

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	大塚製薬株式会社	
	要望番号	Ⅲ-①-60
	成分名 (一般名)	ブスルファン
	販売名	ブスルフェクス®点滴静注用 60 mg
要望された医薬品	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	
要望内容	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	<小児> 既承認内容 「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして以下の体重別の投与量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖液に混和・調製して 2 時間かけて点滴静注する。本剤は 6 時間毎に 1 日 4 回、4 日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。 実体重 本剤投与量(mg/kg) 9kg 未満 1.0

		<p>9kg 以上 16kg 未満 1.2 16kg 以上 23kg 以下 1.1 23kg 超 34kg 以下 0.95 34kg 超 0.8 」</p> <p>に以下の内容を追加する。 「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして以下の体重別の投与量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖液に混和・調製して 3 時間かけて点滴静注する。本剤は 24 時間毎に 1 日 1 回，4 日間投与する。なお，年齢，患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>実体重</th> <th>本剤投与量(mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9kg 未満</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>9kg 以上 16kg 未満</td> <td>4.8</td> </tr> <tr> <td>16kg 以上 23kg 以下</td> <td>4.4</td> </tr> <tr> <td>23kg 超 34kg 以下</td> <td>3.8</td> </tr> <tr> <td>34kg 超</td> <td>3.2</td> </tr> </tbody> </table>	実体重	本剤投与量(mg/kg)	9kg 未満	4.0	9kg 以上 16kg 未満	4.8	16kg 以上 23kg 以下	4.4	23kg 超 34kg 以下	3.8	34kg 超	3.2
実体重	本剤投与量(mg/kg)													
9kg 未満	4.0													
9kg 以上 16kg 未満	4.8													
16kg 以上 23kg 以下	4.4													
23kg 超 34kg 以下	3.8													
34kg 超	3.2													
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>												
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数，推定方法についても記載する。)</p>		<p><u>約 800 人</u> <推定方法> 日本造血細胞移植学会の 24 年度 全国調査報告書 (学会報告書 ; http://www.jshct.com/report_recent/) に基づき対象患者数を推定した。総移植件数が，調査項目により異なることから，「7.2 移植年疾患別移植件数 (小児)」(表 7.2) 及び「7.3 移植年疾患別移植件数 (成人)」(表 7.3) から小児と成人の割合を算出し，「表 10.3 年報告書作成年における疾患大分類別のドナー・細胞ソース別の移植件数」(表 10.3) をもとに，移植件数を算出することとした。</p> <p>表 7.2 及び表 7.3 から，成人と小児の移植件数の比率は 8:2 と推定され，表 10.2 によると 2011 年の総移植件数は，4,929 件 (同種移植 3,395 件，自家移植 1,534 件) であった。なお，本剤の効用・効果が「1. 同種造血幹細胞移植の前治療 2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍，神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植」であることから，同種造血幹細胞移植の本剤の対象患者数 (移植件数) は約 3,400 件，一方，本剤の対象疾患であるユーイング肉腫ファミリー腫瘍，及び神経芽細胞腫の自家造血幹細胞移植の移植件数は，100 件未満と推察された。</p> <p>小児の同種造血幹細胞移植件数 680 件 (=3,400 件×</p>												

	<p>20%), 自家造血幹細胞移植については, 本剤が使用可能な対象疾患が小児患者に多く, 小児の割合は 80%程度, 80 件 (100 件×80%), 合計 約 800 件 (680 件+80 件=760 件) と推定した。</p> <p>なお, 同学会のブスルフェクス長期予後調査から, ブスルファンを含む前治療レジメンの実施割合は約 35%であることから, 年間 280 件程度の移植に本剤が用いられていると考えられた。</p>
現在の国内の開発状況	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中</p> <p>〔 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 〕</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない</p> <p>〔 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし 〕</p> <p>(特記事項等)</p>
企業としての開発の意思	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が困難とする場合, その特段の理由)</p>
医療上の必要性に	<p>「 1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で, 日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>本薬剤の効果・効能である同種造血幹細胞移植の前治療の対象となる, 急性ならびに慢性白血病, 骨髄異形成症候群, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫, 再生不良性貧血などや, 同じく効果・効能である自家造血幹細胞移植</p>

<p>係 る 基 準 」 へ の 該 当 性 (該 当 す る も の に チ ェ ッ ク し , 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る 。) 備 考</p>	<p>の前治療の対象となるユーイング肉腫ファミリー腫瘍と神経芽細胞腫はいずれも適切な治療をおこなわないと致命的な転帰を辿る疾患であり、疾患の重篤性はア「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考えた。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>本剤の1日1回投与方法については、オーストラリア及び欧州では承認され、カナダでは Product Monograph に代替投与レジメンとして記載されている。さらに、造血幹細胞移植の国際的な教科書である Thomas' s Hematopoietic Cell Transplantation 及び欧州の造血幹細胞移植の診療ガイドである The EBMT Handbook には、ブスルファンの静注製剤であるブスルフェクスは、1日1回投与が可能である旨の記載がある。これらのことから、欧米において標準的な投与方法と位置づけられており、国内においても有用性が期待できると考えている。</p>
<p>備 考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p> <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 </p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容] 追加する情報はない。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	英国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	独国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	仏国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	加国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	豪国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																	
米国	販売名 (企業名)																																
	効能・効果																																
	用法・用量																																
	備考																																
英国	販売名 (企業名)																																
	効能・効果																																
	用法・用量																																
	備考																																
独国	販売名 (企業名)																																
	効能・効果																																
	用法・用量																																
	備考																																
仏国	販売名 (企業名)																																
	効能・効果																																
	用法・用量																																
	備考																																
加国	販売名 (企業名)																																
	効能・効果																																
	用法・用量																																
	備考																																
豪国	販売名 (企業名)																																
	効能・効果																																
	用法・用量																																
	備考																																
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を)</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 </p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容] 学会要望以外に追加する情報はない。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライ ン名	効能・効果																											
欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																	
米国	ガイドライ ン名																																
	効能・効果																																

記載する。）		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドライン		

		の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

Busulfan, Busulfex, Busilvex, busulfan, once daily, sigle daily, 1日1回, ブスルファン, ブスルフェクス, をキーワードに, JMEDplus, JAPICDOC, EMBASETM, MEDLINE, BIOSIS, DDF (ProQuestDIALOG を用いて, 2015年2月15日時点で検索した結果, 149件の報告が抽出された。その中から, 要望書に記載された文献, 学会報告, 及び症例報告などを除いたところ, 小児患者(0-17歳)を含む臨床試験は5報に絞られた。その内訳は, 母集団薬物動態解析により小児における本剤1日1回投与と1日3回若しくは4回投与の薬物動態の比較を行った臨床試験が1報 (Trame N; 2013), 小児を含む集団を対象に, 薬物曝露調整 (TDM) により用量を調整し, busulfan 経口剤と静注剤の薬物動態をレトロスペクティブに比較した臨床試験が1報 (Hong M; 2012), 異なるレジメにおける本剤1日1回の有効性, 安全性及び薬物動態を検討した臨床試験が3報 (Hong M; 2012, Andersson BS; 2011, Russell JA; 2010) であった。

要望書に記載された文献報告 (Ryu SG; 2007, Bartelink IH; 2008) 以外に無作為化比較試験の報告はなかった。

以下に選択した5報の論文の要約を示す。

<海外における臨床試験等>

－薬物動態試験(小児)－

1) Trame N. M., et al. Population pharmacokinetics of dimethylacetamide in children during standard and once-daily IV busulfan administration. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; DOI 10.1007/s00280-013-2284-9

- 対象患者：
造血幹細胞移植施行前にブスルファン (Busilvex®) が投与された小児42例
- 目的：
Busilvex®の1日1回投与と標準的な1日3-4回投与後のDMAのPKを比較。
- 方法：
腫瘍性および非腫瘍性疾患で造血幹細胞移植施行前に Busilvex®が投与された小児42例 (年齢中央値2.7歳, 範囲0.1-18.9)を対象とした。18例に関しては, 初回投与は標準の2倍量の1.4 - 2.0 mg/kgを4時間点滴静注し, その後は0.7 - 1.0 mg/kgを1回2時間の点滴静注で, 6時間ごとに15回投与された。その他の24例は1日1回, 3時間の点滴静注 (Buの目標AUC: 4,263 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$)で4日間投与された。DMAの血中濃度はLC-MS法で測定された。血中濃度データの解析には,

NON-MEMTTM(ver.VI)を用いた。以前の検討でみられたように時間に依存したクリアランス増加を仮定し、2つの異なる投与スケジュールとそれぞれの時間的要因を含んだデータセットを用いクリアランスを解析した。

- 結果：

DMAの血中動態は、クリアランス増加を加味した1-コンパートメントモデルで十分説明できた。DMAの最高血中濃度は、標準投与群で3.09 mmol/L(中央値0.75 mmol/L)で、1日1回投与群では8.77 mmol/L(中央値3 mmol/L)であった。初回投与のクリアランスは両群とも75 mL/h/kgであり、クリアランスは標準投与群で最大250 mL/h/kg(1日当たり58 mL/h/kg)で、1日1回投与群では最大94 mL/h/kg(1日当たり6.1 mL/h/kg)であった。

Buのような脂溶性薬剤の溶媒であるDMAは、1日1回投与または1日4回の分割投与でもすべての年齢の小児で線形性の薬物動態を示した。異なる体重と投与量での迅速なクリアランスは、小児でDMAを含むivBuの1日1回および1日4回投与とも安全に使用できることを示している。

—薬物動態試験(小児を一部含む)—

2) Zhang H., et al. Pharmacokinetic-Directed High-Dose Busulfan Combined with Cyclophosphamide and Etoposide Results in Predictable Drug Levels and Durable Long-Term Survival in Lymphoma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18 : 1287-1294

- 対象患者：初回ASCTを施行された悪性リンパ腫患者294例[男187, 女107, 17-69歳, ホジキン病(以下, HD) 122例, 非ホジキンリンパ腫(以下, NHL) 172例]

- 目的：

自家幹細胞移植(以下, ASCT)を施行したリンパ腫患者を対象に, Buベースの前治療レジメンにおける薬物動態(PK)に基づいたBuの経口投与と静注投与を, レトロスペクティブコホート研究による比較。

- 方法：

初回ASCTを施行された悪性リンパ腫患者294例のデータを解析した。前治療はCy(60 mg/kg/day, day -3, -2)+エトポシド(10 mg/kg/day, day -4~-2)+Buで, Buはday -8~-5に95例に経口(1 mg/kg × 4/day, PO群), 113例に6時間毎に静注(0.9 mg/kg × 4/day, IV16群), 86例に1日1回静注(3.6 mg/kg/day, IV4群)投与された。目標AUCは20,000 μM・minで, Buの初回投与後に血漿中濃度が測定された。day 0に骨髄またはG-CSF動員PBSCが輸注された。

- 結論：

PK による用量調整により，PO 群の総 AUC が目標範囲以上の患者数は著明に減少し，全群において総 AUC の変動が減少した。移植後 30 日に PO 群 13 例，IV 群 38 例で最大ビリルビン値が上昇したが，重症静脈閉塞性肝疾患は認めなかった。100 日死亡率は PO 群が 2.1%，IV16 群が 3.6%，IV4 群が 3.5%であった。5 年 OS は PO 群が 57% (95%CI : 45%-66%)，IV 群が 64% (95%CI ; 53%-73%) であった。多変量解析および操作変数法において，投与経路は OS に有意な影響を及ぼさなかったが，55 歳以上では OS の不良と有意な関連性が認められた。

ASCT を施行する悪性リンパ腫患者において，PK による Bu の IV または PO 投与をベースにした前治療レジメンは毒性および OS が同等であった。

—有効性，安全性及び薬物動態検討試験（小児を含む）—

3) Hong M., et al. Idarubicin-intensified BUCY2 regimens may lower relapse rate and improve survival in patients undergoing allo-SCT for high-risk hematological malignancies: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47:196-202.

- 対象患者：急性骨髄性白血病（以下，AML），急性リンパ性白血病（以下，ALL），他，計 94 例（14～53 歳）

- 目的：

Bu/Cy2 にイダルビシン（以下，Ida）を加えた強化レジメンまたは Bu/Cy2 レジメンで同種末梢血幹細胞移植（以下，Allo-PBSCT）を施行された高リスク造血器腫瘍患者 94 例の後方視的解析を実施した。

- 方法：

Allo-PBSCT を施行された高リスク AML，ALL，混合型白血病，CML，NHL，または MDS 患者 94 例を対象とした。Ida-Bu/Cy2 群は 53 例で，Ida 15 mg/m² を 1 日 1 回持続静注（day-11～-9）後，Bu 3.2 mg/kg を 1 日 2 分割して静注（day -6 ～ -4），続いて Cy は 1.8 g/m²/day を 1 日 1 回静注（day -3 ～ -2）した。Bu/Cy2 群は 41 例で，hydroxycarbamide 80 mg/kg を経口投与（day -9），cytarabine 2 g/m² を静注（day -8）後，Bu (3.2 mg/kg を 1 日 2 分割して静注（day -7～-5），Cy 1.8 g/m² を静注（day -4 ～ -3），semustine (Me-CCNU) 250 mg/m² を経口投与（day -2）した。

- 結果：

Ida-Bu/Cy2 群と Bu/Cy 群の再発率は，それぞれ 18.9% および 39% (p = 0.030) であった。治療関連死亡率 (TRM) は，両群間で有意差がなかった。2 年後の累積全生存率および無病生存率は，Ida-Bu/Cy，Bu/Cy2 それぞれ 65.3% vs 46.8% (p = 0.038) および 63.5% vs 43.4% (p = 0.025) であった。多変量解析では，Ida-Bu/Cy2 レジメンおよび限局型慢性移植

片対宿主拒絶反応 (GVHD) の二つのみが、生存率の改善および再発率の低減をもたらす因子であった。

高リスク造血器腫瘍患者の移植前治療レジメンとして、Ida-Bu/Cy2 が Bu/Cy2 の代替となり得ることが示唆された。

4) Andersson BS, et al. Clofarabine ± Fludarabine with Once Daily iv Busulfan as Pretransplant Conditioning Therapy for Advanced Myeloid Leukemia and MDS. *Bio Blood Marrow Transplant*. 2011; 17: 893-900.

- 対象患者： Allo-SCT 前の進行期の AML, CML 計 51 例 [男 32 名, 女 19 名, 年齢中央値 45 歳 (range : 6-59)] .
- 目的： 静注 Bu (ivBu) とフルダラビン (Flu) の併用レジメンは AML / 骨髄異形成症候群 (AML/MDS) の毒性減弱前治療レジメンとして安全であるが、移植後の白血病の再発はまだ問題である。移植前治療レジメンの抗白血病効果を増強するために、Flu をクロファラビン (Clo) に変更し、これら核酸アナログ単独または Bu 併用による相互作用を、Bu 抵抗性ヒト細胞株を用いた *in vitro* の結果を基に、同種造血幹細胞移植前治療として Clo を含む 4 群の骨髄性白血病に対する治療効果を評価した。

- 方法：

in vitro 試験：

ヒト KBM3 AML 細胞株由来の Bu 抵抗性細胞株 (KBM3/Bu250) を用いた。Clo (Clolar®, Genzyme Corporation, Cambridge, MA), Flu (Sigma-Aldrich, St.Louis, MO) および Bu (Sigma-Aldrich) を、DMSO に溶解した。細胞毒性の評価は MTT アッセイで行い、IC₅₀ を算出した。また、アポトーシスや細胞周期も評価した。

臨床試験：

被験者を以下の 4 群にランダム化した。治療群 I : Flu 30 mg/m²/day + Clo 10 mg/m²/day, 治療群 II : Flu 20 mg/m²/day + Clo 20 mg/m²/day, 治療群 III : Flu 10 mg/m²/day + Clo 30 mg/m²/day, 治療群 IV : Clo 単独 40 mg/m²/day。核酸アナログは 1 時間の点滴静注により、Bu は 1 日当りの目標 AUC が 6000 μM·min ± 10% になるように投与量を調整し、3 時間の点滴静注により、それぞれ 1 日 1 回 4 日間 (day -6 ~ -3) 投与した。51 例が最小フォロー期間 100 日超で登録された。毒性、生着、キメリズム、全生存率 (OS), 無イベント生存率 (EFS), 無増悪生存率 (PFS) を評価した。

- 結果：

in vitro 試験：

Clo ± Flu は顕著な相乗的殺細胞効果を示し、Flu + Clo に Bu を併用

すると、さらに相乗効果が増強することを見出した。

臨床試験：

男性 32 例，女性 19 例，年齢中央値 45 (range 6 - 59) 歳であった。9 例が CML，(急性転化：2 例，第 2 移行期：3 例，チロシンキナーゼ阻害剤抵抗性で第 1 慢性期：4 例) であった。42 例が AML [導入療法失敗：14 例，初回化学療法抵抗性再発：8 例，無治療再発：7 例，第二回以降再発：3 例，第二寛解期 (CR)：4 例，血小板回復なしの第二寛解期 (CRp)：3 例，高リスク第一寛解期：2 例] であり，1 例のみが第一 CRp であった。移植片対宿主拒絶反応病 (GVHD) 予防はタクロリムスおよび短期メトトレキサートで行い，非血縁あるいは HLA 一抗原不適合の患者には低用量ウサギ抗胸腺細胞グロブリン [ATG (Thymoglobulin®)] を追加した。生着は全例でみられた。41 例が移植時に活動性の白血病であり，35 例が完全寛解 (85%) であった。AML 20/42 例および CML 5/9 例が生存し，OS の中央値は 23 ヶ月であった。移植 100 日後の骨髓と末梢血 (T 細胞) のキメリズムは，低用量 Clo 群 (I, II 群) および高用量 Clo 群 (III, IV 群) どちらもドナー由来 DNA100% の中央値を示した。二次生着不全は認めなかった。最初の 100 日で 1 例が肺炎，1 例が肝臓の GVHD で死亡した。

5) Russell J A., et al. The Addition of 400 cGY Total Body Irradiation to a Regimen Incorporating Once-Daily Intravenous Busulfan, ludarabine, and Antithymocyte Globulin Reduces Relapse without Affecting Nonrelapse Mortality in Acute Myelogenous Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16 : 509-514

- 対象患者：AML 179 例 (年齢 16~66 歳)。
- 目的及び結果：

同種造血幹細胞移植 (HSCT) 前治療に Flu/Bu /ウサギ抗胸腺細胞グロブリン (ATG) + TBI レジメンと Flu/Bu/ATG レジメンを用いた AML 患者成績を比較検討した。

- 方法：

前治療として 90 例 (非 TBI 群; 男 45, 16 - 65 歳) には Flu(50 mg/m², day -6~-2) + ivBu (3.2 mg/kg, day-5~-2) + ウサギ ATG (総投与量 4.5 mg/kg, 分割して 3 日間), 89 例 (TBI 群; 男 47, 18 - 66 歳) には Flu + ivBu + ウサギ ATG + TBI (200cGy × 2, day -1 または 0) が投与され，その後，All-PBSCT または骨髓移植 (BMT) が施行された。

- 結果

生存例の観察期間中央値は非 TBI 群 80 ヶ月，TBI 群 31 ヶ月であった。両群の 3 年 NRM に差は認められなかったが，TBI 群では再発が有意に

減少した [ハザード比 (HR):0.29, 95%信頼区間 (CI): 0.15 - 0.54, p = 0.0001]。TBI 群は非 TBI 群よりも OS (HR:0.50, 95%CI:0.3 - 0.84, p = 0.009) および DFS (HR:0.43, 95%CI:0.26 - 0.72, p = 0.001)が良好であった。

AML の同種 HSCT における前治療レジメンの強度の重要性が確認された。AML における静注 Bu (連日) + Flu + TBI (400cGy) + ATG は抗白血病活性を有する忍容性の良好な前治療レジメンであり, 他の従来の骨髄破壊的な前治療レジメンと比べて遜色がないと考えられた。

<日本における臨床試験等>
追加する報告はなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については, その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説, メタ・アナリシス等の報告状況

1) 追加する情報はなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

Bu 1 日 1 回投与が用法として記載されている教科書等の書籍名を示し, 該当する記載の抜粋を併せて明記した。

1) TE Rodriguez, Chapter 88 Neurologic complications of bone marrow transplantation, In J. Biller, J. M. Ferro ed., Neurologic Aspects of Systemic Disease Part III: Handbook of Clinical Neurology (Series Editors: Aminoff, Boller and Swaab), Elsevier BV, 2014.

[Traditionally, the drug was administered every 6 hours for a total 16 doses. With the availability of the intravenous formulation, several investigators have adopted twice or once daily dosing.]

2) Scholarly Brief, Phosphoramidate Mustards- Advances in Research and Application (2012 Edition), Scholarly Brief, 2012.

[Once daily busulfan cyclophosphamide is well tolerated and effective as a preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplant.]

3) C. A. Burtis, E. R. Ashwood, D. E. Bruns, Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Elsevier Health Sciences, 2012.

[Once daily dosing of busulfan for adults at 3.2mg/kg IV has been proposed to replace the four-time-daily dosing protocols that were originally designed on the basis of convenience of oral dosing (0.8mg/kg IV). . . . Once-daily administration of busulfan to children has also proved successful.]

4) S. Cole, G. H. Reaman, J. M. Racadio, Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Cancer, Springer Science & Business Media, 2013.

[More recently, there has been a shift to intravenous (IV) busulfan. . . . This switch to the IV dosing also facilitated a move to single daily dosing, even though some centers had been using this with the oral preparation.]

5) K. W. Chan, R. B. Raney Jr., Pediatric Oncology, Springer Science & Business Media, 2010.

[A fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen combined with once-daily intravenous busulfan or melphalan resulted in donor cell engraftment in adult patients with poor performance status or borderline organ functions.]

<日本における教科書等>

1) 追加する情報はなかった。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 新たに追加する情報はなかった。

<日本におけるガイドライン等>

造血細胞移植学会ガイドライン第2巻（日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会【編】医薬ジャーナル社）には、下表の ivBu の前治療レジメンが示され（24 ページ）、「わが国の添付文書では、1 ivBu は1回 0.8mg/kg を2時間かけて点滴静注し、6時間ごとに1日4回投与すると規定されているが、海外では既に1日1回投与が認められている。また、小児においては、体重別の投与量が設定されている。」（28 ページ）との記載がある。

表 移植前処置のスケジュール

	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
骨髄破壊の前処置 (MAC)										移植
BU + CY										
ivBu		↓	↓	↓	↓					
CY							↓	↓		
Flu + Bu4										
Flu		↓	↓	↓	↓	↓	↓			
ivBu			↓	↓	↓	↓				

		-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
骨髄非破壊的前処置 (RIC)											移植
Flu + Bu2	Flu	30 mg/kg/day	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
	ivBu	3.2 mg/kg/day			↓	↓					

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

日本造血細胞移植学会より、「造血細胞移植前処置における静注用ブスルファン製剤の使用方法に関する調査」の集計結果が、同学会ホームページに公開されている。

血液内科 106 施設、小児血液科 39 施設に対する問い合わせに対してそれぞれ以下の通り回答している。

- 静注ブスルファン (BU)の投与回数
124 施設 (85%)が「1 日 4 回 (0.8 mg/kg × 4)」, 5 施設 (3%)が「1 日 1 回 (3.2 mg/kg × 1)」
- どのような要件が満たされれば、投与回数を減らしてよいか (複数回答)
110 施設が「添付文書の記載変更・追加」、68 施設が「日本で 1 日 1 回投与の実態があること」などが回答している。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望用法・用量について>

本剤の 1 日 4 回投与時の用法・用量は国内外で同じであり、有効性及び安全性は確立している。小児では体重別に用量が設定されているが、国内で実施された製造販売後臨床試験 (製販後試験) では、その PK プロファイルに大きな差は認められていない (表 1) ⁶⁾。

表 1 薬物動態パラメータ

実体重	投与量 (mg/kg)	被験者数	t _{1/2} (h)	AUC (μM·min)	CL/ABW (mL/min/kg)	V/ABW (L/kg)
9 kg 未満	1.0	6	3.20 (0.960)	1217 (430)	3.55 (1.088)	0.94 (0.30)
9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	5	1.90 (0.585)	1402 (293)	3.51 (0.690)	0.60 (0.28)

16 kg 以上 23 kg 以下	1.1	4	2.39 (0.193)	1257 (171)	3.56 (0.464)	0.73 (0.04)
23 kg 以上 34 kg 以下	0.95	3	3.01 (0.513)	1253 (222)	3.09 (0.606)	0.79 (0.09)
34 kg 超	0.8	7	3.70 (0.727)	1417 (244)	2.32 (0.357)	0.73 (0.11)

平均値 (SD)

AUC(900 - 1,500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$)の達成割合については、被験者 25 名中 19 名 (76%) が目標を達成することができた。900 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ を下回った被験者は 2 名 (8%), 1,500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ を超えたのは 4 名 (16%) であった。(表 2)。

表 2 AUC の達成者割合

AUC カテゴリー ($\mu\text{M}\cdot\text{min}$)	達成割合 (n=25)
900 - 1350	12/25 (48)
900 - 1500	19/25 (76)
<900	2/25 (8)
>1500	4/25 (16)

達成被験者/対象被験者 (%)

製販後試験における AUC は、同一の用法・用量にて検討された L Nguyen ら⁷⁾のシミュレーション結果とほぼ同様の値を示した (表 3)。目標 AUC (900 - 1500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$) の達成率については、製造販売後臨床試験の方が高い達成率を示した (表 4)。

表 3 1000 名の患者の AUC シミュレーション結果

実体重	投与量 (mg/kg)	AUC ($\mu\text{M}\cdot\text{min}$)
9 kg 未満	1.0	1199 (539 - 3514)
9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	1439 (647 - 4217)
34 kg 超	0.8	959 (431 - 2811)

median (range)

表 4 目標 AUC 達成率

AUC カテゴリー ($\mu\text{M}\cdot\text{min}$)	達成割合		
	0.8 mg/kg	1 mg/kg	1.2 mg/kg

900 - 1500	54	64	53
<900	41	16	4
>1500	5	20	44

成人の報告ではあるものの、Williams ら⁸⁾は、異なる Bu の投与方法における Bu の薬物動態パラメータ（半減期、分布容積、クリアランス、用量調整 AUC）で投与コホート間に有意な差はないと報告している。

これらのことから、1日4回投与方法での初回承認時と同様に、欧米の試験成績を用いて、日本人における Bu の1日1回、投与量は1日4回投与の総投与量と同じ投与方法に関する有効性及び安全性を推察できると考えた。

要望された用法・用量については、豪州では既に承認され、国際的な教科書（Hematopoietic Transplantation 4th edition）や診療ガイドライン（The EBMT hand book for HSCT）において、主要な前治療レジメンの一つに位置づけられている。日本造血細胞学会ガイドライン第2巻（2015年発行）では、欧米と同様のレジメンが記載されている。

要望書「3.(1)」で示された報告書の多くは TDM（Therapeutic Drug Monitoring）を用いていたが、Gonzalez-Vincent ら⁹⁾の報告では、TDM なしで要望の用法・用量で造血幹細胞移植が実施され、安全で効果的なレジメンであると結論している。

以上、本剤の1日1回、投与量は1日4回の総量と同じ投与方法は欧米等において標準的な治療法であり、国内においても、1日4回投与と同様の安全性及び有効性が期待できると考える。

<臨床的位置づけについて>

ブスルファンの1日1回4日間投与は、臨床研究報告、それに基づく国際的な教科書及び診療ガイドにも記載され、同種および自家造血幹細胞移植の前治療として同等の安全性と有用性を持つと考えられる。また、医療従事者への負担軽減と患者の安全性確保の観点からも良好とされ¹⁰⁾、望ましい用法・用量と考える。

以上、1日1回投与の用法・用量は、1日4回投与と同様に安全かつ有効であり、また、医療現場における臨床的有用性の観点から、本要望は妥当と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

上述のとおり、要望された1日1回投与方法は豪州で承認され、欧米でも臨床で用いられている。3.(6)でも述べたとおり、日本人においても欧米人と同様の成績が期待され、学会からの要望書にも記載されているとおり、追加の試

験は必要ないと考える。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) TrameN. M., et al. Population pharmacokinetics of dimethylacetamide in children during standard and once-daily IV busulfan administration. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; DOI 10.1007/s00280-013-2284-9
- 2) Zhang H., et al. Pharmacokinetic-Directed High-Dose Busulfan Combined with Cyclophosphamide and Etoposide Results in Predictable Drug Levels and Durable Long-Term Survival in Lymphoma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18 : 1287-1294
- 3) Hong M., et al. Idarubicin-intensified BUCY2 regimens may lower relapse rate and improve survival in patients undergoing allo-SCT for high-risk hematological malignancies: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47:196-202.
- 4) Andersson BS, et al. Clofarabine ± Fludarabine with Once Daily i.v. Busulfan as Pretransplant Conditioning Therapy for Advanced Myeloid Leukemia and MDS. *Bio Blood Marrow Transplant.* 2011; 17: 893-900.
- 5) Russell J A., et al. The Addition of 400 cGY Total Body Irradiation to a Regimen Incorporating Once-Daily Intravenous Busulfan, ludarabine, and Antithymocyte Globulin Reduces Relapse without Affecting Nonrelapse Mortality in Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16 : 509-514
- 6) ブスルフェクス製造販売後臨床試験総括報告書（社内資料）
- 7) Nguyen L., et al. I.V. busulfan in pediatrics: a novel dosing to improve safety/efficacy for hematopoietic progenitor cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33; 979-987.
- 8) WilliamsB C., et al. Dose Modification Protocol Using Intravenous Busulfan (Busulfex) and Cyclophosphamide Followed by Autologous or Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004; 10 : 614-623
- 9) Gonzalez-Vicent M., et al. Once-Daily Intravenous Busulfan for 47 pediatric Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Study. *Hematology and Oncology.*

2012: 34; 180-183

- 10) Xhaard A., et al. Optimization of health-care organization and perceived improvement of patient comfort by switching from intra-venous BU four-times-daily infusions to a once-daily administration scheme in adult hematopoietic stem cell recipients. Bone Marrow Transplantation 2014; Jan 13. doi: 10.1038/bmt.2013.220