

(新聞発表用)

[輸入]

1	販 売 名	ブスルフェクス点滴静注用 60mg
2	一 般 名	ブスルファン
3	申 請 者 名	麒麟麦酒株式会社
4	成 分・分 量	1 アンプル中にブスルファンとして 60mg 含有
5	用 法・用 量	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 0.8mg/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。
6	効 能・効 果	同種造血幹細胞移植の前治療
7	備 考	輸入先国名：米国 輸入先製造業者名：Ben Venue Laboratories 社 本剤は、アルキルスルホネート系の DNA アルキル化剤であるブスルファンを注射剤化した製剤である。 別紙：添付文書（案）  希少疾病用医薬品

2006年5月作成（新様式第1版）

日本標準商品分類番号
874213

添付文書（案）

貯法
2 - 8℃に保存

使用期限
外箱、ラベルに表示 （製造後2年）

注意事項
取扱い上の注意の項参照

造血幹細胞移植前治療薬

劇薬、指定医薬品  
処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

販売名	ブスルフェクス 点滴静注用 60mg
承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	—
国際誕生	1999年2月

**ブスルフェクス®点滴静注用 60mg**  
BUSULFEX® (busulfan) Injection  
注射用ブスルファン

**【警告】**

- 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、同種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。
- 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」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）。

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

- 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。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

**【組成・性状】**

販売名	ブスルフェクス点滴静注用 60 mg		
成分・含量 (1 アンプル中)	有効成分	ブスルファン	60 mg
	添加物	ポリエチレングリコール 400	6.67 mL
		N,N-ジメチルアセトアミド	3.33 mL
性状	本品は、無色澄明の液である。		

**【効能・効果】**

同種造血幹細胞移植の前治療

**【用法・用量】**

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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. シクロホスファミド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（「臨床成績」の項参照）。
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おそれがあるので、中心静脈より投与すること（「適用上の注意」の項参照）。

＜注射液の調製法及び投与方法＞

本剤を10倍量の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に添加し、十分に混和して使用すること。なお、本剤は室温（約25℃）で用時調製し、希釈後に混濁又は結晶が認められる場合には使用しないこと。

希釈後は、安定性が低下するので、室温においては希釈調製から8時間以内に投与を終了すること。投与に際しては、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。また、他の注射剤との配合又は混注は行わないこと（「適用上の注意」及び「取扱い上の注意」の項参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- （1）肝機能障害のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- （2）腎機能障害のある患者〔腎機能障害が増悪するおそれがある。〕
- （3）心機能障害のある患者〔心機能障害が増悪するおそれがある。〕
- （4）肺障害のある患者〔肺障害が増悪するおそれがある。〕
- （5）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。〕
- （6）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- （7）小児（「小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- （1）本剤の使用にあたっては、患者の状態及び臓器機能（心、肺、肝、腎等）を十分検討し、造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。
  - 1) 本剤の投与中は心電図、血圧及び尿量等のモニターを行うこと。また、投与後は定期的に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）及び尿量のモニター等を行うこと。
  - 2) 本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。
  - 3) 本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。
- （2）本剤の投与により痙攣を起こす可能性があるため、あらかじめ抗痙攣薬の使用を考慮するなどの適切な措置を講ずること。
- （3）本剤を使用する場合には、静脈閉塞性肝疾患の発現に注意すること。静脈閉塞性

肝疾患の症状としてあらわれる体重増加、肝腫大又は肝の圧痛、腹水、黄疸等に注意すること（「副作用」の項参照）。

### 3. 相互作用

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール <sup>1)</sup>	本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の作用が増強することがある。	機序は不明であるが、本剤の血漿中濃度を上昇させることがある。
メトロニダゾール <sup>2)</sup>	本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の作用が増強することがある。	機序は不明であるが、本剤の血漿中濃度を上昇させることがある。

### 4. 副作用

#### ○国内臨床試験

国内臨床試験において、安全性評価対象 29 例（同種移植 27 例、自家移植 2 例）中、副作用は全ての被験者に認められた。主な副作用は口内炎・舌炎 24 例（82.8%）、悪心 23 例（79.3%）、嘔吐 19 例（65.5%）、食欲不振 19 例（65.5%）、下痢・軟便 19 例（65.5%）、倦怠感 15 例（51.7%）であった。重症度が Grade3 以上で、発現頻度が 5%以上であった副作用は、食欲不振 14 例（48.3%）、悪心 10 例（34.5%）、 $\gamma$ -GTP 上昇 9 例（31.0%）、ALT（GPT）上昇 6 例（20.7%）、口内炎・舌炎 4 例（13.8%）、発熱性好中球減少症 5 例（17.2%）、嘔吐 3 例（10.3%）、血糖上昇 3 例（10.3%）、血清カリウム低下 3 例（10.3%）、血圧上昇 2 例（6.9%）、下痢・軟便 2 例（6.9%）、血清アルブミン低下 2 例（6.9%）、発熱 2 例（6.9%）であった。

#### ○海外臨床試験

成人を対象とした海外臨床試験において、安全性評価対象 103 例（同種移植 61 例、自家移植 42 例）中、副作用は全ての被験者に認められた。同種移植において、主な副作用は悪心 57 例（93.4%）、口内炎・舌炎 57 例（93.4%）、嘔吐 54 例（88.5%）、食欲不振 40 例（65.6%）、下痢・軟便 39 例（63.9%）、血清マグネシウム低下 32 例（52.5%）であった。重症度が Grade3 以上で、発現頻度が 5%以上であった副作用は、食欲不振 24 例（39.3%）、ビリルビン上昇 18 例（29.5%）、口内炎・舌炎 16 例（26.2%）、血糖上昇 5 例（8.2%）、静脈閉塞性肝疾患 4 例（6.6%）、悪心 4 例（6.6%）、ALT（GPT）上昇 4 例（6.6%）であった。一方、自家移植において、主な副作用は悪心 39 例（92.9%）、口内炎・舌炎 36 例（85.7%）、嘔吐 35 例（83.3%）、下痢・軟便 25 例（59.5%）、発熱 24 例（57.1%）であった。重症度が Grade3 以上で、発現頻度が 5%以上であった副作用は、食欲不振 7 例（16.7%）、ビリルビン上昇 4 例（9.5%）、口内炎・舌炎 4 例（9.5%）であった。

#### （1）重大な副作用

- 1) 静脈閉塞性肝疾患（6.1%）：静脈閉塞性肝疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 感染症及び出血等：本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結果感染症（28.0%）及び出血（頻度不明）等を引き起こし、致命的となることがあるので、

本剤の投与後は患者の状態を十分に把握して適切な処置を行うこと。

- 3) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 痙攣（頻度不明）：ブスルファンは髄液移行性が高く、あらかじめ抗痙攣薬が投与されていない場合は10%以上の患者で痙攣が起こるとの報告がある<sup>3)</sup>。国内及び海外臨床試験ではあらかじめフェニトインが投与され、132例中1例に痙攣が発現した。
- 5) 肺胞出血・喀血、間質性肺炎、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群（5%未満）：肺胞出血・喀血、間質性肺炎、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 心筋症（頻度不明）：心筋症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 胃腸障害：悪心（90.2%）、口内炎・舌炎（88.6%）、嘔吐（81.8%）、下痢・軟便（62.9%）、食欲不振（59.1%）が高頻度にあらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

### 1) 国内

種類	頻度	20%以上	5-20%未満	5%未満
肝臓		AI-P 上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、肝機能異常	ビリルビン上昇	
血液			APTT 延長、FDP 上昇、発熱性好中球減少症	アンチトロンビン III 低下、血栓性微小血管症、血中フィブリノゲン上昇、白血球増多
免疫		移植片対宿主病	免疫グロブリン低下	生着症候群、骨髄移植拒絶反応
呼吸器		咽喉頭疼痛	咽喉頭不快感、咳嗽、鼻出血、鼻漏	咽頭紅斑、胸水、上気道炎、嘔声
循環器			血圧上昇	徐脈
消化器		腹痛	口腔内痛、痔核、消化不良、腹部不快感、肛門周囲の異常	マロリー・ワイス症候群、胃酸過多、胃前庭部毛細血管拡張症、口内乾燥、歯肉出血、出血性胃炎、舌苔、腸炎、腹部膨満
精神・神経系		頭痛	めまい	情動不安
腎臓・泌尿器			血清クレアチニン上昇、血尿、出血性膀胱炎、蛋白尿、膀胱炎	BUN 上昇、BUN 低下、腎機能障害、前立腺炎、排尿困難
皮膚		脱毛	そう痒症、紅斑、色素沈着、発疹	皮下出血、皮脂欠乏症、皮膚落屑
代謝		血清アルブミン低下、血清総蛋白低下、血糖上昇	血清カリウム低下、血清カルシウム低下、血清ナトリウム低下、血清マグネシウム低下、血清リン上昇、血清リン低下	トリグリセリド上昇、血清カリウム上昇、血清クロール上昇、血清クロール低下、血清ナトリウム上昇、電解質失調
筋骨格			関節痛、頸部痛、四肢痛、背部痛	顎痛、筋痛
感覚器		味覚異常	口内異常感	
眼				角膜炎、眼そう痒、眼球乾燥、眼充血、眼瞼炎、結膜炎、羞明
その他		倦怠感、発熱	CRP 上昇、体重減少、浮腫	ほてり・潮紅、圧迫感、胸痛、胸部不快感、灼熱感、体重増加、白血球 AI-P 上昇

2) 海外 (成人)

①同種移植

種類	頻度	20%以上	5-20%未満	5%未満
肝臓		ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇	Al-P 上昇、AST(GOT)上昇、黄疸	LDH 上昇、肝腫大、門脈圧亢進症
血液				APTT 延長、プロトロンビン時間延長、凝血異常、血中フィブリノゲン低下、脾腫
免疫			移植片対宿主病	
呼吸器			ラ音、咽喉頭疼痛	咳嗽、呼吸音減弱、呼吸困難、鼻乾燥、鼻出血、鼻閉、鼻漏、副鼻腔うっ血、副鼻腔不快感、無気肺、嚥下性肺炎、
循環器				血圧低下、心拡大、起立性低血圧
消化器		腹痛	肛門周囲の異常、便秘、腹部膨満、消化不良	しゃっくり、胃腸出血、鼓腸、口腔内痛、口腔粘膜出血、口内水疱、痔核、食道炎、食道痛、食道不快感、舌苔、唾液過多、腸雑音異常、直腸出血、吐血、腹水、腹部不快感、嚥下障害
精神・神経系		頭痛	不眠症、情動不安	めまい、肝性脳症、激越、錯乱状態、失見当識、振戦、脳出血、譫妄
腎臓・泌尿器			乏尿、血清クレアチニン上昇	BUN 上昇、血尿、出血性膀胱炎、腎機能障害、多尿、尿意切迫、排尿困難、膀胱痛
皮膚			皮下出血、発疹、脱毛	そう痒症、紅斑、皮膚乾燥、皮膚障害
代謝		血清カリウム低下、血清カルシウム低下、血清マグネシウム低下、血糖上昇	体液貯留、血清リン低下	血清アルブミン低下、血清カリウム上昇、血清ナトリウム低下、脱水
筋骨格				関節痛、筋痛、筋痙攣、骨痛、四肢痛、背部痛
感覚器				口内異常感、耳痛、耳鳴、味覚異常
眼				強膜浮腫、結膜出血、霧視
その他		倦怠感、発熱	浮腫、脱力、体重減少	ほてり・潮紅、悪寒、灼熱感、体重増加、粘膜過形成、不正子宮出血、冷感、臍出血

②自家移植

種類	頻度	20%以上	5-20%未満	5%未満
肝臓			ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇	Al-P 上昇、AST(GOT)上昇、黄疸
呼吸器			咽喉頭疼痛、咽頭紅斑、鼻閉	咽喉乾燥、呼吸音減弱、呼吸困難、鼻出血
循環器			頻脈	起立性低血圧、血圧低下
消化器			消化不良、腹痛、肛門周囲の異常	しゃっくり、胃炎、口腔粘膜出血、痔核、食道炎、舌苔、唾液過多、腹水、腹部膨満、便秘、嚥下障害
精神・神経系			めまい、情動不安、頭痛	しびれ感、悪夢、不眠症
腎臓・泌尿器			血清クレアチニン上昇	血尿、排尿困難、乏尿
皮膚			脱毛、発疹、皮下出血	紅斑
代謝		血清マグネシウム低下	血清カリウム低下、血清カルシウム低下、血清リン低下、血糖上昇	血清アルブミン低下、血清ナトリウム低下、血清リン上昇、血清総蛋白低下、体液貯留、尿酸上昇、
筋骨格				関節痛、顔面痛、筋痛
眼				霧視
その他		倦怠感、発熱	ほてり・潮紅、脱力、浮腫	悪寒、体重減少、体重増加

5. 高齢者への投与

高齢者への投与の有効性・安全性は確立していない [使用経験がない]。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 [動物実験 (マウス、ラット、ウサギ) で胎児あるいは出生児において筋骨格系の異常、性腺の発育障害、体重・体長の減少及び生殖機能への影響が認められたとの報告がある<sup>4)</sup>。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。 [授乳中の投与に関する安全性

は確立していない。]

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の有効性・安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

## 8. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報は乏しく、本剤に対する解毒剤あるいは過量投与に対する確立された処置方法はないため、用法・用量に定められている投与量を超えて投与しないこと。なお、ブスルファンは透析により除去可能であるとの報告があることから、過量投与の場合透析を考慮すること<sup>5)</sup>。

## 9. 適用上の注意

### (1) 投与経路

必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

### (2) 調製時

- 1) 本剤は10倍量の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に添加し、十分に混和して使用すること。
- 2) 本剤は室温（約25℃）で用時調製し、調製から8時間以内に投与を終了すること。
- 3) 調製後に混濁又は結晶が認められる場合は使用しないこと。
- 4) ポリカーボネート製の容器・シリンジ等は使用しないこと。

### (3) 投与时

- 1) 他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。
- 2) 直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすことがあるので、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。
- 3) インラインフィルターを用いて、又は点滴用セットにフィルターを装着して本剤を投与する場合は、ナイロン製又はポリエステル製のフィルターのものを使用すること。

### (4) 投与速度

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（急速静脈内投与を行わないこと）。

## 10. その他の注意

- (1) ブスルファンは、遺伝毒性が報告されている<sup>4)</sup>。
- (2) 添加物である*N,N*-ジメチルアセドアミド（DMA）については、海外臨床試験において、肝トランスアミナーゼの上昇を伴う肝毒性及び幻覚等の神経毒性が報告されている<sup>6)</sup>。また、ラットでのDMA 2 g/kgの単回腹腔内投与、1 g/kgの経皮投与において胎児への催奇形性が認められたとの報告がある<sup>7)</sup>。
- (3) ブスルファン投与により、動物実験において雄ラットの不妊の誘発、精子形成阻

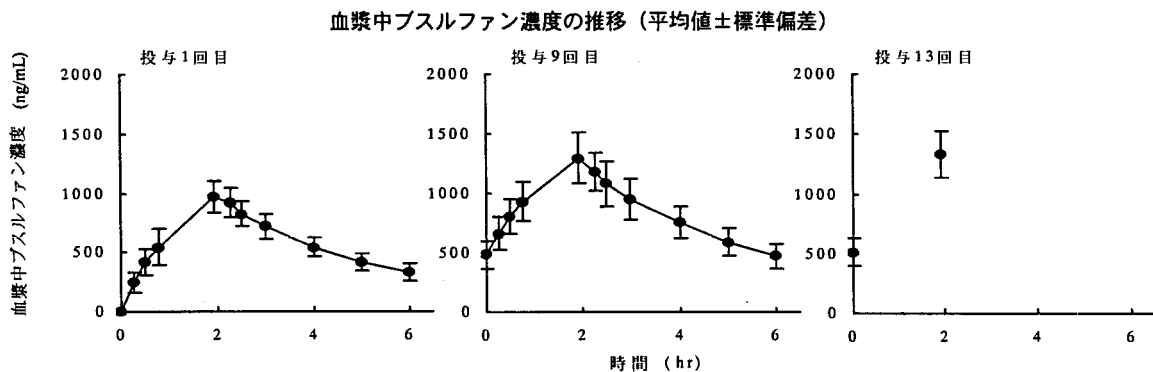
害、また、マウスの卵母細胞の減少が認められたとの報告がある<sup>4)</sup>。

(4) プスルファン投与により、動物実験（マウス、ラット）においてがん原性が示唆されたとの報告がある<sup>8)</sup>。また、プスルファンを投与した患者に二次発がんが認められたとの報告がある<sup>8)</sup>。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度（国内臨床試験）

悪性腫瘍患者に、1回 0.8 mg/kg の用量で6時間毎に1日4回、4日間静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与時間の経過とともに上昇し、投与終了直前で  $C_{max}$  が観察され、投与終了後速やかに減少した。



薬物動態パラメータは以下のとおりであり、反復投与による薬物動態の変動はみられなかった。他の報告においても、同様の薬物動態パラメータの値が示されている<sup>9), 10)</sup>。

プスルファンの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与回数	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC <sup>*1</sup> ( $\mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ )	CL/ABW <sup>*2</sup> (mL/min/kg)	$V_d/ABW$ (L/kg)
1回目	29	994 ± 123	2.66 ± 0.40	1171 ± 220	2.66 ± 0.44	0.60 ± 0.05
9回目	28 <sup>*3</sup>	1311 ± 192	2.86 ± 0.38	1242 ± 206	2.46 ± 0.37	0.60 ± 0.07

\*1 投与1回目はAUC<sub>0-∞</sub>を、投与9回目はAUC<sub>SS</sub>をそれぞれ示す

\*2 ABWは実体重を示す

\*3 投与9回目の $C_{max}$ については29例である

### 2. 代謝（外国人によるデータ）

プスルファンは、グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) によるグルタチオン抱合を第一段階とする代謝あるいは内因性物質との非特異的アルキル化による共有結合生成によって不活化される<sup>11), 12)</sup>。

## 【臨床成績】<sup>9), 10)</sup>

本剤の有効性と安全性は、国内で実施した同種及び自家造血幹細胞移植を対象とした1試験、海外で実施した同種造血幹細胞移植及び自家造血幹細胞移植を対象としたそれぞれ1試験でいずれもシクロホスファミド併用による前治療の試験成績として示されている。

これらの臨床試験における同種造血幹細胞移植は、国内の8例が非血縁ドナーからの移植であったほかは、国内外とも血縁ドナーからの移植であった。HLA 適合度は、血清型では全例



一致していたが、国内の1例が遺伝子型一座不一致非血縁ドナーからの移植であった。

自家及び同種造血幹細胞移植を含め、本剤の有効成分であるブスルファン0.8 mg/kgを点滴静注により6時間毎に計16回、移植施行日(day 0)のday -7からday -4に4日間連日投与し、その後シクロホスファミド60 mg/kgを1日1回、day -2からday -1に2日間連日投与した後(BU/CY2レジメン)、day 0に造血幹細胞が輸注された。同種移植では国内の27例中10例、海外の61例中34例が末梢血幹細胞移植であり、その他の症例は骨髄移植であった。自家移植の国内2例すべて、海外の42例中35例が末梢血幹細胞移植であり、その他、海外の4例では骨髄移植、残る3例は末梢血と骨髄幹細胞を用いた移植であった。

各試験の患者背景、主要な有効性に関する臨床試験成績を下表に示す(安全性については「副作用」の項参照のこと)。

## 1. 患者背景

国内及び海外臨床試験の原疾患

原疾患	国内臨床試験		海外臨床試験	
	同種	自家	同種	自家
合計 (%)	27 (100)	2 (100)	61 (100)	42 (100)
急性白血病	16 (59.3)	1 (50)	26 (42.6)	7 (16.7)
慢性骨髄性白血病	5 (18.5)	0 (0)	17 (27.9)	0 (0)
悪性リンパ腫	3 (11.1)	1 (50)	9 (14.8)	35 (83.3)
骨髄異形成症候群	3 (11.1)	0 (0)	9 (14.8)	0 (0)

## 2. 有効性

国内臨床試験成績

	同種移植	自家移植
骨髄抑制率	100% (27/27例)	100% (2/2例)
生着率	96.3% (26/27例)	100% (2/2例)
生着日数*	14日 (9~20日)	11日 (11~11日)
100日生存率*	96.0%	100%

\* 中央値(範囲)

※ Kaplan-Meier 推定

海外臨床試験成績

	同種移植	自家移植
骨髄抑制率	100% (61/61例)	100% (42/42例)
生着率	98.4% (60/61例)	100% (42/42例)
生着日数*	13日 (9~29日)	10日 (8~19日)
100日生存率*	81.5%	100%

\* 中央値(範囲)

※ Kaplan-Meier 推定

## 【薬効薬理】

### 1. 作用・効果

#### (1) 骨髄抑制作用

マウスにおいて好中球、リンパ球を含む血球数<sup>12)</sup>及び骨髄中造血細胞数<sup>13), 14)</sup>の減少を認め、イヌにおいても血球数の減少を認めた。

## (2) 抗腫瘍作用

*in vitro* において、種々のヒト腫瘍細胞株に対して増殖抑制を認めた<sup>15~18)</sup>。

*in vivo* において、急性リンパ性白血病細胞移植マウスに 10 及び 20 mg/kg を 3 日間腹腔内投与したところ腫瘍増殖を抑制し、対照群と比較してそれぞれ 25%、及び 36% の平均生存期間を延長させた<sup>19)</sup>。

## 3. 作用機序

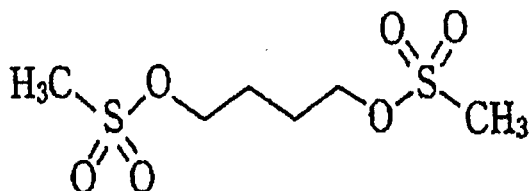
細胞内に取り込まれた後に DNA 鎖間又は DNA 鎖内架橋形成などを介して細胞増殖を抑制し、骨髄抑制作用や抗腫瘍作用を示す。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブスルファン (Busulfan) (JAN)

化学名：〔英名〕 tetramethylene bis(methanesulfonate)  
〔日本名〕 テトラメチレンビス (メタンスルホネート)

構造式：



分子式：C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>

分子量：246.30

融点：115~118℃

性状：白色の結晶性の粉末である。

アセトンに対してやや溶けにくく、エタノールに対して極めて溶けにくく、水に対してほとんど溶けない。

### 【取扱い上の注意】

- (1) 本剤は調製後、できるだけ速やかに使用すること。
- (2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋、マスク、防護メガネ等を着用し、十分に注意すること。皮膚、粘膜、眼等に本溶液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗うこと。

### 【承認条件】

国内での治験症例がきわ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蓄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、本剤の適正使用の必要な措置を講じること。

## 【包装】

ブスルフェクス点滴静注用 60 mg 1 アンプル

## 【主要文献】

- 1) Buggia, I. ほか : Anticancer Res., 1996; 16(4A): 2083-8.
- 2) Nilsson, C. ほか : Bone Marrow Transplant., 2003; 31(6): 429-35.
- 3) Santos GW. ほか : Bone Marrow Transplant 1989; 4 (1): 236-9.
- 4) Bishop, JB. ほか : Mutation Research 1986; 168: 15-45.
- 5) Stein, J. ほか : Bone Marrow Transplant. 2001; 27(5): 551-3
- 6) Weiss, AJ. ほか : Cancer Chemother Rep. 1962; 16: 477-85.
- 7) Kennedy, GL Jr. : CRC Critical Reviews in Toxicology, 1986; 17(2): 129-82.
- 8) IARC Monographs, 1987; Suppl.7: 137-139.
- 9) 社内資料
- 10) Andersson, BS. ほか : Biol Blood Marrow Transplant. 2002; 8(3): 145-54.
- 11) Hassan, M. ほか : Drug Metab Dispos. 1987; 15(3): 399-402.
- 12) Hassan, M. ほか : Eur J Clin Pharmacol. 1989; 36(5): 525-30.
- 13) Gibson, FM. ほか : Int. J. of Exp. Pathol., 2003; 84: 31-47.
- 14) Fried, W. ほか : Exp. Hematol., 1985; 13(16): 49-56.
- 15) Hoffman, R. ほか : Br. J. of Cancer, 1989; 59(3): 347-8.
- 16) Sanderson, BJS. ほか : Environ Mol Mutagen. 1991; 17(4): 238-43.
- 17) Teicher, BA. ほか : Cancer Res., 1986; 46(9): 4379-83.
- 18) Pacheco DY. ほか : Cancer Res. 1990; 50(23): 7555-8.
- 19) Fichtner, I. ほか : Eur. J. of Cancer, 2003; 39(6): 801-7.

---

## 【文献請求先】

麒麟麦酒株式会社  
医薬カンパニー 開発本部 医薬情報部  
〒150-8011 東京都渋谷区神宮前 6-26-1  
Fax 03-5485-6314

## 【商品情報お問い合わせ先】

麒麟麦酒株式会社 医薬カンパニー  
くすり相談室 TEL 03-5485-6455

製造販売元 麒麟麦酒株式会社  
東京都渋谷区神宮前 6-26-1