

審査報告書

平成 30 年 8 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ブスルフェクス点滴静注用 60 mg
[一 般 名] ブスルファン
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 5 月 28 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル (10 mL) 中にブスルファン 60 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 30 年 4 月 25 日付け薬生薬審発 0425 第 11 号) に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、平成 30 年 4 月 25 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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)」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の「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対する 1 日 1 回投与」に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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

(変更なし)

[用法及び用量]

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：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。

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

実体重	本剤投与量 [mg/kg]
9 kg 未満	1.0
9 kg 以上 16 kg 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

(下線部追加、取消線部削除)

審査報告

平成 30 年 8 月 2 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ブスルフェクス点滴静注用 60 mg
[一般名]	ブスルファン
[申請者]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 30 年 5 月 28 日
[剤形・含量]	1 バイアル (10 mL) 中にブスルファン 60 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	1. 同種造血幹細胞移植の前治療 2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療

(変更なし)

[申請時の用法・用量] 他の抗悪性腫瘍薬との併用において、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：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。

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

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

実体重	本剤投与量 [mg/kg]
9 kg 未満	1.0
9 kg 以上 16 kg 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

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	5
4. 総合評価	5

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

海外において、造血器悪性腫瘍患者を対象に、同種又は自家造血幹細胞移植の前治療としての本薬の1日1回静脈内投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした複数の臨床試験が実施された（*Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1095-105、*Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 747-54等）。欧米等6カ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア）のうち、英国、ドイツ及びフランス並びにオーストラリアでは、公表論文に基づき、本薬3.2 mg/kgを1日1回、静脈内投与する用法・用量がそれぞれ2014年9月及び2008年7月に承認されている。

また、海外の診療ガイドライン（The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation (European School of Haematology, 2012, France)）及び教科書（Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: stem cell transplantation, 4th ed. (Wiley-Blackwell, 2009, USA) 等）において、本薬を1日1回静脈内投与することが可能とされている。

本邦では、申請者による本薬を1日1回投与する用法・用量の開発はこれまでに行われていないが、後述のとおり、検討会議にて医学薬学上公知と判断され、今般、一変申請に至った。

なお、本邦において、本薬は、2006年7月に「同種造血幹細胞移植の前治療」及び2006年10月に「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」を効能・効果として、本薬を1日4回投与する用法・用量が承認されている。

平成30年3月23日に開催された検討会議において、以下の①及び②の内容から、成人での、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対する本薬1日1回投与の有効性は医学薬学上公知と判断され、公知申請の該当性報告書が取り纏められた。

- ① 下記の点等を踏まえると、成人に対して、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と判断可能と考えること。
 - ▶ 海外の診療ガイドライン及び教科書では、本薬を1日1回静脈内投与することが可能である旨が記載されていること。
 - ▶ 国内外の臨床試験において、成人に対して、他の抗悪性腫瘍剤（シクロホスファミド、メルファラン又はフルダラビン）との併用で、本薬1日1回投与の有効性が期待できる結果が得られていること。
 - ▶ 本薬1日1回投与は、オーストラリアで承認されており、併用薬として、シクロホスファミド及びメルファランに加えてフルダラビンが使用可能であること。
- ② 下記の点等を踏まえると、造血幹細胞移植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、日本人の同種造血幹細胞移植の施行対象となる患者、並びに自家造血幹細胞移植の施行対象となるユーイング肉腫ファミリー腫瘍及び神経芽細胞腫患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用での本薬1日1回投与は忍容可能と考えること。
 - ▶ 国内外の臨床試験において、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬1日1回投与が実施された患者に認められた有害事象は、いずれも国内添付文書で既に注意喚起されている事象の範囲内であること。
 - ▶ 他の抗悪性腫瘍剤との併用下で、本薬1日1回投与と既承認の本薬1日4回投与を比較した複数の臨床試験が実施されており、一部の試験では、本薬1日4回投与と比較して本薬1日1回

投与で、Grade 3 以上の下痢及び消化管出血の発現率が高くなる傾向が認められたものの、他の試験では当該傾向は認められず、有害事象の重篤化及び発現率の上昇の可能性は低いと考えられること。

- 本薬 1 日 4 回投与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。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成 30 年 4 月 25 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて、「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対する 1 日 1 回投与」に対する本薬の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている用法・用量で、本薬の一変申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 30 年 4 月 25 日付け薬生薬審発 0425 第 11 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、さらに追記・修正すべき点の検討を行った。

2.R.1 添付文書（案）について

機構は、提出された添付文書（案）について、以下のように判断した。

- 新たな注意喚起を設定する必要はない。
- 用法・用量の記載については、成人と小児の用法・用量がより明確となるように、小児に対する用法・用量のタイトルを「A 法」から「C 法」に変更した上で、成人には A 法又は B 法、小児には C 法を使用する旨に整備することが適切である。

2.R.2 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請用法・用量での安全性について、既承認の用法・用量での安全性プロファイルと比較して、本申請において新たに注意すべき事象はなく、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、本薬の安全性プロファイ

23 kg 超 34 kg 以下	0.95
34 kg 超	0.8

[警告] (変更なし)

1. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、適切と判断される患者にのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤を小児に投与する場合には、小児のがん化学療法に十分な知識と経験をもつ医師のもとで実施すること。
3. 本剤の使用にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読し、慎重に患者を選択すること。

[禁忌] (変更なし)

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]
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除)

1. シクロホスファミド~~あるいは~~、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。
2. 肥満患者 (BMI が 25 以上) では投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。
3. 薬液が血管外に漏れると組織障害を起こす恐れがあるので、中心静脈より投与すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議		医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性報告書		「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）」
シクロホスファミド		シクロホスファミド水和物
1日1回投与		本薬1回3.2 mg/kgを1日1回、4日間静脈内投与する用法・用量
1日4回投与		本薬1回0.8 mg/kgを1日4回、4日間静脈内投与する用法・用量
フルダラビン		フルダラビンリン酸エステル
本薬		ブスルファン