

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書  
ブスルファン  
悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ブスルファン	
	販売名：ブスルフェクス点滴静注用 60 mg	
	会社名：大塚製薬株式会社	
要望者名	日本造血細胞移植学会	
要望内容	効能・効果	悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療
	用法・用量	<p>(1日4回投与)</p> <p>成人：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして1回0.8 mg/kgを生理食塩液又は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。</p> <p>(1日1回投与)</p> <p>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3.2 mg/kgを生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和・調製して3時間かけて点滴静注する。本剤は1日1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。</p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考		

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 悪性リンパ腫は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 欧米等の承認内容、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、ブスルフェンと他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療として欧米等において標準的治療の一つに位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>
---

## 3. 欧米等6カ国の承認状況等について

### (1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 <sup>1)</sup>	
効能・効果	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。
用法・用量	<p><b>1 初回投与情報</b></p> <p>ブスルフェクスはシクロホスファミドと併用で骨髄移植又は末梢血幹細胞移植の前治療として投与される。体重が 12 kg 以上の患者の推奨用量は：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ブスルフェクス 0.8 mg/kg (理想体重と実体重のうち低い方) を、中心静脈カテーテルを用いて、計 16 回、4 日間、6 時間ごとに 2 時間かけて静脈内投与する (day -7、-6、-5、-4)。</li> <li>シクロホスファミド 60 mg/kg をブスルフェクス投与終了後 6 時間以上あけた後、1 時間かけて静脈内投与する (day -3、-2)。</li> <li>day 0 に造血幹細胞を移植する。</li> </ul> <p>高用量のブスルフェクスを投与した際に痙攣が報告されており、痙攣を予防するため、あらかじめ抗痙攣薬を使用する (例：ベンゾジアゼピン系薬剤、フェニトイン、バルプロ酸、レベチラセタム)。ブスルフェクス投与 12 時間前から、ブスルフェクス最終投与 24 時間後まで、抗痙攣薬を使用する (Labeling 5.2 項参照)。</p> <p>ブスルフェクスの初回投与前に制吐剤を使用し、ブスルフェクスの投与が終了するまで、一定のスケジュールで継続して使用する。</p> <p>ブスルフェクスのクリアランスは、調整された理想体重に基づく用量</p>

	<p>が投与された場合に最も正確に推測される。実体重、理想体重、又はその他の因子に基づく用量が投与された場合、低体重、正常体重、肥満患者で、ブスルフェクスのクリアランスに著しい違いが生じる可能性がある。</p> <p>以下のように理想体重 (IBW) を算出する (身長 cm、体重 kg) :</p> <p>男性 : <math>IBW = 50 + 0.91 \times (\text{身長[cm]} - 152)</math>          女性 : <math>IBW = 45 + 0.91 \times (\text{身長[cm]} - 152)</math></p> <p>肥満又は極度の肥満患者は、調整された理想体重 (AIBW) に基づく用量の投与を基準とする :</p> <p><math>AIBW = IBW + 0.25 \times (\text{実体重} - IBW)</math></p> <p><b>2 調製及び投与時の注意</b></p> <p>ポリカーボネート製シリンジ、又はポリカーボネート製のフィルター needles は使用しない。</p> <p>残留液の体積が最小 (2-5cc) の投与セットを使用する。</p> <p>ブスルフェクスは細胞毒性を有する。適切で特殊な取扱い及び廃棄手順に従う。誤って皮膚に付着した場合には、皮膚反応が現れることがある。調製時には手袋を使用する。ブスルフェクスや希釈したブスルフェクス調製液が皮膚や粘膜に付着した場合には、皮膚や粘膜を水でよく洗う。</p> <p>注射剤は、投与前に溶液や容器の確認が可能な場合は、粒子状物質や変色がないか、目視で確認する。ブスルフェクスのバイアルに粒子状物質が認められた場合、使用しないこと。</p> <p><b>3 静脈内投与の準備</b></p> <p>ブスルフェクスは、0.9%塩化ナトリウム注射液 (生理食塩液) 又は5%ブドウ糖液 (D5W) で調製する。ブスルフェクスの最終濃度が約0.5 mg/mLになるように、ブスルフェクスを10倍量に調製する。70 kgの患者での用量は以下のように算出する。</p> <p><math>(70 \text{ kg}) \times (0.8 \text{ mg/kg}) \div (6 \text{ mg/mL}) = 9.3 \text{ mL (56 mg)}</math></p>
--	--

	<p>希釈液（生理食塩液又は D5W）93 mL にブスルファン 9.3 mL を添加し、最終溶液を調製する。以下のように算出する。</p> <p><math>(9.3 \text{ mL BUSULFEX}) \times (10) = 93 \text{ mL}</math></p> <p>希釈液（生理食塩液又は D5W）93 mL とブスルフェクス 9.3 mL により、ブスルファン最終濃度 0.54 mg/mL (<math>9.3 \text{ mL} \times 6 \text{ mg/mL} \div 102.3 \text{ mL} = 0.54 \text{ mg/mL}</math>) に調製する。</p> <p>調製の全手順は、厳格な無菌操作で実施する。 手袋及び防護服を着用し、垂直層流安全フードを使用することが望ましい。</p> <p>生理食塩液又は D5W を含まない静脈内投与用バッグや大容量シリンジにブスルフェクスを入れないこと。必ずブスルフェクスを希釈液に添加し、希釈液をブスルフェクスに添加しない。数回上下に反転し、十分に混和する。</p> <p>希釈ブスルフェクス溶液を投与する際にはインフュージョンポンプを使用する。処方されたブスルフェクスの全量が 2 時間かけて投与されるようにポンプ速度を設定する。点滴の前後には、生理食塩液又は D5W を約 5 mL を用いて留置カテーテルラインをフラッシュする。配合変化が確認されていない静脈内投与用薬剤を同時に投与しない。警告：ブスルフェクスの急速投与の試験は実施されていないため推奨されない。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	本要望の効能・効果については、承認されていない〔不承認〕（2019 年 3 月 28 日現在）
備考	
2) 英国 <sup>2)</sup>	
効能・効果	<p><u>成人の通常の造血幹細胞移植の前治療として、Busilvex (Busulfex 静注製剤) にシクロホスファミド (Cy) を併用する (BuCy2)。</u></p> <p><u>成人の強度減弱レジメンでの造血幹細胞移植の前治療として、フルダラビン (F) に Busilvex を併用する (FB)。</u></p> <p>小児の通常の造血幹細胞移植の前治療として、Busilvex にシクロホファミドを併用する (BuCy4)、又はメルファランを併用する (BuMel)。</p>

<p>用法・用量</p>	<p>Busilvex 投与は造血幹細胞移植の前治療の経験のある医師の指導のもとで実施すべきである。</p> <p>Busilvex は造血幹細胞移植（HPCT）の前に投与すべきである。</p> <p>[用量]</p> <p>Busilvex とシクロホスファミド又はメルファランを併用する場合：</p> <p>成人</p> <p>推奨用量及び投与スケジュールは次のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ブスルファンとして 0.8 mg/kg（体重）を 6 時間ごとに 2 時間かけて 4 日間連続、計 16 回点滴静注する。</li> <li>• Busilvex 投与後少なくとも 24 時間以上の間隔をあけ、60 mg/kg/日のシクロホスファミドを 2 日間投与する。</li> </ul> <p>小児（0～17 歳）</p> <p>推奨用量は次のとおりである。</p> <table border="1" data-bbox="572 931 1283 1131"> <thead> <tr> <th>実体重</th> <th>ブスルファン投与量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9 kg 未満</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>9 kg 以上 16 未満</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>16 kg 以上 23 kg 以下</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>23 kg 超 34 kg 以下</td> <td>0.95</td> </tr> <tr> <td>34 kg 超</td> <td>0.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>引き続き</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Busilvex 投与後少なくとも 24 時間以上の間隔をあけ、50 mg/kg（体重）のシクロホスファミドを 4 回（BuCy4）又は 140 mg/m<sup>2</sup>のメルファラン（BuMel）を 1 回投与する。</li> </ul> <p>Busilvex はシクロホスファミド又はメルファランの投与と造血幹細胞移植（HPCT）の前に、4 日間連日、6 時間ごとに 2 時間かけて静脈内投与（計 16 回）により投与すべきである。</p> <p>高齢者</p> <p>50 歳以上の患者では、Busilvex の用量調節なしに問題なく治療されている。しかし、60 歳以上の患者に安全に Busilvex を使用するための情報は限られている。高齢の患者では、50 歳未満と同じ用量を使用すべきである。</p> <p><u>Busilvex をフルダラビンと併用する場合（FB）：</u></p> <p>成人</p>	実体重	ブスルファン投与量 (mg/kg)	9 kg 未満	1.0	9 kg 以上 16 未満	1.2	16 kg 以上 23 kg 以下	1.1	23 kg 超 34 kg 以下	0.95	34 kg 超	0.8
実体重	ブスルファン投与量 (mg/kg)												
9 kg 未満	1.0												
9 kg 以上 16 未満	1.2												
16 kg 以上 23 kg 以下	1.1												
23 kg 超 34 kg 以下	0.95												
34 kg 超	0.8												

	<p>推奨用量及び投与スケジュールは次のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>フルダラビンは1日1回30 mg/m<sup>2</sup>を5日間連日、又は40 mg/m<sup>2</sup>を4日間連日投与する。</li> <li>Busilvex はフルダラビンを2又は3日間連日投与後、速やかに、3.2 mg/kgを1日1回、3時間かけて点滴静注する。</li> </ul> <p>小児（0～17歳）  <b>FB</b> レジメンの小児患者に対する安全性と有効性は確立していない。</p> <p>高齢者  <b>FB</b> レジメンの特別な調査は実施されていない。しかし、55歳以上では500例以上の<b>FB</b> レジメンによる前治療の報告があり、有効性の結果は若い患者と同様であった。用量調節の必要性はないと思われる。</p> <p><b>【肥満患者】</b>  成人  肥満患者では、調節された理想体重（AIBW）に基づく投与を考慮すべきである。</p> <p>理想体重（IBW）は以下の通り計算する。  男性のIBW（kg）＝50＋0.91×（身長[cm]－152）  女性のIBW（kg）＝45＋0.91×（身長[cm]－152）</p> <p>調節された理想体重（AIBW）は以下の通り計算する。  <b>AIBW＝IBW＋0.25×（実体重－IBW）</b></p> <p>小児  追加でデータが入手できるまで、BMI（kg/m<sup>2</sup>）&gt;30である肥満の小児及び青年への本剤の投与は推奨されない。</p> <p><b>【腎障害患者】</b>  腎障害患者における試験は実施されていない。しかしブスルファンは尿に中等度排泄されるので、これらの患者では用量調節は推奨されない。しかし注意することが推奨される（SmPC 4.8項及び5.2項参照）。</p> <p><b>【肝障害患者】</b>  Busilvex およびブスルファンは肝障害患者では試験されていない。特</p>
--	--

	<p>に重度の肝障害患者では注意が必要である（SmPC 4.4 項参照）。</p> <p>[投与方法]</p> <p>本剤の取り扱いおよび投与の前に注意すべき事項</p> <p><b>Busilvex</b> は投与前に希釈しなければならない。ブスルファンの最終濃度が約 0.5 mg/ml となるように調製すること。<b>Busilvex</b> は中心静脈カテーテルにより投与すること。</p> <p>本剤の投与前の希釈に関する指示は、SmPC 6.6 項を参照すること。</p> <p><b>Busilvex</b> は急速静脈内投与、ボラス投与、又は末梢静脈からの投与は行わないこと。</p> <p>高用量のブスルファン投与に伴い報告されている痙攣を防ぐため、抗痙攣薬をすべての患者に前投与すべきである。</p> <p><b>Busilvex</b> の投与前 12 時間から最終投与 24 時間後まで、抗痙攣薬の投与が推奨される。</p> <p>成人および小児試験では、痙攣の予防措置としてフェニトイン、又はベンゾジアゼピン系薬剤が患者に投与された（SmPC 4.4 及び 4.5 項参照）。</p> <p>制吐剤は、<b>Busilvex</b> の初回投与前から投与し、投与中も医療機関の規定に従い、一定のスケジュールで継続投与すべきである。</p>
承認年月	2003 年 7 月
備考	
3) 独国 <sup>2)</sup>	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または独国における開発の有無）	英国と同じ
備考	
4) 仏国 <sup>2)</sup>	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または仏国における開発の有無）	英国と同じ
備考	
5) 加国 <sup>3)</sup>	
効能・効果	ブスルフェクス静注は、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線との併用におい

	<p>て、急性リンパ性白血病、急性非リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、骨髄異形性症候群の造血幹細胞移植の前治療として用いられる。</p> <p>ブスルフェクスを使用するいずれのレジメンにおいても、他の治療に対して不応性であるか、又は再発のリスクが高い患者が対象となり、資格のある医師の判断をもとに造血幹細胞移植が適応される。</p>
用法・用量	<p>ブスルフェクスは6時間ごとに2時間かけて4日間連日、合計16回、中心静脈カテーテルを用いて静脈内に投与する。ブスルファンは脳血液関門を通過することが知られているので、全ての患者に対して痙攣を予防するためにフェニトインのような抗痙攣薬を前投与すべきである。5-HT<sub>3</sub>クラスの制吐剤はブスルフェクスの初回投与前から投与し、ブスルフェクスの投与中も一定のスケジュールで継続投与するか、又は前処置が完了するまで投与を考慮する必要がある。成人には、理想体重又は実体重のうち低い方を用いて、0.8 mg/kg を骨髄移植又は末梢血幹細胞移植の前治療として、シクロホスファミドと併用で用いる。肥満又は重度の肥満患者に対しては、調整された理想体重に基づく投与が考慮される。理想体重 (IBW) は、身長 (cm) と体重 (kg) を用いて計算する必要がある。IBW (kg; 男性) = 50 + 0.91 × (身長 - 152)。IBW (kg; 女性) = 45 + 0.91 × (身長 - 152)。調整された理想体重 (AIBW) は、次のように計算する必要がある。AIBW = IBW + 0.25 × (実体重 - IBW)。シクロホスファミドは、ブスルフェクスの投与終了6時間以上経過後から、60 mg/kg を1時間かけて、造血幹細胞移植の day -3 から2日間投与する。文献によれば、造血器腫瘍患者にはブスルフェクス投与後6時間以降にシクロホスファミドを投与すると安全性のベネフィットがある。</p>
承認年月 (または加国における開発の有無)	1999年7月
備考	
6) 豪州 <sup>4)</sup>	
効能・効果	<p>造血幹細胞移植の前治療として、シクロホスファミド、メルファラン又はフルダラビンを併用して使用する。</p>



<p>用法・用量</p>	<p>[用量]</p> <p>成人における骨髄破壊的造血幹細胞移植の前治療の推奨用量は 3.2 mg/kg/日×4 日間（合計 12.8 mg/kg）である。</p> <p>0～17 歳の小児における骨髄破壊的造血幹細胞移植の前治療の推奨用量は患者体重により下記のとおりである。</p> <table border="1" data-bbox="491 439 1366 667"> <thead> <tr> <th>実体重</th> <th>ブスルフェクス用量 (mg/kg/日)</th> <th>合計ブスルフェクス用量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9 kg未満</td> <td>4.0</td> <td>16.0</td> </tr> <tr> <td>9 kg以上16 kg未満</td> <td>4.8</td> <td>19.2</td> </tr> <tr> <td>16 kg以上23 kg以下</td> <td>4.4</td> <td>17.6</td> </tr> <tr> <td>23 kg超34 kg以下</td> <td>3.8</td> <td>15.2</td> </tr> <tr> <td>34 kg超</td> <td>3.2</td> <td>12.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>ブスルフェクスの 1 日あたりの投与量を、3 時間かけて 1 日 1 回、4 日間連日投与する。それ以外に 1 日あたりの投与量を分割して投与することも可能であり、2～3 時間かけて 12 時間ごとに計 8 回、又は 6 時間ごとに計 16 回投与することもできる。</p> <p>非骨髄破壊的な前治療レジメン（強度減弱レジメン）においては、ブスルフェクスの用量又は日数を減らして投与する。臨床試験で非骨髄破壊的前治療では、合計ブスルフェクス投与用量は 0.8～6.4 mg/kg であり、2～4 日間かけて投与された。</p> <p>シクロホスファミド又はメルファランを併用する場合、これら化学療法剤の投与は、ブスルフェクスの最終投与後、少なくとも 24 時間は開始すべきではない。</p> <p>[投与方法]</p> <p>ブスルフェクスは投与前に希釈しなければならない。ブスルファンとして約 0.5 mg/mL の最終濃度に調製すべきである。ブスルフェクスは中心静脈カテーテルを留置して投与すること。</p> <p>ブスルフェクスは急速静脈内投与、ボーラス投与、又は末梢静脈からの投与は行わないこと。</p> <p>すべての患者に対して、高用量のブスルファン投与に伴い報告されている痙攣を予防するため、あらかじめ抗痙攣薬の使用を考慮する等の適切な措置を講ずること。ブスルフェクスの投与前 12 時間から最終投与後 24 時間まで抗痙攣薬の投与が推奨される。臨床試験（成人）では全例であらかじめフェニトインが投与されており、ベンゾジアゼピン系の抗痙攣薬の投与実績はなかった。臨床試験（小児）ではあらかじめフェニトイン又はベンゾジアゼピン系の抗痙攣薬が投与された。</p> <p>制吐剤は、ブスルフェクスの初回投与前から投与開始し、投与中も医</p>	実体重	ブスルフェクス用量 (mg/kg/日)	合計ブスルフェクス用量 (mg/kg)	9 kg未満	4.0	16.0	9 kg以上16 kg未満	4.8	19.2	16 kg以上23 kg以下	4.4	17.6	23 kg超34 kg以下	3.8	15.2	34 kg超	3.2	12.8
実体重	ブスルフェクス用量 (mg/kg/日)	合計ブスルフェクス用量 (mg/kg)																	
9 kg未満	4.0	16.0																	
9 kg以上16 kg未満	4.8	19.2																	
16 kg以上23 kg以下	4.4	17.6																	
23 kg超34 kg以下	3.8	15.2																	
34 kg超	3.2	12.8																	

	<p>療機関の規定に従い、一定のスケジュールで継続投与すべきである。</p> <p>治療薬物モニタリング</p> <p>ブスルフェクスの初回投与後の治療薬物モニタリングと用量調節が推奨される。期待される目標曝露量（AUC）を達成するための、その後の用量調節の計算式は、以下のとおり。</p> <p>調節された投与量（mg） = <math>\frac{\text{実投与量（mg）} \times \text{目標 AUC（}\mu\text{Mol-minute）}}{\text{実際の AUC（}\mu\text{Mol-minute）}}</math></p> <p>例えば、患者がブスルファン 50 mg を投与され、その際の AUC が 800 <math>\mu\text{Mol-minute}</math> で、目標 AUC が 1125 <math>\mu\text{Mol-minute}</math> であった場合の投与量（mg）：</p> <p>投与量（mg） = <math>\frac{50 \text{ mg} \times 1125 \mu\text{Mol-minute}}{800 \mu\text{Mol-minute}} = 70 \text{ mg}</math></p> <p>正確な AUC 測定を保証するため、投与終了時の最初の検体と投与終了後 1、2 及び 4 時間の最低 4 回の血液検体を採取すべきである。</p> <p>注入する薬剤の混入を避けるため、ブスルファンの血液検体採取は二管式中心静脈のラインの片方から（適切にフラッシュした後）採取するか、又は末梢静脈のラインから採取されるべきである。</p> <p><b>【肥満患者】</b></p> <p>成人</p> <p>肥満患者では、調節された理想体重（AIBW）に基づく投与を考慮すべきである。</p> <p>理想体重（IBW）は以下の通り計算する。</p> <p>男性の IBW（kg） = <math>50 + 0.91 \times (\text{身長[cm]} - 152)</math></p> <p>女性の IBW（kg） = <math>45 + 0.91 \times (\text{身長[cm]} - 152)</math></p> <p>調節された理想体重（AIBW）は以下の通り計算する。</p> <p>AIBW = <math>\text{IBW} + 0.25 \times (\text{実体重} - \text{IBW})</math></p> <p>新生児、小児及び青年</p> <p>BMI（<math>\text{kg/m}^2</math>） &gt; 30 である肥満の小児および青年における本剤の投与経験はない。</p>
承認年月（または	2008 年 7 月

豪州における開発の有無)	
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	<p>① NCCN ガイドライン 中枢神経系腫瘍 ver.1.2018<sup>5)</sup></p> <p>② Majhail NS, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 1863-9.<sup>6)</sup></p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>① 中枢神経系原発悪性リンパ腫の地固め療法の一つとして、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が記載されており、当該大量化学療法の一つとして、チオテパ、ブスルファン及びシクロホスファミドの併用投与が記載されている。</p> <p>② 悪性リンパ腫の中で、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫及びホジキンリンパ腫の各病期/risk において、自家造血幹細胞移植が標準治療とされている。</p>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>① ガイドラインに記載はないものの、公表論文<sup>7, 8)</sup>が引用されている。</p> <p>② 記載なし</p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>ガイドライン① :</p> <p>1) Omuro A, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. Blood. 2015; 125: 1403-10.<sup>7)</sup></p> <p>2) DeFilipp Z, et al. High-dose chemotherapy with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation for patients with primary central nervous system lymphoma in first complete remission. Cancer. 2017; 123: 3073-9.<sup>8)</sup></p> <p>ガイドライン② : 記載なし</p>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	該当なし
<p>効能・効果 (または効能・効果</p>	

に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 加国	

ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載 箇所)	
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	
ガイドラインの根 拠論文	
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載 箇所)	
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	
ガイドラインの根 拠論文	
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

対象患者に悪性リンパ腫患者を含み、ブスルファン（以下、「本薬」）を含む併用投与の自家造血幹細胞移植（以下、「ASCT」）の前治療としての有効性、安全性等を検討することを目的とした海外臨床試験が5試験示された。当該5試験のうち、悪性リンパ腫患者にASCTが実施されたことを確認できなかった1つの試験（OMC-BUS-2）並びに症例数が極めて少なかった2つの試験（OMC-BUS-3 PK substudy 試験及び OMC-BUS-6 試験）を除く、2つの試験の成績は以下のとおりである。なお、移植施行日を0日目として記載する。

1) 海外第II相試験（OMC-BUS-3<sup>9)</sup>試験、欧米等における申請時資料）

造血器腫瘍患者 42 例（急性白血病患者 7 例、及び再発又は難治性の悪性リンパ腫患者 35 例）を対象に、ASCT の前治療としての本薬とシクロホスファミド水和物（以下、「CY」）との併用（以下、「本薬/CY」）投与の有効性、安全性及び薬物動態（以下、「PK」）を検討することを目的とした第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量は、本薬 0.8 mg/kg を 1 日 4 回 4 日間（-7～-4 日目）静脈内投与し、CY 60 mg/kg を 2 日間（-3 及び-2 日目）併用投与することとされた。

有効性について、悪性リンパ腫患者において、骨髄抑制は 100%（35/35 例）に認められた。造血回復は 100%（35/35 例）に認められ、造血回復日の中央値（範囲）は 10 日（8-19 日）であった。OMC-BUS-3 試験の打ち切り時点における再発率は 17.1%（6/35 例）であり、再発日の中央値（範囲）は 105 日（13-184 日）であった。また、100 日目時点における全生存率（以下、「OS 率」）[95%信頼区間、以下（「CI」）] は 100% [100%, 100%] であった。

安全性（試験期間（-7～28 日目）及び短期追跡調査期間（29～100 日目））について、悪性リンパ腫患者において、重篤な有害事象は 10 例（28.6%）に認められ、投与中止及び死亡に至った有害事象は認められなかった。主な重篤な有害事象は、発熱 4 例（11.4%）及び副鼻腔炎 3 例（8.6%）であった。また、肝中心静脈閉塞症（以下、「VOD」）が 1 例に認められ、重篤と判断された。長期追跡調査期間（101 日目～）において、再発後感染症（出血を伴うウイルス性肺炎）による死亡が 1 例に認められた。

## 2) 海外第Ⅱ相試験（273-08-201<sup>10</sup> 試験）

悪性リンパ腫患者 203 例（非ホジキンリンパ腫（以下、「NHL」）137 例及びホジキンリンパ腫（以下、「HL」）66 例）を対象に、ASCT の前治療としての本薬、CY 及びエトポシド（以下、「ETP」）の併用（以下、「本薬/CY/ETP」）投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅱ相試験が実施された。

用法・用量について、本薬の用量を調節するため、試験用量として本薬 0.8 mg/kg を -14～-11 日目の間に静脈内投与した。その後、本薬の目標 AUC が 20,000  $\mu\text{M} \cdot \text{分}$  となるように本薬を 1 日 1 回 2 日間（-8 及び-5 日目）投与し、CY 2.5 g/m<sup>2</sup> を 2 日間（-3 及び-2 日目）及び ETP 1,400 mg/m<sup>2</sup> を 1 日間（-4 日目）併用投与することとされた。

有効性について、1 年無増悪生存率（以下、「PFS 率」）は 60.1%（NHL 患者 69.1%、HL 患者 43.1%）、2 年 PFS 率は 50.1%（NHL 患者 59.4%、HL 患者 32.9%）であった。100 日目における移植関連死亡率は 2.7%（NHL 患者 3.3%、HL 患者 1.6%）、2 年 OS 率は 75.4%（NHL 患者 75.3%、HL 患者 76.2%）であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は 193 例（93.2%）に認められた。治験中止に至った有害事象は 16 例（7.7%）に認められ、3 例以上に認められた事象は敗血症及び呼吸不全各 3 例（1.4%）であった。死亡に至った有害事象は 13 例に認められ、2 例以上に認められた事象は呼吸不全 4 例（1.9%）、敗血症 3 例（1.4%）、多臓器不全 2 例（1.0%）及び急性呼吸窮迫症候群 2 例（1.0%）であった。VOD は 2 例に認められ、いずれも Baltimore

基準を満たさなかった。

## 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。なお、移植施行日を0日目として記載する。

<海外における報告>

本薬、チオテパ（以下、「TT」）及びCYの併用（以下、「本薬/TT/CY」）投与

1) Omuro A, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015; 125: 1403-10.<sup>7)</sup>

未治療の中枢神経系原発悪性リンパ腫（以下、「PCNSL」）患者32例を対象に、リツキシマブ（遺伝子組換え）、プロカルバジン及びビンクリスチンの併用投与による導入化学療法を実施し、当該療法により奏効が得られた患者に対してASCTの前治療としての本薬/TT/CY投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照第Ⅱ相試験が実施された。

本薬/TT/CY投与の用法・用量は、本薬3.2 mg/kgを3日間（-6から-4日目）静脈内投与し、TT 250 mg/m<sup>2</sup>を3日間（-9から-7日目）及びCY 60 mg/kgを2日間（-3及び-2日目）併用投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である全患者32例における1年PFS率[95% CI]は82% [62%, 92%]であった。また、本薬/TT/CYを前治療としてASCTが実施された患者26例における1年PFS率 [95%CI] は85% [64%, 94%]であった。

安全性について、死亡に至った有害事象は、ステイーヴンス・ジョンソン症候群、敗血症性ショック及び慢性大腸炎各1例であった。中止に至った有害事象は認められなかった。Grade 3以上の有害事象は、発熱性好中球減少症11例（42%）、感染症7例（27%）、皮疹3例（12%）、慢性大腸炎、脳症、脱水、心不全、体重減少、吐気、下痢及び粘膜炎各1例（4%）であった。

2) DeFilipp Z, et al. High-dose chemotherapy with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation for patients with primary central nervous system lymphoma in first complete remission. *Cancer*. 2017; 123: 3073-9.<sup>8)</sup>

第1完全寛解期のPCNSL患者46例を対象に、ASCTの前治療としての本薬/TT/CY投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的研究が実施された。

用法・用量は、本薬0.67~0.8 mg/kgを1日4回3日間（-6~-4日目）静脈内投与し、TT 250 mg/m<sup>2</sup>を3日間（-9~-7日目）及びCY 60 mg/kgを2日間（-3及び-2日目）併用投与することとされた。

有効性について、2年PFS率 [95% CI] 及び2年OS率 [95% CI] は、それぞれ92% [77%, 97%] 及び95% [80%, 99%]であった。また、2年非再発死亡率 [95%CI] は、2.9% [0.2%,

13.4%] であった。

安全性について、死亡に至った有害事象は、肺炎による敗血症及び多臓器不全を伴う進行性神経障害各1例であった。また、その他の有害事象として、重度の粘膜炎及び細菌感染各16例（35%）、一過性の神経毒性及び持続性又は晩発性の神経毒性各7例（15%）が認められた。

3) Alimohamed N, et al. Upfront thiotepa, busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for primary CNS lymphoma: a single centre experience. *Leuk Lymphoma*. 2012; 53:862-7.<sup>11)</sup>

PCNSL 患者 27 例を対象に、ASCT の前治療としての本薬/TT/CY 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的研究が実施された。

用法・用量は、本薬3.2 mg/kgを3日間（-6～-4日目）静脈内投与し、TT 300 mg/m<sup>2</sup>を2日間（-8及び-7日目）及びCY 2 mg/m<sup>2</sup>を2日間（-3及び-2日目）併用投与することとされた。

有効性について、未治療のPCNSL患者21例における5年PFS率 [95%CI] 及び5年OS率 [95%CI] は、いずれも44% [19%, 65%] であった。また、再発又は難治性のPCNSL患者6例における奏効期間の中央値は67カ月であった。

安全性について、ASCT 後 2 カ月以内の死亡に至った有害事象は、肺炎及び敗血症各 1 例であった。

4) Qualls D, et al. High-dose Thiotepa, Busulfan, Cyclophosphamide, and Autologous Stem Cell Transplantation as Upfront Consolidation for Systemic Non-Hodgkin Lymphoma With Synchronous Central Nervous System Involvement. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17: 884-8.<sup>12)</sup>

第 1 完全寛解期の二次性の中樞神経系悪性リンパ腫患者 20 例を対象に、ASCT の前治療としての本薬/TT/CY 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的研究が実施された。

用法・用量は、本薬 0.67～0.8 mg/kg を 1 日 4 回 3 日間（-6～-4 日目）静脈内投与し、TT 250 mg/m<sup>2</sup>を 3 日間（-9～-7 日目）及びCY60 mg/kg を 2 日間（-3 及び-2 日目）併用投与することとされた。

有効性について、1 年 PFS 率 [95%CI] 及び 1 年 OS 率 [95%CI] は、それぞれ 84% [59%, 95%] 及び 95% [68%, 99%] であり、4 年 PFS 率 [95%CI] 及び 4 年 OS 率 [95%CI] は、それぞれ 77% [48%, 91%] 及び 82% [54%, 94%] であった。

安全性について、死亡に至った有害事象は、ヒトヘルペスウイルス（以下、「HHV」）6 脳炎に引き続いて発現した誤嚥性肺炎であった。また、その他の有害事象として、発熱性好中球減少症 16 例（80%）、重度の粘膜炎及び神経毒性各 5 例（25%）が認められた。

5) Welch MR, et al. Autologous stem cell transplant in recurrent or refractory primary or secondary central nervous system lymphoma using thiotepa, busulfan and cyclophosphamide. *Leuk*



Lymphoma. 2015; 56: 361-7.<sup>13)</sup>

再発又は難治性の PCNSL 患者及び二次性の中枢神経系悪性リンパ腫患者 17 例を対象に、ASCT の前治療としての本薬/TT/CY 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的研究が実施された。

用法・用量は、本薬 3.2 mg/kg を 3 日間 (-6~-4 日目) 静脈内投与し、TT 250 mg/m<sup>2</sup> を 3 日間 (-9~-7 日目) 及び CY 60 mg/kg を 2 日間 (-3 及び-2 日目) 併用投与することとされた。

有効性について、3 年 PFS 率 [95%CI] 及び 3 年 OS 率 [95%CI] は、いずれも 93% [61%, 99%] であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 5 例、下痢 3 例、疲労 2 例、粘膜炎、心膜炎、大腸炎及び食欲不振各 1 例であった。なお、死亡に至った有害事象は認められなかった。

6) T Cheng, et al. High-dose thiotepa, busulfan, cyclophosphamide and ASCT without whole-brain radiotherapy for poor prognosis primary CNS lymphoma. Bone Marrow Transplantation. 2003; 31: 679-685.<sup>14)</sup>

PCNSL 患者 7 例を対象に、ASCT の前治療としての本薬/TT/CY 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的研究が実施された。

用法・用量は、本薬 3.2 mg/kg を 3 日間 (-6~-4 日目) 静脈内投与又は経口ブスルファン製剤 4 mg/kg を 3 日間 (-6~-4 日目) 経口投与し、TT 300 mg/m<sup>2</sup> を 2 日間 (-8 及び-7 日目) 及び CY 2 g/m<sup>2</sup> を 2 日間 (-3 及び-2 日目) 併用投与することとされた。

有効性について、評価不能と判断された 1 例を除く 6 例全例において完全寛解が得られた。全生存期間 (以下、「OS」) の中央値は 24 カ月であった。

安全性について、死亡に至った有害事象は、敗血症性ショック 1 例であった。

本薬と TT との併用 (以下、「本薬/TT」) 投与

7) Choi MK, et al. Treatment outcome of relapsed/refractory primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma: a single-center experience of autologous stem cell transplantation. Int J Hematol. 2013; 98: 346-54.<sup>15)</sup>

再発又は難治性の PCNSL 患者 45 例を対象に、導入化学療法後に続いて、ASCT の前治療としての本薬/TT 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的研究が実施された。

本薬/TT 投与の用法・用量は、本薬 3.2 mg/kg を 4 日間 (-8~-5 日目) 静脈内投与し、TT 5 mg/kg を 2 日間 (-4 及び-3 日目) 併用投与することとされた。

有効性について、①本薬/TT を前治療として ASCT が実施された患者 18 例、及び②ASCT が実施されなかった患者 27 例における無増悪生存期間 (以下、「PFS」) の中央値は、それぞれ①19.5 カ月及び②6.7 カ月であった。

安全性について、死亡に至った有害事象は認められなかった。また、VODが1例認められたものの、支持療法により回復した。

#### 本薬/TT/CY 及び本薬/TT 以外の本薬を含む併用投与

8) Kang BW, et al. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with intravenous busulfan, cyclophosphamide, and etoposide followed by autologous stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Invest New Drugs*. 2010; 28: 516-22.<sup>16)</sup>

再発又は難治性のCD20陽性のB細胞性NHL患者19例を対象に、ASCTの前治療としての本薬/CY/ETPとイットリウム90-イブリツモマブ・チウキセタン（以下、「<sup>90</sup>Y-イブリツモマブ」）との併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照第Ⅱ相試験が実施された。

本薬/CY/ETP投与の用法・用量は、本薬0.8 mg/kgを1日4回3日間（-7～-5日目）静脈内投与し、CY 50 mg/kgを2日間（-3及び-2日目）及びETP 400 mg/m<sup>2</sup>を2日間（-5及び-4日目）併用投与することとされた。また、<sup>90</sup>Y-イブリツモマブ投与の用法・用量は、0.4 mCi/kgを1日間（-14日目）投与することとされた。

有効性について、投与開始3年時点の無イベント生存率（以下、「EFS率」） [95%CI] は26.3% [19.8%, 32.8%] であった。

安全性について、死亡に至った有害事象は認められなかった。Grade 3以上の有害事象は、吐気及び下痢各3例（15.8%）、粘膜炎2例（10.5%）であった。

9) Kim JE, et al. BEAM or BuCyE high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: A single center comparative analysis of efficacy and toxicity. *Leukemia Research*. 2011; 35: 183-7.<sup>17)</sup>

B細胞性NHL患者65例を対象に、ASCTの前治療としての①カルムスチン、ETP、シタラビン及びメルファラン（以下、「Mel」）の併用（以下、「BEAM」）投与、又は②本薬/CY/ETP投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的研究が実施された。

本薬/CY/ETP投与の用法・用量は、本薬0.8 mg/kgを1日4回3日間（-7～-5日目）静脈内投与し、CY 50 mg/kgを2日間（-3及び-2日目）及びETP 400 mg/m<sup>2</sup>を2日間（-5及び-4日目）併用投与することとされた。

有効性について、BEAM群及び本薬/CY/ETP群のOSの中央値 [95%CI] は、それぞれ30.6カ月 [8.2カ月, 53.0カ月] 及び22.6カ月 [10.1カ月, 35.1カ月] であった。

安全性について、死亡に至った有害事象は、BEAM群で生着症候群1例、本薬/CY/ETP群で感染を伴う重度の粘膜炎2例であった。

10) Shin HJ, et al. Busulfan-containing conditioning regimens are optimal preparative regimens for autologous stem cell transplant in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55: 2490-6.<sup>18)</sup>

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下、「DLBCL」）患者 56 例を対象に、ASCT の前治療としての①本薬を含む併用投与（本薬/CY/ETP 投与、本薬、CY 及び Mel の併用（以下、「本薬/CY/Mel」）投与又は本薬、ETP 及び Mel の併用（以下、「本薬/ETP/Mel」）投与）、並びに②BEAM 又はカルムスチン、ETP、シタラビン及び CY の併用（以下、「BEAC」）投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的研究が実施された。

本薬/CY/ETP 投与、本薬/CY/Mel 投与又は本薬/ETP/Mel 投与の用法・用量は以下のとおりであった。

- 本薬/CY/ETP 群（24 例）：本薬 0.8 mg/kg を 1 日 4 回 3 日間（-7～-5 日目）静脈内投与し、CY 50 mg/kg を 2 日間（-3 及び-2 日目）及び ETP 400 mg/m<sup>2</sup> を 2 日間（-5 及び-4 日目）併用投与。
- 本薬/CY/Mel 群（6 例）：本薬 0.8 mg/kg を 1 日 4 回 4 日間（-7～-4 日目）静脈内投与し、CY 50 mg/kg を 2 日間（-3 及び-2 日目）及び Mel 140 mg/m<sup>2</sup> を 1 日間（-1 日目）併用投与。
- 本薬/ETP/Mel 群（2 例）：本薬 0.8 mg/kg を 1 日 4 回 3 日間（-8～-6 日目）静脈内投与し、ETP 400 mg/m<sup>2</sup> を 2 日間（-5 及び-4 日目）及び Mel 50 mg/m<sup>2</sup>/day を 2 日間（-3 及び-2 日目）併用投与。

有効性について、2 年 EFS 率は、本薬を含む併用群では 56.3%、BEAM 又は BEAC 群では 32.1%であった。2 年 OS 率は、本薬を含む併用群では 68.6%、BEAM 又は BEAC 群では 54.4%であった。

安全性について、死亡に至った有害事象は、本薬を含む併用群で 5 例（15.6%）、BEAM 又は BEAC 群で 4 例（16.7%）であった。

11) Escalon MP, et al. Autologous transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma using intravenous busulfan and cyclophosphamide as conditioning regimen: a single center experience. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44: 89-96.<sup>19)</sup>

再発性の NHL 患者 43 例を対象に、ASCT の前治療としての本薬/CY 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的研究が実施された。

用法・用量は、本薬 3.2 mg/kg を 4 日間（-7～-4 日目）静脈内投与し、CY 120 mg/kg を 2 日間（-3 及び-2 日目）併用投与することとされた。

有効性について、PFS 及び OS の中央値は、それぞれ 25.0 カ月及び 27.5 カ月であった。

安全性について、ASCT 後 100 日以内の死亡に至った有害事象は、VOD 2 例、敗血症及び真菌性肺炎各 1 例であった。Grade 3 以上の有害事象は、トランスアミナーゼ増加 4 例（9%）、粘膜炎及び総ビリルビン上昇各 2 例（5%）であった。

12) Stewart DA, et al. A prospective phase II study of RICE re-induction, then high-dose fludarabine and busulfan, followed by autologous or allogeneic blood stem cell transplantation for indolent B-cell

lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011; 11: 475-82.<sup>20)</sup>

再発又は難治性の低悪性度B細胞性リンパ腫及びマントル細胞リンパ腫（以下、「MCL」）を対象に、リツキシマブ（遺伝子組換え）、イホスファミド、カルボプラチン及びETPの併用投与による導入化学療法に続いて、ASCT又は同種造血幹細胞移植の前治療としての本薬とフルダラビン（以下、「Flu」）との併用（以下、「本薬/Flu」）投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照第Ⅱ相試験が実施された。

本薬/Flu投与の用法・用量は、本薬3.2 mg/kgを4日間（-5～-2日目）静脈内投与し、Flu 50 mg/m<sup>2</sup>を5日間（-6～-2日目）併用投与することとされた。

有効性について、ASCTを実施された患者における3年OS率は84%であった。

安全性について、ASCTを実施された患者では、死亡に至った有害事象は認められなかった。

13) Ganguly S, et al. BU, melphalan and thiotepa as a preparative regimen for auto-transplantation in Hodgkin's disease. Bone Marrow Transplant. 2012; 47: 311-2.<sup>21)</sup>

再発又は難治性のHL患者23例を対象に、ASCTの前治療としての①本薬、Mel及びTTの併用（以下、「本薬/Mel/TT」）投与、及び②BEAM又はBEAC投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的研究が実施された。

本薬/Mel/TT投与の用法・用量は、本薬0.8 mg/kgを1日4回3日間（-8～-6日目）静脈内投与し、Mel 50 mg/m<sup>2</sup>を2日間（-5及び-4日目）及びTT 250 mg/m<sup>2</sup>を2日間（-3及び-2日目）併用投与することとされた。

有効性について、1年無病生存率（以下、「DFS率」）は、本薬/Mel/TT投与群では43%、BEAM又はBEAC群では55%であった。また、1年OS率は、本薬/Mel/TT投与群では85%、BEAM又はBEAC群では83%であった。

なお、安全性に関する情報は、記載されていなかった。

<日本における臨床試験等>

本邦では、悪性リンパ腫におけるASCTの前治療として本薬が投与された報告（学会抄録を含む）が複数確認された<sup>22)～29)</sup>。これらの報告では、本薬は概ね3.2 mg/kgを最大4日間連続投与する用法・用量で静脈内投与され、CY、TT、ETP、Mel等が併用投与された。当該報告には、ASCTにより長期間の奏効が維持された旨等が記載されている。また、当該報告において新たに注意喚起が必要な事象は認められなかった。

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

1) Damaj G, et al. Carmustine replacement in intensive chemotherapy preceding reinjection of autologous HSCs in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a review. Bone Marrow Transplant. 2017; 52: 941-9.<sup>30)</sup>

Shin ら<sup>18)</sup>の公表論文等が紹介され、悪性リンパ腫に対するASCTの前治療の一つとし

て、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用（本薬/CY、本薬/CY/Mel、本薬/CY/ETP 等）投与が記載されている。

また、本薬の 1 日 1 回投与について、ASCT の適応となる患者を対象とした臨床試験において、本薬の 1 日 4 回投与と同程度の忍容性が確認された旨が記載されている。

2) Hubel K, et al. Current status of haematopoietic autologous stem cell transplantation in lymphoid malignancies: a European perspective. *Eur J Haematol.* 2015; 94: 12-22.<sup>31)</sup>

Cheng ら<sup>14)</sup>の公表論文等が紹介され、PCNSL に対する ASCT の前治療として本薬/TT/CY 投与が記載されている。

3) Han CH, et al. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer.* 2017; 123: 4314-24.<sup>32)</sup>

Omuro ら<sup>7)</sup>の公表論文等が紹介され、PCNSL に対する ASCT の前治療として、本薬、TT 及びカルムスチンの併用投与、本薬/TT/CY 投与及び本薬/TT 投与が記載されている。

4) Ferreri AJ, et al. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. *Blood.* 2016; 127: 1642-9.<sup>33)</sup>

Choi ら<sup>15)</sup> 及び Omuro ら<sup>7)</sup>の公表論文等が紹介され、PCNSL に対する ASCT の前治療として、本薬/TT/CY 投与及び本薬/TT 投与が記載されている。

5) Alnahhas I, et al. Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary Central Nervous System Lymphoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* in press 2018.<sup>34)</sup>

Choi ら<sup>15)</sup>、Omuro ら<sup>7)</sup> 及び Welch ら<sup>13)</sup>の公表論文等が紹介され、PCNSL に対する ASCT の前治療として、本薬/TT/CY 投与、本薬/TT 投与、本薬/CY/ETP 投与、及び本薬/Mel 投与が記載されている。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation.* Wiley; 2015.<sup>35)</sup>

ASCT の前治療の治療選択肢として、HL に対する本薬/Mel/TT 投与、及び末梢性 T 細胞リンパ腫に対する本薬/CY/ETP 投与が記載されている。また、PCNSL に対する ASCT における前治療として、中枢神経系への移行率の高い本薬等を用いたレジメンが有効である旨が記載されている。

2) Savani BN, et al. *Clinical Guide to Transplantation in Lymphoma,* John Wiley & Sons, 2015.<sup>36)</sup>

悪性リンパ腫に対する ASCT の前治療として、本薬/CY 投与、本薬/CY/ETP 投与、及び

本薬/Mel 投与が記載されている。

<日本における教科書等>

1) 松谷雅生. 脳腫瘍治療学 腫瘍自然史と治療成績の分析から. 金芳堂 ; 2016<sup>37)</sup>

Omuro ら<sup>7)</sup>の公表論文等が紹介され、PCNSL に対する ASCT の前治療として、本薬/TT/CY 投与が記載されている。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for B-Cell Lymphoma Version 1.2019.<sup>38)</sup>

未治療の MCL に対する ASCT の前治療について、本薬/Mel 投与に関する報告が引用されている。

2) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Central Nervous System Cancers Version 2.2018.<sup>39)</sup>

Omuro ら<sup>7)</sup>の公表論文等が紹介され、PCNSL に対する ASCT の前治療として、本薬/TT/CY 投与が記載されている。また、本薬/TT 投与に関する報告が引用されている。

3) Hoang-Xuan K, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. Lancet Oncol. 2015; 16: e322-32.<sup>40)</sup>

Welch ら<sup>13)</sup>の公表論文等が紹介され、PCNSL に対する ASCT の前治療として、本薬/TT/CY 投与が記載されている。

4) Hutchings M, Ladetto M, Buske C, de Nully Brown P, Ferreri AJM, Pfreundschuh M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients. Ann Oncol. 2018; 29: 1687-700.<sup>41)</sup>

Omuro ら<sup>7)</sup>の公表論文等が紹介され、PCNSL に対する ASCT の前治療として、本薬、TT、カルムスチン又は ETP を含むレジメンが記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 造血細胞移植学会ガイドライン第 3 巻 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会. (2019 年 1 月版)<sup>42)</sup>

悪性リンパ腫に対する ASCT の前治療として、本薬/CY 投与が記載されている。

2) 脳腫瘍診療ガイドライン 2019 版 成人脳腫瘍編 改訂 2 版 特定非営利活動法人日本脳腫



瘍学会.<sup>43)</sup>

Omuro ら<sup>7)</sup>の公表論文等について紹介され、PCNSL に対する ASCT の前治療として、本薬/TT/CY 投与が記載されている。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

なし

### （2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

#### 臨床試験成績

大日本住友製薬株式会社による企業治験である TT の薬物動態試験では、悪性リンパ腫患者 10 例を対象に、ASCT の前治療としての TT と本薬との併用投与時の PK 等が検討された。用法・用量は、移植施行日を 0 日目として、本薬 0.8 mg/kg を 1 日 4 回 4 日間（-8～-5 日目）静脈内投与し、TT 200 mg/m<sup>2</sup> を 2 日間（-4 及び -3 日目）併用投与することとされた。

すべての被験者で生着が確認され、移植施行日から生着日までの平均日数は 11.3 日、ASCT 後の 100 日 OS 率は 100%であった。

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

#### 臨床使用実態

本邦では、悪性リンパ腫に対する ASCT の前治療として、本薬が投与された報告（学会抄録を含む）が複数確認された<sup>22)～29)</sup>。これらの報告では、本薬は概ね 3.2 mg/kg/day を最大 4 日間連続投与する用法・用量で静脈内投与され、CY、TT、ETP、MeI 等が併用投与された。当該報告には、ASCT により長期間の奏効が維持された旨等が記載されている。なお、当該報告において新たに注意喚起が必要な事象は認められなかった。

また、本薬の製造販売業者の見解によると、製造販売後調査において悪性リンパ腫患者に対して本薬が投与された症例として 3 例の報告があり、その他に国内の公表論文において 14 例の投与例が確認されている。国内の公表論文において投与が確認された 14 例のうち 8 例において副作用が報告された。重篤な副作用は、口内炎 7 例、発熱性好中球減少症 5 例、下痢 4 例、肺炎 3 例、肝障害 2 例及び移植後リンパ増殖性障害 1 例であった。また、1 例が移植後にエプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害により死亡した。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

国内外の臨床試験において、悪性リンパ腫における ASCT の前治療としての本薬の有効性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

<海外における臨床試験>

本薬/TT/CY 投与

本薬/TT/CY 投与の ASCT の前治療としての有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験等が複数<sup>7)~8)、11)~14)</sup> 報告されており、主な有効性の結果は表 1 のとおりであった。

表 1 本薬/TT/CY 投与に関する臨床試験等

著者	対象患者	症例数 (例)	本薬の用法・用量*1	主な結果（有効性）*1、*2
Omuro A, et al <sup>7)</sup>	未治療の PCNSL 患者	32	本薬 3.2 mg/kg を 3 日間 (-6 ~ -4 日目) 静脈内投与	1 年 PFS 率 (%) : 82 [62, 92]
DeFilipp Z, et al <sup>8)</sup>	第 1 完全寛解期の PCNSL 患者	46	本薬 0.67~0.8 mg/kg を 1 日 4 回 3 日間 (-6~-4 日目) 静脈内投与	2 年 PFS 率 (%) : 92 [77, 97] 2 年 OS 率 (%) : 95 [80, 99]
Alimohamed N, et al <sup>11)</sup>	① 未治療の PCNSL 患者 ② 再発又は難治性の PCNSL 患者	27 ①21 ② 6	本薬 3.2 mg/kg を 3 日間 (-6 ~ -4 日目) 静脈内投与	①における 5 年 PFS 率 (%) : 44 [19, 65] 5 年 OS 率 (%) : 44 [19, 65] ②における 奏効期間の中央値 (カ月) : 67
Qualls D, et al <sup>12)</sup>	第 1 完全寛解期の二次性の中枢神経系悪性リンパ腫患者	20	本薬 0.67~0.8 mg/kg を 1 日 4 回 3 日間 (-6~-4 日目) 静脈内投与	1 年 PFS 率 (%) : 84 [59, 95] 1 年 OS 率 (%) : 95 [68, 99] 4 年 PFS 率 (%) : 77 [48, 91] 4 年 OS 率 (%) : 82 [54, 94]
Welch MR, et al. <sup>13)</sup>	再発又は難治性の PCNSL 及び二次性の中枢神経系悪性リンパ腫患者	17	本薬 3.2 mg/kg を 3 日間 (-6~-4 日目) 静脈内投与	3 年 PFS 率 (%) : 93 [61, 99] 3 年 OS 率 (%) : 93 [61, 99]
T Cheng, et al. <sup>14)</sup>	PCNSL 患者	7	本薬 3.2 mg/kg を 3 日間 (-6~-4 日目) 静脈内投与又は経口ブスルファン製剤 4 mg/kg を 3 日間 (-6~-4 日目) 経口投与	完全寛解率 (%) : 100*3 OS の中央値 (カ月) : 24

\*1 : 移植施行日を 0 日目とする、\*2 : [ ] 内には 95%CI を記載、\*3 : 評価不能と判断された 1 例を除く 6 例での結果

本薬/TT 投与

本薬/TT の ASCT の前治療としての有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床研究として、2013 年の Choi ら<sup>15)</sup> の公表論文が報告されている。当該報告では、再発又は難治性の PCNSL 患者 45 例を対象に、導入化学療法後に続いて、ASCT の前治療としての本薬/TT 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした後方視的研究が実施された。①本薬/TT を前治療として ASCT が実施された患者 18 例、及び②ASCT が実施されな



かった患者 27 例における PFS の中央値は、それぞれ①19.5 カ月及び②6.7 カ月であった。

本薬/TT/CY 及び本薬/TT 以外の本薬を含む併用投与

本薬/TT/CY 及び本薬/TT 以外の本薬を含む併用投与の ASCT の前治療としての有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験等が複数<sup>16) ~21)</sup> 報告されており、主な有効性の結果は表 2 のとおりであった。

表 2 本薬/TT/CY 及び本薬/TT 以外の本薬を含む併用投与に関する臨床試験等

著者	対象患者	症例数 (例)	本薬の用法・用量*1	主な結果 (有効性) *1
Kang BW, et al <sup>16)</sup>	再発又は難治性の CD20 陽性の B 細胞性 NHL 患者	19	CY, ETP 及び <sup>90</sup> Y-イブリツモマブとの併用において、本薬 0.8 mg/kg を 1 日 4 回 3 日間 (-7~-5 日目) 静脈内投与	3 年 EFS 率 (%) [95%CI] : 26.3 [19.8, 32.8]
Kim JE, et al. <sup>17)</sup>	B 細胞性 NHL 患者	65 ①43 ②22	① BEAM 投与 ② CY 及び ETP との併用において、本薬 0.8 mg/kg を 1 日 4 回 3 日間 (-7~-5 日目) 静脈内投与	OS の中央値 (カ月) [95%CI] : ①30.6 [8.2, 53.0] ②22.6 [10.1, 35.1]
Shin HJ, et al <sup>18)</sup>	DLBCL 患者	56 ①24 ②24 ③6 ④2	① BEAM 又は BEAC 投与 ② CY 及び ETP との併用において、本薬 0.8 mg/kg を 1 日 4 回 3 日間 (-7~-5 日目) 静脈内投与 ③ CY 及び Mel との併用において、本薬 0.8 mg/kg を 1 日 4 回 4 日間 (-7~-4 日目) 静脈内投与 ④ ETP 及び Mel との併用において、本薬 0.8 mg/kg を 1 日 4 回 3 日間 (-8~-6 日目) 静脈内投与	2 年 EFS 率 (%) : ①32.1、②~④56.3*2 2 年 OS 率 (%) : ①54.4、②~④68.6*2
Escalon MP, et al <sup>19)</sup>	再発性の NHL 患者	43	CY との併用において、本薬 3.2 mg/kg を 4 日間 (-7~-4 日目) 静脈内投与	①PFS の中央値(カ月) : 25.0 ②OS の中央値(カ月) : 27.5
Stewart DA, et al. <sup>20)</sup>	再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性リンパ腫及び MCL 患者	37*3	Flu との併用において、本薬 3.2 mg/kg を 4 日間 (-5~-2 日目) 静脈内投与	3 年 OS 率 (%) : 84
Ganguly S, et al. <sup>21)</sup>	再発又は難治性の HL 患者	23	① BEAM 又は BEAC 投与 ② Mel 及び TT との併用において、本薬 0.8 mg/kg を 1 日 4 回 3 日間 (-8~-6 日目) 静脈内投与	1 年 DFS 率 (%) : ①55、②43 1 年 OS 率 (%) : ①83、②85

\*1 : 移植施行日を 0 日目とする、\*2 : ②~④の計 32 例での結果、\*3 : ASCT が実施された患者

<日本における臨床試験等>

国内では、悪性リンパ腫における ASCT の前治療として本薬が投与された報告 (学会抄録を含む) が複数確認された<sup>22) ~29)</sup>。これらの報告では、本薬は概ね 3.2 mg/kg を最大 4 日間連続投与する用法・用量で静脈内投与され、CY、TT、ETP、Mel 等が併用投与された。当該報告には、ASCT により長期間の奏効が維持された旨等が記載されている。

EANO ガイドライン等の PCNSL に関する海外診療ガイドラインにおいて、本薬/TT/CY 投与及び本薬/TT 投与が ASCT の前治療の選択肢の一つとして記載されている。また、NCCN ガイドライン等の悪性リンパ腫に関する海外診療ガイドライン、教科書等で引用さ

れている悪性リンパ腫に対する ASCT を推奨する根拠論文において、本薬を含む併用投与（TT、CY、Mel 等との併用投与）が ASCT の前治療として使用された旨が記載されている。なお、欧州等 6 カ国において、本薬は悪性リンパ腫における「自家造血幹細胞移植の前治療」の効能・効果で承認されており、併用薬として、CY、Mel 及び Flu が使用可能である。

本邦では、悪性リンパ腫に対する ASCT の前治療として、本薬を含む併用投与（CY、TT、ETP、Mel 等との併用投与）に関する報告が複数確認され、ASCT により長期間の奏効が維持された旨等が記載されている。

用法・用量について、悪性リンパ腫における ASCT の前治療に係る海外診療ガイドラインの根拠論文、並びに本邦での臨床試験及び症例報告において、本薬は、成人に対して既承認の用法・用量の範囲内で投与されている。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、本邦の臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、悪性リンパ腫における ASCT の前治療としての本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

## （２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

国内外の臨床試験において、悪性リンパ腫における ASCT の前治療としての本薬の安全性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

### <海外における臨床試験>

#### 本薬/TT/CY 投与

- 1) Omuro ら<sup>7)</sup>の公表論文では、死亡に至った有害事象は、スティーヴンス・ジョンソン症候群、敗血症性ショック及び慢性大腸炎各 1 例であった。中止に至った有害事象は認められなかった。Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 11 例（42%）、感染症 7 例（27%）、皮疹 3 例（12%）、慢性大腸炎、脳症、脱水、心不全、体重減少、吐気、下痢及び粘膜炎各 1 例（4%）であった。
- 2) DeFilipp ら<sup>8)</sup>の公表論文では、死亡に至った有害事象は、肺炎による敗血症及び多臓器不全を伴う進行性神経障害各 1 例であった。また、その他の有害事象として、重度の粘膜炎及び細菌感染各 16 例（35%）、一過性の神経毒性及び持続性又は晩発性の神経毒性各 7 例（15%）が認められた。
- 3) Alimohamed ら<sup>11)</sup>の公表論文では、ASCT 後 2 カ月以内の死亡に至った有害事象は、肺炎及び敗血症各 1 例であった。
- 4) Qualls ら<sup>12)</sup>の公表論文では、死亡に至った有害事象は、HHV-6 脳炎に引き続いて発現した誤嚥性肺炎であった。また、その他の有害事象として、発熱性好中球減少症 16 例

(80%)、重度の粘膜炎及び神経毒性各 5 例 (25%) が認められた。

- 5) Welch ら<sup>13)</sup>の公表論文では、Grade 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症 5 例、下痢 3 例、疲労 2 例、粘膜炎、心膜炎、大腸炎及び食欲不振各 1 例であった。なお、死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 6) Cheng ら<sup>14)</sup>の公表論文では、死亡に至った有害事象は、敗血症性ショック 1 例であった。

#### 本薬/TT 投与

- 7) Choi ら<sup>15)</sup>の公表論文では、死亡に至った有害事象は認められなかった。VOD が 1 例認められたものの、支持療法により回復した。

#### 本薬/TT/CY 投与及び本薬/TT 以外の本薬を含む併用投与

- 8) Kang ら<sup>16)</sup>の公表論文では、死亡に至った有害事象は認められなかった。Grade 3 以上の有害事象は、吐気及び下痢各 3 例 (15.8%)、粘膜炎 2 例 (10.5%) であった。
- 9) Kim ら<sup>17)</sup>の公表論文では、死亡に至った有害事象は、本薬/CY/ETP 群で感染を伴う重度の粘膜炎 2 例であった。
- 10) Shin ら<sup>18)</sup>の公表論文では、死亡に至った有害事象は、本薬を含む併用群で 5 例 (15.6%) であった。
- 11) Escalon ら<sup>19)</sup>の公表論文では、ASCT 後 100 日以内に死亡に至った有害事象は、VOD 2 例、敗血症及び真菌性肺炎各 1 例であった。Grade 3 以上の有害事象は、トランスアミナーゼ増加 4 例 (9%)、粘膜炎及び総ビリルビン上昇各 2 例 (5%) であった。
- 12) Stewart ら<sup>20)</sup>の公表論文では、ASCT を実施された患者では、死亡に至った有害事象は認められなかった。

#### <日本における臨床試験等>

国内では、悪性リンパ腫における ASCT の前治療として本薬が投与された報告 (学会抄録を含む) が複数確認された<sup>22)~29)</sup>。これらの報告では、本薬は概ね 3.2 mg/kg を最大 4 日間連続投与する用法・用量で静脈内投与され、CY、TT、ETP、Mel 等が併用投与された。当該報告において新たに注意喚起が必要な事象は認められなかった。

国内外の公表論文において、悪性リンパ腫に対する ASCT の前治療として本薬を投与する際の用法・用量は、成人に対して概ね 3.2 mg/kg/day を最大 4 日間投与の範囲内であり、本薬投与時に認められた主な Grade 3 以上の有害事象は、概ね本薬又は併用薬の国内添付文書で既に記載されている事象の範囲内であった。なお、国内外の公表論文において認められた Grade 3 以上の有害事象のうち、国内添付文書の使用上の注意喚起から予測できない事象については、本薬以外の要因 (原疾患進行、併用薬等) との関連が疑われる、又は詳細情報が不足している症例であり、当該各症例により本薬との因果関係を明確にするこ

とは困難である。また、要望内容に係る用法・用量は、既に本邦においても「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」等の効能・効果で承認されていることを踏まえると、日本人の安全性に関する多くのエビデンスが蓄積されていると考える。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床研究による治療成績及び国内での臨床使用実態より、悪性リンパ腫における ASCT の前治療としての本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与による主な有害事象は、いずれも本薬の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であることから、当該併用投与での有害事象は管理可能である。また、本邦では、成人に対して、要望内容と同一の用法・用量が承認されており、日本人患者に対する一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、造血幹細胞移植の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、上記の用法・用量は忍容可能と考える。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は「悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療」を適応として、欧米等 6 カ国で承認されていること、並びに公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況から、悪性リンパ腫における ASCT の前治療として、本薬の一定の有効性は期待できると判断した（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

本薬の成人に対する用法・用量について、海外臨床試験で認められた Grade 3 以上の有害事象のうち、本薬との因果関係が疑われる事象は、国内添付文書で既に注意喚起されている事象であること、既承認の用法・用量での日本人における安全性について一定の情報が蓄積されていること等を考慮すると、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、日本人患者に対して、上記の用法・用量は忍容可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、悪性リンパ腫に対する ASCT の前治療として、本薬と TT、CY、Mel 等の複数の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断した。また、本薬の 1 日当たりの投与回数については、以下の点を踏まえ、1 日 4 回投与及び 1 日 1 回投与の両投与方法が医学薬学上公知であると考ええる。

- 同種造血幹細胞移植の前治療、並びにユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療において、他の抗悪性腫瘍剤との併用での本薬 1 日 1 回投与の有効性は医学薬学上公知であり、また、忍容可能と判断されていること（「平成 30 年 8 月 22 日付け審査報告書 ブスルフェクス点滴静注用 60 mg」参照）。

- 豪州では、造血幹細胞移植の前治療を含め、疾患を問わず本薬の 1 日 4 回投与及び 1 日 1 回投与が承認されていること。
- 悪性リンパ腫に対する ASCT の前治療として、本薬 1 日 4 回投与及び 1 日 1 回投与の両投与方法について、有効性、安全性等の結果が報告されていること。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

効能・効果については、以下のように設定することが適切と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

#### 【効能・効果】（下線部追記）

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、悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療

#### 【効能・効果の記載の妥当性について】

悪性リンパ腫における ASCT の前治療として、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考えること（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）から、本薬の効能・効果を「悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療」と設定することが妥当と判断した。

### (2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適切と検討会議は考える。その妥当性について下記に記載する。

#### 【用法・用量】（成人に係る用法・用量のみ抜粋、変更なし）

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、成人には A 法又は B 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

成人	<p>A 法：ブスルファンとして 1 回 0.8 mg/kg 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。</p> <p>B 法：ブスルファンとして 1 回 3.2 mg/kg を 3 時間かけて点滴静注する。本剤は 1 日 1 回、4 日間投与する。</p>
----	--

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

設定しない。

**【用法・用量の設定の妥当性について】**

成人に対する1日4回投与及び1日1回投与が医学薬学上公知であると考えことから（「7.（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、悪性リンパ腫におけるASCTの前治療に係る用法・用量として、既承認の成人に対する用法・用量であるA法及びB法を設定することが適切であると判断した。

また、①悪性リンパ腫に対するASCTの前治療として、本薬は、TT、CY、Mel等の複数の抗悪性腫瘍剤との併用投与が医学薬学上公知であること、②本薬は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使用される薬剤であること等を考慮すると、添付文書において、本公知申請への該当性に係る報告書を熟読する旨を注意喚起することを前提として、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意において、特定の抗悪性腫瘍剤との併用に限定する旨を注意喚起する必要はないと判断した。

**9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について**

**（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について**

海外臨床試験成績、国内における臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を踏まえ、悪性リンパ腫におけるASCTの前治療としての本薬の一定の有効性が示唆されている。安全性について、当該用法・用量は既承認の用法・用量と同一であること等から、日本人における一定の安全性情報が蓄積されている。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

**（2）上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について**

なし

**（3）その他、製造販売後における留意点について**

なし

**10. 備考**

なし

**11. 参考文献一覧**

- 1) 米国添付文書
- 2) 欧州添付文書

- 3) 加国添付文書
- 4) 豪州添付文書
- 5) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Central Nervous System Cancers Version 1.2018.
- 6) Majhail NS, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21: 1863-9.
- 7) Omuro A, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015; 125: 1403-10.
- 8) DeFilipp Z, et al. High-dose chemotherapy with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation for patients with primary central nervous system lymphoma in first complete remission. *Cancer.* 2017; 123: 3073-9.
- 9) 麒麟麦酒株式会社. Module 2. ブスルフェクス点滴静注用 60 mg 申請資料. 2005.
- 10) Clinical study report for a multi-center phase 2 open label exploratory study of individually optimized conditioning using pharmacokinetics [PK] directed dose adjustment of once daily intravenous busulfan followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patient with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma (protocol number: 273-08-201).
- 11) Alimohamed N, et al. Upfront thiotepa, busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for primary CNS lymphoma: a single centre experience. *Leuk Lymphoma.* 2012; 53: 862-7.
- 12) Qualls D, et al. High-dose Thiotepa, Busulfan, Cyclophosphamide, and Autologous Stem Cell Transplantation as Upfront Consolidation for Systemic Non-Hodgkin Lymphoma With Synchronous Central Nervous System Involvement. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17: 884-8.
- 13) Welch MR, et al. Autologous stem cell transplant in recurrent or refractory primary or secondary central nervous system lymphoma using thiotepa, busulfan and cyclophosphamide. *Leuk Lymphoma.* 2015; 56: 361-7.
- 14) T Cheng, et al. High-dose thiotepa, busulfan, cyclophosphamide and ASCT without whole-brain radiotherapy for poor prognosis primary CNS lymphoma. *Bone Marrow Transplantation.* 2003; 31: 679-685.
- 15) Choi MK, et al. Treatment outcome of relapsed/refractory primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma: a single-center experience of autologous stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2013; 98: 346-54.
- 16) Kang BW, et al. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with intravenous busulfan, cyclophosphamide, and etoposide followed by autologous stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Invest New Drugs.* 2010; 28: 516-22.

- 17) Kim JE, et al. BEAM or BuCyE high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: A single center comparative analysis of efficacy and toxicity. *Leukemia Research*. 2011; 35: 183-7.
- 18) Shin HJ, et al. Busulfan-containing conditioning regimens are optimal preparative regimens for autologous stem cell transplant in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55: 2490-6.
- 19) Escalon MP, et al. Autologous transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma using intravenous busulfan and cyclophosphamide as conditioning regimen: a single center experience. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 44: 89-96.
- 20) Stewart DA, et al. A prospective phase II study of RICE re-induction, then high-dose fludarabine and busulfan, followed by autologous or allogeneic blood stem cell transplantation for indolent B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011; 11: 475-82.
- 21) Ganguly S, et al. BU, melphalan and thiotepa as a preparative regimen for auto-transplantation in Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47: 311-2.
- 22) Takahashi M, Nakamura S, Maeda Y, Oura M, Iwasa M, Harada T, et al. Conditioning regimen with intravenous busulfan for auto-HSCT for lymphoma with CNS involvement. 第40回日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集. 2018 ; P2-18 (3).
- 23) 大久保友紀子、金子仁臣、清水拓也、野村亮介、日向瑞貴、光吉貴哉ほか。中枢神経原発悪性リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植. *臨床血液*. 2018 ; 59 (1) : 33-9.
- 24) 多々良礼音、吉嗣加奈子、深谷真史、式郁恵、榎並輝和、池田宇次。PCNSLの全脳照射後中枢神経障害回避目的に、R-MPV+大量 AraC 療法後に Bu+CY にて auto-PBSCT を施行した2例. 第40回日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集. 2018 ; P2-20 (2).
- 25) 山下知子、梅澤佳央、渡邊健、福田哲也、川又紀彦、三浦修ほか。中枢神経リンパ腫に対するブスルファンを含む前処置を用いた自家造血幹細胞移植の検討. *日本造血細胞移植学会雑誌*. 2018 ; 7 (4) 145-151.
- 26) 谷勝真、近藤英生、石川立則、清家圭介、三道康永、中村誠ほか。再発/難治性の非ホジキンリンパ腫への自家末梢血造血幹細胞移植の前処置に Gemcitabine, Busulfan, Melphalan を使用した10例. 第37回日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集. 2015 ; P2-3.
- 27) 神尾直、横濱章彦、林俊誠、外山耕太郎、小屋紘子、星野匠臣ほか。Methotrexate の眼内注射と自家移植併用大量化学療法を施行した再発眼内悪性リンパ腫. *臨床血液*. 2014 ; 55(2) : 244-8.
- 28) 三浦康生、豊岡奈央、岩井文絵、松井佑亮、金子仁臣、渡邊光正ほか。自家末梢血幹細胞移植併用 TBC 化学療法により長期間寛解を維持している中枢神経再発 intravascular large B-cell lymphoma. *臨床血液*. 2011 ; 52 (12) : 1876-81.
- 29) Kondo E, Ikeda T, Izutsu K, Chihara D, Shimizu-Koresawa R, Fujii N, et al. High dose



- chemotherapy with autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma: Data from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) registry. *Biol Blood Marrow Transplant.* in press 2019.
- 30) Damaj G, et al. Carmustine replacement in intensive chemotherapy preceding reinjection of autologous HSCs in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a review. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52: 941-9.
- 31) Hubel K, et al. Current status of haematopoietic autologous stem cell transplantation in lymphoid malignancies: a European perspective. *Eur J Haematol.* 2015;94(1):12-22.
- 32) Han CH, et al. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer.* 2017; 123: 4314-24.
- 33) Ferreri AJ, et al. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. *Blood.* 2016;127:1642-9.
- 34) Alnahhas I, et al. Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary Central Nervous System Lymphoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* in press 2018.
- 35) Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation.* Wiley; 2015.
- 36) Savani BN, et al. *Clinical Guide to Transplantation in Lymphoma,* John Wiley & Sons, 2015.
- 37) 松谷雅生. 脳腫瘍治療学 腫瘍自然史と治療成績の分析から. 金芳堂 ; 2016
- 38) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for B-Cell Lymphoma Version 1.2019.
- 39) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Central Nervous System Cancers Version 2.2018.
- 40) Hoang-Xuan K, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol.* 2015; 16: e322-32.
- 41) Hutchings M, Ladetto M, Buske C, de Nully Brown P, Ferreri AJM, Pfreundschuh M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients. *Ann Oncol.* 2018; 29: 1687-700.
- 42) 造血細胞移植学会ガイドライン第 3 巻 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会.  
(2019 年 1 月版)
- 43) 脳腫瘍診療ガイドライン 2019 版 成人脳腫瘍編 改訂 2 版 特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会.