 <sup>注</sup> 以上の非血液毒性                                                 |
|                | 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンントル細胞リンパ腫の場合                                                                                                                                                                                                                           |                                                                               |
|                | <ul style="list-style-type: none"> <li>前サイクル投与量 120 mg/m<sup>2</sup> の場合：90 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>前サイクル投与量 90 mg/m<sup>2</sup> の場合：60 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>前サイクル投与量 60 mg/m<sup>2</sup> の場合：投与中止</li> </ul> なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 |                                                                               |
|                | 慢性リンパ性白血病の場合                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                               |
| 減量<br>又は<br>中止 | <ul style="list-style-type: none"> <li>前サイクル投与量 100 mg/m<sup>2</sup> の場合：75 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>前サイクル投与量 75 mg/m<sup>2</sup> の場合：50 mg/m<sup>2</sup> に減量</li> <li>前サイクル投与量 50 mg/m<sup>2</sup> の場合：投与中止</li> </ul> なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 |                                                                               |
|                |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                               |
|                |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                               |
|                |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                               |

注：NCI-CTCAE Version 4.0

- (5) 1 日用量の調製方法

100 mg 製剤の場合には 1 バイアルあたり 40 mL、25 mg 製剤の場合には 1 バイアルあたり 10 mL の注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を 250 mL に調製すること。

以上