

審査報告書

令和4年1月12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液 100 mg/4 mL
[一 般 名] ベンダムスチン塩酸塩水和物
[申 請 者] シンバイオ製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 令和3年5月7日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（4 mL）中にベンダムスチン塩酸塩水和物 104.6 mg（ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg）を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病、並びに再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する 10 分間投与に係る用法・用量の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、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、下記の承認条件を付した上で、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]

- 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
- 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
- 慢性リンパ性白血病
- 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

（変更なし）

[用法及び用量]

- <低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫>
- 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^2 （体表面積）を 1 日 1 回 10 分又は 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。

○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^2 （体表面積）を 1 日 1 回 10 分又は 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。

<マントル細胞リンパ腫>

○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^2 （体表面積）を 1 日 1 回 10 分又は 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。

○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^2 （体表面積）を 1 日 1 回 10 分又は 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。

<再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫>

○リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m^2 （体表面積）を 1 日 1 回 10 分又は 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、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○リツキシマブ（遺伝子組換え）及びボラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）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^2 （体表面積）を 1 日 1 回 10 分又は 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、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<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 10 分又は 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。

<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）

[承認条件]

慢性リンパ性白血病：

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 3 年 11 月 25 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液 100 mg/4 mL
[一 般 名]	ベンダムスチン塩酸塩水和物
[申 請 者]	シンバイオ製薬株式会社
[申請年月日]	令和 3 年 5 月 7 日
[剤形・含量]	1 パイアル (4 mL) 中にベンダムスチン塩酸塩水和物 104.6 mg (ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg) を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	○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 ○再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ○慢性リンパ性白血病 ○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置 (変更なし)
[申請時の用法・用量]	<低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫> ○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 ² (体表面積) を 1 日 1 回 <u>10 分間又は 1 時間</u> 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。 ○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 ² (体表面積) を 1 日 1 回 <u>10 分間又は 1 時間</u> 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。 <マントル細胞リンパ腫> ○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 ² (体表面積) を 1 日 1 回 <u>10 分間又は 1 時間</u> 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。 ○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/m²（体表面積）を 1 日 1 回 10 分間又は 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。

＜再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫＞

○リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 10 分間又は 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、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○リツキシマブ（遺伝子組換え）及びポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）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/m²（体表面積）を 1 日 1 回 10 分間又は 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、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜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/m²（体表面積）を 1 日 1 回 10 分間又は 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。

＜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）

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	20
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

BEN は、ナイトロジェンマスタードのアルキル化作用とベンゾイミダゾールのプリン代謝拮抗作用を期待して、旧東ドイツ Jenapharm 社により創製されたナイトロジェンマスタード構造を有するベンゾイミダゾール誘導体である。BEN は、アポトーシスの誘導及び有糸分裂期チェックポイントの抑制を介した分裂期崩壊の誘導により、細胞傷害作用を発現すると考えられている（Clin Cancer Res 2008; 14: 309-17）。

本邦では、BEN は、2010 年 10 月に「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」、2016 年 8 月に「慢性リンパ性白血病」、2016 年 12 月に「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」、2019 年 3 月に「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」及び 2021 年 3 月に「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

本剤の 10 分間投与に対する臨床開発として、海外において、米国 Eagle Pharmaceuticals 社により、再発又は難治性の造血器悪性腫瘍（CLL を除く）及び進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（1301 試験）が、2013 年 11 月から実施された。

米国では、1301 試験に基づき、2015 年 2 月に再発又は難治性の低悪性度 B-NHL、及び CLL に対する 10 分間投与の用法・用量を追加する承認申請が行われ、2015 年 12 月に承認されている。

なお、2021 年 10 月時点において、本剤は 10 分間投与に係る用法・用量にて米国のみで承認されている。

本邦においては、申請者により、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者、並びに再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした第 I / II 相試験（18001 試験）が、2019 年 4 月から実施された。

今般、18001 試験を主要な試験成績として、低悪性度 B-NHL、MCL 及び CLL、並びに再発又は難治性の DLBCL に対する本剤の 10 分間投与に係る用法・用量を追加する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるが、既承認の用法・用量と比較して、本剤の10分間投与時における調製液中のBEN濃度が高くなることから、当該投与時の安全性評価を目的として、ウサギを用いた単回投与局所刺激性試験及びヒト全血を用いた溶血性試験が新たに実施された。なお、特に記載のない限り、溶媒として生理食塩液が用いられた。

5.1 局所刺激性試験

ウサギを用いた静脈又は血管周囲局所刺激性試験が実施された（表1）。本剤を血管周囲に投与した場合、刺激性を示唆する異常所見が認められた。

表1 局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄 ウサギ (NZW)	本剤： BEN 5.6 mg/mL ^{a)} 耳介辺縁静脈内に10分間かけて単回投与（投与量：5 mg/kg） BEN 5.6 mg/mL ^{a)} 耳介辺縁血管周囲に単回投与（投与液量：0.25 mL） 評価：投与1、24、48、72及び96時間後	本剤： 【静脈内】 局所刺激性なしと判断 【血管周囲】 紅斑、挫傷、痂皮、赤色化、浮腫/コラーゲン変性、出血、混合型炎症、表皮膿疱、びらん/潰瘍、表皮過形成。局所刺激性ありと判断	4.2.3.6-1
	FD製剤： 投与部位及び評価方法は本剤群と同様 BEN 0.6 mg/mL ^{b)} を本剤群と同投与量（5 mg/kg）で耳介辺縁静脈内に30分間かけて単回投与、及び耳介辺縁血管周囲に同投与液量（0.25 mL）で単回投与	FD製剤： 【静脈内】 局所刺激性なしと判断 【血管周囲】 局所刺激性なしと判断	

a) 10分間投与時のBEN濃度に相当する濃度、b) 1時間投与時のBEN濃度に相当する濃度

5.2 その他の試験

5.2.1 *in vitro* 溶血性試験

ヒト全血を用いた*in vitro* 溶血性試験が実施され、本剤のヒト全血に対する溶血性は陰性と判断された（表2）。

表2 *in vitro* 溶血性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト全血	本剤： ヒト全血にBEN 0 ^{a)} 、0.7、2.2、4.0及び5.6 ^{b)} mg/mL（最終濃度：0、0.47、1.1、2.0及び2.8 mg/mL）を添加し、37℃で約30分培養後、遠心分離して得た上清中ヘモグロビン濃度を測定	本剤： 溶血性なし	4.2.3.7.7-1
	FD製剤： BEN 0 ^{c)} 、0.61 ^{d)} mg/mL（最終濃度：0、0.41 mg/mL）で本剤群と同様に評価	FD製剤： 溶血性なし	

a) 10% (v/v) プロピレングリコール、5 mg/mL アルファチオグリセリン、マクロゴール 400、b) 10分間投与時のBEN濃度に相当する濃度、c) 8.5 mg/mL D-マンニトール、d) 1時間投与時のBEN濃度に相当する濃度

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本剤の毒性に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

5.R.1 局所刺激性について

申請者は、本剤の局所刺激性について、以下のように説明している。

本剤のウサギを用いた局所刺激性試験の成績から、本剤 10 分間投与時の BEN 濃度において、本剤が血管外に漏出した場合には顕著な刺激が生じる可能性があると考ええる。しかしながら、当該試験において血管周囲投与時に認められた変化には組織修復像が認められ、可逆的であると考えること等を考慮すると、本剤による局所刺激性が臨床使用時において安全性上の問題となる可能性は低く、注射部位における安全性は、既承認の 1 時間投与と同様の注意喚起により管理可能と考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

局所刺激性試験の成績を考慮すると、本剤 10 分間投与時の BEN 濃度において、本剤が血管外へ漏出した場合、局所刺激性を有すると考える。局所刺激性に対するヒトへの忍容性及び注射部位の安全性は、臨床試験における注射部位の有害事象の発現状況等を踏まえて検討することが適切であり、当該検討結果については 7.R.2.2 に記載する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿における BEN の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は 10 ng/mL¹⁾ であった。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における BEN の PK は、本剤及び FD 製剤単独投与時、並びに本剤/RIT 投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2-1 : 18001 試験<2019 年 4 月～2020 年 9 月>）

①未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者 31 例、並びに②再発又は難治性の DLBCL 患者 6 例（PK 解析対象は①及び②で各 6 例）を対象に、本剤 10 分間投与時の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、①未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者では、1 サイクルを 28 日間として、RIT²⁾ との併用で、本剤 90 mg/m² を各サイクルの第 1 及び 2 日目、並びに②再発又は難治性の DLBCL 患者では、1 サイクルを 21 日間として、RIT³⁾ との併用で、本剤 120 mg/m² を各サイクルの第 2 及び 3 日目にそれぞれ 10 分間かけて静脈内投与することとされ、血漿中 BEN 濃度が検討された。

初回投与後の BEN の PK パラメータは表 3 のとおりであった。

¹⁾ 18001 試験の検体は、定量下限値 0.5 ng/mL の分析法で定量された。

²⁾ RIT 375 mg/m² を第 1 サイクルの第 0 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与することとされた。なお、治験責任医師により本剤と RIT の同日投与が困難と判断された場合、第 2 サイクル以降も第 0 日目に RIT を投与することが許容された。

³⁾ RIT 375 mg/m² を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与することとされた。

表3 初回投与後の BEN の PK パラメータ

対象患者	用量 (mg/m ²)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (mL/hr/kg)	V _z (mL/kg)
未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者	90	6	9,809±3,413	4,708±1,732	0.43±0.11	565±185	353±161
再発又は難治性の DLBCL 患者	120	6	16,256±4,434	8,244±2,796	0.50±0.07	464±156	327±92

平均値±標準偏差

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.1-1：1301 試験＜2013 年 11 月～2014 年 11 月＞）

再発又は難治性の造血器悪性腫瘍（CLL を除く）及び進行固形癌患者 83 例⁴⁾（PK 解析対象は 60 例）を対象に、BEN の PK 等を検討することを目的とした 2 剤 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、以下の①～③のスケジュールで本剤及び FD 製剤 120 mg/m² を、それぞれ 10 分間及び 1 時間かけて静脈内投与することとされ、血漿中 BEN 濃度が検討された。

- ① 第 1 サイクルの第 1 日目に本剤、第 2 日目に FD 製剤を投与。第 2 サイクルの第 1 日目に FD 製剤、第 2 日目に本剤を投与。
- ② 第 1 サイクルの第 1 日目に FD 製剤、第 2 日目に本剤を投与。第 2 サイクルの第 1 日目に FD 製剤、第 2 日目に本剤を投与。
- ③ 第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目に FD 製剤を投与。第 2 サイクルの第 1 及び 2 日目に本剤を投与。

PK 解析対象（60 例）⁴⁾のうち、治験実施計画書からの逸脱が認められた患者（22 例）を除いた集団（38 例）における、BEN の PK パラメータは表 4 のとおりであった。

主解析対象集団（44 例）⁴⁾における、BEN 120 mg/m² の 1 時間投与時（FD 製剤）に対する 10 分間投与時（本剤）の AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.99 [0.887, 1.110] 及び 0.99 [0.888, 1.112]⁵⁾ であり、事前に規定された AUC の同等性の判定基準（幾何平均値の比の 90%CI が 0.80～1.25）の範囲内であった。

表4 BEN の PK パラメータ

投与速度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (mL/hr/kg)	V _z (mL/kg)
10 分間投与	38*	19,158±6,414	10,370±5,106	0.65±0.24	383±210	341±177
1 時間投与	38*	8,868±4,202	10,528±5,875	0.60±0.18	407±304	323±192

平均値±標準偏差、*：治験実施計画書からの逸脱が認められなかった例数

⁴⁾ 目標症例数について、試験開始時点では PK 評価例数として 24 例と設定されていたものの、最初の 12 例の投与完了した時点で治験実施計画書に事前に規定された中間解析が実施され、最終解析で 80%の検出力で AUC の生物学的同等性を判定するために 45 例が必要とされた。その後、28 例で採血等に係る治験実施計画書の逸脱（主な逸脱理由は、投与方法又は採血方法が不適切であったこと）が認められたことから、PK 評価例数として 45 例が確保可能となるよう、目標症例数は 81 例に変更された。その結果、本試験には 83 例が登録されたが、PK 解析対象の条件（治験薬が 3 回以上投与された患者）を満たした患者は 60 例であった。このうち、上記の逸脱が認められ、かつ目標症例数の変更時点で PK データが得られていなかった患者 16 例を除いた患者が主解析対象集団（上記の逸脱が認められ、かつ目標症例数の変更時点で PK データが得られていた患者 6 例を含む 44 例）とされた。

⁵⁾ PK 解析対象のうち、上記の逸脱が認められ、かつ目標症例数の変更時点で PK データが得られていた患者 6 例については、主解析対象集団に含めることが適切と判断され解析が実施された。なお、①主解析対象集団から、逸脱が認められ、かつ目標症例数が変更された時点で PK データが得られていた患者 6 例を除いた患者集団（38 例）における AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.01 [0.898, 1.145] 及び 1.02 [0.899, 1.146]、②PK 解析対象（60 例）における AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.01 [0.914, 1.114] 及び 1.01 [0.915, 1.115] であった。

6.2.3 BEN の PK の国内外差

国内第 I / II 相試験（18001 試験）及び海外第 I 相試験（1301 試験）の結果、本剤 120 mg/m²を 10 分間かけて投与した際の BEN の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（6.2.1.1 及び 6.2.2.1 参照）から、本剤の 10 分間投与時の PK に明確な国内外差は認められていないと考える、と申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、BEN の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す国内第 I / II 相試験 1 試験及び海外第 I 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 5 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国内第 II 相試験 1 試験、国内第 III 相試験 1 試験、国際共同第 II 相試験 1 試験及び海外第 I 相試験 1 試験の計 5 試験が提出された。

表 5 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	18001 試験	I / II	グループ 1 : 未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者 グループ 2 : 再発又は難治性の DLBCL 患者	37 ①31 ②6	①1 サイクルを 28 日間として、RIT* ¹ との併用で、本剤 90 mg/m ² を各サイクルの第 1 及び 2 日目に 10 分間かけて静脈内投与（最大 6 サイクル） ②1 サイクルを 21 日間として、RIT* ² との併用で、本剤 120 mg/m ² を第 2 及び 3 日目に 10 分間かけて静脈内投与（最大 6 サイクル）	有効性 安全性 PK
	海外	1301 試験	I	再発又は難治性の造血器悪性腫瘍（CLL を除く）及び進行固形癌患者	83 ①27 ②26 ③30	1 サイクルを 28 日間として、2 剤 3 期クロスオーバー法により、以下のスケジュールで本剤及び FD 製剤 120 mg/m ² を、それぞれ 10 分間及び 1 時間かけて静脈内投与 ①第 1 サイクルの第 1 日目に本剤、第 2 日目に FD 製剤を投与。第 2 サイクルの第 1 日目に FD 製剤、第 2 日目に本剤を投与 ②第 1 サイクルの第 1 日目に FD 製剤、第 2 日目に本剤を投与。第 2 サイクルの第 1 日目に FD 製剤、第 2 日目に本剤を投与 ③第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目に FD 製剤を投与。第 2 サイクルの第 1 及び 2 日目に本剤を投与	安全性 PK
参考	国内	08002 試験	I	再発又は難治性の中・高悪性度 B-NHL 患者	9	1 サイクルを 21 日間として、RIT* ² との併用で、FD 製剤 90 又は 120 mg/m ² を各サイクルの第 2 及び 3 日目に静脈内投与（最大 6 サイクル）	有効性 安全性 PK
		11002 試験	II	未治療の低悪性度 B-NHL 及び ASCT の適応とならない MCL 患者	70	1 サイクルを 28 日間として、RIT* ¹ との併用で、FD 製剤 90 mg/m ² を各サイクルの第 1 及び 2 日目に静脈内投与（最大 6 サイクル）	有効性 安全性
		17002 試験	III	再発又は難治性の DLBCL 患者	40	1 サイクルを 21 日間として、RIT* ² との併用で、FD 製剤 120 mg/m ² を各サイクルの第 2 及び 3 日目に静脈内投与（最大 6 サイクル）	有効性 安全性
	国際共同	10001 試験	II	再発又は難治性の DLBCL 患者	63	1 サイクルを 21 日間として、RIT* ² との併用で、FD 製剤 120 mg/m ² を各サイクルの第 2 及び 3 日目に静脈内投与（最大 6 サイクル）	有効性 安全性 PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
	海外	1301-OLE 試験	I	1301 試験を完了した患者	22	1 サイクルを 28 日間として、第 1 及び 2 日目に本剤 120 mg/m ² を 10 分間かけて静脈内投与（1301 試験と合わせて最大 8 サイクル）	安全性

*1：RIT 375 mg/m² を第 1 サイクルは第 0 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与、*2：RIT 375 mg/m² を各サイクルの第 1 日目に静脈内投与

各試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。08002 試験、11002 試験、17002 試験及び 10001 試験については、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL の効能・効果に係る一変申請時等に提出されていることから（「平成 28 年 11 月 16 日付け審査報告書 トレアキシシン点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg」等参照）、試験成績の概略の記載（当該試験で認められた死亡以外の主な有害事象を含む）を省略した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2-1：18001 試験＜2019 年 4 月～2020 年 9 月＞）

未治療の低悪性度 B-NHL⁶⁾ 及び MCL 患者、並びに再発又は難治性の DLBCL 患者（目標症例数：36 例（グループ 1：未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者 30 例、グループ 2：再発又は難治性の DLBCL 患者 6 例））を対象に、本剤 10 分間投与の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 15 施設で実施された。

用法・用量は、グループ 1 では、1 サイクルを 28 日間として、RIT²⁾ との併用で、本剤 90 mg/m² を各サイクルの第 1 及び 2 日目、グループ 2 では、1 サイクルを 21 日間として、RIT³⁾ との併用で、本剤 120 mg/m² を各サイクルの第 2 及び 3 日目にそれぞれ 10 分間かけて静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 6 サイクル投与することとされた。

本試験に登録された 37 例（グループ 1：31 例、グループ 2：6 例）のうち、36 例⁷⁾（グループ 1：30 例、グループ 2：6 例）に本剤が投与され、安全性の解析対象とされた。また、グループ 2 の 6 例が DLT の評価対象とされ、グループ 1 で本剤が投与された 30 例のうち、除外基準に抵触した 1 例⁸⁾ を除く 29 例が有効性の解析対象とされた。

第 1 サイクルが DLT 評価期間とされ、DLT は 2/6 例（Grade 3 の嘔吐及び Grade 3 の悪心各 1 例）に認められたものの、いずれも速やかに回復したこと等から、効果・安全性評価委員会により忍容可能と判断された。

有効性について、Revised RC（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく治験責任医師判定による奏効率は、表 6 のとおりであった。

⁶⁾ FL（WHO 分類における grade 1～3a）、MZL（脾性、節性及び節外性）、LPL 及び SLL 患者が対象とされた。

⁷⁾ 本試験への登録後、治験薬の投与開始前に同意を撤回した 1 例が除外された。

⁸⁾ 第 1 サイクルの本剤投与開始後に除外基準の「B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体又はヒト免疫不全ウイルス抗体陽性を示す患者」に抵触していることが判明したため、第 2 サイクルで治験を中止した。

表 6 最良総合効果及び奏効率（治験責任医師判定、有効性の解析対象）

最良総合効果	例数 (%)
	29 例
CR	22 (75.9)
PR	5 (17.2)
SD	1 (3.4)
PD	1 (3.4)
NE	0
奏効 (CR+PR)	27
奏効率 [95%CI] * (%)	93.1 [77.2, 99.2]

*：二項分布に基づく正確な信頼区間

安全性について、本剤投与期間中又は追跡期間中⁹⁾の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.1-1：1301 試験＜2013 年 11 月～2014 年 11 月＞）

再発又は難治性の造血器悪性腫瘍（CLL を除く）及び進行固形癌患者（目標症例数：81 例）を対象に、本剤 10 分間投与及び FD 製剤 1 時間投与の安全性及び PK を検討することを目的¹⁰⁾とした 2 剤 3 期クロスオーバー試験が、海外 10 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、以下の①～③のスケジュールで本剤及び FD 製剤 120 mg/m²を、それぞれ 10 分間及び 1 時間かけて静脈内投与することとされた。

- ① 第 1 サイクルの第 1 日目に本剤、第 2 日目に FD 製剤を投与。第 2 サイクルの第 1 日目に FD 製剤、第 2 日目に本剤を投与。
- ② 第 1 サイクルの第 1 日目に FD 製剤、第 2 日目に本剤を投与。第 2 サイクルの第 1 日目に FD 製剤、第 2 日目に本剤を投与。
- ③ 第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目に FD 製剤を投与。第 2 サイクルの第 1 及び 2 日目に本剤を投与。

本試験に登録された 83 例（①27 例、②26 例、③30 例）のうち、81 例¹¹⁾（①26 例、②26 例、③29 例）に本剤又は FD 製剤が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本剤又は FD 製剤の投与期間中又は投与終了後 26 日以内の死亡は、4 例（①1/26 例（3.8%）、②2/26 例（7.7%）及び③1/29 例（3.4%））に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。

7.2 参考資料

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-2：1301-OLE 試験＜2014 年 2 月～試験終了¹²⁾ [データカットオフ日：2015 年 3 月 20 日]＞）

1301 試験において本剤又は FD 製剤の 2 サイクルの投与を完了した患者を対象に、本剤を継続投与した際の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

⁹⁾ 追跡期間は、グループ 1 では本剤最終投与 26 日後、グループ 2 では本剤最終投与 18 日後までとされた。

¹⁰⁾ 1301 試験では、有効性に関する情報（腫瘍縮小等）は収集されなかった。

¹¹⁾ 本試験への登録後、治験薬の投与開始前に同意を撤回した 1 例及び脳転移病変が認められた 1 例が除外された。

¹²⁾ 1301-OLE 試験は試験が終了しているものの、終了年月日は不明とされ、2015 年 3 月 20 日時点でデータカットオフされた成績が提出されている。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、本剤 120 mg/m²を各サイクルの第 1 及び 2 日目に 10 分間かけて静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 6 サイクル（1301 試験と合わせて最大 8 サイクル）投与することとされた。

本試験に登録された 22 例のうち、21 例に本剤が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本剤投与期間中又は追跡期間中¹³⁾の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、今般の一変申請で提出された評価資料（18001 試験及び 1301 試験の成績）に基づき本剤 10 分間投与の臨床的有用性を評価することの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本一変申請では、低悪性度 B-NHL、MCL 及び CLL 患者、並びに再発又は難治性の DLBCL 患者に対する用法・用量について、既承認の投与速度である 1 時間投与に 10 分間投与を追加するものである。既承認の 1 時間投与と比較して 10 分間投与で、BEN の 1 回あたりの投与量及び投与経路に差異はない。加えて、海外第 I 相試験（1301 試験）の結果、既承認の FD 製剤の 1 時間投与時と本剤の 10 分間投与時で BEN の AUC は同等であったこと（6.2.2.1 参照）等も考慮すると、両投与方法間で BEN の有効性に差異が生じる可能性は低く、本剤 10 分間投与の臨床的有用性を評価するに際しては、主に安全性に着目することが適切であると考ええる。以上より、本剤 10 分間投与時の安全性を検討することを主要な目的として実施された 18001 試験及び 1301 試験の結果に基づき、本剤 10 分間投与の臨床的有用性を評価することは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

18001 試験及び 1301 試験は、いずれも 1 時間投与と 10 分間投与の臨床的有用性を比較した臨床試験ではないこと等を考慮すると、両投与方法の臨床的有用性について明確に結論付けることには限界があるものの、上記の申請者の説明は一定の理解は可能である。ただし、本剤 10 分間投与の臨床的有用性の評価にあたっては、18001 試験及び 1301 試験における安全性の結果に加えて、18001 試験における有効性の結果も含めて総合的に評価することが適切である。

以上より、提出された評価資料のうち、低悪性度 B-NHL、MCL 及び CLL 患者、並びに再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本剤 10 分間投与の臨床的有用性を評価する上で重要な試験は、①未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者、並びに再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（18001 試験）及び②再発又は難治性の造血器悪性腫瘍（CLL を除く）及び進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（1301 試験）であると判断し、当該試験の安全性の結果を中心に評価するとともに、18001 試験の有効性の結果も確認する方針とした。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本剤 10 分間投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（骨髄抑制、感染症、ILD、TLS、重篤な皮膚症状、ショック・アナフィラキシー及び二次性悪性腫瘍）（「令和 3 年 2 月 3 日付け審査報告書 トレアキシ

¹³⁾ 追跡期間は、本剤最終投与 26 日後（6 サイクルの投与を完了した患者）又は 40 日後（6 サイクルの投与を完了しなかった患者）までとされた。

ン点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg」等参照）であり、本剤の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に引き続き注意すべきと判断した。

また、機構は、本剤の使用にあたっては、上記の有害事象に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本剤の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本剤 10 分間投与は忍容可能であると判断した。

7.R.2.1 10 分間投与の安全性プロファイルについて

申請者は、18001 試験¹⁴⁾ 及び 1301 試験¹⁵⁾ において認められた安全性情報を基に、本剤の 10 分間投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

本剤の 10 分間投与の安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要（18001 試験及び 1301 試験）

	例数 (%)			
	18001 試験		1301 試験	
	本剤/RIT 投与		本剤又は FD 製剤単独投与	
	グループ 1 (90 mg/m ²) 30 例	グループ 2 (120 mg/m ²) 6 例	本剤 10 分間投与时 (120 mg/m ²) 73 例	FD 製剤 1 時間投与时 (120 mg/m ²) 81 例
全有害事象	30 (100)	6 (100)	49 (67.1)	60 (74.1)
Grade 3 以上の有害事象	30 (100)	6 (100)	24 (32.9)	20 (24.7)
死亡に至った有害事象	0	1 (16.7)	4 (5.5)	0
重篤な有害事象	4 (13.3)	3 (50.0)	12 (16.4)	12 (14.8)
投与中止 ^{*1} に至った有害事象	6 (20.0)	4 (66.7)	5 (6.8)	5 (6.2)
休薬 ^{*2} に至った有害事象	17 (56.7)	5 (83.3)	3 (4.1)	4 (4.9)
減量 ^{*3} に至った有害事象	4 (13.3)	1 (16.7)	0	0

*1：本剤又は FD 製剤を含むすべての治験薬の投与中止、*2：本剤、FD 製剤又は RIT のいずれか 1 剤以上の休薬、*3：RIT の減量規定はなし

18001 試験において、発現率が 30%以上の全 Grade の有害事象は、グループ 1 でリンパ球数減少 26 例 (86.7%)、好中球数減少及び白血球数減少各 25 例 (83.3%)、CD4 リンパ球減少 23 例 (76.7%)、悪心 22 例 (73.3%)、注入に伴う反応 19 例 (63.3%)、便秘 15 例 (50.0%)、倦怠感及び血小板数減少各 14 例 (46.7%)、食欲減退 11 例 (36.7%)、貧血 10 例 (33.3%)、ALT 増加及び発疹各 9 例 (30.0%)、グループ 2 でリンパ球数減少及び白血球数減少各 6 例 (100%)、悪心、好中球数減少及び血小板数減少各 5 例 (83.3%)、倦怠感及び食欲減退各 4 例 (66.7%)、貧血及び CD4 リンパ球減少各 3 例 (50.0%)、口内炎、嘔吐、発熱、転倒、注入に伴う反応、AST 増加、不眠症及び発疹各 2 例 (33.3%) であった。発現率が 20%以上の Grade 3 以上の有害事象は、グループ 1 でリンパ球数減少 26 例 (86.7%)、CD4 リンパ球減少、好中球数減少及び白血球数減少各 23 例 (76.7%)、グループ 2 でリンパ球数減少 6 例 (100%)、CD4 リンパ球減少、血小板数減少及び白血球数減少各 3 例 (50.0%)、好中球数減少 2 例 (33.3%) であった。死亡に至った有害事象はグループ 1 では認められず、グループ 2 では急性呼吸不全 1 例 (16.7%) であった。グループ 1 及び 2 において複数例に認められた重篤な有害事象は認められなかった。20%以上に認められた投与中止に至った有害事象は、グループ 1 では認められず、グループ 2 で好中球数減少

¹⁴⁾ 本剤投与期間中又は追跡期間中（グループ 1 では本剤最終投与 26 日後、グループ 2 では本剤最終投与 18 日後まで）に発現した有害事象に加えて、中止時又は終了時の検査実施までに発現した有害事象、及び上記期間終了後に治験責任医師の判断により報告された有害事象も含む。

¹⁵⁾ 本剤 10 分間投与时及び FD 製剤 1 時間投与时の有害事象は、本剤又は FD 製剤を各サイクルの第 1 日目に投与した場合は投与開始から 24 時間後まで、及び第 2 日目に投与した場合は投与開始から 26 日後（次回治験薬投与前）までに認められた有害事象をそれぞれ集計。

2 例 (33.3%) であり、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。20%以上に認められた休薬に至った有害事象は、グループ 1 で好中球数減少 11 例 (36.7%)、グループ 2 で血小板数減少 3 例 (50.0%)、好中球数減少 2 例 (33.3%) であった。グループ 1 及び 2 において 20%以上に認められた減量に至った有害事象は認められなかった。

1301 試験において¹⁵⁾、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、本剤 10 分間投与時で疲労 16 例 (21.9%)、FD 製剤 1 時間投与時で悪心 20 例 (24.7%)、疲労 17 例 (21.0%) であった。発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は本剤 10 分間投与時で貧血 10 例 (13.7%)、FD 製剤 1 時間投与時では認められなかった。死亡に至った有害事象は、本剤 10 分間投与時で 4 例 (5.5%、いずれも疾患進行)、FD 製剤 1 時間投与時では認められなかった。複数例に認められた重篤な有害事象は、本剤 10 分間投与時で腹痛 4 例 (5.5%)、悪性新生物進行 3 例 (4.1%)、悪心及び嘔吐各 2 例 (2.7%)、FD 製剤 1 時間投与時で悪心 3 例 (3.7%)、深部静脈血栓症 2 例 (2.5%) であった。このうち、本剤 10 分間投与時の悪心及び嘔吐各 1 例、FD 製剤 1 時間投与時の悪心 1 例は、本剤又は FD 製剤との因果関係が否定されなかった。10%以上に認められた投与中止、休薬及び減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本剤 10 分間投与と既承認の FD 製剤 1 時間投与との間での安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者を対象とした 18001 試験のグループ 1 及び 11002 試験 (FD 製剤 90 mg/m² 投与)、並びに再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした 18001 試験のグループ 2 及び 17002 試験 (FD 製剤 120 mg/m² 投与) における安全性の概要¹⁶⁾ は表 8 のとおりであった。

表 8 18001 試験 (グループ 1 及びグループ 2)、11002 試験及び 17002 試験における安全性の概要

	例数 (%)			
	18001 試験グループ 1 本剤 90 mg/m ² を 10 分間投与*4 30 例	11002 試験 FD 製剤 90 mg/m ² を 1 時間投与*4 69 例	18001 試験グループ 2 本剤 120 mg/m ² を 10 分間投与*4 6 例	17002 試験 FD 製剤 120 mg/m ² を 1 時間投与*4 38 例
全有害事象	30 (100)	69 (100)	6 (100)	38 (100)
Grade 3 以上の有害事象	30 (100)	69 (100)	6 (100)	38 (100)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (16.7)	1 (2.6)
重篤な有害事象	4 (13.3)	9 (13.0)	3 (50.0)	13 (34.2)
投与中止*1に至った有害事象	6 (20.0)	0	4 (66.7)	17 (44.7)
休薬*2に至った有害事象	17 (56.7)	9 (13.0)	5 (83.3)	21 (55.3)
減量*3に至った有害事象	4 (13.3)	8 (11.6)	1 (16.7)	16 (42.1)

*1: すべての治験薬の投与中止、*2: 本剤、FD 製剤又は RIT のいずれか 1 剤以上の休薬、*3: RIT の減量規定はなし、

*4: RIT との併用投与

11002 試験と比較して、18001 試験のグループ 1 で発現率が 10%以上高かった有害事象は、注入に伴う反応 (18001 試験のグループ 1: 19 例 (63.3%)、11002 試験: 28 例 (40.6%)、以下、同順)、静脈炎 (6 例 (20.0%)、4 例 (5.8%))、肝機能異常 (6 例 (20.0%)、5 例 (7.2%))、下痢 (8 例 (26.7%)、11 例 (15.9%)) 及び好中球減少症 (3 例 (10.0%)、0 例) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、GGT 増加 (5 例 (16.7%)、1 例 (1.4%)) 及び好中球減少症 (3 例 (10.0%)、0 例) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好

¹⁶⁾ 本剤又は FD 製剤の投与期間中又は追跡期間中 (18001 試験のグループ 1 及び 11002 試験では本剤又は FD 製剤の最終投与 26 日後、18001 試験のグループ 2 では本剤最終投与 18 日後、17002 試験では FD 製剤最終投与 19 日後まで) に発現した有害事象に加えて、中止時又は終了時の検査実施までに発現した有害事象、及び上記期間終了後に治験責任医師の判断により報告された有害事象も含む。

中球数減少（11 例（36.7%）、7 例（10.1%））及び GGT 増加（4 例（13.3%）、0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった死亡、重篤、治験薬の投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。

17002 試験と比較して、18001 試験のグループ 2 で、発現率が 20%以上高かった有害事象は、悪心（18001 試験グループ 2：5 例（83.3%）、17002 試験：10 例（26.3%）、以下、同順）、倦怠感（4 例（66.7%）、9 例（23.7%））、食欲減退（4 例（66.7%）、9 例（23.7%））、貧血（3 例（50.0%）、8 例（21.1%））、転倒（2 例（33.3%）、0 例）、不眠症（2 例（33.3%）、1 例（2.6%））及び口内炎（2 例（33.3%）、4 例（10.5%））であった。同様に、発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少（3 例（50.0%）、8 例（21.1%））であった。同様に、発現率が 20%以上高かった休薬に至った有害事象は、血小板数減少（3 例（50.0%）、4 例（10.5%））であった。同様に、発現率が 20%以上高かった死亡、重篤、治験薬の投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

18001 試験及び 1301 試験において認められた重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象には、既承認の 1 時間投与時と同様に注意が必要である。しかしながら、①上記の事象はいずれも BEN で既知の有害事象であること、及び②本剤 10 分間投与の安全性プロファイルと既承認の 1 時間投与の安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められなかったことを考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本剤の 10 分間投与は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、本剤の 10 分間投与は既承認の 1 時間投与よりも BEN が短時間で投与されること、本剤 10 分間投与時の BEN 濃度において局所刺激性が認められていること（5.R.1 参照）等を踏まえ、注射部位反応に着目して検討を行った。

7.R.2.2 注射部位反応

申請者は、本剤 10 分間投与による注射部位反応の発現状況について、以下のように説明している。

注射部位反応に関連する有害事象として、注射部位反応、血管障害（静脈炎、血管痛等）、血管外漏出等に関連する 16 の MedDRA PT（MedDRA ver.23.1）に該当する事象¹⁷⁾を集計した。

18001 試験のグループ 1 における全 Grade の注射部位反応は、11 例（36.7%、静脈炎 6 例、血管痛 4 例、血管炎、注射部位反応及び注入部位反応各 1 例（重複あり））に認められた。Grade 3 以上の注射部位反応、死亡に至った注射部位反応、重篤な注射部位反応、並びに治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った注射部位反応は認められなかった。

18001 試験のグループ 2 における全 Grade の注射部位反応は、2 例（33.3%、血管痛及び血管炎各 1 例）に認められた。Grade 3 以上の注射部位反応、死亡に至った注射部位反応、重篤な注射部位反応、並びに治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った注射部位反応は認められなかった。

1301 試験において、注射部位反応は認められなかった。

¹⁷⁾ 注射部位内出血、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位静脈炎、注射部位反応、注射部位腫脹、穿刺部位反応、注入部位反応、穿刺部位疼痛、注射部位血管炎、静脈炎、血管炎、血管痛、血管障害、末梢血管障害及び注入部位血管外漏出。

なお、既承認の FD 製剤 1 時間投与時の注射部位反応の発現状況について、11002 試験では、血管炎 20 例 (29.0%)、血管痛 11 例 (15.9%)、注射部位反応及び注射部位疼痛各 8 例 (11.6%)、静脈炎 4 例 (5.8%)、注射部位内出血、注射部位硬結、注射部位静脈炎、注射部位腫脹、注入部位血管外漏出及び注射部位血管炎各 1 例 (1.4%)、17002 試験では、血管炎 5 例 (13.2%)、血管痛 3 例 (7.9%)、注射部位疼痛、穿刺部位反応、穿刺部位疼痛及び静脈炎各 1 例 (2.6%) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①18001 試験及び 1301 試験において、本剤の 10 分間投与により重篤な注射部位反応及び Grade 3 以上の注射部位反応は認められていないこと、及び②本剤 10 分間投与と FD 製剤 1 時間投与との間で注射部位反応の発現状況に明確な差異は認められなかったことを考慮すると、本剤 10 分間投与は忍容可能であり、既承認の 1 時間投与と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと判断した。

7.R.3 有効性について

18001 試験のグループ 1 (本剤 90 mg/m²/RIT 投与) において、Revised RC に基づく治験責任医師判定による CR 率 [95%CI] (%) は 75.9 [56.5, 89.7] (22/29 例)、奏効率 [95%CI] (%) は 93.1 [77.2, 99.2] (27/29 例) であった。また、18001 試験のグループ 2¹⁸⁾ (本剤 120 mg/m²/RIT 投与) において、Revised RC に基づく治験責任医師判定による CR 率 [95%CI] (%) は 50.0 [11.8, 88.2] (3/6 例)、奏効率 [95%CI] (%) は 66.7 [22.3, 95.7] (4/6 例) であった。

なお、既承認の FD 製剤 1 時間投与の有効性について、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (11002 試験) (FD 製剤 90 mg/m²/RIT 投与) における Revised RC に基づく中央判定による CR 率 [95%CI] (%) は 66.7 [54.3, 77.6] (46/69 例)、奏効率 [95%CI] (%) は 95.7 [87.8, 99.1] (66/69 例)、再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (17002 試験) (FD 製剤 120 mg/m²/RIT 投与) における Revised RC に基づく中央判定による CR 率 [95%CI] (%) は 47.4 [31.0, 64.2] (18/38 例)、奏効率 [95%CI] (%) は 76.3 [59.8, 88.6] (29/38 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

低悪性度 B-NHL 及び MCL 及び CLL 患者、並びに再発又は難治性の DLBCL 患者において、本剤 10 分間投与と 1 時間投与との間での BEN の有効性を比較した試験成績は得られていないこと等から、本剤 10 分間投与の有効性について評価することには限界がある。しかしながら、上記の結果に加えて、本剤 10 分間投与と FD 製剤 1 時間投与との間で、BEN の AUC の同等性が示されたこと (6.2.2.1 参照) 等を考慮すると、本剤の 10 分間投与の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.4 用法・用量について

本一変申請に係る本剤の申請用法・用量は、低悪性度 B-NHL、MCL 及び CLL、並びに再発又は難治性の DLBCL に対する用法・用量における投与速度に係る記載が「1 時間かけて」から「10 分間又は 1 時間かけて」に変更され設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項は、既承認時から変更はなく、以下の旨が設定されていた。

¹⁸⁾ 再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした 18001 試験のグループ 2 では奏効評価は実施されたものの、有効性の解析対象はグループ 1 のみとされた。

<用法・用量に関連する注意>

- 効能共通
 - 副作用発現時の用量調節について。
- 低悪性度 B-NHL 及び未治療の MCL
 - 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。
- 再発又は難治性の MCL 及び CLL
 - 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。

機構は、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.3 有効性について」の項、並びに下記の項に示す検討の結果、本剤の用法・用量を以下のように設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する注意の項については、申請どおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>（申請用法・用量から取消線部削除、下線部追記）

- 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

○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^2 （体表面積）を 1 日 1 回 10 分間又は1時間以上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。

○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^2 （体表面積）を 1 日 1 回 10 分間又は1時間以上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。

- マントル細胞リンパ腫

○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^2 （体表面積）を 1 日 1 回 10 分間又は1時間以上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。

○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^2 （体表面積）を 1 日 1 回 10 分間又は1時間以上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。

- 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

○リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m^2 （体表面積）を 1 日 1 回 10 分間又は1時間以上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、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○リツキシマブ（遺伝子組換え）及びポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）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^2 （体表面積）を 1 日 1 回 10 分間又は1時間以上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、最大 6 サ

イクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 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 10 分間又は 1 時間以上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。

7.R.4.1 本剤の 10 分間投与について

申請者は、本剤の 10 分間投与に係る用法・用量について、以下のように説明している。

低悪性度 B-NHL、MCL 及び CLL、並びに再発又は難治性の DLBCL に係る既承認の用法・用量である 1 時間投与では、投与量に対応した薬液（本剤ではバイアルに充填されている薬液（ 100 mg/4 mL ）、FD 製剤（ 100 mg 製剤）ではバイアルに注射用水 40 mL を加えて溶解した薬液）を投与液量である 250 mL になるように生理食塩液で希釈し、この調製液を 1 時間かけて点滴静注することとされている。一方、本剤の薬液の濃度等を考慮すると、本剤では投与液量を減らすことにより投与時間を短縮して投与することが可能と考えたことから、18001 試験及び 1301 試験では、投与量に対応した本剤の薬液を 50 mL の生理食塩液に添加希釈し、この調製液を 10 分間かけて点滴静注すると設定された。上記の設定に基づき 18001 試験及び 1301 試験が実施された結果、本剤の 10 分間投与に係る用法・用量の臨床的有用性が認められたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、当該試験の設定に基づき、本剤の用法・用量の投与速度を、既承認の「1 時間かけて」から「10 分間又は 1 時間かけて」に変更した。

なお、CLL 患者を対象に、本剤 10 分間投与の有効性及び安全性を検討した試験成績は得られていないものの、下記の点等を考慮すると、CLL 患者に対する本剤 10 分間投与の臨床的有用性は期待できることから、CLL についても本剤 10 分間投与の用法・用量を設定することは可能と考える。

- CLL に対する BEN の承認用量（ 100 mg/m^2 ）は、本剤 10 分間投与の安全性等を検討した 18001 試験のグループ 2 及び 1301 試験における BEN の用量（ 120 mg/m^2 ）より少ないこと。
- 既承認の効能・効果の間で BEN の安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないこと（「令和 3 年 2 月 3 日付け審査報告書 トレアキシシン点滴静注用 25 mg 、同点滴静注用 100 mg 」等参照）。
- 本剤 10 分間投与と FD 製剤 1 時間投与との間で、BEN の AUC の同等性が示されたこと（6.2.2.1 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

18001 試験及び 1301 試験において本剤 10 分間投与の臨床的有用性が認められたことから、当該試験での設定に基づき、本剤の 10 分間投与に係る用法・用量を設定することは可能と判断した。ただし、本剤は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることに加えて、上記の臨床試験の結果等を考慮すると、患者の状態等に応じて、10 分間より遅い投与速度を選択することは可能であり、本剤の投与速度を「10 分間」と「1 時間」のいずれかのみと明記する意義は乏しいと考える。以上より、本剤 10 分間投与時と 1 時間投与時では投与液量が異なることについて、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供することを前提として、本剤の用法・用量における投与速度に関する記載については、「10 分以上かけて」と設定することが適切であると判断した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現

時点では、本剤の 10 分間投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 本剤 10 分間投与時と既承認の FD 製剤 1 時間投与時との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと（7.R.2 参照）。
- BEN について、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者を対象とした製造販売後調査（安全性解析対象症例数：583 例）の結果が得られており、当該調査結果等からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。
- 海外の製造販売後の使用経験において、本剤 10 分間投与時の安全性に関する新たな懸念は認められないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I / II 相試験（18001 試験）

7.3.1.1 グループ 1

有害事象は 30/30 例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、30/30 例（100%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J Ver 23.1)	例数 (%)	
	30 例	
全有害事象	全 Grade 30 (100)	Grade3 以上 30 (100)
血液及びリンパ系障害		
貧血	10 (33.3)	1 (3.3)
胃腸障害		
便秘	15 (50.0)	0
下痢	8 (26.7)	0
悪心	22 (73.3)	1 (3.3)
嘔吐	6 (20.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	14 (46.7)	0
肝胆道系障害		
肝機能異常	6 (20.0)	0
傷害、中毒及び処置合併症		
注入に伴う反応	19 (63.3)	1 (3.3)
臨床検査		
ALT 増加	9 (30.0)	3 (10.0)
AST 増加	8 (26.7)	1 (3.3)
血中 IgM 減少	7 (23.3)	0
血中 LDH 増加	6 (20.0)	0
CRP 増加	7 (23.3)	0
CD4 リンパ球減少	23 (76.7)	23 (76.7)
GGT 増加	8 (26.7)	5 (16.7)
リンパ球数減少	26 (86.7)	26 (86.7)
好中球数減少	25 (83.3)	23 (76.7)
血小板数減少	14 (46.7)	0

SOC PT (MedDRA/J Ver 23.1)	例数 (%)	
	30 例	
	全 Grade	Grade3 以上
白血球数減少	25 (83.3)	23 (76.7)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	11 (36.7)	1 (3.3)
神経系障害		
頭痛	6 (20.0)	0
味覚障害	6 (20.0)	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	9 (30.0)	0
血管障害		
静脈炎	6 (20.0)	0

重篤な有害事象は 4/30 例 (13.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症、感染、CMV 性大腸炎及び注入に伴う反応各 1 例 (3.3%) であった。このうち、発熱性好中球減少症、感染及び CMV 性大腸炎各 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 6/30 例 (20.0%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、GGT 増加 2 例 (6.7%)、無顆粒球症、好中球減少症、CMV 性大腸炎、注入に伴う反応及び好中球数減少各 1 例 (3.3%) であった。このうち、好中球減少症、CMV 性大腸炎、GGT 増加及び好中球数減少各 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.2 グループ 2

有害事象は 6/6 例 (100%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、6/6 例 (100%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、リンパ球数減少及び白血球数減少各 6 例 (100%)、悪心、好中球数減少及び血小板数減少各 5 例 (83.3%)、倦怠感及び食欲減退各 4 例 (66.7%)、貧血及び CD4 リンパ球減少各 3 例 (50.0%)、口内炎、嘔吐、発熱、転倒、注入に伴う反応、AST 増加、不眠症及び発疹各 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は 3/6 例 (50.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、腹痛、イレウス、悪心、嘔吐、重イレウス、食欲減退及び急性呼吸不全各 1 例 (16.7%) であり、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 4/6 例 (66.7%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、好中球数減少 2 例 (33.3%)、血小板数減少及び急性呼吸不全各 1 例 (16.7%) であり、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第 I 相試験 (1301 試験)

有害事象は 76/81 例 (93.8%) に認められ、本剤又は FD 製剤との因果関係が否定できない有害事象は、56/81 例 (69.1%) に認められた。20%以上に認められた有害事象は、悪心 33 例 (40.7%)、疲労 32 例 (39.5%)、脱水及び食欲減退各 20 例 (24.7%)、貧血 18 例 (22.2%)、発熱及び便秘各 17 例 (21.0%) であった。

重篤な有害事象は 23/81 例 (28.4%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、腹痛及び悪心各 5 例 (6.2%)、悪性新生物進行及び嘔吐各 3 例 (3.7%)、深部静脈血栓症、心嚢液貯留、急性腎障害及び脱水各 2 例 (2.5%) であった。このうち、悪心 2 例、嘔吐 1 例では、本剤又は FD 製剤との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は 9/81 例 (11.1%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、悪心及び嘔吐各 2 例であり、いずれも本剤又は FD 製剤との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (1301-OLE 試験)

有害事象は 16/21 例 (76.2%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、11/21 例 (52.4%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、腹痛及び悪心各 6 例 (28.6%)、貧血及び食欲減退各 5 例 (23.8%) であった。

重篤な有害事象は 4/21 例 (19.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、貧血、発熱性好中球減少症、アナフィラキシー反応、異型肺炎、尿路感染、脊髄圧迫及び慢性閉塞性肺疾患各 1 例 (4.8%) であった。このうち、貧血、発熱性好中球減少症、アナフィラキシー反応及び尿路感染各 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 1/21 例 (4.8%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、疲労 1 例 (4.8%) であり、本剤との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の低悪性度 B-NHL、MCL 及び CLL、並びに再発又は難治性の DLBCL に対する 10 分間投与に係る用法・用量の臨床的有用性は期待できると考えられることから、当該投与方法は臨床的意義があると考え。また機構は、用法・用量については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 4 年 1 月 7 日

申請品目

[販 売 名] トレアキシ点滴静注液 100 mg/4 mL
[一 般 名] ベンダムスチン塩酸塩水和物
[申 請 者] シンバイオ製薬株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 5 月 7 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、本剤 10 分間投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果 (1 時間投与) に対する審査時に注意が必要と判断された事象 (骨髄抑制、感染症、ILD、TLS、重篤な皮膚症状、ショック・アナフィラキシー及び二次性悪性腫瘍) であり、本剤の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本剤の使用にあたっては、上記の有害事象に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本剤の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本剤 10 分間投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 有効性について」の項における検討を踏まえ、本剤 10 分間投与と 1 時間投与との間での BEN の有効性を比較した試験成績は得られていないこと等から、本剤 10 分間投与の有効性について評価することには限界があるものの、18001 試験における奏効率の結果等から、本剤の 10 分間投与の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量> (申請用法・用量から取消線部削除、下線部追記)

- 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

○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/m² (体表面積) を 1 日 1 回 10 分間又は1時間以上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。

○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/m² (体表面積) を 1 日 1 回 10 分間又は1時間以上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。

- マントル細胞リンパ腫

○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/m² (体表面積) を 1 日 1 回 10 分間又は1時間以上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。

○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/m² (体表面積) を 1 日 1 回 10 分間又は1時間以上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。

- 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

○リツキシマブ (遺伝子組換え) 併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 10 分間又は1時間以上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、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○リツキシマブ (遺伝子組換え) 及びポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) 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/m² (体表面積) を 1 日 1 回 10 分間又は1時間以上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、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 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/m² (体表面積) を 1 日 1 回 10 分間又は1時間以上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。

<用法・用量に関連する注意>

- 効能共通

➤ 副作用発現時の用量調節について。

- 低悪性度 B-NHL 及び未治療の MCL
 - 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。
- 再発又は難治性の MCL 及び CLL
 - 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。

専門協議において、専門委員からは、本剤の 10 分間投与に係る用法・用量を設定することは可能とする機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本剤の用法・用量における投与速度の設定について、本剤の投与速度を「10 分間」と「1 時間」のいずれかのみと明記する意義は乏しいと考える旨の機構の判断については一定の理解は可能であるが、①10 分間投与又は 1 時間投与以外の投与速度が設定された臨床試験成績は得られていないこと、②10 分間投与と 1 時間投与で投与溶液の調製方法が異なること等を考慮すると、用法・用量において、本剤の標準的な投与速度が「10 分」又は「1 時間」である旨を明記する方がより望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の専門協議での議論を踏まえ、本剤の用法・用量における投与速度に関する記載については、「10 分又は 1 時間かけて」と設定することが適切であると判断した。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本剤の 10 分間投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本剤の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 10 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 11 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 10 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 骨髄抑制 - 感染症 - 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 - TLS - ショック、アナフィラキシー - ILD	二次性悪性腫瘍	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
CLL における使用成績調査	該当なし	医療従事者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤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、造血器悪性腫瘍の治療に対する十分な知識・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、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は、CLL の効能・効果に対して残余期間（令和 8 年 8 月 25 日まで）と設定する。

[効能・効果]（変更なし）

- 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
- 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
- 慢性リンパ性白血病
- 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）

＜低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫＞

○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/m²（体表面積）を 1 日 1 回 10 分又は 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。

○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/m²（体表面積）を 1 日 1 回 10 分又は 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。

<マントル細胞リンパ腫>

○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^2 （体表面積）を1日1回 10分又は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。

○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^2 （体表面積）を1日1回 10分又は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。

<再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫>

○リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m^2 （体表面積）を1日1回 10分又は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、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○リツキシマブ（遺伝子組換え）及びボラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）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^2 （体表面積）を1日1回 10分又は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、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<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 10分又は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。

<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。

[承認条件]

慢性リンパ性白血病：

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[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。

[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女性

[効能・効果に関連する注意] (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＞

1. 「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。

＜再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫＞

2. 「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、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意] (変更なし)

＜効能共通＞

1. 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 ³ 以上 及び 血小板数 75,000 /mm ³ 以上
減量 又は 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。	
	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場合	好中球数 500 /mm ³ 未満 又は 血小板数 25,000 /mm ³ 未満
	・ 前サイクル投与量 120 mg/m² の場合：90 mg/m² に減量 ・ 前サイクル投与量 90 mg/m² の場合：60 mg/m² に減量 ・ 前サイクル投与量 60 mg/m² の場合：投与中止 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	好中球数 500 /mm ³ 未満、 好中球数 1,000 /mm ³ 未満が 2 週間 以上持続する、 又は 血小板数 75,000 /mm ³ 未満
	・ 前サイクル投与量 100 mg/m² の場合：75 mg/m² に減量 ・ 前サイクル投与量 75 mg/m² の場合：50 mg/m² に減量 ・ 前サイクル投与量 50 mg/m² の場合：投与中止 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。	
	再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の場合 ＜リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合＞	好中球数 1,000 /mm ³ 未満 又は 血小板数 50,000 /mm ³ 未満
	・ 前サイクル投与量 120 mg/m² の場合：90 mg/m² に減量 ・ 前サイクル投与量 90 mg/m² の場合：60 mg/m² に減量 ・ 前サイクル投与量 60 mg/m² の場合：投与中止 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。	
	再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の場合 ＜リツキシマブ（遺伝子組換え）及びボラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）併用の場合＞	
	次サイクル投与予定日の 7 日目までに休薬の項の指標に回復した場合は、減量せずに投与し、8 日目以降に回復した場合は、以下のとおり減量又は投与を中止すること。	
	・ 前サイクル投与量 90 mg/m² の場合：70 mg/m² に減量 ・ 前サイクル投与量 70 mg/m² の場合：50 mg/m² に減量 ・ 前サイクル投与量 50 mg/m² の場合：投与中止 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。	

2. 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 ^{注1} 以下の非血液毒性 総ビリルビン：2.0 mg/dL 未満 血清クレアチニン：2.0 mg/dL 未満
減量 又は 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 ^{注1} 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、マントル細胞リンパ腫及び再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の場合	
	- 前サイクル投与量 120 mg/m² の場合：90 mg/m² に減量 - 前サイクル投与量 90 mg/m² の場合：60 mg/m² に減量 - 前サイクル投与量 60 mg/m² の場合：投与中止 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	
	- 前サイクル投与量 100 mg/m² の場合：75 mg/m² に減量 - 前サイクル投与量 75 mg/m² の場合：50 mg/m² に減量 - 前サイクル投与量 50 mg/m² の場合：投与中止 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 1：NCI-CTCAE Version 4.0

＜低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマントル細胞リンパ腫＞

3. 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。

＜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＞

4. 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BEN		ベンダムスチン塩酸塩水和物
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CR	complete response	完全奏効
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
FD 製剤		BEN の凍結乾燥注射剤
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LPL	lymphoplasmacytic lymphoma	リンパ形質細胞リンパ腫
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NE	not evaluable	評価不可
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
PD	progressive disease	進行
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
RIT		リツキシマブ（遺伝子組換え）
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	改訂版非ホジキンリンパ腫の効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
18001 試験		2018001 試験
08002 試験		2008002 試験
10001 試験		2010001 試験
11002 試験		2011002 試験
1301 試験		EGL-BDM-C-1301 試験
1301-OLE 試験		EGL-BDM-C-1301-OLE 試験

略語	英語	日本語
17002 試験		2017002 試験
本剤		BEN の注射液剤
本剤/RIT		本剤と RIT との併用