

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

スルホン酸エステル系製剤 ブスルファン散 マブリン[®]散1% MABLIN[®]POWDER1%
--

剤形	散剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1g中 日局ブスルファン 10mg含有
一般名	和名：ブスルファン（JAN） 洋名：Busulfan（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年4月13日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 販売開始年月日：1990年12月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 TEL 0120-419-363 FAX 03-6740-7702 医療関係者向けホームページ https://www.ohara-ch.co.jp

本 I F は 2023 年 10 月 改訂 の 電子 添文 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新 の 情報 は、独立 行政 法人 医薬 品 医療 機器 総合 機構 の 医薬 品 情報 検索 ページ で 確認 して ください。

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	13
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	13
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	13
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	13
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	14
1. 販売名	3	8. 副作用	15
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	16
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	16
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	16
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	17
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	17
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	18
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 規制区分	18
IV. 製剤に関する項目	5	2. 有効期間	18
1. 剤形	5	3. 包装状態での貯法	18
2. 製剤の組成	5	4. 取扱い上の注意	18
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	5. 患者向け資材	18
4. 力価	5	6. 同一成分・同効薬	18
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	7. 国際誕生年月日	18
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	18
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	18
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	18
9. 溶出性	6	11. 再審査期間	19
10. 容器・包装	6	12. 投薬期間制限に関する情報	19
11. 別途提供される資材類	6	13. 各種コード	19
12. その他	6	14. 保険給付上の注意	19
V. 治療に関する項目	7	XI. 文献	20
1. 効能又は効果	7	1. 引用文献	20
2. 効能又は効果に関連する注意	7	2. その他の参考文献	20
3. 用法及び用量	7	XII. 参考資料	21
4. 用法及び用量に関連する注意	7	1. 主な外国での発売状況	21
5. 臨床成績	7	2. 海外における臨床支援情報	22
VI. 薬効薬理に関する項目	9	XIII. 備考	24
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	24
2. 薬理作用	9	2. その他の関連資料	24
VII. 薬物動態に関する項目	10		
1. 血中濃度の推移	10		
2. 薬物速度論的パラメータ	10		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	11		
4. 吸収	11		
5. 分布	11		
6. 代謝	12		
7. 排泄	12		
8. トランスポーターに関する情報	12		
9. 透析等による除去率	12		
10. 特定の背景を有する患者	12		
11. その他	12		

略語表

略語	略語内容
DNA	デオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid)
MDS	骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブスルファンは、1953年に Haddow 及び Timmis が、Nitrogen mustard の作用機序の研究及び毒性の少ない類似物質を探索中に発見した。Haddow は、本剤がラットの好中球減少をひきおこし、また Walker Rat Carcinoma256 の発育を強く抑制することを見出した。続いて、1953年に Galton は、本剤が慢性骨髄性白血病に奏効し、選択的に顆粒系細胞を破壊攻撃する薬物であることを報告した。その後1954～1957年にかけて、Galton、Haut、Wintrobe、Louis、Blackburn 及びわが国では日比野、木村、千田らが臨床試験を重ねて、本剤により慢性骨髄性白血病の緩解が得られることを報告した。欧米では1954年に Myleran として発売されていたが、日本では1957年10月に武田薬品工業株式会社がマブリン散として発売した。

1990年10月に武田薬品工業株式会社よりワイス株式会社が製造販売承認を承継した。

2005年3月にワイス株式会社より大原薬品工業株式会社が製造販売承認を承継した。

2009年4月に医療事故防止対策に基づき、販売名をマブリン[®]散からマブリン[®]散1%に変更した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は慢性骨髄性白血病及び真性多血症の自覚的並びに他覚的症状の緩解に用いられる。(「V. 治療に関する項目」参照)
- (2) マウスのフレンドウイルス白血病あるいはエストロゲン誘発白血病に対して増殖抑制作用を示す (*in vivo*)。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (3) X線照射マウスの骨髄性白血病の発症に対して抑制作用を示す (*in vivo*)。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (4) ブスルファンは、核蛋白異常を誘発すると考えられており、核酸の *de novo* 合成の阻害は弱いことが示されている(ラット) (*in vivo, in vitro*)。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (5) 末梢血及び骨髄での全般的な造血機能の抑制作用を示し、赤血球系はもとより白血球系及び血小板についても明らかな抑制が認められている(家兎、ラット、イヌ) (*in vivo*)。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (6) アルキル化剤系の抗悪性腫瘍薬である本剤は経口投与後、胃腸管より吸収され、服薬後1時間以内に血中濃度は最高値に達する。(「VII. 薬物動態に関する項目」参照)
- (7) 重大な副作用として骨髄抑制、間質性肺炎、肺線維症、白内障の報告がある。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 個装箱の製品名部分は、切り離して薬剤棚の製品名カードとして使用することができるようになっている。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

特になし

(2) 流通・使用上の制限事項
特になし

6. RMPの概要
該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

マブリン[®]散 1%

(2) 洋名

MABLIN[®] POWDER 1%

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ブスルファン (JAN)

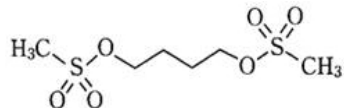
(2) 洋名 (命名法)

Busulfan (JAN)

(3) ステム

-sulfan : antineoplastic, alkylating, methanesulfonate

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₆H₁₄O₆S₂

分子量 : 246.30

5. 化学名 (命名法) 又は本質

Tetramethylenedimethanesulfonate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : BUS

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ジエチルエーテルに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：115～118℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

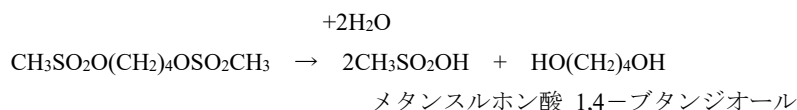
(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

- ・ 加速度変化試験による主な反応生成物
（希アルカリ溶液中加熱時）



3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

- 本品 0.1g に水 10mL 及び水酸化ナトリウム試液 5mL を加え、加熱して溶かし、試料溶液とする。
 - ① 試料溶液 7mL に過マンガン酸カリウム試液 1 滴を加えるとき、試液の赤紫色は、青紫色から青色を経て緑色に変わる。
 - ② 試料溶液 7mL に希硫酸を加えて酸性とした後、過マンガン酸カリウム試液 1 滴を加えるとき、試液の色は変化しない。
- 本品 0.1g に硝酸カリウム 0.1g 及び水酸化ナトリウム 0.25g を加えて加熱して融解し、冷後、水 5mL を加えて溶かし、希塩酸を加えて酸性とした後、塩化バリウム試液 2～3 滴を加えるとき、白色の沈殿を生じる。
- 本品 0.1g に水 10mL 及び水酸化ナトリウム試液 5mL を加え、加熱して溶かすとき、特異なにおいを発する。

(2) 定量法

本品約 0.2g を精密に量り、水 40mL を加え、還流冷却器を付けて 30 分間穏やかに煮沸し、冷後、0.1N 水酸化ナトリウム液で滴定する。（指示薬：フェノールフタレイン試液 3 滴）

0.1N 水酸化ナトリウム液 1mL=12.315mg C₆H₁₄O₆S₂

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

散剤

(2) 製剤の外観及び性状

色	白色～帯黄白色
性状	白色～帯黄白色の粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

18号ふるいを全量通過し、30号ふるいに残留するものは全量の5%以下である（日局）。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	マブリン散 1%
有効成分	1g 中日局ブスルフェン 10mg 含有
添加剤	乳糖水和物、バレイシヨデンブン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C (±2°C)、 60%RH (±5%RH)	ガラス瓶 ポリプロピレン製キャップ	36 ヶ月	全て変化なし
加速試験	40°C (±1°C)、 75%RH (±5%RH)	紙箱	6 ヶ月	全て変化なし。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
過酷試験 (温度)	40°C	遮光・気密容器	3 ヶ月	全て変化なし。
過酷試験 (湿度)	25°C、75%RH	遮光・開放	3 ヶ月	溶出遅延（規格内）及び 含量低下（規格内）。 性状は変化なし。
過酷試験 (光)	総照射量 120 万 lx・hr 25°C、75%RH	開放	—	溶出遅延（規格内）。 その他は変化なし。

測定項目（長期保存試験及び加速試験）：性状、確認試験、粒度試験、乾燥減量、溶出試験、定量
測定項目（過酷試験）：性状、溶出試験、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

条件：回転数 50rpm、試験液 水

試験結果：日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められたブスルファン散の溶出規格（15 分間の溶出率が 70%以上）に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

特になし

(2) 包装

バラ 25g

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶：ガラス

キャップ：ポリプロピレン

箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

慢性骨髄性白血病

真性多血症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈慢性骨髄性白血病〉

投与方法 1.

ブスルファンとして、通常成人初期 1 日 4～6mg を脾臓の縮小をみながら経口投与し、白血球数が 15,000/mm³ 前後に減少すれば 1 日 2mg 又はそれ以下に減量する。維持療法としては、週 1 回又は 2 週に 1 回 1 日 2mg を経口投与する。

投与方法 2.

ブスルファンとして、通常成人最初から 1 日 2mg 又はそれ以下を経口投与し、白血球数並びに脾臓の縮小をみながら白血球数が 15,000/mm³ 前後になるまで投与する。維持療法としては、週 1 回又は 2 週に 1 回 1 日 2mg を経口投与する。

なお、いずれの方法でも、年齢、症状により適宜増減する。

〈真性多血症〉

ブスルファンとして、通常成人には 1 日 2～4mg から経口投与し、血液所見をみながら 1 日 6mg まで漸増する。緩解後は減量維持する。

なお、血液所見、年齢、症状等により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

再評価申請資料に記載した文献報告の集計成績 67 例の副作用発現状況は「X. 8. (2) その他の副作用」の項参照

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

一般名：アルキル化剤（抗悪性腫瘍剤）

注 意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ブスルファンはメチルラジカルを放出することにより活発に増殖している組織において DNA をアルキル化し、DNA に損傷を与え、機能を阻害して細胞死を誘導する¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) マウスのフレンドウイルス白血病あるいはエストロゲン誘発白血病に対して増殖抑制作用を示す (*in vivo*)^{2,3)}。
- 2) X線照射マウスの骨髄性白血病の発症に対して抑制作用を示す (*in vivo*)⁴⁾。
- 3) ブスルファンは、核蛋白異常を誘発すると考えられており、核酸の *de novo* 合成の阻害は弱いことが示されている (ラット) (*in vivo, in vitro*)⁵⁻⁷⁾。
- 4) 末梢血及び骨髄での全般的な造血機能の抑制作用を示し、赤血球系はもとより白血球系及び血小板についても明らかな抑制が認められている (家兎、ラット、イヌ) (*in vivo*)⁸⁻¹⁰⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

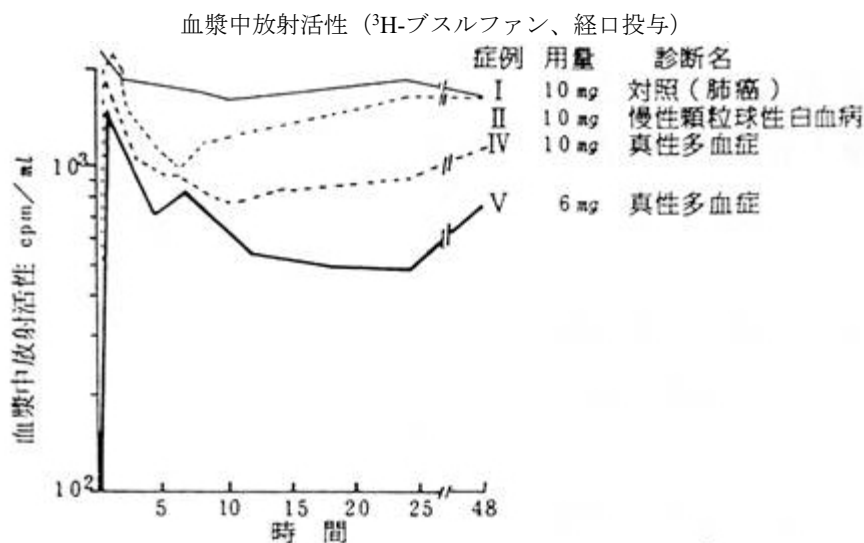
[参考] 外国人データ^{11,12)}

5例の患者（肺癌1例、慢性顆粒球性白血病2例、真性多血症2例）に、³H標識ブスルファン10mgを1回（症例I）又は2～10mgを1日1回、11～12日間（症例I、II、IV、V）について、第1日目の投与24時間までの血漿中放射活性を液体シンチレーションスペクトロメーターにより測定した。

その結果、投与後急速に血漿中放射活性の上昇がみられ、いずれも1時間以内に最高値に達した。その後は緩徐な下降を示したが、7～15時間後には再び上昇傾向がみられた。症例IIについて算出した減衰曲線の後半期（第1相）は1.3～3.3時間であった。

*tetramethylene-1,2,3,4-T₄-bismethylate（比放射能：28μc/mg）及び tetramethylene-2,3-T₂-bismethylate（比放射能：450μc/mg）を使用

注）国内における用法及び用量は、上記とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。



注）48時間後の測定が行われるまでに、第2回目の³H-ブスルファンが投与された。

・血中濃度半減期：約2.5hr

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし
[参考] 外国人データ¹³⁾
吸収部位 胃腸管

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性
該当資料なし

(4) 髄液への移行性
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性
該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

[参考] 外国人データ^{14, 15)}

ヒトに³⁵S-ブスルファンを投与した場合、ほとんど全ては尿中にメタンスルホン酸として排泄された。

尿中には未変化体は存在しなかった。

本剤はグルタチオン-S-トランスフェラーゼ A1A の作用によりグルタチオンと抱合し、さらに CYP 経路依存的に分解される。

18 歳未満の子供は、高用量における代謝が成人より 2~4 倍早く、より高い用量に耐えることができる。20kg 以下の小児に対しては 40mg/m² を 6 時間ごとに 4 日間投与することが推奨^{注)}されている。

注) 国内における用法及び用量は、上記の推奨とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率¹⁵⁾

グルタチオン-S-トランスフェラーゼ A1A

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制、肺線維症等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]

8.2 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）、固形癌等の二次発癌が発生することがあるので、十分注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制を増悪させるおそれがある。[8.1、8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染を増悪させるおそれがある。[8.1、8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 肺障害のある患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.4 水痘患者

致命的な全身障害があらわれることがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラットの器官形成期に経口投与したとき、骨格異常が認められている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明である。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。腎機能等生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすい。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 メトロニダゾール	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。
デフェラシロクス	本剤の作用が増強するおそれがある。本剤のクリアランスが減少し、本剤の曝露量が増加したとの報告がある。	機序は不明である。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制（頻度不明）

汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1、8.2、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 間質性肺炎（頻度不明）、肺線維症（頻度不明）

間質性肺炎、肺線維症等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.3 参照]

11.1.3 白内障（頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
肝臓	黄疸
腎臓	腎障害
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、潰瘍性口内炎、舌炎、下痢
過敏症	発疹、蕁麻疹
皮膚	色素沈着、脱毛、副腎皮質不全症に類似した黒皮症（消化障害、疲労、脱力、体重減少をときどき伴う）
性腺	陰萎、睾丸萎縮、無精子症、無月経、卵巣線維症
その他	無汗症、女性型乳房

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

参考として医薬品再評価申請資料から文献報告の集計成績 67 例の結果を以下に示す。

副作用	発現例数	発現頻度
骨髄低形成	1	1.5%
色素沈着	2	3.0%
蕁麻疹	1	1.5%

副作用	発現例数	発現頻度
めまい	1	1.5%
悪心・嘔吐	3	4.5%
食欲不振	3	4.5%
計	11	16.4%

(1982 年集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

設定されていない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

本剤の微粉末を吸入しないよう注意すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットに経口投与した実験で腫瘍が発生したとの報告がある。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性¹⁶⁾

LD₅₀

マウス 160mg/kg (腹腔内)、135mg/kg (経口)

(2) 反復投与毒性試験

慢性毒性¹⁶⁾

ラットに 67 日間強制経口投与した実験では、ブスルファン 2.5mg/kg/日が致死量であり、1mg/kg/日で体重増加、血液学的所見に異常が認められたが、0.25mg/kg/日以下では睾丸重量およびその組織学的所見、白血球数にわずかな変化をきたすほか、特に影響は認められない。

亜急性毒性

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

胎仔試験¹⁷⁻²⁰⁾

ラットの妊娠感受期にブスルファン 2、5、10、20、40mg/kg/日を経口投与した実験では骨格系奇形が、また、10、15mg/kg を腹腔内投与した実験では胎仔死亡が認められている。さらにラットに 10mg/kg 腹腔内投与で出産仔の生殖腺の成熟・発育障害が、マウスに 30mg/kg 腹腔内投与で出産仔の胸腺形成不全、肝細胞壊死等が認められている。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性²¹⁻²⁴⁾

骨髄無形性 (マウス、20mg/kg 2 週ごと、または 10mg/kg を 1 週ごとに 8~9 週腹腔内投与)、白内障誘発作用 (ラット、10~20mg/kg、5~7 週経口投与)、不妊誘発作用 (ラット、10mg/kg 腹腔内投与) 等が報告されている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない。

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ブスルフェクス点滴静注用 60mg（大塚製薬株式会社）

同 効 薬：ロイケリン散 10%、エンドキサン錠 50mg、注射用エンドキサン 100mg・500mg

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
マブリン散 1%	2009年4月13日 (販売名変更による)	22100AMX00578000	2009年9月25日 (販売名変更による)	1990年12月17日

注) 初回承認年月日：1957年10月7日（武田薬品工業株式会社）

承継年月：1990年10月（武田薬品工業株式会社からワイス株式会社）

2005年3月（ワイス株式会社から大原薬品工業株式会社）

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日

1981年1月

追加内容

4. 効能又は効果

真性多血症

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1982年8月10日

結果：薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
マブリン散 1%	4213002B1047	4213002B1047	109041302	620904101

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Haddow A. : Lancet. 1953 ; 264 (6753) : 208-213. (PMID : 13097987)
- 2) Sugiura K. : Gan. 1959 ; 50 : 251-264. (PMID : 13835572)
- 3) 川添 勇 : 九州血液研究同好会誌 1958 ; 8 : 97-124.
- 4) Upton A.C. et al. : Proc Soc Exp Biol Med. 1961 ; 108 : 464-467. (PMID : 13923861)
- 5) Heiderberger C. et al. : Cancer Res. 1955 ; Suppl. 3 : 106-112. (PMID : 14364511)
- 6) Chevremont M. et al. : Biochem Pharmacol. 1960 ; 4 : 57-66. (PMID : 13692972)
- 7) Bassleer R. : Chemotherapy. 1965 ; 10 (2) : 103-126. (PMID : 5865192)
- 8) 奥野敏郎 : 関西医科大学雑誌 1959 ; 11 (4) : 715-724.
- 9) Elson L.A. et al. : Br J Haematol. 1958 ; 4 (4) : 355-374. (PMID : 13596520)
- 10) Israels L.G. et al. : Can J Biochem Physiol. 1962 ; 40 : 667-677.
- 11) Vodopick H. et al. : J Lab Clin Med. 1969 ; 73 (2) : 266-276. (PMID : 5764023)
- 12) Ehrsson et al. : Clin Pharmacol Ther. 1983 ; 34 (1) : 86-89. (PMID : 6574831)
- 13) Wade A. ed. Martindale : The Extra Pharmacopoeia 27th edition. 1979 : 129.
- 14) グッドマン・ギルマン薬理書 1980 ; 第5版 : P1520,廣川書店
- 15) グッドマン・ギルマン薬理書 2007 ; 第11版 : P1693,廣川書店
- 16) 石川 一郎 他 : 武田研究所年報 1957 ; 16 : 64-89.
- 17) 亀山 義郎 : 先天異常 1966 ; 6 : 118-128.
- 18) Alexandrov V.A. : Nature. 1966 ; 209 (5029) : 1215-1216. (PMID : 5956308)
- 19) Hemsworth B.N. et al. : Nature. 1962 ; 195 : 816-817. (PMID : 13906380)
- 20) Pinto-Machado J. : Teratology. 1970 ; 3 (4) : 363-370. (PMID : 5538415)
- 21) Morley A. et al. : Blood. 1974 ; 44 (1) : 49-56. (PMID : 4834516)
- 22) Von Sallmann L. : Am J Ophthalmol. 1957 ; 44 (2) : 159-70. (PMID : 13444404)
- 23) Kandori F. et al. : Acta Pathol Jpn. 1960 ; 10 : 35-45. (PMID : 13751148)
- 24) Jackson H. et al. : Nature. 1962 ; 194 : 1184-1185. (PMID : 4450592)
- 25) 社内資料 : 経管通過性試験 (2009年)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023年11月30日時点において、本剤の同一成分を含有する経口剤が米国及び英国等で販売されている。
 なお、日本における効能又は効果は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

主な外国における承認状況

国名	販売名	会社名
米国	MYLERAN	Glaxo Smith Kline
英国	Busulfan	Aspen Pharma Trading Limited
カナダ	MYLERAN	Aspen Pharmacare Canada Inc.
オーストラリア	MYLERAN	Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd

(2023年11月30日)

日本における承認状況

効能又は効果	<p>下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解</p> <p>慢性骨髄性白血病 真性多血症</p>
用法及び用量	<p>〈慢性骨髄性白血病〉</p> <p>投与方法 1. ブスルファンとして、通常成人初期 1日 4～6mg を脾臓の縮小をみながら経口投与し、白血球数が 15,000/mm³ 前後に減少すれば 1日 2mg 又はそれ以下に減量する。維持療法としては、週 1回又は 2週に 1回 1日 2mg を経口投与する。</p> <p>投与方法 2. ブスルファンとして、通常成人最初から 1日 2mg 又はそれ以下を経口投与し、白血球数並びに脾臓の縮小をみながら白血球数が 15,000/mm³ 前後になるまで投与する。維持療法としては、週 1回又は 2週に 1回 1日 2mg を経口投与する。</p> <p>なお、いずれの方法でも、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>〈真性多血症〉</p> <p>ブスルファンとして、通常成人には 1日 2～4mg から経口投与し、血液所見をみながら 1日 6mg まで漸増する。</p> <p>緩解後は減量維持する。</p> <p>なお、血液所見、年齢、症状等により適宜増減する。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、海外の添付文書の記載内容とは異なる。

日本における記載状況

<p>9.4 生殖能を有する者 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラットの器官形成期に経口投与したとき、骨格異常が認められている。</p> <p>9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明である。</p>

国名	添付文書の記載内容
<p>米国 (MYLERAN)</p>	<p>WARNINGS Pregnancy: Pregnancy Category D. Busulfan may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Although there have been a number of cases reported where apparently normal children have been born after busulfan treatment during pregnancy, one case has been cited where a malformed baby was delivered by a mother treated with busulfan. During the pregnancy that resulted in the malformed infant, the mother received x-ray therapy early in the first trimester, mercaptopurine until the third month, then busulfan until delivery. In pregnant rats, busulfan produces sterility in both male and female offspring due to the absence of germinal cells in testes and ovaries. Germinal cell aplasia or sterility in offspring of mothers receiving busulfan during pregnancy has not been reported in humans. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant.</p> <p>PRECAUTIONS Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: See WARNINGS section. The World Health Organization has concluded that there is a causal relationship between busulfan exposure and the development of secondary malignancies. Pregnancy: Teratogenic Effects: Pregnancy Category D. See WARNINGS section. Nonteratogenic Effects: There have been reports in the literature of small infants being born after the mothers received busulfan during pregnancy, in particular, during the third trimester. One case was reported where an infant had mild anemia and neutropenia at birth after busulfan was administered to the mother from the eighth week of pregnancy to term. Nursing Mothers: It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because of the potential for tumorigenicity shown for busulfan in animal and human studies, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.</p>
<p>英国 (Busulfan)</p>	<p>4 CLINICAL PARTICULARS 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Fertility</u> Busulfan can lead to suppression of ovarian function and amenorrhoea in women and suppression of spermatogenesis in men (see section 4.8 and 5.3).</p>

国名	添付文書の記載内容
英国 (Busulfan)	<p><u>Pregnancy</u></p> <p>As with all cytotoxic chemotherapy, adequate contraceptive precautions should be advised when either partner is receiving Busulfan.</p> <p>The use of Busulfan should be avoided during pregnancy whenever possible. In animal studies (see section 5.3) it has the potential for teratogenic effects, whilst exposure during the latter half of pregnancy resulted in impairment of fertility in offspring. In every individual case the expected benefit of treatment to the mother must be weighed against the possible risk to the foetus.</p> <p>A few cases of congenital abnormalities, not necessarily attributable to busulfan, have been reported and third trimester exposure may be associated with impaired intra-uterine growth. However, there have also been many reported cases of apparently normal children born after exposure to Busulfan in utero, even during the first trimester.</p> <p><u>Breastfeeding</u></p> <p>It is not known whether Busulfan or its metabolites are excreted in human breast milk. Mothers receiving Busulfan should not breast-feed their infants.</p>

(2023年11月30日時点)

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア 分類基準	D (busulfan)	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2023年11月30日時点)

(2) 妊婦への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、海外の添付文書の記載内容とは異なる。

日本における承認状況

<p>9.7 小児等</p> <p>小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
--

国名	添付文書の記載内容
米国 (MYLERAN)	(記載なし)
英国 (Busulfan)	(記載なし)

(2023年11月30日時点)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 試験方法

① 崩壊懸濁試験

約 55°C の温湯 20mL を入れたカップに試料 0.6g（ブスルファンとして 6mg）を入れて 10 分間自然放置した後、スパテルで右 20 回、左 20 回、右 10 回と円を描くように攪拌し、懸濁状況を観察する。

② 通過性試験

懸濁性試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管栄養チューブの注入端より約 2～3mL/秒の速度で注入し、チューブ（サイズ；8 フレンチ）内の通過性を観察した。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験	判定
試験結果	懸濁した。 ただし、懸濁後、速やかに沈降した。	チューブ（8 フレンチ）を通過した。	適 1

※本剤は水に懸濁後、速やかに沈降します。投与の際には十分分散させた後、投与して下さい。

2. その他の関連資料

該当資料なし

