

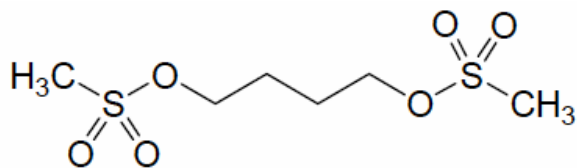
## 審査報告書

平成 18 年 8 月 15 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 18 年 7 月 28 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(4)新効能医薬品  
医療用医薬品(6)新用量医薬品
- [ 化学構造 ]



分子式 :  $C_6H_{14}O_6 S_2$   
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 8 月 15 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 18 年 7 月 28 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及びユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療の効能・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 ] ( 下線部今回追加 )

1. 同種造血幹細胞移植の前治療
2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療

[ 用法・用量 ] ( 下線部今回追加 )

成人：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして 1 回 0.8mg/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。

小児：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして以下の体重別の投与量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖液に混和・調製して 2 時間かけて点滴静注する。本剤は 6 時間毎に 1 日 4 回、4 日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。

実体重	本剤投与量 [ mg/kg ]
9kg 未満	1.0
9kg 以上 16kg 未満	1.2
16kg 以上 23kg 以下	1.1
23kg 超 34kg 以下	0.95
34kg 超	0.8

[ 承認条件 ]

国内での治験症例が極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。

[ 指示事項 ]

製造販売後に小児を対象に本剤の薬物動態を検討し、当該結果を公表すること。

## 審査報告(1)

平成 18 年 7 月 14 日作成

### ・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 18 年 3 月 31 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 ]      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
- [ 申請時の用法・用量 ]      成人及び小児に対し造血幹細胞移植の前治療として以下のとおり静  
脈内投与する。  
通常、成人にはブスルファンとして 1 回 0.8mg/kg を、小児には以  
下の体重別の投与量を 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。
- 実体重 本剤投与量 [ mg/kg ]
- 9kg 未満 1.0
- 9kg 以上 16kg 未満 1.2
- 16kg 以上 23kg 以下 1.1
- 23kg 超 34kg 以下 0.95
- 34kg 超 0.8
- なお、いずれの対象患者も、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)

### ・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。

本剤は、米国Orphan Medical Incにより開発された注射用ブスルファン製剤であり、平成18年3月時点で、米国、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承認されている。本邦においては、平成17年3月23日に「造血幹細胞移植時の前処置」を効能・効果として申請者である麒麟麦酒株式会社により本剤の承認申請がなされ、平成18年4月21日開催の薬事食品衛生審議会医薬品第二部会における審議の結果、下記の効能・効果及び用法・用量にて承認して差し支えないとされ、平成18年6月26日開催の同審議会薬事分科会に報告された。

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。

今般、Pierre Fabre Medicament（PFM）社が欧州で実施した小児を対象とした臨床試験（F60002IN101G0試験）成績等を基に本剤の小児用量についての承認申請がなされた。

海外における本剤の小児用量に関する開発は、Orphan Medical Incが、米国にて18歳未満の患者を対象とした臨床試験（OMC-BUS-5試験）を実施し、当該試験成績に基づいて米国にて小児の適応追加申請を行ったが、現時点で承認には至っていない。なお、米国添付文書には、小児に対する本剤の推奨用量として実体重12kg以下と12kg超ではそれぞれブスルファンとして1.1mg/kgと0.8mg/kgとの記載がなされている。

一方、EUにおいては、PFM社がOMC-BUS-5試験成績を解析し設定した用量（下表参照）で、小児患者を対象としたF60002IN101G0試験を実施し、当該試験成績に基づき承認申請を行い、2005年9月に「小児の造血幹細胞移植の前治療として、シクロホスファミド又はメルファランと併用して使用する」の効能・効果及び以下の用量が追加承認されている。

実体重	投与量 ( mg/kg )
9kg未満	1.0
9kg以上16kg未満	1.2
16kg以上23kg以下	1.1
23kg超34kg以下	0.95
34kg超	0.8

## 2. 品質に関する資料

平成 17 年 3 月 23 日申請時と同一の資料が提出され、当該資料については既に評価がなされている（平成 18 年 4 月 13 日審査報告書ブスルフェクス点滴静注用 60mg 参照）。

なお、既に行われた本剤の成人に対する審査の中で記載したとおり、本剤に含有されている添加物である *N,N*-ジメチルアセトアミド（DMA）及び PEG400 については、いずれも臨床使用時における肝臓への影響が否定できず、更に DMA においては中枢神経系への影響及び催奇形性を有する可能性も示唆されていることから、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の機構の判断については、本申請においても変更はない（平成 18 年 4 月 13 日審査報告書ブスルフェクス点滴静注用 60mg 参照）。

## 3. 非臨床試験に関する資料

### 3.1 薬理試験に関する資料

平成 17 年 3 月 23 日申請時と同一の資料が提出され、当該資料については既に評価がなされている（平成 18 年 4 月 13 日審査報告書ブスルフェクス点滴静注用 60mg 参照）。

本薬の効能・効果について、自家造血幹細胞移植の対象患者が申請時とは異なり、その対象を「神経芽細胞腫及びユーイング肉腫ファミリー腫瘍」のみに変更するとの申請者の回答（「4.2（2）本剤の有効性について」の項参照）を踏まえて、機構は、神経芽細胞腫及びユーイング肉腫ファミリー腫瘍由来細胞に対するブスルフェクスの薬理試験成績について検討した。その結果、神経芽細胞腫由来細胞の増殖に対するブスルフェクスの抑制効果についての評価は、前回の承認申請時に既になされていたが、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍由来細胞の増殖に対するブスルフェクスの試験成績は提出されていなかったことから、機構は、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍由来細胞に対するブスルフェクスの腫瘍増殖抑制効果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。

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の一種である peripheral primitive neuroectodermal tumor（pPNET）に対するブスルフェクスの腫瘍増殖抑制効果を検討した報告（British J Cancer 1999; 79: 787-792）があり、SKNMC 細胞（ヒト pPNET 由来細胞株）移植後のマウスにブスルフェクスを 1 回 25mg/kg、day 0 及び 4 の計 2 回腹腔内投与した群において、薬剤未投与の対照群に比して腫瘍増殖が 7 日間遅延したことから腫瘍増殖抑制効果は認められたものと考えている。

機構は、本剤の臨床使用とは異なる用法・用量での検討結果ではあるが、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍由来細胞に対してもブスルフェクスの腫瘍増殖抑制効果は期待できるものとして回答を了承した。

### 3.2 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

平成 17 年 3 月 23 日申請時と同一の資料が提出され、当該資料については既に評価がなされている（平成 18 年 4 月 13 日審査報告書ブスルフェクス点滴静注用 60mg 参照）。

### 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 >

平成 17 年 3 月 23 日申請時と同一の資料が提出され、当該資料については既に評価がなされ

ている（平成 18 年 4 月 13 日審査報告書ブスルフェクス点滴静注用 60mg 参照）。

機構は、血液 - 脳関門が未発達な小児においては、ブスルファン及び本剤に含有される添加物である DMA の中枢神経系への影響が懸念されることから、小児に対して本剤を投与する際には、中枢神経系への影響について注意するとともに、製造販売後には重点的に調査を実施し、情報を収集する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 >

本剤の小児患者における薬物動態について、海外第 相試験 (F60002IN101G0、OMC-BUS-5) 及び国内第 相試験 (KRN246/01-A01) の 3 つの試験成績が提出され、小児患者にブスルファンを投与した際の薬物動態に関する公表論文も含めて、本剤の小児患者における薬物動態が考察されている。提出された 3 つの試験では、いずれも血漿中ブスルファン濃度は、GC-MS 法により定量された。

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。

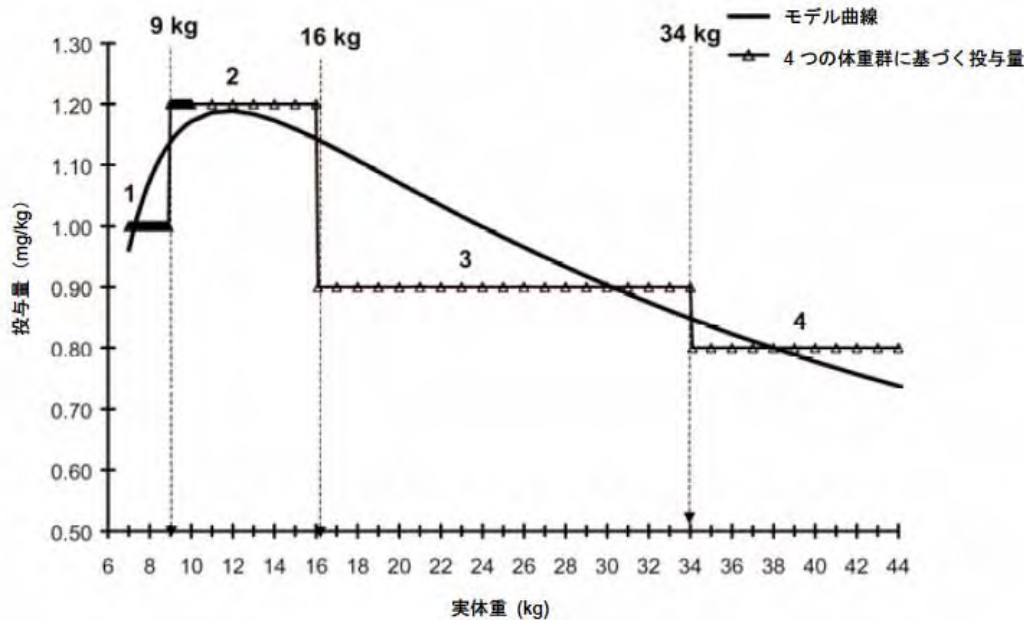
##### 1) 海外第 相試験 (試験番号 OMC-BUS-5)

18 歳未満の同種造血幹細胞移植予定の悪性又は非悪性腫瘍の患者 24 例 (薬物動態解析対象は 24 例) を対象に、前治療として、BU/CY4 レジメン (本剤を 6 時間毎に 4 日間 (day - 9 ~ day - 6) 投与、シクロホスファミドを 1 日 1 回 4 日間投与 (day - 5 ~ day - 2)) を施行し、本剤投与 1、9 及び 13 回目 (投与 13 回目は投与開始前及び投与終了時のみ) の血漿中ブスルファン濃度を測定した。初期投与量は 1.0mg/kg (4 歳以下) 又は 0.8mg/kg (4 歳超) とし、初回投与時の AUC が目標範囲内 (900 ~ 1350 $\mu$ mol $\cdot$ min/L  $\pm$  5%) でない場合には、AUC が 1125 $\mu$ mol $\cdot$ min/L (機構注: AUC 目標範囲の中央値) になるように投与量を調整した。

得られた血漿中ブスルファン濃度を基に、非線形混合効果モデル (NONMEM) を用いて母集団薬物動態 (PPK) 解析を行った結果、クリアランス (CL) 及び分布容積 (V) に影響を与える因子はともに実体重 (ABW) であり、CL 及び V はそれぞれ以下の式で表現された。

$$CL(L/h)=4.57+2.97\cdot[\ln(ABW)-3] \quad V(L)=ABW^{0.850}$$

CL のモデル式に基づいて、目標 AUC を 1125 $\mu$ mol $\cdot$ min/L とした場合の体重 - 投与量曲線を以下に示す。



図中のモデル曲線は、目標 AUC を  $1125 \mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$  とした場合の実体重に対する投与量を示す (CL のモデル式から算出)。図中のシンボル ( ) は、体重群別に設定した 4 種類の投与量 (1:  $1.0 \text{ mg}/\text{kg}$  (9 kg 未満)、2:  $1.2 \text{ mg}/\text{kg}$  (9 kg 以上 16 kg 未満)、3:  $0.9 \text{ mg}/\text{kg}$  (16 kg 以上 34 kg 以下)、4:  $0.8 \text{ mg}/\text{kg}$  (34 kg 超)) をそれぞれ示す。

また、体重群別の 4 つの投与量、年齢群別の投与量 (4 歳以下の場合  $1.0 \text{ mg}/\text{kg}$ 、4 歳を超えた場合  $0.8 \text{ mg}/\text{kg}$ ) 及び固定した投与量 ( $0.8 \text{ mg}/\text{kg}$  又は  $1.0 \text{ mg}/\text{kg}$ ) を用いた場合の目標 AUC ( $900 \sim 1350 \mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ ) 達成割合は、それぞれ 67%、54% 及び 38~46% と想定され、体重群別に 4 つの投与量を設定した場合の達成割合は年齢群別の投与量及び固定した投与量での達成割合に比べて高かったため、体重群別に 4 つの投与量を設定することが適当と考察されている。

## 2) 海外第 相試験 (試験番号 F60002IN101G0)

18 歳未満の自家又は同種造血幹細胞移植予定の悪性又は非悪性腫瘍の患者 59 例 (薬物動態解析対象は 55 例) を対象に、前治療として、BU/CY4 レジメン (本剤を 6 時間毎に 4 日間 (day - 9 ~ day - 6) 投与、シクロホスファミドを 1 日 1 回 4 日間投与 (day - 5 ~ day - 2)) 又は BU/L-PAM レジメン (本剤を 6 時間毎に 4 日間 (day - 6 ~ day - 3) 投与、メルファランを day - 1 に 1 回投与) を施行し、本剤投与 1、9 及び 13 回目の血漿中ブスルファン濃度を測定した。なお、本剤の用量は、OMC-BUS-5 試験成績を参考に、試験開始当初は体重別に下表左のように設定されたが、試験開始初期 (4 例投与終了時) に  $0.9 \text{ mg}/\text{kg}$  投与群の 3 例において AUC が目標範囲 ( $900 \sim 1350 \mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L} \pm 5\%$ ) の下限を下回ったため、下表右のように変更され、用量変更前の  $0.9 \text{ mg}/\text{kg}$  投与群 3 例は薬物動態解析の対象から除外された。



変更前		変更後	
実体重	投与量 (mg/kg)	実体重	投与量 (mg/kg)
9 kg 未満	1.0	9 kg 未満	1.0
9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	9 kg 以上 16 kg 未満	1.2
16 kg 以上 34 kg 以下	0.9	16 kg 以上 23 kg 以下	1.1
34 kg 超	0.8	23 kg 超 34 kg 以下	0.95
		34 kg 超	0.8

投与 1、9 及び 13 回目の薬物動態 (PK) パラメータを以下に示す。

実体重	投与量 mg/kg	被験 者数	投与 回数	$t_{1/2}$ h	AUC $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$	CL/ABW mL/min/kg	V/ABW* L/kg
9 kg 未満	1.0	8	1 回目	2.08 ± 0.242 (12)	1132 ± 263 (23)	3.74 ± 0.734 (20)	0.68 ± 0.182 (27)
			9 回目	2.36 ± 0.357 (15)	1270 ± 253 (20)	3.30 ± 0.559 (17)	0.68 ± 0.182 (27)
			13 回目	2.35 ± 0.263 (11)	1292 ± 375 (29)	3.33 ± 0.742 (22)	0.68 ± 0.182 (27)
9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	14	1 回目	1.98 ± 0.284 (14)	1152 ± 176 (15)	4.31 ± 0.693 (16)	0.73 ± 0.079 (11)
			9 回目	2.18 ± 0.300 (14)	1269 ± 204 (16)	3.92 ± 0.658 (17)	0.73 ± 0.079 (11)
			13 回目	2.19 ± 0.409 (19)	1277 ± 248 (19)	3.93 ± 0.744 (19)	0.73 ± 0.079 (11)
16 kg 以上 23 kg 以下	1.1	14	1 回目	2.27 ± 0.277 (12)	1171 ± 177 (15)	3.89 ± 0.524 (13)	0.76 ± 0.066 (9)
			9 回目	2.46 ± 0.385 (16)	1273 ± 234 (18)	3.61 ± 0.597 (17)	0.76 ± 0.066 (9)
			13 回目	2.51 ± 0.426 (17)	1301 ± 272 (21)	3.56 ± 0.627 (18)	0.76 ± 0.066 (9)
23 kg 超 34 kg 以下	0.95	6	1 回目	2.27 ± 0.246 (11)	1110 ± 64 (6)	3.42 ± 0.108 (3)	0.67 ± 0.069 (10)
			9 回目	2.52 ± 0.291 (12)	1230 ± 97 (8)	3.09 ± 0.170 (6)	0.67 ± 0.069 (10)
			13 回目	2.61 ± 0.234 (9)	1281 ± 104 (8)	2.97 ± 0.201 (7)	0.67 ± 0.069 (10)
34 kg 超	0.8	13	1 回目	2.67 ± 0.401 (15)	1213 ± 178 (15)	2.73 ± 0.398 (15)	0.62 ± 0.053 (9)
			9 回目	2.93 ± 0.513 (18)	1323 ± 177 (13)	2.49 ± 0.298 (12)	0.62 ± 0.053 (9)
			13 回目	2.95 ± 0.508 (17)	1338 ± 215 (16)	2.49 ± 0.377 (15)	0.62 ± 0.053 (9)

PPK 解析で得られた推定値を示した。

平均値±標準偏差 (変動係数(%))

\*PPK 解析時に時間変動を考慮していないため、いずれの投与回においても同一の値を示した。

被験者毎に算出された AUC を用いて目標 AUC (900 ~ 1350  $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ ) 達成割合を算出した結果、投与 1 回目では 76% であり、年齢群別の投与量とした OMC-BUS-5 試験での 54% に比べ有意に上昇した ( $P < 0.001$ )。また、投与 1、9 及び 13 回目の目標 AUC (900 ~ 1350  $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$  又は 900 ~ 1350  $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L} \pm 5\%$ ) 達成割合に統計学的な有意差はなく、投与回によらずほぼ一定の AUC が得られた (下表参照)。

AUC カテゴリ ( $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ )	投与 1 回目	投与 9 回目	投与 13 回目
900-1350	76% ( $P < 0.001$ ) *1	71%	67%
900-1350 ± 5% *2	85%	84%	75%
900-1500 *3	91%	87%	82%
< 900	5%	0%	2%
> 1500	4%	13%	16%
投与回間検定	(投与 1 回目 vs. 投与 9 回目) McNemar 検定: n.s.		
	(投与 1 回目 vs. 投与 9 回目 vs. 投与 13 回目) Cochran 検定: n.s.		

n.s.: not significant

\*1 「二項検定 (片側)」: OMC-BUS-5 における投与 1 回目での AUC (900-1350 $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ ) 達成割合 54% に対する比較

\*2 OMC-BUS-5 において投与量の調整のために用いられた AUC の目標範囲

\*3 成人の治験で用いられた AUC の目標範囲

### 3) 国内第 相試験 (試験番号 KRN246/01-A01)

自家又は同種造血幹細胞移植予定の血液悪性腫瘍、遺伝性疾患等の 55 歳以下の患者 30 例 (薬物動態解析対象は 29 例) を対象に、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 ~ day - 4) 投与、シクロホスファミドを 1 日 1 回 2 日間投与 (day - 3 ~ day - 2)) を施行し、本剤投与 1、9 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。

同意取得時に 18 歳未満であった被験者は 3 例のみであった。以下に、18 歳未満の被験者の PK パラメータを示す。

患者識別番号	年齢 歳	体重 kg	投与回数 回	C <sub>max</sub> ng/mL	t <sub>max</sub> h	t <sub>1/2</sub> h	AUC* <sup>1</sup> $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$	CL/ABW mL/min/kg	V <sub>z</sub> /ABW L/kg
03-03	1	43.2	1	1010	1.9	2.95	1311	2.42	0.62
			9	1370	1.97	3.27	1371	2.29	0.65
10-01	1	17.8	1	907	1.92	2.04	848	3.72	0.66
			9	1180	1.92	2.52	1104	2.77	0.61
10-02	1	46.7	1	1050	1.92	2.62	1258	2.59	0.59
			9	1520	1.9	2.79	1394	2.33	0.56

\*1 投与 1 回目は AUC<sub>0-</sub> を、投与 9 回目は AUC<sub>ss</sub> をそれぞれ示す

AUC が至適範囲とされる 900 ~ 1350 $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$  を逸脱する症例も認められたが、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 (機構注: 1 歳の症例は体重が 17.8kg であったことから、当該症例における本剤の投与量は今般の申請用量とは異なっている)。

#### < 機構における審査の概略 >

##### (1) F60002IN101G0 試験において本剤の設定用量が変更された経緯について

機構は、本試験開始初期の段階で AUC が目標範囲を下回った症例が 3 例認められていることから、試験開始初期に当該 3 症例で AUC が目標範囲に到達しなかった理由、試験途中に設定用量の変更に至った経緯及び変更した用量の設定根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本試験開始初期に本剤を投与した 4 例のうち、体重 16 ~ 34kg 群 (本剤 0.9mg/kg 群) の 3 例 (17kg : 2 例、20kg : 1 例) において事前に規定した目標 AUC の下限 (900 $\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ ) を下回った一方、体重 9 ~ 16kg 群 (本剤 1.2mg/kg 群) の 1 例では AUC が目標範囲内であったことから、体重 16 ~ 34kg の被験者が目標 AUC に到達するには予め設定した投与量 (0.9mg/kg) では不十分であること、同一用量とする体重の範囲が広すぎることを考えられ、

当該体重群が体重別に二分されるように投与量が変更された。しかし、体重 16～34kg 群の 3 例の被験者の AUC が目標範囲に到達しなかった理由の詳細及び変更した用量の設定根拠は、現時点では不明であり、当該情報については試験を実施した PFM 社から入手次第、報告する予定である。

機構は、申請用法・用量の設定根拠とされている本試験の詳細は、本剤の用法・用量の設定の適切性を考察する上で重要であり、後述するように、本剤の有効性及び安全性は AUC 値に依存する傾向が示唆されていることを踏まえると、申請者が当該情報を確認せずに申請した姿勢は問題であり、設定用法・用量の適切性を理解した上で申請されるべきであったと考える。

## (2) 目標 AUC 範囲の設定根拠について

機構は、小児における本剤の AUC の目標範囲を成人と同様 (900～1350 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ ) の設定とした根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

小児における本剤の目標 AUC は、公表論文 (Bone Marrow Transplant 1995; 16: 31-42) に基づいて設定した。当該論文では、0.3～16 歳の小児 28 例を含む 42 例の急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病等の患者を対象として、16～30mg/kg の経口ブスルファン及びシクロホスファミド投与後に自家又は同種造血幹細胞移植を施行し、ブスルファンの薬物動態と生着及び day 28 までの安全性を評価している。生着不全と  $C_{ss}$  (定常状態における血漿中ブスルファン濃度)との関連を、 $C_{ss}$  が 200ng/mL 未満 (AUC 292 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$  未満)、200～600ng/mL (AUC 292～877 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ )、600ng/mL 超 (AUC 877 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$  超) の 3 群に分けて解析した結果、 $C_{ss}$  が高い方が生着不全率は低く、非血縁者間又は HLA 不一致血縁者間移植では、 $C_{ss}$  が 600ng/mL 以下の 78% (7/9 例) で生着不全が認められたのに対し、600ng/mL 超で生着不全が認められたのは 14% (1/7 例) であった。また、治療関連毒性 (Regimen-related toxicity; RRT) と  $C_{ss}$  との関連を検討した結果、 $C_{ss}$  が高い程 RRT の重症度が高く、Grade 3 以上の RRT の発現割合は、 $C_{ss}$  が 900ng/mL 未満 (AUC 1315 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$  未満) では 3% (1/31 例) であったのに対し、 $C_{ss}$  が 900ng/mL 超 (AUC 1315 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$  超) では 36% (4/11 例) であった。以上より、申請者は本剤の小児における AUC の目標範囲は、生着不全のリスクを低減させるため下限は AUC 900 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ 、また RRT のリスクを低減させるため上限は AUC 1350 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$  にすべきであると考え、成人と同様の AUC 900～1350 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$  とした。なお、当該範囲設定は、小児を対象とした他の報告 (Bone Marrow Transplant 2002; 30: 167-173、Bone Marrow Transplant 2001; 28: 1013-1018、Bone Marrow Transplant 2001; 28: 743-751) から妥当であると考えられる。

機構は、申請者が引用した試験成績 (Bone Marrow Transplant 1995; 16: 31-42) には 16 歳以上の成人が約 30% (15/42 例) 含まれており、当該試験成績からブスルファンの小児における AUC の目標範囲を成人と同一に設定することが適切であるか判断することは困難であるが、設定範囲として著しく不適切なものではないと考える。

機構は、F60002IN101G0 試験結果から AUC が目標範囲内 (900～1350 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ ) であった症例及び目標範囲上限を超えた症例における有害事象の発現割合を基に、小児における本剤の AUC の目標範囲の設定が適切であるか考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

F60002IN101G0 試験において、Grade 3 以上の有害事象はすべての被験者（52 例）で発現しており、また Grade 4 の有害事象については、AUC が  $1350\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$  を超えた被験者数が 10 例と少なく、AUC 値が有害事象の発現と種類に与える影響を明らかにできなかった。なお、AUC が  $900\sim 1350\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$  の被験者 25/42 例（59.5%）、 $1350\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$  を超えた被験者 7/10 例（70.0%）に Grade 4 の有害事象が発現し、 $1350\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$  を超えた場合にその発現割合が高くなる傾向が認められた。事象別では、肝腫大は、 $900\sim 1350\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$  の被験者 6/42 例（14.3%）、 $1350\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$  を超えた被験者 4/10 例（40.0%）に発現し、 $1350\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$  を超えた被験者でその発現割合が高く、Grade 別でも Grade 3 以上が  $900\sim 1350\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$  の被験者 5/42 例（11.9%）、 $1350\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$  を超えた被験者 4/10 例（40.0%）と発現割合には差があった。また、VOD 発現割合について、AUC を  $1350\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$  前後で分けた 2 群間での単変量解析を実施した結果、AUC が  $1350\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$  を超えた場合に発現割合が高くなる傾向が認められた。さらに、VOD 発現症例の投与 1 回目の AUC 値は、軽度又は非重篤な VOD が発現した被験者に比べて中等度で重篤な VOD が発現した被験者で高い傾向が認められた。

以上より、F60002IN101G0 試験では、有害事象の発現は AUC が  $1350\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$  を超えた場合に高くなる傾向が認められたものの、有害事象発現と AUC との相関は十分には明らかになっていない。目標 AUC を  $900\sim 1350\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$  とした本試験で認められた有害事象は、小児を対象とした造血幹細胞移植時に通常認められるものであり、また、F60002IN101G0 試験のすべての被験者で生着が認められているが、目標 AUC を低く設定した場合には、曝露量が低くなることによる生着不全や再発の危険性が増す可能性がある。したがって、現時点では小児患者での目標 AUC の設定は適切であると考ええる。

機構は、本剤の小児における AUC の目標範囲を  $900\sim 1350\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$  と設定した点については、小児のみを対象として検討された公表論文（Bone Marrow Transplant 2002; 30: 167-173、Bone Marrow Transplant 2001; 28: 1013-1018、Bone Marrow Transplant 2001; 28: 743-751）から、おおよその設定範囲は支持されていると考えられるものの、各論文における AUC の目標範囲は申請者の設定内容とは若干異なっている（文献では  $C_{ss}$   $600\sim 900\pm 10\%$   $\text{ng/mL}$ （AUC  $789\sim 1447\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ ）及び AUC  $4\sim 6\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ （ $974\sim 1461\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ ））ことや、F60002IN101G0 試験及び公表論文（Bone Marrow Transplant 2002; 30: 167-173、Bone Marrow Transplant 2001; 28: 1013-1018）において AUC と安全性との関連が必ずしも明確にはなっていないことから、現時点では AUC の目標範囲の設定に関する明確な根拠は得られていないと考える。また、機構は、体重群別に本剤の投与量を設定した F60002IN101G0 試験では、定常状態において AUC の目標範囲上限（ $1350\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ ）を超えた症例が 29～31%である一方、AUC の目標範囲下限（ $900\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$ ）に満たない症例は 0～2%であり、F60002IN101G0 試験における用量（申請用量）では AUC が目標範囲を超える症例の割合が高い可能性があると考ええる。本剤の AUC 値は安全性との関連が示唆されていることから、申請用量において VOD 等の重篤な有害事象の発現が高くなる可能性が懸念される。加えて、日本人小児患者における申請用量での試験成績が極めて限られていることを考え併せると、製造販売後には、日本人小児患者の申請用量における薬物動態及び安全性との関係を更に検討する必要があると考える。なお、その検討の必要性については専門協議における議論を踏まえて判

断したいと考える。

### (3) 治療薬物モニタリング (TDM) について

機構は、小児において、今般の申請用法・用量で本剤を使用する場合の TDM の必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

今般の申請用法・用量とは異なる用量 (1.1mg/kg (12kg 以下) 又は 0.8mg/kg (12kg 超)) が推奨されている米国においては TDM の実施が推奨されており、CIBMTR の調査 (Horowitz MM and Sobcinski KA on behalf of the CIBMTR. Busulfan survey report. Survey to assess method of busulfan administration and use of pharmacokinetics. 2004) では、北米において本調査期間中 (1998 年 ~ 2003 年) に移植がなされ、TDM 実施の有無に関するデータの入手が可能であった 154 例の小児患者のうち、47 例 (31%) において TDM が実施されたと報告されている。また、OMC-BUS-5 試験及び Tran らの報告 (Biol Blood Marrow Transplant 2004; 10: 805-812) では、投与 1 回目の AUC を基に投与量を調整することにより、目標 AUC (900 ~ 1350 $\mu$ mol $\cdot$ min/L  $\pm$  5%) の高い達成割合 (91% 及び 94%) が得られている。

しかしながら、国内外の多くの移植実施施設でブスルファンの AUC を即時に測定して、本剤の投与量の調整を行うための医療環境が十分に整備されておらず、固定用量での投与方法が望まれている。また、申請用法・用量の設定根拠とした F60002IN101G0 試験では、投与 1 回目の目標 AUC (900 ~ 1350 $\mu$ mol $\cdot$ min/L  $\pm$  5%) の達成割合は 85% であり、初回投与量を年齢別に設定した OMC-BUS-5 試験の初回投与で得られた達成割合 (71%) と比べて高値を示した。なお、申請用法・用量では、投与 1、9 及び 13 回目の目標 AUC 達成割合に統計学的有意差はなかった。

したがって、申請用量である体重群別の固定用量とした場合には、本剤投与期間中に TDM による投与量の調整を行わなくとも、投与 1 回目から一貫して、TDM を実施した場合と同様に目標 AUC の高い達成割合が示されていることから、申請用法・用量で本剤を使用する場合には TDM を実施する必要はないと考える。

機構は、ブスルファンの AUC の測定が可能な国内の施設数について、現在把握している情報を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

小児を対象とした国内臨床試験の実施可能性を検討した際に調査した 16 施設については、経口ブスルファンを用いた移植の前治療を行う上で、ブスルファンの TDM を実施している施設はなかった。なお、ブスルファン濃度が測定可能な臨床検査受託機関を利用する場合には、移植実施施設からの検体の集荷、濃度測定及びデータ確認に要する時間を考慮すると、初回投与時のブスルファンの AUC に基づいてそれ以降の投与量を設定することは不可能である旨が、国内臨床試験においてブスルファン濃度測定を実施した臨床検査受託機関より示されている。

機構は、目標 AUC (900 ~ 1350 $\mu$ mol $\cdot$ min/L  $\pm$  5%) の達成割合は、本剤投与 1 回目では、初回投与量を年齢別に設定した OMC-BUS-5 試験 (71%) 及び 0.8mg/kg 投与とした Tran らの

報告 ( Biol Blood Marrow Transplant 2004; 10: 805-812 ) ( 45% ) に比べて、投与量を体重群別に設定した F60002IN101G0 試験 ( 申請用法・用量 ) では高い ( 85% ) と考える。一方、定常状態では、投与 1 回目の AUC を基に投与量を調整した OMC-BUS-5 試験及び Tran らの報告 ( それぞれ 91% 及び 94% ) に比べて、申請用法・用量では目標 AUC の達成割合は低く ( 投与 9 及び 13 回目でそれぞれ 84% 及び 75% )、投与 1 回目の AUC を基にその後の投与量を調整する方がより適切な曝露量となると機構は考える。しかしながら、目標 AUC の達成割合に関するこれらの差異が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、厳密に明らかにはされていないこと、国内の移植実施施設において本剤の TDM の実施体制は十分に整備されていないことから、機構は、現時点では、申請用法・用量において TDM の実施を必須とすることは事実上困難と考える。

申請用法・用量において製造販売後に TDM を実施する必要性については、その実施可能性を含めて、専門協議での議論を踏まえて判断したいと考える。

## 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海外臨床試験 1 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。

### 海外第 相試験 ( 試験番号 F60002IN101G0、試験期間：20 年 月 ~ 現在実施中。 )

本試験は、小児の自家又は同種造血幹細胞移植施行予定の 18 歳未満の患者を対象に、本剤を前治療としてシクロホスファミド ( 同種造血幹細胞移植 ) 又はメルファラン ( 自家造血幹細胞移植 ) と併用した際の、本剤の至適治療域として設定した目標曝露量 ( AUC ) 達成割合を指標として本剤の用法・用量を検討することを目的として、フランスの 11 施設で実施された非盲検非対照臨床試験である。

対象患者は、2 週以上 18 歳未満の小児とされ、対象疾患は同種造血幹細胞移植 ( 以降、同種移植 ) の場合、血液悪性腫瘍に加えて遺伝性疾患が含まれ、自家造血幹細胞移植 ( 以降、自家移植 ) の場合は神経芽細胞腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫とされた。なお、同種移植の場合、HLA 一致又は一、二座不一致の血縁・非血縁ドナーからの造血幹細胞移植とされた。

前治療は同種移植の場合、BU/CY4 レジメン ( 本剤を 6 時間毎に 4 日間 ( day - 9 ~ day - 6 ) 投与、シクロホスファミドを 1 日 1 回 4 日間投与 ( day - 5 ~ day - 2 ) ) を施行した。自家移植の場合、BU/L-PAM レジメン ( 本剤を 6 時間毎に 4 日間 ( day - 6 ~ day - 3 ) 投与、メルファランを day - 1 に 1 回投与 ) を施行した。シクロホスファミドの 1 回あたりの投与量は 50mg/kg、メルファランの 1 回あたりの投与量は 140mg/m<sup>2</sup> とされた。

本剤の用量は、試験開始初期に本剤を投与した 4 例 ( 同種移植 1 例、自家移植 3 例 ) において体重が 16 ~ 34kg の 3 例 ( 同種移植 1 例、自家移植 2 例 ) で目標 AUC の下限を下回ったため、投与量が変更され ( 「 4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学試験に関する資料 」 の項参照 )、この 3 例は有効性・安全性解析対象から除外された。

day 28 までを試験期間、day 29 ~ 100 を短期追跡調査期間、day 101 以後を長期追跡調査期間として、有効性、安全性が評価された。有効性については、骨髄抑制、生着/造血回復、キメ

リズム、移植関連死亡、再発、生存を指標として評価され、安全性については有害事象、VOD、急性 GVHD ( Graft-versus-Host disease ) について検討された。

本試験には 59 例 ( 同種移植 30 例、自家移植 29 例 ) が登録され、同種移植の 1 例を除く 58 例に本剤が投与され、有効性・安全性解析対象は、上記の 3 例を除く 55 例 ( 同種移植 28 例、自家移植 27 例 ) であった。本試験の報告打ち切り時点 ( 2004 年 3 月 25 日 ) で、全例が短期追跡調査期間を完了していた。移植を受けた症例の原疾患は、同種移植において血液悪性腫瘍が 19 例 ( 68% )、非悪性腫瘍の血液疾患が 9 例 ( 32% )、自家移植において神経芽細胞腫が 24 例 ( 89% )、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍が 3 例 ( 11% ) であった。

同種移植例は 28 例中 27 例が骨髄移植、1 例が末梢血幹細胞移植、自家移植例はすべて末梢血幹細胞移植が施行されていた。また、同種移植施行例のうち、22 例が HLA 一致血縁ドナー、1 例が HLA 二座不一致血縁ドナー、4 例が HLA 一致非血縁ドナー、1 例が HLA 一座不一致非血縁ドナーであった。移植細胞数は以下のとおりである。

	移植種類	同種移植	自家移植	計
CD34 陽性細胞数 ( $\times 10^6$ 個/kg)	被験者数	28	27	55
	中央値	5.65	5.90	5.70
	最小値, 最大値	1.1, 28.0	3.0, 34.8	1.1, 34.8
有核細胞数 ( $\times 10^8$ 個/kg)	被験者数	25	19	44
	中央値	2.70	9.50	4.54
	最小値, 最大値	0.1, 150.0	0.1, 19.0	0.1, 150.0

骨髄抑制 ( 好中球数減少 (  $500/\mu\text{L}$  未満 ) 及びリンパ球数減少 (  $100/\mu\text{L}$  未満 ) ) は全例に認められた。同種移植患者において好中球数減少を認めた日の中央値は移植後 1.5 日 ( 以降、day 1.5 と記載 ) ( 範囲 day - 6 ~ day 6 )、リンパ球数減少を認めた日の中央値は day - 1 ( 範囲 day - 7 ~ day 5 ) であった。自家移植患者において好中球数減少を認めた日の中央値は day 5 ( 範囲 day 3 ~ day 8 )、リンパ球数減少を認めた日の中央値は day 3 ( 範囲 day 0 ~ day 7 ) であった。

生着/造血回復は、3 日間連続で好中球数が  $500/\mu\text{L}$  を越えた場合の初日と定義され、生着/造血回復不全は day 100 までに好中球数が  $500/\mu\text{L}$  を越えない場合、後期生着/造血回復不全は生着/造血回復後、好中球数が  $500/\mu\text{L}$  未満となった場合と定義された。同種移植の 28 例全例で生着が認められ、生着日の中央値は day 21 ( 範囲 day 12 ~ day 47 ) であった。なお、後期生着不全は認められなかった。自家移植の 27 例全例で造血回復が認められ、造血回復日の中央値は day 11 ( 範囲 day 10 ~ day 15 ) であった。( 機構注：自家移植患者において後期造血回復不全は検討されていない。 )

本試験の報告打ち切り時点での追跡期間中央値は同種移植患者で 13.2 カ月 ( 範囲 3.4 ~ 23.5 カ月 )、自家移植患者で 16.9 カ月 ( 範囲 5.4 ~ 26.5 カ月 ) であった。再発は、同種移植患者 28 例中 3 例に認められ、24 例は無病生存であった。day 100 までに死亡した症例はなく、day 101 以降に 3 例 ( 2 例が原疾患、1 例が GVHD による死亡 ) の死亡が認められた。自家移植患者における再発又は原疾患の悪化は 11 例に認められ、16 例は無病生存であった。day 100 までに死亡した症例はなく、day 101 以降に 5 例が死亡 ( いずれも原疾患による死亡 ) した。

安全性については、day 28 まではすべての有害事象が、day 29 ~ day 100 は Grade 3 又は 4

の有害事象及び重篤な有害事象が調査された。有害事象は National Cancer Institute–Common Toxicity Criteria (NCI-CTC ver2.0) により評価された。

同種移植患者 (28 例) において、本剤との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は 19 例 (67.9%) に認められ、重篤と判断されたものは 1 例 (VOD) であった。VOD は 2 例 (7.1%) で認められ、いずれも本剤との因果関係は否定できないとされた。GVHD は 14 例で認められ、Grade3 以上のものは 1 例であった。自家移植患者 (27 例) において、副作用は全例に認められ、重篤と判断されたものは 5 例 (VOD3 例、感染 2 例) であった。VOD は 4 例 (14.8%) で認められ、いずれも本剤との因果関係は否定できないとされた。有害事象及び副作用の一覧並びに死亡例 8 例については「 . 臨床試験において認められた有害事象等」の項 (1) に記載した。

#### < 機構における審査の概略 >

本申請は、本剤の小児における効能・効果及び用法・用量に関する申請であり、既に行われた本剤の成人に対する審査の中で記載した 同種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が妥当である、 自家移植の前治療の目的は大量化学療法であり、同種移植のように主要評価項目を生着 (造血回復) とすることは適切ではないとする判断については、本申請においても変更はない (平成 18 年 4 月 13 日審査報告書ブスルフェクス点滴静注用 60mg 参照)。したがって、本審査報告では上記 及び に関する審査内容の記載は省略し、(1) 小児における本剤の臨床的位置付けについて、(2) 本剤の有効性について、(3) 本剤の安全性について、(4) 効能・効果について、(5) 用法・用量について、及び (6) 製造販売後の調査についての 6 項目に関する審査概略を記載する。

#### (1) 小児での造血幹細胞移植におけるブスルフェクスの臨床的位置付けについて

機構は、造血幹細胞移植の対象となる原疾患は成人と小児で異なると考え、小児での造血幹細胞移植が適応となる疾患について、ガイドラインや公表論文等を基に考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の旨を回答した。

造血幹細胞移植の実施の適応の有無については、日本造血細胞移植学会 (JSHCT) 及び European Bone Marrow Transplantation (EBMT) がガイドラインを作成している (日本造血細胞移植学会 2002 及び Bone Marrow Transplantation 2006; 37:439-449) (「 . 臨床試験において認められた有害事象等」の項 (3) 参照)。これらにより移植の適応がある、あるいは移植の可能性を考慮するのが一般的とされる疾患は、小児では白血病、骨髄異形成症候群 (MDS)、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫病、重症再生不良性貧血、遺伝性疾患 (サラセミア、ダイヤモンド・ブラックファン貧血、重症複合免疫不全症、ファンコニー貧血、先天性代謝異常症)、固形腫瘍 (神経芽細胞腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、脳腫瘍、胚細胞腫瘍)、自己免疫疾患であった。一方、成人では白血病、MDS、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、重症再生不良性貧血、胚細胞腫瘍、自己免疫疾患であった。

また、造血幹細胞移植の適応となる疾患について公表論文及び JSHCT 及び日本小児血液学会で集計された移植成績について調査した結果、 小児で同種移植が適応となる遺伝性疾患、及び 小児で自家移植が適応となる固形腫瘍については成人での移植実績が殆どなかった。



次に機構は、小児において造血幹細胞移植の適応となる疾患の前治療におけるブスルファン（本剤及び経口剤）の臨床的位置付けについて、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下の旨を回答した。

同種移植が適応となる急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）ではブスルファンの使用は標準的とされており、MDS ではブスルファンは標準的ではないものの一般的に用いられている。また、急性リンパ性白血病（ALL）については全身放射線照射（TBI）を含むレジメンが標準的とされるものの、ブスルファンも一般的な前治療として用いられると考える。遺伝性疾患では、ブスルファンの有効性を示唆する報告があり医療現場における使用頻度は高く、ファンコニー貧血では、ブスルファンの有効性を示唆する報告もあるものの、その使用頻度は低いと考える。

自家移植が適応となる AML において、ブスルファンを用いるレジメンは標準的であると考えられる。ホジキンリンパ腫は、メルファランを用いるレジメンが多く、ブスルファンが使用される可能性は低い。神経芽細胞腫及びユーイング肉腫ファミリー腫瘍においては、EBMT においてブスルファンとメルファランの併用が主要なレジメンと記載されている（The EBMT Handbook. Haematopoietic Stem Cell Transplantation 2004。機構注：本記載は申請者の訳であり、機構は原文を確認した結果、神経芽細胞腫では、TBI を含む前治療と比較して生存期間を改善する、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍では high-risk の患児において移植成績が改善する、と記載されている）。脳腫瘍、胚細胞腫瘍、自己免疫疾患においては、ブスルファンの有効性を示唆する報告はあるものの、使用頻度は低いと考える。

機構は、同種移植においては、成人及び小児いずれにおいてもブスルファンにより生着が得られることが確認できれば、同種移植の前治療としてのブスルファンの臨床的位置付けは認め得ると考える。一方、自家移植の前治療は、原疾患に対して有効な抗悪性腫瘍剤であることが前提であるが、今般、評価資料として提出された F60002IN101G0 試験で、自家移植の適応として検討された疾患（神経芽細胞腫及びユーイング肉腫ファミリー腫瘍）については、上述のとおり、教科書（The EBMT Handbook. Haematopoietic Stem Cell Transplantation 2004）において、ブスルファンとメルファランの使用を推奨すると解釈できる記載がなされていることを機構は確認した。

## （2）本剤の有効性について

機構は、以下に述べる議論の結果、今般の申請用法・用量で本剤を造血幹細胞移植の前治療として使用した場合、同種移植における本剤の有効性は認められたと判断した。一方、自家移植においては臨床試験で組入れられた神経芽細胞腫及びユーイング肉腫ファミリー腫瘍においてのみ本剤の有効性は認められたと判断した。

### 同種造血幹細胞移植について

F60002IN101G0 試験においては、同種移植が実施された 28 例全例で骨髄抑制及び生着が認められており、後期生着不全は認められなかった。本試験における生着までの移植後日数の中央値（day 21（範囲 day 12～day 47））は、成人を対象に実施した OMC-BUS-4 試験（day 13（範囲 day 9～day 29））並びに KRN246/01-A01 試験（day 14（範囲 day 9～day 20））と比較すると長い結果ではあるが、機構は、ブスルファンとシクロホスファミドを併用した報告

( Blood 1992; 79: 2578-2582、 Blood 1994; 83: 2723-2730 ) や末梢血幹細胞移植と骨髄移植のランダム化比較試験の結果 ( Bone Marrow Transplant 1998; 21: 995-1003、 Haematologica 2001; 86: 665-666、 J Clin Oncol 2000; 18: 537-546、 Bone Marrow Transplant 2000; 25: 1129-1136、 Lancet 2000; 355: 1231-1237、 N Engl J Med 2001; 344: 175-181、 Blood 2002; 100: 761-767、 Blood 2002; 100: 1525-1531 ) を考慮した場合、当該結果は臨床的に同様であると考え (平成 18 年 4 月 13 日審査報告書ブスルフェクス点滴静注用 60mg p42 参照)。

また、本邦で実施された KRN246/01-A01 試験 (平成 18 年 4 月 13 日審査報告書ブスルフェクス点滴静注用 60mg 参照) では、18 歳未満の 3 例のうち 1 例 (1 歳) で、目標 AUC に到達していたが生着不全をきたしていた。

以上の結果から、機構は、生着不全が 1 例認められるものの、国内外のその他の症例全例において生着が認められていることから、今般の申請用法・用量での本剤の有効性は示唆されたと考える。なお、日本人小児患者における申請用量での試験成績は極めて限られているものの、1 例で生着不全が認められていることから、製造販売後には生着不全の国内での発生割合について重点的に情報収集する必要があると考える。

#### 自家造血幹細胞移植について

機構は、F60002IN101G0 試験の自家移植例において得られている、造血幹細胞移植に関するデータを提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の旨を回答した。

自家移植例においては移植前の原疾患の状態は全例で PR 以上 (CR が 10 例、very good PR 及び PR が 17 例) であり、移植後の原疾患の状態については定期的な評価がなされておらず、CR の状態で移植した症例についての再発日と、死亡日のデータのみを確認することができた。その結果、再発は 5 例 (全例神経芽細胞腫 No 050108 : day 262、No 050302 : day 273、No 050804 : day 379、No 050805 : day 373、No 050901 : day 185) で認められ、死亡例はいずれも原疾患の悪化 (No 050111 ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 : day 191、No 050302 神経芽細胞腫 : day 371、No 050303 神経芽細胞腫 : day 319、No 050802 神経芽細胞腫 : day 362、No 050807 神経芽細胞腫 : day 222) であった。

機構は、平成 18 年 4 月 13 日審査報告書ブスルフェクス点滴静注用 60mg に記載したとおり、自家移植の前治療の目的は大量化学療法であり、腫瘍に対する本剤の有効性が評価されていない F60002IN101G0 試験の成績を以って小児の自家移植を効能・効果に設定することの妥当性について、F60002IN101G0 試験において検討された神経芽細胞腫及びユーイング肉腫ファミリー腫瘍以外の癌腫を効能・効果に含める理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の旨を回答した。

F60002IN101G0 試験では、生存、再発及び無事象生存率 (EFS) を評価しており抗腫瘍効果は評価していない。しかし、神経芽細胞腫及びユーイング肉腫ファミリー腫瘍では寛解期の自家移植に比して非寛解期の移植では無増悪生存率 (PFS) が低いことが報告されており (J Clin Oncol 2000; 18: 468-476)、多くの公表論文では寛解期に自家移植がなされ、その有効性は EFS で評価されている。本試験では神経芽細胞腫 24 例での 2 年 EFS は 50% であり、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍では 3 例のみの検討ではあるが 1 年 EFS は 67% であった。また、公表論文 (Bone Marrow Transplant 1994; 14: 37-46) によると、神経芽細胞腫を対象に

メルファランを主とした前治療レジメンを用いて自家移植を行った結果、2年無増悪生存率（PFS）は41%であり、本試験成績はこれらの試験成績と比較して遜色ないとする。ユーイング肉腫ファミリー腫瘍については検討された症例数が少ないものの、公表論文においてはブスルファンとメルファランの併用の前治療レジメンにより自家移植を実施した場合、他のレジメンを使用した場合と比較してEFSが高いとの報告もあり（Bone Marrow Transplant 1995; 15: 697-705）、EBMTハンドブック（2004年版）には、ブスルファンとメルファランの併用は生存率が最も高いレジメンであるとされている（機構注：本記載は申請者の訳である。前述のとおり、神経芽細胞腫では、全身放射線照射を含む前治療と比較して生存期間を改善する、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍では high-risk の患児において移植成績が改善する、と記載されている）。以上より、神経芽細胞腫及びユーイング肉腫ファミリー腫瘍においては本剤の有効性が示されていると判断するが、その他の疾患については抗腫瘍効果や生存、再発に関するデータが不十分であることから、効能・効果における自家移植の対象は神経芽細胞腫及びユーイング肉腫ファミリー腫瘍のみに変更する。

機構は、自家移植を行った場合の前治療（大量化学療法）の有効性は、自家移植を行う場合とその他の治療（無治療や他の通常の化学療法等）との比較試験を実施した場合に明らかになると考える。またヒストリカルコントロールとEFS、PFSを比較する場合には、患者背景の違い等を考慮する必要があると、結果の解釈は慎重に行う必要があると考える。しかし、小児に特有の疾患である神経芽細胞腫及びユーイング肉腫ファミリー腫瘍は症例数が少なく臨床試験を実施することが困難であること、F60002IN101G0試験では、完全寛解期に移植した10例において、再発せずに生存している症例が6例（長い順に day 713、554、409、360、330、136）認められ、また再発した4例においても、再発までの期間は長い順に day 373、273、262、185 であり、一定の期間は無再発の状態を保っていたこと、EBMTハンドブック（2004年版）において、神経芽細胞腫及びユーイング肉腫ファミリー腫瘍での自家移植の前治療にはブスルファンとメルファランの併用が推奨されていると解釈できることから、機構は神経芽細胞腫及びユーイング肉腫ファミリー腫瘍においては本剤の有効性が期待されると判断し、一方、その他の疾患での自家移植での本剤の有効性は不明であると判断した。

### （3）本剤の安全性について

機構は、KRN246/01-A01試験及び OMC-BUS-5試験に関する評価は、既に終了しており、平成18年4月13日審査報告書ブスルフェクス点滴静注用60mgに記載している。今回、新たに提出されたF60002IN101G0試験における安全性の評価を中心に行い、機構は、後述のとおり今般の申請用法・用量で本剤を用いた場合の有害事象を確認した結果、いずれの有害事象についても成人で本剤を用いた場合、又は成人、小児を問わず経口ブスルファン製剤を用いた場合の造血幹細胞移植においても認められている有害事象であり、KRN246/01-A01試験及び OMC-BUS-5試験と比較した場合にも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た。しかし、本剤反復投与によりブスルファンのAUCが小児で高くなる傾向が示されていること（「4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学試験に関する資料」の項参照）本剤は添加物としてDMAを含んでいるため、肝機能障害及び中枢神経系毒性の増強が懸念されることから、静脈閉塞性肝疾患（VOD/SOS）、肝障害、痙攣の発現については製造販売後において重点的に調査する必要があると考える。

### 小児と成人とでの安全性に関する差異について

機構は、これまでに実施された本剤の臨床試験で得られている安全性に関する情報を整理し、小児と成人との安全性プロファイルの差異を説明するよう求めた。

申請者は、以下の旨を回答した。

小児及び成人における有害事象の発現状況について、小児は F60002IN101G0 試験及び KRN246/01-A01 試験の 3 例を、成人は OMC-BUS-3、同-4 試験及び KRN246/01-A01 試験を用いて検討した結果、小児において明らかに発現割合が高くなる有害事象は認められなかった。しかし、腹痛については、F60002IN101G0 試験において自家移植例で 14/27 例、同種移植例で 3/28 例に副作用として認められており、特に自家移植例においては成人の自家・同種移植と比較して高い割合で認められた。また、小児の自家移植例において下痢、粘膜の炎症、食欲不振、血小板輸血で Grade3 以上の副作用の発現割合が高かった。（「 . 臨床試験において認められた有害事象等」の項（2）参照）

機構は、F60002IN101G0 試験においては本剤と併用した薬剤がシクロホスファミドではなくメルファランであるため、有害事象の発現状況の比較については解釈が困難ではあるものの、小児においては成人に比して発熱性好中球減少症や肝機能検査値異常（AST 上昇、ALT 上昇、GTP 上昇）及び Grade 3 以上の有害事象のうち消化器症状（腹痛、下痢、口内炎、粘膜の炎症、食欲不振）の発現割合が高い傾向にあることは留意する必要があると考える。

また、機構は上記の有害事象に加えて、肝腫大についても F60002IN101G0 試験において発現割合が高い傾向にあることから、肝腫大が VOD として集計されていない可能性を考慮し、小児で肝腫大の発現割合が高くなる理由について申請者に考察を求めた。

申請者は、以下の旨を回答した。

F60002IN101G0 試験において、本剤と因果関係の否定できない肝腫大は 55 例中 8 例に認められた。本試験の症例報告書では VOD の個別の症状を有害事象として記載する方式を採用していたが、米国及び国内で実施した試験（OMC-BUS 試験及び KRN246/01-A01 試験）では VOD を有害事象として記載した場合には、その個別の症状については VOD に含まれるものとして集計されていた。この違いにより、小児を対象とした F60002IN101G0 試験で肝腫大の発現割合が高い傾向にあったと考える。製造販売後の調査においては、VOD を重点調査項目に設定することに加えて、自他覚所見の項で肝腫大を調査する。

機構は、肝腫大が認められた 8 例のうち 6 例が VOD 発現症例であることを確認し、申請者の回答を了承した。

その他、小児で留意すべきと考えられる有害事象として、VOD、中枢神経毒性、毛細血管症候群、肺出血、TTP/HUS、排尿障害、血尿、高血圧があり（平成 18 年 4 月 13 日審査報告書ブスルフェクス点滴静注用 60mg p61 参照）これらの点について以下に記載する。

### VOD について

F60002IN101G0 試験における VOD の発現割合は 10.9%（6/55 例）であり、OMC-BUS-5 試験における VOD の発現割合（16.7%（4/24 例））及び造血幹細胞移植において知られている VOD の発現割合と比較して、臨床的にはほぼ同様であると考えられる。しかし、4.1 臨床薬物動態・臨床薬理学試験に関する資料の項に記載したとおり、申請用法・用量では AUC が目標範囲

を超える症例の割合が高くなる可能性があり、本剤の AUC が高い場合には VOD の発現割合が高くなることが示唆されていること、日本人小児患者における申請用量での試験成績が得られていないことから、製造販売後には、日本人小児患者を対象に VOD について重点的に情報収集する必要があると考える。

#### 中枢神経毒性（痙攣）について

F60002IN101G0 試験において、痙攣は 2 例（day 3 及び day 99 に発症）に認められた。機構は、本剤による発現の可能性の高い、day 3 に痙攣を発症した症例についての詳細を確認した。本症例は 1 歳男児で異常血色素症に対して同種移植が施行された症例であり、抗痙攣薬であるクロナゼパムは day - 8 ~ day - 3 まで使用されていた。痙攣発症時には高血圧（Grade 4）と頭痛（Grade 2）を同日に発症しており担当医師は day - 1 から使用していたシクロスポリンによるものと判断し、本剤との因果関係は否定されていた。

機構は、本症例においては高血圧を伴っていることから担当医師の判断は妥当と考え、これを了承した。

次に機構は、F60002IN101G0 試験において用いられた抗痙攣薬がクロナゼパムであったことから、成人を対象とした試験で用いられた抗痙攣薬（フェニトイン）と異なる理由について申請者に確認した。

申請者は、以下の旨を回答した。

クロナゼパムがフランスにおいては抗痙攣薬として標準的に用いられていることが理由である。また、F60002IN101G0 試験と、OMC-BUS-5 試験に組み入れられた患者のうち投与量調整を実施していない患者及び KRN246/01-A01 試験の小児患者とで、ブスルファンの投与 1 回目及び 9 回目の AUC の推移を比較した結果、3 試験とも同様の推移を示しており抗痙攣薬の使用による本剤の薬物動態への大きな影響は認められないと考える。

機構はこれを了承し、小児において本薬と併用する抗痙攣薬をクロナゼパムに限定する特段の理由はないと判断した。また機構は、本剤を使用する際には、予め抗痙攣薬を用いるよう添付文書にて注意喚起した上で、痙攣の有無については製造販売後に重点的に調査する必要があると考える。

#### その他の有害事象について

平成 18 年 4 月 13 日審査報告書ブスルフェクス点滴静注用 60mg に記載した OMC-BUS-5 試験で認められた毛細血管漏出症候群又は生着症候群、TTP/HUS について、F60002IN101G0 試験では認められないことを機構は確認した。

その他、肺障害については急性呼吸窮迫症候群 1 例（自家移植）、呼吸困難 3 例（同種移植 1 例、自家移植 2 例）、肺臓炎 1 例（同種移植）等が、排尿障害については尿閉が 3 例（同種移植 1 例、自家移植 2 例）、血尿についてはヘモグロビン尿 2 例（同種移植）が該当すると考えられ、高血圧については 11 例（同種 10 例、自家 1 例）認められたが、いずれも経口ブスルファン製剤（とシクロホスファミド又はメルファランの併用）を使用した場合の造血幹細胞移植時の既知の有害事象として知られる範囲を逸脱していないものと機構は判断した。

#### 国内での小児の安全性の検討について

機構は、造血幹細胞移植後に発生する有害事象は比較的高頻度及び多種類であり、かつ単一の薬剤に起因すると判断することは困難であると考えている（平成 18 年 4 月 13 日審査報告書ブスルフェクス点滴静注用 60mg p56 参照）。また、今回 F60002IN101G0 試験における 55 例の検討結果より、小児における本剤の安全性に関する考察がなされていること及び国内で本剤の投与対象となる小児での臨床試験の実施の困難性を考慮した場合、承認前に小児についての更なるデータの集積を国内において求める強い必要性はないと判断した。しかしながら、今般の申請用法・用量では反復投与により AUC が高くなる可能性が示唆されていることから、製造販売後において、VOD、肝障害、痙攣について重点的に調査を行うこと、及びその他の有害事象についてのデータを集積して評価することが妥当であると判断した。

#### （４）効能・効果について

機構は、成人及び小児での有効性・安全性に関する判断を踏まえ、効能・効果は同種移植と自家移植に分けて以下のように設定することが適切であると判断した。

1. 同種造血幹細胞移植の前治療
2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療

また、機構は「小児」の年齢範囲の設定の必要性について申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下の旨を回答した。

本剤の小児に関して実施した臨床試験では、18 歳未満を小児と設定した。また、その中で、実際に臨床試験に組入れられた小児患者の最高年齢は OMC-BUS-5 試験では 16 歳、F60002IN101G0 試験では 17 歳（自家移植に限定した場合は 14 歳）、KRN246/01-A01 試験では 17 歳であった。今回設定した申請用法・用量では体重 34kg を越えた場合は成人と同一の用量（0.8mg/kg）であり、日本人において体重 34kg に相当する年齢区分はほぼ 10 歳前後であることを考慮すると、添付文書において小児の年齢設定を明確に記載する必要はないと考える。

機構は、本剤の有効性及び安全性を理解する上では、患者の体重が重要であり、年齢による範囲の設定を明確にする必要はないと判断し、回答を了承した。

また、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫は、いずれも小児に好発する疾患であり、成人では極めて稀であることから、自家移植についての効能・効果を「小児」に限定した設定として記載する必要はないと判断した。

#### （５）用法・用量について

機構は、今般の申請用法・用量で臨床試験を実施した結果より、本剤の有効性及び安全性の観点からは本申請用法・用量は妥当な設定であり、了承可能と考える（体重により設定した本剤の用量と AUC の関係については「4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学試験に関する資料」の項参照）。その他、機構は用法・用量に関連して以下の検討を行った。

F60002IN101G0 試験及び OMC-BUS-5 試験での同種移植時に使用されているレジメン（BU/CY4）が、成人（一部小児を含む）を対象とした臨床試験（OMC-BUS-3、同-4 試験、KRN246/01-A01 試験）におけるレジメン（BU/CY2）と異なる理由は、HLA 不一致ドナーからの移植を可能としたことから、より強い免疫抑制が必要とされたためであるとの回答を申請者より得ており、機構はこの点については了承可能と考える。また、機構は、小児において

BU/CY2 レジメンを使用した場合の有効性・安全性については、小児を対象とした報告（成人も対象とされた報告を含む。）において、BU/CY2 レジメンと BU/CY4 レジメンの有効性及び安全性について比較が行われた結果（J Clin Oncol 1994; 12: 1217-1222、Br J Hematol 1996; 93: 637-645、J Clin Oncol 1997; 15: 2238-2246、J Clin Oncol 2000; 18: 340-347）はあるものの、いずれのレジメンが推奨されるかについて一定の見解は得られておらず、不明と考える。したがって、提出された試験での小児の用法・用量がBU/CY4 レジメンであることについては、添付文書の臨床成績の項に記載し、情報提供する必要があると考える。

また、機構は、自家移植の場合には、本剤とメルファランの併用において検討されたことについても同様に情報提供する必要があると考える。

機構は、用法・用量に関連する使用上の注意においても、「同種造血幹細胞移植においてはシクロホスファミドとの併用以外での有効性・安全性は確立していない。自家移植においてメルファランとの併用以外での有効性・安全性は確立していない。」ことを注意喚起する必要があると考える。

#### （6）製造販売後の調査について

現在、申請者は製造販売後の調査として以下の計画を提示している。

- ・ 成人においては、1年間で300例を収集する。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が約150例と算出される。1年を目処に調査結果をまとめて必要な注意喚起の実施や情報提供を行い、症例登録の継続の是非についても判断する（平成18年4月13日審査報告書ブスルフェクス点滴静注用60mg p68参照）。
- ・ 小児においては2年間で85例を収集する（設定根拠：日本小児血液学会の調査報告によると小児に対し年間350例の造血幹細胞移植が実施されており、このうちブスルファンを含む前治療レジメンが実施されている割合は22.6%であることを考慮すると年間75例前後で本剤が使用されると考える。また、重点調査項目のうち発現割合の低い痙攣（3.6%）を95%以上の確率で、少なくとも1例以上検出できる症例数として85例以上必要と考える。以上より、目標症例数を85例とし、調査票の回収期間を考慮して必要調査期間を製造販売開始後2年間と予定する）。
- ・ 小児では重点調査項目として、VODと痙攣を設定する。
- ・ 成人、小児いずれにおいても短期調査は移植後100日までの観察とし、全例調査として申請者が実施する。長期調査は晩期障害（二次性悪性腫瘍、成長障害、内分泌障害）及び1年毎の転帰調査を行うが、長期調査については日本造血細胞移植学会のデータを利用する。

機構は、実施可能性の観点から小児での目標症例数を設定することは了承可能と考える。しかし、重点調査項目については、申請者案に加えて生着（生着不全）及び肝障害に関する事項も調査することが必須と考えている。

以上の機構の判断及び、小児においては国内データが極めて少ないことから、重点調査項目以外の有害事象においても慎重に情報収集すること、TDMを実施すること（「4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学試験に関する資料」の項参照）については、その必要性及び実施可能性について専門協議で議論を行った上で判断したいと考える。

・臨床試験において認められた有害事象等

(1) F60002IN101G0 試験

有害事象及び副作用（申請者作成）

分類 事象名（PT*）	有害事象		副作用	
	同種 n=28	自家 n=27	同種 n=28	自家 n=27
アレルギー 過敏症	1 (3.6)			
血液/骨髄 血液/他		2 (7.4)		1 (3.7)
心血管 心血管/他		1 (3.7)		1 (3.7)
浮腫		2 (7.4)		2 (7.4)
高血圧	10 (35.7)	1 (3.7)		
低血圧		1 (3.7)		
洞性徐脈	1 (3.6)			
洞性頻脈	3 (10.7)	2 (7.4)		
血管迷走神経性失神	1 (3.6)			
凝固 活性化部分トロンボプラスチン時間	1 (3.6)			
皮膚 挫傷	1 (3.6)	1 (3.7)		
皮膚科/他	8 (28.6)	8 (29.6)	1 (3.6)	1 (3.7)
そう痒症	7 (25.0)	3 (11.1)		
発疹	18 (64.3)	7 (25.9)	2 (7.1)	6 (22.2)
蕁麻疹		1 (3.7)		
尋常性白斑		4 (14.8)		4 (14.8)
非感染性の創傷	1 (3.6)			
インフルエンザ様症状 悪寒	2 (7.1)	2 (7.4)		1 (3.7)
体質 他	5 (17.9)	2 (7.4)		
疲労	12 (42.9)	14 (51.9)	3 (10.7)	9 (33.3)
好中球減少症を伴わない発熱	10 (35.7)	14 (51.9)		8 (29.6)
体重増加	2 (7.1)	5 (18.5)	2 (7.1)	5 (18.5)
体重減少		1 (3.7)		
胃腸 食欲不振	12 (42.9)	22 (81.5)	9 (32.1)	18 (66.7)
腹水	2 (7.1)	7 (25.9)	2 (7.1)	6 (22.2)
便秘	3 (10.7)	4 (14.8)		
下痢	15 (53.6)	23 (85.2)	3 (10.7)	16 (59.3)
嚥下障害/食道炎	1 (3.6)	1 (3.7)	1 (3.6)	1 (3.7)
鼓腸		1 (3.7)		1 (3.7)
胃腸管痙	1 (3.6)	1 (3.7)		
胃炎	1 (3.6)	1 (3.7)		1 (3.7)
胃腸 他	2 (7.1)	5 (18.5)	1 (3.6)	1 (3.7)
悪心	13 (46.4)	8 (29.6)	3 (10.7)	6 (22.2)



膵炎	1 (3.6)		1 (3.6)	
直腸炎	1 (3.6)	3 (11.1)	1 (3.6)	3 (11.1)
口内炎	18 (64.3)	26 (96.3)	12 (42.9)	26 (96.3)
嘔吐	23 (82.1)	26 (96.3)	6 (21.4)	19 (70.4)
聴覚				
聴覚/他		1 (3.7)		
外耳道	1 (3.6)			
出血				
鼻出血	8 (28.6)	7 (25.9)		4 (14.8)
吐血	1 (3.6)	7 (25.9)	1 (3.6)	5 (18.5)
血尿	2 (7.1)	2 (7.4)		
出血 他	2 (7.1)	1 (3.7)		
メレナ	1 (3.6)		1 (3.6)	
点状出血/紫斑	1 (3.6)	2 (7.4)		1 (3.7)
直腸出血	1 (3.6)			
膣出血		1 (3.7)		
肝臓				
アルカリフォスファターゼ	2 (7.1)		1 (3.6)	
ビリルビン	10 (35.7)	5 (18.5)	3 (10.7)	5 (18.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	18 (64.3)	11 (40.7)	8 (28.6)	9 (33.3)
肝腫大	3 (10.7)	7 (25.9)	3 (10.7)	5 (18.5)
肝臓 他	2 (7.1)	1 (3.7)		1 (3.7)
低アルブミン血症		1 (3.7)		1 (3.7)
門脈血流量		1 (3.7)		1 (3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	23 (82.1)	19 (70.4)	8 (28.6)	15 (55.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	23 (82.1)	16 (59.3)	9 (32.1)	14 (51.9)
過敏症反応				
過敏症反応 他		1 (3.7)		1 (3.7)
感染				
カテーテル関連感染	1 (3.6)	1 (3.7)		
発熱性好中球減少症	17 (60.7)	25 (92.6)	5 (17.9)	17 (63.0)
グレード 3/4 の好中球減少症を伴う感染	5 (17.9)	4 (14.8)		1 (3.7)
好中球減少症を伴わない感染	5 (17.9)	6 (22.2)		1 (3.7)
感染/他	5 (17.9)	2 (7.4)		1 (3.7)
リンパ				
リンパ腺-他	1 (3.6)			
代謝				
高血糖	5 (17.9)	2 (7.4)		
高カリウム血症	2 (7.1)			
高マグネシウム血症	1 (3.6)			
低カルシウム血症	1 (3.6)	1 (3.7)		
低血糖症	2 (7.1)			
低カリウム血症	1 (3.6)	2 (7.4)		1 (3.7)
低マグネシウム血症	1 (3.6)	1 (3.7)		1 (3.7)
低ナトリウム血症	1 (3.6)	1 (3.7)		1 (3.7)
低リン酸血症	1 (3.6)			
筋骨格				
関節炎	1 (3.6)			

神経				
不安 激越	3 (10.7)	6 (22.2)		1 (3.7)
錐体外路		1 (3.7)		
うつ病	2 (7.1)			
幻覚	1 (3.6)			
不眠症		1 (3.7)		
神経学 他	1 (3.6)			
発作	1 (3.6)			
回転性めまい	4 (14.3)		1 (3.6)	
眼				
視覚障害	1 (3.6)			
結膜炎	1 (3.6)	1 (3.7)		
視覚 他	1 (3.6)			
疼痛				
腹痛	18 (64.3)	21 (77.8)	3 (10.7)	14 (51.9)
関節痛	2 (7.1)			
胸痛	3 (10.7)			
排尿困難 (排尿痛)	1 (3.6)			
耳痛		1 (3.7)		1 (3.7)
頭痛	11 (39.3)	7 (25.9)		
肝臓痛		1 (3.7)		1 (3.7)
筋痛	1 (3.6)			
疼痛 他	9 (32.1)	6 (22.2)		1 (3.7)
肛門周囲痛	1 (3.6)	2 (7.4)		1 (3.7)
肺				
急性呼吸窮迫症候群		1 (3.7)		1 (3.7)
咳嗽	10 (35.7)	2 (7.4)		
呼吸困難	1 (3.6)	2 (7.4)		1 (3.7)
低酸素症		3 (11.1)		1 (3.7)
胸水		2 (7.4)		2 (7.4)
肺臓炎	1 (3.6)		1 (3.6)	
肺疾患 他	3 (10.7)			
腎/泌尿器				
クレアチニン	2 (7.1)			
泌尿器生殖器他	2 (7.1)	2 (7.4)		1 (3.7)
ヘモグロビン尿	2 (7.1)			
尿閉	1 (3.6)	2 (7.4)		1 (3.7)

被験者数 (%)

死亡例の被験者背景（申請者作成）

被験者 No.	年齢 (歳)	原疾患	病期等	投与量 (mg/kg)	死亡日	死因
050203	■1	サラセミア	-	1.1	day 419	慢性 GVHD
050208	■6	AML	CR1	1.0	day 180	再発
051101	■2	AML	CR1	1.2	day293	再発
050111	1■9	ユーイング肉腫 ファミリー腫瘍	PR1	0.8	day 191	原疾患の悪化
050302	■8	神経芽細胞腫	CR1	1.2	day 371	原疾患の悪化
050303	■0	神経芽細胞腫	VGPR	1.2	day 319	原疾患の悪化
050802	■4	神経芽細胞腫	VGPR	1.1	day 362	原疾患の悪化
050807	■3	神経芽細胞腫	PR1	1.1	day 222	原疾患の悪化

(2) 成人及び小児で差の認められた副作用 (申請者作成)

対象: 海外 (BUS-3 & BUS-4 & IN101)・国内 (KRN246/01-A01)

発現被験者数 (%)

器官別大分類 事象名	副作用									
	小児 (欧州第 相試験)				成人 (米国第 相試験)				成人 (国内第 相試験)	
	自家 n=27		同種 n=28		自家 n=42		同種 n=61		同種 n=24	
	All Grade	Grade3-4	All Grade	Grade3-4	All Grade	Grade3-4	All Grade	Grade3-4	All Grade	Grade3-4
血液およびリンパ系障害	16 (59.3)	15 (55.6)	5 (17.9)	5 (17.9)	42 (100.0)	42 (100.0)	60 (98.4)	60 (98.4)	5 (20.8)	4 (16.7)
貧血	1 (3.7)	1 (3.7)			38 (90.5)	27 (64.3)	53 (86.9)	43 (70.5)		
発熱性好中球減少症	8 (29.6)	8 (29.6)	4 (14.3)	4 (14.3)					4 (16.7)	4 (16.7)
顆粒球減少症					27 (64.3)	27 (64.3)	32 (52.5)	32 (52.5)		
白血球減少症					36 (85.7)	36 (85.7)	57 (93.4)	57 (93.4)		
血小板減少症	10 (37.0)	9 (33.3)			42 (100.0)	41 (97.6)	55 (90.2)	55 (90.2)		
胃腸障害	23 (85.2)	11 (40.7)	11 (39.3)	2 (7.1)	42 (100.0)	4 (9.5)	59 (96.7)	14 (23.0)	23 (95.8)	11 (45.8)
腹痛	14 (51.9)	4 (14.8)	3 (10.7)		2 (4.8)	1 (2.4)	10 (16.4)	2 (3.3)	2 (8.3)	
上腹部痛					2 (4.8)		10 (16.4)	1 (1.6)	6 (25.0)	
腹水	6 (22.2)	1 (3.7)	2 (7.1)		1 (2.4)		1 (1.6)			
下痢	16 (59.3)	7 (25.9)	3 (10.7)		24 (57.1)	2 (4.8)	38 (62.3)	3 (4.9)	17 (70.8)	2 (8.3)
消化不良					3 (7.1)		10 (16.4)		2 (8.3)	
吐血	5 (18.5)	2 (7.4)	1 (3.6)	1 (3.6)			1 (1.6)			
悪心	6 (22.2)		3 (10.7)		39 (92.9)	1 (2.4)	57 (93.4)	4 (6.6)	5 (20.8)	4 (16.7)
直腸炎	3 (11.1)		1 (3.6)							
口内炎	6 (22.2)	4 (14.8)	2 (7.1)		7 (16.7)		11 (18.0)	4 (6.6)	17 (70.8)	3 (12.5)
嘔吐	19 (70.4)	2 (7.4)	6 (21.4)		35 (83.3)	1 (2.4)	54 (88.5)		15 (62.5)	2 (8.3)
全身障害および投与局所様態	27 (100.0)	19 (70.4)	13 (46.4)	4 (14.3)	40 (95.2)	4 (9.5)	59 (96.7)	13 (21.3)	19 (79.2)	2 (8.3)
疲労	5 (18.5)		1 (3.6)		15 (35.7)		19 (31.1)	1 (1.6)	1 (4.2)	
粘膜の炎症	21 (77.8)	17 (63.0)	11 (39.3)	3 (10.7)	29 (69.0)	4 (9.5)	49 (80.3)	12 (19.7)	1 (4.2)	
発熱	13 (48.1)	8 (29.6)	1 (3.6)	1 (3.6)	24 (57.1)		26 (42.6)		6 (25.0)	2 (8.3)
肝胆道系障害	6 (22.2)	5 (18.5)	3 (10.7)	3 (10.7)	5 (11.9)	4 (9.5)	18 (29.5)	10 (16.4)	9 (37.5)	1 (4.2)
肝腫大	5 (18.5)	5 (18.5)	3 (10.7)	3 (10.7)			3 (4.9)			
高ビリルビン血症					4 (9.5)	3 (7.1)	9 (14.8)	6 (9.8)		
感染症および寄生虫症	3 (11.1)	2 (7.4)	1 (3.6)		11 (26.2)		14 (23.0)	3 (4.9)	9 (37.5)	3 (12.5)
感染					7 (16.7)		3 (4.9)		1 (4.2)	1 (4.2)
臨床検査	19 (70.4)	4 (14.8)	11 (39.3)	8 (28.6)	14 (33.3)	3 (7.1)	36 (59.0)	16 (26.2)	19 (79.2)	11 (45.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14 (51.9)	1 (3.7)	9 (32.1)	4 (14.3)	5 (11.9)		19 (31.1)	4 (6.6)	13 (54.2)	6 (25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (55.6)	2 (7.4)	8 (28.6)		1 (2.4)		6 (9.8)	1 (1.6)	12 (50.0)	1 (4.2)
血中ビリルビン増加	5 (18.5)	2 (7.4)	3 (10.7)	1 (3.6)	4 (9.5)	1 (2.4)	20 (32.8)	12 (19.7)	3 (12.5)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (33.3)		8 (28.6)	5 (17.9)					12 (50.0)	9 (37.5)
体重増加	4 (14.8)	1 (3.7)	2 (7.1)		1 (2.4)		3 (4.9)		1 (4.2)	
尿量減少					2 (4.8)	1 (2.4)	8 (13.1)			
代謝および栄養障害	18 (66.7)	18 (66.7)	9 (32.1)	9 (32.1)	26 (61.9)	8 (19.0)	52 (85.2)	27 (44.3)	20 (83.3)	15 (62.5)
食欲不振	18 (66.7)	18 (66.7)	9 (32.1)	9 (32.1)	19 (45.2)	7 (16.7)	40 (65.6)	24 (39.3)	14 (58.3)	11 (45.8)
高血糖					4 (9.5)	1 (2.4)	22 (36.1)	5 (8.2)	4 (16.7)	3 (12.5)
低カルシウム血症					8 (19.0)		15 (24.6)	2 (3.3)	1 (4.2)	
低カリウム血症	1 (3.7)	1 (3.7)			8 (19.0)		26 (42.6)	1 (1.6)	2 (8.3)	1 (4.2)
低マグネシウム血症	1 (3.7)				11 (26.2)		32 (52.5)	1 (1.6)	2 (8.3)	
神経系障害					11 (26.2)		19 (31.1)	2 (3.3)	15 (62.5)	1 (4.2)
浮動性めまい					6 (14.3)		1 (1.6)		1 (4.2)	
頭痛					5 (11.9)		14 (23.0)	1 (1.6)	9 (37.5)	1 (4.2)
精神障害	2 (7.4)	1 (3.7)			5 (11.9)		12 (19.7)	2 (3.3)	1 (4.2)	1 (4.2)
不安	1 (3.7)	1 (3.7)			2 (4.8)		8 (13.1)			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (22.2)	4 (14.8)			16 (38.1)	1 (2.4)	18 (29.5)	5 (8.2)	14 (58.3)	2 (8.3)
鼻出血	4 (14.8)	1 (3.7)			1 (2.4)		3 (4.9)		3 (12.5)	
咽喉頭疼痛					8 (19.0)		4 (6.6)		5 (20.8)	1 (4.2)
咽頭紅斑					5 (11.9)				1 (4.2)	
皮膚および皮下組織障害	10 (37.0)	1 (3.7)	2 (7.1)		11 (26.2)		24 (39.3)		12 (50.0)	
脱毛症					5 (11.9)		10 (16.4)			
色素沈着障害	4 (14.8)								3 (12.5)	
外科および内科処置	5 (18.5)	5 (18.5)							9 (37.5)	
血小板輸血	5 (18.5)	5 (18.5)								

(3) 造血幹細胞移植のガイドライン (JSHCT、EBMT) (申請者作成)

疾患	病期/組織型	リスク	成人				小児			
			JSHCT		EBMT		JSHCT		EBMT	
			同種	自家	同種	自家	同種	自家	同種	自家
急性骨髄性白血病	第一寛解期	低リスク	CRP	R/CRP	CO	CO	NR	NR	GNR	GNR
		標準・高リスク	D	R/CRP	S	S	D/CRP	CRP	S	S
	第二寛解期		D	CRP	S	S	D	CRP	S	S
	第三寛解期		R	CRP	S	GNR	D	CRP	CO	GNR
	再発期 寛解導入不応		R/CRP	NR	CO	GNR	-	-	-	-
急性リンパ性白血病	第一寛解期	低リスク	-	-	D	D	NR	NR	GNR	GNR
		高リスク	D/R	CRP	S	D	D	CRP	S	GNR
	第二寛解期		D	CRP	S	GNR	D/R	CRP	S	CO
	再発期 寛解導入不応		R/CRP	NR	CO	GNR	-	-	-	-
慢性骨髄性白血病	慢性期/移行期		R/D	-	S	D	-	-	S	D/GNR
	急性転化期		R	-	GNR	GNR	-	-	-	-
慢性リンパ性白血病		低リスク	-	-	S	CO	-	-	-	-
骨髄異形成症候群			D/R	-	S	CO	R	-	S	GNR
非ホジキンリンパ腫	ろ胞性リンパ腫	再発期	CRP	CRP	-	-	-	-	-	-
	マンロ細胞リンパ腫	再発期	CRP	CRP	D	S	-	-	-	-
	Burkittリンパ腫	再発期	R	R	CO	S	-	-	-	-
	Tリンパ芽球リンパ腫	再発期	R	R	D	CO	-	-	-	-
		第二寛解期	-	-	-	-	-	-	S	CO
ホジキン病	再発期	NR	R	D	S	-	-	CO	S	
多発性骨髄腫		-	-	CO	S	-	-	-	-	
重症再生不良性貧血		D/R	-	S	GNR	D	-	S	NA	
遺伝性疾患 (サレミア、SCID、Fanconi 貧血、DB 貧血、先天性代謝異常症)			-	-	-	-	-	S	NA	
胚細胞腫瘍			-	-	GNR	CO	-	-	GNR	CO
脳腫瘍			-	-	-	-	-	GNR	CO	
神経芽細胞腫	寛解期	高リスク	-	-	-	-	-	CO	S	
リンパ管肉腫	寛解期	高リスク	-	-	-	-	-	D	S	
軟部肉腫	寛解期	高リスク	-	-	-	-	-	D	CO	
ウイルス腫瘍		寛解期	-	-	-	-	-	GNR	CO	
骨肉腫			-	-	-	-	-	GNR	D	
自己免疫疾患			-	-	D	CO	-	-	GNR	CO

網掛け：適応となる時期、組織型及びリスク -：適応に関する記載なし NA：適用なし

JSHCT； D：積極的に移植を勧める

R：移植の可能性を考慮するのが一般的

CRP：標準的治療法とは言えず、臨床試験として実施すべき

NR : 一般的には勧められない  
EBMT ; S : Standard of care, generally indicated in suitable patients  
CO : clinical option, can be carried out after careful assessment of risks and benefits  
D : developmental, further trials are needed  
GNR : Generally not recommended

#### ・資料適合性調査結果及び機構の判断

現在、確認中である。

#### ・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「1. 同種造血幹細胞移植の前治療、2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療」とすることについて
- ・ 本剤の小児での用法・用量について（日本人の小児での薬物動態の検討の必要性について、及び TDM を実施しないことについて）

## 審査報告(2)

平成 18 年 8 月 14 日作成

### ・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 18 年 3 月 31 日

(機構注：平成 18 年 7 月 26 日に「同種造血幹細胞移植の前治療」を効能・効果、「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。」を用法・用量としてブスルフェクス点滴静注用 60mg が承認され、平成 18 年 3 月 31 日申請時と同一の臨床試験に関する資料を添付資料として平成 18 年 7 月 28 日に申請区分 1-(4)、(6) で一部変更承認申請がなされた。)

### ・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. 本剤の有効性について

国内の小児における検討は、国内 KRN246/01-A01 試験の 3 例(15 歳未満は 2 例)のみであり、このうち 1 例で生着不全が認められているものの、海外 F60002IN101G0 試験で得られた小児 55 例の検討結果では、本剤を同種造血幹細胞移植(以下、同種移植)の前治療として使用した 28 例全例で骨髄抑制及び生着が認められており、同種移植の前治療としての本剤の有効性は認められたと機構は判断した。しかし、機構は国内での情報が極めて限られていることから製造販売後には国内での生着に関する情報を収集する必要があると考えた。

専門協議において、同種移植後の生着には、併用するシクロホスファミドの影響も大きく、本剤の有効性を厳密に評価することは困難であるが、標準的な前治療レジメンであるシクロホスファミドと経口ブスルファン製剤の併用と同様に本剤(注射剤)を用いた場合にも生着が認められ、本剤の臨床的な有効性は確認されているとの意見、国内試験で 1 例に生着不全が認められたことは重要であるが、海外臨床試験成績から本剤の有効性は確認されているとの意見が示され、機構の判断は支持された。

また、国内での情報は少なく、臨床試験において生着不全が 1 例に認められていることから、特に非血縁者間の同種移植における生着不全割合についての情報収集が製造販売後に必要であるとの意見が専門委員より示された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、製造販売後調査の重点項目として生着不全割合も調査しよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

自家造血幹細胞移植（以下、自家移植）においては、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫での自家移植の前治療としてのみに限り、本剤の有効性は確認されている（審査報告（1）「4.2 臨床の有効性及び安全性に関する資料」の項参照）とした機構の判断は、専門委員より支持された。なお、専門協議で行われた急性骨髄性白血病（AML）での自家移植における本剤の有用性については、「2. 効能・効果について」の項に記載する。

## 2. 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果は、同種移植と自家移植に分けて以下のように設定することが適切であると判断した。

1. 同種造血幹細胞移植の前治療
2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療

専門委員より、同種移植の前治療の主目的が免疫抑制効果である一方、自家移植の前治療は抗腫瘍効果が主目的であり、効能・効果については同種移植と自家移植を区別して取扱うことが適切であるとの意見が示され、上記の機構の判断は支持された。また、自家移植の対象疾患をユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫に限って承認することについても専門委員より支持された。

議論の中で、急性骨髄性白血病（AML）での自家移植、特に成人の急性前骨髄球性白血病（APL）での自家移植におけるブスルファン製剤の有用性がいくつかの論文（J Clin Oncol 2005; 23: 120-126, Haematologica 2004; 89: 621-622 等）で示されていることや National Comprehensive Cancer Network（NCCN）が作成しているがん診療ガイドライン（clinical practice guideline version 1. 2006）（[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/aml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/aml.pdf)）（以下、NCCN ガイドライン）において推奨されていること、また、現在、日本造血細胞移植学会において後方視的に APL に対する自家移植症例についての検討を実施する計画があることや、医師の臨床研究グループが再発 APL を対象として実施中の臨床試験（APL205R 試験（<http://www.jalsg.jp/03/08.html>））では、自家移植の前治療に経口ブスルファン製剤が使用されているとの情報が専門委員より示され、当該情報を踏まえ、今後の自家移植での本剤の開発の意向について申請者に確認すべきである旨の意見があった。

機構は、専門委員より提示された公表論文及びガイドライン等を含め当該内容について調査し、以下のような確認を行った。

J Clinical Oncol 2005; 23: 120-126 では、第二寛解期 APL の自家移植（50 例中 BU/CY 17 例、BU/L-PAM 4 例）成績として、7 年無再発生存率 87.3%、7 年無事象生存率 76.5%、7 年全生存率 75.3%の成績が報告されている。

Haematologica 2004; 89: 621-622 では、6 例の再発した APL 患者に自家移植を行った際の成績として、観察期間中央値 33 カ月時点において 5 例が分子生物学的寛解、1 例が再発により 27 カ月後に死亡が報告されていた。

第一寛解期での寛解後療法としての自家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）においても、自家移植は 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る記載が認められた。

NCCN ガイドラインにおいては、「APL の再発には、亜ヒ酸で再寛解に導入し、分子学的寛



解が得られた場合には、自家移植を施行するべきである。」との記載はあるが、当該ガイドラインには前治療のレジメンについての記載はなく、日本造血細胞移植学会の「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)においても、AMLの低・標準リスク群寛解期に対して自家移植を考慮することが記載されているが、前治療のレジメンに関する記載はない。

米国血液学会(American Society of Hematology)が年1回公表しているEducation Program Bookにおいては、AMLの寛解後療法において、60歳以下のfavorable-risk cytogeneticsを有するAMLに対して、大量シタラピン療法1~2コース後に自家移植を行うことが代替療法として記載されているが、確立した治療法ではないと記載されている(American Society of Hematology Education Program Book 2005; p145、同2003; p84)。

機構は、AML(特にAPL)においては自家移植が施行されており、同種移植と同様にBU/CYやCY/TBIの前治療レジメン等が施行されることがあると理解しているが、自家移植の前治療は、治療強度の高い化学療法であり、前治療の有効性は腫瘍に対する効果によって評価されるものであると考えている。

今般の承認申請においては、少数例ながらもユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫が臨床試験の対象に組入れられ、本剤の有効性を示す臨床試験成績として無事象生存率(EFS)が得られている(自家移植27例の観察期間中央値は16.9カ月(範囲:5.4~26.5カ月)であり、神経芽細胞腫(24例)での2年EFSは50%、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(3例)の1年EFSは67%の成績であった。)一方、本剤の成人での承認申請時に提出された臨床試験での自家移植に関する情報は、OMC-BUS-3試験の42例(うち、AMLは7例(M1:3例、M2:2例、M4:1例及びM5A:1例))、KRN246/01-A01試験の2例で得られているが、再発及び生存についての観察期間は短く(中央値:移植後77日間(範囲:15~323日))また、AML症例(7例)での極めて断片的な情報であり、大量化学療法としての有効性を評価することは困難と判断している。また、APLについての情報は当該申請時には全くない状況であった。

以上より、機構は、AMLもしくはAPLに対する本剤の有効性に関する情報について、本剤の申請で明確な根拠資料は提出されていないものの、実地医療での使用例はあると考え、適正使用の観点から、申請者に当該疾患領域での自家移植の前治療に関する本剤の開発についての見解を確認した。

申請者は、現時点、本剤の当該領域での開発についての判断は保留しているものの、開発する可能性はあると回答し、機構は、当該前治療に係る開発を積極的に行うよう指導を行った。

### 3. 本剤の安全性について

機構は、今般提出されたF60002IN101G0試験、KRN246/01-A01試験及びOMC-BUS-5試験において小児で発現している有害事象の内容を確認した結果、いずれの有害事象についても、成人に対して本剤を用いた場合、又は成人、小児で経口ブスルファン製剤を用いた造血幹細胞移植を施行した時に認められる既知の有害事象であると判断した。

また、機構は、国内での小児における検討は3例のみであり、限られた情報であるものの、経口ブスルファン製剤での小児造血幹細胞移植の前治療の国内使用実態があり、比較的多くの

使用経験が蓄積されていること、及び国内で本剤の適応となる小児患者での臨床試験の実施が困難であることを考慮し、承認時点までに国内で更なる小児における安全性の確認のための臨床試験を求める必要はないと判断した。しかし、機構は、本剤反復投与後のブスルファンのAUCが目標AUCよりも高くなる傾向が示唆されていること、添加物である*N,N*-ジメチルアセトアミドによる肝機能障害及び中枢神経系毒性が懸念されることから、製造販売後には全例調査を実施し、本剤の反復投与が行われた際の有害事象(特に静脈閉塞性肝疾患(VOD/SOS)、重篤な肝機能障害、痙攣の発現)について情報収集することが必要であると判断した。

専門委員より、ブスルファンのAUCが成人よりも年齢差や個人差を生じやすいと考えられている小児において、予期し得ない有害事象が発現する可能性は高く、製造販売後に全例調査を実施して情報収集することは必要であるとの意見が示され、上記の機構の判断は支持された。

機構は、製造販売後調査の重点項目としてVOD、重篤な肝機能障害及び痙攣の発現について調査するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

#### 4. 用法・用量について

専門協議においては以下の2点を中心に議論し、今般申請された小児における用法・用量を承認可能とした機構の判断は、専門委員より支持された。

##### (1) 日本人小児での薬物動態の検討の必要性について

機構は、製造販売後には、同意の得られた小児患者で本剤の薬物動態(AUC)を検討し、国内での小児における目標AUCの達成割合について確認し(審査報告(1)「4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学試験に関する資料」の項参照)、また薬物動態が検討された小児患者においては、ブスルファンのAUCと安全性との関係についても検討する必要があると判断した。

専門委員より、上記の機構の判断は支持できるものの、国内での18歳未満における本剤投与後の薬物動態検討例はわずか3例のみであり、本剤の用法・用量がAUCの目標範囲である900~1350 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ を達成することを目標に設定されていることを考慮すると、国内での小児における薬物動態については必須の情報であり、AUCと安全性との関係に限らず、AUCと有効性との関係についても、製造販売後に、引き続き検討する必要があるとの意見、薬物動態の検討にあたっては、対象が小児であることを考慮し、科学性を損なわない範囲で採血回数を可能な限り少なくするといった配慮も必要であるとの意見が示された。

機構は、国内の小児における目標AUCの達成割合及びAUCと安全性の関係を検討することを目的として、製造販売後に薬物動態の検討を行う場合、必要と考えられる症例数及びその設定根拠、実際に集積可能と考えられる症例数とその根拠、必要と考えられる薬物濃度測定用血液試料の採取時点を示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下の旨を回答した。

AUCと安全性、特に本剤との関連が報告されているVODの発現割合との関係を検討するために必要な症例数を算出した(下表参照)。F60002IN101G0試験において、本剤投与1回目のAUCが目標AUC範囲の上限である1350 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ を超えた場合のVOD発現割合は20.0%(2/10例)であり、この結果を基に、AUCが1350 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ を超えた場合のVOD発現割合を両側95%信頼区間の幅が10%以下となる精度で推定するためには、62例の被験者が必要となる。F60002IN101G0試験では、本剤投与1回目のAUCが1350 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ を超える症例の割合は

18.2% (10/55例)であったことを考慮すると、製造販売後に実施する臨床試験において必要と考えられる全体の症例数は約350例と考える。また、VOD発現割合を10%から30%と仮定した場合に必要な症例数は以下のとおりである。なお、下記に示した症例数にて、AUCの達成割合についても十分検討可能と考える。

VOD発現率別必要症例数

VOD発現割合	10%	15%	20%	25%	30%
AUCが1350 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ 超の必要症例数	35	49	62	73	81
目標症例数 (AUCが1350 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ 以下の症例割合を考慮)	193	271	341	403	447

下線：AUCが1350  $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ 超の被験者のVOD発現率を20%と仮定した場合に必要な症例数

しかし、日本小児血液学会における造血細胞移植委員会移植登録データ(2000~2004年)によると、小児の総移植例数は1,745例、うちブスルファンを併用するレジメン(BUレジメン)を用いた移植例数は394例(22.6%)であったことから、1年間あたりの移植例数は350例程度で、このうちBUレジメンを用いた移植例数は75例程度である。本検討の実施にあたっては、薬物動態測定のための採血等、被験者に負担がかかることから、使用成績調査ではなく、治験と同じGCP遵守の製造販売後臨床試験としての実施が必要になると考える。昨年、国内で小児を対象とした治験の実施が可能と考えられる主要な16施設の小児移植専門医に集積可能例数をヒアリングした結果では、BUレジメンが使用されると考えられる被験者は年間16~30例であった。さらに、適格基準に合致し、同意取得が可能な被験者数を考えると、集積可能な例数は年間10例程度と考える。

機構は、審査報告(1)にも示したとおり、本剤は希少疾病用医薬品であり、実施可能性の観点から小児において膨大な症例数を集積することが難しいことはある程度理解できるものの、今般の小児用量の追加申請に際して国内での小児の検討例数はわずか3例のみであることを考えると、申請者として製造販売後に目標AUCの達成割合の検討・確認を行い、本剤のより適正な使用への情報を医療現場に提示することは、必須であると考ええる。例え年間集積患者数として10例程度の目標(集積可能予想)で得られる情報が極めて限られているとしても、より適正な使用に関する検討をより多くの患者で実施することは極めて重要なことであり、医療現場にとって有益な情報となると考える。本剤を使用する医師を含む関係学会等への協力を求めること並びに同意を得るために患者の理解を深める事やより短期間に適切なデータ収集をするための工夫を行い、最大限の症例数を収集し、科学的な検討を行っていくよう申請者に指示した。例えば、実施された臨床試験での薬物濃度測定用の血液採取方法については、国内KRN246/01-A01試験では末梢静脈からの採血と規定されていたが、海外臨床試験であるF60002IN101G0試験及びOMC-BUS-5試験では中心静脈カテーテルからの採血も可能とされており(原則としては末梢静脈からの採血と規定されていた)、当該試験では実際に中心静脈カテーテルからの採血が行われた症例が多数認められた事実からも、様々な工夫や患者理解を得るための方策はあると機構は考える。

## (2) 治療薬物モニタリング (TDM) を必須としないことについて

機構は、投与 1 回目の血漿中ブスルファン濃度の AUC を基にその後の投与量を調整する方がより適切な曝露が得られるとは考えるものの、血漿中ブスルファン濃度の目標 AUC の達成割合に関する差異が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、厳密には明らかにはされていないこと、国内の移植実施施設において血漿中ブスルファン濃度の TDM に関する実施体制は十分に整備されておらず本剤を使用する全施設における TDM の実施は事実上困難であることから、現時点では、本剤の小児での使用にあたり、TDM を必須とまではする必要はないと判断した (審査報告 (1)「4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学試験に関する資料」の項参照)。

専門協議において、ブスルファンの代謝酵素であるグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ (GST) 遺伝子の多型性が血漿中ブスルファン濃度に相当影響を与えるとの報告もあることから、本来であれば TDM を実施すべきとの意見、今回の承認申請において小児における体重別の用量設定がなされたことにより、目標とする AUC から逸脱する危険が小さくなったとしても、TDM を実施することの臨床的意義は大きいとの意見、本剤の AUC の目標範囲は添付文書に明示されるべきであるとの意見、全施設で TDM を必須とすることは困難であっても、実施が可能な施設では TDM を行うことが望ましいとの情報提供は必要と考えるとの意見、が示された。

しかし、既に経口ブスルファン製剤の使用実績が豊富である国内移植実施施設においても、TDM を実施していないか、又は新たに体制を短期間に整備することは難しい状況を考慮すると、TDM を必須とするのではなく、承認後に製造販売後臨床試験として薬物動態の検討を行い、本剤の国内小児における薬物動態並びに薬物動態と安全性との関係についての情報を収集し、TDM の必要性を再検討することが現実的であるとの意見も示された。

以上の議論を踏まえ、機構は国内臨床試験において、初回の本剤投与時点から採血を経て AUC の結果が得られるまでに要した時間を示した上で、国内での TDM の実施可能性を考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下の旨を回答した。

KRN246/01-A01 試験では、投与 1 回目から投与 13 回目の最終採血時点までの血漿サンプル (検体) が得られた段階で、血漿中薬物濃度の測定を委託した会社により検体が回収され、同社で血漿中ブスルファン濃度が測定されており、本試験の 3 例の小児被験者における最終採血日から測定結果が報告されるまでに要した時間は、最短で 8 日であり、仮に投与 1 回目の血液検体のみを回収・測定したとしても、投与期間中に用量調節の算出に必要な AUC の測定結果は得られない。さらに、申請者が測定を委託した検査会社に確認した結果、ブスルファンの血中濃度測定業務を商業運営する予定はない状況であり、医療機関が臨床検査受託機関等を利用して TDM を行うことは困難と推測される。

機構は、本剤の TDM が実施可能な医療機関においては、TDM を実施することがより望ましいものの、全例での TDM 実施を推奨することは困難と判断した。

以上より、機構は、添付文書の臨床成績の項において、本剤の用量を決定するにあたり使用された目標 AUC 値を情報提供すること、製造販売後に実施する薬物動態試験及び特定使用成績調査 (全例調査) における情報が得られた時点で、TDM の必要性や用量について再検討、必要な措置を行うよう申請者に指示を行い、申請者は了承した。

## 5. その他

### (1) 増量の必要性について

機構は、添付文書案では、小児の用法・用量について、年齢、患者の状態により適宜減量するとなっているが、海外の治験例においてクリアランスが大きく目標 AUC を達成するためには増量が必要な症例が存在しなかったか申請者に尋ねた。

申請者は、以下の旨を回答した。

F60002IN101G0 試験において、目標 AUC を達成できなかった症例は投与 1 回目で 5% (3/55 例)、投与 13 回目で 2% (1/55 例) であった (審査報告 (1) 「4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学試験に関する資料」の項参照)。定常状態における曝露量が目標 AUC の下限値 (900 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ ) を下回ると生着不全を引き起こす確率が高くなることが報告されている (Bone Marrow Transplant 2002; 30: 167-173) が、本試験において投与 13 回目に目標 AUC を達成できなかった症例の AUC は 851 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$  であり、目標 AUC からの逸脱がわずかであったこと、本症例において生着不全が認められなかったことから、目標 AUC を達成するために増量が必要な症例は存在しなかったと考える。

機構は、回答を了承した。

### (2) 承認事項一部変更承認申請の経緯

平成 18 年 3 月 31 日に承認申請された資料を基に専門協議を実施したが、平成 18 年 7 月 26 日に「同種造血幹細胞移植の前治療」を効能・効果、「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。」を用法・用量としてブスルフェクス点滴静注用 60mg が承認されたことに伴い、平成 18 年 3 月 31 日申請時と同一の臨床試験の試験成績に関する資料を添付資料として平成 18 年 7 月 28 日に申請区分 1-(4)、(6) の承認事項一部変更承認申請がなされ、平成 18 年 3 月 31 日承認申請については取下げ願が提出されている。

### ・総合評価

機構は、提出された本承認事項一部変更承認申請について下記の承認条件を付した上で、以下の効能・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、添付文書の警告、効能・効果に関する使用上の注意及び用法・用量に関する使用上の注意において、本剤の使用に当たり安全性の観点から、下記のごとく情報提供・注意喚起を行うことが必要と判断した。

再審査期間については、本剤が本年 7 月 26 日に承認された際に指定された再審査期間の残余期間とし、平成 28 年 7 月 25 日までとすることが適当と判断する。

[ 効能・効果 ] (下線部今回追加)

1. 同種造血幹細胞移植の前治療

2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療

[ 用法・用量 ] ( 下線部今回追加 )

成人：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして 1 回 0.8mg/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。

小児：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして以下の体重別の投与量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖液に混和・調製して 2 時間かけて点滴静注する。本剤は 6 時間毎に 1 日 4 回、4 日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。

実体重	本剤投与量 [ mg/kg ]
<u>9kg 未満</u>	<u>1.0</u>
<u>9kg 以上 16kg 未満</u>	<u>1.2</u>
<u>16kg 以上 23kg 以下</u>	<u>1.1</u>
<u>23kg 超 34kg 以下</u>	<u>0.95</u>
<u>34kg 超</u>	<u>0.8</u>

[ 承認条件 ]

国内での治験症例が極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 ] ( 下線部今回追加 )

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、造血幹細胞移植に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、適切と判断される患者にのみ実施すること。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. 本剤を小児に投与する場合には、小児のがん化学療法に十分な知識と経験をもつ医師のもとで実施すること。
3. 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 ] ( 下線部今回追加 )

1. シクロホスファミドあるいはメルファラン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おそれがあるので、中心静脈より投与すること（「適用上の注意」の項参照）。

[ 指示事項 ]

製造販売後に小児を対象に本剤の薬物動態を検討し、当該結果を公表すること。

・ 審査報告(1)の追記

審査報告(1)の作成時点で確認中であった適合性調査結果とそれに対する機構の判断は以下のとおりである。

書面による調査が実施され、CRF(写し)の一部の項目について記載のないものや訂正経緯が不明確なもの等が認められ、また、申請資料とCRF(写し)との不整合が一部に認められたことから、機構は申請者自身によるF60002IN101G0試験の信頼性確認の詳細を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。

今般の申請資料は、欧州で実施されたF60002IN101G0試験成績を基にPierre Fabre Medicament社(PFM社)が作成した総括報告書であり、EMAへ提出したものと同一の報告書である。申請者は、PFM社よりCRF(写し)、PFM社がCRFから作成したデータベースの電子的コピー、当該データベースを用いてPFM社が作成した総括報告書を入手しており、F60002IN101G0試験の信頼性を確認するために、データベースの電子的コピーを用いて再解析した結果と総括報告書の一部に不整合が認められた。PFM社に問い合わせ、総括報告書の本文中の誤記による不整合であることが明らかとなったことから、不整合が認められた部分については、申請者がデータベースを用い再解析した結果を今般の申請時に提出したCTDのモジュール2に記載した。したがって、今般提出した申請資料の総括報告書とCTDのモジュール2とでは一部不整合がある。

機構は、原資料と総括報告書及び総括報告書とCTDのモジュール2の間にそれぞれ一部不整合があることを申請者として認識していたにもかかわらず、適切な対応がなされないまま平成18年3月31日に承認申請がなされたことは問題であると考えた。機構は、原資料に基づく試験結果を承認申請資料に適切に反映するよう指導した。申請者より申請資料の正誤表が提出され、今般提出されている総括報告書の内容が訂正されることにより結果解釈に影響がないとの回答が得られたことから、提出された承認申請資料(正誤表を含む)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。

なお、平成18年7月28日付の申請区分1-(4)(6)の一部変更承認申請については、平成18年3月31日申請時と同一の臨床試験の試験成績に関する資料(正誤表含む)が提出されており、当該一部変更承認申請資料について適合性調査を行う必要はないと機構は判断した。

・ 審査報告(1)の改訂・追加

該当箇所	改訂前	改訂後
p.26,表中	小児 JSHCT EBMT 同種 自家 重症再生 不良性貧血 D	D部分に網掛け
p.26,表中	小児 JSHCT EBMT 同種 自家 同種 自家	D部分に網掛けを削除

	骨肉腫	D	
--	-----	---	--

いずれの改訂も申請者の誤記による。

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。