2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価の計画

2.5.5.1.1　安全性の評価に用いた臨床試験

SyB L-0501（ベンダムスチン塩酸塩；本剤）の安全性評価には、未治療及び既治療の慢性リンパ性白血病（以下、CLL）患者を対象とした、国内第Ⅱ相試験である 2012003 試験、未治療 CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験である 02CLL III 試験、既治療 CLL 患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験である 99CLL2E（DE）試験及び 99CLL2E（BG）試験を評価資料として用いた。

本剤の安全性評価に用いた臨床試験を表 2.5.5 -1 に示す。

表 2.5.5-1　安全性評価に用いた臨床試験（表 2.7.4.1-1 再掲）

	相	試験番号 （実施場所/例数）	試験の対象 （試験デザイン）	本剤の用法・用量
評価資料	Ⅲ	02CLL III （海外／305 例）	Binet 分類臨床病期 B 又は C の未治療 CLL 患者（オープン、比較）	1 回 100 mg/m^2/日 2 日間投与（Day1,2）/サイクル（28 日間）
	Ⅱ	2012003 （国内／10 例）	フルダラビン治療が適さない未治療患者又はフルダラビン治療歴のない先行治療が 2 レジメンまでの再発・難治患者で、Binet 分類臨床病期 B 又は C の CLL 患者（オープン試験）	1 回 100 mg/m^2/日 2 日間投与（Day1,2）/サイクル（28 日間）
	Ⅰ/Ⅱ	99CLL2E(DE) （海外／16 例）	先行化学療法に不応の Binet 分類による臨床病期 B 又は C の CLL 患者（オープン試験）	1 回 100 mg/m^2/日（開始用量） 2 日間投与（Day1,2）/サイクル（21 日間）
	Ⅰ/Ⅱ	99CLL2E(BG) （海外／15 例）	先行化学療法に不応の Binet 分類による臨床病期 B 又は C の CLL 患者（オープン試験）	1 回 100 mg/m^2/日（開始用量） 2 日間投与（Day1,2）/サイクル（21 日間）

2.5.5.1.2　安全性の評価方法

評価資料とした試験の評価対象集団、評価項目（有害事象、臨床検査項目、バイタルサイン、心電図）及び定義（関連性及び重症度）、集計及び解析方法に関する説明を 2.7.4.1.1.2 項に示した。

2.5.5.2　治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団に含まれる未治療の CLL の初回治療として本剤の投与を受けた症例は 162 例であった（02CLL III 試験及び 2012003 試験）。また、前治療歴を有する CLL で本剤の投与を受けた症例は 33 例であった（2012003 試験、99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験）。

治験薬の曝露状況は、02CLL III 試験及び 2012003 試験において評価した。なお、曝露状況の評価における 02CLL III 試験は、20■ 年 ■ 月 ■ 日までに登録された 162 例のうち、治験薬の投与を受けた 161 例における追跡報告書（20■ 年 ■ 月 ■ 日付）のデータを示す。

02CLL III 試験及び 2012003 試験における治験薬の曝露状況をがん化学療法の治療強度を相対的に評価する指標である相対用量強度を用いて評価した。各試験における相対用量強度の平均値は、

それぞれ 89.6%(82.9 - 99.9)、76.2%(57.2 - 99.0)であった。

相対用量強度の違いは、日本人において減量した症例が 5 例、うち 75mg まで減量した症例が 4 例、50mg まで減量した症例が 1 例であったこと、また、各サイクルにおいてそれぞれ 2～7 例の観察期間の延長が見られた（表 2.7.4.1-9）ことの影響と考えられる。日本人の患者集団においては観察を十分行い、必要に応じて適切な減量又は観察期間の延長を考慮することが望ましい。

2.5.5.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

02CLL III 試験、2012003 試験、99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験の 4 試験の人口統計学的特性を表 2.5.5-2 に示す。

表 2.5.5-2　人口統計学的特性

試験番号	02CLL III 試験 (n=154)	2012003 試験 (n=10)	99CLL2E（DE）試験 (n=16)	99CLL2E（BG）試験 (n=15)
男性	98 例（63.6%）	6 例（60.0%）	12 例（75.0%）	12 例（80.0%）
女性	56 例（36.4%）	4 例（40.0%）	4 例（25.0%）	3 例（20.0%）
年齢	63.0±7.7 歳	69.8±8.9 歳	67.7±6.3 歳	61.1±8.3 歳
体表面積	1.9±0.2 m^2 （範囲：1.5～2.4 m^2）	1.592±0.134 m^2 （範囲：1.46～1.85 m^2）	1.8±0.1 m^2 （範囲：1.5～2.0 m^2）	1.9±0.2 m^2 （範囲：1.6～2.4 m^2）

人口統計学的特性の男女比、年齢、体表面積において、同様の数値であった。

また、その他の特性とした全身状態（PS）については、02CLL III 試験において WHO の PS が 0 又は 1 の症例が 96.1%であり、99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験では、100%であった。また、WHO と同様の基準である ECOG の基準を用いた 2012003 試験では、PS が 0 又は 1 の症例が 100%であった。

前治療の有無については、02CLL III 試験では全ての症例が前治療なし、99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験では全ての症例が前治療あり、2012003 試験では、前治療なしが 80%（8 例）、ありが 20%（2 例）であった。

2.5.5.4　安全性データベースの限界

妊娠及び授乳時の使用、過量投与、薬物乱用、脱離症状、反跳現象及び自動車運転並びに機械操作に対する影響又は精神機能の障害については、本申請資料中では検討していない（1.8 項添付文書案参照）。

2.5.5.5　比較的よくみられる有害事象

02CLL III 試験、2012003 試験、99CLL2E(DE)試験及び 99CLL2E(BG)試験の 4 試験では、白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、リンパ球減少が認められ、これらの試験では同様の有害事象プロファイルが示された（2.7.4.2.1.1 項）。

2.5.5.6　死亡

死亡症例の有害事象一覧を 2.7.4.7 項付録に示した。また、死亡例の叙述を 2.7.6 項付録に記載した。

02CLL III 試験では死亡は本剤群で 20 例に認められ、すべて本剤との因果関係が否定された。

2012003 試験では死亡例は報告されなかった。

2.5.5.7　その他の重篤な有害事象

02CLLIII 試験では、その他の重篤な有害事象は 29 例に 38 件認められ、因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、すべて回復した。

2012003 試験では、10 例中 3 例に 6 件認められ、胃腺癌の 1 件を除きいずれも回復又は軽快した。

2.5.5.8　その他の重要な有害事象

2.5.5.8.1　投与中止に至った有害事象

02CLL III 試験では、有害事象により治験薬投与を中止した症例は 21 例で 38 件あり、有害事象はアレルギー反応/過敏症（薬剤熱を含む）: 3 件、皮疹/落屑 : 3 件、ヘモグロビン : 2 件、肝-その他 : 2 件、肺臓炎/肺浸潤 : 2 件、発熱(ANC＜1.0×109 /L と定義される好中球減少がない場合) : 2 件、疲労 (無力, 嗜眠, 倦怠感) : 2 件、皮膚科/皮膚-その他 : 2 件、Grade3－4 の好中球減少を伴う感染（臨床的又は微生物学的に確認）（ANC＜1.0×109/L）: 1 件、アレルギー/免疫-その他 : 1 件、クレアチニン : 1 件、回転性めまい : 1 件、咳 : 1 件、胸水（非悪性）: 1 件、筋骨格-その他 : 1 件、血小板 : 1 件、血栓症/塞栓症 : 1 件、呼吸困難（息切れ）: 1 件、好中球減少を伴わない感染 : 1 件、上室性不整脈 : 1 件、腎不全 : 1 件、多形紅斑 : 1 件、低血圧 : 1 件、低酸素血症 : 1 件、肺-その他 : 1 件、白血球 : 1 件、嘔吐 : 1 件、蕁麻疹（蕁麻疹, みみず腫れ, 膨疹）: 1 件であった。

2012003 試験では、有害事象により治験薬投与を中止した症例は 1 例のみであり、有害事象は好中球減少であった。

2.5.5.8.2　投与延期又は減量に至った有害事象

02CLL III 試験において、治験薬を減量した理由及び症例数を表 2.5.5-3 に示す。有害事象により治験薬を減量した症例は 34.4%（53/154 例）であり、主な事象は、骨髄抑制に伴う好中球減少及び血小板減少であった。

表 2.5.5-3　治験薬の減量に至った有害事象一覧（表 2.7.4.2-12 再掲）

	BEN (N = 154)	CLB (N = 144)	Total (N = 298)
Patients with dose modification	53 (34.4%)	40 (27.8%)	93 (31.2%)
Reasons (haematologic)[1]			
Anemia	2 (1.3%)	2 (1.4%)	4 (1.3%)
Leukopenia	4 (2.6%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)
Neutropenia	17 (11.0%)	11 (7.6%)	28 (9.4%)
Thrombopenia	16 (10.4%)	17 (11.8%)	33 (11.1%)
Multiple reasons (haematological)	4 (2.6%)	5 (3.5%)	9 (3.0%)
Reasons (non haematologic)[1]			
Fever	7 (4.5%)	0 (0.0%)	7 (2.3%)
Hepato-toxocity	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Investigators decision	7 (4.5%)	12 (8.3%)	19 (6.4%)
Non haematological AE	5 (3.2%)	4 (2.8%)	9 (3.0%)
Other	4 (2.6%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)

[1] More than 1 reason can be documented per patient if more than one modification was performed the same reason is only counted once

引用:CSR Table43

2012003 試験では、有害事象による観察期間の延長は 4 例にみられ、延長に至った有害事象は血小板数減少（2 例）、好中球数減少（1 例）、細菌感染（1 例）、サイトメガロウイルス感染（1 例）であった（うち 1 例は、血小板数減少及び好中球数減少の 2 事象による観察期間の延長）。有害事象による治験薬の減量は 5 例にみられ、治験薬減量に至った有害事象は好中球数減少（2 例）、血小板数減少（2 例）及び高血圧（1 例）であった。

2.5.5.9　注目すべき重要な有害事象

a)　骨髄抑制

02CLL III 試験では、グレード 3 の好中球数減少の発現は 21.4%（33/154 例）及びグレード 4 の好中球数減少の発現は 13.0%（20/154 例）であった。

2012003 試験では、グレード 3 以上の血液毒性の有害事象は 10 例全例に発現し、リンパ球数減少（90%、9 例）、CD4 リンパ球減少（80%、8 例）、好中球数減少（80%、8 例）及び白血球数減少（70%、7 例）が多かった。

使用している有害事象の用語及び基準が異なるため、一概に評価することは困難であるが、骨髄抑制に関連する有害事象に注目する必要があると考える。

b)　グレード 3 以上の感染症

02CLL III 試験では、グレード 3 の感染症は 7.1%（11/154 例）に 13 件認められ、グレード 4 の感染症は認められなかった。

2012003 試験では、グレード 3 の感染症は 1 例の症例に 4 件発現し（発熱性好中球減少症：2

件、肺炎及び細菌感染：各 1 件)、いずれも治験薬に「関連あり」と判定された。また、肺炎及び細菌感染は重篤な有害事象と判断された。4 件のグレード 3 の感染症はいずれも 2～19 日で回復した。

使用している有害事象の用語及び基準が異なるため、一概に評価することは困難であるが、感染症に関連する有害事象に注目する必要があると考える。

c)　二次性悪性腫瘍

02CLL III 試験では、2 例で気管支腫瘍が、それぞれ最終治験薬投与から 1 ヵ月後及び 1 年後に認められた。2012003 試験では、胃腺癌が 1 例の症例で治験薬投与開始後 227 日に発現した。

症例数が限られるため、本剤の二次性悪性腫瘍の発現に対する影響は不明であるが、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意する必要であると考える。

d)　腫瘍崩壊症候群

02CLL III 試験では、2 例で腫瘍崩壊症候群が、それぞれ治験薬投与開始から 12 日後及び 7 日後に認められた。いずれの事象も回復し、治験薬の投与は継続された。2012003 試験では、当該事象は認められなかった。症例数が限られるため、本剤の腫瘍崩壊症候群の発現に対する影響は不明であるが、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意する必要があると考える。

e)　重篤な皮膚症状

02CLL III 試験では、重篤な皮膚症状が 3 例で 3 件発現し、有害事象はそれぞれグレード 3 の蕁麻疹（蕁麻疹, みみず腫れ, 膨疹)、グレード 2 の皮膚科/皮膚-その他、及びグレード 3 の皮疹／落屑であり、いずれの事象も回復又は軽快した。2012003 試験では当該事象は認められなかった。症例数が限られるため、本剤の重篤な皮膚症状の発現に対する影響は不明であるが、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意する必要があると考える。

2.5.5.10 臨床検査値の評価

血液生化学的検査におけるグレード 4 の有害事象は、02CLL III 試験では、ビリルビン 0.1%(1/154 例)、クレアチニン 0.3%（2/154 例)、カリウム 0.7%（5/154 例）であった。2012003 試験ではグレード 4 の事象の発現を認めなかった。

明確な結論を導くことは困難であるが、本剤の血液生化学的検査に対する影響は少ないと考えられる。

血液学的検査値に対する影響については、血液毒性に関する臨床検査値を評価した(2.5.5.9 項)。

2.5.5.11 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

明確な結論を導くことは困難であるが、本剤のバイタルサインに対する影響は少ないと考えられる。

2.5.5.12 特別な集団および状況下における安全性

2.5.5.12.1 部分集団

2.5.5.12.1.1　内因性要因

02CLL III 試験での症例にて、性別及び年齢層別（65 歳未満、65 歳以上）での検討を行った。他の試験では、症例数が少なく、本検討は実施していない。

2.5.5.12.1.1.1　年齢別

有害事象発現状況を 65 歳未満、65 歳以上に層別して検討したところ、本剤群では死亡例及び重篤な有害事象の発現率は 65 歳未満と比較して 65 歳以上で高かった（死亡：65 歳未満 7.3%、65 歳以上 19.4%、重篤な有害事象：65 歳未満 15.9%、65 歳以上 22.2%）。
個別の有害事象及び副作用では年齢層別により発現率が 10%以上異なるものはなかった。

2.5.5.12.1.1.2　性別

有害事象、副作用、重篤な有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ男性で 87.8%、81.6%、19.4%、52.0%、15.3%、女性で 87.5%、78.6%、17.9%、58.9%、10.7%であった。死亡例の発現率が女性と比較して男性で高かった（男性 17.3%、女性 5.4%%）。これは、前項で述べたとおり、死亡例の多くが 65 歳以上の症例であった（本剤群での死亡例 20 例中 14 例が 65 歳以上）。

個別の有害事象及び副作用の発現率で、男女間の発現率が 10%以上異なる事象は、白血球（有害事象：男性 14.3%、女性 28.6%、副作用：男性 14.3%、女性 28.6%）及び好中球現象を伴わない感染（有害事象：男性 11.2%、女性 23.2%、副作用：男性 1.0%、女性 14.3%）及び高尿酸血症（有害事象：男性 12.2%、女性 1.8%、副作用：男性 10.2%、女性 1.8%）であり、白血球及び好中球現象を伴わない感染は女性での発現率が男性に比べて高く、高尿酸血症は男性での発現率が女性に比べて高かった。ただし、グレード 3 又は 4 の事象に着目すると、10%以上異なる事象は白血球（男性：11.2%、女性：23.2%）に関するもののみであった。白血球に関する事象は注目すべき有害事象である。

2.5.5.12.1.2　外因性要因

2.5.5.12.1.2.1　前治療

前治療の有無について検討した。99CLL2E(DE)試験では、フルダラビンの治療歴を有する症例が含まれており、グレード 3 以上の有害事象は白血球数減少、呼吸困難、感染、皮膚症状（Epidermis）、顆粒球数減少、血小板数減少、GPT 上昇、GOT 上昇であった。いずれの事象も前治療を有さない患者集団（02CLL III 試験）でも発現している有害事象であり、新しい事象ではなかった。このことから、前治療の有無にかかわらず発現する有害事象プロファイルは同様であると考えた。

2.5.5.13　市販後データ

2.5.5.13.1　国内の製造販売後調査の概要

本剤の国内製造販売後調査の概要に関しては、2.7.4.6.1 項に示した。

2.5.5.13.2　国外を含む市販後における副作用発現状況の概要

国外を含む市販後における副作用発現状況の概要に関しては、2.7.4.6.2 項に示した。

2.5.5.14　安全性に関する結論

因果関係が否定できない有害事象の発現率は、02CLL III 試験で 80.5%（124/154 例）、2012003 試験で 100%（10 例）であった。02CLL III 試験では、死亡は本剤群で 20 例に認められ、すべて本剤との因果関係が否定された。また、2012003 試験では死亡例は報告されていない。

今回の承認申請に用いた全試験における有害事象の発現傾向は、国内外で得られた市販後データとの差において特筆すべきことが認められないことから、適切な観察と処置により臨床的に管理可能であることが示唆される。本剤の安全性プロファイルに関して、新たな重要な所見はなく、対象疾患の重篤性を考えると、安全性の問題は許容しうる範囲と考えられる。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

本剤の CLL 患者に対するベネフィットとリスクについて、国内及び海外臨床試験成績を基に検討を行った。

2.5.6.1　ベネフィット

未治療及び既治療の CLL 患者に対する本剤のベネフィットは以下の通りである。

- 高い奏効率
- 抗腫瘍効果の長期間の持続

1)　奏効率

02CLL III 試験は、未治療の CLL 患者（Binet 分類による臨床病期 B 又は C）を対象に、クロラムブシルに対する本剤の抗腫瘍効果（奏効率、無増悪生存期間）の優越性を検証することを目的として実施された。本試験において、本剤はクロラムブシルに比べて主要評価項目である奏効率で有意に優れた効果を示した（本剤群 vs クロラムブシル群：67.6% vs 39.2%、p<0.0001）。

本邦では、02CLL III 試験での本剤の腫瘍効果を日本人集団で確認することを目的として 2012003 試験を実施した。観察期間の中央値（範囲）は 12.6 ヵ月（2.6～21.7 ヵ月）であった。この試験で得られた奏効率は 60.0%(6/10 例、95%信頼区間：26.2～87.8%)であり、02CLL III 試験の 95%信頼区間（59.2～75.3%）を含むものであった。このため、2012003 試験に示された奏効率は、02CLL III 試験の奏効率を追認できたものと考えた。

また、前治療の無い（未治療の）患者集団における奏効率は、02CLL III 試験では 67.6%（94/139 例）、2012003 試験では 62.5%（5/8 例）であった。一方、前治療のある（既治療の）患者集団における奏効率は、2012003 試験では 50%（1/2 例）、99CLL2E（DE）試験では 60.0%（6/10 例）、99CLL2E（BG）試験では 54.5%（6/11 例）であった。例数が少ないため、奏効率の結論を導くことは困難であるが、前治療の有無にかかわらず、奏効率に偏りは見られないものと考える。

以上より、既治療・未治療を問わず、CLL 患者に対する現在の標準薬であるクロラムブシルに比べ、本剤は優越性を示し、また、上述の臨床上の有効性が確認されている。

2)　抗腫瘍効果の長期間の持続（無増悪生存(PFS)期間）

02CLL III 試験の 50%無増悪生存期間は本剤群で 21.7 ヵ月（95%信頼区間：18.7～25.9 ヵ月）、クロラムブシル群で 9.3 ヵ月（95%信頼区間：8.6～11.7 ヵ月）であり、本剤群で有意差を認めた（p<0.0001）。一方、2012003 試験では、観察期間の中央値（範囲）は 12.6 ヵ月（範囲：2.6～21.7 ヵ月）であった。本剤の 9 ヵ月及び 10 ヵ月時点における PFS 率はともに 100.0%であることから、02CLL III 試験の本剤の PFS の成績が確認でき、クロラムブシル群に比べ優れていると考えられる。

以上より、CLL 患者に対する現在の標準薬であるクロラムブシルに比べ、本剤は抗腫瘍効果の長時間の持続（奏効の持続）を示している。

2.5.6.2　リスク

CLL 患者に対する本剤の主なリスクは以下のとおりである。認めれらた有害事象は、既にベンダムスチン塩酸塩の添付文書等で知られている範囲内の事象であった。

a)　骨髄抑制

02CLL III 試験では、グレード 3 の好中球数減少の発現は 21.4%（33/154 例）及びグレード 4 の好中球数減少の発現は 13.0%（20/154 例）であった。また、2012003 試験では、グレード 3 以上の血液毒性の有害事象は 10 例全例に発現し、リンパ球数減少（90%、9 例）、CD4 リンパ球減少（80%、8 例）、好中球数減少（80%、8 例）及び白血球数減少（70%、7 例）が多かった。

使用している有害事象の用語及び基準が異なるため、一概に評価することは困難であるが、骨髄抑制に関連する有害事象に注目する必要があると考える。

b)　グレード 3 以上の感染症

02CLL III 試験では、グレード 3 の感染症は 7.1%（11/154 例）に 13 件認められ、グレード 4 の感染症は認められなかった。

2012003 試験では、グレード 3 の感染症は 1 例の被験者に 4 件発現し（発熱性好中球減少症：2 件、肺炎及び細菌感染：各 1 件）、いずれも治験薬に「関連あり」と判定された。また、肺炎及び細菌感染は重篤な有害事象と判断された。4 件のグレード 3 の感染症はいずれも 2～19 日で回復に至った。

使用している有害事象の用語及び基準が異なるため、一概に評価することは困難であるが、感染症に関連する有害事象に注目する必要があると考える。

c)　二次性悪性腫瘍

02CLL III 試験では、2 例で気管支腫瘍が、それぞれ最終治験薬投与から 1 ヵ月後及び 1 年後に認められた。2012003 試験では、胃腺癌が 1 例の被験者で治験薬投与開始後 227 日に発現した。

症例数が限られるため、本剤の二次性悪性腫瘍の発現に対する影響は不明であるが、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意する必要があると考える。

d)　腫瘍崩壊症候群

02CLL III 試験では、2 例で腫瘍崩壊症候群が、それぞれ治験薬投与開始から 12 日後及び 7 日後に認められた。いずれの事象も回復し、治験薬の投与は継続された。2012003 試験では、当該事象は認められなかった。症例数が限られるため、本剤の腫瘍崩壊症候群の発現に対する影響は不明であるが、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意する必要があると考える。

e)　重篤な皮膚症状

02CLL III 試験では、重篤な皮膚症状が 3 例で 3 件発現し、有害事象はそれぞれグレード 3 の蕁麻疹（蕁麻疹, みみず腫れ, 膨疹）、グレード 2 の皮膚科/皮膚-その他、及びグレード 3 の皮疹／

落屑であり、いずれの事象も回復又は軽快した。2012003 試験では当該事象は認められなかった。症例数が限られるため、本剤の重篤な皮膚症状の発現に対する影響は不明であるが、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意する必要があると考える。

2.5.6.3　ベネフィットとリスクのまとめ

本剤は、クロラムブシルと比較し高い奏効率を示し、かつ長期間にわたる奏効の持続が確認された。また、未治療及び既治療 CLL 患者に対し、同様な奏効率を示している。

発現した有害事象は、既にベンダムスチン塩酸塩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。

以上のことから、本剤は未治療及び既治療の CLL 患者の治療薬として有効性が示され、管理可能な安全性プロファイルであることから、本剤の CLL 患者に対する臨床的意義は大きいと考えた。

2.5.7　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) 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) 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， 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): 105-116.
6) がんプロ.com、慢性リンパ性白血病 2009：http://www.gan-pro.com/
7) National Comprehensive Cancer Network. The NCCN Clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines):Non-Hodgkin's Lymphoma (version 2. 2014).
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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
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.
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.