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
に関する資料

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

シンバイオ製薬株式会社

トレアキシン点滴静注用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）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

シンバイオ製薬株式会社

目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.2 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の病態 3
1.5.2.1 未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の主な治療方法 4
1.5.3 臨床開発の経緯 5
1.5.3.1 欧州における開発の経緯 5
1.5.3.2 米国における開発の経緯 5
1.5.3.3 国内における開発の経緯 5
1.5.3.3.1 国内における開発の経緯 5
1.5.3.3.2 対面助言の概略 6
1.5.3.4 当該申請効能以外の国内における開発状況 6
1.5.4 本剤の期待される有用性 6
1.5.5 まとめ 6
1.5.6 参考文献 9

図 表 目 次

図 1.5.5-1 開発の経緯図 8

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

ベンダムスチン塩酸塩（以下本剤）は、ベンゾイミダゾールが有するプリン代謝拮抗作用とナイトロジェンマスタードが有するアルキル化作用を組み合わせることを意図してドラッグデザインされた[1,2]。

ベンダムスチンの作用機序は、米国国立がん研究所（NCI）における *in vitro* プロファイリングの結果、既存の抗腫瘍剤と異なることが明らかとなった。すなわち、NCI ヒト腫瘍細胞スクリーニングでは、試験した 55 種の細胞株における結果を用い COMPARE プログラムにより他剤との統計学的相関性を検討したところ、ベンダムスチンは NCI 化合物ライブラリー中、アルキル化剤を含むいずれの既知の化合物とも強い相関を示さなかった[3]。

非臨床薬理試験において、ベンダムスチンは従来のアルキル化剤に見られない多くの特徴を示した。本薬はヒトリコンビナント STAT3 ホモ二量体化を低濃度で阻害した。また他のアルキル化剤に比べ、本薬は DNA 二本鎖をより短時間で大量に、そして長時間にわたり損傷した。本薬により誘導された DNA 損傷は、通常のアルキル化剤と異なり、メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼの修復を受けないと考えられた。各種多剤耐性腫瘍細胞において、本薬の細胞障害活性は、いずれもそれらの感受性株と比べ軽度に減少したのみであることから、他の化学療法薬剤との交差耐性は低いと考えられた。殺細胞作用機序として、本薬は p53 依存性並びに非依存性に腫瘍細胞のアポトーシスを誘導すると共に、有糸分裂期チェックポイントの抑制を介し分裂期崩壊（mitotic catastrophe）を惹起すると推察された（初回承認時資料 2.4.1 項）。

2003 年 9 月ドイツでは、低悪性度リンパ腫の研究グループ（Study Group Indolent Lymphomas：StiL）が、未治療の進行期低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、L-NHL）及びマントル細胞リンパ腫（以下、MCL）患者を対象に、リツキシマブとベンダムスチンの併用療法（以下、BR 療法）とリツキシマブ、シクロ ホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロンの併用療法（以下、R-CHOP 療法）を比較した無作為化オープン第 III 相試験（NHL 1-2003 試験）を開始した。その中間解析結果は 2009 年 12 月の第 51 回米国血液学会（American Society of Hematology; ASH）で発表され、BR 群は R-CHOP 群に比べ完全寛解率、無増悪生存期間（PFS）において有意に優れており、また、安全性においても BR 群は R-CHOP 群に比べ、好中球減少症、白血球減少症、感染症の合併、末梢神経障害等の副作用が少なく、忍容性が良好であることが報告された[4]。

日本人の未治療の L-NHL 及び MCL に対しても BR 療法は有用な治療法となりうると考え、本邦での開発を進めるために 2011 年 11 月から国内第 II 相臨床試験（2011002 試験）を開始した。

1.5.2　低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の病態

非ホジキンリンパ腫は、悪性リンパ腫の 1 つであり、その大部分は B 細胞性と T 細胞性である。また、その疾患の進行速度の点から、低悪性度、中高悪性度及び高悪性度に大別される。

L-NHL 患者の生存期間中央値が 7～10 年と長いが、有病生存者が多く、組織学的進展などによって大半の患者が最終的に死に至ることが問題である[5]。また、L-NHL は、一般に診断確定時には後述する Ann Arbor 分類[6]による臨床病期（以下、臨床病期）III 又は IV 期の進行期であることが多い。

MCL は、生存期間中央値が 3～5 年と、他の低悪性度に分類される組織型よりも予後不良であり、治癒の期待ができない難治性リンパ腫の代表的疾患群である[7, 8]。約 9 割の症例が初発時に病期Ⅲ/Ⅳ期の進行期で、表在リンパ節腫大以外に 70%程度の症例は節外病変を有し、骨髄浸潤は半数以上、脾腫は 30%以上、消化管浸潤は 20~30%に認められる[9]。

本邦における NHL の総患者数は、平成 23 年の厚生労働省の患者調査によると 54,000 人である[14)]。また、青木ら[11]によれば、L-NHL 及び MCL の NHL に占める割合はそれぞれ約 28%及び約 3%であることが報告されている。これらのことから、患者数はそれぞれ、約 15,000 人及び約 1,600 人と推定される。

1.5.2.1　未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の主な治療方法

国内において、未治療の進行期 L-NHL 及び MCL に対する標準的治療法は確立されていない[5, 12, 13]。しかし、未治療の進行期 L-NHL に対しては、R 単剤療法、R-CHOP 療法または R-CVP 療法が主要なレジメンとして推奨されている[12]。MCL に対しては主に R-CHOP 療法が推奨されているが、多剤併用化学療法が困難な場合には R 単剤療法が、65 歳以下であればリツキシマブと高用量シタラビンを併用した強化型化学療法が推奨されている[9]。

一方、海外では未治療の進行期 L-NHL 及び MCL に対する第 1 選択薬又は初回治療として、BR 療法、R-CHOP 療法又は R-CVP 療法が推奨されている[13, 14, 15, 16]。

米国、欧州及び英国の最新診療ガイドライン中、BR 療法に係る記載を以下に示す。

米国の診療ガイドラインである「National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guidelines in Oncology」の中で「Non-Hodgkin's Lymphoma Version 2. 2014」において、L-NHL の 1 病型である濾胞性リンパ腫（FL）における初回治療、MCL の less aggressive 治療としての初回治療の選択肢として BR 療法が推奨されている[13]。

欧州における診療ガイドライン「Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis、 treatment and follow-up (2014)」において、病期分類 III/IV 期の FL における初回治療、MCL の初回治療の選択肢として BR 療法が推奨されている[14, 15]。

英国における診療ガイドライン「Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma」において、高齢患者又は高用量の化学療法が適さない MCL の初回治療の選択肢として BR 療法が推奨されている[16]。

1.5.3　臨床開発の経緯

1.5.3.1　欧州における開発の経緯

ドイツの低悪性度リンパ腫の研究グループ（Study Group Indolent Lymphomas：StiL）は、2003 年 9 月より、未治療の進行期 L-NHL 及び MCL 患者を対象に BR 群の R-CHOP 群に対する無増悪生存期間の非劣性を検証する目的で、多施設共同無作為化群間比較非盲検試験（NHL 1-2003 試験）をドイツで開始した。Astellas Pharma GmbH は、NHL 1-2003 試験成績及び米国で実施中の C18083/3064/NL/MN 試験中間成績により、20■年■月に「未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」の適応症追加の承認申請（分散承認審査方式）を行い、参照国であるドイツ規制当局 BfArM において審査が行われたが、20■年■月に Astellas Pharma GmbH は BfArM に対して本承認申請を取り下げました。

1.5.3.2　米国における開発の経緯

米国 Cephalon 社（現、TEVA 社）は、2009 年 4 月より、未治療の進行期 L-NHL 及び MCL 患者を対象に、BR 群が対照療法群（R-CHOP 又は R-CVP 投与群）に対して完全寛解率において非劣性であることを検証する目的で、多施設共同無作為化非盲検試験（C18083/3064/NL/MN 試験）を米国他 6 ヵ国で開始した。NHL 1-2003 試験成績及び C18083/3064/NL/MN 試験中間成績により 20■年 ■月 FDA に承認申請を行った。承認申請後、ODAC に諮るためには C18083/3064/NL/MN 試験の完全寛解率の優越性が必要であるとされた。20■年■月、優越性についての有意差が示されなかったことを報告し、同年■月に米国における申請を取り下げた。生存期間における優越性については、さらなる検討を行うため、2016 年 8 月現在、生存期間データ収集のために C18083/3064/NL/MN 試験を継続している（2017 年終了予定）。

1.5.3.3　国内における開発の経緯

本申請にあたり国内外で計画・実施した臨床試験の概略及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との対面助言の概要を以下に示す。

1.5.3.3.1　国内における開発の経緯

NHL 1-2003 試験の中間解析の結果、未治療進行期の L-NHL 及び MCL の患者に対する BR 療法の良好な忍容性及び有効性が示された[4]ことから、未治療の進行期 L-NHL 及び MCL 患者を対象に BR 療法の有効性（完全寛解率）及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非対照非盲検試験（国内第 II 相臨床試験：2011002 試験）を 2011 年 11 月に開始し 2013 年 11 月に終了した。

また、2011002 試験において一度でも治験薬が投与された被験者（69 例）を対象に 2011002 試験終了後の追加情報を調査し、生存期間データ（無増悪生存期間、全生存期間）を更新することを目的とした追跡調査（2014001 試験）を 20■年 ■月に開始し、20■年■月に終了した。

1.5.3.3.2　対面助言の概略

本承認申請に際して、20[redacted]年 [redacted] 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号[平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日]、添付資料番号 1.13.2-1）を実施した。

1.5.3.4　当該申請効能以外の国内における開発状況

2016 年 9 月末現在、国内において当該申請効能以外に開発は行われていない。本邦において、慢性リンパ性白血病を対象とした国内第Ⅱ相試験を 20[redacted]年[redacted]月に開始し、20[redacted]年[redacted]月に終了した。

1.5.4　本剤の期待される有用性

BR 療法は、標準的な治療と位置付けられる R-CHOP 療法と比較し、高い抗腫瘍効果が示され、長期間にわたる奏効状態の持続が確認され、また、QOL に影響を与える脱毛症に関する発現頻度は低かった。

有害事象は、既にベンダムスチン塩酸塩又はリツキシマブの添付文書等で知られている範囲内の事象であり、適切な注意喚起及び対応を行うことにより、管理可能と考えた。

1.5.5　まとめ

本剤は「未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」の治療薬として有用性が示された。これらの患者に対する新たな選択肢を提供すべきであると考え、以下の効能・効果及び用法・用量で承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

【効能・効果】
1.低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

2.慢性リンパ性白血病

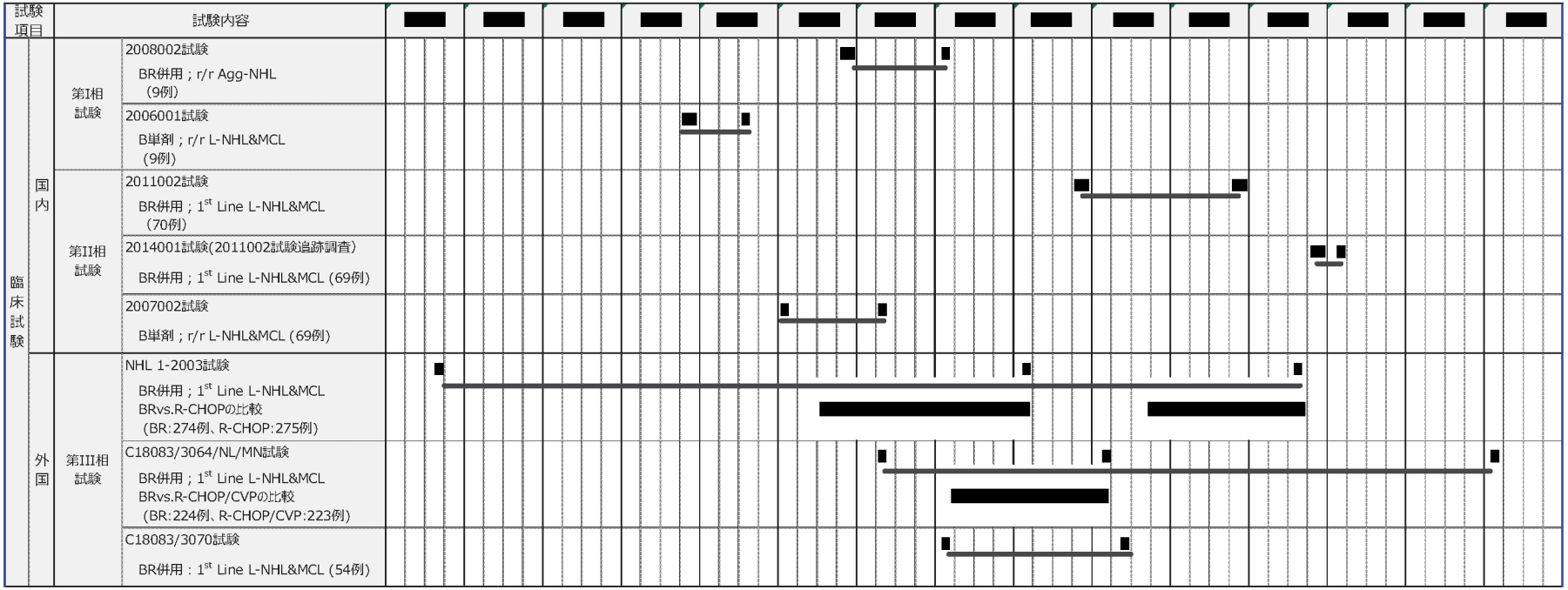
【用法・用量】
1.低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
(1) 未治療の場合
リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
(2) 再発又は難治性の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間か

けて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2.慢性リンパ性白血病
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

当申請を目的とした本剤の開発の経緯を図 1.5.5-1 に示した。

図 1.5.5-1　開発の経緯図



B：ベンダムスチン、R：リツキシマブ、r/r L-NHL&MCL：再発・難治性低悪性度非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

r/r Agg-NHL：再発・難治性中高悪性度非ホジキンリンパ腫、1st line L-NHL&MCL：未治療の低悪性度非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

1.5.6　参考文献

1) Hirschberg E, Gellhorn A, Gump WS. Laboratory evaluation of a new nitrogen mustard, 2-[di-(2-chloroethyl) aminomethyl]benzimidazole and of other 2-chloroethyl compounds. Cancer Res. 1957;17:904-910.

2) Ozegowski W, Krebs D. ω-[Bis-(β-chlorethyl)-aminobenzimidazolyl-(2)]-propionic or butyric acids as potential cytostatic agents. J Prakt Chem. 1963;20:178-186.

3) Loeser R. Fujisawa Deutschland GmbH, Report No. F-DE-NCI/2004, 10 February 2004

4) Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat A, von Gruenhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect pf progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the StiL (study group indolent limphomas, Germany). Blood. (ASH annual meeting abstracts). 2009;114: abstract 405.

5) 飛内賢正、臨床腫瘍学 第 3 版、癌と化学療法社 2004:971-980

6) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. 1971;31:1860-1861.

7) Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, Britteinger G, Engelhard M, Meusers P, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2009;27:511-518.

8) Martin P, Chadburn A, Christos P, Furman R, Ruan J, Joyce MA, et al. Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with standard therapies. Ann Oncol.2008 Jul;19:1327-1330.

9) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版，一般社団法人 日本血液学会 編，II リンパ腫，4 マントル細胞リンパ腫: 180-190.

10) 厚生労働省大臣官房統計情報部編、総患者数、性・年齢階級×傷病小分類別、平成 23 年患者調査上巻第 63 表: 2011.

11) Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001–2006, Pathol Int 2008;58: 174-182.

12) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版，一般社団法人 日本血液学会 編，II リンパ腫，1. 濾胞性リンパ腫: 143-156

13) National Comprehensive Cancer Network. The NCCN Clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®):Non-Hodgkin's Lymphoma (version 2. 2014).
Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

14) Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U and Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014) Annals of Oncology 2014; 25 (Supplement 3): iii76–iii82.

15) Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Goulli S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014) Annals of Oncology 2014; 25 (Supplement 3): iii83–iii92.

16) McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G and Rule S. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2012; 159:405-426.

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事項
一部変更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　オーストラリア添付文書 4
添付 2　オーストラリア添付文書の和訳 34
添付 3　企業中核データシート（CCDS） 59

1.6 外国における使用状況等に関する資料

2016 年 8 月末現在、ベンダムスチン塩酸塩は、世界 84 ヵ国で承認されており、このうち低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、B-NHL）又はマントル細胞リンパ腫（以下、MCL）に関する効能・効果で承認されている国は 80 ヵ国である。

これら 80 ヵ国の内、未治療の B-NHL に関する効能・効果も承認されている国はオーストラリア、スイスを含む 15 ヵ国、さらに未治療の MCL に関する効能・効果で承認されている国はオーストラリア及びニュージーランドの 2 ヵ国である。

オーストラリアの最新の添付文書（2014/6/30）の原文および和訳と、企業中核データシート（CCDS）の原文を添付する。

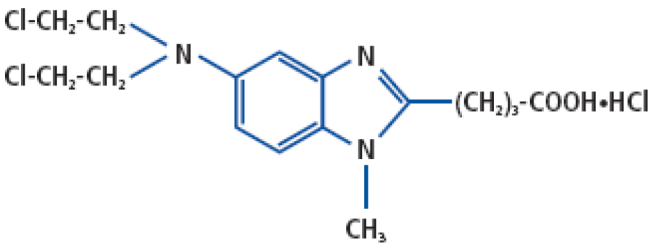
RIBOMUSTIN®

PRODUCT INFORMATION

NAME OF THE MEDICINE

Bendamustine hydrochloride

Bendamustine hydrochloride has the following chemical structure:



$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2$•HCl MW: 394.7 CAS Registry No. 3543-75-7

The chemical name for bendamustine hydrochloride is 1H-benzimidazole-2-butanoic acid, 5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1 methyl-, monohydrochloride.

DESCRIPTION

RIBOMUSTIN is a white, microcrystalline lyophilisate powder for concentrate for solution for infusion. Bendamustine is soluble in water when at room temperature. It is administered by intravenous infusion after reconstitution with 10 mL (for the 25 mg vial) or 40 mL (for the 100 mg vial) water for injection and further dilution with physiological saline (0.9%). Each 25 mg vial contains 25 mg of bendamustine hydrochloride (equivalent to 22.7mg bendamustine) and 30 mg of mannitol. Each 100 mg vial contains 100 mg of bendamustine hydrochloride (equivalent to 90.8 bendamustine) and 120 mg of mannitol. The pH of the reconstituted solution is 2.5 - 3.5.

RIBOMUSTIN contains bendamustine hydrochloride, an alkylating drug, as the active ingredient. Bendamustine hydrochloride contains a mechlorethamine group and a benzimidazole heterocyclic ring with a butyric acid substituent.

PHARMACOLOGY

Pharmacodynamics

Mechanism of Action

Bendamustine hydrochloride is an alkylating antitumour agent with unique activity. The antineoplastic and cytocidal effect of bendamustine hydrochloride is based essentially on a cross-linking of DNA single and double strands by alkylation. As a result, DNA matrix functions and DNA synthesis and repair are impaired. Bendamustine is active against both quiescent and dividing cells.

The active substance revealed no or very low cross-resistance in human tumour cell lines with different resistance mechanisms.

The exact mechanism of action of bendamustine remains unknown.

Pharmacokinetics

Absorption: Peak plasma concentrations of bendamustine occurred typically at the completion of 30 or 60 minute infusions, after which the drug was rapidly cleared from the plasma. After a single-dose of bendamustine 120 mg/m^2 infused over 60 minutes in a clinical study in patients with indolent NHL refractory to rituximab, the drug was eliminated from the plasma in a generally tri-phasic manner characterized by an initial rapid distribution phase, a slower secondary phase, and a longer terminal phase. In this study, the mean ± SD C_{max} was 5.6 ± 2.4 µg/mL and the mean ± SD AUC_{inf} was 7.2±3.8 µg•hr/mL. There were no formal dose proportionality studies in humans with bendamustine administered by I.V. infusion.

Distribution: Following 30 min I.V. infusion the central volume of distribution was 19.3 L. Under steady-state conditions following I.V. bolus injection the volume of distribution was 15.8-20.5 L.

More than 95% of the substance is bound to plasma proteins (primarily albumin).

Metabolism: A major route of clearance of bendamustine is the hydrolysis to monohydroxy- and dihydroxy-bendamustine. Formation of N-desmethyl-bendamustine and gamma-hydroxy-bendamustine by hepatic metabolism involves cytochrome P450 (CYP) 1A2 isoenzyme. Another major route of bendamustine metabolism involves conjugation with glutathione.

In-vitro bendamustine does not inhibit CYP 1A2, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 and CYP 3A4.

Elimination: the elimination half-life $t_{1/2ß}$ after 30 min I.V. infusion of 120 mg/m^2 to 12 subjects was 28.2 minutes. The mean total clearance after 30 min I.V. infusion of 120 mg/m^2 body surface area to 12 subjects was 639.4 mL/minute. About 20% of the administered dose was recovered in urine within 24 hours. Amounts excreted in urine were in the order monohydroxy-bendamustine > bendamustine > dihydroxy-bendamustine > oxidised metabolite > N-desmethyl bendamustine. In the bile, primarily polar metabolites are eliminated. Mean recovery of total radioactivity in cancer patients following intravenous infusion of [14C]-bendamustine hydrochloride was approximately 76% of the radiochemical dose when collected up to day 8 (168 hrs post-dose). Approximately half (45.5%) of the dose was recovered in the urine and approximately a quarter (25.2%) of the dose was recovered in the faeces.

Urinary excretion was confirmed as a relatively minor pathway of elimination of unmodified bendamustine, with only approximately 3.3% of the dose recovered in the urine as the parent compound. 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.

Renal Impairment: In patients with creatinine clearance >10 mL/min including dialysis dependent patients, no significant difference to patients with normal liver and kidney function was observed with respect to C_{max}, t_{max}, AUC, $t_{1/2ß}$, volume of distribution and clearance.

Hepatic Impairment: In patients with 30 - 70% tumour involvement of the liver and mild hepatic impairment (serum bilirubin < 1.2 mg/dL) the pharmacokinetic behaviour was not changed. There was no significant difference to patients with normal liver and kidney function with respect to C_{max}, t_{max}, AUC, $t_{1/2ß}$, volume of distribution and clearance. AUC and total body clearance of bendamustine correlate inversely with serum bilirubin. Patients with moderate to severe hepatic impairment , whether measured by tumour involvement and serum bilirubin or Child-Pugh classification have not been assessed.

Elderly subjects: Subjects up to 84 years of age [<65 yrs (n=30); 65-75yrs (n=14) and >75 yrs (n=5)] were included in pharmacokinetic studies. Higher age does not influence the pharmacokinetics of bendamustine.

CLINICAL TRIALS

Chronic Lymphocytic Lymphoma

The safety and efficacy of RIBOMUSTIN were evaluated in an open-label, randomised, controlled multicenter trial (02CLLIII) comparing RIBOMUSTIN to chlorambucil. The trial was conducted in 319 previously-untreated patients with Binet Stage B or C 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 haemolytic anaemia or autoimmune thrombocytopenia, Richter's syndrome, or transformation to prolymphocytic leukaemia were excluded from the study.

The patient populations in the RIBOMUSTIN 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 (72% vs. 71% Binet B), lymphadenopathy (79% vs. 82%), enlarged spleen (77% vs. 78%), enlarged liver (49% vs. 45%), hypercellular bone marrow (80% vs. 73%), lymphocyte count (mean 68.9x109/L vs. 62.4x109/L). Ninety percent of patients in both treatment groups had immuno-phenotypic confirmation of CLL (CD5, CD23 and either CD19 or CD20 or both). Most of the patients had WHO-performance status (PS) 0 (70% vs. 65%). PS 1 was documented in 27%vs 29% patients.

Patients were randomly assigned to receive either RIBOMUSTIN at 100 mg/m2, 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.

The primary efficacy endpoints of overall response rate and progression-free survival were calculated using a pre-specified algorithm based on NCI working group criteria for CLL.

The results of this open-label randomised study demonstrated a higher rate of overall response and a longer progression-free survival for RIBOMUSTIN compared to chlorambucil. Survival data are not mature.

An ICRA (Independent Committee for Response Assessment) review was completed 12 months after the last patient completed treatment in the study. The results from this follow up ITT analysis are presented below in Table 1

Table 1: Overall Response Rate based on ICRA (ITT analysis of follow-up data study 02CLLIII

	RIBOMUSTIN (N=162)	**Chlorambucil (N=157)**	**p-value**
Response Rate n(%)			
Overall response rate	110 (67.9%)	48 (30.6%)	<0.0001
Complete response (CR)*	50 (30.9%)	3 (1.9%)	-

Nodular partial response (nPR)**	17 (10.5%)	4 (2.5%)	-
Partial response (PR)†	43 (26.5%)	41 (26.1%)	-
Progression-Free Survival††			
Median, month (95% CI)	21.6 (18.6; 31.0)	8.3 (5.9; 11.3)	-
Hazard ratio (95% CI)	0.27 (0.17, 0.43)		-

CI = confidence interval

* CLL response was valued as CR when all of the following criteria were met for at least 8 weeks after first response was observed:

- Enlarged lymph nodes are no longer detectable by palpation (X-ray or ultrasound are optional);
- Absence of hepatomegaly or splenomegaly, confirmed by palpation. CT and ultrasound were optional;
- No disease symptoms (B-symptoms);
- Blood counts:
    - Lymphocytes ≤ $4.0X10^9$/L
    - Neutrophils ≥ $1.5X10^9$/L
    - Platelets > $100X10^9$/L
    - Haemoglobin > 11 g/dL (without blood transfusion)
- Bone marrow biopsy (histology and cytology) was to be performed 8 weeks after meeting the above criteria. The bone marrow had to be at least normocellular for age, with less than 30% lymphocytes.

** nPR was defined as described for CR with lymphocyte being less than 30% in the bone marrow sample but still showing focal infiltration.

† PR was defined as ≥50% decrease in peripheral blood lymphocyte count from the pre-treatment baseline value, and either ≥50% reduction of enlarged lymph nodes (total of affected lymph nodes), or 50% reduction of hepatomegaly and/or splenomegaly, as well as one of the following hematologic improvements: neutrophils ≥ 1.5 x 109/L or 50% improvement over baseline, platelets >100 x 109/L or 50% improvement over baseline, haemoglobin >11g/dL or 50% improvement over baseline without transfusions, for a period of at least 8 weeks.

†† PFS was defined as time from randomization to progression or relapse after inter-current remission or death from any cause.

Complete response is lower than noted in Table 1 - for both bendamustine and chlorambucil - if there is a requirement for imaging to confirm lymph nodes </= 1.5 cm

Progression free survival based upon the Independent Committee Response Assessment (ICRA) criteria by treatment group in the follow-up report (ITT analysis) in Study 02CLLIII is shown in Figure 1.

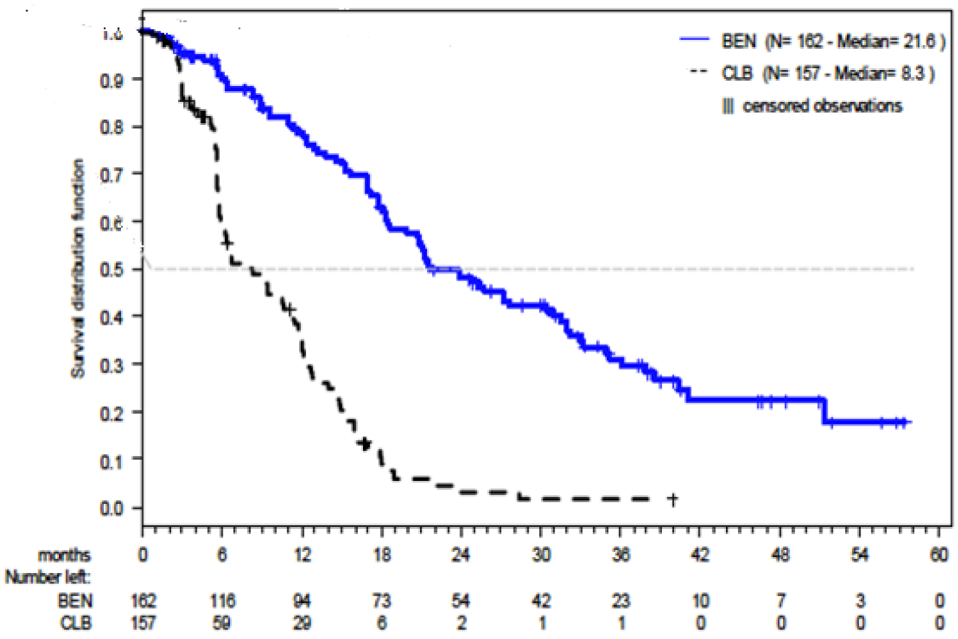


Figure 1: Progression free survival based upon the Independent Committee Response Assessment (ICRA) criteria by treatment group in the follow-up report ITT analysis in Study 02CLLIII

Previously Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL)

The safety and efficacy of RIBOMUSTIN in previously untreated advanced indolent NHL and MCL have been assessed in a Phase III trial.

The NHL1-2003 study is a prospective phase III, multicentre, randomised (1:1), non-inferiority, open-label clinical study of 549 patients, conducted to determine that RIBOMUSTIN (90 mg/m^2) in combination with rituximab 375 mg/m^2 is non-inferior to CHOP (cycles every 3 weeks of cyclophosphamide 750 mg/m^2, doxorubicin 50 mg/m^2, and vincristine 1.4 mg/m^2 on day 1, and prednisone 100 mg/day for 5 days) plus rituximab 375 mg/m^2. Rituximab was administered in both treatment arms on day 1 of each cycle. Treatment was administered for a maximum of 6 cycles. Baseline demographics and patient characteristics are summarized in Table 2.

Patients were stratified by histological lymphoma subtype, then randomly assigned according to a pre-specified randomisation list to receive either intravenous bendamustine (90 mg/m² on days 1 and 2 of a 4-week cycle) or CHOP (cycles every 3 weeks of cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², and vincristine 1·4 mg/m² on day 1, and prednisone 100 mg/day for 5 days) for a maximum of six cycles. Patients in both groups received rituximab 375 mg/m² on day 1 of each cycle. Patients aged 18 years or older with a WHO performance status of 2 or less were eligible if they had newly diagnosed stage III or IV indolent or mantle-cell lymphoma. Patients and treating physicians were not masked to treatment allocation. The primary endpoint was progression-free survival, with a non-inferiority margin of 10%.

Table 2: Summary of Baseline Patient and Disease Characteristics in the NHL1-2003 Study

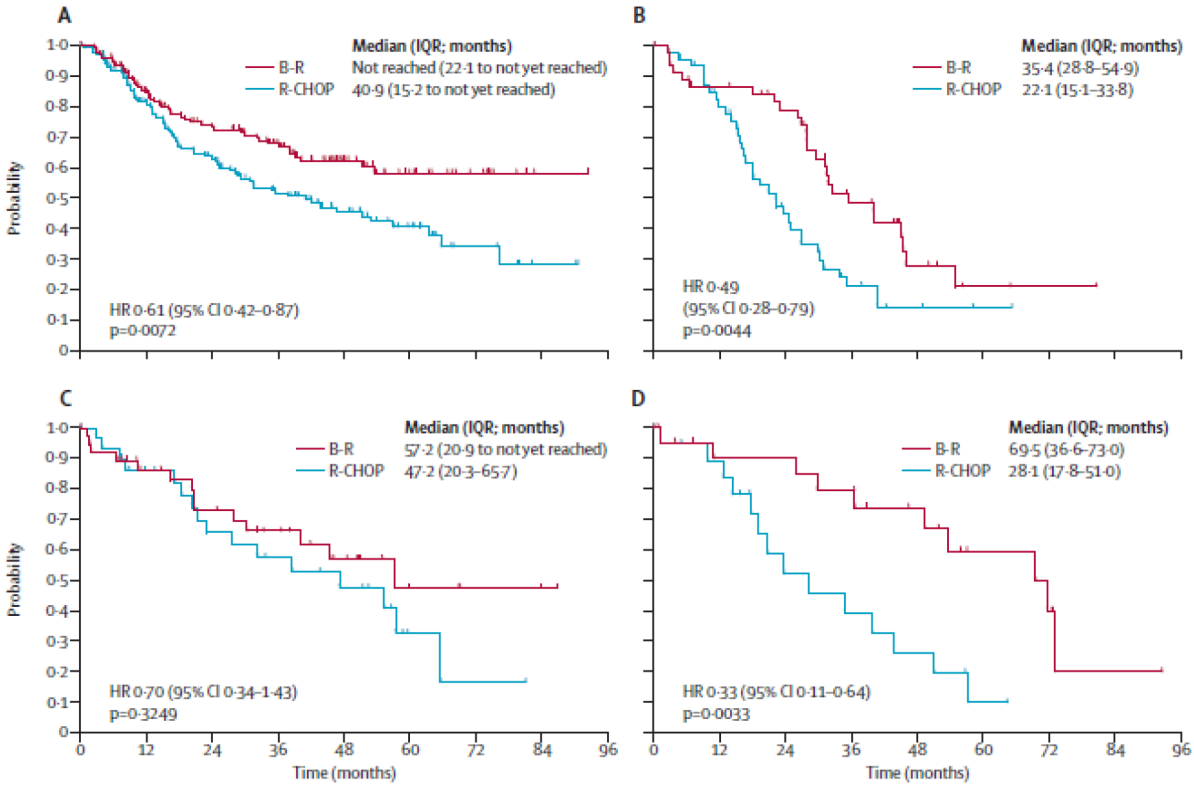
Patient Characteristics	B-R N=261	CHOP-R N=253
Age (years)	64 (34-83)	63 (31-82)
<60	94 (63%)	90 (36%)
61-70	107 (41%)	105 (42%)
>70	60 (23%)	58 (23%)
Stage		
II	9 (3%)	9 (4%)
III	50 (19%)	47 (19%)
IV	202 (77%)	197 (78%)
Histology		
Follicular	139 (53%)	140 (55%)
Mantle cell	46 (18%)	48 (19%)
Marginal zone	37 (14%)	30 (12%)
Lymphoplasmacytic*	22 (9%)	19 (8%)
Small lymphocytic	10 (4%)	11 (4%)
Low grade, unclassifiable	7 (3%)	5 (2%)
B symptoms	100 (38%)	74 (29%)
Bone marrow involved	177 (68%)	170 (67%)
Extra nodal involved sites ≥ 1	212 (81%)	193 (76%)
LDH > 240 U/L	100 (38%)	84 (33%)
Median ß-2 microglobulin (mg/L)	2.6 (0.7-17.8)	2.4 (1.1-23.2)
Prognostic groups for all patients (IPI)		
> 2 risk factors	96 (37%)	89 (35%)
Prognostic groups according to FLIPI		
Low risk (0-1 risk factor)	16/139 (12%)	26/140 (19%)
Intermediate risk (2 risk factors)	57/139 (41%)	44/140 (31%)
Poor risk (3-5 risk factors)	63/136 (46%)	64/134 (48%)

Data are median (range), n (%), or n/N (%).

B-R=bendamustine plus rituximab; R-CHOP=CHOP plus rituximab; LDH=lactate dehydrogenase; IPI=International Prognostic Index; FLIPI-Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Waldenström macroglobulinaemia.

At median follow-up of 45 months (IQR 25–57), median progression-free survival was significantly longer in the bendamustine plus rituximab group than in the R-CHOP group (69·5 months [26·1 to not yet reached] vs. 31·2 months [15·2–65·7]; hazard ratio 0·58, 95% CI 0·44–0·74; p<0·0001)

A significant benefit for progression-free survival was shown with B-R vs. R-CHOP for all histological subtypes except for marginal-zone lymphoma (see Figure 2).



B-R=bendamustine plus rituximab; R-CHOP=Chop plus rituximab

Figure 2: Progression-free survival in histological subtypes of follicular lymphoma (A), mantle-cell lymphoma (B), marginal-zone lymphoma (C), and Waldenstrom's macroglobulinaemia (D)

The improvement in progression-free survival with B-R was independent of age, concentration of lactate dehydrogenase (LDH), and FLIPI score (Table 3). Overall survival did not differ between the two treatment groups.

The rate of overall response did not differ between the treatment groups (93% for B-R vs. 91% for R-CHOP); however the rate of complete response was significantly increased in patients in the B-R group (104 [40%] vs. 76 [30%]; *p*=0.021).

Table 3: Exploratory subgroup analysis to assess the PFS benefit of B-R vs. R-CHOP

	HR (95% CI)	***p* value**
Age (years)		
≤ 60 (n=199)	0.52 (0.33-0.79)	0.002
> 60 (n=315)	0.62 (0.45-0.84)	0.002
LDH concentration		
Normal (n=319)	0.48 (0.34-0.67)	< 0.0001
Elevated (n=184)	0.74 (0.50-1.08)	0.118
FLIPI subgroup		
Favourable (0-2 risk factors; n=143)	0.56 (0.31-0.98)	0.043

Unfavourable (3-5 risk factors; n=127)	0.63 (0.38-1.04)	0.068

PFS=progression-free survival; LDH=lactate dehydrogenase; FLIPI=Follicular Lymphoma International Prognostic Index; HR=hazard ratio.

Relapsed/Refractory NHL

The efficacy of RIBOMUSTIN was evaluated in a single arm study (SDX-105-03) 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 RIBOMUSTIN 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 tumour 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 4.

Table 4: Efficacy data for progressing NHL* reported in study SDX-105-03

	RIBOMUSTIN (N=100)
Response Rate (%)	
Overall response rate (CR+CRu+PR)	75 (p<0.0001)
(95% CI)	(65.34,83.12)
Complete response (CR)	14
Complete response unconfirmed (CRu)	3
Partial response (PR)	58
Duration of Response (DR)	
Median, weeks	40 weeks

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.

Progression-free survival (PFS), a secondary endpoint in this study, was comparable across all patient groups defined by baseline characteristics (Table 5). The median PFS was 72 weeks in patients without previous alkylator therapy, and 51 weeks in patients who were sensitive to the previous alkylator therapy or chemotherapy. In the patients who had received previous radio-immunotherapy, the PFS was 53 weeks. Disease characteristics at baseline (FLIPI risk category, number of lymph nodal sites, or bulky disease) did not markedly affect duration of PFS.

Table 5: Progression-Free Survival by Baseline Characteristics

Response/Baseline Characteristics	**RIBOMUSTIN (N=100)** **Median, weeks (95% CI)**
Progression Free Survival	40.3 (35.0,51.9)
Best response	
Complete response (n=14)	51.1 (46.3, 56.7)
Unconfirmed complete response (n=3)	64.9 (35.0, NA)
Partial response (n=58)	42.3 (35.9, 53.3)
Previous alkylator therapy	
With previous alkylator therapy (n=91)	36.3 (33.4, 51.1)
Without previous alkylator therapy (n=9)	71.6 (36.6, 71.6)
Sensitivity to last alkylator therapy	
Sensitive (n=51)	51.1 (36.3, 56.7)
Refractory (n=36)	32.7 (19.1, 52.3)
Unknown (n=10)	30.0 (20.6, 35.0)
Sensitivity to last chemotherapy therapy	
Sensitive (n=51)	51.1 (39.0, 56.7)
Refractory (n=36)	32.7 (19.1, 52.3)
Unknown (n=12)	30.1 (20.6, 42.4)
Number of previous chemotherapy courses	
≤3 courses (n=92)	42.4 (35.0, 52.3)
>3 courses (n=8)	30.1 (24.3, 35.9)
Previous radio-immunotherapy	
With previous radio-immunotherapy (n=24)	53.3 (34.7, 71.6)
Without previous radio-immunotherapy (n=76)	39.0 (34.0, 51.1)
Follicular Lymphoma International Prognostic Index (risk category)	

Low risk (n=18)	40.3 (32..7, 51.9)
Intermediate risk (n=26)	39.0 (30.1, NA)
High risk (n=18)	35.6 (27.4, 54.1)
Number of lymph nodal sites	
≤4 involved lymph nodes (n=52)	40.3 (32.0, 51.9)
>4 involved lymph nodes (n=48)	46.3 (34.0, 54.1)
Bulky disease at baseline	
Lymph nodes <10 cm (n=89)	42.3 (35.0, 51.9)
Lymph nodes ≥10 cm (n=8)	40.3 (6.1, NA)

CI = confidence interval; NA = not applicable.

INDICATIONS

First-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (Binet stage B or C). Efficacy relative to first-line therapies other than chlorambucil has not been established.

Previously untreated indolent CD20-positive, stage III-IV Non-Hodgkin's lymphoma, in combination with rituximab.

Previously untreated CD20-positive, stage III-IV Mantle Cell Lymphoma in combination with rituximab, in patients ineligible for autologous stem cell transplantation.

Relapsed/Refractory indolent Non-Hodgkin's lymphoma.

CONTRAINDICATIONS

RIBOMUSTIN is contraindicated in patients with:

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- Severe hepatic impairment (serum bilirubin > 3.0 mg/dL)
- Jaundice
- Severe bone marrow suppression and severe blood count alteration (leukocyte and/or platelet values dropped to < $3x10^9$/L or <$75x10^9$/L, respectively)
- Major surgery less than 30 days before start of treatment
- Infections, especially involving leukocytopaenia
- Yellow fever vaccination
- RIBOMUSTIN is also contraindicated during breast-feeding.

PRECAUTIONS

When considering combination treatment with rituximab, please consult the Product Information for rituximab and consider this in conjunction with the information provided below.

Myelosuppression

Patients treated with RIBOMUSTIN may experience bone marrow failure. In the event of treatment-related myelosuppression, leukocytes, platelets, haemoglobin, and neutrophils must be monitored at least weekly. Prior to the initiation of the next cycle of therapy, the following parameters are recommended: Leukocyte and/or platelet values > $4x10^9$/L or > $100x10^9$/L, respectively. Treatment should not be started if leukocyte and/or platelet values drop to < $3x10^9$/L or < $75x10^9$/L, respectively.

RIBOMUSTIN should not be used during severe bone marrow suppression and severe blood count alterations (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Infections

Infection, including pneumonia and sepsis, has been reported. In rare cases, infection has been associated with hospitalisation, septic shock and death. Patients with neutropaenia and/or lymphopaenia following treatment with bendamustine hydrochloride are more susceptible to infections.

Patients with myelosuppression following bendamustine hydrochloride treatment should be advised to contact a physician if they have symptoms or signs of infection, including fever or respiratory symptoms.

Skin Reactions

A number of skin reactions have been reported. These events have included rash, toxic skin reactions and bullous exanthema. Some events occurred when bendamustine hydrochloride was given in combination with other anticancer agents, so the precise relationship is uncertain. Where skin reactions occur, they may be progressive and increase in severity with further treatment. If skin reactions are progressive, RIBOMUSTIN should be withheld or discontinued. For severe skin reactions where a relationship to bendamustine hydrochloride is suspected, treatment should be discontinued.

Patients with Cardiac Disorders

During treatment with RIBOMUSTIN the concentration of potassium in the blood must be closely monitored and potassium supplement must be given when K^+ <3.5 mEq/l, and ECG measurement must be performed.

Nausea, vomiting

An antiemetic may be given for the symptomatic treatment of nausea and vomiting.

Tumour Lysis Syndrome

Tumour lysis syndrome associated with RIBOMUSTIN treatment has been reported in patients in clinical trials. The onset tends to be within 48 hours of the first dose of RIBOMUSTIN and, without intervention, may lead to acute renal failure and death. Preventive measures include adequate volume status, close monitoring of blood chemistry, particularly potassium and uric acid levels. The use of allopurinol during the first one to two weeks of RIBOMUSTIN therapy can be considered but not necessarily as standard. However, there have been a few cases of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Necrolysis reported when bendamustine and allopurinol are concomitantly administered.

Infusion Reactions and Anaphylaxis

Infusion reactions to bendamustine hydrochloride have occurred in clinical trials. Symptoms are generally mild and include fever, chills, pruritus and rash. In rare instances severe anaphylactic and anaphylactoid reactions have occurred. Patients must be asked about symptoms suggestive of infusion reactions after their first cycle of therapy. Measures to prevent severe reactions, including antihistamines, antipyretics and corticosteroids must be considered in subsequent cycles in patients who have previously experienced infusion reactions.

Patients who experienced Grade 3 or worse allergic-type reactions were typically not re-challenged.

Extravasation

An extravasal injection should be stopped immediately. The needle should be removed after a short aspiration. Thereafter the affected area of tissue should be cooled. The arm should be elevated. Additional treatments like the use of corticosteroids are not of clear benefit

Other Malignancies

There are reports of secondary tumours, including myelodysplastic syndrome, myeloproliferative disorders, acute myeloid leukaemia and bronchial carcinoma. The association with bendamustine therapy has not been determined.

Effects on Fertility

No fertility studies have been conducted in animals. However, results from toxicity studies in rats and dogs indicate the potential of bendamustine to impair male reproductive function and fertility. Testicular atrophy was seen in dogs that received ≥1.65 mg/kg IV bendamustine, while at higher doses (6.6 mg/kg IV to dogs and ≥40 mg/kg/day PO to rats), reduced spermatogenesis was seen. Estimated exposures at the no-effect level were subclinical in dogs and similar to the clinical exposure in rats. Advice on conservation of sperm should be sought prior to treatment because of the possibility of irreversible infertility due to therapy with RIBOMUSTIN

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

Use in Pregnancy

Category D

There are insufficient data from the use of RIBOMUSTIN in pregnant women. Bendamustine was shown to be embryo/feto-lethal and teratogenic in animal studies. Single intra-peritoneal doses of bendamustine to pregnant mice (210 mg/m2) and rats (60 mg/m2) during the period of organogenesis, resulted in embryo-foetal lethality, decreased foetal body weights and an increase in foetal skeletal and visceral malformations (cleft palate, turricephaly, rib malformations and spinal deformities, and hepatic or intestinal ectopia).

During pregnancy RIBOMUSTIN should not be used unless clearly necessary. The mother should be informed about the risk to the foetus. If treatment with RIBOMUSTIN is absolutely necessary during

pregnancy or if pregnancy occurs during treatment, the patient should be informed about the risks for the unborn child and be monitored carefully. The possibility of genetic counselling should be considered.

Women of childbearing potential must use effective methods of contraception both before and during RIBOMUSTIN therapy.

Men being treated with RIBOMUSTIN are advised not to father a child during and for up to 6 months following cessation of treatment. Advice on conservation of sperm should be sought prior to treatment because of the possibility of irreversible infertility due to therapy with RIBOMUSTIN.

Use in Lactation

It is not known whether bendamustine passes into the breast milk, therefore, bendamustine is contraindicated during breast-feeding (see **CONTRAINDICATIONS**). Breast-feeding must be discontinued during treatment with bendamustine.

Paediatric Use

There is no experience in children and adolescents with RIBOMUSTIN.

Genotoxicity

Bendamustine was mutagenic in the bacterial mutation assay and clastogenic in *in vitro* (human lymphocytes) and in vivo (rat micronucleus test) studies.

Carcinogenicity

After 4 daily intra-peritoneal or oral doses of bendamustine to female mice, drug-related tumours appeared during the life-time follow-up period — peritoneal sarcoma in mice that received intra-peritoneal doses (≥50 mg/kg/day or 150 mg/m2), and pulmonary adenomas and mammary carcinomas in mice that received oral doses (250 mg/kg/day).

Effects of Ability to Drive and Use Machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, somnolence has been reported during treatment with RIBOMUSTIN (see ADVERSE EFFECTS). Patients should be instructed that if they experience these symptoms they should avoid potentially hazardous tasks such as driving and using machines.

INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES

No *in-vivo* interaction studies have been performed.

When RIBOMUSTIN is combined with myelosuppresive agents, the effect of RIBOMUSTIN and/or the co-administered medicinal products on the bone marrow may be potentiated. Any treatment reducing the patient's performance status or impairing bone marrow function can increase the toxicity of RIBOMUSTIN.

Combination of RIBOMUSTIN with cyclosporine or tacrolimus may result in excessive immunosuppression with risk of lymphoproliferation.

Cytostatics can reduce antibody formation following live-virus vaccination and increase the risk of infection which may lead to fatal outcome. This risk is increased in subjects who are already immunosuppressed by their underlying disease.

Bendamustine metabolism involves cytochrome P450 (CYP) 1A2 isoenzyme (see **Pharmacokinetics**). Therefore, potential for interaction with CYP1A2 inhibitors such as fluvoxamine, ciprofloxacin, acyclovir, cimetidine exists. Based on *in vitro* data, bendamustine is not likely to inhibit metabolism via CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1, or 3A4/5, or to induce metabolism of substrates of cytochrome P450 enzymes.

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. Inhibitors of these transporters may increase the plasma concentration of bendamustine.

ADVERSE EFFECTS

Clinical Trials Data

Chronic Lymphocytic Lymphoma:

The following tables describe the safety results reported in study 02CLLIII of 161 previously-untreated patients with Binet Stage B or C CLL requiring treatment.

Table 6: Adverse events occurring in at least 5% of patients in either treatment group by system organ class and preferred term – safety population

System Organ Class Preferred Term	BEN (N = 161)	CLB (N=151)	Total (N=312)
Blood & lymphatic system disorders			
Neutropaenia	44 (27.3%)	21 (13.9%)	65 (20.8%)
Thrombocytopaenia	40 (24.8%)	31 (20.5%)	71 (22.8%)
Anaemia	35 (21.7%)	21 (13.9%)	56 (17.9%)
Leukopaenia	28 (17.4%)	5 (3.3%)	33 (10.6%)
Lymphopaenia	10 (6.2%)	1 (0.7%)	11 (3.5%)
Gastrointestinal disorders			
Nausea	31 (19.3%)	21 (13.9%)	52 (16.7%)
Vomiting	25 (15.5%)	10 (6.6%)	35 (11.2%)
Diarrhoea	16 (9.9%)	6 (4.0%)	22 (7.1%)
General disorders & administration site conditions	40 (24.8%) 14 (8.7%)		

Pyrexia	14 (8.7%)	8 (5.3%)	48 (15.4%)
Asthenia	9 (5.6%)	7 (4.6%)	21 (6.7%)
Fatigue		7 (4.6%)	21 (6.7%)
Chills		2 (1.3%)	11 (3.5%)
Immune system disorders			
Hypersensitivity	8 (5.0%)	3 (2.0%)	11 (3.5%)
Infections & infestations			
Nasopharyngitis	11 (6.8%)	11 (7.3%)	22 (7.1%)
Infection	10 (6.2%)	2 (1.3%)	12 (3.8%)
Investigations			
Weight decreased	9 (5.6%)	5 (3.3%)	14 (4.5%)
Metabolism & nutrition disorders			
Hyperuricaemia	12 (7.5%)	2 (1.3%)	14 (4.5%)
Respiratory, thoracic & mediastinal disorders			
Cough	10 (6.2%)	7 (4.6%)	17 (5.4%)
Skin & subcutaneous tissue disorders			
Rash	15 (9.3%)	7 (4.6%)	22 (7.1%)
Pruritus	8 (5.0%)	4 (2.6%)	12 (3.8%)

Note: Patients are counted only once in each preferred term category and only once in each system organ class. Within each system organ class preferred terms were sorted descending according the frequency in the BEN group.

A total of 50 patients had 60 serious adverse events. Most frequently occurring serious adverse events in the bendamustine group were hypersensitivity and pneumonia (each with 3 patients) and anaemia, vomiting, pyrexia and tumour lysis syndrome (each with 2 patients). Most frequent documented serious adverse event in the chlorambucil group was herpes zoster (with 2 patients). All other events were documented only once by patient.

Table 7: Serious adverse events by system organ class and preferred term – safety population

System Organ Class **Preferred Term**	**BEN** **(N=161)**	**CLB** **(N=151)**	**Total** **(N=312)**
Blood & lymphatic system disorders	**5 (3.1%)**	**1 (0.7%)**	**6 (1.9%)**
Anaemia	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)

Anaemia haemolytic autoimmune	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Autoimmune thrombocytopenia	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Haemolysis	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Pancytopaenia	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Haemolytic anaemia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Cardiac disorders	**1 (0.6%)**	**1 (0.7%)**	**2 (0.6%)**
Myocardial infarction	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Cardiac failure	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Eye disorders	**1 (0.6%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.3%)**
Retinal detachment	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Gastrointestinal disorders	**2 (1.2%)**	**2 (1.3%)**	**4 (1.3%)**
Vomiting	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Abdominal pain	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Retroperitoneal haematoma	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
General disorders & administration site conditions	**4 (2.5%)**	**1 (0.7%)**	**5 (1.6%)**
Pyrexia	2 (1.2%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
Chest pain	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
General physical health deterioration	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Hepatobiliary disorders	**1 (0.6%)**	**1 (0.7%)**	**2 (0.6%)**
Gallbladder pain	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Hepatic lesion	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Immune system disorders	**3 (1.9%)**	**1 (0.7%)**	**4 (1.3%)**
Hypersensitivity	3 (1.9%)	1 (0.7%)	4 (1.3%)
Infections & infestations	**7 (4.3%)**	**7 (4.6%)**	**14 (4.5%)**
Pneumonia	3 (1.9%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
Herpes zoster	1 (0.6%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
Infection	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Respiratory tract infection	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Sepsis	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Acarodermatitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Hepatitis B	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)

Meningitis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Pneumonia bacterial	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Injury, poisoning & procedural complications	**0 (0.0%)**	**1 (0.7%)**	**1 (0.3%)**
Head injury	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Metabolism & nutrition disorders	**1 (0.6%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.3%)**
Dehydration	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Musculoskeletal & connective tissue disorders	**1 (0.6%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.3%)**
Sacral pain	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Neoplasms benign, malignant & unspecified (incl cysts & polyps)	**3 (1.9%)**	**0 (0.0%)**	**3 (1.0%)**
Tumour lysis syndrome	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Lung neoplasm	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Nervous system disorders	**1 (0.6%)**	**1 (0.7%)**	**2 (0.6%)**
Paraplegia	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Neuralgia	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Reproductive system & breast disorders	**1 (0.6%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.3%)**
Epididymitis	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Respiratory, thoracic & mediastinal disorders	**2 (1.2%)**	**3 (2.0%)**	**5 (1.6%)**
Lung infiltration	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Pleural effusion	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Epistaxis	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Laryngeal oedema	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Pulmonary embolism	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Skin & subcutaneous tissue disorders	**1 (0.6%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.3%)**
Urticaria	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Surgical & medical procedures	**1 (0.6%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.3%)**
Cardiovascular event prophylaxis	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Vascular disorders	**2 (1.2%)**	**3 (2.0%)**	**5 (1.6%)**
Phlebitis	1 (0.6%)	1 (0.7%)	2 (0.6%)
Vasculitis	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

Arterial occlusive disease	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
Haemorrhage	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)

Note: Patients are counted only once in each preferred term category and only once in each system organ class. Within each system organ class preferred terms were sorted descending according the frequency in the BEN group.

Number of adverse events possible, probable or definite related to the study medication (including missing relationship) was higher in the bendamustine arm than in the chlorambucil arm. Especially blood and lymphatic system disorders, gastrointestinal disorders and pyrexia occurred more frequently under bendamustine than under chlorambucil.

Table 8: Drug related adverse events by CTC category in at least 5% of patients in either treatment group by system organ class and preferred term – safety population

System Organ Class **Preferred Term**	**BEN** **(N=161)**	**CLB** **(N=151)**	**Total** **(N=312)**
Blood & lymphatic system disorders			
Neutropaenia	43 (26.7%)	21 (13.9%)	64 (20.5%)
Thrombocytopaenia	37 (23.0%)	27 (17.9%)	64 (20.5%)
Anaemia	28 (17.4%)	15 (9.9%)	43 (13.8%)
Leukopaenia	28 (17.4%)	5 (3.3%)	33 (10.6%)
Lymphopaenia	10 (6.2%)	1 (0.7%)	11 (3.5%)
Gastrointestinal disorders			
Nausea	31 (19.3%)	21 (13.9%)	52 (16.7%)
Vomiting	24 (14.9%)	9 (6.0%)	33 (10.6%)
Diarrhoea	13 (8.1%)	4 (2.6%)	17 (5.4%)
General disorders & administration site conditions			
Pyrexia			
Asthenia	34 (21.1%)	3 (2.0%)	37 (11.9%)
Fatigue	12 (7.5%)	7 (4.6%)	19 (6.1%)
Chills	10 (6.2%)	4 (2.6%)	14 (4.5%)
	8 (5.0%)	2 (1.3%)	10 (3.2%)
Infections & infestations			
Infection	8 (5.0%)	1 (0.7%)	9 (2.9%)
Metabolism & nutrition disorders			

Hyperuricaemia	9 (5.6%)	1 (0.7%)	9 (2.9%)
Skin & subcutaneous tissue disorders			
Rash	13 (8.1%)	5 (3.3%)	18 (5.8%)

Note: Patients are counted only once in each preferred term category and only once in each system organ class.

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

Results from the NHL1-2003 Clinical Trial in Patients with Previously Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma:

Tables 9 and 10 describe safety data from the NHL1-2003 study with previously untreated advanced indolent NHL who received RIBOMUSTIN IV (90 mg/m^2) in combination with rituximab (375 mg/m^2).

Adverse event data provided below is based on published data and is therefore limited in nature.

Table 9: Haematological toxic events in patients receiving at least one dose of study treatment

	Grade 1		**Grade 2**		**Grade 3**		**Grade 4**		**Grade 3–4**	
	R-CHOP	B-R	R-CHOP	B-R	R-CHOP	B-R	R-CHOP	B-R	R-CHOP	B-R
Leucocytopaenia	13 (5%)	52 (19%)	39 (15%)	80 (30%)	110 (44%)	85 (32%)	71 (28%)	13 (5%)	181 (72%)*	98 (37%)*
Neutropaenia	6 (2%)	30 (11%)	19 (8%)	61 (23%)	70 (28%)	53 (20%)	103 (41%)	24 (9%)	173 (69%)*	77 (29%)*
Lymphocytopaenia	12 (5%)	14 (5%)	72 (29%)	38 (14%)	87 (35%)	122 (46%)	19 (8%)	74 (28%)	106 (43%)	196 (74%)
Anaemia	115 (46%)	102 (38%)	84 (33%)	44 (16%)	10 (4%)	6 (2%)	2 (<1%)	2 (<1%)	12 (5%)	8 (3%)
Thrombocytopaenia	89 (35%)	104 (39%)	20 (8%)	19 (7%)	11 (4%)	15 (6%)	5 (2%)	2 (<1%)	16 (6%)	13 (5%)

BR=bendamustine plus rituximab; R-CHOP=CHOP plus rituximab; *p<0.0001 between groups.

Table 10: All grades of non-haematological toxic events in patients receiving at least one dose of study treatment

	B-R (n=261)	**R-CHOP (n=253)**	***p* value**
Alopecia	0	245 (100%)*	<0.0001

Paraesthesia	18 (7%)	73 (29%)	<0.0001
Stomatitis	16 (6%)	47 (19%)	<0.0001
Skin (erythema)	42 (16%)	23 (9%)	0.024
Skin (allergic reaction)	40 (15%)	15 (6%)	0.0006
Infectious episodes	96 (37%)	127 (50%)	0.0025
Sepsis	1 (<1%)	8 (3%)	0.019

B-R=bendamustine plus rituximab; R-CHOP=CHOP plus rituximab.

* Includes only patients who received three or more cycles

Relapsed/Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma

Table 11 lists adverse events occurring in at least 5% of patients in study SDX-105-03.

Table 11: Adverse events occurring in at least 5% of patients by preferred term

	Number (%) of patients*
System organ class **Preferred term**	**Bendamustine** **(N=100)**
Patients reporting at least 1 AE	**100 (100)**
Blood & lymphatic system disorder	
Neutropaenia	45 (45)
Anaemia	37 (37)
Thrombocytopaenia	36 (36)
Leukopenia	16 (16)
Febrile neutropaenia	6 (6)
Cardiac disorders	
Tachycardia	5 (5)
Gastrointestinal disorders	
Nausea	77 (77)
Diarrhoea	42 (42)
Vomiting	40 (40)
Constipation	31 (31)
Stomatitis	21 (21)

Abdominal pain	14 (14)
Gastro oesophageal reflux disease	11 (11)
Dyspepsia	14 (14)
Dry mouth	9 (9)
Abdominal pain upper	5 (5)
General disorders & administration site conditions	
Fatigue	64 (64)
Pyrexia	36 (36)
Oedema peripheral	14 (14)
Chills	14 (14)
Asthenia	13 (13)
Pain	9 (9)
Infusion site pain	7 (7)
Thirst	6 (6)
Catheter site pain	5 (5)
Infections & infestations	
Herpes zoster	12 (12)
Urinary tract infection	11 (11)
Nasopharyngitis	9 (9)
Upper respiratory tract infection	9 (9)
Pneumonia	9 (9)
Sinusitis	8 (8)
Oral candidiasis	6 (6
Herpes simplex	6 (6)
Cytomegalovirus infection	5 (5)
Investigations	
Weight decreased	20 (20)
Blood creatinine increased	5 (5)

Metabolism & nutrition disorders	
Anorexia	24 (24)
Dehydration	15 (15)
Decreased appetite	12 (12)
Hypokalaemia	11 (11)
Hypomanesaemia	5 (5)
Musculoskeletal & connective tissue disorders	
Back pain	13 (13)
Pain in extremity	6 (6)
Arthralgia	6 (6)
Bone pain	5 (5)
Myalgia	5 (5)
Nervous system disorders	
Headache	21 (21)
Dizziness	15 (15)
Dysgeusia	11 (11)
Psychiatric disorders	
Insomnia	15 (15)
Anxiety	8 (8)
Depression	5 (5)
Respiratory, thoracic & mediastinal disorders	
Dyspnoea	17 (17)
Cough	16 (16)
Pharyngolaryngeal pain	10 (10)
Nasal congestion	5 (5)
Skin & subcutaneous tissue disorders	
Rash	15 (15)
Dry skin	7 (7)
Pruritus	6 (6)

Hyperhidrosis	5 (5)
Vascular disorders	
Hypotension	8 (8)

* Patients are counted only once for each arm

The data described below reflect exposure to RIBOMUSTIN in 176 patients with indolent B-cell NHL treated in two single-arm studies (SDX-105-03 and SDX-105-01).

The adverse reactions occurring in at least 5% of the NHL patients, regardless of severity, are shown in Table 12.

Table 12: Non-haematological ADRs occurring in at least 5% of NHL patients treated with RIBOMUSTIN by system organ class and preferred term

	Number (%) of patients*	
System organ class **Preferred term**	**All Grades**	**Grade 3 / 4**
Total number of patients with at least 1 ADR	176 (100)	94 (53)
Cardiac disorders		
Tachycardia	13 (7)	0
Gastrointestinal disorders		
Nausea	132 (75)	7 (4)
Vomiting	71 (40)	5 (3)
Diarrhoea	65 (37)	6 (3)
Constipation	51 (29)	1 (<1)
Stomatitis	27 (15)	1 (<1)
Abdominal pain	22 (13)	2 (1)
Dyspepsia	20 (11)	0
Gastro oesophageal reflux disease	18 (10)	0
Dry moth	15 (9)	1 (<1)
Abdominal pain upper	8 (5)	0
Abdominal distension	8 (5)	0

General disorders & administration site conditions		
Fatigue	101 (57)	19 (11)
Pyrexia	59 (34)	3 (2)
Chills	24 (14)	0
Oedema 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 & 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 neutropaenia	11 (6)	11 (6)
Oral candidiasis	11 (6)	2 (1)
Nasopharyngitis	11 (6)	0
Investigations		
Weight decreased	31 (18)	3 (2)
Metabolism & nutrition disorders		
Anorexia	40 (23)	3 (2)
Dehydration	24 (14)	8 (5)
Decreased appetite	22 (13)	1 (<1)
Hypokalaemia	15 (9)	9 (5)
Musculoskeletal & 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 & mediastinal disorders		
Cough	38 (22)	1 (<1)
Dyspnoea	28 (16)	3 (2)
Pharyngolaryngeal pain	14 (8)	1 (<1)
Wheezing	8 (5)	0
Nasal congestion	8 (5)	0
Skin & 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.

Haematologic toxicities, based on laboratory values and CTC grade, in NHL patients treated in both single arm studies combined are described in Table 11. 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 hyperglycaemia (3%), elevated creatinine (2%), hyponatraemia (2%), and hypocalcaemia (2%).

Table 13: Incidence of haematology laboratory abnormalities in patients who received RIBOMUSTIN in the NHL studies

	Percent of patients	
Haematology variable	**All Grades**	**Grade 3 / 4**
Lymphocytes decreased	99	94
Leukocytes decreased	94	56
Haemoglobin 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 RIBOMUSTIN. The most common serious adverse reactions occurring in 5% of patients were febrile neutropaenia 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, tumour lysis syndrome and infusion reactions (see **PRECAUTIONS**). Adverse reactions occurring less frequently but possibly related to RIBOMUSTIN treatment were haemolysis, dysgeusia/taste disorder, atypical pneumonia, sepsis, *Herpes zoster*, erythema, dermatitis, and skin necrosis.

Post Marketing Experience

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

Skin reactions including Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Necrolysis have occurred when RIBOMUSTIN was administered concomitantly with allopurinol and other medications known to cause these syndromes (see **PRECAUTIONS – Tumour Lysis Syndrome**).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous infusion over 30 - 60 minutes (see **Special Precautions for Disposal and Handling**).

Infusion must be administered under the supervision of a physician qualified and experienced in the use of chemotherapeutic agents.

Poor bone marrow function is related to increased chemotherapy-induced haematological toxicity. Treatment should not be started if leukocyte and/or platelet values drop to < $3x10^9$/L or < $75x10^9$/L, respectively (see **PRECAUTIONS - Myelosuppresion**).

Monotherapy for chronic lymphocytic leukaemia

100 mg/m² body surface area bendamustine hydrochloride on days 1 and 2; every 4 weeks, for up to 6 cycles.

Monotherapy for indolent non-Hodgkin's lymphomas refractory to rituximab

120 mg/m² body surface area bendamustine hydrochloride on days 1 and 2; every 3 weeks, for at least 6 to 8 cycles (maximum 8 cycles).

Combination therapy with rituximab for first-line non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma

90 mg/m^2 on days 1 and 2 of a 4-week cycle for up to 6 cycles.

Treatment should be terminated or delayed if leukocyte and/or platelet values dropped to < $3x10^9$/L or < $75x10^9$/L, respectively. Treatment can be continued after leukocyte values have increased to > $4x10^9$/L and platelet values to > $100x10^9$/L.

The leukocyte and platelet nadir is reached after 14-20 days with regeneration after 3-5 weeks. During therapy free intervals strict monitoring of the blood count is recommended (see **PRECAUTIONS**).

In case of non-haematological toxicity dose reductions have to be based on the worst CTC grades in the preceding cycle. A 50% dose reduction is recommended in case of CTC Grade 3 toxicity. An interruption of treatment is recommended in case of CTC Grade 4 toxicity. If the toxicity resolves and the previous dose is tolerated, the reduced dose may be increased again.

If a patient requires a dose modification the individually calculated reduced dose must be given on day 1 and 2 of the respective treatment cycle.

The powder for concentrate for solution for infusion has to be reconstituted with water for injection, diluted with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection and then administered by intravenous infusion. Aseptic technique is to be used.

1. Reconstitution

Reconstitute each vial of RIBOMUSTIN containing 25 mg bendamustine hydrochloride in 10 ml water for injection by shaking.

Reconstitute each vial of RIBOMUSTIN containing 100 mg bendamustine hydrochloride in 40 ml water for injection by shaking.

The reconstituted concentrate contains 2.5 mg bendamustine hydrochloride per ml and appears as a clear colourless solution.

No overfill is included.

2. Dilution

As soon as a clear solution is obtained (usually after 5-10 minutes) dilute the total recommended dose of RIBOMUSTIN immediately with 0.9% NaCl solution to produce a final volume of about 500 ml.

RIBOMUSTIN must be diluted with 0.9% NaCl solution and not with any other injectable solution.

3. Administration

The solution is administered by intravenous infusion over 30-60 min.

Hepatic impairment

On the basis of pharmacokinetic data, no dose adjustment is necessary in patients with mild hepatic impairment (serum bilirubin < 1.2 mg/dL). A 30% dose reduction is recommended in patients with moderate hepatic impairment (serum bilirubin 1.2 - 3.0 mg/dL).

No data is available in patients with severe hepatic impairment (serum bilirubin values of > 3.0 mg/dL) (see **CONTRAINDICATIONS**).

Renal impairment

On the basis of pharmacokinetic data, no dose adjustment is necessary in patients with a creatinine clearance of > 10 mL/min. Experience in patients with severe renal impairment is limited.

Paediatric Patients

There is no experience in children and adolescents with bendamustine.

Elderly Patients

There is no evidence that dose adjustments are necessary in elderly patients.

Special Precautions for Disposal and Handling

When handling RIBOMUSTIN, inhalation, skin contact or contact with mucous membranes should be avoided (wear gloves and protective clothes). Contaminated body parts should be carefully rinsed with water and soap, the eye should be rinsed with physiological saline solution. If possible it is recommended to work on special safety workbenches (laminar flow) with liquid impermeable, absorbing disposable foil. Pregnant personnel should be excluded from handling cytostatics.

The product is for single use in one patient only. Discard any residue. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

OVERDOSAGE

The maximum single dose of bendamustine received in clinical studies was 280 mg/m^2 body surface area.

Three out of the four patients treated with 280 mg/m^2 experienced ECG changes which were regarded as dose-limiting toxicities on days 7 and 21. These changes included prolonged QT (1 patient), displaced ST and T waves (2 patients) and left interior fascicle block (1 patient).

There is no specific antidote for bendamustine overdosage. Supportive therapy should be given when needed.

Refer to the Australian Poisons Information Centre for further information (telephone number: 131126).

PRESENTATION AND STORAGE CONDITIONS

RIBOMUSTIN is supplied in Type I brown glass vials of 26 ml or 60 ml with rubber stopper and an aluminum flip-off cap.

26 mL-vials contain 25 mg bendamustine hydrochloride; supplied in cartons containing 1 vial.

60 mL-vials contain 100 mg bendamustine hydrochloride; supplied in cartons containing 1 vial.

The vials are for single use only.

Not all presentations may be marketed.

Storage

Unopened vials: Store below 25°C. Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

The powder should be reconstituted immediately after opening of the vial. The reconstituted concentrate should be diluted immediately with 0.9% sodium chloride solution.

Reconstituted solution: To reduce microbiological hazard, use as soon as possible after reconstitution/preparation. If storage is necessary, hold at not more than 3.5 hours at 25 °C or at 2°-8°C for not more than 24 hours. From a microbiological point of view, the solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

NAME AND ADDRESS OF THE SPONSOR

JANSSEN-CILAG Pty Ltd

1-5 Khartoum Rd Macquarie Park NSW 2113 Australia

NZ Office: Auckland New Zealand

POISON SCHEDULE OF THE MEDICINE

Prescription Only Medicine (S4)

DATE OF FIRST INCLUSION IN THE AUSTRALIAN REGISTER OF THERAPEUTIC GOODS (THE ARTG)

30 June 2014

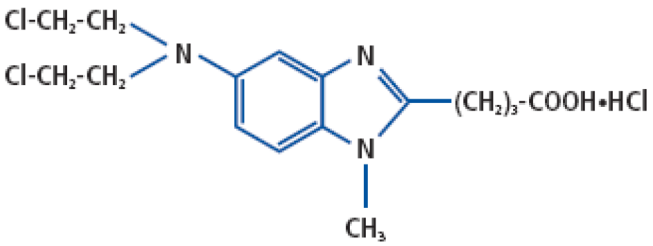
RIBOMUSTIN®

製品情報

医薬品の名称

ベンダムスチン塩酸塩

ベンダムスチン塩酸塩の化学構造を以下に示す。



$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2$•HCl　　MW：394.7　　CAS 登録番号：3543-75-7

ベンダムスチン塩酸塩の化学名は 1H-benzimidazole-2-butanoic acid, 5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1 methyl-, monohydrochloride である。

性状

RIBOMUSTIN は、注射剤用に濃縮した白色の結晶凍結乾燥粉末である。ベンダムスチンは室温で水に溶ける。10 mL（25 mg バイアル）または 40 mL（100 mg バイアル）の注射用水で溶解後、生理食塩水（0.9%）で希釈し、静脈内投与する。25 mg バイアルは、25 mg のベンダムスチン塩酸塩（ベンダムスチン 22.7 mg 相当量）および 30 mg のマンニトールを含有する。100 mg バイアルは、100 mg のベンダムスチン塩酸塩（ベンダムスチン 90.8 mg 相当量）および 120 mg のマンニトールを含有する。溶解液の pH は 2.5～3.5 である。

RIBOMUSTIN は、有効成分としてアルキル化剤のベンダムスチン塩酸塩を含有する。ベンダムスチン塩酸塩は、メクロレタミン基および酪酸置換基を有するベンゾイミダゾール複素環を含有する。

薬効薬理

薬力学

作用機序

ベンダムスチン塩酸塩は、特有の活性を有する抗腫瘍性アルキル化剤である。ベンダムスチン塩酸塩の抗腫瘍作用と殺細胞作用は、基本的にアルキル化による DNA 一本鎖および二本鎖の架橋結合に基づいている。この結果として、DNA マトリックスが機能し、DNA の合成と修復が阻害される。ベンダムスチンは静止細胞と分裂細胞の双方に対して活性を有する。

有効成分には、耐性機序が異なるヒト腫瘍細胞株との交差耐性が全くまたはほとんどない

と示されている。

ベンダムスチンの正確な作用機序は不明である。

薬物動態

吸収：ベンダムスチンの最高血漿中濃度は 30 分または 60 分間の持続投与終了後に得られ、その後本剤は血漿中から速やかに消失した。リツキシマブ抵抗性の低悪性度非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした臨床試験においてベンダムスチン 120 mg/m^2 を 60 分かけて単回持続投与したところ、本剤は、初期の急速な分布相に次いで緩やかな二次相、さらに長時間の消失相を特徴とする三相性に血漿中から消失した。同試験で、C_{max}（平均値 ± SD）は 5.6 ± 2.4 μg/mL、AUC_{inf}（平均値 ± SD）は 7.2 ± 3.8 μg•hr/mL であった。ベンダムスチンをヒトに静脈内持続投与して用量比例性を検討した試験はない。

分布：30 分間の静脈内持続投与後、中央コンパートメント分布容積は 19.3 L であった。急速静脈内投与後の定常状態濃度における分布容積は 15.8～20.5 L であった。

薬物の 95%超が血漿タンパク（主にアルブミン）と結合する。

代謝：ベンダムスチンの主要代謝経路は、モノヒドロキシベンダムスチンおよびジヒドロキシベンダムスチンへの加水分解である。肝代謝による N-デスメチルベンダムスチンおよびγ-ヒドロキシベンダムスチンの生成には、チトクロム P450（CYP）1A2 アイソエンザイムが関与している。ベンダムスチンのもう 1 つの主要代謝経路は、グルタチオン抱合である。

ベンダムスチンは、*in vitro* で CYP1A2、CYP2C9/10、CYP2D6、CYP2E1 および CYP3A4 を阻害しない。

排泄：12 例の被験者に 120 mg/m^2 を 30 分かけて静脈内持続投与した後の消失半減期 $t_{1/2\beta}$ は 28.2 分であった。12 例の被験者に 120 mg/m^2（体表面積）を 30 分かけて静脈内持続投与した後の平均総クリアランスは 639.4 mL/分であった。投与量の約 20%が 24 時間以内に尿中に排泄された。尿中排泄量は、モノヒドロキシベンダムスチン＞ベンダムスチン＞ジヒドロキシベンダムスチン＞酸化代謝物＞N-デスメチルベンダムスチンの順であった。胆汁中には、主に極性代謝物が排泄される。癌患者に[14C]標識ベンダムスチン塩酸塩を静脈内持続投与後の総放射能の平均排泄率は、Day 8（投与後 168 時間）まで収集したところ、放射化学的用量の約 76%であった。投与量の約半分（45.5%）は尿中、約 4 分の 1（25.2%）は糞便中に排泄された。

ベンダムスチン未変化体として尿中に排泄されたのは投与量の約 3.3%のみであり、尿中排泄はベンダムスチン未変化体の比較的主要な排泄経路ではないことが確認された。M3 および M4 として尿中に排泄されたのは用量の 1%未満、HP2 として尿中に排泄されたのは用量の 5%未満であった。

腎機能障害：人工透析患者を含むクレアチニンクリアランスが 10 mL/分超の患者において、C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{1/2\beta}$、分布容積およびクリアランスに関して、肝機能および腎機能が正常な患者との有意差は認められなかった。

肝障害：肝臓の腫瘍病変が 30～70%であり軽度肝障害（血清ビリルビン 1.2 mg/dL 未満）を有する患者において、薬物動態挙動の変化は認められず、C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{1/2\beta}$、分布容積およびクリアランスに肝機能および腎機能が正常な患者と比べて有意な差は認められなかった。ベンダムスチンの AUC および全身クリアランスは、血清ビリルビンと逆相関する。

腫瘍病変および血清ビリルビンによりまたはChild-Pugh分類により中等度から重度と診断された肝障害を有する患者では、評価されていない。

高齢被験者：薬物動態試験には、84歳までの被験者［65歳未満（n=30）；65～75歳（n=14）および75歳超（n=5）］を組み入れた。加齢に伴うベンダムスチンの薬物動態への影響は認められない。

臨床試験

慢性リンパ性白血病

RIBOMUSTINの安全性と有効性は、RIBOMUSTINとchlorambucilを比較する非盲検無作為化実薬対照多施設共同試験（02CLLIII）において評価された。この試験は、治療を要するBinet病期分類B期またはC期の未治療の慢性リンパ性白血病（CLL）患者319例を対象に実施された。患者組み入れ基準は、造血機能不全、B症状、巨大リンパ節腫脹による病勢の進行が速いまたは合併症リスクを有する患者とした。自己免疫性溶血性貧血または自己免疫性血小板減少症、リクター症候群または前リンパ球性白血病への移行を有する患者は試験から除外した。

RIBOMUSTIN投与群とchlorambucil投与群の患者集団における以下のベースライン特性は同等であった：年齢（中央値：63歳対66歳）、性別（男性：63%対61%）、Binet病期分類（Binet B期：72%対71%）、リンパ節腫脹（79%対82%）、脾腫大（77%対78%）、肝臓肥大（49%対45%）、過形成骨髄（80%対73%）、リンパ球数（平均68.9×10^9/L対62.4×10^9/L）。両投与群とも、患者の90%ではCLL（CD5、CD23、およびCD19またはCD20の一方または双方）の免疫表現型が確認された。患者の大部分はWHO Performance Status（PS）0（70%対65%）であった。PS 1の患者は27%対29%であった。

RIBOMUSTIN 100 mg/m^2を28日サイクルのDay 1および2に30分かけて静脈内投与する群またはchlorambucil 0.8 mg/kg（ブローカの標準体重）を28日サイクルのDay 1および15に経口投与する群に患者を無作為に割り付けた。

主要有効性評価項目である全奏効率および無増悪生存期間は、CLLのNCIワーキンググループ基準に基づき、事前に指定したアルゴリズムを用いて算出した。

本非盲検無作為化試験の結果から、RIBOMUSTIN群ではchlorambucil群と比較して全奏効率が高く、無増悪生存期間が長いことが示された。生存データは十分に得られていない。

独立評価委員会（ICRA）による審査は、本試験で最後の患者への投与が終了してから12ヵ月後に完了した。本フォローアップITT解析の結果を以下の表1に示す。

表1：ICRAに基づく全奏効率（02CLLIII試験のフォローアップデータのITT解析）

	RIBOMUSTIN **（N = 162）**	**Chlorambucil** **（N = 157）**	**p値**
奏効率 n（%）			
全奏効率	110 (67.9%)	48 (30.6%)	<0.0001

	RIBOMUSTIN （N = 162）	Chlorambucil （N = 157）	p 値
完全奏効（CR）*	50 (30.9%)	3 (1.9%)	-
結節部分奏効（nPR）**	17 (10.5%)	4 (2.5%)	-
部分奏効（PR）†	43 (26.5%)	41 (26.1%)	-
無増悪生存期間††			
中央値、月（95% CI）	21.6 (18.6; 31.0)	8.3 (5.9; 11.3)-	-
ハザード比（95% CI）	0.27 (0.17, 0.43)-		-

CI＝信頼区間

* 寛解が初めて認められてから 8 週間以上にわたり以下の基準がすべて満たされた場合は、CR と評価した。

- リンパ節腫大が触診で検出できなくなっている（X 線または超音波は任意）。
- 触診から肝腫大または脾腫の非存在が確認された。CT および超音波は任意とした。
- 疾患症状がない（B 症状）。
- 血球数：
  - リンパ球≦4.0×10^9/L
  - 好中球≧1.5×10^9/L
  - 血小板＞100×10^9/L
  - ヘモグロビン＞11 g/dL（輸血なし）
- 上記基準を満たしてから 8 週間後に骨髄生検（組織学および細胞学）を実施した。骨髄は、年齢に照らして少なくとも髄液細胞数が正常であり、リンパ球が 30%未満であることが必要とされる。

** nPR は、骨髄検体中のリンパ球が 30%未満であるが、限局性浸潤は引き続き示される CR と定義した。

† PR は、末梢血リンパ球数が投与前ベースライン値から 50%以上減少しており、リンパ節腫大（罹患したリンパ節の合計）の 50%以上減少または肝腫大および／または脾腫の 50%減少のいずれか一方、さらに次のいずれかの血液学的改善が認められることと定義した：好中球数 1.5×10^9/L 以上またはベースラインから 50%の改善、血小板数 100×10^9/L 超またはベースラインから 50%の改善、輸血せずにヘモグロビン 11 g/dL 超またはベースラインから 50%の改善が 8 週間以上にわたって認められること。

†† PFS は、無作為化から確定に至らなかった寛解後の病勢進行もしくは再発、または原因を問わない死亡までの期間と定義した。

リンパ節 1.5 cm 以下を確認するために画像検査が必要とされた場合、ベンダムスチン群と chlorambucil 群のいずれも、表 1 に示すより低い完全奏効となる。

02CLLIII 試験のフォローアップ報告書（ITT 解析）中の ICRA 基準に基づく投与群別の無増悪生存期間を図 1 に示す。

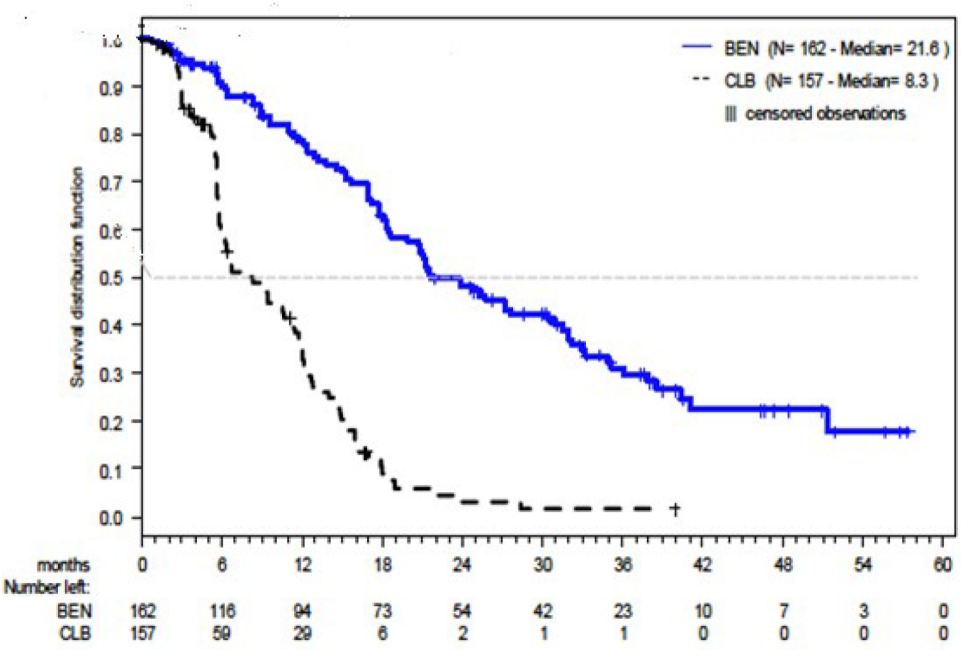


図 1：02CLLIII 試験のフォローアップ報告（ITT 解析）に関する ICRA 基準に基づく投与群別の無増悪生存期間

未治療の進行性低悪性度非ホジキンリンパ腫（NHL）およびマントル細胞リンパ腫（MCL）

第 III 相試験では、未治療の進行性低悪性度 NHL および MCL における RIBOMUSTIN の安全性と有効性を評価した。

NHL1-2003 試験は、549 例の患者を対象としたプロスペクティブ、第 III 相、多施設共同、無作為化（1:1）、非劣性、非盲検臨床試験であり、RIBOMUSTIN（90 mg/m^2）とリツキシマブ 375 mg/m^2 の併用投与が CHOP（Day 1 のシクロホスファミド 750 mg/m^2、ドキソルビシン 50 mg/m^2 およびビンクリスチン 1.4 mg/m^2 と、5 日間のプレドニゾン 100 mg/日による 3 週間ごとのサイクル）とリツキシマブ 375 mg/m^2 の併用投与に対して非劣性であることを確定するために実施した。各サイクルの Day 1 にリツキシマブを両投与群に投与した。投与は最大 6 サイクル実施した。
ベースラインの患者背景および患者特性を表 2 に要約する。

患者をリンパ腫の組織学的サブタイプ別に層別化し、事前に指定した無作為化リストに従って、ベンダムスチン静脈内投与（4 週間サイクルの Day 1 および 2 に 90 mg/m²）または CHOP（Day 1 のシクロホスファミド 750 mg/m^2、ドキソルビシン 50 mg/m^2 およびビンクリスチン 1.4 mg/m^2 と、5 日間のプレドニゾン 100 mg/日による 3 週間ごとのサイクル）を最大 6 サイクル実施する群に無作為に割り付けた。各サイクルの Day 1 には、両群の患者にリツキシマブ 375 mg/m²を投与した。病期 III または IV の低悪性度リンパ腫もしくはマントル細胞リンパ腫が新たに診断され、WHO PS 2 以下の 18 歳以上の患者を適格とした。患者および担当医師には投与群の割付を遮蔽化しなかった。主要評価項目は無増悪生存期間であり、非劣性の限界値は 10%とした。

表 2：NHL1-2003 試験におけるベースラインの患者特性および疾患特性の要約

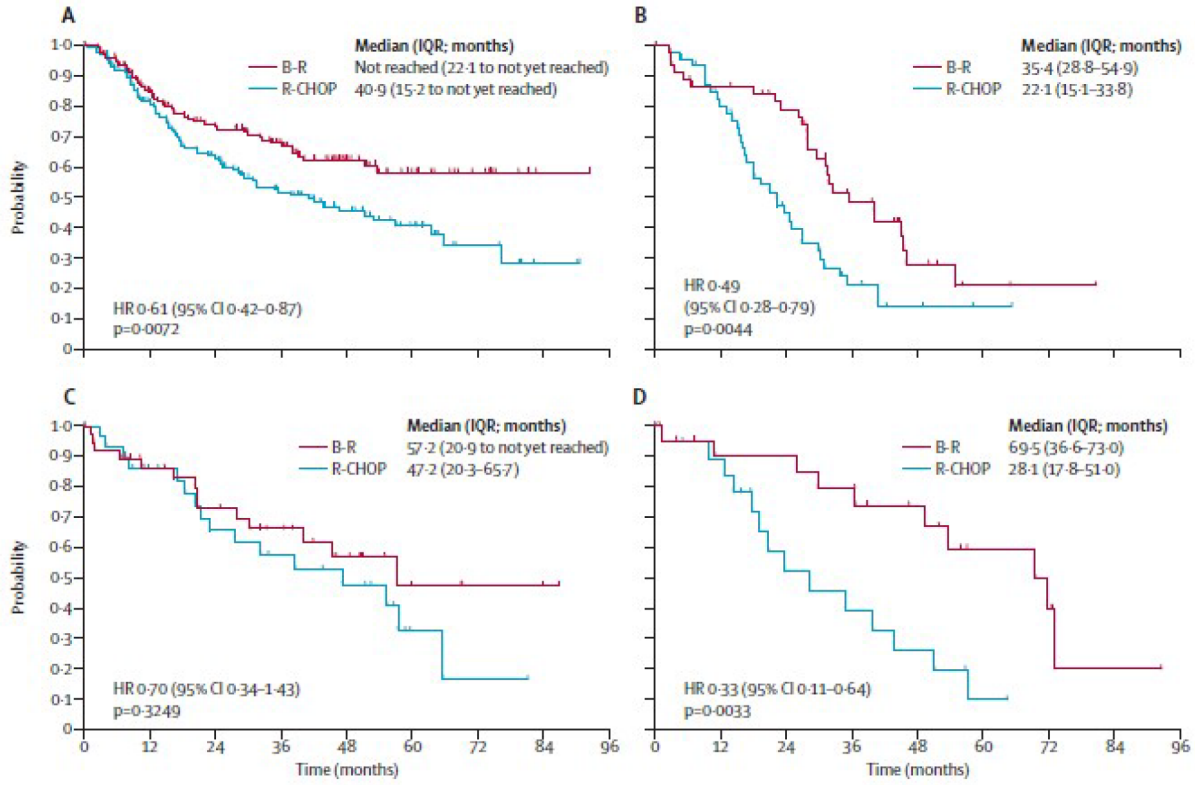
患者特性	B-R N=261	CHOP-R N=253
年齢（歳）	64 (34-83)	63 (31-82)
60 未満	94 (63%)	90 (36%)
61～70	107 (41%)	105 (42%)
70 超	60 (23%)	58 (23%)
病期		
II	9 (3%)	9 (4%)
III	50 (19%)	47 (19%)
IV	202 (77%)	197 (78%)
組織像		
濾胞性	139 (53%)	140 (55%)
マントル細胞	46 (18%)	48 (19%)
辺縁帯	37 (14%)	30 (12%)
リンパ形質細胞性*	22 (9%)	19 (8%)
小リンパ球性	10 (4%)	11 (4%)
低悪性度、分類不能	7 (3%)	5 (2%)
B 症状	100 (38%)	74 (29%)
罹患した骨髄	177 (68%)	170 (67%)
節外病変数 1 以上	212 (81%)	193 (76%)
LDH＞240 U/L	100 (38%)	84 (33%)
ß-2 ミクログロブリン中央値（mg/L）	2.6 (0.7-17.8)	2.4 (1.1-23.2)
全患者の予後グループ（IPI）		
危険因子 2 超	96 (37%)	89 (35%)
FLIPI による予後グループ		
低リスク（危険因子 0～1）	16/139 (12%)	26/140 (19%)
中リスク（危険因子 2）	57/139 (41%)	44/140 (31%)
予後不良（危険因子 3～5）	63/136 (46%)	64/134 (48%)

データは中央値（範囲）、n（%）または n/N（%）

B-R＝ベンダムスチン＋リツキシマブ；R-CHOP＝CHOP＋リツキシマブ；LDH＝乳酸脱水素酵素；IPI＝国際予後因子；FLIPI＝濾胞性リンパ腫の国際予後因子。*ワルデンストローム・マクログロブリン血症

フォローアップ中央値の 45 ヵ月間（IQR 25～57）での無増悪生存期間中央値は、ベンダムスチン＋リツキシマブ群の方が R-CHOP 群より有意に長かった（69.5 ヵ月間［26.1 は到達していない］対 31.2 ヵ月間［15.2～65.7］；ハザード比 0.58、95% CI 0.44～0.74；$p<0.0001$）。

B-R には、R-CHOP と比較して辺縁帯リンパ腫を除くすべての組織学的サブタイプにおいて無増悪生存期間の有意なベネフィットが示された（図 2 参照）。



B-R＝ベンダムスチン＋リツキシマブ；R-CHOP＝CHOP＋リツキシマブ

図 2：濾胞性リンパ腫（A）、マントル細胞リンパ腫（B）、辺縁帯リンパ腫（C）およびワルデンストローム・マクログロブリン血症（D）の組織学的サブタイプにおける無増悪生存期間

B-R による無増悪生存期間の改善は、年齢、乳酸脱水素酵素（LDH）濃度および FLIPI スコアにかかわらず認められた（表 3）。全生存期間に 2 投与群間の差は認められなかった。

全奏効率に投与群間の差は認められなかったが（B-R の 93%対 R-CHOP の 91%）、完全奏効率は B-R 群の患者で有意に上昇した（104［40%］対 76［30%］；*p*=0.021）。

表 3：B-R と R-CHOP の PFS ベネフィットを比較評価する探索的サブグループ解析

	HR（95% CI）	***p* 値**
年齢（歳）		
60 以下（n=199）	0.52 (0.33-0.79)	0.002
60 超（n=315）	0.62 (0.45-0.84)	0.002
LDH 濃度		
正常（n=319）	0.48 (0.34-0.67)	＜0.0001
上昇（n=184）	0.74 (0.50-1.08)	0.118
FLIPI サブグループ		
望ましい（危険因子 0～2；n=143）	0.56 (0.31-0.98)	0.043
望ましくない（危険因子 3～5；n=127）	0.63 (0.38-1.04)	0.068

PFS＝無増悪生存期間；LDH＝乳酸脱水素酵素；FLIPI＝濾胞性リンパ腫の国際予後因子；HR＝ハザード比

再発／治療抵抗性 NHL

RIBOMUSTIN の有効性は、リツキシマブまたはリツキシマブ含有レジメンを用いる治療中またはその 6 ヵ月以内に進行した 100 例の低悪性度 B 細胞 NHL 患者における単一群試験（SDX-105-03）で評価した。リツキシマブの初回投与（単剤療法）または最終投与（維持レジメンまたは併用療法）の 6 ヵ月以内に再発した患者を組み入れた。21 日投与サイクルの Day 1 および 2 にすべての患者に RIBOMUSTIN を用量 120 mg/m^2 で静脈内投与した。患者には最大 8 サイクルの投与を行った。

年齢中央値は 60 歳、65%が男性、95%はベースラインの WHO PS が 0 または 1 であった。主な腫瘍サブタイプは、濾胞性リンパ腫（62%）、びまん性小細胞型リンパ球性リンパ腫（21%）および辺縁帯リンパ腫（16%）であった。患者の 99%には化学療法施行歴があり、91%はアルキル化剤による前治療を受け、97%はリツキシマブの初回投与（単剤療法）または最終投与（維持レジメンまたは併用療法）の 6 ヵ月以内に再発していた。

表 4 に要約するとおり、有効性は盲検化独立審査委員会（IRC）による評価に基づいており、全奏効率（完全奏効＋未確認の完全奏効＋部分奏効）および寛解持続期間（DR）が含まれている。

表 4：SDX-105-03 試験で報告された進行性 NHL*の有効性データ

	RIBOMUSTIN （N=100）
奏効率（%）	
全奏効率（CR＋CRu＋PR）	75 (p<0.0001)
（95% CI）	(65.34, 83.12)
完全奏効（CR）	14
未確認完全奏効（CRu）	3
部分奏効（PR）	58
寛解持続期間（DR）	
中央値、週	40 週間

CI＝信頼区間

* IRC 評価は、変更後の国際ワーキンググループ奏効基準（IWG-RC）に基づいて実施した。

IWG-RC の変更により、CR のその他すべての基準を満たす患者で持続的な陽性骨髄が認められた場合は、PR としてスコアを付けるよう指定されている。骨髄検体の長さが 20 mm 以上である必要はなかった。

本試験の副次評価項目である無増悪生存期間（PFS）は、ベースライン特性別に規定したすべての患者間で同等であった（表 5）。PFS 中央値は、アルキル化剤による前治療を受けなかった患者が 72 週間、アルキル化剤による前治療または化学療法が有効であった患者が 51 週間であった。放射免疫療法の施行歴を有する患者の PFS は 53 週間であった。ベースラインの疾患特性（FLIPI リスクカテゴリー、リンパ節部位数、または巨大病変）は、PFS 期間に顕著な影響を及ぼさなかった。

表 5：ベースライン特性別の無増悪生存期間

奏効／ベースライン特性	RIBOMUSTIN（N=100） 中央値、週（95% CI）
無増悪生存期間	40.3 (35.0, 51.9)
最良効果	
完全奏効（n=14）	51.1 (46.3, 56.7)
未確認の完全奏効（n=3）	64.9 (35.0, NA)
部分奏効（n=58）	42.3 (35.9, 53.3)
アルキル化剤による前治療	
アルキル化剤による前治療を受けた患者（n=91）	36.3 (33.4, 51.1)
アルキル化剤による前治療を受けなかった患者（n=9）	71.6 (36.6, 71.6)
アルキル化剤による最後の療法の効果	
効果あり（n=51）	51.1 (36.3, 56.7)
治療抵抗性（n=36）	32.7 (19.1, 52.3)
不明（n=10）	30.0 (20.6, 35.0)
最後の化学療法の効果	
効果あり（n=51）	51.1 (39.0, 56.7)
治療抵抗性（n=36）	32.7 (19.1, 52.3)
不明（n=12）	30.1 (20.6, 42.4)
前化学療法のコース数	
3 コース以下（n=92）	42.4 (35.0, 52.3)
3 コース超（n=8）	30.1 (24.3, 35.9)
前放射免疫療法	
放射免疫療法を受けた患者（n=24）	53.3 (34.7, 71.6)
放射免疫療法を受けなかった患者（n=76）	39.0 (34.0, 51.1)
濾胞性リンパ腫の国際予後因子（リスクカテゴリー）	
低リスク（n=18）	40.3 (32.7, 51.9)
中リスク（n=26）	39.0 (30.1, NA)
高リスク（n=18）	35.6 (27.4, 54.1)
リンパ節部位数	
罹患したリンパ節 4 以下（n=52）	40.3 (32.0, 51.9)
罹患したリンパ節 4 超（n=48）	46.3 (34.0, 54.1)
ベースラインの巨大病変	
リンパ節 10 cm 未満（n=89）	42.3 (35.0, 51.9)
リンパ節 10 cm 以上（n=8）	40.3 (6.1, NA)

CI＝信頼区間；NA＝該当なし

効能または効果

慢性リンパ性白血病（Binet 病期分類 B 期または C 期）の第一選択治療。Chlorambucil 以外の第一選択治療と比較した有効性は確立されていない。

未治療の低悪性度 CD20 陽性病期 III～IV 非ホジキンリンパ腫におけるリツキシマブとの併用。

自家幹細胞移植が不適格な患者で、未治療の低悪性度 CD20 陽性病期 III～IV マントル細胞リンパ腫におけるリツキシマブとの併用。

再発／治療抵抗性低悪性度非ホジキンリンパ腫。

禁忌

RIBOMUSTIN は以下を有する患者に禁忌である。

- 有効成分またはいずれかの添加剤に対する過敏症
- 重度肝障害（血清ビリルビン 3.0 mg/dL 超）
- 黄疸
- 重度骨髄抑制および重度血球数変化（白血球数および／または血小板数がそれぞれ 3×10^9/L 未満または 75×10^9/L 未満に減少）
- 投与開始前 30 日以内の大手術
- 感染症で特に白血球減少症を伴うもの
- 黄熱ワクチン接種
- 授乳中の RIBOMUSTIN 投与も禁忌である。

使用上の注意

リツキシマブとの併用投与を考慮する場合は、リツキシマブの製品情報を参照し、以下の情報も考慮に入れること。

骨髄抑制

RIBOMUSTIN 投与を受けた患者は骨髄不全をきたすおそれがある。投与関連の骨髄抑制が認められた場合は、白血球数、血小板数、ヘモグロビンおよび好中球数を少なくとも週 1 回モニタリングする必要がある。治療の次回サイクルを開始する前には、次のパラメータが推奨される：白血球数および／または血小板数がそれぞれ 4×10^9/L 超または 100×10^9/L 超であること。白血球数および／または血小板数がそれぞれ 3×10^9/L 未満または 75×10^9/L 未満に減少した場合は、投与を開始すべきでない。

重度骨髄抑制および重度血球数変化がある限り、RIBOMUSTIN を使用してはならない（**用法および用量**参照）。

感染症

肺炎および敗血症などの感染症が報告されている。まれな例では、感染症による入院、敗血症性ショックおよび死亡を伴う。ベンダムスチン塩酸塩の投与後に好中球減少症および／またはリンパ球減少症をきたした患者は感染症に罹患しやすい。

ベンダムスチン塩酸塩の投与後に骨髄抑制をきたした患者には、発熱や呼吸器症状などの感染症の症状または徴候が認められた場合、医師に報告するよう指示すること。

皮膚反応

多数の皮膚反応が報告されている。このような事象には、発疹、毒性皮膚反応および水疱性発疹が含まれる。ベンダムスチン塩酸塩を他の抗癌剤と併用投与したときに発現する事象もあるため、正確な関連性は不明である。皮膚反応が発現した場合、さらに治療を行うことにより進行し、重症度が上昇するおそれがある。皮膚反応が進行性の場合は、RIBOMUSTIN 投与の保留または中止が必要となる。ベンダムスチン塩酸塩との関連が疑わ

れる重度皮膚反応の場合は、投与を中止すべきである。

心臓障害を有する患者

RIBOMUSTIN の投与中には血中カリウム濃度を厳密にモニタリングし、K^+が 3.5 mEq/L 未満になった場合は、カリウム補給剤を投与して心電図測定を実施する必要がある。

悪心、嘔吐

悪心および嘔吐の対症療法として制吐薬を投与してよい。

腫瘍崩壊症候群

臨床試験に参加した患者において、RIBOMUSTIN 投与に関連する腫瘍崩壊症候群が報告されている。RIBOMUSTIN の初回投与から 48 時間以内に発現する傾向がみられ、処置を施さないと急性腎不全および死亡に至るおそれがある。予防措置には、適正な体液量状態、カリウム値と尿酸値を中心とした血液化学検査値の厳密なモニタリングが含まれる。
RIBOMUSTIN 治療開始後 1～2 週間にはアロプリノールの使用を考慮してよいが、必ずしも標準として必要なわけではない。ただし、ベンダムスチンとアロプリノールの併用投与には、スティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死融解症の少数の症例が報告されている。

注入に伴う反応およびアナフィラキシー

臨床試験では、ベンダムスチン塩酸塩の注入に伴う反応が発現している。症状は概して軽度であり、発熱、悪寒、そう痒症および発疹が含まれる。まれな例として、アナフィラキシー反応およびアナフィラキシー様反応が発現している。治療の第 1 サイクル後には、注入に伴う反応を示唆する症状があったかどうかを患者に尋ねる必要がある。注入に伴う反応をきたしたことがある患者では、後のサイクルで抗ヒスタミン薬、解熱剤およびコルチコステロイド薬など、重度反応の予防措置を考慮に入れる必要がある。

通常、Grade 3 以上のアレルギー様反応をきたした患者に再投与は行われていない。

溢出

血管外注入が生じた場合は速やかに中止すべきである。短時間の吸引後に針を抜去すること。その後は、影響を受けた組織領域を冷却すべきである。腕は挙上させる。
コルチコステロイド薬の使用などの追加治療に明らかなベネフィットは認められていない。

その他の悪性腫瘍

骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患、急性骨髄性白血病および気管支癌などの二次腫瘍が報告されている。ベンダムスチン療法との関連性は確定されていない。

受胎能に対する影響

動物の受胎能試験は実施されていない。しかし、ラットおよびイヌの毒性試験の結果から、ベンダムスチンは雄の生殖機能および受胎能を損なわせる可能性があると示唆されている。
1.65 mg/kg 以上のベンダムスチンを静脈内投与したイヌに精巣萎縮が認められた一方で、より高用量（イヌには 6.6 mg/kg の静脈内投与、ラットには 40 mg/kg/日以上の経口投与）では精子形成の減少が認められた。無影響量での推定曝露量は、イヌでは亜臨床的であり、

ラットでは臨床曝露量と同等であった。RIBOMUSTIN 療法に起因する不可逆的不妊症のおそれがあるため、投与前に精液保存に関する助言を求めるべきである。

アルキル化剤投与を受けた男性患者には、精子形成不全、無精子症および全性腺発育不全症が報告されており、他の薬剤と併用投与した場合は特に顕著であった。寛解期の患者では精子形成が回復する例もあるものの、強化化学療法の中止から数年後に限られると考えられている。生殖能力に対するリスクの可能性があることを患者に警告すべきである。

妊娠中の使用

カテゴリーD

妊娠した女性における RIBOMUSTIN の使用については、十分なデータが得られていない。動物試験では、ベンダムスチンに胚／胎児致死性および催奇形性が示された。妊娠中のマウス（210 mg/m^2）およびラット（60 mg/m^2）の器官形成期にベンダムスチンを単回腹腔内投与したところ、胚／胎児致死性、胎児体重の減少、および胎児骨格の増加と内臓奇形（口蓋裂、塔状頭蓋症、肋骨奇形、脊髄奇形、および肝臓または腸の転位）に至った。

妊娠中には、明らかに必要でない限り RIBOMUSTIN を使用すべきではない。母親には、胎児に対するリスクを知らせること。妊娠中の RIBOMUSTIN 投与が不可欠な患者、または投与中に妊娠した患者には胎児に対するリスクを知らせ、注意深くモニタリングする必要がある。遺伝子カウンセリングの可能性を考慮すること。

妊娠可能な女性は、RIBOMUSTIN 療法前および療法中に効果的な避妊法を使用しなければならない。

RIBOMUSTIN の投与を受ける男性には、投与中および投与中止後 6 ヵ月まで子どもをもうけないよう指導する。RIBOMUSTIN 療法に起因する不可逆的不妊症のおそれがあるため、投与前に精液保存に関する助言を求めるべきである。

授乳中の使用

ベンダムスチンが母乳中に移行するかどうかは不明であるため、授乳中のベンダムスチン投与は禁忌である（**禁忌**参照）。ベンダムスチンの投与中は授乳を中止しなければならない。

小児等への投与

RIBOMUSTIN を小児および青少年に投与した経験はない。

遺伝毒性

ベンダムスチンには細菌を用いる突然変異試験で変異原性が、*in vitro*（ヒトリンパ球）試験および *in vivo*（ラット小核）試験で染色体異常誘発性が認められた。

発癌性

雌マウスにベンダムスチンを 1 日 1 回 4 日間腹腔内投与または経口投与したところ、生涯フォローアップ期間中に薬剤関連の腫瘍が認められ、腹腔内投与（50 mg/kg/日以上または 150 mg/m^2）を受けたマウスには腹膜肉腫、経口投与（250 mg/kg/日）を受けたマウスには

肺腺種および乳癌が認められた。

自動車の運転および機械の使用に対する影響

自動車の運転および機械の使用に対する影響を検討する試験は実施されていない。しかし、RIBOMUSTIN 投与中の傾眠が報告されている（**副作用**参照）。患者には、このような症状を経験した場合、自動車の運転および機械の使用などの潜在的に危険な作業を避けるよう指示すること。

他の医薬品との相互作用

in-vivo 相互作用試験は実施されていない。

RIBOMUSTIN を骨髄抑制薬と併用投与すると、RIBOMUSTIN および／または併用医薬品の骨髄への影響が強化される可能性がある。患者の PS を低下させる治療または骨髄機能を損なう治療は、RIBOMUSTIN の毒性を上昇させるおそれがある。

RIBOMUSTIN とシクロスポリンまたはタクロリムスを併用投与すると、リンパ球増殖のリスクを伴う過度の免疫抑制に至る可能性がある。

細胞増殖抑制剤は生ワクチン接種後の抗体形成を減少させ、致死的転帰をたどるおそれのある感染症のリスクが増加することがある。基礎疾患で免疫が抑制された状態にある患者では、このリスクが増加する。

ベンダムスチンの代謝には、CYP1A2 アイソエンザイムが関与している（**薬物動態**参照）。したがって、フルボキサミン、シプロフロキサシン、アシクロビル、シメチジンなどの CYP1A2 阻害薬との相互作用が考えられる。*in vitro* データに基づくと、ベンダムスチンが CYP1A2、2C9/10、2D6、2E1、または 3A4/5 を介して代謝を阻害することや、CYP 酵素の基質の代謝を誘発することは考えにくい。

ベンダムスチンの分布において能動輸送系が担う役割は十分に評価されていない。*in vitro* データから、P 糖タンパク質、乳癌耐性タンパク質（BCRP）および／またはその他の排出トランスポーターは、ベンダムスチンの輸送において役割を担うと示唆されている。このようなトランスポーターの阻害薬は、ベンダムスチンの血漿中濃度を増加させる可能性がある。

副作用

臨床試験データ

慢性リンパ性白血病：

治療を要する Binet 病期分類 B 期または C 期の未治療 CLL 患者 161 例を対象とした 02CLLIII 試験で報告された安全性の結果を以下の表に示す。

表 6：いずれかの投与群で患者の 5%以上に発現した器官別大分類および基本語別に示す有害事象—安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	BEN (N=161)	CLB (N=151)	合計 (N=312)
血液およびリンパ系障害			
好中球減少症	44 (27.3%)	21 (13.9%)	65 (20.8%)
血小板減少症	40 (24.8%)	31 (20.5%)	71 (22.8%)
貧血	35 (21.7%)	21 (13.9%)	56 (17.9%)
白血球減少症	28 (17.4%)	5 (3.3%)	33 (10.6%)
リンパ球減少症	10 (6.2%)	1 (0.7%)	11 (3.5%)
胃腸障害			
悪心	31 (19.3%)	21 (13.9%)	52 (16.7%)
嘔吐	25 (15.5%)	10 (6.6%)	35 (11.2%)
下痢	16 (9.9%)	6 (4.0%)	22 (7.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (24.8%) 14 (8.7%)		
発熱	14 (8.7%)	8 (5.3%)	48 (15.4%)
無力症	9 (5.6%)	7 (4.6%)	21 (6.7%)
疲労		7 (4.6%)	21 (6.7%)
悪寒		2 (1.3%)	11 (3.5%)
免疫系障害			
過敏症	8 (5.0%)	3 (2.0%)	11 (3.5%)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	11 (6.8%)	11 (7.3%)	22 (7.1%)
感染症	10 (6.2%)	2 (1.3%)	12 (3.8%)
臨床検査			
体重減少	9 (5.6%)	5 (3.3%)	14 (4.5%)
代謝および栄養障害			
高尿酸血症	12 (7.5%)	2 (1.3%)	14 (4.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	10 (6.2%)	7 (4.6%)	17 (5.4%)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	15 (9.3%)	7 (4.6%)	22 (7.1%)
そう痒症	8 (5.0%)	4 (2.6%)	12 (3.8%)

注：患者は基本語カテゴリーごとに 1 回、器官別大分類ごとに 1 回のみ計上している。各器官別大分類に属する基本語は、BEN 群での頻度が高い順にスコアを付けた。

合計 50 例の患者に 60 件の重篤な有害事象が発現した。ベンダムスチン群で発現頻度が高かった重篤な有害事象は、過敏症および肺炎（それぞれ 3 例）、貧血、嘔吐、発熱および腫瘍崩壊症候群（それぞれ 2 例）であった。Chlorambucil 群で最も多く記録された重篤な有害事象は、帯状疱疹（2 例）であった。その他の事象はすべて、患者ごとに 1 回ずつ記録された。

表 7：器官別大分類および基本語別に示す重篤な有害事象—安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	BEN (N=161)	CLB (N=151)	合計 (N=312)
血液およびリンパ系障害	**5 (3.1%)**	**1 (0.7%)**	**6 (1.9%)**
貧血	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
自己免疫性血小板減少症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
溶血	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

器官別大分類 基本語	BEN (N=161)	CLB (N=151)	合計 (N=312)
汎血球減少症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
溶血性貧血	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
心臓障害	**1 (0.6%)**	**1 (0.7%)**	**2 (0.6%)**
心筋梗塞	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
心不全	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
眼障害	**1 (0.6%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.3%)**
網膜剥離	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
胃腸障害	**2 (1.2%)**	**2 (1.3%)**	**4 (1.3%)**
嘔吐	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
腹痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
後腹膜血腫	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4 (2.5%)**	**1 (0.7%)**	**5 (1.6%)**
発熱	2 (1.2%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
胸痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
全身健康状態低下	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
肝胆道系障害	**1 (0.6%)**	**1 (0.7%)**	**2 (0.6%)**
胆嚢痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
肝病変	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
免疫系障害	**3 (1.9%)**	**1 (0.7%)**	**4 (1.3%)**
過敏症	3 (1.9%)	1 (0.7%)	4 (1.3%)
感染症および寄生虫症	**7 (4.3%)**	**7 (4.6%)**	**14 (4.5%)**
肺炎	3 (1.9%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
帯状疱疹	1 (0.6%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
感染症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
気道感染	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
敗血症	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
ダニ皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
B 型肝炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
髄膜炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
細菌性肺炎	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
上気道感染	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0%)**	**1 (0.7%)**	**1 (0.3%)**
頭部損傷	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	**1 (0.6%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.3%)**
脱水	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (0.6%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.3%)**
仙骨痛	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	**3 (1.9%)**	**0 (0.0%)**	**3 (1.0%)**
腫瘍崩壊症候群	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
肺新生物	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
神経系障害	**1 (0.6%)**	**1 (0.7%)**	**2 (0.6%)**
対麻痺	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
神経痛	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	**1 (0.6%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.3%)**
精巣上体炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (1.2%)**	**3 (2.0%)**	**5 (1.6%)**
肺浸潤	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
胸水	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

器官別大分類 基本語	BEN (N=161)	CLB (N=151)	合計 (N=312)
鼻出血	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
喉頭浮腫	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
肺塞栓症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	**1 (0.6%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.3%)**
蕁麻疹	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
外科および内科処置	**1 (0.6%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.3%)**
心血管障害予防	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
血管障害	**2 (1.2%)**	**3 (2.0%)**	**5 (1.6%)**
静脈炎	1 (0.6%)	1 (0.7%)	2 (0.6%)
血管炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
動脈閉塞性疾患	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)
出血	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)

注：患者は基本語カテゴリーごとに1回、器官別大分類ごとに1回のみ計上している。各器官別大分類に属する基本語は、BEN群での頻度が高い順にスコアを付けた。

治験薬投与との関連があるかもしれない、おそらく関連あり、または明らかに関連ありと判断された有害事象数（関連性が不明のものを含む）は、ベンダムスチン群の方がchlorambucil群より多かった。特に、血液およびリンパ系障害、胃腸障害および発熱の発現頻度は、ベンダムスチン投与の方がchlorambucil投与より高かった。

表8：いずれかの投与群で患者の5%以上に発現した器官別大分類および基本語別に示すCTCカテゴリー別の薬剤関連有害事象―安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	BEN (N=161)	CLB (N=151)	合計 (N=312)
血液およびリンパ系障害			
好中球減少症	43 (26.7%)	21 (13.9%)	64 (20.5%)
血小板減少症	37 (23.0%)	27 (17.9%)	64 (20.5%)
貧血	28 (17.4%)	15 (9.9%)	43 (13.8%)
白血球減少症	28 (17.4%)	5 (3.3%)	33 (10.6%)
リンパ球減少症	10 (6.2%)	1 (0.7%)	1 (3.5%)
胃腸障害			
悪心	31 (19.3%)	21 (13.9%)	52 (16.7%)
嘔吐	24 (14.9%)	9 (6.0%)	33 (10.6%)
下痢	13 (8.1%)	4 (2.6%)	17 (5.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	34 (21.1%)	3 (2.0%)	37 (11.9%)
無力症	12 (7.5%)	7 (4.6%)	19 (6.1%)
疲労	10 (6.2%)	4 (2.6%)	14 (4.5%)
悪寒	8 (5.0%)	2 (1.3%)	10 (3.2%)
感染症および寄生虫症			
感染症	8 (5.0%)	1 (0.7%)	9 (2.9%)
代謝および栄養障害			
高尿酸血症	9 (5.6%)	1 (0.7%)	9 (2.9%)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	13 (8.1%)	5 (3.3%)	18 (5.8%)

注：患者は基本語カテゴリーごとに1回、器官別大分類ごとに1回のみ計上している。

RIBOMUSTIN 投与を受けた患者で試験中止に至った副作用のうち頻度が高かったのは、過敏症（2%）および発熱（1%）であった。

未治療の進行性低悪性度非ホジキンリンパ腫およびマントル細胞リンパ腫患者を対象とした NHL1-2003 臨床試験の結果：

未治療の進行性低悪性度 NHL 患者に RIBOMUSTIN（90 mg/m^2）をリツキシマブ（375 mg/m^2）との併用で静脈内投与する NHL1-2003 試験から得られた安全性データを表 9 および 10 に示す。

以下に提示する有害事象は既報のデータに基づくものであるため、実際には限界がある。

表 9：治験薬を 1 回以上投与された患者における血液学的毒性事象

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 3～4	
	R-CHOP	B-R	R-CHOP	B-R	R-CHOP	B-R	R-CHOP	B-R	R-CHOP	B-R
白血球減少症	13 (5%)	52 (19%)	39 (15%)	80 (30%)	110 (44%)	85 (32%)	71 (28%)	13 (5%)	181 (72%)*	98 (37%)*
好中球減少症	6 (2%)	30 (11%)	19 (8%)	61 (23%)	70 (28%)	53 (20%)	103 (41%)	24 (9%)	173 (69%)*	77 (29%)*
リンパ球減少症	12 (5%)	14 (5%)	72 (29%)	38 (14%)	87 (35%)	122 (46%)	19 (8%)	74 (28%)	106 (43%)	196 (74%)
貧血	115 (46%)	102 (38%)	84 (33%)	44 (16%)	10 (4%)	6 (2%)	2 (<1%)	2 (<1%)	12 (5%)	8 (3%)
血小板減少症	89 (35%)	104 (39%)	20 (8%)	19 (7%)	11 (4%)	15 (6%)	5 (2%)	2 (<1%)	16 (6%)	13 (5%)

BR＝ベンダムスチン＋リツキシマブ；R-CHOP＝CHOP＋リツキシマブ；*群間で p<0.0001

表 10：治験薬を 1 回以上投与された患者における全グレードの非血液学的毒性事象

	B-R（n=261）	R-CHOP（n=253）	*p 値*
脱毛症	0	245 (100%)*	<0.0001
錯感覚	18 (7%)	73 (29%)	<0.0001
口内炎	16 (6%)	47 (19%)	<0.0001
皮膚（紅斑）	42 (16%)	23 (9%)	0.024
皮膚（アレルギー反応）	40 (15%)	15 (6%)	0.0006
感染エピソード	96 (37%)	127 (50%)	0.0025
敗血症	1 (<1%)	8 (3%)	0.019

B-R＝ベンダムスチン＋リツキシマブ；R-CHOP＝CHOP＋リツキシマブ

* 3 サイクル以上の投与を受けた患者のみが含まれる。

再発／治療抵抗性非ホジキンリンパ腫

SDX-105-03 試験で患者の 5%以上に発現した有害事象の一覧を表 11 に示す。

表 11：患者の 5%以上に発現した基本語別に示す有害事象

	患者数（%）*
器官別大分類 **基本語**	**ベンダムスチン** **（N=100）**
1 件以上の有害事象が報告された患者	**100 (100)**
血液およびリンパ系障害	
好中球減少症	45 (45)
貧血	37 (37)
血小板減少症	36 (36)
白血球減少症	16 (16)
発熱性好中球減少症	6 (6)
心臓障害	
頻脈	5 (5)
胃腸障害	
悪心	77 (77)
下痢	42 (42)
嘔吐	40 (40)
便秘	31 (31)
口内炎	21 (21)
腹痛	14 (14)
胃食道逆流性疾患	11 (11)
消化不良	14 (14)
口内乾燥	9 (9)
上腹部痛	5 (5)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	64 (64)
発熱	36 (36)
末梢性浮腫	14 (14)
悪寒	14 (14)
無力症	13 (13)
疼痛	9 (9)
注入部位疼痛	7 (7)
口渇	6 (6)
カテーテル留置部位疼痛	5 (5)
感染症および寄生虫症	
帯状疱疹	12 (12)
尿路感染	11 (11)
鼻咽頭炎	9 (9)
上気道感染	9 (9)
肺炎	9 (9)
副鼻腔炎	8 (8)
口腔カンジダ症	6 (6)
単純ヘルペス	6 (6)
サイトメガロウイルス感染	5 (5)
臨床検査	
体重減少	20 (20)
血中クレアチニン増加	5 (5)
代謝および栄養障害	
食欲不振	24 (24)
脱水	15 (15)

	患者数（%）*
器官別大分類 **基本語**	**ベンダムスチン** **（N=100）**
1件以上の有害事象が報告された患者	**100 (100)**
食欲減退	12 (12)
低カリウム血症	11 (11)
低マグネシウム血症	5 (5)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	13 (13)
四肢痛	6 (6)
関節痛	6 (6)
骨痛	5 (5)
筋肉痛	5 (5)
神経系障害	
頭痛	21 (21)
浮動性めまい	15 (15)
味覚異常	11 (11)
精神障害	
不眠症	15 (15)
不安	8 (8)
うつ病	5 (5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
呼吸困難	17 (17)
咳嗽	16 (16)
咽喉頭疼痛	10 (10)
鼻閉	5 (5)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	15 (15)
皮膚乾燥	7 (7)
そう痒症	6 (6)
多汗症	5 (5)
血管障害	
低血圧	8 (8)

* 患者は各群で1回のみ計上している。

以下に示すデータには、2件の単一群試験（SDX-105-03およびSDX-105-01）で投与を受けた176例の低悪性度B細胞NHL患者におけるRIBOMUSTINへの曝露が反映されている。

重症度にかかわらずNHL患者の5%以上に発現した副作用を表12に示す。

表12：RIBOMUSTINを投与されたNHL患者の5%以上に発現した器官別大分類および基本語別に示す非血液学的副作用

	患者数（%）*	
器官別大分類 **基本語**	**全グレード**	**Grade 3 / 4**
1件以上の副作用が発現した合計患者数	176 (100)	94 (53)
心臓障害		
頻脈	13 (7)	0

	患者数（%）*	
器官別大分類 基本語	**全グレード**	**Grade 3 / 4**
1件以上の副作用が発現した合計患者数	176 (100)	94 (53)
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
胃食道逆流性疾患	18 (10)	0
口内乾燥	15 (9)	1 (<1)
上腹部痛	8 (5)	0
腹部膨満	8 (5)	0
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
末梢性浮腫	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
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

	患者数（%）*	
器官別大分類 基本語	**全グレード**	**Grade 3 / 4**
1件以上の副作用が発現した合計患者数	176 (100)	94 (53)
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)
咽喉頭疼痛	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)

* 患者は2件以上の副作用を報告した可能性がある。

注：患者は基本語カテゴリーごとに1回、器官別大分類ごとに1回のみ計上している。

統合した両単一群試験において投与を受けたNHL患者の臨床検査値およびCTCグレードに基づく血液学的毒性を表11に示す。統合した両単一群試験において投与を受けたNHL患者の1%超に発現し、新規に認められた、またはベースラインから悪化したGrade 3または4の臨床的に重要な臨床化学検査値は、高血糖（3%）、クレアチニン増加（2%）、低ナトリウム血症（2%）および低カルシウム血症（2%）であった。

表13：NHL試験でRIBOMUSTINを投与された患者における血液学的臨床検査値異常の発現率

	患者の割合	
血液学的検査項目	**全グレード**	**Grade 3 / 4**
リンパ球数減少	99	94
白血球数減少	94	56
ヘモグロビン減少	88	11
好中球数減少	86	60
血小板数減少	86	25

両試験とも、因果関係を問わない重篤な副作用はRIBOMUSTIN投与患者の37%に報告された。患者の5%に発現した重篤な副作用で頻度が高かったのは、発熱性好中球減少症および肺炎であった。臨床試験および／または市販後の使用経験で報告された他の重篤な副作用のうち重要なものは、急性腎不全、心不全、過敏症、皮膚反応、肺線維症および骨髄異形成症候群であった。

臨床試験で報告された薬剤に関連する重篤な副作用は、骨髄抑制、感染症、肺炎、腫瘍崩

壊症候群および注入に伴う反応（**使用上の注意**参照）。頻度は低いながらRIBOMUSTIN投与との関連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、皮膚炎および皮膚壊死であった。

市販後の使用経験

RIBOMUSTINの承認後の使用中には、次の副作用が特定された。これらの副作用は規模が不明確な集団から自発的に報告されたため、頻度の推定または薬剤曝露との因果関係の確立が必ずしも信頼できるとは限らない：アナフィラキシーならびに静脈炎、そう痒症、刺激、疼痛および腫脹などの注射部位反応または注入部位反応。

スティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死融解症などの皮膚反応は、RIBOMUSTINをアロプリノールおよびこれらの症候群を引き起こすことが既知のその他医薬品と併用投与したときに発現した（**使用上の注意―腫瘍崩壊症候群**参照）。

用法および用量

30～60分かけて静脈内投与（**廃棄および取り扱いに関する特別な注意事項**参照）。

注入は、化学療法薬を使用する資格があり、経験を積んだ医師の指示のもとで実施すること。

骨髄機能不全には、化学療法が誘発する血液学的毒性増加との関連性がある。白血球数および／または血小板数がそれぞれ3×10^9/L未満または75×10^9/L未満に減少した場合は、治療を開始しないこと（**使用上の注意―骨髄抑制**参照）。

慢性リンパ性白血病の単剤療法

4週間ごとのDay 1および2に100 mg/m²（体表面積）のベンダムスチン塩酸塩を最大6サイクル投与

リツキシマブ治療抵抗性の低悪性度非ホジキンリンパ腫の単剤療法

3週間ごとのDay 1および2に120 mg/m²（体表面積）のベンダムスチン塩酸塩を6～8サイクル（最大8サイクル）投与

非ホジキンリンパ腫およびマントル細胞リンパ腫の第一選択治療におけるリツキシマブとの併用療法

4週間サイクルのDay 1および2に90 mg/m²を最大6サイクルで投与

白血球数および／または血小板数がそれぞれ3×10^9/L未満または75×10^9/L未満に減少した場合は、投与を中止または延期すること。白血球数が4×10^9/L超、血小板数が100×10^9/L超に増加した後には、投与を継続してよい。

白血球数および血小板数の最低値には14～20日後に到達し、3～5週後に回復する。療法の中断期間中には、血球数を厳密にモニタリングすることが推奨される（**使用上の注意**参照）。

非血液学的毒性の場合は、前サイクルでの最悪CTCグレードに基づいて用量を減量する必

要がある。CTC Grade 3 の毒性では用量を 50%減量することが推奨される。CTC Grade 4 の毒性では投与の中断が推奨される。毒性が回復し、前の用量に対する忍容性が示された場合は、減量した用量を再度増量してもよい。

患者に用量調節が必要とされた場合は、個々に算出した減量後の用量を各投与サイクルの Day 1 および 2 に投与すること。

注射剤用に濃縮した粉末を注射用水で溶解後、9 mg/mL（0.9%）注射用塩化ナトリウム溶液で希釈し、静脈内投与する。無菌法を使用すること。

1. 溶液調製

25 mg のベンダムスチン塩酸塩を含有する RIBOMUSTIN の各バイアルを 10 mL の注射用水に振り混ぜて溶解する。

100 mg のベンダムスチン塩酸塩を含有する RIBOMUSTIN の各バイアルを 40 mL の注射用水に振り混ぜて溶解する。

濃縮製剤の溶解後は、1 mL あたり 2.5 mg のベンダムスチン塩酸塩が含まれた透明無色の溶液となる。

過量充填はされていない。

2. 希釈

透明な溶液となったら（通常は 5～10 分後）、直ちに全推奨用量の RIBOMUSTIN を 0.9% NaCl 溶液で希釈し、最終量を約 500 mL にする。

RIBOMUSTIN は必ず 0.9% NaCl 溶液で希釈し、他の注射用溶媒で希釈してはならない。

3. 投与

溶液は 30～60 分かけて静脈内投与する。

肝障害

薬物動態データに基づくと、軽度肝障害（血清ビリルビン 1.2 mg/dL 未満）を有する患者に用量調節は必要とされない。中等度肝障害（血清ビリルビン 1.2～3.0 mg/dL）を有する患者には、30%の用量減量が推奨される。

重度肝障害（血清ビリルビン 3.0 mg/dL 超）を有する患者でのデータは得られていない（**禁忌**参照）。

腎機能障害

薬物動態データに基づくと、クレアチニンクリアランスが 10 mL/分超の患者に用量調節は必要とされない。重度腎機能障害を有する患者での経験は限られている。

小児患者

ベンダムスチンを小児および青少年に投与した経験はない。

高齢患者

高齢患者に用量調節が必要であるとのエビデンスは得られていない。

廃棄および取り扱いに関する特別な注意事項

RIBOMUSTIN を取り扱う際には、吸入、皮膚の接触または粘膜との接触を避けるべきである（手袋および保護衣を着用する）。身体の汚染された部分は水と石けんで注意深く洗い流し、眼は生理食塩水で洗い流すこと。可能であれば、特別な安全ワークベンチ（ラミナーフロー）で作業し、液体不透過の吸収使い捨てホイルを使用することが推奨される。妊娠中の職員には、細胞増殖抑制剤の取り扱いを担当させてはならない。

本製品は、1 名の患者に 1 回限り使用すること。残りはすべて廃棄する。未使用の製品または廃棄物は、各国の要件に従って廃棄すべきである。

過量投与

臨床試験で投与したベンダムスチンの 1 回の最高用量は 280 mg/m^2（体表面積）であった。

280 mg/m^2 で投与された患者 4 例中 3 例には、Day 7 および 21 に用量制限毒性とみなされる心電図変化が認められた。この変化は、QT 延長（1 例）、ST および T 波偏位（2 例）ならびに左脚前枝ブロック（1 例）であった。

ベンダムスチン過量投与に対する特定の解毒剤はない。必要に応じて支持療法を施すこと。

詳細は、Australian Poisons Information Centre に問い合わせること（電話番号：131126）。

包装および貯法

RIBOMUSTIN は、ゴム栓およびアルミニウム製フリップオフキャップ付きの 26 mL または 60 mL タイプ I 褐色ガラス製バイアル入りで供給される。

26 mL バイアルは、25 mg のベンダムスチン塩酸塩を含有し、1 バイアル入りカートンで供給される。

60 mL バイアルは、100 mg のベンダムスチン塩酸塩を含有し、1 バイアル入りカートンで

供給される。

バイアルは 1 回使用に限られる。

すべての剤形包装が市販されているわけではない。

貯法

*未開封バイアル：*25°C 未満で保存する。遮光保存するため、容器を外箱に入れておく。

バイアルの開封後は粉末を直ちに溶解すること。濃縮製剤の溶解後は直ちに 0.9%塩化ナト

リウム溶液で希釈する。

*溶解後の溶液：*微生物学的ハザードを低減するため、溶解／調製後はできる限り速やかに使用すること。保存が必要なときは 25°C で 3.5 時間以内とするが、24 時間以内であれば 2～8°C で保存する。微生物学的観点から、溶液を直ちに使用すべきである。直ちに使用しない場合は、使用中の保存時間および使用前の条件は使用者の責任となる。

製造販売者等の名称および所在地

JANSSEN-CILAG Pty Ltd

1-5 Khartoum Rd Macquarie Park NSW 2113 Australia NZ Office: Auckland New Zealand

劇薬等の指定

処方箋薬（S4）

Australian Register of Therapeutic Goods（ARTG）への初回登録日

2014 年 6 月 30 日

Company Core Data Sheet

for bendamustine hydrochloride

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Page 2 - 9 削除