

再審査報告書

平成 30 年 11 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ブスルフェクス点滴静注用 60 mg													
有 効 成 分 名	ブスルファン													
申 請 者 名	大塚製薬株式会社*													
承 認 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													
承 認 の 用 法 ・ 用 量	成人：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ブスルファンとして 1 回 0.8 mg/kg を生理食塩液又は 5%ブドウ糖液に混和・調整して 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。 小児：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・調整して 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。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="padding: 2px;">実体重</th> <th style="padding: 2px;">本剤投与量 [mg/kg]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">9 kg 未満</td> <td style="padding: 2px;">1.0</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">9 kg 以上 16 kg 未満</td> <td style="padding: 2px;">1.2</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">16 kg 以上 23 kg 以下</td> <td style="padding: 2px;">1.1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">23 kg 超 34 kg 以下</td> <td style="padding: 2px;">0.95</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">34 kg 超</td> <td style="padding: 2px;">0.8</td> </tr> </tbody> </table>		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
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													
承 認 年 月 日	① 平成 18 年 7 月 26 日 ② 平成 18 年 10 月 20 日													
再 審 査 期 間	① 10 年 ② ①の残余期間（平成 18 年 10 月 20 日～平成 28 年 7 月 25 日まで）													
承 認 条 件	国内での治験症例が極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じること。													
備 考	*平成 25 年 4 月 1 日付けで、協和発酵キリン株式会社から製造販売承認が承継されている。													

提出された資料から、本品目の効能・効果について、カテゴリ－1（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。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ブスルフェクス点滴静注用 60 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤を投与した患者の背景情報、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られと考えられる要因を検出、把握する。
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 静脈閉塞性肝疾患（VOD） ・ 痙攣 ・ 生着不全 ・ 肝機能障害の発現 ・ 急性移植片対宿主病（急性 GVHD）
調査方法	全例調査方式
対象患者	原則として、承認に係る効能・効果及び用法・用量に従って本剤を使用する患者とする。ただし、承認に係る効能・効果及び用法・用量以外で使用された患者がいた場合も調査の対象とする。
実施期間	平成 18 年 11 月～平成 21 年 5 月
目標症例数	同種造血幹細胞移植：300 例 小児造血幹細胞移植：85 例
観察期間	移植前治療開始から移植 100 日
実施施設数	156 施設
収集症例数	711 例（成人 572 例、小児 139 例）
安全性解析対象症例数	711 例（成人 572 例、小児 139 例）
有効性解析対象症例数	710 例（成人 571 例、小児 139 例）
備考	

表 2 製造販売後臨床試験の概要

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、前治療薬として本剤を投与した際の薬物動態、有効性及び安全性の検討-	
目的	小児悪性腫瘍等に対する造血幹細胞移植に、前治療薬として本剤を投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を評価する。また、副次的に血中濃度曲線下面積（AUC）と有効性及び安全性の関係を検討する。
試験デザイン	多施設共同非対照非盲検試験
対象患者	造血幹細胞移植を実施予定の小児患者
実施期間	平成 19 年 5 月～平成 20 年 12 月
用法・用量	承認用法・用量のとおり。
観察期間	移植前治療期間終了後、同種又は自家造血幹細胞移植を実施し（0 日）、移植後 28 日目までを観察期間、移植後 29 日目～100 日目までを後観察期間とした。
予定症例数	26 例
評価項目	安全性評価項目 1) 有害事象 2) 肝機能障害（VOD、肝類洞閉塞症候群（SOS）など）の発現状況 3) 急性 GVHD の発現状況 4) 痙攣の発現状況

	有効性評価項目 1) 骨髄抑制 2) 生着（造血回復） その他 1) 薬物動態パラメータ 2) 目標 AUC の到達割合
投与症例数	25 例
薬物動態解析症例数	25 例
安全性解析対象症例数	25 例
有効性解析対象症例数	25 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 89.2%（634/711 例）であった（承認時までの成人及び小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験の副作用発現割合は 100%（29/29 例））。発現した主な副作用（発現割合 35%以上）は、承認時までの臨床試験と同様であった（表 3）。

表 3 使用成績調査における主な副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	711 例
副作用名（基本語）	発現症例数（発現割合）
食欲減退	482（67.8%）
悪心	410（57.7%）
口内炎	403（56.7%）
倦怠感	392（55.1%）
下痢	335（47.1%）
嘔吐	272（38.3%）

MedDRA/J version（19.0）

成人症例 572 例における副作用発現割合は 88.5%（506/572 例）で、主な副作用は、食欲減退 67.1%（384 例）、悪心 59.4%（340 例）、倦怠感 54.9%（314 例）、口内炎 54.7%（313 例）、下痢 44.8%（256 例）であった。一方、小児症例 139 例における副作用発現割合は、92.1%（128/139 例）で、主な副作用は、食欲減退 70.5%（98 例）、口内炎 64.8%（90 例）、下痢 56.8%（79 例）、倦怠感 56.1%（78 例）、悪心 50.4%（70 例）であり、成人と同様であった。

4.1.2 重点調査項目

肝胆道系障害・肝機能障害の発現割合は 32.9%（234/711 例、成人：31.1%（178/572 例）、小児：40.3%（56/139 例））、VOD の発現割合は 6.9%（49/711 例、成人：5.1%（29/572 例）、小児：14.4%（20/139 例））であった。痙攣の発現割合は 1.7%（12/711 例、成人：1.4%（8/572 例）、小児：2.9%（4/139 例））であり、711 例中 680 例（95.6%）で抗痙攣薬を併用していた。なお、痙攣を発現し

た 12 例のうち、2 例は抗痙攣薬の併用が行われていなかった。また、安全性解析対象症例 711 例のうち、移植を実施しなかった 3 例を除く 708 例における急性 GVHD の発現割合は 5.1% (36/708 例、成人：4.7% (27/571 例)、小児：6.6% (9/137 例)) で、一次性生着不全¹⁾ の発現割合は 1.7% (12/708 例、成人：1.2% (7/571 例)、小児：3.6% (5/137 例)) であった。なお、一次性生着不全を発現した 12 例のうち、8 例がヒト白血球抗原 (HLA) 不適合、4 例が非寛解期での移植であった。

肝胆道系障害・肝機能障害のうち、VOD を除いた肝胆道系障害・肝機能障害の発現割合は、成人で 26.0% (149/572 例)、小児で 25.9% (36/139 例) と同程度であったことから、肝胆道系障害・肝機能障害の発現割合が小児において高い傾向が認められたのは VOD の発現に起因すると考えられた。VOD の発現割合が成人に比べて小児で高かった理由として、小児において VOD を発現した 20 例のうち、低年齢 (1~2 歳未満) 又は HLA 不適合ドナーからの移植症例が 13 例 (65.0%) であったことから、低年齢及び HLA 不適合ドナーからの移植が要因として考えられた。なお、低年齢及び不適合ドナーが VOD 発現の危険因子であることは、すでに日本造血細胞移植学会 WEB サイトでも公開していること、添付文書の「副作用 (海外臨床試験)」の項で VOD が小児に発現したことを記載している。痙攣については、小児が痙攣の危険因子となることから痙攣の発現頻度が成人と比べて高かった理由として、年齢の影響が考えられるが、現時点では集積症例数も少なく詳細な要因の検討は困難であった。なお、痙攣については添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載し注意喚起している。また、急性 GVHD 及び一時的生着不全の発現割合が成人と比べて小児で高かったことについても、集積症例数も少ないこと等から明確な因子を見出すことはできなかった。

以上より、これら重点調査項目の副作用発現状況において特段の問題は認められず、現時点で新たな対応は不要と考える。

4.2 製造販売後臨床試験

同種移植 (23 例) 及び自家移植 (2 例) の全例に有害事象が認められた (表 4、5)。同種移植で発現した主な有害事象 (発現割合 50%以上) を表 4 に、自家移植で全例 (2 例) に発現した有害事象を表 5 に示す。

表 4 製造販売後臨床試験 (同種移植) における主な有害事象の発現状況

安全性解析対象症例数	23 例
有害事象名 (基本語)	発現症例数 (発現割合)
嘔吐	23 例 (100%)
発熱性好中球減少症	19 例 (82.6%)
肝機能異常	15 例 (65.2%)
下痢	15 例 (65.2%)

MedDRA/J version (10.0)

¹⁾ 以下の①~③のすべてに該当する症例を「一次性生着不全」発現症例とした。

- ① MedDRA の PT コード (基本語) が 10048396 (骨髄移植拒否反応)
- ② 移植後、3 ポイント以上の連続した検査日において、好中球数が 500/ μ L 以上となった場合を生着とし、生着が達成できなかった場合
- ③ 二次性生着不全に該当しない

表 5 製造販売後臨床試験（自家移植）において全例（2例）に発現した有害事象

安全性解析対象症例数	2例
有害事象名（基本語）	発現症例数（発現割合）
悪心	2例（100%）
発熱性好中球減少症	2例（100%）
肝機能異常	2例（100%）
食欲不振	2例（100%）
発疹	2例（100%）

MedDRA/J version（10.0）

同種移植において、死亡に至った有害事象は2件（血栓性微小血管症（以下、「TMA」）及びブドウ球菌性敗血症各1件）、自家移植において、死亡に至った有害事象は1件（肺出血）であり、いずれも事象も本剤との因果関係は否定されなかった。

VOD/SOSの発現割合は16.0%（4/25例）、急性GVHD（同種移植のみ）の発現割合は69.6%（16/23例）であった。また、本試験では抗癌薬が全員に予防投与されていたが、25例中3例（12.0%）に癌瘻が発現した。

安全性については、すべての被験者に有害事象が認められたが、いずれも造血幹細胞移植時において通常認められるものであり、特段の問題は認められなかった。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に報告された重篤な副作用は362例821件で、主な重篤な副作用（30件以上発現）を表6に示す。これらの副作用については、骨髄移植拒絶反応は「その他の副作用」の項に、それ以外の事象は「重大な副作用」の項に記載済みであり、更なる注意喚起は不要と考える。なお、感染症の報告はなかった。

表 6 主な重篤な副作用

副作用名（基本語）	発現症例数（件数）
VOD	69例（69件）
口内炎	41例（41件）
骨髄移植拒絶反応	36例（41件）
下痢	36例（36件）
食欲減退	32例（32件）

MedDRA/J version（19.0）

転帰が死亡の症例は92例で、主な副作用は、VOD（18例）、TMA（10例）、ブドウ球菌性敗血症（9例）、肺炎（8例）、間質性肺疾患（7例）であった。TMA以外の事象は「重大な副作用」の項に記載済みであり、一定の注意喚起はなされている。また、「その他の副作用」の項において注意喚起されているTMAについては患者素因や併用薬、移植の影響も考えられる状況である。したがって、これらの事象について、現時点での更なる注意喚起は不要と考える。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は191例266件であり、主な副作用（5件以上発現）は表7のとおりであった。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	191	266	132	184	62	82
一般・全身障害および投与部位の状態	29	29	9	9	20	20
粘膜障害	23	23	6	6	17	17
肝胆道系障害	29	30	29	30	0	0
静脈閉塞性肝疾患	18	18	18	18	0	0
肝不全	6	6	6	6	0	0
血液およびリンパ系障害	23	23	18	18	5	5
血栓性微小血管症	10	10	10	10	0	0
播種性血管内凝固	7	7	4	4	3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35	38	32	35	3	3
間質性肺疾患	7	7	7	7	0	0
肺水腫	5	5	5	5	0	0
精神障害	8	12	0	0	8	12
幻覚	7	7	0	0	7	7
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	14	14	13	13	1	1
再発急性骨髄性白血病	6	6	6	6	0	0
心臓障害	15	16	14	15	1	1
心不全	6	6	6	6	0	0
腎および尿路障害	14	14	12	12	2	2
腎不全	6	6	5	5	1	1
急性腎不全	6	6	5	5	1	1

MedDRA/J version (19.0)

再発急性骨髄性白血病は、いずれの症例も原疾患である急性骨髄性白血病の移植後の再発であった。心不全は、ほとんどの症例で患者要因（心臓疾患の合併症等）又は併用薬による影響が考えられ、本剤との関連が明確ではなかった。肝不全、粘膜障害、肺水腫、腎不全、急性腎障害についても、患者要因又は併用薬による影響等が考えられ、本剤との関連は明確ではなかった。その他の副作用も検討を行った結果、患者素因、併用薬及び移植の影響も考えられるため、使用上の注意への反映は不要と考えた。

また、再審査申請後から平成30年4月17日までに機構に報告した副作用は69例114件であった。使用上の注意から予測できない副作用で5件以上集積された事象は粘膜障害(17件)であり、すべて1報の国内学会発表を出典とした小児症例であった。抗がん剤治療時の粘膜障害は多くの場合、消化管の粘膜障害と考えられ、消化管の粘膜障害については、本剤の使用上の注意の「重大な副作用」の項に胃腸障害を、「その他の副作用」の項に口腔内痛、口腔粘膜出血、口腔水疱を記載しているが、いずれの症例においても、事象の発症部位、具体的症状や発現に至る経過情報が不足しており、本剤との関連性は評価困難であった。粘膜障害以外の事象については、集積数も少なく、現時点で使用上の注意の改訂等新たな安全対策は不要と考え、今後とも情報収集に努めることとする。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本調査の有効性評価は、好中球、リンパ球及び血小板の骨髄抑制達成率(=骨髄抑制達成症例数²⁾／骨髄抑制解析対象症例数×100)、生着達成率(=生着達成症例数³⁾／生着解析対象症例数×100)並びに移植後100日時点の生存率とした。有効性解析対象症例710例から、本剤投与開始時点で骨髄抑制状態であった症例(好中球161例、リンパ球111例、血小板120例)をそれぞれ除いた症例(好中球549例、リンパ球599例、血小板590例)を骨髄抑制解析対象症例とした。

好中球、リンパ球及び血小板の骨髄抑制達成率は、それぞれ99.8%(548/549例)、97.5%(584/599例)及び94.4%(557/590例)であった。好中球、リンパ球、血小板の骨髄抑制いずれかが達成された率は99.4%(662/666例)で国内第Ⅱ相試験の骨髄抑制率100%(同種移植:27/27例、自家移植:2/2例)と同程度であった。

生着については、有効性解析対象症例710例から計4例(移植未実施:3例、生着達成確認前に転院:1例)を除いた706例を生着解析対象症例とした。その結果、生着達成率は90.4%(638/706例)で、国内第Ⅱ相試験での生着率96.3%(26/27例、同種移植)、100%(2/2例、自家移植)と比較して低い傾向であった。

生存については、有効性解析対象症例710例から移植未実施の3例を除いた707例を生着解析対象とした。移植後100日時点での生存率は82.2%(Kaplan-Meier推定)であった。国内第Ⅱ相試験での生存率96.0%(26/27例、同種移植)、100%(2/2例、自家移植)と比較して低い傾向であった。

生着率及び生存率が承認時と比較して低い傾向がみられたが、これは、製造販売後における使用患者背景の多様化、患者の病態、移植療法又は併用薬の関与、症例数の違い等、様々な理由が考えられ、本調査の結果より、本剤の有効性について、現時点で特段の問題はないと考える。

5.2 製造販売後臨床試験

5.2.1 薬物動態

母集団薬物動態解析により推定した薬物動態パラメータを表8に示す。体重群別のAUC(平均値±標準偏差、以下同様)は、9kg未満(6例):1217±430(μmol・min/L、以下同様)、9kg以上16kg未満(5例):1402±293、16kg以上23kg以下(4名):1257±171、23kg以上34kg以下(3例):1253±222及び34kg超(7例):1417±244であり、いずれの体重群においても大きな差は認められなかった。

表8 薬物動態パラメータ

実体重 (ABW)	投与量 (mg/kg)	被験者数	t _{1/2} (hr)	AUC (μmol・min/L)	CL/ABW (mL/min/kg)	V/ABW (L/kg)
9 kg 未満	1.0	6	3.20 ± 0.960	1217 ± 430	3.55 ± 1.088	0.94 ± 0.30

²⁾ 骨髄抑制達成症例は以下のように定義した。

- ① 骨髄抑制(好中球数)達成症例:2ポイント以上の連続した検査日において、好中球が500/μLを下回った症例
- ② 骨髄抑制(リンパ球数)達成症例:2ポイント以上の連続した検査日において、リンパ球が200/μLを下回った症例
- ③ 骨髄抑制(血小板数)達成症例:2ポイント以上の連続した検査日において、血小板が20,000/μLを下回った症例

³⁾ 生着達成症例:3ポイント以上の連続した検査日において、好中球が500/μL以上となった症例

9 kg 以上 16 kg 未満	1.2	5	1.90 ± 0.585	1402 ± 293	3.51 ± 0.690	0.60 ± 0.28
16 kg 以上 23 kg 以下	1.1	4	2.39 ± 0.190	1257 ± 171	3.56 ± 0.464	0.73 ± 0.04
23 kg 超 34 kg 以下	0.95	3	3.01 ± 0.513	1253 ± 222	3.09 ± 0.606	0.79 ± 0.09
34 kg 超	0.8	7	3.70 ± 0.727	1417 ± 244	2.32 ± 0.357	0.73 ± 0.11

平均値 ± 標準偏差、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL : クリアランス、V : 分布容積

AUC の達成割合を表 9 に示す。目標 AUC 範囲 (900~1350 $\mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$) であった被験者は 25 例中 12 例 (48.0%) であった。AUC が 900 $\mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ 未満であった被験者は 2 例、1500 $\mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ 超であった被験者は 4 例であり、至適 AUC 範囲であった被験者は 19 例 (76.0%) であった。なお、AUC が 900 $\mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ 未満の 2 例において、生着不全は認められなかった。

表 9 AUC の達成割合

AUC カテゴリー ($\mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$)	達成割合
900-1350	48.0% (12/25 例)
900-1500	76.0% (19/25 例)
<900	8.0% (2/25 例)
>1500	16% (4/25 例)

5.2.2 有効性

同種移植を実施した 23 例及び自家移植を実施した 2 例全例で骨髄抑制 (骨髄抑制達成症例の定義は使用成績調査と同様) が認められ、同種移植を実施した 23 例中 20 例 (87.0%) で、自家移植をした 2 例いずれの症例においても生着 (生着達成症例の定義は使用成績調査と同様) が認められた。また、同種移植を実施した 23 例中 2 例が死亡したため生存率は 91.3%、一方、自家移植を実施した 2 例中 1 例が移植後 93 日目に死亡した。なお、死亡した 3 例の死因は、TMA、ブドウ球菌性敗血症及び肺出血であり、いずれも移植関連死であった。

以上の結果より、現時点で、新たな対応が必要な問題は特段ないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国措置報告は 2 件であった (表 10)。欧州医薬品庁 (EMA) の回収を推奨する勧告を受け、国内に流通している米国 BVL (Ben Venue Laboratories, Inc.) 社製の本剤を自主回収した。研究報告はなかった。

表 10 措置報告の概要

措置報告	① 本剤を製造している米国 BVL 社が、当該工場で作られる全製品について、自主的に製造と出荷を停止した (平成 21 年 11 月)。 ② EMA は、米国 BVL 社に対して、暫定的な措置 (回収等) を勧告した (平成 24 年 4 月)。
備考	

また、再審査申請後から平成 30 年 4 月 17 日までに機構に報告した外国措置報告はなかったが、2 件の研究報告 (肺高血圧症に関する情報及び幼児患者における認知障害等の晩期毒性に関する情報) を行った。これら研究報告について、類似報告や副作用報告の状況も踏まえ、現時点にお

いて使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断したが、引き続き注視する。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また機構は、承認条件について、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上