

審議結果報告書

平成 18 年 6 月 1 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ブスルフェクス点滴静注用 60mg

〔一 般 名〕 ブスルファン

〔申 請 者〕 麒麟麦酒株式会社

〔申請年月日〕 平成 17 年 3 月 23 日

〔審 議 結 果〕

平成 18 年 4 月 21 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、製剤は劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 18 年 4 月 13 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

[販 売 名] ブスルフェクス点滴静注用 60mg

[一 般 名] ブスルファン

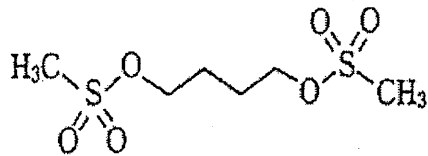
[申 請 者] 麒麟麦酒株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 3 月 23 日

[剤型・含量] 注射剤 1 アンプル中ブスルファン 60mg を含有する

[申 請 区 分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品

[化学構造]



分子式 : C₆H₁₄O₆ S₂

分子量 : 246.30

化学名 : Tetramethylene bis (methanesulfonate)

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (平成15年9月26日 指定番号165号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 18 年 4 月 13 日作成

[販 売 名] ブスルフェクス点滴静注用 60mg
[一 般 名] ブスルファン
[申 請 者] 麒麟麦酒株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 3 月 23 日
[剤型・含量] 注射剤 1 アンプル中ブスルファン 60mg を含有する

審査結果

提出された資料から、同種造血幹細胞移植の前治療の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は下記の効能・効果のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

同種造血幹細胞移植の前治療

[用法・用量]

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。

[承認条件]

国内での治験症例がきわめて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 18 年 3 月 20 日作成

I. 品目の概要

〔販 売 名〕	ブスルフェクス点滴静注用 60mg
〔一 般 名〕	ブスルファン
〔申 請 者〕	麒麟麦酒株式会社
〔申請年月日〕	平成 17 年 3 月 23 日
〔剤型・含量〕	注射剤 1 アンプル中ブスルファン 60mg を含有する
〔申請時の効能・効果〕	造血幹細胞移植時の前処置
〔申請時の用法・用量〕	造血幹細胞移植時の前処置として下記のとおり静脈内投与する。 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、ブスルファン総投与量及び 1 日投与量は、患者の状態、併用する抗悪性腫瘍剤及び放射線照射により適宜減量する。
〔特 記 事 項〕	希少疾病用医薬品（平成 15 年 9 月 26 日 指定番号第 165 号）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ブスルファンは、DNA合成及び細胞分裂を阻害するアルキル化剤であり、国内において経口ブスルファン製剤（販売名：マブリン散）は「下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解慢性骨髄性白血病、真性多血症」の効能・効果で承認されている。

Santos *et al*により、造血幹細胞移植の前治療としてブスルファンとシクロホスファミドとの併用療法（BU/CYレジメン）による成績が報告され（N Engl J Med 1983; 309: 1347-1353）、国内外の医療現場において、ブスルファンは他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法との併用で造血幹細胞移植の前治療に用いられてきた。しかしながら、経口ブスルファン製剤を造血幹細胞移植の前治療に用いる場合には、小児でも1回あたり数グラムの散剤を計16回内服する必要があり、また有効性及び安全性の点では消化管からの吸収が嘔吐等の影響により個体内及び個体間でばらつくことが移植治療上で問題とされている。

本剤は米国Orphan Medical Incが開発したブスルファンを有効成分とする注射用製剤であり、溶剤として*N,N*-ジメチルアセトアミド（DMA）、溶解補助剤としてポリエチレングリコール400（PEG400）が用いられている。Orphan Medical Incは本剤を造血幹細胞移植の前治療に用いる抗悪性腫瘍剤として米国で臨床試験を実施し、本剤は米国では1999年2月に「慢性骨髄性白血病の同種造血幹細胞移植の前治療として、シクロホスファミドを併用して使用する」を効能・効果として承認された。2004年12月時点において、本剤はカナダ、イスラエル、韓国、

香港、欧州連合（EU）、台湾、トルコ及び中国において、米国で実施された臨床試験成績を基に、造血幹細胞移植の前治療の適応で承認されている。

申請者である麒麟麦酒株式会社は、Orphan Medical Incから2000年11月に本剤をライセンス導入し、国内第Ⅱ相試験（KRN246/01-A01、2000年11月～2001年11月）を実施した。本剤は2003年9月26日に「造血幹細胞移植時の前処置」の予定効能・効果で希少疾病用医薬品に指定された（指定番号第165号）。

国内第Ⅱ相試験終了後、当該試験に参加した[]病院より、申請者の行った治験関連手続きの内容について疑義がある旨が申請者に連絡されたにもかかわらず、当該事実について申請者の調査が殆ど行われないうまま、本剤の国内第Ⅱ相試験及び4つの海外臨床試験（OMC-BUS-2、OMC-BUS-3、OMC-BUS-4及びAmendment 4（OMC-BUS-3及びOMC-BUS-4の副試験））の成績に基づいて、2001年11月1日に本剤の輸入承認申請が行われた。申請前より申請後にかけて複数回にわたり当該病院から事実関係の確認はもとより当局へ確認できた問題点の報告について早急な対応を強く指導されたにもかかわらず、申請者は当局への報告を11月1日の時点において初めて行っている。当局に対して当該申請後に進めた申請者の内部調査から、国内第Ⅱ相試験において重大なGCP違反事項があったことが判明したと説明を行い、それを理由に2001年11月1日に取下げ願が提出された。

本件については取下げ後、調査、すなわち、[]病院を含め国内第Ⅱ相試験に参加した12医療機関を対象とした、社内保存文書と医療機関における保存文書の照合等が申請者により行われた。その結果、[]病院において、申請者が原因となる以下の重大なGCP違反内容が申請者により確認された。

- ①治験依頼者から医療機関の長への情報伝達の未実施：他の医療機関で発生した重篤な副作用情報、他の医療機関で発生した重篤な副作用情報に伴う同意説明文書の改訂手続き及び治験実施計画書の変更
- ②治験依頼者から治験責任医師への情報伝達の未実施：3カ月毎の定期報告及び海外の市販後に発生した未知・重篤な副作用に関する安全性情報
- ③治験依頼者から情報伝達が行われず、同意説明文書の改訂手続きがなされなかったことによる被験者からの文書による再同意の未取得
- ④必須文書の未入手：治験審査結果報告（写）及び治験実施通知書（当該医療機関で発生した重篤な有害事象の審査結果）、スクリーニング名簿、治験実施計画書からの逸脱報告書及び治験終了通知書
- ⑤医療機関で保存すべき文書の未確認

申請者自身によるこれらの調査より、[]病院を除く11医療機関の治験手続等に関しては、軽微な問題が認められたものの、GCPに規定される治験関連手続等の不遵守や被験者の人権や安全性を脅かすような重大なGCP違反事項は認められなかった。これにより重大なGCP違反事項が判明した[]病院の症例（1例）を除く11医療機関の症例の成績に関する信頼性は確保できると申請者は判断し、問題の症例を、有効性、安全性及び薬物動態の解析対象から除外した再解析結果を国内第Ⅱ相試験の評価資料として、再度、2005年3月23日に輸入承認申請が行われた。

機構は、国内第Ⅱ相試験において、申請者が実施した治験手続きに問題がある可能性を申請

者自身が承認申請前に把握していたにもかかわらず、十分な調査を行わないまま承認申請に至った経緯について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

20 年 月当時、治験の品質保証に係る責任部署は、モニタリング実施部門である臨床開発部であり、試験の実施者自らが試験の品質を評価するという体制であった。臨床開発部は 病院より治験終了手続が未実施である旨の情報を申請前に入手していたが、治験の品質に係る疑義が発生した際の危機管理意識が社内の関係者において不十分であったため、臨床開発部内で治験終了手続に関する疑義に係る情報が留まったまま承認申請に至った。また、日常業務としてのQC/QA作業の不徹底が要因となり、治験の品質に係る疑義の発生原因や実態の把握が遅れたことにも問題があったと考える。治験に関する品質保証を行う部門として開発部門に新設した部署（QM担当）が、実施部門での日常のQC業務及びGCP監査部門からの指摘への対応を含む品質管理業務の徹底を行い、また申請の意思決定者を支援する会議体でGCP遵守状況の報告をすることを社内ルール化し、今後は保存される全ての治験関連書類がGCP基準を満たすことが保証された後に申請が可能となるような社内システムに改善した。QM担当を中心に、治験の品質向上・確保に対する意識の定着に向けて、継続的な改善を図っており、今回のような事態の再発防止に努めている。

機構は、今回の問題は、当該薬剤及び治験実施施設のいずれにも問題はなく、申請者の社内体制等の申請者自身が原因で生じたものであり、本剤が希少疾病用医薬品として指定され、特に医療上の必要性が高い品目とされているにもかかわらず、審査が遅延したことは誠に遺憾と考える。申請者による試験の信頼性の確認作業が不十分なままに承認申請が行われた結果、本剤の開発期間が大幅に延長したこと並びにこの間に本剤を必要とする患者へ薬剤を提供できない事態を開発者自らが招いたことについて、開発者としての責任は極めて重大であると考えており、再発防止を徹底していく必要があると考える。

次に機構は、国内第Ⅱ相試験では治験実施計画書からの逸脱例が全例に及んでいることについて、試験の実施体制の問題点について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

モニタリング時に逸脱報告書を入手する必要があると考えていた逸脱事項のうち、評価に影響を与える重要な逸脱事項は、重大なGCP違反事項が認められた1医療機関の1例を除く3例（逸脱事項はいずれも「他の併用治療に関する逸脱」）が認められ、この3例はPPSからは除外した。これらの逸脱の原因は、治験実施計画書の医師側の理解及び治験依頼者のモニタリング体制に問題があったためと考える。また、評価に影響を与えない軽微な逸脱事項であるが、モニタリング時に逸脱報告書を入手する必要があると考えていた「登録方法に関する逸脱」及び「観察・検査に関する逸脱」は、その殆どが検査の実施漏れ又は実施日ずれであった。日常診療では定期的に行われない呼吸数測定等の観察・検査項目については、特に繰り返し逸脱が認められ、また一部の医療機関においては症例報告書の回収に時間を要したこともあり、症例報告書への記入及び回収が遅かったために逸脱の発見が遅延し、繰り返し逸脱が認められた。これらの逸脱の原因は、モニタリング時の説明不足等により、医療機関のスタッフが治験内容を十分に理解していなかったため、また再発防止に向けたモニタリング体制が十分でなかったためと考える。一方、モニタリング時に逸脱報告書を入手する必要があると考えていた逸脱事項として、「治験方法に関する逸脱」、「観察・検査に関する逸脱」及び「他の併用治療に関する逸脱」が

認められた。この原因は、治験実施計画書作成時に規定した事項からの逸脱の許容範囲を規定していなかったこと、また許容範囲を逸脱した場合の取り決めをしていなかったことに問題があった。さらに、対象とする疾患が生命にかかわる重篤な疾患であり、その治療実態も考慮して、モニタリング時に治験実施計画書の規定から外れた軽微な逸脱については、再発防止の体制をとっておらず、多くの逸脱が認められる結果となった。なお、今後の対応として、モニタリング体制の不備を改善すること及び逸脱事項の許容範囲に関する取り決めに依頼者及び治験実施医療機関の間で十分に協議し、その内容を具体的に治験実施計画書に記載するとともに、モニタリングにおいて逸脱を認めた場合には、軽微なものであっても再発防止の措置を講じることとし、再発防止に努めることとする。

機構は、重大な GCP 違反事項を含め国内臨床試験における全例で治験実施計画書からの逸脱事項が認められており、治験の準備、モニタリング及び社内の QC/QA 体制等、申請者側の治験の実施体制に重大な問題があったと考える。臨床試験は被験者の人権及び安全が十分に確保された条件下で信頼できるデータを得ることを目的として実施されるべきであり、申請者が治験を実施する上で人材教育や手順の整備等を含めモニタリング体制を見直すことは当然のことであり、再発防止を含めた今後の治験実施体制について十分に検討する必要があると考える。

なお、重大な GCP 違反事項が明らかになった後、当該事例の発生原因究明及び事案の再発防止を目的に、麒麟麦酒株式会社医薬カンパニー社長の指示に基づき、カンパニー副社長を議長とした委員会を社内に設置し、当該委員会で抽出された各課題への改善策の実行計画に関する検討結果が 2004 年 8 月 31 日にカンパニー社長に報告され、新体制が機能しているか否かの検証作業が、現在（2006 年 1 月 20 日時点）、医薬カンパニー監査室により行われていると申請者より報告されている。

2. 品質に関する資料

2.1 原薬

(1) 製造方法

原薬であるブスルファン（以下、本薬という。）は、XXXXXXXXXXを溶媒として、XXXXXXXXXX存在下、メタンスルホニルクロリドと 1,4-ブタンジオールを反応させ、1 工程で合成される。粗ブスルファンは、XXXXXXXXXXにて再結晶する。これをろ過し、XXXXXXXXXXで洗浄した後、乾燥し、本薬を得る。製造場所は、米国 XXXXXXXXXXである。

(2) 特性

一般特性

本薬の物理的・化学的特性として、性状、溶解性及び融点について検討されている。

本薬は、白色の結晶性の粉末であり、アセトンにやや溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。また、*N,N*-ジメチルアセトアミド（DMA）にやや溶けにくく、ポリエチレングリコール 400（PEG400）に極めて溶けにくい。

構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル（MS）、赤外吸収スペクトル（IR）及び核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR 及び ¹³C-NMR）により支持されている。

(3) 原薬の管理

本薬の規格及び試験方法は、実生産スケールで製造された本薬3ロット(ロットI*、ロットII*及びロットIII*)での実績及び日局ブスルファンに基づいて設定された。また、毒性試験、安全性薬理試験、臨床試験及び安定性試験等に用いたロットの成績も考慮された。

本薬の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(呈色反応及びIR法)、融点、純度試験(硫酸塩、重金属、類縁物質及び残留溶媒)、水分、強熱残分、微生物限度及び定量法(滴定法及び液体クロマトグラフ法)が設定されている。

(4) 安定性

本薬の安定性試験は、[]にて製造された原薬4ロットを用いて実施された。安定性試験における保存方法及び保存期間を以下に示す。

試験における保存方法及び保存期間を以下に示す。

試験		温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験		25±2℃	60±5%RH	暗所	褐色ガラス瓶(密栓)	3、6、9、12、 18、24、36 カ月
加速試験		40±2℃	75±5%RH	暗所	褐色ガラス瓶(密栓)	1~4 カ月
苛酷試験	光	管理せず	—	200 万 lx・hr 337W・h/m ²	ガラス皿	■週
	酸素	■℃	—	暗所	ヘッドスペース バイアル 酸素を2分間充填	■時間
	温度	■℃	—	暗所	ヘッドスペース バイアル	■時間

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験(光)においては、いずれの測定項目においても経時的な変化は認められなかった。苛酷試験(温度)においては、外観が褐色の非晶質に変化し、含量(規格値：■~■%)の低下(■%)とテトラヒドロフラン(規格値：■%以下)の増加(■%)が認められた。また、苛酷試験(酸素)においては、含量のわずかな低下(■%)とテトラヒドロフランのわずかな増加(■%)が認められたが、これは熱により進行したものと考えられており、本品の安定性に酸素は影響しないとされている。

以上の結果より、高温で保存した際には分解が起こるが、長期保存試験及び加速試験において経時的な変化が認められなかったことから、原薬のリテスト期間は3年間に設定された。

2.2 標準品

(1) 規格及び試験方法

標準品の規格及び試験方法として、確認試験(液体クロマトグラフ法、IR法、NMR法、MS法、元素分析)、融点、純度試験(類縁物質及び残留溶媒)、水分、強熱残分及び定量法(滴定法及び液体クロマトグラフ法)が設定されている。

2.3 製剤

(1) 製剤及び処方

本剤は、本薬、溶剤(DMA)及び溶解補助剤(PEG400)からなる溶液を10mLガラス製アンプルに充填した注射剤である。なお、本剤は、10倍容の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和・調製し、2時間かけて点滴静注される。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

(2) 製剤設計

ブスルファンは、造血幹細胞移植の前治療として 20 年以上使用されてきた。しかし、経口剤は嘔吐等の影響により消化管吸収が不安定であり、血漿中ブスルファン濃度の個体内及び個体間のばらつきが大きいことが主な問題点として挙げられている。

本剤は、経口剤の問題点を改善するために点滴静注用の注射剤として開発された。一回の治療に 1mg/kg 程度の投与が必要となる可能性が想定されたことから、体重 60kg の患者を想定した場合、1 容器当たり 60mg 程度の本薬を含む処方とする必要があった。しかし、本薬は水への溶解性が低いこと及び主に加水分解により分解されることから、製剤として長期間保存する場合の安定性の観点から、水を含む組成を採用することは不可能であった。したがって、臨床使用可能な溶解性と安定性を両立し得る処方を見出すために、添加物組成について種々検討し、本薬の溶解度を安定に維持できる処方に決定された。

なお、本剤は、使用に際して容器から注射器に吸引計量して使用される。したがって、表示量 10mL に対し、日本薬局方で規定された過量、すなわち表示量 5mL を超え 10mL 以下の粘稠性液体に適用される 0.7mL の過量を加えた実容量 10.7mL を目標値として過量充填される。

(3) 製造方法

本剤は、以下の 4 工程からなる製造方法により製造される。工程 1～3 は、米国 [] (以下、[] 社) にて、工程 4 は申請者である麒麟麦酒株式会社にて行う予定である。

工程 1: 本薬を DMA で混合溶解し、さらに PEG400 にて混合溶解する。

工程 2: 調合液を無菌ろ過フィルター（孔径 0.2 μ m）に通液する。

工程 3: ろ過後調合液をガラス製アンプルに無菌的に充填し、熔閉により密栓し、中間製品とする。

工程 4: 中間製品にラベルを貼付し紙箱で包装し、これを最終製品とする。

(4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（IR 法）、純度試験（類縁物質）、水分、エンドトキシン、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験法、無菌試験、実容量及び定量法が設定されている。

製剤の不純物としては、[] (不純物 A*)、テトラヒドロフラン (THF) 及びメタンスルホン酸 (MSA) が生成する。このうち、不純物 A* は、[] が反応して生成し、MSA は、この反応における副生成物である。本薬の加水分解により 4-ヒドロキシブチルメタンスルホネートが生成するが、この化合物は不安定であり、ただちに THF と MSA に分解する。

(5) 製剤の安定性

国内で申請者が実施した製剤の安定性試験については、[] 社にて製造された 3 ロットが用いられた。安定性試験における保存方法及び保存期間を以下に示す。なお、海外で実施された安定性試験については、[] 社にて製造された 7 ロットが用いられた。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

安定性試験における保存方法、保存期間（国内試験）

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	2~8℃	—	暗所	ガラスアンプル、紙箱入り	3、6、9、12、18、24 カ月
加速試験	25±2℃	60±5%RH	暗所	ガラスアンプル、紙箱入り	1~24 カ月

安定性試験における保存方法、保存期間（海外試験）

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	2~8℃	—	暗所	ガラスアンプル、紙箱入り	3、6、9、12、18、24 カ月
加速試験	25±2℃	60±5%RH	暗所	ガラスアンプル、紙箱入り	1~24 カ月
苛酷試験	光	管理せず	168.4 万 lx・hr、292.6W・h/m ²	ガラスアンプル	—
	酸素	■℃	暗所	ガラス製ヘッドスペースバイアル	■時間
	温度	■℃	暗所	ガラス製ヘッドスペースバイアル	■時間

長期保存試験（国内試験）

いずれの保存品についても、不純物A* 及び THF が経時的に増加した。不純物A* は開始時 ■% ~ ■% であったが、24 カ月では ■% ~ ■% となった。THF は開始時 ■% ~ ■% であったが、24 カ月では ■% ~ ■% となった。未同定の不純物は保存期間を通じて ■% 未満であった。定量法ではブスルファン含量が 24 カ月保存で約 ■% の低下を認めた。その他の試験項目では経時変化は認められなかった。

加速試験（国内試験）

いずれの保存品についても、不純物A* 及び THF が経時的に増加した。不純物A* 開始時 ■% ~ ■% であったが、1 カ月では ■% ~ ■%、3 カ月では ■% ~ ■%、6 カ月では ■% ~ ■% となった。THF は開始時 ■% ~ ■% であったが、1 カ月では ■% ~ ■%、3 カ月では ■% ~ ■%、6 カ月では ■% ~ ■% となった。未同定の不純物は保存期間を通じて ■% 未満であった。定量法ではいずれのロットにおいてもブスルファン含量が経時的に著しく減少し、表示量に対して 1 カ月では ■% ~ ■%、3 カ月では ■% ~ ■%、6 カ月では ■% ~ ■% となった。その他の試験項目では経時変化は認められなかった。

なお、国内の安定性試験は各ロットを製造後 3~4 カ月経過後から開始されているため、開始時の不純物A* や THF 量は海外で実施された安定性試験のデータに比べて多いが、安定性試験での経時変化の傾向は海外で実施された結果と同様である。

苛酷試験（海外試験）

苛酷試験（光）及び苛酷試験（酸素）においては、光照射サンプルの結果は、アルミホイルで覆った対照の結果と殆ど差は認められなかった。苛酷試験（温度）においては、性状について淡黄色への着色が認められ、不純物A* ■%、THF が ■% に増加し、含量は ■% まで低下した。

申請者は、本剤の安定性には温度が最も影響し、光や酸素は影響しないと考え、本剤の貯蔵温度を 2~8℃ と設定した。なお、長期保存試験の結果、この温度でも経時的に分解は進行する

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

が、少なくとも2年間を通じて品質は適正に保持されている。また、加速条件では分解はより速く進行することが示されたが、輸送や取扱い中に起こる可能性のある短期間の温度逸脱であれば安定性に影響ない程度であると考えられ、本剤を2～8℃で保存するとき、有効期間は2年と設定された。

(6) 溶解液や使用時の容器/用具との適合性

本剤は、10倍容の生理食塩液又は5%ブドウ糖液で希釈し、2時間かけて点滴静注されることから、希釈用液の輸液セット及びシリンジ内での安定性について検討された。

希釈溶液の安定性

希釈用液の安定性を検討した試験における保存方法、保存期間について以下に示す。

濃度	温度	光	湿度	保存形態	保存期間
0.55mg/mL	25℃	—	60%RH	エチレン・酢酸ビニル共重合体 (EVA) 製の輸液バッグ、ポリプロピレン製のシリンジ	6時間又は12時間の時点で2時間かけてポリブタジエン製の点滴セットと延長チューブを通して排出
0.1mg/mL 0.5mg/mL	25℃	—	60%RH	ポリ塩化ビニル (PVC) 製の輸液バッグ	—
0.1mg/mL 0.5mg/mL	8℃	—	60%RH	PVC製輸液バッグ	—
0.1mg/mL 0.5mg/mL	管理せず	261013lx・hr 29.4W・hr/m ²	60%RH	PVC製輸液バッグ	—

ブスルファン 0.55mg/mL 溶液の安定性 (25℃/60%RH)

投与液は、バッグ及びシリンジのいずれに保存した場合も2時間の排出時間を含めて8時間までは開始時と比べてほぼ ■ %以上のブスルファン含量を保ち、安定であった。しかし、14時間ではブスルファン含量は ■ %を下回った。

ブスルファン 0.1 及び 0.5mg/mL 溶液の安定性 (25℃/60%RH、8℃及び光)

25℃/60%RH ではいずれの濃度も8時間を超えるとブスルファンの含量は、■ %以上低下した。光照射条件でも同様な傾向を示したが、5%ブドウ糖液の 0.5mg/mL では4時間でも含量は ■ %以上低下した。

8℃では0.1mg/mL 溶液で生理食塩液と5%ブドウ糖液のいずれも96時間まで含量低下は認められなかったが、0.5mg/mL 溶液では24時間を超えると含量低下が確認された。この含量低下は、不溶性微粒子の出現と関連しており、8℃で保存した 0.5mg/mL 溶液の48及び96時間の時点では白色結晶の析出が観察された。この白色結晶はブスルファンと推定されるとされている。

投与器具の材質との適合性

本剤の安ンプルを開封して、注射針を装着したシリンジで毎秒約0.1mLの速度で内容液を吸引しビーカーに排出した。この操作を繰り返し、安ンプル内の全量をビーカーに移した。この操作の際に析出物が発生しないか各シリンジについて検証した。

投与器具の材質との適合性で使用了資材

品名	材質
シリンジ 1mL	ポリカーボネート (シリンジバレル)
シリンジ 1mL	ポリプロピレン (シリンジバレル)
注射針 21 ゲージ	ステンレス

ポリカーボネート製シリンジでは 3 回目の吸引の時に白濁の析出物を認めた。その後、吸引する毎に白濁物の量が増え、プランジャーを引くときの抵抗が増した。最後に吸引した液をシリンジ内にとどめておくと、白濁は更に増し 10 分後にはシリンジ内の液全体が白くゲル化した。一方、ポリプロピレン製シリンジでは、白濁の析出物は認められず、吸引・排出を繰り返しても液の性状に変化は認められなかった。この結果は、液をシリンジ内にとどめておいても変わらなかった。以上の結果より、本剤の投与にポリカーボネート製の容器/器具は使用しないこととされた。

<機構における審査の概略>

(1) 製剤の管理

機構は、有効成分の主な分解生成物である MSA を製剤の規格項目として設定しない理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

MSA は、様々な医薬品原薬の対イオンとして使用されており、日本薬局方にもメシル酸ガベキサート及びメシル酸デフェロキサミンが注射剤用の原薬として収載されている。それぞれの用法・用量から、MSA の 1 日投与量を換算すると 23~69mg 又は 4.6~9.0mg/kg 及び 12mg/kg に相当する。一方、本剤では、MSA は 2 つの分解経路 (経路 1:ブスルファン→不純物A*+MSA、経路 2:ブスルファン→THF+2×MSA) により生成する。不純物A* 及び THF の申請規格は、それぞれ ■%以下及び ■%以下である。これら分解物がそれぞれ申請規格の上限まで生成した場合、MSA は経路 1 では ■%、経路 2 では ■%生成することとなり、最大で ■%生成する可能性がある。製剤に ■%の MSA が含まれている場合、本剤の用法・用量から 1 日あたりの MSA 量は 0.15mg/kg (0.049×0.8mg/kg×4 回) となる。これは、メシル酸ガベキサート及びメシル酸デフェロキサミンを投与した際に体内に入る MSA 量に比べて十分に低く、問題となる量ではないと判断した。なお、MSA の定量のために非水滴定法が開発されたが、添加物である PEG400 及び DMA に酸性の不純物が混在しており、非水滴定を妨害するため、微量の MSA を測定することは出来なかった。以上を踏まえ、別途 MSA を規格項目として設定する必要はないと考える。

機構は、了承した。

(2) 製剤の安定性

機構は、製剤の安定性試験及びロット分析に用いたロットとして、製造から 4 カ月程度経過したロットを用いた経緯について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内での安定性試験及びロット分析に用いたロットは、Orphan Medical Inc (OMI 社) による出荷判定後、速やかに輸入して試験を開始したが、製造から出荷判定までに 3~4 カ月を要している。製造販売時においても、米国での出荷判定後に日本へ輸送されて国内で試験を行

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

うことから、製造から国内試験の開始までには早くても数カ月を要すると予想される。したがって、国内で実施したロット分析結果は、製造販売時の状況を反映しており、規格及び安定性試験に用いるサンプルとしても妥当なものと考ええる。なお、安定性試験における経時的变化の傾向は、米国で実施された4ロットの長期保存試験結果と同様であり、製造直後から試験の開始が遅れたことによる影響は認められない。

機構は、本剤は設定された保存状態(2~8℃)においても経時的に分解が進行することから、本剤の保管・管理については十分に注意する必要があると考え、海外での製造から国内での製造までの期間においてどのように管理が行われるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

■社でのアンプル充填後は、海外での保管～輸送～国内での保管まで2~8℃で保管する。輸送時は温度記録計を同梱して温度を確認する。なお、■社でのアンプル充填日を製造日と定義して使用期限を設定する。

機構は、本剤の安定性は温度の影響を受けるものの、上記保管条件で管理する場合、品質に大きな問題が生じる可能性は少ないと考え、確実に管理実行されることを前提に回答を了承した。なお、承認申請時には国内での長期保存試験は継続中であり18カ月までの結果が提出されていた。その後、承認申請後の平成17年5月時点で24カ月の結果を申請者は得ているにもかかわらず、24カ月までの結果は機構からの照会に対する回答として平成18年2月に提出された。機構は、当該試験結果については24カ月までの結果が得られた時点で速やかに提出すべきであったと考える。

(3) 水分含量について

機構は、国内長期保存試験に用いた3ロットのうち1ロット(ロットB*)の水分含量が0.32%と他のロットに比べて高値を示していることについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

長期保存試験に用いたロットA*及びロットC*は使用可否判定から1年以内のDMAを使用したのに対し、ロット200128は使用可否判定から約22カ月経過したDMAを使用した。DMAは、吸湿しやすい性質を持つため、保存期間に応じて容器内の空気中の水分からの吸湿量に差異を生じた可能性が考えられる。製剤には1アンプル10mLあたりブスルファン60mg(0.24mmol)が含まれており、3ロットの水分量はロットA*で0.65mmol、ロットB*で1.90mmol及びロットC*で0.83mmolであった。水分はブスルファンの分解に寄与するが、本剤に含まれる水分量はブスルファンに対して過剰となっており、長期保存試験成績からロット間で水分量が3倍程度異なっても分解への影響に差異はなく、いずれも長期保存の条件では問題とならないことが示唆されている。

機構は、製剤中のブスルファンの主な分解は加水分解により生じるものの、ブスルファンに比べ水分含量が過剰であること、及び安定性試験成績から経時的な水分含量の増加が見られていないことから適切に管理される場合、本剤の品質は保証できると考え、回答を了承した。

(4) 希釈溶液と容器との適合性

機構は、本剤の添付文書(案)においては、「室温においては希釈調製から8時間以内に投与を終了すること」と記載されているが、希釈溶液の安定性試験成績において、「光照射条件でも

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

同様な傾向を示したが、5%ブドウ糖液の0.5mg/mLでは4時間でも含量は■%以上低下した。」と記載されており、この条件での本剤の安定性に問題はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

原薬及び製剤は光に対して安定であること及び当該試験においてブスルファンの分解により生成する不純物A*が増加していないことから、当該条件における含量の低下は、ブスルファンの分解によるものではなく、析出あるいは吸着によるものと推測される。なお、当該試験は、19■年に米国で実施された試験であり、ポリ塩化ビニル（PVC）製輸液バッグを使用していたが、現在国内ではPVC製の輸液バッグ及び輸液ボトルは流通していない。本剤の投与で用いられる50～100mLの容量の5%ブドウ糖液では、ポリプロピレン（PP）製又はポリエチレン（PE）製のバッグやボトルが使用されている。これらを用いた場合の希釈調製液の安定性について、いずれも室温で8時間後でも開始時と比較して■%以上のブスルファン含量を保っていることを確認している。また、空バッグに輸液を入れて用いるエンプティーバッグではエチレン-酢酸ビニル共重合体（EVA）が材質として使われており、それを用いた安定性については、適合性試験において確認されている。以上より、PVC製バッグは、PP、PE及びEVA製バッグに比べて析出又は吸着を発生させやすい可能性があるが、現在国内ではPVC製バッグは流通していないので問題ないとする。ただし、PVC製の輸液バッグが今後医療機関で使用される可能性、又はその場合の本剤の析出、吸着の可能性は完全に否定できないことから、本剤のインタビューフォームの製剤に関する項目においてPVC製バッグの使用に関しても情報提供を行うこととする。

機構は、溶解後4時間における■%以上の含量低下が認められたのは、PVC製バッグを用いて実施した試験においてのみであること、国内ではPVC製バッグは流通していないこと、及び他の材質のバッグを用いた溶解液の安定性試験においては、いずれの条件においても排出時間を含めた調製後8時間でも■%以上の含量が確認されていることから、「希釈調製から8時間以内に投与を終了すること」と設定することに問題はないと考える。

（5）溶解液と投与機器との適合性

機構は、投与機器との適合性試験においては、PP及びポリカーボネート（PC）製の容器又は機器を用いているが、本剤の添付文書案においてPC製のみを使用禁止として設定した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

調製のためにアンプルから薬液を採取する場合には、一般にシリンジが使用される。現在、国内では、ガラス製、PP製又はPC製シリンジが流通している。このうち、ガラスについては、理化学試験に用いるガラス製のホールピペット等の使用に問題がないことを確認している。また、適合性試験の結果から、PC製シリンジでは本剤を吸引すると白濁が生じたが、PP製シリンジでは白濁等の問題は生じないことが確認されたことから、PC製のみを使用禁止とすることとした。なお、国内臨床試験や海外の市販後においても、PP製、PE製及びEVA製の機器を使用したことによる問題は報告されていない。

機構は、相談者の回答を了承するものの、本剤の調製方法については、十分な注意喚起を促す必要があるものとする。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

(6) 本剤に含有される添加物について

本剤には、新添加物としてDMAが溶剤として、PEG400が溶解補助剤として含有されているが、これらの添加物の規格及び試験方法並びに安定性について、機構は、特に問題ないものと判断した。一方、安全性については、DMA及びPEG400ともに、臨床使用時における肝臓への影響が否定できず、DMAにおいては、更に中枢神経系への影響と催奇形性を有する可能性も示唆されており、本剤におけるこれらの添加物の使用に関しては、適応となる対象疾患が重篤であること及び使用期間が4日間に限定されることから、リスク/ベネフィットを考慮した上で、その使用は許容できると考えるものの、一般的な添加物として承認し、他剤でも広く使用を認めるということは好ましくないと考える。したがって、これらの添加物については、本剤に限って使用を認めるべきであり、使用前例としては取り扱わないとすることが妥当であると機構は判断した。

3. 非臨床試験に関する資料

3.1 薬理試験に関する資料

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験の中枢神経に及ぼす影響に関する公表論文が参考資料として提出され、安全性薬理試験の心血管系及び呼吸系に及ぼす影響に関する報告書が評価資料として提出された。なお、副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験成績は提出されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

骨髄抑制作用 (Inter J Exp Pathol 2003; 84: 31-47, Exp Hematol 1985; 13: 49-56, 試験番号 258001)

マウス (反復腹腔内投与) 及びイヌ (反復静脈内あるいは反復経口投与) において、ブスルファンの骨髄抑制作用が報告されている。

抗腫瘍作用 (Br J Cancer 1989; 59: 347-348, Environ Mol Mutagenesis 1991; 17: 238-243, Cancer Res 1990; 50: 7555-7558, Cancer Res 1986; 46: 4379-4383, Oncol Reports 2000; 7: 1265-1268, Eur J Cancer 2003; 39: 801-807)

慢性骨髄性白血病由来K562細胞、前骨髄性白血病由来HL-60細胞、B細胞リンパ芽球腫由来WIL2-NS細胞、Burkittリンパ腫由来Raji細胞、結腸腺癌由来BE細胞、結腸腺癌由来HT-29細胞及び舌扁平癌由来SCC-25細胞に対するブスルファンの増殖阻害作用が報告されている。

ヒト神経芽腫由来細胞株由来TNB9細胞を皮下移植したヌードマウスに、ブスルファン45mg/kg (経口)、20あるいは42mg/kg (腹腔内) を4日間隔で3回反復投与した際の対照群に対する最大腫瘍増殖率は45mg/kg (経口) 投与群で26.7%、20あるいは42mg/kg (腹腔内) 投与群で36.4及び81.7%であったと報告されている。

ヒト急性前B細胞白血病患者腫瘍細胞あるいはヒト急性T細胞白血病患者腫瘍細胞を皮下移植したヌードマウスに、ブスルファン10あるいは20mg/kgを3日間反復腹腔内投与した際、対照群に対して腫瘍体積の減少や腫瘍体積の増加遅延が認められたと報告されている。

ヒト急性B細胞白血病患者腫瘍細胞を静脈内投与したヌードマウスにブスルファン10あるい

は20mg/kgを3日間反復腹腔内投与した際、対照群と比較して、生存期間は25～36%延長したと報告されている。

(2) 安全性薬理試験

中枢神経系への影響 (Cancer Chemother Pharmacol 1990; 27: 226-228、Drug Metabol Rev 1998; 19: 345-368、CRC Critical Rev Toxicol 1986; 17: 129-182)

マウスにブスルファン100mg/kgを単回腹腔内投与すると、痙攣発作が認められ、投与後24時間以内に15匹全例が死亡した。ブスルファン誘発痙攣は、フェニトイン又はフェノバルビタールの前投与により抑制されたと報告されている。

マウス、ウサギ及びラットに本剤の添加物として使用されているDMAを致死量に近い用量、単回投与した結果、一般状態の異常として、自発運動の減少、衰弱、抑うつ、後肢麻痺、痙攣、赤色の鼻汁等が認められた。また、ウサギにDMA1.5～2g/kgを21日間反復腹腔内投与、0.25～2g/kgを反復静脈内投与あるいは0.25g/kgを反復皮下投与した結果、突発性の脳波異常、脳波の律動異常及び不顕性発作 (2g/kg投与群のみ) が認められたと報告されている。

心血管系及び呼吸系への影響 (試験番号 ■■■ 02-4783)

覚醒イヌに本剤0.8 mg/kg (n=4) あるいは4.0 mg/kg (n=4) を静脈内持続投与 (2時間) したところ、血圧 (平均血圧、収縮期及び拡張期血圧)、心拍数及び心電図 (期外収縮、房室ブロック等の不整脈の発現状況を解析) に本剤による影響として特記すべき変化は認められなかった。本剤の投与開始前、投与終了直後～0.5時間及び投与終了後4～4.5時間に肉眼的に測定した呼吸数 (回/分) 及び動脈血の血液ガス分析 (pH、二酸化炭素分圧、酸素分圧及び酸素飽和度) についても本剤による影響として特記すべき変化は認められなかった。

<機構における審査の概略>

(1) ブスルファンの主たる薬理作用について

イヌにおける反復投与毒性試験 (予備試験) からブスルファン 1mg/kg は経口投与と静脈内投与で同程度の骨髄抑制作用が示されたと申請者は考察しているが、当該試験成績は1群あたり2匹で行われた予備的検討結果であり、申請者の考察を裏付けるデータとしては不十分であると機構は考える。しかしながら、公表論文を基にブスルファン (経口あるいは腹腔内投与により) の骨髄抑制作用及び抗腫瘍作用は示されたとする申請者の考察については、機構は了承可能と考える。なお、*in vitro* における細胞増殖抑制作用を検討した試験成績について、複数の文献から引用したIC₅₀値を直接比較し考察を行っているが、IC₅₀値は、薬剤の効果を定量的に評価する目的で用いるものであることから、条件下の異なる値を直接比較することは適切ではないと考える。

(2) 安全性薬理試験について

機構は、ブスルファン及びDMAによる痙攣の発現機序をそれぞれ説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

高用量のブスルファンをヒトに投与した場合、ブスルファンの脳脊髄液中濃度は血漿中濃度と同等又はそれ以上になることが報告されており (Cancer Chemother Pharmacol 1989; 24:

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

386-390、Eur J Clin Pharmacol 1989; 36: 525-530)、痙攣は脳神経細胞へのブスルファンの直接作用により引き起こされると考える。ブスルファンによる痙攣の発現機序の詳細は不明であるが、フェニトイン及びフェノバルビタールという異なる作用機序の抗痙攣薬の有用性が報告されていることから (Ann Intern Med 1989; 111: 1049-1050)、特異的な単一の機序により発現している可能性は少ないと考える。なお、DMAについては、高用量投与により痙攣が発現したとする報告があるが (Drug Metab Rev 1998; 19: 345-368、CRC Crit Rev Toxicol 1986; 17: 129-182)、その発現機序は明らかになっていない。

機構は、中枢神経系への影響については、高用量のブスルファン及び DMA での検討がなされているが、痙攣を誘発する閾値について検討がなされていないか説明を求め、現在申請者に照会中である。

次に機構は、本剤投与による痙攣に対するフェニトイン及びフェノバルビタール以外の抗痙攣薬の影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤に含まれる DMA 量は低いことから、DMA による痙攣発現のリスクは小さく、本剤投与における痙攣の発現はブスルファンによるものと考えられる。電撃痙攣発作に対する抑制作用を有するフェニトイン及びフェノバルビタールはともにブスルファンによる痙攣に対して有効であることから (Ann Intern Med 1989; 111: 1049-1050)、電撃痙攣発作を抑制するバルプロ酸ナトリウム (Epilepsia 1982; 23: 399-408)、カルバマゼピン (Epilepsia 1986; 27: 483-489)、アセチルフェネトライド (Arzneimittelforschung 1968; 18: 524-529)、プリミドン (Br J Pharmacol 1953; 8: 230-236) 及びベンゾジアゼピン系薬剤 (Epilepsia 1982; 23: 399-408、Epilepsia 1980; 21: 681-689) もブスルファンによる痙攣に対する効果が期待できると考えられる。また、臨床使用においては、バルプロ酸ナトリウム及びベンゾジアゼピン系薬剤による有効性が報告されている。ただし、フェニトインの使用実績が豊富であることから、添付文書の使用上の注意の項では本剤の使用時に併用する抗痙攣薬としてフェニトインを推奨する旨の記載をしている。

機構は、フェニトインはブスルファンの代謝に関わるグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) を誘導することが報告されていることから、フェニトイン以外の抗痙攣薬と本剤を用いた場合の安全性及び有効性については、製造販売後も情報収集し、得られた結果は適切に情報提供していく必要があると考える。

3.2 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤の有効成分であるブスルファンの薬物動態について、吸収に関してはラット単回投与試験及びイヌ反復投与試験成績、分布、代謝及び排泄に関しては公表論文が参考資料として提出された。

(1) 吸収

ラット単回投与試験 (未公表)

雄性ラットにブスルファン 0.34、1、2、3.5 及び 5 mg/kg を単回静脈内投与あるいは 1mg/kg を単回経口投与した時の血漿中ブスルファン濃度を HPLC 法にて測定した。0.34~5mg/kg の

範囲において、投与量と AUC は相関していた。なお、血漿中ブスルファン濃度は、静脈内投与後に二峰性の推移を示したことから、胆汁中排泄及び腸管から再吸収されるものと推察されている。

イヌ単回及び反復投与試験（試験番号 258001）

雄性イヌ（各群 2 匹）にブスルファン 0.25、1 あるいは 4mg/kg を 1 日 4 回、4 日間反復静脈内持続投与（2 時間）あるいは 1mg/kg を 1 日 4 回、4 日間反復経口投与した際の初回及び 9 回目投与後の血漿中ブスルファン濃度を HPLC 法により測定した。

- (2) 分布 (Biochem Pharmacol 1959; 2: 7-16、Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1988; 13: 301-305、Eur J Clin Pharmacol 1989; 36: 525-530、J Pharm Pharmacol 1984; 36: 694-696)

ラットに ^{14}C 標識したブスルファンを静脈内投与した際の組織内濃度が検討され、肝臓、肺及び腎臓の放射能は他の臓器に比較して高い（1.4～39.4 倍）こと、ラット及びヒト血漿中でのブスルファンの血漿タンパク結合率は低値を示すこと、またヒト血液を用いた *in vitro* 試験の結果、ブスルファンの血球移行率は 29～49%であることが報告されている。なお、本剤は妊娠中の女性への適応を予定していないため、胎盤透過性及び胎児移行に関する検討結果は提出されていない。

- (3) 代謝 (Drug Metab Dispos 1987; 15: 399-402、Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1988; 13: 301-305、Biochem Pharmacol 1961; 6: 217-227、Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1987; 12: 71-76、Eur J Clin Pharmacol 1989; 36: 525-530)

ラットに ^{14}C 標識したブスルファンを投与した後の代謝物の検索等が実施された結果、ブスルファンは GST を介して代謝されると考えられ、グルタチオン抱合体、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン-1-オキシド、スルホラン、3-ヒドロキシスルホランへと変換されると考えられている。また、ヒトとラットでは同一の代謝物が認められることも報告されている。

- (4) 排泄 (Biochem Pharmacol 1959; 2: 7-16、Drug Metab Dispos 1987; 15: 399-402)

ラットに ^{14}C 標識あるいは ^{35}S 標識したブスルファンを単回静脈内、単回腹腔内あるいは単回経口投与した際の尿、糞及び呼気中放射能濃度が検討され、その結果、放射能は主に尿から排泄されることが報告されている。なお、本剤は授乳中の女性への適応を予定していないため、乳汁移行に関する検討結果は提出されていない。

- (5) 薬物動態学的薬物相互作用 (Inter J Clin Pharmacol Therapeutic 2001; 39: 517-528)

ヒト肝ミクロゾームを用いて CYP3A4 に対するブスルファンの阻害作用が検討され、ブスルファンは CYP3A4 に対する阻害作用は示さないとされている。なお、ブスルファンは、主に GST により代謝されることが示唆されていることから（3.2 (3) 代謝の項参照）、GST 及びその補酵素であるグルタチオンに影響を及ぼす薬剤と本剤との併用には注意が必要であると申請

者は考察している。

<機構における審査の概略>

機構は、ブスルファンの反復投与時の組織分布、他の代謝酵素に及ぼす影響及び尿中排泄過程における相互作用の可能性について、それぞれ説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ブスルファンの反復投与時の組織分布に関する知見は得られていないが、ラット単回投与組織分布試験の結果及びヒトに反復投与した際の血漿中濃度推移に蓄積性が認められていないことから（4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学試験の項参照）、反復投与に伴い特定の組織でブスルファン濃度が顕著に上昇する可能性は低いと考える。

CYP3A4 以外の代謝酵素に及ぼす影響については、本剤とシクロホスファミドとの相互作用に関する報告において（Bone Marrow Transplant 2000; 25: 915-924）、ブスルファンの代謝物であるテトラヒドロチオフェンの酸化物が CYP の活性を抑制する可能性が示唆されている。

尿中排泄過程における相互作用に関する報告は見いだせなかったが、ブスルファン投与後の尿中未変化体排泄率は 1～2% と低く、またブスルファンの代謝物には *in vitro* での細胞傷害性は認められていないことから、尿中排泄過程での相互作用が本剤の安全性に与える影響は小さいと考える。

機構は、公表論文を基にしたブスルファンの分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する申請者の考察（回答を含む）は概ね妥当であると判断した。

3.3 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

<提出された資料の概略>

今般の毒性に関する申請資料は、すべて参考資料として提出された。

(1) 単回投与毒性（試験番号 258005）

単回投与毒性試験はラットを用いて静脈内投与にて実施された。

本剤又はその熱劣化製剤（60℃、12.5時間熱劣化後、更に75℃、2.5時間熱劣化させた製剤）を1、5、10、20及び40mg/kg単回静脈内投与した結果、本剤及び劣化製剤のいずれも40mg/kg投与群で投与後1時間以内に全例が死亡した。さらに、本剤20mg/kg投与群でも死亡例（3/5例、投与後17～22日）が認められた。自発運動の減少等の一般状態の異常はいずれの製剤とも主に20mg/kg投与群に認められた。また、20mg/kg投与群のうち消瘦は本剤投与群のみに認められた。20mg/kg投与群における一般状態の異常の全発生率は、本剤投与群の方が熱劣化製剤投与群よりも高く認められた。10mg/kg以下投与群では、頸部の痂皮等が一部の個体で認められた。体重の増加量は、熱劣化製剤20mg/kg投与群では、本剤20mg/kg投与群と比べ順調な体重の増加が認められた。摂餌量の減少が本剤20mg/kg投与群で認められた。剖検で本剤20mg/kg以上及び熱劣化製剤40mg/kg投与群の死亡例及び生存例を通じて肺に退色あるいは暗赤色化が数例に認められた。本剤のLD₅₀は19mg/kg、熱劣化製剤は20mg/kgを超え40mg/kg未満であった。以上の結果より、本剤を熱劣化させることによる急性毒性の増強は認められなかったと考察されている。

(2) 反復投与毒性 (試験番号 258001、258002、4997)

反復投与毒性試験は、イヌを用いて静脈内及び経口投与により実施された。

予備試験として、本剤 0.25、1 あるいは 4mg/kg/回を約 6 時間毎に 1 日 4 回 4 日間静脈内持続投与 (2 時間) した。また、経口ブスルファン製剤投与群には 1mg/kg/回を約 6 時間毎に 1 日 4 回 4 日間反復経口投与した。さらに対照群 (生理食塩液) 及び本剤 4mg/kg/回と同量の媒体を含む媒体群 (DMA、PEG400 及び生理食塩液) を設定した。媒体投与群の 1/2 例及び本剤 4mg/kg/回投与群の 2/2 例が投与期間終了後の休薬期間に瀕死状態となったため切迫屠殺した。切迫屠殺例については、切迫屠殺前に自発運動の低下等、病理組織学的検査で肺に化膿性炎症等が認められた。また、本剤 4mg/kg/回投与群では、強膜の紫色化、白血球数減少、血小板数減少、大腿骨及び肋骨で骨髓細胞数減少が認められた。生存例について、一般状態の異常は、本剤 1mg/kg/回以上投与群及び経口ブスルファン製剤投与群で強膜の紫色化が認められた。体重の減少は、媒体投与群の生存例と本剤 1mg/kg/回以上投与群及び経口ブスルファン製剤投与群で認められ、媒体投与群及び本剤 1mg/kg/回投与群では摂餌量の減少も伴っていた。摂餌量の減少は、投与後 28 日間の休薬期間中に媒体投与群では回復傾向が認められ、本剤 1mg/kg/回投与群では回復が認められた。血液学的検査で白血球数減少が、本剤 1mg/kg/回投与群及び経口ブスルファン製剤投与群で認められた。対照群及び媒体投与群を除く投与各群とも血小板数減少が認められ、休薬期間終了時には回復傾向を示した。また、網状赤血球数減少は、本剤 1mg/kg/回以上投与群及び経口ブスルファン製剤投与群で認められた。これらの血液学的検査値の変化は、媒体投与群で認められていないことから、ブスルファンに起因するものであり、本薬の薬理作用と関連する毒性と考えられた。また、ALT の上昇が媒体投与群及び本剤 1mg/kg/回投与群で認められた。休薬期間では、投与後 10 日目の ALP は、媒体投与群で対照群の約 3 倍、本剤 1mg/kg/回投与群で対照群の約 2 倍、ALT は、媒体投与群で対照群の約 3 倍、本剤 1mg/kg/回投与群で対照群の約 2 倍の値を示したが、休薬期間終了時には対照群と比べ大きな差は認められなかった。ALT 及び ALP の上昇は、経口ブスルファン製剤投与群では認められていないことから、媒体と関連がある変化であると考えられる。以上の結果より、本剤投与群及び経口ブスルファン製剤投与群の比較において、本剤投与群に媒体の影響と考えられる肝臓の毒性が認められたが、両投与経路に共通し、強膜紫色化、白血球数等の低値が認められ、さらにその程度及び経過推移等に毒性学的な差が認められないことから毒性学的プロファイルはほぼ同等と判断した。

予備試験にて本剤 4mg/kg/回投与群は、2/2 例が死亡し、本剤 1mg/kg/回投与群では、薬効に基づくと考えられる骨髓抑制に付随する毒性兆候が認められたことから、本試験における最高用量を 1mg/kg/回と設定し、以下、0.5 及び 0.25mg/kg/回投与群を設定し、本剤を 1 日 4 回 4 日間反復静脈内持続投与した。対照群には生理食塩液を投与し、本剤 1mg/kg/回と同量の媒体を含む媒体を投与する媒体投与群を設定した。投与及び休薬期間を通じて 1mg/kg/回投与群に摂餌量の減少傾向が認められた。血液学的検査において、1mg/kg/回投与群で白血球数減少 (雌) 及び血小板数減少 (雌雄)、0.5mg/kg/回投与群で血小板数減少 (雌) が認められた。血液化学的検査において、1mg/kg/回投与群で ALT、ALP 及び GGT の上昇等が認められた。血液化学的検査における変化は、雄の ALP を除いて休薬期間後に回復が認められた。本試験条件下における本剤の無影響量は、0.25mg/kg/回であった。投与期間終了後の媒体投与群雌の血液化学的検査において、対照群と比較して ALT の約 3 倍の上昇が認められ、病理組織学的検

査では肝臓で小葉中心性あるいは周辺性の空胞化及び小葉中心性の炎症が軽微から中等度に認められたが、休薬期間後の検査でこれらの変化は認められなかった。同量の媒体が含まれている本剤 1mg/kg/回投与群の雌では、病理組織学的検査で肝臓に小葉中心性あるいは周辺性の空胞化及び小葉周辺性の炎症が軽微に認められているが、雄に異常は認められなかった。本剤 1mg/kg/回投与群で認められた病理組織学的な検査の結果は、媒体投与群で認められている変化を質及び程度で上回るものではないと考えられた。

追加試験として、本剤の有効成分であるブスルファンと媒体の毒性を調べる目的で、本剤 1あるいは 2mg/kg 及びその際の投与量に含まれる濃度と同量の媒体のみを投与する媒体投与群を設け、本剤を 1 日 4 回 4 日間反復静脈内持続投与した。本剤 1mg/kg と同量の媒体を含む媒体投与群を低媒体投与群とし、2mg/kg と同量の媒体を含む媒体投与群を高媒体投与群とした。また、生理食塩液のみを同様に投与する対照群を 1 群設け、全 5 群構成とした。一般状態の悪化により、本剤 2mg/kg/回投与群では休薬期間中に 3/3 例を切迫屠殺した。切迫屠殺した動物において、投与期間中に異常は認められなかったが、1/3 例が休薬第 8 日に、他の 1 例が休薬第 9 日目に、残る 1 例が休薬第 11 日目に瀕死となった。切迫屠殺前の一般状態は、眼結膜の蒼白等であった。投与期間中に本剤 2mg/kg/回投与群で体重及び摂餌量減少が認められた。高媒体投与群で軽度の体重減少が認められたが、統計学的有意差は認められなかったため、媒体の影響か否かは明らかではなかった。本剤 2mg/kg/回投与群で、休薬期間中に体重減少が認められ、切迫屠殺の 1 ないし 2 日前から摂餌量減少が認められた。高媒体投与群における体重の減少は休薬期間中に回復する傾向が認められた。血液学的検査において、本剤 1 及び 2mg/kg/回投与群に白血球数及び網赤血球率の低値が認められ、休薬開始後に増悪するとともに血小板数の低値も認められるようになった。本剤 2mg/kg/回投与群の瀕死動物には、血小板数の低値に加えて赤血球数等が低下する傾向も認められた。血液化学的検査において、低及び高媒体投与群に ALT 等の高値が、高媒体投与群に GGT の高値が認められた。これらの変化は休薬により軽減あるいは消失した。本剤 1 及び 2mg/kg/回投与群では低及び高媒体投与群に認められた変化に加えて AST の高値が認められた。これらの変化は休薬により軽減あるいは消失したが、本剤 2mg/kg/回投与群の休薬期間で認められた瀕死期の動物には血清脂質の低値等が認められた。病理組織学的検査において、本剤 1 及び 2mg/kg/回投与群で骨髓の造血細胞の減少等が用量依存的に認められ、これらは休薬で増強した。本剤 2mg/kg/回投与群の休薬後には腸間膜リンパ節の萎縮、肝臓等の出血性病変等が認められた。また、肝臓の限局性出血以外に肝細胞褐色色素沈着等が認められた。肝臓の限局性出血は、他の臓器でも認められている出血性の変化と同様、ブスルファンの影響であると考えられた。それ以外の変化は、媒体投与群でも類似した変化が認められたことから、媒体の影響も考えられるが、ブスルファンによる変化である可能性を否定することは出来なかった。低及び高媒体投与群では肝細胞質の顆粒状変化等が濃度に関係なく認められた。本剤 1 及び 2mg/kg/回投与群にも同様な変化が認められたが、媒体投与群と比べ、程度等に変化がないことから、これらは媒体に起因した変化と考えられた。肝臓に対する媒体の影響は休薬により回復性を示した。以上、本剤の骨髓及びリンパ系組織への影響が 1 及び 2mg/kg/回投与群に認められ、これらの変化は投与期間終了後に増悪し 2mg/kg/回投与では致死性的となった。また、本剤 2mg/kg/回投与群の切迫屠殺動物では、肝臓等で出血性の病変が認められ、回復性は認められなかった。媒体投与群で肝臓に対する影響が認められたが、これらの変化は休薬により減弱することから、回復性があると考えられる。

(3) がん原性試験 (IARC Monographs 1974; 4, 247-252、Recent Results Cancer Res 1975; 52: 18-28)

ブスルファンは国際がん研究機関 (IARC) において、グループ I (ヒトに発がん性を有する薬剤) に分類されている。マウスでは、静脈内投与で胸腺リンパ腫の発生が 35%、卵巣腫瘍が 45%増加している。ラットでは、詳細は示されていないが、腫瘍発生が増加している。

(4) 生殖発生毒性試験 (Mutat Res 1986; 168:15-45、Can J Physiol Pharmacol 1985; 63: 1155-1158、Teratog Carcinog Mutagen 1987; 7: 17-28)

受胎能及び初期胚の発生に関して、雄性マウスの試験結果から、A 型精原細胞が標的細胞と考えられた。雄性ラット及びハムスターでは、不妊の誘発等が認められた。雌性マウスでは、卵母細胞の減少、妊娠ラットでは、出生児の不妊等が認められた。出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関して、妊娠ラットでは、出生児にアンドロゲン値の減少及び黄体形成ホルモンの増加等が認められた。胚・胎児発生に関して、マウス、ラット及びウサギにて、主として筋骨格系の奇形等の催奇形性が認められた。

(5) 局所刺激性 (試験番号 ■4997)

反復投与試験の追加試験にて、投与局所の病理組織学的検査を用いて局所刺激性を評価した。投与終了後の投与局所で本剤あるいは媒体投与によると考えられる変化は認められなかった。

<機構の審査の概略>

機構は、イヌ反復投与毒性試験について、無影響量ではなく無毒性量を示し、本剤の安全域について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

イヌ反復投与毒性試験は、予備試験、本試験及び追加試験を実施しているが、各試験における本剤の無毒性量はそれぞれ 0.25mg/kg/回、0.5mg/kg/回及び 1mg/kg/回未満と判断している。本試験では、0.25、0.5 及び 1mg/kg/回投与群が設定されており、0.5mg/kg/回投与群で血液学的検査に変化が認められたことから、何も変化が認められていない 1 用量下の 0.25mg/kg/回を無影響量と評価している。本剤の骨髄抑制作用を薬効と考えた場合、血液学的検査値の変動は薬効と捉えられるため、それ以外の変化を本剤の毒性変化と考えている。0.5mg/kg/回投与群では血液学的検査値のみが変化しており、1mg/kg/回投与群ではその他に肝臓への影響が考えられる血液化学的パラメータの変化が認められていることから、0.5mg/kg/回が本剤の無毒性量と判断した。追加試験として実施したイヌ反復投与毒性試験でも、本剤投与による肝臓への影響が考えられる血液化学的パラメータの変化が認められており、無毒性量は 1mg/kg/回未満と考えられ、このことは、本試験での無毒性量が 0.5mg/kg/回との結果を支持するものと考ええる。これらのことからイヌにおける 1 日 4 回 4 日間反復投与した場合の無毒性量を 0.5mg/kg/回と設定した場合、申請した用法・用量との間に安全域はないものと考えられるが、この判定に用いた肝毒性のパラメータは、血液化学的検査及び病理組織学的検査でも軽微な変化であると考えられ、回復性も認められている。しかし、臨床使用においては、ブスルファンの肝臓への毒性として静脈閉塞性肝疾患等の致死的な副作用も認められており、肝障害を重篤化させるリス

クを払拭することは困難と考えられるため、使用時には肝機能検査のモニター等の注意が必要であると考ええる。

機構は、イヌ反復投与毒性試験（追加試験）において認められた肝小葉中心性肝細胞壊死等は、高媒体投与群では認められていない肝臓の変化であり、原薬の肝毒性を示していると考えられることから、媒体の肝毒性と原薬の肝毒性の相互作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

病理組織学的所見について、イヌ反復投与毒性試験にて、媒体投与群で認められず本剤 2mg/kg/回投与群で認められた変化は、肝細胞褐色色素沈着等であり、主に本剤の有効成分であるブスルファンによる肝毒性であると考えられる。この所見は、投与期間終了時よりも回復期間中に強く発現した。一方、媒体投与群と本剤投与群で同程度に認められた変化は、クッパー細胞褐色色素沈着等であり、これらの変化は、主に媒体に含まれる DMA による肝毒性であると考えられる。DMA による肝毒性は、ブスルファンによる肝毒性とは異なり、投与期間終了時に強く発現し、休薬により回復性が認められた。これらのことからブスルファンと DMA による肝毒性は、病理組織学的変化は類似しているが、毒性の発現様式に違いがあると考ええる。また、ブスルファンと DMA の肝毒性の相互作用については、媒体投与群にて、DMA による肝毒性が認められていることから、本剤投与群で認められた肝毒性は、DMA、ブスルファン及びその両者の相互作用による影響と考えられる。ブスルファンと DMA の相互作用による影響のみを確認するためには、DMA を含まないブスルファンを静脈内投与する必要があると考ええるが、ブスルファンを溶解するための適切な媒体がないため、本試験ではブスルファン単独投与群を設定できなかった。しかし、ブスルファンと DMA の肝毒性に対する相互作用は、追加試験の結果から、評価できるものと考えられる。この肝毒性は、本試験で最も毒性が強く認められた切迫殺実施時点においても、軽微から軽度の変化にとどまっていたこと及びブスルファンと DMA の毒性の発現様式の違いが強い肝毒性が発現しなかったことに寄与しているものと考えられることから、ブスルファンと DMA の相互作用による影響は強いものではなく、相互作用により、それぞれの肝毒性が増悪される可能性は低いと考えている。

以上、機構は申請者の回答を了承した。なお、本剤の臨床使用にあたっては、既承認の経口ブスルファン製剤と同様の注意は必要であるが、本剤はさらに添加物 DMA の肝毒性も検出されていることから、特に肝毒性については注意を払う必要があると考える。

4. 臨床試験の試験成績に関する資料

4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学試験に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤のヒトにおける薬物動態について、海外第Ⅰ相試験（OMC-BUS-2）、海外第Ⅱ相試験（OMC-BUS-3、OMC-BUS-4、Amendment 4（OMC-BUS-3 及び OMC-BUS-4 の副試験））及び国内第Ⅱ相試験（KRN246/01-A01）の 5 つの試験成績が評価資料として提出された。また、ブスルファン投与時の臨床薬物動態に関する文献も含めて、ブスルファンのヒトにおける薬物動態が評価、考察されている。なお、血漿中ブスルファン濃度は、OMC-BUS-2 試験では HPLC 法により、OMC-BUS-3 試験、同-4 試験、Amendment 4 試験及び KRN246/01-A01 試験では GC-MS 法により定量された。

(1) 本剤と経口ブスルファン製剤の臨床薬物動態の比較

血液悪性腫瘍患者を対象に、造血幹細胞移植（day 0）の前治療として本剤 0.8mg/kg 又は国内未承認の経口ブスルファン製剤（販売名：Myleran、Glaxo Wellcome 社）1mg/kg（day -7～-4、1日4回、計16回）とシクロホスファミド 60mg/kg/日（day -3～-2、1日1回、計2回）とを併用するレジメン（BU/CY2 レジメン）を施行した際の血漿中ブスルファン濃度を検討した。

1) 海外第Ⅰ相試験（試験番号 OMC-BUS-2）

造血幹細胞移植予定の血液悪性腫瘍患者 6 例を対象に、BU/CY2 レジメンにおけるブスルファン 16 回投与（6 時間毎に 4 日間投与）のうち、初回に本剤 0.08、0.4 又は 0.8mg/kg を静脈内投与し、以降の 15 回は経口ブスルファン製剤 1mg/kg を投与し、初回及び 5 回目投与後の薬物動態を検討した。患者毎の C_{max} 、AUC 及びバイオアベイラビリティ（F）を以下に示す。

症例	投与 1 回目	投与量 mg/kg	C_{max} μg/mL	AUC _{0-∞} μmol・min/L	投与 5 回目	投与量 mg/kg	C_{max} μg/mL	AUC _{ss} μmol・min/L	F %
301	本 剤	0.08	0.18	156	経口剤	1	1.36	1805	95
106	本 剤	0.4	0.33	506	経口剤	1	0.96	1143	90
302	本 剤	0.4	0.50	895	経口剤	1	1.13	1059	47
110	本 剤	0.8	1.08	1472	経口剤	1	2.03	2103	114
303	本 剤	0.8	0.59	943	経口剤	1	0.76	823	76
304	本 剤	0.8	0.91	1124	経口剤	1	1.46	1635	118

2) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 Amendment 4）

自家又は同種造血幹細胞移植予定の血液悪性腫瘍患者 12 例を対象に、BU/CY2 レジメンにおけるブスルファン 16 回投与（6 時間毎に 4 日間投与）のうち、初回に経口ブスルファン製剤 1mg/kg を投与し、以降の 15 回は本剤 0.8mg/kg を静脈内投与し、初回、9 回目及び 13 回目投与後の薬物動態を検討した。以下に、初回及び 9 回目投与時の薬物動態パラメータを示す。

投与 回数	投与 経路	投与量 mg/kg	C_{max} μg/mL	$t_{1/2}$ hr	AUC ¹⁾ μmol・min/L	CL/ABW ²⁾ mL/min/kg	V _z /ABW ²⁾ L/kg	F %
初 回	経口	1	870±260	3.55±1.17	1396±334	2.50±0.45	0.73±0.13	96±12
9 回目	静脈内	0.8	1167±141	3.11±0.32	1156±158	2.36±0.31	0.64±0.11	—

平均値±標準偏差

1) 経口剤は AUC_{0-∞}、本剤は AUC_{ss}

2) 経口剤は CL/F/ABW、V_z/F/ABW

3) 経口剤を投与した 12 例のうち、2 例では吸収が遅延し、別の 1 例では採血時点が不適切であったため、経口投与時の全ての薬物動態のパラメータが算出可能であった 9 例のデータを示す。

静脈内投与開始後の血漿中ブスルファン濃度は、各投与回共通に持続投与中（2 時間）では経時的に上昇し、投与終了後速やかに減少した。また、血漿中ブスルファン濃度のピーク値（投与 2 時間後）及びトラフ値（投与前値）はともに、投与 9 回目と 13 回目ではほぼ一致した値を示していることから、投与 9 回目には定常状態に到達していると申請者は考察している。

本試験の AUC の目標値について、AUC が大きい場合には有害事象発症の発生リスクが高く、小さい場合には生着不全を引き起こすリスクが高くなるとして申請者が設定した 1500 μmol・min/L 未満（機構注：公表論文によっては目標上限値が 1350 μmol・min/L とされているものもあり、臨床試験によって目標上限値は 1350 μmol・min/L あるいは 1500 μmol・min/L が設定されて

いる)の症例は、経口ブスルファン製剤投与時(投与1回目)では67%(6/9例)、静脈内投与時(投与9回目)では92%(11/12例)であった。経口ブスルファン製剤を投与した症例の58%(7/12例)で投与後の吸収の遅延又は長期化(4時間以上の t_{max})が認められた。また、経口投与時におけるみかけのクリアランス($CL/F/ABW$)の変動係数は18%であるのに対し、静脈内投与時におけるクリアランス(CL/ABW)の変動係数は13%と小さかった。 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及びAUCにおいても、経口投与時よりも本剤の静脈内投与の方が変動係数は小さかった。

以上、OMC-BUS-2試験及びAmendment 4試験の成績より、薬物動態パラメータの変動係数の多くは、経口ブスルファン製剤投与より本剤静脈内投与の方が小さく、吸収過程が変動の主要因であると申請者は考察している。

(2) 本剤の臨床薬物動態

造血幹細胞移植予定の血液悪性腫瘍患者を対象に、造血幹細胞移植(day 0)の前治療として、BU/CY2 レジメン[本剤(0.8mg/kg)を6時間毎に4日間(day-7~-4)投与、シクロホスファミドを1日1回2日間投与(day-3~-2)]を施行し、本剤投与1回目、9回目及び13回目の血漿中ブスルファン濃度(投与13回目は投与開始前及び投与終了時のみ)を測定した。

国内及び海外第Ⅱ相試験(試験番号 KRN246/01-A01、OMC-BUS-3、OMC-BUS-4)

自家又は同種造血幹細胞移植予定の悪性腫瘍あるいは遺伝性疾患等の患者30例(薬物動態解析対象は29例)を対象としたKRN246/01-A01試験、自家造血幹細胞移植予定の血液悪性腫瘍患者42例(薬物動態解析対象は39例)を対象としたOMC-BUS-3試験、同種造血幹細胞移植予定の血液悪性腫瘍患者62例(薬物動態解析対象は59例)を対象としたOMC-BUS-4試験における薬物動態パラメータを以下に示す。

試験番号	投与回数	例数	C_{max} ng/mL	$t_{1/2}$ hr	AUC ^{*1} μmol・min/L	CL/ABW mL/min/kg	V_z/ABW L/kg
KRN246/01-A01	1回目	29	994 (12.4)	2.66 (15)	1171 (19)	2.66 (16.7)	0.60 (9)
	9回目	28 ^{*2}	1311 (14.7) ^{*2}	2.86 (13)	1242 (17)	2.46 (15.0)	0.60 (11)
OMC-BUS-3	1回目	39	890 (21)	3.20 (33)	1194 (27)	2.37 (26)	0.62 (18)
	9回目		1284 (23)	3.47 (39)	1225 (18)	2.25 (20)	0.68 (50)
OMC-BUS-4	1回目	59	947 (25)	2.83 (27)	1106 (29)	2.74 (30)	0.64 (16)
	9回目		1222 (18)	2.99 (19)	1167 (20)	2.52 (25)	0.64 (31)

*1 投与1回目はAUC_{0-∞}、投与9回目はAUC_{ss} 数値は平均値、()内の数値は変動係数[%]

*2 9回目投与後6時間目の血中薬物濃度が測定できなかった1例を除外した。

本剤投与時の血漿中ブスルファン濃度推移は、KRN246/01-A01試験、OMC-BUS-3試験及び同・4試験のいずれにおいても、投与1回目と9回目ではほぼ同様な推移を示し、蓄積性は示さなかった。本剤の薬物動態の民族差について検討した結果、 $t_{1/2}$ は国内試験の投与1回目(2.66時間(平均値))で海外試験(2.88時間(OMC-BUS-3試験と同・4試験を併せた平均値))より低い値を示したが、その差は10%未満であり、 $t_{1/2}$ 以外の薬物動態パラメータの国内外の比較から、

日本人患者と外国人患者における本剤の薬物動態はほぼ同様であり、明らかな民族差はないと申請者は考察している。

(3) 小児における薬物動態 (試験番号 KRN246/01-A01、OMC-BUS-2、OMC-BUS-3、OMC-BUS-4、Amendment 4)

評価資料として提出された国内外 5 試験のうち、本剤投与開始時に 18 歳未満であった被験者は KRN246/01-A01 試験の 3 例のみであった。以下に 18 歳未満の被験者の薬物動態パラメータを示す。

患者識別番号	年齢	投与回数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ^{*1} (μmol・min/L)	CL/ABW (mL/min/kg)	V _d /ABW (L/kg)
03-03	1歳	1回目	1010	1.90	2.95	1311	2.42	0.62
		9回目	1370	1.97	3.27	1371	2.29	0.65
10-01	1歳	1回目	907	1.92	2.04	848	3.72	0.66
		9回目	1180	1.92	2.52	1104	2.77	0.61
10-02	1歳	1回目	1050	1.92	2.62	1258	2.59	0.59
		9回目	1520	1.90	2.79	1394	2.33	0.56

*1 投与1回目はAUC_{0-∞}を、投与9回目はAUC_{ss}をそれぞれ示す

AUC が至適範囲とされる 900~1350μmol・min/L を逸脱するケースも認められたが、その程度は小さく、薬物動態と年齢について一定の傾向は認められなかった。

<機構における審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態の変動について

機構は、本剤は経口ブスルファン製剤に比べ AUC のばらつきの程度が小さいこと及び目標とする AUC (900~1500μmol・min/L 未満) の達成割合が高いことを初回投与後と複数回投与後に得られた両剤の薬物動態データより申請者は主張しているが、本剤と経口ブスルファン製剤の目標とする AUC の達成割合の差異について、繰り返し投与の影響を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

Amendment 4 試験における、経口ブスルファン製剤投与 1 回目の AUC (1396±334μmol・min/L) 及び本剤投与 9 回目の AUC (1156±158μmol・min/L) を基に、本剤及び経口ブスルファン製剤投与後の AUC はそれぞれ 1150±160μmol・min/L 及び 1150±330μmol・min/L の分布に従うと仮定し、「投与 16 回の合計 AUC が 1500μmol・min/L×16 未満を達成する割合」をシミュレーションした結果、目標とする AUC の達成割合は、本剤で 98.9~100%、経口ブスルファン製剤では 86.7~99.6%であった。同様に、「投与 16 回すべてで目標とする AUC (1500μmol・min/L 未満) を達成する割合」についてシミュレーションした結果、目標とする AUC の達成割合は、本剤で 80.8~95.5%、経口ブスルファン製剤では 15.2~70.3%と見積もられ、いずれのケースにおいても本剤の方が経口ブスルファン製剤よりも目標とする AUC の達成割合が高いことが想定された。

機構は、このシミュレーションでは、初回投与時と 5 回目又は 9 回目投与時で得られた両剤の薬物動態データより、本剤の方が経口ブスルファン製剤よりも至適曝露量に到達しやすいことを確認している。ただし、申請者がシミュレーションに設定した仮定が妥当であったか否か

を判断するためのデータは提示されていないこと、また今回得られたシミュレーション結果は、Amendment 4 試験で得られた AUC を基に、経口ブスルファン製剤の AUC の平均値は本剤の AUC の平均値と揃え、各製剤の AUC の標準偏差はそれぞれの実測値を利用した、仮想的な条件下での解析であることに留意して結果を解釈すべきと考える。

(2) 小児の薬物動態について

申請者は 5 歳以上の小児についても成人と同じ用法・用量を設定しているが、提出された評価資料において薬物動態が検討された小児患者（15 歳以下）は 2 例のみである。機構は成人と小児における本剤の薬物動態パラメータの関係について情報が限られている状況ではあるにもかかわらず、5 歳以上の小児の用法・用量を成人と同一の用法・用量とした根拠について説明を求めた。

申請者は、①国内での 18 歳未満の登録は 3 例で、投与 1 回目及び 9 回目の AUC は $848 \sim 1394 \mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$ であり、OMC-BUS-5 試験で設定されていた AUC ($855 \sim 1417 \mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$) の範囲にほぼ入っていること、②1 例で生着不全が認められたものの、当該症例の投与 1 回目及び 9 回目の AUC は、それぞれ 1258 及び $1394 \mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$ であり、目標としていた範囲内であったことから推奨される用法・用量は、5 歳以上に対して 0.8mg/kg 、1 日 4 回 4 日間投与であると考えたと回答した。

機構は、小児（15 歳以下）の国内での 2 症例（7 歳、13 歳）については、ほぼ目標曝露量の範囲となっているが、極めて限られた症例数であり、明確な判断はできないと考える。機構は、小児については、今後も血中薬物動態データの情報収集を行う必要があると考えている。なお、小児の用法・用量については欧州で行われた F60002IN101G0 試験等をもとに承認事項一部変更承認申請を予定していると回答していることから（4.2 臨床の有効性及び安全性に関する資料＜機構における審査の概略＞（8）小児における使用についての項参照）、当該承認事項一部変更承認申請が行われた際に更なる議論を行う必要があると考える。

(3) 薬物動態学的相互作用について

機構は、国内外の臨床試験の各症例における抗癌薬の使用（使用の有無、種類、投与量、投与日数等）と症例毎の薬物動態パラメータ（AUC、CL 等）を基に、本剤と抗癌薬との薬物動態学的相互作用の可能性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

国内外の臨床試験において、フェニトイン未投与の症例は 1 例のみ（機構注：フェニトイン未投与の原因は不明）であったことから、フェニトインの併用の有無による本剤の薬物動態への影響については検討できなかった。フェニトインはブスルファンの代謝に関与する GST を誘導する可能性が報告されているが（Cancer Chemother Pharmacol 1993; 33: 181-186）、ブスルファンの薬物動態に影響を及ぼさないという報告もなされており（Pharm Res 1997; 14: 3455）、経口ブスルファン製剤とフェニトインとの薬物動態学的相互作用について、明確な結論は得られていない。一方、フェニトイン以外の抗癌薬については、ジアゼパム、クロナゼパム及びクロバザムはブスルファンの薬物動態に影響を与えないことが報告されている（Cancer Chemother Pharmacol 1993; 33: 181-186、Cancer Res 1990; 50: 6203-6207、Blood 1994; 84: 2357-2362、Haematologica 1995; 80: 532-534、Lancet 1995; 346: 1238）。また、小

児患者における検討では、ロラゼパムはブスルファンの薬物動態に影響を及ぼさないことが報告されている (Bone Marrow Transplant 2002; 29: 963-965)。フェニトインはブスルファンのクリアランスを増加させる可能性があるが、臨床試験では、フェニトイン以外の抗痙攣薬を使用した症例がないことから、本剤を使用する際に併用する抗痙攣薬としてフェニトインを推奨し、その旨を添付文書（案）に記載している。

次に機構は、フェニトインの投与経路の違いが本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

OMC-BUS-3、同-4 試験及び KRN246/01-A01 試験の各試験において、本剤投与期間中に投与されたフェニトインの投与経路は静脈内投与がそれぞれ 3/29 例、2/42 例、及び 2/62 例であり、他の症例は経口投与であった。フェニトインが静脈内投与された症例における本剤の初回及び 9 回目投与時のブスルファンの AUC は、経口フェニトイン製剤が投与された症例と比較してほぼ同様であった。フェニトインを静脈内投与された患者数は少なく、十分な比較はできないものの、フェニトインの投与経路の違いが本剤の薬物動態に与える影響は小さいと考える。

機構は、臨床試験においてはフェニトインが静脈内投与された症例が少なく、本剤の薬物動態に対するフェニトインの投与経路の違いによる影響は評価困難であると考えられるものの、フェニトインを静脈内投与された症例の AUC は、経口投与された症例の AUC の個人間変動の範囲内であり、現時点で得られているデータからは、フェニトインの投与経路の違いによる影響について注意喚起は必要ないものと考えられる。

さらに機構は、国内の臨床現場では造血幹細胞移植の前治療としてバルプロ酸ナトリウム等、フェニトイン以外の抗痙攣薬を使用している施設も存在していることから、バルプロ酸ナトリウムが GST 活性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

文献検索の結果、バルプロ酸ナトリウムはヒト赤血球中の GST 活性に影響しないという報告はなされていたものの、肝臓中の GST に対する影響を検討した報告は存在せず、また、ラットにおいては、バルプロ酸ナトリウムが肝臓の GST 活性を亢進させるという報告と減少させるという報告があり、現時点で明確な結論は得られていない。

機構は、バルプロ酸ナトリウム等のフェニトイン以外の抗痙攣薬との併用における本剤の安全性及び有効性については、製造販売後にも、文献調査を含めて情報収集を行い、得られた情報を適切に提供していく必要があると考える。

4.2 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請における評価資料として国内臨床試験 1 試験、海外臨床試験 4 試験が提出され、参考資料として海外臨床試験 2 試験が提出された。

なお、本項では造血幹細胞移植の施行日を day 0 として記載する。

- (1) 海外第 I 相単回投与逐次増量試験 (試験番号 OMC-BUS-2、試験期間: 19 年 月～19 年 月、公表論文 Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6: 548-554)

本試験は、本剤を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た際の安全性

の検討及び薬物動態を経口ブスルファン製剤と比較することを目的とし、血液悪性腫瘍患者を対象として海外 5 施設で実施された非盲検非対照臨床試験である。

前治療は本剤を day-7 に 2 時間かけて単回静脈内投与した後、経口ブスルファン製剤 1mg/kg を 6 時間毎に 4 日間 (day-7~-4)、計 15 回経口投与し、day-3 及び day-2 にシクロホスファミド 60mg/kg/日を 1 時間かけて静脈内投与した。day-7~0 を治療期間として薬物動態及び安全性を、day 1~180 を観察期間として安全性及び有効性が評価された。有効性の評価項目は、造血回復 (生着)、再発、生存とされた。

本試験には 15 例が登録され、本剤 0.08、0.2 及び 0.4mg/kg 投与量群に各 3 例、本剤 0.8mg/kg 投与群には 6 例が割り付けられ、薬物動態解析対象は 15 例中 6 例であった。血漿中ブスルファン濃度は本剤静脈内投与時及び 4 回目の経口投与時 (静脈内投与を含めてブスルファンとしての投与は 5 回目) に測定された。

有害事象は全例 (15 例) に認められたものの、有害事象による中止例はなかった。また、本剤と因果関係の否定できない死亡例はなかった。

造血回復又は生着 (定義: 骨髄抑制後に好中球数が $500/\text{mm}^3$ を超えた場合) は、全例 (15 例) に認められ、生着までの移植後日数の中央値は day12 (範囲 day 8~25) であった (以下、本記載を「生着の中央値は day 12 である」のように記載する)。この 15 例のうち、再発は 10 例に認められ、観察期間終了時の生存例数は 8 例であった。

(当該試験の薬物動態データは 4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学試験の項参照。)

(2) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 OMC-BUS-3、試験期間: 19■■年■■月~19■■年■■月、公表論文: なし)

本試験は、本剤を自家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た際の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とし、血液悪性腫瘍患者を対象として海外 5 施設で実施された非盲検非対照臨床試験である。

前治療は本剤 0.8mg/kg を 6 時間毎に 4 日間 (day-7~-4) 計 16 回投与し、day-3 及び day-2 にシクロホスファミド 60mg/kg/日を 1 時間かけて静脈内投与した。day-7~28 までを試験期間、day 29~100 を短期追跡調査期間、day 101 以降を長期追跡調査期間と設定して、有効性、安全性及び薬物動態が評価された。有効性の評価項目は、試験期間中では骨髄抑制 (定義: 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満、リンパ球数 $100/\text{mm}^3$ 未満もしくは血小板数 $20000/\text{mm}^3$ 未満のいずれかを認めた場合もしくは血小板輸血を要した場合のいずれかを認めた場合)、造血回復 (定義: 骨髄抑制後に好中球数が $500/\text{mm}^3$ を超えた場合) までの日数、再発、生存及び無病生存率、短期追跡調査期間では生存及び後期造血回復不全、長期追跡調査期間では生存とされた。

本試験には 42 例が登録され (急性白血病 7 例及び悪性リンパ腫 35 例)、このうち薬物動態解析対象は 39 例であった。骨髄抑制及び造血回復は全例 (42 例) に認められ、造血回復日の中央値は day 10 (範囲 day 8~19) であった。再発は 7 例 (1998 年 1 月 9 日の打ち切り時点) に認められ、再発日の中央値は day 105 (範囲 day 13~184) であった。また、生存は 40 例において確認され、追跡期間の中央値は day 77 (範囲 day 15~323) であり、無病生存例数は 34 例であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は全例 (42 例) に認められ、この内発現割合が 50%以上のものは血小板減少症 ($100\% < 42/42$ 例>)、嘔気 ($93\% < 39/42$ 例>)、貧血 (90%

<38/42 例>)、白血球減少症 (86%<36/42 例>)、嘔吐 (83%<35/42 例>)、粘膜の炎症 (69%<29/42 例>)、顆粒球減少症 (機構注：申請者の表現のまま記載) (64%<27/42 例>)、下痢及び発熱 (各 57%<24/42 例>) であった。また、静脈閉塞性肝疾患 (VOD/SOS、以下、VOD という。) が 1 例に認められ、本例との因果関係は否定できないとされた。有害事象による中止例は認められず、本試験期間及び短期追跡調査期間中に死亡例は認められなかった。長期追跡調査期間には 2 例の死亡が確認された。

(当該試験の薬物動態データは 4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学試験の項参照。)

(3) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 OMC-BUS-4、試験期間：19 年 月～19 年 月、公表論文：Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8: 145-154)

本試験は、本剤を同種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た際の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とし、血液悪性腫瘍患者を対象として海外 7 施設で実施された非盲検非対照臨床試験であり、レジメン及び評価方法については、海外第Ⅱ相試験 (OMC-BUS-3) と同様である。

本試験には 62 例が登録され、61 例 (急性白血病 26 例、慢性骨髄性白血病 17 例、悪性リンパ腫 9 例及び骨髄異形成症候群 9 例) に本剤が投与された (1 例は血液検体が不採取のため、投与前に中止)。このうち薬物動態解析対象は 59 例であった。骨髄抑制は全例 (61 例) に、生着は 60 例に認められ、生着日の中央値は day 13 (範囲 day 9～29) であり、後期生着不全が 1 例認められた (day 34)。再発は 6 例 (1998 年 1 月 9 日の打ち切り時点) に認められ、中央値は day 87 (範囲 day 34～255) であった。また、生存は 51 例において確認され、追跡期間の中央値は day 88 (範囲 day 28～309) であり、無病生存例数は 49 例であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は全例 (61 例) に認められ、この内発現割合が 50%以上のものは嘔気 (93%<57/61 例>)、白血球減少症 (92%<56/61 例>)、血小板減少症 (90%<55/61 例>)、嘔吐 (89%<54/61 例>)、貧血 (87%<53/61 例>)、粘膜の炎症 (80%<49/61 例>)、食欲不振 (66%<40/61 例>)、下痢 (62%<38/61 例>)、顆粒球減少症及び低マグネシウム血症 (各 52%<32/61 例>) であった。有害事象による中止例は認められなかった。VOD は 8.2% (5/61 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係はありと判断され、うち 4 例が重篤と判断された。なお、2 例は VOD により死亡し、3 例は回復した。

本試験期間に 2 例、短期追跡調査期間中に 6 例及び長期追跡調査期間中に 2 例が死亡した。死因は原疾患の悪化 3 例、VOD 2 例、肺臓炎 1 例、肺炎 1 例、肺胞出血 1 例、急性呼吸窮迫症候群及び呼吸不全 1 例及び感染 1 例で、肺臓炎と肺胞出血の 2 例を除き本剤との因果関係は否定できないとされた。

(当該試験の薬物動態データは 4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学試験の項参照。)

(4) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 Amendment 4、試験期間：19 年 月～19 年 月、公表論文なし)

本試験は、OMC-BUS-3 試験及び同-4 試験の副試験であり、自家又は同種造血幹細胞移植の前治療として本剤及び経口ブスルフェン製剤を投与した際の薬物動態の比較、有効性及び安全性の評価を主目的とし、血液悪性腫瘍患者を対象として海外 2 施設で実施された非盲検非対照臨床試験である。

前治療は経口ブスルファン製剤 1mg/kg を投与した 6 時間後から、本剤 0.8 mg/kg を 1 日 4 回 6 時間毎に連続 4 日間 (day-7~4) 計 15 回 (経口投与を含めブスルフェクスとして計 16 回投与)、中心静脈より 1 回 2 時間かけて投与し、day-3 及び day-2 にシクロホスファミド 60mg/kg/日を 1 時間かけて静脈内投与した。day-7~28 までを試験期間、day 29~100 を短期追跡調査期間、day 101 以降を長期追跡調査期間として、有効性、安全性及び薬物動態が評価された。有効性の評価項目は OMC-BUS-3 試験及び同-4 試験と同一である。

本試験には 12 例が登録され (急性白血病 1 例、慢性骨髄性白血病 5 例、悪性リンパ腫 4 例、骨髄異形成症候群 2 例)、全例が薬物動態解析対象であった。移植の種類は自家造血幹細胞移植 3 例、同種造血幹細胞移植 9 例であった。

骨髄抑制及び造血回復・生着は全例 (12 例) に認められた。同種造血幹細胞移植 9 例における生着日の中央値は day 14 (範囲 day 12~23)、自家造血幹細胞移植 3 例における造血回復日の中央値は day 9 (範囲 day 9~12) であった。本試験の打ち切り時点 (19 年 月 日) において、再発は認められず、10 例において無病生存が確認された (追跡期間の中央値は day 177<範囲 day 105~189>)。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は全例 (12 例) に認められ、このうち発現割合が 50% 以上のものは白血球減少症及び嘔気 (各 100%<12/12 例>)、貧血、血小板減少症及び嘔吐 (各 92%<11/12 例>)、粘膜の炎症及び食欲不振 (各 83%<10/12 例>)、顆粒球減少症 (58%<7/12 例>)、下痢 (50%<6/12 例>) であった。有害事象による中止例は認められず、VOD を発現した症例は認められなかった。

本試験期間に 1 例、長期追跡調査期間中に 1 例が死亡した (いずれも同種造血幹細胞移植)。死因は敗血症 1 例、慢性活動性 C 型肝炎 1 例 (機構注: 後に申請者は死亡原因を「慢性活動性 C 型肝炎/肝不全」と変更した) であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

(当該試験の薬物動態データは 4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学試験の項参照。)

(5) 国内第Ⅱ相臨床試験 (試験番号 KRN246/01-A01、試験期間 20 年 月~20 年 月、公表論文: なし)

本試験は、自家又は同種造血幹細胞移植施行予定の悪性腫瘍等の患者を対象に、本剤を同種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た際の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とし、国内 12 施設で実施された非盲検非対照臨床試験である。

対象は、18 歳以上 55 歳以下の成人血液悪性腫瘍患者又は 5 歳以上 18 歳未満の小児患者 (血液悪性腫瘍に加えて遺伝性疾患及び固形腫瘍) とされた。なお、同種造血幹細胞移植の場合、成人は HLA 適合ドナー、小児は HLA 適合又は HLA 一座不適合ドナーからの造血幹細胞移植予定患者とされた。

前治療は本剤 0.8mg/kg を 1 日 4 回 6 時間毎に連続 4 日間 (day-7~4) 計 16 回、1 回 2 時間かけて静脈内投与し、day-3 及び day-2 にシクロホスファミド 60mg/kg/日を 1 時間かけて静脈内投与した。day-9~28 までを試験期間、day 29~100 を後観察期間として、有効性、安全性及び薬物動態が評価された。有効性の評価項目は骨髄抑制、造血回復 (生着)、再発、生存及び無病生存とされ、安全性評価項目は有害事象、副作用、VOD、痙攣発作及び Graft versus Host Disease (GVHD) (同種造血幹細胞移植のみ) とされた。

本試験には、30 例 (同種造血幹細胞移植 28 例及び自家造血幹細胞移植 2 例) が登録され、

全例に本剤が投与された。移植を施行されたのは 29 例（同種造血幹細胞移植 27 例及び自家造血幹細胞移植 2 例）であった。重大な GCP 違反事項が認められた 1 例（移植未施行）を除く 29 例が Full Analysis Set (FAS)、G-CSF の投与開始時期が規定より遅れた 1 例及び本剤投与後に抗腫瘍効果を有する薬剤を使用した 2 例を除く 26 例が Per Protocol Set (PPS) とされた。

同種造血幹細胞移植を受けた症例は、急性骨髄性白血病（AML）11 例、急性リンパ性白血病 5 例、CML 5 例、骨髄異形成症候群 3 例及び非ホジキンリンパ腫 3 例で、自家造血幹細胞移植を受けた症例は AML 1 例及び非ホジキンリンパ腫 1 例、年齢中央値は 30 歳（範囲 7～53 歳）、同種造血幹細胞移植施行 27 例中 19 例が血縁ドナー、8 例が非血縁ドナーであった。

骨髄抑制は、全例（29 例）に認められた。同種造血幹細胞移植患者（27 例）において、骨髄抑制が認められた日の中央値は day 1（範囲 day -7～7）、好中球数及びリンパ球数減少期間の中央値は、各々 12 日間（範囲 6～23 日間）及び 13 日間（範囲 4～36 日間）であった。自家造血幹細胞移植 2 例において、骨髄抑制が認められた日は各々 day -1 及び day 3 で、好中球数減少期間は 2 例とも 8 日間、リンパ球数減少期間は 9 日間及び 10 日間であった。

生着は同種造血幹細胞移植において、96.3%（26/27 例）で認められ、生着日の中央値は day 14（範囲 day 9～20）であった。生着不全の 1 例は非血縁者間移植を受けた小児（13 歳）で、day 28 に生着不全と判断された。自家造血幹細胞移植の 2 例はともに造血回復を認め、造血回復日はいずれも day 11 であった。

再発は同種造血幹細胞移植において 13.0%（3/23 例）（観察・検査完了日：20 年 月 日時点）で認められ、再発の中央値は day 63（day 46～100）であった。また、生存は 96.3%（26/27 例）で認められ、85.2%（23/27 例）で無病生存が確認された。自家造血幹細胞移植 2 例はいずれも無再発で無病生存が確認された。

同種造血幹細胞移植において、本剤との因果関係が否定できない有害事象は全例（27 例）に認められた。このうち発現割合が 50%以上のものは、嘔吐及び下痢（各 67%＜18/27 例＞）、悪心及び口内炎及び食欲不振（各 63%＜17/27 例＞）、倦怠感（52%＜14/27 例＞）であった。自家造血幹細胞移植症例 2 例において認められた有害事象は、口内炎、嘔吐、カテーテル関連感染、食欲不振及び味覚異常であった。なお、有害事象のため本剤投与を中止した患者は認められなかった。

同種造血幹細胞移植患者において、GVHD は 55.6%（13/27 例）に認められた。また、VOD は 6.9%（2/27 例）で発現し、いずれも本剤との因果関係は否定できないとされた。

観察期間中の死亡例はなく、後観察期間中に同種造血幹細胞移植の 1 例が死亡した。死亡原因と本剤との因果関係は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象は 29 例中 4 例 6 件認められ、いずれも同種造血幹細胞移植の症例であった（多臓器不全 1 件、GVHD 4 件及び拒絶反応 1 件）。GVHD の 1 例 3 件を除き、本剤との因果関係は否定できないとされた。

（当該試験の薬物動態データは 4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学試験の項参照。）

<機構における審査の概略>

（1）ブスルファンの臨床的位置付けについて

機構は、本剤及び経口剤を含むブスルファンの造血幹細胞移植における臨床的位置付けについては以下のように認識している。

同種造血幹細胞移植の前治療におけるブスルファンの臨床的位置付けについて

同種造血幹細胞移植自体の有効性及び安全性と前治療レジメンの関係については、シクロホスファミド (CY) と、ブスルファン (BU) の併用療法 (BU/CY) と、CY と全身放射線照射 (Total Body Irradiation : TBI) の併用療法 (CY/TBI) のどちらが前治療として適しているかについて検討がなされ、現在までに 4 つのランダム化比較試験が公表論文として報告されている (Blood 1992; 79: 2578-2582, 1994; 83: 2723-2730, 1994; 84: 2036-2043, 1995; 85: 2263-2268)。さらにこれらの試験成績のメタアナリシスの結果も報告されている (Blood 2001; 98: 3569-3574)。これらの試験成績において、BU/CY と CY/TBI の有効性は、CML については同等であったが、AML については、有意差はないものの CY/TBI の方が 10 年生存率及び 10 年無病生存率ともに良好な傾向と報告されている。また、BU/CY の用法・用量については、当初は BU 4mg/kg/日を 4 日間と CY 50mg/kg/日を 4 日間の併用とされたが、その後レジメンが改良され、CY を 60mg/kg/日を 2 日間としても再発リスクは増加することなく毒性が軽減されるとして、CY は 60mg/kg/日を 2 日間用いる方法が一般的となっていることが複数の総説等に記載されている。

機構は、造血幹細胞移植に関する国際的な教科書である「Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation」(Blume KG, Forman SJ, Applebaum FR, eds.: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 3rd ed. Malden, Mass: Blackwell Science Inc, 2004) や国内において当該領域の医師に汎用されている教科書である「造血細胞移植マニュアル」(名古屋 BMT グループ 造血細胞移植マニュアル第三版改訂新版 日本医学館 2004) においても上記と同様の記載がなされていることを確認した。

以上より、機構は、同種造血幹細胞移植において施行される前治療は、BU/CY 及び CY/TBI が主要なレジメンとして位置付けられていると判断した。また、機構は、これら二つのレジメンは、同種造血幹細胞移植が実施される際に、医療実態として多く使用されているものの、造血幹細胞移植の適応や有効性の成績自体が対象疾患や病期により異なるため、各疾患での BU を用いた前治療レジメンが実施される割合についても、対象疾患や病期により異なると判断した。

自家造血幹細胞移植の前治療におけるブスルファンの臨床的位置付けについて

機構は、自家造血幹細胞移植の本質は大量化学療法であり、対象疾患に対して有効性を示す抗悪性腫瘍剤が選択されていると理解している。また、機構は、医療現場において、自家造血幹細胞移植の実施が広く受け入れられている疾患としては、多発性骨髄腫及び悪性リンパ腫が代表的疾患であり、これらの疾患における BU を含む前治療レジメンの使用は標準的方法としては確立していないと考える。AML については (リスクに応じて) 第 1 寛解期での寛解後療法としての自家造血幹細胞移植の臨床的位置付けを示唆する公表論文 (Lancet 1998; 351: 700-708) 等を根拠に、自家造血幹細胞移植は AML における治療方法の選択肢の一つとして位置付けられ、その場合同種造血幹細胞移植と同様に BU/CY あるいは CY/TBI の前治療レジメンが施行されることもあると機構は理解している。その他の悪性腫瘍については、自家造血幹細胞移植が実施されることは医療現場において存在するものの、エビデンスに基づいた自家造血幹細胞移植の臨床的位置付け自体は確立していないと考える。

機構は、「造血幹細胞移植の適応ガイドライン」（日本造血細胞移植学会 Monograph vol.6, 2002 http://www.jshct.com/guide_pdf/2002.pdf）において上記と同様の記載がなされていることを確認した。

機構は、以上を踏まえ、米国における本剤の承認効能・効果は、「慢性骨髄性白血病に対する同種造血幹細胞移植時の前治療レジメンとしてシクロホスファミドとの併用で用いる」とされ、対象疾患、前治療レジメンの限定がなされた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

米国食品医薬品局（FDA）は、造血幹細胞移植の前治療に対して経口 BU 製剤は承認されていないことから、申請した各疾患に対する本剤の有効性を、経口 BU 製剤の文献調査により示すべきであると判断した。FDA は、BU を造血幹細胞移植の前治療として用いた際の各疾患の成績が記載された文献のうち、比較対照が設定されたランダム化比較試験成績に基づくエビデンス（Level 1）の有無を調査し、当該臨床試験の中で、経口 BU 製剤と CY の併用レジメン（BU/CY）の前治療が、TBI 又は化学療法等の他の治療法と比較して、同等又は優れているかを疾患毎に評価した。また、利用可能な Level 1 のエビデンスが存在しない疾患の場合、当該疾患における造血幹細胞移植時の前治療としての BU の有効性及び安全性を示す適切なデータはないと判断し、適応を与えるには不適切であると判断した。その結果、骨髄異形成症候群（MDS）、多発性骨髄腫（MM）、乳癌、卵巣癌及び遺伝性疾患について Level 1 のエビデンスは存在せず、AML、急性リンパ性白血病（ALL）及び悪性リンパ腫では Level 1 の文献があったものの、明確に BU の前治療レジメンでの使用を支持する文献はないと判断した。

申請者が今般提出した資料において、米国での申請資料に加えて新たに提出された臨床試験は、KRN246/01-A01 試験 1 試験のみである。米国での効能・効果が CML に関する使用に限定されたにもかかわらず、今般の申請時の効能・効果に CML 以外の疾患が含まれていることから、機構は申請者が国内における造血幹細胞移植の前治療として本剤が適切であると考えている対象疾患、及び当該対象疾患の前治療レジメンを示し、その根拠について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

日本造血細胞移植学会及び International Bone Marrow Transplant Registry/ Autologous Blood and Marrow Transplant Registry (IBMTR/ABMTR) の集計から、造血幹細胞移植は、白血病、MDS、重症再生不良性貧血、MM、悪性リンパ腫、遺伝性疾患及び固形腫瘍等の幅広い疾患で実施されており、BU はこれらの移植の際に殆どの疾患で使用されている。しかし、移植療法は比較的新しい治療であり、さらに国内における年間の移植施行例数も 2000 例強である等、患者数が少ないため前治療レジメンの検討が十分になされていない疾患領域もあるのが現状である。また、各疾患における BU の有用性を同一レベルで示すことは現時点では限界がある。今般の国内での承認申請時の効能・効果については、これまで報告されている経口 BU 製剤に関する公表論文等を基に、本剤が使用される可能性がある疾患については使用できるようにと考え、「造血幹細胞移植時の前処置」とした。しかし、再度、適応について検討した結果、重症再生不良性貧血、自己免疫疾患等では殆ど BU は使用されていないという国内における治療実態を踏まえ、当該疾患は今回の適応疾患には含めないこととする。

造血幹細胞移植が適応となる疾患について「造血幹細胞移植の適応ガイドライン」では白血病（AML、ALL、CML）、MDS、重症再生不良性貧血、MM、悪性リンパ腫の一部又はすべての病期で「積極的に移植を勧める」又は「移植を考慮するのが一般的」と記載されている。また、欧州骨髓移植会議（EBMT）の Recommendation では上記疾患以外にサラセミア、Diamond-Blackfan 貧血、重症複合免疫不全症及び先天性代謝異常症等の遺伝性疾患、固形腫瘍について、「移植が標準適応」又は「臨床研究段階での使用」と記載されている。

AML、CML 及び MDS では、経口 BU レジメンは海外及び国内での使用頻度も高く、他の前治療レジメンとの比較においても同等の生存率が示されており、有用な薬剤であると考えられる。

ALL では TBI が第一選択であると考えられるものの、TBI が使用できない施設や患者、さらには晩期障害等の副作用を回避するために、国内では経口 BU 製剤が約 20% の患者で使用されている現状を踏まえ、前治療薬として一定の位置を占めるものと考えられる。

ALL は特に小児に多い疾患であることから、経口 BU 製剤を摂取できない又は摂取後の嘔吐等の理由により治療量を適正な範囲に維持できないことが大きな問題となっており、これらの点については注射剤を用いることにより解決されることが考えられる。

遺伝性疾患（サラセミア、SCID、先天性代謝異常症等）については、他治療で効果が認められず予後不良な患者に対し造血幹細胞移植を施行し、長期生存例も認められており、経口 BU 製剤の使用頻度も高いことから、前治療薬として一定の位置を占めるものと考えられる。

悪性リンパ腫及び MM では、経口 BU 製剤を前治療として用いた際の有用性に関する明らかなエビデンスはないものの、国内外で使用実績があることから、前治療薬として本剤が使用される可能性はあると考えられる。

固形腫瘍（神経芽細胞腫、ユーイング肉腫）についても明らかなエビデンスはないものの、進行期の患者では化学療法に比して造血幹細胞移植群で有意な生存期間の延長が認められており、また、エビデンスレベルは低いものの、BU を併用した結果、他の前治療レジメンに比して有用性が示唆されたとする報告がある。国内では日本造血細胞移植学会の経口 BU 製剤のデータが成人に限定されていたため、使用実績はないが、海外では頻度は低いものの成人及び小児で使用されている状況から、本剤が使用される可能性はあると考えられる。

以上より、上記疾患のうち、白血病及び MDS では、TBI レジメンと BU レジメンが使用されているが、TBI は施設設備によりその施行が限られること、二次性悪性腫瘍の増加や小児では発育遅延を来す等の問題があり、本剤は必要な薬剤と考える。また、悪性リンパ腫や固形腫瘍等の標準的前治療レジメンが確立していない疾患では、今後、前治療レジメンに BU が併用される可能性があり、また現在多用されている CY やメルファラン（L-PAM）はアレルギー、肺障害、腎障害、膀胱障害、心機能障害及び大量補液ができない患者等では使用できないため、BU が使用される可能性があると考える。

以上より、申請効能・効果を「下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、遺伝性疾患、固形腫瘍」と変更する。前治療において併用する薬剤は、海外及び国内における公表論文及び使用実績では、BU と CY の併用による前治療が多いことから、臨床試験では併用薬剤を CY に限定して実施したが、MM、MDS 及び急性白血病では BU に L-PAM、エトポシド及び TBI 等を併用したレジメンでも有用性が示唆されている。また、膀胱障害、心機能障害及び大量補液ができない患者等に対しては CY 以外の前治療薬が必要となることか

ら、併用薬剤を CY に限定しないこととした。

機構は海外での本剤の使用実態について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外における BU の使用実態については、北米の集計データである Center of International Bone Marrow Transplant Registry が集計した結果によると、2003 年における BU の使用量のうち、本剤（注射剤）が占める割合は 50.7%（843/1662 例）であったが、これ以外のデータは把握していない。

また、機構は、本剤の承認後に、経口 BU 製剤と本剤とがどのように使い分けられると考えているのか尋ねたところ、申請者は、国内において経口 BU 製剤は造血幹細胞移植に関する効能・効果を有していないため、造血幹細胞移植の前治療としての BU の使用は本剤に切り替わると考えると回答した。

以上の回答に対し、機構は以下のように判断している。

申請者は、経口 BU 製剤についての公表論文や医療現場の使用経験を根拠として、本剤の臨床試験で検討されていない対象疾患においても、造血幹細胞移植の前治療として本剤の使用が推奨できると主張していると機構は理解している。機構は、本剤は、従来から造血幹細胞移植の前治療として用いられてきた経口 BU 製剤の注射剤であり、本剤を申請者の主張のとおり経口 BU 製剤の臨床的位置付けと同様に位置付けるのであれば、まず、本剤と経口 BU 製剤とで有効性及び安全性が、臨床的に判断して同程度であることを説明する必要があると考える。この判断においては、公表論文や医療実態に基づいた検討よりも、提出された試験成績に基づいて本剤の有効性及び安全性を十分に検討する必要があると考える。また、少数例の使用経験を記載した公表論文は、必ずしも十分に信頼できる資料ではないため、機構は、臨床試験で検討されていない対象疾患に対する造血幹細胞移植の前治療として BU の有用性が示されているかについては、慎重に議論する必要があると考える。この点については、(6) 効能・効果の設定についての項で記載する。

(2) 提出された試験における本剤の有効性及び安全性の評価方法について

機構は、提出された試験における有効性及び安全性の評価項目の妥当性について、以下の項目別に検討を行った。

1) 同種造血幹細胞移植における本剤の有効性の評価項目の妥当性について

機構は、本剤の、同種造血幹細胞移植の前治療としての有効性を評価するにあたり、評価項目が適切であるかについて以下のように判断している。

今般提出された試験において、有効性評価項目は、骨髄抑制、生着、再発及び生存と設定されている。また、造血幹細胞移植は、多くの治療的介入を有し、前治療終了後、幹細胞輸注を行い、生着後、移植後に起こり得る多彩な合併症の管理等が必要とされる。本過程において、同種造血幹細胞移植における前治療の目的は、免疫抑制作用 (immuno-suppression) 及び悪性腫瘍に対する作用 (cytoreduction/myelosuppression) である（「造血細胞移植マニュアル」）。すなわち、免疫抑制作用は、移植片の拒絶を防ぎドナー細胞がレシピエントの体内で安定した

造血を行うことが目的であり、悪性腫瘍に対する作用は、レシピエントの悪性腫瘍細胞に対する抗悪性腫瘍剤としての役割が目的である。

現在までの骨髄破壊的な同種造血幹細胞移植の検討の結果、仮に生着が成功しなければ（生着不全）、自己由来の造血が回復することは少なく、造血幹細胞移植が成功するための最初のステップとして生着が重要であるとされている。さらに、近年、白血病の患者に同種造血幹細胞移植を施行した場合に、ドナー細胞がレシピエントの悪性腫瘍細胞を同種免疫反応により排除することが注目されている。これは Graft-versus-Leukemia 効果 (GVL 効果) と呼ばれ、GVHD が発生すると対象疾患の再発率が低いこと (Blood 1889; 73: 1720-1728, 1990; 75: 555-556) や同種造血幹細胞移植後に再発した CML に対して、ドナーリンパ球を輸注した場合に再度寛解に入ること (Blood 1990; 76: 2462-2465) 等から、世界的にコンセンサスが得られている。GVL 効果が得られるためにもドナー細胞の生着は必須である。悪性腫瘍に対する作用は、造血幹細胞移植としての有効性にかかわり、どの程度の強度の前治療が必要であるかは、疾患により異なると考えられる。実際に、前治療の抗悪性腫瘍剤としての強度を緩めたミニ移植と呼ばれる方法も報告されている。

以上より、機構は、同種造血幹細胞移植の前治療において有効性評価項目として、生着をエンドポイントとすることは妥当であると判断する。また、骨髄抑制すなわち抗悪性腫瘍剤としての強度と、臨床的なベネフィットとの関係は、対象疾患により異なるものの、cytoreduction/myelosuppression を得ることは前治療の目的であることから、骨髄抑制をエンドポイントの一つとして設定することは妥当であると考ええる。したがって、本剤の有効性を評価するにあたり、生着及び骨髄抑制が、経口 BU 製剤を含む前治療を行った場合あるいは現在までに行われてきた造血幹細胞移植と臨床的に同等であるかを評価する必要があると機構は考える。

一方、再発や生存については、提出された試験はいずれも小規模な非対照デザインの試験であり、その結果の解釈は難しく、また、造血幹細胞移植を行った場合の生存期間、無病生存期間及び無再発生存期間等の治療成績は、対象疾患と病期により影響を受ける。これらを踏まえると提出された試験に組み入れられた対象疾患は単一ではないため、再発や生存についてのデータは、本剤の評価上は参考情報として扱うべきものと機構は考える。

この機構の判断については専門協議で議論を行いたい。

2) 同種造血幹細胞移植における本剤の安全性の評価項目の妥当性について

機構は、本剤の同種造血幹細胞移植の前治療としての安全性評価項目の適切性について以下のように判断している。

同種造血幹細胞移植は、前治療で本剤と併用する抗悪性腫瘍剤や放射線療法、GVHD 予防として用いる抗悪性腫瘍剤（メトトレキサート等）及び免疫抑制剤、支持療法として予防的に使用する抗菌剤及び抗ウイルス剤、幹細胞輸注やこれに伴う併用薬剤、生着前の輸血等、本剤以外の多くの併用薬剤及び処置が必須であり、極めて複雑な治療体系となっている。また、同種造血幹細胞移植後には、その経過日数に応じて様々な合併症が起こり得ることが知られており、代表的な合併症として、免疫不全に伴う感染症や GVHD が挙げられる。現在までの同種造血幹細胞移植時の安全性を評価時期として、感染症の好発時期の観点からは、生着前期 (day 30 まで)、生着後期 (day 30~100)、後期 (day 100 以降) に分けられ、各時期で好発する感染

症が異なることが知られている。また、通常、急性 GVHD は day 100 までに発現し、慢性 GVHD は day 100 以降に発現するものと分類されており、臨床的特徴は急性 GVHD と慢性 GVHD で全く異なる。以上のように、造血幹細胞移植後では、時期に応じて好発する合併症が異なっている。

このような背景において、通常、前治療の毒性としては、骨髄抑制、粘膜障害、胃腸炎・下痢、嘔気・嘔吐、出血性膀胱炎、腎障害、肝障害、心毒性、肺障害、神経毒性、皮膚毒性、内分泌・性腺障害及び二次性悪性腫瘍等が挙げられており（「Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation」、「造血細胞移植マニュアル」）、晩期毒性（肺障害、二次性悪性腫瘍及び内分泌障害等）を除く毒性については、提出された第Ⅱ相試験において「試験期間」として設定された、day 28 までの時期までに多く発現するため、試験期間の設定は妥当であると機構は判断した。機構は、試験期間において発現した有害事象の発現割合並びにプロファイルが、同種造血幹細胞移植における経口 BU 製剤の使用において蓄積された情報と比較し、類似あるいは安全性の軽減を示唆しているか否かを検討する必要があると考える。

また BU を前治療として用いた場合の代表的な副作用として、痙攣（神経系障害）、肝障害及び VOD/ SOS (sinusoidal obstruction syndrome) が知られており、嘔吐については軽度かつ投与開始 3～4 日後に多く発現することが知られている。したがって、機構は、提出された試験において、経口 BU 製剤で既知の副作用については本剤での発現割合や重篤度を評価する必要性が特に高いと考える。

3) 自家造血幹細胞移植における本剤の有効性の評価項目の妥当性について

機構は、本剤の自家造血幹細胞移植の前治療としての有効性を評価するにあたり、評価項目が適切であるかについて以下のように判断している。

自家造血幹細胞移植の目的は、大量の抗悪性腫瘍剤の使用と早期の造血機能回復のための自己の造血幹細胞移植の輸注であり、前治療が果たす役割は、同種造血幹細胞移植とは異なると機構は理解している。すなわち、自家造血幹細胞移植の前治療は、腫瘍に対する抗悪性腫瘍剤としての役割が大きく、疾患に適したレジメンが施行されるべきであると考えられる。したがって、同種造血幹細胞移植のように、エンドポイントを生着（あるいは造血回復）とすることは適切ではないと機構は判断する。また、OMC-BUS-3 試験は小規模の非対照デザインの臨床試験であり、また当該試験で検討された対象疾患は単一でないことから、再発や生存に関する結果は参考情報として扱うべきと機構は判断した。

この機構の判断については専門協議で議論を行いたい。

4) 自家造血幹細胞移植における本剤の安全性の評価項目の妥当性について

機構は、自家造血幹細胞移植の前治療としての本剤の安全性については、同種造血幹細胞移植時と同様、day 28 までの期間における有害事象の発現割合やプロファイルを、造血幹細胞移植における経口 BU 製剤の使用において蓄積された情報と比較し、類似性あるいは安全性の軽減を示唆しているか否かについて検討する必要があると考える。また、自家造血幹細胞移植においては、同種造血幹細胞移植と異なり、GVHD 予防のための免疫抑制剤の使用等が不要で、同種免疫による合併症が発症しないことから、前治療として用いる本剤の安全性の評価は、同種造血幹細胞移植に比して複雑でないと考える。

(3) 同種幹細胞移植における本剤の有効性について

同種造血幹細胞移植を施行した試験は、OMC-BUS-4 試験及び KRN246/01-A01 試験である。また、OMC-BUS-3 試験及び同-4 試験の副試験である Amendment 4 試験は、OMC-BUS-3 試験及び同-4 試験で行われた用法・用量での薬物動態データを取得することを目的に実施されたものであり、同種造血幹細胞移植症例として 9 例が登録された。

OMC-BUS-4 試験では 62 例が登録され（本剤投与例は 61 例）、年齢中央値 37 歳（範囲 20～63 歳）、体重中央値 77kg（範囲 40.9～114kg）、化学療法歴あり 56 例（91.8%＜56/61 例＞）、放射線療法歴あり 20 例（32.8%＜20/61 例＞）及び移植歴あり 8 例（13.1%＜8/61 例＞）で、ドナーソースは骨髄 27 例、末梢血 34 例及び不明 1 例であった。全例が HLA 一致血縁者間移植であった。対象疾患は急性白血病 26 例、CML 17 例、悪性リンパ腫 9 例及び MDS 9 例であった。

KRN246/01-A01 試験では 27 例が登録され、年齢中央値 30 歳（範囲 7～53 歳）、体重中央値 64kg（範囲 17.8～83.3kg）、化学療法歴あり 25 例（92.6%＜25/27 例＞）、放射線療法歴あり 2 例（7.4%＜2/27 例＞）、移植歴あり 0 例で、ドナーソースは骨髄 17 例及び末梢血 10 例であった。成人においては HLA 適合の血縁者又は非血縁者からの移植とされた。対象疾患は急性白血病 16 例、CML 5 例、悪性リンパ腫 3 例及び MDS 3 例であった。

Amendment4 試験は同種造血幹細胞移植症例として 9 例が登録され、年齢中央値 44 歳（範囲 17～64 歳）で、全例が HLA 適合の血縁者間骨髄移植であった。対象疾患は、CML5 例、MDS2 例、悪性リンパ腫 1 例及び急性白血病 1 例であった。

1) 骨髄抑制について

骨髄抑制は以下のように定義された。

OMC-BUS-4 試験における骨髄抑制の定義は、好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満、リンパ球数 $100/\text{mm}^3$ 未満、血小板数 $20000/\text{mm}^3$ 未満又は血小板輸血を要した場合のいずれかを認めた場合とされ、2 日間連続して認められた場合の初日が発現日とされた。血小板数減少の評価については血小板数が $20000/\text{mm}^3$ に低下する前に血小板輸血が施行された患者が多く、血小板数減少までの日数を評価することが困難であるとして最初に血小板輸血が行われた日が評価された。輸血や G-CSF の使用を含む支持療法については、各施設の方針に従うと設定され、施設毎の差異は不明であった。G-CSF については、治験実施計画書には day 0 から好中球数 $3500/\text{mm}^3$ 以上が 3 日以上となるまで投与あるいは各施設の施設内ガイドラインに応じると設定された。

OMC-BUS-4 試験では、全例（61 例）が好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満となり、発現日の中央値は day 4（範囲 day-7～5）であった。機構は、前治療開始前に好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満であった 7 例を、骨髄抑制の解析から除外した場合でも好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満となった日の中央値は day 4 であることを確認した。リンパ球数 $100/\text{mm}^3$ 未満は、46 例（75%）で認められ、中央値は day 3（範囲 day-2～21）であった。血小板輸血は 61 例で行われ、最初の輸血日の中央値は day 5（範囲 day-7～10）であった。

KRN246/01-A01 試験では、骨髄抑制は全例（29 例）で認められ、発現日の中央値は day 1（範囲 day-7～7）であった。また、同種造血幹細胞移植（27 例）において、96.3%（26/27 例）が好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満となり、中央値は day 1（範囲 day-7～7）であった。機構は、前治療開始前に「骨髄抑制」の規定を満たしていた 2 例を骨髄抑制の解析から除外した場合に

も、好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満となった日の中央値は day 1 であることを確認した。リンパ球数 $100/\text{mm}^3$ 未満は 74.1% (20/27 例) で認められ、中央値は day 1 (範囲 day-5~7) であった。血小板数 $20000/\text{mm}^3$ 未満は全例に認められ中央値は day 6 (範囲 day-7~9) であった。血小板数輸血は全例で行われ、最初の輸血日の中央値は day 6 (範囲 day-7~9) であった。

KRN246/01-A01 試験における骨髓抑制の定義は、海外 OMC-BUS-4 試験と同様に設定された。G-CSF については、day 1 又は day 5 から好中球数 $5000/\text{mm}^3$ 以上になった場合は症状を観察しながら中止するとされた。その他、輸血を含む支持療法については各施設の方針に従うとされ、施設毎の差異は不明であった。

また、Amendment 4 試験では 9 例全例に骨髓抑制が認められた。

機構は、血小板輸血の実施基準が施設間で統一されていないことが骨髓抑制発現日に対して影響を与えるものの、好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満への低下は両試験で 1 例を除く全例で認められており、機構は、造血幹細胞移植に必要な骨髓抑制は国内外の試験においてともに示されていると判断する。

2) 生着について

生着日及び生着不全について

OMC-BUS-4 試験及び KRN246/01-A01 試験では、生着は、骨髓抑制確認後に day 100 までに好中球数が $500/\text{mm}^3$ を超えた場合と定義され、生着しない症例が生着不全とされた。生着は、OMC-BUS-4 試験において 60/61 例に認められ中央値は day 13 (範囲 day 9~29)、KRN246/01-A01 試験において同種造血幹細胞移植 26/27 例に認められ、中央値は day 14 (範囲 day 9~20) であった。生着不全は、OMC-BUS-4 試験においては認められず、KRN246/01-A01 試験においては 1 例認められた。また、Amendment 4 試験においては、全例が生着し、生着日の中央値は day 14 (範囲 day 12~23) であった。

機構は、OMC-BUS-4 試験の 1 例 (症例番号 06-408) が、生着確認前 (day 20) に肺炎にて死亡しており、生着不全を移植後 21 日以内に好中球数が $500/\text{mm}^3$ を超えない場合と定義すると教科書 (「造血細胞移植マニュアル」) に記載されていることを考慮すると、本症例は臨床的には造血回復遅延に伴う感染症である可能性もあると考えた。機構は、申請者に生着前に死亡した症例の取扱い及び生着前に死亡した症例数について尋ねた。

申請者は、提出した全ての臨床試験において、生着前に死亡した症例は生着不全とは取り扱われていない旨を回答し、また、参考資料を含めて生着前に死亡した症例は 2 例であると回答した。症例番号 06-408 以外の 1 例 (参考資料) は、day 3 に RS ウイルス感染、day 16 に VOD と診断され、day 20 に死亡した症例 (0 歳、対象疾患: Krabbe 病) であった。

また、機構は、国内の教科書において、生着日は好中球数が 3 日間連続して $500/\text{mm}^3$ を超えた場合の初日と記載されていることから (「造血細胞移植マニュアル」)、OMC-BUS-4 試験及び KRN246/01-A01 試験の生着症例における、生着日を含む 3 日間の好中球数推移について、全例が 3 日間連続で $500/\text{mm}^3$ を超えていたことを確認した。OMC-BUS-4 試験では、day 29 以降の血液検査値の収集が規定されていないことから血液検査を 3 日間連続して実施していないため、又は好中球数が $500/\text{mm}^3$ を超えた後再度低下していたために、7 例がこの定義を満たしていなかったが、機構は、この 7 例の白血球数、血小板数を総合的に考慮した場合、臨床的に

生着を得られているものと判断した。

機構は、KRN246/01-A01 試験において生着不全となった症例（症例番号 10-02）について詳細を申請者に確認した。

申請者は、以下のように回答した。

当該症例は 1 歳男児で、CML に対するインターフェロンとヒドロキシカルバミドの治療後に血清型一致（遺伝子型一座不一致）ドナーからの非血縁者間骨髄移植が施行された。ドナーソースは、非血縁ドナーかつ遺伝子型一座不一致であることから、相対的にリスクは高いが、移植細胞数については $2.4 \times 10^8/\text{kg}$ であり生着に必要な細胞数は満たしていると考ええる。公表論文（Bone Marrow Transplantation 1995; 16: 31-42）より、移植前の BU の曝露量として、AUC が約 $900 \mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ よりも低い場合に生着不全のリスクが高いとされているが本症例の 1 回目及び 9 回目投与時の AUC は 1258 及び $1394 \mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ であった。本症例は移植前 35 日までインターフェロンの投与を継続していたが、インターフェロンによって生着不全の発現割合が高くなることが報告されており（Blood 2000; 95: 410-415, 1999; 94: 3668-3677）、これが生着不全に影響した懸念はある。

機構は、回答を了承した。しかし、18 歳未満の症例は本試験において 27 例中 3 例（15 歳以下の小児は 2 例）のみであり、このうち 1 例で生着不全を来していることから、小児での本剤の有効性については慎重に判断する必要があると考える。

後期生着不全について

OMC-BUS-4 試験においては、day 100 までに一度生着した症例で好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満となった場合が、KRN246/01-A01 試験においては、生着後に連続して 3 日間好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満となった場合が後期生着不全と定義された。OMC-BUS-4 試験及び KRN246/01-A01 試験においては後期生着不全は認められなかった（機構注：当初 OMC-BUS-4 試験の症例番号 01-420 は後期生着不全とされたが SAE/Death Narrative を確認した結果、当該症例は原疾患の再発によると考えられ、申請者に照会を行った。その結果、申請者により症例報告書の確認が行われ、後期生着不全ではなく再発であるとの訂正がなされた）。また、Amendment 4 試験においては後期生着不全は認められなかった。

機構は、OMC-BUS-4 試験及び KRN246/01-A01 試験における全症例の day100 までの好中球数推移データを提出するよう求めたが、OMC-BUS-4 試験においては day29 以降の血液検査は規定されていなかったため確認できなかった。機構は、入院日数の違いという社会的な医療環境の差異が推測されるため、day 29 以降の血液検査実施が規定されないことについては理解できるものの、後期生着不全の観察期間は不十分であったと判断する。

KRN246/01-A01 試験においては以下のとおりであった。

症例番号 01-05、03-04 及び 03-05 は、生着後も白血球数・好中球数ともに低値で推移し、G-CSF を複数回投与された。症例番号 05-04 は、生着後に連続して 3 日間好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満となっていたが、G-CSF を使用せずに回復した。症例番号 07-01 は、生着後に 2 日間好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満となり、翌日から G-CSF を 2 日間投与し、以降回復した。症例番号 07-05 は、day 89 に急に好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満に減少し、G-CSF 3 日間投与後の day 98 においても好中球数は $500/\text{mm}^3$ 未満であった。

機構は、症例番号 05-04 及び 07-01 については G-CSF 再投与が未実施あるいは実施された

期間が短いことから、臨床的に判断して後期生着不全とは認められず特段問題はないと考える。しかし、症例番号 01-05、03-04 及び 03-05 については、G-CSF の投与により好中球数は回復しているため臨床的には後期生着不全とは考えにくいものの、比較的長期に G-CSF の投与がなされており、G-CSF が投与されていなければ、後期生着不全の定義を満たす可能性があったと考える。また、症例番号 07-05 は臨床的にも後期生着不全の可能性があると考え、申請者に生着後の G-CSF の中止・再開の基準並びに症例番号 01-05、03-04、03-05 及び 07-05 の詳細について（後期生着不全の診断あるいは除外のためのキメリズム解析や性染色体検査等の結果の有無）確認した。

機構は、申請者の回答より、生着後の G-CSF の中止・再開の基準は設定されていなかったために、症例番号 01-05 及び 03-04 においては、治験担当医師が好中球数を「低値」と判断し G-CSF 投与を行ったこと並びに症例番号 03-04 及び 03-05 については GVHD による好中球数減少と判断されていたことを確認した。なお、症例番号 07-05 については、day 98 以降の好中球数は不明であるが、申請者が治験分担医師に確認した結果、回復を認めており生着不全ではない旨の回答であった。

機構は、これらの症例においてキメリズム解析や性染色体の検査結果は得られていなかったが、通常後期生着不全後に造血能が回復することは考えにくいとため、回答を了承した。

機構は、以上を踏まえ、現在までに同種造血幹細胞移植において得られている生着に関する知見と比較して、次のような検討を行った。

生着に影響を及ぼす代表的な因子は、今回の試験では、以下のとおりであった。

HLA 適合性について、OMC-BUS-4 試験では HLA 一致血縁者間移植であり、KRN246/01-A01 試験の成人においては HLA 適合の血縁者又は非血縁者からの移植とされた。国内では非血縁者間移植症例は 8 例認められているが、HLA の（血清型）適合ドナーのみであることから、今回の試験でのドナー選択は、一般的な移植方法であると考ええる。なお、T 細胞除去等、輸注細胞への処理が行われた症例はない。

輸注細胞数については、OMC-BUS-4 試験では、有核細胞数及び CD34 陽性細胞数は、 $6.60 \times 10^8/\text{kg}$ （範囲 $0.30 \sim 18.50 \times 10^8/\text{kg}$ ）及び $4.80 \times 10^6/\text{kg}$ （範囲 $0.90 \sim 18.90 \times 10^8/\text{kg}$ ）であり、KRN246/01-A01 試験では骨髓移植 17 例の有核細胞数の中央値は $2.6 \times 10^8/\text{kg}$ （範囲 $0.7 \sim 4.4 \times 10^8/\text{kg}$ ）、末梢血幹細胞移植 9 例の CD34 陽性細胞数の中央値は $2.7 \times 10^6/\text{kg}$ （範囲 $2.1 \sim 6.3 \times 10^6/\text{kg}$ ）であった。通常、生着に必要な患者体重あたりの有核細胞数は同種骨髓移植で $3 \times 10^8/\text{kg}$ 、CD34 陽性細胞数で骨髓・末梢血細胞数は $2 \sim 4 \times 10^6/\text{kg}$ とされている（「造血細胞移植マニュアル」）ことから、KRN246/01-A01 試験では若干細胞数が少ない可能性はあるものの、一般的なレベルの輸注細胞数は確保されていたと考える（ただし、有核細胞数で $2 \times 10^8/\text{kg}$ 未満であった症例が 3 例、CD34 陽性細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 未満であった症例が 3 例認められた）。

支持療法や GVHD の予防・治療等については施設間の差異は明確でないものの、申請者は、OMC-BUS-4 試験で通常の方法と著しくかけはなれた方法とはとられていないと回答しており、また KRN246/01-A01 試験においては日本造血細胞移植学会のガイドラインに基づいて免疫抑制剤の投与方法を規定したと述べている。

上記を踏まえた上で、生着に要する日数について、機構は、外部対照との比較を行った。

経口 BU/CY と CY/TBI の比較試験の公表論文 4 報のうち 2 試験において、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上になるまでの日数が記載されており、BU/CY 群は、 19 ± 7 日（機構注：公表論文の記載方法）及び 20 日（範囲 11～44 日）（Blood 1992; 79: 2578-2582、1994; 83: 2723-2730）であった。

また、BU を含む前治療に限定せず、現在までの同種造血幹細胞移植時の生着までの日数と本剤での臨床試験成績を比較した場合、骨髓移植と末梢血幹細胞移植は生着までの日数は若干異なることが知られており、末梢血幹細胞移植と骨髓移植とのランダム化比較試験の成績が参考になると考える。過去に実施された試験の公表論文においては、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上になるまでの日数は、末梢血幹細胞移植、骨髓移植の順で 14、15 日（Bone Marrow Transplant 1998; 21: 995-1003）、16、18 日（Haematologica 2001; 86: 665-666）、15、21 日（J Clin Oncol 2000; 18: 537-546）、17、21 日（Bone Marrow Transplant 2000; 25: 1129-1136）、17.5、23 日（Lancet 2000; 355: 1231-1237）、16、21 日（N Engl J Med 2001; 344: 175-181）、12、25 日（Blood 2002; 100: 761-767）、19、23 日（Blood 2002; 100: 1525-1531）であった。

以上の公表論文における成績を考慮すると、OMC-BUS-4 試験及び KRN246/01-A01 試験で示された生着までの日数は、経口 BU 製剤を用いた前治療での造血幹細胞移植、また、BU に限らず現在までの同種造血幹細胞移植において得られてきた知見と比べ、臨床的に同様であり生着に関して本剤の有効性は示唆されていると考える。

生着不全の発現割合については、海外の教科書によると同種の HLA 一致同胞の悪性腫瘍において 1～2%、再生不良性貧血では 5～10%、HLA 不一致血縁ドナーでは 5～20%、非血縁ドナーで 5～10%とされている。日本での生着不全の発現割合は、同胞間の骨髓移植では、HLA 適合で 1%未満、一座不適合で 9%、二座以上不適合で 21%、非血縁者骨髓移植では、HLA 適合で 1.6%、A 座不適合 4.8%、B 座不適合で 6.8%、DR 座不適合で 2.5%、二座以上不適合で 4.3%と報告されている。したがって、OMC-BUS-4 試験及び KRN246/01-A01 試験での生着不全の発現割合は特段高いものではないと考える。これらの機構の判断については専門協議で議論を行いたい。

3) 生存期間に係る結果について

機構は、生存期間については対象疾患及び病期により異なるため、提出された試験に組み入れられた対象疾患は単一ではなく、あくまで参考情報と考えるが、以下について検討を行った。

機構は、KRN246/01-A01 試験における 100 日再発率は 17.8%とされており、OMC-BUS-4 試験における 7.5%と比較して高い数値となった理由を申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

Kaplan-Meier 法による解析には二つの試験で分母の定義と観察期間の違いがある。分母の定義については OMC-BUS-4 試験では再発の解析対象として MDS (9/61 例) を含めているが、KRN246/01-A01 試験では MDS (3/26 例) を除外している。OMC-BUS-4 試験では AML の効果判定基準を利用して MDS の再発評価を行っているが、KRN246/01-A01 試験においては MDS の再発評価の基準に明確なものはないため除外した。両試験ともに MDS での再発は認められていないことから、MDS 9 例を含めた OMC-BUS-4 試験では推定値が低く見積もられ、MDS を除外した 100 日再発率は 8.9%であった。観察期間については、KRN246/01-A01 試験では day 100 時点の評価を基に 100 日再発率を推定しているが、OMC-BUS-4 試験では長期フ

フォローアップとして最長 day 309 (中央値 day 82) までの観察に基づき 100 日再発率を推定したため、OMC-BUS-4 試験成績の方が精度が高い。なお、KRN246/01-A01 試験の成績について、最長で day 537 (中央値 day 417) までの観察データを基に 100 日再発率を推定すると、13% (95%信頼区間: [0%, 26.8%]) であった。

機構は、BU の曝露量と再発との関係について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

OMC-BUS-4 試験における 100 日再発率は、AUC が $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 未満 (15 例) で 10% (95%信頼区間: [0%, 28.6%])、 $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以上 $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 未満 (38 例) で 10.2% (95%信頼区間: [0%, 23.6%])、 $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以上 (6 例) で 0% であった。KRN246/01-A01 試験における 100 日再発率は、AUC が $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 未満 (2 例) で 0%、 $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以上 $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 未満 (22 例) で 23.8% (95%信頼区間: [0%, 50%])、 $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以上 (3 例) で 0% であった。

機構は、症例数は少なく比較は困難であるものの、上記の回答及び二つの試験における再発症例 9 例において AUC が $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 未満であったのは 2 例のみであることから、ブスルファンの曝露量と再発の関係については明らかな関連はないと判断した。

(4) 自家幹細胞移植における本剤の有効性について

自家造血幹細胞移植を行った試験は、OMC-BUS-3 試験及び KRN246/01-A01 試験である。なお、OMC-BUS-3 試験及び同-4 試験の副試験である Amendment 4 試験は薬物動態データの取得を目的に実施された試験であり、自家造血幹細胞移植症例として 3 例が登録された。

機構は、KRN246/01-A01 試験で自家造血幹細胞移植症例の組入れが 29 例中 2 例と少ない理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

自家造血幹細胞移植については、同種造血幹細胞移植と同様、臨床試験に組み入れるよう治療担当医師に依頼を継続していたが、結果的に治験実施期間中は本試験の対象に合致する自家造血幹細胞移植症例がなく、組み入れが少なくなった。本試験の対象疾患 (成人: 急性白血病、CML、悪性リンパ腫及び骨髄異形成症候群、小児: [成人での対象疾患及び] 遺伝性疾患並びに固形腫瘍) となる症例での自家造血幹細胞移植における前治療としての BU/CY レジメンの使用頻度は日本造血細胞移植学会の集計 (1999~2003 年) では約 4.5% であることから、本試験の選択基準や除外基準を考慮すると登録された自家造血幹細胞移植症例の割合は結果として国内での移植実態に則したものであったものと考ええる。

機構は、自家造血幹細胞移植の目的は大量化学療法であり、同種造血幹細胞移植と異なり造血回復 (生着) や骨髄抑制で、本剤の前治療としての有効性を判断することはできないと考えている。急性白血病については、ALL では自家造血幹細胞移植自体の適応がなく、AML では本剤を用いる前治療は選択肢の一つであるが、その適応は染色体等によって規定されるリスクを基に決定されていると考える。また、悪性リンパ腫については、現在、疾患概念や治療の選択においては一纏めにして取り扱われてはおらず、例えばびまん性大細胞型リンパ腫を代表とする aggressive lymphoma においては、再発後の救援療法に対する感受性の有無によって自家造血幹細胞移植の実施の有無が決定されることはほぼコンセンサスを得ており、日本造血細胞移植学会ガイドラインにも記載されている。したがって、OMC-BUS-3 試験及び

KRN246/01-A01 試験の個別の症例における有効性を考察する場合においても、自家造血幹細胞移植症例における対象疾患の病理組織分類及び移植時の原疾患の病期の詳細が必須であると判断し、詳細を示すよう申請者に求めた。さらに、primary refractory の症例が完全寛解あるいは奏効した場合には、一定の本剤の有効性が示唆される場合もあると考え、移植後の対象疾患の状態についての情報を示すよう求めた。

申請者の回答から以下の内容が示された。

OMC-BUS-3 試験のうち、ホジキンリンパ腫 24 例、非ホジキンリンパ腫 11 例（申請者の記載した病理組織分類別では、大細胞型 B 細胞性リンパ腫 5 例、結節性リンパ球型リンパ腫 1 例、濾胞性小細胞型リンパ腫 1 例、大細胞型免疫芽球型リンパ腫 1 例及び病理組織分類不明 3 例）及び AML 6 例（M1 : 3 例、M2 : 1 例、M4 : 1 例及び M5A : 1 例）であった。ホジキンリンパ腫 24 例のうち、primary refractory は 4 例、sensitive relapse は 17 例及び不明は 3 例であった。非ホジキンリンパ腫のうち、大細胞型の 6 例については、primary refractory 及び sensitive relapse は各 3 例であった。KRN246/01-A01 試験の 2 例のうち、1 例はびまん性 B 細胞性大細胞型リンパ腫で sensitive relapse 症例に対して、day 23 及び day 99 の CT 画像で CR と判定された。もう 1 例は AML (M1) の sensitive relapse 症例に対して day 24 及び day 100 の骨髓検査で CR と判定された。

機構は、OMC-BUS-3 試験では自家造血幹細胞移植例の約 2/3 はホジキンリンパ腫であり、ホジキンリンパ腫においては予後不良群の症例に対して自家造血幹細胞移植を行うことは標準的であるものの、その場合に用いる前治療レジメンとして、BU/CY は現時点で標準的なレジメンではないと考える。なお、申請者の回答の結果から、OMC-BUS-3 試験において移植後の腫瘍の状態についての情報は存在しなかった。

したがって、機構は、提出されたデータからは、現在の医学水準に基づいて本剤を用いた大量化学療法の有効性について判断することは困難と考える。

この機構の判断については専門協議で議論を行いたい。

(5) 本剤の安全性について

機構は、OMC-BUS-2 試験、同-3 試験、同-4 試験、KRN246/01-A01 試験及び Amendment 4 試験における本剤の安全性について考察した。

安全性の判定基準は、OMC-BUS-2 試験においては Retyped from M.D. Anderson Toxicity Grading Scale に基づく判定が、OMC-BUS-3 並びに同-4 試験においては、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) に基づく判定が、KRN246/01-A01 試験においては NCI-CTC ver.2 に基づく判定が行われた。機構は、従来、造血幹細胞移植の安全性の評価としては、Bearman の判定基準 (J Clin Oncol 1988; 6: 1562-1568) が用いられていると理解しているが、各試験内において統一された判定基準が用いられており、試験間における評価方法の差異については特に問題はないと考える。

1) 重篤な有害事象及び死亡例について

機構は、提出された試験で認められた有害事象について確認した結果、造血幹細胞移植後の有害事象として新たに特記するものは見られないと判断している。また、重篤な有害事象及び死亡例は下記のとおりである。なお、骨髓抑制については、造血幹細胞移植の前治療における

目的の一つであることから、好ましくない事象に含めないこととし、以下の記載に含めていない。

OMC-BUS-2 試験 15 例において、重篤な有害事象のうち本剤と因果関係が否定できず副作用とされたものは、発熱 1 例、肝機能異常 1 例、高ビリルビン血症 1 例、VOD 2 例（症例番号 102 及び 105）、感染 1 例、RS ウイルス感染 1 例（症例番号 102）及びグラム陽性細菌感染 1 例であった。このうち、day-7～28 の間に起きた副作用、すなわち本剤を含む前治療関連毒性が特に疑われるものは、発熱 1 例、高ビリルビン血症 1 例、VOD 2 例、感染 1 例及び RS ウイルス感染 1 例であった。

OMC-BUS-3 試験 42 例において、重篤な有害事象のうち本剤と因果関係が否定できず副作用とされたものは、発熱 3 例、VOD 1 例（症例番号 01-302）、感染 1 例、副鼻腔炎 3 例及び肺胞出血 1 例で、このうち副鼻腔炎 2 例を除く副作用は day 28 までに発症していた。

OMC-BUS-4 試験 61 例において、重篤な有害事象のうち本剤と因果関係が否定できず副作用とされたものは、発熱 1 例、高ビリルビン血症 2 例、VOD 4 例、移植片対宿主病 3 例、ヘルペス脳炎 1 例、ウイルス性胃腸炎 1 例、肺炎 2 例、副鼻腔炎 1 例、ALT 増加 1 例、血中ビリルビン増加 1 例、脳出血 1 例、譫妄 1 例、出血性膀胱炎 1 例、血尿 1 例、急性呼吸窮迫症候群 1 例、肺臓炎 1 例、肺胞出血 1 例、呼吸不全 1 例及び低血圧 1 例であった。このうち day 28 までに出現していたものは高ビリルビン血症 2 例、VOD 4 例、移植片対宿主病 1 例、肺炎 2 例、ALT 増加 1 例、血中ビリルビン増加 1 例、脳出血 1 例、譫妄 1 例、肺臓炎 1 例及び低血圧 1 例であった。

Amendment 4 試験 12 例において、重篤な有害事象のうち本剤と因果関係が否定できず副作用とされたものは下痢 1 例、粘膜の炎症 1 例、高ビリルビン血症 1 例、GVHD 1 例、感染 1 例及び肺炎 2 例であった。このうち、下痢 1 例、粘膜の炎症 1 例、高ビリルビン血症 1 例、感染 1 例及び肺炎 1 例は day 28 までに発症した。

KRN246/01-A01 試験 29 例において、重篤な有害事象のうち本剤と因果関係が否定できず副作用とされたものは、GVHD 2 例及び骨髄移植拒絶反応 1 例で、このうち GVHD 1 例と骨髄移植拒絶反応 1 例が day 28 までに発症した。

OMC-BUS-2 試験では、5 例の死亡例があり、day 100 以前の死亡例は 1 例（原疾患悪化）で、本剤と因果関係が否定された。

OMC-BUS-3 試験では、2 例（症例番号 01-301 及び 01-311）の死亡例があり、day 100 以前の死亡例はなかったが、いずれも因果関係が否定できないとされた。01-301 は自家造血幹細胞移植後の再発後に day214 に感染症により死亡した。01-311 は自家造血幹細胞移植後の day 1 に肺胞出血が出現（day 22 に肺胞出血消失）、day 174 に再発確認後、day 220 に再発・ウイルス性肺炎・脳血管出血により死亡したとされた。機構は、day 1 の肺胞出血について詳細を説明するよう申請者に求めたが、申請者は血小板減少によると回答した。機構は、day 1 の肺胞出血は Grade4 であり、臨床的にみて重大な前治療関連毒性の可能性があると考える。

OMC-BUS-4 試験では、day 28 までに 2 例、day 29～100 までに 6 例、day 101 以降に 2 例の計 6 例の死亡が確認された。day100 までに死亡した 8 例中 7 例で本剤との因果関係が否定できないとされ、死亡原因は肺臓炎（間質性肺炎）1 例、VOD2 例、原疾患悪化 2 例、肺胞出血 1 例、急性呼吸窮迫症候群及び呼吸不全 1 例とされた。これら 7 例中原疾患による死亡以外

の5例の詳細は以下のとおりであった。

症例番号 01-412（死亡原因：肺臓炎）は、day 10に間質性肺炎と診断され、day 21にびまん性肺胞出血と診断、day 22に死亡した。

症例番号 01-416（死亡原因：VOD）は、day 16にVODと診断され、day 30にVOD及び脳出血により死亡した。

症例番号 02-403（死亡原因：肺出血）は、day 8にVODと診断、day 21に生着、day 31に喀血・呼吸困難出現、day 34に胸水からクレブシエラ、サイトメガロ、カンジダ及びMRSA陽性、day 37の気管支鏡の結果、肺出血が確認され、day 62に死亡した。

症例番号 05-401（死亡原因：VOD）は、day 27にVODを発症し、day 30にびまん性肺胞出血を伴う多臓器不全により死亡した。

症例番号 04-401（死亡原因：急性呼吸窮迫症候群及び呼吸不全）は、day 70に呼吸困難出現、day 78にTTP/HUS疑いとされ、day 98に「びまん性肺胞障害及びびまん性肺出血によるARDS」により死亡し、本剤と因果関係は否定できないとされた。

なお、症例番号 06-408は、本剤と死亡の因果関係は「関連なし」とされたが、day 5に口内粘膜炎を発症し、day 17に粘膜炎及びアスペルギルス肺炎と診断され、day 20に生着することなく死亡した。機構は、本剤を含む前治療による粘膜炎・骨髄抑制に加えて、生着の遅延があったために、最終的にアスペルギルス肺炎により死亡したものとも考えられ、本剤との因果関係を否定することは困難と考えている。

KRN246/01-A01試験では、1例が急性GVHDによりday 63に死亡し、本剤との因果関係は否定された。

Amendment 4試験では、day 21に1例（敗血症により死亡し因果関係はなし）と、day 162に1例（症例番号 01-437）が死亡した。当該症例はday 100に慢性活動性C型肝炎と診断され day 162に死亡した。

機構は、症例番号 01-437の詳細について申請者に尋ねた結果、当該症例は移植前にHCV-RNAが陽性であったこと、移植後day 28までの肝機能検査値は特に臨床的に問題となるものではなかったこと、肝生検の結果ではGVHDの所見は明らかではなく、ウイルス性もしくは薬剤性肝炎が疑われる結果であったことを確認した。また、申請者は死亡原因を「慢性活動性C型肝炎/肝不全」に変更した。機構は、肝不全の原因を現時点得られているデータから判断することは困難であるものの、本剤を含めた薬剤性肝障害の可能性を否定することは困難と考える。

また、機構は、安全性に関する情報としては参考資料として提出された資料についても確認を行った。

OMC-BUS-5試験は、小児患者の悪性腫瘍又は非悪性疾患に対する同種造血幹細胞移植を実施した臨床試験で、2歳以上18歳未満の症例24例が登録された。本剤は、day -9～-6に1日4回投与とされ、初回投与量は4歳未満では1mg/kg及び4歳以上では0.8mg/kgとして、初回投与時のAUCが900～1500 μ mol $\cdot$ min/Lの $\pm$ 5%の範囲外である場合には1125 μ mol $\cdot$ min/Lになるように最大用量1.6mg/kgまでとして1回投与量を調整可とされた（本剤血漿中薬物動態は1、9及び13回目の投与後に測定）。また、day -5～-2にCY 50mg/kg/dayを投与することとされた。重篤な副作用のうち、骨髄抑制以外のものは、多臓器不全1例、発熱1例、VOD 3例、感染1例、肺炎1例、血中ビリルビン増加2例、溶血性尿毒症症候群1例、

毛細血管漏出症候群 2 例及び呼吸窮迫 1 例であった。

OMC-BUS-6 及び同-7 試験は、血液悪性腫瘍に対する自家又は同種造血幹細胞移植を実施した臨床試験で、本剤と CY の用法・用量は OMC-BUS-3 試験及び同-4 試験と同一であった。本試験は FDA での承認申請後に実施されたもの（機構注：本試験の実施が必要と判断された経緯については申請者に照会中）で 23 例が登録された。重篤な副作用は 4 件で、GVHD2 件、感染症 1 件及び発熱 1 件であった。

死亡例は以下のとおりであった。なお、FDA の審査報告書によると、OMC-BUS-3 試験の死亡原因の情報には不備がある可能性があると記載されている（http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/20954_medr_P4.pdf）（機構注：現在この記載がなされた背景を申請者に照会中である）。

OMC-BUS-5 試験では、day 28 までに 2 例（症例番号 01-501 及び 04-302）、day 29～100 に 2 例（症例番号 09-502 及び 09-504）が死亡した。症例番号 01-501 及び 04-302 は再発による死亡であるが、それぞれ経過中に VOD 及び毛細血管漏出症候群を発症した。症例番号 09-502 は day 100 に多臓器不全で死亡し、症例番号 09-504 は敗血症、痙攣及び VOD を発現した後 day 20 に多臓器不全で死亡した。このうち、死亡と本剤との因果関係は否定できないとされたのは症例番号 01-501 及び 09-502 であった。

OMC-BUS-6 試験及び同-7 試験では、3 例が死亡した。いずれも原疾患以外の死亡で、本剤との因果関係は否定されなかった。症例番号 01-701 はアスペルギルス肺炎で day 353 に死亡、症例番号 01-704 は敗血症で day 256 に死亡、症例番号 01-705 は day 50 に喀血し、感染及び持続的血小板減少症によるびまん性肺泡出血と診断され、day 77 に急性呼吸窮迫症候群及び多臓器不全で死亡した。

機構は、上記で確認された重篤な有害事象及び死亡は、造血幹細胞移植において既知の事象であり、提出された試験等の情報からは本剤の使用により有害事象の程度あるいは安全性プロファイルは大きく異なるものではないと判断している。ただし、上記の有害事象のうち、肝障害、VOD 及び痙攣については経口 BU 製剤において臨床的に重要な有害事象であり、本剤での発現割合や重症度について考察する必要があると考える。また、死亡例に多く認められている肺泡出血等の肺障害に加えて、毛細血管漏出症候群、TTP/HUS については、重篤かつ臨床的に重要な事象と考えられることから、以下に述べる議論を行った。

2) 肝機能障害、VOD について

申請者は OMC-BUS-3 試験及び同-4 試験の安全性評価対象 103 例の副作用として、高ビリルビン血症 13 例（12.6%）、黄疸 6 例（5.8%）、VOD 6 例（5.8%）、AST 増加 24 例（23.3%）、ALT 増加 7 例（6.8%）及びビリルビン増加 24 例（23.3%）であると報告している。一方、KRN246/01-A01 試験の 29 例の副作用として、肝機能異常は 8 例（27.6%）、VOD2 例（6.9%）、AST 増加 13 例（44.8%）、ALT 増加 12 例（41.4%）、ALP 増加 6 例（20.7%）及び血中ビリルビン増加 3 例（10.3%）であった。

機構は、KRN246/01-A01 試験における AST 及び ALT に関する副作用の発現割合が海外臨床試験より高い理由を申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

AST 及び ALT に関しては、OMC-BUS-3 試験及び同-4 試験においてはいずれかの項目の測定のみ規定されたため、特に AST の測定が定期的実施されておらず、国内外で有害事象の発現割合に大きな差が生じたものと考ええる。また、臨床検査値異常の発現割合の差は、臨床検査値異常変動か否かを判断する医師の考え方の違いによるところが大きい。

機構は、申請者より提出された AST 及び ALT の個別推移図を確認した結果、KRN246/01-A01 試験で肝機能検査値が実際の数値として臨床的に問題となるような高い傾向にはないと判断した。また、肝機能障害の発現割合は、従来から知られている造血幹細胞移植における範囲を臨床的にみて逸脱するものではないことを機構は確認した。

提出された臨床試験において VOD と診断する方法について申請者に尋ねた結果、以下のとおりであった。

試 験	VOD の判定基準	
	実施計画書中の規定	備考（総括報告書中の規定に関する記載）
OMC-BUS-2	規定なし	担当医師により臨床検査値や症状に基づいて判断された VOD について、治験施設とは独立した委員が Jones 基準を用いて評価
OMC-BUS-3		
OMC-BUS-4		
OMC-BUS-5	①Jones の診断基準 ②超音波診断基準	Jones の診断基準あるいは超音波診断基準を用いて、臨床検査値や症状に基づいて担当医師が評価
OMC-BUS-6	規定なし	VOD が発現していないため、総括報告書には記載なし
OMC-BUS-7		
Amendment4	規定なし	VOD が発現していないため、総括報告書には記載なし
KRN246/01-A01	①McDonald の診断基準 ②Jones の診断基準	McDonald の診断基準あるいは Jones の診断基準に基づき担当医師が評価

VOD と診断された症例の割合は、OMC-BUS-2 試験では 13% (2/15 例)、OMC-BUS-3 試験では 2.3% (1/42 例)、OMC-BUS-4 試験では 8.2% (5/61 例)、Amendment 4 試験では 0% (0/12 例)、KRN246/01-A01 試験では 6.9% (2/29 例)、OMC-BUS-5 試験では 16.7% (4/24 例、このうち 1 例は医師による診断はなされていないが基準に合致した症例)、OMC-BUS-6 試験及び OMC-BUS-7 試験では 0% (0/23 例) であった。

機構は、参考資料を含め、提出された全臨床試験における VOD 症例の詳細について提示するよう求めた。また、OMC-BUS-5 試験において VOD の発現頻度が高いことから、海外の市販後における VOD の発現割合について成人と小児に分けて示すように求めた。

その結果、参考資料を含め提出された臨床試験のうち、重篤な有害事象のみを収集した OMC-BUS-6、同-7 試験を除く全 183 例中 14 例 (7.7%) に VOD が発生し、このうち 5 例 (35.7%) が死亡の転帰となった (5 例中 3 例は肺炎 (day 20)、肺胞出血 (day 62)、多臓器不全 (day 69) で死亡し、2 例は VOD で死亡 (day 30 及び day 31))。また、AUC が目標範囲から逸脱した例は OMC-BUS-5 試験の 1 例で、1 回目投与時の AUC が $1591 \mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$ であった。市販後では 2006 年 3 月までに申請者が入手した重篤な有害事象 91 件のうち VOD は 11 件 (4 件が 18 歳未満) であり、市販後に本剤が使用された患者数は不明のため VOD の発現割合は不明であるとされた。

機構は、経口 BU 製剤を用いた場合の VOD の発現割合は CY/TBI (12Gy) では 8%、BU/CY

では32%と報告されており (Ann Intern Med 1993; 118: 255-267)、本剤を用いた臨床試験の結果、VODの発現割合はこれを大きく上回るものではないと判断したが、小児におけるVODの発生については製造販売後に発現割合等の調査を行う必要があると判断する。

次に、機構は、本剤に含まれる添加物DMAと、VOD並びに肝機能障害との関係について考察するよう申請者に求めた結果、本剤の使用経験はまだ少なく、添加物の影響については検証されていないことから、添付文書の「その他の注意」にDMAの非臨床試験及び第I相試験で認められた毒性について記載することにより注意喚起すると回答し、機構はこれを了承した。

機構はAUCと有害事象の発現割合の関係を、KRN246/01-A01試験と、OMC-BUS-3試験及び同-4試験でのAUCの結果を、 $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 未満、 $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以上 $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 未満、 $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以上に分けて考察するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

3つの試験のすべての被験者で有害事象が認められたため、臨床的に重要である重篤な有害事象とGrade 3以上の有害事象の発現割合について比較した。VOD発現割合については、McDonaldの診断基準又はJonesの診断基準により診断された症例を集計した。

自家造血幹細胞移植において、重篤な有害事象の発現割合は $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 未満の症例では、海外60.0% (3/5例)、 $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以上 $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 未満の症例では、国内0% (0/2例)、海外30.0% (9/30例)、 $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以上の症例では、海外0% (0/4例)であった。Grade 3以上の有害事象の発現割合は国内外ともに100%であった。VOD発現割合は、 $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 未満の症例及び $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以上の症例は海外でいずれも0% (0/5例及び0/4例)で、 $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以上の症例では、国内0% (0/2例)、海外3.3% (1/30例)であった。

同種造血幹細胞移植において、重篤な有害事象の発現割合は、 $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 未満の症例では国内0% (0/2例)、海外33.3% (5/15例)、 $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以上 $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 未満の症例では国内18.2% (4/22例)、海外44.7% (17/38例)、 $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以上の症例では国内0% (0/3例)、海外83.3% (5/6例)であった。Grade 3以上の有害事象の発現割合は、 $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以上 $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 未満の症例では国内95.5%であり、この範囲に含まれない症例では100%であった。VOD発現割合は、 $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 未満の症例では国内0% (0/2例)、海外0% (0/15例)、 $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以上 $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 未満の症例では、国内4.5% (1/22例)、海外7.9% (3/38例)、 $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以上の症例では、国内0% (0/3例)、海外33.3% (2/6例)であった。

機構は、症例数は少ないものの、本剤を用いた場合に、同種造血幹細胞移植における重篤な有害事象及びVODの発現割合はAUCが高い場合に増加する可能性が示唆されていると考える。

3) 痙攣、頭痛について

提出された臨床試験において、抗痙攣薬は全例で投与されていたが、OMC-BUS-3試験及び同-5試験ではそれぞれ1例ずつ痙攣が発症した。また、頭痛が本剤の臨床試験において比較的多く認められていることから（頭痛は、参考資料を含め提出された臨床試験のうち、重篤な有害事象のみを収集したOMC-BUS-6試験及び同-7試験を除く183例中108例に発現(59%)）、海外の市販後の使用において痙攣又は頭痛を発症した症例の割合や危険因子に関する解析結果

等があれば提示するよう申請者に求めた。

申請者は、米国で行われた経口ブスルファン製剤投与についてのレトロスペクティブな調査結果（OMC-BUS-ORAL-1 試験：同種造血幹細胞移植、OMC-BUS-ORAL-2 試験：自家造血幹細胞移植）では、頭痛の発現割合は 55.3%（26/47 例）であり本剤（機構注：注射剤）により発現割合は増加していないと回答した。また、海外の市販後では 2006 年 3 月までに入手した重篤な有害事象 91 件のうち痙攣は 3 件で頭痛の報告はないこと、また、市販後に本剤が使用された患者数が不明のため、発現割合については算出できず、危険因子等の解析は実施されていないと回答した。

4) その他の副作用について

機構は、HUS/TTP が診断された症例について詳細を申請者に尋ねた。また、海外の市販後の使用において HUS/TTP を発症した症例の割合や危険因子に関する解析結果等があれば提示するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

HUS/TTP 又は血栓性微少血管症（TMA）は、参考資料を含め提出した臨床試験のうち、重篤な有害事象のみを収集した OMC-BUS-6 及び同-7 試験を除く 183 例中 4 例（2.2%）に発現し、4 例中 3 例は KRN246/01-A01 試験の症例であった。HUS/TTP 又は TMA の発現割合は、OMC-BUS-ORAL-1 及び 2 試験で 0%、EBMT ハンドブックでは 6%（同種造血幹細胞移植：13%、自家造血幹細胞移植：4%）とされており、本剤投与により発現割合が高くなる可能性は低い。また、2006 年 3 月までに入手した重篤な有害事象 91 件のうち、HUS/TTP の報告はない。

機構は、詳細を確認した結果、4 例中 3 例は回復し、1 例（03-05）は TMA から未回復の状態 で day69 に多臓器不全により死亡した。

機構は、肺胞出血（又は肺出血）あるいは間質性肺炎を発症した症例について詳細を申請者に尋ねた。また、海外の市販後の使用において肺胞出血及び間質性肺炎を発症した症例の割合や危険因子に関する解析結果等があれば提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

参考資料を含む提出した臨床試験において、肺胞出血 5 例、肺出血 1 例及び間質性肺炎 2 例が発現し、4 例が回復し 1 例は当該事象により死亡した。他の 3 例は、肺臓炎による死亡が 1 例、VOD による死亡が 1 例、多臓器不全及び急性呼吸窮迫症候群による死亡 1 例であった。AUC が目標範囲を上回る例は 1 例で、9 回目の AUC が $1617\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ であった。また、本剤投与時の肺胞出血又は間質性肺炎の発現割合は 4.4%（8/183 例）であり、OMC-BUS-ORAL-1 及び 2 試験で 2.1%（1/47 例）、EBMT ハンドブックにおいて不明（高くて 10～21%）であり、本剤投与により発現割合が高くなる可能性は低く、2006 年 3 月までに入手した重篤な有害事象 91 件のうち、肺出血は 2 件あり、肺胞出血及び間質性肺炎の報告はない。

機構は、毛細血管漏出症候群と診断された症例について詳細を申請者に尋ねた。また、海外の市販後の使用において毛細血管漏出症候群を発症した症例の割合や危険因子に関する解析結果等があれば提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

参考資料を含む提出した臨床試験において、毛細血管漏出症候群と診断されたのは、3例であった。また、生着症候群は、生着前後の炎症性サイトカインの過剰生産によって引き起こされる毛細血管透過性亢進による一連の症候群であり、毛細血管漏出症候群と病態が類似していることから、毛細血管漏出症候群と類似の疾患である。MedDRA/J (Version5.0) により「生着症候群」と読み替えられた事象は3例(OMC-BUS-3 試験1例、KRN246/01-A01 試験2例)であった。以上、計6例のうち、2例が小児(1歳と2歳)で、死亡は小児の1例(本剤との因果関係は否定されない)であった。死亡した1例(症例番号 04-502、2歳)は、移植後 day 1 に浮腫と軽度の呼吸困難が認められ、day 6 に毛細血管漏出症候群と診断され day 16 に死亡した。また、海外の市販後において毛細血管漏出症候群と診断された症例はない。また、本剤投与時の毛細血管漏出症候群(又は生着症候群)発現割合は3.3%(6/183例)であるが、OMC-BUS-ORAL-1 及び同-2 試験で2.1%(1/47例)、EBMT ハンドブックでは毛細血管漏出症候群の発現割合は不明(高く20%)、生着症候群の発現割合は7~59%とされており、本剤投与により発現割合が高くなる可能性は低いと考える。

機構は、毛細血管漏出症候群あるいは生着症候群が認められた6例中2例を小児が占めることから、小児において発現しやすい可能性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

BUのクリアランスは4歳以下と5歳以上で異なるため(Blood 1990; 75: 1723-1727, 1992; 79: 2475-2479)、年齢がBUの曝露量に影響を及ぼすものと考えられる。そのため、OMC-BUS-5 試験では至適曝露量($900\sim 1350\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}\pm 5\%$) (機構注: 申請者の表現のまま記載)となるよう投与量調節を行った。その結果、AUCが至適曝露量に到達した被験者の割合は、4歳以下と5歳以上の投与1回目ではそれぞれ76.9%(10/13例)及び63.6%(7/11例)、投与9回目ではそれぞれ100%(11/11例)及び81.8%(9/11例)であり、4歳以下と5歳以上で大きな違いは認められなかった。毛細血管漏出症候群が認められた2例の投与1回目のクリアランス及びAUCは症例番号 03-501 (1歳)で $2.68\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ 及び $1211\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ 、症例番号 04-502 (2歳)で $4.16\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ 及び $954\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ であり、至適曝露量の範囲内であった。投与9回目のAUCは、症例番号 03-501は $1508\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ と、若干目標範囲を逸脱しているものの、死亡した症例番号 04-502は $1221\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ と、至適曝露量の範囲内であった。以上から、本剤のクリアランス値の違いが毛細血管漏出症候群の発症に直接的に関与した可能性は非常に低いと考える。また、毛細血管漏出症候群は成人及び小児において造血幹細胞移植時に発現することが報告されており、特に小児においてのみ認められるものではなく、また本剤特有の事象ではないものとする。

機構は、以上の回答を概ね了承したものの、上記有害事象については(特にTMAや生着症候群において)、施設間での診断基準の差異や、同種造血幹細胞移植における他の合併症との鑑別が困難な場合がある等、経口BU製剤における発症頻度は明確ではないと理解している。また、現在得られているデータでは、OMC-BUS-ORAL-1 試験及び同-2 試験結果と比較した場合、上記有害事象は本剤で発現割合が高い可能性は否定できないと考える。したがって、上記有害事象については製造販売後の調査のなかで情報収集していく必要があると考える。

この機構の判断については専門協議で議論を行いたい。

(6) 効能・効果の設定について

機構は、各疾患における本剤を用いた造血幹細胞移植の位置付けについて申請者の見解を提示するよう求めた。

申請者の見解を要約すると、エビデンスを元に推奨可能であるのは①CML 慢性期の同種造血幹細胞移植、②AML 第1寛解期の同種及び自家造血幹細胞移植であり、それ以外については、種々のエビデンスレベルの公表論文や使用実態を根拠に AML、急性リンパ性白血病、CML、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、遺伝性疾患及び固形腫瘍における同種・自家造血幹細胞移植ともに本剤の使用を推奨できるあるいは使用される可能性があるとしている。

また、機構は、申請者の主張する公表論文（エビデンス）が、経口 BU 製剤における報告であるのか、本剤（注射剤）における報告であるのかを確認した結果、申請者は、本剤は、1999 年 7 月に米国で「慢性骨髄性白血病（CML）の造血幹細胞移植時の前治療」を効能として適応を取得したため、そのエビデンスは非常に限られると回答した。

機構は、提出された臨床試験における同種造血幹細胞移植に関する結果からは、本剤と経口 BU 製剤を用いた造血幹細胞移植成績あるいは一般的な同種造血幹細胞移植成績と比較した場合に、有効性（生着）及び安全性（前治療関連毒性）において臨床的に大きな差異はないと判断した。また、通常、対象疾患が異なることによって、生着及び安全性について大きな差異が生じるとは考え難い。したがって、機構は、臨床試験に組み入れられて同種造血幹細胞移植を実施された症例の対象疾患は、AML、CML、悪性リンパ腫及び MDS のみであるものの、本剤は同種造血幹細胞移植の前治療として、経口 BU 製剤と同じ臨床的位置付けとすることが妥当と判断している。経口 BU 製剤の前治療としての臨床的位置付けは、機構は、「(1) ブスルファンの臨床的位置付けについて」の項に記載したとおり、造血幹細胞移植の前治療として全ての対象疾患に対して強く推奨される根拠はないと理解している。また、FDA は、公表論文による検討を行った結果、CML に対する同種造血幹細胞移植のみしか経口 BU 製剤の臨床的位置付けを示す成績はないと判断している。

しかし、機構は、①同種造血幹細胞移植における前治療の有効性は、生着をエンドポイントとして評価可能であり、移植自体の有効性と切り離して評価し得ると判断したこと、②経口 BU 製剤の臨床的位置付けが確立している疾患のみに本剤の効能・効果を設定とした場合、個別の疾患毎に経口 BU 製剤あるいは本剤を用いた移植療法の十分なエビデンスを形成することは事実上困難であること、③公表論文により CY/TBI 等の BU を含まない前治療がより優れるとされる疾患においても、施設の事情や患者都合により TBI が困難である場合が想定されることから、本剤の投与対象となる対象疾患を特定の疾患（経口 BU 製剤で十分なエビデンスのある CML 等）に限定するべきではないと判断する。しかしながら、移植の適応については、造血幹細胞移植に十分な知識と経験を持つ医師によって慎重に検討される必要があると判断する。

自家造血幹細胞移植については、既に記載したとおり、今回提出されたデータから本剤の有効性を検討することはできないと機構は評価しており、効能・効果に含めることは現時点で困難と判断している。

以上より、機構は、効能・効果を「同種造血幹細胞移植の前治療」とすることが適切と判断した。また、警告欄において専門医が使用する旨を記載することに加え、効能・効果に関連す

る使用上の注意において、「同種造血幹細胞移植の前治療に用いる場合には、造血幹細胞移植を実施するリスク・ベネフィットを考慮したうえで本剤を使用すること。」の旨を注意喚起する必要があると考える。また、添付文書上で、同種造血幹細胞移植の前治療に用いる場合には、国内外の学会ガイドライン等の情報を参考にすることが必要であることや、提出された臨床試験で用いられたドナーソース及び対象疾患を記載し、情報提供を行うことが妥当であると判断した。

これらの機構の判断については専門協議で議論を行いたい。

また、申請者は「前処置」という表現を用いているが、機構は本剤を含む「前治療」は造血幹細胞移植治療の一部を占める治療行為であることから、「前治療」と記載することとした。

なお、経口 BU 製剤と本剤の有効性及び安全性の差異について、申請者は、OMI 社が実施した経口 BU 製剤と本剤の比較解析結果として、以下のような説明を追加した。

OMI 社では、本剤の臨床試験に参加した 2 施設において、同種造血幹細胞移植は 19 年～19 年、自家造血幹細胞移植は 19 年～19 年に BU/CY レジメン後に同種又は自家造血幹細胞移植を施行した患者データをレトロスペクティブに調査し、経口 BU 製剤投与時の有効性及び安全性を解析している (OMC-BUS-ORAL-1 試験及び同-2 試験)。

①有効性について

経口 BU 製剤の同種造血幹細胞移植は OMC-BUS-ORAL-1 試験 (30 例)、自家造血幹細胞移植は OMC-BUS-ORAL-2 試験 (17 例) のデータを使用し、本剤の同種造血幹細胞移植は OMC-BUS-4 試験 (61 例)、Amendment 4 試験 (9 例) 及び OMC-BUS-7 試験 (21 例)、自家造血幹細胞移植は OMC-BUS-3 試験 (42 例)、Amendment 4 試験 (3 例) 及び OMC-BUS-6 試験 (2 例) のデータを使用した。

有効性評価項目	同種造血幹細胞移植		自家造血幹細胞移植	
	経口 BU (ORAL-1) N=30	本剤 N=91	経口 BU (ORAL-2) N=17	本剤 N=47
生着した被験者数 (例)	28 ^{*1}	90 ^{*1}	17	47
生着率 (%)	93.3	98.9	100	100
生着までの移植後日数の中央値 (範囲)	20 (9～50)	13 (9～29)	11 (8～13)	10 (8～19)
後期生着不全 (名 (%))	3 ^{*2} (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
day 28 までの死亡 (例)	3	3	1	0
day 28 までの生存率 (%)	90.0	96.7	94.1	100
day 100 時点の無再発率 (K-M 推定) (%)	84	93	69	87
day 100 時点の TRM 率 (K-M 推定) (%)	27	9	6	0
day 100 時点の無病生存率 (K-M 推定) (%)	63	85	69	87
day 100 時点の全生存率 (K-M 推定) (%)	67	89	75	100

*1: 同種造血幹細胞移植の経口 BU 製剤で生着しなかった 2 例は、生着確認前に感染により死亡。同種造血幹細胞移植の本剤で生着しなかった 1 例は、生着確認前 (day 20) に肺炎により死亡。

*2: 同種造血幹細胞移植の経口 BU 製剤で後期生着不全が認められた移植後日数は、day 56、day 76 及び不明

②安全性について

経口 BU 製剤の同種造血幹細胞移植は OMC-BUS-ORAL-1 試験 (30 例)、自家造血幹細胞移植は OMC-BUS-ORAL-2 試験 (17 例) のデータを使用し、本剤の同種造血幹細胞移植は OMC-BUS-4 試験 (61 例) 及び自家造血幹細胞移植は OMC-BUS-3 試験 (42 例) のデータを使用した。

経口 BU 製剤の方が発現割合の高い有害事象は、ALT 上昇、AST 上昇、LDH 上昇、高ビリ

ルビン血症、ALP 上昇、高血圧及び低血圧であり、肝機能検査値の異常変動に関する有害事象が多かった。しかし、実際の臨床検査値変動が検討され、最大値及びベースラインからの絶対変化量を経口 BU 製剤及び本剤で比較した結果、自家造血幹細胞移植における LDH の最大値 ($P=0.0213$) 以外、いずれの検査値も統計的に有意な差は認められないとされている。また、「高血圧」の発現割合が経口 BU 製剤で高いが、経口 BU 製剤の方が被験者の年齢が高い (中央値は経口 BU 製剤: 同種造血幹細胞移植 49.5 歳及び自家造血幹細胞移植 53.0 歳、本剤: 同種造血幹細胞移植 38.0 歳及び自家造血幹細胞移植 33.0 歳) ためと考えられた。

本剤の方が発現割合の高い有害事象は、疲労、低マグネシウム血症、高血糖及び低カリウム血症であったが、レトロスペクティブな経口 BU 製剤の調査では、臨床検査については肝機能検査値のみを収集することとしており、これらの値の推移は不明のため両者の推移は比較できない。その他口内炎、腹痛、頭痛、食欲不振、悪寒、不安、不眠症及び頻脈は、それぞれ、同種又は自家造血幹細胞移植のみで本剤の方が発現割合は高いが、評価症例数が少なく、偶発的なものと推察された。

また、本剤と経口 BU 製剤を比較するにあたり、本剤の添加物として使用されている DMA の影響も考慮すべきであると考えるが、DMA の第 I 相臨床試験では、中枢神経系 (うつ病、錯乱、幻覚等)、肝臓系 (トランスアミナーゼの上昇)、心血管系 (低血圧) の副作用が認められたと報告されている。これらの有害事象に注目し、経口 BU 製剤及び本剤で比較した。比較にあたり、DMA の半減期は約 15~20 時間であることから、経口 BU 製剤と本剤の投与開始後から day 0 までに発現した有害事象を比較した。

中枢神経系

同種造血幹細胞移植における「不眠症」及び自家造血幹細胞移植における「不安」は本剤で発現割合が高いものの、その他の有害事象の発現割合に関しては、ほぼ同様であった。本剤で認められた Grade 3 以上の有害事象は、譫妄及び神経過敏であった。

肝臓系

本剤の方が発現割合の高い有害事象はなかった。また、肝機能検査値について最大値及びベースラインからの絶対変化量を経口 BU 製剤及び本剤で比較したところ、いずれの検査値も統計的に有意な差は認められなかった。

心血管系

頻脈及び血栓症/血栓は本剤で発現割合が高いものの、その他の有害事象の発現割合に関しては、ほぼ同様であった。また、本剤で認められた Grade 3 以上の有害事象は、高血圧、低血圧、心血管障害及び左心不全であった。

機構は、OMC-BUS-ORAL-1 試験及び同-2 試験のデータの信頼性は不明であり、またレトロスペクティブな解析結果であることから、比較結果は探索的な位置付けと考えるが、経口 BU 製剤と、今般の用法・用量で本剤を用いた場合に、有効性・安全性で特に大きな差があるものではないことを補完する情報であると考え。しかし、申請者が述べているとおり、経口 BU 製剤の方で患者年齢が高いことから、患者背景の差によって OMC-BUS-3 試験及び同-4 試験よりも有害事象の発現割合が高くなる可能性は否定できないと考える。

(7) 用法・用量について

1) BU の至適曝露量とその設定根拠について

機構は、BU の至適曝露量とその設定根拠について申請者に尋ねた。

申請者は以下のとおり回答した。

経口 BU 製剤について、HLA 部分一致同胞あるいは非血縁ドナーからの造血幹細胞移植において、BU の C_{ss} が 600ng/mL 未満 (AUC が $877\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 未満) であった 9 例中 7 例で生着不全が認められ、 C_{ss} が 600ng/mL より高い症例における生着不全は 7 例中 1 例のみであったことが報告されている (Bone Marrow Transplant 1995; 16: 31-42)。したがって、BU の曝露量の下限は、生着不全の観点から $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ 以上にすべきであると考える。VOD については、BU の初回投与後の AUC が $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ より高い症例を対象として、2 回目投与以降に投与量調整を行わなかった症例と行った症例で VOD の発症率を比較した結果、それぞれ 75%、18% であったことが報告されている (Semin Oncol 1993; 20: 18-25)。同様に、BU の AUC が $1500\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ より高い症例と低い症例では、VOD の発症率はそれぞれ 33.3%、3.0% であり、有意差があることも報告されている (Bone Marrow Transplant 1996; 17: 225-230)。また、経口 BU 製剤の投与量を C_{ss} 600~900ng/mL (AUC として約 900~1350 $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$) となるように調整することにより、造血幹細胞移植の治療成績が向上することが報告されている (Blood 2000; 95: 1188-1194, J Clin Oncol 2001; 19: 2134-2141, Bone Marrow Transplant 2001; 28: 1013-1018)。

また、本剤について、CML の造血幹細胞移植において BU の AUC の範囲が約 950~1520 $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ で死亡のリスクが有意に低減されることが報告されている (Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8: 477-485)。以上、経口 BU 製剤では、900~1350 又は 1500 $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ が、また、本剤では、950~1520 $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ の範囲が至適曝露量とされ、現時点では 900~1500 $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ が本剤の至適曝露量と考える。

機構は、本剤使用時に血中薬物濃度をモニタリングする必要性について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

国内外の多くの移植実施施設では、血漿中 BU 濃度を短時間のうちに測定して投与量の調節を行うことが可能な環境が十分に整備されておらず、用量調節を行わない投与方法が望まれている。経口 BU 製剤は、患者毎に消化管からの吸収が異なり、血中薬物濃度をモニタリングし用量調節を行った方が行わなかった場合より移植成績がよいとの報告がある (Blood 2000; 95: 1188-1194, J Clin Oncol 2001; 19: 2134-2141)。一方、注射剤である本剤は、KRN246/01-A01 試験において、投与 1 回目及び 9 回目における目標 AUC の達成症例数は、28 例中それぞれ 23 例及び 24 例と、投与 1 回目から一貫して高い目標 AUC 達成割合を示しており、申請用法・用量においては、投与初期においての血中薬物濃度をモニタリングする必要はないと考える。なお、海外のいずれの国においても、本剤投与後に血中薬物濃度をモニタリングすることは規定されておらず、また海外の医療現場において血中薬物濃度モニタリングを行っているとの情報報告もない。

機構は、回答を了承した。なお、小児については欧州で行われた F60002IN101G0 試験等をもとに承認事項一部変更承認申請を予定していると回答していることから (4.2 臨床的有效性及び安全性に関する資料<機構における審査の概略> (8) 小児における使用についての

項参照)、当該承認事項一部変更承認申請が行われた際に更なる議論を行う必要があると考える。

2) 用法・用量並びに使用上の注意について

申請用法・用量では、併用する抗悪性腫瘍剤は CY に限定されておらず、また放射線照射と併用することが記載されている。しかし、機構は提出された臨床試験においては CY と併用した場合のみの検討であり、CY 以外の抗悪性腫瘍剤あるいは放射線照射と併用する場合の本剤の用法・用量が適切であるか判断することは困難であると考え。

さらに、機構は申請用法・用量において、「患者の状態、併用する抗悪性腫瘍剤及び放射線照射により適宜減量」と記載されていることから、具体的にどのような場合に減量が必要であるのかを申請者に尋ねた。

申請者は以下の旨を回答した。

①肝機能障害等、本剤と同じ毒性が問題となる抗悪性腫瘍剤と併用する場合、②放射線照射との併用の場合、③高齢者等で前治療に用いる抗悪性腫瘍剤の治療強度を低下させた骨髄非破壊的移植（いわゆるミニ移植）を実施する場合、④肥満患者の場合、⑤Fanconi 貧血のような細胞が脆弱な疾患の場合が、「適宜減量」の対象になると予想される。なお、Fanconi 貧血のような細胞が脆弱な疾患としては、以下のように本剤を減量した前治療レジメンが推奨される。

薬剤名	用法	用量
Fludarabine	day-5~-2	25mg/m ²
Busulfan	day-9~-6	1.5mg/kg
Cyclophosphamide	day-5~-2	10mg/kg
ATG	day-4~-1	1.5mg/kg

(EBMT ハンドブックより引用)

機構は、肥満患者における本剤の用法・用量について、本剤の臨床試験ではどのように設定されていたのか申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

KRN246/01-A01 試験においては、実体重と標準体重のいずれか少ないほうに基づいて投与量を算出する設定としていた。また、BMI が 25 以上の肥満患者は 7 例と少なく、十分な評価はできていない。用法・用量に関連する使用上の注意に、①肥満患者では標準体重から換算した投与量を考慮すること、②投与量の減量は生着不全や再発などの危険性があるため注意すること、③減量の目安は確立されていない旨を注意喚起する。

機構は、標準体重を下回る患者の用量調整の必要性について申請者に尋ねた。

申請者は、KRN246/01-A01 試験では、29 例中 9 例が標準体重を下回り、実体重を基に本剤が投与されたと回答し、またこれらの 9 例中 3 例において投与 1 回目の AUC は 848 μ mol $\cdot$ min/L、1583 μ mol $\cdot$ min/L 及び 1698 μ mol $\cdot$ min/L と至適曝露量の範囲からわずかにずれているが、これらの症例において VOD 及び生着不全は認められておらず、標準体重を下回る患者に対する用量調整は必要ないと回答した。

機構は、回答を了承した。

機構は、米国の添付文書において、本剤は末梢静脈内投与してはならないと記載されていることから、末梢静脈への投与を避ける必要がある理由及び本剤の用法を中心静脈に限定しない

理由を申請者に尋ねた。

申請者は、移植施設において中心静脈カテーテルからの投与を想定していたため記載していないが、適正使用の観点から「注射液の調製法及び投与法」及び「適用上の注意」を改めると回答した。また、末梢静脈への投与を避ける理由として、本剤に含まれる DMA が血管周囲に漏れた場合に組織障害を引き起こす可能性があり、臨床試験において中心静脈内投与を行うよう規定していたためであると回答した。

機構は、回答を了承した。なお、中心静脈から投与することに対する注意喚起は「注射液の調製法及び投与法」及び「適用上の注意」の項に記載するだけでなく、用法・用量に関連する使用上の注意の項にも記載する必要があると考える。

機構は、臍帯血を用いた検討が行われていないにもかかわらず、本剤の使用が可能と判断した理由について示すよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

造血幹細胞移植の対象疾患はドナーソースによって異なることなく、前治療レジメンについても同様のレジメンが用いられている。日本造血細胞移植学会の平成 16 年度全国調査報告によれば、国内の臍帯血移植の 90%以上が非血縁者間の移植であり前治療レジメンは、TBI/CY ± その他が 75.3% (110/146 例) BU/CY ± その他は 1.4% (2/146 例) であった。国内における臍帯血移植の成績として、生着不全は 10.5% (23/216 例) であり、好中球数回復までの中央値は 24 日 (範囲 11~219 日)、1 年の治療関連死亡は 57.2% と報告されている (Br J Haematol 2003; 120: 516-522)。

機構は、本剤の移植前治療としての有効性を、骨髄抑制及び生着で評価している点から考えると、臍帯血を用いた移植では生着不全が骨髄又は末梢血幹細胞を用いた場合よりも高い可能性があるため、臍帯血移植についての本剤の用法・用量はデータがなく不明であると判断する。したがって、提出された臨床試験では臍帯血を用いた場合のデータは得られていない旨を添付文書上で注意喚起する必要があると考える。

以上より、機構は、本剤の用法・用量を以下のようにすることが適切と判断している。同種造血幹細胞移植の前治療として下記のとおり静脈内投与する。
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。

また、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意として以下の内容を注意喚起する必要があると考える。

- ①減量の目安は明らかになっておらず、減量の必要性は慎重に検討すること。
- ②同種造血幹細胞移植の前治療として、本剤をシクロホスファミド以外の抗悪性腫瘍剤又は放射線照射と併用した場合の有効性・安全性は確立していない。
- ③肥満患者では投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。
- ④本剤は新添加物を含んでいることから中心静脈より投与すること。(末梢静脈より投与した経験はない)

この点については専門協議で議論を行いたい。

3) 本剤と併用する薬剤について

機構は、BU を造血幹細胞移植の前治療として用いる場合には、国内の医療現場では、通常抗痙攣薬としてフェニトイン又はバルプロ酸ナトリウムが用いられていると考える。国内外の臨床試験における抗痙攣薬の使用状況について示し、国内外の臨床試験における抗痙攣薬の使用についてどのような方法を推奨するのかを明らかにするよう申請者に求めた（本剤と併用される可能性が高い抗痙攣薬との相互作用については、4.1 (3) 薬物動態学的相互作用についての項参照）。

申請者は次のように回答した。

海外の公表論文を調査すると、抗痙攣薬としてはフェニトインの使用頻度が高いことが示唆された。一方、国内の教科書である「造血細胞移植マニュアル」には、痙攣の予防投与としてブスルファンの投与前日から投与終了後 48 時間までフェニトインあるいはバルプロ酸ナトリウム等の抗痙攣薬を投与するとされている。今般の申請に提出された臨床試験では、全例でフェニトインを痙攣予防に投与しており、各試験のフェニトインの投与規定は表のとおりである。なお、KRN246/01-A01 試験におけるフェニトインの投与方法は、治験参加医療機関における使用実態に基づいて治験実施計画書に規定した。

試 験	フェニトインの投与方法
OMC-BUS-2	300mg 毎朝 day-7（本剤投与開始日）～-2
OMC-BUS-3 及び同-4	各施設の規定に沿って投与する
KRN246/01-A01	1 日 5～10mg/kg（上限は 300mg）を day-9（本剤投与開始 2 日前）～-2

フェニトインを用いた場合には、GST が誘導され本剤の曝露量が低下する可能性がある。一方、バルプロ酸ナトリウムを用いた場合の本剤の曝露量に及ぼす影響については現時点で不明であるが、フェニトインを用いた場合と比較してブスルファンの曝露量が増大する可能性が考えられること、また KRN246/01-A01 試験では、フェニトイン以外の抗痙攣薬を使用した経験がないことから、本剤を使用する際に併用する抗痙攣薬はフェニトインを推奨しており、その旨を重要な基本的注意の項に記載し、注意喚起を行っている。

機構は、現在経口 BU 製剤を用いた前治療においてバルプロ酸ナトリウムが使用されている現状と、添付文書においてフェニトインのみを推奨する根拠は乏しいことを考慮すると、添付文書においては、抗痙攣薬を予防的に投与する必要があること及び提出された臨床試験においてはフェニトインが用いられていたことを記載することが適切であると判断した。

この判断については専門協議で議論したい。

(8) 小児における使用について

申請時の添付文書案の使用上の注意（小児等への投与の項）において、5歳未満に対する安全性は確立していないとの記載があり、また、米国においては、本剤の小児に関する用法・用量は設定されていない（推定的な用法・用量との記載のみが認められる）。さらに、米国の小児を対象とした試験（OMC-BUS-5試験）での本剤及びCYの用法・用量はKRN246/01-A01試験で検討された用法・用量とは異なっており、また、KRN246/01-A01試験では18歳未満の患者の

薬物動態は3例（15歳以下の小児はこのうち2例）のみでしか検討されていない。かつ、18歳未満の登録症例である3例のうち、1例で生着不全（1歳）が認められている。

機構は、5歳以上の小児について、成人と同一の用法・用量を設定した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

米国の小児を対象とした OMC-BUS-5 試験では、HLA 一座不一致ドナーからの造血幹細胞移植も可能としているため、生着不全が懸念され、より強い免疫抑制が必要と考えられることから、前治療として BU/CY4（BU 16 回/CY 50 mg/kg×4 回）が設定された。経口 BU 製剤での薬物動態の検討において、4 歳以下における経口 BU 製剤のみかけのクリアランスは、5 歳以上の小児や成人に比して大きいことが報告されていたため、本剤の用法・用量は 5 歳以上では 0.8mg/kg、4 歳以下では 1mg/kg を初期用量として、1 回目投与時の AUC を基に 9 回目投与時の用量調整を行い、1 日 4 回 4 日間投与することとされた。

OMC-BUS-5 試験において、11 例の 4 歳を超える患者のうち 7 例では用量調整は行われておらず、いずれも生着が認められた。また、投与 1 回目のクリアランスの中央値は、4 歳以下及び 5 歳以上の患児でそれぞれ 4.09 及び 2.94mL/min/kg であり、4 歳を超える小児の薬物動態データは米国の成人を対象とした臨床試験（OMC-BUS-3 試験及び同-4 試験）の成績とほぼ同様であったことから、KRN246/01-A01 試験においては 5 歳以上の小児も成人と同様に 0.8mg/kg、1 日 4 回 4 日間投与することとし、成人と同様、BU/CY2（BU 16 回/CY 60mg/kg×2 回）を用いた。国内での 18 歳未満の登録症例数は 3 例で、投与 1 回目及び 9 回目の AUC は 848～1394 μ mol·min/L であり、OMC-BUS-5 試験で設定されていた AUC 855～1417 μ mol·min/L の範囲にほぼ入っている。1 例で生着不全が認められたが、当該被験者の投与 1 回目及び 9 回目の AUC は、それぞれ 1258 及び 1394 μ mol·min/L であり、目標としていた範囲内であった。また、生着不全の原因に本剤と CY のいずれが寄与しているか、明確な結論はない。以上、国内では 3 例のみのデータではあるが、国内外の臨床試験結果から、推奨される用法・用量は、5 歳以上に対して 0.8mg/kg、1 日 4 回 4 日間投与であると考ええる。なお、今回推奨した用法・用量の対象外となる小児集団については、BU のクリアランスが異なることから、別途、用法・用量を検討する試験を計画している。

また、機構は申請者が計画している小児に対する試験の内容について説明を求めた。

申請者は、小児を対象とした臨床試験は欧州の Pierre Fabre Médicament 社（以下、PFM 社という。）が実施した臨床試験を踏襲し、34kg 未満の小児に対する用量検討として、体重に応じた用法・用量での試験を計画していると回答した。また、PFM 社は 2005 年に EU において小児領域での承認申請を計画しており、これに伴い、国内での小児等への投与においては、5 歳未満のみでなく、体重 34kg 未満の小児についても安全性が確立していない旨の記載へ変更するとした。

その後、申請者は、日本人における体重-年齢曲線に基づく 34kg 以下に相当する年齢は 10 歳未満となり、10 歳未満の患者数は日本造血細胞移植学会平成 16 年度全国調査報告書によると年間平均 256 例と少ないことから、小児の用法・用量の国内承認事項一部変更承認申請は、PFM 社の臨床試験（55 例）で得られた結果に国内臨床試験成績を併せて行う予定であ

ると回答した（2006年1月回答）。しかし、2006年2月には、小児を対象とした国内臨床試験は実施せず、PFM社の実施した試験成績のみを用いて小児の用法・用量を今回の承認申請に追加したい旨が申請者より説明された。

機構は、再度、その経緯を説明するよう申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

欧州におけるPFM社の実施したF60002IN101G0試験は20■年■月より開始され、55例のデータの間中解析に基づいて、20■年■月にEMAに申請された。EMAは20■年■月に小児に対する本剤の適応追加を勧告し、申請者は当該試験の総括報告書を2005年8月に入手し、20■年■月にPFM社と入手の契約を行った。資料の信頼性については確認中（2005年3月現在）である。

機構は、小児の用法・用量について以下のように考える。

評価資料に含まれる15歳以下の小児は2例（■歳、1■歳）のみであり、このうち1例が生着不全を起こしていること、また、OMC-BUS-5試験は参考資料ではあるが検討された用法・用量は申請用法・用量と異なっていることから、本剤又は本剤を含む前治療レジメンでの、小児における用法・用量及び有効性及び安全性は、提出された資料では評価が困難と考える。また、申請者はOMC-BUS-5試験及びF60002IN101G0試験の結果から、34kg未満あるいは5歳未満の場合の用法・用量は、今回推奨する用法・用量と異なると述べているが、日本人において体重34kg未満の患者には5歳以上の患者も含まれることが想定されることから、推奨用法・用量を設定できない小児の対象患者が具体的には不明確な状況であると考え。以上を踏まえ、機構は、現時点においては、使用上の注意において、小児における有効性・安全性は確立していない旨を記載し、成人と同一の用法・用量での使用は推奨できないことを情報提供するとともに、製造販売後の調査において小児に使用した場合の有効性・安全性を調査する必要があると考える。

この点については専門協議で議論を行いたい。

機構は、提出された評価資料からは5歳以上の小児についても本剤の有効性及び安全性は確立していないと判断しているが、製造販売後に小児に対して本剤が使用されることが予想されるため、OMC-BUS-5試験で得られた安全性に関する情報は検討する必要があると考えた。

さらに、機構は、OMC-BUS-5試験では、対象疾患として非悪性腫瘍（サラセミア、マンノシドーシス、骨大理石病等）が含まれており、血液悪性腫瘍とは有害事象の発現プロファイル等が異なる可能性があるため、OMC-BUS-5試験の血液悪性腫瘍症例において得られた有害事象と、OMC-BUS-4試験及びKR246/01-A01試験結果（成人）と比較した場合の差異を考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

血液悪性腫瘍患児15例（OMC-BUS-5試験）と成人患者（OMC-BUS-4試験及びKR246/01-A01試験）を比較すると、器官別分類別有害事象において小児で発現割合が顕著に高かったのは肝胆道系障害、感染症及び寄生虫症、腎及び尿路障害、生殖系及び乳房障害の4つであった。また、成人で発現割合が顕著に高かったのは神経系障害に分類される事象であり、小児、成人（海外及び国内）でそれぞれ顕著に異なった発現割合が観察されたのは精神障

害に分類される事象であった。

小児で高い発現割合が観察された肝胆道系障害の主な事象（発現割合 10%以上）は肝腫大であり、その発現割合は小児 33.3%、成人 6.6%（OMC-BUS-4 試験）及び 0%（KRN246/01-A01 試験）であった。感染症及び寄生虫症はウイルス及び細菌感染症が主な事象であり、小児において 10%以上発現した事象は尿路感染であった。腎及び尿路障害での主な事象（発現割合 10%以上）は血尿と排尿障害であり、それぞれ小児では 26.7%及び 20.0%、海外の成人では 8.2%及び 6.6%（OMC-BUS-4 試験）、国内の成人では 4.2%及び 12.5%（KRN246/01-A01 試験）であった。CY の重大な副作用として、出血性膀胱炎と排尿障害があり、小児で頻度が高かった原因として CY の投与量との関連は否定できないと考える。男性生殖器に関する有害事象の発現割合が小児で高かったが（OMC-BUS-5 試験：20.0%、OMC-BUS-4 試験：1.6%、KRN246/01-A01 試験：0%）、その理由は不明である。成人で高い発現割合が確認された神経系障害に分類される事象について、主な事象（発現割合 10%以上）は頭痛であり、小児では 13.3%、成人では 67.2%（OMC-BUS-4 試験）、58.3%（KRN246/01-A01 試験）であった。成人（OMC-BUS-4 試験）では Grade 3 の頭痛が 9.8%発現しており（小児は 0%）、今後注意すべき有害事象の 1 つとして調査する必要があると考える。小児、成人（海外及び国内）でそれぞれ異なった発現割合が観察された精神障害に分類された事象（発現割合 10%以上）については、海外の成人（OMC-BUS-4 試験）における本事象の内容は不安（72.1%）、錯乱（11.5%）、うつ病（23.0%）及び不眠症（83.6%）で、小児（OMC-BUS-5 試験）では不安（6.7%）、激越（26.7%）、うつ病（13.3%）及び不眠症（13.3%）であった。国内成人（KRN246/01-A01 試験）では不眠症（8.3%）以外にこれらの精神障害に分類される有害事象の発現は認められなかった。

また、重症度に着目し、小児と成人の違いについて比較した場合、小児で Grade 3 以上の有害事象の発現割合が顕著に高かったのは血管障害で、この有害事象の内容は、高血圧であった。Grade 3 以上の高血圧は小児では 33.3%、成人では 4.9%（OMC-BUS-4 試験）、4.2%（KRN246/01-A01 試験）であった。小児で本事象の Grade が高かった理由は不明である（本剤との因果関係は全て否定された）。

機構は、本剤の製造販売後の調査において、小児については特に重点的に有効性（生着）及び安全性を調査する必要があると考える。また、安全性については、肝機能障害、VOD、中枢神経毒性、毛細血管漏出症候群、肺出血（肺障害）及び TTP/HUS に加えて肝腫大、排尿障害、血尿及び高血圧についても注意して情報収集する必要があると考える。

この点については専門協議で議論を行いたい。

（9）製造販売後の調査について

申請者は製造販売後調査では全例調査を行うとしている。機構は、製造販売後に本剤を使用すると推定される患者数とその算出根拠を示すよう申請者に求めた。また、米国での市販後の安全性情報を踏まえ、本邦において製造販売後に情報収集しておくべき内容について、有効性及び安全性のそれぞれの観点から検討し、説明するよう求めた。また、本剤には新添加物が含まれていることから、本剤投与後の晩期合併症について検討する必要性について、申請者の見解を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤は希少疾病用医薬品に指定され、国内臨床試験での使用例も 29 例と少ないことから、製造販売後調査を実施し、有効性と安全性に影響を及ぼす因子の調査を行う。本調査は短期調査（移植後 100 日まで）及び長期調査（移植後 5 年）に分けて行い、短期調査は申請者が実施し、長期調査は日本造血細胞移植学会が定期的に行う調査と共同で実施することで検討を進めている。

日本造血細胞移植学会の集計によると、国内では年間約 2000 例の造血幹細胞移植が実施されており、また、日本造血細胞移植学会の「成人（16 歳以上）における造血幹細胞移植の解析」によれば、1991～2002 年までに初回の造血幹細胞移植が実施された移植前治療において、経口 BU 製剤を含むレジメンが使用された症例の割合は 14.9%であった。本剤は、経口 BU 製剤から切替えて使用されると考えられるため、年間約 300 例（2000 例×0.15）に使用される可能性があると考ええる。

有効性については、重点調査項目として、「十分な骨髄抑制、移植後の造血回復（生着）及び転帰調査（早期死亡及び再発・長期生存）」が必要と考える。安全性の観点からは、BU 及び添加物である DMA の有害事象として、肝機能障害及び中枢神経系毒性があることから、それぞれの毒性の増強が懸念される。したがって、短期的には、肝機能障害（含む VOD）、中枢神経系毒性の検討を行う。一方、本剤を用いた造血幹細胞移植後の長期的な調査は行われていないことから、晚期合併症及び転帰について調査を行い安全性に関する情報を収集する。詳細については、日本造血細胞移植学会との協議により決定したい。

移植後の生存、再発及び晚期障害である二次性悪性腫瘍等の一般的な目安である 5 年を 1 患者の調査期間と考え、最終登録症例の観察期間を考慮し、4 年間で集積可能と考えられる 1200 例を全例調査の症例登録目標と考える。

機構は、国内臨床試験症例は 29 例のみであることから、中央登録方式の全例調査を実施することは必須であると考ええる。また、二次性悪性腫瘍については、関係学会と協力の上、5 年間の調査期間をおくとしていることから、実施可能性も考慮すると妥当な期間であると考ええる。ただし、目標症例数及び観察期間の設定に関しては、実際に集積可能な人数から考慮するのみだけでなく、生着不全の発生や安全性上最も懸念される事象（VOD を含む肝障害等）を検出するのに必要な症例数を考慮する必要があると考え、申請者に検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

製造販売後調査において特に重点的な調査が必要と考える有害事象の発現を検出するにあたり必要な症例数は以下の表のとおりである。なお、肝機能障害及び VOD の発現割合は国内臨床試験成績を基に設定した。生着不全については国内臨床試験では 3.7%であったが、HLA 適合同胞間の生着不全の頻度は 1%未満、HLA 一座不一致移植の場合は 9%、HLA 二座不一致移植の場合は 21%と報告されていることから（Hematopoietic Cell Transplantation Blackwell Science, Oxford 1999; 19-27）、HLA 適合同胞間の発現割合を参考に 1%として必要な症例数を算出した。

項目		発生率	必要な症例数*
生着不全		1.0%	300 例
肝機能障害	AST 上昇	44.8%	10 例
	ALT 上昇	51.7%	5 例
	γ-GTP 上昇	41.4%	10 例

VOD	3.7%	80 例
-----	------	------

※検出率は95%以上として必要な症例数を設定

機構は、4年間で1200例の症例登録目標については了承できるが、安全性の重点調査事項としては肝機能障害とVODのみならず、中枢神経毒性、並びに提出された臨床試験の死亡例において複数見られる毛細血管漏出症候群、肺出血（肺障害）及びTTP/HUS（TMA）については、重点的に調査するべきであると判断する。また、小児においては、これらに加え肝腫大、排尿障害、血尿及び高血圧についても重点的に調査する必要があると判断する。

機構は、調査開始後長期間経ってから情報の集約を行うのではなく、本剤が市場に出た一定期間後（1年を目処）に調査結果をまとめ、迅速に必要な注意喚起の実施や情報提供を行うことが重要であると考え。また、一定期間後に情報を集約し評価することで、以降の調査期間での調査項目の変更や新たな調査の実施の必要性等を判断することが可能であると考え。

必須と考えられる調査事項及び機構の考えについては、専門協議で議論したいと考える。

Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査が実施され、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、確認中である。

Ⅳ. 総合評価

機構は、以上のような検討の結果から、本承認申請については、以下の点を中心に、専門協議で議論し、それを踏まえ承認の可否を含めて最終的に判断したいと考える。

- ・本剤の有効性の評価について
- ・本剤の安全性の評価について
- ・効能・効果を「同種造血幹細胞移植の前治療」とすることについて
- ・小児に対する本剤の使用について
- ・製造販売後調査での検討事項について

審査報告 (2)

平成 18 年 4 月 13 日作成

I. 品目の概要

〔販 売 名〕 ブスルフェクス点滴静注用 60mg
〔一 般 名〕 ブスルファン
〔申 請 者〕 麒麟麦酒株式会社
〔申請年月日〕 平成 17 年 3 月 23 日

II. 審査の内容

機構は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1. 本剤の有効性の評価について

機構は、今般の承認申請において提出された評価資料のうち、有効性の評価を主要評価項目としている試験結果に関する機構の判断について、専門委員へ意見を求めた。

(1) 同種造血幹細胞移植における本剤の有効性について

同種造血幹細胞移植は、ドナーの正常な造血幹細胞をレシピエントに投与（移植）し、レシピエントの体内でドナー由来の造血幹細胞による正常な造血が行われるようにする治療方法のことである。前治療は、抗腫瘍効果のみを期待して行うのではなく、移植されたドナーの造血幹細胞が生着することを目的として実施される。

機構は、造血幹細胞移植の治療成績は、前治療以外にも複数の因子（例えば、対象疾患の種類・病期等の患者背景、ドナーの種類、GVHD 等の移植後合併症）の影響を受けるため、前治療としての有効性に関する薬効評価と、同種造血幹細胞移植治療全体の有効性評価はそれぞれ分けて議論することが適切であると考えた。したがって、本剤の有効性を評価するにあたり、造血幹細胞移植治療全体の有効性を評価することを目的として生存や再発に関する項目の評価を主とするのではなく、前治療としての本剤の有効性を評価することを目的として骨髄抑制及びドナーの造血幹細胞による造血、すなわち生着を主要評価項目と設定することは妥当であると判断した。（なお、機構は、安全性の観点から移植後早期（試験期間として設定された移植後 28 日までの時期）の生存に関する評価は行っている。）

また、①提出された臨床試験成績では、全例で骨髄抑制が発現していること、②生着までの日数及び生着不全の発生した症例の割合は、文献から得られる骨髄破壊的な同種造血幹細胞移植の成績（標準的に用いられる移植前治療の結果）と比較して遜色ない成績であることから、提出された臨床試験成績から同種造血幹細胞移植の前治療としての本剤の有効性は示されていると判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員より支持された。専門協議の議論の中で、一般に、移植前治療の有効性の評価においては、移植後の生存や再発に関する評価も重要であるとの意見も示されたが、今般の申請において、本剤は造血幹細胞移植の前治療として適応外

で使用されている経口ブスルファン製剤の欠点を補う薬剤であり、経口ブスルファン製剤で報告されている造血幹細胞移植治療全体に関する有効性、すなわち移植後の再発や生存の評価についての確認はなくとも、生着を評価することで本剤の有効性は確認可能であるとの意見が出された。

機構は、一般論として、ある対象疾患に対する造血幹細胞移植治療の評価を行う場合には、移植後の生存、再発に関するデータは重要であると考えるが、今般提出された資料では、試験対象となった患者集団が、予後が異なる多種類の疾患の患者で構成されているため、生存や再発について精密な評価をすることは困難であると考ええる。

(2) 自家造血幹細胞移植における本剤の有効性について

自家造血幹細胞移植は、大量化学療法としての前治療と、骨髓抑制からの回復を補うことを目的とした自己の造血幹細胞の投与からなる治療方法であり、自家造血幹細胞移植における前治療の目的は抗腫瘍効果である。したがって、医療現場においては、対象疾患、病期、救援治療への反応性等に応じて、自家造血幹細胞移植の適応の有無が判断され、また、対象疾患毎に自家造血幹細胞移植の前治療として最適なレジメンの検討が行われてきたものと考ええる。

したがって、自家造血幹細胞移植の前治療としての有効性は、抗悪性腫瘍剤としての有効性の評価、すなわち完全寛解率や腫瘍縮小効果、生存、再発にかかわる評価を行う必要があると考える。しかし、提出された試験においては予後が異なる多種類の疾患の患者で構成されているため、生存や再発について精密な評価をすることは困難であり、また完全寛解率や腫瘍縮小効果についての情報も得られていないため、本剤の有効性は明確ではないと判断した。

専門協議の議論の中で、①機構の判断を妥当とする意見、②日本造血細胞移植学会の移植適応に関するガイドラインでは AML の低・標準リスク群寛解期に対して自家移植を考慮できることが記載されていること、③欧米では再発の急性前骨髓球性白血病に対して自家移植が選択肢の一つとされていること (J Clin Oncol 23:120-126, 2005。機構注：本論文ではブスルファンとシクロホスファミドの併用による前治療が行われている。)、④本剤は経口のブスルファン製剤と比較して骨髓抑制が同等に得られていること、を考慮すると悪性腫瘍細胞が骨髓に存在する骨髓系腫瘍においては本剤の有効性が期待されるとの意見が示された。

機構は、自家造血幹細胞移植の適応がある疾患のうち、前治療にブスルファンを使用する可能性がある疾患として AML が想定されるものの、提出された臨床試験で検討された AML は、OMC-BUS-3 試験 6 例と KRN246/01-A01 試験 1 例の計 7 例のみであり、現時点においては AML の自家造血幹細胞移植の前治療として本剤の有効性を評価するための情報は不足していると判断する。

2. 本剤の安全性の評価について

機構は、提出された臨床試験成績で認められた有害事象は、経口ブスルファン製剤を前治療に用いた造血幹細胞移植において既知の事象であり、本剤で認められた有害事象の程度及びプロファイルに特記すべき新たな事項は認められないと判断した。また、経口ブスルファン製剤の有害事象として臨床的に重要である VOD (近年 sinusoidal obstruction syndrome (SOS) とも呼ばれている) 及び痙攣の発現割合について、経口ブスルファン製剤を用いた前治療における文献値と比較して、特段高いものではないと機構は判断した。しかし、検討された症例数

は少なく、また本剤には肝毒性を有する DMA が添加物として含まれていることから、製造販売後においては VOD を含めた肝障害の発生率や発症時期等を重点的に調査する必要があると考えた。また、機構は、参考資料を含め死亡例を確認した結果、本剤との因果関係が否定できない死亡例では、肺胞出血等の肺障害、毛細血管漏出症候群、TTP/HUS が認められており、これらは重篤かつ臨床的に重要な有害事象であると判断し、これらの事象についても、製造販売後に重点的に調査する必要があると考えた。

機構は、上記の判断について専門委員に意見を求めた。

経口ブスルファン製剤を用いた前治療での文献値と比較して、本剤の安全性に関して特記すべき新たな事項は認められないとする機構の判断は専門委員より支持された。

製造販売後調査において、重点的に調査すべき安全性に関する事項については、①VOD、肝障害、痙攣の副作用については経口のブスルファン製剤の使用時と比較可能となるように今後も検討すべきである、②移植後の合併症は頻度が高い上に種類が多く、かつ単一の薬剤に起因することは少ないため、種々の有害事象を収集しても結果の解釈は困難であることから、重点調査項目は最低限必要なものとし、調査期間は合理的に設定する必要がある、③VOD 発現の最も重要な因子はシクロホスファミドの代謝であってブスルファンは VOD を増強する因子であり、またシクロホスファミドをブスルファンより先に投与した場合に VOD は減少するとされることを考慮すると、本剤を用いた場合の VOD や肝障害について詳細に全例報告することは非合理的である、④肺胞出血等の肺障害、毛細血管漏出症候群、TTP/HUS については、前治療以外にも免疫抑制剤、同種移植後の免疫学的反応による血管内皮障害が病態として考えられており、稀な移植後合併症として他の前治療を行った場合でも発生するため本剤に特有とは考えにくい、⑤小児については安全性が確認されていないため、薬物濃度データを含め、全例の詳細な調査が必要であるとの意見が示された。

機構は専門委員の指摘を踏まえ、申請者に指示を行った。この内容については、審査報告(2)「Ⅱ. 審査の内容について 6. 製造販売後の調査について」に記載した。

3. 効能・効果について

効能・効果を、同種造血幹細胞移植の前治療とすることについては、妥当であるとする意見及び審査報告(2)「Ⅱ. 審査の内容について 1. 本剤の有効性の評価について」の項で記載したとおり、骨髄系の腫瘍については自家造血幹細胞移植の前治療としての本剤の有効性が認められるとの意見が専門委員より示された。また、効能・効果において対象疾患を CML 等に限定しないとした機構の判断については、専門委員より支持された。

機構は、骨髄系の腫瘍については、本剤の自家造血幹細胞移植における有効性が期待できる可能性はあると考えるものの、提出された臨床試験において骨髄系の腫瘍に対し自家造血幹細胞移植が実施された症例数は少なく、これらの症例における腫瘍に対する効果の情報は不足していることから、有効性の評価は困難と判断した。機構は、申請者に対し、効能・効果を「同種造血幹細胞移植の前治療」とするよう指示し、申請者はこれを了承した。

4. 用法・用量について

用法・用量を、「同種造血幹細胞移植の前治療として下記のとおり静脈内投与する。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。」とすることが妥当であるとした機構の判断については専門委員より支持された。

専門協議の議論の中で、ブスルファンとシクロホスファミドの併用による前治療のうち、ブスルファンの役割は主に骨髄中の腫瘍細胞をなくすことを期待したもの（cytoreduction/myelosuppression）であり、シクロホスファミドの役割は主に免疫抑制作用を期待したものであるため、本剤単剤での使用は認めるべきでないとの見解が出された。また、本剤は年齢、肥満や合併症を考慮して減量を行う場合があることや、治療強度の低い前治療レジメンを選択する場合には本剤は減量されるとの意見が示され、減量を行う場合があることを認める必要があることについて専門委員より支持された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、用法・用量に「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。」とすることが妥当であると判断し、申請者に指示を行い、申請者はこれを了承した。

また、医療現場において、造血幹細胞移植の前治療としてシクロホスファミド以外の抗悪性腫瘍剤と経口ブスルファン製剤が併用されている場合があることについては、機構は認識しているものの、現段階において、シクロホスファミド以外の抗悪性腫瘍剤と本剤を併用した場合の有効性、安全性及び推奨される用法・用量は明確ではないため、用法・用量に関連する使用上の注意において「シクロホスファミドとの併用以外での有効性及び安全性は確立されていない。（「臨床成績」参照）」と注意喚起するとともに、臨床成績の項に、臨床試験で実施された具体的な前治療の方法を示すことで情報提供を行うことが適切と判断した。

また、用法・用量に関連する使用上の注意において、「肥満患者（BMIが25以上）では投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること」、「薬液が血管外に漏れると組織障害を起こす恐れがあるので、中心静脈より投与すること」との注意喚起を行う必要があるとした機構の判断は専門委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は申請者に対して添付文書案の用法・用量に関連する使用上の注意の項について記載整備を行うよう指示し、適切に改訂されたことを確認した。

5. 小児について

小児における本剤の有効性及び安全性は確立していないとする機構の判断及び小児については製造販売後調査における特定使用成績調査等で重点的に調査する必要があるとの機構の判断は専門委員より支持された。また、小児については本剤を用いた場合の血中薬物濃度のデータを更に収集する必要がある、また使用にあたっては血中薬物濃度のモニタリングが施行されることが望ましいとの意見が示された。

機構は、2006年3月31日に本剤の小児の適応に関する用法・用量について承認申請がなされており、本剤の小児における用法・用量、薬物動態データの収集及び血中薬物濃度モニタリングの必要性については当該申請に対する審査において更なる検討を行うこととした。

6. 製造販売後の調査について

機構は、製造販売後に全例調査を実施し、本剤の有効性及び安全性についての情報収集を行

う必要があると考え、全例調査の実施にあたり留意すべき事項について専門委員に意見を求めた。

本剤が使用された全例を対象とした調査を実施することとした機構の判断は専門委員より支持された。また、調査の中では VOD に特に重点を置いた調査とし、重点調査項目には痙攣、生着不全を含める必要があると考えること、また、これらについて製造販売後に得られたデータを適切な時期に解析し、評価する必要があるとの機構の判断についても専門委員より支持された。

機構は申請者に対し、①本剤による VOD の発現について、造血幹細胞移植に対する経口ブスルファン製剤の使用時と比較可能となるよう症例数を設定し、これを根拠として全例調査の目標症例数を設定すること、②300 例あるいは1年を目処として調査結果をまとめ、迅速に必要な注意喚起の実施や情報提供を行うこと、③一定期間後に情報を集約し評価を行うことで、以降の調査期間での調査項目の変更や新たな調査の実施の必要性等を判断することを指示した。

申請者は、①については以下の旨を回答した。

同種造血幹細胞移植に経口ブスルファン製剤を用いた前治療による VOD 発現割合は 20%～40% (Cancer Chemother Pharmacol 1989; 25: 55-61、Semin Oncol 1993; 20: 18-25 及び OMC-BUS-ORAL-1 試験) で、本剤を用いた前治療による VOD 発現割合は OMC-BUS-4 試験で 4.9% (3/61 例)、KRN246/01-A01 試験で 3.7% (1/27 例) であった。VOD 発現割合を経口ブスルファン製剤で 20%程度、本剤では 10%程度とやや高めに見積もった場合、本剤と経口ブスルファン製剤との VOD 発現割合の差を検出するための症例数は一標本 χ^2 検定を用い、有意水準両側 5%、検出力 90%と設定して算出すると約 150 例となり、これは、1年間での調査予定症例数 (300 例) に含まれることとなる。

また、②、③については、1 年を目処に調査結果をまとめ、市販直後調査結果とともに中間成績として情報提供し、必要に応じて「使用上の注意」の改訂等の安全確保措置の実施、進行中の使用成績調査の調査項目追加および特定使用成績調査の追加実施を行うこととする。

機構は、回答を概ね了承したが、本剤の全例調査が著しく長期にわたることにより臨床現場に過剰の負担をかけること等を避け、合理的な調査を実施することが必要であると考え、中間成績により、症例登録を継続することの必要性等を適切に判断するように申請者に対し指示を行った。

7. その他

機構は抗痙攣薬を予防的に投与することについては添付文書で注意喚起する必要性があるものの、臨床試験で用いた薬剤がフェニトインであることを理由に、使用する抗痙攣薬としてフェニトインのみを推奨することは医療現場において適切ではないと判断しており、この機構の判断については専門委員より支持された。これを踏まえ、機構は申請者に添付文書案の重要な基本的注意、相互作用等の項について記載整備を指示し、適切に改訂されたことを確認した。

III. 総合評価

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用

が遵守されるのであれば、以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。なお、本申請は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間を 10 年とすることが適当であり、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。また、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当しないと判断する。

[効能・効果]

同種造血幹細胞移植の前治療

[用法・用量]

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。

[承認条件]

国内での治験症例がきわめて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

1. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、同種造血幹細胞移植に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の使用にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読し、慎重に患者を選択すること。（「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) シクロホスファミドとの併用以外での有効性及び安全性は確立されていない（「臨床成績」の項参照）。
- (2) 肥満患者（BMI が 25 以上）では投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。
- (3) 薬液が血管外に漏れると組織障害を起こす恐れがあるので、中心静脈より投与すること（「適用上の注意」の項参照）。

[重要な基本的注意]

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者の状態及び臓器機能（心、肺、肝、腎等）を十分検討し、造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。

- 1) 本剤の投与中は心電図、血圧及び尿量等のモニターを行うこと。また、投与後は定期的に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）及び尿量のモニター等を行うこと。
- 2) 本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。
- 3) 本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。
- (2) 本剤の投与により痙攣を起こす可能性があるため、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。
- (3) 本剤を使用する場合には、静脈閉塞性肝疾患の発現に注意すること。静脈閉塞性肝疾患の初期の症状として体重増加、肝腫大及び肝の圧痛を有するとの報告がある（「副作用」の項参照）。

IV. 審査報告（1）の追記

GCP 実地調査結果について

申請者の調査により確認された GCP 違反を含めて、機構による GCP 調査が実施された。（Ⅱ.1.起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等の資料の項参照）機構の調査の結果、治験の準備に関する事項及び治験の管理に関する事項に関する重大な GCP 違反が認められ、即ち、国内第Ⅱ相試験に参加した1施設において、治験依頼者の担当モニターによる、①治験依頼者から医療機関の長への情報伝達の未実施、②治験依頼者から治験責任医師への情報伝達の未実施、③治験依頼者から情報伝達が行われなかったことによる同意説明文書の未改訂及び被験者からの文書による再同意の未取得、④必須文書の未入手及び虚偽の必須文書の作成、⑤虚偽のモニタリング報告書の作成等が行われ、治験依頼者においても、⑥実施医療機関で保存すべき文書の未確認等の社内チェック体制の不備、⑦不十分な監査体制等が確認された。なお、当該実施医療機関における症例は有効性及び安全性の解析対象からは除外されている。本件に関し、GCP 評価の結果、治験依頼者自らによる再点検及び GCP 実地調査により、当該1施設以外の医療機関で実施された症例についての信頼性は確保されているものと判断され、治験依頼者におけるモニタリング及び監査体制を中心とした社内体制の抜本的な見直しを行うことを条件に、当該実施医療機関における症例を GCP 不適合とした上で「条件付き適合」とし、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

ブスルファン及び DMA の痙攣を誘発する閾値について

低用量でのブスルファン及び DMA での中枢神経系への影響についての検討の有無と、痙攣を誘発する閾値に関する申請者の回答が審査報告（1）作成以降に提出された。

申請者は、以下のように回答した。

非臨床試験において、ブスルファン及び DMA のそれぞれについて、より低用量での中枢神経系への影響を検討した試験は実施しておらず、また、本剤の中枢神経系に対する影響を確認する試験は実施しておらず、閾値を求めることは困難と考える。

機構は、本剤が痙攣誘発作用を有するブスルファン及び DMA を含有する製剤であるにもかかわらず、いずれの成分においても痙攣の発現機序及び本剤が痙攣を誘発する血漿中濃度につ

いては不明であることから、これらの点については文献調査を含めて、今後情報収集していく必要があると考える。

V. 審査報告 (1) の改訂・追加

該当箇所	改訂前	改訂後
p.5,下 12 行目	「他の併用治療に関する逸脱」)	「他の併用治療に関する逸脱」であり、 <u>評価に影響を与える重要な逸脱事項</u>)
p.6,下 13 行目	■■■■にて再結晶する。これをろ過し、■■■■で洗浄した後、	■■■■にて再結晶する。これをろ過し、■■■■で洗浄した後、
p.7,表中	1～4 カ月	1～6 カ月
p.6,下 9 行目	試験方法として、確認試験	試験方法として、 <u>性状 (外観)、確認試験</u>
p.7,表中 (国内試験)	1～24 カ月	1～ <u>6</u> カ月
p.7、表中 (海外試験)	1～24 カ月	1～ <u>6</u> カ月
p.7,表中 (海外試験)	酸素	<u>温度</u>
p.7,表中 (海外試験)	温度	<u>酸素</u>
p.7,表中 (海外試験) の一番下の欄	ガラス製ヘッドスペースバイアル	ガラス製ヘッドスペースバイアル <u>酸素を 2 分間充填</u>
p.7,表中 (海外試験) の一番下の欄	■ 時間	■ 時間
p.9,下 5～6 行目	苛酷試験 (光) 及び苛酷試験 (酸素) においては、光照射サンプルの結果は、アルミホイルで覆った対照の結果と殆ど差は認められなかった。	苛酷試験 (光) 及び苛酷試験 (酸素) においては、 <u>対照の結果と殆ど差は認められなかった。</u>
p.10,表中の下から 1 及び 2 番目の湿度の欄	60%RH	—
p.14,下 6 行目	最大腫瘍増殖率	最大腫瘍増殖 <u>抑制</u> 率
p.17,14 行目	(1.4～39.4 倍)	削除
p.18,下 17 行目	今般の毒性に関する資料は、すべて参考資料として提出された。	<u>単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の報告書が評価資料として提出され、また、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及びその他の毒性試験に関する公表論文が参考資料として提出された。</u>

p.24,表中	(14.7) *2	(14.7)
p.24,表の脚注	*2 9回目投与後6時間目の血中薬物濃度が測定できなかった1例を除外した。	*2 <u>C_{max}以外の薬物動態パラメータについては、投与9回目における投与6時間後の採血が不適切となった1例を除く28例を対象とした。</u>
p.25,下8行目	86.7~99.6%	86.9~99.6%
p.27,9行目	OMC-BUS-3、同-4試験及びKRN246/01-A01試験	KRN246/01-A01試験、OMC-BUS-3及び同-4試験
p.28,下1行目	貧血(90%)	貧血(91%)
p.29,下15行目	低マグネシウム血症(各52%)	低マグネシウム血症(各53%)
p.29,下10行目	肺臓炎と肺胞出血	肺炎と肺胞出血
p.31,18~19行目	(観察・検査完了日:20■年■月■日時点)で認められ、	(day100時点:観察・検査完了日:20■年■月■日)で認められ、
p.31,下13行目	GVHDは55.6%	GVHDは48%
p.31,下12~13行目	VODは6.9%	VODは7.4%
p.38,6~9行目	62例が登録され(本剤投与例は61例)、年齢中央値37歳(範囲20~63歳)、体重中央値77kg(範囲40.9~114kg)、化学療法歴あり56例(91.8%<56/61例>)、放射線療法歴あり20例(32.8%<20/61例>)及び移植歴あり8例(13.1%<8/61例>)で、ドナーソースは骨髄27例、末梢血34例及び不明1例であった。	62例が登録された。本剤が投与された61例における年齢中央値37歳(範囲20~63歳)、体重中央値77kg(範囲40.9~114kg)、化学療法歴あり56例(91.8%<56/61例>)、放射線療法歴あり20例(32.8%<20/61例>)及び移植歴あり8例(13.1%<8/61例>)で、ドナーソースは骨髄27例、末梢血34例であった。
p.38,12行目	27例が登録され、	28例が登録された。評価対象となった27例において、
p.38,下2行目	中央値はday1(範囲day-7~7)	中央値はday4(範囲day-5~7)
p.39,1行目	中央値はday1であることを確認	中央値はday4であることを確認
p.39,2行目	中央値はday1(範囲day-5~7)	中央値はday1(範囲day-1~7)
p.39,6行目	day5から好中球数5000/mm ³ 以上になった場合は	day5から投与を開始し、好中球数5000/mm ³ 以上になった場合は
p.42,10行目	16、18日	17、18日
p.42,11行目	17、21日	17、23日
p.42,12~13行目	12、25日	12、15日
p.43,3行目	最長でday537(中央値day417)	最長でday537(中央値day418)
p.44,10行目	急性骨髄性白血病6例(M1:3例、M2:1例、	急性骨髄性白血病7例(M1:3例、M2:2例、
p.45,16行目	肺臓炎1例、	肺臓炎2例、
p.45,下3行目	計6例の死亡が確認された	計10例の死亡が確認された
p.45,下3行目	死亡した8例中7例で	死亡した8例中6例で
p.45,下1~2行	原疾患悪化2例、肺胞出血1例、	原疾患悪化2例、

p.46,9～10 行目	day 30 にびまん性肺胞出血	day 31 にびまん性肺胞出血
p.46, 15 行目	day 17 に粘膜炎及びアスペルギルス肺炎と診断され	day 17 に粘膜炎及び day18 にアスペルギルス肺炎と診断され
p.46,19 行目	急性 GVHD により day 63 に死亡	急性 GVHD により day 69 に死亡
p.46, 下 7 行目	2 歳以上 18 歳未満の症例 24 例	2 週以上 18 歳未満の症例 24 例
p.46, 下 5 行目	900～1500 μ mol $\cdot$ min/L	900～1350 μ mol $\cdot$ min/L
p.47,4～5 行目	—	「OMC-BUS-6 及び同・7 試験の実施が必要と判断された経緯について、申請者は、OMC-BUS-3 及び 4 試験の治験実施施設である [REDACTED] より本剤申請後から承認までの期間、薬剤提供の要望が出されたために治験を実施したとのコメントを米国の Orphan Medical 社より受けたと回答した。」を追記
p.47,5 行目	23 例が登録された	24 例が登録、23 例に本剤が投与された (1 例は本剤投与前に試験終了)
p.47,9～10 行目	—	「FDA の審査報告書で、OMC-BUS-3 試験の死亡原因の情報には不備がある可能性がある」と記載されている背景について、申請者は、OMC-BUS-3 試験では Day101 以降の長期追跡時では、規定された収集データ (再発の有無、感染症の有無、胸部 CT、肺機能検査、骨髄の細胞遺伝学的検査・キメリズム検査、副甲状腺機能検査、骨髄生検) 以外のデータ収集は施設ごとの基準に従って行うよう、実施計画書で規定されており、CRF への詳細な記録を求めていることによると回答した。」を追記
p.47,11～12 行目	day 28 までに 2 例 (症例番号 01-501 及び 04-302)、day 29～100 に 2 例 (症例番号 09-502 及び 09-504) が死亡した。症例番号 01-501 及び 04-302 は	day 28 までに 2 例 (症例番号 04-502 及び 09-504)、day 29～100 に 2 例 (症例番号 09-502 及び 01-501) が死亡した。症例番号 01-501 及び 04-502 は
p.47,16 行目	症例番号 01-501 及び 09-502 であった	症例番号 01-501、09-504 及び 04-502 であった
p.48, 下 16～17 行目	OMC-BUS-3 試験では 2.3%	OMC-BUS-3 試験では 2.4%
p.48, 下 15 行目	KRN246/01-A01 試験では 6.9% (2/29 例)	KRN246/01-A01 試験では 6.9% (2/29 例、このうち 1 例は医師の診断による症例、1 例は基準に合致した

p.48, 下 15 行目	KRN246/01-A01 試験では 6.9 % (2/29 例)	KRN246/01-A01 試験では 6.9 % (2/29 例、このうち 1 例は医師の診 断による症例、1 例は基準に合致した 症例)
p.49, 20 行目	1500 μ mol $\cdot$ min/L 以上の症例	900 μ mol $\cdot$ min/L 以上 1500 μ mol $\cdot$ min/L 未満の症例
p.49, 下 5 行目	抗痙攣薬は全例で投与	抗痙攣薬は OMC-BUS-4 試験で未投 与であった 1 例を除く全例で投与
p.58, 12～13 行 目	全例でフェニトインを痙攣予防に投 与	OMC-BUS-4 試験で未投与であった 1 例を除く全例でフェニトインを痙 攣予防に投与

なお、本改訂後も、審査報告 (1) に記載した機構の判断について変更はない。