

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	大塚製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-66
	成分名 (一般名)	Tetramethylenedimethanesulfonate (Busulfan)
	販売名	ブスルフェクス点滴静注用 60mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	☐ 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 ☐ あり ☐ なし
		☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	悪性リンパ腫おける自家造血幹細胞移植の前治療
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す 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 1 回 0.8 mg/kg 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。
	備考	(特記事項等)

		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
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。)	約 <u>840 人</u> <推定方法> 日本における造血細胞移植. 平成 29 年度 全国調査報告書 日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会 (表 1 移植種類別報告件数の年次推移及び表 10.3 2016 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) より, 2016 年に実施された自家造血幹細胞移植 (以 下, ASCT) は, 1812 件で, そのうち悪性リンパ腫は, 843 件であった。	
現在の 国内の 開発 状況	☐ 現在開発中 { ☐ 治験実施中 ☐ 承認審査中 } ☒ 現在開発していない { ☐ 承認済み ☐ 国内開発中止 ☒ 国内開発なし } (特記事項等)	
意思 企業 として の 開発 の	☒ あり ☐ なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>)	

「医療上の必要性に係る基準」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。）	1. 適応疾病の重篤性 ■ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） □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 □ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 □エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 自家造血幹細胞移植の前治療（以下、ASCT + C）の対象となる悪性リンパ腫は、適切な治療を行わなければ致死的な転帰をたどる疾患であり、疾患の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。 2. 医療上の有用性 □ア 既存の療法が国内にない □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 ■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えられる。 □エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 本剤による悪性リンパ腫に対する ASCT + C は、欧州、加国及び豪州で認められている効能・効果の範囲内であり、欧米のガイドライン、教科書等にも悪性リンパ腫に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用で使用されている旨が記載されている。 本邦における造血幹細胞移植（以下、SCT）のガイドライン等から、SCTの方法は国内外で大きな違いはなく、医療上の有用性は「ウ 欧米等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えられる」に該当すると判断した。
備考	

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

欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチ	☐米国 ☒英国 ☒独国 ☒仏国 ☒加国 ☒豪州 〔欧米等 6 か国での承認内容〕 ☐ 欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）
--------------------------	--

エックし、該 当国の承認内 容を記載す る。）	米国	販売名（企業名）	BUSULFEX（Otsuka Amerika Pharmaceutical, Inc.）
		効能・効果	慢性骨髄性白血病の同種造血幹細胞移植の前治療（以下，allo-SCT +C）として，シクロホスファミド（以下，Cy）を併用して使用する
		用法・用量	1 初回投与情報 ブスルフェクスは Cy と併用で骨髄移植あるいは末梢血幹細胞移植の前治療（以下，PBSCT + C）として投与する。体重が 12 kg 以上の患者の推奨用量は： - ブスルフェクス 0.8 mg/kg（理想体重と実体重でどちらか低い方）を中心静脈カテーテルを用いて，計 16 回，4 日間，6 時間毎に 2 時間かけて静脈内与する（Days -7, -6, -5, -4）。 - Cy 60 mg/kg をブスルフェクス投与終了後 6 時間以上あけた後，1 時間かけて静脈内投与する（Days-3, -2）。 - Day 0 に造血幹細胞を移植する。 高用量のブスルフェクスを投与した際に痙攣が報告されており，痙攣を予防するため，あらかじめ抗痙攣薬を使用する（例：ベンゾジアゼピン系薬剤，フェニトイン，バルプロ酸，レベチラセタム）。ブスルフェクス投与 12 時間前から，ブスルフェクス最終投与 24 時間後まで，抗痙攣薬を使用する（Labeling5.2 項参照）。 ブスルフェクスの初回投与前に制吐剤を使用し，ブスルフェクスの投与が終了するまで，一定のスケジュールで継続して使用する。 ブスルフェクスのクリアランスは，調整された理想体重に基づく用量が投与された場合に最も正確に推測される。実体重，理想体重，又はその他の因子に基づく用量が投与され

		た場合、低体重、正常体重、肥満患者で、ブスルフェクスのクリアランスに著しい違いが生じる可能性がある。 以下のように理想体重（Ideal Body Weight; IBW）を算出する（身長 cm，体重 kg）： 男性: $IBW = 50 + 0.91 \times (\text{身長[cm]} - 152)$ 女性: $IBW = 45 + 0.91 \times (\text{身長[cm]} - 152)$ 肥満又は極度の肥満患者は，調整された理想体重（Adjusted Ideal Body Weight; AIBW）に基づく用量の投与を基準とする： $AIBW = IBW + 0.25 \times (\text{実体重} - IBW)$ 2 調整及び投与時の注意 ポリカーボネート製シリンジ，又はポリカーボネート製フィルターニードルは使用しない。 残留液の体積が最小（2～5 cc）の投与セットを使用する。 ブスルフェクスは細胞毒性を有する。適切で特殊な取扱い及び廃棄手順に従う。誤って皮膚に付着した場合には，皮膚反応が現れることがある。調整時には医療用手袋を使用する。ブスルフェクスや希釈したブスルフェクス調整液が皮膚や粘膜に付着した場合には，皮膚や粘膜を水でよく洗う。 注射剤は，投与前に溶液や容器の確認が可能な場合は，粒子状物質や変色がないか，目視で確認する。ブスルフェクスのバイアルに粒子状物質が認められた場合，使用しないこと。 3 静脈内投与の準備 ブスルフェクスは，0.9% Sodium Chloride Injection, USP (normal saline) 又は 5%
--	--	---

		Dextrose Injection, USP (D5W) で調製する。ブスルファン（以下，Bu）の最終濃度が約 0.5 mg/mL になるように，ブスルフェクスを 10 倍量に調製する。70 kg の患者での用量は以下のように算出する。 $(70 \text{ kg 患者}) \times (0.8 \text{ mg/kg}) \div (6 \text{ mg/mL}) = 9.3 \text{ mL BUSULFEX (56 mg 全量)}.$ 希釈液（normal saline 又は D5W）93 mL に Bu 9.3 mL を添加し，最終溶液を調製する。以下のように算出する。 $(9.3 \text{ mL BUSULFEX}) \times (10) =$ どちらかの希釈液 93 mL とブスルフェクス 9.3 mL で，Bu 最終濃度 0.54 mg/mL $(9.3 \text{ mL} \times 6 \text{ mg/mL} \div 102.3 \text{ mL} = 0.54 \text{ mg/mL})$ に調製する。 調製の全手順は，厳格な無菌操作で実施する。 医療用手袋及び防護服を着用し，垂直層流安全フードを使用することが望ましい。 Normal saline 又は D5W を含まない静脈内投与用バッグや大容量シリンジにブスルフェクスを入れてはいけない。必ずブスルフェクスを希釈液に添加し，希釈液をブスルフェクスに添加しない。数回上下に反転し，十分に混和する。 希釈ブスルフェクス溶液を投与する際にはインフュージョンポンプを使用する。処方されたブスルフェクスの全量が 2 時間かけて投与されるようにポンプ速度を設定する。点滴の前後には，0.9% Sodium Chloride Injection, USP 又は 5% Dextrose Injection, USP を約 5 mL を用いて留置カテーテルラインをフラッシュする。配合変化が確認されていない静脈内投与用薬剤を同時に投与しな
--	--	--

			い。警告：ブスルフェクスの急速投与の試験は実施されていないため推奨されない。										
		備考	本要望の対象疾患：悪性リンパ腫 移植の種類：ASCT で承認されていない										
	英国 独国 仏国	販売名（企業名）	Busilvex（Pierre Fabre Medicament）										
		効能・効果	成人の通常の造血幹細胞移植の前治療（以下，SCT + C）として，Busilvex（Busulfex 静注製剤）に Cy を併用する（BuCy2）。 成人の Reduced-intensity レジメンでの SCT + C として，フルダラビン（以下，Flu）に Busilvex を併用する（FB）。 小児の通常の SCT + C として，Busilvex に Cy を併用する（BuCy4）又は，メルファラン（以下，Mel）を併用する（BuMel）。										
		用法・用量	Busilvex 投与は SCT + C の経験のある医師の指導のもと実施すべきである。 Busilvex は SCT の前に投与すべきである。 [用量] Busilvex と Cy 又は Mel を併用する場合： 【成人】 • Bu として 0.8 mg/kg（体重）を 6 時間毎に 2 時間かけて 4 日間連続，計 16 回点滴静注する。 • Busilvex 投与後少なくとも 24 時間以上の間隔をあけ，60 mg/kg/日の Cy を 2 日間投与する。 【小児（0～17 歳）】 推奨用量は次のとおり。 <table><tr><td>実体重〔kg〕</td><td>本剤投与量〔mg/kg〕</td></tr><tr><td><9</td><td>1.0</td></tr><tr><td>9～<16</td><td>1.2</td></tr><tr><td>16～23</td><td>1.1</td></tr><tr><td>>23～34</td><td>0.95</td></tr><tr><td>>34</td><td>0.8</td></tr></table>	実体重〔kg〕	本剤投与量〔mg/kg〕	<9	1.0	9～<16	1.2	16～23	1.1	>23～34	0.95
実体重〔kg〕	本剤投与量〔mg/kg〕												
<9	1.0												
9～<16	1.2												
16～23	1.1												
>23～34	0.95												
>34	0.8												
	引き続き												

		- Busilvex 投与後少なくとも 24 時間以上の間隔をあけ、50 mg/kg（体重）の Cy 4 回（BuCy4）又は 140 mg/m² の Mel（BuMel）1 回投与する。 Busilvex は Cy 又は Mel の投与と SCT の前に、4 日間連続、6 時間ごとに 2 時間かけて静脈内投与（計 16 回）により投与すべきである。 【高齢者】 50 歳以上の患者では、Busilvex の用量調整なしに問題なく治療されている。しかし、60 歳以上の患者に安全に Busilvex を使用するための情報は限られている。高齢の患者では、50 歳未満と同じ用量を使用すべきである。 Busilvex を Flu と併用する場合（FB）： 【成人】 - Flu は 1 日 1 回 30 mg/m² を 5 日間連続、又は 40 mg/m² を 4 日間連続投与する。 - Busilvex は Flu を 2 又は 3 日間連続投与後、速やかに、3.2 mg/kg 1 日 1 回、3 時間かけて点滴静注する。 【小児（0～17 歳）】 小児患者に対する安全性と有効性は確立していない。 【高齢者】 FB レジメンの特別な調査は実施されていない。しかし、55 歳以上では 500 例以上の FB 前治療レジメン報告があり、有効性の結果はより若い患者と同様であった。用量調整の必要性はないと思われる。 【肥満患者】
--	--	---

		成人 肥満患者では、調節された理想体重（AIBW）に基づく投与を考慮すべきである。 理想体重（IBW）は以下の通り計算する。 男性の IBW (kg) = $50 + 0.91 \times (\text{身長[cm]} - 152)$ 女性の IBW (kg) = $45 + 0.91 \times (\text{身長[cm]} - 152)$ 調節された理想体重（AIBW）は以下の通り計算する。 $AIBW = IBW + 0.25 \times (\text{実体重} - IBW)$ 小児集団 追加でデータが入手できるまで、BMI (kg/m²) >30 である肥満の小児及び青年への本剤の投与は推奨されない。 【腎障害患者】 腎障害患者における試験は実施されていない。しかし Bu は尿に中程度排泄されるので、これらの患者では用量調整は推奨されない。しかし注意して投与することが推奨される（SmPC 4.8 項及び 5.2 項参照）。 【肝障害患者】 Busilvex 及び Bu は肝障害患者を対象とした試験は実施されていない。特に重度の肝障害患者では注意が必要である（SmPC 4.4 項参照）。 [投与方法] 本剤の取り扱い及び投与の前に注意すべき事項 Busilvex は投与前に希釈しなければならない。Bu の最終濃度が約 0.5 mg/ml となるように調整すること。Busilvex は中心静脈カテーテルにより投与すること。
--	--	---

			本剤の投与前の希釈に関する指示は、SmPC6.6 項を参照すること。 Busilvex は急速静脈内投与，ボーラス投与，又は末梢静脈からの投与は行わないこと。 高用量の Bu 投与に伴い報告されている痙攣を防ぐため，抗痙攣薬をすべての患者に前投与すべきである。 Busilvex の投与前 12 時間から最終投与 24 時間後まで，抗痙攣薬の投与が推奨される。 成人及び小児試験では，痙攣の予防措置としてフェニトイン，又はベンゾジアゼピン系薬剤が患者に投与された（SmPC 4.4 及び 4.5 項参照）。 制吐剤は，Busilvex の初回投与前から投与し，投与中も医療機関の規定に従い，一定のスケジュールで継続投与すべきである。
		備考	本要望の対象疾患：悪性リンパ腫， 移植の種類：ASCT で承認されている 併用可能な薬剤：（成人）Cy，（小児）Cy，Mel
	加国	販売名（企業名）	BUSULFEX（Otsuka Amerika Pharmaceutical, Inc.）
		効能・効果	ブスルフェクス静注は，他の化学療法剤及び/又は放射線との併用において，急性リンパ性白血病，急性非リンパ性白血病，急性骨髄性白血病，慢性骨髄性白血病，<u>非ホジキンリンパ腫（以下，NHL）</u>，<u>ホジキン病（以下，HL）</u>，多発性骨髄腫（以下，MM），骨髄異形性症候群の <u>SCT + C</u> として用いられる。 ブスルフェクスを使用するいずれのレジメンにおいても，他の治療に対して不応性であるか，又は再発のリスクが高い患者が対象となり，資格のある医師の判断をもとに SCT が適応される。
		用法・用量	ブスルフェクスは 6 時間毎に 2 時間かけて 4 日間連続，合計 16 回，中心静脈カテーテルを用いて静脈内に投与する。Bu は脳血液関門を通過することが知られているので，全ての患者に対して痙攣を予防するためにフェ

			ニトインのような抗癌薬を前投与すべきである。5-HT₃ クラスの制吐剤はブスルフェクスの初回投与前から投与し、ブスルフェクスの投与中も一定のスケジュールで継続投与するか、又は前治療が完了するまで投与を考慮する必要がある。成人には、理想体重あるいは実体重のどちらか低い方を用いて、0.8 mg/kg を骨髄移植あるいは PBSCT + C として、Cy と併用で用いる。肥満又は重度の肥満患者に対しては、調整された理想体重に基づく投与が考慮される。理想体重 (IBW) は、身長 (cm) と体重 (kg) を用いて計算する必要がある。IBW (kg; 男性) = $50 + 0.91 \times (\text{身長} - 152)$。IBW (kg; 女性) = $45 + 0.91 \times (\text{身長} - 152)$。調整された理想体重 (AIBW) は、次のように計算する必要がある。AIBW = IBW + $0.25 \times (\text{実体重} - \text{IBW})$。Cy は、ブスルフェクスの投与終了後 6 時間経過後から、60mg/kg を 1 時間かけて、SCT の Day-3 から 2 日間投与する。文献によれば、造血器腫瘍患者にはブスルフェクス投与後 6 時間以降に Cy を投与すると安全性のベネフィットがある。
		備考	本要望の対象疾患：悪性リンパ腫、ただし他の治療に対して不応性であるか、又は再発のリスクが高い患者 移植の種類：ASCT で承認されている 併用可能な薬剤：制限なし
	豪国	販売名 (企業名)	BUSULFEX (Otsuka Australia Pharmaceutical, Pty Ltd)
		効能・効果	<u>SCT + C</u> として、Cy, Mel 又は Flu を併用して使用する。
		用法・用量	[用量] 成人における骨髄破壊的 SCT + C の推奨用量は 3.2 mg/kg/日 × 4 日間 (全 12.8 mg/kg) である。 0 - 17 歳の小児における骨髄破壊的 SCT + C の推奨用量は患者体重により下記のとおりである。

			<table><tr><th>実体重(kg)</th><th>ブスルフェクス用量 (mg/kg/日)</th><th>全ブスルフェクス用量 (mg/kg)</th></tr><tr><td>< 9</td><td>4.0</td><td>16.0</td></tr><tr><td>9～<16</td><td>4.8</td><td>19.2</td></tr><tr><td>16～23</td><td>4.4</td><td>17.6</td></tr><tr><td>> 23～34</td><td>3.8</td><td>15.2</td></tr><tr><td>> 34</td><td>3.2</td><td>12.8</td></tr></table> ブスルフェクスの1日の投与は、3時間かけて1日1回、4日間連続投与する。それ以外に1回3時間かけて12時間毎に1日2回、合計8回、又は6時間毎に計16回投与することもできる。 非骨髄破壊的前治療レジメンにおいては、ブスルフェクスの用量を減らし、又は日数を減らして投与する。臨床試験で非骨髄破壊的前治療では、全投与用量は0.8から6.4 mg/kgであり、2から4日間に渡って分割投与した。 Cy又はMelを併用する場合、これら化学療法剤の投与は、ブスルフェクスの最終投与後、少なくとも24時間は開始すべきではない。 〔投与方法〕 ブスルフェクスは投与前に希釈しなければならない。Buとして約0.5 mg/mLの最終濃度に調製すべきである。ブスルフェクスは中心静脈カテーテルを留置して投与すること。ブスルフェクスは急速静脈内投与、ボラス投与、又は末梢静脈からの投与は行わないこと。 全ての患者に対して、高用量のBu投与に伴い報告されている痙攣を予防するため、あらかじめ抗痙攣薬の使用を考慮するなどの適切な措置を講ずること。ブスルフェクスの投与前12時間から最終投与後24時間まで抗痙攣薬の投与が推奨される。 臨床試験（成人）では全例であらかじめフェニトインが投与されており、ベンゾジアゼピン系の抗痙攣薬の投与実績はなかった。臨床試験（小児）ではあらかじめフェニトイン又はベン	実体重(kg)	ブスルフェクス用量 (mg/kg/日)	全ブスルフェクス用量 (mg/kg)	< 9	4.0	16.0	9～<16	4.8	19.2	16～23	4.4	17.6	> 23～34	3.8	15.2	> 34	3.2	12.8
実体重(kg)	ブスルフェクス用量 (mg/kg/日)	全ブスルフェクス用量 (mg/kg)																			
< 9	4.0	16.0																			
9～<16	4.8	19.2																			
16～23	4.4	17.6																			
> 23～34	3.8	15.2																			
> 34	3.2	12.8																			

		ゾジアゼピン系の抗痙攣薬が投与された。 制吐剤は、ブスルフェクスの初回投与前から投与開始し、投与中も医療機関の規定に従い、一定のスケジュールで継続投与すべきである。 治療薬物モニタリング ブスルフェクスの初回投与後の治療薬物モニタリングと用量調節が推奨される。期待される目標曝露量（曲線下面積，以下，AUC）を達成するために，その後の用量調節の計算式は，以下のとおり。 $\text{調節された投与量(mg)} = \frac{\text{実投与量(mg)} \times \text{目標 AUC}(\mu\text{Mol-minute})}{\text{実際の AUC}(\mu\text{Mol-minute})}$ 例えば，患者に Bu50 mg を投与し，その際の AUC が 800 $\mu\text{Mol-minute}$ で，目標 AUC が 1125 $\mu\text{Mol-minute}$ であった場合の投与量（mg）： $\text{投与量(mg)} = \frac{50 \text{ mg} \times 1125 \mu\text{Mol-minute}}{800 \mu\text{Mol-minute}} = 70 \text{ mg}$ 正確に AUC を測定するため，投与終了時の最初の検体（time 0）と投与終了後 1，2 及び 4 時間の最低 4 回の血液検体を採取すべきである。 注入する薬剤の混入を避けるため，Bu の血液検体採取は二管式中心静脈のラインの片方から（適切にフラッシュした後）採取するか，又は末梢静脈のラインから採取されるべきである。 【肥満患者】 成人 肥満患者では，調節された理想体重（AIBW）に基づく投与を考慮すべきである。 理想体重（IBW）は以下の通り計算する。 男性の IBW (kg) = $50 + 0.91 \times (\text{身長[cm]} - 152)$ 女性の IBW (kg) = $45 + 0.91 \times (\text{身長[cm]} - 152)$ 調節された理想体重（AIBW）は以下の通り計
--	--	---

			算する。 $AIBW = IBW + 0.25 \times (\text{実体重} - IBW)$ 新生児，小児及び青年 $BMI (kg/m^2) > 30$ である肥満の小児及び青年における本剤の投与経験は無い。
		備考	本要望の対象疾患：悪性リンパ腫 移植の種類：ASCT で承認されている 併用可能な薬剤：Cy, Mel 又は Flu
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のみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	■米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	ガイドライン名	ASBMT ¹⁾
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	悪性リンパ腫の中で、 <u>濾胞性リンパ腫（以下，FL）</u> ， <u>マンツル細胞リンパ腫（以下，MCL）</u> ， <u>びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下，DLBCL）</u> ， <u>T 細胞リンパ腫，HL</u> の各病期/risk で， <u>ASCT</u> が推奨されている。
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	記載なし
		ガイドラインの根拠論文	Bu に関する論文なし
		備考	保険償還：移植の費用は，公的保険制度及び民間保険会社の制度において，DRG（Diagnosis Related Group）に基づき，包括の支払制度によって償還されている。
	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	
	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	

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, ブスルファン, ブスルフェクス, lymphoma, リンパ腫, 悪性リンパ腫, リンホーマ, リンフォーマ, hematopoietic stem cell transplantation, 造血幹細胞移植, 血液幹細胞移植, 自家造血幹細胞移植, 及びこれらの類義語をキーワードに JMEDPlus, JAPICDOC, 医中誌, Embase, MEDLINE, BIOSIS, Derwent Drug File (DDF) を用いて, 2018 年 4 月 30 日までの公表文献を検索した。

上記検索により抽出した公表文献のうち, 悪性リンパ腫に対する ASCT + C で静注ブスルファン (以下, ivBu) が用いられ, 有効性と安全性評価が記載されている公表文献を特定した。外国人を対象とした公表文献では, 学会抄録と症例報告は除外した。

その他に, 上記手順によって特定した公表文献, 総説, 及びそれらの引用文献等を基に, マニュアル検索によっても公表文献を抽出し, 上記と同様の条件で特定した。

以上の手順により, 表 1 のとおり, 外国人を対象とした公表文献 16 報²⁾⁻¹⁷⁾, 日本人を対象とした公表文献 8 報¹⁸⁾⁻²⁵⁾を選択した。各公表文献の概要を表 2 に示した。

表 1. 公表文献の検索結果のまとめ

	合計	前方視的試験	後方視的試験
全体	24 報	9 報	15 報
外国人	16 報	9 報 ^{a)}	7 報 ^{b)}
日本人	8 報	0 報	8 報 ^{c)}

a) 経口ブスルファン (以下, poBu) を用いた公表文献 3 報を含む, b) poBu を用いた公表文献 1 報を含む c) 症例報告 6 報を含む, また, 後方視的試験の 1 報及び症例報告の 4 報は学会発表の抄録を用いた。

表 2. 選択した公表文献の概要

	Author 報告年 デザイン	総症 例数	Bu 投与 例数	前治療 レジメン	Bu 用法・用量	主要評価項目	要望の妥当性評 価に用いた項目
1	Flowers et al ²⁾ 2016 前方視的	207	204	Bu/Cy/E	全 AUC (テストドーズ及び確認ドーズを含む) が 20,000 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$, 1 日 1 回 4 日間	PFS, OS, TRM	有効性 安全性

2	Stewart et al ³⁾ 2011 前方視的	68	36	Flu/Bu	3.2 mg/kg/day, 4 日間	導入療法の施行可能性	有効性 安全性
3	Kebriaei et al ⁴⁾ 2011 前方視的	102 (MM : 44)	61	Bu/Mel	130 mg/m ² /day 又は 1 日平均 AUC 5,000 µmol×min, 1 日 1 回, 4 日間	OS 安全性	有効性 安全性
4	Kang et al ⁵⁾ 2010 前方視的	19	19	90Y-Ibritumomab+Bu/Cy/E	3.2 mg/kg/day, 6 時間毎 (day -7, -6, -5)	EFS	有効性 安全性
5	Escalon et al ⁶⁾ 2009 後方視的	43	43	Bu/Cy	3.2 mg/kg/day, 1 日 2 又は 4 回 (days-7, -6, -5, -4)	記載なし	安全性
6	Ritchie et al ⁷⁾ 2007 後方視的	13	12*	Bu/Mel	poBu 4 mg/kg/day, 6 時間毎に 16 回 (days -6 to -3)	記載なし	使用実績
7	Aggarwal et al ⁸⁾ 2006 後方視的	49	49	Bu/Cy/E	poBu : 4 mg/kg/day, 6 時間毎 (Day -7, -6, -5, -4), ivBU : 各投与 AUC 1,000 ~ 1,500 µmol/min	記載なし	安全性
8	DeFilipp et al ⁹⁾ 2017 後方視的	46	46	TBC	2.68~3.2 mg/kg/day, 6 時間毎 (days -6, -5, -4)	記載なし	安全性
9	Omuro et al ¹⁰⁾ 2015 前方視的	32	26	TBC	3.2 mg/kg/day (days -6, -5, -4)	PFS, OS, TRM	有効性 安全性
10	Shin et al ¹¹⁾ 2014 後方視的	56	32	Bu/Cy/E Bu/Cy/Mel Bu/Mel/E	3.2 mg/kg/day, 6 時間毎 (days -7, -6, -5) 又は (days -7, -6, -5, -4)	記載なし	有効性 安全性
11	Soussain et al ¹²⁾ 2008 前方視的	43	27*	TBC	poBu 全量 10 mg/kg, 又は 8 mg/kg (days -6, -5, -4)	記載なし	有効性
12	Montemurro et al ¹³⁾ 2007 前方視的	23	16*	TT/Bu	poBu 4 mg/kg/day, 6 時間毎 (day -8 to -5)	記載なし	使用実績
13	Kiefer et al ¹⁴⁾ 2012 前方視的	8	7*	TT/Bu	poBu 4 mg/kg/day, 6 時間毎 (day -8 to -5)	記載なし	使用実績
14	Nieto et al ¹⁵⁾ 2015 前方視的	78	78	Vorinostat+ Gem/Bu/Mel	AUC 4,000 µM×min, 1 日 1 回 (Day -8, -7, -6, -5)	ポリノスタットの MTD	使用実績
15	Choi et al ¹⁶⁾ 2013 後方視的	43	18	TT/Bu	3.2 mg/kg/day (days -8, -7, -6, -5)	記載なし	有効性 安全性
16	Ganguly et al ¹⁷⁾ 2012 後方視的	23	9	Bu/TT/Mel	3.2 mg/kg/day, 6 時間毎 (Day -8, -7, -6)	記載なし	有効性 安全性
17	Takahashi et al ¹⁸⁾ 2018 症例報告	2	2	Bu/Cy/E	3.2 mg/kg/day (days-7, -6, -5, -4)	記載なし	有効性
18	大久保ほか ¹⁹⁾ 2018 後方視的	12	5	TBC Bu/Cy/E	TBC: 3.2 mg/kg/day (days-6, -5, -4) Bu/Cy/E: 3.2 mg/kg/day (days-7, -6, -5,)	有効性	有効性 安全性
19	多々良ほか ²⁰⁾ 2018 症例報告	2	2	Bu/Cy	3.2 mg/kg/day (days-7, -6, -5, -4)	記載なし	安全性
20	谷ほか ²¹⁾ 2015 後方視的	10	10	Gem/Bu/Mel**	105 mg/m ² /day (day-8, -5), 1 日 1 回***	記載なし	有効性 安全性
21	神尾ほか ²²⁾ 2014 症例報告	1	1	Bu/Mel	3.2 mg/kg/day, 1 日 4 回, 4 日間	記載なし	安全性
22	三浦ほか ²³⁾ 2011 症例報告	1	1	TBC	3.2 mg/kg/day, 3 日間	記載なし	有効性 安全性
23	Takiguchi et al ²⁴⁾ 2016 症例報告	1	1	Bu/Mel	3.2 mg/kg/day, 1 日 4 回, 2 日間***	記載なし	使用実績
24	Yamamoto et al ²⁵⁾ 2013 症例報告	9	2	TT/Bu**	3.2 mg/kg/day, 1 日 4 回***	記載なし	有効性

* poBu 又は poBu を含む。

** 症例によってリツキシマブ追加

*** 医師からの聞き取り調査により得られた情報を含む。

MM : 多発性骨髄腫, Bu : プスルファン, poBu : 経口プスルファン, ivBu : 静注プスルファン, Cy : シクロホスファミド, E : エトポシド, Flu : フルダラビン, Mel : メルファラン, TBC : チオテパ/プスルファン/シクロホスファミド, TT : チオテパ, Gem : ゲムシタビン, AUC : 曲線下面積, TDM : 治療薬物モニタリング, PFS : 無増悪生存, OS : 全生存, TRM : 治療/移植関連死亡, EFS : イベントフリー生存, MTD : 最大耐用量

< 海外における臨床試験等 >

外国人を対象とした公表文献（文献番号 1~16）²⁾⁻¹⁷⁾の要旨を以下に記載した。記載に際しては、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（募集対象（1）（2）） 要望に対する企業見解作成に係る補足事項【抗悪性腫瘍剤分野用補足資料】」に従って記載した。目的と試験デザインは、それぞれ、背景及び方法の項に記載した。有効性の結果については、主要評価項目か、副次評価項目かを記載し、記載のないものについては「記載なし」とした。安全性の結果については、死亡に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象を、下記の基準に従って分類した。複数の分類に該当する場合には、各報告の安全性に関する記載箇所に、下記の優先順位の番号を記載した。

死亡に至った有害事象（集計の優先順位）：

- ① 治療関連死が特定され、かつ Bu との関連性が否定されていない有害事象が記載されている場合は、その有害事象を発症した被験者数を集計し、その内訳を記載した。
- ② Bu との関連性が否定されていない死亡に至った有害事象が特定されておらず、治療により死に至った有害事象が記載されている場合は、その有害事象を発症した被験者数（治療関連死）を集計し、その内訳を記載した。
- ③ ①～②が記載されておらず、移植により死亡に至った有害事象が記載されている場合は、その有害事象を発症した被験者数（移植関連死）を集計し、その内訳を記載した。
- ④ ①～③が記載されておらず、移植後 30 日以内の早期死亡に至った有害事象が記載されている場合は、その有害事象を発症した被験者数を集計し、その内訳を記載した。
- ⑤ ①～④が記載されておらず、移植後 100 日以内の早期死亡に至った有害事象が記載されている場合は、その有害事象を発症した被験者数を集計し、その内訳を記載した。
- ⑥ ①～⑤が記載されておらず、移植後 100 日を超えた、又は日数を特定していない移植後の非再発死亡に至った有害事象が記載されている場合は、その有害事象を発症した被験者数を集計し、その内訳を記載した。

Grade 3 以上の有害事象（集計の優先順位）：

- ① Bu との関連性が否定されていない Grade 3 以上の有害事象が記載されていた場合、その有害事象を発症した被験者数を集計し、その内訳を記載した。
- ② Bu との関連性が否定されていない Grade 3 以上の有害事象が記載されておらず、Grade 3 以上の治療関連有害事象、或いは治療関連毒性（treatment related toxicity）が記載されていた場合、その有害事象を発症した被験者数を集計し、その内訳を記載した。
- ③ ①～②が記載されておらず、Grade 3 以上の移植関連有害事象、或いは移植関連毒性が記載されていた場合、その有害事象を発症した被験者を集計し、その内訳を記載した。
- ④ ①～③が記載されていない場合、試験期間中に発現した Grade 3 以上の有害事象、

或いは毒性が記載されていた場合、その有害事象を発症した被験者を集計し、その内訳を記載した。

- ⑤①～④が記載されておらず、例えば移植片対宿主病（以下、GVHD）のみ、又は肝中心静脈閉塞症（以下、VOD）など、特定の有害事象について Grading されていた場合、特定された有害事象において Grade 3 以上が認められた被験者数を集計し、その内訳を記載した。

1. Flowers CR, et al. Efficacy of Pharmacokinetics-Directed Busulfan, Cyclophosphamide and Etoposide Conditioning and Autologous Stem Cell Transplantation for Lymphoma: Comparison of a Multicenter Phase 2 Study and CIBMTR Outcomes. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(7): 1197-205.²⁾

対象症例：再発又は難治性で、化学療法で完全寛解（以下、CR）又は部分寛解（以下、PR）となった HL 及び B 細胞 NHL，207 例（うち Bu 投与 204 例）

背景：Bu/Cy/Eは、ASCTで多く用いられる前治療レジメンである。本試験はBu/Cy/Eの安全性及び有効性について検討する多施設共同第II相試験であった。Buの用量は、テスト投与の結果を基に症例ごとに調整した。

方法：最初に 18～80 歳の HL 及び NHL 症例を組み入れたが、65 歳を超える症例で早期の TRM が多く認められたことから、組み入れ基準を 18～65 歳に変更した。Bu/Cy/E による転帰は、Center for International Blood and Marrow Transplant Research で同時期にカルムスチン、エトポシド（以下、E）、シタラビン（以下、Ara-C）及び Mel の併用（以下、BEAM）を施行した症例の転帰と比較した。Bu/Cy/E の用法・用量は、Bu の PK を基に調整した用量を 1 日 1 回（days -8～-5）、E 1.4 g/m²（day -4）、Cy 2.5 g/m²（days -3, -2）とした。Bu の用量は、全 AUC（テストドーズ及び確認ドーズを含む）が 20,000 µM・min に達するように調整した。

結果：北米の32施設からHL（n = 66）又はNHL（n = 141）の被験者207例が登録され、203例にASCTを施行した。

＜有効性[主要評価項目：無増悪生存（以下、PFS）、全生存（以下、OS）、治療/移植関連死亡（以下、TRM）、奏効率、副次評価項目：Bu/Cy/E群とBEAM群の臨床結果の比較]＞全被験者（n = 203）、65歳を超える症例（n = 17）、及び65歳以下の症例（n = 186）における100日TRMは、それぞれ4.5%、23.5%、及び2.7%であった。2年PFSは、HL（n = 66）、DLBCL（n = 63）、MCL（n = 29）、及びFL（n = 23）では、それぞれ33%〔95%信頼区間（以下、CI）：21～46〕、58%、77%、及び43%であった。2年OSは、HL、DLBCL、MCL、及びFLでは、それぞれ76%（95% CI：64～87）、65%、89%、及び89%であった。マッチングによる解析では、NHLにおいては転帰に差はみられなかった。HLにおいては、2

年PFSは、Bu/Cy/E群33% (95% CI: 21-46%), BEAM群59% (95% CI: 52-66%) とBu/Cy/E群で低かったが、TRM及びOSに差はみられなかった。65歳以下のB細胞NHLにおいては、Bu/Cy/E群で、十分な疾患抑制及び安全性が認められたが、HLにおいては、BEAM群と比較しPFSが低かった。

＜安全性＞中止に至った有害事象は記載がなかった。死亡に至った有害事象（分類⑥）は、呼吸不全 4例（1.9%）、敗血症3例（1.4%）、多臓器不全2例（1.0%）、急性呼吸窮迫症候群2例（1.0%）であった。Grade 3以上の有害事象（分類④）は、発熱性好中球減少症（Grade 3）110例（54%）、（Grade 4）7例（3%）、口内炎（Grade 3）84例（41%）、吐気（Grade 3）21例（10%）、低リン酸血症（Grade 3）14例（7%）、（Grade 4）2例（1%）、咽頭炎（食道炎）（Grade 3）10例（5%）、肺炎（Grade 3）15例（7%）、低カリウム血症（Grade 3）12例（6%）、（Grade 4）1例（0.5%）、下痢（Grade 3）12例（6%）、食欲減退（Grade 3）13例（6%）、低酸素症（Grade 3）11例（5.3%）、（Grade 4）1例（0.5%）であった。

結論：再発 HL の管理を述べることができる無作為化試験がないことから、本試験で得られた研究結果に注意を払い、ASCT を施行予定の再発 HL においては、他の因子が同様である場合、BEAM を優先すべきである。

2. Stewart DA, et al. A Prospective Phase II Study of RICE Re-Induction, Then High-Dose Fludarabine and Busulfan, Followed by Autologous or Allogeneic Blood Stem Cell Transplantation for Indolent B-Cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011;11(6):475-82.³⁾

対象症例：第一寛解（以下、CR1）期若しくは初回再発のMCL、又は初回若しくは2回目再発のインドレントリンパ腫、68例（うちBu投与ASCT施行36例）

背景：インドレントリンパ腫に対する最適な高用量前治療及びASCT又は同種造血幹細胞移植（以下、allo-SCT）の位置付けは確定していない。

方法：CR1期若しくは初回再発のMCL、又は初回若しくは2回目再発のインドレントリンパ腫の症例を対象としたプロスペクティブ第II相試験で、リツキシマブ、イホスファミド、カルボプラチン、E（以下、RICE）による再寛解導入療法とFlu/Buによる新たな骨髄破壊的前治療後に、同胞ドナーの入手状況に応じて実施されたASCTとallo-SCTを評価した。Flu/Buの用法・用量は、Bu 3.2 mg/kg/day (days -5, -4, -3, -2), Flu 50 mg/m²/day (days -6, -5, -4, -3, -2) とした。

結果：

＜有効性（主要評価項目：本プロトコールの施行可能の検討、副次評価項目：RICEの有効

性（奏効率、動員等）、Flu/Buの有効性（PFS）、移植後の奏効率、TRM、PFS、OS、QOL等）>68例〔ASCTが36例、同系移植（以下、syn-SCT）が1例、allo-SCTが31例〕が登録され、規定した治療を終了することができなかった症例は、ASCTで1例であった。最後に実施した化学療法からのPFS中央値は10ヵ月であった。RICE投与後の全奏効率は69%で、骨髄中にリンパ腫が認められた症例のうち、RICE投与後にリンパ腫が消失した症例は、39例中24例（62%）であった。Flu/Bu投与後100日まで及び1年までのTRMは、ASCT/syn-SCT後はいずれも0%であったが、allo-SCT後はそれぞれ6%及び26%であった。追跡期間中央値60ヵ月で、5年OS及びPFSは、ASCT/syn-SCT群がそれぞれ71%及び46%、allo-SCT群がそれぞれ58%及び47%であった。SCT後1年でのQOLの評価では、ASCT/syn-SCT群が優れていた。

<安全性>ASCT/Syn-SCT群において、中止に至った有害事象は記載がなかった。死亡に至った有害事象（分類②）は、移植1年後0例であった。Grade 3以上の有害事象（分類②）は、記載がなかった。

結論：本プロトコールは施行可能であり、Bu/Fluの忍容性は良好であった。RICE-Bu/Fluプロトコール後にASCT/syn-SCT又はallo-SCTを実施した際の5年PFSは同程度であった。

3. Kebriaei P, et al. Intravenous Busulfan Plus Melphalan Is a Highly Effective, Well-Tolerated Preparative Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Advanced Lymphoid Malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(3):412-20.⁴⁾

対象症例：進行性（初回化学療法でCRが得られなかった）HL, NHL, MM, 計102例（うちHL及びNHLでBu投与は61例）

方法：ASCT施行予定の進行悪性リンパ腫症例を対象に、Bu/Melの投与について検討した。Bu/Melの用法・用量は、Bu 130 mg/m²/day又は1日平均AUC 5,000 µMol·minを目標とした用量（4日間）を1日1回、Mel 70 mg/m²（2日間）とした。幹細胞は、Bu/Melの投与が終了した翌日に注入した。

結果：Buのテスト投与に基づいて投与量を決定した症例は、80例であった。1日あたりのBu全身曝露量の中央値は、4,867 µMol·minであった。Bu/Melが102例（HL n = 49, NHL n = 12, MM n = 41）に投与され、年齢中央値は44歳（範囲19～65歳）であった。

<有効性（主要評価項目：OS）>2年OS及びPFSは、HLでそれぞれ85%及び57%、NHLでそれぞれ67%及び64%、MMでそれぞれ82%及び42%であった。100日、1年、及び2年治療関連死亡率はそれぞれ、1%、3%、及び3%であった

<安全性（主要評価項目）>Bu/Melの忍容性は良好であった。中止に至った有害事象は記載がなかった。死亡に至った有害事象（分類③）は、移植100日後で感染症3例であった。

Grade 3以上の有害事象（分類③*）は、トランスアミナーゼ上昇1例（1%）、ビリルビン上昇2例（2%）、VOD 1例（1%）、下痢5例（5%）、吐気及び嘔吐7例（7%）、発疹1例（1%）、頻脈3例（3%）であった。

結論：本レジメンでの有用性が示唆されたことから、より大規模な第II相試験で有用性を検討すべきである。

* 本文中のregimen-related toxicityは、transplant-transplanted toxicityとして記載した。

4. Kang BW, et al. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with intravenous busulfan, cyclophosphamide, and etoposide followed by autologous stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Invest New Drugs. 2010;28(4):516-22.⁵⁾

対象症例：再発又は難治性B細胞NHL症例[DLBCL, FL, MCL, バーキットリンパ腫（以下, BL）], 19例

背景：ASCTの前治療レジメンの忍容性を改善し、有効性を高め、再発リスクを低下させることによって、放射免疫療法薬の役割が著しく高められている。

方法：再発又は難治性B細胞NHLを対象に、Bu/Cy/Eと併用したイットリウム90-イブリツモマブ・チウキセタン（⁹⁰Y-イブリツモマブ）とASCTの有効性及び安全性を評価した。各症例に、前治療レジメンとして⁹⁰Y-イブリツモマブ（Day -14に0.4 mCi/kg）をBu/Cy/Eと併用して単回投与した。Bu/Cy/Eの用法・用量は、Bu 3.2 mg/kg/dayを6時間毎（day -7, -6, -5）、Cy 50 mg/kg/day（days -3, -2）、E 400 mg/m²/dayを12時間毎（days -5, -4）とした。

結果：患者背景は、年齢中央値51歳（範囲25～63歳）が19例（男性10例）であった。移植前に2ライン以上の化学療法レジメンを施行していた症例は16例であった。組織型は、DLBCL（n = 14）、FL（n = 2）、MCL（n = 2）、及びBL（n = 1）であった。

＜有効性〔主要評価項目：無イベント生存（以下、EFS）、副次評価項目：OS、奏効率〕＞すべての症例で生着が認められた。好中球生着及び血小板生着までの期間の中央値は、共に10日であった。奏効率の評価は19例で行った。全奏効率は84.2%（16/19例）で、continued CRが36.8%（7/19例）、induced CRが36.8%（7/19例）、PRが10.5%（2/19例）であった。追跡期間中央値29.4ヵ月（13.4～36.6ヵ月）で、3年OS及びEFSは、それぞれ52.6%（95% CI：45.8～59.4）及び26.3%（95% CI：19.8～32.8）であった。

＜安全性（副次評価項目）＞有害事象は、これまでにBu/Cy/Eで認められたものと類似しており、治療関連死亡（分類②）はみられなかった。中止に至った有害事象は記載がなかった。Grade 3以上の有害事象（分類②）は、粘膜炎（Grade 3）2例（10.5%）、吐気（Grade 3）3例（15.8%）、下痢3例（Grade 3）（15.8%）であった。

結論：Bu/CY/Eと併用した⁹⁰Y-イブリツモマブとASCTは、再発又は難治性B細胞NHLで施行可能であり、毒性の増加は認められなかった。

5. Escalon MP, et al. Autologous transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma using intravenous busulfan and cyclophosphamide as conditioning regimen: a single center experience. Bone Marrow Transplant. 2009;44(2):89-96.⁶⁾

対象症例：再発 NHL，43 例

背景：大量化学療法（以下，HDC）と ASCT は、アグレッシブ NHL の再発症例に対する標準治療となっている。この治療の安全性及び有効性を改善するため、新たな前治療レジメンが考案されている。

方法：2000 年 1 月から 2005 年 4 月に自施設で ASCT の前治療レジメンとして Bu/Cy を投与した再発 NHL 症例の臨床データをレトロスペクティブに解析した。Bu/Cy の用法・用量は，Bu 3.2 mg/kg/day（1 日 2 又は 4 回に分割，days-7，-6，-5，-4），Cy 120 mg/kg/day（days-3，-2）であった。

結果：DLBCL（n = 28），FL（n = 8），MCL（n = 4），及び PTCL（n = 3）の症例 43 例を特定した。男性が 24 例，女性が 19 例，年齢中央値は 50 歳であった。

<有効性（主要評価項目・副次評価項目の規定に関する記載はない）> 救援療法によって，CR が 26 例，PR が 13 例，安定（以下，SD）が 4 例に認められた。好中球及び血小板の回復までの期間中央値は，それぞれ 11 日及び 13.5 日であった。死亡まで追跡した症例は 21 例であった。生存患者 21 例の追跡期間中央値は 29 カ月（範囲 0.4～76 カ月）であった。3 年 EFS，PFS，及び OS は，それぞれ，35%，39%，及び 43%であった。

<安全性> 移植関連毒性として，悪心/嘔吐，下痢，及び粘膜炎がみられた。100 日死亡率（分類②）は 9%で，敗血症（n = 1），肺炎（n = 1），及び VOD（n = 2）によるものであった。Grade 3 以上の有害事象（分類②）は，粘膜炎 2 例（5%），トランスアミナーゼ上昇（Grade 3）1 例（2%），（Grade 4）3 例（7%），総ビリルビン上昇（Grade 3）1 例（2%），（Grade 4）1 例（2%）であった。

結論：Bu/Cy は，再発 NHL における ASCT の前治療レジメンとして安全かつ有効である。

6. Ritchie DS, et al. The hyper-CVAD-rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. Ann Hematol.

2007;86(2):101-5.⁷⁾ (NCCN ガイドライン B-Cell Lymphomas の Mantle Cell Lymphoma 引用文献番号 50)

対象患者：65 歳未満の MCL，13 例（うち Bu 投与 12 例）

背景：hyper-CVAD + リツキシマブ（R）のプログラムは，Cy 分割投与，ビンクリスチン，ドキシソルビシン，及びデキサメタゾン + R と高用量メトトレキサート（以下，MTX） + Ara-C + R の交互施行からなる。このレジメンでは，65 歳未満の MCL の未治療患者に対する初回治療として使用した場合，85%を超える寛解割合及び 50 ヶ月を超える EFS 中央値がもたらされるが，60 ヶ月までに再発が見られる。

方法：著者らは，治療反応性の患者を対象に hyper-CVAD + R の後に高用量 Bu/Mel を用いた前治療による自家末梢血幹細胞移植（以下，auto-PBSCT）を地固め療法として施行する試験を実施した。Bu/Mel は，経口ブスルファン（以下，poBu） 4 mg/kg/day を 6 時間毎に 16 回（days -6 から -3），Mel 140 mg/m²/day（days -2）であった。

結果：年齢中央値が 54 歳（範囲 = 33～61 歳）の患者 13 例に対して治療を施行した。

<有効性（主要評価項目・副次評価項目の規定に関する記載はない）>hyper-CVAD + R 後に CR に達した症例数は，12 例（92%）であり，12 例が Bu/Mel 前治療による auto-PBSCT を完了した。Hyper-CVAD + R により CR に達した後に auto-PBSCT を取りやめた症例が 1 例であった。診断時からの追跡期間中央値 36 ヶ月（範囲 = 16～53 ヶ月）で，観察された 36 ヶ月での OS 及び EFS は，全コホートでいずれも 92%である。

<安全性>中止に至った有害事象は記載がなかった。死亡に至った有害事象（分類③）は，敗血症 1 例であった。Grade 3 以上は記載がなかった。

結論：これらのデータから，MCL 患者に hyper-CVAD + R を使用すると優れた CR 割合が達成されることが確認され，hyper-CVAD + R 単独で報告された転帰と比較すると，Bu/Mel と auto-PBSCT による地固め療法により持続的な疾患コントロールが改善できる可能性が示唆された。

7. Aggarwal C, et al. Improved Outcomes in Intermediate- and High-Risk Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Substituting Intravenous for Oral Busulfan in a Busulfan, Cyclophosphamide, and Etoposide Preparative Regimen. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12(7):770-7.⁸⁾

対象症例：中リスク及び高リスクのアグレッシブ NHL，49 例

方法：中リスク及び高リスクのアグレッシブ NHL 症例 49 例に対して，当初 allo-SCT に対し

て開発されたBu/Cy/Eを用いたASCTを施行した。Bu/Cy/Eの用法・用量は、1999年以前に治療を行った患者18例では、poBu 4 mg/kg/dayを6時間毎（Day -7, -6, -5, -4）、Cy 2.5 g/m²/day（Day -3, -2）、E 1,800 mg/m²/day（Day -3）とした。1999年4月以降は、移植前のすべてのリスク評価で類似していた症例31例に対してほぼ同じ治療を行ったが、poBuの代わりにivBuを用いたこと、及び各投与でAUCが1,000～1,500 μmol/minになるようにPKに基づいて用量の調整を試みた点が異なる。

結果：

＜有効性（主要評価項目・副次評価項目の規定に関する記載はない）＞非再発死亡率はpoBu群及びivBu PKD群で、それぞれ28%、3%であった（ $P = 0.01$ ，カイ二乗検定）。5年OSはそれぞれ28%、58%（ $P = 0.010$ ，log-rank検定）で、5年PFSはそれぞれ17%及び50%（ $P = 0.008$ ，log-rank検定）であった。

＜安全性＞中止に至った有害事象は記載がなかった。死亡に至った有害事象（分類④及び⑤）は、ivBu群で脳内出血1例（day 48）、poBu群でVOD 1例（day 42）心疾患1例（day 72）、呼吸器疾患3例（day 42, 159, 234）であった。Grade 3以上の有害事象は記載がなかった。

結論：中リスク及び高リスクのアグレッシブNHL症例において、ASCT + CとしてPKに基づいてBuの用量を調整したBu/Cy/Eレジメンへ変更後、非再発死亡率の低下、OS及びPFSの延長が認められた。

8. DeFilipp Z, et al. High-Dose Chemotherapy With Thiotepa, Busulfan, and Cyclophosphamide and Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma in First Complete Remission. Cancer. 2017;123(16):3073-9.⁹⁾（NCCN ガイドライン Central Nervous System Cancers の principles of brain and spinal cord tumor systemic therapy 引用文献番号 61）

対象症例：中枢神経系原発悪性リンパ腫（以下、PCNSL）、46 例

背景：HDC/ASCTは、PCNSLに対する治療の選択肢である。CR1期に、CNSを標的としたチオテパ（以下、TT）、Bu、Cyを用いた前治療レジメン（以下、TBC）によりASCTを施行したデータは限られている。

方法：学術機関2施設で、前治療レジメンにTBCを用いて移植を施行したCR1期のPCNSL症例を対象に、レトロスペクティブ解析を実施した。TBCの用法・用量は、TT 250 mg/m²（days -9, -8, -7）、Bu 2.68～3.2 mg/kg/dayを6時間毎（days -6, -5, -4）、Cy 60 mg/kg/day（days -3, -2）とした。

結果：連続症例からCR1期にHDC/ASCTを施行した症例46例を特定した。最も多く用いられた寛解導入療法は、高用量MTX + テモゾロミド + リツキシマブ（59%）であった。全脳放射線療法（以下、WBRT）を施行した症例はいなかった。ASCT前の、寛解導入療法、早期地固め療法、幹細胞動員のいずれかで、40例（87%）にAra-Cが投与された。診断から移植までの期間の中央値は6ヵ月（4～15ヵ月）、移植時の年齢中央値は59歳（27～69歳）であった。

＜有効性（主要評価項目・副次評価項目の規定に関する記載はない）＞ASCT後の追跡期間中央値は2.7年（範囲、6ヵ月～7.5年）で、Kaplan-Meier法による2年OS及びPFSは、それぞれ95%（95% CI：80%-99%）及び92%（95% CI：77%-97%）であった。2年非再発死亡率は、2.9%（95% CI：0.2%-13.4%）と推定された。

＜安全性＞最も多くみられた毒性は、重度の粘膜炎（35%）及び移植後100日以内に発現した細菌感染（35%）であった。一過性の神経毒性が7例（15%）に、持続性又は遅延性の神経毒性が7例（15%）に認められた。中止に至った有害事象は記載がなかった。死亡に至った有害事象（分類⑥）は、肺炎による敗血症1例、多臓器不全を伴う進行性神経障害1例であった。Grade 3以上の有害事象は記載がなかった。

結論：CR1期のPCNSL症例では病勢制御や生存延長が示唆されたことから、これらの患者集団においてはTBCのようなCNSを標的とした前治療レジメンを用いたHDC/ASCTを検討すべきである。

9. Omuro A, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. Blood. 2015;125(9):1403-10.¹⁰⁾
（NCCN ガイドライン Central Nervous System Cancers の principles of brain and spinal cord tumor systemic therapy 引用文献番号 56, NCI PDQ ガイドラインの Treatment Option Overview for Primary CNS Lymphoma 引用文献番号 36）

対象症例：新規に診断されたPCNSL 32例（うちBu投与26例）

背景：高用量MTXを基本とした化学療法は、PCNSLの主な治療方法であるが、依然として再発率が高い。HDC/ASCTは、化学療法抵抗性に対処し、脳血液関門の問題を克服し、代替療法となる可能性がある。

方法：新規に診断されたPCNSL症例を対象として、5～7サイクルのリツキシマブ、MTX、プロカバジン、ビンクリスチン（以下、R-MPV）化学療法を用いた単一施設第II相試験を実施した。完全奏効又は部分奏効が得られた症例では、TBCを用いたHDCによる地固め療法及びASCTを施行し、放射線療法は実施しなかった。TBCの用法・用量は、TT 250 mg/m²/day

(days-9, -8, -7), Bu 3.2 mg/kg/day (days -6, -5, -4), Cy 60 mg/kg/day (days -3, -2) とした。

結果：

＜有効性（主要評価項目：PFS，副次的評価項目：OS，R-MPV後及びHDC/ASCT後の奏効率）＞全症例での1年OSは，82%であった。R-MPV後の奏効率は，97%で，R-MPV後26例（81%）にHDC/ASCTを施行した。HDC/ASCT後の奏効率は96%であった。全症例でのPFS及びOSの中央値は未到達であった（追跡期間中央値，45ヵ月）。2年PFSは79%（95% CI：58-90）で，2年以降に増悪イベントは観察されなかった。2年OSは81%（95% CI：63-91）であった。移植を施行した症例での2，3，5年PFSはいずれも81%（95% CI：63～91）で，2，3，5年OSはいずれも81%（95% CI：60～92）であった。移植関連死亡は，3例であった。

＜安全性（副次評価項目：急性及び慢性毒性）＞中止に至った有害事象は0例であった。死亡に至った有害事象（分類③*）は，スティーヴンス・ジョンソン症候群1例，敗血症性ショック1例，慢性大腸炎（GVHDの可能性あり）1例であった。Grade 3以上の有害事象（分類③）は，発熱性好中球減少症（Grade 3）11例，感染症（Grade 3）4例，（Grade 4）2例，（Grade 5）1例，発疹（Grade 3）1例，（Grade 4）1例，（Grade 5）1例，慢性大腸炎（Grade 5）1例，脳症（Grade 3）1例，脱水（Grade 3）1例，心不全（Grade 3）1例，体重減少（Grade 3）1例，吐気（Grade 3）1例，下痢（Grade 3）1例，粘膜炎（Grade 3）1例であった。

結論：プロスペクティブな神経心理評価では，移植後の認知機能が比較的安定していることが示唆された。この治療では，優れた疾患制御及び生存延長がみられ，認められた毒性は許容することができ，これまで神経毒性は認められていない。

* 本文中には，3例に関して，treatmentに関連した死亡及びtransplantに関連した死亡の両方の表現があったが，慢性大腸炎（GVHDの可能性あり）とあることからtransplantに関連した死亡と解釈した。

10. Shin HJ, et al. Busulfan-containing conditioning regimens are optimal preparative regimens for autologous stem cell transplant in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2014;55(11):2490-6.¹¹⁾

対象症例：DLBCL，56例（うち Bu 投与 32例）

方法：BEAM/カルムスチン，E，Ara-C 及び Cy の併用（以下，BEAC），又は Bu を含む前治療レジメンを用いて ASCT を施行した DLBCL 症例 56 例の転帰についてレトロスペクティブに解析した。Bu/Cy/E の用法・用量は，Bu 3.2 mg/kg/day を 6 時間毎（days -7～-5），Cy 50 mg/kg/day（days -3，-2），E 400 mg/m²/day（days -5，-4）とした。Bu/Cy/Mel の用法・用量は，Bu 3.2 mg/kg/day を 6 時間毎（days -7，-6，-5，-4），Cy 50 mg/kg/day（days -3，

-2) , Mel 50 mg/m²/day (day -1) とした。Bu/ E/Mel の用法・用量は, Bu 3.2 mg/kg/day を 6 時間毎 (days-8, -7, -6) , E 400 mg/m²/day (days -5, -4) , Mel 50 mg/m²/day (days -3, -2) とした。

結果 :

<有効性 (主要評価項目・副次評価項目の規定に関する記載はない)> Bu 群では, BEAM/BEAC 群と比較して, 疾患関連死亡が少なく, ASCT 前に PR 又は難治性であった症例において, ASCT 後に CR へ達する割合が高かった。ASCT 前にリツキシマブが投与されていた DLBCL 症例の 2 年 EFS 及び OS は, Bu 群と BEAM/BEAC 群でそれぞれ 59.3% vs 15.0%, 70.2% vs 42.0%であり, BEAM/BEAC 群と比較して, Bu 群で高かった。ASCT を施行した 32 例において, 2 年 EFS 及び OS は, Bu 群と BEAM/BEAC 群でそれぞれ 59.3±9.5% vs 15.0±12.8%), 70.2±8.8% vs 42.0±17.6%であり, BEAM/BEAC 群と比較して, Bu 群で EFS (p = 0.0012) が高かった。リツキシマブが投与されていた CR1 期の高リスク DLBCL 症例では, BEAM/BEAC 群と比較して, Bu 群で EFS (p = 0.004) 及び OS (p = 0.053) が良好であったが, 再発又は難治性症例の EFS 及び OS では, 両群間に差がみられなかった。

<安全性>中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は記載がなかった。死亡に至った有害事象は, 5 例 (15.6%) であった。感染に関する事象は, Bu 群 (21 例) が BEAM/BEAC 群 (6 例) と比較して多かった。

結論 : ASCT + CにBuを含むレジメンは, リツキシマブ投与歴のあるDLBCL症例において非常に有効で, 特にCR1期に達した高リスク症例で効果が高かった。

11. Soussain C, et al. Intensive Chemotherapy Followed by Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Refractory and Recurrent Primary CNS and Intraocular Lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. J Clin Oncol. (2008) 26:2512-8.¹²⁾ (NCCN ガイドラインの Central Nervous System Cancers の principles of brain and spinal cord tumor systemic therapy 引
用文献番号 66, NCI PDQ ガイドラインの Treatment Option Overview for Primary CNS
Lymphoma 引
用文献番号 32, EANO ガイドラインの引用文献番号 67)

対象患者 : 再発 PCNSL, 43 例, (うち Bu 投与 27 例)

背景 : PCNSLの再発例の予後は不良である。著者らは, 高用量MTXを基本とした治療で効果が得られなくなった免疫機能が正常なPCNSL又は眼内リンパ腫 (IOL) の成人患者を対象とした強力化学療法とそれに続くASCTのプロスペクティブ多施設共同試験の結果を報告した。

方法 : 救援治療として, 2サイクルの高用量Ara-C/Eを用いた。強力化学療法では, TBCを

併用した。TBCは、TT 250 mg/m²/day (days -9, -8, -7), poBu全量10 mg/kg又はivBu 8 mg/kg (days -6, -5, -4), Cy 60 mg/kg/day (days -3, -2) とした。

結果：再発例 (n = 22), 難治例 (n = 17), 又は一次治療に対する PR 例 (n = 4) の患者 43 例 (年齢中央値, 52 歳, 範囲 23~65 歳) を対象に含めた。

<有効性 (主要評価項目・副次評価項目の規定に関する記載はない)> 治療関連死亡のため, 3 例が Ara-C/E の効果の評価不能であった。Ara-C/E に対して化学療法反応性を示した症例は 20 例 (47%) で, そのうち ASCT を施行した症例が 15 例であった。Cy/E に反応を示さなかった症例 12 例で, この 12 例にも ASCT を施行した。ASCT を施行した患者 27 例のうち, 1 例を除くすべての患者が CR に達した。追跡期間中央値 36 ヶ月で, 全集団の OS 中央値は 18.3 ヶ月, ASCT を完了した患者においては 58.6 ヶ月であった。ASCT 後の PFS 中央値は, それぞれの集団で 11.6 ヶ月及び 41.1 ヶ月であった。全集団の 2 年 OS は 45% で, ASCT を施行した患者 27 例では 69% であった。全患者の 2 年 PFS は 43% で, ASCT を施行した部分集団では 58% であった。

<安全性 (主要評価項目)> 中止に至った有害事象は記載がなかった。死亡に至った有害事象 (分類③及び⑥) は, 敗血症性ショック (Ara-C/E 後の治療関連毒性, 強力化学療法及び移植との関連性なし) 2 例, 腸間膜壊死 (Ara-C/E 後治療関連毒性, 強力化学療法及び移植との関連性なし) 1 例, 全身性悪性リンパ腫 1 例, 中枢性毒性 1 例, 敗血症 2 例, その他 1 例であった。Grade 3 以上の有害事象は記載がなかった。

結論：ASCT は, PCNSL の難治例及び再発例に対して有効な治療法である。

12. Montemurro M, et al. Primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate, high-dose busulfan/thiotepa, autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamato-Onkologie OSHO-53 phase II study. Ann Oncol. 2007;18(4):665-71¹³⁾ (NCCN ガイドラインの Central Nervous System Cancers の引用文献番号 195)

対象患者：未治療 PCNSL, 23 例 (うち Bu 投与 16 例)

背景：著者らは, 新規に診断された PCNSL 患者を対象に, タンデム高用量 MTX の導入療法後に, 高用量 TT/Bu に続けて auto-PBSCT 及び化学療法反応性に基づき施行する WBRT の有効性及び安全性について検討した。

患者及び方法：23 例の患者に対して, Day 1 及び Day 10 に高用量 MTX による治療を行った。PR 以上であれば, 高用量 TT/Bu に続けて auto-PBSCT を施行した。導入療法で奏効が得られなかった患者又は高用量 TT/Bu 後に CR に達しなかった患者には WBRT を施行した。TT/Bu は, poBu 4 mg/kg/day を 6 時間毎 (day -8 から -5), TT 5mg/kg/day (days -4, -3)

であった。

結果：

＜有効性（主要評価項目・副次評価項目の規定に関する記載はない）＞高用量 MTX 及び高用量 TT/Bu を施行した患者数は 16 例であった。そのうち、CR/PR を達成した割合は 69%/13%であった。すべての患者(n = 23)において、CR/PR を達成した割合は 70%/13%であった。治療中に死亡した患者数は 3 例であった。追跡期間中央値 15 ヶ月（範囲 1 ～69 ヶ月）で、EFS 及び OS の中央値は、すべての患者でそれぞれ 17 ヶ月及び 20 ヶ月（Kaplan–Meier 法）、高用量 TT/Bu を施行した患者でそれぞれ 27 ヶ月及び未到達であった。2 年 EFS 及び OS の推定値はすべての患者でそれぞれ 45%及び 48%，高用量 TT/Bu を施行した患者でそれぞれ 56%及び 61%であった。

＜安全性＞WBRT を施行した患者は 9 例で、そのうち神経毒性による死亡は 3 例、高用量 TT/Bu 後に WBRT を施行しなかった患者では、持続性の神経毒性はみられなかった。中止に至った有害事象は記載がなかった。死亡に至った有害事象（分類②）は、多臓器不全 2 例であった。Grade 3 以上の有害事象（分類②）は、粘膜炎（grade 3）2 例、（grade 4）1 例、大腸炎（grade 3）1 例、感染症（grade 3）1 例、（grade 4）1 例、肺炎（grade 4）1 例であった。

結論：MTX 導入療法に続く高用量 TT/Bu は有効で、治療期間が非常に短いレジメンである。HDC を受けた患者の生存期間は中央値に達していない。寛解導入療法には最適化が必要である。本試験では、WBRT における重度神経毒性の発生率が高かった。

13. Kiefer T, et al. Long-term follow-up of high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamatologie und Onkologie OSHO-53 phase II study. Ann Oncol. 2012;23(7):1809-12.¹⁴⁾ (EANO ガイドラインの引用文献番号 75)

対象患者：12. Montemurro らの報告で ASCT を実施した未治療 PCNSL の生存例 8 例（うち Bu 投与 7 例）

背景：著者らは、以前に PCNSL の新規診断患者に対して auto-PBSCT 及び化学療法反応性に基づき施行した WBRT の第 II 相試験の結果を報告した。本稿では、更新情報を報告する。

患者及び方法：1999 年から 2004 年にかけて 23 例の患者に対して高用量 MTX を投与した。PR 以上の場合は、高用量 TT/Bu に続いて auto-PBSCT を施行した。TT/Bu は、poBu 4 mg/kg/day を 6 時間毎（day -8 から -5）、TT 5 mg/kg/day（days -4, -3）であった。導入療法に不応の患者又は高用量 TT/Bu 後に CR に達しなかった患者に対しては WBRT を施行した。2011 年の時点で生存中の患者 8 例に連絡し、Mini-Mental State Examination(以下、MMSE)

及び European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) の QOL に関する質問票 QLQ-C30 による調査を行った。

結果：

＜有効性（主要評価項目・副次評価項目の規定に関する記載はない）＞追跡調査の結果、生存中の患者 8 例の追跡期間中央値は 116.9 ヶ月で、高用量 MTX を投与した 23 例の OS は 35%であった。WBRT を受けた患者 9 例のうち生存していた患者は 1 例のみで、重度の神経学的欠損を伴っていた。高用量 TT/Bu を受けた患者 7 例*のうち、健康状態及び QOL が良好であった患者は、6 例**であった。MMSE 及び QLQ-C30 では、WBRT を受けなかった患者で著しく良好な結果が示された。これらの患者はすべて Karnofsky スコアが 90%～100%であった。

＜安全性＞中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は記載がなかった。

結論：WBRT が回避できた患者 7 例中 6 例で、長期の神経毒性は観察されておらず、すべての患者の QOL が良好であった。

* 公表文献では 8 例と記載されていたが、本文の内容より誤記と判断し 7 例と記載した。

** 公表文献では 7 例と記載されていたが、本文の内容より誤記と判断し 6 例と記載した。

14. Nieto Y, et al. Vorinostat Combined with High-Dose Gemcitabine, Busulfan, and Melphalan with Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Refractory Lymphomas. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(11):1914-20.¹⁵⁾

対象症例：再発又は難治性の DLBCL, HL, 及び T 細胞リンパ腫, 合計 78 例

背景：難治性/高リスクの再発リンパ腫では、より有効な高用量レジメンが求められている。著者らは、以前、相乗的な相互作用を利用した静注ゲムシタビン（以下、Gem）/Bu/Mel を考案した。このレジメンは、難治性リンパ腫に対して効果が期待されるため、エピジェネティクス調節のプラットフォームとして、さらに強化することにした。以前に難治性リンパ腫細胞株を用いて、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤のボリノスタットを Gem/Bu/Mel に追加したところ、細胞毒性の増強が観察されたことから、この 4 剤併用療法を検討する臨床試験を実施することにした。

方法：再発又は難治性の DLBCL, HL, 及び T 細胞リンパ腫の 12～65 歳の症例を適格とした。ボリノスタットと Gem/Bu/Mel の用法・用量は、ボリノスタット 200～1,000 mg (Day -8～-3), Gem 10 mg/m²/min を 4.5 時間 (Day -8～-3), Bu 目標 4,000 µM·min/day に調整した用量 (Day -8, -7, -6, -5) を 1 日 1 回, Mel 60 mg/m²/day (Day -3, -2) とした。腫瘍が CD20 陽性の症例に対しては、リツキシマブ 375 mg/m² (Day +1, +8) を投与した。

結果：DLBCL 52 例, HL 20 例, T 細胞リンパ腫 6 例の合計 78 例を登録し、年齢中央値は 44 歳

(範囲, 15~65歳), 前化学療法ライン数の中央値は3 (範囲, 2~7) で, HDC (非奏効: 29%の症例) 時の陽電子放出断層撮影 (PET) 検査で, PET陽性の腫瘍が48%の症例に認められた。

＜安全性 (主要評価項目: ポリノスタットの最大耐用量の検討, 副次評価項目: 毒性) ＞
ポリノスタットは, 1,000 mg/日まで安全に漸増でき, 治療関連死亡 (分類②) はみられなかった。毒性として, 粘膜炎及び皮膚炎がみられた。中止に至った有害事象は記載がなかった。Grade 3以上の有害事象は, 粘膜炎 (Grade 3) 32%, 発疹 (Grade 3) 6例, 下痢 (Grade 3) 4例であった。

＜有効性 (副次評価項目: EFS, OS, 奏効率) ＞好中球及び血小板は速やかに生着した。追跡期間中央値25ヵ月 (範囲, 16~41ヵ月) での, EFS及びOSは, DLBCLでそれぞれ61.5%及び73%, HLでそれぞれ45%及び80%であった。

結論: 難治性/高リスクの再発リンパ腫において, ポリノスタット/Gem/Bu/Mel は安全で, 高い有効性を示したことから, さらに評価することは有用である。

15. Choi MK, et al. Treatment outcome of relapsed/refractory primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma: a single-center experience of autologous stem cell transplantation. Int J Hematol. 2013;98(3):346-54.¹⁶⁾

対象症例: DLBCL と診断された再発又は治療抵抗性の PCNSL, 43 例 (うち Bu 投与 18 例)

背景: 再発又は治療抵抗性の PCNSL に対する救援療法の戦略は確立されていない。

方法: 本研究では, 救援療法として実施した化学療法に ASCT を併用した症例と, 化学療法のみを実施した症例で, 治療成績を比較した。組織学的に DLBCL と診断された PCNSL 症例を対象として, レトロスペクティブ解析を実施した。これらの症例は, MTX 大量療法をベースとした化学療法後に再発した, 又は, MTX 大量療法に対して抵抗性を示した症例であった。救援療法としては, イホスファミド, カルボプラチン, E, デキサメタゾン療法 (以下, ICE/D 療法), MTX 大量療法などを実施した。救援療法後に ASCT が適応となる症例では, TT/Bu を含む HDC 実施後に ASCT を施行した。TT/Bu の用法・用量は, TT 5 mg/kg/day (days -4, -3), Bu 3.2 mg/kg/day (days -8, -7, -6, -5) とした。

結果: ICE/D 療法又は MTX 大量療法を実施した症例は 45 例 (再発 35 例, 治療抵抗性 10 例) であった。ICE/D 療法は, MTX 大量療法と比較して, 主に早期に再発した又は治療抵抗性を示した症例に用いられた点で大きな違いはあったが, 両救援療法の奏効率は類似していた [ICE/D 療法 84.4% (38/45), MTX 大量療法再投与 81.3% (13/16)]。ASCT を施行した症例は 18 例で, 救援化学療法のみ施行した症例は 27 例であった。

＜有効性 (主要評価項目・副次評価項目の規定に関する記載はない) ＞PFS 中央値は, ASCT

を施行した症例（19.5 ヲ月）で、ASCT を施行しなかつた症例（6.7 ヲ月）に対して有意に延長した（ $p = 0.023$ ）。多変量解析において、初期治療に対する抵抗性及び ASCT 非実施は、生存転帰不良と有意に関連していた。

＜安全性＞VOD が 1 例認められたが、支持療法により回復した。中止に至った有害事象は記載がなかつた。死亡に至った有害事象（分類③）は 0 例であった。移植 5 ヲ月後に好中球減少症 1 例（分類⑤）が報告されたが、移植との関連はなかつた。Grade 3 以上の有害事象は記載がなかつた。

結論：再発又は治療抵抗性 PCNSL に対する救援療法として、ICE/D の併用が適切な選択肢となりうることを示唆された。また、TT/Bu を含む HDC 及び ASCT は、毒性プロファイルが良好であり、有効である可能性が示された。

注）ivBu であることが確認できなかったが、3,2 mg/kg と記載があったため、ivBu と判断した。

16. Ganguly S, et al. BU, melphalan and thiotepa as a preparative regimen for auto-transplantation in Hodgkin's disease. Bone Marrow Transplant. 2012;47(2),311-2.¹⁷⁾

対象症例：再発又は難治性 HL, 23 例（うち Bu 投与 9 例）

背景：再発又は進行した HL は、救援化学療法単独で治癒することはまれである。今回、自施設の再発又は難治性 HL を対象に ASCT 施行時に異なる前治療レジメンを使用した経験をレトロスペクティブに解析した。

方法：ASCT 時には、すべての患者に対して顆粒球コロニー刺激因子を用いて末梢血幹細胞動員を行った。TT/Bu/Mel の用法・用量は、Bu 3.2 mg/kg/day を 6 時間毎（Day -8, -7, -6）、Mel 50 mg/m²/day（Day -5, -4）、TT 250 mg/m²/day（Day -3, -2）とした。幹細胞は、Day 0 に注入した。痙攣予防として、レベチラセタム及びクロナゼパムを Day -9 から Day -4 まで投与した。

結果：2008 年 1 月～2010 年 4 月に、再発又は難治性 HL 23 例に対して自施設で ASCT を施行した。全症例のうち、9 例で TT/Bu/Mel を使用し、14 例では ASCT 前の標準的な前治療レジメンとして BEAM 又は BEAC を使用した。標準レジメン群の最後の 3 例では、BEAC を使用した。

＜有効性（主要評価項目・副次評価項目の規定に関する記載はない）＞追跡期間中央値 17 ヲ月で、1 年 DFS 及び OS は、TT/Bu/Mel 群がそれぞれ 55% 及び 83%、BEAM/BEAC 群がそれぞれ 43% 及び 85% であった。疾患が活動性の状態で移植を受けた症例の 1 年 OS は、2 群間で同程度であった（TT/Bu/Mel 群 83% vs BEAM/BEAC 群 85%）。2 群間で生着までの期間に差はなかつた。平均入院日数は、TT/Bu/Mel 群（中央値 21 日、範囲 18～22 日）が BEAM/BEAC 群（中央値 18 日、範囲 9～36 日、 $p = 0.016$ ）と比較して長く、入院費用が

TT/Bu/Melで大きかった。

＜安全性＞粘膜炎を発症した症例は，TT/Bu/Mel群（100%）がBEAM/BEAC群（50%）と比較して多かった。中止や死亡に至った有害事象及びGrade 3以上の有害事象の記載はなかった。

結論：前治療レジメンとしてのTT/Bu/Melは，再発又は難治性HLで施行可能であるが，粘膜炎が多くみられ，移植関連の入院期間が長く，費用が大きい。

＜日本における臨床試験等※＞

日本人を対象とした公表文献（文献番号 17~24）¹⁸⁾⁻²⁵⁾の要旨を以下に記載した。

17. Takahashi M, et al. Conditioning regimen with intravenous busulfan for auto-HSCT for lymphoma with CNS involvement. 第40回日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集. 2018 ; P2-18 (3).¹⁸⁾

対象症例：MCL1例，CNS 原発 DLBCL 1例

背景：CNS 浸潤を伴う再発又は難治性リンパ腫の予後は，日本でもはや販売されていないTTのように中枢に十分に移行する抗がん剤がないために，依然として不良である。

詳細：症例1は65歳男性で，IV期のMCLと診断された。R-hyperCVAD/MTX+AraCによる治療2コースと自家造血幹細胞採取の後に，発熱を伴う尿閉が認められた。脳脊髄液検査により軟髄膜浸潤が明らかになり，高用量MTXを投与し，その後に髄腔内投与したが抵抗性であった。インフォームドコンセント取得後に，Bu（Day -7，-6，-5，-4に3.2 mg/kg/日），Cy（Day -3，-2に40 mg/kg/日），及びE（Day -5，-4に200mg/m²/日）による前治療後にASCTを施行した。その後，5年間にわたり再発は認められていない。

症例2は40歳女性で，右下肢片麻痺が認められた。左頭頂腫瘍の生検を実施し，CNS 原発DLBCLと診断された。R-MTX+ Ara-Cによる4コースの治療にもかかわらず，脳腫瘍は増大を続け，痙攣が現れ始めた。MTX治療後に造血幹細胞を採取し，局所ブースト照射（10 Gy）を加えたWBRT（36 Gy）とBu（Day -7，-6，-5，-4に3.2 mg/kg/日），Cy（Day -3，-2に60 mg/kg/日），及びE（Day -4に400 mg/m²/日）による前治療後にASCTを施行した。CRに達し，ASCT後7ヵ月で再発は認められていない。

結論：CNS 浸潤を伴う難治性リンパ腫に対して，高用量のBuを含む前治療レジメンとASCTを検討することは有用であると考えられる。

18. 大久保 友紀子 ほか. 中枢神経原発悪性リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植. 臨床血液. 2018 ; 59 (1) : 33-9. ¹⁹⁾

対象症例：PCNSL, 12 例（うち Bu 投与 5 例）

背景：PCNSL は他部位原発のものより難治性である。近年，PCNSL に対する auto-PBSCT 併用 HDC の有効性が示唆されており，当院の PCNSL12 例を後方視的に検討した。

方法：TBC は TT 250 mg/m²/day を day -9, -8, -7 に，Bu 3.2 mg/kg/day ^{注)} を day -6, -5, -4 に，Cy 60 mg/kg/day を day-3, -2 に投与した。Bu/Cy/E は，Bu 3.2 mg/kg/day を day -7, -6, -5 に，Cy 50 mg/kg/day を day -3, -2 に，E 400 mg/m²/day を 12 時間毎に day -5, -4 に投与した。

結果：若年で performance status（以下，PS）が良好な 5 例に対し 一次治療に ASCT を施行した。

<有効性（主要評価項目・副次評価項目の規定に関する記載はない）>当院では,TBC 又は Bu/Cy/E の前治療で良好な OS が得られた。TBC を用いた 2 例は移植後 2514 及び 5616 日の時点で，Bu/Cy/E を用いた 3 例は，移植後 460, 510 及び 1818 日の時点で生存が確認されている。移植後，TBC を用いた 1 例以外は，CR を維持している。また，また自家移植群の PS は初回治療で 1 以下となり移植後も良好な PS を維持したが，非移植群は治療後に PS が低下した。

<安全性>中止に至った有害事象は記載がなかった。死亡に至った有害事象は 0 例であった。発熱性好中球減少症以外の Grade 3 以上（分類④）の有害事象は，口内炎 2 例，下痢 2 例，嘔気 1 例，ウイルス性出血性膀胱炎 1 例，生着症候群 1 例，血球貪食症候群 1 例，下痢 1 例であった。

結論：PCNSL に対して ASCT を行う際の患者適応・除外基準及び至適前治療レジメンの検討は今後の課題である。

注) ivBu であることが確認できなかったが，3,2 mg/kg/day と記載があったため ivBu と判断し，本情報を記載した。

19 多々良 礼音 ほか. PCNSL の全脳照射後中枢神経障害回避目的に，R-MPV+大量 AraC 療法後に Bu+CY にて auto-PBSCT を施行した 2 例. 第 40 回日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集. 2018 ; P2-20 (2). ²⁰⁾

対象症例：PCNSL, 2 例

背景：PCNSL は，標準治療が確立していない予後不良リンパ腫である。導入療法には大量 MTX と WBRT とを組み合わせた治療が用いられるが，十分な治療成績が得られていな

い。また治療後の CNS 毒性による QOL 低下も大きな課題である。CNS 障害の主たる原因は MTX と WBRT であり、現在様々な照射減量の試みがなされている。当科では WBRT を回避するため、2015 年以降 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) の開発した R-MPV による導入療法 5 コース後に地固め療法として大量 Ara-C を 2 コース行い、その後に Bu/Cy^{注1)}での auto-PBSCT を追加する方針としている。治療が完了した 2 症例につき報告する。Bu は、3.2mg/kg/day を day-7 から day -4 に^{注2)}、CY は、60mg/kg/day を day-3 と day-2 に投与した。

詳細：症例 1：66 歳女性。2015 年 7 月動作緩慢、意欲低下、記銘力低下にて発症。8 月中旬に脳生検にて PCNSL (DLBCL) と診断した。同月より R-MPV を開始し神経症状は速やかに改善した。2 コース終了後の造影 MRI にて PR を確認し、4 コース終了後 harvest を行った。R-MPV 5 コース後に 50% dose 高用量 Ara-C、続いて 75% dose 高用量 Ara-C を施行、2016 年 2 月に Bu/Cy にて auto-PBSCT を施行した。現在移植後 1 年 6 ヶ月経過し CR を維持、神経学的合併症も認めず社会復帰している。

症例 2：49 歳男性。2016 年 12 月に記銘力障害にて発症。同月脳生検にて PCNSL (DLBCL) と診断した。同月より R-MPV を開始し神経症状は速やかに改善、2 コース終了後の造影 MRI にて PR を確認した。R-MPV5 コース施行後、生検創部より慢性硬膜下血腫を合併し緊急手術を施行、大量 MTX を 1 コース追加し骨髄回復期に harvest を行った。高用量 Ara-C を 2 コース施行し 2017 年 6 月に Bu/Cy にて auto-PBSCT を施行した。現在移植後 2 ヶ月経過し CR を維持し神経学的合併症も認めていない。

結論：当科の WBRT 回避プロトコールは、現時点で重篤な副作用を認めず良好な治療効果が得られていると考えており、引き続き長期の合併症を評価するとともに症例を蓄積する予定である。

注 1) ivBu であることが確認できなかったが、3.2 mg/kg と記載があったため ivBu と判断し、本情報を記載した。

注 2) 用法・用量は、第 40 回日本造血細胞移植学会総会で発表されたポスター内容を記載した。

20. 谷 勝真 ほか. 再発/難治性の非ホジキンリンパ腫への auto-PBSCT の前処置に Gemcitabine, Busulfan, Melphalan を使用した 10 例. 第 37 回日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集. 2015 ; P2-3. ²¹⁾

対象症例：再発又は難治性 NHL, 10 例

背景：NHL への ASCT は一般的治療であり、第 1 寛解期移植での 5 年生存率は 75%を超えている。しかし初回治療抵抗例等に対しでは、未だに 50%程度である。2012 年の BMT で難治性リンパ系腫瘍に対する Gem/Bu/Mel を用いた ASCT の報告がされ、5 年生存率 75-85%を達成している。

方法：今回、同前治療による ASCT を再発又は難治性 NHL に施行したので、その成績を報告する。

結果：対象症例は、2013 年 2 月～2014 年 1 月に当院で ASCT を施行した再発又は難治性 NHL 10 例。PCNSL 3 例，Triple hit lymphoma 1 例，CD5 陽性 DLBCL 1 例を含む。年齢中央値は 47 才。前治療数の中央値は 3.9。再発例は 7 例で、そのうち早期再発 DLBCL 5 例を含む。ASCT + C は，Gem 2775 mg/m²/day (day -8, -3)，Bu 105 mg/m²/day (day -8, -5) 1 日 1 回^注，Mel 60 mg/m²/day (day -3, -2) (CD20 陽性腫瘍のみリツキシマブ 375 mg/rn² [day 1, 10] を追加) であった。

＜有効性（主要評価項目・副次評価項目の規定に関する記載はない）＞観察期間の中央値は 124 日で、全例に生着認めた。生着日中央値は好中球で 10.3 日，血小板で 22.0 日であった。CR 率/奏効率は 40%/60%であり，PD からの PR を 2 例，SD と PD からの CR 達成を 1 例ずつ認めた。4 例に再発を認め，うち死亡は 3 例であった。全期間の OS/ EFS 中央値は 101/117 日であった。

＜安全性＞Grade3 以上の治療関連毒性は，口内炎 5 例，下痢 5 例，好中球減少性発熱 10 例であった。中止に至った有害事象は記載がなかった。死亡に至った有害事象（分類③）は 0 例であった。Grade 3 以上の有害事象（分類③）は，口内炎 5 例，下痢 5 例，好中球減少性発熱 10 例であった。

結論：口内炎，下痢，好中球減少性発熱が主な副作用であった。これが Bu と Mel の治療関連毒性だとしたら，パリフェルミンによる予防が期待される。いずれも Grade3 以上が半数以上を占めたが，移植関連死は認めなかった。治療効果は高く，MCEC 療法等の当院における histrical control より良好な成績と考えられた。しかし再発率も 40%と高く，原本のような OS/EFS の改善には至らなかった。

注) 抄録に Bu の用法・用量が記載されていなかったが，医師からの聞き取り調査により，1 日 1 回 ivBu を投与したことが確認できたため，本情報を記載した。

21. 神尾 直 ほか. Methotrexate の眼内注射と自家移植併用大量化学療法を施行した再発眼内悪性リンパ腫. 臨床血液. 2014 ; 55(2) : 244-8²²

対象症例：再発眼内悪性リンパ腫，1 例

詳細：症例は 58 歳女性。右眼の原発性眼内悪性リンパ腫と診断され，MTX，プロカルバジン，ビンクリスチンによる MPV 療法に加えて全脳と右眼に照射を行ったが 4 ヶ月後に右眼に再発。Ara-C，E，リツキシマブによる救済療法及び MTX の眼内注射を行なった後，Bu 及び Mel (Bu 3.2 mg/kg/day を 1 日 4 回，4 日間，Mel 70mg/m²/day を 2 日間投与) を前治療とした auto-PBSCT 併用 HDC を施行し，その後 1 年以上にわたり明らかな再発はない。本症例では MTX の眼内注射及び auto-PBSCT 併用 HDC を施行し，かつ白質脳症の悪化や

認知機能に異常を来す事もなく経過している。

結論：再発原発性眼内悪性リンパ腫の適切な治療を考える上で貴重な症例と考えられた。

22. 三浦康生ら. 自家末梢血幹細胞移植併用 TBC 化学療法により長期間寛解を維持している中枢神経再発 intravascular large B-cell lymphoma. 臨床血液. 2011 ; 52 (12) : 1876-81.
23)

対象症例：中枢神経再発血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫(IVLBCL), 1 例

詳細：症例は 39 歳，女性。IVLBCL と診断され髄腔内抗癌剤投与併用リツキシマブ/Cy/ヒドロキシドキシサルビシン/プレドニゾロン（R-CHOP）療法を繰り返していたが，4 サイクル終了後意識障害を来とし頭部 MRI で IVLBCL の CNS 再燃が認められた。大量 MTX/Ara-C による再寛解導入療法を行い病変の縮小を認め末梢血幹細胞の採取を行ったが，CNS 再々燃が認められた。超大量 MTX に反応し，その後 TBC（TT 300 mg/m²/day を 2 日間，Bu 3.2 mg/kg/day を 3 日間，Cy 2 g/m²/day を 2 日間）を前治療として auto-PBSCT を施行した。発熱性好中球減少症により抗生剤投与を必要としたが，粘膜障害などの Grade 3 以上の非血液学的毒性は認めなかった。TBC/auto-PBSCT 後 CR となり，移植後 24 か月無治療で CR を維持，CNS 再発後約 3 年間生存している

結論：ASCT 併用 HDC は薬剤感受性 aggressive リンパ腫に対する標準治療であり IVLBCL に対する有効性も示唆されているが，IVLBCL の CNS 再発に対しての有効性は明らかでない。IVLBCL の CNS 再発は予後不良であり標準的な治療法が存在しないが，TBC/auto-PBSCT が有効である可能性が示唆された。

23. Takiguchi J, et al. Successful treatment of refractory mediastinal gray-zone lymphoma with tandem auto-transplantation. Rinsho Ketsueki. 2016;57(9):1629.²⁴

対象症例：縦隔グレーゾーンリンパ腫（以下，MGZL），1 例

背景：MGZL はまれな疾患で，結節硬化型ホジキンリンパ腫（以下，NSHL）と原発性縦隔 B 細胞リンパ腫（以下，PMZL）の中間の病理学的特徴を有しており，NSHL や PMZL よりアグレッシブな臨床経過及び不良な転帰を伴っている。寛解導入療法として DA-EPOCH-R が有効なことが報告されているが，難治性 MGZL の至適管理については依然として確立されていない。

詳細：本稿では、タンデム ASCT による難治性 MGZL 治療の初めての成功例を報告する。本症例は 24 歳男性で、縦隔腫瘍が認められ、当初は針生検により IXB 期の NSHL と診断された。ABVD による治療を 2 コース実施したが進行（以下、PD）となった。さらに、ESHAP 及びブレンツキシマブ・ベドチンによる救援療法で安定（以下、SD）となった。鎖骨上リンパ節の新たな病変の生検で、グレーゾーンリンパ腫の病理学的特徴が明らかになったため、DA-EPOCH-R を施行し、SD に達した。その後、HDC の R-MEAM 及び骨髄破壊的 Bu と Mel とそれに続く ASCT を行うタンデム移植を施行した。Bu は 3.2mg/kg/day を 1 日 4 回 2 日間投与した^{注)}。移植後、腫瘍の大きさが大幅に退縮した。2 回目の ASCT から 4 週間後の PET-CT で、縦隔に微小残存病変を示す FDG 集積が認められたため、縦隔へ放射線照射（総線量 48.6 Gy）を実施した。放射線療法後に CR に達し、移植後 12 ヶ月まで CR を維持している。

結論：本症例から、HDC とそれに続く ASCT を行うタンデム移植は、難治性 MGZL に対する有望な治療選択肢となる可能性が示唆される。

注) 公表文献に Bu の用法・用量が記載されていなかったが、医師からの聞き取り調査により得られた情報を記載した。

24. K Yamamoto, et al. HSCT for hematological malignancies with CNS involvement: Single institute experience. Rinsho Ketsueki. 2013;54(9)1349.²⁵⁾

対象症例：再発 PCNSL, 9 例（うち Bu 投与 2 例）

背景：CNS 浸潤を伴う造血器悪性腫瘍の予後は、一般に不良である。

方法：今回、自施設で移植前に CNS 浸潤を認め、ASCT を受けた症例 9 例の臨床記録を調査した。ASCT の前治療レジメンは、TT/Bu ± リツキシマブで、Bu は 3.2mg/kg/day を 1 日 4 回投与した^{注)}。

結果：男性 5 例及び女性 4 例が含まれ、SCT 時点での年齢中央値は 51 歳（範囲 32～65 歳）で、悪性リンパ腫（n = 5）、ATL（n = 2）、ALL（n = 1）、及び APL（n = 1）の診断を受けていた。2013 年 4 月の時点で、7 例が生存している。PCNSL の再発症例 2 例は、第二完全寛解期に TT/Bu ± リツキシマブによる前治療レジメン投与後に auto-PBSCT を受け、いずれも CR を継続して長期の生存（それぞれ 54 ヶ月及び 61 ヶ月）している。長期生存の 7 例で、移植時の CNS 浸潤も、GVHD も再発の予測因子ではなかった。

結論：本研究で、ASCT 後に多くの症例が長期にわたり CR を維持していた。これらの知見から、ASCT により、CNS 浸潤を伴う造血器悪性腫瘍の予後不良が改善される可能性が示唆される。

注) 公表文献に Bu の用法・用量が記載されていなかったが、医師からの聞き取り調査により得られた情報を記載した。

※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

悪性リンパ腫に対する ASCT + C として、Bu が含まれる併用レジメンが記載されている代表的な公表文献の概要を以下に記載する。

1. Damaj G, et al. Carmustine replacement in intensive chemotherapy preceding reinjection of autologous HSCs in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a review. Bone Marrow Transplant. 2017;52(7):941-9.²⁶⁾

悪性リンパ腫の各病型に対する ASCT の適応及び ASCT + C として poBu 又は ivBu が含まれるレジメンについて記載されており、Bu/Cy の 2 剤併用、若しくは Bu/Cy/Mel, Bu/Cy/E などの 3 剤併用レジメンが用いられる旨が記載されている。悪性リンパ腫に対する ASCT + C に主に用いられるレジメンは BEAM, Cy, カルムスチン及び E の併用（以下、CBV）, Bu/Cy 及び TBI ベースとしたものであり、ASCT が実施された悪性リンパ腫 4917 例（NHL: 3905 例, HL: 1012 例）における前治療の各レジメンの使用状況は、高用量 BEAM が 1730 例, CBV が 1853 例, BuCy が 789 例, TBI ベースが 545 例であったことが示されている。

また、PCNSL 及び SCNSL における TT と Bu の併用レジメンも紹介されており、TT/Bu/Mel 及び TBI/Cy/E について記載されている。

2. Hubel K, et al. Current status of haematopoietic autologous stem cell transplantation in lymphoid malignancies: a European perspective. Eur J Haematol. 2015;94(1):12-22.²⁷⁾

欧州での悪性リンパ腫に対する ASCT の現状に関する総説。悪性リンパ腫に対する ASCT + C として、poBu 又は ivBU が含まれるレジメンが記載されている。

3. Han CH, et al. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. Cancer. 2017;123(22):4314-24.²⁸⁾

PCNSL の診断と管理に関する総説で、悪性リンパ腫に対する ASCT + C として、poBu 又は ivBU が含まれるレジメンが記載されている。

前治療レジメンに関しては、現時点ではコンセンサスは得られていないものの、TBC や TT/Bu など、カルムスチン、TT、Bu といった CNS 通過率の高い薬剤を含む前治療レジメンで良好な結果が得られていることが記載されている。

4. Ferreri AJ, et al. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. Blood. 2016;127(13):1642-9.²⁹⁾

PCNSL の ASCT についての総説。悪性リンパ腫に対する ASCT + C として, poBu 又は ivBU が含まれるレジメンが記載されている。

5. Hoang-Xuan K, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. Lancet Oncol. 2015;16(7):e322-32.³⁰⁾

PCNSL の診断と治療に関する総説。悪性リンパ腫の各病型に対する ASCT の適応及び ASCT + C として poBu 又は ivBU が含まれるレジメンについて記載されている。

(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>

1. Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation. Wiley; 2015.³¹⁾

SCT の成書である本書において, Bu を用いた ASCT + C について種々の組織型で, 下記のように記載されている。

- ・ HCT for Hodgkin Disease (HL) の項において, 以下のように記載されている。

ASCT + C として様々な前治療レジメンが用いられているが, TT/Bu/Mel と, Cy/E 併用 TBI を後方視的に比較した結果, 両治療間で, 毒性, EFS, OS に有意な差が認められなかったことが示された。

- ・ HCT for Non-Hodgkin Lymphoma の PTCL の項で, 以下のように記載されている。

最も用いられている ASCT 前治療レジメンは, BEAM, BEAC, CBV, Bu/Cy である。

PTCL の CR1 期における ASCT を評価する前方視的試験は, これまでに, 前治療レジメンに Bu を用いた試験を含め 6 試験が報告されている。

- ・ Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) の項で以下のように記載されている。

CNS 移行率の高い TT や Bu 等の薬剤は, BEAM 等のリンパ腫に対する従来の治療レジメンよりも, HDC に優れている可能性がある。

2. Savani BN, et al. Clinical Guide to Transplantation in Lymphoma, John Wiley & Sons, 2015.³²⁾

Preparative regimens for lymphoma の Traditional preparative regimens の項において以下のように記載されている。

悪性リンパ腫に対する ASCT でよく用いられている前治療レジメンは, BEAM, CBV, BEAC, TBI/Cy/E, Bu/Cy である。

<日本における教科書等>

1. 松谷雅生．脳腫瘍治療学 腫瘍自然史と治療成績の分析から．金芳堂；2016³³⁾

以下の内容が記載されている。

Omuro らの ASCT の支援療法の効果は抜群で，追跡中央値 45 ヶ月(3.8 年)で PFS 及び OS の中央値ともに未到達，かつ 5 年生存率 81%を得て，神経有害事象を認めていない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<造血細胞移植のガイドライン>

日本，欧州，米国の造血細胞移植のガイドライン¹⁾³⁴⁾³⁵⁾では，再発又は難治性の悪性リンパ腫を中心に ASCT が推奨されている。

<脳腫瘍のガイドライン>

日本，欧州，米国の PCNSL に関連するガイドライン³⁰⁾³⁶⁾³⁷⁾では，PCNSL の初発，再発/難治における ASCT は現時点では推奨されていないものの，欧州，米国のガイドラインでは poBu 又は ivBU が含まれる前治療レジメンが記載されている。

なお，ASCO (American Society of Clinical Oncology) 及び ESMO (European Society for Medical Oncology) のガイドラインには，要望内容に関して，Bu について記載されていないかった。

(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

<本邦での臨床研究>

UMIN, Japic CTI, Clinical Trials.gov を基に，キーワード「busulfan, ブスルファン, lymphoma, 悪性リンパ腫, autologous, Japan」で国内における臨床試験を調査したところ，悪性リンパ腫において ASCT + C として Bu が用いられている臨床試験は「DSP-1958 の薬物動態試験」の 1 件であった。

「DSP-1958 の薬物動態試験」について，JAPIC CTI に記載された結果の概要を以下に示す。

大日本住友製薬株式会社による企業治験である「DSP-1958 の薬物動態試験」では，Bu は DSP-1958 (TT) との併用で，ASCT 前治療薬として悪性リンパ腫患者 10 例に投与された。

悪性リンパ腫患者 10 例では，すべての被験者で骨髄抑制，生着が確認でき，生着日までの平均日数は 11.3 日，SCT 後の 100 日生存率は 100%であった。

死亡に至った有害事象，重篤な有害事象は発現しなかった。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性総合評価>

表 2 で示した海外の公表文献のうち、有効性の評価の際に参考とした文献の概要は以下のとおりである。

1. Flowers ら²⁾の報告では、化学療法で CR 又は PR となった再発又は難治性 HL 及び B 細胞 NHL203 例において、2 年 PFS は、HL (n = 66) , DLBCL (n = 63) , MCL (n = 29) , 及び FL (n = 23) で、それぞれ 33% (95% CI : 21~46) , 58%, 77%, 及び 43%であった。2 年 OS は、HL, DLBCL, MCL, 及び FL で、それぞれ 76% (95% CI : 64~87) , 65%, 89%, 及び 89%であった。

2. Stewart ら²⁾の報告では、CR 1 期もしくは初回再発の MCL, 又は再発のインドレン トリンパ腫 36 例において、5 年 OS 及び PFS はそれぞれ 71%及び 46%であった。

3. Kebriaei ら⁴⁾の報告では、進行性 HL 49 例, NHL 12 例において、2 年 OS 及び PFS は、HL 症例でそれぞれ 85%及び 57%, NHL 症例でそれぞれ 67%及び 64%であった。

4. Kang ら⁵⁾の報告では、再発又は難治性 B 細胞 NHL 症例 (DLBCL, FL, MCL, BL) 19 例において、3 年 OS 及び EFS は、それぞれ 52.6% (95% CI : 45.8~59.4) 及び 26.3% (95% CI : 19.8~32.8) であった。

9. Omuro ら¹⁰⁾の報告では、未治療 PCNSL 32 例のうち MTX 後に奏効が得られ ASCT を施行した 26 例において、2, 3, 5 年 PFS 及び OS は共に 81% (PFS 95% CI : 63~91, OS 95% CI : 60~92) であった。

10. Shin ら¹¹⁾の報告では、DLBCL 56 例のうち Bu を投与した 32 例において、2 年 EFS 及び OS は $59.3 \pm 9.5\%$ 及び $70.2 \pm 8.8\%$ であった。

11. Soussain ら¹²⁾の報告では、再発 PCNSL 43 例のうち ASCT を施行した 27 例において、OS 中央値及び PFS 中央値は 58.6 カ月及び 41.1 カ月であった。2 年 OS は 69%であった。2 年 PFS は 58%であった。

15. Choi ら¹⁶⁾の報告では、再発又は難治性の PCNSL 43 例のうち ASCT を施行した 18 例において、PFS 中央値は 19.5 カ月であった。

16. Ganguly ら¹⁷⁾の報告では、再発又は難治性 HL 23 例のうち Bu を投与した 9 例において、1 年 DFS 及び OS は 55%及び 83%であった。

以上のように、要望の内容で Bu を用いた場合、2 年 PSF 及び 2 年 OS は、概ね 35~80%, 65~90%と報告されている。Chen ら³⁹⁾の報告では、HL, FL, DLBCL 及び MCL において、Bu を含まない ASCT + C の 3 年 PFS は、それぞれ 43~62% (95% CI : 24~67) , 41~67% (95% CI : 28~74) , 39~47% (95% CI : 32~52) , 49~62% (95% CI : 35~72) であり、3 年 OS はそれぞれ 47~79% (95% CI : 27~83) , 55~81% (95% CI : 42~87) , 43~58% (95% CI : 36~62) , 66~80% (95% CI : 56~90) であった。また、悪性リンパ腫治療マニュアル改訂第 4 版⁴⁰⁾によると、ASCT 未実施の場合の未治療 PCNSL の 2 年 OS 及び 5 年 OS は、39~86%及び 22~56%であったことを考慮すると、Bu と他の抗悪性腫瘍薬との併用による悪性リンパ腫における ASCT + C は有効であることが示唆された。

国内においては、学会発表の抄録を含む症例報告等の公表文献は、悪性リンパ腫におけ

る ASCT + C として 8 件（症例報告 6 件含む），合計 24 例報告されていた。そのうち，臨床試験 5 件（症例報告 3 件含む）の概要を以下に示した。

18. 大久保ら¹⁹⁾の報告では，PCNSL 5 例において，移植後 460～5616 日の時点で，全例が生存していた。

20. 谷ら²¹⁾の報告では，再発又は難治性 NHL 10 例において，OS 中央値は 101 日，EFS 中央値は 117 日であった。

17. Takahashi ら¹⁸⁾，22. 三浦ら²³⁾，24. Yamamoto ら²⁵⁾の症例報告では，ASCT 後 2 年以上の長期生存例が確認されていた（2 年～61 ヶ月）。

国内で大日本住友製薬株式会社が実施した企業治験「DSP-1958 の薬物動態試験³⁸⁾」では，本剤は DSP-1958 との併用で ASCT + C として悪性リンパ腫 10 例に投与された。その結果，全例で生着が確認され，移植後 100 日生存率は 100%であった。

国内の報告件数は少ないものの，有効性において海外のエビデンスと大きく異なる成績ではなかった。

以上，要望の内容で Bu を用いることにより国内外で良好な有効性が示されていること，並びに総説，国際的な教科書及びガイドラインの記載内容から，日本人の悪性リンパ腫に対する ASCT + C において本剤と他の悪性腫瘍薬を併用した場合の有効性は広く認識されているものと考え，医学薬学上公知と判断した。

<要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性総合評価>

表 2 で示した海外の公表文献のうち，安全性の評価の際に参考とした文献の概要は以下のとおりである。

1. Flowers ら²⁾の報告では，化学療法で CR 又は PR となった再発又は難治性 HL 及び B 細胞 NHL 203 例において，死亡に至った有害事象は，呼吸不全 4 例，敗血症 3 例，多臓器不全 2 例，急性呼吸窮迫症候群 2 例であった。Grade 3 以上の有害事象は，発熱性好中球減少症 117 例，口内炎 84 例，吐気 21 例，低リン酸血症 16 例，咽頭炎（食道炎）10 例，肺炎 15 例，低カリウム血症 13 例，下痢 12 例，食欲減退 13 例，低酸素症 12 例であった。

2. Stewart ら³⁾の報告では，CR1 期もしくは初回再発の MCL，又は再発のインドレントリンパ腫 68 例のうち ASCT を施行した 36 例において，死亡に至った有害事象はなかった。Grade 3 以上の有害事象は記載がなかった。

3. Kebriaei ら⁴⁾の報告では，進行性 HL 49 例，NHL 12 例のうち，死亡に至った有害事象は，感染症 3 例であった。Grade 3 以上の有害事象は，吐気及び嘔吐 7 例，下痢 5 例，頻脈 3 例，ビリルビン上昇 2 例，トランスアミナーゼ上昇 1 例，VOD 1 例，発疹 1 例であった。

4. Kang ら⁵⁾の報告では，再発又は難治性 B 細胞 NHL 症例 19 例のうち，死亡に至った有害事象は認められなかった。Grade 3 以上の有害事象は，粘膜炎 2 例，吐気 3 例，下痢 3 例であった。

5. Escalón ら⁶⁾の報告では、再発 NHL 43 例のうち、移植後 100 日以内の死亡は、多臓器不全を伴う敗血症 1 例、肺炎 1 例、VOD 2 例であった。Grade 3 以上の有害事象は、粘膜炎 2 例、トランスアミナーゼ上昇 4 例、総ビリルビン上昇 2 例であった。

7. Aggarwal ら⁸⁾の報告では、NHL 49 例のうち Bu を用いた 31 例において、死亡に至った有害事象は、脳内出血 1 例であった。Grade 3 以上は記載がなかった。

8. DeFilipp ら⁹⁾の報告では、未治療 PCNSL の寛解期に移植を施行した 46 例のうち、死亡に至った有害事象は、肺炎による敗血症 1 例、多臓器不全を伴う進行性神経障害 1 例であった。Grade 3 以上の有害事象は記載がなかった。

9. Omuro ら¹⁰⁾の報告では、未治療 PCNSL の寛解期に移植を施行した 26 例のうち、死亡に至った有害事象は、スティーヴンス・ジョンソン症候群 1 例、敗血症性ショック 1 例、慢性大腸炎（GVHD の可能性あり）1 例であった。Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 11 例、感染症 7 例、発疹 3 例、慢性大腸炎 1 例、脳症 1 例、脱水 1 例、心不全 1 例、体重減少 1 例、吐気 1 例、下痢 1 例、粘膜炎 1 例であった。

10. Shin¹¹⁾らの報告では、前治療歴のある DLBCL 56 例のうち Bu を投与した 32 例において、死亡に至った有害事象は、5 例（15.6%）であった。Grade 3 以上の有害事象は記載がなかった。

15. Choi ら¹⁶⁾の報告では、再発又は難治性の DLBCL と診断された PCNSL 18 例のうち、死亡に至った有害事象は、好中球減少症 1 例であった。本事象は ASCT との関連はないと判断された。Grade 3 以上の有害事象は記載がなかった。

16. Ganguly ら¹⁷⁾の報告では、再発又は難治性 HL 23 例のうち Bu を投与した 9 例において、粘膜炎を発症した症例は、TT/Bu/Mel 群（100%）が BEAM/BEAC 群（50%）と比較して多かった。死亡に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の記載はなかった。

以上のように、要望の内容で Bu を用いた場合に認められた有害事象はいずれも既知の有害事象であり、悪性リンパ腫における ASCT + C 時に特異的に認められた有害事象はなかった。他のレジメンと比較した臨床研究において（10. Shin ら¹¹⁾、16. Ganguly ら¹⁷⁾）、Bu を含むレジメンで他剤のレジメンより一部の有害事象（感染、粘膜炎）の発現頻度が高かったが、TRM や 1 年 OS は同程度であり、安全性上に大きな懸念は認められず、リスク/ベネフィットに大きな影響は与えないと考えられた。

国内においては、学会発表の抄録を含む症例報告等の公表文献は、悪性リンパ腫における ASCT + C として 8 件であった。そのうち、臨床試験 5 件（症例報告 3 件含む）の概要を以下に示した。

18. 大久保ら¹⁹⁾の報告では、PCNSL 5 例全例において、死亡に至った有害事象は認められなかった。発熱性好中球減少症以外の Grade 3 以上の有害事象は、口内炎 2 例、下痢 2 例、嘔気 1 例、ウイルス性出血性膀胱炎 1 例、生着症候群 1 例、血球貪食症候群 1 例、下痢 1 例であった。

19. 多々良ら²⁰⁾の症例報告では、2 例ともに神経学的合併症は認められなかった。

20. 谷ら²¹⁾の報告では、再発又は難治性 NHL 10 例において、死亡に至った有害事象は認められなかった。Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少性発熱 10 例、口内炎 5 例、下痢 5 例であった。

21. 神尾ら²²⁾の症例報告では、白質脳症の悪化や認知機能に異常は認められなかった。

22. 三浦ら²³⁾の症例報告では、発熱性好中球数減少症以外に Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

それ以外の症例報告では、安全性について記載されていなかった。

国内で大日本住友製薬株式会社が実施した企業治験「DSP-1958 の薬物動態試験³⁹⁾」では、本剤は DSP-1958 との併用で ASCT + C として悪性リンパ腫 10 例に投与された。その結果、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象は発現しなかった。

国内の臨床研究は少ないものの、安全性において重大な懸念は認められず、海外のエビデンスと大きく異なる成績ではなかった。

以上、国内外の臨床試験成績、総説、国際的な教科書及びガイドラインの記載内容を踏まえ、日本人の悪性リンパ腫における ASCT + C において本剤を他の抗悪性腫瘍薬と併用して用いた場合の安全性は医学薬学上公知と判断した。

<要望効能・効果について>

上記に記載したとおり、本剤を ASCT + C として用いた際の有効性及び安全性は示されていると判断できること踏まえ、今回の要望に係る本剤の効能・効果として、悪性リンパ腫における ASCT + C に使用することは適切であると考ええる。

<要望用法・用量について>

各ガイドラインには標準的治療として Bu の用法・用量は示されておらず、海外臨床試験の用法・用量は試験ごとに設定されており、「3.2 mg/kg/day を 4 日間投与」のみならず、「3 日間投与」や「テスト投与により曝露を調整する方法」で投与されている試験も認められた。

特定した公表文献（表 1, 2）で悪性リンパ腫で Bu が投与された総症例数は 627 例であり、そのうち、「4 日間投与」は 108 例、「3 日間投与」は 138 例、「テスト投与により曝露を調整する方法」は 313 例であった（不明例は除く）。

このように異なる用法・用量が用いられているものの、Bu を悪性リンパ腫に対して ASCT + C として用いた場合、一定の有効性及び安全性は示されており、SCT に精通した医師により患者選択が適切になされ、患者の年齢、状態により適宜減量されるのであれば、日本人における一定の安全性情報が蓄積されていることも考慮すると、日本人の悪性リンパ腫における ASCT + C として他の抗悪性腫瘍剤との併用で本剤 3.2 mg/kg/day を 4 日間投与し、適宜減量するという要望の用法・用量は適切であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

日米欧それぞれの SCT に関するガイドライン¹⁾³⁴⁾³⁵⁾では、ASCT が推奨されており、悪性リンパ腫における ASCT の適応は、日本造血細胞移植学会のガイドラインと欧米のガイドラインで大きな差異はなかった。また、各組織型、各病期/risk の悪性リンパ腫の ASCT + C に Bu を含むレジメンを用いた海外臨床試験が数多く実施されており、Bu を含むレジメンは、悪性リンパ腫における ASCT + C として汎用されていると考えられた。また、国内でも悪性リンパ腫を対象とした ASCT + C の臨床試験成績が 8 件報告されており、加えて前方視的に実施された企業治験 (DSP-1958 の薬物動態試験³⁸⁾) で、TT と本剤の併用で、有効性、安全性が確認されており、日本人悪性リンパ腫における ASCT + C としての本剤の臨床的位置付けは海外と大きく変わらないと考えられた。

なお、PCNSL の ASCT は、標準治療として確立されていないものの、中枢移行性が高いという Bu の特性から、PCNSL の ASCT + C においても治療選択肢の一つになっていると考えた。

要望内容は、豪州、欧州、加国で既に承認を取得しており、米国では未承認であるものの保険償還が認められている。SCT の国際的な教科書である Thomas` Hematopoietic Cell Transplantation³¹⁾では、Bu を含む ASCT + C は、悪性リンパ腫に対して最も用いられているレジメンのひとつであり、PCNSL においては BEAM 等の他剤のレジメンよりも優れている可能性があるとして記載されており、他の抗がん剤との併用において ASCT + C の一つとして位置付けられていると考える。

以上より、本剤は、海外において悪性リンパ腫における ASCT + C として汎用されており、国内においても企業治験を含めて使用経験が蓄積していること、上述の試験成績、文献報告等から、本要望内容は妥当と考えた。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 追加すべき試験又は調査はない

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(11):1863-9.
- 2) Flowers CR, Costa LJ, Pasquini MC, Le-Rademacher J, Lill M, Shore TB, et al. Efficacy of Pharmacokinetics-Directed Busulfan, Cyclophosphamide, and Etoposide Conditioning and

Autologous Stem Cell Transplantation for Lymphoma: Comparison of a Multicenter Phase II Study and CIBMTR Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(7):1197-205.

- 3) Stewart DA, Duan Q, Carlson L, Russell JA, Bahlis NJ, Duggan P, et al. A prospective phase II study of RICE re-induction, then high-dose fludarabine and busulfan, followed by autologous or allogeneic blood stem cell transplantation for indolent b-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11(6):475-82.
- 4) Kebriaei P, Madden T, Kazerooni R, Wang X, Thall PF, Ledesma C, et al. Intravenous busulfan plus melphalan is a highly effective, well-tolerated preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with advanced lymphoid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(3):412-20.
- 5) Kang BW, Kim WS, Kim C, Jang G, Lee SS, Choi YH, et al. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with intravenous busulfan, cyclophosphamide, and etoposide followed by autologous stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Invest New Drugs.* 2010;28(4):516-22.
- 6) Escalon MP, Stefanovic A, Venkatraman A, Pereira D, Santos ES, Goodman M, et al. Autologous transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma using intravenous busulfan and cyclophosphamide as conditioning regimen: a single center experience. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(2):89-96.
- 7) Ritchie DS, Seymour JF, Grigg AP, Roberts AW, Hoyt R, Thompson S, et al. The hyper-CVAD-rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2007;86(2):101-5.
- 8) Aggarwal C, Gupta S, Vaughan WP, Saylor GB, Salzman DE, Katz RO, et al. Improved outcomes in intermediate- and high-risk aggressive non-Hodgkin lymphoma after autologous hematopoietic stem cell transplantation substituting intravenous for oral busulfan in a busulfan, cyclophosphamide, and etoposide preparative regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(7):770-7.
- 9) DeFilipp Z, Li S, El-Jawahri A, Armand P, Nayak L, Wang N, et al. High-dose chemotherapy with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation for patients with primary central nervous system lymphoma in first complete remission. *Cancer.* 2017;123(16):3073-9.
- 10) Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, Moskowitz CH, Matasar MJ, Kaley TJ, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015;125(9):1403-10.
- 11) Shin HJ, Lee WS, Lee HS, Kim H, Lee GW, Song MK, et al. Busulfan-containing conditioning regimens are optimal preparative regimens for autologous stem cell transplant in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(11):2490-6.
- 12) Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, et al. Intensive

- chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2512-8.
- 13) Montemurro M, Kiefer T, Schuler F, Al-Ali HK, Wolf HH, Herbst R, et al. Primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate, high-dose busulfan/thiotepa, autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamato-Onkologie OSHO-53 phase II study. *Ann Oncol*. 2007;18(4):665-71.
 - 14) Kiefer T, Hirt C, Spath C, Schuler F, Al-Ali HK, Wolf HH, et al. Long-term follow-up of high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamatologie und Onkologie OSHO-53 phase II study. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1809-12.
 - 15) Nieto Y, Valdez BC, Thall PF, Ahmed S, Jones RB, Hosing C, et al. Vorinostat Combined with High-Dose Gemcitabine, Busulfan, and Melphalan with Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Refractory Lymphomas. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):1914-20.
 - 16) Choi MK, Kang ES, Kim DW, Ko YH, Seok H, Park JH, et al. Treatment outcome of relapsed/refractory primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma: a single-center experience of autologous stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2013;98(3):346-54.
 - 17) Ganguly S, Jain V, Divine C, Aljitawi O, Abhyankar S, McGuirk J. BU, melphalan and thiotepa as a preparative regimen for auto-transplantation in Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplantation*. 2012;47(2),311-2.
 - 18) Takahashi M, Nakamura S, Maeda Y, Oura M, Iwasa M, Harada T, et al. Conditioning regimen with intravenous busulfan for auto-HSCT for lymphoma with CNS involvement. 第 40 回日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集. 2018 ; P2-18 (3).
 - 19) 大久保 友紀子, 金子 仁臣, 清水 拓也, 野村 亮介, 日向 瑞貴, 光吉 貴哉 ほか. 中枢神経原発悪性リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植. *臨床血液*. 2018 ; 59 (1) : 33-9.
 - 20) 多々良 礼音, 吉嗣 加奈子, 深谷 真史, 式 郁恵, 榎並 輝和, 池田 宇次. PCNSL の全脳照射後中枢神経障害回避目的に, R-MPV+大量 AraC 療法後に Bu+CY にて auto-PBSCT を施行した 2 例. 第 40 回日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集. 2018 ; P2-20 (2).
 - 21) 谷 勝真, 近藤 英生, 石川 立則, 清家 圭介, 三道 康永, 中村 誠 ほか. 再発/難治性の非ホジキンリンパ腫への auto-PBSCT の前処置に Gemcitanbine, Busulfan, Melphalan を使用した 10 例. 第 37 回日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集. 2015 ; P2-3.
 - 22) 神尾 直, 横濱 章彦, 林 俊誠, 外山 耕太郎, 小屋 紘子, 星野 匠臣 ほか. Methotrexate

- の眼内注射と自家移植併用大量化学療法を施行した再発眼内悪性リンパ腫. 臨床血液. 2014 ; 55(2) : 244-8.
- 23) 三浦 康生, 豊岡 奈央, 岩井 文絵, 松井 佑亮, 金子 仁臣, 渡邊 光正 ほか. 自家末梢血幹細胞移植併用 TBC 化学療法により長期間寛解を維持している中枢神経再発 intravascular large B-cell lymphoma. 臨床血液. 2011 ; 52 (12) : 1876-81.
 - 24) Takiguchi J, Mimura N, Muto T, Tamura Y, Kayamori K, Kimura K, et al. Successful treatment of refractory mediastinal gray-zone lymphoma with tandem auto-transplantation. Rinsho Ketsueki. 2016;57(9):1629.
 - 25) Yamamoto K, Kondo T, Maeda T, Kobayashi M, Nishikori M, Hishizawa M, et al. HSCT for hematological malignancies with CNS involvement: Single institute experience. Rinsho Ketsueki. 2013;54(9)1349.
 - 26) Damaj G, Cornillon J, Bouabdallah K, Gressin R, Vigouroux S, Gastinne T, et al. Carmustine replacement in intensive chemotherapy preceding reinjection of autologous HSCs in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a review. Bone Marrow Transplant. 2017;52(7):941-9.
 - 27) Hubel K, de la Rubia J, Azar N, Corradini P. Current status of haematopoietic autologous stem cell transplantation in lymphoid malignancies: a European perspective. Eur J Haematol. 2015;94(1):12-22.
 - 28) Han CH, Batchelor TT. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. Cancer. 2017;123(22):4314-24.
 - 29) Ferreri AJ, Illerhaus G. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. Blood. 2016;127(13):1642-9.
 - 30) Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Ruda R, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. Lancet Oncol. 2015;16(7):e322-32.
 - 31) Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation. 5th ed. USA: Wiley Blackwell; 2015.
 - 32) Savani BN, Mohty M. Clinical guide to transplantation in lymphoma. USA: Wiley Blackwell; 2015.
 - 33) 松谷雅生. 脳腫瘍治療学 腫瘍自然史と治療成績の分析から. 東京 : 金芳堂 ; 2016.
 - 34) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会. 造血細胞移植学会ガイドライン第3巻. 2版. 大阪 : 医薬ジャーナル ; 2014. 7章, 悪性リンパ腫 (成人) ; p.114-34.
 - 35) Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant. 2015;50(8):1037-56.
 - 36) 特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会. 脳腫瘍診療ガイドライン1 成人膠芽腫・成人転移性脳腫瘍・中枢神経系原発悪性リンパ腫. 東京 : 金原出版株式会社 ; 2016. 3章, 中枢神経系原発悪性リンパ腫 ; p.97-128.
 - 37) NCCN org. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Central

Nervouse Cystem Cancers, Version 1. 2018.

- 38) 大日本住友製薬株式会社. DSP-1958 の薬物動態試験. 治験総括報告書 (第 2 版) . JapicCTI-No. JapicCTI-163433(ja).
- 39) Chen YB, Lane AA, Logan B, Zhu X, Akpek G, Aljurf M, et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(6):1046-53.
- 40) 飛内賢正, 木下朝博, 塚崎邦弘. 悪性リンパ腫治療マニュアル. 4 版. 東京: 南江堂; 2015. 3 章, 治療の実際; p.201-3.