

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
ブスルファン
新用法・用量の追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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													
	会社名：大塚製薬株式会社													
要望者名	日本小児血液・がん学会													
要望内容	効能・効果													
	用法・用量	<u>下線部追加</u> <u>(1日4回投与)</u> 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。 <table><tr><td>実体重</td><td>本剤投与量 (mg/kg)</td></tr><tr><td>9 kg 未満</td><td>1.0</td></tr><tr><td>9 kg 以上 16 kg 未満</td><td>1.2</td></tr><tr><td>16 kg 以上 23 kg 以下</td><td>1.1</td></tr><tr><td>23 kg 超 34 kg 以下</td><td>0.95</td></tr><tr><td>34 kg 超</td><td>0.8</td></tr></table>	実体重	本剤投与量 (mg/kg)	9 kg 未満	1.0	9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	16 kg 以上 23 kg 以下	1.1	23 kg 超 34 kg 以下	0.95	34 kg 超	0.8
		実体重	本剤投与量 (mg/kg)											
		9 kg 未満	1.0											
		9 kg 以上 16 kg 未満	1.2											
		16 kg 以上 23 kg 以下	1.1											
		23 kg 超 34 kg 以下	0.95											
		34 kg 超	0.8											
		<u>(1日1回投与)</u> 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。 <table><tr><td>実体重</td><td>本剤投与量 (mg/kg)</td></tr><tr><td>9 kg 未満</td><td>4.0</td></tr><tr><td>9 kg 以上 16 kg 未満</td><td>4.8</td></tr><tr><td>16 kg 以上 23 kg 以下</td><td>4.4</td></tr><tr><td>23 kg 超 34 kg 以下</td><td>3.8</td></tr><tr><td>34 kg 超</td><td>3.2</td></tr></table>	実体重	本剤投与量 (mg/kg)	9 kg 未満	4.0	9 kg 以上 16 kg 未満	4.8	16 kg 以上 23 kg 以下	4.4	23 kg 超 34 kg 以下	3.8	34 kg 超	3.2
		実体重	本剤投与量 (mg/kg)											
9 kg 未満	4.0													
9 kg 以上 16 kg 未満	4.8													
16 kg 以上 23 kg 以下	4.4													
23 kg 超 34 kg 以下	3.8													
34 kg 超	3.2													
効能・効果及び														

	用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 同種造血幹細胞移植の施行対象となる疾患、並びにユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。 (2) 医療上の有用性についての該当性 欧米等の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、同種造血幹細胞移植及び自家造血幹細胞移植の前治療としてのブスルファンの1日1回投与の用法・用量は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。したがって、「ウ」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	本要望の用法・用量については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2020年10月13日現在）
備考	
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	本要望の用法・用量については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2020年10月13日現在）
備考	
3) 独国	

効能・効果																			
用法・用量																			
承認年月（または独 国における開発の有 無）	本要望の用法・用量については、承認されていない〔開発を行って いない〕（2020 年 10 月 13 日現在）																		
備考																			
4) 仏国																			
効能・効果																			
用法・用量																			
承認年月（または仏 国における開発の有 無）	本要望の用法・用量については、承認されていない〔開発を行って いない〕（2020 年 10 月 13 日現在）																		
備考																			
5) 加国																			
効能・効果																			
用法・用量																			
承認年月（または加 国における開発の有 無）	本要望の用法・用量については、承認されていない〔開発を行って いない〕（2020 年 10 月 13 日現在）																		
備考																			
6) 豪州 ¹⁾																			
効能・効果	造血幹細胞移植の前治療として、シクロホスファミド、メルファラ ン又はフルダラビン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造血幹細胞移植の前治療の推奨用量は 3.2 mg/kg/日×4 日間（合計 12.8 mg/kg）である。 0～17 歳の小児における骨髄破壊的造血幹細胞移植の前治療の推奨 用量は患者体重により下記のとおりである。 <table><tr><td>実体重</td><td>ブスルフェクス用量 (mg/kg/日)</td><td>合計ブスルフェクス用量 (mg/kg)</td></tr><tr><td>9 kg未満</td><td>4.0</td><td>16.0</td></tr><tr><td>9 kg以上16 kg未満</td><td>4.8</td><td>19.2</td></tr><tr><td>16 kg以上23 kg以下</td><td>4.4</td><td>17.6</td></tr><tr><td>23 kg超34 kg以下</td><td>3.8</td><td>15.2</td></tr><tr><td>34 kg超</td><td>3.2</td><td>12.8</td></tr></table> ブスルフェクスの 1 日あたりの投与量を、<u>3 時間かけて 1 日 1 回、4 日間連日投与する</u>。それ以外に 1 日あたりの投与量を分割して投与 することも可能であり、2～3 時間かけて 12 時間ごとに計 8 回、又	実体重	ブスルフェクス用量 (mg/kg/日)	合計ブスルフェクス用量 (mg/kg)	9 kg未満	4.0	16.0	9 kg以上16 kg未満	4.8	19.2	16 kg以上23 kg以下	4.4	17.6	23 kg超34 kg以下	3.8	15.2	34 kg超	3.2	12.8
実体重	ブスルフェクス用量 (mg/kg/日)	合計ブスルフェクス用量 (mg/kg)																	
9 kg未満	4.0	16.0																	
9 kg以上16 kg未満	4.8	19.2																	
16 kg以上23 kg以下	4.4	17.6																	
23 kg超34 kg以下	3.8	15.2																	
34 kg超	3.2	12.8																	

	は6時間ごとに計16回投与することもできる。 非骨髄破壊的な前治療レジメン（強度減弱レジメン）においては、ブスルフェクスの用量又は日数を減らして投与する。臨床試験で非骨髄破壊的な前治療では、合計ブスルフェクス投与用量は0.8～6.4 mg/kgであり、2～4日間かけて投与された。 シクロホスファミド又はメルファランを併用する場合、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。ブスルファンとして約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。 すべての患者に対して、高用量のブスルファン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等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（AUC）を達成するための、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、患者がブスルファン 50 mg を投与され、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）：
--	---

	投与量 (mg) = $\frac{50 \text{ mg} \times 1125 \text{ } \mu\text{Mol-minute}}{800 \text{ } \mu\text{Mol-minute}} = 70 \text{ mg}$ 正確な AUC 測定を保証するため、投与終了時の最初の検体と投与終了後 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、ブスルファン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】 <u>成人</u> 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/m²) > 30 である肥満の小児および青年における本剤の投与経験はない。
承認年月（または豪州における開発の有無）	2008 年 7 月
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

なし

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。なお、移植施行日を day 0 として記載する。

<海外における試験>

小児を対象とした臨床試験

1) Bartelink I. H., et al., Once-Daily Intravenous Busulfan with Therapeutic Drug Monitoring Compared to Conventional Oral Busulfan Improves Survival and Engraftment in Children Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation, Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14: 88-98.²⁾

自家造血幹細胞移植（以下、「HSCT」）施行時 1～16 歳（中央値：5 歳）の悪性血液疾患患者 21 例（急性リンパ性白血病（以下、「ALL」）9 例、骨髄異形成症候群（以下、「MDS」）9 例、Anaplastic Lymphoma 1 例、急性骨髄性白血病（以下、「AML」）2 例）及び非悪性血液疾患患者 39 例（免疫不全 14 例（血球貪食性リンパ組織球症（以下、「HLH」）4 例を含む）、先天性代謝異常症 18 例、ファンコニー貧血 4 例、サラセミア 1 例、Glanzmann 1 例）を対象に、HSCT の前治療として、他の抗悪性腫瘍薬との併用で、ブスルファン（以下、「本薬」）1 日 1 回静脈内投与（30 例）又は本薬経口投与（30 例）を行ったときの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、静脈内投与群には、本薬初期用量 120 mg/m^2 （1 歳以上）又は 80 mg/m^2 （1 歳未満）を 1 日 1 回、4 日間 3 時間かけて静脈内投与し、1 日目標薬物濃度時間曲線下面積（以下、「AUC」）は $17,500 \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ ($4,263 \mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)（ファンコニー貧血に対しては $30,000 \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ ）とされた。経口投与群には、本薬 1 mg/kg を 1 日 4 回、4 日間連日経口投与した。本薬に加えて、MDS 及び乳児 ALL を含む骨髄球性悪性腫瘍にはシクロホスファミド水和物（以下、「CY」）及びメルファラン（以下、「Mel」）、非悪性疾患には CY と場合によってはフルダラビンリン酸エステル（以下、「Flu」）、HLH 及び 3 歳未満の ALL には CY 及びエトポシド、ファンコニー貧血には減量した CY（積算量 40 mg/kg ）が投与され、非血縁ドナーの場合には、ウサギ抗胸腺細胞免疫グロブリン抗体（以下、「ATG」）又はアレムツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「アレムツズマブ」）が投与された。

有効性について、静脈内投与群及び経口投与群において、無イベント生存率はそれぞれ 83 及び 30%、全生存率はそれぞれ 83 及び 53%であり、いずれも静脈内投与群が有意に高かった。ドナー細胞の生着率はそれぞれ 100 及び 83%であった。静脈内投与群では、2 カ月後に 2 例が混合キメラとなり生着不全/再発が認められた。経口投与群では、10 例で生着不全が認められ、1 例は生着前に死亡した。

安全性について、死亡は静脈内投与群に 6 例（1 例は再移植後の死亡）（多臓器不全 3 例、再発 1 例、EB ウイルス関連移植後リンパ増殖疾患 1 例、急性移植片対宿主病（以下、「GVHD」）1 例）、経口投与群に 14 例（5 例は再移植後の死亡）（多臓器不全 4 例、GVHD 3 例、再発・疾患進行 2 例、急性心臓障害 2 例、ウイルス性疾患 2 例、特発性肺炎症候群 1 例）認められた。肝静脈閉塞性疾患（以下、「VOD」）が静脈内投与群では 11 例（37%）、経口投与群では 4 例（13%）認められたものの、デフィブロタイドの治療により治癒した。GVHD については両群で有意な差は認められなかった。

2) Marta Gonzalez-Vicent., et al., Once-daily Intravenous Busulfan for 47 Pediatric Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Study. J Pediatr Hematol Oncol. 2012; 34: 180-3.³⁾

1～22 歳（中央値：4 歳）の悪性腫瘍患者 47 例（神経芽腫 13 例、ユーイング肉腫 12 例、髓芽腫 12 例、非ホジキンリンパ腫（以下、「NHL」）9 例、ウイルス腫瘍 1 例）を対象に、HSCT の前治療として、他の抗悪性腫瘍薬及び本薬 1 日 1 回静脈内投与を行ったときの薬物動態（以下、「PK」）、有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬を体重により 4 mg/kg（体重<9kg）、4.8 mg/kg（9～16kg）、4.4 mg/kg（16～23kg）、3.8 mg/kg（23～34kg）又は 3.2 mg/kg（>34kg）を 1 日 1 回、4 日間 3 時間かけて静脈内投与することとされた。前治療の併用薬として、髓芽腫以外の固形腫瘍は Mel 140 mg/m²/day を 1 日間、髓芽腫はチオテパ 5 mg/kg/day を 2 日間、血液悪性腫瘍は CY 60 mg/kg/day を 2 日間投与することとされた。

有効性について、全例で生着が認められ、好中球（3 日連続 0.5×10^9 /L 以上）及び血小板数（3 日間血小板輸血なしで 20×10^9 /L）の回復までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 11 日（8～16 日）及び 12 日（7～135 日）であった。18 カ月時点の無病生存率は全体で $70 \pm 8\%$ 、NHL 100%、神経芽細胞腫 $61 \pm 16\%$ 、髓芽腫 $82 \pm 12\%$ 及びユーイング肉腫 $54 \pm 17\%$ であった。

安全性について、嘔吐 10 例、下痢 16 例、Grade 3 又は 4 の粘膜炎 16 例、軽度の類洞閉塞症候群（以下、「SOS」）1 例、重症感染 2 例が認められたものの、痙攣及び重症の神経学的合併症は認められなかった。追跡期間中央値 18 カ月における移植関連死亡率は 0% であった。

3) Kletzel M., et al., Pharmacokinetics of a Test Dose of Intravenous Busulfan Guide Dose Modifications to Achieve an Optimal Area Under the Curve of a Single Daily Dose of Intravenous Busulfan in Children Undergoing a Reduced-Intensity Conditioning Regimen with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 472-9.⁴⁾

0.1～16 歳の悪性疾患患者 16 例（ALL 4 例、NHL 2 例、乳児 ALL 1 例、乳児白血病 1 例、非リンパ性白血病 1 例、神経芽腫 3 例、慢性骨髄性白血病（以下、「CML」）3 例、横紋筋肉腫/MDS 1 例）及び非悪性疾患患者 14 例（重症複合免疫不全症（SCID）5 例、再生不良性貧血 2 例、高 IgM 症候群 1 例、Gaucher 病 1 例、X 連鎖リンパ球増殖性疾患 1 例、Wiskott-Aldrich 症候群 1 例、Krabbe 病 1 例、Kostmann 症候群 1 例、家族性血球貪食性リンパ組織球症 1 例）を対象に、骨髄非破壊的 HSCT の前治療として本薬、Flu 及び ATG を投与した際の本薬の PK、有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 3.2 mg/kg（テスト投与として day -10 に本薬 0.8 mg/kg を 2 時間かけて静脈内投与し、PK に基づいて AUC が 3,200～4,800 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ となるように調整）を 1 日

1 回、day -5 から 2 日間連日 3 時間かけて静脈内投与、Flu 30 mg/m²/day を day -10 から 6 日間静脈内投与及びウサギ ATG 2 mg/kg/day 又はウマ ATG 40 mg/kg/day を day -4 から 4 日間静脈内投与することとされた。

PK について、本薬テスト投与時の AUC 中央値は 953 μM・min であり、1 日 1 回静脈内投与時の AUC 中央値は 3,798 μM・min であった。PK に基づいた用量調整を 20 例に実施し、12 例が増量、8 例が減量した。

有効性について、移植後ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）による骨髓球及び T 細胞のキメリズムによる生着確認において、22 例（70%）の患者が移植後平均 24.5 日（範囲：14～61 日）以内に、完全ドナーキメリズムを達成した。観察期間中央値 18 カ月において 21 例（67%）が生存し、19 例が完全寛解を保っている。

安全性について、軽微から中等度の悪心及び嘔吐が 15 例（50%）に認められた。VOD 及び痙攣は認められなかった。急性 GVHD は 11 例（Grade 1/2：10 例、Grade 3：1 例）に認められた。死亡は 8 例（移植関連死亡 1 例、感染症 2 例、疾患進行 5 例）であった。

4) Lee W J., et al., Highly Variable Pharmacokinetics of Once-Daily Intravenous Busulfan When Combined with Fludarabine in Pediatric Patients: Phase I Clinical Study for Determination of Optimal Once-Daily Busulfan Dose Using Pharmacokinetic Modeling. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 944-50.⁵⁾

0.9～18.1 歳（中央値：9.3 歳）の造血器腫瘍患者 21 例（AML 13 例、ALL 7 例、MDS 1 例）及びその他の疾患の患者 3 例（副腎白質ジストロフィー 1 例、Wiskott-Aldrich 症候群 1 例、Krabbe 病 1 例）を対象に、HSCT の前治療として本薬及び Flu の併用が含まれるレジメンを投与したときの PK、有効性及び安全性を検討する第 I 相試験が実施された。

用法・用量は、HSCT の前治療として本薬 80 mg/m²（1 歳未満）又は 120 mg/m²（1 歳以上）を 1 日 1 回、day -6 から 4 日間 3 時間かけて静脈内投与及び Flu 40 mg/m²/day を day -8 から 6 日間静脈内投与することとされた。ALL 患者は本薬及び Flu に加えてエトポシド 20 mg/kg/day を day -4 から 3 日間静脈内投与することとされた。なお、本薬の 2～4 日目の投与量は治療薬物モニタリング（以下、「TDM」）に基づいて調整することとされ、目標 AUC は、当初 18,125～20,000 μg・h/L/day（13 例：Group 1）に設定されたものの、毒性が高頻度に観察されたため、18,000～19,000 μg・h/L/day（11 例：Group 2）に変更された。

PK について、本薬（120 mg/m²）投与 1 日目の AUC は 12,079～31,660 μg・h/L（中央値：16,824 μg・h/L、%変動係数：26.5%）、クリアランスは 1.74～6.94 mL/min/kg（中央値：4.03 mL/min/kg）であった。TDM を連日実施した 20 例では、実際の AUC は目標 AUC の 73～146%を示し、各患者の本薬クリアランスの%変動係数は 7.7～38.7%であった。

有効性について、総 AUC が低値（<74,000 μg・h/L）であった 3 例（臍帯血移植 1 例、T 細胞除去移植 2 例）では生着不全が認められた。

安全性について、治療関連死亡が 4 例（アデノウイルス肺炎 1 例、感染を伴う急性 GVHD 1 例、感染を伴う慢性 GVHD 2 例）認められた。総 AUC が高値（79,469 及び 81,367 μg・h/L）

であった2例ではVODが認められた。総AUCが77,000 µg·h/L以上及びGroup 1ではGrade 3/4の肝毒性が多く認められた。急性GVHD及び慢性GVHDの発現は総AUCによって差異は認められなかった。

5) Zwaveling J., et al., Once-daily intravenous busulfan in children prior to stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Anticancer Drugs*. 2006; 17: 1099-105.⁶⁾

0.5～16歳の血液悪性疾患患者9例（MDS 7例、若年性骨髄単球性白血病2例）及び非悪性疾患患者9例（免疫不全5例、サラセミア2例、白質ジストロフィー1例、鎌状赤血球症1例）を対象に、骨髄破壊的HSCTの前治療として他の抗悪性腫瘍薬と本薬1日1回静脈内投与を行ったときのPK、有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬を初回80 mg/m²、2回目からAUC 3,800±190 µmol/L·minとなるように1日1回、4日間3時間かけて静脈内投与することとされた。前治療併用薬としてCY 200 mg/kg、Flu 150 mg/m²又はCY 120 mg/kg+Mel 140 mg/m²に加え13例でATG又はアレムツズマブが用いられた。

PKについて、本薬80 mg/m²の投与後のAUCの中央値は2,616 µmol/L·minであった。目標AUCに達するように増量した用量の中央値は114 mg/m²であり、1例で減量が行われた。

有効性について、生着（末梢血のキメリズムが95%以上ドナー）は14/18例（78%）に認められた。再発は2例（死亡1例、追加治療1例）に認められた。観察期間中央値1.6年（範囲：1～2.2年）において14例が生存中で、無病生存率は66%（12/18例）であった。

安全性について、VODが1例に認められ、本患者は多臓器不全を伴う敗血症、Grade 3のGVHD及び中等度のVODにより移植後14日目に死亡した。初回のCY投与後にGrade 4の肝酵素上昇（ALT 5,000 IU/l及びAST 8,400 IU/l）が1例に認められた。Grade 3及び4の急性GVHDが1例に認められた。白質ジストロフィーの患者で本薬投与完了後1日目に痙攣が認められた。本薬投与から1週間以上経過後に、高血圧及びシクロスポリンに関連する脳症が2例に認められた。Grade 3又は4の粘膜炎が3例に認められ、移植期間中に8例で経静脈栄養投与が実施された。

6) Ward J., et al. Single Daily Busulfan Dosing for Infants with Nonmalignant Diseases Undergoing Reduced-Intensity Conditioning for Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21: 1612-21.⁷⁾

日齢20～351日（中央値：176日）の非悪性疾患患者33例（重症複合免疫不全17例、Wiscott-Aldrich症候群4例、主要組織適合複合体クラスII欠損3例、Gaucher病、Krabbe病、Omenn症候群、NOMO症候群、大理石病、細網系異形成、IPEX（Immune dysregulation、Polyendocrinopathy、Enteropathy、X-linked）症候群、IPEX様症候群及びムコ多糖症I型各1例）を対象に、骨髄非破壊的移植の前治療として本薬を1日1回静脈内投与並びにFlu及

び ATG を投与したときの、PK、有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 0.8mg を 1 回 day -10 に試験的に静脈内投与を行い、day -5 及び-4 に AUC 4,000 $\mu\text{M}\cdot\text{min}/\text{day}$ （第 1 群 12 例）又は 5,000 $\mu\text{M}\cdot\text{min}/\text{day}$ （第 2 群 21 例）となるように本薬の用量を調整して 1 日 1 回 3 時間かけて静脈内投与することとされた。移植前治療の併用薬として、Flu 30 mg/m²/day を day -10 から～-5 及び ATG 2 mg/kg/day を day -4～-1 に投与することとされ、第 2 群の臍帯血移植を受けた 4 例では Flu 及び ATG に加えてチオテパ 5 mg/kg が移植前 5 日目に投与された。

PK について、平均クリアランスは $3.67\pm 1.03 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$ で、調整された用量を 1 日 1 回の頻度で初回投与した後の平均 AUC は第 1 群では $3,951\pm 1,239 \mu\text{M}\cdot\text{min}/\text{day}$ 、第 2 群では $4,884\pm 766 \mu\text{M}\cdot\text{min}/\text{day}$ であった。

有効性について、初期の生着不全は 4 名、後期の生着不全は 3 例に認められ、そのほとんどは第 1 群の患者であった。生着した患者 28 例のうち 16 例で完全ドナー型キメリズムに、9 例が安定した混合キメリズムを達成した。移植から 6 年後の全生存率は全体で 76.5%、第 1 群で 59.5%、第 2 群で 85.4%であった。

安全性について、day 14 にシクロスポリンによると思われる痙攣が 1 例認められた。いずれの群でも本薬に起因する SOS や痙攣は認められなかった。移植関連死亡が 1 例に認められた。死亡の主要原因は、第 1 群は 1 次生着不全（3 例）、第 2 群は原疾患に関連する合併症（2 例）であった。ロジスティック回帰分析では、臍帯血移植を用いた場合又は 2 日間の本薬の総曝露量が 4,000 $\mu\text{M}\cdot\text{min}/\text{day}$ を下回った場合に生着不全のリスクが有意に増加することが示された。

小児が含まれる臨床試験

7) Ryu SG, et al. Randomized Comparison of Four-Times-Daily versus Once-Daily Intravenous Busulfan in Conditioning Therapy for Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2007; 13: 1095-105.⁸⁾

15 歳以上の造血器腫瘍患者 60 例（AML 35 例、ALL 6 例、CML 8 例、MDS 8 例、その他 3 例）を対象に、同種造血幹細胞移植の前治療として本薬を 1 日 4 回又は 1 日 1 回静脈内投与した時の PK、有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化試験が実施された。

用法・用量は、本薬は 1 日 4 回投与（BU4 群）又は 1 日 1 回投与（BU1 群）することとされ、CY 又は Flu 及び ATG を併用投与することとされた。本薬と CY との併用レジメンでは、本薬は 4 日間（day -7～-4）、CY（60 mg/kg）は 2 日間（day -3 及び-2）投与され、本薬と Flu 及び ATG との併用レジメンでは、本薬は 2 日間（day -7 及び-6）、Flu（30 mg/kg）は 6 日間（day -7～-2）、ATG は、ドナー及びヒト白血球型抗原（HLA）一致度により、day -4 からウサギ ATG では 1.5 又は 3.0 mg/kg を 3 又は 4 日間、ウマ ATG では 7.5 又は 15 mg/kg を 3 又は 4 日間投与された。また、BU4 及び BU1 群における本薬の 1 日あたりの用法・用

量は以下のとおりであった。

（BU4 群：30 例）本薬 0.8 mg/kg を 1 日 4 回、2 時間以上かけて 6 時間ごとに静脈内投与。

（BU1 群：30 例）本薬 3.2 mg/kg を 1 日 1 回、3 時間以上かけて静脈内投与。

PK について、BU4 群及び BU1 群において、消失半減期はそれぞれ 2.75 ± 0.22 及び 2.83 ± 0.21 時間、AUC (24 時間) はそれぞれ $6,058.0 \pm 1,091.9$ 及び $6,475.5 \pm 1,099.4 \mu\text{M} \cdot \text{min}/\text{day}$ 、クリアランスはそれぞれ 2.05 ± 0.36 及び $1.90 \pm 0.31 \mu\text{L}/\text{min}/\text{kg}$ であった。

全体集団における有効性について、BU4 群及び BU1 群において、好中球の生着率はそれぞれ 96.7% (29/30 例) 及び 100% (30/30 例) に認められ、生着までの期間はいずれも 14 日間であった。血小板 2 万/ μL 以上への到達率はそれぞれ 86.7% (26/30 例) 及び 86.7% (26/30 例) に認められ、到達までの期間はそれぞれ 26.5 及び 25.5 日間であった。再発以外の 2 年死亡率はそれぞれ 20.8 及び 13.3% であった。

全体集団における安全性について、死亡に至った有害事象として BU4 群で GVHD 3 例、感染症 2 例、出血及び肝不全各 1 例、BU1 群で急性 GVHD 3 例、移植不全 2 例が認められた。Grade 3 以上の急性 GVHD は各群 3 例に認められた。また、VOD は BU4 群 3 例 (10.0%)、BU1 群 5 例 (16.7%) に認められた。移植 100 日以内にいずれかの群で 10% 以上に認められた、Grade 3 以上の有害事象の発現例数及び発現率は表 1 のとおりであった。

表 1 Grade 3 以上の有害事象の発現例数及び発現率

	例数 (%)	
	BU4 群 30 例	BU1 群 30 例
AST 増加	8 (26.7)	5 (16.7)
ALT 増加	12 (40.0)	12 (40.0)
ビリルビン増加	3 (10.0)	5 (16.7)
aPTT 延長	3 (10.0)	1 (3.3)
播種性血管内凝固症候群	7 (23.3)	6 (20.0)
口内炎	4 (13.3)	6 (20.0)
悪心又は嘔吐	9 (30.0)	0
下痢	0	4 (13.3)
消化管出血	2 (6.7)	5 (16.7)
高血糖	13 (43.3)	10 (33.3)
低リン血症	14 (46.7)	10 (33.3)
低ナトリウム血症	14 (46.7)	9 (30.0)
低カリウム血症	13 (43.3)	15 (50.0)
意識低下	3 (10.0)	1 (3.3)
発熱性好中球減少症	14 (46.7)	13 (43.3)
好中球減少を伴う感染症	18 (60.0)	16 (53.3)
好中球減少を伴わない感染症	23 (76.7)	22 (73.3)
その他の感染症	17 (56.7)	17 (56.7)

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間

8) Pasquini MC, et al. Intravenous Busulfan-Based Myeloablative Conditioning Regimens Prior to Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 1424-30.⁹⁾

骨髄系造血器腫瘍患者 1,013 例（AML 692 例、CML 106 例、MDS 215 例、その他）（0～

61 歳)を対象として、同種骨髄移植前治療として CY 又は Flu 併用で、本薬 1 日 4 回投与又は 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性を検討した試験が実施された。本試験では、450 以上の移植施設が参加している集積データを利用した。

用法・用量は以下のとおりであった。

(BuCy Q6 群：495 例 (20 歳未満の患者：123 例)) 本薬を 1 日 4 回静脈内投与。併用薬は CY。

(BuFlu Q6 群：91 例 (20 歳未満の患者：10 例)) 本薬を 1 日 4 回静脈内投与。併用薬は Flu。

(BuCy Q24 群：96 例 (20 歳未満の患者：7 例)) 本薬を 1 日 1 回静脈内投与。併用薬は CY。

(BuFlu Q24 群：331 例 (20 歳未満の患者：12 例)) 本薬を 1 日 1 回静脈内投与。併用薬は Flu。

全体集団における有効性について、1 年移植関連死亡率は 12～16%、3 年再発率は 32～36%及び 3 年生存率は 51～58%であった。

全体集団における安全性について、VOD、特発性肺炎及びてんかん発作の発現率に明確な群間差は認められなかった。BuCy Q6 群、BuFlu Q6 群、BuCy Q24 群及び BuFlu Q24 群において、Grade 3 以上の急性 GVHD はそれぞれ 16、20、30 及び 17%に認められた。

9) Andersson BS, et al. Once Daily i.v. Busulfan and Fludarabine (i.v. Bu-Flu) Compares Favorably with i.v. Busulfan and Cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as Pretransplant Conditioning Therapy in AML/MDS. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14: 672-84.¹⁰⁾

13 歳以上の造血器腫瘍患者 215 例 (AML、MDS) を対象に、同種造血幹細胞移植の前治療として、本薬 1 日 1 回投与を併用して、CY を Flu に変更することによる有効性及び安全性を検討することを目的とした試験が実施された。

用法・用量は、本薬と CY を併用投与 (BU/Cy2 群) 又は本薬と Flu を併用投与 (Bu/Flu 群) することとされた。具体的な用法・用量は以下のとおりであった。

(Bu/Cy2 群：67 例) 本薬 0.8 mg/kg を 1 日 4 回、4 日間 (day -7～-4) 2 時間以上かけて静脈内投与、CY 60 mg/kg/day を 2 日間 (day -3 及び-2) 投与。

(Bu/Flu 群：148 例) 本薬 130 mg/m² を 1 日 1 回、4 日間 (day -6～-3) 3 時間以上かけて静脈内投与、Flu 40 mg/m²/day を 4 日間 (day -6～-3) 投与。

全体集団における有効性について、Bu/Cy2 及び Bu/Flu 群において、無イベント生存期間 (中央値) はそれぞれ 8.4 及び 19.1 カ月であった。

全体集団における安全性について、中止又は死亡に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象に関する記載は確認できなかった。

10) Russell JA, et al. Once-Daily Intravenous Busulfan Given with Fludarabine as Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation: Study of Pharmacokinetics and Early Clinical Outcomes. Biol

Blood Marrow Transplant. 2002; 8: 468-76.¹¹⁾

15歳以上の造血器腫瘍患者 70 例（CML 16 例、AML 39 例、MDS 1 例、慢性リンパ性白血病 8 例、NHL 4 例、その他 2 例）を対象に、同種造血幹細胞移植時の前治療として、Flu を併用して、本薬を 1 日 1 回静脈内投与した時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 3.2 mg/kg を 1 日 1 回、4 日間（day -5～-2）3 時間かけて静脈内投与し Flu 50 mg/m²/day を 5 日間（day -6～-2）併用投与することとされた。

全体集団における有効性について、生着率は 97.1%（68/70 例）であり、好中球及び血小板生着までの期間（中央値）はそれぞれ 18 及び 19 日であった。低リスク患者（完全寛解の AML 患者及び慢性期の CML 患者）、高リスク AML 患者及び他の活動性悪性腫瘍患者において、2 年再発率はそれぞれ 21、66 及び 18%、2 年無病生存率はそれぞれ 74、26 及び 65%、2 年生存率はそれぞれ 88、37 及び 71%であった。上記の各患者群における移植関連死亡率は移植後 100 日時点で 5%、2 年時点で 10%であり、ドナーによる有意差は認められなかった。

全体集団における安全性について、VOD は認められなかった。Grade 3 以上の急性 GVHD は 3%の患者に認められた。死亡に至った有害事象として、心筋梗塞、不明、生着不全、サイトメガロウイルス、肺塞栓症及び遅発性生着不全各 1 例が認められた。

11) Russell JA, et al. The Addition of 400 cGy Total Body Irradiation to a Regimen Incorporating Once-Daily Intravenous Busulfan, Fludarabine, and Antithymocyte Globulin Reduces Relapse without Affecting Nonrelapse Mortality in Acute Myelogenous Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 509-14.¹²⁾

16 歳以上の AML 患者 179 例を対象に、同種造血幹細胞移植の前治療として本薬 1 日 1 回投与、Flu 及び ATG に加えて全身照射（以下、「TBI」）を併用した場合の TBI の併用の有無による有効性及び安全性を比較検討した後方視的研究が実施された。

用法・用量は以下のとおりであった。

（非 TBI 群：90 例）本薬 3.2 mg/kg を 1 日 1 回、4 日間（day -5～-2）静脈内投与、Flu 50 mg/m²/day を 5 日間（day -6～-2）、ウサギ ATG 総投与量 4.5 mg/kg を 3 日間に分割して投与。

（TBI 群：89 例）非 TBI 群のレジメンに加え、TBI 200 cGy を 1 日 2 回、1 日間（day -1 又は 0）照射。

全体集団における有効性について、非 TBI 群及び TBI 群において、顆粒球の生着率はそれぞれ 97.8%（88/90 例）及び 98.9%（88/89 例）であり、顆粒球生着までの期間（中央値）はそれぞれ 19 及び 15 日であった。また、血小板の生着率はそれぞれ 92.2%（83/90 例）及び 96.7%（86/89 例）であり、生着までの期間（中央値）はそれぞれ 19 及び 19 日であった両群の 3 年 NRM に明確な差異は認められなかったものの（ハザード比（以下、「HR」）

[95%信頼区間（以下、「CI」）] 1.12 [0.48, 2.60]、p=0.796）、TBI 群では再発が有意

に減少した（HR [95%CI] 0.29 [0.15, 0.54]、 $p=0.0001$ ）。TBI 群は非 TBI 群よりも全生存期間（HR [95%CI]：0.50 [0.3, 0.84]、 $p=0.009$ ）及び無病生存期間（HR [95%CI]：0.43 [0.26, 0.72]、 $p=0.001$ ）が良好であった。

全体集団における安全性について、移植後 100 日以内に死亡に至った有害事象として、非 TBI 群で GVHD 2 例、突然死、VOD 及び溶血性尿毒症症候群各 1 例、TBI 群で敗血症、心不全、脳炎、成人呼吸器症候群及びパラインフルエンザ各 1 例が認められた。Grade 3 以上の急性 GVHD は非 TBI 群 8%、TBI 群 9%に認められた。

<日本における臨床試験等>

上記の臨床試験以外に、国内では、造血器悪性腫瘍患者に対して本薬の 1 日 1 回投与が行われた報告が複数確認された^{13)~14)}。なお、当該報告において 1 日 1 回投与で新たに注意喚起が必要な事象は認められなかった。

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

該当なし

(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) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: stem cell transplantation, 4th ed. (Wiley-Blackwell, 2009, USA)¹⁵⁾

本薬の静注製剤は、利便性が良く、PK において経口製剤と比較して個体差が少ないことが示唆されている。経口では 1 日 4 回投与である一方、本薬の静注製剤では、1 日 1 回 3 時間以上かけての投与や 1 日 2 回投与も可能である (10) の公表論文を引用)。

2) Rodriguez TE. Chapter 88 - Neurologic complications of bone marrow transplantation. Handb Clin Neurol. 2014; 121: 1295-304.¹⁶⁾

本薬は、従来 6 時間ごとに合計 16 回投与されていた。静注製剤は 1 日 1 回又は 2 回の投与も可能とされており、利便性が高い。

3) Phosphoramidate Mustards - Advances in Research and Application: 2012 Edition (Scholarly Brief, 2012, USA)¹⁷⁾

本薬の 1 日 1 回投与は、同種造血幹細胞移植の前治療として、忍容性が高く、効果的である。

4) Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 5th Edition (Elsevier Health Sciences, 2012, Netherlands)¹⁸⁾

成人において、従来は本薬 0.8 mg/kg が 1 日 4 回投与されてきたものの、本薬 3.2 mg/kg

の 1 日 1 回投与への置き換えが提案されている。また、小児においても 1 日 1 回投与が可能である（1）の公表論文を引用）。

5) Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Cancer（Springer-Verlag, 2014, Germany）¹⁹⁾

近年、経口製剤から静注製剤への置き換えが進んでおり、（中略）静注製剤は 1 日 1 回投与への変更も可能である。

6) The BMT Data Book: Including Cellular Therapy, 3rd edition（Cambridge University Press 2013, England）²⁰⁾

用法・用量：本薬 130 mg/kg を 3 時間以上かけて 1 日 1 回、4 日間静脈内投与。

<日本における教科書等>

なし。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

以下のガイドライン等において、成人又は小児の別についての記載は認められなかった。

<海外におけるガイドライン等>

1) The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation（European School of Haematology, 2012, France）²¹⁾

以下の記載があり、本薬の点滴静注用製剤（以下、「本剤」）の 1 日 1 回投与が可能とされている。

静脈製剤の利点：1. 投与法が簡便であり、催吐性が小さく、1 日 1 回投与が可能である。
2. PK が予測可能である。3. 肝毒性が少ない。

<日本におけるガイドライン等>

1) 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（医薬ジャーナル社, 2014）²²⁾

下表のとおり本剤の前治療レジメンが示され、「わが国の添付文書では、静注 Bu は 1 回 0.8 mg/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。」との記載がある。

表 2 移植前処置のスケジュール

	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
骨髄破壊的前処置（以下、「MAC」）										移植
BU + CY 本剤 3.2 mg/kg/day CY 60 mg/kg/day		↓	↓	↓	↓		↓	↓		
Flu + Bu4 Flu 30 mg/kg/day 本剤 3.2 mg/kg/day		↓	↓	↓	↓	↓	↓			

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

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

なし

（2）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について

使用実態調査

日本小児血液・がん学会により実施された小児に対する本剤 1 日 1 回投与に関する国内使用実態調査（以下、「本調査」）の結果は以下のとおりであった。²³⁾

回収結果

202 施設に一次調査票を送付し、95 施設（47.0%）から回答を得た。6 施設に本薬 1 日 1 回投与の経験があり、これらすべての施設から、総計 35 症例分の二次調査票が回収された。

症例の内訳

1. 投与時年齢疾患；0～16.2 歳（中央値 4 歳）
2. 投与時体重；6.2～62.5 kg（中央値 13.9 kg）
3. 疾患；造血器腫瘍：16 例（MDS 3 例、AML 3 例、ALL 8 例、CML 1 例、その他 1 例）、固形腫瘍：15 例（神経芽腫 8 例、脳腫瘍 5 例、その他 2 例）、非悪性疾患：4 例（サラセミア 3 例、先天性赤芽球癆 1 例）
4. 移植前治療；MAC：30、RIC：5
5. 本薬 1 回投与量/投与日数；体重あたりの 1 回投与量は表 3 のとおりであった。26/35 例（74.3%）において、添付文書上の 1 回投与量を 4 倍した用量が用いられており、投与日数は 2 日間（9 例）、4 日間（25 例）及び 12 日間（1 例）であった。

表 3 体重あたりの 1 回投与量

体重	添付文書上の 1 回投与量 (mg/kg)	1 日の投与量 (mg/kg)（使用人数（例））
9 kg 未満	1	3.0 (1)、4.0 (4)
9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	2.7 (1)、3.2 (1)、3.5 (1)、4.8 (12)
16 kg 以上 23 kg 未満	1.1	3.6 (1)、4.4 (3)
23 kg 以上 34 kg 未満	0.95	3.2 (1)、3.8 (3)、4.4 (1)
34 kg 超	0.8	1.6 (1)、3.2 (4)、4.9 (1)

6. 併用薬剤・放射線（使用した延べ人数）；

MAC：全身放射線照射 6 例、Mel 17 例、Flu 5 例、クロファラビン 7 例、ATG 10 例

RIC：Flu 4 例、ATG 2 例

7. Test PK*及び TDM の実施例数；8 例（23.5%）及び 6 例（17.6%）

*：事前に本薬をテスト投与し、得られた PK に基づいて AUC が一定の範囲の値となるように投与量を調整

移植結果

1. 生着；評価可能な 29 例において移植後 8～41 日（中央値 16 日）に好中球の生着が得られた。5 例では評価不能と報告された。
2. 移植合併症；間質性肺炎、SOS、閉塞性細気管支炎/器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、けいれんがそれぞれ 1 例（2.9%）に認められた。その他、Grade 3 以上の合併症として、急性心不全（Grade 5、2.9%）、粘膜障害 23 例（67.6%）、発熱性好中球減少症 28 例（80%）、肺炎 1 例（2.9%）、膀胱炎 1 例（2.9%）、トランスアミナーゼ上昇 1 例（2.9%）、下痢 1 例（2.9%）が認められた。
3. 転帰：全症例における 1 年全生存率 [95%CI]（%）は 86.9 [74.9, 98.9] であった。前治療に MAC が用いられた 29 例における 1 年全生存率 [95%CI]（%）は 84.9 [71.2, 98.6] であった。

間質性肺炎を発症した症例は移植後 5 カ月に担がん死亡した。SOS、閉塞性細気管支炎/器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、けいれんを発症した症例は移植後 14、7、12 カ月時点でいずれも無病生存中であった。治療関連死は 1 例であり、死亡原因は急性心不全（移植後 0 カ月）と報告された。非再発死亡率は 2.9%であった。

7. 公知申請の妥当性について

（1）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の総合評価について

小児に対する本剤の 1 日 1 回投与に関して、国内外の臨床試験における本剤の有効性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

<海外における臨床試験>

2008 年の Bartelink I. H, et al.の報告²⁾では、HSCT 施行時 1～16 歳（中央値：5 歳）の患者が組み入れられ、静脈内投与群及び経口投与群において、無イベント生存率はそれぞれ 83 及び 30%、全生存率はそれぞれ 83 及び 53%であり、いずれも静脈内投与群が有意に高かった。ドナー細胞の生着率はそれぞれ 100 及び 83%であった。静脈内投与群では、2 カ月後に 2 例が混合キメラとなり生着不全/再発を認めた。経口投与群では、10 例で生着不全を認め、1 例は生着前に死亡した。

2012 年の Marta Gonzalez-Vicent, et al.の報告³⁾では、1～22 歳（中央値：4 歳）の患者が組み入れられ、全例で生着が認められ、好中球（3 日連続 $0.5 \times 10^9 / L$ 以上）及び血小板数

(3 日間血小板輸血なしで $20 \times 10^9/L$) の回復までの期間の中央値 (範囲) は、それぞれ 11 日 (8~16 日) 及び 12 日 (7~135 日) であった。18 カ月時点の無病生存率は全体で $70 \pm 8\%$ 、NHL 100%、神経芽細胞腫 $61 \pm 16\%$ 、髄芽腫 $82 \pm 12\%$ 及びユーイング肉腫 $54 \pm 17\%$ であった。なお、当該報告では、要望内容と同一の用法・用量が用いられた。

上記以外の試験として、対象患者に小児が含まれる本剤 1 日 1 回投与の臨床試験が 9 報^{4) ~12)} 報告されており、生着、再発率、生存率等の有効性に関する結果が報告されている。

小児に対して要望内容と同じ用法・用量が豪州で承認されており、また、国内外の教科書及び診療ガイドラインでは、海外臨床試験成績に基づき、本剤は 1 日 1 回投与が可能である旨が記載されている。

本邦では、使用実態調査の結果、要望内容と同じ用法・用量の使用が広い年齢層 (0~16.2 歳) の小児患者で確認され、当該患者において生着等が確認された。

また、小児患者における本剤の PK について、情報が少ないことから評価には限界があるものの、以下の①及び②を考慮すると、当該 PK に明確な国内外差は生じていないと考える。

- ① 成人に対してブスルファンを 1 日 4 回投与した場合の PK に明確な国内外差は認められていないと考えること (平成 18 年 4 月 13 日付け審査報告書 ブスルフェクス点滴静注用 60 mg)。
- ② 本剤の製造販売後に得られた、日本人の小児患者に対する本剤 1 日 4 回投与時の PK の結果 (平成 30 年 11 月 1 日付け再審査報告書 ブスルフェクス点滴静注用 60 mg) と外国人の小児患者に本剤 1 日 4 回投与した海外臨床試験の PK の結果 (平成 18 年 8 月 15 日付け審査報告書 ブスルフェクス点滴静注用 60 mg) との間で、明確な国内外差は認められていないと考えること。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、本邦の臨床使用実態、国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、小児に対して要望された用法・用量における本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

(2) 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の総合評価について

小児に対する本剤の 1 日 1 回投与に関して、国内外の臨床試験における本剤の安全性の概略は以下のとおりである (「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について」の項参照)。

<海外における臨床試験>

VOD 又は SOS (以下、「VOD/SOS」) について、2008 年の Bartelink I. H, et al. の報告²⁾ では、HSCT 施行時 1~16 歳 (中央値: 5 歳) の患者が組み入れられ、静脈内投与群では 11 例 (37%)、経口投与群では 4 例 (13%) 認められたものの、デフィプロタイトの治療によ

り治癒した。それ以外の臨床試験における VOD/SOS の発現率は 0～16.7%であった。

VOD/SOS 以外の安全性に係る結果は、以下のとおりであった。

2008 年の Bartelink I. H, et al.の報告²⁾では、HSCT 施行時 1～16 歳（中央値：5 歳）の患者が組み入れられ、死亡は静脈内投与群に 6 例（1 例は再移植後の死亡）（多臓器不全 3 例、再発 1 例、EB ウイルス関連移植後リンパ増殖疾患 1 例、GVHD 1 例）、経口投与群に 14 例（5 例は再移植後の死亡）（多臓器不全 4 例、GVHD 3 例、再発・疾患進行 2 例、急性心臓障害 2 例、ウイルス性疾患 2 例、特発性肺炎症候群 1 例）認められた。2012 年の Marta Gonzalez-Vicent, et al.の報告³⁾では、1～22 歳（中央値：4 歳）の患者が組み入れられ、嘔吐 10 例、下痢 16 例、Grade 3 又は 4 の粘膜炎 16 例、重症感染 2 例が認められたが、痙攣及び重症の神経学的合併症は認められなかった。追跡期間中央値 18 カ月における移植関連死亡率は 0%であった。

対象患者に小児が含まれるその他の海外臨床試験において、本剤 1 日 1 回投与の際に認められた主な Grade 3 以上の有害事象は、いずれも本邦の添付文書で既に記載されている事象と同様又はその他の要因（移植、併用薬等）に関連して認められる事象と考えられた。

国内の臨床使用実態調査の結果、要望された用法・用量での小児に対する本剤の 1 日 1 回投与例が確認され、新たに注意喚起が必要な事象は認められなかった。

小児を対象とした海外の公表論文において、小児に対する本剤の 1 日 1 回投与で新たに注意喚起が必要な事象は認められなかった。

また、少数例での報告が多く評価には限界があるものの、対象患者に小児が含まれる本剤 1 日 1 回投与の海外臨床試験での VOD の発現率は 0～37%、国内の使用実態調査結果での VOD/SOS の発現率は 2.9%（1/35 例）であり、本剤 1 日 4 回投与と比較して 1 日 1 回投与で VOD/SOS の発現率が明確に異なる傾向は認められなかった。

国内の臨床使用実態調査では、要望された用法・用量である小児に対する本剤の 1 日 1 回投与での投与例が確認され、新たに注意喚起が必要な事象は認められなかった。

以上より、検討会議は以下のように考える。

対象患者に小児が含まれる海外臨床研究による治療成績並びに本邦における小児の臨床使用実態より、本剤 1 日 1 回投与による主な有害事象は、いずれも本剤の添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であること等から、小児における本剤 1 日 1 回投与による有害事象は管理可能と考える。また、本邦では、成人に対する 1 日 1 回投与及び 1 日 4 回投与並びに小児に対する 1 日 4 回投与の用法・用量が承認されており、本剤による主な有害事象、当該有害事象の管理等、日本人患者に対する一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、造血幹細胞移植の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、小児に対して要望さ

れた本剤 1 日 1 回投与の用法・用量は忍容可能と判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

小児に対して要望されている用法・用量が豪州で承認されていること、並びに公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況等から、当該用法・用量の一定の有効性は期待できると判断した（「7. (1) 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の総合評価について」の項参照）。

小児における本剤 1 日 1 回投与について、①対象患者に小児が含まれる海外臨床試験で認められた Grade 3 以上の有害事象は、本邦での添付文書で既に注意喚起されている事象であること、②既承認の用法・用量での日本人における安全性について一定の情報が蓄積されていること等を考慮すると、造血幹細胞移植の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、日本人の小児患者に対して、要望された本剤 1 日 1 回投与の用法・用量は忍容可能と考える（「7. (2) 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の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、要望された小児に対する本剤 1 日 1 回投与の用法・用量の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

【効能・効果】

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、悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療

効能・効果については、既承認の内容から変更はない。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適切と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

【用法・用量】（下線部が 1 日 1 回投与に係る追記に相当）

〈同種造血幹細胞移植の前治療、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療〉

他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人には A 法又は B 法、小児には C 法又は D 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療〉

他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人には A 法又は B 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

成人	A 法：ブスルファンとして 1 回 0.8 mg/kg を 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。 B 法：ブスルファンとして 1 回 3.2 mg/kg を 3 時間かけて点滴静注する。本剤は 1 日 1 回、4 日間投与する。																					
小児	C 法：ブスルファンとして以下の体重別の投与量を 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。 <u>D 法：ブスルファンとして以下の体重別の投与量を 3 時間かけて点滴静注する。本剤は 1 日 1 回、4 日間投与する。</u> <table> <tr> <th rowspan="2">実体重</th><th colspan="2">本剤投与量 (mg/kg)</th></tr> <tr> <th>C 法</th><th>D 法</th></tr> <tr> <td>9 kg 未満</td><td>1.0</td><td><u>4.0</u></td></tr> <tr> <td>9 kg 以上 16 kg 未満</td><td>1.2</td><td><u>4.8</u></td></tr> <tr> <td>16 kg 以上 23 kg 以下</td><td>1.1</td><td><u>4.4</u></td></tr> <tr> <td>23 kg 超 34 kg 以下</td><td>0.95</td><td><u>3.8</u></td></tr> <tr> <td>34 kg 超</td><td>0.8</td><td><u>3.2</u></td></tr> </table>		実体重	本剤投与量 (mg/kg)		C 法	D 法	9 kg 未満	1.0	<u>4.0</u>	9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	<u>4.8</u>	16 kg 以上 23 kg 以下	1.1	<u>4.4</u>	23 kg 超 34 kg 以下	0.95	<u>3.8</u>	34 kg 超	0.8	<u>3.2</u>
実体重	本剤投与量 (mg/kg)																					
	C 法	D 法																				
9 kg 未満	1.0	<u>4.0</u>																				
9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	<u>4.8</u>																				
16 kg 以上 23 kg 以下	1.1	<u>4.4</u>																				
23 kg 超 34 kg 以下	0.95	<u>3.8</u>																				
34 kg 超	0.8	<u>3.2</u>																				

【用法・用量の設定の妥当性について】

要望されている用法・用量は豪州で承認されていること等から、当該用法・用量の有用性は医学薬学上公知であると考えられる（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。したがって、豪州で承認され、海外の公表論文等で報告されている上記の用法・用量を設定することが適切と判断した。

なお、以下の点等を考慮すると、小児に対する 1 日 1 回投与についても、既承認の成人に対する 1 日 1 回投与並びに成人及び小児に対する 1 日 4 回投与と同様に、TDM の実施を必須としないことは許容可能と考える。

- 本邦における使用実態調査結果について、2 歳以下の患者においても必ずしも TDM が実施されていないこと。また、TDM 又は test PK 実施の有無で安全性に明確な差異は認められていないと考えること。
- 本邦のすべての医療機関で TDM を実施することは困難と考えられ、既承認の用法・用量では、添付文書において TDM に関する注意喚起は記載されていないこと。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、国内における臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を踏まえ、小児に対する本剤の1日1回投与における一定の有効性が示唆されている。安全性について、当該用法・用量における1日あたりの投与量は既承認の用法・用量と同一であり、日本人における一定の安全性情報が蓄積されている。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 豪州添付文書
- 2) Bartelink I. H., et al., Once-Daily Intravenous Busulfan with Therapeutic Drug Monitoring Compared to Conventional Oral Busulfan Improves Survival and Engraftment in Children Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation, Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14: 88-98.
- 3) Marta Gonzalez-Vicent., et al., Once-daily Intravenous Busulfan for 47 Pediatric Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Study. J Pediatr Hematol Oncol. 2012; 34: 180-3.
- 4) Kletzel M., et al., Pharmacokinetics of a Test Dose of Intravenous Busulfan Guide Dose Modifications to Achieve an Optimal Area Under the Curve of a Single Daily Dose of Intravenous Busulfan in Children Undergoing a Reduced-Intensity Conditioning Regimen with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 472-9.
- 5) Lee W J., et al., Highly Variable Pharmacokinetics of Once-Daily Intravenous Busulfan When Combined with Fludarabine in Pediatric Patients: Phase I Clinical Study for Determination of Optimal Once-Daily Busulfan Dose Using Pharmacokinetic Modeling. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 944-50.

- 6) Zwaveling J., et al., Once-daily intravenous busulfan in children prior to stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Anticancer Drugs*. 2006; 17: 1099-105.
- 7) Ward J., et al. Single Daily Busulfan Dosing for Infants with Nonmalignant Diseases Undergoing Reduced-Intensity Conditioning for Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21: 1612-21.
- 8) Ryu SG, et al. Randomized Comparison of Four-Times-Daily versus Once-Daily Intravenous Busulfan in Conditioning Therapy for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13: 1095-105.
- 9) Pasquini MC, et al. Intravenous Busulfan-Based Myeloablative Conditioning Regimens Prior to Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22: 1424-30.
- 10) Andersson BS, et al. Once Daily i.v. Busulfan and Fludarabine (i.v. Bu-Flu) Compares Favorably with i.v. Busulfan and Cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as Pretransplant Conditioning Therapy in AML/MDS. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14: 672-84.
- 11) Russell JA, et al. Once-Daily Intravenous Busulfan Given with Fludarabine as Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation: Study of Pharmacokinetics and Early Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002; 8: 468-76.
- 12) Russell JA, et al. The Addition of 400 cGY Total Body Irradiation to a Regimen Incorporating Once-Daily Intravenous Busulfan, Fludarabine, and Antithymocyte Globulin Reduces Relapse without Affecting Nonrelapse Mortality in Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16: 509-14.
- 13) Aoki Y, et al., Haploidentical Bone Marrow Transplantation With Clofarabine and Busulfan Conditioning for a Child With Multiple Recurrent Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 38: e39-41.
- 14) Takagi M, et al., HLA haploidentical hematopoietic cell transplantation using clofarabine and busulfan for refractory pediatric hematological malignancy. *Int J Hematol*. 2017;105:686-91.
- 15) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: stem cell transplantation, 4th ed. (Wiley-Blackwell, 2009, USA)
- 16) Rodriguez TE. Chapter 88 - Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Handb Clin Neurol*. 2014; 121: 1295-304.
- 17) Phosphoramidate Mustards - Advances in Research and Application: 2012 Edition (Scholarly Brief, 2012, USA)
- 18) Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 5th Edition (Elsevier Health Sciences, 2012, Netherlands)
- 19) Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Cancer (Springer-Verlag, 2014, Germany)
- 20) The BMT Data Book: Including Cellular Therapy, 3rd edition (Cambridge University Press 2013, England)

- 21) The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation
(European School of Haematology, 2012, France)
- 22) 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（医薬ジャーナル社, 2014）
- 23) 小児造血細胞移植患者における静注用ブスルファンの1日1回法による使用実態の調査報告書（日本小児血液・がん学会保険診療委員会、2019）