

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

造血幹細胞移植前治療薬

劇薬
処方箋医薬品

ブスルフェクス®点滴静注用 60^{mg}

注射用ブスルファン

Busulfex® injection 60^{mg}

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 バイアル(10mL)中ブスルファン 60mg
一般名	和名：ブスルファン（JAN） 洋名：Busulfan（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2008年3月13日（バイアル） 薬価基準収載年月日：2009年3月23日（バイアル） 発売年月日：2009年3月23日（バイアル）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 http://www.otsuka.co.jp/medical/

本 I F は 2021 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはP D F等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3

II. 名称に関する項目

1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………21
2. 薬理作用……………21

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………25
2. 薬物速度論的パラメータ……………27
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………27
4. 吸収……………28
5. 分布……………28
6. 代謝……………28
7. 排泄……………29
8. トランスポーターに関する情報……………29
9. 透析等による除去率……………29
10. 特定の背景を有する患者……………29
11. その他……………29

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由……………30
2. 禁忌内容とその理由……………30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………30
5. 重要な基本的注意とその理由……………31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………31
7. 相互作用……………33
8. 副作用……………33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………40
10. 過量投与……………40
11. 適用上の注意……………41
12. その他の注意……………41

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………43
2. 毒性試験……………43

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………46
2. 有効期間……………46
3. 包装状態での貯法……………46
4. 取扱い上の注意……………46
5. 患者向け資材……………46
6. 同一成分・同効薬……………46
7. 国際誕生年月日……………46
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………46

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	46
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
11. 再審査期間	47
12. 投薬期間制限に関する情報	47
13. 各種コード	47
14. 保険給付上の注意	47

XI. 文献

1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	49

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	51

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	54
2. その他の関連資料	54

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブスルファン [化学名:tetramethylene bis (methanesulfonate)] は、DNA 合成及び細胞分裂を阻害するアルキルスルホネート系に属するアルキル化剤であり、本邦ではマブリン散が（大原薬品工業株式会社が販売）「慢性骨髄性白血病、真性多血症の自覚的並びに他覚的症状の緩解」を効能・効果として 1957 年に承認されている。その後、1980 年代にブスルファンが造血幹細胞移植の前治療レジメンとしての有用性が報告^{1~3)} されてから 20 年間以上もの間、世界各国で放射線照射や他の抗悪性腫瘍薬との併用による前治療薬として用いられてきた。

ブスルフェクスは、米国の Orphan Medical Inc.(現 Jazz Pharmaceuticals Inc.)が開発したブスルファンの注射用製剤であり、体循環血中へ直接投与できることから、血中濃度の変動を小さくすることが可能であり、生着率の向上、再発リスク及び VOD (hepatic veno-occlusive disease : 静脈閉塞性肝疾患) 等の有害事象の低減が期待されている。

ブスルフェクスは、Orphan Medical Inc.(現 Jazz Pharmaceuticals Inc.)が実施した臨床試験成績をもとに、米国 (1999 年)、カナダ (1999 年)、イスラエル (2000 年)、韓国 (2001 年)、欧州連合 (EU) (2003 年)、台湾 (2003 年) において、造血幹細胞移植の前治療としての適応を取得し、販売されている。

本邦では、麒麟麦酒株式会社 (現 協和発酵キリン株式会社) が同種及び自家移植を対象にブスルフェクス 0.8mg/kg の 1 日 4 回、4 日間投与の臨床試験を実施した結果、有効性及び安全性の成績が海外の臨床試験成績とほぼ同様であり、造血幹細胞移植時の前治療薬として有用であると考えられたため、2005 年 3 月にブスルフェクスの輸入承認申請を行い、2006 年 7 月に承認を取得した。また小児の用法・用量及び自家移植 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫) の効能・効果についても、2006 年 10 月に追加承認を取得した。2008 年 3 月にバイアルを追加したことに伴い、アンプルを販売中止 (2010 年 3 月 31 日経過措置期間満了) した。

本剤は「造血幹細胞移植時の前処置」を予定効能・効果として 2003 年 9 月 26 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定 (指定番号: 第 165 号) を受けている。

2003 年 6 月、ESP Pharma Inc. (現 PDL BioPharma Inc.) は Orphan Medical Inc. (現 Jazz Pharmaceuticals Inc.) よりブスルフェクスの全権利を取得した。2007 年 12 月、大塚製薬株式会社は、PDL BioPharma Inc. よりブスルフェクスの事業譲渡契約を締結し、全権利を取得した。以来米国及びカナダでは大塚製薬の米国子会社である Otsuka America Pharmaceutical Inc. が販売を行っている。本邦でも 2013 年 4 月に協和発酵キリン株式会社より開発及び販売権の返還を受け、大塚製薬が販売を行っている。

成人の 1 日 1 回投与の用法・用量について、日本造血細胞移植学会から要望が提出され、2018 年 3 月 23 日に開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外使薬検討会議」にて取りまとめられた、公知申請への妥当性に係る報告書に基づいて公知申請を行い、用法・用量の追加が 2018 年 9 月 21 日に承認された。また、小児の 1 日 1 回投与の用法・用量についても、日本小児血液・がん学会から要望が提出され、2020 年 12 月 9 日に開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外使薬検討会議」にて取りまとめられた、公知申請への妥当性に係る報告書に基づいて公知申請を行い、用法・用量の追加が 2021 年 8 月 25 日に承認された。

悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療については、日本造血細胞移植学会から要望が出され、2019 年 8 月 26 日に開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外使薬検討会議」にて取りまとめられた、公知申請への妥当性に係る報告書に基づいて公知申請を行い、効能・効果の追加が 2020 年 3 月 25 日に承認された。

また、再審査結果が以下のとおり公表された (2018 年 12 月)。

「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」に係る「効能・効果」、「用法・用量」に変更なし

2. 製品の治療学的特性

(1) 安定した薬物動態を得ることができた。(25 頁参照)

承認用法・用量で投与することにより、ほとんどの症例(82.8%*)曝露量は適切とされる AUC (900 ~1,500 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$) の範囲内であった。

*国内臨床第Ⅱ相試験(自家移植 2 例を含む) 29 例中 24 例

(2) 臨床的な有用性を示した。(19、20 頁参照)

1) 同種移植の前治療

① 骨髄抑制率

国内臨床試験においては 100% (27/27 例) であった。海外臨床試験(成人)においては 100% (61/61 例) であった。海外臨床試験(小児)においては 100% (28/28 例) であった。

② 生着率

国内臨床試験においては 96.3% (26/27 例) であった。海外臨床試験(成人)においては 98.4% (60/61 例) であった。海外臨床試験(小児)においては 100% (28/28 例) であった。

③ 100 日生存率*

国内臨床試験においては 96.0% であった。海外臨床試験(成人)においては 81.5% であった。海外臨床試験(小児)においては 100% であった。

*Kaplan-Meier 推定

2) 自家移植の前治療

成人における国内臨床試験(悪性リンパ腫 10 例)

① 骨髄抑制率は 100% (10/10 例) であった。

② 生着率は 100% (10/10 例) であった。

③ 100 日生存率*は 100% であった。

成人における海外臨床試験(悪性リンパ腫 35 例)

① 骨髄抑制率は 100% (35/35 例) であった。

② 生着率は 100% (35/35 例) であった。

③ 100 日生存率*は 100% であった。

海外臨床試験(小児)におけるユーイング肉腫ファミリー腫瘍(3 例)と神経芽細胞腫(24 例)

① 骨髄抑制率は 100% (27/27 例) であった。

② 生着率は 100% (27/27 例) であった。

③ 100 日生存率*は 100% であった。

*Kaplan-Meier 推定

(3) 副作用

重大な副作用として、静脈閉塞性肝疾患、感染症及び出血等、ショック、アナフィラキシー、痙攣、肺胞出血・喀血、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺炎、呼吸不全、心筋症、高頻度の胃腸障害(口内炎・舌炎、嘔吐、悪心、食欲不振、下痢・軟便)が報告されている。〔Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状〕の項参照)

注意：本剤の承認されている効能又は効果は「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、悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療」です。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無
医薬品リスク管理計画 (RMP)	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

「成人の1日1回投与」、「小児の1日1回投与」及び「悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療」は、公知申請による承認である（1頁参照）。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

なし

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当資料なし

II. 名称に関する項目

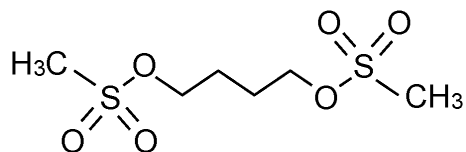
1. 販売名

- (1) 和名
ブスルフェクス点滴静注用 60 mg
- (2) 洋名
Busulfex Injection 60 mg
- (3) 名称の由来
特になし

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）
ブスルファン（JAN）
- (2) 洋名（命名法）
Busulfan（JAN）
- (3) ステム（s t e m）
該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₆H₁₄O₆S₂
分子量：246.30

5. 化学名（命名法）又は本質

Tetramethylenedimethanesulfonate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：BUS
治験番号：KRN246

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ジエチルエーテルに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：115～118℃

(5) 酸塩基解離定数

本品の水への溶解度が低いため、適用されない。

(6) 分配係数

本品の水への溶解度が低いため、適用されない。

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	褐色ガラス瓶、密栓	36 箇月	安定
加速試験	40℃、75%RH	褐色ガラス瓶、密栓	6 箇月	安定
光安定性試験	200 万 lx・hr、337W・h/m ²	ガラス皿	1 週	安定

RH：相対湿度

長期保存試験では測定項目として性状、類縁物質（HPLC、GC）、メタンサルホン酸、水分、微生物限度及び定量法（HPLC）を、加速試験では微生物限度を除いた各項目を実施した。微生物限度は 24 カ月及び終了時に測定し、加速試験のメタンサルホン酸は終了時のみ測定した。光安定性試験では性状、類縁物質（HPLC、GC）、定量法（HPLC）について実施した。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〔確認試験法〕

日本薬局方「ブスルファン」による。

〔定量法〕

(1) 滴定法（日本薬局方「ブスルファン」による。）

(2) 液体クロマトグラフ法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
注射剤
- (2) 製剤の外観及び性状
本剤は無色澄明な注射液である。
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
pH：本品は水を含まない溶液のため、適用しない。
- (5) その他
注射剤の容器中の特殊な期待：窒素ガス

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加物
ブスルフェクス点滴 静注用 60 mg	1 バイアル 10mL 中に ブスルファン 60 mg を含有する。	1 バイアル中に添加物としてポリエチレングリ コール 400 6.67 mL 及び <i>N,N</i> -ジメチルアセト アミド 3.33mL を含有する。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない


3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

化学名	構造式	由来
1-Mesyl-4-acetyl-butanediol (MABD)	$\text{CH}_3\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}\text{-O-(CH}_2\text{)}_4\text{-O-C}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-CH}_3$	分解生成物
Tetrahydrofuran (THF)		分解生成物
Methanesulfonic acid	$\text{CH}_3\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}\text{-OH}$	分解生成物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃、暗所	紙箱入り、倒置	24 箇月	含量が低下し、類縁物質が増加したが 24 箇月後も規格内であった。その他の項目は変化なかった。
加速試験	25℃、60%RH、暗所	紙箱入り、倒置	6 箇月	含量が低下し、類縁物質が増加したが 3 箇月後までは規格内であった。その他の項目は 6 箇月まで変化なかった。
光安定性試験	168.4 万 lx・hr、 292.6 W・h/m ²	ラベルなし	—	対照と差がなかった。

長期保存試験及び加速試験では測定項目として性状、確認試験、類縁物質（HPLC、GC）、水分、エンドトキシン、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、採取容量試験及び定量法（HPLC）を実施した。ただし、エンドトキシン、無菌試験及び採取容量試験は開始時、長期保存試験の 12、24 箇月及び加速試験の終了時に測定した。光安定性試験では性状、類縁物質（HPLC、GC）、定量法（HPLC）を実施した。

以上より、本剤は 2～8℃保存で 2 年間品質を保持しうる。

7. 調製法及び溶解後の安定性

〔調製法〕

- ① 本剤は 10 倍量の生理食塩液又は 5%ブドウ糖液に添加し、十分に混和して使用すること。
- ② 本剤は希釈後、安定性が低下するので、室温（約 25℃）で用時調製し、調製から 8 時間以内に投与を終了すること。
- ③ 調製後に混濁又は結晶が認められる場合は使用しないこと。
- ④ ポリカーボネート製の容器・シリンジ等及びポリエーテルスルホン製のシリンジフィルターは使用しないこと。

なお、調製は無菌条件下で実施すること。また、必ず希釈する液にブスルフェクスを加えることとし、ブスルフェクスを空の点滴バックにいった後に希釈液を加えるという操作は絶対に行わないこと。

〔溶解後の安定性〕

本剤を 10 倍量の生理食塩液又は 5%ブドウ糖液で希釈して、エチレン—酢酸ビニル共重合体製輸液容器に 25℃/60%RH の条件下で 4 時間、6 時間、12 時間保存した後、ブスルファン含量を測定した。

6 時間、12 時間保存については、更にポリブタジエン製点滴セットにて 2 時間かけて滴下排出（希釈調製後 8 時間、14 時間）してブスルファン含量を HPLC にて測定した。

結果： 希釈調製後 8 時間を超えると（12 時間保存及び 14 時間後の滴下においては）、10%以上の含量低下が認められた。

このため、本剤は調製から 8 時間以内に投与を終了する必要があると考えられる。

〔溶解後の安定性（希釈調製後 4、6、8 時間）〕

希釈液・容量-サンプル番号	ブスルファン含量 (%)			
	0 時間*	4 時間	6 時間	8 時間
ブドウ糖液 49.5mL-1	100%	94.18	96.83	93.10
ブドウ糖液 49.5mL-2	100%	94.69	98.61	97.39
ブドウ糖液 49.5mL-3	100%	93.13	96.90	95.46
ブドウ糖液 154mL-1	100%	90.66	96.45	90.94
ブドウ糖液 154mL-2	100%	91.74	98.26	92.54
ブドウ糖液 154mL-3	100%	91.08	98.12	93.37
生理食塩液 49.5mL-1	100%	96.22	95.03	94.84
生理食塩液 49.5mL-2	100%	97.18	97.96	97.67
生理食塩液 49.5mL-3	100%	96.72	96.55	94.30
生理食塩液 154mL-1	100%	99.77	100.45	93.54
生理食塩液 154mL-2	100%	96.09	97.54	94.03
生理食塩液 154mL-3	100%	100.69	99.11	98.58

* 0 時間を 100%とした

〔溶解後の安定性（希釈調製後 12、14 時間）〕

希釈液・容量-サンプル番号	ブスルファン含量 (%)		
	0 時間*	12 時間	14 時間
ブドウ糖液 49.5mL-1	100%	84.27	83.04
ブドウ糖液 49.5mL-2	100%	86.10	85.50
ブドウ糖液 49.5mL-3	100%	79.21	79.28
ブドウ糖液 154mL-1	100%	83.64	84.03
ブドウ糖液 154mL-2	100%	81.09	82.89
ブドウ糖液 154mL-3	100%	50.66	49.39
生理食塩液 49.5mL-1	100%	72.92	71.44
生理食塩液 49.5mL-2	100%	89.94	88.08
生理食塩液 49.5mL-3	100%	77.83	76.62
生理食塩液 154mL-1	100%	80.08	80.05
生理食塩液 154mL-2	100%	83.43	83.93
生理食塩液 154mL-3	100%	84.45	84.78

* 0 時間を 100%とした

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤の投与に際し、他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。

9. 溶出性

液体クロマトグラフ法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、コネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

(2) 包装

ブスルフェクス点滴静注用 60mg 1 バイアル (10mL)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 同種造血幹細胞移植の前治療
- 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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈同種造血幹細胞移植の前治療、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〉

他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人には A 法又は B 法、小児には C 法及び D 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療〉

他の抗悪性腫瘍薬との併用において、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	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。			
	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。			
小児	C 法：ブスルファンとして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。			
	D 法：ブスルファンとして以下の体重別の投与量を 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。			
		実体重	本剤投与量 [mg/kg]	
			C 法	D 法
		9kg 未満	1.0	4.0
		9kg 以上 16kg 未満	1.2	4.8
		16kg 以上 23kg 以下	1.1	4.4
	23kg 超 34kg 以下	0.95	3.8	
	34kg 超	0.8	3.2	

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

A 法及び C 法：「V. 5. (7)その他」の項参照

B 法：公知申請に基づき設定⁴⁾。

D 法：公知申請に基づき設定⁵⁾。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。

(解説)

肥満の患者では、実体重に基づき算出した場合、投与量が過多になるおそれがあるため設定した。

〈同種造血幹細胞移植の前治療、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〉

7.2 シクロホスファミド、メルファラン又はフルダラビ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。[17.1.1-17.1.3 参照]

(解説)

シクロホスファミド、メルファラン又はフルダラビン以外の抗悪性腫瘍薬との併用による本剤の有効性及び安全性は確認していないため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

造血幹細胞移植施行予定の血液悪性腫瘍患者を対象に、本剤を投与(0.08、0.20、0.40 及び 0.80mg/kg)したとき、有害事象は 100% (15/15 例) に認められ、主なものは顆粒球減少症、白血球減少症、血小板減少症、嘔気、嘔吐であった。重篤な有害事象は 100% (15/15 例) に認められ、主なものは顆粒球減少症、白血球減少症、血小板減少症であった。本剤投与による有害事象のために試験を中止した例はなく、認められた有害事象はいずれも造血幹細胞移植時に予測されるものであった。また、本剤に関連すると判断された死亡例はなかった⁶⁾。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容)

《使用成績調査》

本剤使用患者の背景情報、使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を把握するとともに、未知の副作用、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を検出、把握することを目的として、2006年11月から2009年5月まで全例調査方式にて使用成績調査を実施し、711例の調査票を収集した。

【結果】

<安全性>

安全性解析対象症例 711 例において 634 例 3396 件の副作用が報告された(副作用・感染症発現率 89.17% (634 例/711 例))。主な副作用は食欲減退(482 例、67.79%)、悪心(410 例、57.67%)、口内炎(403 例、56.68%)、倦怠感(392 例、55.13%)、下痢(335 例、47.12%)、嘔吐(272 例、38.26%)、肝機能異常(66 例、9.28%)、発熱性好中球減少症(58 例、8.16%)、静脈閉塞性肝疾患(VOD)(49 例、6.89%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(γ -GTP)増加(46 例、6.47%)であり、承認時の副作用・感染症発現状況と比較して特に問題となる傾向は認められなかった。

<有効性>

(骨髄抑制)

有効性解析対象症例 710 例より本剤投与開始時点で既に骨髄抑制状態であった症例を除いた症

例を骨髄抑制解析対象症例とした骨髄抑制達成率（骨髄抑制達成症例数/骨髄抑制解析対象症例数）は、好中球 99.82%（548 例/549 例）、リンパ球 97.50%（584 例/599 例）、血小板 94.41%（557 例/590 例）であり、好中球、リンパ球、血小板の骨髄抑制のいずれかが達成された率は 99.40%（662 例/666 例）であった。

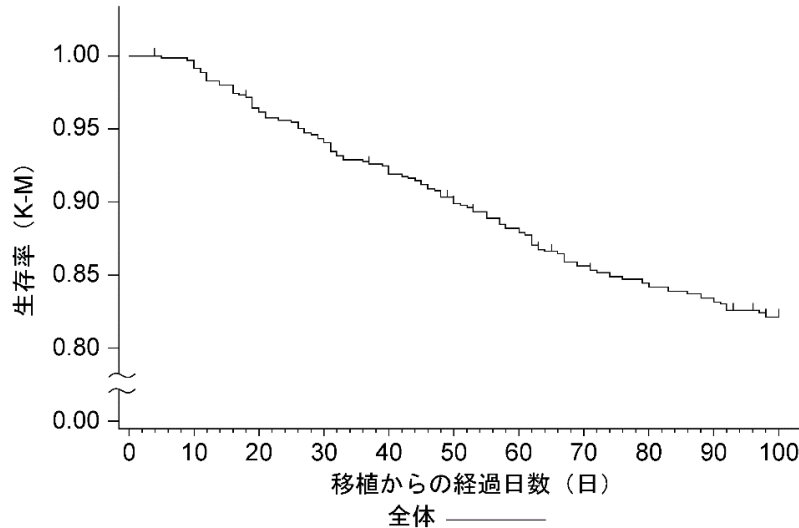
（生着）

移植未実施の 3 例及び生着達成確認前に転院した 1 例を除いた生着解析対象症例 706 例の生着達成率（生着達成症例数/生着解析対象症例数）は 90.37%（638 例/706 例）であった。

（生存）

移植未実施の 3 例を除いた生存解析対象症例 707 例の移植後 100 日時点での生存率は 82.16%（Kaplan-Meier 推定）であった。

〔生存解析対象症例の Kaplan-Meier 生存時間曲線〕

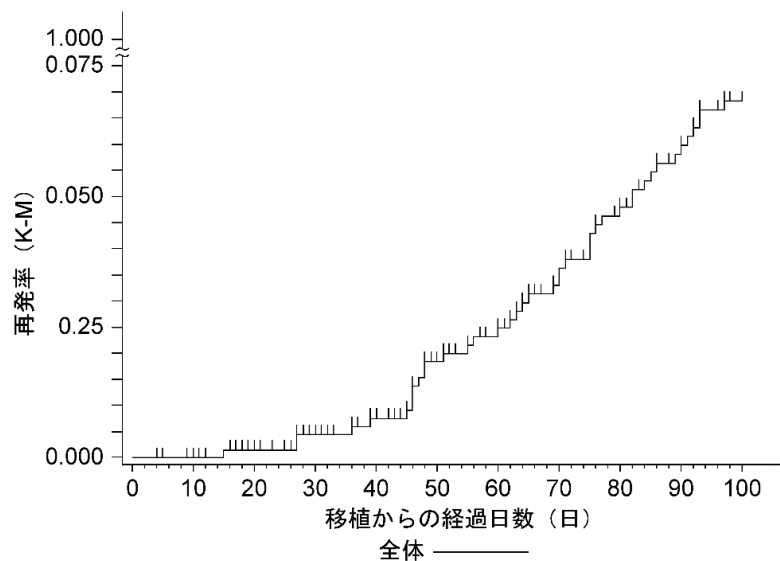


検討要因	症例数	移植後 100 日		
		生存率	95%信頼区間	観察症例数
全体	707	82.16%	79.33-85.00%	568

（再発）

移植未実施の 3 例を除いた再発解析対象症例 707 例の移植後 100 日時点の再発率は 6.83%（Kaplan-Meier 推定）であった。

〔再発解析対象症例の Kaplan-Meier 再発時間曲線〕

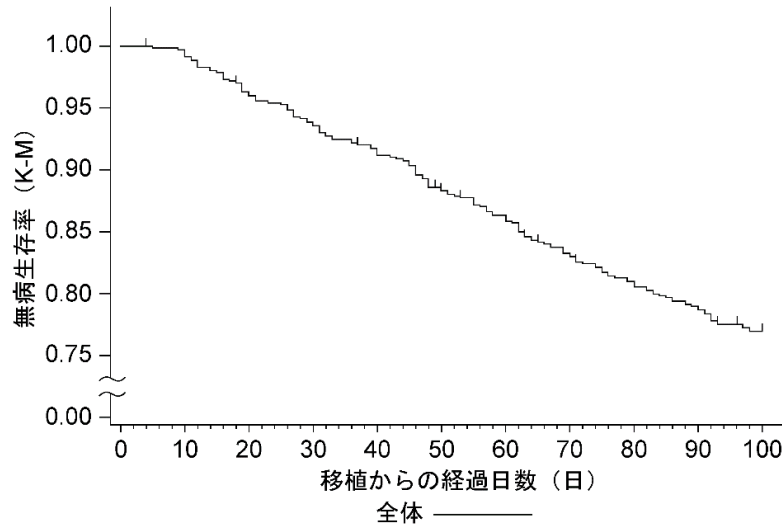


検討要因	症例数	移植後 100 日		
		再発率	95%信頼区間	観察症例数
全体	707	6.83%	8.82-4.83%	541

(無病生存)

移植未実施の 3 例を除いた無病生存解析対象症例 707 例の移植後 100 日時点の無病生存率は 76.97% (Kaplan-Meier 推定) であった。

【無病生存解析対象症例の Kaplan-Meier 無病生存時間曲線】



検討要因	症例数	移植後 100 日		
		無病生存率	95%信頼区間	観察症例数
全体	707	76.97%	73.85-80.09%	532

《製造販売後臨床試験》

【小児悪性腫瘍等に対する造血幹細胞移植に、前治療薬としてブスルフェクスを投与した際の薬物動態、有効性及び安全性の検討】

試験の目的	小児悪性腫瘍等に対する造血幹細胞移植に、前治療薬としてブスルフェクスを投与した際の薬物動態 (薬物動態パラメータ及び目標血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)の達成割合)、有効性及び安全性 (骨髄抑制、生着、有害事象など) を評価した。また、副次的に AUC と有効性及び安全性の関係を検討した。
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検、投与期間：4 日間 用法・用量：ブスルフェクスとして以下の体重別の投与量を 6 時間毎に 1 日 4 回投与する。 実体重 9kg 未満：1.0mg/kg、9kg 以上 16kg 未満：1.2mg/kg、16kg 以上 23kg 以下：1.1mg/kg、23kg 超 34kg 以下：0.95 mg/kg、34kg 超：0.8mg/kg
対象	安全性解析対象症例数：25 例 (同種移植：23 例、自家移植：2 例) 有効性解析対象症例数：25 例 (同種移植：23 例、自家移植：2 例)

【結果】

<安全性>

同種移植において、23 例 313 件の副作用が認められた。最も多く発現した副作用は、嘔吐 22 例 (95.7%) であり、その他、同種移植 23 例のうち 50%以上に発現した副作用は、発熱性好中球減少症 19 例 (82.6%)、肝機能異常 13 例 (56.5%)、下痢 12 例 (52.2%) であった。

自家移植において、2 例 47 件の副作用が認められた。発現した副作用は、悪心、発熱性好中球減少症、肝機能異常、食欲不振が各 2 例 (100%) であった。

薬物動態 (血中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC)) と安全性 (静脈閉塞性肝疾患/類洞閉塞症候群 (VOD/SOS) 発現) の関係について、「VOD/SOS」を発現した 4 例の AUC は、それぞれ 1585、1000、1200 及び 1051 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ であった。AUC が 1500 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ 超であったが「VOD/SOS」を発現しなかった 3 例の AUC は、それぞれ 1853、1905 及び 1875 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ であり、いずれも「VOD/SOS」を発現した症例に比べて高値であった。本試験結果から、AUC が 1500 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ 超であることと「VOD/SOS」の発現割合に明らかな関連は認められなかった。

<有効性>

(骨髄抑制)

同種移植 23 例、自家移植 2 例の全例で骨髄抑制が認められた。

好中球減少及びリンパ球減少が同種移植 23 例、自家移植 2 例の全例で認められ、血小板減少が同

種移植 23 例中 14 例 (60.9%)、自家移植 2 例の全例で認められた。

(生着 (造血回復))

同種移植 23 例中 20 例 (87.0%) で生着が認められた。生着までの移植後日数の中央値 (範囲) は 17.5 日 (12~39 日) であった。Kaplan-Meier 法による Day100 時点の生着率 (95%信頼区間) は 89.6% (76.3~100.0%) であった。

自家移植 2 例では Day11 及び Day12 に造血回復が認められた。

〔生着 (造血回復)〕

生着(造血回復)評価	同種 n=23	自家 n=2
生着 (造血回復) した被験者数	20	2
生着 (造血回復) 率 % (Crude)	87.0	100.0
% (95% C.I.) at day100 (K-M)	89.6 (76.3~100.0)	100.0 (100.0~100.0)
生着 (造血回復) までの移植後日数 中央値 (範囲) (Crude)	17.5 (12~39)	11.5 (11~12)
50 %到達日 (範囲*) (K-M)	19 (12~202+)	12 (11~12)

* : 打ち切りの場合は「+」を付記

(移植 100 日後 (Day100) の生存)

同種移植 23 例の移植 100 日後の生存率は 91.3% (21 例) であった。「死亡」までの移植後日数の中央値 (範囲) は 39.5 日 (32~47 日) であった。Kaplan-Meier 法による Day100 時点の生存率 (95%信頼区間) は 91.1% (79.3~100.0%) であった。

自家移植 2 例中 1 例が Day93 に「死亡」した。

〔生存〕

生存評価	同種 n=23	自家 n=2
死亡した被験者数	2	1
生存率 % (Crude)	91.3	50.0
% (95% C.I.) at day100 (K-M)	91.1 (79.3~100.0)	50.0 (0.0~100.0)
死亡までの移植後日数 中央値 (範囲) (Crude)	39.5 (32~47)	93.0 (93~93)
50 %到達日 (範囲*) (K-M)	— (32~224+)	— (93~115+)

* : 打ち切りの場合は「+」を付記

(再発/原疾患の悪化)

再発は同種移植の 15 例で評価し、原疾患の悪化は同種移植の 8 例及び自家移植の 2 例で評価した結果、Day100 までに再発及び原疾患の悪化は認められなかった。

(無病生存)

同種移植 23 例中 2 例が「死亡」したが、疾患が発現した被験者は認められなかったため、無病生存率は 91.3% であった。「死亡」までの移植後日数の中央値 (範囲) は 39.5 日 (32~47 日) であった。Kaplan-Meier 法による Day100 時点の無病生存率 (95%信頼区間) は 91.1% (79.3~100.0%) であった。

自家移植 2 例中 1 例が Day93 に「死亡」したが、他の 1 例に疾患は発現しなかった。

〔無病生存〕

無病生存評価	同種 n=23	自家 n=2
疾患が発現又は死亡した被験者数	2	1
無病生存率 % (Crude)	91.3	50.0
% (95% C.I.) at day100 (K-M)	91.1 (79.3~100.0)	50.0 (0.0~100.0)
発現までの移植後日数 中央値 (範囲) (Crude)	39.5 (32~47)	93.0 (93~93)
50 %到達日 (範囲*) (K-M)	— (32~224+)	— (93~115+)

* : 打ち切りの場合は「+」を付記

(無事象生存)

同種移植 23 例中 4 例で事象が発生したため、無事象生存率は 82.6%であった。事象発生までの移植後日数の中央値（範囲）は 33.5 日（23～47 日）であった。Kaplan-Meier 法による Day100 時点の無事象生存率（95%信頼区間）は 82.6%（67.1～98.1%）であった。

自家移植 2 例中 1 例が Day93 に「死亡」したが、他の 1 例に事象は発生しなかった。

〔無事象生存〕

無事象生存評価	同種 n=23	自家 n=2
事象が発生した被験者数	4	1
無事象生存率 % (Crude)	82.6	50.0
% (95% C.I.) at day100 (K-M)	82.6 (67.1～98.1)	50.0 (0.0～100.0)
事象発生までの移植後日数		
中央値 (範囲) (Crude)	33.5 (23～47)	93.0 (93～93)
50%到達日 (範囲*) (K-M)	— (23～224+)	— (93～115+)

*：打ち切りの場合は「+」を付記

(移植関連死)

同種移植 23 例中 2 例が「血栓性微小血管症 (TMA)」及び「ブドウ球菌性敗血症」で死亡し、いずれも移植関連死であったことから、移植関連生存率は 91.3%であった。移植関連死までの移植後日数の中央値（範囲）は 39.5 日（32～47 日）であった。Kaplan-Meier 法による Day100 時点の移植関連生存率（95%信頼区間）は 91.1%（79.3～100%）であった。

自家移植 2 例中 1 例が Day93 に「肺出血」で死亡し、移植関連死であった。

〔移植関連死〕

移植関連死評価	同種 n=23	自家 n=2
移植関連死した被験者数	2	1
移植関連生存率 % (Crude)	91.3	50.0
% (95% C.I.) at day100 (K-M)	91.1 (79.3～100.0)	50.0 (0.0～100.0)
移植関連死までの移植後日数		
中央値 (範囲) (Crude)	39.5 (32～47)	93.0 (93～93)
50%到達日 (範囲*) (K-M)	— (32～224+)	— (93～115+)

*：打ち切りの場合は「+」を付記

薬物動態 (AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積) と有効性 (生着不全) の関係について、生着不全の発現割合が高くなるとされている AUC が $900 \mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ 未満^{7,8,9)} を指標に検討した。生着が確認できなかった 3 例のうち 1 例は、生着を確認する前に死亡したため、生着不全が確認された症例は 2 例であった。2 例の AUC は、それぞれ 1051 及び $1500 \mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ であり、いずれも $900 \mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ 以上であった。一方、AUC が $900 \mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ 未満であった他の 2 例では生着不全が認められていないことから、本試験では、AUC が $900 \mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ 未満であることと生着不全の発現割合に明らかな関連は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

以下の承認条件が付された。

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

承認条件に基づき、使用された全症例を対象に使用成績調査を実施した(使用成績調査結果は上記「1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容)」の項参照)。

(7) その他

1) 患者背景

① 国内臨床試験及び成人を対象とした海外臨床試験 (A法: 1日4回投与)^{10,11)}

造血器腫瘍を対象に、国内 (18歳未満の急性骨髄性白血病患者3名を含む) 及び成人を対象として海外で実施した第II相試験の患者背景は以下のとおりである。これらの臨床試験は、前治療として本剤 0.8 mg/kg を6時間ごとに1日4回、連日4日間 (Day-7~Day-4) 静脈内投与を行い、その後シクロホスファミド 60 mg/kg を1日1回、連日2日間 (Day-3~Day-2) 投与する BU/CY2 レジメンを用いて実施した。国内臨床試験では29名 (同種移植27名、自家移植2名)、海外臨床試験は103名 (同種移植61名、自家移植42名) で本剤の有効性と安全性が評価された。瘻管を予防する目的で、すべての患者にフェニトインが投与された。

〔国内臨床試験及び成人を対象とした海外臨床試験の患者背景〕

項目	国内臨床試験		海外臨床試験		
	同種	自家	同種	自家	
	合計(%)	27 (100.0)	2 (100.0)	61 (100.0)	42 (100.0)
原疾患例	急性白血病	16 (59.3)	1 (50.0)	26 (42.6)	7 (16.7)
	慢性骨髄性白血病	5 (18.5)	0 (0.0)	17 (27.9)	0 (0.0)
	悪性リンパ腫	3 (11.1)	1 (50.0)	9 (14.8)	35 (83.3)
	骨髄異形成症候群	3 (11.1)	0 (0.0)	9 (14.8)	0 (0.0)
性別	男	18 (66.7)	2 (100.0)	36 (59.0)	24 (57.1)
	女	9 (33.3)	0 (0.0)	25 (41.0)	18 (42.9)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	32.5±13.0	49.0±1.4	39.3±10.4	37.7±12.9
	中央値	30.0	49.0	37.0	34.0
	(min-max)	(7~53)	(48~50)	(20~63)	(18~60)
身長 (cm)	平均値±標準偏差	164.68±12.88	168.40±1.98	172.58±10.02	170.42±9.44
	中央値	165.40	168.40	173.00	169.25
	(min-max)	(111.0~180.0)	(167.0~169.8)	(149.0~198.0)	(148.0~190.0)
体重 (kg)	平均値±標準偏差	61.33±13.89	71.30±9.48	77.85±17.58	82.00±20.23
	中央値	64.00	71.30	77.00	79.00
	(min-max)	(17.8~83.3)	(64.6~78.0)	(40.9~114.0)	(40.9~122.1)
前治療 (化学療法)	無	2 (7.4)	0 (0.0)	5 (8.2)	0 (0.0)
	有	25 (92.6)	2 (100.0)	56 (91.8)	42 (100.0)
前治療 (放射線療法)	無	25 (92.6)	2 (100.0)	41 (67.2)	24 (57.1)
	有	2 (7.4)	0 (0.0)	20 (32.8)	18 (42.9)
移植歴	無	27 (100.0)	2 (100.0)	53 (86.9)	39 (92.9)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (13.1)	3 (7.1)
移植源※	骨髄移植	17 (63.0)	0 (0.0)	27 (44.3)	4 (9.5)
	末梢血幹細胞移植	10 (37.0)	2 (100.0)	34 (55.7)	35 (83.3)

※骨髄細胞と末梢血幹細胞を双方実施した自家移植の3例は除外する。

② 成人を対象とした海外臨床試験 (A法: 1日4回投与、B法: 1日1回投与) (公知申請に基づく承認)¹²⁾

造血器腫瘍患者に、同種造血幹細胞移植の前治療として、1日4回 (A法) 又は1日1回 (B法) 静脈内投与したときの患者背景は以下のとおりである。

〔成人を対象とした海外臨床試験の患者背景〕

原疾患	A法	B法
合計 (%)	30 (100)	30 (100)
急性骨髄性白血病	16 (53.3)	19 (63.3)
急性リンパ性白血病	3 (10.0)	3 (10.0)
慢性骨髄性白血病	5 (16.7)	3 (10.0)
骨髄異形成症候群	3 (10.0)	5 (16.7)
その他	3 (10.0)	0 (0.0)

③ 国内臨床試験（A法：1日4回投与）（本剤においては公知申請に基づく承認）¹³⁾

16歳以上の悪性リンパ腫患者10例を対象に、自家造血幹細胞移植の前治療として、本剤とチオテパを静脈内投与し、国内で実施した第I相試験の患者背景は、以下のとおりである。本剤は、造血幹細胞移植予定日の8日前（HSCT Day-8）、7日前（HSCT Day-7）、6日前（HSCT Day-6）及び5日前（HSCT Day-5）に、0.8 mg/kgを6時間おきに1日4回、2時間かけて静脈内投与し、チオテパは、4日前（HSCT Day-4）及び3日前（HSCT Day-3）に、200 mg/m²（悪性リンパ腫に対する承認用量：5 mg/kg/日）を2時間かけて静脈内投与した。

〔国内臨床試験の患者背景〕

項目	合計(%)	10 (100.0)
年齢 (歳)	中央値 (min-max)	54.5 (35~68)
体重 (kg)	平均値 (min-max)	60.01 (42.9~83.0)
初発/再発	初発	4 (40.0)
	再発	6 (60.0)
移植歴	無	10 (100.0)
	有	0 (0.0)
原疾患	中枢神経系原発悪性リンパ腫	9 (90.0)
	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	1 (10.0)

④ 小児を対象とした海外臨床試験（C法：1日4回投与）¹⁴⁾

小児の試験成績は海外で実施した同種造血幹細胞移植及び自家造血幹細胞移植を対象（年齢0～18歳未満）とした試験のものであり、その患者背景は以下のとおりである。

同種造血幹細胞移植において、本剤の有効成分であるブスルファン 0.8～1.2 mg/kgを点滴静注により6時間毎に計16回、移植施行日（Day 0）のDay-9からDay-6に4日間連日投与し、その後シクロホスファミド 50mg/kgを1日1回、Day-5からDay-2に4日間連日投与した後（BU/CY4レジメン）、Day 0に造血幹細胞が輸注された。自家移植においては、ブスルファン 0.8～1.2mg/kgを点滴静注により6時間毎に計16回、移植施行日（Day 0）のDay-6からDay-3に4日間連日投与し、その後メルファラン 140 mg/m²を1回、Day-1に投与した後（BU/L-PAMレジメン）、Day 0に造血幹細胞が輸注された。抗癌薬としてベンゾジアゼピン系薬剤を使用した。

〔小児を対象とした海外臨床試験の患者背景（原疾患）〕

原疾患	同種	自家
合計 (%)	28 (100)	27 (100)
急性骨髄性白血病	14 (50.0)	—
急性リンパ性白血病	1 (3.6)	—
慢性骨髄性白血病	3 (10.7)	—
骨髄異形成症候群	1 (3.6)	—
鎌状赤血球症	5 (17.9)	—
サラセミア	1 (3.6)	—
Wiskott-Aldrich 症候群	2 (7.1)	—
白血球接着不全症	1 (3.6)	—
神経芽細胞腫	—	24 (88.9)
ユーイング肉腫	—	3 (11.1)

⑤ 小児を対象とした国内臨床試験（C法：1日4回投与、D法：1日1回投与）¹⁵⁾

小児を対象に、国内で実施した同種造血幹細胞移植又は自家造血幹細胞移植の前治療として、1日4回（C法）又は1日1回（D法）静脈内投与したときの患者背景は以下のとおりである。D法では、体重別の投与量を3時間かけて、又は先行研究¹⁶⁾の投与量（総投与量14mg/kg）に基づいて投与した（3.2～4.8 mg/kg/day）。同種造血幹細胞移植のレジメンは、フルダラビン/ブスルファン（4日間）/抗胸腺細胞グロブリンが4例、ブスルファン（4日間）/メルファランが3例、ブスルファン（4日間）/メルファラン/抗胸腺細胞グロブリンが2例、フルダラビン/ブスルファン（2日間）/抗胸腺細胞グロブリンが2例、クロファラビン/ブスルファン（4日間）、フルダラビン/ブスルファン（4日間）/シクロホスファミド/抗胸腺細胞グロブリン、フルダラビン/ブスルファン（2日間）、全身放射線照射/ブスルファン（2日間）/メルファラン、カルボプラチン/エトポシド/フルダラビン/ブスルファン（2日間）がそれぞれ1例であった。自家造血幹細胞移植のレジメンは、ブスルファン（4日間）/メルファランが9例、全身放射線照射/ブスルファン（2日間）/メルファランが2例であった。

〔小児を対象とした国内臨床試験の患者背景〕

		C法	D法
合計(%)		63 (100.0)	27 (100.0)
年齢	中央値 (min-max)	6 y 2 m.o. (0 y 5 m.o.~15 y.o.)	3 y 10 m.o. (1 y 1 m.o.~16 y.o.)
性別	男	21 (33.3)	14 (51.9)
	女	42 (62.7)	13 (48.1)
疾患	同種造血幹細胞移植	34 (54.0)	16 (59.3)
	急性リンパ性白血病	9 (26.5)	3 (18.8)
	急性骨髄性白血病	11 (32.4)	2 (12.5)
	非ホジキンリンパ腫	2 (5.9)	0 (0.0)
	骨髄異形成症候群/骨髄増殖性腫瘍	3 (8.8)	4 (25.0)
	原発性免疫不全症	4 (11.8)	0 (0.0)
	固形腫瘍	5 (14.7)	4 (25.0)
	造血障害	0 (0.0)	3 (18.8)
	自家造血幹細胞移植	29 (46.0)	11 (40.7)
	急性骨髄性白血病	0 (0.0)	1 (9.1)
	固形腫瘍	29 (100.0)	10* (90.9)
移植源	同種造血幹細胞移植	34 (54.0)	16 (59.3)
	骨髄移植	23 (67.6)	6 (37.5)
	末梢血幹細胞移植	2 (5.9)	1 (6.3)
	臍帯血移植	9 (26.5)	9 (56.3)
	自家造血幹細胞移植	29 (46.0)	11 (40.7)
	末梢血幹細胞移植	29 (100.0)	11 (100.0)
MAC/RIC	MAC	57 (90.5)	20 (74.1)
	RIC	6 (9.5)	7 (25.9)
移植歴	1回	45 (71.4)	19 (70.4)
	2回	16 (25.4)	6 (22.2)
	3回	1 (1.6)	2 (7.4)
	4回	1 (1.6)	0 (0.0)

MAC: Myeloablative conditioning、RIC: Reduced intensity conditioning

*神経芽細胞腫6例、髄芽腫3例、悪性ラブドイド腫瘍1例

2) 臨床効果

- ① 国内臨床試験及び成人を対象とした海外臨床試験における臨床効果(A法:1日4回投与)
- ^{10,11)}

〔国内臨床試験成績〕

	同種移植	自家移植
骨髄抑制率	100% (27/27 例)	2 例中 2 例有効
生着率	96.3% (26/27 例)	2 例中 2 例有効
生着までの日数*	14 日 (9~20 日)	11 日 (11~11 日)
100 日生存率**	96.0%	100%

* 造血幹細胞移植後生着までに要した日数の中央値 (範囲)

※ Kaplan-Meier 推定

〔海外臨床試験成績〕

	同種移植	自家移植
骨髄抑制率	100% (61/61 例)	100% (42/42 例)
生着率	98.4% (60/61 例)	100% (42/42 例)
生着までの日数*	13 日 (9~29 日)	10 日 (8~19 日)
100 日生存率**	81.5%	100%

* 造血幹細胞移植後生着までに要した日数の中央値 (範囲)

※ Kaplan-Meier 推定

- ② 成人を対象とした海外臨床試験における臨床効果(A法:1日4回投与、B法:1日1回投与)
-
- (公知申請に基づく承認)

〔海外臨床試験成績〕¹²⁾

投与群	例数	生着率 (%)	生着日数* ³	血小板 2 万/ μ L 以上		再発以外の 2 年死亡率 (%)
				到達率 (%)	到達までの日数* ⁴	
A 法* ¹	30	96.7	14 (10~24)	86.7	26.5 (13~114)	20.8
B 法* ²	30	100	14 (10~29)	86.7	25.5 (13~144)	13.3

*¹ シクロホスファミドとの併用 (40.0%)、フルダラビンリン酸エステル及び抗胸腺細胞グロブリンとの併用 (56.7%)、ブスルファン単剤 (3.3%)*² シクロホスファミドとの併用 (43.3%)、フルダラビンリン酸エステル及び抗胸腺細胞グロブリンとの併用 (53.3%)、ブスルファン単剤 (3.3%)*³ 造血幹細胞移植後生着までに要した日数の中央値 (範囲)*⁴ 血小板 2 万/ μ L 以上に到達するまでの日数の中央値 (範囲)

- ③ 国内臨床試験 (A 法:1日4回投与) (本剤においては公知申請に基づく承認)
- ¹³⁾

〔国内臨床試験成績〕

	自家移植
骨髄抑制率	100% (10/10 例)
生着率	100% (10/10 例)
生着までの日数*	11 日 (10~14 日)
100 日生存率	100.0%

* 造血幹細胞移植後生着までに要した日数の中央値 (範囲)

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象は発現しなかった。

④ 小児を対象とした臨床効果（C法：1日4回投与）¹⁴⁾

〔海外臨床試験成績（小児）〕

	同種移植	自家移植
骨髄抑制率	100% (28/28 例)	100% (27/27 例)
生着率	100% (28/28 例)	100% (27/27 例)
生着日数*	21 日 (12~47 日)	11 日 (10~15 日)
100 日生存率**	100%	100%

* 造血幹細胞移植後生着までに要した日数の中央値（範囲）

※ Kaplan-Meier 推定

また、国内臨床試験において18歳未満の小児について3例が検討されている。本試験での本剤の投与量は、成人及び小児ともに0.8 mg/kg/回での臨床試験成績ではあるが、これらの小児3例の試験成績は以下のとおりであった。

〔国内臨床試験成績（小児）〕

原疾患	体重	移植種	骨髄抑制	生着日数*2	生存日数*4
急性骨髄性白血病	43.2 kg	同種移植	-3 日	13 日	50 日+
急性骨髄性白血病	17.8 kg*1	同種移植	0 日	15 日	100 日+
慢性骨髄性白血病	46.7 kg	同種移植	2 日	-*3	28 日+

*1 当該症例における本剤の投与量は、小児に対する実体重別の承認用法・用量とは異なる。

*2 造血幹細胞移植後生着までに要した日数。

*3 移植後28日時点で生着不全と判断された。

*4 最終観察日を記載した。

〔評価方法〕

骨髄抑制	骨髄抑制は、好中球数<500/mm ³ 、リンパ球数<100/mm ³ 、若しくは血小板数<20,000/mm ³ のいずれかを認めた場合と定義し、2日間連続して認められた際の初日、あるいは血小板輸血を行った日を評価した。
生着	生着日は、骨髄抑制確認後、好中球数が500/mm ³ を超えた日と定義した。

⑤ 小児を対象とした国内臨床効果（C法：1日4回投与、D法：1日1回投与）（公知申請に基づく承認）¹⁵⁾

〔国内臨床試験成績（小児）〕

		C法	D法
生着率	全体	90.5%	84.4%
	同種移植	85.3%	73.7%
	自家移植	96.6%	100.0%
生着までの日数*	全体	16 日	16 日
	同種移植	24 日	28 日
	自家移植	11 日	10 日
100 日粗生存率**	全体	84.0%	92.1%
	同種移植	87.1%	76.2%
	自家移植	93.1%	100.0%
移植後1年累積非再発死亡率	全体	14.5%	3.7%
	同種移植	24%	6.2%
	自家移植	3.4%	0%

* 造血幹細胞移植後生着までに要した日数の中央値

※ Kaplan-Meier 推定

注意：本剤の承認されている効能又は効果は「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、悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療」です。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アルキルスルホネート系アルキル化剤

ブスルファン（経口剤）

ナイトロジェンマスタード系アルキル化剤

ナイトロジェンマスタード-*N*-オキシド塩酸塩、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、ニムスチン塩酸塩、ラニムスチン、チオテパ、カルボコン、ダカルバジン、プロカルバジン塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用機序

ブスルファンを含むアルキル化剤は細胞内に取り込まれた後に、アルキル化によって DNA や蛋白の間に架橋を形成し、細胞分裂を阻害する。ブスルファンはスルホン酸エステルとして 2 つのアルキル基 ($R-CH_2^+$) が生体内でアルキル化作用を示す。核酸より細胞内の蛋白の SH 基に強く反応するとされている¹⁷⁾。

2) 骨髄抑制作用

① BALB/c 系マウスへのブスルファン投与により、末梢血中の好中球、リンパ球、赤血球及び血小板の減少、並びに骨髄中の顆粒球-マクロファージ系及び赤芽球系の造血前駆細胞の減少が認められた¹⁸⁾。

② CAF1 マウスへのブスルファン投与により、未分化な造血細胞である脾コロニー形成細胞 (CFU-S) の減少が認められた¹⁹⁾。

③ ビーグルイヌへのブスルフェクス及びブスルファンの投与により、白血球、血小板及び網状赤血球の減少が認められた。

3) 抗腫瘍作用

① 7 種類のヒト腫瘍細胞株に対して、ブスルファンは *in vitro* 増殖阻害を示した^{20~23)}。

② TNB9 細胞（ヒト神経芽腫由来細胞株）移植ヌードマウスに対して、ブスルファンは抗腫瘍作用を示した²⁴⁾。

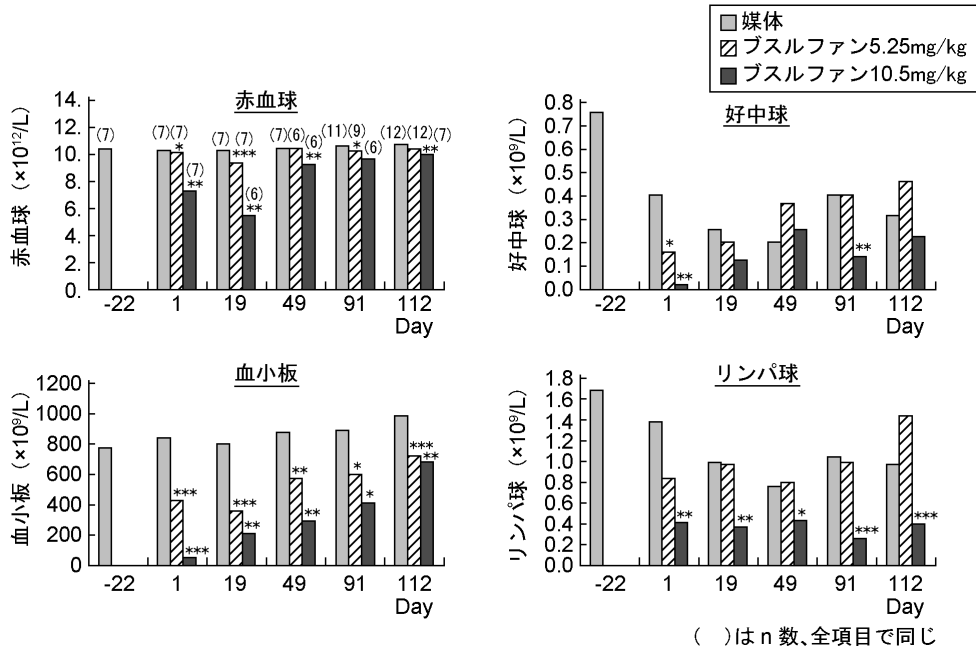
③ 急性リンパ性白血病患者腫瘍移植 NOD/SCID マウスに対して、ブスルファンは抗腫瘍作用を示した²⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

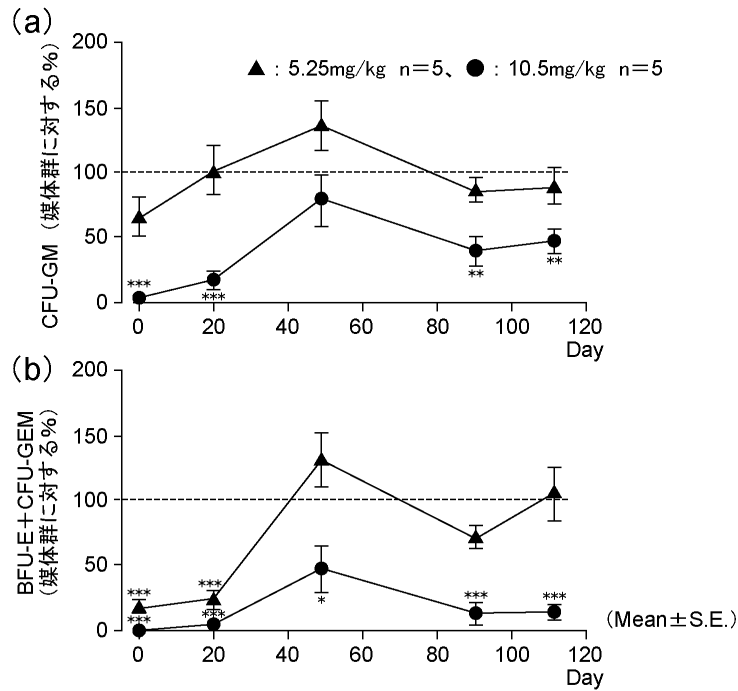
1) 骨髄抑制作用

ブスルファンの骨髄抑制作用を、マウスへのブスルファンの反復腹腔内投与、並びにビーグルイヌに対するブスルフェクスの反復静脈内投与及びブスルファンの反復経口投与により検討した。

① BALB/c 系マウスに対し、媒体（アセトン溶液）又は 5.25 及び 10.5 mg/kg のブスルファンを、腹腔内に反復投与（-23 日～-1 日に 8 回投与）することにより、末梢血中の好中球、リンパ球、赤血球及び血小板の減少が、また、骨髄中で顆粒球-マクロファージ系及び赤芽球系の造血前駆細胞 (CFU-GM、BFU-E+CFU-GEM) の減少が認められた¹⁸⁾。これらの血球及び骨髄造血前駆細胞の減少は高用量群で顕著であった。



[ブスルファン投与による各血球の減少]



*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 媒体群と比較して統計学的(Student's t 検定)に有意差あり

[ブスルファン投与による骨髄中顆粒球—マクロファージ系及び赤芽球系の造血前駆細胞の減少]

- ② CAF1 マウスに対し、媒体（アセトン溶液）又は 20 mg/kg のブスルファンを 2 週間間隔で 4 回、腹腔内に投与した。未分化な造血細胞である脾コロニー形成細胞（CFU-S）は、ブスルファンの最終投与直後に媒体群と比較して 12%まで減少し、その後、試験終了時点の 52 週まで減少は継続した¹⁹⁾。

最終投与後の期間（週）	媒体群と比較した CFU-S（%）
0	12±1.5
15	21±1.8
25	57±3.7
36	36±2.6
48	42±3.7
52	21±1.8

（平均±標準誤差、n=15）

- ③ ビーグルイヌに対して、1 mg/kg のブスルフェクスの反復静脈内持続投与と 1 mg/kg のブスルファンの反復経口投与を、1 日 4 回 4 日間行い比較したところ、白血球、血小板及び網状赤血球の減少は同程度であった。

投与経路	経口	静脈内
投与量	1 mg/kg/回（ブスルファン）	1 mg/kg/回（ブスルフェクス）
白血球 ^a	-52（5.4/11.2；Day 17）	-24（8.5/11.2；Day 17）
血小板 ^a	-89（42/392；Day 17）	-87（52/392；Day 17）
網状赤血球 ^a	-68（0.008/0.025；Day 10）	-88（0.003/0.025；Day 10）

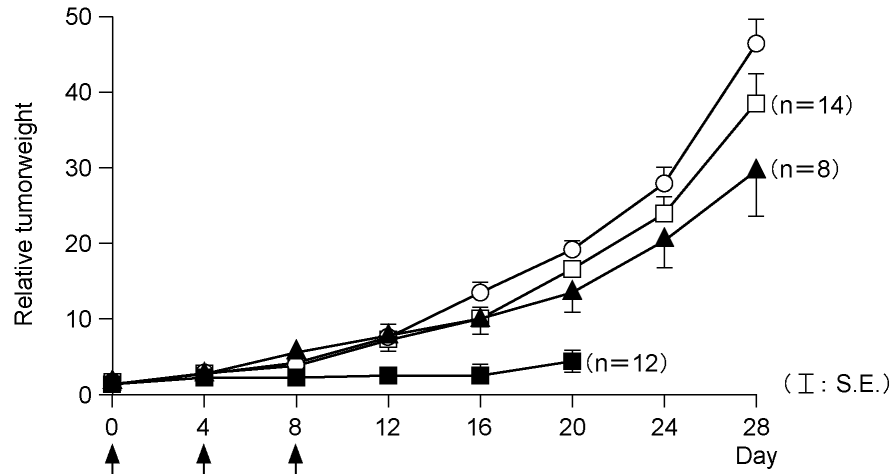
a：各数値は、生理食塩液投与群に対する変化率（%）

（）：投与群の測定値/生理食塩液群の測定値及び測定日（測定値の単位は白血球と血小板が $10^3/\mu\text{L}$ 、網状赤血球は $10^6/\mu\text{L}$ ）

2) 抗腫瘍作用

ブスルファンの抗腫瘍作用を、*in vitro* におけるヒト腫瘍細胞株の増殖阻害とヒト神経芽腫瘍細胞移植モデル及びヒト急性リンパ性白血病細胞移植モデルを用いて検討した。

- ① K562（ヒト慢性骨髄性白血病由来細胞株^{20,22)}、HL-60（ヒト前骨髄球性白血病由来細胞株²²⁾、WIL2-NS（ヒト B 細胞リンパ芽球腫由来細胞株²¹⁾、Raji（ヒト Burkitt リンパ腫由来細胞株²³⁾、BE（ヒト結腸腺癌由来細胞株²²⁾、HT-29（ヒト結腸腺癌由来細胞株²²⁾ 及び SCC-25（ヒト舌扁平癌由来細胞株²³⁾ の 7 種類のヒト腫瘍細胞株に対する、ブスルファンの *in vitro* 増殖阻害が認められた。
- ② ノードマウスに TNB9 細胞（ヒト神経芽腫由来細胞株）を皮下移植後、20 及び 42 mg/kg のブスルファンを腹腔内に Day 0、4 及び 8 に投与し、また同一のスケジュールで 45 mg/kg を経口投与した。Day 28 までの腫瘍重量を測定した結果、ブスルファンを投与しない対照群と比較し、すべての投与群で腫瘍重量の増大の抑制が認められた。対照群に対する腫瘍増殖抑制率は、20 及び 42 mg/kg の反復腹腔内投与群で、それぞれ最大 36.4 及び 81.7%、45mg/kg の反復経口投与群は最大 26.7%であった²⁴⁾。



■: 腹腔内投与 42mg/kg、▲: 腹腔内投与 20mg/kg、□: 経口投与 45mg/kg、○: 対照群
 ↑: ブスルファン投与日

- ③ NOD/SCID マウスに 3 種類の急性リンパ性白血病患者の腫瘍を移植後（急性前 B 細胞白血病・急性 T 細胞白血病；皮下移植、急性 B 細胞白血病；静脈内移植）、ブスルファンを 3 日間反復腹腔内投与した。対照群の生理食塩液を投与した腫瘍移植マウスと比較した結果、急性前 B 細胞白血病患者腫瘍（10mg/kg 投与）及び急性 T 細胞白血病患者腫瘍（10 及び 20 mg/kg 投与）を皮下移植したマウスでは、腫瘍体積の減少や腫瘍体積の増加遅延が認められた。また、急性 B 細胞白血病患者腫瘍移植マウスでは、10 及び 20 mg/kg のブスルファン投与で有意な生存日数の延長が認められた。なお、ブスルファンの作用は、20 mg/kg 投与群でより強く認められた²⁵⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

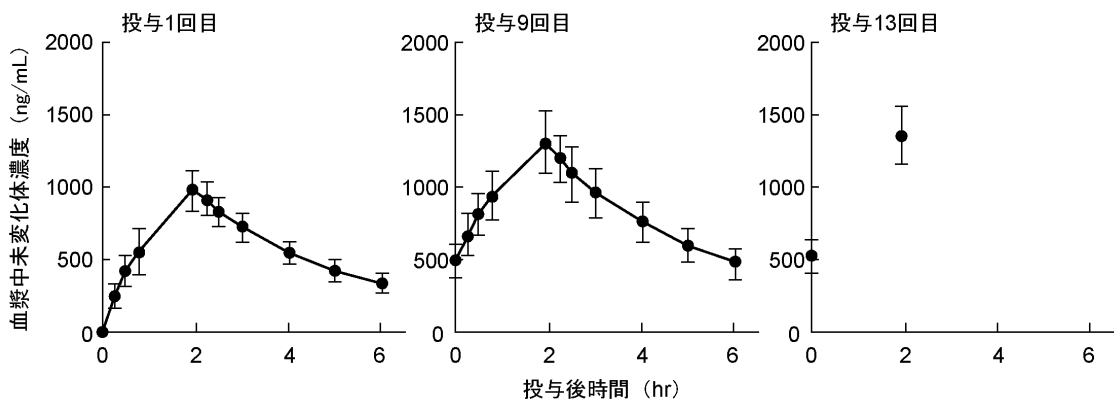
1日4回投与：投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）として900～1500 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$

1日1回投与：投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）として3600～6000 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ ^{26～29)}

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 国内臨床試験（A法：1日4回投与）

同種又は自家造血幹細胞移植予定の悪性腫瘍あるいは遺伝性疾患などの患者にブスルフェクスを1回0.8mg/kgの用量で6時間毎に1日4回、4日間静脈内2時間持続投与したときの血漿中未変化体（ブスルファン）濃度をガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）法にて測定した。血漿中未変化体濃度は、投与時間の経過とともに上昇し、投与終了直前でC_{max}が観察され、投与終了後速やかに減少した。また、投与9回目と投与13回目のピーク及びトラフの血漿中未変化体濃度を比較した結果、ほぼ一致した値を示していることから、投与9回目には定常状態に到達していることが示された¹⁰⁾。



〔血漿中未変化体濃度推移（平均値±標準偏差）〕

〔未変化体の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）〕

投与回数	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC* ¹ ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$)	CL/ABW* ² (mL/min/kg)	V _z /ABW (L/kg)
1回目	29	994±123	2.66±0.40	1171±220	2.66±0.44	0.60±0.05
9回目	28* ³	1311±192	2.86±0.38	1242±206	2.46±0.37	0.60±0.07

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

*2 ABWは実体重を示す。

*3 投与9回目のC_{max}については29例である。

2) 海外臨床試験（A法：1日4回投与、B法：1日1回投与）（公知申請に基づく承認）

造血器腫瘍患者に、同種造血幹細胞移植の前治療として、1日4回（A法）又は1日1回（B法）静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりである¹²⁾。

〔ブスルファンの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）〕

投与群	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{day}$)	CL (mL/min/kg)
A法	30	1064.6±147.2	2.75±0.22	6058.0±1091.9	2.05±0.36
B法	30	4217.6±700.1	2.83±0.21	6475.5±1099.4	1.90±0.31

3) 小児を対象とした海外試験 (C法: 1日4回投与)

悪性腫瘍又は非悪性腫瘍患者に、ブスルフェクスを1回0.8~1.2 mg/kgの用量で6時間毎に1日4回、4日間静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度を用いて算出した薬物動態パラメータは以下のとおりである。反復投与による薬物動態の変動はみられなかった³⁰⁾。

〔未変化体の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)〕

体重	投与量 mg/kg	被験 者数	投与回数	t _{1/2} (hr)	AUC (μmol·min/L)	CL/ABW* ¹ (mL/min/kg)	V _z /ABW* ² (L/kg)
体重<9kg	1.0	8	1回目	2.08±0.242	1132±263	3.74±0.734	0.68±0.182
			9回目	2.36±0.357	1270±253	3.30±0.559	0.68±0.182
			13回目	2.35±0.263	1292±375	3.33±0.742	0.68±0.182
9kg≦体重 <16kg	1.2	14	1回目	1.98±0.284	1152±176	4.31±0.693	0.73±0.079
			9回目	2.18±0.300	1269±204	3.92±0.658	0.73±0.079
			13回目	2.19±0.409	1277±248	3.93±0.744	0.73±0.079
16kg≦体重 ≦23kg	1.1	14	1回目	2.27±0.277	1171±177	3.89±0.524	0.76±0.066
			9回目	2.46±0.385	1273±234	3.61±0.597	0.76±0.066
			13回目	2.51±0.426	1301±272	3.56±0.627	0.76±0.066
23kg<体重 ≦34kg	0.95	6	1回目	2.27±0.246	1110±64	3.42±0.108	0.67±0.069
			9回目	2.52±0.291	1230±97	3.09±0.170	0.67±0.069
			13回目	2.61±0.234	1281±104	2.97±0.201	0.67±0.069
体重>34kg	0.8	13	1回目	2.67±0.401	1213±178	2.73±0.398	0.62±0.053
			9回目	2.93±0.513	1323±177	2.49±0.298	0.62±0.053
			13回目	2.95±0.508	1338±215	2.49±0.377	0.62±0.053

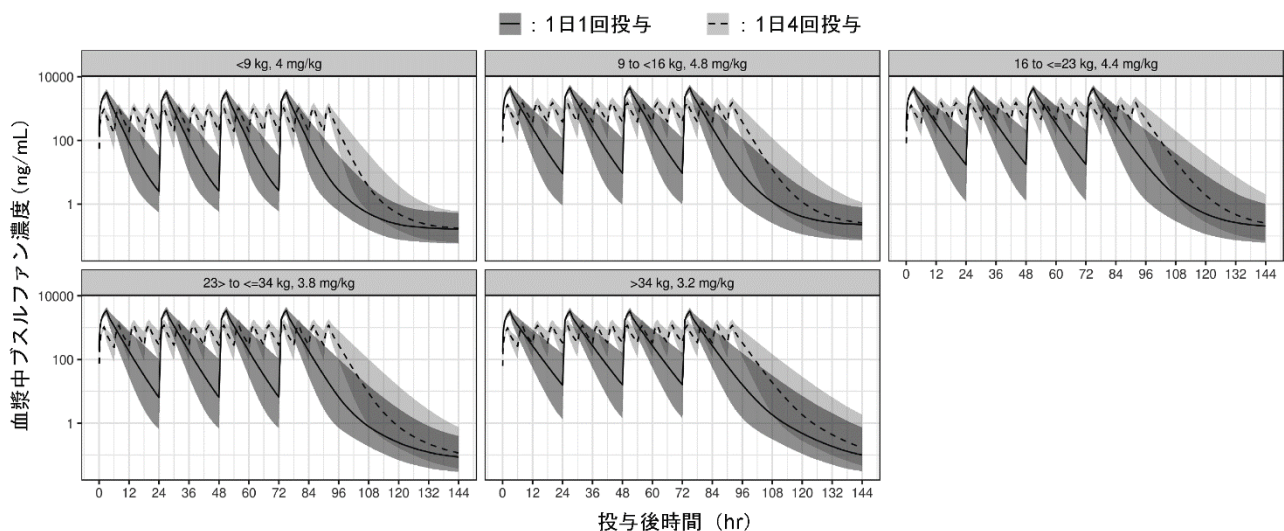
母集団薬物動態解析で得られた推定値を示した。

* 1 ABWは実体重を示す。

* 2 母集団薬物動態解析時に時期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回数値を示した。

4) 日本人小児 (生理学的薬物速度論モデルを用いた推定) (C法: 1日4回投与、D法: 1日1回投与) (D法: 公知申請に基づく承認)

Diestelhorstら^{31,32)}の報告を基に作成した生理学的薬物速度論モデルを用い、小児に1回3.2~4.8 mg/kgの用量で24時間毎に1日1回4日間静脈内投与した時、及び小児に1回0.8~1.2 mg/kgの用量で6時間毎に1日4回4日間静脈内投与した時のAUC_{ss,24h}の推定値は以下のとおりである³³⁾。



〔1日1回4日間及び1日4回4日間静脈内投与した時の血漿中ブスルファン濃度シミュレーション〕

実線及び破線は中央値、灰色網掛け部分は90%予測区間を示す。

〔ブスルファンの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）〕

体重	1日1回投与		1日4回投与	
	1回投与量 (mg/kg)	AUC _{ss,24h} * ¹ ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$)	1回投与量 (mg/kg)	AUC _{ss,24h} * ² ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$)
体重<9kg	4.0	3446 ± 1167	1.0	3443 ± 1166
9kg ≤ 体重 < 16kg	4.8	5445 ± 1971	1.2	5438 ± 1968
16kg ≤ 体重 ≤ 23kg	4.4	5811 ± 2173	1.1	5804 ± 2170
23kg < 体重 ≤ 34kg	3.8	4236 ± 1582	0.95	4231 ± 1580
体重 > 34kg	3.2	4345 ± 1573	0.8	4341 ± 1572

文献データ^{31,32)}を基に構築された生理学的薬物速度論モデルを用いたシミュレーションによる推定値を示した。

* 1 1日1回4日間投与における投与4日目（定常状態時）の投与後24時間までのブスルファンのAUC推定値を示した。

* 2 1日4回4日間投与における投与4日目（定常状態時）の1回目投与後24時間までのブスルファンのAUC推定値を示した。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

国内臨床試験において、ブスルフェクスを1回0.8 mg/kgの用量で6時間毎に1日4回、4日間2時間静脈内持続投与したときのクリアランス (CL/ABW) の平均値は2.66 mL/min/kg（投与1回目）及び2.46 mL/min/kg（投与9回目）であり、投与回数における変化は認められなかった¹⁰⁾。

(5) 分布容積

国内臨床試験において、ブスルフェクスを1回0.8 mg/kgの用量で6時間毎に1日4回、4日間2時間静脈内持続投与したときの分布容積 (V_z/ABW) の平均値は、投与1回目及び投与9回目ともにほぼ0.6L/kgであり、投与回数における変化は認められなかった¹⁰⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

通過する（下記「(4) 髄液への移行性」の項参照）

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

経ロブスルファン投与後の脳脊髄液中濃度は、ブスルファンが血液脳関門を通過することから、血漿中と同様な濃度に達する^{34, 35)}。

(5) その他の組織への移行性

ラットに 4.0 mg/kg の 1, 4-¹⁴C-ブスルファンを単回静脈内投与し、組織中放射能濃度を測定した。ほとんどの臓器で投与後 1～15 分に最高組織中放射能濃度を示した後に減衰した。高い放射能が認められた臓器は、肝臓、肺及び腎臓であった³⁶⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

ブスルファンを 1 mg/kg 用量で経口投与した急性骨髄性白血病患者から得た血漿試料における蛋白結合率（平均値±標準偏差）は 7.4±4.9%であった³⁷⁾。また、ヒト血漿にブスルファンを添加して求めた血漿蛋白結合率（平均値±標準偏差）は、健康成人において 3.3±3.1%、慢性骨髄性白血病患者において 2.7±2.5%であり、検討した 20～200 ng/mL のブスルファンの濃度範囲において、濃度依存性は認められなかった³⁸⁾。ヒト血漿成分への不可逆結合（平均値±標準偏差）は、32.4±2.2%であり、主にアルブミンへの非特異的アルキル化により共有結合が形成されたものと考えられた³⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ブスルファンは、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）によるグルタチオン抱合を第一段階とする代謝あるいは内因性物質との非特異的アルキル化による共有結合生成によって不活化される^{39, 40)}。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ブスルファンは、主に GSTA1 により代謝される^{41, 42)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ブスルファンの代謝物の毒性に関して、チャイニーズハムスターV79細胞の増殖に対する毒性を検討した結果が報告されている³⁹⁾。代謝物であるスルホラン、3-ヒドロキシスルホラン及びテトラヒドロチオフェン 1-オキシドを添加しても細胞死が認められなかったのに対し、ブスルファンを添加した場合には濃度依存的な細胞死が認められた。

7. 排泄

排泄部位：尿中

排泄率：

- ・急性骨髄性白血病患者に経口投与されたブスルファン（1 mg/kg）が 24 時間以内に尿中へ未変化体として排泄される割合は $1.7 \pm 0.9\%$ で、腎クリアランス（平均値±標準偏差）は 3.2 ± 2.0 mL/minであった³⁷⁾。
- ・悪性腫瘍患者に 1, 4-¹⁴C-ブスルファン及び ³⁵S-ブスルファンを静脈内投与又は経口投与し、尿を 48 時間にわたって採取した結果、投与した ³⁵S-ブスルファンの約 45%（静脈内投与時）及び 60%（経口投与時）、1, 4-¹⁴C-ブスルファンの約 30%（静脈内及び経口投与時）が尿中に排泄された⁴³⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析を施行している非ホジキンリンパ腫について、非透析日において経口投与（0.5mg/kg）されたブスルファンのクリアランスは、正常な腎機能を有する患者と同様であったという症例報告がある⁴⁴⁾。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 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。

(解説)

造血幹細胞移植には、高度医療技術を要することから専門の医療施設及び医師のもとで本剤の投与が適切と判断される患者にのみ投与されるべきであることから設定した。

1.2 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。

(解説)

小児への投与についても、専門の医療施設及び医師のもとで本剤の投与が行われるべきであることから設定した。

1.3 本剤の使用にあたっては、慎重に患者を選択すること。

(解説)

本剤使用にあたっては、慎重に患者を選択することを注意喚起するため設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重症感染症を合併している患者 [感染症が増悪し致命的となることがある。] [11.1.2 参照]

(解説)

本剤投与後は重度の骨髄抑制状態になることから、重症感染症を合併している患者には投与すべきではないことから設定した。

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

一般に、再投与により重篤な症状を発現する可能性があることから設定した。

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

本剤は非臨床試験において催奇形性が認められており、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与すべきではないことから設定した。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

- ・本剤の投与中は心電図、血圧及び尿量等のモニターを行うこと。また、投与後は定期的に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）及び尿量のモニター等を行うこと。
- ・本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。
- ・本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

(解説)

造血幹細胞移植実施可能な患者であることを十分に確認し、副作用等の発現を防止するために投与中及び投与後に注意すべき事項を設定した。

8.2 本剤の投与により痙攣を起こす可能性があるため、あらかじめ抗痙攣薬の使用を考慮するなどの適切な措置を講ずること。[11.1.4 参照]

(解説)

本剤投与により痙攣が発現する可能性があるため、処置法を記載した。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照)

8.3 静脈閉塞性肝疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、静脈閉塞性肝疾患の症状としてあらわれる体重増加、肝腫大又は肝の圧痛、腹水、黄疸等に注意すること。[9.3、11.1.1 参照]

(解説)

本剤投与により静脈閉塞性肝疾患が発現する可能性があるため、注意すべき事項を記載した。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照)

8.4 本剤を B 法（成人）⁴⁾ 又は D 法（小児）⁵⁾ で使用する際には、関連文献（「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（新用法・用量の追加）」等）を熟読すること。

8.5 本剤を悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療に使用する際には、関連文献（「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）⁴⁵⁾」等）を熟読すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心機能障害のある患者

心機能障害が増悪するおそれがある。

9.1.2 肺障害のある患者

肺障害が増悪するおそれがある。

9.1.3 感染症を合併している患者

感染症が増悪し致命的となることがある。[11.1.2 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害が増悪するおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が増悪するおそれがある。[8.3、11.1.1 参照]

(解説)

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験（マウス、ラット）において、生殖能力に影響が認められている⁴⁶⁾。[9.5 参照]
- 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対して、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること⁴⁶⁾。[15.2.1 参照]
- 9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

(解説)

非臨床試験において催奇形性及び遺伝毒性が認められており、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する必要があることから設定した。

また、非臨床試験において性腺に対する影響が認められており、ヒトにおいても無月経、早発閉経、卵巣機能不全、卵巣障害、性腺機能低下、乏精子症、無精子症、精巣萎縮等（頻度不明）の副作用が報告されていることから、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮する必要があるため設定した。（「IX.2.(3) 遺伝毒性試験」及び「IX.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（マウス、ラット、ウサギ）で胎児あるいは出生児において筋骨格系の異常、性腺の発育障害、体重・体長の減少及び生殖機能への影響が認められたとの報告がある⁴⁶⁾。[2.3、9.4.1 参照]

(解説)

本剤は非臨床試験において催奇形性が認められており、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与すべきではないため設定した。（「IX.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行については不明である。また、非臨床試験等のデータはなく、ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。[15.2.1 参照]

(解説)

授乳中の女性に対する使用経験はないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

本剤を前治療薬として用いた造血幹細胞移植を小児に施行するにあたっては、歯牙形成不全を含む成長障害等^{47, 48)}の可能性を十分に考慮した上で行うこと。小児 55 例（年齢 0～18 歳未満）を対象とした海外臨床試験において、小児に特徴的な副作用と考えられる症状等は認められなかった。[17.1.3 参照]

(解説)

小児では全身放射線照射（Total Body Irradiation：TBI）やアルキル化剤等の前治療により、晩期障害として成長障害等をきたす可能性がある。本剤の小児への歯牙形成不全を含む成長障害等については、経口ブスルファン投与群 7 例において歯の形成不全の指標（Tooth formation anomaly score：TFA スコア）が高値を示したこと⁴⁷⁾、経口ブスルファンを前治療で用いた際に晩期障害として甲状腺機能低下症が 22%（2 例/9 例）、女兒の性腺機能低下症が 50%（2 例/4 例）に認められたこと⁴⁸⁾等が報告されたため設定した。

また、小児を対象とした海外臨床試験成績に基づき記載した。（「V.5.(7)その他④」の項参照）

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、本剤投与後は患者の状態を慎重に観察する必要があるため設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール ⁴⁹⁾	本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の作用が増強することがある。	機序は不明である。
メトロニダゾール ⁵⁰⁾	本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の作用が増強することがある。	機序は不明である。

(解説)

イトラコナゾール及びメトロニダゾール：これらを併用することにより本剤の血漿中濃度が上昇するとの報告があるため設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 静脈閉塞性肝疾患（7.5%）

[8.3、9.3 参照]

11.1.2 感染症（22.5%）、出血（頻度不明）等

本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、の結果感染症及び出血等を引き起こし、致命的となることがあるので、本剤の投与後は患者の状態を十分に把握して適切な処置を行うこと。

[2.1、9.1.3 参照]

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.4 痙攣（頻度不明）

ブスルファンは髄液移行性が高く、あらかじめ抗痙攣薬が投与されていない場合は 10%以上の患者で痙攣が起こるとの報告ある⁵¹⁾。国内及び海外臨床試験（成人）ではあらかじめフェニトインが投与され、132 例中 1 例に痙攣が発現した。海外臨床試験（小児）ではあらかじめベンゾジアゼピン系の抗痙攣薬が投与され、55 例中 2 例に痙攣が発現した。[8.2 参照]

11.1.5 肺胞出血・喀血（2.1%）、急性呼吸窮迫症候群（1.6%）、間質性肺炎（1.1%）、呼吸不全（1.1%）

11.1.6 心筋症（頻度不明）

11.1.7 胃腸障害

口内炎・舌炎（84.0%）、嘔吐（71.1%）、悪心（68.4%）、食欲不振（56.1%）、下痢・軟便（54.5%）が高頻度にあらわれる。

(解説)

静脈閉塞性肝疾患（VOD）は、造血幹細胞移植時の前治療の合併症として知られ、5%～53%で発

生することが報告されている。特に経口のブスルファン製剤を用いた前治療レジメン（BU/CY）では、ブスルファンの血中濃度と VOD の関連があり、血中濃度が高い場合は VOD 発現のリスクが高くなることが報告されています。VOD は時に致死的であり、十分な注意を要することから記載した。また、痙攣発作は、髄液移行性が高く、あらかじめ抗痙攣薬が投与されていない場合は 10%以上の患者で痙攣が起こるとの報告がある。国内及び海外での本剤の臨床試験では、痙攣予防のためにフェニトイン（小児ではベンゾジアゼピン系）を投与しているため、発現頻度は明確ではないものの、本剤に特徴的な有害事象であるため記載した。

注) 同種・自家移植を対象とした国内第Ⅱ相試験（KRN246/01-A01）、自家移植を対象とした海外第Ⅱ相試験（OMC·BUS-3）、同種移植を対象とした海外第Ⅱ相試験（OMC·BUS-4）及び小児における同種・自家移植を対象とした海外第Ⅱ相試験（F60002IN101G0）の集計。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満	頻度不明
肝臓	ALT 上昇 (32.1%)、ビリルビン上昇、AST 上昇	γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、肝腫大	LDH 上昇、肝機能異常、黄疸、肝臓痛、門脈圧亢進症、門脈狭窄	
血液		発熱性好中球減少症	APTT 延長、脾腫、FDP 上昇、プロトロンビン時間延長、アンチトロンビンⅢ低下、凝血異常、血栓性微小血管症、血中フィブリノゲン上昇、血中フィブリノゲン低下、白血球増多、有熱性骨髄無形成	
免疫		移植片対宿主病	免疫グロブリン低下、生着症候群、骨髄移植拒絶反応	
呼吸器		咽喉頭疼痛、鼻出血	咽頭紅斑、咳嗽、呼吸困難、ラ音、鼻閉、胸水、鼻漏、咽喉頭不快感、呼吸音減弱、咽喉乾燥、上気道炎、鼻乾燥、頻呼吸、副鼻腔うっ血、副鼻腔不快感、無気肺、嗄声、嚥下性肺炎	
循環器			頻脈、血圧上昇、血圧低下、起立性低血圧、心拡大、徐脈	
消化器	腹痛	消化不良、肛門周囲の異常、腹水	腹部膨満、吐血、しゃっくり、舌苔、腹部不快感、便秘、痔核、食道炎、直腸炎、嚥下障害、口腔内痛、口腔粘膜出血、唾液過多、胃炎、鼓腸、直腸出血、マロリー・ワイス症候群、メレナ、胃酸過多、胃前庭部毛細血管拡張症、胃腸出血、口内乾燥、口内水疱、歯肉出血、出血性胃炎、食道痛、食道不快感、蛋白漏出性胃腸症、腸炎、腸雑音異常、裂肛、痔炎	
精神・神経系		頭痛、情動不安、めまい	不眠症、錯乱状態、振戦、しびれ感、悪夢、肝性脳症、激越、失見当識、脳出血、譫妄	
腎臓・泌尿器		血清クレアチニン上昇、乏尿	血尿、出血性膀胱炎、排尿困難、BUN 上昇、腎機能障害、蛋白尿、膀胱炎、BUN 低下、前立腺炎、多尿、尿意切迫、尿閉、膀胱痛	
皮膚		脱毛、発疹、紅斑、皮下出血	色素沈着、そう痒症、皮膚落屑、皮膚障害、皮脂欠乏症、皮膚乾燥	
代謝	血清マグネシウム低下、血清カリウム低下	血糖上昇、血清カルシウム低下、血清アルブミン低下、血清リン低下	血清総蛋白低下、体液貯留、血清ナトリウム低下、血清リン上昇、血清カリウム上昇、トリグリセリド上昇、血清クロロ上昇、血清クロロ低下、血清ナトリウム上昇、脱水、電解質失調、尿酸上昇	
筋骨格			関節痛、筋痛、背部痛、筋痙攣、四肢痛、頸部痛、顎痛、顔面痛、骨痛、殿部痛	
感覚器		味覚異常	口内異常感、耳痛、耳鳴	
眼			霧視、角膜炎、眼そう痒、眼球乾燥、眼充血、眼瞼炎、強膜浮腫、結膜炎、結膜出血、羞明	
その他	発熱 (38.5%)、倦怠感	浮腫、脱力、体重増加	体重減少、ほてり・潮紅、悪寒、CRP 上昇、不正子宮出血、灼熱感、膣出血、圧迫感、胸痛、胸部不快感、粘膜過形成、白血球 Al-P 上昇、冷感、疼痛	無月経、早発閉経、卵巣機能不全、卵巣障害、性腺機能低下、乏精子症、無精子症、精巣萎縮

注) 同種・自家移植を対象とした国内第Ⅱ相試験 (KRN246/01-A01)、自家移植を対象とした海外第Ⅱ相試験 (OMC-BUS-3)、同種移植を対象とした海外第Ⅱ相試験 (OMC-BUS-4) 及び小児における同種・自家移植を対象とした海外第Ⅱ相試験 (F60002IN101G0) の集計。

◆副作用頻度一覧表等

試験・調査区分	国内臨床試験 ^{注1)}		海外臨床試験（成人）				海外臨床試験（小児）				合計	
			同種移植		自家移植		同種移植		自家移植			
安全性評価対象例	29		61		42		28		27		187	
副作用発現症例数	29		61		42		19		27		178	
副作用発現症例率（%）	100		100		100		67.86		100		95.19	
分類 副作用名	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
肝臓	22	75.86	38	62.29	15	35.71	11	39.28	20	74.07	106	56.68
ALT（GPT）上昇	13	44.82	19	31.14	5	11.90	9	32.14	14	51.85	60	32.08
ビリルビン上昇	3	10.34	29	47.54	8	19.04	3	10.71	5	18.51	48	25.66
AST（GOT）上昇	12	41.37	6	9.83	1	2.38	8	28.57	15	55.55	42	22.45
γ-GTP 上昇	12	41.37	0	0.00	0	0.00	8	28.57	9	33.33	29	15.50
Al-P 上昇	6	20.68	7	11.47	2	4.76	2	7.14	0	0.00	17	9.09
静脈閉塞性肝疾患	2	6.89	5	8.19	1	2.38	2	7.14	4	14.81	14	7.48
肝腫大	0	0.00	3	4.91	0	0.00	3	10.71	5	18.51	11	5.88
LDH 上昇	7	24.13	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	8	4.27
肝機能異常	8	27.58	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	8	4.27
黄疸	0	0.00	5	8.19	1	2.38	0	0.00	1	3.70	7	3.74
肝臓痛	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.70	1	0.53
門脈圧亢進症	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
門脈狭窄	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.70	1	0.53
感染症	12	41.37	14	22.95	11	26.19	1	3.57	4	14.81	42	22.45
感染	1	3.44	3	4.91	7	16.66	0	0.00	0	0.00	11	5.88
サイトメガロウイルス感染	7	24.13	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	7	3.74
ブドウ球菌感染	0	0.00	4	6.55	0	0.00	0	0.00	0	0.00	4	2.13
副鼻腔炎	0	0.00	1	1.63	3	7.14	0	0.00	0	0.00	4	2.13
肺炎	0	0.00	2	3.27	0	0.00	1	3.57	0	0.00	3	1.60
毛包炎	0	0.00	1	1.63	1	2.38	0	0.00	0	0.00	2	1.06
ウイルス性胃腸炎	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
カテーテル関連感染	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
クロストリジウム感染	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.70	1	0.53
サイトメガロウイルス性肺炎	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
ヘルペスウイルス感染	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
ヘルペス脳炎	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
咽頭炎	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
口腔真菌感染	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
喉頭炎	0	0.00	0	0.00	1	2.38	0	0.00	0	0.00	1	0.53
細菌性敗血症	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.70	1	0.53
腎盂腎炎	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.70	1	0.53
大腸菌感染	0	0.00	0	0.00	1	2.38	0	0.00	0	0.00	1	0.53
大腸菌性敗血症	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.70	1	0.53
単純ヘルペス	0	0.00	0	0.00	1	2.38	0	0.00	0	0.00	1	0.53
虫垂炎	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
尿路感染	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
熱性感染症	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
膿疱性皮疹	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.57	0	0.00	1	0.53
鼻炎	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
便細菌検出	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.70	1	0.53
膣炎	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
血液	11	37.93	60	98.36	42	100.00	5	17.85	16	59.25	134	71.65
血小板減少 ^{注2)}	1	3.44	55	90.16	42	100.00	0	0.00	11	40.74	109	58.28
白血球減少 ^{注2)}	1	3.44	57	93.44	36	85.71	0	0.00	0	0.00	94	50.26
貧血 ^{注2)}	0	0.00	53	86.88	38	90.47	0	0.00	2	7.40	93	49.73
好中球減少 ^{注2)}	0	0.00	34	55.73	31	73.80	0	0.00	2	7.40	67	35.82
発熱性好中球減少症	5	17.24	0	0.00	0	0.00	4	14.28	8	29.62	17	9.09
リンパ球減少 ^{注2)}	0	0.00	2	3.27	3	7.14	0	0.00	0	0.00	5	2.67
APTT 延長	2	6.89	2	3.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00	4	2.13
脾腫	0	0.00	1	1.63	0	0.00	1	3.57	1	3.70	3	1.60
FDP 上昇	2	6.89	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.06
プロトロンビン時間延長	0	0.00	2	3.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.06
アンチトロンビンⅢ低下	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53

注1) 国内臨床試験の安全性評価対象症例 29 例（同種移植 27 例、自家移植 2 例）中、3 例の小児症例（同種移植）が含まれている。

注2) 本剤の薬効である骨髄抑制に伴う事象であるため、添付文書「副作用」の項には記載していない。

副作用発現状況一覧（つづき）

試験・調査区分	国内臨床試験 ^{注1)}		海外臨床試験（成人）				海外臨床試験（小児）				合計		
			同種移植		自家移植		同種移植		自家移植				
安全性評価対象例	29		61		42		28		27		187		
副作用発現症例数	29		61		42		19		27		178		
副作用発現症例率（%）	100		100		100		67.86		100		95.19		
分類	副作用名	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
	凝血異常	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	血栓性微小血管症	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	血中フィブリノゲン上昇	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	血中フィブリノゲン低下	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	白血球増多	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	有熱性骨髄無形成	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.70	1	0.53
	免疫	12	41.37	6	9.83	0	0.00	0	0.00	0	0.00	18	9.62
	移植片対宿主病	7	24.13	6	9.83	0	0.00	0 ^{注3)}	0.00	0	0.00	13	6.95
	免疫グロブリン低下	4	13.79	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	4	2.13
	Engraftment syndrome	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	骨髄移植拒絶反応	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	呼吸器	15	51.72	17	27.86	15	35.71	0	0.00	6	22.22	53	28.34
	咽喉頭疼痛	6	20.68	4	6.55	8	19.04	0	0.00	0	0.00	18	9.62
	鼻出血	4	13.79	3	4.91	1	2.38	0	0.00	4	14.81	12	6.41
	咽頭紅斑	1	3.44	0	0.00	5	11.90	0	0.00	0	0.00	6	3.20
	咳嗽	4	13.79	2	3.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00	6	3.20
	呼吸困難	0	0.00	2	3.27	2	4.76	0	0.00	1	3.70	5	2.67
	ラ音	0	0.00	4	6.55	0	0.00	0	0.00	0	0.00	4	2.13
	肺胞出血・喀血	0	0.00	3	4.91	1	2.38	0	0.00	0	0.00	4	2.13
	鼻閉	0	0.00	1	1.63	3	7.14	0	0.00	0	0.00	4	2.13
	胸水	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	7.40	3	1.60
	呼吸窮迫症候群	0	0.00	2	3.27	0	0.00	0	0.00	1	3.70	3	1.60
	鼻漏	2	6.89	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	1.60
	咽喉頭不快感	2	6.89	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.06
	間質性肺炎（肺臓炎）	0	0.00	2	3.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.06
	呼吸音減弱	0	0.00	1	1.63	1	2.38	0	0.00	0	0.00	2	1.06
	呼吸不全	0	0.00	2	3.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.06
	咽喉乾燥	0	0.00	0	0.00	1	2.38	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	上気道炎	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	鼻乾燥	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	頻呼吸	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.70	1	0.53
	副鼻腔うっ血	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	副鼻腔不快感	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	無気肺	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	嗚声	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	嚥下性肺炎	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	循環器	5	17.24	5	8.19	6	14.28	0	0.00	1	3.70	17	9.09
	頻脈	0	0.00	0	0.00	5	11.90	0	0.00	1	3.70	6	3.20
	血圧上昇	3	10.34	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	1.60
	血圧低下	0	0.00	2	3.27	1	2.38	0	0.00	0	0.00	3	1.60
	起立性低血圧	0	0.00	1	1.63	1	2.38	0	0.00	0	0.00	2	1.06
	心拡大	0	0.00	2	3.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.06
	徐脈	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	心筋症	1 ^{注4)}	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	消化器	29	100.00	59	96.72	42	100.00	16	57.14	27	100.00	173	92.51
	口内炎・舌炎	24	82.75	57	93.44	36	85.71	13	46.42	27	100.00	157	83.95
	嘔吐	19	65.51	54	88.52	35	83.33	6	21.42	19	70.37	133	71.12
	悪心	23	79.31	57	93.44	39	92.85	3	10.71	6	22.22	128	68.44
	食欲不振	19	65.51	40	65.57	19	45.23	9	32.14	18	66.66	105	56.14
	下痢・軟便	19	65.51	39	63.93	25	59.52	3	10.71	16	59.25	102	54.54
	腹痛	11	37.93	16	26.22	4	9.52	3	10.71	14	51.85	48	25.66

注1) 国内臨床試験の安全性評価対象症例29例（同種移植27例、自家移植2例）中、3例の小児症例（同種移植）が含まれている。

注3) 小児を対象とした海外臨床試験（同種移植28例）において、本剤との因果関係の否定された有害事象として、移植片対宿主病が14例報告されている。

注4) 非重篤と判定された本事象の他に、国内臨床試験の安全性評価対象外の症例及び海外市販後の症例において重篤な心筋症が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。

副作用発現状況一覧（つづき）

試験・調査区分	国内臨床試験 ^{注1)}		海外臨床試験（成人）				海外臨床試験（小児）				合計		
			同種移植		自家移植		同種移植		自家移植				
安全性評価対象例	29		61		42		28		27		187		
副作用発現症例数	29		61		42		19		27		178		
副作用発現症例率（%）	100		100		100		67.86		100		95.19		
分類	副作用名		発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	
	消化不良	2	6.89	10	16.39	3	7.14	0	0.00	0	0.00	15	8.02
	肛門周囲の異常	3	10.34	4	6.55	4	9.52	0	0.00	0	0.00	11	5.88
	腹水	0	0.00	1	1.63	1	2.38	2	7.14	6	22.22	10	5.34
	腹部膨満	1	3.44	6	9.83	2	4.76	0	0.00	0	0.00	9	4.81
	吐血	0	0.00	1	1.63	0	0.00	1	3.57	5	18.51	7	3.74
	しゃっくり	0	0.00	3	4.91	2	4.76	0	0.00	0	0.00	5	2.67
	舌苔	1	3.44	3	4.91	1	2.38	0	0.00	0	0.00	5	2.67
	腹部不快感	3	10.34	2	3.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00	5	2.67
	便秘	0	0.00	4	6.55	1	2.38	0	0.00	0	0.00	5	2.67
	痔核	2	6.89	1	1.63	1	2.38	0	0.00	0	0.00	4	2.13
	食道炎	0	0.00	3	4.91	1	2.38	0	0.00	0	0.00	4	2.13
	直腸炎	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.57	3	11.11	4	2.13
	嚥下障害	0	0.00	3	4.91	1	2.38	0	0.00	0	0.00	4	2.13
	口腔内痛	2	6.89	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	1.60
	口腔粘膜出血	0	0.00	2	3.27	1	2.38	0	0.00	0	0.00	3	1.60
	唾液過多	0	0.00	1	1.63	2	4.76	0	0.00	0	0.00	3	1.60
	胃炎	0	0.00	0	0.00	1	2.38	0	0.00	1	3.70	2	1.06
	鼓腸	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	1	3.70	2	1.06
	直腸出血	0	0.00	2	3.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.06
	マロリー・ワイス症候群	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	メレナ	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.57	0	0.00	1	0.53
	胃酸過多	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	胃前庭部毛細血管拡張症	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	胃腸出血	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	口内乾燥	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	口内水疱	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	歯肉出血	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	出血性胃炎	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	食道痛	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	食道不快感	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	蛋白漏出性胃腸症	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.70	1	0.53
	腸炎	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	腸雑音異常	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	裂肛	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.70	1	0.53
	膵炎	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.57	0	0.00	1	0.53
精神・神経系		11	37.93	19	31.14	13	30.95	1	3.57	2	7.40	46	24.59
	頭痛	10	34.48	14	22.95	5	11.90	0	0.00	0	0.00	29	15.50
	情動不安	1	3.44	9	14.75	5	11.90	0	0.00	2	7.40	17	9.09
	めまい	2	6.89	1	1.63	6	14.28	1	3.57	0	0.00	10	5.34
	不眠症	0	0.00	5	8.19	2	4.76	0	0.00	0	0.00	7	3.74
	錯乱状態	0	0.00	2	3.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.06
	振戦	0	0.00	2	3.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.06
	しびれ感	0	0.00	0	0.00	1	2.38	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	悪夢	0	0.00	0	0.00	1	2.38	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	肝性脳症	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	激越	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	失見当識	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	脳出血	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	譫妄	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
腎臓・泌尿器		9	31.03	19	31.14	7	16.66	1	3.57	3	11.11	39	20.85
	血清クレアチニン上昇	2	6.89	6	9.83	3	7.14	0	0.00	0	0.00	11	5.88
	乏尿	0	0.00	8	13.11	2	4.76	0	0.00	1	3.70	11	5.88
	血尿	2	6.89	2	3.27	1	2.38	0	0.00	1	3.70	6	3.20
	出血性膀胱炎	3	10.34	1	1.63	0	0.00	1	3.57	0	0.00	5	2.67
	排尿困難	1	3.44	1	1.63	2	4.76	0	0.00	0	0.00	4	2.13

注1) 国内臨床試験の安全性評価対象症例29例（同種移植27例、自家移植2例）中、3例の小児症例（同種移植）が含まれている。

副作用発現状況一覧（つづき）

試験・調査区分	国内臨床試験 ^{注1)}		海外臨床試験（成人）				海外臨床試験（小児）				合計	
			同種移植		自家移植		同種移植		自家移植			
安全性評価対象例	29		61		42		28		27		187	
副作用発現症例数	29		61		42		19		27		178	
副作用発現症例率（%）	100		100		100		67.86		100		95.19	
分類 副作用名	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
BUN 上昇	1	3.44	2	3.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	1.60
腎機能障害	1	3.44	2	3.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	1.60
蛋白尿	2	6.89	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.06
膀胱炎	2	6.89	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.06
BUN 低下	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
前立腺炎	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
多尿	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
尿意切迫	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
尿閉	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.70	1	0.53
膀胱痛	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
皮膚	19	65.51	25	40.98	14	33.33	2	7.14	9	33.33	69	36.89
脱毛	10	34.48	10	16.39	5	11.90	0	0.00	0	0.00	25	13.36
発疹	4	13.79	7	11.47	6	14.28	1	3.57	1	3.70	19	10.16
紅斑	2	6.89	3	4.91	1	2.38	1	3.57	3	11.11	10	5.34
皮下出血	1	3.44	4	6.55	4	9.52	0	0.00	1	3.70	10	5.34
色素沈着	4	13.79	0	0.00	0	0.00	0	0.00	4	14.81	8	4.27
そう痒症	5	17.24	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	6	3.20
皮膚落屑	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	11.11	4	2.13
皮膚障害	0	0.00	2	3.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.06
皮脂欠乏症	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
皮膚乾燥	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
代謝	13	44.82	45	73.77	22	52.38	0	0.00	2	7.40	82	43.85
血清マグネシウム低下	5	17.24	32	52.45	11	26.19	0	0.00	1	3.70	49	26.20
血清カリウム低下	5	17.24	26	42.62	8	19.04	0	0.00	1	3.70	40	21.39
血糖上昇	6	20.68	22	36.06	4	9.52	0	0.00	0	0.00	32	17.11
血清カルシウム低下	2	6.89	15	24.59	8	19.04	0	0.00	0	0.00	25	13.36
血清アルブミン低下	7	24.13	1	1.63	1	2.38	0	0.00	1	3.70	10	5.34
血清リン低下	2	6.89	4	6.55	4	9.52	0	0.00	0	0.00	10	5.34
血清総蛋白低下	6	20.68	0	0.00	1	2.38	0	0.00	0	0.00	7	3.74
体液貯留	0	0.00	4	6.55	2	4.76	0	0.00	0	0.00	6	3.20
血清ナトリウム低下	2	6.89	1	1.63	1	2.38	0	0.00	1	3.70	5	2.67
血清リン上昇	2	6.89	0	0.00	1	2.38	0	0.00	0	0.00	3	1.60
血清カリウム上昇	1	3.44	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.06
トリグリセリド上昇	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
血清クロル上昇	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
血清クロル低下	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
血清ナトリウム上昇	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
脱水	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
電解質失調	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
尿酸上昇	0	0.00	0	0.00	1	2.38	0	0.00	0	0.00	1	0.53
筋骨格	8	27.58	8	13.11	3	7.14	0	0.00	1	3.70	20	10.69
関節痛	2	6.89	1	1.63	1	2.38	0	0.00	0	0.00	4	2.13
筋痛	1	3.44	2	3.27	1	2.38	0	0.00	0	0.00	4	2.13
背部痛	2	6.89	2	3.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00	4	2.13
筋痙攣	0	0.00	3	4.91	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	1.60
四肢痛	2	6.89	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	1.60
頸部痛	2	6.89	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.06
顎痛	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
顔面痛	0	0.00	0	0.00	1	2.38	0	0.00	0	0.00	1	0.53
骨痛	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
殿部痛	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.70	1	0.53
感覚器	10	34.48	7	11.47	0	0.00	0	0.00	1	3.70	18	9.62
味覚異常	8	27.58	3	4.91	0	0.00	0	0.00	0	0.00	11	5.88
口内異常感	2	6.89	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	1.60
耳痛	0	0.00	2	3.27	0	0.00	0	0.00	1	3.70	3	1.60
耳鳴	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53

注1) 国内臨床試験の安全性評価対象症例29例（同種移植27例、自家移植2例）中、3例の小児症例（同種移植）が含まれている。

副作用発現状況一覧（つづき）

試験・調査区分	国内臨床試験 ^{注1)}		海外臨床試験（成人）				海外臨床試験（小児）				合計		
			同種移植		自家移植		同種移植		自家移植				
安全性評価対象例	29		61		42		28		27		187		
副作用発現症例数	29		61		42		19		27		178		
副作用発現症例率（%）	100		100		100		67.86		100		95.19		
分類	副作用名	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
眼		5	17.24	3	4.91	1	2.38	0	0.00	0	0.00	9	4.81
	霧視	0	0.00	1	1.63	1	2.38	0	0.00	0	0.00	2	1.06
	角膜炎	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	眼そう痒	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	眼球乾燥	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	眼充血	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	眼瞼炎	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	強膜浮腫	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	結膜炎	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	結膜出血	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	羞明	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
その他		22	75.86	43	70.49	31	73.80	5	17.85	18	66.66	119	63.63
	発熱	8	27.58	26	42.62	24	57.14	1	3.57	13	48.14	72	38.50
	倦怠感	15	51.72	19	31.14	15	35.71	1	3.57	5	18.51	55	29.41
	浮腫	5	17.24	12	19.67	7	16.66	0	0.00	3	11.11	27	14.43
	脱力	0	0.00	4	6.55	5	11.90	2	7.14	4	14.81	15	8.02
	体重増加	1	3.44	3	4.91	1	2.38	2	7.14	4	14.81	11	5.88
	体重減少	2	6.89	5	8.19	2	4.76	0	0.00	0	0.00	9	4.81
	ほてり・潮紅	1	3.44	3	4.91	4	9.52	0	0.00	0	0.00	8	4.27
	悪寒	0	0.00	1	1.63	2	4.76	0	0.00	1	3.70	4	2.13
	CRP 上昇	3	10.34	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	1.60
	不正子宮出血	0	0.00	3	4.91	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	1.60
	灼熱感	1	3.44	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.06
	臃出血	0	0.00	2	3.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.06
	圧迫感	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	胸痛	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	胸部不快感	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	粘膜過形成	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	白血球 AI-P 上昇	1	3.44	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	冷感	0	0.00	1	1.63	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.53
	痒痛	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.70	1	0.53

注1) 国内臨床試験の安全性評価対象症例 29 例（同種移植 27 例、自家移植 2 例）中、3 例の小児症例（同種移植）が含まれている。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与に関する情報は乏しく、本剤に対する解毒剤あるいは過量投与に対する確立された処置方法はないため、用法及び用量に定められている投与量を超えて投与しないこと。なお、ブスルファンは透析により除去可能であるとの報告があることから、過量投与の場合透析を考慮すること⁵²⁾。

（解説）

本剤の過量投与に関する情報は乏しく、確立された処置方法はないが、本剤の海外での添付文書等を参考に処置方法について記載した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋、マスク、防護メガネ等を着用し、十分に注意すること。皮膚、粘膜、眼等に本溶液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗うこと。
- 14.1.2 本剤は 10 倍量の生理食塩液又は 5%ブドウ糖液に添加し、十分に混和して使用すること。
- 14.1.3 本剤は室温（約 25℃）で用時調製し、希釈後に混濁又は結晶が認められる場合には使用しないこと。希釈後は、安定性が低下するので、室温においては希釈調製から 8 時間以内に投与を終了すること。
- 14.1.4 ポリカーボネート製の容器・シリンジ等及びポリエーテルスルホン製のシリンジフィルターは使用しないこと。

(解説)

- 14.1.2 安定性試験結果に基づき設定した。
- 14.1.3 安定性試験結果に基づき設定した。
- 14.1.4 調製時に本剤の溶媒とポリカーボネート製品が反応し白濁が生じるおそれがある。また調製時にポリエーテルスルホン製のシリンジフィルターを使用した場合、本剤の溶媒と反応し破損するおそれがあることから設定した。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。
- 14.2.2 インラインフィルターを用いて、又は点滴用セットにフィルターを装着して本剤を投与する場合は、ポリエーテルスルホン製、ポリスルホン製又はポリエステル製のフィルターを使用すること。
- 14.2.3 ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクタ部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。
- 14.2.4 直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすことがあるので、必ず中心静脈からの点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。
中心静脈カテーテルを留置して投与すること。
- 14.2.5 本剤の投与においては希釈調製された全量が 1 回 2 時間（A 法及び C 法）又は 1 回 3 時間（B 法）で投与されるよう、持続注入ポンプを用いて点滴静脈注射すること。

(解説)

- 14.2.1 注射剤に関する一般的注意として設定した。
- 14.2.2 ポリエーテルスルホン製、ポリスルホン製又はポリエステル製以外の材質のフィルターを使用した場合、本剤の成分と反応するおそれがあるため設定した。
- 14.2.3 本剤の溶媒とポリカーボネート製品が反応する可能性があることから設定した。
- 14.2.4 直接末梢静脈に投与することにより、漏出による局所組織障害を起こすおそれがあることから設定した。
- 14.2.5 急速静脈内投与を行った場合の、有効性及び安全性が確認されていないため、持続静脈内投与を行うための具体的な方法を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 添加物である N,N-ジメチルアセトアミド（DMA）については、海外臨床試験において、肝トランスアミナーゼの上昇を伴う肝毒性及び幻覚等の神経毒性が報告されている⁵³⁾。
- 15.1.2 ブスルファンを投与した患者に二次発がんが認められたとの報告がある⁵⁴⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床使用に基づく情報

- 15.2.1 ブスルファンは、遺伝毒性が報告されている⁴⁶⁾。
- 15.2.2 実物実験（ラット）での DMA 2g/kg の単回腹腔内投与、1g/kg の経皮投与において胎児への催奇形性が認められたとの報告がある⁵⁵⁾。
- 15.2.3 ブスルファン投与により、動物実験において雄ラットの不妊の誘発、精子形成阻害、また、マウスの卵母細胞の減少が認められたとの報告がある⁴⁶⁾。
- 15.2.4 ブスルファン投与により、動物実験（マウス、ラット）においてがん原性が示唆されたとの報告がある⁵⁴⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験の種類	試験物質	試験系	投与方法	結果
心血管系に及ぼす影響 ⁵⁶⁾	ブスルフェクス	7～8 カ月齢の雄性ビーグルイヌ	静脈内	0.8 及び 4 mg/kg のブスルフェクスを単回静脈内持続投与した。一般状態、血圧、心拍数、心電図における各波の持続時間及び不整脈の発生頻度に、媒体及びブスルフェクスの投与の影響と考えられる変化は認められなかった。
呼吸系に及ぼす影響 ⁵⁶⁾	ブスルフェクス	7～8 カ月齢の雄性ビーグルイヌ	静脈内	0.8 及び 4 mg/kg のブスルフェクスを単回静脈内持続投与した。一般状態、呼吸数及び血液ガス分析に、媒体及びブスルフェクスの投与の影響と考えられる変化は認められなかった。
中枢神経系に及ぼす影響 ⁵⁷⁾	ブスルフアン	BDF1 マウス	腹腔内	ブスルフェクスの有効成分であるブスルフアンを 100 mg/kg 投与すると、神経毒性が原因と考えられる死亡が認められたが、抗痙攣薬のフェニトイン又はフェノバルビタールをあらかじめ腹腔内投与することにより抑制された。
中枢神経系に及ぼす影響 ^{55, 58)}	<i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド (DMA)	マウス、ラット、ウサギ	経口・静脈内・腹腔内・吸入・経皮	ブスルフェクスの添加物である <i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド (DMA) の中枢系に対する作用について評価した ^{55, 58)} 。げっ歯類及びウサギに、致死量に近い DMA を単回投与した場合、自発運動減少、衰弱、抑うつ、後肢麻痺、痙攣、赤色鼻汁、下痢、アトニー、虚脱、腹臥位などが認められている。ウサギに DMA を 21 日間又はそれ以上の期間の反復静脈内あるいは皮下投与を実施した結果、250mg/kg を超えた用量で DMA を投与した場合、突発性の脳波異常などが認められ、2g/kg の静脈内投与では不顕性発作が認められた。DMA の中枢系に対する影響について、ウサギに対する 21 日間の反復静脈内投与の結果から考えた場合、250mg/kg が無影響量 (NOEL) と考えられる。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

- 1) ブスルフェクスをラットに静脈内投与をした結果、LD₅₀ は 19 mg/kg であった⁵⁶⁾。
- 2) 非げっ歯類の単回静脈内投与毒性については、公表論文を用いて評価した。溶剤を用いて溶解したブスルフアンをアカゲザルに投与した結果、概略の致死量は 200 mg/m² (約 16mg/kg) を超す用量であると考えられた⁵⁹⁾。

3) ブスルフェクスの添加物である *N,N*-ジメチルアセトアミド (DMA) の単回投与毒性について公表論文を用いて評価した^{57,58)}。静脈内投与時の LD₅₀ はマウスで 2.3~3.2 g/kg、ラットで 2.6~5.7 g/kg であり、ネコでは 472 mg/kg で死亡例が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

- 1) ブスルフェクスをイヌに 1 日 4 回、4 日間反復静脈内持続投与した場合の NOEL は 0.25 mg/kg/回であった⁵⁶⁾。ブスルフェクスの 1 mg/kg/回投与で摂餌量の低下、肝毒性 (ALT、Al-P 及び GGT の上昇) 及び造血器官に対する毒性 (白血球数の減少及び血小板数の減少) が認められ、血小板数の減少は、0.5 mg/kg/回投与群でも認められた。剖検及び病理組織学的検査で、ブスルフェクスに起因する変化は認められなかった。
- 2) ブスルファンについて、従来からの投与経路である経口とブスルフェクスの投与経路である静脈内での毒性を比較検討した⁵⁶⁾。イヌにブスルファンを 1 mg/kg/回、1 日 4 回、4 日間反復経口あるいは静脈内投与した結果、ブスルファンの毒性学的な特徴は、いずれの投与経路においても骨髄抑制による一般状態の異常と血液学的検査値の変動であり、その程度もほぼ同等であった。
- 3) 本剤の添加剤 (DMA 及びポリエチレングリコール (PEG) 400) による毒性を、イヌに 1 mg/kg/回、1 日 4 回、4 日間反復静脈内投与することで検討した⁵⁶⁾。血液化学的検査において、添加剤投与による ALT、Al-P、総ビリルビン及び GGT の高値が認められた。また病理組織学的検査において、肝細胞細胞質の顆粒状変化、単細胞壊死、細胞浸潤、微小肉芽腫及びクッパー細胞内の褐色色素沈着が認められた。これらの変化は、いずれも 14 日間の回復期間後には観察されなかった。

(3) 遺伝毒性試験

ブスルフェクスの遺伝毒性に関して、ブスルファン⁴⁶⁾ 及び添加剤 (DMA 及び PEG400)^{58,60)} の公表論文を用いた評価を実施した。

- ① ブスルファンは、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝子突然変異試験で、遺伝子突然変異の誘発作用を有することが確認された。また、*in vitro* 及び *in vivo* 染色体異常試験で染色体異常誘発能が認められた。*in vivo* 小核試験でも小核誘発能が認められた。遺伝毒性に関するこれらの 3 種類の試験結果より、ブスルファンは遺伝毒性物質であると考えられた。
- ② DMA 及び PEG400 に遺伝毒性は認められていない。

(4) がん原性試験

ブスルフェクスのがん原性に関して、ブスルファン⁵⁴⁾ 及び添加剤 (DMA 及び PEG400)^{55,60~65)} の公表論文を用いた評価を実施した。

- ① ブスルファンは、既に国際がん研究機関 (IARC) で、ヒトに発がん性を有する薬剤に分類されている⁵⁴⁾。
- ② DMA 及び PEG400 にがん原性が認められるとの報告はない。

(5) 生殖発生毒性試験

ブスルフェクスの生殖発生毒性に関して、ブスルファン^{46,66,67)} 及び添加剤 (DMA 及び PEG400)^{55,68~74)} の公表論文を用いた評価を実施した。ブスルファンは、マウスとラットを用いた試験から、生殖発生毒性を有することが明らかとなっている。

- 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関して
雄では A 型精原細胞の障害による精子形成障害、雌では卵母細胞の障害による不妊が、マウスあるいはラットで認められている。
- 2) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関して
妊娠 13 日の妊娠ラットに 10 mg/kg のブスルファンを投与すると、出生ラットでアンドロゲン値の低下及び黄体形成ホルモンの増加が認められている。
- 3) 胚・胎児発生に関して
ブスルファンは催奇形性を有しており、筋骨格系、性腺の発達、体重増加、体長及び授受胎能に奇形あるいは先天異常が認められている。

DMA について、ラットで 2 g/kg の腹腔内投与 (妊娠 4~14 日目)、1 g/kg の経皮投与 (妊娠 6~15 日目) のいずれにおいても胎児への影響が認められ、催奇形性が認められた。また、ウサギにおいて、

500 μ L/kg (DMA の比重を 0.937 g/mL とした場合に、本用量は 0.47 g/kg) を妊娠 6~18 日に経口投与した場合、胎児はすべて吸収され、300 μ L/kg (DMA の比重を 0.937 g/mL とした場合に、本用量は 0.28 g/kg) では、胎児重量に統計学的に有意な減少が認められた。PEG400 に生殖発生毒性に関する影響は認められていない。

(6) 局所刺激性試験

ブスルフェクスをイヌに 1 日 4 回、4 日間反復静脈内持続投与し、投与部位の病理組織学的検査を行った結果、投与部位（後大静脈）において、ブスルフェクスによると考えられる刺激性変化は認められなかった⁵⁶⁾。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ブスルフェクス点滴静注用 60mg
 劇薬、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
 有効成分：ブスルファン 劇薬

2. 有効期間

24 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
 くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：マブリン散 1%（大原薬品工業株式会社）
 同 効 薬：注射用エンドキサン 100mg・500mg（塩野義製薬株式会社）
 アルケラン静注用 50mg（グラクソ・スミスクライン株式会社）

7. 国際誕生年月日

1999 年 2 月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ブスルフェクス点滴静注用 60 mg（バイアル） 〈旧製品（アンプル）〉	2008 年 3 月 13 日	21800AMY 10108000	2009 年 3 月 23 日	2009 年 3 月 23 日

製造販売承認日（2006 年 7 月 26 日）、薬価基準収載日（2006 年 9 月 15 日）、販売開始日（2006 年 10 月 10 日）

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

- ・小児の用法及び用量及び自家移植（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫）の効能又は効果の追加：2006 年 10 月 20 日
- ・成人の 1 日 1 回投与の用法及び用量の追加：2018 年 9 月 21 日
- ・成人の自家移植（悪性リンパ腫）の効能又は効果の追加：2020 年 3 月 25 日
- ・小児の 1 日 1 回投与の用法及び用量の追加：2021 年 8 月 25 日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜「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」＞

再審査結果公表年月日：2018年12月20日

再審査結果の内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。〔効能・効果及び用法・用量に変更なし〕

11. 再審査期間

- ・同種造血幹細胞移植の前治療、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（希少疾病用医薬品）：10年間（2006年7月26日～2016年7月25日*）
- ・小児の用法・用量及び自家移植（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫）の効能・効果の追加：残余期間（2006年10月20日～2016年7月25日*）

*：アンプル製品に付された期間

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ブスルフェクス 点滴静注用 60 mg	4213400A2025	4213400A2025	118956802	620009116

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Santos, G.W. et al. : N. Engl. J. Med. 1983; 309(22): 1347-1353. (PMID: 6355849)
- 2) Tutschka, P.J. et al. : Blood. 1987; 70(5): 1382-1388. (PMID: 3311203)
- 3) Matsuo, K. et al. : Bone Marrow Transplant. 2000; 26(10): 1061-1067. (PMID: 11108304)
- 4) 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（新用法・用量の追加）要望番号；Ⅲ-①-61
- 5) 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（新用法・用量の追加）要望番号：Ⅲ-①-60
- 6) 社内資料：第1相試験
- 7) Slattery, J.T. et al. : Bone Marrow Transplant. 1995; 16(1): 31-42. (PMID: 7581127)
- 8) Bolinger, A.M. et al. : Bone Marrow Transplant. 2000; 25(9):925-930. (PMID: 10800058)
- 9) McCune, J.S. et al. : Bone Marrow Transplant. 2002; 30(3):167-173. (PMID: 12189535)
- 10) 社内資料：国内臨床試験成績（2006年10月20日承認、CTD2.7.6.2）
- 11) Andersson, B.S. et al. : Biol Blood Marrow Transplant. 2002; 8(3): 145. (PMID: 11939604)
- 12) Ryu, S.G. et al. : Biol. Blood Marrow Transplant. 2007; 13(9): 1095-1105. (PMID: 17697972)
- 13) リサイオ点滴静注液：チオテパの薬物動態試験
- 14) 社内資料：海外臨床試験（小児）成績（2006年10月20日承認、CTD2.7.6.2）
- 15) Iwasaki, F. et al. : The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2020; 57(2): 132-141.
- 16) Gaziev, J. et al. : Bone Marrow Transplant. 2008; 42(6): 397-404. (PMID: 18574445)
- 17) 西山正彦：日本臨床腫瘍学会編 臨床腫瘍学. 2003; 第1版: 253-60.
- 18) Gibson, F.M. et al. : Int. J. Exp. Pathol. 2003; 84(1): 31-47. (PMID: 12694485)
- 19) Fried, W. et al. : Exp. Hematol. 1985; 13(Suppl 16): 49-56. (PMID: 3886419)
- 20) Hoffman, R. et al. : Br. J. Cancer. 1989; 59(3): 347-348. (PMID: 2930697)
- 21) Sanderson, B.J.S. et al. : Environ. Mol. Mutagen. 1991; 17(4): 238-243. (PMID: 2050131)
- 22) Pacheco, D.Y. et al. : Cancer Res. 1990; 50(23): 7555-7558. (PMID: 2253204)
- 23) Teicher, B.A. et al. : Cancer Res. 1986; 46(9): 4379-4383. (PMID: 3731096)
- 24) Ikeda, H. et al. : Oncol. Rep. 2000; 7(6): 1265-1268. (PMID: 11032927)
- 25) Fichtner, I. et al. : Eur. J. Cancer. 2003; 39(6): 801-807. (PMID: 12651206)
- 26) Bartelink, I.H. et al. : Bio Blood Marrow Transplant. 2008;14(1):88-98.(PMID:18158965)
- 27) Russell, J.A. et al. : Biol Blood Marrow Transplant. 2002; 8(9): 468-476.(PMID:12374451)
- 28) de Lima M. et al. : Blood. 2004; 104(3): 857-864.(PMID:15073038)
- 29) Geddes, M. et al. : Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14(2): 220-228.(PMID:18215782)
- 30) 社内資料：薬物動態試験（小児）成績（2006年10月20日承認、CTD2.7.2.2）
- 31) Diestelhorst, C. et al. : Pediatr Hematol Oncol. 2014;31(8):731-42.(PMID:25007236)
- 32) Diestelhorst, C. et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 2013; 72(5): 991-1000. (PMID: 24061863)
- 33) 社内資料：ブスルファンの小児生理学的薬物速度論モデル解析
- 34) Vassal, G. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 1989; 24(6): 386-390. (PMID: 2791192)
- 35) Hassan, M. et al. : Bone Marrow Transplant. 1989; 4(1): 113-114. (PMID: 2647175)
- 36) Trams, E.G. et al. : Biochem. Pharmacol. 1959; 2: 7-16.
- 37) Hassan, M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1989; 36(5): 525-530. (PMID: 2753072)
- 38) Ehrsson, H. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1984; 36(10): 694-696. (PMID: 6150090)
- 39) Hassan, M. et al. : Drug Metab. Dispos. 1987; 15(3): 399-402. (PMID: 2886318)
- 40) Hassan, M. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1987; 12(1): 71-76. (PMID: 3609074)
- 41) Czerwinski, M. et al. : Drug Metab. Dispos. 1996; 24(9): 1015-1019. (PMID: 8886613)
- 42) Bredschneider, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2002; 71(6): 479-487. (PMID: 12087351)
- 43) Nadkarni, M.V. et al. : Cancer Res. 1959; 19: 713-718. (PMID: 14425726)
- 44) Ullery, L.L. et al. : Bone Marrow Transplant. 2000; 25(2): 201-203. (PMID: 10673681)

- 45) 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）
- 46) Bishop, J.B. et al. : *Mutat. Res.* 1986; 168(1): 15-45. (PMID: 3713721)
- 47) Nishimura, S. et al.: *Eur. J. Cancer Care.* 2013; 22(3): 353-360. (PMID: 23336315)
- 48) Dai, Q.Y. et al. : *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34(8): 667-673. (PMID: 15354203)
- 49) Buggia, I. et al. : *Anticancer Res.* 1996; 16(4A): 2083-2088. (PMID: 8712747)
- 50) Nilsson, C. et al. : *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31(6): 429-435. (PMID: 12665836)
- 51) Santos, G.W. et al. : *Bone Marrow Transplant.* 1989; 4(1): 236-239. (PMID: 2653511)
- 52) Stein, J. et al. : *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27(5): 551-553. (PMID: 11313692)
- 53) Weiss, A.J. et al. : *Cancer Chemother. Rep.* 1962; 16: 477-485. 1962 (PMID: 14005853)
- 54) IARC Monographs, Suppl. 1987; 7: 137-139.
- 55) Kennedy, G.L. Jr. : *Crit. Rev. Toxicol.* 1986; 17(2): 129-182. (PMID: 3530639)
- 56) 社内資料：非臨床安全性試験
- 57) Fitzsimmons, W.E. et al. : *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1990; 27(3): 226-228. (PMID: 2265459)
- 58) Kim, S-N. et al. : *Drug Metab. Rev.* 1988; 19(3-4): 345-368. (PMID: 3068034)
- 59) Dix, S.P. et al. : *Blood.* 1995; 86(Suppl 1): 225a.
- 60) Anonymous. : *J. Am. Coll. Toxicol.* 1993; 12(5): 429-457.
- 61) Malley, L.A. et al. : *Fundam. Appl. Toxicol.* 1995; 28(1): 80-93. (PMID: 8566487)
- 62) Smyth, H.F Jr. et al. : *J. Am. Pharm. Assoc.* 1955; 44(1): 27-30. (PMID: 13233090)
- 63) Berenblum, I. et al. : *Cancer Res.* 1955; 15(8): 510-516. (PMID: 13250515)
- 64) Roe, F.J.C. et al. : *Food Cosmet. Toxicol.* 1966; 4(3): 365-368. (PMID: 5962928)
- 65) Carter, R.L. et al. : *Br. J. Cancer.* 1969; 23(2): 408-416. (PMID: 4239691)
- 66) Jansz, G.F. et al. : *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1985; 63(9): 1155-1158. (PMID: 4052873)
- 67) Seidenberg, J.M. et al. : *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 1987; 7(1): 17-28. (PMID: 2884740)
- 68) Wang, G.M. et al. : *J. Toxicol. Environ. Health.* 1989; 27(3): 297-305. (PMID: 2754756)
- 69) Ferenz, R.L. et al. : *Fundam. Appl. Toxicol.* 1986; 7(1): 132-137. (PMID: 3732664)
- 70) Solomon, H.M. et al. : *Fundam. Appl. Toxicol.* 1991; 16(3): 414-422. (PMID: 1855585)
- 71) Johannsen, F.R. et al. : *Fundam. Appl. Toxicol.* 1987; 9(3): 550-556. (PMID: 3692013)
- 72) Miller, W.L. et al. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1981; 166(2): 199-204. (PMID: 7208481)
- 73) Merkle, V.J. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1980; 30: 1557-1562. (PMID: 7193024)
- 74) Gupta, U. et al. : *The toxicologist.* 1996; 30: 192 Abstract 980.

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ブスルファンは米国、欧州（オーストリア、デンマーク、フィンランド、フランス、イギリス、ギリシャ、オランダ、ポルトガル、スウェーデン、ベルギー、スペイン、イタリア、ドイツ、アイルランド、ルクセンブルグ、キプロス、チェコ、エストニア、ハンガリー、ラトビア、リトアニア、ポーランド、スロベニア、マルタ、ルーマニア、ブルガリア、ノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン、スロバキア、クロアチア）、オーストラリア等の国と地域において承認を取得している。

(2021年6月現在)

発売国	販売名	会社名	剤形 (規格)	発売年月	効能効果
米国	BUSULFEX	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	注射剤 (6mg/mL)	1999年2月	<A>
フランス	BUSILVEX	Pierre Fabre Medicament (France)	注射剤 (6mg/mL)	2003年11月	
ドイツ	BUSILVEX	Pierre Fabre Medicament (France)	注射剤 (6mg/mL)	2003年11月	
イタリア	BUSILVEX	Pierre Fabre Medicament (France)	注射剤 (6mg/mL)	2005年12月	
スペイン	BUSILVEX	Pierre Fabre Medicament (France)	注射剤 (6mg/mL)	2004年9月	
英国	BUSILVEX	Pierre Fabre Limited(France)	注射剤 (6mg/mL)	2003年11月	
オーストラリア	BUSULFEX	Otsuka Australia Pharmaceutical Pty Ltd	注射剤 (6mg/mL)	2008年11月	<C>

<A> BUSULFEX is indicated for use in combination with cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation for chronic myelogenous leukemia.

 For Adults: Busilvex followed by cyclophosphamide (BuCy2) as a conditioning treatment prior to conventional HPCT in adult patients when the combination is considered the best option. Busilvex following fludarabine (FB) is indicated as conditioning treatment prior to haematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) in adult patients who are candidates for a reduced-intensity conditioning (RIC) regimen.

For Children: Busilvex followed by cyclophosphamide (BuCy4) or Melphalan (BuMel) as a conditioning treatment prior to conventional HPCT in pediatric patients.

<C> Busulfex is indicated for use in combination with cyclophosphamide, melphalan or fludarabine in conditioning prior to haematopoietic stem cell transplantation.

2. 海外における臨床支援情報

妊産婦	米国の添付文書 (2020年3月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>BUSULFEX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on animal data. Busulfan was teratogenic in mice, rats, and rabbits following administration during organogenesis. The solvent, DMA, may also cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In rats, DMA doses of approximately 40% of the daily dose of DMA in the BUSULFEX dose on a mg/m² basis given during organogenesis caused significant developmental anomalies (see Data). There are no available human data informing the drug-associated risk. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4% and of miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Following administration during organogenesis in animals, busulfan caused malformations and anomalies, including significant alterations in the musculoskeletal system, body weight gain, and size. In pregnant rats, busulfan produced sterility in both male and female offspring due to the absence of germinal cells in the testes and ovaries. The solvent, N,N-dimethylacetamide (DMA), administered to rats at doses of 400 mg/kg/day (about 40% of the daily dose of DMA in the BUSULFEX dose on a mg/m² basis) during organogenesis caused significant developmental anomalies. The most striking abnormalities included anasarca, cleft palate, vertebral anomalies, rib anomalies, and serious anomalies of the vessels of the heart.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>It is not known whether BUSULFEX is present in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for tumorigenicity shown for busulfan in human and animal studies, discontinue breastfeeding during treatment with BUSULFEX.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><i>Contraception</i></p> <p><u>Females</u></p> <p>BUSULFEX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BUSULFEX and for 6 months following cessation of therapy.</p> <p><u>Males</u></p> <p>BUSULFEX may damage spermatozoa and testicular tissue, resulting in possible genetic fetal abnormalities. Males with female sexual partners of reproductive potential should use effective contraception during treatment with BUSULFEX and for 3 months after cessation of therapy.</p> <p><i>Infertility</i></p> <p><u>Females</u></p> <p>Ovarian suppression and amenorrhea commonly occur in premenopausal women undergoing chronic, low-dose busulfan therapy for chronic myelogenous leukemia. BUSULFEX may cause temporary or permanent infertility in prepubertal girls or in females of child-bearing potential treated with high-dose BUSULFEX in the conditioning regimen prior to allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation.</p> <p><u>Males</u></p> <p>Sterility, azoospermia, and testicular atrophy have been reported in male patients.</p>
オーストラリアの分類		<p>Category : D</p> <p>(Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.)</p>

小児	米国の添付文書 (2020年3月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The effectiveness of BUSULFEX in the treatment of CML has not been specifically studied in pediatric patients. An open-label, uncontrolled study evaluated the pharmacokinetics of BUSULFEX in 24 pediatric patients receiving BUSULFEX as part of a conditioning regimen administered prior to hematopoietic progenitor cell transplantation for a variety of malignant hematologic (N=15) or non-malignant diseases (N=9). Patients ranged in age from 5 months to 16 years (median 3 years). BUSULFEX dosing was targeted to achieve an area under the plasma concentration curve (AUC) of 900-1350 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ with an initial dose of 0.8 mg per kg or 1.0 mg per kg (based on Actual Body Weight (ABW)) if the patient was greater than 4 or less than or equal to 4 years, respectively. The dose was adjusted based on plasma concentration after completion of dose 1. Patients received BUSULFEX doses every six hours as a two-hour infusion over four days for a total of 16 doses, followed by cyclophosphamide 50 mg per kg once daily for four days. After one rest day, hematopoietic progenitor cells were infused. All patients received phenytoin as seizure prophylaxis. The target AUC (900-1350\pm5% $\mu\text{M}\cdot\text{min}$) for BUSULFEX was achieved at dose 1 in 71% (17/24) of patients. Steady state pharmacokinetic testing was performed at dose 9 and 13. BUSULFEX levels were within the target range for 21 of 23 evaluable patients.</p> <p>All 24 patients experienced neutropenia (absolute neutrophil count (ANC) less than $0.5\times 10^9/\text{L}$) and thrombocytopenia (platelet transfusions or platelet count less than $20,000/\text{mm}^3$). Seventy-nine percent (19/24) of patients experienced lymphopenia (absolute lymphocyte count less than 0.1×10^9). In 23 patients, the ANC recovered to greater than $0.5\times 10^9/\text{L}$ (median time to recovery = BMT day +13; range = BMT day +9 to +22). One patient who died on day +20 had not recovered to an ANC $>0.5\times 10^9/\text{L}$.</p> <p>Four (17%) patients died during the study. Two patients died within 28 days of transplant; one with pneumonia and capillary leak syndrome, and the other with pneumonia and veno-occlusive disease. Two patients died prior to day 100; one due to progressive disease and one due to multi-organ failure.</p> <p>Adverse reactions were reported in all 24 patients during the study period (BMT day -10 through BMT day +28) or post-study surveillance period (day +29 through +100). These included vomiting (100%), nausea (83%), stomatitis (79%), HVOD (21%), graft-versus host disease (GVHD) (25%), and pneumonia (21%).</p> <p>Based on the results of this 24-patient clinical trial, a suggested dosing regimen of BUSULFEX in pediatric patients is shown in the following dosing nomogram:</p> <table border="1" data-bbox="544 1249 1305 1413"> <thead> <tr> <th colspan="2">BUSULFEX Dosing Nomogram</th> </tr> <tr> <th>Patient's Actual Body Weight (ABW)</th> <th>BUSULFEX Dosage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>less than or equal to 12 kgs</td> <td>1.1 (mg per kg)</td> </tr> <tr> <td>greater than 12 kgs</td> <td>0.8 (mg per kg)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Simulations based on a pediatric population pharmacokinetic model indicate that approximately 60% of pediatric patients will achieve a target BUSULFEX exposure (AUC) between 900 to 1350 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ with the first dose of BUSULFEX using this dosing nomogram. Therapeutic drug monitoring and dose adjustment following the first dose of BUSULFEX is recommended.</p> <p>Dose Adjustment Based on Therapeutic Drug Monitoring</p> <p>Instructions for measuring the AUC of busulfan at dose 1 (see Blood Sample Collection for AUC Determination) and the formula for adjustment of subsequent doses to achieve the desired target AUC (1125 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$), are provided below.</p> $\text{Adjusted dose (mg)} = \text{Actual Dose (mg)} \times \text{Target AUC } (\mu\text{M}\cdot\text{min}) / \text{Actual AUC } (\mu\text{M}\cdot\text{min})$ <p>For example, if a patient received a dose of 11 mg busulfan and if the corresponding AUC measured was 800 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$, for a target AUC of 1125 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$, the target mg dose would be:</p> $\text{Mg dose} = 11 \text{ mg} \times 1125 \mu\text{M}\cdot\text{min} / 800 \mu\text{M}\cdot\text{min} = 15.5 \text{ mg}$ <p>BUSULFEX dose adjustment may be made using this formula and instructions below.</p> <p>Blood Sample Collection for AUC Determination</p> <p>Calculate the AUC ($\mu\text{M}\cdot\text{min}$) based on blood samples collected at the following time points:</p> <p>For dose 1: 2 hr (end of infusion), 4 hr and 6 hr (immediately prior to the next scheduled BUSULFEX administration). Actual sampling times should be recorded.</p> <p>For doses other than dose 1: Pre-infusion (baseline), 2 hr (end of infusion), 4 hr and 6</p>	BUSULFEX Dosing Nomogram		Patient's Actual Body Weight (ABW)	BUSULFEX Dosage	less than or equal to 12 kgs	1.1 (mg per kg)	greater than 12 kgs	0.8 (mg per kg)
BUSULFEX Dosing Nomogram										
Patient's Actual Body Weight (ABW)	BUSULFEX Dosage									
less than or equal to 12 kgs	1.1 (mg per kg)									
greater than 12 kgs	0.8 (mg per kg)									

hr (immediately prior to the next scheduled BUSULFEX administration).

AUC calculations based on fewer than the three specified samples may result in inaccurate AUC determinations.

For each scheduled blood sample, collect one to three mL of blood into heparinized (Na or Li heparin) Vacutainer® tubes. The blood samples should be placed on wet ice immediately after collection and should be centrifuged (at 4°C) within one hour. The plasma, harvested into appropriate cryovial storage tubes, is to be frozen immediately at -20°C. All plasma samples are to be sent in a frozen state (i.e., on dry ice) to the assay laboratory for the determination of plasma busulfan concentrations.

Calculation of AUC

BUSULFEX AUC calculations may be made using the following instructions and appropriate standard pharmacokinetic formula:

Dose 1 AUC_{infinity} Calculation: $AUC_{infinity} = AUC_{0-6hr} + AUC_{extrapolated}$, where AUC_{0-6hr} is to be estimated using the linear trapezoidal rule and AUC extrapolated can be computed by taking the ratio of the busulfan concentration at Hour 6 and the terminal elimination rate constant, λ_z . The λ_z must be calculated from the terminal elimination phase of the busulfan concentration vs. time curve. A “0” pre-dose busulfan concentration should be assumed, and used in the calculation of AUC.

If the AUC is assessed subsequent to Dose 1, steady-state AUC_{ss} (AUC_{0-6hr}) is to be estimated from the trough, 2 hr, 4 hr and 6 hr concentrations using the linear trapezoidal rule.

Instructions for Drug Administration and Blood Sample Collection for Therapeutic Drug Monitoring

Use an administration set with minimal residual hold up (priming) volume (1 to 3 mL) for drug infusion to ensure accurate delivery of the entire prescribed dose and to ensure accurate collection of blood samples for therapeutic drug monitoring and dose adjustment.

Prime the administration set tubing with drug solution to allow accurate documentation of the start time of BUSULFEX infusion. Collect the blood sample from a peripheral IV line to avoid contamination with infusing drug. If the blood sample is taken directly from the existing central venous catheter (CVC), **DO NOT COLLECT THE BLOOD SAMPLE WHILE THE DRUG IS INFUSING** to ensure that the end of infusion sample is not contaminated with any residual drug. At the end of infusion (2 hr), disconnect the administration tubing and flush the CVC line with 5 mL of normal saline prior to the collection of the end of infusion sample from the CVC port. Collect the blood samples from a different port than that used for the BUSULFEX infusion. When recording the BUSULFEX infusion stop time, do not include the time required to flush the indwelling catheter line. Discard the administration tubing at the end of the two-hour infusion.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

