

(別添様式1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本造血細胞移植学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	Tetramethylenedimethanesulfonate (Busulfan)
	販売名	ブスルフェクス点滴静注用 60mg
	会社名	大塚製薬株式会社
	国内関連学会	日本血液学会、日本リンパ網内系学会 (選定理由) 自家造血幹細胞移植の前治療に使用するため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・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 (要望する用法・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 0.8mg/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) 1日1回投与方法(ブスルファンとして1回 3.2mg/kg 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)は、すでに医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議へ要望済みである。 <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)</p>	<p>約 100 人 <推定方法> 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の平成29年度 全国調査報告書 (http://www. jdchct. or. jp/data/report/2017) によ ると、平成29年に行われた自家移植は1812件で、うち悪性リンパ腫は843 件であった。大量化学療法レジメンとして、中枢神経移行のよい薬剤が 真に必要となるのは、中枢神経病変を有していた場合や中枢神経再発の 高リスク例など一部に限られる。また、REPORT OF BRAIN TUMOR REGISTRY OF JAPAN (2005-2008) 14th Edition によると、中枢神経原発リンパ腫 は814例/4年間であった。静注ブスルファンおよびチオテパが承認された 場合、現在自家移植が行われている悪性リンパ腫の一部、および現在自 家移植を行えていない中枢神経原発リンパ腫の最大半数程度に用いられ ると推測され、約100人とした。</p>
<p>国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 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>
<p>「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、該当 すると考 えた根拠 について 記載する。 複数の項 目に該当 する場合 は、最も 適切な1 つにチ ェック する。)</p>	<p>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) <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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 自家造血幹細胞移植の対象となる悪性リンパ腫は、通常の化学療法での 治癒率が極めて低い致死的な疾患である。 2. 医療上の有用性 <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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 自家造血幹細胞移植の対象となる悪性リンパ腫の中でも、中枢神経病変 を有するリンパ腫は予後不良であり、治療が難しい疾患である。大量化 学療法レジメンとしては、欧米では BEAM (カルムスチン、エトポシド、 シタラビン、メルファラン) や CBV (シクロホスファミド、カルムスチ ン、エトポシド) が主に用いられているが、本邦では静注製剤としての カルムスチンが承認されていないため、LEED (メルファラン、エトポシ ド、シクロホスファミド)、MCEC (アルケラン、カルボプラチン、エト ポシド、シクロホスファミド)、MEAM (ラニムスチン、エトポシド、シ</p>

	<p>タラビン、メルファラン)が多く用いられている。しかし、これらの薬剤はカルムスチン、ラニムスチンを除いて中枢神経移行が悪く、中枢神経病変を有するリンパ腫の治療に十分とは言えない。第3相試験結果はないものの、チオテパを含む自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の良い結果は繰り返し報告されており、効果が期待される。チオテパを含む代表的な大量化学療法レジメンは、カルムスチン+チオテパまたはチオテパ+ブスルファン+シクロホスファミドであるが、静注用カルムスチンは未承認であるため、適応外薬である静注用ブスルファンが使用経験からもチオテパの併用薬として適していると考えられる。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む)収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
備考	

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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input 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 checked="" type="checkbox"/> 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)	
	米国	販売名(企業名)	
		効能・効果	
	用法・用量		
	備考		
英国	販売名(企業名)	Busilvex (Pierre Fabre Limited)	
	効能・効果	成人の通常の造血幹細胞移植の前治療として、Busilvex (Busulfex 静注製剤) にシクロホスファミド (Cy) を併用する (BuCy2)。成人の Reduced-intensity レジメンでの造血幹細胞移植の前治療として、フルダラビン (F) に Busilvex を併用する (FB)。小児の通常の造血幹細胞移植の前治療として、Busilvex にシクロホスファミドを併用	

			<p>する (BuCy4) 又は、メルファランを併用する (BuMel)。</p>												
		<p>用法・用量</p>	<p>Busilvex 投与は造血幹細胞移植の前治療の経験のある医師の指導のもと実施すべきである。</p> <p>Busilvex は造血幹細胞移植 (HPCT) の前に投与すべきである。</p> <p>[用量]</p> <p><u>Busilvex とシクロホスファミド又はメルファランを併用する場合：</u></p> <p>【成人】</p> <ul style="list-style-type: none"> • ブスルファンとして 0.8 mg/kg (体重) を 6 時間ごとに 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げ、60 mg/kg/日のシクロホスファミドを 2 日間投与する。 <p>【小児 (0~17 歳)】</p> <p>推奨用量は次のとおり。</p> <table border="1" data-bbox="778 1193 1369 1480"> <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>引き続き</p> <ul style="list-style-type: none"> • Busilvex 投与後少なくとも 24 時間以上の間隔をあげ、50 mg/kg (体重) 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 (BuMel) 1 回投与する。 <p>Busilvex はシクロホスファミド又はメルファランの投与と造血幹細胞移植 (HPCT) の前に、4 日間連日、6 時間毎に 2 時間かけて静脈内投与 (計 16 回) により投与すべきで</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>ある。</p> <p>【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。</p> <p><u>Busilvex をフルダラビンと併用する場合 (FB) :</u></p> <p>【成人】</p> <ul style="list-style-type: none"> フルダラビンは 1 日 1 回 30 mg/m^2 を 5 日間連日、又は 40 mg/m^2 を 4 日間連日投与する。 Busilvex はフルダラビンを 2 又は 3 日間連日投与後、速やかに、3.2 mg/kg 1 日 1 回、3 時間かけて点滴静注する。 <p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>理想体重 (IBW) は以下の通り計算する。 男性の IBW (kg) = $50 + 0.91 \times (\text{身長[cm]} - 152)$</p>
--	--	--	--

		<p>女性の IBW (kg) = $45 + 0.91 \times (\text{身長[cm]} - 152)$</p> <p>調節された理想体重 (AIBW) は以下の通り計算する。 $AIBW = IBW + 0.25 \times (\text{実体重} - IBW)$</p> <p><i>小児集団</i> 追加でデータが入手できるまで、BMI (kg/m²) >30 である肥満の小児および青年への本剤の投与は推奨されない。</p> <p>【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。しかしブスルファンは尿に中等度排泄されるので、これらの患者では用量調整は推奨されない。しかし注意することが推奨される (SmPC 4.8 項および 5.2 項参照)。</p> <p>【肝障害患者】 Busilvex およびブスルファンは肝障害患者では試験されていない。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)。</p> <p>[投与方法] 本剤の取り扱いおよ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。ブスルファンの最終濃度が約 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。高用量のブスルファン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。</p>
--	--	---

		<p>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。成人および小児試験では、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 および 4.5 項参照）。</p> <p>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。</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	英国と同じ
	効能・効果	英国と同じ
	用法・用量	英国と同じ
	備考	
仏国	販売名（企業名）	英国と同じ
	効能・効果	英国と同じ
	用法・用量	英国と同じ
	備考	
加国	販売名（企業名）	BUSULFEX (Otsuka Canada Pharmaceutical Inc.)
	効能・効果	<p>ブスルフェクス静注は、他の化学療法剤/または放射線両方との併用において、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、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、骨髄異形性症候群の造血幹細胞移植の前治療として用いられる。</p> <p>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造血幹細胞移植が適応される。</p>
	用法・用量	<p>ブスルフェクスは 6 時間毎に 2 時間掛けて 4 日間連日、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。ブスルフェクス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痙攣薬を前投与すべきである。5-HT₃ クラスの制吐剤はブ</p>

			<p>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、又は前処置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、0.8mg/kgを骨髄移植あるいは末梢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 × (身長 - 152)。IBW (kg; 女性) = 45 + 0.91 × (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 × (実体重 - IBW)。シクロホスファミドは、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 時間掛けて、造血幹細胞移植の 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 時間以降にシクロホスファミドを投与すると安全性のベネフィットがある。</p>			
		備考				
豪州	販売名 (企業名)	Busulfex (Otsuka Australia Pharmaceutical Pty Ltd)				
	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	<p>[用量]</p> <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 × 4 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とおりである。</p> <table border="1" data-bbox="778 1872 1369 2011"> <tr> <td>実体重 (kg)</td> <td>ブスルフェクス用量 (mg/kg/日)</td> <td>全ブスルフェクス用量 (mg/kg)</td> </tr> </table>		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)
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
		<p>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日間連日投与する。それ以外に1回3時間かけて12時間ごとに1日2回、合計8回、又は6時間ごとに計16回投与することもできる。</p> <p>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。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。</p> <p>[投与方法]</p> <p>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。</p> <p>全ての患者に対して、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。</p> <p>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</p>			

			<p>れた。</p> <p>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。</p> <p><u>治療薬物モニタリング</u></p> <p>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）を達成するために、その後の用量調節の計算式は、以下のとおり。</p> $\text{調節された投与量(mg)} = \frac{\text{実投与量(mg)} \times \text{目標 AUC}(\mu\text{Mol}\cdot\text{minute})}{\text{実際の AUC}(\mu\text{Mol}\cdot\text{minute})}$ <p>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 $\mu\text{Mol}\cdot\text{minute}$ で、目標 AUC が 1125 $\mu\text{Mol}\cdot\text{minute}$ であった場合の投与量（mg）：</p> $\text{投与量(mg)} = \frac{50 \text{ mg} \times 1125 \mu\text{Mol}\cdot\text{minute}}{800 \mu\text{Mol}\cdot\text{minute}} = 70 \text{ mg}$ <p>正確な AUC 測定を保証するため、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。</p> <p>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。</p> <p>【肥満患者】</p> <p><u>成人</u></p> <p>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。</p>
--	--	--	--

		理想体重 (IBW) は以下の通り計算する。 男性の IBW (kg) = 50 + 0.91 × (身長[cm] - 152) 女性の IBW (kg) = 45 + 0.91 × (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 × (実体重 - IBW) <u>新生児, 小児及び青年</u> BMI (kg/m ²) >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無い。	
	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 みを、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 type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input 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	NCCN ガイドライン 中枢神経系腫瘍 Ver.1.2018
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	中枢神経原発リンパ腫の地固め療法のひとつとして、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が先頭に記載されている。大量化学療法レジメンとして、カルムスチン+チオテパおよびチオテパ+ブスルファン+シクロホスファミドが記載
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	ガイドラインに明記なし (チオテパ 250mg/m ² (day-9,-8,-7)、静注ブスルファン 3.2mg/kg (day-6,-5,-4)、シクロホスファミド 60mg/kg (day-3,-2) ; 根拠論文より)
		ガイドライン の根拠論文	Omuro 2015 DeFillip 2017
	備考	悪性リンパ腫に対する NCCN ガイドラインには、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の記載はあるがレジメンの記載なし。	
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 (または効能・ 効果に関連のあ 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>

Pubmedにて (lymphoma[Title/Abstract]) AND busulfan) AND autologous NOT (retrospective OR retrospectively) として検索して得られた 133 件 (2018年3月28日) より、静注ブスルファンを使用した前向き試験 22 件より、代表的な 5 件について下記に記載した。

1) 無作為化比較試験

該当なし。

※現在進行中の試験：仏 PRECIS 試験 (NCT00863460)、米 CALGB 51101 (NCT01511562)、欧州 IELSG-43 試験 (NCT02531841：カルムスチンが入手不能な施設のみ)

<海外における臨床試験等>

1) Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, Moskowitz CH, Matasar MJ, Kaley TJ, Gavrilovic IT, Nolan C, Pentsova E, Grommes CC, Panageas KS, Baser RE, Faivre G, Abrey LE, Sauter CS. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015 Feb 26;125(9):1403-10.

未治療中枢神経悪性リンパ腫患者を対象として、大量メソトレキセート療法を含む免疫化学療法を行い部分寛解以上となった患者に対し、チオテパ 250mg/m² (day-9,-8,-7)、静注ブスルファン 3.2mg/kg (day-6,-5,-4)、シクロホスファミド 60mg/kg (day-3,-2) による大量化学療法を行い、自家造血幹細胞移植を施行した。33 例が登録され、解析可能

であった32例中、26人(81%)に移植が施行された。年齢中央値は57歳(23-67歳)。移植施行例の完全81%、部分寛解3%であった。移植関連死亡は11.5%(計3例:ステイブンスジョンソン症候群1例、敗血症性ショック1例、自己GVHDによる慢性腸炎1例)と他の試験に比べて高率であった。全体での2年無イベント生存率79%、2年全生存率81%、移植施行例では2年無イベント生存率、2年全生存率とも81%と極めて良好な成績であった。未治療中枢神経悪性リンパ腫患者に対する自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法(チオテパ・ブスルファン・シクロホスファミド)法は、有効であると考えられた。

2) Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, Casasnovas O, Dupriez B, Souleau B, Taksin AL, Gisselbrecht C, Jaccard A, Omuro A, Sanson M, Janvier M, Kolb B, Zini JM, Leblond V; Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. 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(15):2512-8

再発難治中枢神経悪性リンパ腫患者43人を対象として、大量シタラビン+エトポシド療法を行った後、チオテパ250mg/m²(day-9,-8,-7)、経口ブスルファン10ml/kg/3日間または静注ブスルファン8mg/kg/3日間(day-6,-5,-4)、シクロホスファミド60mg/kg(day-3,-2)による大量化学療法を行い、自家造血幹細胞移植を施行した。20症例(47%)が化学療法に奏功した。奏効例のうち15例および不応例12例が自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を受けた。計27例中26例が大量化学療法後に完全寛解となった。全体の2年無イベント生存率は43%、2年全生存率は45%。大量化学療法群では2年無イベント生存率は58%、2年全生存率は69%と良好な結果であった。

3) Kebriaei P, Madden T, Kazerooni R, Wang X, Thall PF, Ledesma C, Nieto Y, Shpall EJ, Hosing C, Qazilbash M, Popat U, Khouri I, Champlin RE, Jones RB, Andersson BS. 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 (3):412-20.

治療困難な進行期リンパ系腫瘍に対して、静注ブスルファン130mg/m²(またはAUC of 5000 μM-min ± 12%)を4日間(day-6,-5,-4,-3) 1日1回3時間で投与、メルファラン70mg/m²を2日間投与(day-2,-1)し、自己末梢血幹細胞移植を施行した。102例(ホジキンリンパ腫49例、非ホジキンリンパ腫12例、多発性骨髄腫41例)が登録され、大量化学療法前に寛解であったのは13例(13%)のみであり、89例(87%)は非寛解であった。全奏効率は、ホジキンリンパ腫92%、非ホジキンリンパ腫75%、多発性骨髄腫58%。2年全生存率はホジキンリンパ腫85%、非ホジキンリンパ腫67%、多発性骨髄腫82%、2年無増悪生存率はホジキンリンパ腫57%、非ホジキンリンパ腫64%、多発性骨髄腫42%。通常の救済化学療法に奏功

しない予後不良のリンパ系腫瘍に対する成績として良好であり、ブスルファン・メルファランによる大量化学療法は有効であると考えられた。

4) Nieto Y, Thall P, Valdez B, Andersson B, Popat U, Anderlini P, Shpall EJ, Bassett R, Alousi A, Hosing C, Kebriaei P, Qazilbash M, Frazier E, Gulbis A, Chancoco C, Bashir Q, Ciurea S, Khouri I, Parmar S, Shah N, Worth L, Rondon G, Champlin R, Jones RB. High-Dose Infusional Gemcitabine Combined with Busulfan and Melphalan with Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with Refractory Lymphoid Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 (11):1677-86

静注ブスルファン+メルファランによる試験(前述4)の良好な結果をさらに改善するために治療困難な進行期リンパ系腫瘍に対して、大量ジェムシタビン投与および、静注ブスルファン AUC 4000 μ M-min (または 105mg/m²) を4日間 (day-8,-7,-6,-5) 1日1回3時間で投与、メルファラン 60mg/m² を2日間投与 (day-3,-2) し、自己末梢血幹細胞移植を施行する第 I/II 相試験を行った。ジェムシタビン投与について、毎日 (day-8,-7,-6,-5,-3,-2) および3回 (day-8,-6,-3) 投与は、初期容量にて用量制限毒性

(粘膜障害)に達したため中止され、2回投与 (day-8,-3)にて継続された。最大容量 (Level 9: 2775mg/m²) においても用量制限毒性に達しなかったため、2775mg/m² を最大耐容量とした。登録症例 133 例 (ホジキンリンパ腫 80 例、非ホジキンリンパ腫 46 例、多発性骨髄腫 7 例) であり、前レジメン中央値は3、初期治療抵抗性例は (ホジキンリンパ腫 63%、非ホジキンリンパ腫 45%) で、50%が PET 陽性であった。全奏効率は、ホジキンリンパ腫 87%、非ホジキンリンパ腫 100% (B 細胞性) 66% (T 細胞性)、多発性骨髄腫 71%。2 年全生存率はホジキンリンパ腫 72%、非ホジキンリンパ腫 89% (B 細胞性) 70% (T 細胞性)、多発性骨髄腫 43%、2 年無イベント生存率はホジキンリンパ腫 54%、非ホジキンリンパ腫 89% (B 細胞性) 60% (T 細胞性) 70%、多発性骨髄腫 43%であった。大量ジェムシタビン・ブスルファン・メルファランによる大量化学療法は、通常の救済化学療法に奏功しない予後不良のリンパ系腫瘍に対して極めて有効であった。

5) Kim JG, Sohn SK, Chae YS, Yang DH, Lee JJ, Kim HJ, Shin HJ, Jung JS, Kim WS, Kim DH, Suh C, Kim SJ, Eom HS, Bae SH. Multicenter study of intravenous busulfan, cyclophosphamide, and etoposide (i.v. Bu/Cy/E) as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2007 40(10):919-24.

再発難治または高リスク非ホジキンリンパ腫64例を対象として、静注ブスルファン (0.8mg/kg ×4/日 (day-6,-5,-4))、シクロホスファミド (50mg/kg day-3,-2)、エトポシド (400mg/m² day-5,-4) による大量化学療法を行ったあと、自家造血幹細胞移植を施行した。肝中心静脈閉塞症は4例に発症し、移植関連死亡は2例(3.1%)。3年無イベント生存率は70.1%、3年全生存率は72%であった。静注ブスルファン+シクロホスファミド+エトポ

シドによる自家造血幹細胞移植併用大量化学療法は耐容性良好で有効な治療と考えられた。

なお、中枢神経病変を標的とした場合、静注ブスルファンはチオテパとの併用が考慮されるが、前述1)のチオテパ+静注ブスルファン+シクロホスファミドの他に、チオテパ+静注ブスルファンが行われている。しかし、チオテパ+静注ブスルファンとしての前向き試験結果がないため、チオテパ+経口ブスルファンの第2相試験結果、およびチオテパ+静注ブスルファンの後ろ向き試験結果を以下に追記する。

6) Montemurro M, Kiefer T, Schüler F, Al-Ali HK, Wolf HH, Herbst R, Haas A, Helke K, Theilig A, Lotze C, Hirt C, Niederwieser D, Schwenke M, Krüger WH, Dölken G. 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 Apr;18(4):665-71.

未治療中枢神経悪性リンパ腫患者23人を対象として、大量メソトレキセート療法を行い部分寛解以上となった患者に対しチオテパ(10 mg/kg)を含む大量化学療法(ブスルファン16 mg/kg)を前治療として行い自家造血幹細胞移植を施行した。23人が登録され、16人に移植が施行された。全体で完全寛解70%、部分寛解が13%であった。2年無イベント生存率45%で、移植を施行した16人の2年無イベント生存率は56%であった。中枢神経悪性リンパ腫患者に対するブスルファンを含む大量化学療法は有効であると考えられた。

7) Choi MK, Kang ES, Kim DW, Ko YH, Seok H, Park JH, Pyo DH, Hoon Lim D, Kim SJ, Kim WS. 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

再発難治中枢神経悪性リンパ腫患者45例の結果を後方視的に解析した。救済化学療法を行った後、年齢、臓器機能などの理由で27例は大量化学療法が施行されなかった。18例に対して静注ブスルファン 3.2mg/kg (day -8,-7,-6,-5) チオテパ 5mg/kg (day -4,-3)による大量化学療法および自家末梢血幹細胞移植が行われた。自家移植施行例の無増悪生存中央値は19.5ヶ月と、未施行例の6.7ヶ月より有意に優れていた(p=0.023)が、全生存率では差がなかった。再発難治中枢神経悪性リンパ腫は極めて予後不良であり、チオテパ+静注ブスルファンによる自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法は有用と考えられた。

<日本における臨床試験等※>

- 1) 該当なし

※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) メタ・アナリシス：該当なし

2) 総説：Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. J Clin Oncol. 2017 ;35(21):2410-2418

自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法について

最近2つの試験において、地固め療法としての自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（いずれもチオテパを基盤とする）の有効性が示された（高い全奏効率；>90%、無増悪生存期間の延長；74ヶ月以上）。しかし、この治療は高齢者への適応はなく、臓器機能の保たれた症例に限られる。大量化学療法のレジメンとして、一般的にリンパ腫に用いられるカルムスチン+エトポシド+シタラビン+メルファランやシクロホスファミド+カルムスチン+エトポシドよりチオテパを含むレジメンは良い臨床成績を示している。

※大量化学療法レジメンとして、ブスルファンについて言及はなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1)

<日本における教科書等>

- 1)

(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) NCCN ガイドライン 中枢神経系腫瘍 Ver.1.2018 では、中枢神経原発リンパ腫の地固め療法のひとつとして、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が記載されている。大量化学療法レジメンとして、カルムスチン+チオテパおよびチオテパ+ブスルファン+シクロホスファミドがいずれもカテゴリー2A として記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本脳腫瘍学会の2016年版脳腫瘍診療ガイドラインでは、2008年発表までの4つの論文を根拠として「初発PCNSLに対する自家幹細胞移植(ASCT)併用大量化学療法(HDC)(主にチオテパを含むレジメン)は、現段階では一般臨床としては推奨されない。(推奨グレードC2)」とされ、自家移植を行う場合は臨床試験として行うべきと記載されている。

(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

静注ブスルファンを用いた自家造血幹細胞移植として、本邦より発表された論文はない。

なお、「DSP-1958（チオテパ）の薬物動態試験」および現在進行中の「DSP-1958の拡大治験」において、静注ブスルファン 0.8mg/kg ×4/日（day -8,-7,-6,-5）+チオテパ 200mg/m²（day -3,-2）による治療が行われており、そのデータが参照可能である。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 自家造血幹細胞移植の前治療として欧州他で承認され、また米国のガイドラインにて推奨されており、要望の効能・効果は妥当である。

<要望用法・用量について>

1) 日本において、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に対して承認されている用法・用量であり、妥当である。

<臨床的位置づけについて>

1) 中枢神経移行を考慮した自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法レジメンとして、カルムスチン+チオテパおよびチオテパ+ブスルファン+シクロホスファミドが NCCN ガイドラインに記載されている。静注用カルムスチンは本邦未承認であるが、他国でも入手が容易ではなく、現在進行中の IELSG-43 試験（NCT02531841）でもカルムスチンが使えない施設では、レジメン（カルムスチン 400 mg/m²（day -6）チオテパ 10mg/kg（day -5,-4））に代えて（静注ブスルファン 3.2mg/kg（day -8,-7）チオテパ 10mg/kg（day -5,-4）と静注ブスルファン+チオテパを行うこととなっている。また、65歳以上の高齢中枢神経原発リンパ腫を対象とした MARiTA 試験（EudraCT 2015-002305-11；進行中）の大量化学療法レジメンは、静注ブスルファン 3.2mg/kg（day -7,-6）チオテパ 5mg/kg（day -5,-4）である。昨年終了した治験「DSP-1958（チオテパ）の薬物動態試験」では、チオテパ+ブスルファン+シクロホスファミドの毒性、対象患者の年齢、使用経験を考慮し静注ブスルファン+チオテパを採用した。チオテパによる大量化学療法の併用薬剤として、静注用ブスルファンは必須の薬剤である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

実施すべき試験はない。

要望する効能・効果は既に欧州，加国，豪国で承認されており，米国ガイドライン等にも記載されている。国内においても「DSP-1958（チオテパ）の薬物動態試験」および現在進行中の「DSP-1958の拡大治験」が実施されており，国内の使用実態が参照可能であることから，新たな追加試験等の実施は必要ないと考える。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)

(1-8)

1. 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.
2. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(15):2512-8.
3. 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(3):412-20.
4. Nieto Y, Thall P, Valdez B, Andersson B, Popat U, Anderlini P, et al. High-dose infusional gemcitabine combined with busulfan and melphalan with autologous stem-cell transplantation in patients with refractory lymphoid malignancies. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(11):1677-86.
5. Kim JE, Lee DH, Yoo C, Kim S, Kim SW, Lee JS, et al. BEAM or BuCyE high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: a single center comparative analysis of efficacy and toxicity. *Leukemia*

research. 2011;35(2):183-7.

6. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2007;18(4):665-71.

7. 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. *International journal of hematology*. 2013;98(3):346-54.

8. Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(21):2410-8.