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

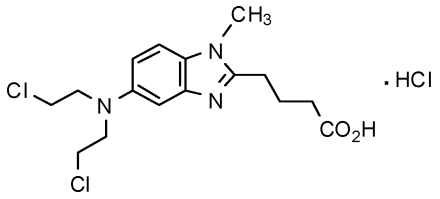
第 1 部

（申請書等行政情報及び添付文書に関する情報）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

シンバイオ製薬株式会社

【現行】

化学名・別名	4-{5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ] -1-メチル-1*H*-ベンゾイミダゾール-2-イル}ブタン酸 一塩酸塩 （別名　ベンダムスチン塩酸塩）及びその製剤
構造式	
効能・効果	再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫
用法・用量	通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 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。
劇薬等の指定	劇薬、処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：ベンダムスチン塩酸塩 製剤：トレアキシン点滴静注用 100 mg（1 バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 100 mg 含有）
毒性 （初回承認時）	急　性　LD_{50}（mg/kg）　＊概略の致死量 マウス♂♀　経口 250　皮下 140　腹腔内 71　静脈内 80 ラット♂♀　経口 200-300　皮下 —　腹腔内 140　静脈内 25 亜急性　動物種　投与期間　投与経路　投与量　無毒性量　主な所見 ラット　15 週間間歇　静脈内　5, 10, 15mg/kg　< 5mg/kg MTD:10mg/kg　白血球数低下、腎臓変性壊死 イヌ　15 週間間歇　静脈内　1.65, 3.3, 6.6mg/kg　<1.65mg/kg MTD:3.3mg/kg　白血球数低下、消化管傷害・腎臓変性 慢　性　動物種　投与期間　投与経路　投与量　無毒性量　主な所見 —　—　—　—　—　—

副作用（初回承認時）	副作用発現率	78/78＝100%		臨床検査異常発現率	78/78=100%	
	副作用の種類	例数		臨床検査異常の種類	例数	
	悪心	67		白血球数減少	76	
	食欲不振	51		リンパ球数減少	72	
	便秘	37		好中球数減少	68	
	嘔吐	32		血小板数減少	60	
	疲労	31		CD4 リンパ球減少	54	
	発疹	29	等	赤血球数減少	54	等
会社	シンバイオ製薬株式会社					

【変更/追加】

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	慢性リンパ性白血病
用法・用量	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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	

副作用 （臨床検査値の異常を含む）	副作用発現率　653/671 ＝97.3% 副作用の種類　例数 リンパ球数減少　517 好中球数減少　436 白血球数減少　435 血小板数減少　318 悪心　188　等
会社	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）

1.12　添付資料一覧

シンバイオ製薬株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

3.2.S 原薬

添付なし

3.2.P 製剤

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載紙	評価資料・参考資料の別
3.2P		Bendamustine Hydrochloride 25 mg and 100 mg Powder for Concentrate for Solution for Infusion	Astellas Pharma GmbH			海外		評価資料
3.2.P.4.1		ANALYSENZERTIFIKAT (Certificate of Analysis) - D-Mannitol	ROQUETTE		ROQUETTE	海外		評価資料
3.2.P.5.4	A131180	Certificate of Analysis (13K13)	Laboratoires Thissen S.A.		Laboratoires Thissen S.A.（ベルギー）	海外		評価資料
3.2.P.5.4	A131215	Certificate of Analysis (13K19)	Laboratoires Thissen S.A.		Laboratoires Thissen S.A.（ベルギー）	海外		評価資料
3.2.P.5.4	A131292	Certificate of Analysis (13L04)	Laboratoires Thissen S.A.		Laboratoires Thissen S.A.（ベルギー）	海外		評価資料
3.2.P.5.4		Certificate of Analysis (1310050)	Oncotec Pharma Produktion GmbH		Oncotec Pharma Produktion GmbH（ドイツ）	海外		評価資料
3.2.P.5.4		Certificate of Analysis (1311051)	Oncotec Pharma Produktion GmbH		Oncotec Pharma Produktion GmbH（ドイツ）	海外		評価資料
3.2.P.5.4		Certificate of Analysis (1311052)	Oncotec Pharma Produktion GmbH		Oncotec Pharma Produktion GmbH（ドイツ）	海外		評価資料
3.2.P.7	PKGT13-020-2	トレアキシン25mgバイアルの不溶性異物試験の確認	武州製薬株式会社	20[redacted]	武州製薬株式会社　川越工場	国内		評価資料
3.2.P.7	[redacted]035178001-0101	分析試験成績書（注射用ゴム栓V9355）	日本食品分析センター	20[redacted]~20[redacted]	日本食品分析センター	国内		評価資料
3.2.P.7	[redacted]035178001-0201	試験報告書 日本薬局方に準拠した細胞毒性試験（注射用ゴム栓V9355）	日本食品分析センター	20[redacted]~20[redacted]	日本食品分析センター	国内		評価資料

3.2.P.8.3.4		Stabilités Ribomustin 25 mg[redacted]K13 T12 25°C	Laboratoires Thissen S.A.	20[redacted]~	Laboratoires Thissen S.A.（ベルギー）	海外		評価資料
3.2.P.8.3.4		Stabilités Ribomustin 25 mg[redacted]K19 T12 25°C	Laboratoires Thissen S.A.	20[redacted]~	Laboratoires Thissen S.A.（ベルギー）	海外		評価資料
3.2.P.8.3.4		Stabilités Ribomustin 25 mg[redacted]L04 T12 25°C	Laboratoires Thissen S.A.	20[redacted]~	Laboratoires Thissen S.A.（ベルギー）	海外		評価資料
3.2.P.8.3.4	10_STRC_20[redacted]_118_01_ENG	Stability Report	Haupt Pharma Wolfraishausen GmbH	20[redacted]~	Haupt Pharma Wolfraishausen GmbH（ドイツ）	海外		評価資料

3.2.A その他
添付なし

3.2.R 各極の要求資料
添付なし

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書
4.2.1　薬理試験
4.2.1.1　効力を裏付ける試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載紙	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1.17	[redacted]W-SBO-001	Non-GLP In Vitro Evaluation of Bendamustine as a Single Agent on HG-3 and JVM-3 Chronic B-Cell Leukemia Cell Lines and Calculation of IC50		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	BTS Research	国外		評価資料
4.2.1.1.18	[redacted]R-SBO-002	Non-GLP In Vivo Evaluation of Bendamustine as a Single Agent in the Hg-3 Xenograft (Human Chronic B-Cell Lymphocytic Leukemia) SCID Beige Mouse Model		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	BTS Research	国外		評価資料

4.2.1.2　副次的薬理試験
添付なし

4.2.1.3　安全性薬理試験
添付なし

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験
添付なし

4.2.2　薬物動態試験
添付なし

4.2.3　毒性試験

4.2.3.1　単回投与毒性試験

添付なし

4.2.3.2　反復投与毒性試験

添付なし

4.2.3.3　遺伝毒性試験

添付なし

4.2.3.4　がん原性試験

添付なし

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載紙	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5.1-1	DS-2011-016	An Intravenous Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation of Bendamustine in Rats	Jonathan D. Toot (Study Director)	20[redacted]～20[redacted]	WIL Research Laboratories, LLC (Unated States)	海外	—	評価資料
4.2.3.5.3-1	DS-2011-002	An Intravenous Study of Bendamustine on Pre- and Postnatal Developmen, Including Maternal Function in Rats	Jonathan D. Toot (Study Director)	20[redacted]～20[redacted]	WIL Research Laboratories, LLC (Unated States)	海外	—	評価資料
4.2.3.5.3-2	DS-20[redacted]-043	Bendamustine: A Pilot Intravenous Delivery Study for a Pre- and Postnatal Studfy in Sprague Dawley Rats	Jonathan D. Toot (Study Director)	20[redacted]～20[redacted]	WIL Research Laboratories, LLC (Unated States)	海外	—	参考資料

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

添付なし

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

添付なし

5.3.3 臨床薬物動態試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載紙	評価資料・参考資料の別
5.3.3.2-1	C18083/1039/PK/NL	An Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics (Distribution, Metabolism, and Excretion) of Bendamustine Hydrochloride Following Intravenous Infusion of [14C]Bendamustine Hydrochloride in Patients With Relapsed or Refractory Malignancy (Hematologic or Nonhematologic)	Cephalon, Inc.	2009.5～2010.2	1施設	海外		参考資料
5.3.3.2-2	C18083/3070	A Study to Assess the Effect of Treatment With Bendamustine in Combination With Rituximab on QT Interval in Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL)	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.	2010.2～2012.6	16施設	海外		参考資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載紙	評価資料・参考資料の別
5.3.3.5-1	CP-11-003	Evaluation of Bendamustine/Rituximab Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions for Study C18083/3070	Cepharon, Inc.	20[redacted]～20[redacted]	16施設	海外		参考資料

5.3.4 臨床薬力学試験報告書

添付なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載紙	評価資料・参考資料の別
5.3.5.1-1	02CLL III	Phase III, Open-Label, Randomized, Multicenter Efficacy and Safety Study of Bendamustine Hydrochloride Versus Chlorambucil in Treatment-Naïve Patients with (Binet Stage B/C) B-CLL Requiring Therapy	Mundipharma Research Limited	20[redacted]～20[redacted]	94施設	海外	—	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載紙	評価資料・参考資料の別
5.3.5.2-1	2012003	慢性リンパ性白血病を対象としたSyB L-0501による第II相臨床試験（多施設共同オープン試験）	シンバイオ製薬株式会社	20[redacted]～20[redacted]	8施設	国内		評価資料
5.3.5.2-2	99CLL2E(DE)	Phase-I/II study to evaluate DLT, MTD, and tolerability of bendamustine hydrochloride as second-line treatment in patients with B-CLL (Binet Stages B and C) requiring therapy	Ribosepharm GmbH	20[redacted]～20[redacted]	5施設	海外		評価資料
5.3.5.2-3	99CLL2E(BG)	Phase-I/II study to evaluate DLT, MTD, and tolerability of bendamustine hydrochloride as second-line treatment in patients with B-CLL (Binet Stages B and C) requiring therapy	Ribosepharm GmbH	2001.3～2002.9	1施設	海外		評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載紙	評価資料・参考資料の別
5.3.5.4-1	02CLL III（追跡報告書）	Phase III, Open-Label, Randomised, Multicenter Efficacy and Safety Study of Bendamustine Hydrochloride Versus Chlorambucil in Treatment-Naïve Patients with (Binet Stage B/C) B-CLL Requiring Therapy	Mundipharma Research Limited	20[redacted]～20[redacted]	45施設	海外		参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載紙	評価資料・参考資料の別
5.3.6-1	-	Periodic Safety Update Report (9th) for bendamustine hydrochloride Main brand names: Levact® , Ribomustin® , Treanda® , Treakisym®	Robin J. McGarry	[redacted] 20[redacted] – [redacted] 20[redacted]	—	国内外	—	参考資料
5.3.6-2	-	Periodic Safety Update Report (10th) for bendamustine hydrochloride Main brand names: Levact® , Ribomustin® , Treanda® , Treakisym®	Robin J. McGarry	[redacted] 20[redacted] – [redacted] 20[redacted]	—		—	参考資料

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載紙	評価資料・参考資料の別
5.3.7-1	02CLL III, 2012003, 99CLL2E(DE), 99CLL2E(BG)	症例一覧表	—	—	—	国内外	—	評価資料
5.3.7-2	02CLL III, 2012003, 99CLL2E(DE), 99CLL2E(BG)	有害事象一覧表	—	—	—	国内外	—	評価資料
5.3.7-3	02CLL III, 2012003, 99CLL2E(DE), 99CLL2E(BG)	重篤な有害事象一覧表	—	—	—	国内外	—	評価資料
5.3.7-4	02CLL III, 2012003, 99CLL2E(DE), 99CLL2E(BG)	臨床検査値異常変動症例一覧表	—	—	—	国内外	—	評価資料
5.3.7-5	2012003	臨床検査値変動図	—	—	—	国内	—	評価資料

5.4 参考文献

5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌	
5.4.1-1	—	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.	—
5.4.1-2	—	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.	—
5.4.1-3	—	Loeser R. Fujisawa Deutschland GmbH, Report No. F-DE-NCI/2004, 10 February 2004.	—
5.4.1-4	—	青木　定夫、造血器疾患　慢性リンパ性白血病、臨床血液 2014;55(2):213-222.	—
5.4.1-5	—	日本血液学会　造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年度WEB版 I. 白血病、5. 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)	—
5.4.1-6	—	慢性リンパ性白血病　がんプロ.com; http://www.gan-pro.com/	—
5.4.1-7	—	National Comprehensive Cancer Network. The NCCN Clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines):Non-Hodgkin's Lymphoma (version 2. 2014).	—
5.4.1-8	—	Eichhorst B, Hallek M and Dreyling M. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2010; 21 (Supplement 5): v162–v164.	—
5.4.1-9	—	Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008 ; 111(12): 5446-5456.	—
5.4.1-10	—	Oscier D, Dearden C, Erem E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol.2004; 125(3): 294-317.	—
5.4.1-11	—	Cheson BD, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia : revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood. 1996; 87(12): 4990-4997.	—
5.4.1-12	—	Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2015; 26 (Supplement 5): v78–v84.	—
5.4.1-13	—	薄井紀子, 急性および慢性リンパ性白血病. 日本内科学会雑誌. 2011; 100(7): 1817-1824.	—
5.4.1-14	—	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	—

5.4.1-15	—	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.	—
5.4.1-16	—	Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, P Hillmen, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Heamatol 2012; 159: 541-564.	—

5.4.2 「2.7 臨床概要」で引用した参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌	
5.4.2-1	—	Cardiac ECG Safety Report A Study to Assess the Effect of Treatment with Bendamustine in Combination with Rituximab on QT Interval in Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL). In-house report.2012	—

5.4.3 「5.3 試験報告書及び関連情報」で引用した参考文献

添付資料番号	報告書番号	タイトル	02CLL III 主要論文：CSR p740～
5.4.3-1	—	Aivado M, Schulte K, Henze L, et al. (2002) Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: results and future perspectives. Seminars on Oncology 29, 4, suppl 13: 19-22.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.740-p.743
5.4.3-2	—	Anger G, Fink R, Fleischer J, et al. (1975) Vergleichsuntersuchung zwischen Cytostasan ®(Bendamustin) und Cyclophosphamid bei der chronischen Lymphadenose, dem Plasmozytom, der Lymphogranulomatose und dem Bronchialkarzinom. Dtsch Gesundheitswesen 30: 1280–1285.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.744-p.760 (p750-p760英訳)
5.4.3-3	—	Bergmann MA, Goebeler ME, Herold M, et al. (2005) Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase I/II study of the German CLL study group. The Haematology Journal 90, 10: 1357-1364.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.761-p.768
5.4.3-4	—	Binet JL, Auqier A, Dighiero G, et al. (1981) A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia drived from a multivariate survival analysis. Cancer 48: 198-206.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.769-p.777

5.4.3-5	—	Binet JL, Caligaris-Capplo F, Catovsky D, et al. K (2006) Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Blood 107, 3: 859-861.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.778-p.780
5.4.3-6	—	Bleyel AD, Zschuppe E, Steglich J, et al. (2001) Komplette Remission eines langjährig therapierefraktären sekundär hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms nach Therapie mit Bendamustin und CD 20-Ak (Rituximab). Tumordiagn u Ther 2001, 22: 15-19.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.781-p.785
5.4.3-7	—	Blumenstengel K, Ruffert K, Fricke HJ, Kath R, Höffken K (1998) Bendamustin vs. Melphalan in the primary treatment of multiple myeloma (MM). A randomized prospective study. J Cancer Res Clin Oncol 124, Suppl: Abstract 18.10.05.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.786-p.786
5.4.3-8	—	Bremer K (1999) Bendamustine: Effective salvage chemotherapy in pretreated low grade Non-Hodgkin-Lymphomas (L.Gr. NHL). Ann Oncol 10, Suppl 3: 127, Abstract 458.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.787-p.787
5.4.3-9	—	Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. (2003) Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from cancer and leukemia group B 9712 (CALGB 9712). Blood 101, 1: 6-14.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.795-p.803
5.4.3-10	—	Catovsky D, Richards S, Matutes D, et al. (2007) Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9583):230-239.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.804-p.813
5.4.3-11	—	Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. (1996) National Cancer Institute-Sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood 87: 4990-4997.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.814-p.821
5.4.3-12	—	Cramer P, Goede V, Jenke P, et al. (2006) Impact of different chemotherapy regimen on comorbid patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: metaanalysis of two phase-III-trial of the German CLL study group. Blood 108, 11: Abstract 2840.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.822-p.822
5.4.3-13	—	Eichhorst BF, Busch R, Wendtner CM, Hallek M (2005) Comparison of the efficacy and toxicity of fludarabine (F) in first line therapy of younger versus elderly patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of a meta-analysis of two phase III trials of the German CLL study group (GCLLSG). Blood 106, 11: Abstract 717.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.823-p.823
5.4.3-14	—	Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. (2006) Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 107, 3: 885-890.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.824-p.830
5.4.3-15	—	Emmerich B, Hallek M (1999) Chronisch lymphatische Leukämie. In: Kompendium Internistische Onkologie. Hrsg.: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K, Springer Verlag Berlin, 3. Auflage 1999, Teil 2:208-242.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.831-p.848

5.4.3-16	—	Fenchel K, Bergmann L, Wijermans P, et al. (1995) Clinical experience with fludarabine and its immunsuppressive effects in pretreated chronic lymphocytic leukemias and low-grade lymphomas. Leuk Lymph 18: 485-492.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.849-p.856
5.4.3-17	—	Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Dewald GW, et al. (2007) Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US intergroup trial E2997. J Clin Oncol 25: 793-798.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.857-p.862
5.4.3-18	—	Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. RA (1994) A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. Blood 84: 1361-1392.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.863-p.894
5.4.3-19	—	Heider A, Kreß M, Niederle N (1997) Zur Rezidivtherapie mit Bendamustin bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen von niedrigem Malignit ätsgrad und Plasmozytomen. Tumordiagn Ther 18: 71-75.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.895-p.907
5.4.3-20	—	Heider A, Köster W, Grote-Kiehn J, et al. (1999) Bendamustine in untreated small cell lung cancer (SCLC): efficacy and toxicity. Eur J Cancer 35, Suppl 4: 254.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.908-p.908
5.4.3-21	—	Herold M, Anger G, Höche D, Kästner R (1987) Vorläufige Ergebnisse einer zyklisch alternierenden Chemotherapie (CVPP/DBVCy) bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin. Med Klin 82: 345–349.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.909-p.921
5.4.3-22	—	Herold M, Keinert K, Anger G, et al. (1992) Risk-adapted combined radiotherapy and chemotherapy for Hodgkin’s disease – results of a pilot study. Onkologie 1992, 15: 502-505.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.922-p.925
5.4.3-23	—	Herold M, Keinert K, Anger G (1999) Risk-adapted combined radiotherapy and chemotherapy for Hodgkin's disease - 10-year follow-up. Onkologie 22: 310–313.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.926-p.929
5.4.3-24	—	Herold M, Schulze A, Niederweiser D, Bremer K, et al. (2006) Bendamustine, vincristine and prednisone (BOP) versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (COP) in advanced indolent non-Hodgkin’s lymphoma and mantle cell lymphoma: results of a randomised phase III trial (OSHO #19). J Cancer Res Clin Oncol 132: 105-112.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.930-p.937
5.4.3-25	—	Hillmen P, Skotnicki A, Roback T, et al. (2006 A) Alemtuzumab (CAMPATH®, MABCAMPATH®) has superior progression free survival (PFS) vs chlorambucil as front-line therapy for patients with progressive B-cell chronic lymphocytic leukemia (BCLL) Blood 108, 11: Abstract 301.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.938-p.940
5.4.3-26	—	Hillmen P, Skotnicki A, Roback T, et al. (2006 B) Preliminary phase III efficacy and safety of alemtuzumab vs chlorambucil as front-line therapy for patients with progressive B-cell chronic lymphocytic leukaemia (BCLL). J Clin Oncol 24, 18S: Abstract 6511.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.941-p.942

5.4.3-27	—	Johnson S, Smith AG, Löffler H, et al. The French cooperative group on CLL (1996) Multicenter prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. Lancet 347: 1432-1438.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.943-p.949
5.4.3-28	—	Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ, Höffken K (2001) Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. J Cancer Res Clin Oncol 2001; 127: 48-54.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.950-p.956
5.4.3-29	—	Keating MJ, Kantarjian H, Talpaz M, et al. (1989) Fludarabine: A new agent with major activity against chronic lymphocytic leukemia. Blood 74: 19-25.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.957-p.963
5.4.3-30	—	Keating MJ (1999) Chronic Lymphocytic Leukemia. Semin Oncol 26, 5 (Suppl. 14): 107-114.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.964-p.971
5.4.3-31	—	Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, et al. (1998) Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. Blood 92, 4: 1165-1171.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.972-p.978
5.4.3-32	—	Knospe WH, Loeb jr V, Huguley CM (1974) Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia. Cancer 33: 555-562.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.979-p.986
5.4.3-33	—	Köster W, Stamatis G, Heider A, et al. (2004 A) Carboplatin in combination with bendamustine in previously untreated patients with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). Clin Drug Invest 24, 10: 611-618.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.987-p.994
5.4.3-34	—	Köster W, Stamatis G, Niederle N, et al. (2004 B) Phase-II-study with bendamustine/carboplatin in untreated patients with extensive disease small cell lung cancer. PROC ASCO 23, Abstract 7265	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.995-p.995
5.4.3-35	—	Lehmacher W, Wassmer G (1999) Adaptive sample size calculations in group sequential trials. Biometrics 55: 1286-1290.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.996-p.1000
5.4.3-36	—	Lehmacher W, Kieser M, Hothorn L (2000) Sequential and multiple testing for dose-response analysis. Drug Inf. J. 34: 591-597.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1001-p.1007
5.4.3-37	—	Leoni LM, Brandy B, Reifert J, et al. (2003) SDX-105 (Bendamustine), a clinically active antineoplastic agent possesses a unique mechanism of action. Blood 102, 11: Abstract 2363.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1008-p.1008

5.4.3-38	—	Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al. (2004) In vitro and ex vitro activity of SDX-105 (bendamustine) in drug-resistant lymphoma cells. Proc AACR: Abstract 1215.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1009-p.1010
5.4.3-39	—	Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al. (1999) Randomized clinical trial comparing two anthracyclincontaining regimens (CHOP and CAP) and fludarabine (FDR) in advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL). Blood 94, Suppl: Abstract 603a.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1011-p.1012
5.4.3-40	—	Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia (2001) Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. Blood. 98, 8: 2319-2325.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1013-p.1019
5.4.3-41	—	Lissitchkov T, Arnaudov G, Peytchev D, Merkle Kh (2005) Phase-I/II study to evaluate dose limiting toxicity, maximum tolerated dose, and tolerability of bendamustine HCL in pre-treated patients with Bchronic lymphocytic leukaemia (Binet stages B and C) requiring therapy. J Cancer Res Clin Oncol 132: 99-104.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1020-p.1025
5.4.3-42	—	Minckwitz v. G, Chernozemsky I, Sirkanova L, et al. (2005) Bendamustine prolongs progression-free survival in metastatic breast cancer (MBC): a phase III prospective, randomized, multicenter trial of bendamustine hydrochloride, methotrexate and 5-fluorouracil (BMF) versus cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) as first-line treatment of MBC. Anti-Cancer Drugs 2005, 18: 871-877.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1026-p.1032
5.4.3-43	—	Montserrat E (2004) Treatment options in chronic lymphocytic leukaemia. The Hematology Journal 5, Suppl 1: S2-S9.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1033-p.1040
5.4.3-44	—	Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, et al. (2001) Impact of therapy with chorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: intergroup study cancer and leukemia group B 9011. J Clin Oncol 19, 16: 3611-3621.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1041-p.1051
5.4.3-45	—	NCI 1999 CTC List version 2.0: http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1052-p.1086
5.4.3-46	—	NCI 2003 CTC List version 3.0: http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1087-p.1158
5.4.3-47	—	Niemeyer C, Bailey B, Reifert J, et al. (2004) SDX-105 (bendamustine) is a clinically active chemotherapeutic agent with a distinct mechanism of action. Proc AACR: Abstract 1129.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1159-p.1159
5.4.3-48	—	O'Brien S (2007) Treatment of chronic lymphocytic leukemia. ASCO 2007: educational book	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1160-p.1165

5.4.3-49	—	Oduncu FS and Emmerich B (2001) Klinische Symptome, Komplikationen und Begleiterkrankungen. In:Chronische Lymphatische Leukämie (Hrsg.: M. Hallek, B. Emmerich), UNI-MED Verlag, Bremen: 36-50.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1166-p.1182
5.4.3-50	—	Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al. (2006) Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone - a randomized phase III study of the east German study group of hematology and oncology (OSHO). J Cancer Res Clin Oncol 132: 205-212.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1183-p.1190
5.4.3-51	—	Rai KR, Sawitzky A, Cronkite EP, et al. (1975) Clinical staging of chronic lymphocyclic leukemia. Blood 46, 2: 219-234	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1191-p.1206
5.4.3-52	—	Rai KR, Rabinowe SN (1993) Chronic lymphocytic leukemia. In: Hollans JF, Frei III E, Bast jr RC, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR (ed) Cancer Medicine. Lea & Febiger, Philadelphia: 1971-1988.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1207-p.1224
5.4.3-53	—	Rai KR, Bercedis BS, Peterson L, et al. (2000) Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 343: 1750-1757.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1225-p.1232
5.4.3-54	—	Roback T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al. (2000) Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. Blood 96, 8: 2723-2729.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1233-p.1239
5.4.3-55	—	Rummel MJ, Krüger S, Al-Bartan SA, et al. (2005) Bendamustine and rituximab act synergistically in vitro and are effective in the treatment of relapsed or refractory indolent and mantelcell lymphomas. Onkolgie 2005, 28, Suppl 3: Abstract 280.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1240-p.1246
5.4.3-56	—	Schmittel A, Hütter G, Schulze K, Thiel E, Keilholz U (2002) Bendamustin for treatment of relapsed small cell lung cancer. Onkologie 25, suppl 4: Abstract 94.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1247-p.1247
5.4.3-57	—	Sgambati MT, Linet MS, Devesa SS (2001) Chronic lymphocytic leukaemia / epidemiological, familial, and genetic aspects; In: Chronic Lymphoid Leukemias (Ed.:B. D. Cheson), Marcel Dekker, Inc., N.Y. : 33-62.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1248-p.1279
5.4.3-58	—	Steurer M, Pall G, Richards S, et al. (2006) Single-agent purine analogues for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A systematic review and meta-analysis. Cancer treatment reviews 32: 377-389.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1280-p.1292
5.4.3-59	—	Strumberg D, Harstrick A, Doll K, Hoffmann B, Seeber S (1996) Bendamustine hydrochloride activity against doxorubicin-resistant human breast carcinoma cell lines. Anti-Cancer Drugs 7: 415-421.	5.3.5.1-1 治験総括報告書 16.1.12; p.1293-p.1299
5.4.3-60	—	The French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia (1993) Comparison of fludarabine, cyclophosphamide/	5.3.5.1-1 治験総括報告書
5.4.3-61	—	Weide R, Heymann J, Köppler H (1999) Successful treatment of alkylating agent resistant low grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas with	5.3.5.1-1 治験総括報告書