

# **トリアキシン点滴静注用 100mg に関する資料**

**本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンバイオ製薬株式会社  
にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。**

**シンバイオ製薬株式会社**

**トレアキシン点滴静注用 100mg  
(ベンダムスチン塩酸塩)**

**第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報**

**1.4 特許状況**

**シンバイオ製薬株式会社**

該当なし

**トレアキシン点滴静注用 100mg  
(ベンダムスチン塩酸塩)**

**第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報**

**1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯**

**シンバイオ製薬株式会社**

## 目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1 起原又は発見の経緯 .....	3
1.5.2 非ホジキンリンパ腫の病態と診断.....	4
1.5.2.1 病型分類.....	4
1.5.2.1.1 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫.....	6
1.5.2.1.2 マントル細胞リンパ腫.....	6
1.5.2.2 臨床経過及び予後 .....	7
1.5.2.2.1 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫.....	7
1.5.2.2.2 マントル細胞リンパ腫.....	8
1.5.3 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治療方法 .....	9
1.5.3.1 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫.....	10
1.5.3.1.1 限局期（臨床病期 I / II 期） .....	10
1.5.3.1.2 進行期（臨床病期 III / IV 期） .....	10
1.5.3.2 マントル細胞リンパ腫.....	11
1.5.4 新たな薬剤の開発の必要性.....	12
1.5.5 開発の経緯 .....	12
1.5.5.1 基礎開発の経緯.....	16
1.5.5.2 臨床開発の経緯.....	16
1.5.5.2.1 歐州での開発 .....	16
1.5.5.2.2 米国での開発 .....	17
1.5.5.2.3 国内での開発 .....	18
1.5.5.2.3.1 第 1 相試験（20■001 試験） .....	18
1.5.5.2.3.2 第 2 相試験（20■002 試験） .....	18
1.5.6 希少疾病用医薬品指定申請.....	19
1.5.7 海外での承認・審査状況.....	19
1.5.8 本剤の臨床上の位置付け .....	19
1.5.8.1 本剤の有効性の要約.....	19
1.5.8.2 本剤の安全性の要約 .....	21
1.5.9 参考文献 .....	22

## 表一覧

表 1.5.2-1: Outcome and relative risk of death according to risk group as defined by the Follicular Lymphoma International Prognostic Index .....	8
表 1.5.2-2: MIPI 解析結果に基づく、各リスク群の割合、生存割合中央値、5年生存率 .....	9
表 1.5.3-1: 低悪性度非ホジキンリンパ腫に対する主な治療方法（研究的治療法は除く） .....	10

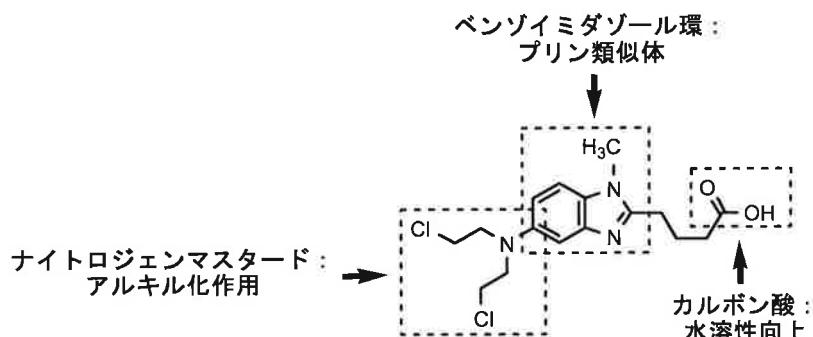
## 図一覧

図 1.5.2-1: Actuarial survival of 1,408 consecutive patients with non-Hodgkin's lymphoma treated at Stanford University between 1961 to 1982 .....	7
図 1.5.2-2: Survival of the 1795 patients according to risk group as defined by the Follicular Lymphoma International Prognostic Index.....	8
図 1.5.5-1 開発の経緯図（19■～20■年） .....	13

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

ベンダムスチン塩酸塩（以下、本剤）は、1960年代の初め、東ドイツ Jenapharm 社で合成された。当時、東ドイツでは、アルキル化剤であるシクロホスファミドは輸入に頼る状態で、かつ高価であったことから、アルキル化剤のナイトロジエンマスターの化学構造と代謝拮抗剤であるプリンスクレオシドアナログの両方の構造を併せ持つ化合物を目標にしてドラッグデザインされた<sup>1), 2)</sup>。



本剤の殺細胞作用機序として、p53 依存性<sup>3), 4)</sup>並びに非依存性<sup>5), 6)</sup>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）を誘導する<sup>3)</sup>と推察された。細胞周期に対する影響では S 期ならびに G<sub>2</sub>/M 期で細胞周期を停止させた（添付資料：4.2.1.1.1 項）。

米国国立がん研究所（NCI）において実施された、腫瘍細胞株を用いたパネルクリーニングの結果、本剤は幅広いヒト由来腫瘍細胞株に対して細胞増殖抑制作用並びに細胞傷害作用を示し、本剤の感受性は白血病細胞株に対して最も高かった。また、既存の抗腫瘍剤との比較解析の結果から、本剤は従来のアルキル化剤や代謝拮抗剤とは作用機序に関する相関係数が低く、これらの抗腫瘍薬とは異なった作用機序を有する薬剤である可能性が示唆された（添付資料：4.2.1.1.3 項）。

本剤は、1968年に形質細胞腫に有効であることが報告され<sup>7)</sup>、以後東ドイツにおいて、種々のがん患者（低悪性度非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、小細胞肺がん）に広く使用されるようになった。現在、欧州においてはドイツアステラス社、米国は Cephalon 社、日本ではシンバイオ社が臨床開発を行っている。

### 1.5.2 非ホジキンリンパ腫の病態と診断

悪性リンパ腫は、リンパ組織にあるリンパ球や他の組織に散在性に分布しているリンパ球が増殖して腫瘍形成を来たした悪性腫瘍であり、Reed-Sternberg cell 又は Hodgkin cell などの特徴的な大型細胞を認めるホジキンリンパ腫 (Hodgkin's lymphoma) と非ホジキンリンパ腫 (Non-Hodgkin's lymphoma) に大別される。

非ホジキンリンパ腫は、B 細胞性、T 細胞性及び T/NK 細胞性から構成され、また、疾患の進行速度の点から、低悪性度、中高悪性度及び高悪性度に大別される。本申請の対象疾患である低悪性度 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は、非ホジキンリンパ腫に分類される。

本邦における非ホジキンリンパ腫の総患者数は、平成 17 年の厚生労働省の患者調査によると 41,000 人<sup>8)</sup>である。Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists の報告<sup>9)</sup>によると、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫は非ホジキンリンパ腫全体の約 19%，マントル細胞リンパ腫は非ホジキンリンパ腫全体の約 3%であることから、患者数は、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫で約 7,800 人、マントル細胞リンパ腫では約 1,200 人と推定される。

#### 1.5.2.1 病型分類

非ホジキンリンパ腫の病理学的分類法としては、細胞形態を基にした Working Formulation (WF) 分類<sup>10)</sup>が 1982 年に NCI 主導により提唱され、その後、リンパ系腫瘍全体の各組織型を細胞起源により分類した Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL) 分類<sup>11)</sup>が 1994 年に提唱された。

REAL 分類では、悪性リンパ腫がリンパ球 (T 細胞、B 細胞、NK 細胞) あるいはその前駆細胞が腫瘍化したものであることから、腫瘍細胞に対応する正常リンパ球の性状も考慮した新しい分類として提唱されたが、2001 年には REAL 分類の改訂版的位置付けにある World Health Organization (WHO) 分類（第 3 版）<sup>12)</sup>が提唱され、更に 2008 年に新 WHO 分類（第 4 版）<sup>13)</sup>に改訂され現在に至っている。

WHO 分類はそれまでの形態学のみに依存した分類ではなく、免疫組織化学、細胞生物学及び細胞遺伝学の進歩を取り入れた分類になっている。WHO 分類は当分の間、標準的な分類として位置付けられると思われるが、WHO 分類提唱後も悪性リンパ腫に関わる研究は着々と進展していることから、この WHO 分類が最終的なものとなるのではなく、今後も新しい知見を盛り込んだ新たな分類が提唱される可能性が高いと思われる。

以下に、WHO 分類（第 4 版）における成熟 B 細胞腫瘍について記載するとともに、本剤の予定される効能・効果に該当する病型分類については太字下線で記載した。

成熟 B 細胞腫瘍 [Mature B-cell neoplasms]

- Chronic lymphocytic leukemia/**Small lymphocytic lymphoma** (小リンパ球性リンパ腫)
- B-cell prolymphocytic leukemia
- **Splenic marginal zone B-cell lymphoma** (脾辺縁帯 B 細胞リンパ腫)
- Hairy cell leukemia
- *Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable*
- **Lymphoplasmacytic lymphoma** (リンパ形質細胞性リンパ腫)
- Heavy chain disease
- Plasma cell lymphoma
- Solitary plasmacytoma of bone
- Extraosseous plasmacytoma
- **Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)**  
[節外性粘膜関連リンパ組織型辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT リンパ腫)]
- **Nodal marginal zone lymphoma** (節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫)
- **Follicular lymphoma** (濾胞性リンパ腫)
- Primary cutaneous follicular lymphoma
- **Mantle cell lymphoma** (マントル細胞リンパ腫)
- Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
- T cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
- Primary DLBCL of the CNS
- Primary cutaneous DLBCL, leg type
- *EBV positive DLBCL of the elderly*
- DLBCL associated with chronic inflammation
- Lymphomatoid granulomatosis
- Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
- Intravascular large B-cell lymphoma
- ALK positive large B-cell lymphoma
- Plasmablastic lymphoma
- Large B-cell lymphoma arising in HHV-8-associated multicentric Castleman disease
- Primary effusion lymphoma
- Burkitt lymphoma
- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma
- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

太字下線で示した 7 病型のうち, Mantle cell lymphoma を除いた 6 病型が低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫である. また, イタリックで記載されている分類は暫定的な疾患群である.

### 1.5.2.1.1 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫は、非ホジキンリンパ腫のうち、WF 分類における low grade lymphoma, 又は Shipp M らが、REAL 分類における各組織型を予後によって indolent (低悪性度；無治療での生存期間が年単位), aggressive (中高悪性度；月単位) 及び highly aggressive (高悪性度；週単位) の 3 群に分類することを提案<sup>14)</sup>した中の indolent lymphoma に相当する疾患と考えられる。一方、WHO 分類では臨床的悪性度に基づく層別化は規定されていないため、WHO 分類のどの病型が低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫かの明確な規定はないが、申請者は、上述の WF 分類及び REAL 分類における規定から、WHO 分類のうち、「1.5.2.1 病型分類」に記述したとおり、以下の 6 病型が低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に該当するものと考える。

- Small lymphocytic lymphoma (SLL ; 小リンパ球性リンパ腫)
- Lymphoplasmacytic lymphoma (LPL ; リンパ形質細胞性リンパ腫)
- Splenic marginal zone lymphoma (脾辺縁帯 B 細胞リンパ腫)
- Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma ; MALT 関連節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫)
- Nodal marginal zone B-cell lymphoma (NMZL ; 節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫)
- Follicular lymphoma (濾胞性リンパ腫)

なお、このうち小リンパ球性リンパ腫は、慢性リンパ性白血病と連続的な病型と考えられる。

また、濾胞性リンパ腫に代表される低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫は、生存期間中央値は 7~10 年と比較的長いものの、再発・再燃を繰り返しつつ寛解期間は徐々に短縮し、大半の患者は悪性度を増しながら、病理組織学的には高悪性度へと進展して、やがては死に至ることが知られており<sup>15)</sup>、予後不良の病型である。

臨床病期 I / II 期（限局期）で放射線治療の適応となる患者では、再発が少なく治癒が期待できるが<sup>16)</sup>、初発時に 2/3 以上を占める III / IV 期（進行期）の患者では、治癒あるいは生存期間を改善する標準的治療法はこれまでのところ存在しない。

### 1.5.2.1.2 マントル細胞リンパ腫

マントル細胞リンパ腫は、1992 年に Banks らにより独立した病型として提唱され、CD5 陽性、CD10, CD23 陰性で、cyclin D1 を encode する PRDA1 遺伝子の過剰発現を伴っているリンパ腫である<sup>17)</sup>。マントル細胞リンパ腫は、従来の化学療法での生存期間中央値が 3~5 年と、他の低悪性度に分類される組織型よりも予後不良であり、従来の化学療法では治癒が期待できない難治性リンパ腫の代表的病型である<sup>18-21)</sup>。

臨床病期 I / II 期患者の予後は、5 年生存率が約 50%, 10 年生存率が約 30% と、III / IV 期患者の 5 年生存率約 25%, 10 年生存率約 10% に比して良好な予後を示すが、マントル細胞リンパ腫の 50~80% が初発時に骨髄・末梢血などに浸潤する IV 期で、初発時に III / IV 期と診断される患者が 89% に達し、殆どの患者が初発時に進行期であり、標準的な治療法がないことから研究的治療の適応となる。

### 1.5.2.2 臨床経過及び予後

#### 1.5.2.2.1 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

濾胞性リンパ腫に代表される低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の臨床経過は、前項（1.5.2.1.1 項）に述べたとおり緩慢に進行するが、ほとんどの進行期患者が、再発・再燃を繰り返し、死に至る予後不良の疾患である<sup>15)</sup>。

初発時に 2/3 以上の患者が臨床病期Ⅲ/Ⅳ の進行期であり、骨髄浸潤を高率に認める。1985 年の古い報告であるが、濾胞性リンパ腫は再発率が高く、寛解期間は平均 24 ヶ月で、無増悪生存（progression-free survival ; PFS）は 5 年後で 30～40%，10 年後で 25% とされている。全生存（overall survival ; OS）をその他の非ホジキンリンパ腫と比較すると、最初の 10 年では 60% 対 35% と良好だが、20 年でみると 26% 対 33% とむしろ悪い（図 1.5.2-1）<sup>22)</sup>。

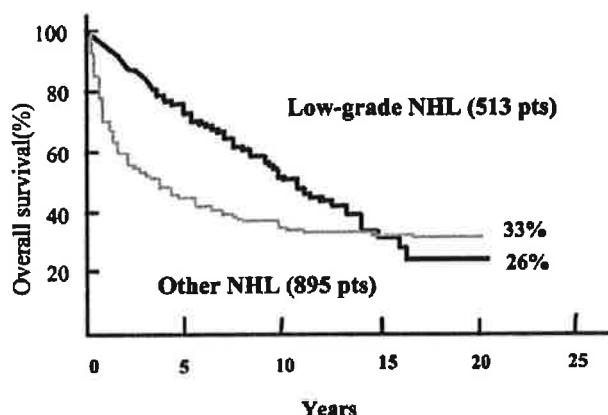


図 1.5.2-1: Actuarial survival of 1,408 consecutive patients with non-Hodgkin's lymphoma treated at Stanford University between 1961 to 1982<sup>22)</sup>

濾胞性リンパ腫の予後予測モデルとしては、非ホジキンリンパ腫の代表的な予後予測モデルとして aggressive lymphoma の解析から提唱された International prognostic index (IPI)<sup>23)</sup> が応用可能である。しかし、濾胞性リンパ腫を IPI で分類すると、予後不良群の患者が 10～15% と少ないことが問題とされてきた。近年、濾胞性リンパ腫を対象とした新たな予後予測モデル、Follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) が提唱された<sup>24)</sup>。

これは、①年齢 60 歳以上、②Ann Arbor 臨床病期Ⅲ 又はⅣ、③ヘモグロビン 12g/dL 未満、④血清 LDH が正常上限を超える、⑤リンパ節腫脹領域数が 4ヶ所を越える、の 5 つの予後因子（リスク）から構成され、リスク数が 0～1 を low risk, 2 を intermediate risk, 3 以上を high risk, の 3 つのリスクグループに分類する。1,795 例におけるリスクグループごとの生存曲線及び予後を図 1.5.2-2 及び表 1.5.2-1 に示した<sup>24)</sup>。

low risk の患者の 5 年生存率及び 10 年生存率は、それぞれ 90.6%，70.7% と比較的良好な生命予後を示すものの、患者全体の 1/3 に過ぎず、high risk の患者では、それぞれ 52.5%，35.5% と予後不良である。

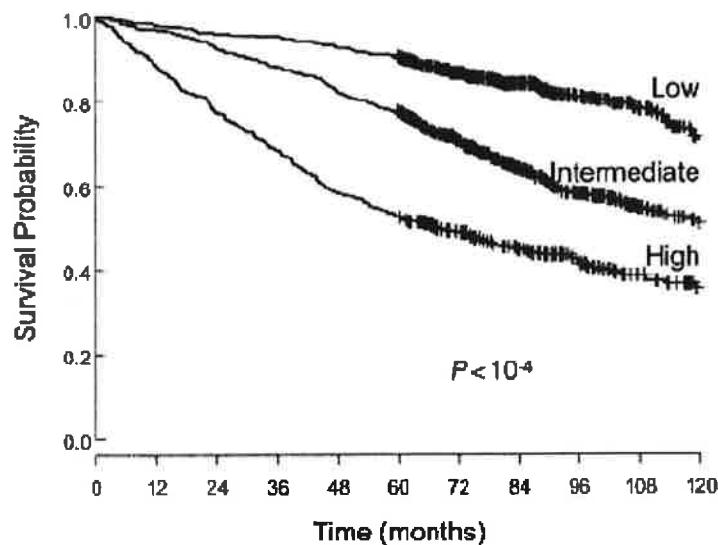


図 1.5.2-2: Survival of the 1795 patients according to risk group as defined by the Follicular Lymphoma International Prognostic Index.

表 1.5.2-1: Outcome and relative risk of death according to risk group as defined by the Follicular Lymphoma International Prognostic Index

Risk group	Number of factors*	Distribution of patients, %	5-year OS, % (SE)	10-year OS, % (SE)	RR	95% CI
Low	0-1	36	90.6 (1.2)	70.7 (2.7)	1.0	NA
Intermediate	2	37	77.6 (1.6)	50.9 (2.7)	2.3	1.9-2.8
High	≥ 3	27	52.5 (2.3)	35.5 (2.8)	4.3	3.5-5.3

N = 1795. OS indicates overall survival; SE, standard error; CI, confidence interval; RR, relative risk (of death), and NA, not applicable.

\*Factors adversely affecting survival in the FLIPI include age greater than 60 years; Ann Arbor stage III-IV; number of nodal sites greater than 4; serum LDH level greater than the upper limit of normal; and hemoglobin level less than 120 g/L.

### 1.5.2.2.2 マントル細胞リンパ腫

マントル細胞リンパ腫は、前項（1.5.2.2.1 項）に述べたとおり、従来の化学療法では治癒が期待できない難治性リンパ腫の代表的病型である<sup>18-21)</sup>。

マントル細胞リンパ腫はその発症頻度が非ホジキンリンパ腫の約 3%と少ないとから、aggressive lymphoma の IPI や、濾胞性リンパ腫の FLIPI のような予後予測因子は確立していなかった。2008 年に Hoster らは、German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) と European Mantle Cell Lymphoma Network で実施したマントル細胞リンパ腫に対する 3 つの臨床試験に登録された

マントル細胞リンパ腫 455 例の解析から、新たな予後予測因子 (Mantle cell lymphoma international prognostic index ; MIPI) を発表しており、年齢、PS、LDH、白血球数の 4 つの因子の因子ごとに 0~3 点のポイントを割り当てて、3 点までを low risk、4~5 点を intermediate risk、6~11 点を high risk とした<sup>25)</sup>。ただ、解析対象が 455 例と少なく、点数の付け方が複雑で、IPI や FIPI のように簡便に使用できるものではなく、今後の検討が待たれる。なお、MIPI における解析結果に基づく、各リスク群の割合、生存割合中央値、5 年生存率を表 1.5.2-2 に示した。

表 1.5.2-2: MIPI 解析結果に基づく、各リスク群の割合、生存割合中央値、5 年生存率

	各リスク群の割合	生存割合中央値	5 年生存率
low risk	44%	中央値未到達	60%
intermediate risk	35%	51 ヶ月	40%
high risk	21%	29 ヶ月	20%

### 1.5.3 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治療方法

申請効能・効果である低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫に対する主な治療方法（病型及び病期別）を表 1.5.3-1 に示した。

表 1.5.3-1: 低悪性度非ホジキンリンパ腫に対する主な治療方法（研究的治療法は除く）

病型 病期	低悪性度非ホジキンリンパ腫	
	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
限局期 (I / II)	放射線治療 <sup>a)</sup> (involved-field radiation therapy: IF-RT)	放射線治療 (involved-field radiation therapy: IF-RT) もしくは進行期と同様の治療法が選択される。
進行期 (III/IV)	<p>標準的治療法は確立していない。</p> <p>【以下の治療選択がありえる】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・無治療経過観察による治療開始の延期 (watchful waiting)</li> <li>・化学療法 (アルキル化剤単剤、併用化学療法士アドリアマイシン、プリンアナログ単剤又は併用化学療法)</li> <li>・自家造血幹細胞移植</li> <li>・同種造血幹細胞移植</li> <li>・リツキシマブと化学療法 (CHOP<sup>b)</sup>療法など) の併用</li> <li>・放射性同位元素標識モノクローナル抗体 (イブリツモマブ・チウキセタン)</li> </ul>	<p>標準的治療法は確立していない。 (従来の化学療法剤に、抗体薬、分子標的薬などの新規治療薬を組み込んだ研究的治療の対象となる。)</p> <p>【以下の治療選択がありえる】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・リツキシマブと化学療法剤 (CHOP 療法など) の併用</li> <li>・放射性同位元素標識モノクローナル抗体 (イブリツモマブ・チウキセタン)</li> <li>・新規化学療法剤 (プリンアナログなど) 単剤、又は他の化学療法剤、リツキシマブとの併用</li> <li>・自家又は同種造血幹細胞移植を併用した大量化学療法</li> </ul>

a) 標準的治療方法

b) CHOP 療法 (シクロホスファミド、塩酸ドキソルビシン、硫酸ビンクリスチン、プレドニゾロン)

### 1.5.3.1 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

#### 1.5.3.1.1 限局期 (臨床病期 I / II 期)

限局期では、全ての病変が放射線照射野内に含まれる場合は、領域照射 (involved-field radiation therapy: IF-RT) が行われ、再発は少なく 40%以上の症例に 10 年以上の無病生存が期待できる<sup>16)</sup>。

しかし、II 期でも 1 つの照射野におさまらない非連続的 II 期、又は巨大病変 (10cm 以上)、B 症状、LDH 上昇などの予後不良因子を有する場合は、進行期 (III/IV 期) に準じた化学療法の適用となる。

#### 1.5.3.1.2 進行期 (臨床病期 III/IV 期)

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫では、濾胞性リンパ腫に代表される様に、多くは初発時にすでに進行期である。進行期症例に対してさまざまな治療が試みられているが、現時点で治癒又は生存期間の延長が証明されている標準的治療法は確立していない。

全身症状、巨大病変がなく、進行が緩慢な症例では、診断後病勢進行まで無治療で経過観察した群は、診断後直ちに治療を開始した群に比して生存期間が劣らないことから、無治療経過観察という選択肢が採られることもある<sup>15)</sup>。

進行期濾胞性リンパ腫の初発例に対する治療法としては、アルキル化剤単剤、アドリアマイシンを含まない併用化学療法、アドリアマイシンを含む併用化学療法、自家あるいは同種造血幹細胞移植大量化学療法・放射線療法など、多種多様な治療が行われていたが、これらの治療間での優劣は明らかではない。近年、リツキシマブと化学療法との併用で高い奏効率が得られ、初期治療としてCHOP療法にリツキシマブを併用(R-CHOP)することで、CHOP療法単独と比較して進行期濾胞性リンパ腫症例の転帰を改善することが、前向き無作為化比較試験で証明され<sup>26)</sup>、現時点では生存期間の延長効果は証明されていないが、一般的に選択される治療法となっている。

また、その他の治療法として、リツキシマブ併用化学療法として、リン酸フルダラビンなどのプリンアナログなどとの併用が試みられている(但し、国内では初発例への適応なし)。リン酸フルダラビン<sup>27)</sup>、リン酸フルダラビン+ミトキサントロン<sup>28)</sup>、リン酸フルダラビン+ミトキサントロン+デキサメタゾン(FND)<sup>29)</sup>とリツキシマブの併用で高い奏効率が報告されており、無増悪生存期間や全生存期間の改善に繋がるかについて検証が期待される。

進行期濾胞性リンパ腫の再発・難治例(治療抵抗性)に対する標準的治療法は確立されていないが、初期治療と同様にリツキシマブ併用の化学療法が一般的であり、リン酸フルダラビン、クラドリビンなどとリツキシマブが併用される他、放射性同位元素標識モノクローナル抗体などの治療が行われている。しかし、リツキシマブと化学療法剤の併用療法は、奏効率及び無病生存期間などの改善が期待されるが、現在までのところ生存期間においては延長効果の証明には至っていない<sup>30)</sup>。

以上のように、治癒、あるいは生存期間を改善する標準的治療法はこれまでのところ存在しないことから、より有効な化学療法剤や分子標的治療薬など新たな薬剤の開発と、それらを有効に組み合わせた治療法の開発が望まれている<sup>30)</sup>。

### 1.5.3.2 マントル細胞リンパ腫

マントル細胞リンパ腫は、初発時に全身のリンパ節腫大とともに、約50~80%の患者に骨髄、末梢血などの進展をともなうⅢ、Ⅳ期が89%に達する、最も治癒が期待できない難治性非ホジキンリンパ腫の代表的病型であり、標準的治療法が確立していないことから、治癒を目指した治療法を開発するため、抗体薬などの分子標的薬を組み込んだ研究的治療が進められている。

マントル細胞リンパ腫は、従来の中高悪性度非ホジキンリンパ腫に対する標準的治療法であるCHOP療法、あるいはCHOP-likeレジメンによる治療では予後が極めて不良で、5年生存割合が約25%、10年生存割合が約10%である<sup>21)</sup>。したがって、通常の化学療法剤では単剤はもちろん多剤併用化学療法でも治癒は期待できない。

初発例に対する治療としては、中高悪性度非ホジキンリンパ腫に準じ、R-CHOP療法やこれに類する治療法が選択される<sup>31)</sup>。65歳以下の若年初発マントル細胞リンパ腫に対しては、リツキシマブ併用の多剤併用化学療法に連続する自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法での生命予後の改善が期待されているが研究的段階の治療法である。また、マントル細胞リンパ腫の発症年齢中央値は65歳であるが、65歳以上では大量化学療法の適応とならず、一時的な寛解を期待しR-CHOP療法が施行されているのが現状で、いずれも殆どが再発する。

マントル細胞リンパ腫の再発・難治例（治療抵抗性）に対しては、初発時の治療と同様にリツキシマブ併用の化学療法が一般的であり、進行期滤胞性リンパ腫の再発・難治例（治療抵抗性）と同様、近年再発・難治性B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する適応を取得したクラドリビン、リノ酸フルダラビンなどとリツキシマブが併用される。また、放射性同位元素標識モノクローナル抗体などの治療が行われている。しかし、これらの治療法では、いずれも完全寛解率（CR%）は低く、治癒を期待するのは困難であり生命予後の改善は望めない<sup>32)</sup>。

以上のことから、より有効な化学療法剤、分子標的治療薬など新たな薬剤の開発と、それらを有効に組み合わせた治療法の開発が望まれている<sup>32)</sup>。

#### 1.5.4 新たな薬剤の開発の必要性

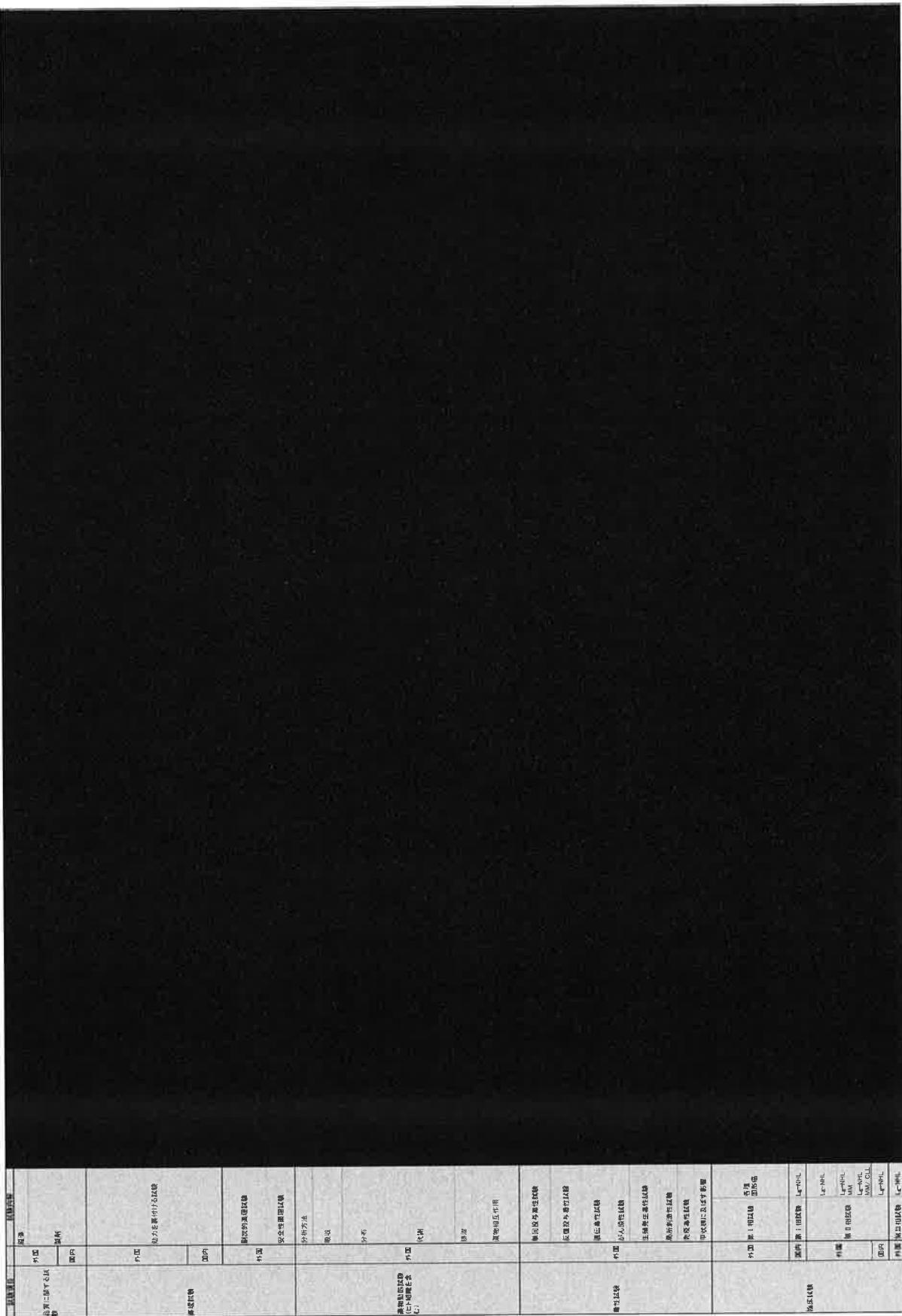
再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫ならびにマントル細胞リンパ腫に対する救援療法の標準的治療法は存在しない。従って、複数の治療歴を有する患者にとっては、治療の選択肢が限定され、生存予後を改善する新たな治療法が求められている。

#### 1.5.5 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図1.5.5-1に示した。

図1.5.5-1: 開発の経緯図 (19■~20■年)

図1.5.5-1:開発の経緯図（19■～20■年）（続き）



本資料は、商標登録出願中の商標を含む場合があります。  
また、著作権登録済みの著作物を含む場合があります。

図1.5.5-1: 開発の経緯図 (19■~20■年) (続き)

### 1.5.5.1 基礎開発の経緯

ベンダムスチン塩酸塩は、1960年代の初めに東ドイツ Jenapharm 社で合成された。

本剤の効力を裏付ける非臨床薬理試験の結果から、以下の特徴が示唆されている。

- 1) 本剤は、無細胞試験系で B 細胞性白血病を含む多くの癌で恒常に活性化されており、細胞の癌化や増殖と密接に関係していると考えられている<sup>33)</sup> STAT3 の活性化（ホモ二量体化）を阻害したが、この作用はクロラムブシルで非常に弱く、メルファランでは見られなかった（添付資料：4.2.1.1.14 項）。
- 2) 本剤は既存のアルキル化剤に比べ、DNA 二本鎖をより強力に、短時間でそして長時間にわたり損傷し<sup>34)</sup>、本剤により誘導された DNA 損傷は、既存のアルキル化剤の DNA 修復機構を担うメチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼの影響を受けない<sup>3)</sup>。
- 3) 各種多剤耐性腫瘍細胞では、本剤の細胞障害活性は何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（添付資料：4.2.1.1.2 項）。
- 4) 殺細胞作用機序として、本剤は p53 依存性<sup>3), 4)</sup>並びに非依存性<sup>5), 6)</sup>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）を誘導する<sup>3)</sup>。

これらの非臨床薬理試験成績より、本剤は、既存のアルキル化剤とは異なる新規作用機序を有する薬剤であることが示された。

なお、本剤の毒性試験は一部が GLP 並びに現行毒性試験法ガイドラインに従って実施されているものの、大部分の毒性試験はこれらのガイドライン施行以前に行われている。このため、医薬品医療機器総合機構（以下機構）との医薬品安全性相談を行い、その結果〔平成■年■月■日付相談記録（1.13.2.1 項参照）〕を勘案し、毒性試験の申請パッケージを決定した。

### 1.5.5.2 臨床開発の経緯

#### 1.5.5.2.1 欧州での開発

1971 年には Jenapharm 社により東ドイツで販売が開始され、東西ドイツの統一後の 1992 年まで同社により、1993 年からは、Ribosepharm 社により販売が行われた。Ribosepharm 社では、ドイツでの再審査並びに欧州諸国への承認申請のため、新たに、GCP ガイドラインに従って、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病を対象とした臨床試験を実施した。

第1相試験では、各種進行性固形腫瘍患者を対象に実施され、初回用量はそれまでの使用経験より設定された。Preiss 1998 試験（試験実施時期不明、文献公表 1998 年）で、急速静注による単回投与試験において心毒性（不整脈）が用量制限毒性(DLT)とされたため、その後の試験では投与方法を点滴静注とした。

点滴静注では、20BEND1 試験（20■年■月～20■年■月）での最大投与量（最大耐量 (MTD) となった  $280 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ ）において、共通毒性基準(CTC)-grade 2 の心機能障害（ST 波・T 波異常、非特異的 T 波異常、ST-T 波偏位）が臨床的に重要な所見として DLT と判断されたが、本剤に関連すると考えられる CTC grade 3 以上的心毒性は認められなかった。

検討された各種用法での DLT は、骨髓抑制（白血球減少症、血小板減少症）、口内乾燥、恶心・嘔吐、疲労、発熱であった。また、MTD は、毎週投与した場合は  $80 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  (98B02W 試験、19■年■月～19■年■月)、4 週間ごとに 1 日目と 8 日目に投与した場合は  $160 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  (98B02 試験、19■年■月～19■年■月)、3 週間ごとに 1 日投与した場合は  $280 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  (20BEND1 試験、20■年■月～20■年■月) であった。

第1相試験の結果をもとに、再発又は難治性の低悪性度非 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした第2相試験として Bremer 1999 試験（試験実施時期不明、文献公表 1999 年）、Heider2001 試験（19■年■月～20■年■月）、Weidmann2002 試験（試験実施時期不明、文献公表 2002 年）が実施され、本剤の 5 日間連日投与と 2 日間連日投与が検討された。その結果、有効性ではやや 5 日間連日投与が優れるものの、安全性で 2 日間連日投与が明らかに骨髓抑制作作用などの頻度や程度で優れていたこと、また利便性や患者負担の観点からも 2 日間連日投与が優れていることから、その後の米国での試験では 2 日間連日投与が採用された。

また当時、低悪性度非 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の一般的な併用療法である COP（シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾンの併用療法）のシクロホスファミドを本剤に変更した BOP 投与群と、COP 投与群の比較試験（93BOP01 試験、19■年■月～19■年■月）が実施された。BOP 群では、本剤  $70 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ （血小板数減少のため、途中で  $60 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  に減量）を 1～5 日目に 30 分の点滴静注、ビンクリスチン 2 mg を 1 日目に静注、プレドニゾン  $100 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  を 1～5 日目に静注した。COP 群では、シクロホスファミド  $400 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  を 1～5 日目に 30 分の点滴静注、ビンクリスチン 2 mg を 1 日目に静注、プレドニゾン  $100 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  を 1～5 日目に静注した。本剤を含む BOP 群の有効性は COP 群と同等、安全性は COP 群より優れていた。

### 1.5.5.2.2 米国での開発

米国での臨床試験は、欧州で実施された第 1/2 相試験結果を参考にして、第 2 相試験から実施された。Salmedix 社（現 Cephalon 社）により、再発性又はリツキシマブ治療抵抗性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者 76 例を対象に 1 サイクルを 21 日間として各サイクル 1 及び 2 日目に本剤  $120 \text{ mg/m}^2$  を 1 日 1 回投与する単独投与試験である第 2 相臨床試験（SDX-105-01 試験、20■年■月～20■年■月）が実施された。その結果、これらの患者における本剤の高い奏効率及び作用の持続性が示された。また、第 2 相臨床試験と同様の患者集団を対象に同じ投与方法を用いた第 3 相臨床試験（SDX-105-03 試験、20■年■月～20■年■月）において、単独投与による

本剤の有効性及び安全性が確認された。

さらに、リツキシマブとの併用時の本剤の有効性及び安全性を検討した第2相臨床試験( SDX-105-02 試験, 20■年■月～20■年■月)においても併用投与による本剤の有効性及び安全性が確認された。

### 1.5.5.2.3 国内の開発

#### 1.5.5.2.3.1 第1相試験 (20■001 試験, 20■年■月～20■年■月)

本剤の耐容性、薬物動態及び抗腫瘍効果を検討するため、治療歴を有する低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象に、第1相試験を実施した。投与量については、米国での臨床試験における効果及び安全性をもとに、初回用量を  $90 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$  と設定し、以後、用量制限毒性(DLT)の発現状況を踏まえて、 $120 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$  へと增量した。本治験における安全性及び有効性評価結果から、第2相臨床試験における推奨投与量は  $120 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$  とした。

#### 1.5.5.2.3.2 第2相試験 (20■002 試験, 20■年■月～20■年■月)

第2相臨床試験として、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫並びにマントル細胞リンパ腫患者に対する本剤の抗腫瘍効果及び安全性を検討した。その結果、主要評価項目である総合効果の奏効率(部分覚解以上と判定された被験者の割合)は、全病型で 91.3% (63/69 例, 95% CI : 82.0～96.7), 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫の被験者で 89.7% (52/58 例, 95% CI: 78.8～96.1), マントル細胞リンパ腫の被験者で 100% (11/11 例, 95% CI : 71.5～100.0) であった。

いずれの病型においても高い奏効率を示し、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫の6例が安定と判定されたが、増悪及び評価不能と判定された被験者はなかった。

安全性については、本剤投与により骨髄抑制などの重篤な有害事象が発現する場合もあるが、これらの重篤な有害事象は、すべて治療により軽快又は回復した。また、国内臨床試験では死亡例はみられず、臨床的に管理可能と考えられた。

なお、臨床データパッケージの適切性及び優先審査品目指定の可能性について、20■年■月■日に機構との医薬品申請前相談を実施し、以下のことを確認した(1.13.2.2項参照)。

- ① 国内第2相試験(20■002 試験)の成績から、本剤は高い臨床的有効性が推測されると考える。したがって、第3相試験の結果を得る前に、提示された申請臨床データパッケージをもって承認申請することは可能と考える。ただし、このような申請の場合には、一定期間内に、第3相試験の結果により速やかに、本剤の臨床的有用性及び第2相試験成績に基づく承認の妥当性を検証する必要があり、相談者は第3相試験の実施についての具体的な内容を含めた申請資料を作成する必要があると考える。
- ② 再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度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して比較試験が実施されていないことから、本剤が既存の治療法より有効性及び安全性並びに患者負担について、いずれも優れていると判断することはできないと考える。したがって、本剤の優先審査品目としての該当性には問題があると考える。

### 1.5.6 希少疾病用医薬品指定申請

本剤の低悪性度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ついての希少疾病用医薬品指定申請を20■年■月■日に行い、10月19日の医薬品第二部会において審議され、希少疾病用医薬品指定が了承された。

### 1.5.7 海外での承認・審査状況

欧州においては、20■年■月にドイツにおいてこれまで承認されていた適応症（慢性リンパ性白血病、低悪性度非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキン病及び進行性乳がん）についてドイツ連邦医薬医療用具研究所（BfArM）による再評価が行われた。その結果、BfArMは低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫の2つの適応症を承認した。慢性リンパ性白血病については、20■年当時、ドイツアステラス社（旧藤沢ドイツ社）は、chlorambucilを比較対照薬とした02CLLIII試験のデータを提出することを条件に承認を要望し、20■年■月に本試験データをBfArMへ提出した。慢性リンパ性白血病の承認については現在審査が行われており、20■年末までには結果が得られる予定である。なお、現在、ドイツにおいては低悪性度非B細胞性非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫の適応症に加え、慢性リンパ性白血病の3つの適応が添付文書に記載され、販売されている。

ドイツアステラス社は、20■年■月に低悪性度非B細胞性非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫及び慢性リンパ性白血病の適応症の承認を取得するため欧州13カ国で承認申請を行った。現在、ドイツをリファレンス国として13カ国で分散審査方式により審査が行われている。

米国においては、低悪性度非B細胞性非ホジキンリンパ腫については、リツキシマブ不応・難治例を対象とした単剤の第2相及び第3相臨床試験、リツキシマブとの併用第2相臨床試験が実施され、第3相臨床試験の終了後の20■年■月に■■■社がFDAに承認申請を行い2008年10月に承認を取得している。また、慢性リンパ性白血病については、欧州で実施された第3相比較臨床試験（対照薬：chlorambucil）成績を用いて希少疾病用医薬品としての承認申請を20■年■月に行い、優先審査により2008年3月に承認された。

### 1.5.8 本剤の臨床上の位置付け

#### 1.5.8.1 本剤の有効性の要約

- 1) 治療歴を有する低悪性度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患者に対して高い奏効率が得られる。

国内第2相臨床試験（20■002試験）において、治療歴を有する患者に対し、低悪性度非B細胞性非ホジキンリンパ腫：89.7%，マントル細胞リンパ腫：100.0%の奏効率が得られた。これは、国内で既承認のイブリツモマブ（低悪性度非B細胞性非ホジキンリンパ腫：84.8%，マントル細胞リンパ腫：50.0%）、リツキシマブ（低悪性度非B細胞性非ホジキンリンパ腫：

61%, マントル細胞リンパ腫 : 46%), クラドリビン (低悪性度非 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 : 59.5%, マントル細胞リンパ腫 : 50%), フルダラビン (低悪性度非 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 : 65%, マントル細胞リンパ腫 : 17%) の成績に比較して高い奏効率が示された.

- 2) 治療歴を有する低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者において高い完全寛解率が得られる.

国内第 2 相臨床試験 (20■002 試験) において、治療歴を有する低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対し、65.5%の完全寛解率が得られた. これは、国内で既承認のイブリツモマブ 69.4%の成績と比較して同程度、リツキシマブ 23%, クラドリビン 16.2%, フルダラビン 30%に比較して高い完全寛解率が示された.

- 3) 治療歴を有するマントル細胞リンパ腫患者において高い完全寛解率が得られる.

国内第 2 相臨床試験 (20■002 試験) において、治療歴を有するマントル細胞リンパ腫患者に対し、72.7%の完全寛解率が得られた. これは、国内で既承認のイブリツモマブ、リツキシマブ、クラドリビン及びフルダラビンの完全寛解率は 0%であり、これらの既存の薬剤に比較して高い完全寛解率が示された.

- 4) 本剤投与により抗腫瘍効果の持続が期待できる.

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 58 例については観察期間中央値 352.9 日（約 50 週、最短 39 日～最長 546 日）に合計 19 例の増悪が認められた. 一方、マントル細胞リンパ腫 11 例については観察期間中央値 378.3 日（約 54 週、最短 53 日～最長 525 日）に計 2 例に増悪が認められた. いずれの病型とも累積（増悪）イベントの割合が 50%を超えたなかったため、無増悪生存期間の中央値の算出に至らなかった. ただし、1 年無増悪生存率の検討において、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫では 1 年無増悪生存率 70.4%，またマントル細胞リンパ腫では 1 年無増悪生存率 90.0%が確認され、奏効状態の持続が認められた.

- 5) リツキシマブとの併用により、高い有用性が期待できる.

本剤とリツキシマブとの併用時の有効性及び安全性を評価した海外臨床試験 (SDX-105-02 試験；参考資料) において、低悪性度非ホジキンリンパ腫の奏効率は 93%，マントル細胞リンパ腫の奏効率は 92%と優れた併用効果が認められ、安全性についても良好な容忍性が報告されている.

### 1.5.8.2 本剤の安全性の要約

- 1) 本剤投与により発現した有害事象は臨床的に管理可能であった。  
本剤投与により骨髓抑制などの重篤な有害事象が発現することがあるが、有害事象のほとんどが、支持療法等の処置により軽快又は回復した。
- 2) 脱毛は報告されなかった。  
本剤の国内臨床試験において、本剤が投与された 78 例中、脱毛は認められなかった。

以上より、本剤は、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及びマントル細胞リンパ腫患者の治療薬として、既存の薬剤に比べ高い有用性が期待でき、より良い治療機会を提供することが可能であると考えられることから以下の効能・効果及び用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。

#### 効能・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・用量

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。

### 1.5.9 参考文献

- 1) Hirschberg E, Gellhorn A, Gump WS. Laboratory evaluation of a new nitrogen mustard, 2-[di-(2-chloreethyl) aminomethyl]benzimidazole and of other 2-chloreethyl compounds. *Cancer Res.* 1957;17:904-910. [4.3.1.2 項]
- 2) Ozegowski W, Krebs D.  $\infty$ -[bis-( $\beta$ -chloreethyl)-aminobenzimidazolyl-(2)]-propionic or butyric acids as potential cytostatic agents. *J Prakt Chem.* 1963;20:178-186. [4.3.1.3 項]
- 3) Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res.* 2008;14:309-317. [4.3.1.10 項]
- 4) Gaul L, Mandl-Weber S, Baumann P, et al. Bendamustine induces G2 cell cycle arrest and apoptosis in myeloma cells: the role of ATM-Chk2-Cdc25A and ATM-p53-p21-pathways. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008;134:245-253. [4.3.1.11 項]
- 5) Roue G, Lopez-Guerra M, Milpied P, et al. Bendamustine is effective in p53-deficient B-cell neoplasms and requires oxidative stress and caspase-independent signaling. *Clin Cancer Res.* 2008;14:6907-6915. [4.3.1.12 項]
- 6) Alonso R, Lopez-Guerra M, Upshaw R, et al. Forodesine has high anti-tumor activity in chronic lymphocytic leukemia and activates p53-independent mitochondrial apoptosis via induction of p73 and BIM. *Blood* 2009; 114: 1563-1575. [4.3.1.13 項]
- 7) Anger G, et. al. Klinischer Erfahrungsbericht iiber die Anwendung des neuen Zytostatikum 3393. *Z Inn Med* 1968; 23: 242-247. [1.13.4.1 項]
- 8) 厚生労働省大臣官房統計情報部編, 総患者数, 性・年齢階級×傷病小分類別, 平成17年患者調査上巻第65表: 2005. [5.4.7 項]
- 9) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists, The world health organization classification of malignant lymphomas in Japan, *Pathol Int* 2000; 50: 696-702. [5.4.8 項]
- 10) The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project, *Cancer* 1982;49: 2112-2135. [5.4.9 項]
- 11) Harris NL et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392. [5.4.10 項]
- 12) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, IARC Press, Lyon, France 2001. [1.13.4.2 項]
- 13) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, Fourth edition, IARC Press, Lyon, France 2008. [1.13.4.3 項]
- 14) Shipp MA et al., *Cancer. Principles and practice of oncology*. 5th Edition, Lippincott-Raven 1997:2165-2220. [5.4.11 項]

- 15) Horning SJ, et al, The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. N Engl J Med 1984; 311(23): 1471-5. [1.13.4.4 項]
- 16) Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. J Clin Oncol. 1996; 14: 1282-1290. [1.13.4.5 項]
- 17) Banks P, et al. Mantle cell lymphoma: A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. Am J Surg Pathol. 1992; 16: 637-40. [1.13.4.6 項]
- 18) The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997; 89: 3909-3918. [1.13.4.7 項]
- 19) Yatabe Y, et al.: Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma : a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. Blood 2000; 95: 2253-2261. [1.13.4.8 項]
- 20) Teodorovic I, Pittaluga S, Kluin-Nelemans JC, Meerwaldt JH, Hagenbeek A, et al. Efficacy of four different regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin's lymphoma subtypes. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. J Clin Oncol. 1995; 13(11): 2819-2826. [1.13.4.9 項]
- 21) Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN, Banks PM, Miller TP, et al. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. Blood 1995; 85: 1075-82. [1.13.4.10 項]
- 22) Rosenberg SA. Karnofsky memorial leecture. The low-grade non Hodgkin's lymphomas: challenges and opportunities. J Clin Oncol 1985; 3(3): 299-310. [1.13.4.11 項]
- 23) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive Non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 329: 987-94. [1.13.4.12 項]
- 24) Solal-Celigny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. Blood 2004; 104: 1258-1265. [1.13.4.13 項]
- 25) Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008; 111: 558-565. [1.13.4.14 項]
- 26) Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2005; 106 (12): 3725-32. [1.13.4.15 項]

- 27) Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, Stewart C, Donohue K, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (4): 694-704.  
[1.13.4.16 項]
- 28) Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, Soverini S, Zaja F, et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22 (13): 2654-61.  
[1.13.4.17 項]
- 29) McLaughlin P, Hagemeister FB, Rodriguez MA, Sarris AH, Pate O, et al. Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. *Semin Oncol.* 2000; 27 (6 Suppl 12): 37-41.  
[1.13.4.18 項]
- 30) 渡辺隆.12 濾胞性リンパ腫の治療.飛内賢正,編者.悪性リンパ腫のすべて.第 1 版:永井書店; 2008.p.120-133.  
[1.13.4.19 項]
- 31) Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, Saleh M, Gordon L et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999; 17 (1): 268-76.  
[1.13.4.20 項]
- 32) 小椋美知則.濾胞性リンパ腫とマントル細胞性リンパ腫-最新の治療戦略と今後の展望-.臨床血液 2006; 47(6): 495-512.  
[1.13.4.21 項]
- 33) Ding BB, Yu JJ, Yu RY, et al. Constitutively activated STAT3 promotes cell proliferation and survival in the activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphomas. *Blood.* 2008;111:1515-1523.  
[4.3.1.15 項]
- 34) Strumberg D, Harstrick A, Doll K, et al. Bendamustine hydrochloride activity against doxorubicin-resistant human breast carcinoma cell lines. *Anticancer Drugs.* Jun 1996;7(4):415-421.  
[4.3.1.4 項]

**トレアキシン点滴静注用 100mg  
(ベンダムスチン塩酸塩)**

**第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報**

**1.6 海外における使用状況等に関する資料**

**シンバイオ製薬株式会社**

## 目 次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	2
1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況.....	2
1.6.2 ドイツ、米国の添付文書.....	6

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

ドイツでは、20■年■月にそれまで承認されていた適応症（慢性リンパ性白血病、低悪性度非ホジキンリンパ腫、多発性骨髓腫、ホジキン病及び進行性乳がん）についてドイツ連邦医薬医療用具研究所（BfArM）による再評価が行われた。その結果、BfArMは低悪性度非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髓腫の2つの適応症を承認した。慢性リンパ性白血病については現在審査が行われており、20■年末までには結果が得られる予定である。なお、現在、ドイツにおいては低悪性度非ホジキンリンパ腫、多発性骨髓腫の適応症に加え、慢性リンパ性白血病の3つの適応が添付文書に記載され、販売されている。

ドイツアステラス社は、20■年■月に低悪性度非ホジキンリンパ腫、多発性骨髓腫及び慢性リンパ性白血病の適応症の承認を取得するため欧州13カ国で承認申請を行った。現在、ドイツをリファレンス国として13カ国で分散審査方式により審査が行われている。

米国においては、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫については、20■年■月に■社がFDAに承認申請を行い2008年10月に承認を取得している。また、慢性リンパ性白血病については、希少疾病用医薬品としての承認申請を20■年■月に行い、優先審査により2008年3月に承認された。

ドイツ、米国の添付文書より、低悪性度非ホジキンリンパ腫に対する効能・効果、用法・用量を一覧表として表1.6.1-1に示した。

表 1.6.1-1: ドイツ、米国における効能・効果、用法・用量

国名	ドイツ	米国
販売名	Ribomustin®	TREANDA®
剤型 (含量)	25 mg/vial 100 mg/vial	25 mg/vial 100 mg/vial
効能・効果	進行した低悪性度非ホジキンリンパ腫の併用療法による一次治療	リツキシマブ又はリツキシマブを含む処方で治療中に、又は治療 6 カ月以内に増悪した低悪性度非ホジキンリンパ腫
用法・用量	<p>投与期間・用量</p> <p>Ribomustin は静脈内投与用製剤である。使用法に従って溶解後、30~60 分の短時間に点滴静脈内投与する。</p> <p>Ribomustin バイアルの内容物を以下の手順で注射用水に溶解して投与液を調製する。</p> <p>最初に、塩酸ベンダムスチン 25 mg を含む Ribomustin のバイアルを 10 mL に振り混ぜ溶解する。</p> <p>最初に、塩酸ベンダムスチン 100 mg を含む Ribomustin のバイアルを 40 mL に振り混ぜ溶解する。</p> <p>澄明液が得られたら（通常 5~10 分後）その全量を 0.9% 塩化ナトリウム溶液で最終液量約 500 mL になるように速やかに希釈する。</p> <p>Ribomustin は生理食塩液以外の基本輸液剤や他の注射液で希釈してはならない。</p>	<p>用量・投与法</p> <p>21 日を 1 サイクルとし、Day 1 及び Day 2 に <math>120 \text{ mg/m}^2</math> を 60 分かけて静脈内投与する。最大 8 サイクルまで繰り返す。</p> <p>血液毒性発現時の用量変更：</p> <p>Grade 4 の毒性が発現した場合は、各サイクルの Day 1 及び Day 2 の用量を <math>90 \text{ mg/m}^2</math> に減量する。Grade 4 の毒性が再度現れた場合は、各サイクルの Day 1 及び Day 2 の用量を <math>60 \text{ mg/m}^2</math> に減量する。</p> <p>非血液毒性発現時の用量変更：</p> <p>Grade 3 以上の毒性が発現した場合は、各サイクルの Day 1 及び Day 2 の用量を <math>90 \text{ mg/m}^2</math> に減量する。Grade 3 以上の毒性が再度現れた場合は、各サイクルの Day 1 及び Day 2 の用量を <math>60 \text{ mg/m}^2</math> に減量する。</p> <p>用量に関して考慮すべき一般事項：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 4 の血液毒性又は Grade 2 以上の臨床上重要な非血液毒性が発現した場合は、投与を延期する。</li> <li>投与前に TREANDA 注射剤を溶解し、更に希釈すること</li> </ul>

表 1.6.1-1: ドイツ、米国における効能・効果、用法・用量（続き）

国名	ドイツ	米国
販売名	Ribomustin®	TREANDA®
用法・用量 (続き)	<p>Ribomustin は単剤療法として、又は他の化学療法剤と併用して、様々な用量及びレジメンで用いられる。「標準的用量」や「標準的レジメン」は存在しない。以下に比較的多用され、臨床試験でも検討されている用量及びレジメンの一部を示す。その他の用量及びレジメンについては専門向け文献にて参照でき、希望があれば提供可能である。</p> <p>白血球数 3,000 /<math>\mu</math>L 以下及び／又は血小板数 75,000 /<math>\mu</math>L 以下の場合は、投与を開始しないこと。また、投与を中止すること。</p> <p>白血球数が 4,000 /<math>\mu</math>L 以上かつ血小板数が 100,000 /<math>\mu</math>L 以上に増加した場合、Ribomustin 投与は再開可能である。</p> <p>また、Ribomustin を投与サイクルに従つて間欠的に投与しているとき及び／又は他の骨髄抑制剤と併用しているときは、必要に応じて用量調整ができるよう、休薬期間中も血球数を厳密にモニターすることが推奨される。</p> <p>小児については投与経験がないため、この患者集団に対する推奨用量はない。</p> <p>過去に化学療法及び／又は放射線療法を受けていた患者に Ribomustin を投与する場合には、特に注意すること。</p>	

表 1.6.1-1: ドイツ、米国における効能・効果、用法・用量（続き）

国名	ドイツ	米国
販売名	Ribomustin®	TREANDA®
用法・用量 (続き)	<p>過量投与の徵候がみられる場合には、Ribomustin 投与中、常時患者を観察する。必要に応じて減量し、更に投与を中断又は完全に中止すること。</p> <p>Ribomustin については、一般的な投与制限はない。</p> <p>腫瘍に対して奏効しない場合、疾患が進行した場合、又は忍容できない副作用が発現した場合は、Ribomustin 投与を中止すること。</p> <p>用量・レジメンの例（適応症別）：</p> <p>非ホジキンリンパ腫 「BOP 療法」：</p> <p>Ribomustin 60 mg/m<sup>2</sup> を Day 1～Day 5 に静脈内投与、ビンクリスチン 2 mg を Day 1 に静脈内投与、プレドニゾン 100 mg/m<sup>2</sup> を Day 1～Day 5 に静脈内投与、これを 3 週間ごとに繰り返す。</p> <p>肝機能障害 薬物動態データから、肝の 30～70% に腫瘍浸潤／転移病変が認められ、肝機能が正常な又は軽度に低下（血清ビリルビン 1.2 mg/dL 未満）している患者では、用量調整は不要である。</p>	

表 1.6.1-1: ドイツ、米国における効能・効果、用法・用量（続き）

国名	ドイツ	米国
販売名	Ribomustin®	TREANDA®
用法・用量 (続き)	<p>肝の 30~70%に腫瘍浸潤／転移病変が認められ、肝機能が中等度に低下（血清ビリルビン 1.2~3.0 mg/dL）している患者では、50%の減量が推奨される。血清ビリルビン 3.0 mg/dL 超の患者についてはデータがない。</p> <p>腎機能障害</p> <p>薬物動態データから、クレアチニクリアランス 10 mL/min 超の患者では、用量調整は不要である。</p>	

## 1.6.2 ドイツ、米国の添付文書

ドイツ、米国の添付文書及びその翻訳を次頁に示す。

## Summary of Product Characteristics (SPC)

### Information for health professionals



Ribomustin

#### 1. Name of the medicinal product

Ribomustin®

#### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 vial of Ribomustin with 55 mg of powder for the preparation of a solution for infusion contains 25 mg of bendamustine hydrochloride.

1 vial of Ribomustin with 220 mg of powder for the preparation of a solution for infusion contains 100 mg of bendamustine hydrochloride.

See section 6.1 for the list of excipients.

#### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for the preparation of an infusion solution.

#### 4. CLINICAL PARTICULARS

##### 4.1 Therapeutic indications

Primary treatment of advanced indolent Non-Hodgkin's Lymphomas in a combination protocol.

Advanced multiple myeloma, stage II with progression or stage III (according to Salmon and Durie) in a combination protocol with prednisone.

Chronic lymphocytic leukaemia.

##### 4.2 Dosage, method and period of administration

Ribomustin is indicated for intravenous administration.

After reconstitution of the solution according to the instructions, Ribomustin is administered as a short intravenous infusion over 30 – 60 minutes.

To prepare the ready-to-use solution, the contents of a vial of Ribomustin are dissolved in water for injections as follows:

First dissolve the vial of Ribomustin containing 25 mg of bendamustine hydrochloride in 10 ml by shaking,

First dissolve the vial of Ribomustin containing 100 mg of bendamustine hydrochloride in 40 ml by shaking.

As soon as a clear solution forms (usually after 5 – 10 minutes) the total Ribomustin dose is immediately diluted to a final volume of approx. 500 ml with 0.9% sodium chloride solution.

Apart from isotonic saline solution, Ribomustin must not be diluted with other base infusion solutions or other injection solutions.

Ribomustin is used as mono-therapy or in combination with other chemotherapeutic preparations in various dosages and regimens. There is no "standard dosage" or "standard regimen". Some of the dosages and regimens more frequently used and investigated in clinical studies are described below. Details of other dosages or regimens can be found in the professional literature or supplied on request.

The treatment should not be initiated or should be discontinued if the leukocytes and/or the thrombocytes fall to  $\leq 3,000/\mu\text{l}$  or  $\leq 75,000/\mu\text{l}$  respectively.

The treatment with Ribomustin may be resumed after the leukocyte count has risen to  $\geq 4,000/\mu\text{l}$  and the thrombocyte count to  $\geq 100,000/\mu\text{l}$ .

Close monitoring of the blood count is also recommended during the treatment-free period when Ribomustin is administered intermittently in treatment cycles and/or in combination with other bone-marrow inhibitors, so that dosage adjustments may be made if necessary.

Since no experience has been gained with children (see Section 4.3), no dosage recommendations can be given for this patient group.

Particular caution is indicated during the administration of Ribomustin to patients who have previously received chemotherapy and/or radiotherapy (see Section 4.3).

If signs of over-dosage are present (see Section 4.9), the patient should be constantly monitored during Ribomustin administration. If necessary, the dosage should be reduced and the preparation stopped temporarily or discontinued altogether.

No general restrictions apply to the treatment with Ribomustin.

If the tumour does not respond, the disease progresses and/or intolerable side effects occur, then Ribomustin should be discontinued.

Examples of various dosages / regimens (according to the indication):

#### Non-Hodgkin's Lymphomas

"BOP regimen": Ribomustin 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. on days 1 – 5, vincristine 2 mg i.v. on day 1, prednisone 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. on days 1 – 5; repeat the cycle after 3 weeks.

#### Multiple myeloma

"BP regimen": Ribomustin 120 – 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. on days 1+2, prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. or orally on days 1 – 4; repeat the cycle after 4 weeks.

#### Chronic lymphocytic leukaemia

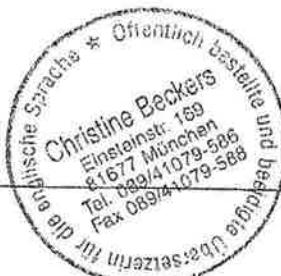
Ribomustin 70 – 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. on days 1+2; repeat the cycle after 4 weeks.

#### Liver dysfunction

On the basis of the pharmacokinetic data, no dosage adjustment is required for patients with 30 – 70 % tumour/metastatic involvement of the liver and with normal or slightly diminished liver function (serum bilirubin <1.2 mg/dl).

A reduction in the dosage of 50 % is recommended in patients with 30 – 70 % tumour/metastatic involvement of the liver and moderately diminished liver function (serum bilirubin 1.2 – 3.0 mg/dl). No data are available for patients with serum bilirubin levels of > 3.0 mg/dl.

#### Kidney dysfunction



On the basis of the pharmacokinetic data, no dosage adjustment is required for patients with a creatinine clearance of >10 ml/min.

#### 4.3 Contraindications

The administration of Ribomustin is contraindicated in:

- known hypersensitivity to bendamustine hydrochloride and/or mannitol,
- pregnancy, suspected pregnancy and during lactation,
- severe parenchymal liver damage,
- jaundice,
- existing severe bone marrow depression and severe blood count abnormalities,
- major surgical procedures less than 30 days before the start of treatment,
- infections, particularly those associated with leukopenia (risk of the infection becoming generalised)



Ribomustin should be used with caution if pre-existing heart diseases (e.g. myocardial infarction, severe cardiac arrhythmias) are present.

Controlling the disease is precondition and it is to be secured by an ECG.

In addition, the fluid and electrolyte balance should be monitored, paying particular attention to potassium metabolism.

#### Carcinogenic effect

Since bendamustine hydrochloride proved to be carcinogenic in animal experiments, a similar effect cannot be ruled out for humans.

#### Administration during childhood

No experience has been acquired to date regarding the efficacy and safety of Ribomustin in children.

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

Ribomustin should only be used by doctors with experience in tumour therapy. The preparation must be administered strictly in accordance with the instructions.

#### Contraceptive precautions

Contraceptive precautions are advisable since bendamustine hydrochloride can be mutagenic. Men receiving treatment with bendamustine hydrochloride are advised not to procreate during treatment and for up to 6 months thereafter. In view of the possibility of irreversible infertility, they should also seek advice about sperm storage before starting treatment.

Women should not become pregnant during treatment.

#### Perivascular administration

Pain and poorly healing ulcers can occur following perivascular administration. A burning sensation in the area of the infusion needle may indicate perivascular administration.

The incorrect perivascular injection should be stopped immediately. The cannula should be removed after short aspiration. Following this, the perivascular administration site should then be cooled, ideally with regularly replaced ice-cold compresses for short periods.

Furthermore, the arm should be elevated. Further treatment measures, e.g. administration of corticosteroids, are of doubtful value.

As with similar cytotoxic substances, corresponding precautions must be observed when handling Ribomustin (see Section 6.6).

In view of the potentially mutagenic and carcinogenic effects of the preparation, enhanced safety requirements apply to the nursing staff and doctors. Inhalation and contact with the skin and mucous membranes must be avoided when handling Ribomustine (wear gloves, protective clothing, possibly with mask).

Contaminated parts of the body should be cleaned carefully with soap and water and eyes irrigated with physiological saline solution. If possible, operations should be performed at special safety cabinets (laminar flow) with liquid-proof, absorbable disposable film. Contaminated objects are treated as cytostatic waste and should be disposed of in accordance with the regulations. Pregnant personnel must not handle cytostatic substances.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

When Ribomustine is administered in combination with bone-marrow inhibitors, the effect of Ribomustine and/or additionally prescribed drugs on the bone marrow may be potentiated. In principle, all therapeutic measures that impair the patient's general condition or interfere with bone marrow function can increase the toxicity of Ribomustine.

No interaction studies have been carried out.

General remarks:

Cytostatic agents can reduce antibody formation after influenza vaccination and increase the risk of infection after live vaccination.

#### 4.6 Pregnancy and lactation

Since bendamustine hydrochloride can be mutagenic and interfere with the development of an embryo, it should not be administered during pregnancy. However, if a pregnant patient must be treated as a life-saving measure, then medical counselling about the risk of harmful effects of the treatment on the child should be given.

If the patient becomes pregnant during the treatment with bendamustine hydrochloride, genetic counselling is advisable.

The administration of bendamustine hydrochloride during lactation is contraindicated (see 4.3). But if the use of bendamustine hydrochloride is required for therapeutic reasons, the patient must wean.

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies have investigated the effects on the ability to drive or operate machinery.

Side effects such as weakness, tiredness, nausea, vomiting and hypersensitivity reactions with a drop in blood pressure can occur during treatment with Ribomustine and thus interfere with the ability to drive or use machinery. Patients should therefore be advised not to drive a car or other vehicles, operate tools or machines or perform any tasks without a secure foothold.

#### 4.8 Undesirable effects

The type and frequency of side effects are based on data obtained during clinical phase III studies and from spontaneous reports. The frequencies are subdivided into very common (>1/10), common (>1/100, <1/10), uncommon (>1/1,000, <1/100), rare (>1/10,000, <1/1,000) and very rare (<1/10,000).

##### Infections and parasitic infestations

Very common: Infection



Rare: Sepsis

Very rare: Lung function abnormality

#### Blood and lymphatic system disorders

Very common: Leukopenia (lymphocytopenia and granulocytopenia), fall in the haemoglobin level, thrombocytopenia

Common: Haemorrhage, anaemia

Very rare: Haemolytic anaemia

The dose-limiting side effect of Ribomustin is the generally reversible restriction of bone marrow function. Leukocytopenia (lympho- and granulocytopenia) and thrombocytopenia are very common (particularly during the first few treatment cycles). The reduction in the white cell count is usually greater than the fall in the thrombocytes. Leuko- and thrombocytopenias in WHO Grades III and IV can occur. The leuko- and thrombocytes usually reaches the lowest point after 14 – 20 days and the bone marrow regenerates after 3 – 5 weeks. The treatment with Ribomustin should be repeated only when the leukocyte count is  $\geq 4,000/\mu\text{l}$  and the thrombocyte count is  $\geq 100,000/\mu\text{l}$ .

A reduction in the lymphocyte count has been observed. The CD4/CD8 ratio may be reduced. In immunosuppressed patients the risk of infection (e.g. with Herpes zoster) can be increased.

#### Immune system disorders

Common: Hypersensitivity reactions (e.g. allergic dermatitis, urticaria)

Rare: Anaphylactic reaction, anaphylactoid reaction

Very rare: Anaphylactic shock

#### Metabolism and nutrition disorders

Common: Elevated GOT/GPT, elevated alkaline phosphatase, elevated bilirubin

#### Nervous system disorders

Rare: Sleepiness, aphonia

Very rare: Taste perversion, paraesthesia, peripheral neuropathy, anticholinergic syndrome, neurological disorder, ataxia, encephalitis, tumour lysis syndrome

#### Cardiac disorders

Common: Cardiac dysfunction, arrhythmia, hypotension

Uncommon: Pericardial effusion

Very rare: Tachycardia, myocardial infarction, cardiopulmonary failure

#### Vascular disorders

Rare: Acute circulatory collapse

Very rare: Phlebitis

Local irritation and thrombophlebitis occur occasionally, particularly after the administration as an i.v. bolus injection. The frequency of these side effects can be reduced by administering Ribomustin over 30 – 60 minutes. There are very rare reports of necrosis after accidental perivascular administration.

#### Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Common: Lung function abnormality

Very rare: Pulmonary fibrosis, primary atypical pneumonia

#### Gastrointestinal disorders

Very common: Nausea/vomiting

Common: Diarrhoea, constipation

Very rare: Ulcerative haemorrhagic oesophagitis, gastrointestinal bleeding



Skin and subcutaneous tissue disorders

Very common: Alopecia (WHO Grades I, II)  
Common: Alopecia (WHO Grade III), skin changes  
Rare: Erythema, dermatitis, pruritus, maculopapular rash, hyperhidrosis

Reproductive system and breast disorders

Common: Amenorrhea  
Very rare: Infertility

General disorders

Very common: Mucosal inflammation  
Common: Fever, pain  
Very rare: Multiple organ failure



#### 4.9 Overdose

##### Symptoms

In a Phase I study the maximum tolerated dose (MTD) of bendamustine hydrochloride after a single bolus application of 215 mg/m<sup>2</sup> was determined. The dose-limiting toxicities were confusion, lethargy, dizziness, cardiac dysfunction (including angina, tachyarrhythmias, palpitations, feelings of anxiety, sweating), dry mouth and taste changes. In another Phase I study involving patients with solid tumours in which the single dose was administered via a 30 minute infusion the MTD was 280 mg/m<sup>2</sup>. In this case cardiac events in CTC Grade 2 occurred. Although these were not dose-limiting, they were considered as such because of their clinical relevance. In other Phase I studies bendamustine hydrochloride was administered repeatedly: Day 1 – 4 as a bolus injection, MTD 85 mg/m<sup>2</sup>, or day 1+2 as a 30 min short infusion, MTD 180 mg/m<sup>2</sup>. In both studies, the myelosuppression with delayed regeneration was dose-limiting, and the thrombocytopenia was more pronounced than the leukocytopenia. Since the dose-limiting side effect of bendamustine hydrochloride in clinical use occurs as myelosuppression, haematological side effects, including thrombocytopenia and leukocytopenia, are very probably the predominant effects. The non-haematological side effects induced by the substance in Phase I trials, particularly after bolus injection but even at therapeutically usual dosages, can also be expected to occur with greater frequency and severity. In case of an overdose, patients should therefore be monitored especially for the following: vomiting, nausea, diarrhoea, dry mouth, taste changes, cardiac arrhythmias, skin changes, stomatitis, neuropathies, central nervous symptoms, elevated liver and kidney parameters, lung function abnormalities, local irritation, alopecia, thrombophlebitis.

##### Countermeasures

No specific antidote is available. Effective countermeasures for managing the haematological side effects include bone marrow transplants and transfusions (thrombocytes, packed red cells) or the administration of haematological growth factors. All the usual supporting measures should be utilised.

Bendamustine hydrochloride and its metabolites are slightly dialysable.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agent, alkylating agent, ATC code: L01AA

Bendamustine hydrochloride is an alkylating, antineoplastic substance from the group of bifunctional alkylating agents. The antineoplastic and cytotoxic effect of bendamustine hydrochloride is essentially based on the cross-linking of DNA single- and double-strands by alkylation. This interferes with the matrix functions and the synthesis and repair of the DNA. There is also evidence to indicate that bendamustine hydrochloride possesses additional anti-metabolite properties (purine analogue effect).

The antineoplastic activity of bendamustine hydrochloride has been demonstrated in many in-vitro studies with various tumour cell lines (mammary carcinoma, non-small-cell and small-cell bronchial cancer, ovarian cancer and various leukaemias as well as colon carcinoma, melanoma, renal, prostatic and brain tumours) and in in-vivo studies with various experimental tumour models involving tumours from mice, rats and humans (melanomas, mammary carcinoma, sarcomas, lymphomas, leukaemias and small-cell bronchial cancer).

Bendamustine hydrochloride has shown no cross-resistance, or very low cross-resistance, in human tumour cell lines with various substance-resistance mechanisms.

This is partly explained by a more prolonged interaction with the DNA compared to other alkylating agents (e.g. only partial cross-resistance with other alkylating agents such as cyclophosphamide, BCNU or cisplatin was found). Clinical trials have further shown that complete cross-resistance does not exist between bendamustine and anthracyclines or alkylating agents.

#### *Clinical study on multiple myeloma*

A prospective, multicentre, randomised open study investigated 131 patients with advanced multiple myeloma, stage II with progression or stage III (according to Salmon and Durie). The primary therapy with bendamustine in the combination protocol with prednisone (BP) was compared with the treatment with melphalan and prednisone (MP). The dosages were, for bendamustine hydrochloride, 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. on days 1+2 and, for melphalan, 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. on day 1, in each case in combination with prednisone. Patients on the therapeutic scheme BP showed a significantly longer median progression-free survival time than patients receiving MP (15 versus 12 months, p=0.02). The median time to therapeutic failure was longer for BP, at 14 months, than for MP, at 9 months (p=0.016). The remission period of 18 months in the BP arm was longer than that in the MP arm with 12 months (p=0.018). The difference in overall survival was not statistically significant (35 months for BP versus 33 months for MP). The toxicity for both therapeutic schemes were acceptable.

#### *Clinical study on indolent Non-Hodgkin's Lymphoma*

A prospective, multicentre, randomised, open study investigated 164 patients with advanced indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. The patients had lymphomas in the histological categories of centrocytic (cc) and centroblastic-centrocytic (cb/cc) and lymphoplasmacytic/lymphoplasmacytoid immunocytoma (LP-IC). The patients were treated either with bendamustine, vincristine and prednisone (BOP) or with cyclophosphamide, vincristine and prednisone (COP). The dosages were, for bendamustine hydrochloride, 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. on days 1 – 5 and, for cyclophosphamide, 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. on days 1 – 5, in each case in combination with vincristine and prednisone. The median time to therapeutic failure on the BOP regimen was 33 months, compared to 21 months on the COP regimen. Patients who responded to the treatment with BOP showed a significantly longer time to progression than patients receiving COP (58 versus 28 months, p=0.037). The advantage of BOP on median survival time for patients responding to treatment (33 versus 21 months) was almost statistically significant (p=0.051). The period of remission was significantly longer with the BOP treatment, at 58 months, compared to the COP treatment, at 25 months (p=0.0195). The toxicity of both therapeutic schemes were acceptable.





## 2 Pharmacokinetic properties

### Distribution

The terminal elimination half-life  $t_{1/2\beta}$  after a 30-minute i.v. infusion of 120 mg/m<sup>2</sup> body surface area in 12 patients amounts to 28.2 minutes.

After a 30-minute i.v. infusion, the central volume of distribution is 19.3 l. Under steady-state conditions following an i.v. bolus injection, the volume of distribution is 15.8 – 20.5 l. The binding of the substance to plasma proteins (preferentially albumin) is > 95 %. The protein-binding ratio of bendamustine hydrochloride is not affected by low plasma albumin levels, an age of over 70 years and advanced tumour stages.

### Metabolism

Bendamustine hydrochloride is primarily metabolised in the liver.

One principal elimination pathway for bendamustine hydrochloride is hydrolysis to monohydroxy- and dihydroxy-bendamustine. N-desmethyl-bendamustine and an oxidised metabolite are formed during metabolism in the liver via the cytochrome P450 (CYP) 1A2 isoenzyme. In in-vitro investigations, bendamustine did not inhibit CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 or CYP 3A4.

### Elimination

The mean total clearance after a 30-minute i.v. infusion of 120 mg/m<sup>2</sup> body surface area in 12 patients was 639.4 ml/minute. Approximately 20 % of the administered dose was rediscovered in the urine within 24 hours. The following proportions were eliminated in the urine:

Monohydroxy-bendamustine > bendamustine > dihydroxy-bendamustine > oxidised metabolite > N-desmethyl-bendamustine. Polar metabolites primarily are eliminated via the biliary tract.

### Liver dysfunction

The pharmacokinetics of bendamustine is not changed in patients with 30 – 70 % tumour involvement/metastases in the liver and with normal or slightly diminished liver function (serum bilirubin <1.2 mg/dl). No significant differences were observed compared to patients with normal hepatic and renal function in respect of  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , volume of distribution and clearance.

### Kidney dysfunction

No significant differences were observed compared to patients with normal hepatic and renal function in respect of  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , volume of distribution and clearance in patients with a creatinine clearance of >10 ml/min, including patients requiring dialysis.

### Elderly patients

Individuals up to 84 years of age were enrolled in pharmacokinetic studies. An advanced age does not affect the pharmacokinetics of bendamustine.

## 5.3 Pre-clinical safety data

The signs and symptoms induced by bendamustine in animal studies investigating acute, chronic and sub-chronic toxicity largely corresponded with the side effects observed during clinical use (see 4.8).

Furthermore, macroscopically visible areas of mucosal hyperaemia and haemorrhages were found in the bowels of dogs in histological investigations. Microscopic examination revealed major changes of the lymphatic tissue, as an indicator of immunosuppression, tubular changes in the kidney and testis, and atrophic-necrotic changes of the prostatic epithelium.

Animal studies have also shown that bendamustine is embryotoxic and teratogenic. Bendamustine induces chromosomal aberrations and is mutagenic in-vivo and in-vitro. Bendamustine proved to be carcinogenic in female mice in long-term investigations. In view of its pharmacological properties, the effects described above cannot be ruled out in humans.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

Mannitol

### 6.2 Incompatibilities

Ribomustin must not be mixed with other substances in an infusion. The dry substance may only be dissolved in water for injections and subsequently diluted with isotonic saline solution (see Section 6.6).

### 6.3 Shelf life

*Unopened vial*  
3 years.

### 6.4 Special precautions for storage

*Unopened vial*  
Do not store above 25° C.

*Reconstituted concentrate in the vial*  
The concentrate should be further processed immediately.

*Diluted solution for infusion*

The chemical and physical stability of the preparation after reconstitution to form the solution for infusion (water for injections and isotonic saline solution) was confirmed for 5 hours at room temperature and for 5 days during storage in a refrigerator. From the microbiological standpoint, the ready-to-use preparation should be used immediately unless the method of dilution excludes the risk of microbial contamination. If the ready-to-use preparation is not used immediately, the user is responsible for the storage period and conditions.

### 6.5 Nature and contents of container

*Ribomustin (with 25 mg bendamustine hydrochloride):*  
26 ml, type I amber glass vial with rubber stopper and aluminium crimp cap for single use.  
Original packaging with 5 N 1, 10 N 2 and 20 N 3 vials.

*Ribomustin (with 100 mg bendamustine hydrochloride):*  
60 ml, type I amber glass vial with rubber stopper and aluminium crimp cap for single use.  
Original packaging with 1 N 1 and 5 N 1 vials.

### 6.6 Special precautions for handling and disposal



Please observe the local guidelines for the disposal of cytostatic substances.

**7. PHARMACEUTICAL COMPANY**

Mundipharma GmbH  
Mundipharma Straße 2  
65549 Limburg (Lahn)  
Phone: 0 64 31/701-0  
Facsimile: 0 64 31/7 42 72  
Email: [info@mundipharma.de](mailto:info@mundipharma.de)  
Internet: [www.mundipharma.de](http://www.mundipharma.de)

Marketing authorisation holder:  
Astellas Pharma GmbH  
PO Box 50 01 66  
80971 Munich  
Phone: (089) 45 44 01  
Facsimile: (089) 45 44 13 29  
Email: [info@de.astellas.com](mailto:info@de.astellas.com)  
Internet: [www.astellas.com/de](http://www.astellas.com/de)



**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER**

3000336.00.00

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

26 July 2005

**10. DATE OF REVISION OF TEXT**

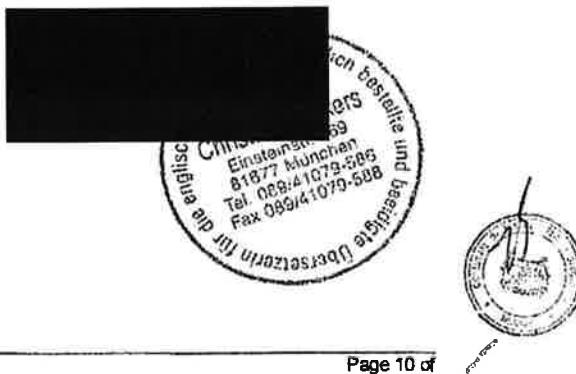
July 2008

**11. AVAILABLE ONLY ON PRESCRIPTION / OBTAINABLE ONLY AT THE CHEMIST'S**

Prescription-only medicine.

As translator for English officially sworn-in by the President of the Regional Court Munich I I confirm the following: the above-stated translation of the copy submitted to me in German and translated by me into English is complete and correct.

Munich, 27 November 2008



ドイツ添付文書 日本語訳

## 製品特性概要 (SPC)

### 医療専門家向けの情報

## Ribomustin

#### 1. 製品名

Ribomustin®

#### 2. 成分・含量

注射液調製用粉末 55 mg 入り Ribomustin 1 バイアルは、塩酸ベンダムスチン 25 mg を含む。

注射液調製用粉末 220 mg 入り Ribomustin 1 バイアルは、塩酸ベンダムスチン 100 mg を含む。

添加物は 6.1 項参照。

#### 3. 剤形

注射液調製用粉末

#### 4. 臨床的特性

##### 4.1 効能・効果

進行した低悪性度非ホジキンリンパ腫の併用療法による一次治療。

進行期多発性骨髄腫（Durie & Salmon 分類 病期 II の進行中の症例又は病期 III）のブレドニゾンとの併用療法による治療。

慢性リンパ球性白血病。

##### 4.2 投与期間・用量

Ribomustin は静脈内投与用製剤である。

使用法に従って溶解後、30～60 分の短時間に点滴静脈内投与する。

Ribomustin バイアルの内容物を以下の手順で注射用水に溶解して投与液を調製する。

最初に、塩酸ベンダムスチン 25 mg を含む Ribomustin のバイアルを 10 mL に振り混ぜ溶解する。

最初に、塩酸ベンダムスチン 100 mg を含む Ribomustin のバイアルを 40 mL に振り混ぜ溶解する。

澄明液が得られたら（通常 5~10 分後）その全量を 0.9% 塩化ナトリウム溶液で最終液量約 500 mL になるように速やかに希釈する。

Ribomustin は生理食塩液以外の基本輸液剤や他の注射液で希釈してはならない。

Ribomustin は単剤療法として、又は他の化学療法剤と併用して、様々な用量及びレジメンで用いられる。「標準的用量」や「標準的レジメン」は存在しない。以下に比較的多用され、臨床試験でも検討されている用量及びレジメンの一部を示す。その他の用量及びレジメンについては専門向け文献にて参照でき、希望があれば提供可能である。

白血球数 3,000 / $\mu$ L 以下及び／又は血小板数 75,000 / $\mu$ L 以下の場合は、投与を開始しないこと。また、投与を中止すること。

白血球数が 4,000 / $\mu$ L 以上かつ血小板数が 100,000 / $\mu$ L 以上に増加した場合、Ribomustin 投与は再開可能である。

また、Ribomustin を投与サイクルに従って間欠的に投与しているとき及び／又は他の骨髄抑制剤と併用しているときは、必要に応じて用量調整ができるように、休薬期間中も血球数を厳密にモニターすることが推奨される。

小児については投与経験がないため（4.3 項参照）、この患者集団に対する推奨用量はない。

過去に化学療法及び／又は放射線療法を受けていた患者に Ribomustin を投与する場合には、特に注意すること（4.3 項参照）。

過量投与の徵候（4.9 項参照）がみられる場合には、Ribomustin 投与中、常時患者を観察する。必要に応じて減量し、更に投与を中断又は完全に中止すること。

Ribomustin については、一般的な投与制限はない。

腫瘍に対して奏効しない場合、疾患が進行した場合、又は忍容できない副作用が発現した場合は、Ribomustin 投与を中止すること。

用量・レジメンの例（適応症別）：

### 非ホジキンリンパ腫

「BOP 療法」：Ribomustin  $60 \text{ mg/m}^2$  を Day 1～Day 5 に静脈内投与、ビンクリスチン  $2 \text{ mg}$  を Day 1 に静脈内投与、プレドニゾン  $100 \text{ mg/m}^2$  を Day 1～Day 5 に静脈内投与、これを 3 週間ごとに繰り返す。

### 多発性骨髄腫

「BP 療法」：Ribomustin  $120\sim150 \text{ mg/m}^2$  を Day 1 及び Day 2 に静脈内投与、プレドニゾン  $60 \text{ mg/m}^2$  を Day 1～Day 4 に静脈内又は経口投与、これを 4 週間ごとに繰り返す。

### 慢性リンパ球性白血病

Ribomustin  $70\sim100 \text{ mg/m}^2$  を Day 1 及び Day 2 に静脈内投与、これを 4 週間ごとに繰り返す。

### 肝機能障害

薬物動態データから、肝の 30～70% に腫瘍浸潤／転移病変が認められ、肝機能が正常な又は軽度に低下（血清ビリルビン  $1.2 \text{ mg/dL}$  未満）している患者では、用量調整は不要である。

肝の 30～70% に腫瘍浸潤／転移病変が認められ、肝機能が中等度に低下（血清ビリルビン  $1.2\sim3.0 \text{ mg/dL}$ ）している患者では、50% の減量が推奨される。血清ビリルビン  $3.0 \text{ mg/dL}$  超の患者についてはデータがない。

### 腎機能障害

薬物動態データから、クレアチニンクリアランス  $10 \text{ mL/min}$  超の患者では、用量調整は不要である。

## 4.3 禁忌

以下の場合には Ribomustin 投与は禁忌である。

- 塩酸ベンダムスチン及び／又はマンニトールに対する過敏症の既往歴がある
- 妊娠又は妊娠の疑いがある、若しくは授乳中である
- 重度の肝実質障害がある
- 黄疸がある
- 重度の骨髓抑制及び重度の血球数異常がある
- 投与開始前 30 日以内に大手術を受けた
- 感染症、特に白血球減少症に関連した感染症がある（感染が全身性となる危険性）

心疾患（心筋梗塞、重度の不整脈など）の既往歴がある場合には、Ribomustin は慎重に用いること。

心疾患の管理が必須条件であり、心電図により確認すること。

また、体液及び電解質バランスをモニターし、特にカリウム代謝に注意すること。

#### がん原性

動物実験では塩酸ベンダムスチンのがん原性が明らかになっているため、ヒトでも同様の作用が否定できない。

#### 小児期の投与

小児における Ribomustin の有効性及び安全性に関しては、現在まで使用経験が得られていない。

### 4.4 警告及び使用上の注意

Ribomustin の使用は腫瘍治療の経験がある医師に限ること。調製液は使用法に厳密に従つて投与しなければならない。

#### 避妊に関する注意

塩酸ベンダムスチンは変異原性を有する可能性があるため、避妊に注意することが望ましい。塩酸ベンダムスチンを投与されている男性は、投与期間中及び投与後 6 カ月までは避妊することが望ましい。不可逆的な不妊が起きるおそれがあるため、患者は投与開始前に精子の貯蔵についても相談すること。

女性は投与期間中、妊娠を避けること。

#### 血管外漏出

血管外漏出によって、疼痛及び難治性潰瘍が生じる可能性がある。

注射針部分の灼熱感は、血管外漏出を示している場合がある。

誤って血管外に注射した場合は、速やかに投与を中止すること。カニューレは短時間吸引してから抜去すること。その後、血管外漏出部位を冷却する。氷冷の圧定布を定期的に短時間で交換するとなお良い。

更に、注射した腕を高くしておくこと。これ以上の治療（コルチコステロイドの投与など）の効果は疑わしい。

類似の細胞毒性物質の場合と同様、Ribomustin の取扱いには相応の注意を要する（6.6 項参照）。

調製液は変異原性及びがん原性を有する可能性があることから、看護職員及び医師にはより高度の安全要件が適用される。Ribomustin 取扱い時には、吸入及び皮膚と粘膜への接触を避けなければならない（手袋及び防護服の着用、可能であればマスクの使用）。

汚染された体部は石けんと水で十分に洗い、眼は生理食塩液で洗浄すること。可能であれ

ば、洗浄は防水性の吸収性使い捨てフィルムが付いた特殊な安全キャビネット（層流）で行うこと。汚染されたものは細胞増殖抑制性廃棄物として取り扱い、規則にしたがって廃棄すること。妊娠中の職員は細胞増殖抑制物質を取り扱ってはならない。

#### 4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

Ribomustin を骨髄抑制剤と併用投与すると、Ribomustin や追加処方薬の骨髄に対する作用が増強することがある。原則として、患者の全身状態を悪化させる又は骨髄機能を阻害する治療法のすべては、Ribomustin の毒性を増加させことがある。

相互作用に関する試験は行われていない。

一般的注意事項：

細胞増殖抑制剤は、インフルエンザワクチン接種後の抗体、産生を低下させ、生ワクチン投与後の感染リスクを増大させる。

#### 4.6 妊婦及び授乳婦への投与

塩酸ベンダムスチンは変異原性を有し、胎児の発達を障害する可能性があるため、妊娠中は投与しないこと。しかし、妊娠している患者の救命のために投与をしなければならない場合には、投与が子に及ぼす悪影響の危険性について医学的な助言を与えること。

塩酸ベンダムスチン投与中に患者が妊娠した場合は、遺伝相談を行うことが望ましい。

授乳期間中の塩酸ベンダムスチン投与は禁忌である（4.3 項参照）。しかし、治療上の理由から塩酸ベンダムスチンの使用が必要な場合には、患者は授乳を中止しなければならない。

#### 4.7 運転及び機械操作の能力に対する影響

運転能力や機械操作能力に対する影響を検討した試験は行われていない。

Ribomustin の投与中は、脱力、疲労、恶心、嘔吐、過敏症反応などの副作用が血圧低下を伴って生じ、それによって運転能力や機械操作能力が障害されることがある。したがって、患者には、自動車やその他の乗り物の運転、用具や機械の操作、しっかりした足場のないところでの作業を行わないように注意すること。

#### 4.8 副作用

副作用の種類及び頻度は、第Ⅲ相臨床試験と任意の報告から得られたデータに基づくものである。頻度は、極めて多い（1/10 超）、多い（1/100～1/10）、少ない（1/1,000～1/100）、まれ（1/10,000～1/1,000）、極めてまれ（1/10,000 未満）に分類した。

#### 感染症および寄生虫症

極めて多い：感染  
まれ：敗血症  
極めてまれ：肺機能異常

#### 血液およびリンパ系障害

極めて多い：白血球減少症（リンパ球減少症、顆粒球減少症）、ヘモグロビン減少、血小板減少症  
多い：出血、貧血  
極めてまれ：溶血性貧血

Ribomustin の用量を制限する副作用は、一般的に可逆的な骨髄機能抑制である。白血球減少症（リンパ球減少症、顆粒球減少症）及び血小板減少症が極めて多くみられる（特に最初の数サイクル中）。通常、白血球数の減少は血小板数の減少より大きい。WHO の Grade III 及び IV の白血球減少症及び血小板減少症が生じる可能性がある。白血球数と血小板数は通常 14~20 日で最低に達し、骨髄は 3~5 週間で再生する。Ribomustin 投与は、白血球数 4,000 / $\mu\text{L}$  以上及び血小板数 100,000 / $\mu\text{L}$  以上のときのみ反復すること。

リンパ球数の減少が観察されている。CD4/CD8 比は低下する場合がある。免疫抑制状態の患者では、感染（帯状疱疹など）の危険性が増大することがある。

#### 免疫系障害

多い：過敏症反応（アレルギー性皮膚炎、蕁麻疹など）  
まれ：アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応  
極めてまれ：アナフィラキシーショック

#### 代謝および栄養障害

多い：GOT/GPT 増加、アルカリホスファターゼ増加、ビリルビン増加

#### 神経系障害

まれ：眠気、失声症  
極めてまれ：味覚倒錯、錯覚、末梢性ニューロパシー、抗コリン作動性症候群、神經疾患、運動失調、脳炎、腫瘍崩壊症候群

#### 心臓障害

多い：心機能不全、不整脈、低血压  
まれ：心囊液貯留  
極めてまれ：頻脈、心筋梗塞、心肺不全

### 血管障害

まれ：急性循環虚脱

極めてまれ：静脈炎

特に静脈内急速静注投与後には、局所刺激及び血栓性静脈炎が生じることがある。これらの副作用の頻度は、Ribomustin を 30～60 分かけて投与することで低下させることができ。なお、極めてまれながら、偶発的な血管外漏出後の壞死が報告されている。

### 呼吸器、胸郭および縦隔障害

多い：肺機能異常

極めてまれ：肺線維症、原発性異型肺炎

### 胃腸障害

極めて多い：悪心／嘔吐

多い：下痢、便秘

極めてまれ：潰瘍性出血性食道炎、胃腸出血

### 皮膚および皮下組織障害

極めて多い：脱毛症（WHO Grade I、II）

多い：脱毛症（WHO Grade III）、皮膚変化

まれ：紅斑、皮膚炎、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、多汗症

### 生殖系および乳房障害

ふつう：無月経

極めてまれ：不妊症

### 全身障害

極めて多い：粘膜の炎症

多い：発熱、疼痛

極めてまれ：多臓器不全

## **4.9 過量投与**

### 症状

ある第I相試験では、単回急速静注投与時の塩酸ベンダムスチンの最大耐量（MTD）は 215 mg/m<sup>2</sup> であった。用量制限毒性は、錯乱、嗜眠、浮動性めまい、心機能障害（狭心症、頻脈性不整脈、動悸、不安感、発汗など）、口内乾燥、味覚変化であった。別の第I相試験では、固形腫瘍患者を対象として塩酸ベンダムスチンを 30 分かけて単回点滴投与したところ、MTD は 280 mg/m<sup>2</sup> であった。この試験では CTC Grade 2 の心事象が発現し

た。この事象は用量を制限するものではなかったが、臨床的な重要性からそれに類するものとみなされた。更に別の第 I 相試験では、塩酸ベンダムスチンを反復投与したところ、Day 1～Day 4 の急速静注投与における MTD は  $85 \text{ mg/m}^2$ 、Day 1 及び Day 2 の 30 分間短期投与における MTD は  $180 \text{ mg/m}^2$  であった。両試験とも、回復遅延を伴う骨髄抑制が用量制限毒性であり、白血球減少症よりも血小板減少症が顕著であった。

臨床使用における塩酸ベンダムスチンの投与を制限する副作用は骨髄抑制として発現し、血小板減少症と白血球減少症などの血液学的副作用が主に影響する可能性が極めて高い。第 I 相臨床試験で塩酸ベンダムスチンによって誘発された非血液学的副作用（特に急速静注投与後、ただし、通常の治療用量でも発現）も比較的高頻度で、かつ程度の重いものが発現する可能性がある。

したがって、過量投与の場合には、嘔吐、恶心、下痢、口内乾燥、味覚変化、不整脈、皮膚変化、口内炎、神経障害、中枢神経症状、肝および腎検査値の上昇、肺機能異常、局所刺激、脱毛症、血栓性静脈炎について特に注意して患者を観察すること。

#### 対応策

特異的な解毒剤はない。血液学的副作用の処置として有効な対応策は、骨髄移植及び輸血（血小板、濃厚赤血球）又は造血成長因子の投与である。また、あらゆる通常の支持療法を行うこと。

塩酸ベンダムスチンとその代謝物はわずかに透析可能である。

### 5. 薬理学的特性

#### 5.1 薬力学的特性

薬効分類：抗腫瘍剤、アルキル化剤、ATC コード：L01AA

塩酸ベンダムスチンは、二官能性アルキル化剤に属する抗腫瘍剤である。塩酸ベンダムスチンの抗腫瘍作用及び細胞毒性作用は、基本的にはアルキル化による 1 本鎖及び 2 本鎖の DNA の架橋形成に基づくもので、これによって基質に対し機能障害を引き起こし、DNA の合成及び修復を阻害する。また、塩酸ベンダムスチンは代謝拮抗剤としての性質（プリン様作用）を有することも示されている。

塩酸ベンダムスチンの抗腫瘍活性は、多くの *in vitro* 試験では種々の腫瘍細胞系（乳癌、非小細胞及び小細胞気管支癌、卵巣癌、各種白血病、結腸癌、黒色腫、腎癌、前立腺癌、脳腫瘍）を用いて、また *in vivo* 試験ではマウス、ラット、ヒトの腫瘍（黒色腫、乳癌、肉腫、リンパ腫、白血病、小細胞気管支癌）に関連する種々の実験腫瘍モデルを用いて示されている。

ベンダムスチンは、様々な薬剤耐性メカニズムを有するヒト腫瘍細胞株において交差耐性を示さないか、非常に軽度にしか示さない。

これは一部には、塩酸ベンダムスチンは他のアルキル化剤と比較して、長時間にわたるDNAとの相互作用を示すことで説明される（例えば、シクロホスファミド、BCNU、シスプラチニなど、他のアルキル化剤との間に部分的な交差耐性しか認められなかつた）。更に、臨床試験において、ベンダムスチンとアントラサイクリン類やアルキル化剤との間に完全な交差耐性は認められていない。

#### 多発性骨髄腫を対象とした臨床試験

進行期多発性骨髄腫（Durie & Salmonの分類で病期Ⅱの進行中のもの又は病期Ⅲ）の患者131例を対象として、プロスペクティブな多施設無作為化非盲検試験を行つた。一次治療として、プレドニゾンとベンダムスチンの併用療法（BP）と、メルファラン及びプレドニゾン併用療法（MP）とを比較した。塩酸ベンダムスチンは $150\text{ mg/m}^2$ をDay 1及びDay 2に静脈内投与、メルファランは $15\text{ mg/m}^2$ をDay 1に静脈内投与とし、いずれもプレドニゾンを併用した。その結果、BPによる治療法を用いた患者は、MPを投与した患者より、無増悪生存期間中央値が有意に長かった（15カ月対12カ月、 $p = 0.02$ ）。治療成功期間の中央値は、BP（14カ月）の方がMP（9カ月）より長かった（ $p = 0.016$ ）。BP群の寛解期間18カ月は、MP群の12カ月より長かった（ $p = 0.018$ ）。全生存率の差は統計学的に有意ではなかつた（BP35カ月対MP33カ月）。両治療法の毒性は許容範囲であった。

#### 低悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床試験

進行した低悪性度非ホジキンリンパ腫の患者164例を対象として、プロスペクティブ多施設無作為化非盲検試験を行つた。患者のリンパ腫の組織学的分類は、中心細胞性(cc)、濾胞中心芽球・中心細胞性(cb/cc)、リンパ形質細胞型／リンパ形質細胞様免疫細胞腫(LP-IC)であった。患者は、ベンダムスチン、ビンクリスチン及びプレドニゾン(BOP)、又はシクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン(COP)を投与した。塩酸ベンダムスチンは $60\text{ mg/m}^2$ をDay 1～Day 5に静脈内投与、シクロホスファミドは $400\text{ mg/m}^2$ をDay 1～Day 5に静脈内投与とし、いずれもビンクリスチン及びプレドニゾンを併用した。その結果、治療成功期間の中央値は、COP療法の21カ月に対し、BOP療法では33カ月であった。BOP投与が奏効した患者の無増悪奏効期間は、COP投与患者より有意に長かった（58カ月対28カ月、 $p = 0.037$ ）。奏効した患者の全生存期間中央値もBOP投与の方が長く（33カ月対21カ月）、その差はほぼ統計学的に有意であった（ $p = 0.051$ ）。BOP投与による寛解期間（58カ月）は、COP投与（25カ月）より有意に長かつた（ $p = 0.0195$ ）。両治療法の毒性は許容範囲であった。

## 5.2 薬物動態

### 分布

患者12例に $120\text{ mg/m}^2$ を30分かけて静脈内持続投与した場合の終末相の消失半減期 $t_{1/2\beta}$ は、28.2分であった。

30 分の静脈内持続投与後の中央コンパートメントの分布容積は 19.3 L、静脈内ボーラス投与後の定常状態下での分布容積は 15.8～20.5 L であった。血漿蛋白（主にアルブミン）との結合率は 95%超で、血漿アルブミン濃度の低下、高齢（70 歳超）及び腫瘍の進行度は、塩酸ベンダムスチンの蛋白結合率に影響を与えたなかった。

### 代謝

塩酸ベンダムスチンは主に肝臓で代謝される。

塩酸ベンダムスチンの主要消失経路の 1 つは、モノヒドロキシ及びジヒドロキシベンダムスチンへの加水分解である。肝臓での代謝中にチトクローム P450 (CYP) 1A2 アイソザイムによって N-デスマチルベンダムスチン及び 1 種類の酸化代謝物が生成される。in vitro 試験において、ベンダムスチンは CYP1A4、CYP2C9/10、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 を阻害しなかった。

### 排泄

患者 12 例に 120 mg/m<sup>2</sup> を 30 分かけて静脈内持続投与した場合の平均総クリアランスは、639.4 mL/min であった。投与量の約 20%が 24 時間以内に尿中に回収された。尿中への排泄は、多い順から、モノヒドロキシベンダムスチン、ベンダムスチン、ジヒドロキシベンダムスチン、酸化代謝物、N-デスマチルベンダムスチンであった。極性代謝物については主に胆管を介して排泄される。

### 肝機能障害

肝臓の 30～70%に腫瘍浸潤／転移病変があっても肝機能が正常な又は軽度に低下（血清ビリルビン 1.2 mg/dL 未満）している患者では、ベンダムスチンの薬物動態は変化しない。肝及び腎の機能が正常な患者と比較して、C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、AUC、t<sub>1/2θ</sub>、分布容積、クリアランスに有意な差はみられなかった。

### 腎機能障害

クレアチニンクリアランス 10 mL/min 超の患者（透析を必要とする患者を含む）では、肝及び腎の機能が正常な患者と比較して、C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、AUC、t<sub>1/2θ</sub>、分布容積、クリアランスに有意な差はみられなかった。

### 高齢者

薬物動態試験では 84 歳までの被験者を組み入れた。ベンダムスチンの薬物代謝に対する高齢の影響はみられなかった。

### 5.3 非臨床安全性データ

急性毒性、慢性毒性及び亜慢性毒性を検討した動物試験において、ベンダムスチン投与により発現した症状変化は、臨床適用時に観察される副作用とほぼ一致していた（4.8 項参照）。

更に、イヌ腸管の組織学的検査において、肉眼的にも観察可能な粘膜の充出血領域が認められた。リンパ組織に著明な免疫抑制変化、尿細管及び精細管の変化、前立腺上皮の萎縮性／壊死性の変化も鏡検された。動物試験は、ベンダムスチンが胎児毒性及び催奇形性を有することが示されている。ベンダムスチンは、*in vivo* 及び *in vitro* において染色体異常を惹起し、変異原性を示す。長期試験では、ベンダムスチンが雌マウスでがん原性を示すことが明らかにした。本剤の薬理学的特性を考慮すると、上記の影響がヒトでも生じる可能性は否定できない。

## 6. 薬剤学的特性

### 6.1 添加物一覧

マンニトール

### 6.2 配合禁忌

Ribomustin を注射液中で他の物質と混合してはならない。

乾燥物の溶解には注射用水のみを用い、その後、生理食塩液で希釈すること（6.6 項参照）。

### 6.3 使用期限

未開封のバイアル

3 年間

### 6.4 保存に関する特別な措置

未開封のバイアル

25°C以下で保管する。

バイアル内の溶解液の濃縮液

本濃縮液については速やかに次の手順を進めること。

注射用の希釈済み溶液

（注射用水及び生理食塩液に）溶解し調製した注射用溶液は、室温で 5 時間、冷蔵で 5 日間、化学的及び物理的に安定であることが確認されている。

微生物学的観点から、微生物汚染の危険性がないような方法で希釈した場合を除き、投与液は速やかに使用すること。投与液をすぐに使用しない場合の保存期間及び保存条件については、使用者が責任を有する。

## 6.5 容器・包装

*Ribomustin (塩酸ベンダムスチン 25 mg) :*

ゴム栓及びアルミ製クリンプキャップ付 26 mL のタイプ I 褐色ガラスバイアル、単回使用用。

包装は 5 N × 1 バイアル、10 N × 2 バイアル、20 N × 3 バイアル。

*Ribomustin (塩酸ベンダムスチン 100 mg) :*

ゴム栓及びアルミ製クリンプキャップ付 60 mL のタイプ I 褐色ガラスバイアル、単回使用用。

包装は 1 N × 1 バイアル、5 N × 1 バイアル。

## 6.6 取扱い及び廃棄に関する特別な措置

細胞増殖抑制剤の廃棄に関する地域のガイドラインを参照のこと。

## 7. 製造販売業者

Mundipharma GmbH  
Mundipharma Straße 2  
65549 Limburg (Lahn)  
電話 : 0 64 31/701-0  
ファクシミリ : 0 64 31/7 42 72  
E-メール : [info@mundipharma.de](mailto:info@mundipharma.de)  
インターネット : [www.mundipharma.de](http://www.mundipharma.de)

販売承認取得者 :

Astellas Pharma GmbH  
PO Box 50 01 66  
80971 Munich  
電話 : (089) 45 44 01  
ファクシミリ : (089) 45 44 13 29  
E-メール : [info@de.astellas.com](mailto:info@de.astellas.com)  
インターネット : [www.astellas.com/de](http://www.astellas.com/de)

**8. 販売承認番号**

3000336.00.00

**9. 初回承認日／承認更新日**

2005年7月26日

**10. 本文改訂日**

2008年7月

**11. 処方せんの要否**

処方せん医薬品

Munich 地方裁判所長官に対して正式に宣誓した英文翻訳者として、上記の翻訳は、私に提出されたドイツ語の文書を私が完全かつ正しく英訳したものであることを証します。

Munich、2008年11月27日

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**

These highlights do not include all the information needed to use TREANDA safely and effectively. See full prescribing information for TREANDA.

**TREANDA® (bendamustine hydrochloride) for Injection, for intravenous infusion**

Initial U.S. Approval: 2008

**RECENT MAJOR CHANGES**

Warnings and Precautions, Extravasation (5.7) 01/2010

**INDICATIONS AND USAGE**

TREANDA for Injection is an alkylating drug indicated for treatment of patients with:

- Chronic lymphocytic leukemia (CLL). Efficacy relative to first line therapies other than chlorambucil has not been established. (1.1)
- Indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL) that has progressed during or within six months of treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen. (1.2)

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

**For CLL:**

- 100 mg/m<sup>2</sup> infused intravenously over 30 minutes on Days 1 and 2 of a 28-day cycle, up to 6 cycles (2.1)
- Dose modifications for hematologic toxicity: for Grade 3 or greater toxicity, reduce dose to 50 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 2; if Grade 3 or greater toxicity recurs, reduce dose to 25 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 2. (2.1)
- Dose modifications for non-hematologic toxicity: for clinically significant Grade 3 or greater toxicity, reduce the dose to 50 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 2 of each cycle. (2.1)
- Dose re-escalation may be considered. (2.1)

**For NHL:**

- 120 mg/m<sup>2</sup> infused intravenously over 60 minutes on Days 1 and 2 of a 21-day cycle, up to 8 cycles (2.2)
- Dose modifications for hematologic toxicity: for Grade 4 toxicity, reduce the dose to 90 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 2 of each cycle; if Grade 4 toxicity recurs, reduce the dose to 60 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 2 of each cycle. (2.2)
- Dose modifications for non-hematologic toxicity: for Grade 3 or greater toxicity, reduce the dose to 90 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 2 of each cycle; if Grade 3 or greater toxicity recurs, reduce the dose to 60 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 2 of each cycle. (2.2)

**General Dosing Considerations:**

- Delay treatment for Grade 4 hematologic toxicity or clinically significant ≥ Grade 2 non-hematologic toxicity. (2.1, 2.2)
- TREANDA for Injection must be reconstituted and further diluted prior to infusion. (2.3)

**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

TREANDA for Injection single-use vial containing either 25 mg or 100 mg of bendamustine HCl as lyophilized powder (3)

**CONTRAINDICATIONS**

Known hypersensitivity to bendamustine or mannitol. (4)

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***

**1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)
- 1.2 Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Dosing Instructions for CLL

**WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- Myelosuppression: May warrant treatment delay or dose reduction. Monitor closely and restart treatment based on ANC and platelet count recovery. Complications of myelosuppression may lead to death. (5.1)
- Infections: Monitor for fever and other signs of infection and treat promptly. (5.2)
- Infusion Reactions and Anaphylaxis: Severe anaphylactic reactions have occurred. Monitor clinically and discontinue drug for severe reactions. Ask patients about reactions after the first cycle. Consider pre-treatment for cycles subsequent to milder reactions. (5.3)
- Tumor Lysis Syndrome: May lead to acute renal failure and death. Take precautions in patients at high risk. (5.4)
- Skin Reactions: Discontinue for severe skin reactions. Cases of SJS and TEN, some fatal, have been reported when TREANDA was administered concomitantly with allopurinol and other medications known to cause these syndromes. (5.5)
- Other Malignancies: Pre-malignant and malignant diseases have been reported. (5.6)
- Extravasation: Take precautions to avoid extravasation, including monitoring intravenous infusion site during and after administration. (5.7)
- Use in Pregnancy: Fetal harm can occur when administered to a pregnant woman. Women should be advised to avoid becoming pregnant when receiving TREANDA. (5.8, 8.1)

**ADVERSE REACTIONS**

Most common non-hematologic adverse reactions for CLL (frequency ≥15%) are pyrexia, nausea, and vomiting. (6.1)

Most common non-hematologic adverse reactions for NHL (frequency ≥15%) are nausea, fatigue, vomiting, diarrhea, pyrexia, constipation, anorexia, cough, headache, weight decreased, dyspnea, rash, and stomatitis. (6.2)

Most common hematologic abnormalities for both indications (frequency ≥15%) are lymphopenia, anemia, leukopenia, thrombocytopenia, and neutropenia. (6.1, 6.2)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Cephalon, Inc., at 1-800-896-5855 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

**DRUG INTERACTIONS**

Concomitant CYP1A2 inducers or inhibitors have the potential to affect the exposure of bendamustine. (7)

**USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- Renal impairment: Do not use if CrCL is <40 mL/min. Use with caution in lesser degrees of renal impairment. (8.6)
- Hepatic impairment: Do not use in moderate or severe hepatic impairment. Use with caution in mild hepatic impairment. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised 04/2010

2.2 Dosing Instructions for NHL

2.3 Reconstitution/Preparation for Intravenous Administration

2.4 Admixture Stability

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

**4 CONTRAINDICATIONS**

**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

5.1 Myelosuppression

5.2 Infections
5.3 Infusion Reactions and Anaphylaxis
5.4 Tumor Lysis Syndrome
5.5 Skin Reactions
5.6 Other Malignancies
5.7 Extravasation
5.8 Use in Pregnancy
<b>6 ADVERSE REACTIONS</b>
6.1 Clinical Trials Experience in CLL
6.2 Clinical Trials Experience in NHL
6.3 Post-Marketing Experience
<b>7 DRUG INTERACTIONS</b>
<b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b>
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
8.8 Effect of Gender

<b>10 OVERDOSAGE</b>
<b>11 DESCRIPTION</b>
<b>12 CLINICAL PHARMACOLOGY</b>
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Pharmacokinetics/Pharmacodynamics
<b>13 NONCLINICAL TOXICOLOGY</b>
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
<b>14 CLINICAL STUDIES</b>
14.1 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)
14.2 Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)
<b>15 REFERENCES</b>
<b>16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING</b>
16.1 Safe Handling and Disposal
16.2 How Supplied
16.3 Storage
<b>17 PATIENT COUNSELING INFORMATION</b>

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

#### 1.1 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

TREANDA® is indicated for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. Efficacy relative to first line therapies other than chlorambucil has not been established.

#### 1.2 Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)

TREANDA for Injection is indicated for the treatment of patients with indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma that has progressed during or within six months of treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen.

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 Dosing Instructions for CLL

##### Recommended Dosage:

The recommended dose is 100 mg/m<sup>2</sup> administered intravenously over 30 minutes on Days 1 and 2 of a 28-day cycle, up to 6 cycles.

##### Dose Delays, Dose Modifications and Reinitiation of Therapy for CLL:

TREANDA administration should be delayed in the event of Grade 4 hematologic toxicity or clinically significant ≥ Grade 2 non-hematologic toxicity. Once non-hematologic toxicity has recovered to ≤ Grade 1 and/or the blood counts have improved [Absolute Neutrophil Count (ANC) ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/L, platelets ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L], TREANDA can be reinitiated at the discretion of the treating physician. In addition, dose reduction may be warranted. [See Warnings and Precautions (5.1)]

Dose modifications for hematologic toxicity: for Grade 3 or greater toxicity, reduce the dose to 50 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 2 of each cycle; if Grade 3 or greater toxicity recurs, reduce the dose to 25 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 2 of each cycle.

Dose modifications for non-hematologic toxicity: for clinically significant Grade 3 or greater toxicity, reduce the dose to 50 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 2 of each cycle.

Dose re-escalation in subsequent cycles may be considered at the discretion of the treating physician.

#### 2.2 Dosing Instructions for NHL

##### Recommended Dosage:

The recommended dose is 120 mg/m<sup>2</sup> administered intravenously over 60 minutes on Days 1 and 2 of a 21-day cycle, up to 8 cycles.

##### Dose Delays, Dose Modifications and Reinitiation of Therapy for NHL:

TREANDA administration should be delayed in the event of a Grade 4 hematologic toxicity or clinically significant ≥ Grade 2 non-hematologic toxicity. Once non-hematologic toxicity has recovered to ≤ Grade 1 and/or the blood counts have improved [Absolute Neutrophil Count (ANC) ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/L, platelets ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L], TREANDA can be reinitiated at the discretion of the treating physician. In addition, dose reduction may be warranted. [See Warnings and Precautions (5.1)]

Dose modifications for hematologic toxicity: for Grade 4 toxicity, reduce the dose to 90 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 2 of each cycle; if Grade 4 toxicity recurs, reduce the dose to 60 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 2 of each cycle.

Dose modifications for non-hematologic toxicity: for Grade 3 or greater toxicity, reduce the dose to 90 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 2 of each cycle; if Grade 3 or greater toxicity recurs, reduce the dose to 60 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 2 of each cycle.

#### 2.3 Reconstitution/Preparation for Intravenous Administration

- Aseptically reconstitute each TREANDA vial as follows:
  - 25 mg TREANDA vial: Add 5 mL of only Sterile Water for Injection, USP.
  - 100 mg TREANDA vial: Add 20 mL of only Sterile Water for Injection, USP.

Shake well to yield a clear, colorless to a pale yellow solution with a bendamustine HCl concentration of 5 mg/mL. The lyophilized powder should completely dissolve in 5 minutes. If particulate matter is observed, the reconstituted product should not be used.

- Aseptically withdraw the volume needed for the required dose (based on 5 mg/mL concentration) and immediately transfer to a 500 mL infusion bag of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP

(normal saline). As an alternative to 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (normal saline), a 500 mL infusion bag of 2.5% Dextrose/0.45% Sodium Chloride Injection, USP, may be considered. The resulting final concentration of bendamustine HCl in the infusion bag should be within 0.2–0.6 mg/mL. The reconstituted solution must be transferred to the infusion bag within 30 minutes of reconstitution. After transferring, thoroughly mix the contents of the infusion bag. The admixture should be a clear and colorless to slightly yellow solution.

Use Sterile Water for Injection, USP, for reconstitution and then either 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, or 2.5% Dextrose/0.45% Sodium Chloride Injection, USP, for dilution, as outlined above. No other diluents have been shown to be compatible.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. Any unused solution should be discarded according to institutional procedures for antineoplastics.

#### 2.4 Admixture Stability

TREANDA contains no antimicrobial preservative. The admixture should be prepared as close as possible to the time of patient administration.

Once diluted with either 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, or 2.5% Dextrose/0.45% Sodium Chloride Injection, USP, the final admixture is stable for 24 hours when stored refrigerated (2–8°C or 36–47°F) or for 3 hours when stored at room temperature (15–30°C or 59–86°F) and room light. Administration of TREANDA must be completed within this period.

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

TREANDA for Injection single-use vial containing either 25 mg or 100 mg of bendamustine HCl as white to off-white lyophilized powder.

### 4 CONTRAINDICATIONS

TREANDA is contraindicated in patients with a known hypersensitivity (e.g., anaphylactic and anaphylactoid reactions) to bendamustine or mannitol. [See Warnings and Precautions (5.3)]

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Myelosuppression

Patients treated with TREANDA are likely to experience myelosuppression. In the two NIH studies, 98% of patients had Grade 3–4 myelosuppression (see Table 4). Three patients (2%) died from myelosuppression-related adverse reactions; one each from neutropenic sepsis, diffuse alveolar hemorrhage with Grade 3 thrombocytopenia, and pneumonia from an opportunistic infection (CMV).

In the event of treatment-related myelosuppression, monitor leukocytes, platelets, hemoglobin (Hgb), and neutrophils closely. In the clinical trials, blood counts were monitored every week initially. Hematologic nadirs were observed predominantly in the third week of therapy. Hematologic nadirs may require dose delays if recovery to the recommended values have not occurred by the first day of the next scheduled cycle. Prior to the initiation of the next cycle of therapy, the ANC should be  $\geq 1 \times 10^9/L$  and the platelet count should be  $\geq 75 \times 10^9/L$ . [See Dosage and Administration (2.1) and (2.2)]

#### 5.2 Infections

Infection, including pneumonia and sepsis, has been reported in patients in clinical trials and in post-marketing reports. Infection has been associated with hospitalization, septic shock and death. Patients with myelosuppression following treatment with TREANDA are more susceptible to infections. Patients with myelosuppression

following TREANDA treatment should be advised to contact a physician if they have symptoms or signs of infection.

#### 5.3 Infusion Reactions and Anaphylaxis

Infusion reactions to TREANDA have occurred commonly in clinical trials. Symptoms include fever, chills, pruritus and rash. In rare instances severe anaphylactic and anaphylactoid reactions have occurred, particularly in the second and subsequent cycles of therapy. Monitor clinically and discontinue drug for severe reactions. Patients should be asked about symptoms suggestive of infusion reactions after their first cycle of therapy. Patients who experienced Grade 3 or worse allergic-type reactions were not typically rechallenged. Measures to prevent severe reactions, including antihistamines, antipyretics and corticosteroids should be considered in subsequent cycles in patients who have previously experienced Grade 1 or 2 infusion reactions. Discontinuation should be considered in patients with Grade 3 or 4 infusion reactions.

#### 5.4 Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome associated with TREANDA treatment has been reported in patients in clinical trials and in post-marketing reports. The onset tends to be within the first treatment cycle of TREANDA and, without intervention, may lead to acute renal failure and death. Preventive measures include maintaining adequate volume status, and close monitoring of blood chemistry, particularly potassium and uric acid levels. Allopurinol has also been used during the beginning of TREANDA therapy. However, there may be an increased risk of severe skin toxicity when TREANDA and allopurinol are administered concomitantly [see Warnings and Precautions (5.5)].

#### 5.5 Skin Reactions

A number of skin reactions have been reported in clinical trials and post-marketing safety reports. These events have included rash, toxic skin reactions and bullous exanthema. Some events occurred when TREANDA was given in combination with other anticancer agents, so the precise relationship to TREANDA is uncertain.

In a study of TREANDA ( $90 \text{ mg/m}^2$ ) in combination with rituximab, one case of toxic epidermal necrolysis (TEN) occurred. TEN has been reported for rituximab (see rituximab package insert). Cases of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and TEN, some fatal, have been reported when TREANDA was administered concomitantly with allopurinol and other medications known to cause these syndromes. The relationship to TREANDA cannot be determined.

Where skin reactions occur, they may be progressive and increase in severity with further treatment. Therefore, patients with skin reactions should be monitored closely. If skin reactions are severe or progressive, TREANDA should be withheld or discontinued.

#### 5.6 Other Malignancies

There are reports of pre-malignant and malignant diseases that have developed in patients who have been treated with TREANDA, including myelodysplastic syndrome, myeloproliferative disorders, acute myeloid leukemia and bronchial carcinoma. The association with TREANDA therapy has not been determined.

#### 5.7 Extravasation

There are postmarketing reports of bendamustine extravasations resulting in hospitalizations from erythema, marked swelling, and pain. Precautions should be taken to avoid extravasation, including monitoring of the intravenous infusion site for redness, swelling, pain, infection, and necrosis during and after administration of TREANDA.

### 5.8 Use in Pregnancy

TREANDA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Single intraperitoneal doses of bendamustine in mice and rats administered during organogenesis caused an increase in resorptions, skeletal and visceral malformations, and decreased fetal body weights. [See Use in Specific Populations (8.1)]

## 6 ADVERSE REACTIONS

The data described below reflect exposure to TREANDA in 349 patients who participated in an actively-controlled trial (N=153) for the treatment of CLL and two single-arm studies (N=176) for the treatment of indolent B-cell NHL. Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The following serious adverse reactions have been associated with TREANDA in clinical trials and are discussed in greater detail in other sections of the label.

- Myelosuppression [See Warnings and Precautions (5.1)]
- Infections [See Warnings and Precautions (5.2)]
- Infusion Reactions and Anaphylaxis [See Warnings and Precautions (5.3)]
- Tumor Lysis Syndrome [See Warnings and Precautions (5.4)]
- Skin Reactions [See Warnings and Precautions (5.5)]
- Other Malignancies [See Warnings and Precautions (5.6)]

### 6.1 Clinical Trials Experience in CLL

The data described below reflect exposure to TREANDA in 153 patients. TREANDA was studied in an active-controlled trial. The population was 45-77 years of age, 63% male, 100% white, and had treatment naïve CLL. All patients started the study at a dose of 100 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 30 minutes on Days 1 and 2 every 28 days.

Adverse reactions were reported according to NCI CTC v.2.0. In the randomized CLL clinical study, non-hematologic adverse reactions (any grade) in the TREANDA group that occurred with a frequency greater than 15% were pyrexia (24%), nausea (20%), and vomiting (16%).

Other adverse reactions seen frequently in one or more studies included asthenia, fatigue, malaise, and weakness; dry mouth; somnolence; cough; constipation; headache; mucosal inflammation and stomatitis.

Worsening hypertension was reported in 4 patients treated with TREANDA in the randomized CLL clinical study and none treated with chlorambucil. Three of these 4 adverse reactions were described as a hypertensive crisis and were managed with oral medications and resolved.

The most frequent adverse reactions leading to study withdrawal for patients receiving TREANDA were hypersensitivity (2%) and pyrexia (1%).

Table 1 contains the treatment emergent adverse reactions, regardless of attribution, that were reported in ≥ 5% of patients in either treatment group in the randomized CLL clinical study.

Table 1: Non-Hematologic Adverse Reactions Occurring in Randomized CLL Clinical Study in at Least 5% of Patients

System organ class Preferred term	Number (%) of patients			
	TREANDA (N=153)		Chlorambucil (N=143)	
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
<b>Total number of patients with at least 1 adverse reaction</b>	<b>121 (79)</b>	<b>52 (34)</b>	<b>96 (67)</b>	<b>25 (17)</b>
<b>Gastrointestinal disorders</b>				
Nausea	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vomiting	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrhea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
<b>General disorders and administration site conditions</b>				
Pyrexia	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatigue	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Asthenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Chills	9 (6)	0	1 (<1)	0
<b>Immune system disorders</b>				
Hypersensitivity	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
<b>Infections and infestations</b>				
Nasopharyngitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infection	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simplex	5 (3)	0	7 (5)	0
<b>Investigations</b>				
Weight decreased	11 (7)	0	5 (3)	0
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>				
Hyperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>				
Cough	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>				
Rash	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Pruritus	8 (5)	0	2 (1)	0

The Grade 3 and 4 hematology laboratory test values by treatment group in the randomized CLL clinical study are described in Table 2. These findings confirm the myelosuppressive effects seen in patients treated with TREANDA. Red blood cell transfusions were administered to 20% of patients receiving TREANDA compared with 6% of patients receiving chlorambucil.

Table 2: Incidence of Hematology Laboratory Abnormalities in Patients Who Received TREANDA or Chlorambucil in the Randomized CLL Clinical Study

Laboratory Abnormality	TREANDA N=150		Chlorambucil N=141	
	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Hemoglobin Decreased	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Platelets Decreased	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
Leukocytes Decreased	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
Lymphocytes Decreased	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
Neutrophils Decreased	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

In the randomized CLL clinical study, 34% of patients had bilirubin elevations, some without associated significant elevations in AST and ALT. Grade 3 or 4 increased bilirubin occurred in 3% of patients. Increases in AST and ALT of Grade 3 or 4 were limited to 1% and 3% of patients, respectively. Patients treated with TREANDA may also have changes in their creatinine levels. If abnormalities are detected, monitoring of these parameters should be continued to ensure that significant deterioration does not occur.

## 6.2 Clinical Trials Experience in NHL

The data described below reflect exposure to TREANDA in 176 patients with indolent B-cell NHL treated in two single-arm studies. The population was 31-84 years of age, 60% male, and 40% female. The race distribution was 89% White, 7% Black, 3% Hispanic, 1% other, and <1% Asian. These patients received TREANDA at a dose of 120 mg/m<sup>2</sup> intravenously on Days 1 and 2 for up to 8 21-day cycles.

The adverse reactions occurring in at least 5% of the NHL patients, regardless of severity, are shown in Table 3. The most common non-hematologic adverse reactions ( $\geq 30\%$ ) were nausea (75%), fatigue (57%), vomiting (40%), diarrhea (37%) and pyrexia (34%). The most common non-hematologic Grade 3 or 4 adverse reactions ( $\geq 5\%$ ) were fatigue (11%), febrile neutropenia (6%), and pneumonia, hypokalemia and dehydration, each reported in 5% of patients.

**Table 3: Non-Hematologic Adverse Reactions Occurring in at Least 5% of NHL Patients Treated with TREANDA by System Organ Class and Preferred Term (N=176)**

System organ class Preferred term	Number (%) of patients*	
	All Grades	Grade 3/4
<b>Total number of patients with at least 1 adverse reaction</b>	176 (100)	94 (53)
<b>Cardiac disorders</b>		
Tachycardia	13 (7)	0
<b>Gastrointestinal disorders</b>		
Nausea	132 (75)	7 (4)
Vomiting	71 (40)	5 (3)
Diarrhea	65 (37)	6 (3)
Constipation	51 (29)	1 (<1)
Stomatitis	27 (15)	1 (<1)
Abdominal pain	22 (13)	2 (1)
Dyspepsia	20 (11)	0
Gastroesophageal reflux disease	18 (10)	0
Dry mouth	15 (9)	1 (<1)
Abdominal pain upper	8 (5)	0
Abdominal distension	8 (5)	0
<b>General disorders and administration site conditions</b>		
Fatigue	101 (57)	19 (11)
Pyrexia	59 (34)	3 (2)
Chills	24 (14)	0
Edema peripheral	23 (13)	1 (<1)
Asthenia	19 (11)	4 (2)
Chest pain	11 (6)	1 (<1)
Infusion site pain	11 (6)	0
Pain	10 (6)	0
Catheter site pain	8 (5)	0

## Infections and infestations

Herpes zoster	18 (10)	5 (3)
Upper respiratory tract infection	18 (10)	0
Urinary tract infection	17 (10)	4 (2)
Sinusitis	15 (9)	0
Pneumonia	14 (8)	9 (5)
Febrile neutropenia	11 (6)	11 (6)
Oral candidiasis	11 (6)	2 (1)
Nasopharyngitis	11 (6)	0

## Investigations

Weight decreased	31 (18)	3 (2)
------------------	---------	-------

## Metabolism and nutrition disorders

Anorexia	40 (23)	3 (2)
Dehydration	24 (14)	8 (5)
Decreased appetite	22 (13)	1 (<1)
Hypokalemia	15 (9)	9 (5)

## Musculoskeletal and connective tissue disorders

Back pain	25 (14)	5 (3)
Arthralgia	11 (6)	0
Pain in extremity	8 (5)	2 (1)
Bone pain	8 (5)	0

## Nervous system disorders

Headache	36 (21)	0
Dizziness	25 (14)	0
Dysgeusia	13 (7)	0

## Psychiatric disorders

Insomnia	23 (13)	0
Anxiety	14 (8)	1 (<1)
Depression	10 (6)	0

## Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Cough	38 (22)	1 (<1)
Dyspnea	28 (16)	3 (2)
Pharyngolaryngeal pain	14 (8)	1 (<1)
Wheezing	8 (5)	0
Nasal congestion	8 (5)	0

## Skin and subcutaneous tissue disorders

Rash	28 (16)	1 (<1)
Pruritus	11 (6)	0
Dry skin	9 (5)	0
Night sweats	9 (5)	0
Hyperhidrosis	8 (5)	0

## Vascular disorders

Hypotension	10 (6)	2 (1)
-------------	--------	-------

\*Patients may have reported more than 1 adverse reaction.

**NOTE:** Patients counted only once in each preferred term category and once in each system organ class category.

Hematologic toxicities, based on laboratory values and CTC grade, in NHL patients treated in both single arm studies combined are described in Table 4. Clinically important chemistry laboratory values that were new or worsened from baseline and occurred in >1% of patients at Grade 3 or 4, in NHL patients treated in both single arm studies combined were hyperglycemia (3%), elevated creatinine (2%), hyponatremia (2%), and hypocalcemia (2%).

**Table 4: Incidence of Hematology Laboratory Abnormalities in Patients Who Received TREANDA in the NHL Studies**

Hematology variable	Percent of patients	
	All Grades	Grades 3/4
Lymphocytes Decreased	99	94
Leukocytes Decreased	94	56
Hemoglobin Decreased	88	11
Neutrophils Decreased	86	60
Platelets Decreased	86	25

In both studies, serious adverse reactions, regardless of causality, were reported in 37% of patients receiving TREANDA. The most common serious adverse reactions occurring in  $\geq 5\%$  of patients were febrile neutropenia and pneumonia. Other important serious adverse reactions reported in clinical trials and/or post-marketing experience were acute renal failure, cardiac failure, hypersensitivity, skin reactions, pulmonary fibrosis, and myelodysplastic syndrome.

Serious drug-related adverse reactions reported in clinical trials included myelosuppression, infection, pneumonia, tumor lysis syndrome and infusion reactions [see *Warnings and Precautions (5)*]. Adverse reactions occurring less frequently but possibly related to TREANDA treatment were hemolysis, dysgeusia/taste disorder, atypical pneumonia, sepsis, herpes zoster, erythema, dermatitis, and skin necrosis.

### 6.3 Post-Marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of TREANDA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure: anaphylaxis; and injection or infusion site reactions including phlebitis, pruritus, irritation, pain, and swelling.

Skin reactions including SJS and TEN have occurred when TREANDA was administered concomitantly with allopurinol and other medications known to cause these syndromes. [See *Warnings and Precautions (5.5)*].

## 7 DRUG INTERACTIONS

No formal clinical assessments of pharmacokinetic drug-drug interactions between TREANDA and other drugs have been conducted.

Bendamustine's active metabolites, gamma-hydroxy bendamustine (M3) and N-desmethyl-bendamustine (M4), are formed via cytochrome P450 CYP1A2. Inhibitors of CYP1A2 (e.g., fluvoxamine, ciprofloxacin) have potential to increase plasma concentrations of bendamustine and decrease plasma concentrations of active metabolites. Inducers of CYP1A2 (e.g., omeprazole, smoking) have potential to decrease plasma concentrations of bendamustine and increase plasma concentrations of its active metabolites. Caution should be used, or alternative treatments considered if concomitant treatment with CYP1A2 inhibitors or inducers is needed.

The role of active transport systems in bendamustine distribution has not been fully evaluated. *In vitro* data suggest that P-glycoprotein, breast cancer resistance protein (BCRP), and/or other efflux transporters may have a role in bendamustine transport.

Based on *in vitro* data, bendamustine is not likely to inhibit metabolism via human CYP isoenzymes CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1, or 3A4/5, or to induce metabolism of substrates of cytochrome P450 enzymes.

TREANDA<sup>®</sup> (bendamustine hydrochloride)  
Revised 04/2010  
6 of 10

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D [See *Warnings and Precautions (5.8)*]  
TREANDA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Single intraperitoneal doses of bendamustine from 210 mg/m<sup>2</sup> (70 mg/kg) in mice administered during organogenesis caused an increase in resorptions, skeletal and visceral malformations (exencephaly, cleft palate, accessory rib, and spinal deformities) and decreased fetal body weights. This dose did not appear to be maternally toxic and lower doses were not evaluated. Repeat intraperitoneal dosing in mice on gestation days 7-11 resulted in an increase in resorptions from 75 mg/m<sup>2</sup> (25 mg/kg) and an increase in abnormalities from 112.5 mg/m<sup>2</sup> (37.5 mg/kg) similar to those seen after a single intraperitoneal administration. Single intraperitoneal doses of bendamustine from 120 mg/m<sup>2</sup> (20 mg/kg) in rats administered on gestation days 4, 7, 9, 11, or 13 caused embryo and fetal lethality as indicated by increased resorptions and a decrease in live fetuses. A significant increase in external [effect on tail, head, and herniation of external organs (exomphalos)] and internal (hydronephrosis and hydrocephalus) malformations were seen in dosed rats. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

### 8.3 Nursing Mothers

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants and tumorigenicity shown for bendamustine in animal studies, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

### 8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of TREANDA in pediatric patients have not been established.

### 8.5 Geriatric Use

In CLL and NHL studies, there were no clinically significant differences in the adverse reaction profile between geriatric ( $\geq 65$  years of age) and younger patients.

#### Chronic Lymphocytic Leukemia

In the randomized CLL clinical study, 153 patients received TREANDA. The overall response rate for patients younger than 65 years of age was 70% (n=82) for TREANDA and 30% (n=69) for chlorambucil. The overall response rate for patients 65 years or older was 47% (n=71) for TREANDA and 22% (n=79) for chlorambucil. In patients younger than 65 years of age, the median progression-free survival was 19 months in the TREANDA group and 8 months in the chlorambucil group. In patients 65 years or older, the median progression-free survival was 12 months in the TREANDA group and 8 months in the chlorambucil group.

#### Non-Hodgkin's Lymphoma

Efficacy (Overall Response Rate and Duration of Response) was similar in patients < 65 years of age and patients  $\geq 65$  years. Irrespective of age, all of the 176 patients experienced at least one adverse reaction.

### 8.6 Renal Impairment

No formal studies assessing the impact of renal impairment on the pharmacokinetics of bendamustine have been conducted. TREANDA should be used with caution in patients with mild or moderate renal impairment. TREANDA should not be used in

patients with CrCL < 40 mL/min. [See Clinical Pharmacology (12.3)]

#### 8.7 Hepatic Impairment

No formal studies assessing the impact of hepatic impairment on the pharmacokinetics of bendamustine have been conducted. TREANDA should be used with caution in patients with mild hepatic impairment. TREANDA should not be used in patients with moderate (AST or ALT 2.5-10 X ULN and total bilirubin 1.5-3 X ULN) or severe (total bilirubin > 3 X ULN) hepatic impairment. [See Clinical Pharmacology (12.3)]

#### 8.8 Effect of Gender

No clinically significant differences between genders were seen in the overall incidences of adverse reactions in either CLL or NHL studies.

#### Chronic Lymphocytic Leukemia

In the randomized CLL clinical study, the overall response rate (ORR) for men (n=97) and women (n=56) in the TREANDA group was 60% and 57%, respectively. The ORR for men (n=90) and women (n=58) in the chlorambucil group was 24% and 28%, respectively. In this study, the median progression-free survival for men was 19 months in the TREANDA treatment group and 6 months in the chlorambucil treatment group. For women, the median progression-free survival was 13 months in the TREANDA treatment group and 8 months in the chlorambucil treatment group.

#### Non-Hodgkin's Lymphoma

The pharmacokinetics of bendamustine were similar in male and female patients with indolent NHL. No clinically-relevant differences between genders were seen in efficacy (ORR and DR).

### 10 OVERDOSAGE

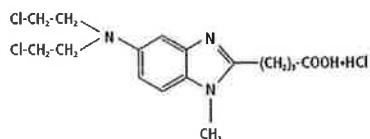
The intravenous LD<sub>50</sub> of bendamustine HCl is 240 mg/m<sup>2</sup> in the mouse and rat. Toxicities included sedation, tremor, ataxia, convulsions and respiratory distress.

Across all clinical experience, the reported maximum single dose received was 280 mg/m<sup>2</sup>. Three of four patients treated at this dose showed ECG changes considered dose-limiting at 7 and 21 days post-dosing. These changes included QT prolongation (one patient), sinus tachycardia (one patient), ST and T wave deviations (two patients) and left anterior fascicular block (one patient). Cardiac enzymes and ejection fractions remained normal in all patients.

No specific antidote for TREANDA overdose is known. Management of overdosage should include general supportive measures, including monitoring of hematologic parameters and ECGs.

### 11 DESCRIPTION

TREANDA contains bendamustine hydrochloride, an alkylating drug, as the active ingredient. The chemical name of bendamustine hydrochloride is 1H-benzimidazole-2-butanoic acid, 5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1 methyl-, monohydrochloride. Its empirical molecular formula is C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · HCl, and the molecular weight is 394.7. Bendamustine hydrochloride contains a mechlorethamine group and a benzimidazole heterocyclic ring with a butyric acid substituent, and has the following structural formula:



TREANDA<sup>3</sup> (bendamustine hydrochloride)  
Revised 04/2010  
7 of 10

TREANDA (bendamustine hydrochloride) for Injection is intended for intravenous infusion only after reconstitution with Sterile Water for Injection, USP, and after further dilution with either 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, or 2.5% Dextrose/0.45% Sodium Chloride Injection, USP. It is supplied as a sterile non-pyrogenic white to off-white lyophilized powder in a single-use vial. Each 25-mg vial contains 25 mg of bendamustine hydrochloride and 42.5 mg of mannitol, USP. Each 100-mg vial contains 100 mg of bendamustine hydrochloride and 170 mg of mannitol, USP. The pH of the reconstituted solution is 2.5 - 3.5.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Bendamustine is a bifunctional mechlorethamine derivative containing a purine-like benzimidazole ring. Mechlorethamine and its derivatives form electrophilic alkyl groups. These groups form covalent bonds with electron-rich nucleophilic moieties, resulting in interstrand DNA crosslinks. The bifunctional covalent linkage can lead to cell death via several pathways. Bendamustine is active against both quiescent and dividing cells. The exact mechanism of action of bendamustine remains unknown.

### 12.3 Pharmacokinetics

#### Absorption

Following a single IV dose of bendamustine hydrochloride C<sub>max</sub> typically occurred at the end of infusion. The dose proportionality of bendamustine has not been studied.

#### Distribution

*In vitro*, the binding of bendamustine to human serum plasma proteins ranged from 94-96% and was concentration independent from 1-50 µg/mL. Data suggest that bendamustine is not likely to displace or to be displaced by highly protein-bound drugs. The blood to plasma concentration ratios in human blood ranged from 0.84 to 0.86 over a concentration range of 10 to 100 µg/mL indicating that bendamustine distributes freely in human red blood cells. In humans, the mean steady state volume of distribution (V<sub>ss</sub>) was approximately 25 L.

#### Metabolism

*In vitro* data indicate that bendamustine is primarily metabolized via hydrolysis to metabolites with low cytotoxic activity. *In vitro*, studies indicate that two active minor metabolites, M3 and M4, are primarily formed via CYP1A2. However, concentrations of these metabolites in plasma are 1/10 and 1/100 that of the parent compound, respectively, suggesting that the cytotoxic activity is primarily due to bendamustine.

*In vitro* studies using human liver microsomes indicate that bendamustine does not inhibit CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1, or 3A4/5. Bendamustine did not induce metabolism of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, or CYP3A4/5 enzymes in primary cultures of human hepatocytes.

#### Elimination

No mass balance study has been undertaken in humans. Preclinical radiolabeled bendamustine studies showed that approximately 90% of drug administered was recovered in excreta primarily in the feces.

Bendamustine clearance in humans is approximately 700 mL/minute. After a single dose of 120 mg/m<sup>2</sup> bendamustine IV over 1-hour the intermediate t<sub>1/2</sub> of the parent compound is approximately 40 minutes. The mean apparent terminal elimination t<sub>1/2</sub> of M3 and M4 are approximately 3 hours and 30 minutes respectively. Little or no accumulation in plasma is expected for bendamustine administered on Days 1 and 2 of a 28-day cycle.

Renal Impairment

In a population pharmacokinetic analysis of bendamustine in patients receiving 120 mg/m<sup>2</sup> there was no meaningful effect of renal impairment (CrCL 40 - 80 mL/min, N=31) on the pharmacokinetics of bendamustine. Bendamustine has not been studied in patients with CrCL < 40 mL/min.

These results are however limited, and therefore bendamustine should be used with caution in patients with mild or moderate renal impairment. Bendamustine should not be used in patients with CrCL < 40 mL/min. [See Use in Specific Populations (8.6)]

Hepatic Impairment

In a population pharmacokinetic analysis of bendamustine in patients receiving 120 mg/m<sup>2</sup> there was no meaningful effect of mild (total bilirubin  $\leq$  ULN, AST  $\geq$  ULN to 2.5  $\times$  ULN, and/or ALP  $\geq$  ULN to 5.0  $\times$  ULN, N=26) hepatic impairment on the pharmacokinetics of bendamustine. Bendamustine has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment.

These results are however limited, and therefore bendamustine should be used with caution in patients with mild hepatic impairment. Bendamustine should not be used in patients with moderate (AST or ALT 2.5 - 10  $\times$  ULN and total bilirubin 1.5 - 3  $\times$  ULN) or severe (total bilirubin  $>$  3  $\times$  ULN) hepatic impairment. [See Use in Specific Populations (8.7)]

Effect of Age

Bendamustine exposure (as measured by AUC and C<sub>max</sub>) has been studied in patients ages 31 through 84 years. The pharmacokinetics of bendamustine (AUC and C<sub>max</sub>) were not significantly different between patients less than or greater than/equal to 65 years of age. [See Use in Specific Populations (8.4, 8.5)]

Effect of Gender

The pharmacokinetics of bendamustine were similar in male and female patients. [See Use in Specific Populations (8.8)]

Effect of Race

The effect of race on the safety, and/or efficacy of TREANDA has not been established. Based on a cross-study comparison, Japanese subjects (n = 6) had on average exposures that were 40% higher than non-Japanese subjects receiving the same dose. The significance of this difference on the safety and efficacy of TREANDA in Japanese subjects has not been established.

**12.4 Pharmacokinetics/Pharmacodynamics**

Based on the pharmacokinetics/pharmacodynamics analyses of data from NHL patients, a correlation was observed between nausea and bendamustine C<sub>max</sub>.

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY****13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

Bendamustine was carcinogenic in mice. After intraperitoneal injections at 37.5 mg/m<sup>2</sup>/day (12.5 mg/kg/day, the lowest dose tested) and 75 mg/m<sup>2</sup>/day (25 mg/kg/day) for four days, peritoneal sarcomas in female AB/jena mice were produced. Oral administration at 187.5 mg/m<sup>2</sup>/day (62.5 mg/kg/day, the only dose tested) for four days induced mammary carcinomas and pulmonary adenomas.

Bendamustine is a mutagen and clastogen. In a reverse bacterial mutation assay (Ames assay), bendamustine was shown to increase revertant frequency in the absence and presence of metabolic activation. Bendamustine was clastogenic in human lymphocytes *in vitro*, and in rat bone marrow cells *in vivo* (increase in micronucleated polychromatic erythrocytes) from 37.5 mg/m<sup>2</sup>, the lowest dose tested.

Impaired spermatogenesis, azoospermia, and total germinal aplasia have been reported in male patients treated with alkylating

agents, especially in combination with other drugs. In some instances spermatogenesis may return in patients in remission, but this may occur only several years after intensive chemotherapy has been discontinued. Patients should be warned of the potential risk to their reproductive capacities.

**14 CLINICAL STUDIES****14.1 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)**

The safety and efficacy of TREANDA were evaluated in an open-label, randomized, multicenter trial comparing TREANDA to chlorambucil. The trial was conducted in 301 previously-untreated patients with Binet Stage B or C (Rai Stages I - IV) CLL requiring treatment. Need-to-treat criteria included hematopoietic insufficiency, B-symptoms, rapidly progressive disease or risk of complications from bulky lymphadenopathy. Patients with autoimmune hemolytic anemia or autoimmune thrombocytopenia, Richter's syndrome, or transformation to prolymphocytic leukemia were excluded from the study.

The patient populations in the TREANDA and chlorambucil treatment groups were balanced with regard to the following baseline characteristics: age (median 63 vs. 66 years), gender (63% vs. 61% male), Binet stage (71% vs. 69% Binet B), lymphadenopathy (79% vs. 82%), enlarged spleen (76% vs. 80%), enlarged liver (48% vs. 46%), hypercellular bone marrow (79% vs. 73%), "B" symptoms (51% vs. 53%), lymphocyte count (mean  $65.7 \times 10^9/L$  vs.  $65.1 \times 10^9/L$ ), and serum lactate dehydrogenase concentration (mean 370.2 vs. 388.4 U/L). Ninety percent of patients in both treatment groups had immuno-phenotypic confirmation of CLL (CD5, CD23 and either CD19 or CD20 or both).

Patients were randomly assigned to receive either TREANDA at 100 mg/m<sup>2</sup>, administered intravenously over a period of 30 minutes on Days 1 and 2 or chlorambucil at 0.8 mg/kg (Broca's normal weight) administered orally on Days 1 and 15 of each 28-day cycle. Efficacy endpoints of objective response rate and progression-free survival were calculated using a pre-specified algorithm based on NCI working group criteria for CLL<sup>1</sup>.

The results of this open-label randomized study demonstrated a higher rate of overall response and a longer progression-free survival for TREANDA compared to chlorambucil (see Table 5). Survival data are not mature.

Table 5: Efficacy Data for CLL

	TREANDA (N=153)	Chlorambucil (N=148)	p-value
Response Rate n(%)	90 (59)	38 (26)	<0.0001
(95% CI)	(51.0, 66.6)	(18.6, 32.7)	
Complete response (CR)*	13 (8)	1 (<1)	
Nodular partial response (nPnR)**	4 (3)	0	
Partial response (PR) <sup>†</sup>	73 (48)	37 (25)	
Progression-Free Survival <sup>††</sup>			
Median, months (95% CI)	18 (11.7, 23.5)	6 (5.6, 8.6)	
Hazard ratio (95% CI)		0.27 (0.17, 0.43)	<0.0001

CI = confidence interval

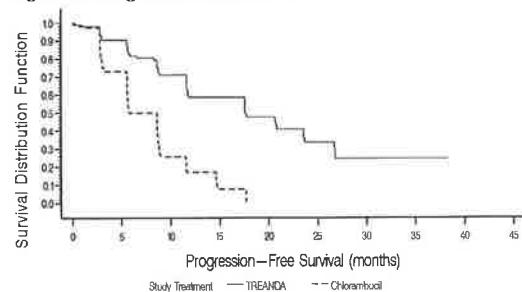
\* CR was defined as peripheral lymphocyte count  $\leq 4.0 \times 10^9/L$ , neutrophils  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , platelets  $>100 \times 10^9/L$ , hemoglobin  $> 110g/L$ , without transfusions, absence of palpable hepatosplenomegaly, lymph nodes  $\leq 1.5$  cm, < 30% lymphocytes without nodularity in at least a normocellular bone marrow and absence of "B" symptoms. The clinical and laboratory criteria were required to be maintained for a period of at least 56 days.

\*\* nPR was defined as described for CR with the exception that the bone marrow biopsy shows persistent nodules.

- <sup>†</sup> PR was defined as ≥ 50% decrease in peripheral lymphocyte count from the pretreatment baseline value, and either ≥50% reduction in lymphadenopathy, or ≥50% reduction in the size of spleen or liver, as well as one of the following hematologic improvements: neutrophils ≥ 1.5 × 10<sup>9</sup>/L or 50% improvement over baseline, platelets >100 × 10<sup>9</sup>/L or 50% improvement over baseline, hemoglobin >110g/L or 50% improvement over baseline without transfusions, for a period of at least 56 days.
- <sup>††</sup> PFS was defined as time from randomization to progression or death from any cause.

Kaplan-Meier estimates of progression-free survival comparing TREANDA with chlorambucil are shown in Figure 1.

Figure 1. Progression-Free Survival



#### 14.2 Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)

The efficacy of TREANDA was evaluated in a single arm study of 100 patients with indolent B-cell NHL that had progressed during or within six months of treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen. Patients were included if they relapsed within 6 months of either the first dose (monotherapy) or last dose (maintenance regimen or combination therapy) of rituximab. All patients received TREANDA intravenously at a dose of 120 mg/m<sup>2</sup>, on Days 1 and 2 of a 21-day treatment cycle. Patients were treated for up to 8 cycles.

The median age was 60 years, 65% were male, and 95% had a baseline WHO performance status of 0 or 1. Major tumor subtypes were follicular lymphoma (62%), diffuse small lymphocytic lymphoma (21%), and marginal zone lymphoma (16%). Ninety-nine percent of patients had received previous chemotherapy, 91% of patients had received previous alkylator therapy, and 97% of patients had relapsed within 6 months of either the first dose (monotherapy) or last dose (maintenance regimen or combination therapy) of rituximab.

Efficacy was based on the assessments by a blinded independent review committee (IRC) and included overall response rate (complete response + complete response unconfirmed + partial response) and duration of response (DR) as summarized in Table 6 below.

Table 6: Efficacy Data for NHL\*

	TREANDA (N=100)
<b>Response Rate (%)</b>	
Overall response rate (CR+CRu+PR)	74
(95% CI)	(64.3, 82.3)
Complete response (CR)	13
Complete response unconfirmed (CRu)	4
Partial response (PR)	57
<b>Duration of Response (DR)</b>	
Median, months (95% CI)	9.2 months (7.1, 10.8)

CI = confidence interval

\*IRC assessment was based on modified International Working Group response criteria (IWG-RC)<sup>2</sup>. Modifications to IWG-RC specified that a persistently positive bone marrow in patients who met all other criteria for CR would be scored as PR. Bone marrow sample lengths were not required to be ≥20 mm.

#### 15 REFERENCES

- Cheson et al. National Cancer Institute – sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* Vol 87 1996;pp 4990.
- Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol*. 1999;17:1244-1253.
- Preventing occupational exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH Alert 2004-165.
- OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. [http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm\\_vi\\_2.html](http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi_2.html).
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006; 63:1172-1193.
- Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

#### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

##### 16.1 Safe Handling and Disposal

As with other potentially toxic anticancer agents, care should be exercised in the handling and preparation of solutions prepared from TREANDA. The use of gloves and safety glasses is recommended to avoid exposure in case of breakage of the vial or other accidental spillage. If a solution of TREANDA contacts the skin, wash the skin immediately and thoroughly with soap and water. If TREANDA contacts the mucous membranes, flush thoroughly with water.

Procedures for the proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered. Several guidelines on the subject have been published<sup>3-6</sup>. There is no general agreement that all of the procedures recommended in the guidelines are necessary or appropriate.

### 16.2 How Supplied

TREANDA (bendamustine hydrochloride) for Injection is supplied in individual cartons as follows:

NDC 63459-390-08 TREANDA (bendamustine hydrochloride) for Injection, 25 mg in 8 mL amber single-use vial  
NDC 63459-391-20 TREANDA (bendamustine hydrochloride) for Injection, 100 mg in 20 mL amber single-use vial

### 16.3 Storage

TREANDA may be stored up to 25°C (77°F) with excursions permitted up to 30°C (86°F) (see USP Controlled Room Temperature). Retain in original package until time of use to protect from light.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

### • Allergic (Hypersensitivity) Reactions

Patients should be informed of the possibility of mild or serious allergic reactions and to immediately report rash, facial swelling, or difficulty breathing during or soon after infusion.

### • Myelosuppression

Patients should be informed of the likelihood that TREANDA will cause a decrease in white blood cells, platelets, and red blood cells. They will need frequent monitoring of these parameters. They should be instructed to report shortness of breath, significant fatigue, bleeding, fever, or other signs of infection.

### • Pregnancy and Nursing

TREANDA can cause fetal harm. Women should be advised to avoid becoming pregnant throughout treatment and for 3 months after TREANDA therapy has stopped. Men receiving TREANDA should use reliable contraception for the same time period. Advise patients to report pregnancy immediately. Advise patients to avoid nursing while receiving TREANDA.

### • Fatigue

Advise patients that TREANDA may cause tiredness and to avoid driving any vehicle or operating any dangerous tools or machinery if they experience this side effect.

### • Nausea and Vomiting

Advise patients that TREANDA may cause nausea and/or vomiting. Patients should report nausea and vomiting so that symptomatic treatment may be provided.

### • Diarrhea

Advise patients that TREANDA may cause diarrhea. Patients should report diarrhea to the physician so that symptomatic treatment may be provided.

### • Rash

Advise patients that a mild rash or itching may occur during treatment with TREANDA. Advise patients to immediately report severe or worsening rash or itching.

TRE-005



Manufactured by:  
**Pharmachemie B.V.**  
The Netherlands

Manufactured for:  
**Cephalon, Inc.**  
**Frazer, PA 19355**

TREANDA is a trademark of Cephalon, Inc. or its affiliates.

©2008-2010 Cephalon, Inc. or its affiliates.  
All rights reserved

Label Code: 00016287.05

**06102010-01**

米国添付文書 日本語訳

### 処方情報の主要部分

この主要部分には、TREANDA を安全かつ有効に使用するために必要な情報がすべて含まれているわけではない。TREANDA の全処方情報を参照すること。

#### TREANDA® (塩酸ベンダムスチン) 注射剤、静注用

米国における初回承認：2008 年

#### .....最近の主な改訂.....

警告及び使用上の注意：血管外漏出（5.7）

2010 年 1 月

#### .....適応・効能.....

TREANDA 注射剤は以下の患者の治療を適応とするアルキル化薬である。

- 慢性リンパ性白血病 (CLL)。クロラムブシル以外の第一選択薬と比較した有効性は確認されていない。(1.1)
- リツキシマブ又はリツキシマブを含む処方で治療中に、又は治療 6 カ月以内に増悪した低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (NHL)。(1.2)

#### .....用量・投与法.....

##### CLL :

- 28 日を 1 サイクルとし、Day 1 及び Day 2 に  $100 \text{ mg/m}^2$  を 30 分かけて静脈内投与する。最大 6 サイクルまで繰り返す。(2.1)
- 血液毒性発現時の用量変更：Grade 3 以上の毒性が発現した場合は、Day 1 及び Day 2 の用量を  $50 \text{ mg/m}^2$  に減量する。Grade 3 以上の毒性が再度現れた場合は、Day 1 及び Day 2 の用量を  $25 \text{ mg/m}^2$  に減量する。(2.1)
- 非血液毒性発現時の用量変更：Grade 3 以上の臨床上重要な毒性が発現した場合は、各サイクルの Day 1 及び Day 2 の用量を  $50 \text{ mg/m}^2$  に減量する。(2.1)
- 再增量を考慮してもよい。(2.1)

##### NHL :

- 21 日を 1 サイクルとし、Day 1 及び Day 2 に  $120 \text{ mg/m}^2$  を 60 分かけて静脈内投与する。最大 8 サイクルまで繰り返す。(2.2)
- 血液毒性発現時の用量変更：Grade 4 の毒性が発現した場合は、各サイクルの Day 1 及び Day 2 の用量を  $90 \text{ mg/m}^2$  に減量する。Grade 4 の毒性が再度現れた場合は、各サイクルの Day 1 及び Day 2 の用量を  $60 \text{ mg/m}^2$  に減量する。(2.2)
- 非血液毒性発現時の用量変更：Grade 3 以上の毒性が発現した場合は、各サイクルの Day 1 及び Day 2 の用量を  $90 \text{ mg/m}^2$  に減量する。Grade 3 以上の毒性が再度現れた場合は、各サイクルの Day 1 及び Day 2 の用量を  $60 \text{ mg/m}^2$  に減量する。(2.2)

##### 用量に関して考慮すべき一般事項 :

- Grade 4 の血液毒性又は Grade 2 以上の臨床上重要な非血液毒性が発現した場合は、投与を延期する。(2.1、2.2)
- 投与前に TREANDA 注射剤を溶解し、更に希釀すること。(2.3)

#### 剤形及び力価

TREANDA は、凍結乾燥粉末中に塩酸ベンダムスチン 25mg あるいは 100 mg を含有する単回使用の注射剤である(3)。

#### 禁忌

ベンダムスチン又はマンニトールに対して過敏症の既往歴がある場合。(4)

#### 警告及び使用上の注意

- 骨髄抑制：投与延期又は減量を要する場合がある。厳密にモニターし、ANC 及び血小板数の回復に基づいて投与を再開する。骨髄抑制の合併症は死亡に至るおそれがある。(5.1)
- 感染症：発熱及びその他の感染の徴候をモニターし、速やかに処置を施す。(5.2)
- Infusion reaction 及びアナフィラキシー：重度のアナフィラキシー反応がみられている。重度の infusion reaction を臨床的にモニターし、発現した場合は本剤の投与を中止する。第 1 サイクルの投与後に、infusion reaction の有無を患者に尋ねる。過去に軽度な infusion reaction が発現している場合には、以降のサイクルにおいて前処置を考慮する。(5.3)
- 腫瘍崩壊症候群：急性腎不全及び死亡に至るおそれがある。高リスク患者に対しては、予防策を取る。(5.4)
- 皮膚症状：皮膚症状が重度である場合は中止する。SJS 及び TEN の症例（致死例を含む）が、これらの症候群を発現させることが知られているアロプリノールなどの薬剤と TREANDA との併用で報告されている。(5.5)
- 他の悪性疾患：前悪性及び悪性疾患が報告されている。(5.6)
- 血管外漏出：血管外漏出を防ぐため、投与中及び投与後に血管内注入部の観察を行うなど注意を払うこと。(5.7)
- 妊娠への投与：妊娠に投与すると、胎児に障害が起きることがある。TREANDA 使用中は妊娠を避けるように注意を促すこと。(5.8、8.1)

#### 副作用

CLL 患者で最も良くみられる非血液学的副作用（発現率 15%以上）は、発熱、恶心、嘔吐である。(6.1)

NHL 患者で最も良くみられる非血液学的副作用（発現率 15%以上）は、悪心、疲労、嘔吐、下痢、発熱、便秘、食欲不振、咳嗽、頭痛、体重減少、呼吸困難、発疹、口内炎である。（6.2）

両疾患の患者で最も良くみられる血液学的異常（発現率 15%以上）は、リンパ球減少症、貧血、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症である。（6.1、6.2）

副作用が疑われる場合には、Cephalon, Inc. (1-800-896-5855) 若しくは FDA (1-800-FDA-1088 又は [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)) にご連絡ください。

#### .....薬物相互作用.....

CYP1A2 誘導剤又は CYP1A2 阻害剤との併用は、ベンダムスチンの曝露量に影響を与える可能性がある。（7）

#### .....特殊な集団への投与.....

- ・ 腎機能障害 : CrCL 40 mL/min 未満の場合は使用しないこと。これより軽度な腎機能障害については、注意して使用すること。（8.6）
- ・ 肝機能障害 : 中等度又は重度の肝機能障害の場合は使用しないこと。軽度な肝機能障害については、注意して使用すること。（8.7）

患者に伝えるべき情報についてはセクション 17 を参照。

2010 年 4 月改訂

---

#### 全ての処方情報：項目\*

- 1 適応・効能
  - 1.1 慢性リンパ性白血病 (CLL)
  - 1.2 非ホジキンリンパ腫 (NHL)
- 2 用量・投与法
  - 2.1 CLL の投与方法
  - 2.2 NHL の投与方法
  - 2.3 静脈内投与のための溶解・調製方法
  - 2.4 混合液の安定性
- 3 剤形及び力価
- 4 禁忌
- 5 警告及び使用上の注意
  - 5.1 骨髄抑制
  - 5.2 感染症
  - 5.3 Infusion reaction 及びアナフィラキシー

- 5.4 腫瘍崩壊症候群
- 5.5 皮膚症状
- 5.6 他の悪性疾患
- 5.7 血管外漏出
- 5.8 妊婦への投与
- 6 有害事象
  - 6.1 CLL を対象とする臨床試験成績
  - 6.2 NHL を対象とする臨床試験成績
  - 6.3 市販後の成績
- 7 薬物相互作用
- 8 特殊な集団への投与
  - 8.1 妊婦
  - 8.3 授乳婦
  - 8.4 小児等への投与
  - 8.5 高齢者への投与
  - 8.6 腎機能障害
  - 8.7 肝機能障害
  - 8.8 性差
- 10 過量投与
- 11 性状
- 12 臨床薬理
  - 12.1 作用機序
  - 12.3 薬物動態
  - 12.4 薬物動態／薬力学
- 13 非臨床毒性試験
  - 13.1 発癌性、変異原性、受胎能障害
- 14 臨床試験
  - 14.1 慢性リンパ性白血病 (CLL)
  - 14.2 非ホジキンリンパ腫 (NHL)
- 15 参考文献
- 16 包装／貯法及び取扱い
  - 16.1 安全な取扱い及び廃棄
  - 16.2 包装
  - 16.3 貯法
- 17 患者に伝えるべき情報

\* 全処方情報から削除された項目は記載していない。

## 全処方情報

### 1 適応・効能

#### 1.1 慢性リンパ性白血病 (CLL)

TREANDA®は慢性リンパ性白血病患者の治療を適応とする。クロラムブシル以外の第一選択薬と比較した有効性は確認されていない。

#### 1.2 非ホジキンリンパ腫 (NHL)

TREANDA 注射剤は、リツキシマブ又はリツキシマブを含むレジメンで治療中、又は治療 6 カ月以内に増悪した低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者の治療を適応とする。

### 2 用量・投与法

#### 2.1 CLL の投与方法

##### 推奨用量：

推奨用量として、28 日を 1 サイクルとし、Day 1 及び Day 2 に  $100 \text{ mg/m}^2$  を 30 分かけて静脈内投与する。投与は最大 6 サイクルまでとする。

##### CLL の投与延期、用量変更、投与再開：

Grade 4 の血液毒性又は Grade 2 以上の臨床上重要な非血液毒性が発現した場合は、TREANDA 投与を延期する。非血液毒性が Grade 1 以下まで回復ならびに（または）血球数の回復〔好中球絶対数 (ANC)  $1 \times 10^9/\text{L}$  以上、血小板数  $75 \times 10^9/\text{L}$  以上〕が見られれば、担当医の判断で TREANDA を再開してもよい。なお、減量も考慮する〔警告及び使用上の注意 (5.1) 参照〕。

血液毒性発現時の用量変更：Grade 3 以上の毒性が発現した場合は、各サイクルの Day 1 及び Day 2 の用量を  $50 \text{ mg/m}^2$  に減量する。Grade 3 以上の毒性が再度現れた場合は、各サイクルの Day 1 及び Day 2 の用量を  $25 \text{ mg/m}^2$  に減量する。

非血液毒性発現時の用量変更：Grade 3 以上の臨床上重要な毒性が発現した場合は、各サイクルの Day 1 及び Day 2 の用量を  $50 \text{ mg/m}^2$  に減量する。

担当医の判断により、以降のサイクルで再增量を考慮してもよい。

#### 2.2 NHL の投与方法

##### 推奨用量：

推奨用量として、21 日を 1 サイクルとし、Day 1 及び Day 2 に  $120 \text{ mg/m}^2$  を 60 分かけて静脈内投与する。投与は最大 8 サイクルまで繰り返す。

NHL の投与延期、用量変更、投与再開：

Grade 4 の血液毒性又は Grade 2 以上の臨床上重要な非血液毒性が発現した場合は、TREANDA 投与を延期する。非血液毒性が Grade 1 以下まで回復ならびに（または）血球数の改善〔好中球絶対数 (ANC)  $1 \times 10^9/L$  以上、血小板数  $75 \times 10^9/L$  以上〕がみられれば、担当医の判断で TREANDA を再開してもよい。なお、減量も考慮する〔警告及び使用上の注意 (5.1) 参照〕。

血液毒性発現時の用量変更：Grade 4 の毒性が発現した場合は、各サイクルの Day 1 及び Day 2 の用量を  $90 \text{ mg/m}^2$  に減量する。Grade 4 の毒性が再度現れた場合は、各サイクルの Day 1 及び Day 2 の用量を  $60 \text{ mg/m}^2$  に減量する。

非血液毒性発現時の用量変更：Grade 3 以上の毒性が発現した場合は、各サイクルの Day 1 及び Day 2 の用量を  $90 \text{ mg/m}^2$  に減量する。Grade 3 以上の毒性が再度現れた場合は、各サイクルの Day 1 及び Day 2 の用量を  $60 \text{ mg/m}^2$  に減量する。

### 2.3 静脈内投与のための溶解・調製方法

- TREAND の各バイアルは次のように溶解液を調製する。
  - TREANDA 25 mg の各 バイアルに注射用水 5 mL を加える。注射用水は、米国薬局方 (USP) 減菌注射用水のみを用いる。
  - TREANDA100 mg の各 バイアルに注射用水 20 mL を加える。注射用水は、米国薬局方 (USP) 減菌注射用水のみを用いる。

十分振り混ぜて、無色～淡黄色の透明な溶液を得る（塩酸ベンダムスチンの濃度は  $5 \text{ mg/mL}$  である。）。凍結乾燥粉末は、5 分以内に完全に溶解するはずである。異物が認められた場合は、その溶解液を使用しないこと。

- 必要とする用量に相当する容量（濃度  $5 \text{ mg/mL}$  に基づいて算出）を無菌的に溶解液を抜き取り、直ちに 0.9% 塩化ナトリウム注射液（生理食塩液、USP）500 mL の輸液バッグに移す。0.9% 塩化ナトリウム注射液（生理食塩液、USP）の代わりに、2.5% デキストロース／0.45% 塩化ナトリウム注射液（USP）500 mL の輸液バッグを用いてもよい。輸液バッグ中の塩酸ベンダムスチンの最終濃度は  $0.2\sim0.6 \text{ mg/mL}$  とする。溶解液は調製後 30 分以内に輸液バッグに移すこと。移した後、輸液バッグの内容液を十分に混合する。混合液は無色～僅かに黄色の透明な液である。

上記のように、溶解には滅菌注射用水 (USP) を、希釈には 0.9% 塩化ナトリウム注射液 (USP) 又は 2.5% デキストロース／0.45% 塩化ナトリウム注射液 (USP) を用いる。他の希釈液の配合性は確認されていない。

非経口製剤については、溶液と容器にもよるが、可能な限り、投与前に異物及び変色の有無を目視にて検査する。使用しなかった溶液は、その機関が定める抗癌剤の処理手順に従って廃棄する。

#### 2.4 混合液の安定性

TREANDA には抗菌性保存剤は含まれていない。混合液の調製は、患者への投与時のできる限り直前に行う。

0.9% 塩化ナトリウム注射液 (USP) 又は 2.5% デキストロース／0.45% 塩化ナトリウム注射液 (USP) で希釈後の最終混合液は、冷蔵 (2~8°C 又は 36~47°F) で 24 時間、室内光下室温 (15~30°C 又は 59~86°F) で 3 時間安定である。TREANDA の投与はこの期間内に完了すること。

### 3 剤形及び力価

TREANDA は、白色～類白色の凍結乾燥粉末中に塩酸ベンダムスチン 100 mg を含有する単回使の注射剤である。

### 4 禁忌

TREANDA は、ベンダムスチン又はマンニトールに対して過敏症（アナフィラキシー反応及びアナフィラキシー様反応）の既往歴のある患者では禁忌である [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

### 5 警告及び使用上の注意

#### 5.1 骨髓抑制

TREANDA を投与した患者では、骨髓抑制が発現しやすい。NHL 試験 (2 試験) では、98% が Grade 3~4 の骨髓抑制を発現した (表 4 参照)。3 例 (2%) が骨髓抑制に関連した副作用で死亡し、その内訳は、好中球減少性敗血症、Grade 3 の血小板減少症を伴うびまん性肺胞出血、日和見感染 (CMV) による肺炎が各 1 例であった。

投与による骨髓抑制が発現した場合は、白血球数、血小板数、ヘモグロビン (Hgb)、好中球数を厳密にモニターする。臨床試験では、初期のうちは毎週、血球数のモニターを行った。その結果、最低値の多くは第 3 週に認められた。血液検査値が最低になった後、予定している次のサイクルの初日までに推奨値まで回復しない場合は、投与延期が必要なことがある。次のサイクルを開始できる値は、ANC  $1 \times 10^9/L$  以上、血小板数  $75 \times 10^9/L$  以上である [用法・用量 (2.1) 及び (2.2) 参照]。

## 5.2 感染症

臨床試験及び市販後報告の対象患者において、感染症（肺炎、敗血症など）が報告されている。感染症は、入院、敗血症性ショック、死亡に関与する。TREANDA 投与後に骨髓抑制が発現した患者は、感染症に対する感受性がより高い。TREANDA 投与後に骨髓抑制が発現した患者には、感染症の症状・徵候があらわされたならば医師に連絡するよう指導する。

## 5.3 Infusion reaction 及びアナフィラキシー

臨床試験では、TREANDA に対する infusion reaction が多く発現している。症状には、発熱、悪寒、そう痒症、発疹などがある。まれな例では、重度のアナフィラキシー反応及びアナフィラキシー様反応がみられている（特に第 2 サイクル以降の投与時）。重度の infusion reaction を臨床的にモニターし、発現した場合は本剤の投与を中止すること。第 1 サイクルの投与後に、infusion reaction を示唆する症状の有無を患者に尋ねる。Grade 3 以上のアレルギー反応が発現した患者に対する再投与はほとんど行われていない。過去に Grade 1 又は 2 の infusion reaction が発現した患者に対しては、以降のサイクルにおいて、抗ヒスタミン薬、解熱薬、コルチコステロイド薬など、重度の infusion reaction を予防するための対策を講じる。Grade 3 又は 4 の infusion reaction が発現した患者に対しては、投与中止を考慮する。

## 5.4 腫瘍崩壊症候群

臨床試験及び市販後報告の対象患者において、TREANDA 投与に伴う腫瘍崩壊症候群が報告されている。TREANDA 投与の第 1 サイクル中に発現する傾向があり、処置を行わないと急性腎不全及び死亡に至るおそれがある。体内水分量を適切に維持する、血液生化学検査値（特にカリウム及び尿酸）を厳密にモニターするなどの予防策を取る。TREANDA 投与の初期にはアロプリノールも併用されてきたが、TREANDA とアロプリノールを併用すると、重度の皮膚毒性発現のリスクが高まるおそれがある [警告及び使用上の注意（5.5）参照]。

## 5.5 皮膚症状

臨床試験及び市販後安全性報告において、発疹、中毒性皮疹、水疱性発疹などの多くの皮膚症状が報告されている。一部の事象は TREANDA と他の抗癌剤との併用投与時に発現したため、TREANDA との明確な因果関係は不明である。

TREANDA ( $90 \text{ mg/m}^2$ ) をリツキシマブと併用した試験において、中毒性表皮壊死融解症（TEN）が 1 件発現した。TEN はリツキシマブ投与時にも報告されている（リツキシマブ添付文書参照）。ステイーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び TEN の症例（致死例を含む）が、これらの症候群を発現させることが知られているアロプリノールなどの薬剤と TREANDA との併用で報告されている。TREANDA との因果関係は判断できない。

皮膚症状が発現した場合、更に投与を行うと進行及び重症度の悪化を招くおそれがある。このため、皮膚症状が発現した患者は注意深く観察する。皮膚症状が重度又は進行性である場合は、TREANDA の投与を中断又は中止する。

### 5.6 他の悪性疾患

TREANDA を投与されている患者において、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患、急性骨髄性白血病、気管支癌などの前悪性及び悪性疾患が発現したとの報告がある。TREANDA 投与との関連は判断されていない。

### 5.7 血管外漏出

ベンダムスチンの血管外漏出による紅斑、著しい腫脹及び疼痛により入院を必要とした症例が市販後に報告されている。血管外漏出を防ぐため、Treandaの投与中及び投与後に血管内注入部位の発赤、腫脹、疼痛、感染及び壊死の観察を行うなどの注意を払うこと。

### 5.8 妊婦への投与

TREANDA を妊婦に投与すると、胎児に障害を起こす可能性がある。器官形成期のマウス及びラットにベンダムスチンを単回腹腔内投与したところ、吸収の増加、骨格及び内臓奇形、胎児体重の減少が引き起こされた〔特殊な集団への投与 (8.1) 参照〕。

## 6 有害事象

以下のデータは、CLL の治療を目的とする実薬対照試験 1 件 ( $N = 153$ ) 及び低悪性度 B 細胞性 NHL の治療を目的とする単群試験 2 件 ( $N = 176$ ) に参加した患者 349 例への TREANDA の投与を反映している。臨床試験は大幅に異なる条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された有害事象の発現率は、他の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較できるものではなく、実際に観察される発現率を反映しない可能性がある。

臨床試験では、TREANDA に関連して以下の重篤な有害事象が認められており、これらについては本書の別項に詳述されている。

- 骨髄抑制 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]
- 感染症 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]
- Infusion reaction 及びアナフィラキシー [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]
- 腫瘍崩壊症候群 [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]
- 皮膚症状 [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]
- 他の悪性疾患 [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]

## 6.1 CLL を対象とする臨床試験成績

以下のデータは、患者 153 例への TREANDA の投与を反映している。TREANDA は実薬対照試験において試験された。試験対象集団は 45~77 歳、男性 63%、白人 100%からなる未治療 CLL 患者であった。全例に対し、開始用量  $100 \text{ mg/m}^2$  を 30 分かけて、28 日ごと Day 1 及び Day 2 に静脈内投与した。

有害事象は NCI CTC v.2.0 に準じて報告された。無作為化 CLL 臨床試験において、TREANDA 群での発現率が 15%を上回った非血液学的有害事象（全 Grade）は、発熱（24%）、恶心（20%）、嘔吐（16%）であった。

1 試験又は複数の試験で高頻度に認められた他の有害事象は、無力症／疲労／倦怠感／脱力、口内乾燥、傾眠、咳嗽、便秘、頭痛、粘膜炎、口内炎であった。

無作為化 CLL 臨床試験において、TREANDA 投与群の 4 例で高血圧の悪化が報告されたが、クロラムブシリ投与群では報告されなかった。これらの有害事象 4 件中 3 件は高血圧クリーゼとして記載され、経口薬による管理で回復した。

TREANDA 投与群で試験中止に至った有害事象のうち最も頻度が高かったのは、過敏症（2%）及び発熱（1%）であった。

CLL の無作為化臨床試験において発現した有害事象（原因を問わない）のうち、いずれかの投与群の 5%以上で報告された事象を表 1 に示す。

表 1：無作為化 CLL 臨床試験において患者の 5%以上で発現した非血液学的有害事象

器官別大分類 基本語	患者数 (%)			
	TREANDA (N = 153)	Grade 3 又は 4	TREANDA (N = 153)	Grade 3 又は 4
1つ以上の有害事象を発現した患者の総数	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
胃腸障害				
悪心	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
嘔吐	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
下痢	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
全身障害および投与局所様態				
発熱	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
疲労	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
無力症	13 (8)	0	6 (4)	0
悪寒	9 (6)	0	1 (<1)	0
免疫系障害				
過敏症	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	10 (7)	0	12 (8)	0
感染	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
単純ヘルペス	5 (3)	0	7 (5)	0
全身所見				
体重減少	11 (7)	0	5 (3)	0
代謝および栄養障害				
高尿酸血症	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
そう痒症	8 (5)	0	2 (1)	0

無作為化 CLL 臨床試験で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常を投与群別に表 2 に示す。これらの所見は TREANDA 投与患者における骨髄抑制作用を裏付けている。クロラムブシル投与患者の 6%に対し、TREANDA 投与患者の 20%で赤血球輸血が行われた。

**表 2 : 無作為化 CLL 臨床試験 : TREANDA 投与患者及びクロラムブシル投与患者における血液学的検査値異常の頻度**

検査値の異常	TREANDA N = 150		クロラムブシル N = 141	
	全 Grade 患者数 (%)	Grade 3 又は 4 患者数 (%)	全 Grade 患者数 (%)	Grade 3 又は 4 患者数 (%)
ヘモグロビン減少	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
血小板減少	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
白血球数減少	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
リンパ球数減少	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
好中球数減少	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

無作為化 CLL 臨床試験では、34%でビリルビン増加がみられ、その一部は AST 及び ALT の有意な増加を伴っていなかった。Grade 3 又は 4 のビリルビン増加は 3%で認められた。Grade 3 又は 4 の AST 又は ALT の増加はそれぞれ患者の 1%及び 3%のみであった。TREANDA 投与患者ではクレアチニンレベルが変化する可能性もある。異常が認められた場合には、これらの項目のモニターを継続し、著しい悪化が起こらないように対応する。

## 6.2 NHL を対象とする臨床試験成績

以下のデータは、二つの単群試験における低悪性度 B 細胞性 NHL 患者を対象とした 176 例への TREANDA の投与を反映したものである。試験対象集団は 31~84 歳、男性 60%、女性 40%、人種の分布は白人 89%、黒人 7%、ヒスパニック系 3%、その他 1%、アジア系 1%未満であった。これらの患者に対し、21 日サイクルの Day 1 及び Day 2 に  $120 \text{ mg/m}^2$  の用量で TREANDA を静脈内投与し、最大 8 サイクルまで繰り返した。

5%以上の NHL 患者に発現した有害事象（程度を問わない）を表 3 に示す。最も頻繁に認められた非血液学的有害事象（30%以上）は、恶心（75%）、疲労（57%）、嘔吐（40%）、下痢（37%）、発熱（34%）であった。また、Grade 3 又は 4 の非血液学的有害事象で高頻度（5%以上）にみられたものは、疲労（11%）、発熱性好中球減少症（6%）、肺炎（5%）、低カリウム血症（5%）、脱水（5%）であった。

**表 3 : TREANDA を投与した NHL 患者の 5%以上で発現した非血液学的有害事象（器官別大分類及び基本語別、N = 176）**

器官別大分類 基本語	患者数 (%) *	
	全 Grade	Grade 3 又は 4
1 つ以上の有害事象が発現した患者の総数	176 (100)	94 (53)
<b>心臓障害</b>		
頻脈	13 (7)	0
<b>胃腸障害</b>		
悪心	132 (75)	7 (4)
嘔吐	71 (40)	5 (3)
下痢	65 (37)	6 (3)
便秘	51 (29)	1 (<1)
口内炎	27 (15)	1 (<1)
腹痛	22 (13)	2 (1)
消化不良	20 (11)	0
胃食道逆流性疾患	18 (10)	0
口内乾燥	15 (9)	1 (<1)
上腹部痛	8 (5)	0
腹部膨満	8 (5)	0
<b>全身障害および投与局所様態</b>		
疲労	101 (57)	19 (11)
発熱	59 (34)	3 (2)
悪寒	24 (14)	0
末梢性浮腫	23 (13)	1 (<1)
無力症	19 (11)	4 (2)
胸痛	11 (6)	1 (<1)
注射部位疼痛	11 (6)	0
疼痛	10 (6)	0
カテーテル留置部位疼痛	8 (5)	0
<b>感染症および寄生虫症</b>		
帯状疱疹	18 (10)	5 (3)
上気道感染	18 (10)	0
尿路感染	17 (10)	4 (2)
副鼻腔炎	15 (9)	0
肺炎	14 (8)	9 (5)
発熱性好中球減少症	11 (6)	11 (6)
口腔カンジダ症	11 (6)	2 (1)

鼻咽頭炎	11 (6)	0
<b>全身所見</b>		
体重減少	31 (18)	3 (2)
<b>代謝および栄養障害</b>		
食欲不振	40 (23)	3 (2)
脱水	24 (14)	8 (5)
食欲減退	22 (13)	1 (<1)
低カリウム血症	15 (9)	9 (5)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>		
背部痛	25 (14)	5 (3)
関節痛	11 (6)	0
四肢痛	8 (5)	2 (1)
骨痛	8 (5)	0
<b>神経系障害</b>		
頭痛	36 (21)	0
浮動性めまい	25 (14)	0
味覚異常	13 (7)	0
<b>精神障害</b>		
不眠症	23 (13)	0
不安	14 (8)	1 (<1)
うつ病	10 (6)	0
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>		
咳嗽	38 (22)	1 (<1)
呼吸困難	28 (16)	3 (2)
咽喉頭疼痛	14 (8)	1 (<1)
喘鳴	8 (5)	0
鼻閉	8 (5)	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>		
発疹	28 (16)	1 (<1)
そう痒症	11 (6)	0
皮膚乾燥	9 (5)	0
盜汗	9 (5)	0
多汗症	8 (5)	0
<b>血管障害</b>		
低血圧	10 (6)	2 (1)

\* 複数の有害事象を報告した患者もあり。

注：患者数の算出は、各基本語及び各器官別大分類についてそれぞれ1回のみとした。

単群試験の NHL 患者を合わせた血液毒性（検査値及び CTC grade に基づく）を表 4 に示す。両群試験（2 試験）の NHL 患者全体における臨床的に重要な生化学的検査値の異常のうち、新たに発現したか、投与前より悪化したもので、かつ 1%を上回る患者で Grade 3 又は 4 であった異常は、高血糖（3%）、クレアチニン増加（2%）、低ナトリウム血症（2%）、低カルシウム血症（2%）である。

**表 4 : NHL 試験の TREANDA 投与患者における血液学的検査値異常の頻度**

検査値の異常	患者の割合 (%)	
	全 Grade	Grade 3 又は 4
リンパ球数減少	99	94
白血球数減少	94	56
ヘモグロビン減少	88	11
好中球数減少	86	60
血小板減少	86	25

両試験では、重篤な有害事象（因果関係を問わない）が TREANDA 投与患者の 37%で報告された。高頻度に見られる重篤な有害事象（5%以上）は、発熱性好中球減少症及び肺炎であった。臨床試験及び市販後の経験で報告された重篤な有害事象のうち、上記以外で重要なものは、急性腎不全、心不全、過敏症、皮膚反応、肺線維症、骨髄異形成症候群であった。

臨床試験で報告された薬剤に関連する重篤な有害事象は、骨髄抑制、感染症、肺炎、腫瘍崩壊症候群、infusion reaction であった〔警告及び使用上の注意（5）参照〕。それより低頻度ながら TREANDA 投与による可能性のある有害事象として、溶血、味覚異常／味覚障害、異型肺炎、敗血症、帶状疱疹、紅斑、皮膚炎、皮膚壞死がみられた。

### 6.3 市販後の使用経験

承認後の TREANDA の使用中に認められた副作用は、アナフィラキシー及び注射又は注入部位反応（静脈炎、そう痒感、刺激感、疼痛、腫脹）である。これらの副作用は、母数が不明な集団から任意に報告されたものであるため、頻度を正しく推測し、薬剤曝露との因果関係を確立することは必ずしも可能ではない。

SJS 及び TEN を含む皮膚症状が、これらの症候群を発現させることが知られているアロプリノールなどの薬剤と TREANDA との併用で発現している〔警告及び使用上の注意（5.5）参照〕。

### 7 薬物相互作用

TREANDA と他の薬剤の間の薬物動態学的相互作用については、正式な臨床評価は行われていない。

ベンダムスチンの活性代謝物である $\gamma$ -水酸化ベンダムスチン（M3）及びN-デスマチルベンダムスチン（M4）は、チトクローム P450 の CYP1A2 を介して形成される。CYP1A2 阻害剤（フルボキサミン、シプロフロキサシンなど）は、ベンダムスチンの血漿中濃度を上昇させ、活性代謝産物の血漿中濃度を低下させる可能性がある。CYP1A2 誘導剤（オメプラゾール、喫煙など）は、ベンダムスチンの血漿中濃度を低下させ、活性代謝物の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。したがって、CYP1A2 阻害剤又は CYP1A2 誘導剤との併用が必要な場合には、注意して用いるか、別の方針を検討する。

ベンダムスチンの分布における活性化した能動輸送系の役割は完全には評価されていないが、*in vitro* のデータから、P-糖蛋白質、乳癌耐性蛋白質（BCRP）、その他の排出トランスポーターがベンダムスチン輸送に役割を果たしている可能性が示唆されている。

*in vitro* のデータによれば、ベンダムスチンがヒト CYP アイソザイムの CYP1A2、2C9/10、2D6、2E1、3A4/5 を介して代謝を抑制、あるいはチトクローム P450 酶素の基質の代謝を誘導する可能性は低い。

## 8 特殊な集団への投与

### 8.1 妊婦への投与

胎児危険度分類 D [警告及び使用上の注意（5.7）参照]

薬剤胎児危険度分類基準 D [警告及び使用上の注意（5.7）参照]

TREANDA を妊婦に投与すると、胎児に有害作用を引き起こす可能性がある。器官形成期のマウスにベンダムスチンを単回腹腔内投与したところ、 $210 \text{ mg/m}^2$  ( $70 \text{ mg/kg}$ ) 以上で吸収の増加、骨格及び内臓の奇形（脳脱出症、口蓋裂、副肋骨、脊柱変形）、胎児体重の減少が引き起こされた。この用量では母動物に対する毒性は認められないようなので、これより低用量については評価が行われなかった。妊娠 7~11 日目のマウスに反復腹腔内投与したところ、 $75 \text{ mg/m}^2$  ( $25 \text{ mg/kg}$ ) 以上で吸収が増加し、 $112.5 \text{ mg/m}^2$  ( $37.5 \text{ mg/kg}$ ) 以上で単回腹腔内投与後にみられたものと同様の異常が増した。ラットに対し、ベンダムスチンを妊娠 4、7、9、11 又は 13 日目に単回腹腔内投与したところ、 $120 \text{ mg/m}^2$  ( $20 \text{ mg/kg}$ ) 以上で吸収の増加と生存胎児の減少が認められ、胚及び胎児の死亡が生じた。投与したラットでは外表奇形〔尾及び頭部への影響、外部器官のヘルニア形成（臍帯ヘルニア）〕及び内部奇形（水腎症、水頭症）が有意に増加した。妊婦を対象とした適正かつ良くデザインされた試験はない。本薬を妊娠中に使用する場合、又は本薬を使用中に患者が妊娠した場合には、患者に対して胎児への危険性を伝えること。

### 8.3 授乳婦への投与

本薬が母乳に排泄されるかは不明である。しかし、多くの薬剤が母乳に排泄されること、乳児に重篤な副作用が生じる可能性があること、及び動物試験でベンダムスチンによる腫瘍発生性が認

められていることから、母親における本薬の重要性を考慮しながら、授乳を中止するか、本薬を中止するかを決定すること。

#### 8.4 小児等への投与

小児患者における TREANDA の安全性及び有効性は確認されていない。

#### 8.5 高齢者への投与

CLL 及び NHL 試験では、高齢患者（65 歳以上）と若齢患者との間に、副作用のプロファイルの臨床的に有意差はなかった。

##### 慢性リンパ球性白血病

無作為化 CLL 臨床試験では、患者 153 例に TREANDA を投与した。65 歳未満の患者における全奏効率は、TREANDA 投与群 70% (N = 82)、クロラムブシル投与群 30% (N = 69) であった。65 歳以上の患者における全奏効率は、TREANDA 投与群 47% (N = 71)、クロラムブシル投与群 22% (N = 79) であった。65 歳未満の患者における無増悪生存期間中央値は、TREANDA 投与群 19 カ月、クロラムブシル投与群 8 カ月であった。65 歳以上の患者における無増悪生存期間中央値は、TREANDA 投与群 12 カ月、クロラムブシル投与群 8 カ月であった。

##### 非ホジキンリンパ腫

有効性（全奏効率及び奏効期間）は、65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で同程度であった。年齢にかかわらず、患者 176 例すべてにおいて少なくとも 1 件の副作用が発現した。

#### 8.6 腎機能障害

腎機能障害がベンダムスチンの薬物動態に与える影響を評価した正式な試験は実施されていない。軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対しては注意して TREANDA を使用すること。CrCL 40 mL/min 未満の患者には使用しないこと [臨床薬理 (12.3) 参照]。

#### 8.7 肝機能障害

肝機能障害がベンダムスチンの薬物動態に与える影響を評価した正式な試験は実施されていない。軽度の肝機能障害を有する患者に対しては注意して TREANDA を使用すること。中等度肝機能障害 (AST 又は ALT 2.5~10 × ULN 及び総ビリルビン 1.5~3 × ULN) 若しくは重度肝機能障害 (総ビリルビン 3 × ULN 超) の患者には使用しないこと [臨床薬理 (12.3) 参照]。

#### 8.8 性差

CLL 又は NHL 試験のいずれにおいても、副作用の総発現率に臨床的に有意な性差はなかった。

##### 慢性リンパ球性白血病

無作為化 CLL 臨床試験では、TREANDA 投与群の男性 (N = 97) 及び女性 (N = 56) における全奏効率は、それぞれ 60%及び 57%であった。クロラムブシル投与群の男性 (N = 90) 及び女性 (N = 58) における全奏効率は、それぞれ 24%及び 28%であった。この試験の男性における無増悪生存期間中央値は、TREANDA 投与群 19 カ月、クロラムブシル投与群 6 カ月であった。女性における無増悪生存期間中央値は、TREANDA 投与群 13 カ月、クロラムブシル投与群 8 カ月であった。

### 非ホジキンリンパ腫

ベンダムスチンの薬物動態は、無症候性 NHL の男性患者及び女性患者で同様であった。有効性（全奏効率及び奏効期間）には、臨床的に意味のある性差はみられなかった。

## 10 過量投与

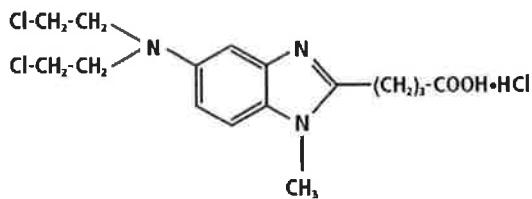
マウス及びラットにおける塩酸ベンダムスチンの静脈内 LD<sub>50</sub> は 240 mg/m<sup>2</sup> である。毒性として、鎮静、振戦、運動失調、痙攣、呼吸窮迫などがみられる。

あらゆる臨床経験において、報告されている最高単回投与量は 280 mg/m<sup>2</sup> であった。この用量を投与した患者 4 例中 3 例で、投与後 7 及び 21 日目に用量制限毒性と考えられる心電図の変化が認められた。この変化は、QT 延長（1 例）、洞性頻脈（1 例）、ST 及び T 波の偏位（2 例）、左脚前枝ブロック（1 例）などであった。心筋酵素と駆出率はいずれの患者も正常であった。

TREANDA の過量投与に対する特異的な解毒剤は知られていない。過量投与の治療では、血液学的項目及び心電図のモニターなどの一般的な維持療法を行うこと。

## 11 性状

TREANDA は活性成分としてアルキル化剤の塩酸ベンダムスチンを含む。塩酸ベンダムスチンの化学名は、1H-benzimidazole-2-butanoic acid, 5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1 methyl-, monohydrochloride である。分子式は C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>•HCl で、分子量は 394.7 である。塩酸ベンダムスチンは、メクロルエタミン基と、置換基として酪酸を有するベンゾイミダゾール複素環を含む。構造式は以下の通りである。



TREANDA（塩酸ベンダムスチン）注射剤は、滅菌注射用水（USP）20 mL に溶解し、更に 0.9% 塩化ナトリウム注射液（USP）又は 2.5%デキストロース／0.45%塩化ナトリウム注射液（USP）で希釈後、静脈内投与するものとする。本剤は、ノンパイロジェニックで無菌の白色～類白色凍

結乾燥粉末として単回使用バイアルで供給される。各バイアルには塩酸ベンダムスチン 100 mg とマンニトール (USP) 170 mg を含む。溶解後の溶液の pH は 2.5~3.5 である。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

ベンダムスチンは、プリン様ベンゾイミダゾール環を有する二官能性のメクロレタミン誘導体である。メクロレタミンとその誘導体は、求電子性のアルキル基を形成する。これらのアルキル基は電子過剰求核性の部位と共有結合し、DNA 鎮間が架橋される。その結果、幾つかの経路を経て細胞死に至る。ベンダムスチンは静止期並びに分裂中の何れの細胞においても有効である。ベンダムスチンの詳細な作用機序は明らかになっていない。

### 12.3 薬物動態

#### 吸收

塩酸ベンダムスチンを単回静脈内投与すると、通常、持続注入終了時に  $C_{max}$  に到達する。ベンダムスチンの用量比例性については試験されていない。

#### 分布

ベンダムスチンのヒト血清および血漿蛋白結合率は、*in vitro*において、濃度 (1~50  $\mu$ g/mL) にかかわらず 94~96% であった。データからは、ベンダムスチンが高い蛋白結合率の薬剤を置換する、又は置換される可能性は低いことが示唆されている。ヒト血液における血液／血漿の濃度比は、10~100  $\mu$ g/mL の濃度範囲において 0.84~0.86 であり、これはベンダムスチンがヒト赤血球に自由に分布することを示している。ヒトにおける定常状態での分布容積 ( $V_{ss}$ ) は平均で約 25 L であった。

#### 代謝

*in vitro* のデータによると、ベンダムスチンは主に加水分解によって細胞毒性の低い代謝物に代謝される。*in vitro* では、2 種類の活性代謝物 (M3 及び M4) が主に CYP1A2 を介して少量生成することが判明している。しかし、これら代謝物の血漿中濃度は親化合物のそれ 1/10 及び 1/100 であるため、細胞毒性は主にベンダムスチンによるものであることが示唆される。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、ベンダムスチンは CYP1A2、2C9/10、2D6、2E1、3A4/5 を阻害しないことが示されている。ベンダムスチンはヒト初代培養肝細胞において CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1、CYP3A4/5 の酵素による代謝を誘導しなかった。

#### 排泄

ヒトでのマスバランス試験は実施されていない。放射能標識したベンダムスチンを用いた前臨床試験では、投与薬剤の約 90% が排泄物中 (主に糞) に回収された。

ヒトにおけるベンダムスチンのクリアランスは約 700 mL/min である。ベンダムスチン 120 mg/m<sup>2</sup> を 1 時間かけて単回静脈内投与した場合、親化合物の半減期は約 40 分である。M3 及び M4 のみかけの平均消失半減期は、それぞれ約 3 時間及び 30 分である。28 日サイクルの Day 1 及び Day 2 に投与したベンダムスチンの血漿中での蓄積はほとんどあるいは全くないと考えられる。

#### 腎機能障害

ベンダムスチン 120 mg/m<sup>2</sup> を投与した患者の母集団薬物動態解析では、腎機能障害 (CrCL 40～80 mL/min、N = 31) がベンダムスチンの薬物動態に及ぼす意味のある影響はみられなかった。CrCL 40 mL/min 未満の患者については試験が行われていない。

しかし、これらの結果は限定的であるため、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者では注意して TREANDA を使用すること。また、CrCL 40 mL/min 未満の患者には TREANDA を使用しないこと [特殊な集団への投与 (8.6) 参照]。

#### 肝機能障害

ベンダムスチン 120 mg/m<sup>2</sup> を投与した患者の母集団薬物動態解析では、軽度の肝機能障害 (総ビリルビン ULN 以下、AST 1.0～2.5 × ULN、ならびに (または) ALP 1.0～5.0 × ULN、N = 26) がベンダムスチンの薬物動態に及ぼす意味のある影響はみられなかった。中等度又は重度の肝機能障害を有する患者については試験が行われていない。

しかし、これらの結果は限定的であるため、軽度の肝機能障害を有する患者では注意して TREANDA を使用すること。また、中等度肝機能障害 (AST 又は ALT 2.5～10 × ULN 及び総ビリルビン 1.5～3 × ULN) 若しくは重度肝機能障害 (総ビリルビン 3 × ULN 超) の患者には TREANDA を使用しないこと [特殊な集団への投与 (8.7) 参照]。

#### 年齢の影響

31～84 歳の患者についてベンダムスチンの曝露量 (AUC 及び C<sub>max</sub> を指標とする) の調査が行われている。65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者の間でベンダムスチンの薬物動態 (AUC 及び C<sub>max</sub>) に有意な差はなかった [特殊な集団への投与 (8.4、8.5) 参照]。

#### 性の影響

男性患者と女性患者におけるベンダムスチンの薬物動態は同様であった [特殊な集団への投与 (8.8) 参照]。

#### 人種の影響

TREANDA の安全性ならびに (または) 有効性に対する人種の影響は確認されていない。試験間の比較では、日本人被験者 (N = 6) の曝露量は、同一用量を投与した非日本人被験者より平均して 40% 高かった。日本人被験者における TREANDA の安全性及び有効性に対するこの差の有意性については確認されていない。

## 12.4 薬物動態／薬力学

NHL 患者のデータの薬物動態／薬力学的解析では、悪心とベンダムスチンの  $C_{max}$  との間に相関が認められた。

## 13 非臨床毒性試験

### 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

ベンダムスチンはマウスにおいてがん原性を示した。AB/jena 系雌マウスに、 $37.5 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  ( $12.5 \text{ mg/kg/day}$ 、試験での最低用量) 及び  $75 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  ( $25 \text{ mg/kg/day}$ ) を 4 日間腹腔内投与したところ、腹腔の線維肉腫が発現した。 $187.5 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  ( $62.5 \text{ mg/kg/day}$ 、試験での唯一の用量) の 4 日間経口投与では、乳がん及び肺腺腫が認められた。

ベンダムスチンは変異原性物質であり、かつ染色体異常誘発物質である。細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) において、ベンダムスチンは肝薬物代謝酵素系の存在下及び非存在下で復帰突然変異体の頻度を上昇させた。ベンダムスチンの染色体異常誘発性は、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 試験で認められ、ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 試験では、 $37.5 \text{ mg/m}^2$  (試験での最低用量) 以上の投与で認められた (ラット骨髄細胞では小核を有する多染性赤血球の増加)。

アルキル化薬を投与した男性患者では、精子形成障害、無精子症、全生殖細胞形成不全が報告されている (特に他の薬剤と併用した場合)。寛解期の一部の患者では精子形成が正常に戻る例があるが、この場合でも回復は、集中的な化学療法中止後数年を要する可能性がある。患者には、生殖能に対する危険性を警告すること。

## 14 臨床試験

### 14.1 慢性リンパ性白血病 (CLL)

TREANDA とクロラムブシリとの多施設非盲検無作為化比較試験において TREANDA の安全性及び有効性を評価した。試験対象は、治療を必要とする Binet 分類病期 B 又は C (Rai 分類病期 I ~IV) の未治療の CLL 患者 301 例であった。治療を必要とする基準は、造血機能不全、B 症状、急速な進行性の疾患、顕著なリンパ節腫脹 (リンパ節症) による合併症リスクなどとした。自己免疫性溶血性貧血又は自己免疫性血小板減少症、リクター症候群、前リンパ性白血病への転化例は除外した。

TREANDA 投与群とクロラムブシリ投与群の患者集団において、以下のベースライン特性がほぼ等しくなるように調整した: 年齢 (中央値 63 歳対 66 歳)、性 (男性 63% 対 61%)、Binet 分類 (病期 B 71% 対 69%)、リンパ節症 (79% 対 82%)、脾腫大 (76% 対 80%)、肝腫大 (48% 対 46%)、骨髄過形成 (79% 対 73%)、B 症状 (51% 対 53%)、リンパ球数 (平均  $65.7 \times 10^9/\text{L}$  対  $65.1 \times 10^9/\text{L}$ )、血清乳酸脱水素酵素濃度 (平均 370.2 U/L 対 388.4 U/L)。また、両投与群の患者の 90%について CLL の免疫表現型を確認した (CD5、CD23、CD19 又は CD20 のいずれか若しくはその双方)。

TREANDA 100 mg/m<sup>2</sup> を 28 日サイクルの Day 1 及び Day 2 に 30 分かけて静脈内投与する群と、クロラムブシリル 0.8 mg/kg (Broca 法標準体重) を 28 日サイクルの Day 1 及び Day 15 に経口投与する群に患者を無作為に割り付けた。NCI ワーキンググループの CLL 基準<sup>†</sup>に基づいてあらかじめ定めたアルゴリズムを用いて、有効性の評価項目である客観的奏効率及び無増悪生存期間を算出した。

この非盲検無作為化試験の結果、TREANDA 群において、クロラムブシリル群と比較して奏効率が高く、無増悪生存期間が長いことが示された（表 5 参照）。なお、生存に関するデータは得られていない。

表 5 : CLL に対する有効性データ

	TREANDA (N = 153)	クロラムブシリル (N = 148)	p 値
<b>奏効率 患者数 (%)</b>			
奏効率	90 (59)	38 (26)	<0.0001
(95% CI)	(51.0, 66.6)	(18.6, 32.7)	
完全寛解 (CR) *	13 (8)	1 (<1)	
結節性部分寛解 (nPR) **	4 (3)	0	
部分寛解 (PR) †	73 (48)	37 (25)	
無増悪生存期間††			
中央値 月 (95% CI)	18 (11.7, 23.5)	6 (5.6, 8.6)	
ハザード比 (95% CI)	0.27 (0.17, 0.43)		<0.0001

CI = 信頼区間

\* 完全寛解 (CR) の定義は、非輸血下で末梢血リンパ球数  $4.0 \times 10^9/L$  以下、好中球数  $1.5 \times 10^9/L$  以上、血小板数  $100 \times 10^9/L$  超、ヘモグロビン  $110\text{ g/L}$  超、触知可能な肝脾腫大なし、リンパ節  $1.5\text{ cm}$  以下、少なくとも 1 箇所の正常密度の骨髄でリンパ球 30%未満かつ結節性なし、B 症状なしとした。また、これらの臨床的基準及び臨床検査値の基準は、56 日間以上持続して満たされていることとした。

\*\* 結節性部分寛解 (nPR) の定義は CR と同様であるが、骨髄生検で結節が残っているものとした。

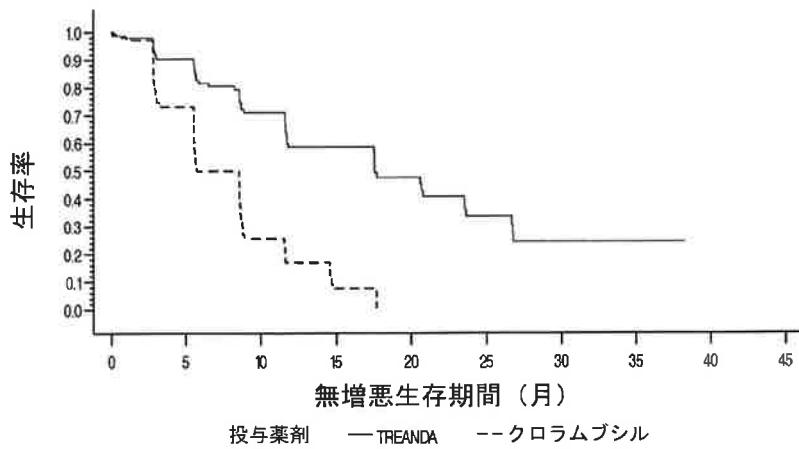
† 部分寛解 (PR) の定義は、末梢血リンパ球数のベースライン値から 50%以上の減少、及びリンパ節症の 50%以上の減少若しくは脾又は肝の大きさの 50%以上の縮小のいずれか、更に血液学的改善（非輸血下で好中球数  $1.5 \times 10^9/L$  以上又はベースライン値から 50%以上改善、血小板数  $100 \times 10^9/L$  超又はベースライン値から 50%以上改善、ヘモグロビン  $110\text{ g/L}$  超又は

ベースライン値から 50%以上改善のうち 1 つ) が、いずれも 56 日間以上みられることとした。

†† 無増悪生存期間の定義は、無作為化から増悪又は死亡（原因を問わない）までの期間とした。

Kaplan-Meier 法で推定した TREANDA の無増悪生存期間をクロラムブシルと比較して図 1 に示す。

図 1. 無増悪生存期間



## 14.2 非ホジキンリンパ腫 (NHL)

リツキシマブ又はリツキシマブを含むレジメンでの治療中、又は治療 6 カ月以内に増悪した低悪性度 B 細胞性 NHL 患者 100 例を対象とした単群試験において TREANDA の有効性を評価した。試験には、リツキシマブの初回投与（単剤療法）若しくは最終投与（維持療法又は併用療法）の 6 カ月以内に再発した患者を組み入れた。全例に対し、TREANDA  $120 \text{ mg}/\text{m}^2$  を 21 日サイクルの Day 1 及び Day 2 に静脈内投与した。投与は最大 8 サイクルまで繰り返した。

患者の年齢の中央値は 60 歳であり、65%が男性、95%がベースラインの WHO の全身状態 (performance status) 0 又は 1 であった。腫瘍の主な病型は、濾胞性リンパ腫 (62%)、びまん性小リンパ球性リンパ腫 (21%)、周辺帯リンパ腫 (16%) であった。患者の 99%が化学療法治療歴を有し、91%がアルキル化剤治療歴があり、97%がリツキシマブの初回投与（単剤療法）若しくは最終投与（維持療法又は併用療法）の 6 カ月以内に再発していた。

有効性は、独立判定委員会 (IRC) の盲検による評価に基づくもので、奏効率（完全覚解 + 不確定完全覚解 + 部分覚解）ならびに奏効期間 (DR) を包括し、その要約を表 6 に示す。

表 6 : NHL\*に対する有効性データ

	TREANDA (N = 100)
奏効率 (%)	
全奏効率 (CR + CRu + PR)	74
(95% CI)	(64.3, 82.3)
完全寛解 (CR)	13
不確定完全寛解 (CRu)	4
部分寛解 (PR)	57
奏効期間 (DR)	
中央値、月 (95% CI)	9.2 カ月 (7.1, 10.8)

CI = 信頼区間

\* IRC の評価は、国際ワーキンググループの効果判定基準 (IWG-RC)<sup>2</sup> を修正したものに基づいて行った。IWG-RC の修正とは、具体的には、他のすべての CR の基準を満たす患者で骨髓陽性所見が持続している場合、これを PR と評価したことである。なお、骨髓標本の長さは 20 mm 以上でなくても良いものとした。

## 15 参考文献

- Cheson et al. National Cancer Institute – sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* Vol 87 1996:pp 4990.
- Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol.* 1999;17:1244-1253.
- Preventing occupational exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH Alert 2004-165.
- OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.  
[http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm\\_vi/otm\\_vi\\_2.html](http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html).
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006; 63:1172-1193.
- Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

## 16 包装／貯法及び取扱い

### 16.1 安全な取扱い及び廃棄

毒性のおそれのある他の抗癌剤と同様に、TREANDA の取扱い及び溶液の調製には注意すること。バイアルの破損や不慮の液漏れなどによる曝露を防ぐため、手袋及び保護眼鏡の使用が推奨される。TREANDA の溶液が皮膚に触れた場合には、速やかに石けんと水で皮膚を十分に洗う。TREANDA が粘膜に触れた場合には、水で十分に洗い流す。

抗癌剤の適切な取扱い及び廃棄に関する手順を検討すること。これについては幾つかのガイドラインが発表されている<sup>3-6</sup>。ただし、ガイドラインに推奨されている手順がすべて必要又は適切であるとの一般的な合意は得られていない。

### 16.2 包装

TREANDA（塩酸ベンダムスチン）は、白色～類白色の凍結乾燥粉末に塩酸ベンダムスチン 100 mg を含有し、20mL の褐色単回使用バイアルの注射剤で、1 バイアルずつ紙箱（カートン）包装され供給される。

NDC 63459-391-20

TREANDA（塩酸ベンダムスチン）注射剤、100 mg/バイアル

### 16.3 貯法

25°C (77°F) 以下で保存する。ただし、30°C(86°F)までは許容範囲である。(USP「管理室温」を参照)。遮光のため、使用時まで元の容器で保管すること。

## 17 患者に伝えるべき情報

### • アレルギー（過敏症）反応

患者に対し、軽度又は重篤なアレルギー反応が生じる可能性を伝えること。投与中又は投与直後に発疹、顔面腫脹、呼吸困難が生じた場合には速やかに報告するように指導すること。

### • 骨髄抑制

患者に対し、TREANDA によって白血球、血小板、赤血球の減少が生じる可能性を伝えること。患者はこれらの項目の頻回のモニターを受ける必要がある。また、息切れ、頗著な疲労、出血、発熱、その他感染の徴候が生じた場合は報告するように指導すること。

### • 妊娠及び授乳

TREANDA は胎児に有害作用を引き起こす可能性がある。女性に対し、投与期間中及び TREANDA 治療終了後 3 カ月間は妊娠を避けるように指導すること。TREANDA を投与されている男性は、同期間、信頼できる避妊法を用いること。妊娠した場合には速やかに報告するように患者を指導する。TREANDA 投与期間中は授乳を避けるように指導する。

- 疲労  
患者に対し、TREANDA は疲労を引き起こす可能性があることを伝え、この副作用が生じた場合には、乗り物の運転や危険な用具又は機械の操作をしないように注意すること。
- 恶心及び嘔吐  
患者に対し、TREANDA は恶心や嘔吐を引き起こす可能性があることを伝える。対症療法が受けられるように、患者は恶心及び嘔吐を報告すること。
- 下痢  
患者に対し、TREANDA は下痢を引き起こす可能性があることを伝える。対症療法が受けられるように、患者は医師に下痢を報告すること。
- 発疹  
患者に対し、TREANDA 投与中に軽度の発疹又はそう痒が生じる可能性があることを伝える。発疹又はそう痒が重度の場合や悪化した場合には速やかに報告するように指導する。

製造：  
**Pharmachemie B.V.**  
The Netherlands

販売：  
**Cephalon, Inc.**  
Frazer, PA 19355

TREANDA は Cephalon, Inc. 又はその関連会社の登録商標である。

©2008-2010 Cephalon, Inc. 又はその関連会社 ラベルコード : 00016287.05  
無断複写・転載を禁ず