

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児血液・がん学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 9 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ブスルファン</p>
	<p>販売名</p>	<p>ブスルフェクス®点滴静注用 60mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>大塚製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本造血細胞移植学会、日本血液学会 (選定理由) 造血幹細胞移植は造血幹細胞移植の中心学会であり、また、日本血液学会は、血液疾患の中心学会であり、造血幹細胞移植にも深く関与し、いずれの学会も共通の要望を有しているため</p>
<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>	

	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	既承認内容と同様																								
要望内容	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	<p><小児> 既承認内容 「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして以下の体重別の投与量を生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和・調製して2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>実体重</th> <th>本剤投与量(mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9kg 未満</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>9kg 以上 16kg 未満</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>16kg 以上 23kg 以下</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>23kg 超 34kg 以下</td> <td>0.95</td> </tr> <tr> <td>34kg 超</td> <td>0.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>」 に以下の内容を追加する。 「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして以下の体重別の投与量を生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和・調製して3時間かけて点滴静注する。本剤は24時間毎に1日1回、4日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>実体重</th> <th>本剤投与量(mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9kg 未満</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>9kg 以上 16kg 未満</td> <td>4.8</td> </tr> <tr> <td>16kg 以上 23kg 以下</td> <td>4.4</td> </tr> <tr> <td>23kg 超 34kg 以下</td> <td>3.8</td> </tr> <tr> <td>34kg 超</td> <td>3.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>」</p>	実体重	本剤投与量(mg/kg)	9kg 未満	1.0	9kg 以上 16kg 未満	1.2	16kg 以上 23kg 以下	1.1	23kg 超 34kg 以下	0.95	34kg 超	0.8	実体重	本剤投与量(mg/kg)	9kg 未満	4.0	9kg 以上 16kg 未満	4.8	16kg 以上 23kg 以下	4.4	23kg 超 34kg 以下	3.8	34kg 超	3.2
実体重	本剤投与量(mg/kg)																									
9kg 未満	1.0																									
9kg 以上 16kg 未満	1.2																									
16kg 以上 23kg 以下	1.1																									
23kg 超 34kg 以下	0.95																									
34kg 超	0.8																									
実体重	本剤投与量(mg/kg)																									
9kg 未満	4.0																									
9kg 以上 16kg 未満	4.8																									
16kg 以上 23kg 以下	4.4																									
23kg 超 34kg 以下	3.8																									
34kg 超	3.2																									
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)																								
希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	<p><u>AML67例、ALL121例、CML6例、MDS28例、その他白血病4例、悪性リンパ腫18例、神経芽腫57例、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍19例、合計320例</u></p> <p><推定方法> 日本造血細胞移植学会平成24年度全国調査報告書(表7.2 移植年疾患別移植件数(小児)、2011年)より引用した。なお、同報告書</p>																									

	<p>のブスルフェクス長期予後調査患者背景の資料から、移植患者数におけるブスルフェクスの使用比率は平均 34%であり、109 例にブスルフェクスが使用されたと推定される。</p>												
国内の承認内容（適応外薬のみ）	<p>効能・効果</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 同種造血幹細胞移植の前治療 2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療 <p>用法・用量＜小児＞</p> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>実体重</th> <th>本剤投与量 [mg/kg]</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </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												
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</p> <p>（該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。）</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 適応疾病の重篤性 <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>本薬剤の効能・効果である同種造血幹細胞移植の前治療の対象となる、急性ならびに慢性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、再生不良性貧血などや、同じく効能・効果である自家造血幹細胞移植の前治療の対象となるユーイング肉腫ファミリー腫瘍と神経芽細胞腫はいずれも適切な治療をおこなわないと致命的な転帰を辿る疾患であり、疾患の重篤性はア「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考えた。</p> 2. 医療上の有用性 <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等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 <input checked="" type="checkbox"/> 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 <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>本薬剤の1日1回投与は、オーストラリアで承認されており、ま</p> 												

	<p>たカナダでは Product Monograph に代替投与レジメンとして、1 日 1 回投与に関する記載があり、ヨーロッパにおいても Product Monograph に 1 日 4 回投与時と同様な AUC が得られるなどの記載がある。さらに、ヨーロッパの造血幹細胞移植ガイドラインである The EBMT Handbook 2012 ならびに造血幹細胞移植の代表的な教科書である Thomas's Hematopoietic Cell Transplantation にブスルファン 1 日 1 回投与に関する記載があるなどのことから、欧米等において標準的療法に位置づけられていると考えた。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州													
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>													
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>												
	米国	販売名 (企業名)	BUSULFEX [®] (busulfan) Injection (Otsuka America Pharmaceutical, Inc.)											
		効能・効果												
	用法・用量	1 日 1 回投与に関する承認なし												
	備考													
欧州	販売名 (企業名)	Busilvex [®] busulfan I.V. (Pierre Fabre Medicament)												
	効能・効果	小児の造血幹細胞移植の前治療として、シクロホスファミド又はメルファランと併用(ブスルファンを先に投与)して使用する。												
	用法・用量	<p>新生児及び小児 (0~17 歳) での用量推奨される用量は以下の通りである。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>実体重 [kg]</th> <th>本剤投与量 [mg/kg]</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table> <p>ブスルフェクス投与後、50 mg/kg のシクロホスファミド4 回 (BuCy4) 又は140 mg/m² のメルファラン 1 回 (BuMe1) を血幹細胞</p>	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
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													

		<p>移植の実施前に投与する。ブスルフェクスは6時間毎に2時間かけて4日間連続、計16回投与する。</p> <p>16回目のブスルフェクスの投与終了から少なくとも24時間はメルファラン投与を開始しないことが望ましい。</p>
	備考	<p><u>ブスルフェクスを成人に1日1回投与した場合でも1日4回投与した場合でも70-80%の患者がAUCのターゲッティングレンジ(900-1500 μM.min)におさまっている(Product Monograph p67-68)。</u></p>
加国	販売名(企業名)	BUSULFEX® (busulfan) Injection (Otsuka Canada Pharmaceutical Inc.)
	効能・効果	<p>以下の疾患に対する造血幹細胞移植の前治療として、他の化学療法剤/放射線療法を併用して使用する。</p> <p>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、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、乳癌、卵巣癌、及び遺伝性疾患</p>
	用法・用量	<p>中心静脈カテーテルにより2時間かけて、6時間おきに1日4回、計16回静脈内投与する。ブスルファンは血液脳関門を通過することが知られているので、全ての患者に抗痙攣薬フェニトインを前投与する。5-HT3系制吐剤はブスルフェクス初回投与前に投与し、ブスルフェクス投与期間中もしくは移植前治療終了まで継続投与する。シクロホスファミドの併用時に用いる標準用量は0.8 mg/kg (理想体重と実体重のどちらか低い方)である。肥満もしくは過度な肥満患者に対しては、調整した理想体重を考慮する。理想体重は以下の通り算出する。</p> <p>理想体重 (kg、男性)=$50 + 0.91 \times (\text{身長} - 152(\text{cm}))$</p> <p>理想体重 (kg、女性)=$45 + 0.91 \times (\text{身長} - 152(\text{cm}))$</p> <p>調整理想体重は以下の通り算出する。</p>

		<p>調整理想体重=理想体重 + 0.25 × (実体重 - 理想体重)</p> <p>シクロホスファミドを併用する際は、ブスルフェクス 16 回目投与終了 6 時間後から 2 日間、60 mg/kg を 1 時間かけて点滴静注する。</p>																	
	備考	<p><u>代替投与レジメン</u></p> <p><u>Ryu らは、ブスルフェクス 1 日 1 回投与 (3.2 mg/kg/日、3 時間点滴静注)と 1 日 4 回投与 (0.8 mg/kg × 4 回/日)を無作為化試験において比較検討した。1 日 AUC、クリアランスを含む全ての薬物動態学的パラメータは両群で同等であった。生着率、生着までの日数に関して両群に差はなかった。1 日 1 回投与群において安全性上の問題は報告されず、早期移植後副作用についても有意な差は認められなかった。1 年生存率も両者で同等であった。追加のエビデンスならびに本試験結果をサポートするデータが、de Lima ら (2004 年)、Russell ら (2002 年)から報告されている (Product Monograph)。</u></p>																	
豪国	販売名 (企業名)	BUSULFEX® 60 mg/10 mL Injection (Aspen Pharmacare Australia)																	
	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、メルファランもしくはフルダラビン併用して使用する。																	
	用法・用量	<p>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通りである。</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table> <p>ブスルフェクスの 1 日の投与は、<u>3 時間かけて 1 日 1 回、4 日間連日合計 4 回投与する。</u>それ以外に 1 回 3 時間かけて 12 時間毎に 1</p>	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
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																	

			日2回、合計8回、もしくは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、もしくは日数を減らして投与する。臨床試験における非骨髄破壊的前治療では、全投与用量は0.8-6.4 mg/kg であり、2-4 日間にわたって分割投与した。
		備考	
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [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を下線)		
米国	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		北米を中心とした120施設による前向きコホート試験において、ブスルフェクスを処方した1025例(20歳未満症例16%を含む)のうち、42%の患者が1日1回で投与されていた(Bredesonら、Blood, Sep 30, 2013)。 また、後述の通り、米国からブスルフェクス1日1回投与を用いた論文が複数報告されている。
欧州	ガイドライ ン名		The EBMT Handbook 2012 Revised Edition (ヨーロッパ骨髄移植学会、p130)
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)		造血幹細胞移植の前治療
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)		ブスルフェクス(静注ブスルファン)が、経口ブスルファンに比べて有意である点のひとつとして、 <u>1日1回投与ができること</u> との記載がある。
	ガイドライン		特になし

		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	北米を中心とした 120 施設による前向きコホー ト試験において、ブスルフェクスを処方した 1025 例 (20 歳未満症例 16%を含む)のうち、42% の患者が 1 日 1 回で投与されていた (Bredeson ら、Blood, Sep 30, 2013)。

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>

PubMed を用いて、2013 年 8 月 13 日に「busulfan, once daily」をキーワードとして検索した結果、35 報の文献が検索された。さらに「busulfan, once daily, pediatric or busulfan, once daily, children」として、検索を絞ったところ、8 報の文献が選択された。これらの中から、成人の試験として、ブスルファン 1 日 1 回点滴静注と 1 日 4 回点滴静注の無作為化薬物動態比較試験として 1 報 (Ryu ら(2007 年))、非無作為化薬物動態比較試験 2 報 (Almog ら(2011 年)、Madden ら(2007 年、小児を含む))、小児の試験として、経口ブスルファン 1 日 4 回投与と静注ブスルファン 1 日 1 回投与を比較した非無作為化有効性比較試験 (Bartelink ら、(2008 年))、薬物暴露量調整 (TDM) を含むブスルファン 1 日 1 回投与の有用性を検討した試験 3 報 (Zwavelingra ら (2006 年)、Klezel ら (2006 年)、Gonzalez-Vicent ら (2012 年))、その他ブスルファン 1 日 1 回投与を用いた薬物動態試験 2 報 (Lee ら (2012 年)、Trame ら (2011 年))を選

択した。いずれも、学術的知名度の高い雑誌の精査を受け、科学的な裏付けがなされた論文である。

以下に採択した論文のリストと要約を示す。

<海外における臨床試験等>

論文番号	論文	対象患者	試験デザイン (患者数)	結果	AUC ($\mu\text{M}\cdot\text{min}/\text{日}$)
1	Ryu, BB&MT, 2007 (South Korea)	成人/造血器腫瘍等 (30 vs 30 例)	無作為化薬物動態比較試験 BU1 日 1 回 vs 1 日 4 回	PKプロファイル、移植生着率、生存率、移植関連毒性発生率、移植関連死亡率が同等であり、1日1回投与を推奨	6476 vs 6058
2	Almog, BB&MT, 2011 (Israel)	成人/造血器腫瘍等 (22 vs 24 例)	非無作為化薬物動態比較試験 BU1 日 1 回 vs 1 日 4 回	BUのPKパラメータは線形性を示し安定、治療関連死亡率等も同等	4186 vs 4452 (MAC) 4214 vs 4444 (RIC)
3	Madden, BB&MT, 2007 (USA)	成人・小児/造血器腫瘍 (60 vs 47 例)	非無作為化薬物動態比較試験 BU1 日 1 回 vs 1 日 4 回	PKパラメータ(AUC)は線形性を示し、1日1回での毒性増加もないことから、1日回の適応拡大に期待	4873 vs 5168
4	Bartelink, BB&MT, 2008 (Netherlands)	小児/悪性・非悪性血液疾患 (60 例)	非無作為化有効性比較試験 BU 静注 1 日 1 回 (TDM) vs 経口 1 日 4 回	静注 1 日 1 回 (TDM) が全生存率等で優位	
5	Zwaveling ら, Anticancer Drugs, 2006 (Netherlands)	小児/悪性・非悪性血液疾患 (18 例)	有効性検討試験 BU1 日 1 回 (TDM) CY, FLU, CY/MEL 併用	1 日 1 回 (TDM) は簡便で安全に実施可能	

6	Kletzel ら、 BB&MT, 2006 (USA)	小児/悪 性・非悪 性血液疾 患 (30 例)	有効性検討試 験 BU1 日 1 回 (TDM) FLU 併用	テスト投与によ り用量調整可能 で本レジメンは 安全で簡便	3798 (中央 値)
7	Gonzalez-Vicent ら、J Pediatr Hematol Oncol, 2012 (Spain)	小児/ユ ーイング 肉腫、 NB, MB, NHL (47 例)	有効性検討試 験 BU1 日 1 回 TT, FLU, CY 併用	BU1 日 1 回投与 による前治療は 安全で有効	
8	Lee, BB&MT, 2012 (South Korea)	小児/造 血器腫瘍 (24)	薬物動態試験 BU1 日 1 回 (TDM) FLU, VP16 併用	BU 薬物動態の 個人間および個 人内変動が大き く、集中的なモ ニタリングと用 量の調整が必要	調整後 AUC は目標 AUC73-146%
9	Trame, Clinical Cancer Research, 2011 (Germany)	小児/悪 性・非悪 性血液疾 患 (94 例)	薬物動態試験 BU 静注 1 日 4 回、BU 経口 1 日 4 回、BU 静注 1 日 1 回 NONMEM 解析	AUC 変動改善 に BSA または Allometric BW に基づく、個別 療法が有用	

－無作為比較試験（成人）－

1) Ryu ら、Biology of Blood and Marrow Transplantation 13:1095 (2007)

- 対象患者（成人）：急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、急性リンパ性白血病患者計 60 人
- 目的：前方視的に無作為化した同種もしくは自家造血幹細胞移植前治療としてのブスルファン（BU）1 日 4 回と 1 日 1 回静脈内投与の薬物動態、臨床所見（移植細胞の生着、副作用、非再発死亡、生存率）の比較試験
- 方法：造血幹細胞移植を施行する患者を前治療別に、BU+シクロホスファミドレジメン、BU+フルダラビン+抗胸腺グロブリンレジメン、BU のみのレジメンに分け、各レジメンの患者を BU1 日 4 回静脈内投与（BU4）群（30 例）と BU1 日 1 回静脈内投与（BU1）群（30 例）に無作為に割り付けた。BU 初回投与時に経時的に血液サンプルを採取し、薬物動態パラメータを評価した。
- 結果：BU4 群および BU1 群の BU 消失半減期はそれぞれ 2.75 ± 0.22

時間、 2.83 ± 0.21 時間、AUC (24 時間)は $6058.0 \pm 1091.9 \mu\text{M} \cdot \text{min}/\text{日}$ 、 $6475.5 \pm 1099.4 \mu\text{M} \cdot \text{min}/\text{日}$ 、クリアランスは $2.05 \pm 0.36 \text{ml}/\text{min}/\text{kg}$ 、 $1.90 \pm 0.31 \text{ml}/\text{min}/\text{kg}$ であった。生着までの期間中央値、G-CSF 投与期間は BU4 群と BU1 群で同等であった (好中球: 14 日 vs 14 日、血小板: 26.5 日 vs 25.5 日、網赤血球数: 30 日 vs 26 日、G-CSF 投与期間: 12.3 ± 4.2 日 vs 13.4 ± 6.6 日)。BU4 群と BU1 群の急性 GVHD 発症率 (31.0% vs 13.8%) および肝静脈閉塞症発症率 (10.0% vs 16.7%) に有意差はなかった。さらに、移植 100 日以内に認められた他の毒性の発生率も両群で有意差はなかった。1 年後全生存率は BU4 群 69%、BU1 群 70.0%、2 年後非再発死亡率は BU4 群 20.8%、BU1 群 13.3% であり、いずれも有意差はなかった。

- 結論: 静注 BU 1 日 4 回投与と 1 日 1 回投与の薬物動態学的プロファイルおよび移植関連毒性発生率は同等であることが示された。1 日 4 回投与に比べ、1 日 1 回投与の方が、BU の代謝酵素であるグルタチオン-S-トランスフェラーゼの回復が良好であろうという理論的優位性および利便性の点から考えると、造血幹細胞移植の前治療としての静注 BU は 1 日 1 回投与スケジュールでの使用が推奨される。

—薬物動態比較試験(成人(一部小児を含む))—

2) Almog ら、Biology of Blood and Marrow Transplantation 17:117 (2011)

- 対象患者: 成人造血器腫瘍患者(急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、その他)46 人
- 目的: 造血幹細胞移植時に用いる異なるレジメン (骨髄破壊的前治療 (MAC)、強度減弱前治療 (RIC))における静注ブスルファン (BU)の薬物動態における線形性と安定性の検討
- 方法: 28 例には RIC として静注 BU2 日間投与 (1 日 $0.8 \text{mg}/\text{kg}$ を 4 回投与(15 例)または 1 日 $3.2 \text{mg}/\text{kg}$ を 1 回投与 (13 例)) + FLU5 日間投与 (1 日 $30 \text{mg}/\text{m}^2$ 投与)、18 例には MAC として静注 BU4 日間投与 (1 日 $0.8 \text{mg}/\text{kg}$ を 4 回投与 (9 例)または 1 日 $3.2 \text{mg}/\text{kg}$ を 1 回投与 (9 例)) + シクロホスファミド (2 日間総投与量 $120 \text{mg}/\text{kg}$)を投与した。BU 初回投与時および治療コース中盤投与時に経時的に血液サンプルを採取し、血漿中 BU 濃度を測定した。PK パラメータをコンパートメント解析により推定した。
- 結果: 用量および体重で調整した BU の PK パラメータ (全例でのクリアランス: $0.173 \pm 0.051 \text{L}/\text{hour} \cdot \text{kg}$ 、分布容積: $0.71 \pm 0.17 \text{L}/\text{kg}$ 、半減期: 3.0 ± 0.7 時間)に用法・用量による差はなく(いずれも $P > 0.14$)、初回投与時から治療コース中盤投与時まで安定であった。再発死亡率、治療関連死亡率も用法・用量による差はなかった。
- 結論: それぞれの用法・用量における静注 BU の PK パラメータは $0.8 \text{mg}/\text{kg} \sim 3.2 \text{mg}/\text{kg}$ で線形性を示して安定しており、予測可能であること

が示されたとともに、治療関連死亡率等も同等であることが示された。

3) Madden ら、Biology of Blood and Marrow Transplantation 13:56 (2007)

- 対象患者：急性骨髄性白血病 (AML)、骨髄異形成症候群 (MDS)、慢性骨髄性白血病 (CML)患者 107 人 (13 歳-68 歳)
- 目的：ブスルファン (BU)1 日 1 回静脈内投与の薬物動態を調べ、従来の 1 日 4 回静脈内投与の薬物動態と比較する。
- 方法：BU 130 mg/m² を 1 日 1 回 4 日間投与し、血漿中濃度データが得られた 60 例 (13-65 歳、男 31 女 29、AML 48、MDS 12)の薬物動態を解析し、得られた薬物動態パラメータを BU 0.8mg/kg を 1 日 4 回、6 時間毎に 4 日間投与した 47 例 (18-68 歳、男 27 女 20、CML 47)のデータと比較した。薬物動態パラメータとしては、最高濃度、分布容積、クリアランス、半減期、AUC を用いた。
- 結果：1 日 1 回投与による最高濃度は 3.6 μg/mL、分布容積は 22.6 L/m²、半減期は 2.73 時間、クリアランスは 109 mL/分/m²、AUC は 4873 μM・min であった。1 日 4 回投与と比較した結果、AUC は投与量に比例して増加し、投与量および投与間隔の変更による推定クリアランスの変化はみられなかった。1 日 1 回投与による薬物動態の日間変動および薬物の蓄積はわずかであった。また、併用薬物療法による影響を検討したところ、イミダゾール系抗真菌薬、経口避妊薬、フェニトインとの併用投与による薬物動態パラメータの変化は認められなかった。
- 結論：静注 BU 投与は 32mg/m²(約 0.8mg/kg、1 日 4 回投与)から 130mg/m²(約 3.2 mg/kg、1 日 1 回投与)まで線形の薬物動態を示した。毒性の増加もないことから、1 日 1 回の静注 BU 投与の適用拡大が期待される。

—非無作為化比較薬物動態比較試験 (小児)—

4) Bartelink ら、Biology of Blood and Marrow Transplantation 14:88 (2008)

- 対象患者：造血幹細胞移植 (HSCT)が施行された悪性・非悪性血液疾患 60 例 (小児)
- 目的：小児において、薬物治療モニタリング(TDM)に基づいて静注ブスルファン (BU)を 1 日 1 回投与した場合と、TDM を実施せずに経口 BU を投与した場合の治療成績を比較する。
- 方法：1 日 1 回静注 BU 投与群 30 例には、初期用量 120 mg/m²(1 歳以上)もしくは<80mg/m² (1 歳未満)を 4 日間投与した。また、1 回 4 回経口 BU 投与群 30 例には、1 回用量を 1 mg/kg に固定し、1 日 4 回、4 日間投与した。静注 BU 群の 1 日目標 AUC は 17,500 μg・h/l (ファンコーニ貧血に対しては 30,000 μg・h/l)とした。
- 結果：無イベント生存率は静注 BU 群が 83%、経口 BU 群が 30%、全生存率はそれぞれ 83%、53%といずれも静注 BU 群が有意に高かった。肝静脈閉塞性疾患発現因子として、静注 BU 群が抽出された。

- 結論：TDM を用いた 1 日 1 回投与静注 BU は、同種 HSCT 施行患児、特に生着不全/再発のリスクの高い患児において経口 BU に比べて優れていると考えられた。

－有効性検討試験（小児）－

5) Zwaveling ら、Anticancer Drugs 17:1099 (2006)

- 対象患者：同種造血幹細胞移植(HSCT)前治療において、ブスルファン (BU)ベース骨髄破壊的前治療を施行された造血器悪性・非悪性疾患 18 例 (小児)
- 目的：小児における静注 BU1 日 1 回投与の薬物動態および臨床結果について検討する。
- 方法：静注 BU を 1 日 1 回 4 日間投与し、開始用量を 80 mg/m²として、2 回目からは AUC 3800±190 μmol/l・min となるように投与した。併用薬としてシクロホスファミド(200 mg/kg)、フルダラビン(150 mg/m²)またはシクロホスファミド(120 mg/kg)+メルファラン(140 mg/m²)を用いた。
- 結果：BU(80 mg/m²)の投与後の AUC 中央値は 2616 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、1 例のみ減量した。生着は 18 例中 14 例 (78%)に認められ、4 例中 2 例が再移植で生着した。再発は 2 例 (死亡 1 例、追加治療 1 例)であった。観察期間中央値 1.6 年において 14 例が生存中で、無病生存率は 66% (18 例中 12 例)であった。最高血中濃度が高かったにも関わらず、新規の予期しない、または稀な毒性は認められなかった。中等度の肝静脈閉塞症が 1 例のみに認められた。
- 結論：小児における静注 BU の 1 日 1 回投与は簡便で安全に実施可能であり、年齢に関係なく体表面積を基準にして投与可能であると考えられた。肝毒性は非常に少なく、生着不全が比較的高かったが、高濃度 BU 曝露により克服できるであろう。

6) Kletzel ら、Biology of Blood and Marrow Transplantation 12:472 (2006)

- 対象患者：悪性または非悪性血液疾患 30 例 (小児)
- 目的：同種造血幹細胞移植 (HSCT)患児におけるテスト投与による用量調整 (TDM)を用いた静注 BU1 日 1 回投与の臨床的有用性を検討する。
- 方法：BU を移植 10 日前に 0.8 mg/kg 投与し、前治療では BU1 日 AUC が 3200-4800 μM・min となるように調整して 2 日間、フルダラビン (30 mg/m²)を 6 日間投与した。また ATG も前治療として投与した。
- 結果：BU テスト投与時の AUC 中央値は 953 μM・min であり、1 日 1 回投与時の AUC 中央値は 3798 μM・min であった。薬物動態に基づいた用量増減を 20 例に実施し、12 例が増量、8 例が減量した。軽微から中等度の悪心および嘔吐を 15 例 (50%)に認めたが、肝静脈閉塞症および痙攣は認められなかった。完全ドナーキメラが 20 例 (平均 24.5

日)、部分キメラが 3 例、生着不全が 5 例、キメラ分析の時期尚早が 2 例であった。急性 GVHD は 11 例に認められ、グレード 1/2 が 10 例、グレード 3 が 1 例であった。4 例が感染症により、5 例が病期の進行により死亡した。

- 結論：静注 BU のテスト投与の薬物動態は、静注 BU の 1 日 1 回投与時の用量調節に有用であると考えられた。本前治療レジメンは小児において安全で実施可能かつ簡便であることが示唆された。

7) Gonzalez-Vicent ら、Journal of Pediatric Hematology and Oncology 34:180 (2012)

- 対象患者：ユーイング肉腫、神経芽腫、髄芽腫、非ホジキンリンパ腫 (NHL) など初回自家造血幹細胞移植 (HSCT) を施行した 47 例 (小児)
- 目的：悪性疾患の小児において、ブスルファン (BU) をベースとした骨髄破壊的前治療後に自家 HSCT を施行した単一施設での成績評価
- 方法：移植前治療として、静注 BU (<9 kg : 4 mg/kg/日、9-16 kg : 4.8 mg/kg/日、16-23 kg : 4.4 mg/kg/日、23-34 kg : 3.8 mg/kg/日、>34 kg : 3.2 mg/kg/日) を 1 日 1 回 4 日間投与し、疾患に応じてチオテパ (5 mg/kg/日、2 日間)、メルファラン (140 mg/m² 1 日間)、シクロホスファミド (60 mg/kg/日、2 日間) が併用された。
- 結果：全例で生着を認め、好中球および血小板数の回復 (>20 × 10⁹/L) までの期間 (中央値) は、各 11 日 (8-16 日) および 12 日 (7-135 日) であった。入院日数の中央値は 14 日 (9-92 日) であった。移植関連の毒性は、嘔吐：10 例、下痢：16 例、グレード III-IV の粘膜炎：16 例、軽度の類洞閉塞症候群：1 例、重症感染：2 例で、痙攣および重症の神経学的合併症は認めなかった。追跡期間中央値 18 ヶ月における移植関連死亡率は 0% であった。18 ヶ月時点の無病生存率は、全体で 70 ± 8%、NHL で 100%、神経芽細胞腫で 61 ± 16%、髄芽腫で 82 ± 12%、ユーイング肉腫で 54 ± 17% であった。
- 結論：自家 HSCT を施行した小児において、静注 BU 1 日 1 回投与による前治療は、安全で有効であることが示された。

—薬物動態検討試験 (小児)—

8) Lee ら、Biology of Blood and Marrow Transplantation 18:944 (2012)

- 対象患者：造血器腫瘍患者 24 例 (小児)
- 目的：静注ブスルファン (BU)/フルダラビン (FLU) レジメンによる前治療における、BU の AUC ターゲティング (TDM) による治療効果への影響の検討
- 方法：造血幹細胞移植前治療 (HSCT) として BU (初回用量 120 mg/m² (1 歳以上) または 80 mg/m² (1 歳未満)、1 日 1 回投与) を 4 日間および FLU (40 mg/m²) を 6 日間投与した。なお急性リンパ性白血病患者にはエトポシド (20mg/kg) を 3 日間追加投与した。BU の 1 日目標 AUC は、当初

18,125-20,000 $\mu\text{g}\times\text{h/L/日}$ (13 例)に設定したが、毒性が高頻度に観察されたため、AUC : 18,000-19,000 $\mu\text{g}\times\text{h/L/day}$ (11 例)に変更した。第2日から4日の用量はTDMの結果に基づいて調整した。

- 結果:BU(120 mg/m²)投与1日目のAUCは12,079-31,660 $\mu\text{g}\times\text{h/L}$ (中央値:16,824 $\mu\text{g}\times\text{h/L}$ 、%変動係数 (CV):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。4日間のBUの総投与量は287.3-689.3 mg/m²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BUクリアランスの%CVは、7.7-38.7%であった。総AUCが低値 (<74,000 $\mu\text{g}\times\text{h/L}$)であった3例では生着不全を認め、総AUCが高値であった2例では肝中心静脈閉塞症を発症した。治療関連の死亡は4例であった。
- 結論 : BU/FLU レジメンを使用したHSCTでは、BU薬物動態の個人間および個人内変動が大きく、集中的なモニタリングと用量の調整が必要とされる。

9) Trameら、Clinical Cancer Research 17:6867 (2011)

- 対象患者 : 骨髄移植前治療としてブスルファン (BU)を投与された悪性・非悪性血液患者94例 (小児)
- 目的 : 小児における至適BU投与法を解析するため、NONMEMを用いた母集団薬物動態 (PopPK)解析により3種類の投与レジメンのデータセットを後方視的に解析した。
- 方法 : 経口BU (標準用量1 mg/kgまたは37.5 mg/m²、1日4回計16回)あるいは静注BU (標準用量30 mg/m²または0.8 mg/kg、負荷投与時を除き1日4回計16回)投与時の血中濃度データをモデル構築データセット、静注BU1日1回投与レジメン (初回用量120 mg/m²(≥ 1 歳)または80 mg/m²(<1歳)、4日間)が施行された時のデータを外部モデル評価データセットとし、PopPK解析を実施。
- 結果 : クリアランス (CL)の共変量として体表面積 (BSA)またはallometric body weight (BW)、分布容積 (V)の共変量としてBWを用いた一次吸収を伴う1コンパートメントモデルにより結果を記述した。全てのPKパラメータ (CL、V、吸収速度定数、バイオアベイラビリティ)に対し個体内変動を考慮したほか、CLおよびVに関しては時期間変動も含めて解析を行った。最終モデルに基づき、allometric BWおよびBSAに従った新規投与レジメン2種類をシミュレーションした。クリアランス (CL)値は以前の研究で報告されたCL vs 体重曲線の形状を反映していなかった。これらの結果は外部モデル評価でも確認された。また、構築データセットでのバイオアベイラビリティは93-99%と算出された。Allometric BWおよびBSAに従った新規投与レジメン2種類は欧州医薬品庁 (EMA)の投与勧告に従った投与に比べ治療的AUC (900-1500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$)に到達する患者が約30%多いと推定され、AUC変動の縮小が可能であった。

結論：小児における BU 曝露 (ACU)の変動、RIC-BU 療法の安全性、有効性改善のためには、BU 個別療法として BSA または allometric BW に基づいた投与レジメンが提案される。

<日本における臨床試験等>

日本人患者を対象とした臨床試験結果について、公表論文等を確認することはできなかった。また、小児を対象としたブスルファン 1 日 1 回投与を用いた臨床試験は確認することができなかったが、成人を対象とした臨床試験については以下の試験が進行している。

- 静注用ブスルファン製剤 (ivBu)の 1 日 1 回投与方法とリン酸フルダラビン(Flu)を用いた移植前治療による同種造血幹細胞移植の有効性と安全性を検討する多施設共同試験 (UMIN000009766)
- 静注用ブスルファン製剤 (ivBu)の 1 日 1 回投与方法とシクロホスファミド (Cy)を用いた移植前治療による同種造血幹細胞移植の有効性と安全性を検討する多施設共同無作為化非盲験臨床試験 (UMIN000009762)
- 静注用ブスルファン製剤 (ivBu)の 1 日 1 回投与方法とリン酸フルダラビン (Flu)を用いた移植前治療におけるブスルファン (Bu)の体内薬物動態に関する多施設共同観察研究 (UMIN000009769)
- 静注用ブスルファン製剤 (ivBu)の 1 日 1 回投与方法とシクロホスファミド (Cy)を用いた移植前治療におけるブスルファン (Bu)の体内薬物動態に関する多施設共同観察研究 (UMIN000009767)
- 比較的高齢者に対するリン酸フルダラビンと薬物血中濃度モニタリングに基づいた 1 日 1 回法静注ブスルファンによる同種造血幹細胞移植の有用性の検討 (UMIN000010546)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) 総説、メタアナリシスに関する報告は確認することができなかった

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Frederick R. Appelbaum ら , Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Fourth Edition, Wiley-Blackwell

- Chapter 22 High-dose Preparatory Regimens, p322

「Busulfan」に「静注ブスルファンは、経口ブスルファンでおこなわれている 1 日 4 回投与ではなく、3 時間かけて 1 日 1 回もしくは 2 回投与することができる」と記載されている。

引用文献：

- Russellら、Once-Daily Intravenous Busulfan Given with Fludarabine as Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation: Study of Pharmacokinetics and Early Clinical Outcomes、Biology of Blood and Marrow Transplantation 8:468 (2002)
- Fernandezら、Evaluation of Safety and Pharmacokinetics of Administering Intravenous Busulfan in a Twice-Daily or Daily Schedule to Patients with Advanced Hematologic Malignant Disease Undergoing Stem Cell Transplantation、Biology of Blood and Marrow Transplantation 8:486 (2002)

2) Robert J. Soiffer ら、Hematopoietic Stem Cell Transplantation Second Edition, Humana Press

- Chapter 16 Ablative Preparative Regimens for Hematopoietic Stem Cell Transplantation, p327

「The Busulfan-Fludarabine Regimen」に「造血幹細胞移植の前治療としてブスルファン 130 mg/m²とフルダラビン 40 mg/m²を1日1回4日間静脈内投与するレジメン」が記載されている。

<日本における教科書等>

1) 記載を確認することはできなかった。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) The EBMT Handbook 2012 Revised Edition (ヨーロッパ骨髄移植学会、p130)の移植前治療の項にブスルフェクス(静注ブスルファン)が、経口ブスルファンに比べて有意である点のひとつとして、1日1回投与ができることとの記載がある。

<日本におけるガイドライン等>

1) 記載はなかった。

(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

- 臨床試験途中結果として、自治医科大学さいたま医療センター大島らは同施設において、6名の成人患者にブスルフェクス 3.2 mg/kg を1日1回3時間かけて点滴静注した結果について報告している。患者年齢中央値は58.5歳(55歳から62歳)、投与直前から投与開始24時間後までの血中濃度より算出したAUC中央値は5231 μM・min(4138 μM・minから5760 μM・min)であり、実体重あたりの投与用量と相関が認められた。また、日本人における1日4回投与した際のAUCより推計した1日あたりのAUC(中央値4792 μM・min(3556 μM・minから6744 μM・min))と同程度であった。

このことから、日本人におけるブスルフェクス 1 日 1 回投与は安全な PK プロファイルを有すると考えられた (Oshima、OS-3-10、臨床血液 2011 年)。

- 臨床使用実態は確認することができなかった。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

要望なし

< 要望用法・用量について >

文献 1 (Ryu ら)において、無作為化比較試験において、ブスルファン(BU) 1 日 1 回投与と 4 回投与では、AUC などの薬物動態学的パラメータが線形性を示し、移植後の生着、急性 GVHD や肝静脈閉塞症などの合併症発生率に差がないことが示されている。このことは他の 2 つの薬物動態比較試験(文献 2(Almog ら)、文献 3(Madden ら))においても同様の結果が示されている。

小児を対象とした試験においても、複数の論文(Bartelink ら、Zwaveling ら、Kletzel ら、Gonzalez-Vicent らなど)で BU1 日 1 回投与レジメンの有用性が示されている。

豪州では、1 日 1 回投与が承認されており、欧州、加国では、承認はされていないものの Product Monograph に 1 日 1 回投与について記されている。また、欧州の学会ハンドブック、米国の造血幹細胞移植専門書等にも記載されており、多数の 1 日 1 回投与を用いた臨床試験も実施されている事実から鑑みて、BU の 1 日 1 回投与はグローバルスタンダードになっていると考えられる。よって、日本において BU 1 日 1 回投与の用法・用量への記載は妥当であると考えられる。

< 臨床的位置づけについて >

1 日 4 回投与では、夜間に抗がん剤である BU を 4 日間連日投与することになり、BU による急性の副作用への対処など緊急時対応が十分におこなえない可能性がある。また、病院機能評価統合版評価項目¹⁾において、「注射用抗がん剤の調製・混合は薬剤師が、適切な環境下でおこなう必要がある」とされているが、一部の施設では、夜間に薬剤師が対応できず、通常は薬剤調製などを実施していない不慣れた医師・看護師が不十分な環境下で調製をおこなわざるおえない状況にある。さらに、当直医が実施する場合は、救急・救命対応などで、定められた時間に調製・投与をすることができない場合もある。

このように、夜間に薬剤師以外の医療従事者が調製することは、過度な負担が加わることも含めて、医療ミスリスク増加につながると考えられる。

1 日 1 回投与にすることによりこれらのリスクを回避し、1 日 4 回投与より、より安全な造血幹細胞移植治療をおこなうことができると想定される。

なお、1日4回投与に比べて1日1回投与では、残余薬剤が減少し、一部の患者では、医療費コスト削減にもつながることになり、臨床的意義に加えて、医療経済学的にも意義があると考ええる。

1) 病院機能評価統合版評価項目 V6.0, p36

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本薬の今回要望用法用量での有効性は証明されていると考ええる。
また、安全性についても国内小児患者における治療で発現した有害事象については、国内添付文書で既に注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して大きな差異はなく、管理可能と考ええる。
したがって、現時点で追加すべき試験または調査はないと考ええる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Ryu ら、Randomized Comparison of Four-Times-Daily versus Once-Daily Intravenous Busulfan in Conditioning Therapy for Hematopoietic Cell Transplantation、Biology of Blood and Marrow Transplantation 13:1095 (2007)
- 2) Almog ら、Linearity and Stability of Intravenous Busulfan Pharmacokinetics and the Role of Glutathione in Busulfan Elimination、Biology of Blood and Marrow Transplantation 17:117 (2011)
- 3) Madden ら、Pharmacokinetics of Once-Daily IV Busulfan as Part of Pretransplantation Preparative Regimens :A Comparison with an Every 6-Hour Dosing Schedule、Biology of Blood and Marrow Transplantation 13:56 (2007)
- 4) Bartelink ら、Once-Daily Intravenous Busulfan with Therapeutic Drug Monitoring Compared to Conventional Oral Busulfan Improves Survival and Engraftment in Children Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation、Biology of Blood and Marrow Transplantation 14:88 (2008)
- 5) Zwaveling ら、Once-daily intravenous busulfan in children prior to stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes、Anticancer Drugs 17:1099(2006)
- 6) Kletzel ら、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、Biology of Blood and Marrow Transplantation 12:472 (2006)
- 7) Gonzalez-Vicent ら、Once-daily Intravenous Busulfan for 47 Pediatric Patients

Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Study, *Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, 34:180(2012)

- 8) Lee S, 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, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 18:944(2012)
- 9) Trame S, Population Pharmacokinetics of Busulfan in Children: Increased Evidence for Body Surface Area and Allometric Body Weight Dosing of Busulfan in Children, *Clinical Cancer Research* 17:6867(2011)