

審査報告書

令和3年7月1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3年2月25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」(令和3年1月29日付け薬生薬審発0129第7号)に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会です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3年1月29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、本品目の小児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

(変更なし)

[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 法又は 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]	
	<u>C 法</u>	<u>D 法</u>
9 kg 未満	1.0	<u>4.0</u>
9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	<u>4.8</u>
16 kg 以上 23 kg 以下	1.1	<u>4.4</u>
23 kg 超 34 kg 以下	0.95	<u>3.8</u>
34 kg 超	0.8	<u>3.2</u>

(下線部追加)

審査報告

令和3年7月1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3年2月25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、悪性リンパ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]	<p>〈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〉</p> <p>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 法又は <u>D 法</u> を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>〈悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療〉</p> <p>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。</p> <p>成人</p> <p>A 法：ブスルファンとして 1 回 0.8 mg/kg を 2 時間かけて点滴静注する。本剤は 6 時間毎に 1 日 4 回、4 日間投与する。</p> <p>B 法：ブスルファンとして 1 回 3.2 mg/kg を 3 時間かけて点滴静注する。本剤は 1 日 1 回、4 日間投与する。</p> <p>小児</p> <p>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。</p> <p><u>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。</u></p>
-------------	---

実体重	本剤投与量 [mg/kg]	
	<u>C 法</u>	<u>D 法</u>
9 kg 未満	1.0	<u>4.0</u>
9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	<u>4.8</u>

16 kg 以上 23 kg 以下	1.1	<u>4.4</u>
23 kg 超 34 kg 以下	0.95	<u>3.8</u>
34 kg 超	0.8	<u>3.2</u>

(下線部追加)

[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、小児の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 2008; 14: 88-98、J Pediatr Hematol Oncol 2012; 34: 180-3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、オーストラリアでは2008年7月に、公表論文に基づき、小児の造血幹細胞移植の前治療に対する本薬1日1回投与の用法・用量が承認されている。

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回投与することが可能とされている¹⁾。

本邦では、申請者による小児の造血幹細胞移植の前治療に対する本薬1日1回投与に関する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・効果にて本薬を1日4回投与する用法・用量が承認されて以降、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・効果及び小児に対して1日4回投与する用法・用量、2018年9月に成人に対して1日1回投与する用法・用量、2020年3月に「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・効果がそれぞれ承認されている。

令和2年12月9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、小児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の1日1回投与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、小児に対して、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において、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¹⁾。
 - ▶ 海外臨床試験において、小児に対して、他の抗悪性腫瘍剤（シクロホスファミド、メルファラン、フルダラビン等）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。
 - ▶ オーストラリアにおいて、小児に対する本薬1日1回投与は承認されており、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。
 - ▶ 本邦における使用実態調査の結果、他の抗悪性腫瘍剤（メルファラン、フルダラビン等）との併用で、本薬1日1回投与の使用が広い年齢層（0～16.2歳）の小児患者で確認され、当該患者において生着等が確認されたこと。
 - ▶ 小児患者における本薬のPKについて、情報が少ないことから評価には限界があるものの、以下の点を考慮すると、当該PKに明確な国内外差は生じていないと考えられること。

¹⁾ 成人又は小児について区別した記載は認められなかった。

- ✓ 成人に対して本薬を1日4回投与した場合のPKに明確な国内外差は認められていないと考えること（平成18年4月13日付け審査報告書 ブスルフェクス点滴静注用60mg）。
- ✓ 本薬の製造販売後に得られた、日本人の小児患者に対する本薬1日4回投与時のPKの結果（平成30年11月1日付け再審査報告書 ブスルフェクス点滴静注用60mg）と外国人の小児患者に本薬1日4回投与した海外臨床試験のPKの結果（平成18年8月15日付け審査報告書 ブスルフェクス点滴静注用60mg）との間で、明確な国内外差は認められていないと考えること。

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、日本人の小児患者に対して、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。

- 海外臨床試験及び本邦の使用実態調査において、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小児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。
- 本邦において成人に対する本薬の1日1回投与及び1日4回投与、並びに小児に対する本薬1日4回投与の用法・用量が承認されており、日本人患者に対する一定の安全性情報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3年1月29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、小児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3年1月29日付け薬生薬審発0129第7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、検討会議において、小児に対する本薬 1 日 1 回投与時の PK に関する情報を医療現場に提供することが望ましいとの意見が出されたことを踏まえ、当該情報について、添付文書等を用いて医療現場に情報提供することが適切であると判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

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、小児のがん化学療法及び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等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等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 3 年 1 月 29 日付け薬生薬審発 0129 第 7 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 3 年 1 月 29 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、小児のがん化学療法及び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]（変更なし）

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 法又は 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
9 kg 未満	1.0	<u>4.0</u>
9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	<u>4.8</u>
16 kg 以上 23 kg 以下	1.1	<u>4.4</u>
23 kg 超 34 kg 以下	0.95	<u>3.8</u>
34 kg 超	0.8	<u>3.2</u>

[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] (変更なし)

〈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〉

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
BMI	body mass index	体格指数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
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
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