

審査報告書

令和2年2月4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] 令和元年11月12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(4)新効能医薬品、(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」(令和元年10月31日付け薬生薬審発1031第5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、令和元年10月31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(悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療)」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療の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]

- 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

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈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。

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)

審査報告

令和2年2月4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]	令和元年11月12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、 <u>神経芽細胞腫、悪性リンパ腫</u> における自家造血幹細胞移植の前治療

(下線部追加)

[申請時の用法・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：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。

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
---------	-----

(変更なし)

[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、1996年6月から、造血器悪性腫瘍患者を対象に、自家造血幹細胞移植の前治療として、本薬とシクロホスファミド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第Ⅱ相試験（OMC-BUS-3試験）が実施された。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では2003年7月、カナダでは1999年7月、並びにオーストラリアでは2008年7月に、いずれもOMC-BUS-3試験等を主要な臨床試験として、造血幹細胞移植の前治療に係る効能・効果が承認されている。

また、海外の診療ガイドライン（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers (ver.1.2018) 等）及び教科書（Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, 5th edition (Wiley-Blackwell, 2015, USA) 等）において、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、本薬を含む併用投与が記載されている。

本邦では、申請者による悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療に関する本薬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」の効能・効果にて承認されて以降、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」の効能・効果が承認されている。

令和元年8月26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、悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療に係る本薬の有用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 下記の点等を考慮すると、成人に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用での本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考えること。
 - ▶ 中枢神経系原発リンパ腫に関する海外の診療ガイドラインにおいて、他の抗悪性腫瘍剤（チオテパ、又はシクロホスファミド及びチオテパ）との併用で、本薬が自家造血幹細胞移植の前治療の選択肢の一つとして記載されていること、並びに悪性リンパ腫に関する海外の診療ガイドライン、教科書等の引用論文において、本薬を含む併用投与（シクロホスファミド、チオテパ、メルファラン等との併用投与）が自家造血幹細胞移植の前治療として使用されている旨が記載されていること。
 - ▶ 欧州等において、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、シクロホスファミド、メルファラン及びフルダラビンが使用可能であること。
 - ▶ 本邦における、悪性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植の前治療として本薬が投与された報告において、本薬とシクロホスファミド、チオテパ、エトポシド、メルファラン等との併用投与により、自家造血幹細胞移植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こと。
- ② 下記の点等を考慮すると、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、日本人の自家造血幹細胞移植の施行対象となる悪性リンパ腫患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用での本薬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、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、他の

抗悪性腫瘍剤との併用で本薬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と概ね同様であること。

- 国内外の臨床試験における本薬の用法・用量は、既承認の用法・用量と同一であり、日本人患者に対する一定の安全性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、令和元年 10 月 31 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、悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療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効能・効果及び用法・用量で、本薬の一変申請を行うことは可能と判断された。

本一変申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和元年 10 月 31 日付け薬生薬審発 1031 第 5 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

本一変申請では、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、本一変申請において追加する効能・効果は成人のみが対象であることから、悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療とその他の効能・効果に記載を分けた上で、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、成人には A 法又は B 法を使用する旨、その他の効能・効果については、成人には A 法又は B 法及び小児には 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、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の効能・効果での安全性プロファイルと比較して、本一変申請におい

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ル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、承認取得後直ちに製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施する必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が認められた場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

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

本一変申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和元年10月31日付け薬生薬審発1031第5号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

令和元年10月31日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

1. 同種造血幹細胞移植の前治療
2. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫、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]（下線部追加）

〈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。

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

[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、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女性

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

〈効能共通〉

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。

〈同種造血幹細胞移植の前治療、ユースティ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〉

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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
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（悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療）」
シクロホスファミド		シクロホスファミド水和物
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