

(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 ; 日本造血細胞移植学会)</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 1 薬剤要望中)</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>日本小児血液がん学会 (選定理由) 小児領域における造血幹細胞移植医療に関連があるため</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>

要望内容	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
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	<成人> 既承認内容(ブスルファンとして1回0.8 mg/kgを2時間かけて6時間毎に1日4回、4日間、点滴静注する)に加えて、「 <u>ブスルファンとして1回3.2 mg/kgを3時間かけて1日1回、4日間</u> 」を追加する
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input 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。)	<推定患者数> <u>AML: 8,315人、ALL: 2,626人、CML: 2,975人、MDS: 2,600人、非ホジキンリンパ腫: 48,151人、多発性骨髄腫: 16,313人</u> <造血幹細胞移植数> <u>AML: 1,114例、ALL: 523例、CML: 80例、MDS: 298例、非ホジキンリンパ腫: 863例、多発性骨髄腫: 395例</u> <推定方法> 推定患者数: CancerMpact2009年資料(MDSはPatient Base2009年資料)より 造血幹細胞移植数: 日本造血細胞移植学会 HP平成24年度全国調査報告書表7.1移植年疾患別移植件数より(2011年)	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	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、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療 用法・用量<成人> 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2時間かけて6時間毎に1日4回、4日間、点滴静注する。なお、本剤は生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和・調整することとし、年齢、患者の状態により適宜減量する。	
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)	

<p>該当性 (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>	<p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>本薬剤の効果・効能である同種造血幹細胞移植の前治療の対象となる、急性ならびに慢性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、再生不良性貧血などや、同じく効果・効能である自家造血幹細胞移植の前治療の対象となるユーイング肉腫ファミリー腫瘍と神経芽細胞腫はいずれも適切な治療をおこなわないと致命的な転帰を辿る疾患であり、疾患の重篤性はア「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考えた。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米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</p> <p><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> <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、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>
<p>備考</p>	

## 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</p>	<p><input type="checkbox"/>米国   <input type="checkbox"/>英国   <input type="checkbox"/>独国   <input type="checkbox"/>仏国   <input type="checkbox"/>加国   <input checked="" type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p>
--------------------------------	---

エックシ、該 当国の承認内 容を記載す る。）	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）													
	米国	販売名（企業名） Busulfex <sup>®</sup> (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 <sup>®</sup> busulfan I.V. (Pierre Fabre Medicament)												
		効能・効果 成人の造血幹細胞移植の前治療として、シクロホスファミドと併用して使用する。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して使用する。												
	用法・用量	<p>成人に対する用量</p> <p>Busilvex 投与に続き体重 (BW) あたり60 mg/kg のシクロホスファミド2回投与をする場合は、シクロホスファミド投与ならびに通常の幹細胞移植 (HPCT) 前に、ブスルファン0.8 mg/kg (BW) を6時間毎に2時間かけて4日間連続、計16回投与することが、推奨する用量及び用法となる。</p> <p>16回目のBusilvex 投与から少なくとも24時間はシクロホスファミド投与を開始しないことが望ましい。</p> <p>新生児及び小児 (0~17歳) での用量推奨される用量は次のとおり。</p> <table border="1" data-bbox="778 1413 1369 1697"> <thead> <tr> <th>実体重 [kg]</th> <th>本剤投与量 [mg/kg]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;9</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>9~&lt;16</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>6~23</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>&gt;23~34</td> <td>0.95</td> </tr> <tr> <td>&gt;34</td> <td>0.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>体重 (BW) あたり50 mg/kg のシクロホスファミド4回 (BuCy4) 又は140mg/m<sup>2</sup> のメルファラン (BuMe1) を投与する。</p> <p>シクロホスファミド、又はメルファラン投与し、通常の造血幹細胞移植 (HPCT) の実施前に、ブスルファンを6時間毎に2時間かけて4日間連続、計16回投与する。</p>	実体重 [kg]	本剤投与量 [mg/kg]	<9	1.0	9~<16	1.2	6~23	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													
6~23	1.1													
>23~34	0.95													
>34	0.8													

		16 回目のBusilvex 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。
	備考	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(900-1500µM.min)におさまっている(Product Monograph p67-68)。
加国	販売名(企業名)	BUSULFEX® (busulfan) Injection (Otsuka Canada Pharmaceutical Inc.)
	効能・効果	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。 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
	用法・用量	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。シクロフォ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、調整理想体重を考慮する。理想体重は以下の通り算出する。 理想体重(kg、男性)=50+0.91x(身長-152、cm) 理想体重(kg、女性)=45+0.91x(身長-152、cm) 調整理想体重は以下の通り算出する。 調整理想体重=理想体重+0.25x(実体重-理想体重) シクロフォ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。																		
	備考	<p>代替投与レジメン</p> <p><u>Ru</u> らは、ブスルフェクス 1 日 1 回投与 (3.2mg/kg/日、3 時間点滴静注) と 1 日 4 回投与 (0.8 mg/kg x4 回/日) をランダム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者に差はなかった。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。追加的実証ならびに捕捉データが、<u>de Lima</u> ら(2004 年)、<u>Russell</u> ら(2002 年)から報告されている (Product Monograph)。</p>																		
豪国	販売名 (企業名)	BUSULFEX <sup>®</sup> 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と併用して使用する。																		
	用法・用量	<p>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 x4 日間(全 12.8 mg/kg)である。</p> <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>&lt;9</td> <td>4.0</td> <td>16.0</td> </tr> <tr> <td>9~&lt;16</td> <td>4.8</td> <td>19.2</td> </tr> <tr> <td>16~&lt;23</td> <td>4.4</td> <td>17.6</td> </tr> <tr> <td>23~&lt;34</td> <td>3.8</td> <td>15.2</td> </tr> <tr> <td>&gt;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 3.2 mg/kg、4 日間連日投与する。</u> 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、もしくは 6 時間毎に計</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	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																		

			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。臨床試験で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日間に渡って分割投与した。
		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、BUを処方した1025例のうち、42%の患者が1日1回で投与されていた (Bredesonら、Blood Online publication Sep 30 2013)
	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、BU を処方した 1025 例のうち、 42%の患者が 1 日 1 回で投与されていた (Bredeson ら、Blood Online publication 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 9 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。また、この検索を補完するために「busulfan daily dose infusion」をキーワードとして検索し、28 報の文献が得られた。これらの中から、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比較試験として 1 報(Ryu ら(2007 年))、薬物動態比較試験 2 報(Almog ら(2011 年)、Madden ら(2007 年))、薬物動態非比較試験 3 報(de Lima ら(2004 年)、Fernandez ら(2002 年)、Russell ら(2002 年))の論文を選択した。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。

<海外における臨床試験等>

－無作為比較試験－

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 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、ブスルファン+サイクロフォスファミド(BUCy)、ブスルファン+フルダラビン+抗胸腺グロブリン(BUFluATG)、ブスルファンのみ(BU)のブロックに分け、各ブロックの患者をブスルファン 1 日 4 回静脈内投与(BU4)群(30 例) とブスルファン 1 日 1 回静脈内投与(BU1)群(30 例)に無作為に割り付けた。ブスルファン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 群の消失半減期はそれぞれ  $2.75 \pm 0.22$  時間、 $2.83 \pm 0.21$  時間、AUC(24 時間)は  $6058.0 \pm 1091.9 \mu\text{m} \cdot \text{min}/\text{day}$ 、 $6475.5 \pm 1099.4 \mu\text{m} \cdot \text{min}/\text{day}$ 、クリアランスは  $2.05 \pm 0.36\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$ 、 $1.90 \pm 0.31\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$  となった。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: $12.3 \pm 4.2$  日 vs  $13.4 \pm 6.6$  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%)に有意差はみられなかった。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。再発以外の 2 年死亡率は BU4 群 20.8%、BU1 群 13.3%であった。
- 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後合併症発生率は同等であることが示された。理論的利点および利便性の点から考えると、HCT の前処置としての静注 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－

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

- 対象患者：成人血液腫瘍患者(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(MAC)、強度減弱的(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、Bu の PK に対するフルダラビン(Flu)併用投与の影響、Bu クリアランスに対する血漿グルタチオン(GSH;Bu 代謝の補基質)濃度の影響の検討
- 方法：28 例には RIC として静注 Bu [0.8mg/kg、6 時間毎、day-4--3(15 例:RIC 0.8 群)または 3.2mg/kg、24 時間毎、day-4--3(13 例:RIC 3.2 群)]+Flu(30mg/m<sup>2</sup>、day-6--2)、18 例には MAC として静注 Bu[0.8mg/kg、

6 時間毎、day-8--5(9 例;MAC 0.8 群)または 3.2mg/kg、24 時間毎、day-8--5(9 例;MAC 3.2 群)]+CPA(総投与量 120mg/kg、day-3--2)を投与した。Bu 初回投与時および治療コース中盤投与時(総累積用量の 50%投与時、RIC 0.8 群:5 回目投与時、MAC 0.8 群:9 回目投与時、RIC 3.2 群:2 回目投与時、MAC 3.2 群:3 回目投与時)に経時的に血液サンプルを採取し、血漿 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。Bu 初回投与前および治療コース中盤投与前に血中 GSH 濃度を測定した(14 例のみ)。

- 結果:用量および体重で調整した Bu PK パラメータ(全例でのクリアランス: $0.173 \pm 0.051 \text{L/hour} \cdot \text{kg}$ 、分布容積: $0.71 \pm 0.17 \text{L/kg}$ 、半減期: $3.0 \pm 0.7$  時間)に治療プロトコールによる差はなく(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を維持していた。Flu は Bu PK に影響しなかった。Bu 投与前の血中 GSH 濃度と Bu クリアランスとに正相関が認められた(調整  $R^2:0.45$ 、 $P=0.009$ )。治療関連有害事象として 6 例に肝静脈閉塞症が認められた。
- 結論:様々な静注プロトコールでの Bu PK パラメータは線形で安定しており、予測可能であることが示された。また、Bu PK パラメータは Flu 併用投与による影響を受けないと考えられた。血中 GSH 濃度の差は Bu クリアランスの変動に寄与する可能性がある。

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

- 対象患者:急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群患者 94 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  $130 \text{mg/m}^2$  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  $0.8 \text{mg/kg}$  を 6 時間毎に投与した 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  $3.6 \mu \text{g/mL}$ 、分布容積は  $22.6 \text{L/m}^2$ 、半減期は 2.73 時間、クリアランスは  $109 \text{mL/分/m}^2$ 、AUC は  $4873 \mu \text{M} \times \text{分}$  であった。6 時間毎の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:静脈内 BU 投与は  $32 \text{mg/m}^2$ (約  $0.8 \text{mg/kg}$ )から  $130 \text{mg/m}^2$ (約  $3.2 \text{mg/kg}$ )まで線形の薬物動態を示し、1 日 1 回の静脈内 BU 投与の適

用拡大が期待される。

－薬物動態非比較試験－

4) de Lima ら、Blood 104 : 857 (2004)

- 対象患者(成人)：急性骨髄性白血(AML)病、骨髄異形成症候群 (MDS) 患者 96 人
- 目的：ブスルファン(BU)1 日 1 回静脈内投与とフルダラビン(Flu)の併用移植前治療の臨床および薬物動態を調べる。
- 方法：造血幹細胞移植前処置として Flu(40mg/m<sup>2</sup>/day × 4)+BU(130mg/m<sup>2</sup>/day×4、1 日 1 回 i.v.)を投与し、投与後 BU の血中濃度を測定した。主要検討項目は、奏効率、死亡率、副作用、生存率、BU の AUC、クリアランスとした。
- 結果:活動性疾患 54 例のうち CR を達成したのは 85%であった。観察期間中央値 12 ヶ月で、1 年間のレジメン関連および治療関連死亡率はそれぞれ、1%および 3%であった。2 例が可逆性 VOD を発症した。生命表法による 1 年生存率(OS)および無イベント生存率(EFS)はそれぞれ、65% および 52%で、CR 時に移植を受けた例ではそれぞれ、81%および 75%、活動性疾患例ではそれぞれ 52%、34%であった。レシピエントの年齢およびドナーのタイプは OS または EFS に影響しなかった。また、MDS と AML の OS や EFS に差はなかった。BU のクリアランスの中央値は 109mL/min/m<sup>2</sup>で、AUC 中央値は 4871 μmol・min であった。
- 結論:AML または MDS に対する HSCT の骨髄破壊的前処置として静注 BU+フルダラビンは有効かつ低毒性であった。

5) Fernandez ら、Biology of Blood and Marrow Transplantation 8:486 (2002)

- 対象患者(成人)：悪性リンパ腫、白血病 12 人
- 目的：悪性血液疾患において、1 日用量 3.2mg/kg の BU を 1 日 2 回投与または 1 日 1 回投与した場合の安全性と薬物動態を検討する。
- 方法：A 群 6 例には BU 1.6mg/kg を 12 時間ごとに 1 日 2 回、B 群 6 例には BU 3.2mg/kg を 1 日 1 回、いずれも 4 日間(day-7--4)、4 時間かけて静脈内持続注入した。A 群では第 1、第 5 および第 7 回目の投与時に、B 群では第 1 および第 4 回目の投与時に血液サンプルを採取して BU の薬物動態パラメーター(クリアランス、半減期、最高血漿中濃度、AUC)を測定した。
- 結果：A 群の 1 例が真菌感染による肺炎を発症し、day21 に多臓器不全で死亡した。また B 群の 1 例が day40 に突然死したが原因は不明であった。多臓器不全による死亡例を除く 11 例では生着は ANC については中央値 11 日、血小板については中央値 14 日に得られた。グレード III-IV の有意な毒性は肝毒性(2 例)、カテーテル感染(2 例)、鼻出血(3 例)、下痢(1 例)、食欲低下(1 例)、粘膜炎(1 例)、高血糖(1 例)、肺炎(1 例)および敗血症(1 例)であった。B 群では 1 例が軽度の静脈閉塞性疾患を発症したが

後遺症なく回復した。中枢神経系ならびに肺における毒性は認められなかった。薬物動態パラメーターから初回投与時のプロフィールによりその後の投与プロフィールを予測可能であることが判明した。また薬物の蓄積も認められなかった。

- 結論:投与スケジュールの変化は毒性に影響しないことが示された。BUの1日2回または1日1回静注投与は安全で薬物動態も再現可能かつ好ましいものであるものと思われた。

#### 6) Russell ら、Biology of Blood and Marrow Transplantation 8:468 (2002)

- 対象患者：悪性血液疾患(急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群など)70人(15-64歳)
- 目的：ブスルファン(BU)静脈内1日1回投与とフルダラビン(Flu)との併用における初期の臨床所見と薬物動態を検討する。
- 方法：フルダラビン(50mg/m<sup>2</sup>)を day-6 から-2 まで、BU(3.2mg/kg、1日1回3時間持続静注)を day-5 から-2 まで投与し、1日休薬後、day0に造血幹細胞移植をおこなった。低リスク例および高リスク例それぞれ4例において薬物動態パラメータを測定した。主要検討項目は移植生着、副作用、レジメン関連毒性(RRT)、再発、全生存率(OS)および無病生存率(DFS)と設定した。
- 結果：移植不全は2例(ともに非血縁ドナーによるBMT)に認められ、1例は再移植により生存したが、1例は感染症により死亡した。RRTは痙攣発作:1例、口内炎(grade2):49例(70%)、出血性膀胱炎:9例(13%)を認め、VODの発症は認めなかった。急性GVHDはgrade2-4:9±4%、grade3-4:3±2%、慢性GVHDを38±7%の症例に認め、HLA一致ドナー(MRD)、不一致ドナー(AD)による有意差は認めなかった。2年後の再発率は低リスク症例:21±8%、高リスクAML:66±12%、他の高リスク例:18±9%であり、移植関連死亡率は移植後100日:5±3%、2年:10±4%であり、ドナーによる有意差は認めなかった。追跡期間中央値16(6-27)ヶ月において、2年無再発生存率は低リスク:74±8%、高リスクAML:26±11%、その他高リスク:65±12%、OSはそれぞれ88±6%、37±11%、71±11%であった。薬物動態の検討では、初回および4回目投与時にてAUCはそれぞれ4866.51±771.42、4980±882.80 μmol·min、T1/2:2.60±0.44、2.57±0.36hr、Cmax:3.92±0.31、3.96±0.28 μg/mL、クリアランス:106.77±16.68、106.86±21.57mL/min/m<sup>2</sup>とほぼ同値を示した。
- 結論:本レジメンはともに静注投与であるため、経口BUまたはTBI併用に比し利便性が高く、有効性および安全性に優れ、BU薬物動態も安定していることから、今後さらに検討を要すると考えられるが、同種SCTの前処置レジメンとして低リスク症例に対する有用性が示唆された。

<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。なお現在、ブスルファンを1日1回静脈内投与する下記臨床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フォスファミド(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フォスファミド(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)

※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, Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Fourth Edition, Wiley-Blackwell

- Chapter 22 High-dose Preparatory Regimens

「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。

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

- Chapter 16 Ablative Preparative Regimens for Hematopoietic Stem Cell Transplantation

「The Busulfan-Frudarabine Regimen」に「造血幹細胞移植の前治療としてブスルファン 130 mg/m<sup>2</sup> とフルダラビン 40 mg/m<sup>2</sup> 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) 記載を確認することはできなかった。

(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

1) 臨床試験成績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ーが直線的であり、移植後の生着、急性GVHDやVOD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。さらに3つの薬物動態非比較試験(文献4(de Lima)、文献5(Fernandezら)、文献6(Russellら))においても、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プロダクトモノグラフに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、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、用法・用量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、夜間に制癌剤であるBUを4日間連日投与することになり、急性副作用の対処など緊急時対応が十分におこなえない、薬剤調整をする薬剤部、薬剤を投与する医師などの過度な負担による医療ミスなどの問題があると考えられる。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、より安全に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。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

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、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。海外の無作為化比較試験では、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ーが直線的であり、移植後の生着、急性 GVHD や VOD などの合併症発生率に差がないことが示されている。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されており、欧米等において標準的療法に位置づけられ日常臨床で使用されている。その為、追加して試験を実施する必要はないと考える。

#### 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) de Limaら、Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS, *Blood* 104: 857 (2004)
- 5) 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)
- 6) 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*

