トレアキシン点滴静注用 25 mg

トレアキシン点滴静注用 100 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

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 外国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 3
添付 1　米国添付文書 4
添付 2　米国添付文書の和訳 24
添付 3　独国添付文書 52
添付 4　独国添付文書の和訳 82
添付 5　企業中核データシート（CCDS） 108

1.6　外国における使用状況等に関する資料

平成 28 年 4 月末現在、「慢性リンパ性白血病」の適応症は主要先進国（表 1.6-1）を含む 80 ヵ国で当該適応症が承認されている。

同じく、「25 mg 製剤」は主要先進国（表 1.6-2）を含む 78 ヵ国で当該製剤が承認されている。

表 1.6-1　　海外における承認状況（慢性リンパ性白血病）

主要先進国	承認年月
米国	2008 年 3 月
仏国	2010 年 7 月
英国	2010 年 8 月
独国	2010 年 12 月

表 1.6-2　　海外における承認状況（25 mg 製剤）

主要先進国	承認年月
米国	2009 年 5 月
仏国	2010 年 7 月
英国	2010 年 8 月
独国	2010 年 12 月

米国添付文書（2015/09/02）の原文及び和訳、独国の添付文書（2010/12/15）の原文及び和訳と、企業中核データシート（CCDS）の原文を添付する。

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) injection, for intravenous use
TREANDA® (bendamustine hydrochloride) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2008

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Dosage and Administration (2)	09/2015
Selection of TREANDA Formulation to Administer (2.1)	09/2015
Preparation for Intravenous Administration (2.4)	09/2015
Admixture Stability (2.5)	03/2015

----------INDICATIONS AND USAGE----------

TREANDA 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 lymphoma (NHL) that has progressed during or within six months of treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen. (1.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

TREANDA is available in two formulations, a solution (TREANDA Injection) and a lyophilized powder (TREANDA for Injection). (2.1)

Do not use TREANDA injection with devices that contain polycarbonate or acrylonitrile-butadiene-styrene (ABS), including most Closed System Transfer Devices (CSTDs). (2.1, 2.4)

For CLL:

- 100 mg/m^2 infused intravenously over 30 minutes on Days 1 and 2 of a 28-day cycle, up to 6 cycles (2.2)
- Dose modifications for hematologic toxicity: for Grade 3 or greater toxicity, reduce dose to 50 mg/m^2 on Days 1 and 2; if Grade 3 or greater toxicity recurs, reduce dose to 25 mg/m^2 on Days 1 and 2. (2.2)
- Dose modifications for non-hematologic toxicity: for clinically significant Grade 3 or greater toxicity, reduce the dose to 50 mg/m^2 on Days 1 and 2 of each cycle. (2.2)
- Dose re-escalation may be considered. (2.2)

For NHL:

- 120 mg/m^2 infused intravenously over 60 minutes on Days 1 and 2 of a 21-day cycle, up to 8 cycles (2.3)
- Dose modifications for hematologic toxicity: for Grade 4 toxicity, reduce the dose to 90 mg/m^2 on Days 1 and 2 of each cycle; if Grade 4 toxicity recurs, reduce the dose to 60 mg/m^2 on Days 1 and 2 of each cycle. (2.3)
- Dose modifications for non-hematologic toxicity: for Grade 3 or greater toxicity, reduce the dose to 90 mg/m^2 on Days 1 and 2 of each cycle; if Grade 3 or greater toxicity recurs, reduce the dose to 60 mg/m^2 on Days 1 and 2 of each cycle. (2.3)

General Dosing Considerations:

- Delay treatment for Grade 4 hematologic toxicity or clinically significant ≥ Grade 2 non-hematologic toxicity. (2.2, 2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Injection: solution-45 mg/0.5 mL or 180 mg/2 mL in a single-dose vial. (3)

For Injection: 25 mg or 100 mg lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

TREANDA is contraindicated in patients with a history of a hypersensitivity reaction to bendamustine. Reactions have included anaphylaxis and anaphylactoid reactions. (5.3)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Myelosuppression: Delay or reduce dose. Restart treatment based on ANC and platelet count recovery. (2.2) Complications of myelosuppression may lead to death. (5.1)
- Infections: Monitor for fever and other signs of infection and treat promptly. (5.2)
- Anaphylaxis and Infusion Reactions: Severe and anaphylactic reactions have occurred; monitor clinically and discontinue TREANDA. Pre-medicate in subsequent cycles for milder reactions. (5.3)
- Tumor Lysis Syndrome: Acute renal failure and death; anticipate and use supportive measures. (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: Assure good venous access and monitor infusion site during and after administration. (5.7)
- Embryo-fetal toxicity: 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. (6.1)
- Most common hematologic abnormalities for both indications (frequency ≥15%) are lymphopenia, anemia, leukopenia, thrombocytopenia, and neutropenia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Teva Pharmaceuticals at 1-800-896-5855 or FDA at 1-800-FDA-1088 or 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: 09/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)
- 1.2 Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Selection of TREANDA Formulation to Administer
- 2.2 Dosing Instructions for CLL
- 2.3 Dosing Instructions for NHL
- 2.4 Preparation for Intravenous Administration
- 2.5 Admixture Stability

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Myelosuppression
- 5.2 Infections
- 5.3 Anaphylaxis and Infusion Reactions
- 5.4 Tumor Lysis Syndrome
- 5.5 Skin Reactions
- 5.6 Other Malignancies
- 5.7 Extravasation Injury
- 5.8 Embryo-fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 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

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

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

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)
- 14.2 Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 16.1 Safe Handling and Disposal
- 16.2 How Supplied
- 16.3 Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*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 Lymphoma (NHL)

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Selection of TREANDA Formulation to Administer

TREANDA is available in two formulations, a solution (TREANDA Injection) and a lyophilized powder (TREANDA for Injection).

Do not use TREANDA Injection if you intend to use closed system transfer devices (CSTDs), adapters and syringes containing polycarbonate or acrylonitrile-butadiene-styrene (ABS) prior to dilution in the infusion bag *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

If using a syringe to withdraw and transfer TREANDA Injection from the vial into the infusion bag, only use a polypropylene syringe with a metal needle and polypropylene hub to withdraw and transfer TREANDA Injection into the infusion bag. Polypropylene syringes are translucent in appearance.

TREANDA Injection and the reconstituted TREANDA for Injection have different concentrations of bendamustine hydrochloride. The concentration of bendamustine hydrochloride in the solution is 90 mg/mL and the concentration of bendamustine hydrochloride in the reconstituted solution of lyophilized powder is 5 mg/mL. **Do not mix or combine the two formulations.**

TREANDA Injection must be withdrawn and transferred for dilution in a biosafety cabinet (BSC) or containment isolator using a polypropylene syringe with a metal needle and a polypropylene hub.

If a CSTD or adapter that contains polycarbonate or ABS is used as supplemental protection prior to dilution[1], only use TREANDA for Injection, the lyophilized powder formulation *[see How Supplied/Storage and Handling (16.1)]*.

2.2 Dosing Instructions for CLL

Recommended Dosage:

The recommended dose is 100 mg/m^2 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 10^9/L, platelets ≥ 75 x 10^9/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^2 on Days 1 and 2 of each cycle; if Grade 3 or greater toxicity recurs, reduce the dose to 25 mg/m^2 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^2 on Days 1 and 2 of each cycle.

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

2.3 Dosing Instructions for NHL

Recommended Dosage:

The recommended dose is 120 mg/m^2 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 10^9/L, platelets ≥ 75 x 10^9/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^2 on Days 1 and 2 of each cycle; if Grade 4 toxicity recurs, reduce the dose to 60 mg/m^2 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^2 on Days 1 and 2 of each cycle; if Grade 3 or greater toxicity recurs, reduce the dose to 60 mg/m^2 on Days 1 and 2 of each cycle.

2.4 Preparation for Intravenous Administration

TREANDA is a cytotoxic drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.[1]

TREANDA Injection (45 mg/0.5 mL or 180 mg/2 mL solution)

TREANDA Injection must be diluted in a biosafety cabinet (BSC) or containment isolator.

- **When preparing and transferring the concentrated TREANDA Injection solution into the infusion bag, do not use devices that contain polycarbonate or ABS. However, after dilution of TREANDA Injection into the infusion bag, devices that contain polycarbonate or ABS, including infusion sets, may be used.**
  TREANDA Injection contains N,N-dimethylacetamide (DMA), which is incompatible with devices that contain polycarbonate or ABS. Devices, including CSTDs, adapters, and syringes that contain polycarbonate or ABS have been shown to dissolve when they come in contact with DMA which is present in the product. This incompatibility leads to device failure (e.g., leaking, breaking, or operational failure of CSTD components), possible product contamination, and potential serious adverse health consequences to the practitioner, including skin reactions; or to the patient, including but not limited to, the risk of small blood vessel blockage if they receive product contaminated with dissolved ABS or polycarbonate. Devices that are compatible for use in dilution of TREANDA Injection are available.

- **If using a syringe to withdraw and transfer TREANDA Injection from the vial into the infusion bag,only use a polypropylene syringe with a metal needle and a polypropylene hub to withdraw and transfer TREANDA Injection into the infusion bag.**

- Each vial of TREANDA Injection is intended for single dose only.

- Aseptically withdraw the volume needed for the required dose from the 90 mg/mL solution using a polypropylene syringe with a metal needle and a polypropylene hub.

- Immediately transfer the solution 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 – 0.7 mg/mL.

- **After dilution of TREANDA Injection into the infusion bag, devices that contain polycarbonate or ABS, including infusion sets, may be used.**

- Visually inspect the filled syringe and the prepared infusion bag to ensure the lack of visible particulate matter prior to administration. The admixture should be a clear colorless to yellow solution.

Use 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.

TREANDA for Injection (25 mg/vial or 100 mg/vial lyophilized powder)

If a closed system transfer device or adapter that contains polycarbonate or ABS is to be used as supplemental protection during preparation[1], only use TREANDA for Injection, the lyophilized formulation.

- Each vial of TREANDA for Injection is intended for single dose only.
- Aseptically reconstitute each TREANDA for Injection vial as follows:
  - 25 mg TREANDA for Injection vial: Add 5 mL of only Sterile Water for Injection, USP.
  - 100 mg TREANDA for Injection 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. The reconstituted solution must be transferred to the infusion bag within 30 minutes of reconstitution. 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. After transferring, thoroughly mix the contents of the infusion bag.
- Visually inspect the filled syringe and the prepared infusion bag to ensure the lack of visible particulate matter prior to administration. 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.

General Information

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.

2.5 Admixture Stability

TREANDA Injection and TREANDA for Injection contain no antimicrobial preservative. The admixture should be prepared as close as possible to the time of patient administration.

TREANDA Injection (45 mg/0.5 mL or 180 mg/2 mL solution)

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 under refrigerated conditions at 2°-8°C (36°-46°F) or for **2 hours** when stored at room temperature (15°-30°C or 59°-86°F) and room light. Administration of diluted TREANDA Injection must be completed within this period.

TREANDA for Injection (25 mg/vial or 100 mg/vial lyophilized powder)

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 under refrigerated conditions at 2°-8°C (36-47°F) or for

3 hours when stored at room temperature (15-30°C or 59-86°F) and room light**.** Administration of reconstituted and diluted TREANDA for Injection must be completed within this period.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- TREANDA Injection: 45 mg/0.5 mL or 180 mg/2 mL in a single-dose vial.
- TREANDA for Injection: 25 mg or 100 mg white to off-white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution.

4 CONTRAINDICATIONS

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

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Myelosuppression

TREANDA caused severe myelosuppression (Grade 3-4) in 98% of patients in the two NHL studies (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 frequently. In the clinical trials, blood counts were monitored every week initially. Hematologic nadirs were observed predominantly in the third week of therapy. Myelosuppression may require dose delays and/or subsequent dose reductions if recovery to the recommended values has 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. 2) and (2. 3)]*

5.2 Infections

Infection, including pneumonia, sepsis, septic shock, and death have occurred in adult and pediatric patients in clinical trials and in postmarketing reports. Patients with myelosuppression following treatment with TREANDA are more susceptible to infections. Advise patients with myelosuppression following TREANDA treatment to contact a physician if they have symptoms or signs of infection.

5.3 Anaphylaxis and Infusion Reactions

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. Ask patients about symptoms suggestive of infusion reactions after their first cycle of therapy. Patients who experience Grade 3 or worse allergic-type reactions should not be rechallenged. Consider measures to prevent severe reactions, including antihistamines, antipyretics and corticosteroids in subsequent cycles in patients who have experienced Grade 1 or 2 infusion reactions. Discontinue TREANDA for patients with Grade 4 infusion reactions. Consider discontinuation for Grade 3 infusions reactions as clinically appropriate considering individual benefits, risks, and supportive care.

5.4 Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome associated with TREANDA treatment has occurred in patients in clinical trials and in postmarketing 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 vigorous hydration 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

Skin reactions have been reported with TREANDA treatment in clinical trials and postmarketing safety reports, including rash, toxic skin reactions and bullous exanthema. Some events occurred when TREANDA was given in combination with other anticancer agents.

In a study of TREANDA (90 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. Monitor patients with skin reactions closely. If skin reactions are severe or progressive, withhold or discontinue TREANDA.

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 Injury

TREANDA extravasations have been reported in post marketing resulting in hospitalizations from erythema, marked swelling, and pain. Assure good venous access prior to starting TREANDA infusion and monitor the intravenous infusion site for redness, swelling, pain, infection, and necrosis during and after administration of TREANDA.

5.8 Embryo-fetal Toxicity

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 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)]*
- Anaphylaxis and Infusion Reactions *[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)]*
- Extravasation injury *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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.

Chronic Lymphocytic Leukemia

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

Adverse reactions were reported according to NCI CTC v.2.0. 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 CLL trial and in 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

	Number (%) of patients			
	TREANDA (N=153)		Chlorambucil (N=143)	
System organ class Preferred term	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
Total number of patients with at least 1 adverse reaction	**121 (79)**	**52 (34)**	**96 (67)**	**25 (17)**
Gastrointestinal disorders				
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
General disorders and administration site conditions				
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
Immune system disorders				
Hypersensitivity	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infections and infestations				
Nasopharyngitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infection	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simplex	5 (3)	0	7 (5)	0
Investigations				
Weight decreased	11 (7)	0	5 (3)	0
Metabolism and nutrition disorders				
Hyperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
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

	TREANDA N=150		Chlorambucil N=141	
Laboratory Abnormality	**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 CLL trial, 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 further deterioration does not occur.

Non-Hodgkin Lymphoma

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^2 intravenously on Days 1 and 2 for up to eight 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 (≥30%) were nausea (75%), fatigue (57%), vomiting (40%), diarrhea (37%) and pyrexia (34%). The most common non-hematologic Grade 3 or 4 adverse reactions (≥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
Total number of patients with at least 1 adverse reaction	176 (100)	94 (53)
Cardiac disorders		
Tachycardia	13 (7)	0
Gastrointestinal disorders		
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
General disorders and administration site conditions		
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 ≥5% of patients were febrile neutropenia and pneumonia. Other important serious adverse reactions reported in clinical trials and/or postmarketing 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.

6.2 Postmarketing 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; pneumocystis jiroveci pneumonia and pneumonitis.

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.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D *[see Warnings and Precautions (5.8)]*

Risk Summary

TREANDA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Bendamustine caused malformations in animals, when a single dose was administered to pregnant animals. Advise women to avoid becoming pregnant while receiving TREANDA and for 3 months after therapy has stopped. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus. Advise men receiving TREANDA to use reliable contraception for the same time period.

Animal data

Single intraperitoneal doses of bendamustine from 210 mg/m^2 (70 mg/kg) in mice administered during organogenesis caused an increase in resorptions, skeletal and visceral malformations (exencephaly, cleft palates, 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^2 (25 mg/kg) and an increase in abnormalities from 112.5 mg/m^2 (37.5 mg/kg) similar to those seen after a single intraperitoneal administration. Single intraperitoneal doses of bendamustine from 120 mg/m^2 (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 effectiveness of TREANDA in pediatric patients has not been established. TREANDA was evaluated in a single Phase 1/2 trial in pediatric patients with leukemia. The safety profile for TREANDA in pediatric patients was consistent with that seen in adults, and no new safety signals were identified.

The trial included pediatric patients from 1-19 years of age with relapsed or refractory acute leukemia, including 27 patients with acute lymphocytic leukemia (ALL) and 16 patients with acute myeloid leukemia (AML). TREANDA was administered as an intravenous infusion over 60 minutes on Days 1 and 2 of each 21-day cycle. Doses of 90 and 120 mg/m^2 were evaluated. The Phase 1 portion of the study determined that the recommended Phase 2 dose of TREANDA in pediatric patients was 120 mg/m^2.

A total of 32 patients entered the Phase 2 portion of the study at the recommended dose and were evaluated for response. There was no treatment response (CR+ CRp) in any patient at this dose. However, there were 2 patients with ALL who achieved a CR at a dose of 90 mg/m^2 in the Phase 1 portion of the study.

In the above-mentioned pediatric trial, the pharmacokinetics of TREANDA at 90 and 120 mg/m^2 doses were evaluated in 5 and 38 patients, respectively, aged 1 to 19 years (median age of 10 years).

The geometric mean body surface adjusted clearance of bendamustine was 14.2 L/h/m^2. The exposures (AUC_{0-24} and C_{max}) to bendamustine in pediatric patients following a 120 mg/m^2 intravenous infusion over 60 minutes were similar to those in adult patients following the same 120 mg/m^2 dose.

8.5 Geriatric Use

In CLL and NHL studies, there were no clinically significant differences in the adverse reaction profile between geriatric (≥ 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 Lymphoma

Efficacy (Overall Response Rate and Duration of Response) was similar in patients < 65 years of age and patients ≥ 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 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

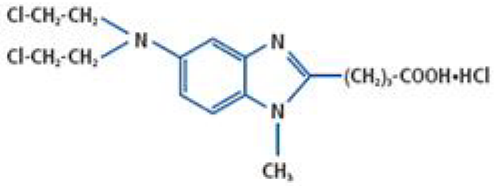
The intravenous LD_{50} of bendamustine HCl is 240 mg/m^2 in the mouse and rat. Toxicities included sedation, tremor, ataxia, convulsions and respiratory distress.

Across all clinical experience, the reported maximum single dose received was 280 mg/m^2. 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

Bendamustine hydrochloride is an alkylating agent. 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 $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl$, 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 Injection (45 mg/0.5 mL or 180 mg/2 mL solution)

TREANDA Injection is intended for intravenous infusion only after 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 clear colorless to yellow solution in a single-dose vial at the concentration of 90 mg/mL of bendamustine HCl. Each 0.5 mL vial contains 45 mg of bendamustine hydrochloride, 162 mg of Propylene Glycol, USP and 293 mg of N,N-Dimethylacetamide, EP. Each 2 mL vial contains 180 mg of bendamustine hydrochloride, 648 mg of Propylene Glycol, USP and 1172 mg of N,N-Dimethylacetamide, EP. An overfill of 0.2 mL is included in each vial.

TREANDA for Injection (25 mg/vial or 100 mg/vial lyophilized powder)

TREANDA (bendamustine HCL) 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-dose 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.

12.2 Pharmacodynamics

Based on the pharmacokinetics/pharmacodynamics analyses of data from adult NHL patients, nausea increased with increasing bendamustine C_{max}.

Cardiac Electrophysiology

The effect of bendamustine on the QTc interval was evaluated in 53 patients with indolent NHL and mantle cell lymphoma on Day 1 of Cycle 1 after administration of rituximab at 375 mg/m^2 intravenous infusion followed by a 30-minute intravenous infusion of bendamustine at 90 mg/m^2/day. No mean changes greater than 20 milliseconds were detected up to one hour post-infusion. The potential for delayed effects on the QT interval after one hour was not evaluated.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following a single IV dose of bendamustine hydrochloride C_{max} 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 a mass balance study, plasma radioactivity levels were sustained for a greater period of time than plasma concentrations of bendamustine, γ hydroxybendamustine (M3), and N desmethylbendamustine (M4). This suggests that there are bendamustine derived materials (detected via the radiolabel), that are rapidly cleared and have a longer half-life than bendamustine and its active metabolites.

The mean steady-state volume of distribution (V_{ss}) of bendamustine was approximately 20-25 L. Steady-state volume of distribution for total radioactivity was approximately 50 L, indicating that neither bendamustine nor total radioactivity are extensively distributed into the tissues.

Metabolism

In vitro data indicate that bendamustine is primarily metabolized via hydrolysis to monohydroxy (HP1) and dihydroxy-bendamustine (HP2) metabolites with low cytotoxic activity. Two active minor metabolites, M3 and M4, are primarily formed via CYP1A2. However, concentrations of these metabolites in plasma are $1/10^{th}$ and $1/100^{th}$ that of the parent compound, respectively, suggesting that the cytotoxic activity is primarily due to bendamustine.

Results of a human mass balance study confirm that bendamustine is extensively metabolized via hydrolytic, oxidative, and conjugative pathways.

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

Mean recovery of total radioactivity in cancer patients following IV infusion of [^{14}C] bendamustine hydrochloride was approximately 76% of the dose. Approximately 50% the dose was recovered in the urine and approximately a 25% of the dose was recovered in the feces. Urinary excretion was confirmed as a relatively minor pathway of elimination of bendamustine, with approximately 3.3% of the dose recovered in the urine as parent. Less than 1% of the dose was recovered in the urine as M3 and M4, and less than 5% of the dose was recovered in the urine as HP2.

Bendamustine clearance in humans is approximately 700 mL/minute. After a single dose of 120 mg/m^2 bendamustine IV over 1-hour the intermediate $t_{½}$ of the parent compound is approximately 40 minutes. The mean apparent terminal elimination $t_{½}$ 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^2 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^2 there was no meaningful effect of mild (total bilirubin ≤ ULN, AST ≥ ULN to 2.5 x ULN, and/or ALP ≥ ULN to 5.0 x 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 x ULN and total bilirubin 1.5 - 3 x ULN) or severe (total bilirubin > 3 x ULN) hepatic impairment. *[see Use in Specific Populations (8.7)]*

Effect of Age

Bendamustine exposure (as measured by AUC and C_{max}) has been studied in adult patients ages 31 through 84 years. The pharmacokinetics of bendamustine (AUC and C_{max}) 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.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Bendamustine was carcinogenic in mice. After intraperitoneal injections at 37.5 mg/m^2/day (12.5 mg/kg/day, the lowest dose tested) and 75 mg/m^2/day (25 mg/kg/day) for four days, peritoneal sarcomas in female AB/jena mice were produced. Oral administration at 187.5 mg/m^2/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^2, 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, controlled 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 65.7x10^9/L vs. 65.1x10^9/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^2, 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[1].

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 (%)			
Overall response rate	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 (nPR)**	4 (3)	0	
Partial response (PR)†	73 (48)	37 (25)	
Progression-Free Survival††			
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 ≤ 4.0 x 10^9/L, neutrophils ≥ 1.5 x 10^9/L, platelets >100 x 10^9/L, hemoglobin > 110g/L, without transfusions, absence of palpable hepatosplenomegaly, lymph nodes ≤ 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.

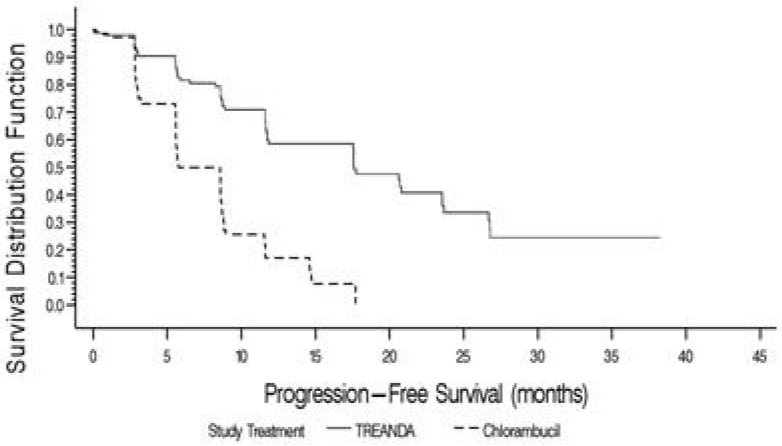
** nPR was defined as described for CR with the exception that the bone marrow biopsy shows persistent nodules.

† 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 x 10^9/L or 50% improvement over baseline, platelets >100 x 10^9/L or 50% improvement over baseline, hemoglobin >110g/L or 50% improvement over baseline without transfusions, for a period of at least 56 days.

†† 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 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^2, 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.

Table 6: Efficacy Data for NHL*

	TREANDA (N=100)
Response Rate (%)	
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
Duration of Response (DR)	
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). 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

1. OSHA Hazardous Drugs. *OSHA*. [Accessed on July 21, 2015, from http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html]

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 Safe Handling and Disposal

TREANDA is a cytotoxic drug. Follow applicable special handling and disposal procedures[1]. Care should be exercised in the handling and preparation of solutions prepared from TREANDA Injection and TREANDA for Injection. The use of gloves and safety glasses is recommended to avoid exposure in case of breakage of the vial or other accidental spillage. If gloves come in contact with TREANDA Injection prior to dilution, remove gloves and follow disposal procedures[1]. 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.

16.2 How Supplied

TREANDA (bendamustine hydrochloride) Injection is supplied as a 90 mg/mL clear colorless to yellow solution in individual cartons as follows:

- NDC 63459-395-02: 45 mg/0.5 mL of solution in an amber single-dose vial
- NDC 63459-396-02: 180 mg/2 mL of solution in an amber single-dose vial

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

- NDC 63459-390-08: 25 mg white to off-white lyophilized powder in a 8 mL amber single-dose vial
- NDC 63459-391-20: 100 mg white to off-white lyophilized powder in a 20 mL amber single-dose vial

16.3 Storage

TREANDA Injection (45 mg/0.5 mL or 180 mg/2 mL solution)

TREANDA Injection must be stored refrigerated between 2°-8°C (36°-46°F). Retain in original package until time of use to protect from light.

TREANDA for Injection (25 mg/vial or 100 mg/vial lyophilized powder)

TREANDA for Injection 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

Inform patients 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

Inform patients of the likelihood that TREANDA will cause a decrease in white blood cells, platelets, and red blood cells, and the need for frequent monitoring of blood counts. Advise patients to report shortness of breath, significant fatigue, bleeding, fever, or other signs of infection.

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.

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.

TRE-011

Distributed By:
Teva Pharmaceuticals USA, Inc.
North Wales, PA 19454

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

©2008-2015 Cephalon, Inc., a wholly owned subsidiary of Teva Pharmaceutical Industries Ltd. or its affiliates.

All rights reserved.

米国添付文書の和訳

医療従事者向け添付文書ハイライト版
本ハイライト版文書には、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記載されているわけではない。本剤の医療従事者向け添付文書正式版を参照のこと。

TREANDA®（ベンダムスチン塩酸塩）注射液、静注用
TREANDA®（ベンダムスチン塩酸塩）注射用、静注用
米国初承認：2008 年

----------最近の主な変更----------

用法・用量（2）	2015 年 9 月
剤型の選択（2.1）	2015 年 9 月
静脈内投与の準備（2.4）	2015 年 9 月
最終投与液の安定性（2.5）	2015 年 3 月

----------効能・効果----------

本剤は、下記の疾患を適応症とするアルキル化剤である。

- 慢性リンパ性白血病（CLL）。クロラムブシル以外の一次治療と比較した有効性は確立されていない（1.1）。
- リツキシマブ単剤又はリツキシマブを含むレジメンの投与中又は投与後 6 ヵ月以内に進行がみられた低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）（1.2）。

----------用法・用量----------

液体製剤（TREANDA 注射液）と凍結乾燥粉末製剤（TREANDA 注射用）の 2 種類の剤型がある（2.1）。

TREANDA 注射液は、ポリカーボネート又は ABS 樹脂を含有する機器と併用しないこと。ほとんどの閉鎖式薬物混合システム（CSTD）がこれに該当する（2.1, 2.4）。

<u>CLL</u>

- 28 日サイクルの 1 日目及び 2 日目に 100 mg/m^2 を 30 分間かけて点滴静注する。これを最大 6 サイクルまで繰り返す（2.2）。
- 血液毒性が認められた場合の投与量の調節：Grade 3 以上の毒性が認められた場合、1 日目及び 2 日目に 50 mg/m^2 に減量。Grade 3 以上の毒性が再発した場合、1 日目及び 2 日目に 25 mg/m^2 に減量（2.2）。
- 非血液毒性が認められた場合の投与量の調節：臨床的に問題となる Grade 3 以上の毒性が認められた場合、各サイクルの 1 日目及び 2 日目に 50 mg/m^2 に減量（2.2）。

参照番号：3814582

- 再増量を検討することができる（2.2）。

NHL
- 21 日サイクルの 1 日目及び 2 日目に 120 mg/m^2 を 60 分間かけて点滴静注する。これを最大 8 サイクルまで繰り返す（2.3）。
- 血液毒性が認められた場合の投与量の調節：Grade 4 の毒性が認められた場合、各サイクルの 1 日目及び 2 日目に 90 mg/m^2 に減量。Grade 4 の毒性が再発した場合、各サイクルの 1 日目及び 2 日目に 60 mg/m^2 に減量（2.3）。
- 非血液毒性が認められた場合の投与量の調節：Grade 3 以上の毒性が認められた場合、各サイクルの 1 日目及び 2 日目に 90 mg/m^2 に減量。Grade 3 以上の毒性が再発した場合、各サイクルの 1 日目及び 2 日目に 60 mg/m^2 に減量（2.3）。

投与に関する一般的な注意
- Grade 4 の血液毒性又は臨床的に問題となる Grade 2 以上の非血液毒性が認められた場合、投与を延期する（2.2, 2.3）。

----------剤形及び含量----------

注射液：液体。単回使用 1 バイアル中に 45 mg/0.5 mL 又は 180 mg/2 mL（3）。
注射用：単回使用 1 バイアル中に溶解用の凍結乾燥粉末 25 mg 又は 100 mg（3）。

----------禁忌----------

ベンダムスチンに対し過敏症の既往歴のある患者に対して本剤を使用しないこと。アナフィラキシー反応及びアナフィラキシー様反応を起こすことが報告されている（5.3）。

----------警告及び使用上の注意----------
- 骨髄抑制：投与を延期又は減量する。好中球絶対数及び血小板数の回復に基づいて投与を再開する（2.2）。骨髄抑制の合併症は死に至る恐れがある（5.1）。
- 感染症：発熱など感染症の徴候の観察を十分に行い、迅速な処置を施すこと（5.2）。
- アナフィラキシー反応及び注射反応：重度の反応及びアナフィラキシー様反応が報告されているため、患者の状態を十分に観察し、本剤の投与を中止する。反応が軽度の場合、以降のサイクルで前投薬を行う（5.3）。
- 腫瘍崩壊症候群：急性腎不全及び死亡を引き起こす。発生に備えて支持的処置を行うこと（5.4）。
- 皮膚反応：重度の皮膚反応が認められた場合は投与を中止する。スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症の原因となることが知られているアロプリノールなどの薬剤と本剤を併用した際にこれらの症候群が報告されており、一部は死亡に至った（5.5）。
- その他の悪性疾患：前悪性疾患及び悪性疾患が報告されている（5.6）
- 血管外漏出：静脈アクセスを適切に確保し、投与中及び投与後は注射部位を観察する（5.7）。

参照番号：3814582

- 胎児毒性：妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす恐れがある。本剤の投与期間中は妊娠を避けるよう患者に指導すること（5.8, 8.1）。

----------副作用----------

- CLL 患者で認められる頻度が高い（15%以上）非血液副作用は、発熱、悪心及び嘔吐である（6.1）。
- NHL 患者で認められる頻度が高い（15%以上）非血液副作用は、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、発疹及び口内炎である（6.1）。
- 両適応症を合わせて認められる頻度が高い（15%以上）血液異常は、リンパ球減少症、貧血、白血球減少症、血小板減少症及び好中球減少症である（6.1）。

副作用が疑われる場合は、Teva Pharmaceuticals 社（1-800-896-5855）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

----------相互作用----------

CYP1A2 誘導剤又は阻害剤を併用するとベンダムスチンの曝露量に影響を及ぼす可能性がある（7）。

----------特別な集団への投与----------

- 腎機能障害：CrCL が 40 mL/min 未満の患者には投与しないこと。これよりも軽度の腎機能障害がある患者には慎重に投与すること（8.6）。
- 肝機能障害：中等度又は重度の肝機能障害がある患者には投与しないこと。軽度の肝機能障害がある患者には慎重に投与すること（8.7）。

第 17 項「患者カウンセリング情報」を参照のこと。

改訂：2015 年 9 月

参照番号：3814582

医療従事者向け添付文書正式版：目次*

1　効能・効果
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　用法・用量
2.1　剤型の選択
2.2　CLL に対する投与に関する指示
2.3　NHL に対する投与に関する指示
2.4　静脈内投与の準備
2.5　最終投与液の安定性
3　剤形及び含量
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　アナフィラキシー反応及び注射反応
5.4　腫瘍崩壊症候群
5.5　皮膚反応
5.6　その他の悪性疾患
5.7　血管外漏出による損傷
5.8　胎児毒性
6　副作用
6.1　臨床試験における使用経験
6.2　市販後の使用経験
7　相互作用
8　特別な集団への投与
8.1　妊婦
8.3　授乳婦
8.4　小児への投与
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　性別による影響
10　過量投与
11　組成・性状
12　臨床薬理
12.1　作用機序

参照番号：3814582

12.2　薬力学
12.3　薬物動態
13　非臨床毒性
13.1　がん原性、変異原性、生殖能障害
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　供給形態／貯法及び取扱い
16.1　安全な取扱い及び処分
16.2　供給形態
16.3　貯法
17　患者カウンセリング情報

*医療従事者向け添付文書正式版から省略した項目や下位項目は表示していない。

参照番号：3814582

医療従事者向け添付文書正式版

1　効能・効果

1.1　慢性リンパ性白血病（CLL）

本剤は、慢性リンパ性白血病を適応症とする。クロラムブシル以外の一次治療と比較した有効性は確立されていない。

1.2　非ホジキンリンパ腫（NHL）

本剤は、リツキシマブ単剤又はリツキシマブを含むレジメンの投与中又は投与後 6 ヵ月以内に進行がみられた低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）を適応症とする。

2　用法・用量

2.1　剤型の選択

液体製剤（TREANDA 注射液）と凍結乾燥粉末製剤（TREANDA 注射用）の 2 種類の剤型がある。

点滴バッグで希釈する前に、ポリカーボネート又は ABS 樹脂を含有する閉鎖式薬物混合システム（CSTD）、アダプタ及びシリンジを使用する場合は、TREANDA 注射液を使用しないこと*［用法・用量（2.4）参照］*

TREANDA 注射液のバイアルからの吸引及び点滴バッグへの移注にシリンジを使用する場合は、金属針及びポリプロピレン製針基を付けたポリプロピレン製シリンジを必ず使用して TREANDA 注射液の吸引及び点滴バッグへの移注を行うこと。ポリプロピレン製シリンジは外観が半透明である。

TREANDA 注射液と調製後の TREANDA 注射用では、ベンダムスチン塩酸塩の濃度が異なる。注射液のベンダムスチン塩酸塩の濃度は 90 mg/mL、凍結乾燥粉末を溶解した液のベンダムスチン塩酸塩の濃度は 5 mg/mL である。**2 種類の剤型を混合したり併用したりしないこと。**

TREANDA 注射液を希釈する際は、安全キャビネット（BSC）又はコンテインメントアイソレータ内で、金属針及びポリプロピレン製針基を付けたポリプロピレン製シリンジを用いて吸引及び移注を行わなければならない。

補助的防護としてポリカーボネート又は ABS を含有する CSTD 又はアダプタを希釈前に使用する場合は [1]、必ず凍結乾燥粉末製剤である TREANDA 注射用を使用すること*［供給形態／貯法及び取扱い（16.1）参照］*。

2.2　CLL に対する投与に関する指示

推奨用量

28 日サイクルの 1 日目及び 2 日目に 100 mg/m^2 を 30 分間かけて点滴静注する。これを最大 6 サイクルまで繰り返す。

CLL に対する投与延期、投与量の調節及び投与再開

Grade 4 の血液毒性又は臨床的に問題となる Grade 2 以上の非血液毒性が認められた場合には、本剤の投与を延期すること。非血液毒性が Grade 1 以下に回復するか血球数が改善［好中球絶対数（ANC）≧1×10^9/L、血小板数≧75×10^9/L］した時点で、担当医の判断で本剤の投与を再開することができる。なお、減量が必要なこともある*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

血液毒性に対する投与量の調節：Grade 3 以上の毒性が認められた場合、各サイクルの 1 日目及び 2 日目に 50 mg/m^2 に減量。Grade 3 以上の毒性が再発した場合、各サイクルの 1 日目及び 2 日目に 25 mg/m^2 に減量。

非血液毒性に対する投与量の調節：臨床的に問題となる Grade 3 以上の毒性が認められた場合、各サイクルの 1 日目及び 2 日目に 50 mg/m^2 に減量。

担当医の判断で、以後のサイクルでの再増量を検討することができる。

2.3　NHL に対する投与に関する指示

推奨用量

21 日サイクルの 1 日目及び 2 日目に 120 mg/m^2 を 60 分間かけて点滴静注する。これを最大 8 サイクルまで繰り返す。

NHL に対する投与延期、投与量の調節及び投与再開

Grade 4 の血液毒性又は臨床的に問題となる Grade 2 以上の非血液毒性があらわれた場合には本剤の投与を延期すること。非血液毒性が Grade 1 以下に回復するか血球数が改善［好中球絶対数（ANC）≧1×10^9/L、血小板数≧75×10^9/L］した時点で、担当医の判断で本剤の投与を再開することができる。なお、減量が必要なこともある*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

血液毒性に対する投与量の調節：Grade 4 の毒性が認められた場合、各サイクルの 1 日目及び 2 日目に 90 mg/m^2 に減量。Grade 4 の毒性が再発した場合、各サイクルの 1 日目及び 2 日目に 60 mg/m^2 に減量。

非液毒性に対する投与量の調節：Grade 3 以上の毒性が認められた場合、各サイクルの 1 日目及び 2 日目に 90 mg/m^2 に減量。Grade 3 以上の毒性が再発した場合、各サイクルの 1 日目及び 2 日目に 60 mg/m^2 に減量。

2.4　静脈内投与の準備

本剤は細胞毒性を示す薬剤である。該当する特別な取扱い手順及び廃棄手順に従うこと[1]。

参照番号：3814582

TREANDA 注射液（45 mg/0.5 mL 又は 180 mg/2 mL 液）

TREANDA 注射液は安全キャビネット（BSC）又はコンテインメントアイソレータ内で希釈しなければならない。

- **濃縮された TREANDA 注射液を調製して点滴バッグに移注する際に、ポリカーボネート又は ABS を含有する機器を使用しないこと。ただし、TREANDA 注射液を点滴バッグで希釈した後は、点滴セットをはじめとして、ポリカーボネート又は ABS を含有する機器を使用することができる。**

  TREANDA 注射液には、ポリカーボネート又は ABS を含有するデバイスと適合性のない N,N-ジメチルアセトアミド（DMA）が含まれている。CSTD、アダプタ及びシリンジなど、ポリカーボネート又は ABS を含有する機器が本剤に含まれる DMA と接触した際に溶解することが確認されている。この不適合性はデバイスの不具合（例：CSTD 構成部品の漏れ、破損、動作不良）、製品の汚染、皮膚反応を含めた医療従事者への深刻な健康被害につながる。患者に生じる健康被害としては溶出した ABS やポリカーボネートで汚染された製品を投与された場合の小血管閉塞のリスクが挙げられる。TREANDA 注射液の希釈に適した機器が販売されている。

- **TREANDA 注射液のバイアルからの吸引及び点滴バッグへの移注にシリンジを使用する場合は、金属針及びポリプロピレン製針基を付けたポリプロピレン製シリンジを必ず使用して TREANDA 注射液の吸引及び点滴バッグへの移注を行うこと。**

- TREANDA 注射液の各バイアルは単回使用のためのものである。

- 金属針及びポリプロピレン製針基を付けたポリプロピレン製シリンジを用いて、90 mg/mL の注射液から規定の用量に必要な分量を無菌的に吸引する。

- 吸引した液体は直ちに USP 0.9%塩化ナトリウム注射液（生理食塩液）500 mL 点滴バッグに移注する。USP 0.9%塩化ナトリウム注射液（生理食塩液）の代わりに、USP 2.5%ブドウ糖／0.45%塩化ナトリウム注射液 500 mL 点滴バッグを検討してもよい。点滴バッグ中のベンダムスチン塩酸塩の最終濃度は 0.2～0.7 mg/mL とすること。

- **TREANDA 注射液を点滴バッグで希釈した後は、点滴セットをはじめとして、ポリカーボネート又は ABS を含有する機器を使用することができる。**

- 充填したシリンジと調製後の点滴バッグに粒子状物質が認められないことを、投与前に目視で確認する。最終投与液は無色～黄色澄明の液となる。

参照番号：3814582

上記のとおり、希釈にはUSP 0.9%塩化ナトリウム注射液又はUSP 2.5%ブドウ糖／0.45%塩化ナトリウム注射液のいずれかを用いる。これら以外の希釈液は適合性が確認されていない。

TREANDA 注射用（25 mg/バイアル又は 100 mg/バイアルの凍結乾燥粉末）

補助的防護としてポリカーボネート又は ABS を含有する閉鎖式薬物混合システム又はアダプタを調製時に使用する場合[1]、必ず凍結乾燥製剤である TREANDA 注射用を使用すること。

- TREANDA 注射用の各バイアルは単回使用のためのものである。

- TREANDA 注射用の各バイアルは以下のように無菌的に溶解する。
  - 25 mg TREANDA 注射用バイアル : USP 滅菌注射用水を 5 mL 加える。これ以外の溶解液は使用しないこと。
  - 100 mg TREANDA 注射用バイアル : USP 滅菌注射用水を 20 mL 加える。これ以外の溶解液は使用しないこと。

- よく振盪して無色～淡黄色澄明の 5 mg/mL 濃度のベンダムスチン塩酸塩溶液を得る。凍結乾燥粉末は 5 分で完全に溶解する。溶液は、溶解後 30 分以内に点滴バッグに移注しなければならない。溶解後に粒子状物質が確認された製品は使用しないこと。

- 規定の用量に必要な分量（5 mg/mL 濃度に基づいて求める）を無菌的に吸引し、直ちにUSP 0.9%塩化ナトリウム注射液（生理食塩液）500 mL 点滴バッグに移注する。USP 0.9%塩化ナトリウム注射液（生理食塩液）の代わりに、USP 2.5%ブドウ糖／0.45%塩化ナトリウム注射液 500 mL 点滴バッグを検討してもよい。点滴バッグ中のベンダムスチン塩酸塩の最終濃度は 0.2～0.6 mg/mL とする。移注後、点滴バッグ内容物を十分に混和する。

- 充填したシリンジと調製後の点滴バッグに粒子状物質がないことを、投与の前に目視により確認する。最終投与液は無色～淡黄色澄明の液となる。

上記のとおり、溶解にはUSP 注射用水を用い、その後の希釈にはUSP 0.9%塩化ナトリウム注射液又はUSP 2.5%ブドウ糖／0.45%塩化ナトリウム注射液のいずれかを用いる。これら以外の希釈液は適合性が確認されていない。

一般情報

非経口製剤については、目視による検査が可能な液体及び容器であれば、粒子状物質や変色がないことを投与の前に目視により必ず確認する。未使用の溶液は各施設の抗悪性腫瘍薬の廃棄手順に従って廃棄する。

参照番号：3814582

2.5　最終投与液の安定性

TREANDA 注射液及び TREANDA 注射用は抗菌保存剤を含有していない。最終投与液は患者への投与の直前に調製すること。

TREANDA 注射液（45 mg/0.5 mL 又は 180 mg/2 mL 液）
USP 0.9%塩化ナトリウム注射液又は USP 2.5%ブドウ糖／0.45%塩化ナトリウム注射液のいずれかで希釈した最終投与液は、2～8℃（36～46°F）で冷蔵保存した場合に 24 時間安定であり、室温［15～30℃（59～86°F）］及び室内光下で保存した場合に **2 時間**安定である。TREANDA 注射液を希釈した液は、この時間内に投与に用いなければならない。

TREANDA 注射用（25 mg/バイアル又は 100 mg/バイアル凍結乾燥粉末）
USP 0.9%塩化ナトリウム注射液又は USP 2.5%ブドウ糖／0.45%塩化ナトリウム注射液のいずれかで希釈した最終投与液は、2～8℃（36～47°F）で冷蔵保存した場合に 24 時間安定であり、室温［15～30℃（59～86°F）］及び室内光下で保存した場合に **3 時間**安定である。TREANDA 注射用を溶解、希釈した液は、この時間内に投与に用いなければならない。

3　剤形及び含量

- TREANDA 注射液：単回使用 1 バイアル中に 45 mg/0.5 mL 又は 180 mg/2 mL。
- TREANDA 注射用：単回使用 1 バイアル中に白色～灰白色の凍結乾燥粉末 25 mg 又は 100 mg。

4　禁忌

ベンダムスチンに対する過敏症（アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応など）のある患者*［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　骨髄抑制

NHL 患者を対象とした 2 つの試験において、患者の 98%に本剤による重度の骨髄抑制（Grade 3～4）が認められた（表 4 参照）。骨髄抑制に関連した副作用で 3 例（2%）が死亡し、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、日和見感染症（CMV）からの肺炎が各 1 例であった。
治療に関連した骨髄抑制があらわれた場合、白血球、血小板、ヘモグロビン（Hgb）及び好中球の観察を頻回に行うこと。上記の臨床試験では、当初血球数の観察が毎週行われていた。血液学的検査値の最低値は主として投与 3 週目にみられた。予定されていた次サイクルの初日までに指標値への回復がみられなければ、骨髄抑制に対して投与延期や減量が必要となる場合がある。ANC が 1×10^9/L 以上、血小板数が 75×10^9/L 以上に回復してから、次サイクルの投与を開始すること*［用法・用量（2.2）及び（2.3）参照］*。

参照番号：3814582

5.2　感染症

臨床試験及び市販後報告において、成人患者及び小児患者に肺炎、敗血症、敗血症性ショック及び死亡を含む感染症が発生している。本剤投与後に骨髄抑制が認められた患者は感染症に罹患しやすい。本剤投与後に骨髄抑制が認められた患者には、感染症の症状又は徴候が認められた場合に医師に相談するよう指導する。

5.3　アナフィラキシー反応及び注射反応

臨床試験において、TREANDA に対する注射反応が多数発生している。症状としては、発熱、悪寒、そう痒症及び発疹などがある。まれではあるが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も発生しており、特に第 2 サイクル以降で多く認められている。患者の状態を十分に観察し、重度の反応が認められた場合は投与を中止する。治療の第 1 サイクル後に、注射反応を疑う症状がないか患者に尋ねる。Grade 3 以上のアレルギー型反応が認められた患者には、症状が消失しても再投与を行わないこと。Grade 1 又は 2 の注射反応が認められた患者には、以降のサイクルで抗ヒスタミン剤、解熱剤及び副腎皮質ステロイド剤など、重度の反応の予防策を検討する。Grade 4 の注射反応が認められた場合は本剤の投与を中止する。Grade 3 の注入反応認められた場合は、個々の症例におけるベネフィット、リスク及び支持療法を考慮して臨床的に妥当であれば投与中止を検討する。

5.4　腫瘍崩壊症候群

臨床試験及び市販後報告において、本剤の投与に伴う腫瘍崩壊症候群が発生している。腫瘍崩壊症候群は本剤投与の初回サイクルに発生することが多く、処置を行わないと急性腎不全及び死亡に至る恐れがある。予防策としては、積極的な水分補給及び血液生化学検査値（特にカリウム及び尿酸）の十分な観察を行う。本剤投与開始時にアロプリノールも投与されてきたが、本剤とアロプリノールを併用した場合に重度の皮膚毒性のリスクが増大する恐れがある［警告及び使用上の注意（5.5）参照］。

5.5　皮膚反応

臨床試験及び市販後安全性報告において、発疹、中毒性皮膚反応及び水疱性発疹など、本剤投与に伴う皮膚反応が認められている。一部の事象は、本剤とほかの抗がん剤の併用時に認められた。本剤（90 mg/m^2）とリツキシマブの併用を検討した試験では、中毒性表皮壊死融解症（TEN）が 1 件認められている。TEN はリツキシマブで報告されている（リツキシマブの添付文書を参照）。スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び TEN の原因となることが知られているアロプリノールなどの薬剤との併用時にこれらの症候群が報告されており、一部は死亡に至った。本剤との関連性は確定できない。
皮膚反応が認められた場合、投与を継続することで進行、重症化する恐れがある。患者に皮膚反

応が認められた場合は観察を十分に行うこと。皮膚反応が重度又は進行性の場合には、本剤を休薬又は中止する。

5.6　その他の悪性疾患

本剤投与を受けた患者に、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疾患及び悪性疾患が発現したとの報告がある。本剤投与との関連は確定されていない。

5.7　血管外漏出による損傷

本剤市販後に紅斑、著明な腫脹及び疼痛により入院に至った血管外漏出が報告されている。本剤の点滴開始前に静脈アクセスを適切に確保し、投与中及び投与後には点滴静注部位に発赤、腫脹、疼痛、感染症及び壊死がないか十分な観察を行うこと。

5.8　胎児毒性

本剤を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。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、吸収胚数の増加、骨格奇形及び内臓奇形、胎児体重の減少が認められた。*［特別な集団への投与（8.1）参照］*

6　副作用

臨床試験において本剤の使用に伴って発生した重篤な副作用を以下に示す。また、その詳細を添付文書の別項目に示した。

- 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］*
- アナフィラキシー反応及び注射反応*［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］*
- 皮膚反応*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*
- その他の悪性疾患*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*
- 血管外漏出による損傷*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*

6.1　臨床試験における使用経験

臨床試験の実施条件は多様なため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用率をほかの薬剤の臨床試験の副作用率と単純に比較することはできず、臨床で観察される副作用率を反映していない可能性もある。

慢性リンパ性白血病

以下に記載するデータは、実薬対照無作為化試験における CLL 患者 153 例の TREANDA 曝露に関するものである。試験対象集団は 45～77 歳、63％が男性、100％が白人、未治療であった。全患

者に対し、開始用量を 100 mg/m^2 として 28 日サイクルの 1 日目及び 2 日目に 30 分間かけて静脈内投与した。
副作用は NCI CTC v.2.0 に従って報告した。TREANDA 群で患者の 15%以上に認められた非血液副作用（グレードを問わない）は、発熱（24%）、悪心（20%）及び嘔吐（16%）であった。
1 試験又は複数の試験で高頻度にみられたその他の副作用は、無力症、疲労、倦怠感及び脱力、口内乾燥、傾眠、咳嗽、便秘、頭痛、粘膜の炎症及び口内炎であった。
上記の CLL 試験では、本剤投与患者 4 例で高血圧の悪化が報告され、クロラムブシル投与患者では報告されなかった。この 4 件の副作用のうち 3 件が高血圧クリーゼと報告され、経口薬による治療で消失した。

本剤投与患者の試験中止に至った副作用のうち高頻度に認められたのは、過敏症（2%）及び発熱（1%）であった。

無作為化 CLL 臨床試験のいずれかの治療群で 5%以上の患者に治療下で発現した副作用を、因果関係の有無にかかわらず表 1 に示す。

表 1：無作為化 CLL 臨床試験で患者の 5%以上に認められた非血液副作用

	患者数（%）			
	TREANDA（N＝153）		**クロラムブシル（N＝143）**	
器官別大分類 基本語	**全 Grade**	**Grade 3/4**	**全 Grade**	**Grade 3/4**
副作用が少なくとも 1 件認められた患者の総数	**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
一般・全身障害および投与部位の状態				
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
臨床検査				
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				

参照番号：3814582

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 臨床試験における Grade 3 及び 4 の血液学的臨床検査値を治療群別に表 2 に示す。この結果は、本剤投与患者における免疫抑制作用を裏付けている。赤血球輸血の施行率は、クロラムブシル投与患者の 6%に対して、本剤投与患者では 20%であった。

表 2：無作為化 CLL 臨床試験における TREANDA 又はクロラムブシル投与患者の血液学的臨床検査異常の発生率

	TREANDA N＝150		**クロラムブシル N＝141**	
臨床検査異常	**全 Grade（%）**	**Grade 3/4 N（%）**	**全 Grade（%）**	**Grade 3/4 N（%）**
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)
白血球減少	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
リンパ球減少	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
好中球減少	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

CLL 試験において、ビリルビン増加が患者の 34%に認められた。その一部は顕著な AST 及び ALT 増加を伴わなかった。Grade 3 又は 4 のビリルビン増加が患者の 3%に認められた。Grade 3 又は 4 の AST 及び ALT 増加が認められた患者は、それぞれ 1%及び 3%に留まった。本剤投与患者ではクレアチニン値の変化がみられることもある。異常が認められた場合は、これらの検査項目の観察を継続して行い、それ以上の悪化がないことを確認すること。

非ホジキンリンパ腫

以下に記載するデータは、2 つの単群試験で治療を受けた低悪性度 B 細胞 NHL 患者 176 例の本剤曝露に関するものである。試験対象集団は 31～84 歳、男性 60%、女性 40%であった。人種構成は白人 89%、黒人 7%、ヒスパニック 3%、その他 1%、アジア系は 1%未満であった。これらの患者に対し、21 日サイクルの 1 日目及び 2 日目に本剤 120 mg/m^2 を静脈内投与し、これを最大 8 サイクル行った。

NHL 患者の 5%以上に認められた副作用を、重症度を問わず表 3 に示す。高頻度に認められた非血液副作用（30%以上）は、悪心（75%）、疲労（57%）、嘔吐（40%）、下痢（37%）及び発熱（34%）であった。高頻度に認められた Grade 3 又は 4 の非血液副作用（5%以上）は、疲労（11%）、発熱性好中球減少症（6%）、肺炎、低カリウム血症及び脱水は各 5%であった。

表 3 : TREANDA 投与を受けた NHL 患者の 5%以上に認められた非血液副作用の器官別大分類及び基本語別の表示（N=176）

器官別大分類 基本語	患者数（%）	
	全 Grade	Grade 3/4
副作用が少なくとも 1 件認められた患者の総数	176 (100)	94 (53)
心臓障害		
頻脈	13 (7)	0
胃腸障害		
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
胃食道逆流症	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
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	101 (57)	19 (11)
発熱	59 (34)	3 (2)
悪寒	24 (14)	0
末梢浮腫	23 (13)	1 (<1)
無力症	19 (11)	4 (2)
胸痛	11 (6)	1 (<1)
注入部位疼痛	11 (6)	0
疼痛	10 (6)	0
カテーテル留置部位疼痛	8 (5)	0
感染症および寄生虫症		
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
臨床検査		
体重減少	31 (18)	3 (2)
代謝および栄養障害		
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)
筋骨格系および結合組織障害		
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

参照番号：3814582

神経系障害		
頭痛	36 (21)	0
浮動性めまい	25 (14)	0
味覚異常	13 (7)	0
精神障害		
不眠症	23 (13)	0
不安	14 (8)	1 (<1)
うつ病	10 (6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	38 (22)	1 (<1)
呼吸困難	28 (16)	3 (2)
咽喉頭痛	14 (8)	1 (<1)
喘鳴	8 (5)	0
鼻閉	8 (5)	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹	28 (16)	1 (<1)
そう痒症	11 (6)	0
皮膚乾燥	9 (5)	0
寝汗	9 (5)	0
多汗症	8 (5)	0
血管障害		
低血圧	10 (6)	2 (1)

*1 名の患者で複数の副作用が報告された場合もある。
注：患者は各基本語につき 1 回のみ、各器官別大分類につき 1 回のみカウントした。

両単群試験で治療を受けた NHL 患者全体における臨床検査値及び CTC grade に基づく血液毒性を表 4 に示す。両単群試験で治療を受けた NHL 患者全体の 1%超で新たに発現した又はベースラインから悪化した Grade 3 又は 4 の臨床的に重要な生化学臨床検査値は、高血糖（3%）、クレアチニン増加（2%）、低ナトリウム血症（2%）及び低カルシウム血症（2%）であった。

表 4：NHL 試験で TREANDA 投与を受けた患者における血液学的臨床検査異常の発生率

検査項目	患者比率	
	全 Grade	**Grade 3/4**
リンパ球減少	99	94
白血球減少	94	56
ヘモグロビン減少	88	11
好中球減少	86	60
血小板減少	86	25

両試験において、因果関係を問わない重篤な副作用は、TREANDA 投与を受けた患者の 37%に報告された。高頻度（患者の 5%以上）に認められた重篤な副作用は、発熱性好中球減少症及び肺炎であった。臨床試験や市販後の使用経験において報告されたその他の重要な重篤副作用は、急性腎不全、心不全、過敏症、皮膚反応、肺線維症及び骨髄異形成症候群であった。
臨床試験において報告された薬剤との因果関係がある重篤副作用は、骨髄抑制、感染症、肺炎、腫瘍崩壊症候群及び注射反応であった*[警告及び使用上の注意(5)参照]*。頻度は低いが TREANDA

投与との因果関係があるかもしれない副作用は、溶血、味覚異常／味覚障害、異型肺炎、敗血症、帯状疱疹、紅斑、皮膚炎及び皮膚壊死であった。

6.2　市販後の使用経験

承認後の本剤使用中に以下の副作用が確認されている。これらの反応は規模不明の集団からの自発報告であり、信頼性の高い頻度を推定することや、薬剤曝露との因果関係を証明することが必ずしも可能ではない。アナフィラキシー、注射又は注入部位反応（例：静脈炎、そう痒症、刺激感、疼痛、腫脹）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺臓炎。
SJS 及び TEN の原因となることが知られているアロプリノールなどの薬剤との併用時に、これらの症候群を含む皮膚反応が報告されている*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。

7　相互作用

本剤とほかの薬物の薬物動態学的相互作用を検討する正式な臨床評価は実施されていない。
ベンダムスチンは、シトクロム P450 CYP1A2 によって、活性代謝物γ-ヒドロキシベンダムスチン（M3）及び N-脱メチルベンダムスチン（M4）に代謝される。CYP1A2 の阻害剤（例：フルボキサミン、シプロフロキサシン）は、ベンダムスチンの血漿中濃度を上昇させ、活性代謝物の血漿中濃度を低下させる可能性がある。CYP1A2 の誘導剤（例：オメプラゾール、喫煙）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。CYP1A2 の阻害剤又は誘導剤を併用する必要がある場合は、慎重に投与するか、ほかの治療法を検討すること。
ベンダムスチンの分布における能動輸送系の役割については十分な評価が実施されていない。*In vitro* 試験のデータより、P 糖蛋白や乳がん耐性蛋白（BCRP）などの排出トランスポーターのベンダムスチンの輸送への関与が示唆されている。
In vitro 試験のデータからは、ベンダムスチンがヒト CYP 酵素 CYP1A2、2C9/10、2D6、2E1 若しくは 3A4/5 による代謝を阻害する可能性、又はシトクロム P450 酵素の基質の代謝を誘導する可能性は低いと考えられる。

8　特別な集団への投与

8.1　妊婦

胎児危険度分類 D*［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*

リスクの要約
本剤を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす恐れがある。ベンダムスチンを妊娠動物に単回投与したところ、奇形が生じた。女性患者には、本剤の投与期間中及び治療終了後 3 ヵ月間は妊娠を避けるように指導すること。妊娠中に本剤を投与する場合、又は本剤を投与されている患者が妊娠した場合、胎児へのリスクについて患者に知らせること。本剤を投与されている男性患者には、

上記と同じ期間中、確実な避妊法を使用するように指導すること。

動物実験のデータ

ベンダムスチンを器官形成期にマウスに単回腹腔内投与したところ、210 mg/m^2（70 mg/kg）から吸収胚数の増加、骨格奇形及び内臓奇形の増加（脳ヘルニア、口蓋裂、過剰肋骨、脊柱変形）、並びに胎児体重減少が認められた。この用量で母体毒性は認められず、これより低い用量の評価は行わなかった。妊娠 7～11 日にマウスに反復腹腔内投与したところ、75 mg/m^2（25 mg/kg）から吸収胚数の増加、112.5 mg/m^2（37.5 mg/kg）から単回腹腔内投与後と同様の異常の増加が認められた。

ベンダムスチンを妊娠 4、7、9、11、又は 13 日にラットに単回腹腔内投与したところ、吸収胚数増加及び生存胎児数減少によって示唆される胚胎児死亡が 120 mg/m^2（20 mg/kg）から認められた。投与したラットには、外部奇形［尾、頭部への影響、外部器官ヘルニア（臍ヘルニア）］及び内部奇形（水腎症及び水頭症）の顕著な増加が認められた。妊婦を対象としたうえで適切な対照を置き、よく管理された試験は行われていない。妊娠中に本剤を投与する場合、又は本剤を投与されている患者が妊娠した場合、胎児へのリスクについて患者に知らせること。

8.3　授乳婦

本剤のヒト乳汁への移行性は不明である。ヒト乳汁に移行する薬剤は多く、ベンダムスチンは乳児に重篤な副作用を引き起こす可能性及び造腫瘍性を有する可能性が動物実験で認められているため、母親にとっての本剤の重要性を考慮したうえで授乳又は本剤のいずれを中止するかを決定すること。

8.4　小児への投与

小児患者における本剤の有効性は確立されていない。第 I/II 相の 1 試験で小児白血病患者を対象として本剤が検討されている。小児患者における本剤の安全性プロファイルは成人と同様で、新たな安全性シグナルは検出されなかった。

同試験は 1～19 歳の再発又は難治性の急性白血病患者を対象としており、このうち 27 例が急性リンパ性白血病（ALL）、16 例が急性骨髄性白血病（AML）であった。本剤は 21 日サイクルの 1 日目及び 2 日目に 60 分間かけて点滴静注された。評価に用いた容量は 90 mg/m^2 及び 120 mg/m^2 であった。同試験の第 I 相部分で、小児患者の第 II 相の推奨用量は 120 mg/m^2 に決定された。

第 II 相部分に移行した計 32 例にこの推奨用量である 120 mg/m^2 が投与され、治療効果が評価された。同用量ではいずれの患者にも治療効果（CR 又は CRp）が認められなかった。ただし、同試験の第 I 相部分で 90 mg/m^2 を投与された ALL 患者 2 例が CR を達成した。

上記の小児試験において、本剤 90 mg/m^2 及び 120 mg/m^2 投与時の薬物動態を、1～19 歳（中央値 10 歳）の 5 例及び 38 例を対象として評価した。

体表面積の幾何平均値で補正したベンダムスチンのクリアランスは 14.2 L/h/m^2 であった。小児患者に 120 mg/m^2 を 60 分間かけて点滴静注したときのベンダムスチンの曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}）は成人患者に 120 mg/m^2 を同じ方法で投与したときの曝露量と同程度であった。

参照番号：3814582

8.5　高齢者への投与

CLL 及び NHL の試験において、高齢者（65 歳以上）と非高齢者の副作用プロファイルに臨床的に問題となる差はなかった。

慢性リンパ性白血病

CLL の無作為化臨床試験において 153 例が本剤の投与を受けた。65 歳未満の患者における奏効率は、TREANDA 群で 70%（n＝82）、クロラムブシル群で 30%（n＝69）であった。65 歳以上の患者における奏効率は、TREANDA 群で 47%（n＝71）、クロラムブシル群で 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の中央値は、TREANDA 群で 19 ヵ月、クロラムブシル群で 8 ヵ月であった。65 歳以上の患者における無増悪生存期間の中央値は、TREANDA 群で 12 ヵ月、クロラムブシル群で 8 ヵ月であった。

非ホジキンリンパ腫

65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者の有効性（奏効率及び奏効期間）は同程度であった。年齢にかかわらず、176 例全例に副作用が少なくとも 1 件発現した。

8.6　腎機能障害

ベンダムスチンの薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価する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は本剤を慎重に投与すること。CrCL が 40 mL/min 未満の患者には投与しないこと［*臨床薬理（12.3）参照*］

8.7　肝機能障害

ベンダムスチンの薬物動態に対する肝機能障害の影響を評価する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は本剤を慎重に投与すること。中等度［AST 又は ALT が基準値上限（ULN）の 2.5～10 倍かつ総ビリルビンが ULN の 1.5～3 倍］又は重度（総ビリルビンが ULN の 3 倍超）の肝機能障害を有する患者には本剤を投与しないこと［*臨床薬理（12.3）参照*］

8.8　性別による影響

CLL の試験でも NHL の試験でも、副作用全体の発現率に臨床的に問題となる性差は認められなかった。

慢性リンパ性白血病

CLL の無作為化臨床試験において、TREANDA 群の男性（n＝97）及び女性（n＝56）の奏効率（ORR）はそれぞれ 60%及び 57%であった。クロラムブシル群の男性（n＝90）及び女性（n＝58）の奏効率（ORR）はそれぞれ 24%及び 28%であった。同試験において、男性の無増悪生存期間の中央値は TREANDA 投与群で 19 ヵ月、クロラムブシル投与群で 6 ヵ月であった。女性の無増悪生存期間の中央値は、TREANDA 投与群で 13 ヵ月、クロラムブシル投与群で 8 ヵ月であった。

非ホジキンリンパ腫

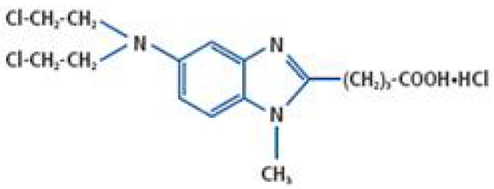
低悪性度 NHL 患者におけるベンダムスチンの薬物動態に男女差はなかった。有効性（ORR 及び DR）に関して臨床的に問題となる性差は認められなかった。

10　過量投与

マウス及びラットにおけるベンダムスチン塩酸塩の静注 LD_{50} は 240 mg/m^2 である。毒性として、鎮静、振戦、運動失調、痙攣及び呼吸窮迫が認められた。
臨床におけるすべての使用経験を通じて報告されている最高の単回投与量は 280 mg/m^2 である。280 mg/m^2 を投与した患者 4 例中 3 例で、投与後 7 日及び 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ている。この変化の内訳は、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）であった。心筋酵素及び駆出率は全例で正常であった。
本剤過量投与時の特異的な解毒剤は知られていない。過量投与の対処方法は、血液学的パラメータ及び心電図の観察を含む一般的な支持療法を行うこと。

11　組成・性状

ベンダムスチン塩酸塩はアルキル化剤である。ベンダムスチン塩酸塩の化学名は 1H-ベンズイミダゾール-2-ブタン酸，5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-1 メチル-，一塩酸塩である。分子式は $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl$、分子量は 394.7 である。ベンダムスチン塩酸塩はメクロレタミン基及びベンゾイミダゾール環と酪酸残基を有し、以下の構造式で表される。



TREANDA 注射液（45 mg/0.5 mL 又は 180 mg/2 mL 液）
TREANDA 注射液は、必ず USP 0.9%塩化ナトリウム注射液又は USP 2.5%ブドウ糖／0.45%塩化ナトリウム注射液で希釈して点滴静注に用いる。濃度 90 mg/mL のベンダムスチン塩酸塩を含有する無菌かつ無色～黄色澄明の溶液の入った単回使用のバイアルとして供給される。0.5 mL バイアルには、ベンダムスチン塩酸塩 45 mg、USP プロピレングリコール 162 mg、EP N,N-ジメチルアセトアミド 293 mg が含まれる。2 mL バイアルには、ベンダムスチン塩酸塩 180 mg、USP プロピレングリコール 648 mg、EP N,N-ジメチルアセトアミド 1172 mg が含まれる。各バイアルは 0.2 mL 過量充填されている。

TREANDA 注射用（25 mg/バイアル又は 100 mg/バイアル凍結乾燥粉末）
TREANDA（ベンダムスチン塩酸塩）注射用は、必ず USP 滅菌注射用水に溶解し、さらに USP 0.9%塩化ナトリウム注射液又は USP 2.5%ブドウ糖／0.45%塩化ナトリウム注射液で希釈して点滴静注

に用いる。発熱物質を含まない無菌かつ白色～灰白色の凍結乾燥粉末の入った単回使用バイアルとして供給される。25 mg バイアルには、ベンダムスチン塩酸塩 25 mg、USP マンニトール 42.5 mg が含まれる。100 mg バイアルには、ベンダムスチン塩酸塩 100 mg、USP マンニトール 170 mg が含まれる。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、プリン様のベンゾイミダゾール環を有する二官能性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。アルキル基は、電子豊富な求核部分と共有結合することで DNA 鎖間に架橋を形成する。この二官能性の共有結合は、複数の経路を介して細胞死を引き起こす。ベンダムスチンは静止期の細胞にも分裂期の細胞にも活性を示す。ベンダムスチンの正確な作用機序は依然として明らかになっていない。

12.2　薬力学

成人 NHL 患者のデータの薬物動態／薬力学解析では、ベンダムスチンの C_{max} の上昇に伴って悪心が増加することが示されている。

心臓電気生理学

低悪性度 NHL 及びマントル細胞リンパ腫の患者 53 例を対象として、第 1 サイクルの 1 日目にリツキシマブ 375 mg/m^2 点滴静注に続いてベンダムスチン 90 mg/m^2/日を 30 分間点滴静注し、QTc 間隔に対するベンダムスチンの影響を評価した。投与後 1 時間まで 20 ミリ秒を超える平均値の変化は検出されなかった。1 時間以降に QT 間隔への遅発性の影響が生じる可能性は評価しなかった。

12.3　薬物動態

吸収

ベンダムスチン塩酸塩を単回静脈内投与したとき、多くの場合投与終了時に C_{max} に達した。ベンダムスチンの用量比例性は検討していない。

分布

ベンダムスチンのヒト血清血漿蛋白への結合率は *in vitro* 試験で 94～96%であり、1～50 μg/mL の範囲で濃度非依存性であった。ベンダムスチンは蛋白結合性の高い薬物を追い出す可能性も追い出される可能性も低いことがデータより示唆されている。ヒト血液の血液濃度と血漿中濃度の比は 10～100 μg/mL の濃度範囲で 0.84～0.86 であり、ベンダムスチンがヒト赤血球に制限されずに分布することを示した。

マスバランス試験において、血漿中放射能濃度はベンダムスチン、γ-ヒドロキシベンダムスチン（M3）及び N-脱メチルベンタムスチン（M4）の血漿中濃度よりも長期間持続した。この結果は、

消失が速やかで、ベンダムスチンとその活性代謝物よりも半減期が長いベンダムスチン由来物質（放射標識で検出）の存在を示唆している。
ベンダムスチンの定常状態における平均分布容積（Vss）は約 20～25 L であった。定常状態における総放射能の分布容積は約 50 L で、ベンダムスチンも総放射能も組織に広く分布していないことを示唆した。

代謝

In vitro 試験のデータから、ベンダムスチンは主として加水分解により細胞毒性の低い代謝物モノヒドロキシベンダムスチン（HP1）及びジヒドロシキベンダムスチン（HP2）に代謝されることが認められている。微量な活性代謝物である M3 及び M4 は、主として CYP1A2 により生成される。しかし、これらの代謝物の血漿中濃度は未変化体のそれぞれ 10 分の 1 及び 100 分の 1 であることから、細胞毒性作用は主としてベンダムスチンによるものであることが示唆される。
ヒトマスバランス試験の結果より、ベンダムスチンが加水分解経路、酸化経路及び抱合経路によって幅広く代謝されることが確認された。
ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、ベンダムスチンは CYP1A2、2C9/10、2D6、2E1 及び 3A4/5 を阻害しないことが示されている。ヒト初代肝細胞培養において、ベンダムスチンは CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 及び CYP3A4/5 酵素の代謝を誘導しなかった。

消失

がん患者における[^{14}C]ベンダムスチン塩酸塩の点滴静注後の総放射能の平均排泄率は投与量の約 76%であった。投与量の約 50%が尿中に排泄され、投与量の約 25%が糞中に排泄された。尿排泄はベンダムスチンの消失に対する寄与が比較的小さい経路であることが確認され、尿中未変化体排泄率は投与量の約 3.3%であった。M3 及び M4 の尿中排泄率は投与量の 1%未満、HP2 の尿中排泄率は投与量の 5%未満であった。
ヒトにおけるベンダムスチンのクリアランスは約 700 mL/分である。ベンダムスチン 120 mg/m^2 を 1 時間かけて単回静脈内投与した後の未変化体の第二相 $t_{1/2}$ は約 40 分である。M3 及び M4 の見かけの平均終末相消失 $t_{1/2}$ は、それぞれ約 3 時間及び 30 分である。ベンダムスチンを 28 日サイクルの 1 日目及び 2 日目に投与したときの血漿中の蓄積はほとんど又は全くないと予測される。

腎機能障害

120 mg/m^2 を投与された患者を対象としたベンダムスチンのポピュレーション薬物動態解析で、腎機能障害（CrCL 40～80 mL/min、N＝31）によるベンダムスチンの薬物動態への意味のある影響は認められなかった。CrCL が 40 mL/min 未満の患者を対象としたベンダムスチンの検討は行っていない。
ただし、以上の結果は限定的なものであるため、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者にはベンダムスチンを慎重に投与すること。CrCL が 40 mL/min 未満の患者にはベンダムスチンを投与しないこと［*特別な集団への投与（8.6）参照*］

参照番号：3814582

肝機能障害

120 mg/m^2 を投与された患者を対象としたベンダムスチンのポピュレーション薬物動態解析で、軽度（総ビリルビンが ULN 以下、AST が ULN の 1.0～2.5 倍、ALP が ULN の 1.0～5.0 倍、N＝26）の肝機能障害によるベンダムスチンの薬物動態への意味のある影響は認められなかった。中等度又は重度の肝機能障害を有する患者を対象としたベンダムスチンの検討は行っていない。

ただし、以上の結果は限定的なものであるため、軽度の腎機能障害を有する患者にはベンダムスチンを慎重に投与すること。中等度（AST 又は ALT が ULN の 2.5～10 倍かつ総ビリルビンが ULN の 1.5～3 倍）又は重度（総ビリルビンが ULN の 3 倍を超える）の肝機能障害を有する患者にはベンダムスチンを投与しないこと［*特別な集団への投与（8.7）参照*］

年齢による影響

ベンダムスチンの曝露量（AUC 及び C_{max} で測定）については、これまでに 31～84 歳の成人患者での検討がなされている。65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者でベンダムスチンの薬物動態（AUC 及び C_{max}）に有意差はなかった［*特別な集団への投与（8.4, 8.5）参照*］

性別による影響

ベンダムスチンの薬物動態は男性患者と女性患者で同様であった［*特別な集団への投与（8.8）参照*］

人種による影響

本剤の安全性や有効性への人種による影響は確立されていない。試験横断的な比較によると、日本人被験者（n＝6）の平均曝露量は同じ用量を投与した非日本人患者よりも 40%高かった。日本人患者における本剤の安全性及び有効性に対するこの差の意義は確立されていない。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性、変異原性、生殖能障害

ベンダムスチンはマウスにおいてがん原性を示した。37.5 mg/m^2/日（12.5 mg/kg/日、検討した最低用量）及び 75 mg/m^2/日（25 mg/kg/日）を 4 日間腹腔内注射したところ、雌性 AB/jena 系マウスに腹膜肉腫が発生した。187.5 mg/m^2/日（62.5 mg/kg/日、検討した唯一の用量）を 4 日間経口投与したところ、乳がん及び肺腺腫を誘発した。

ベンダムスチンは変異原性及び染色体異常誘発性を有する。細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）において、ベンダムスチンは代謝活性化系の存在下及び非存在下で復帰突然変異の頻度を増加させた。ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 試験及びラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 試験（小核を有する多染性赤血球の増加）で、検討した最低用量である 37.5 mg/m^2 から、ベンダムスチンは染色体異常誘発性を示した。

精子形成障害、無精子症及び生殖細胞無形成が、アルキル化剤を投与された男性患者に報告され

ており、特に他剤と併用した場合に報告が多い。寛解期に精子形成が回復する例もあるが、回復が認められるのは集約的な化学療法を終了してから数年後になる可能性がある。生殖能への潜在的リスクについて患者に警告すること。

14　臨床試験

14.1　慢性リンパ性白血病（CLL）

クロラムブシルを対照とした非盲検無作為化比較多施設共同試験で、本剤の安全性及び有効性が検討されている。同試験では、治療を必要とする Binet 病期分類 B 又は C（Rai 病期分類 I～IV）の未治療 CLL 患者 301 例が対象とされた。造血障害、B 症状、急速な病勢進行又は巨大リンパ節腫大による合併症のリスクなどを治療の必要性の判定基準とした。自己免疫性溶血性貧血又は自己免疫性血小板減少症、リクター症候群を有する患者、前リンパ球性白血病への移行が生じた患者は試験対象から除外した。

TREANDA 群及びクロラムブシル群の患者集団に以下のベースライン特性に関する偏りはみられなかった。年齢（中央値 63 歳 vs 66 歳）、性別（男性 63％vs 61％）、Binet 分類（Binet B 71％vs 69％）、リンパ節腫大（79％vs 82％）、脾腫大（76％vs 80％）、肝腫大（48％vs 46％）、過形成骨髄（79％vs 73％）、B 症状（51％vs 53％）、リンパ球数（平均値 65.7×10^9/L vs 65.1×10^9/L）、血清乳酸脱水素酵素濃度（平均値 370.2 U/L vs 388.4 U/L）。いずれの群でも患者の 90％で CLL の免疫表現型が確認されていた（CD5、CD23 及び CD19 と CD20 のいずれか又は両方）。

本剤 100 mg/m^2 を 28 日サイクルの 1 日目及び 2 日目に 30 分間かけて点滴静注する治療又はクロラムブシル 0.8 mg/kg（Broca の標準体重）を 1 日目及び 15 日目に経口投与する治療のいずれかに、患者を無作為割に割り付けた。有効性評価項目とした奏効率及び無増悪生存期間を、NCI working group による CLL の基準[1]に基づき事前に定めたアルゴリズムを用いて計算した。

この非盲検無作為化試験の結果は、本剤がクロラムブシルに比べて奏効率が高く無増悪生存期間が長いことを示していた（表 5 参照）。生存データはまだ十分に得られていない。

表 5：CLL に対する有効性データ

	TREANDA（N＝153）	**クロラムブシル（N＝148）**	**p 値**
奏効率 n（％）			
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、ヵ月（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

*CR は末梢血リンパ球数 4.0×10^9/L 以下、好中球 1.5×10^9/L 以上、血小板 100×10^9/L 超、ヘモグ

ロビン 110 g/L 超、輸血なし、触知可能な肝脾腫大なし、リンパ節 1.5 cm 以下、少なくとも正形成骨髄に結節を伴わないリンパ球 30%未満、B 症状なしと定義した。臨床的及び臨床検査値の基準を、少なくとも 56 日以上にわたって維持することを必要とした。

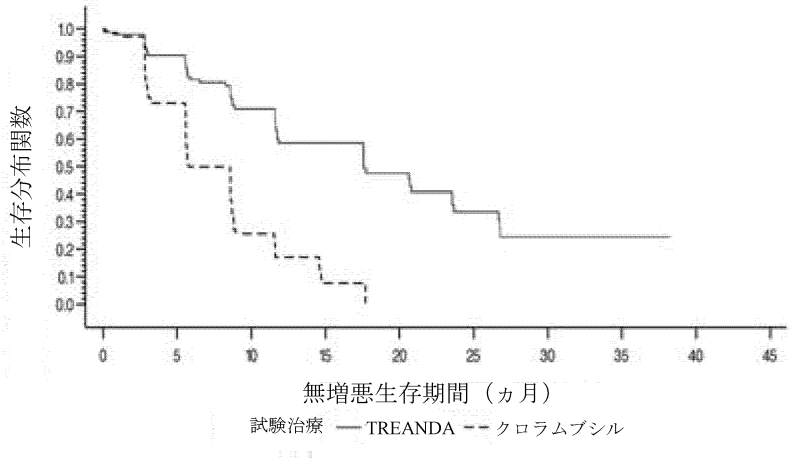
** nPR の定義はCR の定義と基本的に同じであるが､骨髄生検で結節の持続を認める場合とした。

†PR は、末梢血リンパ球数が治療前ベースライン値から 50%以上減少し、リンパ節腫大の 50%以上縮小又は脾臓若しくは肝臓のサイズの 50%以上縮小が認められ、さらに以下のいずれかの血液学的検査値の改善と定義した。少なくとも 56 日間にわたる、好中球 1.5×10^9/L 以上又はベースライン比 50%改善、血小板 100×10^9/L 超又はベースライン比 50%改善、ヘモグロビンが輸血なしで 110 g/L 超又はベースライン比 50%改善。

††PFS は、無作為割付けから進行又はあらゆる原因による死亡までの期間と定義した。

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 推定値について、本剤とクロラムブシルの比較を図 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）

リツキシマブ単剤又はリツキシマブを含むレジメンの投与中又は投与後 6 ヵ月以内に進行がみられた低悪性度 B 細胞 NHL の患者 100 例を対象とした単群試験で、本剤の有効性が検討された。リツキシマブの初回投与（単剤療法）又は最終投与（維持レジメン又は併用療法）後 6 ヵ月以内に再発した患者を対象とした。すべての患者に対し､21 日サイクルの 1 日目及び 2 日目に本剤 120 mg/m^2 を静脈内投与した。治療は最大 8 サイクル行った。

年齢の中央値は 60 歳、65%が男性、95%でベースライン時の WHO 基準による全身状態が 0 又は 1 であった。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%）、辺縁帯リンパ腫（16%）であった。患者の 99%に化学療法歴があり、91%にアルキル化剤の投与歴があり、97%がリツキシマブの初回投与（単剤療法）又は最終投与（維持レジメン又は併用療法）後 6 ヵ月以内に再発した患者であった。

有効性は盲検下の独立判定委員会（IRC）の評価に基づいて判定し、表 6 に示すように奏効率（完全寛解＋不確定完全寛解＋部分寛解）及び奏効期間（DR）を検討した。

参照番号：3814582

表 6：NHL に対する有効性データ*

	TREANDA（N＝100）
奏効率（%）	
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、ヵ月（95%CI）	9.2 ヵ月 (7.1, 10.8)

CI＝信頼区間
*IRC の評価は、修正 International Working Group 効果判定基準（IWGRC）に基づいて行った。修正 IWGRC では、骨髄陽性が持続することを除き CR の基準すべてを満たす患者を PR と判定する。骨髄検体の長さを 20 mm 以上とする条件は不要とした。

15 参考文献

1. OSHA Hazardous Drugs. *OSHA*. [Accessed on July 21, 2015, from http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html]

16 供給形態／貯法及び取扱い

16.1 安全な取扱い及び処分

本剤は細胞毒性を示す薬剤である。該当する特別な取扱い手順及び廃棄手順[1]に従うこと。TREANDA 注射液及び TREANDA 注射用の調製液の取扱い及び作製は慎重に行うこと。バイアルの破損などにより薬剤が飛散した場合に曝露を避けるため、手袋及び保護めがねを使用することが望ましい。希釈前の TREANDA 注射液が手袋に付着した場合には、手袋を脱ぎ、廃棄手順に従うこと[1]。本剤の溶液が皮膚に付着した場合には、直ちに石けんと水で皮膚を十分に洗うこと。本剤が粘膜に付着した場合には、水で十分に洗浄すること。

16.2 供給形態

TREANDA（ベンダムスチン塩酸塩）注射液は無色～黄色澄明の溶液 90 mg/mL として個包箱に入れられて以下のとおり供給される。

- NDC 63459-395-02：単回使用褐色バイアル入り 45 mg/0.5 mL 液
- NDC 63459-396-02：単回使用褐色バイアル入り 180 mg/2 mL 液

TREANDA（ベンダムスチン塩酸塩）注射用は個包箱に入れられて以下のとおり供給される。

- NDC 63459-390-08：8 mL 単回使用褐色バイアル入り白色～灰白色の凍結乾燥粉末 25 mg
- NDC 63459-391-20：20 mL 単回使用褐色バイアル入り白色～灰白色の凍結乾燥粉末 100 mg

16.3 貯法

TREANDA 注射液（45 mg/0.5 mL 又は 180 mg/2 mL 液）
TREANDA 注射液は 2～8℃（36～46°F）で冷蔵保存すること。遮光のため、使用するまで出荷時の包装に入れたまま保存すること。

TREANDA 注射用（バイアル 1 本当たり 25 mg 又は 100 mg の凍結乾燥粉末）
TREANDA 注射用は、25℃（77°F）で保存可能で、30℃（86°F）までの逸脱は許容される（USP の管理室温を参照）。遮光のため、使用するまで出荷時の包装に入れたまま保存すること。

17 患者カウンセリング情報

アレルギー（過敏症）反応
軽度又は重篤なアレルギー反応があらわれる恐れがあり、投与中又は投与直後に発疹、顔面腫脹又は呼吸困難が認められた場合には直ちに報告するように患者に説明すること。

骨髄抑制
本剤により白血球、血小板及び赤血球が減少する恐れがあり、血球数を頻回に観察する必要があることを患者に説明すること。息切れ、顕著な疲労、出血、発熱、その他の感染症の徴候が認められた場合には報告するように患者に指導すること。

疲労
本剤により、疲労が生じる恐れがあるため、このような副作用が生じた場合には乗り物の運転や危険を伴う道具及び機械の操作を避けるように患者に指導すること。

悪心及び嘔吐
本剤により悪心又は嘔吐が生じる恐れがあることを患者に説明すること。対症療法が行えるように、患者は悪心及び嘔吐が認められた場合に報告すること。

下痢
本剤により下痢が生じる恐れがあることを患者に説明すること。対症療法が行えるように、患者は下痢が認められた場合に医師に報告すること。

発疹
本剤投与中に軽度の発疹又はそう痒が生じる恐れがあることを患者に説明すること。発疹又はそう痒が重度又は悪化した場合には直ちに報告するように患者に指導すること。

妊娠及び授乳
本剤は胎児に害を及ぼす恐れがある。女性患者には、本剤の投与期間中及び治療終了後 3 ヵ月間は妊娠を避けるように指導すること。本剤を投与されている男性患者は、これと同じ期間中、確

実な避妊法を使用すること。妊娠した場合には直ちに報告するように患者に指導すること。本剤投与中は授乳を避けるように患者に指導すること。

TRE-011

販売元

Teva Pharmaceuticals USA, Inc.

North Wales, PA 19454

TREANDA は Cephalon, Inc.及びその関連会社の商標です。

©2008-2015 Cephalon, Inc., a wholly owned subsidiary of Teva Pharmaceutical Industries Ltd. or its affiliates.

All rights reserved.

参照番号：3814582