

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	大塚製薬株式会社	
	要望番号	Ⅲ-①-61
	成分名 (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
要望された医薬品	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	
要望内容	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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、「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」を追加する
	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) 小児に対しても、成人と同様の要望が提出されている。

希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数，推定方法についても記載する。）

約 2,800 人

<推定方法>

日本造血細胞移植学会の 24 年度 全国調査報告書（学会報告書；http://www.jshct.com/report_recent/）に基づき対象患者数を推定した。総移植件数が，調査項目により異なることから，「7.2 移植年疾患別移植件数（小児）」（表 7.2）及び「7.3 移植年疾患別移植件数（成人）」（表 7.3）から小児と成人の割合を算出し，「表 10.3 年報告書作成年における疾患大分類別のドナー・細胞ソース別の移植件数」（表 10.3）をもとに，移植件数を算出した。

表 7.2 及び表 7.3 から，成人と小児の移植件数の比率は 8:2 と推定され，表 10.2 によると 2011 年の総移植件数は，4,929 件（同種移植 3,395 件，自家移植 1,534 件）であった。なお，本剤の効用・効果が「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」であることから，同種造血幹細胞移植の本剤の対象患者数（移植件数）は約 3,400 件，一方，本剤の対象疾患であるユーイング肉腫ファミリー腫瘍，及び神経芽細胞腫の自家造血幹細胞移植の移植件数は，100 件未満と推察された。

以上をもとに，成人の患者数は，同種造血幹細胞移植件数 2,720 件（=3,400 件×80%），自家造血幹細胞移植については，本剤が使用可能な対象疾患が小児患者に多く，成人の割合が 20%程度，20 件（100 件×20%），合計約 2,800 件（2,720 件+20 件=2,740 件）と推定した。

なお，同学会のブスルフエクス長期予後調査から，ブスルファンを含む前治療レジメンの実施割合は約 35%であることから，年間 1,000 件程度の移植に本剤が用いられていると考えられた。

現在の国内の開発状況

- 現在開発中
〔 治験実施中 承認審査中 〕
 現在開発していない
〔 承認済み 国内開発中止 国内開発なし 〕
（特記事項等）

企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合, その <u>特段</u> の理由)
「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)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 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死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(致死的な疾患)」に該当すると考えた。 <p>2. 医療上の有用性</p> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 本剤の1日1回投与方法については、オーストラリア及び欧州では承認され、カナダではProduct Monographに代替投与レジメンとして記載されている。さらに、造血幹細胞移植の国際的な教科書であるThomas's Hematopoietic Cell Transplantation及び欧州の造血幹細胞移植の診療ガイドラインであるThe EBMT Handbookには、ブスルファンの静注製剤であるブスルフェクスは、1日1回投与が可能である旨の記載がある。これらのことから、欧米に

、分類した根拠について記載する。)	において標準的な投与方法と位置づけられており、国内においても有用性が期待できると考えている。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、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 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)	
	欧州 英国 独国 仏国	販売名 (企業名) 効能・効果 用法・用量

【成人】

-ブスルファンとして 0.8 mg/kg (BW) を 6 時間毎に 2 時間かけて 4 日間連続, 計 16 回点滴静注する。

-Busilvex 投与後少なくとも 24 時間以上の間隔をあけ, 60 mg/kg /日のシクロホスファミドを 2 日間投与する。

【小児 (0~17 歳)】

推奨用量は次のとおり。

実体重 [kg]	本剤投与量 [mg/kg]
<9	1.0
9~<16	1.2
16~23	1.1
>23~34	0.95
>34	0.8

引き続き

- 50 mg/kg (BW) 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。

Busilvex の16 回目の投与終了から少なくとも24 時間間隔をあけて開始すること。

【高齢者】

50 歳以上の患者では, Busilvex の用量調整なしに問題なく治療されている。しかし, 60 歳以上の患者に安全に Busilvex を使用するための情報は限られている。高齢の患者では 50 歳未満と同じ用量を使用すべきである。

Busilvex をフルダラビンと併用する場合 (FB) :

【成人】

- フルダラビンは 30 mg/m²を 5 日間連日, あるいは 40 mg/m² を 4 日間連日投与する。

- Busilvex はフルダラビンを 2 あるいは 3 日

			<p>間連日投与後，<u>速やかに，3.2 mg/kg 1 日 1 回，3 時間かけて点滴静注する。</u></p> <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>											
	備考													
<p>欧米等 6 各国での標準的使用状況 (欧米等 6 各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。)</p>	<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 checked="" type="checkbox"/> 豪州	<p>[欧米等 6 各国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">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）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)</td> </tr> <tr> <td>ガイドライン の根拠論文</td> </tr> <tr> <td>備考</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">英国</td> <td>ガイドライ ン名</td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> </tr> </tbody> </table>	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	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)	
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													
英国	ガイドライ ン名													
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)													

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇			

		所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験，薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等），検索結果，文献・成書等の選定理由の概略等>

Busulfan, Busulfex, Busilvex, busulfan, once daily, sigle daily,1日1回, ブスルフアン, ブスルフェクス, をキーワードに, JMEDplus, JAPICDOC, EMBASE™, MEDLINE, BIOSIS, DDF (ProQuestDIALOG) を用いて, 2015年2月15日時点で検索した結果, 149件の報告が抽出された。要望書に記載された文献, 学会報告, 症例報告以外に薬物動態試験10報(国内臨床試験1報), その他一般試験として海外臨床試験の12報が抽出された。その要旨の翻訳を以下に記載した。

要望書に記載された文献報告以外に, 無作為化比較試験の報告はなかった。

－薬物動態臨床試験－

- 1) Sato M., et al. Pharmacokinetics study of once - daily intravenous busulfan in conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation. Pharmacokinetics study of once-daily intravenous

busulfan in conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation 2015; Int J Hematol. DOI 10.1007/s12185-015-1756-6

- 対象患者：年齢の中央値 59 歳 (range: 20-65), 17/3 (男/女), 急性骨髄性白血病 (以下, AML) 8 例, 急性リンパ性白血病 (以下, ALL) 1 例, 骨髄異型性症候群 (以下, MDS) 6 例, その他 5 例 計 20 例
- 目的：日本人患者での静注ブスルファン (以下, ivBu) の 1 日 1 回投与の薬物動態 (以下, PK) プロファイルと安全性, 有効性を評価する。
- 方法
同種造血幹細胞移植 (以下, Allo-HSCT) 時の前治療レジメンに ivBu 3.2 mg/kg を 1 日 1 回, 3 時間以上かけて点滴静注し, 血液検体を ivBu 投与前, 3, 3.5, 7, 10 及び 24 時間後に採取した。

- 結果
AUC の中央値は, 5,272 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ (range: 3,458-6,232) であり, 以前に実施された 1 日 1 回の ivBu 試験, 及び 1 日 4 回投与の 1 日あたりの AUC と類似していた。
好中球での生着は全例に認められ, 移植後の中央値 25 日であったが, 感染症で 2 名が早期死亡した。Jones 基準による VOD の発生は認められなかった。AUC に関連した治療関連毒性は認められなかった。
ivBu の 1 日 1 回投与は安定な PK プロファイルをもち, 日本人患者で, 安全に実施された。

2) Fernandez HF, et al. Administering Intravenous Busulfan in a Twice-Daily or Daily Schedule to Patients with Advanced Hematologic Malignant Disease Undergoing Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2002; 8:486-492.

- 対象患者 (成人)：進行性悪性血液疾患患者 [非ホジキンリンパ腫 (以下, NHL), AML, 他] 計 12 例
- 目的：
造血幹細胞移植を受ける進行性悪性血液疾患において, 1 日用量 3.2 mg/kg の Bu を 1 日 2 回に分割静注, あるいは 1 日 1 回静注した場合の安全性と PK を検討した。
- 方法：
A 群 6 例に Bu 1.6 mg/kg を 12 時間ごとに 1 日 2 回, B 群 6 例に 3.2 mg/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。Bu 投与後, day-3~-2 に Cy (60 mg/kg/day) を投与し, 2 日後 (day 0) に末梢造血幹細胞移植 (自家移植 7 例, HLA 適合同種移植 5 例) を実施し, 同時に G-CSF (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.) の投与を開始した。絶対好中球数 (以下, ANC) $>500/\mu\text{L}$ および血小板数 $>20,000/\mu\text{L}$ の 3 連日達成をそれぞれ好中球, 血小板の生着と判定した。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、BuのPKパラメータ（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例が真菌性肺炎疑いにより，血液学的再構築を評価する前のday 21に多臓器不全で死亡した。またB群の1例はday 40に原因不明の突然死であった。残る症例でのANCの生着（ANC >500/ μ L）は中央値11日，血小板の生着（血小板数 > 20,000/ μ L）は中央値14日であった。重要なGrade III-IVの治療関連毒性は肝毒性（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），口内炎（1例），高血糖（1例），肺炎（1例）および敗血症（1例）であった。B群の1例が軽度の静脈閉塞性肝疾患を発症したが，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。クリアランス，半減期，最高血中濃度，AUCなどのPKパラメータ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示された。また薬物の蓄積も認められなかった。

投与スケジュールの変更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，造血幹細胞移植を受ける患者にとって安全でPKも再現可能かつ好ましいものであるものと思われた。

3) Geddes M, et al. High Busulfan Exposure Is Associated with Worse Outcomes in a Daily i.v. Busulfan and Fludarabine Allogeneic Transplant Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 220-228

● 対象患者：血液疾患 [AML, MDS,他] 計130例

● 目的：

Buの1日1回静注投与+Flu投与における，BuのAUCと患者の予後との関連を検討した。

● 方法：

患者にはBu {3.2 mg/kg (3時間かけて点滴静注), day -5 ~ -2} +Flu (50 mg/m², day -6 ~ -2)を投与した。急性白血病（以下，AL）患者51例に対しては，全身放射線照射（以下，TBI）200cGy×2回を移植前日または移植日に追加した。

● 結果：

血漿中濃度は，3.6倍[中央値 4,699 μ M·min (range; 2,184-7.794)]ばらついた。AUC >6,000 μ M·minの患者は，AUC \leq 6,000 μ M·minの患者より，12ヵ月 (38% vs 74%)，36ヵ月 (28% vs 68%, <0.001)で，低いOSであった。この効果は，スタンダードリスクとハイリスクの患者で認められ，ハザード比は3.2 (95% CI 1.7 - 6.3)であった。100日時点での非再発死亡（以下，NRM）率 (6% vs 19%) 及び3年時点でのPFS (PFS; 58% vs 16%) は，AUC \leq 6,000 μ M·minの患者で良好であった。

移植後 100 日時点の NRM) は低曝露 ($AUC \leq 6,000 \mu M \cdot min$) 群 (6%, 95% CI 3 - 12%) が高曝露 ($AUC > 6,000 \mu M \cdot min$) 群 (19%, 95% CI 5 - 40%) に比べて有意に低かった ($p = 0.002$)。3 年 PFS 率は低曝露群 (58%, 95% CI 47 - 67%) が高曝露群 (16%, 95% CI 3 - 38%) に比べて有意に高かった ($p < 0.001$)。

Bu の 1 日 1 回連日静注+Flu 投与における Bu の高曝露は予後不良と関連することが示唆された。

4) Kangarloo SB., et al. Development and Validation of a Test Dose Strategy for Once-Daily i.v. Busulfan: Importance of Fixed Infusion Rate Dosing. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 295 -301

- 対象患者 ; Allo-HSCT が施行される悪性腫瘍患者 335 例 (男 193 例, 18 - 66 歳, 診断 : AML 147 例, ALL 53 例, CML 13 例, CLL 23 例, NHL 23 例, MM 6 例, HD 7 例, MDS 30 例, 骨髄線維症 14 例, その他 20 例, 疾患の重複あり)

- 目的 :

骨髄破壊的移植レジメンにおける ivBu 1 日 1 回投与に関して, より少ない試験用量の PK に基づく治療用量を正確に予測すること。

- 方法 :

335 例に ivBU 3.2 mg/kg (3 時間かけて点滴静注) を 4 日間, Flu 50 mg/kg を 5 日間投与した。PK モニタリングは, Test Dose 実施時 (day -7) 及び ivBu 初回治療投与時 (day -5) に実施した。12 mg を 20 分, 0.8 mg/kg を 3 時間, 及び 0.8 mg/kg を 80 mg/h で投与するという 3 つの異なった Test dose スケジュールで PK モニタリングを実施した。

- 結果 :

Test dose の投与は, Day-7 に実施した。最初の 2 つのスケジュール (12 mg, 0.8 mg/kg を 3 時間) では, 治療投与時よりも試験投与時でクリアランスが有意に高かった。しかし, 試験用量および治療用量の Bu を同一速度 (0.8 mg/kg を 80 mg/h) で投与した場合, それぞれのクリアランスは同等であった。Bu の最初の治療投与時 (Day -5) の AUC (AUC-5) の予測値と実測値とに顕著な線形相関が認められた ($r^2 = 0.74$)。これら予測値の誤差は 98% の患者で $< 20\%$, 80% の患者で $< 10\%$ であった。

AUC -5 が $> 5500 \mu M \cdot min$ と予測された 24 例に対しては, 望ましい目標の ACU にするため, 最初の治療の Bu を減少した。調整された用量は, 20% 以内での減量であった。

ivBU 1 日 1 回投与の試験投与は, 試験用量と治療用量の投与速度が同一であれば治療用量を正確に予測できると考えられた。本アプローチは ivBu の有効血中濃度を確保するための目標投与量を予測できるとともに, 同薬剤の安全性および有効性を改善すると思われた。

5) Mamlouk K., et al. Modification of the Bu/Cy myeloablative regimen using daily parenteral busulfan: reduced toxicity without the need for pharmacokinetic monitoring. *Bone Marrow Transplantation*. 2005; 35 : 747-754

- 対象患者 : AL, CML, 他 計 56 例。

- 目的 :

末梢造血幹細胞移植 (PBSCT) 前治療でのブスルファン (Bu) 投与方法による副作用発現および PK の比較検討。

- 方法 :

A 群 20 例 [男 12 例, 女 8 例, 年齢中央値 48 (range 25 - 65) 歳: Bu 3.2 mg/kg (3 時間かけて点滴静注) を 1 日 1 回 × 4 日間静注, B 群 11 例 [男 6 例, 女 5 例, 年齢中央値 37 (range 18 - 52) 歳: Bu 0.8 mg/kg を 6 時間ごとに 4 日間計 16 回 (2 時間かけて点滴静注), C 群 25 例 [男 16 例, 女 9 例, 年齢中央値 39 (range 20 - 59) 歳] : Bu 1 mg/kg を 6 時間ごとに 4 日間計 16 回経口投与した。Bu 投与後, 全例に Cy 60 mg/kg を 1 日 1 回 2 日間静注し, PBSCT (day 0) を行った。

- 結果 :

A 群の Bu クリアランスの中央値は, 3.21 mL/min/kg, AUC の中央値は 4,071 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}$ であった。ivBu 1 日 1 回投与方法は, IBW $\leq +20\%$ の患者の AUC は高い予測性であった。より大きな IBW の患者では, 一様に予想した AUC よりも低い結果であった。神経毒性, 肝毒性, 血液学的生着及び 100 日時点での再発は, 3 群で同様であった。

Bu 3.2 mg/kg を 1 日 1 回 × 4 日間静注 + Cy は, 安全性, 利便性に優れ, PK モニタリングの必要がなく, 外来患者に有用な治療レジメンであると考えられる。

6) Perkins J B., et al. Maximally Tolerated Busulfan Systemic Exposure in Combination with Fludarabine as Conditioning before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18: 1099-1107.

- 対象患者 :

16-65 歳の HLA-A, B または C, および DRB1 8/8 または 7/8 適合したドナー, Karnofsky performance status $\geq 70\%$ で適切な臓器機能を有する悪性血液疾患患者 72 例

- 目的 :

造血幹細胞移植 (以下, HSCT) の Flu/Bu 前治療において, AUC を用いて, Flu 40mg/m² を 4 日間投与したときの Flu/Bu の最大耐用量を決定した。

- 方法:

前治療は Flu (40 mg/m², IV, day -6~-3) 投与後に Bu (IV, day -6~-3) を 1 日 1 回 4 日間投与し, 目標 AUC は, 6,000 (レベル 1), 7,500 (レベル 2), 9,000 μM·min (レベル 3) とした。Bu 用量は, レベル 1 では初回および第 2 回が 170 mg/m²/day で, その後の用量は初回の PK モデルにより調整した。レベル 2 および 3 での初回 Bu 用量は, レベル 1 のデータに基づき, 各 180 mg/m²/day, 220 mg/m²/day とした。

- 結果:

最終投与後の PK 解析の結果, 88%は目標 AUC の±10%以内を達成した。Bu の目標 AUC レベル別の患者数は, レベル 1 : 40 例, レベル 2 : 29 例, レベル 3 : 3 例であった。Bu の用量制限毒性は肝中心静脈閉塞性肝疾患/類洞閉塞症候群で, レベル 1 では発症しなかったが, レベル 2 では 29 例中 2 例 (7%), レベル 3 では 3 例全例(100%) に認めた。皮膚炎 (p<0.01) と肺毒性 (p=0.1) は高い AUC において増加した。レベル 2 (7,500 μM·min×4 日間) が最大耐用 AUC であった。Bu AUC の 6,000 から 7,500 μM·min への増量による非再発死亡率の上昇を示唆するデータはなかった。

7) Perkins J., et al. Pharmacokinetic targeting of i.v. BU with fludarabine as conditionin before hematopoietic cell transplant: the effect of first-dose area under the concentration time curve on transplant-related outcomes. Bone Marrow Transplant. 2011; 46 : 1418-1425.

- 対象患者 : 2004 年 7 月-2007 年 2 月に Flu/ivBu レジメンで前治療を受け Allo-HSCT を施行された AML, MDS/MPS, NHL HD, CML, CLL, その他 計 145 例

- 目的:

Flu と ivBu で移植前治療を受けた 145 例の患者で ivBu の PK ターゲティングを実施した。

- 方法:

Flu は 40 mg/m², 1 日 1 回 4 日間, 静注し, 引き続き Bu を 1 日 1 回静脈内投与した。

- 結果:

92 例 (63%) では, ivBu130 mg/m² を 1 日 1 回投与で 1 日目と 2 日目を投与し, 3 日目と 4 日目では 4 日間を通して 1 日平均の AUC が 5,300 μM·min になるよう用量調整された。残り 53 例では, 初回投与の AUC がターゲット範囲であり調整は不用であった。

初回投与の AUC, 最高血中濃度およびクリアランスは年齢, 人種, PS または造血幹細胞移植予後予測指標と相関はみられなかった。女性は男性より高いクリアランスであった (中央値 2.9 vs 2.5 mL/min/kg: p = 0.001)。ivBu の毒性は, 初回投与の AUC あるいはその他の PK パラメータとの関

連性はみられなかった。ivBu の初回投与 AUC は、NRM あるいは生存との関連性はみられなかったが、より高い AUC は再発の予後予測因子であった。用量調節を行ったために、初回 AUC が高値であった患者の毒性リスクや NRM が増大しなかったと考えられた。Bu の PK ターゲティングは、幅広い患者さんで移植前に最適な Bu 量を曝露させるための簡便、安全および効果的な方法であることが示唆された。

8) Russell A J., et al., Establishing a Target Exposure for Once-Daily Intravenous Busulfan Given with Fludarabine and Thymoglobulin before Allogeneic Transplantation. Biol of Blood Marrow Transplant. 2013; 19:1381-1386

● 対象患者：

Flu/ivBu レジメンで ivBu の TDM (AUC <6,000 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$) が施行され造血幹細胞移植を受けた造血器腫瘍の成人患者 158 例

● 目的：

Bu の最適な目標治療域を求めるために、158 例の様々な造血器腫瘍患者における ivBu 投与時の AUC を検討した。

● 方法：

Flu は $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ を day -6~-2 に、ivBu は $3.2 \text{ mg}/\text{kg}$ を day -5~-2 に投与された。GVHD 予防はメトトレキサート、シクロスポリン (以下, CsA) および ATG を用いた。

● 結果：

ivBu 曝露量の中央値 $4,439 \mu\text{M}\cdot\text{min}$ 以下の患者では Grade II-IV の急性 GVHD のリスクが増加した (HR = 2.30, 95%CI: 1.19 - 4.49, $p = 0.014$)。Bu の曝露量の最高と最低 (下限の AUC が $3,814 \mu\text{M}\cdot\text{min}$, 上限が $4,993 \mu\text{M}\cdot\text{min}$) からはずれた患者では、NRM のリスクが増加し (SHR = 3.32, 95%CI: 1.46 - 7.54, $p = 0.004$) , DFS (HR = 1.81, 95%CI: 1.09 - 2.99, $p = 0.021$) および OS (HR = 1.94, 95%CI: 1.12 - 3.37, $p = 0.018$) も増悪した。Bu 曝露量が $4,440$ と $4,993 \mu\text{M}\cdot\text{min}$ の間が、NRM および急性 GVHD のリスクが最も低かった。

9) Shaughnessy P., et al. Phase I and Pharmacokinetic study of Once-Daily Dosing of Intravenously Administrated Busulfan in the Setting of a Reduced-Intensity Preparative Regimen and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation as Immunotherapy for Renal Cell Carcinoma 2006; 171: 161-165

● 対象患者：転移性腎細胞がんで同種幹細胞移植を施行された 7 例

● 目的：

転移性腎細胞がんの免疫治療としての強度減弱前治療と HLA 一致同胞

ドナーからの同種造血幹細胞移植における静注ブスルファン (ivBu) の 1 日 1 回の臨床第 1 相および PK 試験を実施。

- 方法：

前治療レジメンは, ivBu (3.2 mg/kg, 1 回 3 時間の点滴静注, 1 日 1 回, day -10, -9) および Flu (30 mg/m², 1 日 1 回, day -7~-2), ウマ抗胸腺免疫グロブリン (15 mg/kg, 1 日 1 回, day -5~-2) であった。投与量は理想体重の >20% の場合は補正体重 [理想体重 + 25% (実体重 - 理想体重)] を用いた。採血は, ivBu 投与開始後 0.5, 1, 1.5, 3, 3.25, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, 16 および 24 時間に行った。血漿中 Bu 濃度は HPLC 法によって測定された。毒性の程度は WHO 規準で評価された。

- 結果：

症例の年齢中央値は 55 (range 47 - 62) 歳。初回投与の ivBu の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) および半減期はそれぞれ 6,253 (range, 5,036 - 7,482) μM·min および 3.37 (range; 2.54 - 4.00) 時間であった。AUC は, 総投与量が同じ ivBu 1 日 4 回投与の予測 AUC より高値であった。3 例が VOD に合致し, 1 例は多臓器不全により day13 に死亡した。痙攣は認められなかった。本試験は, 強度減弱レジメンで予想されるレジメン関連毒性より強い毒性がみられたために中止となった。

今回の前治療レジメンは, 転移性腎細胞がん患者ではレジメン関連毒性が強く忍容性が認められなかった。

10) Williams B C., et al. Dose Modification Protocol Using Intravenous Busulfan (Busulfex) and Cyclophosphamide Followed by Autologous or Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Hematologic Malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2004; 10 : 614 -623

- 対象患者：血液悪性疾患 (NHL, AML, 他) 計 21 例

- 目的：

幹細胞移植前治療としての ivBu 1 日 1 回 + 高用量 Cy による 5 つのコホートでの用量調節の安全性と毒性を評価した。

- 方法：

血液悪性腫瘍の 21 例の成人患者が評価された。ivBu の最終投与後 6 時間以降に Cy (60 mg/kg/day, day -3~-2) を併用した。11 例に自家移植, 10 例に HLA 一致同胞ドナーから同種移植が実施された。コホート 1 では, iv Bu 1.6 mg/kg を 12 時間ごとに 4 回投与後, 0.8 mg/kg を 6 時間毎に 12 回投与し, コホート 2 では, Bu 1.6 mg/kg を 12 時間ごとに 4 回投与後, 0.8 mg/kg を 6 時間毎に 8 回投与し, コホート 3 では, Bu 3.2 mg/kg を 1 回, そして 1.6 mg/kg を 12 時間毎に 2 回, さらに 0.8 mg/kg を 6 時間毎に 8 回, コホート 4 では, 3.2 mg/kg を 24 時間ごとに 2 回投与後, 0.8 mg/kg

を6時間毎に8回投与し、コホート5では、3.2 mg/kgを24時間ごとに4回投与した。全てのコホートでivBuはDay-7からDay-4に投与され、少なくともBu投与後6時間以降にCy 60 mg/kgをDay-3と-2の2日間投与された。ivBuの初回および最終投与時に採血し、BuのPKを解析した。

● 結果：

Day 30の時点で全例が生存し、中央値Day 14に生着が認められた。好中球生着を早めるためにG-CSFを3例に投与した。5例にgrade3あるいは4の毒性を認めた。4例に肝異常、3例に肝中心静脈閉塞性肝疾患（以下、VOD）のエビデンスを認めた。AUC >6,000 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ となった5群の2例ではVODが生検にて確認された。AUCのばらつきが患者間および群間に認められたが、Bu半減期、分布容積、クリアランス、用量調整AUCに患者間で有意差はなかった。さらに、各患者の初回および最終投与時におけるBu動態はばらつきが少なく、これは個々の患者におけるBuの体内動態の安定性を反映していると考えられた。

自家または同種幹細胞移植前治療としてのivBu (3.2 mg/kg/24時間 × 4回) + Cyは過度の毒性をもたらす可能性がある。

<海外の臨床試験等>

11) Andersson BS, et al. Clofarabine ± Fludarabine with Once Daily i.v. Busulfan as Pretransplant Conditioning Therapy for Advanced Myeloid Leukemia and MDS. *Bio Blood Marrow Transplant.* 2011; 17: 893-900.

- 対象患者： Allo-HSCT前の進行期の骨髄性白血病患者（AML, CML）計51例を対象とした。
- 目的： ivBuとFluの併用レジメンはAML/MDSの毒性減弱前治療レジメンとして安全であるが、移植後の白血病の再発はまだ問題である。移植前治療レジメンの抗白血病効果を増強するために、Fluをクロファラビン（以下、Clo）に変更し、これら核酸アナログ単独またはBu併用による相互作用を、Bu抵抗性ヒト細胞株を用いたin vitroの結果を基に、Allo-HSCT前治療としてCloを含む4群の骨髄性白血病に対する治療効果を評価した。

● 方法：

in vitro 試験：

ヒトKBM3 AML細胞株由来のBu抵抗性細胞株（KBM3/Bu250）を用いた。Clo (Clolar®, Genzyme Corporation, Cambridge, MA), Flu (Sigma-Aldrich, St.Louis, MO)およびBu (Sigma-Aldrich)を、DMSOに溶解した。細胞毒性の評価はMTTアッセイで行い、IC₅₀を算出した。また、アポトーシスや細胞周期も評価した。

臨床試験：

被験者を以下の4群にランダム化した。治療群 I : Flu 30 mg/m²/day + Clo 10 mg/m²/day, 治療群 II : Flu 20 mg/m²/day + Clo 20 mg/m²/day, 治療群 III : Flu 10 mg/m²/day + Clo 30 mg/m²/day, 治療群 IV : Clo 単独 40 mg/m²/day。核酸アナログは1時間の点滴静注により, Bu は1日当りの目標 AUC が 6000 μM・min ± 10%になるように投与量を調整し, 3時間の点滴静注により, それぞれ1日1回4日間 (day -6~-3) 投与した。51例が最小フォロー期間100日超で登録された。毒性, 生着, キメリズム, OS率, EFS率, PFS率を評価した。

● 結果：

in vitro 試験：

Clo ± Flu は顕著な相乗的殺細胞効果を示し, Flu+Clo に Bu を併用すると, さらに相乗効果が増強することを見出した。

臨床試験：

男性 32 例, 女性 19 例, 年齢中央値 45 (range 6 - 59) 歳であった。9 例が CML, (急性転化: 2 例, 第 2 移行期: 3 例, チロシンキナーゼ阻害剤抵抗性で第 1 慢性期: 4 例) であった。42 例が AML [導入療法失敗: 14 例, 初回化学療法抵抗性再発: 8 例, 無治療再発: 7 例, 第二回以降再発: 3 例, 第二寛解期 (以下, CR): 4 例, 血小板回復なしの第二寛解期 (以下, CRp) : 3 例, 高リスク第一寛解期: 2 例] であり, 1 例のみが第一 CRp であった。移植片対宿主拒絶反応病 (以下, GVHD) 予防はタクロリムスおよび短期メトトレキサートで行い, 非血縁あるいは HLA 一抗原不適合の患者には低用量ウサギ抗胸腺細胞グロブリン [以下, ATG (Thymoglobulin®)] を追加した。生着は全例でみられた。41 例が移植時に活動性の白血病であり, 35 例が完全寛解 (85%) であった。AML 20/42 例および CML 5/9 例が生存し, OS の中央値は 23 カ月であった。移植 100 日後の骨髄と末梢血 (T 細胞) のキメリズムは, 低用量 Clo 群 (I, II 群) および高用量 Clo 群 (III, IV 群) どちらもドナー由来 DNA100% の中央値を示した。二次生着不全は認めなかった。最初の 100 日で 1 例が肺炎, 1 例が肝臓の GVHD で死亡した。

12) 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: 672-684.

● 対象患者：AML, MDS 計 215 例

● 目的：

Allo-HSCT の前治療において, ivBu, 1 日 1 回投与との併用薬を Cy の

代わりに Flu にすることで、抗腫瘍効果を保ちつつ安全性が向上するかを検討した。

● 方法：

67 例で Bu /Cy2 レジメンを、148 例で Flu/Bu (130mg/m²) レジメンを施行したが、これらの割り付けはランダム化していなかったため、アウトカムの比較においてはベイジアン解析を利用した。アウトカムに影響を及ぼす可能性のあるサポータティブケアや未同定の因子を考慮するために、同時期 (1997 年~2004 年) にメルファラン (以下, Mel) と Flu による前治療 (Flu/Mel) を受けた AML 患者 78 例の成績も利用した。

● 結果：

両群における患者背景は Flu/Bu 群において有意に高齢であり (46 歳対 39 歳, p<0.01), より非血縁ドナーが多く (47.3% vs 20.9%, p<0.0003), また観察期間中央値が短かった (39.7 カ月対 74.6 カ月)。この Flu/Mel を受けた患者の予後は芳しいものではなかったため、移植施行時期の違いは Flu/Bu 群の予後改善に大きく寄与していないと考えられた。初回寛解期に Flu/Bu レジメンで移植した患者の 3 年生存率は 78%, EFS 率は 74% であり, 41 歳未満の患者の場合, 3 年 EFS 率は 83% であった。これらの成績は Bu/Cy±ATG レジメンを Flu/Bu±ATG で置き換えが妥当であることを支持している。

13) Hong M., et al. Idarubicin-intensified BUCY2 regimens may lower relapse rate and improve survival in patients undergoing allo-SCT for high-risk hematological malignancies: a retrospective analysis. Bone Marrow Transplant. 2012; 47: 196-202.

● 対象患者：AML, ALL, 他, 計 94 例

● 目的：

Bu/Cy2 にイダルビシン (以下, Ida) を加えた強化レジメンまたは Bu/Cy2 レジメンで allo-PBSCT を施行された高リスク造血器腫瘍患者 94 例の後方視的解析を実施した。

● 方法：

allo-PBSCT を施行された高リスク AML, ALL, 混合型白血病, CML, NHL, または MDS 患者 94 例を対象とした。Ida-Bu/Cy2 群は 53 例で, Ida 15 mg/m² を 1 日 1 回持続静注 (day-11~-9) 後, Bu 3.2 mg/kg を 1 日 2 分割して静注 (day -6 ~ -4), 続いて Cy は 1.8 g/m²/day を 1 日 1 回静注 (day -3 ~ -2) した。Bu/Cy2 群は 41 例で, hydroxycarbamide 80 mg/kg を経口投与 (day -9), cytarabine 2 g/m² を静注 (day -8) 後, Bu (3.2 mg/kg を 1 日 2 分割して静注 (day -7~-5), Cy 1.8 g/m² を静注 (day -4 ~ -3), semustine (Me-CCNU) 250 mg/m² を経口投与 (day -2) した。

● 結果：

Ida-Bu/Cy2 群と Bu/Cy 群の再発率は、それぞれ 18.9%および 39% ($p = 0.030$) であった。治療関連死亡率 (TRM) は、両群間で有意差がなかった。2 年後の累積 OS 率および DFS 率は、Ida-Bu/Cy, Bu/Cy2 それぞれ 65.3% vs 46.8% ($p = 0.038$) および 63.5% vs 43.4% ($p = 0.025$) であった。多変量解析では、Ida-Bu/Cy2 レジメンおよび限局型慢性移植片対宿主拒絶反応 (GVHD) の二つのみが、生存率の改善および再発率の低減をもたらす因子であった。

高リスク造血器腫瘍患者の移植前治療レジメンとして、Ida-Bu/Cy2 が Bu/Cy2 の代替となり得ることが示唆された。

14) Horwitz ME., et al. Myeloablative Intravenous Busulfan/Fludarabine Conditioning Does Not Facilitate Reliable Engraftment of Dual Umbilical Cord Blood Grafts in Adult Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001; 14: 591-594.

- 対象患者：男 6 例，女 4 例，21～54 歳，AML 4 例，MDS 4 例，CML2 例計 10 例

- 目的：

末梢血幹細胞移植(以下，CBSCT) の前治療として iv Bu + Flu の同時および連続投与の有効性について検討した。

- 方法：

ivBu (130 mg/m²/day×4 日) + Flu (40 mg/m²day×4 日)を、連続(ivBu : day-5~-2, Flu : day-9~-6), または同時 (day-5~-2)投与後，2 種の臍帯血を移植した。GVHD 予防としてタクロリムス+ミコフェノール酸モフェチルを投与した。

- 結果

凍結保存総有核細胞数中央値は患者体重あたり 3.6×10⁷/kg (range 2.8 - 4.5×10⁷/kg) であった。ドナー由来好中球の回復は 10 例中 2 例にしか認められず，生着不全中止基準により早期の試験中止を行った。

ivBu の 1 日 1 回静注投与+Flu による骨髄破壊的前治療は，HLA 部分一致の 2 種の臍帯血の生着を得るには免疫抑制が不十分であると思われた。

15) Kebriaei P., et al. Clofarabine Combined with Busulfan provides Excellent Disease Control in Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 1819 - 1826 (2012)

- 対象患者：

ALL 51 例。齢中央値 36 (range 20 - 64) 歳，24 例は HLA 適合同胞ドナー，2 例は同系ドナー，25 例は HLA 適合非血縁ドナーより幹細胞の提供を

受けた。ALLの病期は第一寛解期が30例、第二寛解期が13例、非寛解期が8例であった。半数以上の症例で高リスクの細胞遺伝学的プロファイルを有しており、17例でt(9;22)、3例でt(4;11)、7例で複雑な異常を呈していた。

- 目的：

ALL患者へのAllo-HSCTにおいて、CloとivBuによる前治療について、安全性と疾患コントロールを検討した。

- 方法：

Cloは40 mg/m²で1日1回投与し、続いてPKデータに基づいて用量設定したBuを1日1回3時間以上かけて4日間静注投与した。HSCTはその2日後に実施した。Buの用量は前治療開始48時間前に32 mg/m²で試験投与して決定したクリアランスに基づいて定めた。目標AUC値は60歳未満の患者では5500 μM・min、60歳以上の患者では4000 μM・minとした。

- 結果：

このレジメンは忍容性が良好で、移植後100日までの非再発死亡率は6%であった。生存患者における観察期間中央値が14 (range 6 - 28)カ月時点での成績として、移植後一年のOS率、DFS率、NRM率は、それぞれ67% (95% CI, 55 - 83%)、54% (95% CI 41-71%)、32% (95% CI 16 - 45%)であった。第一寛解期でAllo-HSCTを実施した患者では、それぞれ74%、64%、25%であった。

CloとBuによる前治療は、疾患コントロールに有効であり、一方で好ましい安全性プロファイルを有していることが示唆された。

16) Kourashy EL S., et al. Influence of comorbidities on transplant outcomes in patients aged 50 years or more after myeloablative conditioning incorporating fludarabine, BU and ATG. Blood Marrow Transplant. 2011; 46: 1077-1083

- 対象患者：

1999年5月-2008年8月までにFlu + ivBu + 全身放射線照射 (TBI) レジメンで移植前治療し、同種造血幹細胞移植を施行した年齢50 - 66歳の造血器腫瘍 (AML, ALL, 他) 207症例

- 目的：

第一目的は、造血幹細胞移植予後予測指標 (HCT-CI) が、Flu + ivBu レジメンでの前治療後に同種移植された50歳以上の高齢患者における予後予測因子であるかを証明すること。第二目的は、高齢の合併症の有無で、骨髄非破壊的 (non-MA) または強度減弱 (RIC) レジメンの選択が担保されるかどうかを決定することであった。

- 方法：

前治療レジメンは、Flu (50 mg/m², day -6~-2), ivBu (3.2 mg/kg/day, day -5~-2), 90 例に TBI (200 cGy × 2, day -1 または day 0) も追加した。移植片対宿主拒絶反応 (GVHD) の予防にはシクロスポリン, メトトレキサート, およびウサギ抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG, 総量 4.5 mg/kg) を投与した。評価項目は, 移植後 3 年からの再発, 治療関連死亡率 (TRM), DFS 率, および OS 率であった。HCT-CI スコアの解析は, スコア 0 (117 例) と 1 以上 (90 例) の 2 群で行った。

- 結果 :

HCT-CI スコア 0 と 1 の 2 群で比較すると, 5 年 OS はそれぞれ 39% vs 54% (p = 0.008), DFS は, 38% vs 49% (p = 0.03), TRM は, 39% vs 19% (p = 0.003), 再発率は, 36% vs 39% p = ns) であった。多変量解析では, TRM に対する HCT-CI スコアの影響を抽出した (サブハザード比 = 2.29; 95%信頼区間 = 1.29 - 4.08; p = 0.005)。

今回のレジメンでは HCT-CI スコアによって評価される合併症が TRM に強く影響することが明らかとなり, 従来 of 年齢のみを指標にしたリスク評価を見直す必要がある。

17) Lee S-C, et al. Excessive toxicity of once daily i.v. BU, melphalan and thiotepa followed by auto SCT on patients with non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplantation 2010; 45: 801-802

- 対象患者 : NHL 13 例

- 目的 :

高リスクまたは再発 NHL に対する自家末梢造血幹細胞移植 (PBSCT) における 1 日 1 回静注ブスルファン (ivBu) + メルファラン + チオテパによる前治療レジメンの有効性および安全性について検討。

- 方法 :

2008 年 3 月-12 月に Soonchunhyang University Hospital 他 2 施設で, 再発またはサルベージ化学療法に感受性の原発難治性 NHL または化学療法感受性高リスク NHL の患者 13 例 (男 4 女 9, 29 - 60 歳) に 1 日 1 回 ivBu + メルファラン + チオテパによる前治療後自家 PBSCT を施行した。

- 結果 :

1 例で好中球数および血小板数が回復せず, day 30 に再発した。また 1 例で血小板数が回復せずに敗血症により day 74 に死亡した。残りの症例は PBSCT 後 ANC >500/mm³ に中央値 10 日, 血小板数 >20,000/mm³ に中央値 20 日に達した。Grade 3/4 のレジメン関連毒性は 9/13 例 (69.2%) に認められ, 主に粘膜炎, 消化器および肝毒性であった。6 例 (46%) に静脈閉塞性肝疾患 (重症 1 例), 3 例に感染症を認めた。観察期間中央値 312 日において 4 例が CR 後再発した。

1 日 1 回 ivBu + Mel + チオテパによる前治療レジメンは他の前治療レジ

メンと同等の有効性を認めたが、毒性が強いと考えられ、当該施設では本プロトコールを中止した。

18) LeMaistre J. A., et al. Once daily busulfan cyclophosphamide is well tolerated and effective as a preparative regimen for allogenic hematopoietic stem cell taransplat. J Oncol Pharma Practice 2011; 18: 17-22

- 対象患者：造血器腫瘍患者 102 例

- 目的：

1 日 1 回の ivBu + Cy, 全身放射線照射(TBI) を使用した症例の後ろ向き解析。

- 方法：

ivBu の 1 日 1 回 3.2 mg/kg で 4 日間の静脈内投与と、これに続けて Cy を 1 日 1 回 60 mg/kg で 2 日間の静脈内投与を 42 例 (Bu/Cy 群) に実施した。60 例では, Cy の 1 日 1 回 60 mg/kg で 2 日間の静脈内投与と, TBI 1,200 cGy の 3 日間にわたる分割照射を実施した (Cy/TBI 群)。

- 結果：

VOD の発現は Bu/Cy 群で 2 例確認されたが, Cy/TBI 群では確認されなかった。Bu/Cy 群は, Cy/TBI 群と比較して, 移植後 100 日時点までの移植関連死亡 (TRM) が少なく ($p = 0.047$), 移植後 1 年時点の生存率が有意に高かった ($p = 0.01$)。

今回の成績から 1 日 1 回投与の ivBu と Cy による前治療とその後の同種移植は, 忍容性が良好で TRM が少なく臨床予後が良好であることが示された。

19) Russell J A., et al. The Addition of 400 cGY Total Body Irradiation to a Regimen Incorporating Once-Daily Intravenous Busulfan, ludarabine, and Antithymocyte Globulin Reduces Relapse without Affecting Nonrelapse Mortality in Acute Myelogenous Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16 : 509-514

- 対象患者：AML 179 例。

- 目的及び結果：

同種造血幹細胞移植 (HSCT)前治療に Flu/Bu /ウサギ抗胸腺細胞グロブリン (ATG) + TBI レジメンと Flu/Bu/ATG レジメンを用いた AML 患者成績を比較検討した。

- 方法：

前治療として 90 例 (非 TBI 群;男 45, 16 - 65 歳) には Flu(50 mg/m², day -6~-2) + ivBu (3.2 mg/kg, day-5~-2) + ウサギ ATG (総投与量 4.5 mg/kg, 分割して 3 日間), 89 例 (TBI 群;男 47, 18 - 66 歳) には Flu +ivBu+

ウサギ ATG + TBI (200 cGy×2, day -1 または 0) が投与され、その後、All-PBSCT または骨髄移植 (BMT) が施行された。

- 結果

生存例の観察期間中央値は非 TBI 群 80 カ月、TBI 群 31 カ月であった。両群の 3 年 NRM に差は認められなかったが、TBI 群では再発が有意に減少した [ハザード比 (HR):0.29, 95%信頼区間 (CI): 0.15 - 0.54, p = 0.0001]。TBI 群は非 TBI 群よりも OS (HR:0.50, 95%CI:0.3 - 0.84, p = 0.009) および DFS (HR:0.43, 95%CI:0.26 - 0.72, p = 0.001) が良好であった。

AML の Allo-HSCT における前治療レジメンの強度の重要性が確認された。AML における静注 Bu (連日) + Flu + TBI (400 cGy) + ATG は抗白血病活性を有する忍容性の良好な前治療レジメンであり、他の従来 of 骨髄破壊的な前治療レジメンと比べて遜色がないと考えられた。

20) Russell A J., et al. Allogeneic Transplantation for Adult Acute Leukemia in First and Second Remission with a Novel Regimen Incorporating Daily Intravenous Busulfan, Fludarabine, 400 CGY Total-Body Irradiation, and Thymoglobulin. Biol Blood Marrow Transplant. 2007; 13 : 814-821

- 対象患者 : AML , ALL 計 64 例

- 目的 :

第 1 および第 2 寛解期 (CR1 および CR2) の AML ならびに ALL における静注ブスルファン (ivBu), フルダラビン (Flu), TBI, 抗胸腺細胞グロブリン (ATG) を用いた Allo-HSCT の有効性の検討。

- 方法 :

ivBu (3.2 mg/kg/day, day -5~-2)+Flu (50 mg/m², day -6~-2) + TBI (200 cGy×2, day -1~0) による前治療後、31 例に HLA 一致血縁者ドナー (MRD) , 33 例に HLA 一致非血縁者および HLA 不一致血縁者ドナー (AD) からの同種末梢造血幹細胞移植または血液骨髄移植を施行した。移植片対宿主病 (GVHD) 予防にはメトトレキサート (MTX) + Cy + ウサギ ATG を用いた。

- 結果 :

MRD31 例および AD33 例の Allo-SCT 例における Gade II-IV の急性 GVHD 発症率はそれぞれ 11 ± 6%, 35 ± 9% (p=0.47), Grade III-IV の急性 GVHD 発症率は 0%, 10 ± 6% (p=0.09), 慢性 GVHD 発症率は 40 ± 9%, 66 ± 9% (p=NS) であった。全 TRM は 3 ± 2% であった。3 年時点での DFS, 及び OS は、AML (36 例) では同じ 83% ± 6%, ALL (28 例) ではそれぞれ 65 ± 10%, 78 ± 8% であった。MRD の移植での 77 ± 9%, OS は 87 ± 6%, AD の移植ではそれぞれ、71 ± 8%, 74 ± 8% であっ

た。高リスクな特徴のある患者 (42 例) とない患者 (22 例) の OS はそれぞれ 100%, 71 ± 7% (p=0.007), DFS は 88 ± 8%, 68 ± 7% (p=0.04) であった。

本レジメンの忍容性は比較的良好と思われた。また, MRD および AD からの HSCT 例における最終的なアウトカムは同等であったことから, 本レジメンは従来の骨髄破壊的前治療レジメンの妥当な代替法となる可能性がある。

21) Russell A J., et al. Transplantation from Matched Siblings Using Once-Daily Intravenous Busulfan/Fludarabine with Thymoglobulin: A Myeloablative Regimen with Low Nonrelapse Mortality in All But Older Patients with High-Risk Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14 : 888-895

● 対象患者 : 血液悪性腫瘍 (AML, ALL, 他) 計 200 例。

● 目的 :

Flu +iv Bu (1 日 1 回) を含む骨髄破壊的前治療後に HLA 一致同胞 (以下, MSD) からの Allo-HSCT を施行され, GVHD 予防として MTX + シクロスポリン + ATG が投与された患者における転帰と年齢および疾患のリスクの影響について検討。

● 方法 :

前治療レジメンは Flu (50 mg/m², day -6~-2)+Bu (3.2 mg/kg/day, day -5 ~-2, i.v.) で, AL の 46 例にはさらに TBI (200 cGy×2, day -1 または 0) を追加した。急性 GVHD 予防としてシクロスポリン (血中濃度を 150 - 400µmol/L に維持) +MTX (15 mg/m², day 1, 10 mg/m², day 3, 6, 11) , 葉酸 (5 mg) を各 MTX 投与後 24 時間に投与を開始し, 6 時間毎に次投与の 12 時間前まで投与した。全例にウサギ ATG (計 4.5 mg/kg, day -2~0) を投与した。

● 結果 :

5 年 NRM 率, および生存率は低リスク (AL CR1/CR2, CML CP1) 患者の ≤45 歳 (54 例) では, それぞれ 4%, 76%, >45 歳 (31 例) では 6%, 83%, また, 高リスク患者では ≤45 歳 (40 例) で 6%, 64%, >45 歳 (75 例) では 27%, 37% であった。若者 (40 例), 成人 (75 例) の高リスクの NRM は 6%, 27% (p=0.04), OS は 64%, 37% (p=0.47) であった。高リスクの診断の不均衡を補正するために, 高リスクの ≤45 歳の各 17 例を診断, ステージの詳細, 他の危険因子により >45 歳の 2 例と一致させるペアマッチド解析を行ったところ, ≤45 歳と >45 歳の生存率はそれぞれ 70% vs 37% (p=0.02), NRM は 0% vs 34% (p=0.02) であった。>45 歳の高リスク患者の転帰を他の 3 群の患者の転帰を統合した場合と比べると, NRM はそれぞれ 27% 対 5% (p=0.001) であった。Grade II-IV, Grade III-IV の急

性 GVHD, 慢性 GVHD の発症率は, それぞれ 23% vs 10% ($p=0.02$), 4% vs 2% ($p=ns$), 66% vs 41% ($p=0.001$) であった。>45 歳の高リスク患者における非再発死亡の 14 例中 9 例はその他の 6 例中 3 例に比べて GVHD またはその治療と関連していた。治療前の交絡因子を補正した生存率と DFS 率の多変量解析では, リスクを有意に増加させたのは>45 歳の高リスク患者であった(RR ; 3.32, CI 1.71-6.47, $p<0.0001$, RR 3.32, CI 1.71-6.43, $p<0.0001$)。年齢の NRM に対する影響は高リスク患者でのみ明らかで, 診断の多様性により説明できなかった。

>45 歳の高リスク患者はその他の患者に比べて GVHD を発症しやすく, GVHD 関連死が多いが, NRM は多くの骨髄非破壊的レジメンでの報告より高くなかった。

22) Zhang H., et al. Pharmacokinetic-Directed High-Dose Busulfan Combined with Cyclophosphamide and Etoposide Results in Predictable Drug Levels and Durable Long-Term Survival in Lymphoma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18 : 1287-1294

- 対象患者 : 初回自家造血幹細胞移植 (ASCT) を施行された悪性リンパ腫患者 294 例 (男 187, 女 107, 17-69 歳, HD 122, NHL 172)

- 目的 :

ASCT を施行したリンパ腫患者を対象に, Bu ベースの前治療レジメンにおける PK に基づいた Bu の経口 (po) 投与と静注 (iv) 投与を, 後方視的コホート研究により比較。

- 方法 :

初回 ASCT を施行された悪性リンパ腫患者 294 例のデータを解析した。前治療は Cy (60 mg/kg/day, day -3, -2) + エトポシド (10 mg/kg/day, day -4~-2) + Bu で, Bu は day -8~-5 に 95 例に po (1 mg/kg \times 4/day, PO 群), 113 例に 6 時間毎に iv (0.9 mg/kg \times 4/day, IV16 群), 86 例に 1 日 1 回 iv (3.6 mg/kg/day, IV4 群) 投与された。目標 AUC は 20,000 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ で, Bu の初回投与後に血漿中濃度が測定された。day 0 に骨髄または G-CSF 動員 PBSC が輸注された。

- 結論 :

PK による用量調整により, PO 群の総 AUC が目標範囲以上の患者数は著明に減少し, 全群において総 AUC の変動が減少した。移植後 30 日に PO 群 13 例, IV 群 38 例で最大ビリルビン値が上昇したが, 重症静脈閉塞性肝疾患は認めなかった。100 日死亡率は PO 群が 2.1%, IV16 群が 3.6%, IV4 群が 3.5% であった。5 年 OS は PO 群が 57% (95%CI : 45%-66%), IV 群が 64% (95%CI ; 53%-73%) であった。多変量解析および操作変数法において, 投与経路は OS に有意な影響を及ぼさなかったが, 55 歳以上では

OS の不良と有意な関連性が認められた。

ASCT を施行する悪性リンパ腫患者において、PK による Bu の IV または PO 投与をベースにした前治療レジメンは毒性および OS が同等であった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) 学会要望書以上の追加情報はない。

(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>

Bu 1 日 1 回投与が用法として記載されている教科書等の書籍名を示し、該当する記載の抜粋を併せて明記した。

1) TE Rodriguez, Chapter 88 Neurologic complications of bone marrow transplantation, In J. Biller, J. M. Ferro ed., Neurologic Aspects of Systemic Disease Part III: Handbook of Clinical Neurology (Series Editors: Aminoff, Boller and Swaab), Elsevier BV, 2014.

[Traditionally, the drug was administered every 6 hours for a total 16 doses. With the availability of the intravenous formulation, several investigators have adopted twice or once daily dosing.]

2) Scholarly Brief, Phosphoramidate Mustards- Advances in Research and Application (2012 Edition), Scholarly Brief, 2012.

[Once daily busulfan cyclophosphamide is well tolerated and effective as a preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplant.]

3) C. A. Burtis, E. R. Ashwood, D. E. Bruns, Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Elsevier Health Sciences, 2012.

[Once daily dosing of busulfan for adults at 3.2mg/kg IV has been proposed to replace the four-time-daily dosing protocols that were originally designed on the basis of convenience of oral dosing (0.8mg/kg IV). . . . Once-daily administration of busulfan to children has also proved successful.]

4) S. Cole, G. H. Reaman, J. M. Racadio, Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Cancer, Springer Science & Business Media, 2013.

[More recently, there has been a shift to intravenous (IV) busulfan. . . . This switch to the IV dosing also facilitated a move to single daily dosing, even though some centers had been using this with the oral preparation.]

5) K. W. Chan, R. B. Raney Jr., Pediatric Oncology, Springer Science & Business Media, 2010.

[A fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen combined with once-daily intravenous busulfan or melphalan resulted in donor cell engraftment in adult patients with poor performance status or borderline organ functions.]

<日本における教科書等>

1) 新たな追加情報はなかった。

(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) 新たな追加情報はなかった。

<日本におけるガイドライン等>

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【編】医薬ジャーナル社）には、下表の ivBu の前治療レジメンが示され（24 ページ）、「わが国の添付文書では、1 ivBu は 1 回 0.8mg/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。また、小児においては、体重別の投与量が設定されている。」（28 ページ）との記載がある。

表 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 (MAC)										移植
BU+CY ivBu 3.2 mg/kg/day		↓	↓	↓	↓					
CY 60mg /kg/day							↓	↓		
Flu + Bu4 Flu 30 mg/kg/day		↓	↓	↓	↓	↓	↓			
ivBu 3.2 mg/kg/day			↓	↓	↓	↓				

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

(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

3(1) 1)で示したとおり、Sato らが国内患者での臨床試験成績を報告している。

2) 臨床使用実態

日本造血細胞移植学会より、「造血細胞移植前処置における静注用ブスルファン製剤の使用方法に関する調査」の集計結果が、同学会ホームページに公開されている。

血液内科 106 施設、小児血液科 39 施設に対する問い合わせに対してそれぞれ以下の通り回答している。

- 静注ブスルファン (BU)の投与回数

124 施設 (85%)が「1 日 4 回 (0.8 mg/kg × 4)」, 5 施設 (3%)が「1 日 1 回 (3.2 mg/kg × 1)」

- どのような要件が満たされれば、投与回数を減らしてよいか (複数回答)

110 施設が「添付文書の記載変更・追加」、68 施設が「日本で 1 日 1 回投与の実態があること」などと回答している。

-

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望用法・用量について>

要望された用法・用量については、豪州及び欧州にて承認された方法であり、国際的な教科書 (Hematopoietic Transplantation 4th edition) や診療ガイドライン (The EBMT hand book for HSCT) において、主要な前治療レジメンの一つに位置づけられている。日本造血細胞学会ガイドライン第 2 巻では、欧米と同様のレジメンの記載がなされ、「3.(4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載」に記載したとおり、Bu については「・・・海外では既に 1 日 1 回投与が認められている。」と記載されている。

Williams らは、異なる Bu の投与方法における Bu の PK パラメータ (半減期、分布容積、クリアランス、用量調整 AUC) で投与コホート間に有意な差はないと報告している⁹⁾。

このことは、日本人を対象とした Sato らの報告¹⁾を含む 3.(1) に示した報告や韓国の Ryu らの報告²³⁾によって裏付けられている。これらのデータから、日本人、欧米人、韓国人において、同一の用法・用量である 1 日 1 回 3.2mg/kg の用量で静脈内投与による AUC 値はほぼ同じ値を示したことから、欧米の文献報告等を用いて、日本人における Bu の 1 日 1 回投与に関する有効性及び安全性を推察できると考えた。

3.(1)に示した報告の多くが、今回要望された 1 日 1 回 3.2 mg/kg を用いて臨

床試験が実施されていた^{1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 16, 18, 19, 20, 21)}。Buの有効性及び安全性については、BuのAUCと関連があるとされている。前記の報告では、1日1回投与のBuの目標AUCは1日4回投与の1回目投与時の適切なAUC範囲の4倍値である3,600~6,000 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ の範囲内と設定されて^{3, 4, 5, 7, 8, 11, 15, 22)}、ほとんどの報告で1日1回投与後のAUCは目標値に近い値が得られていた。1日4回投与時と同様に、AUCが目標とされる上限値(6,000 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$)を超えて高くなるとVODの発生頻度の増加やOSの低下も報告されているものの^{3, 7, 10)}、要望された用法・用量で目標とするAUCを大きく外れることなく、有効性及び安全性が確保できると考えた。

表 BuのAUCを測定した主要な文献

文献番号	著者	投与方法	例数	Bu daily AUC ($\mu\text{M}\cdot\text{min}$)
1	Sato M, et al.	3.2 mg/kg, over 3 hours once a day	20	5272 (3458-6232)*
2	Fernandez HF., et al.	3.2 mg/kg, over 4 hours once a day	6	5561 (4414-7368)*
		1.6 mg/kg, over 4 hours 2 times a day	6	<u>6780</u> (4800-9356)*
3	Geddes M., et al.	3.2 mg/kg, over 3 hours once a day	130	4699 (2184-7794)*
5	Mamlouk K., et al.	0.8mg/kg, over 2 hours 4 times a day	10	<u>4098</u> (788.8)
		3.2 mg/kg, over 3 hours once a day	20	4017.1 (638.6)
8	Russell J. A., et al.	3.2 mg/kg, once a day # Nine patients had doses-adjusted	158	4439 (2184-5995)*
9	Shaughnessy P., et al.	3.2 mg/kg, over 3 hours once a day	7	Dose 1: 6253 (915) Dose 2: 6421 (920)
10	Williams B C., et al.	3.2 mg/kg, over 4 hours once a day	3	day -7: 5127.5 day-4: 6197.9
23	Seong-Gil Ryu., et al.	0.8mg/kg, over 2 hours 4 times a day	30	6058.0 (1091.9)
		3.2 mg/kg, over 3 hours once a day	30	6475.5 (1099.4)

mean(SD), *: median (range) , under line: estimated value

<臨床的位置づけについて>

ブスルファンの1回3.2 mg/kgの1日1回4日間投与は、臨床研究報告、それに基づく国際的な教科書及び診療ガイドにも記載され、同種および自家造血幹細胞移植の前治療として同等の安全性と有用性を持つと考えられる。また、医療従事者への負担軽減と患者の安全性確保の観点²⁴⁾からも望ましい用法・用量と考える。

以上、1日1回投与の用法・用量は、1日4回投与と同様に安全かつ有効であり、また、医療現場における臨床的有用性の観点からも、本要望は妥当と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

上述のとおり、本剤の1日1回投与方法は、欧州、豪州は承認され、その他の国でも日常臨床に用いられている。また、文献からも日本人と欧米人で同様のAUCが示され、1日4回投与と同様の成績が得られている。これらのことから、学会の要望書にもあるとおり、追加の試験は必要ないと考える。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) Sato M., et al. Pharmacokinetics study of once - daily intravenous busulfan in conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation. Pharmacokinetics study of once-daily intravenous busulfan in conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation 2015; Int J Hematol. DOI 10.1007/s12185-015-1756-6
- 2) Fernandez HF, et al. Administering Intravenous Busulfan in a Twice-Daily or Daily Schedule to Patients with Advanced Hematologic Malignant Disease Undergoing Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2002; 8: 486-492.
- 3) Geddes M, et al. High Busulfan Exposure Is Associated with Worse Outcomes in a Daily i.v. Busulfan and Fludarabine Allogeneic Transplant Regimen. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14: 220-228
- 4) Kangaroo SB., et al. Development and Validation of a Test Dose Strategy for Once-Daily i.v. Busulfan: Importance of Fixed Infusion Rate Dosing. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 295-301
- 5) Mamlouk K., et al. Modification of the Bu/Cy myeloablative regimen

- using daily parenteral busulfan: reduced toxicity without the need for pharmacokinetic monitoring. *Bone Marrow Transplantation*; 2005; 35 : 747-754
- 6) Perkins J B., et al. Maximally Tolerated Busulfan Systemic Exposure in Combination with Fludarabine as Conditioning before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18: 1099-1107.
 - 7) Perkins J., et al. Pharmacokinetic targeting of i.v. BU with fludarabine as conditionin before hematopoietic cell transplant: the effect of first-dose area under the concentration time curve on transplant-related outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46 : 1418-1425.
 - 8) Russell J. A., et al., Establishing a Target Exposure for Once-Daily Intravenous Busulfan Given with Fludarabine and Thymoglobulin before Allogeneic Transplantation. *Biol of Blood Marrow Transplant*. 2013; 19: 1381-1386
 - 9) Shaughnessy P., et al. Phase I and Pharmacokinetic study of Once-Daily Dosing of Intravenously Administrated Busulfan in the Setting of a Reduced-Intensity Preparative Regimen and Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation as Immunotherapy for Renal Cell Carcinoma 2006; 171: 161-165
 - 10) WilliamsB C., et al. Dose Modification Protocol Using Intravenous Busulfan (Busulfex) and Cyclophosphamide Followed by Autologous or Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004; 10 : 614 -623
 - 11) Andersson BS, et al. Clofarabine ± Fludarabine with Once Daily i.v. Busulfan as Pretransplant Conditioning Therapy for Advanced Myeloid Leukemia and MDS. *Bio Blood Marrow Transplant*. 2011; 17: 893-900.
 - 12) 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: 672-684.
 - 13) M Hong, et al. Idarubicin-intensified BUCY2 regimens may lower relapse rate and improve survival in patients undergoing allo-SCT for high-risk hematological malignancies: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47: 196-202.
 - 14) Horwitz ME., et al. Myeloablative Intravenous Busulfan/Fludarabine Conditioning Does Not Facilitate Reliable Engraftment of Dual Umbilical Cord Blood Grafts in Adult Recipients.

- Biol Blood Marrow Transplant. 2001; 14: 591-594.
- 15) Kebriaei P., et al. Excellent Disease Control in Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 1819 - 1826
 - 16) KourashyEL S., et al. Influence of comorbidities on transplant outcomes in patients aged 50 years or more after myeloablative conditioning incorporating fludarabine, BU and ATG. Blood Marrow Transplant; 2011; 46: 1077-1083
 - 17) Lee S-C, et al. Excessive toxicity of once daily i.v. BU, melphalan and thiotepea followed by auto SCT on patients with non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplantation 2010; 45: 801-802
 - 18) LeMaistre J. A., et al. Once daily busulfan cyclophosphamide is well tolerated and effective as a preparative regimen for allogenic hematopoietic stem cell taransplat. J Oncol Pharma Practice 2011; 18: 17-22
 - 19) Russell J A., et al. The Addition of 400 cGY Total Body Irradiation to a Regimen Incorporating Once-Daily Intravenous Busulfan, ludarabine, and Antithymocyte Globulin Reduces Relapse without Affecting Nonrelapse Mortality in Acute Myelogenous Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16 : 509-514
 - 20) Russell A J., et al. Allogeneic Transplantation for Adult Acute Leukemia in First and Second Remission with a Novel Regimen Incorporating Daily Intravenous Busulfan, Fludarabine, 400 CGY Total-Body Irradiation, and Thymoglobulin. Biol Blood Marrow Transplant. 2007; 13 : 814-821
 - 21) RussellA J., et al. Transplantation from Matched Siblings Using Once-Daily Intravenous Busulfan/Fludarabine with Thymoglobulin: A Myeloablative Regimen with Low Nonrelapse Mortality in All But Older Patients with High-Risk Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14 : 888-895
 - 22) Zhang H., et al. Pharmacokinetic-Directed High-Dose Busulfan Combined with Cyclophosphamide and Etoposide Results in Predictable Drug Levels and Durable Long-Term Survival in Lymphoma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18 : 1287-1294
 - 23) Ryu EG., 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: 1095-1105.

- 24) Xhaard A., et al. Optimization of health-care organization and perceived improvement of patient comfort by switching from intra-venous BU four-times-daily infusions to a once-daily administration scheme in adult hematopoietic stem cell recipients. Bone Marrow Transplantation 2014; Jan 13. doi: 10.1038/bmt.2013.220