再審査報告書

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

販　売　名	①　トレアキシン点滴静注用 100 mg ②　トレアキシン点滴静注用 25 mg ③　トレアキシン点滴静注液 100 mg/4 mL
有効成分名	①、②　ベンダムスチン塩酸塩 ③　ベンダムスチン塩酸塩水和物
申請者名	シンバイオ製薬株式会社
承認の効能・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 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
承認の用法・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^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) 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 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。 1’. 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^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 120mg/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. 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 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。 3.　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。
承認年月日**	I : 1.-①　平成 22 年 10 月 27 日*** II : 1.-②　平成 28 年 9 月 28 日（剤型追加：25 mg 製剤） III : 1.-①②　平成 28 年 12 月 19 日（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の効能又は効果、用法及び用量の追加） IV : 1.-①②　平成 30 年 7 月 2 日（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫における用法及び用量の変更追加）（再発又は難治性：抗 CD20 抗体併用時の用法及び用量の追加、未治療：リツキシマブ（遺伝子組換え）以外の抗 CD20 抗体

	併用も可能にする変更） V : 3.-①②　平成 31 年 3 月 26 日（腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置の効能又は効果、用法及び用量の追加） VI : 1.3-③　令和 2 年 9 月 18 日（剤型追加：液剤）
再審査期間**	I : 10 年 II : I の残余期間（平成 28 年 9 月 28 日～令和 2 年 10 月 26 日） III : I の残余期間（平成 28 年 12 月 19 日～令和 2 年 10 月 26 日） IV : I の残余期間（平成 30 年 7 月 2 日～令和 2 年 10 月 26 日） V : I の残余期間（平成 31 年 3 月 26 日～令和 2 年 10 月 26 日） VI : I の残余期間（令和 2 年 9 月 18 日～令和 2 年 10 月 26 日）
承　認　条　件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。****
備　　　　考	*再審査申請時点のみを記載 **今回の再審査対象のみを記載 ***初回承認時の効能又は効果及び用法及び用量は以下のとおり 【効能又は効果】 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 【用法及び用量】 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 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。 ****「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」は「慢性リンパ性白血病」に係る効能又は効果、用法及び用量追加の一部変更承認時に承認条件として付された（平成 28 年 8 月 26 日）。 また、初回承認時に承認条件として付された「国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については、特定使用成績調査（全例調査）が実施され、その結果が厚生労働省医薬食品局審査管理課長宛に提出され、審査の結果、承認条件は満たされたものとされた（平成 25 年 3 月 14 付け事務連絡）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、追加のリスク最小化活動は適切に実施されたものと判断した。

（別紙）

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

トレアキシン点滴静注用 100 mg、同点滴静注用 25 mg 及び同点滴静注液 100 mg/4 mL（以下、「本剤」）については、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1　再審査申請時の安全性検討事項

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 ・腫瘍崩壊症候群 ・ショック、アナフィラキシー ・間質性肺疾患	・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		

表 2　再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

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
・慢性リンパ性白血病における使用成績調査	該当なし	・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3　特定使用成績調査（全例調査）の概要

特定使用成績調査（全例調査）*	
目的	本調査は、使用実態下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あるいはマントル細胞リンパ腫患者に対して、トレアキシン点滴静注用 100 mg を使用した患者における安全性及び有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的として実施する。 (1)　副作用の発現状況 (2)　安全性または有効性に影響を与えると考えられる要因 (3)　重点調査事項（以下の副作用の発現状況） 重症感染症（日和見感染を含む）、腫瘍崩壊症候群、重篤な皮膚障害、過敏症反応（アナフィラキシー様症状）
重点調査事項	重症感染症（日和見感染を含む）、腫瘍崩壊症候群、重篤な皮膚障害、過敏症反応（アナフィラキシー様症状）
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	全例調査方式
対象患者	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あるいはマントル細胞リンパ腫患者
実施期間	平成 22 年 12 月～平成 24 年 7 月
目標症例数	250 例
観察期間	1 症例当たりの標準的な観察期間は、投与開始から 6 サイクル投与終了 19 日後（18 週）。ただし、5 サイクルまでに投与を終了（中止）した場合には、最終投与

	サイクルの投与終了 19 日後まで。
実施施設数	272 施設
収集症例数	583 例
安全性解析対象症例数	583 例
有効性解析対象症例数	497 例**
備考	*本調査は医薬品リスク管理計画が策定される前に、計画・実施されている。 **有効性解析除外症例（86 例）: 有効性評価未実施症例（80 例）等

表 4　特定使用成績調査（長期観察調査）の概要

特定使用成績調査（長期観察調査）*	
目的	本調査は、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あるいはマントル細胞リンパ腫患者に対するトレアキシン点滴静注用 100 mg の使用実態下における二次性悪性腫瘍の発現の有無及び長期（7 サイクル以上）に使用した症例の副作用の発現状況及び安全性に影響を与えると考えられる要因等を把握することを目的として実施する。
重点調査事項	二次性悪性腫瘍
調査方法	特定使用成績調査（全例調査）の継続調査
対象患者	特定使用成績調査（全例調査）の対象となる患者（目標症例数 : 250 例）のうち、本調査（長期観察調査）に協力を得られた医療機関で特定使用成績調査（全例調査）に登録され、トレアキシン点滴静注用 100 mg が投与された症例を対象とする。
実施期間	平成 22 年 12 月～平成 26 年 7 月
目標症例数	250 例
観察期間	（1）　二次性悪性腫瘍 投与開始（初回投与）から 2 年間とする。 （2）　長期使用症例（7 サイクル以上使用した症例） 7 サイクル以上使用した症例は、最終サイクルの投与終了 19 日後の追加観察までとする。
実施施設数	161 施設
収集症例数	315 例
安全性解析対象症例数	315 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	*本調査は医薬品リスク管理計画が策定される前に、計画・実施されている。

3.　追加のリスク最小化活動の概要

表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5　医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布	
目的	本剤の包括的な安全性情報、安全性検討事項に関する副作用発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報等を提供する。
安全性検討事項	骨髄抑制、感染症、ショック・アナフィラキシー、二次性悪性腫瘍
具体的な方法	・納入に先立ち、医療情報担当者が情報の提供・説明を行い、適正使用を依頼する。 ・企業ホームページ掲載による情報提供
実施期間	平成 28 年 12 月～継続中
備考	

4.　安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1　特定使用成績調査（全例調査）

本調査における副作用発現割合は96.9%（565/583例）であった（承認時までの国内臨床試験の副作用発現割合100%（78/78例））。発現した主な副作用（基本語で50件以上）を表6に示すが、骨髄抑制に伴う血液毒性及び悪心等の胃腸障害の副作用が多く、承認時までの国内臨床試験と同様な傾向であった。

表6　主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現件数
リンパ球数減少	419
白血球数減少	335
好中球数減少	324
血小板数減少	234
貧血	114
悪心	113
C-反応性蛋白増加	72
発熱	64
好中球減少症	53

MedDRA/J version（17.0）

また、重点調査事項の発現状況を表7に示す。

表7　重点調査事項の発現状況

重点調査事項	副作用発現例数（発現割合%）
重症感染症（日和見感染を含む）	62（10.6）
腫瘍崩壊症候群	8（1.4）
重篤な皮膚障害	1（0.2）
過敏症反応（アナフィラキシー様症状）	3（0.5）

MedDRA/J version（17.0）

重症感染症（62例、74件）の主な副作用は、発熱性好中球減少症（16件）、肺炎、帯状疱疹（各9件）、サイトメガロウイルス感染（8件）及び敗血症（7件）であった。なお、重症感染症については、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項等に記載し注意喚起している。

腫瘍崩壊症候群を発現した症例（8例）の中には、腫瘍崩壊症候群との診断根拠が不十分な症例も含まれており、転帰は原疾患の悪化による死亡（1例）を除き、いずれの症例も軽快又は回復で、そのうち3例は無治療であった。

重篤な皮膚障害の1例は多形紅斑を発現した症例で、担当医師による本剤との因果関係評価は不明であった。なお、本調査では、皮膚障害と併用薬（アロプリノール等）との関連性について検討しているが、本症例はアロプリノールとの併用例ではなかった。

過敏症反応（アナフィラキシー様症状）（3例、5件）の内訳は、薬疹、紅斑、過敏症、発熱及び発疹（各1件）であった。過敏症反応を発現した3例のうち1例は、本剤の投与を中止し、薬物療法にて回復、残りの2例については、予防薬投与により本剤による治療を継続し、再発なく治療完了できた症例であった。

以上、重点調査事項について、新たな対応が必要な事項は認められなかった。

4.2　特定使用成績調査（長期観察調査）

4.2.1　二次性悪性腫瘍

二次性悪性腫瘍については、特定使用成績調査（全例調査）の 583 例を二次性悪性腫瘍解析対象症例として検討した。本剤との因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍は 9 例 11 件にみられ、発現割合は 1.5%（9/583 例）であり、承認時までの海外臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現割合 2.3%（4/176 例）と比較して高くはなかった。

本調査で発現した二次性悪性腫瘍は、骨髄異形成症候群（2 件）、急性リンパ性白血病、ホジキン病、胃癌、結腸腺癌、消化器のカルチノイド腫瘍、基底細胞癌、膵癌、扁平上皮癌及び肝細胞癌（各 1 件）であった。二次性悪性腫瘍を発現した全ての症例で、アルキル化剤を含む化学療法の前治療歴又は後治療があること、放射線療法、加齢、原疾患等の影響が考えられること、現行の添付文書の「重要な基本的注意」の項に二次性悪性腫瘍の発現について記載し注意喚起していること及び今回の調査で新たな知見は確認されていないことより、現時点では新たな安全性確保措置を講じる必要はないと考えた。

4.2.2　長期使用症例（7 サイクル以上使用した症例）

特定使用成績調査（全例調査）において本剤を 7 サイクル以上投与した症例は 12 例であり、そのうち本調査への協力が得られた 8 施設 8 例を 7 サイクル以上投与症例[1)]の長期観察調査解析対象症例とした。

いずれの症例にも副作用が発現し、計 16 件の副作用が認められた。発現した副作用は、リンパ球数減少（5 件）、好中球数減少（4 件）、血小板数減少（2 件）、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、C-反応性蛋白増加、白血球数減少及び帯状疱疹（各 1 件）であった。また、同一症例内で全例調査期間中（1～6 サイクル）には発現しなかった副作用が 7 サイクル以降の観察期間で 2 例 2 件（帯状疱疹、好中球数減少）に認められたが、いずれも「使用上の注意」に記載している予測可能な副作用であった。

以上、本剤の長期投与に伴い発現頻度が上昇した副作用もみられず、本剤の長期投与の安全性について懸念事項は認められなかった。

4.3　副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 811 例 1,414 件、予測できない重篤な副作用は 258 例 338 件、予測できない非重篤な副作用は 90 例 115 件であった。感染症症例報告に該当する情報の収集はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語で総数で 5 件以上）は表 8 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患の進行、前治療や合併症が関与している可能性があること、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であること等から、現時点では「使用上の注意」への追記等は行わず、今後も同様の副作用の発現状況に留意していく。

表 8　「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数	重篤	非重篤

1)　症例の内訳 :「7 サイクル」4 例、「8 サイクル」2 例、「9 サイクル」及び「12 サイクル」各 1 例

	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	342	453	258	338	90	115
感染症および寄生虫症	53	61	53	61	0	0
サイトメガロウイルス感染	6	6	6	6	0	0
肺炎	10	10	10	10	0	0
敗血症	8	8	8	8	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	13	13	13	13	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	68	77	67	76	1	1
急性骨髄性白血病	7	7	7	7	0	0
胃癌	5	5	5	5	0	0
骨髄異形成症候群	21	21	21	21	0	0
血液およびリンパ系障害	36	40	33	36	3	4
赤芽球癆	14	14	13	13	1	1
汎血球減少症	5	5	5	5	0	0
臨床検査	53	81	32	51	21	30
リンパ球数減少	12	12	12	12	0	0
単球数増加	5	9	0	0	5	9
好中球数減少	12	13	12	13	0	0
血小板数減少	13	13	13	13	0	0
白血球数減少	9	10	9	10	0	0

MedDRA/J version（23.1）

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査（全例調査）

本調査の有効性評価（総合効果判定）は、最終投与サイクルの投与終了（19 日後を目途）における効果を、「完全奏効（CR）」、「不確定完全奏効（CRu）」、「部分奏効（PR）」、「安定（SD）」、「進行（PD）/再発（RD）」及び「評価不能（NE）」の 6 段階で調査担当医師が評価した。当該評価のうち、「CR」、「CRu」及び「PR」を「奏効例」、「CR」及び「CRu」を「完全寛解例」として有効性を検討した。

有効性解析対象症例 497 例における奏効率は 69.4%（345/497 例）、完全寛解率は 40.8%（203/497 例）であった。病型別では、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫における奏効率は 70.2%（247/352 例）、完全寛解率は 40.6%（143/352 例）、マントル細胞リンパ腫における奏効率は 67.6%（98/145 例）、完全寛解率は 41.4%（60/145 例）であった。

一方、患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの国内第 I 相試験（2006001 試験）では、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者において、90 mg/m^2/日投与群で奏効率 100%（3/3 例）、完全寛解率 66.7%（2/3 例）、120 mg/m^2/日投与群で奏効率 83.3%（5/6 例）、完全寛解率 0%（0/6 例）であった。

また、国内第Ⅱ相試験（2007002 試験）では、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者において、120 mg/m^2/日投与群で奏効率 91.3%（63/69 例）、完全寛解率 66.7%（46/69 例）、病型別では、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫における奏効率は 89.7%（52/58 例）、完全寛解率は 65.5%（38/58 例）、マントル細胞リンパ腫における奏効率は 100%（11/11 例）、完全寛解率は 72.7%（8/11 例）であった。

本調査の奏効率及び完全寛解率いずれも承認時までの国内臨床試験と比較して低かったが、国内第 I 相及び第Ⅱ相試験の対象は、Performance Status（PS）が「0」又は「1」で、かつ、少なくと

も 12 週又は 3 カ月の生存が期待できる患者であり、比較的状態の良い患者を対象としているのに対して、本調査では、PS2 以上の症例が 42 例（8.5%）含まれていること、臨床病期Ⅳの症例が 312 例（62.8%）含まれていること等、使用実態下の本調査と国内臨床試験とでは、患者背景に差があることが要因と考えられ、これらの背景を持つ患者を含めた患者全体として、約 70%の奏効率を示していることから、本調査における本剤の有効性に問題はないと考える。

なお、効能・効果「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」についての製造販売後調査は実施していない。腫瘍特異的 T 細胞輸注療法で使用される再生医療等製品の製造販売企業とは製造販売後の安全性情報の取り扱いに関する覚書を約定し、当該効能・効果における安全管理情報の収集体制を構築しているが、再審査期間中に当該効能・効果に係る本剤の有害事象報告は受領していない。また、当該効能・効果に本剤を使用した文献・学会情報等は収集されていない。以上より、当該効能・効果における本剤の安全性及び有効性について特段の問題はないものと考える。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 3 件、研究報告は 3 件であった。それらの概要を表 9 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 9　措置報告及び研究報告の概要

措置報告	①　本剤とは異なる製造企業の製品の回収情報（2 件） ②　欧州製品概要の改訂情報（平成 29 年 3 月）
研究報告	①　B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する化学療法後の認知障害発現への影響を検討した研究報告（平成 26 年 4 月） ②　抗がん剤治療を受けたがん患者を対象として C 型肝炎ウイルスの再活性化を調査した研究報告（平成 29 年 7 月） ③　本剤治療における発がんリスクに関する研究報告（令和元年 8 月）
備考	

7.　機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、追加のリスク最小化活動は適切に実施されたものと判断した。

以上