

## 用法・用量追加及び添付文書改訂のお知らせ

2021年8月  
(OPC21-027)  
大塚製薬株式会社

造血幹細胞移植前治療薬  
**ブスルフェクス®**点滴静注用 **60<sup>mg</sup>**  
(一般名：注射用ブスルファン)

標記製品につきまして、2021年8月25日に従来の小児1日4回投与に加え、小児1日1回投与が追加承認されましたのでご案内申し上げます。新しい「**用法及び用量**」を以下に示します。あわせて「**使用上の注意**」等も改訂しましたのでご案内申し上げます。

今後のご使用に際しましては、改訂後の添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

## 「用法及び用量」改訂内容 —改訂部分のみ抜粋—

改訂後		改訂前																																	
<b>6. 用法及び用量</b> <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。		<b>6. 用法及び用量</b> <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。	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。	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。																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">実体重</th> <th colspan="2">本剤投与量 [mg/kg]</th> </tr> <tr> <th>C法</th> <th>D法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9kg未満</td> <td>1.0</td> <td><u>4.0</u></td> </tr> <tr> <td>9kg以上16kg未満</td> <td>1.2</td> <td><u>4.8</u></td> </tr> <tr> <td>16kg以上23kg以下</td> <td>1.1</td> <td><u>4.4</u></td> </tr> <tr> <td>23kg超34kg以下</td> <td>0.95</td> <td><u>3.8</u></td> </tr> <tr> <td>34kg超</td> <td>0.8</td> <td><u>3.2</u></td> </tr> </tbody> </table>	実体重	本剤投与量 [mg/kg]		C法	D法	9kg未満	1.0	<u>4.0</u>	9kg以上16kg未満	1.2	<u>4.8</u>	16kg以上23kg以下	1.1	<u>4.4</u>	23kg超34kg以下	0.95	<u>3.8</u>	34kg超	0.8	<u>3.2</u>		<table border="1"> <thead> <tr> <th>実体重</th> <th>本剤投与量 [mg/kg]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9kg未満</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>9kg以上16kg未満</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>16kg以上23kg以下</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>23kg超34kg以下</td> <td>0.95</td> </tr> <tr> <td>34kg超</td> <td>0.8</td> </tr> </tbody> </table>	実体重	本剤投与量 [mg/kg]	9kg未満	1.0	9kg以上16kg未満	1.2	16kg以上23kg以下	1.1	23kg超34kg以下	0.95	34kg超	0.8
実体重	本剤投与量 [mg/kg]																																		
	C法	D法																																	
9kg未満	1.0	<u>4.0</u>																																	
9kg以上16kg未満	1.2	<u>4.8</u>																																	
16kg以上23kg以下	1.1	<u>4.4</u>																																	
23kg超34kg以下	0.95	<u>3.8</u>																																	
34kg超	0.8	<u>3.2</u>																																	
実体重	本剤投与量 [mg/kg]																																		
9kg未満	1.0																																		
9kg以上16kg未満	1.2																																		
16kg以上23kg以下	1.1																																		
23kg超34kg以下	0.95																																		
34kg超	0.8																																		

## 下線部：改訂箇所

## 【改訂理由】

小児1日1回投与（D法）の用法及び用量の追加に伴い、追記しました。

<承認事項一部変更承認の経緯>

日本小児血液・がん学会からの要望に基づき、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・適応外薬検討会議（以下、検討会議）」において、「ブスルファン」が医療上の必要性が高いものであると判断され、2021年1月29日の検討会議においてとりまとめられた告知申請への該当性に係る報告書に基づいて告知申請を行い、2021年8月25日に承認されました。

告知申請：医薬品の有効性及び安全性が医学薬学上公知であるとして、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく行う承認申請（使用上の注意の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE(DSU) No.303号 2021年11月上旬発行予定」に掲載されます。）

「使用上の注意」改訂内容 —改訂部分のみ抜粋—

改訂後	改訂前
<p><b>8. 重要な基本的注意</b>            8.1 ～8.3&lt;省略&gt;            8.4 本剤を B 法 (成人)<sup>1)</sup> 又は D 法 (小児)<sup>2)</sup> 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&lt;省略&gt;</p>	<p><b>8. 重要な基本的注意</b>            8.1 ～8.3&lt;省略&gt;            8.4 本剤を B 法 (成人) 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)<sup>1)</sup>」等) を熟読すること。            8.5&lt;省略&gt;</p>

下線部：追加箇所

【改訂理由】

小児 1 日 1 回投与 (D 法) の用法及び用量の追加に伴い、追記しました。

「使用上の注意」改訂内容 —改訂部分のみ抜粋—

改訂後	改訂前
<p><b>14. 適用上の注意</b>  <b>14.1 薬剤調製時の注意</b>            14.1.1～14.1.5&lt;省略&gt;  <b>14.2 薬剤投与時の注意</b>            14.2.1～14.2.4&lt;省略&gt;            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 法及び D 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。</p>	<p><b>14. 適用上の注意</b>  <b>14.1 薬剤調製時の注意</b>            14.1.1～14.1.5&lt;省略&gt;  <b>14.2 薬剤投与時の注意</b>            14.2.1～14.2.4&lt;省略&gt;            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。</p>

下線部：追加箇所

【改訂理由】

小児 1 日 1 回投与 (D 法) の用法及び用量の追加に伴い、追記しました。

## 「16. 薬物動態」改訂内容 —改訂部分のみ抜粋—

### 改訂後の「16. 薬物動態」

#### 16. 薬物動態

##### 16.1 血中濃度

(1) 成人<省略>

(2) 小児

・悪性腫瘍又は非悪性腫瘍患者に、1回 0.8~1.2mg/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、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表 16-2 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<sup>16)</sup> (外国人データ)。

表 16-2<略>

・小児に、1回 3.2~4.8mg/kg の用量で24時間毎に1日1回静脈内投与した時の薬物動態の成績は得られていないが、シミュレーションに基づく薬物動態パラメータの推定値は表 16-3 のとおりである<sup>17)</sup>。

表 16-3 ブスルファンの薬物動態パラメータ

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

(平均値±標準偏差)

文献データ<sup>18,19)</sup>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。

a) 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。

b) 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。

#### 下線部：追加箇所

##### 【改訂理由】

小児1日1回投与(D法)の用法及び用量の追加に伴い、追記しました。

## 「23. 主要文献」改訂内容 —改訂部分のみ抜粋—

### 改訂後の【主要文献及び文献請求先】

#### 主要文献

1) 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

2) 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

3)~16)<省略>

17) 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

18) Diestelhorst.C.et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2013; 72(5): 991-1000.

19) Diestelhorst.C.et al.: Pediatr Hematol Oncol. 2014; 31(8): 731-742.

20)~28)<省略>

#### 下線部：追加箇所

##### 【改訂理由】

小児1日1回投与(D法)の用法及び用量の追加に伴い、引用文献を追記しました。また、主要文献の追加に伴い、添付文書内の引用文献番号も変更しました。

#### 【改訂後の添付文書について】

改訂後の添付文書につきましては、下記、医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」、または弊社の「大塚製薬 医療関係者向け情報サイト」にて、ご参照ください。

医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」

URL : <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

大塚製薬 医療関係者向け情報サイト URL : <https://www.otsuka-elibrary.jp/library/>



Otsuka

製造販売元

大塚製薬株式会社

お問い合わせ先：医薬情報センター

0120-189-840 9:00~17:30(土日祝除く)