

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

マブリン[®]散 1%

MABLIN[®]POWDER 1%
(ブスルファン散)

剤形	散剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注)：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 を含有する
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	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 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2009年9月25日(販売名変更による) 発売年月日：1990年12月17日
開発・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 フリーダイヤル 0120-419-363 URL http://www.ohara-ch.co.jp

本 I F は 2018 年 12 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 作成 した。

最新 の 添付 文書 情報 は、PMDA ホームページ 「医薬品 に関する 情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認 ください。

I F 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF 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 IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ，IF 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，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
II 名称に関する項目		
1. 販売名	2	
(1) 和名	2	
(2) 洋名	2	
(3) 名称の由来	2	
2. 一般名	2	
(1) 和名 (命名法)	2	
(2) 洋名 (命名法)	2	
(3) システム	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	2	
5. 化学名 (命名法)	2	
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	
7. CAS 登録番号	3	
III 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	4	
(1) 外観・性状	4	
(2) 溶解性	4	
(3) 吸湿性	4	
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	4	
(5) 酸塩基解離定数	4	
(6) 分配係数	4	
(7) その他の主な示性値	4	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	
3. 有効成分の確認試験法	5	
4. 有効成分の定量法	5	
IV 製剤に関する項目		
1. 剤形	6	
(1) 剤形の区別, 外観及び性状	6	
(2) 製剤の物性	6	
(3) 識別コード	6	
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨 及び安定な pH 域等	6	
2. 製剤の組成	6	
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	6	
(2) 添加物	6	
(3) その他	6	
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	6	
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	7	
7. 溶出性	8	
8. 生物学的試験法	8	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	
11. 力価	9	
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10	
14. その他	10	
V 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	11	
2. 用法及び用量	11	
3. 臨床成績	11	
(1) 臨床データパッケージ	11	
(2) 臨床効果	11	
(3) 臨床薬理試験	12	
(4) 探索的試験	12	
(5) 検証的試験	12	
(6) 治療的使用	12	
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	13	
2. 薬理作用	13	
(1) 作用部位・作用機序	13	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	13	
(3) 作用発現時間・持続時間	13	
VII 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	14	
(1) 治療上有効な血中濃度	14	
(2) 最高血中濃度到達時間	14	
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	14	
(4) 中毒域	15	
(5) 食事・併用薬の影響	15	
(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により 判明した薬物体内動態変動要因	15	
2. 薬物速度論的パラメータ	15	
(1) 解析方法	15	
(2) 吸収速度定数	15	
(3) バイオアベイラビリティ	15	
(4) 消失速度定数	15	
(5) クリアランス	15	
(6) 分布容積	15	
(7) 血漿蛋白結合率	15	
3. 吸収	15	
4. 分布	16	

(1) 血液－脳関門通過性	16
(2) 血液－胎盤関門通過性	16
(3) 乳汁への移行性	16
(4) 髄液への移行性	16
(5) その他の組織への移行性	16
5. 代謝	16
(1) 代謝部位及び代謝経路	16
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	16
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17
6. 排泄	17
(1) 排泄部位及び経路	17
(2) 排泄率	17
(3) 排泄速度	17
7. トランスポーターに関する情報	17
8. 透析等による除去率	17
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	18
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	19
(1) 併用禁忌とその理由	19
(2) 併用注意とその理由	19
8. 副作用	19
(1) 副作用の概要	19
(2) 重大な副作用と初期症状	19
(3) その他の副作用	20
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	20
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び 手術の有無等背景別の副作用発現頻度	20
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	20
9. 高齢者への投与	20
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
14. 適用上の注意	21
15. その他の注意	21
16. その他	21

IX 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	22
---------	----

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	22
(2) 副次的薬理試験	22
(3) 安全性薬理試験	22
(4) その他の薬理試験	22
2. 毒性試験	22
(1) 単回投与毒性試験	22
(2) 反復投与毒性試験	22
(3) 生殖発生毒性試験	22
(4) その他の特殊毒性	23

X 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	24
2. 有効期間又は使用期限	24
3. 貯法・保存条件	24
4. 薬剤取扱い上の注意点	24
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	24
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	24
(3) 調剤時の留意点について	24
5. 承認条件等	24
6. 包装	24
7. 容器の材質	24
8. 同一成分・同効薬	24
9. 国際誕生年月日	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
11. 薬価基準収載年月日	25
12. 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	25
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	25
14. 再審査期間	25
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
16. 各種コード	26
17. 保険給付上の注意	26

XI 文献

1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	28

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29

XIII 備考

その他の関連資料	30
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブスルファンは 1953 年 Haddow および Timmis が、Nitrogen mustard の作用機序の研究、ならびに毒性の少ない類似物質を探求中に発見した。

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。

つづいて、1953 年 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 およびわが国では日比野、木村、千田らが臨床試験を重ねて、本剤は副作用がきわめて少なく、長期にわた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 Myleran として発売されていたが、武田薬品が 1957 年 10 月マブリン散として発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. アルキル化薬系の抗悪性腫瘍薬である本剤は経口投与後消化管より効率よく吸収され、服薬後 1 時間以内に血中濃度は最高値に達した後、2～3 時間で速やかに低下する。
2. 臨床的に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寛解に用いられる。
3. 重大な副作用として骨髄抑制、間質性肺炎、肺線維症、白内障その他の副作用として過敏症等の報告がある。

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)

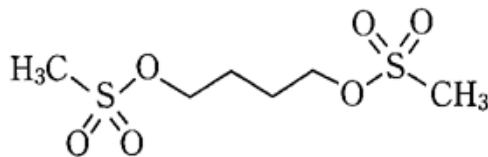
(2) 洋名(命名法)

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

(1) 分子式 : C₆H₁₄O₆S₂

(2) 分子量 : 246.30

5. 化学名 (命名法)

Tetramethylene bis (methanesulfonate)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : BUS

7. CAS 登録番号

55-98-1

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

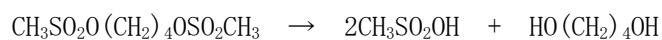
- ・各種条件下における安定性

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)

+2H₂O



メタンサルホン酸 1,4-ブタンジオール

3. 有効成分の確認試験法

(1)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。

(2)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。

(3)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。

4. 有効成分の定量法

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 $C_6H_{14}O_6S_2$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

区別：散剤

外観及び性状：白色～帯黄白色の粉末

(2) 製剤の物性

比較	粗比容	充てん比容	メスシリンダー法
	約 1.5～1.7	約 1.1～1.3 (タッピング 200 回)	
安息角	37～42°		小西式測定器
逃飛率	10～20%		小西式測定器
集合率	0%		小西式測定器
粒度分布	42 号 (350 μ m) のふるいを通過する		第十改正日局「散剤」の粒度分布に適合

(3) 識別コード

特になし

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1g 中 日局ブスルファンを 10mg 含有

(2) 添加物

乳糖水和物、バレイショデンプン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速条件下での安定性試験

試験方法：製剤の規格及び試験方法に従う。

・保存形態

バラ包装：ガラス瓶に入れ、ポリプロピレン製キャップで封をし、紙箱に入れた。

試験結果：

マブリン散 1%の最終製品を加速条件下で 1、3 及び 6 ヶ月間保存した検体について、製剤の規格及び試験方法により試験した結果、いずれも規格に適合した。

これよりマブリン散 1%は室温で 3 年間は安定であると推測される。

試験項目		40°C(±1°C), 75%RH(±5%RH)			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状		白色～帯黄白色の粉末であった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)	適			適
	(2)	適			適
	(3)	適			適
	(4)	適			適
溶出試験		適	適	適	適
粒度試験		適	適	適	適
定量(%)※		97.5	100.3	98.2	99.2

※ 3Lot の平均値

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

(1) 公的溶出試験

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）に適合した。

	時間	溶出率※ (最小値～最大値)
マブリン散 1%	15分	94.3% (91.5～97.1%)

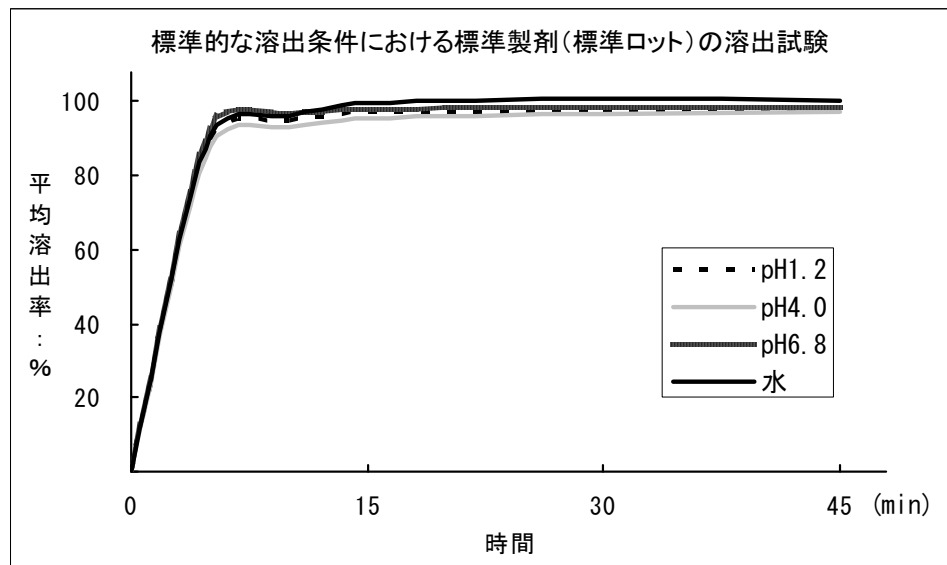
※:3Lot 平均値

(2) 標準的な溶出条件における標準製剤（標準ロット）の溶出試験

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度：37°C±0.5°C



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 本品のブスルファン 0.3g に対応する量を取り、アセトン 90mL を加えて時々振り混ぜながら 1 時間放置した後、ガラスろ過器で吸引ろ過し、アセトン 5mL ずつで 4 回洗ってろ液に合わせ水浴上で蒸発乾固して得た試料につき、融点を測定するとき、115～118℃である。
- (2) (1)の試料 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。
- (3) (1)の試料 0.1g に硝酸 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。
- (4) (1)の試料 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。

10. 製剤中の有効成分の定量法

本品約 10g ($C_6H_{14}O_6S_2$ 約 0.1g に対応する量) を精密に量り、(Wmg) アセトン 30mL を加えて時々振り混ぜながら 1 時間放置した後、ガラスろ過器でけん化フラスコ中にろ過し、アセトン 5mL ずつ 4 回洗ってろ液に合わせ、水浴上で窒素を送風しながら蒸発乾固する。残留物に水 20mL を加え、還流冷却器を付けて 30 分間緩やかに煮沸し、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) (AmL)。

$$\begin{aligned} & \text{ブスルファン } (C_6H_{14}O_6S_2) \text{ の表示量に対する } (\%) \\ & = \frac{A \times f \times 12.315 \times 100}{W} \times 100 \end{aligned}$$

ここに f : 0.1N 水酸化ナトリウム液の規定度係数

12.315 : 0.1N 水酸化ナトリウム液 1mL に対応する

$C_6H_{14}O_6S_2$ の量 (mg)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 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. 用法及び用量

慢性骨髄性白血病の場合

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。

真性多血症の場合

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

<参考>

病名	投与例数	完全緩解	不完全緩解	無効
慢性骨髄白血病	340	251 (73.8%)	51 (15.0%)	38

(1982年集計)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

ナイトロジェン マスタード-N-オキシシ、シクロホスファミド、カルボコン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

核酸及び蛋白質のSH基と結合し、2個の求核部位をアルキル化する、主として、骨髄に細胞毒として作用するが、生殖組織、リンパ組織、腸上皮などに対する作用は弱い。少量では選択的に顆粒白血球の増殖を抑制し、軽度に血小板形成を阻止するが、大量では赤血球及びリンパ球の増殖を抑え、ときに骨髄の形成不全をもたらす。

(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^{1~3)}。
- 2) X線照射ラットの骨髄性白血病の発症に対して抑制作用を示す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^{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)^{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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

<参考> (外国データ)

1 時間以内¹¹⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

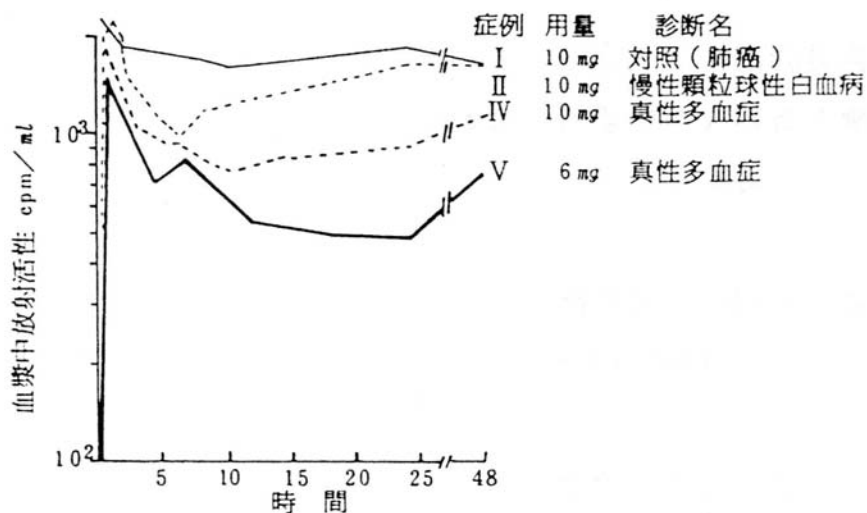
<参考>

5 例の患者 (肺癌 1、慢性顆粒球性白血病 2、真性多血症 2) 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 時間以内にピークに達した。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¹¹⁾。(外国データ)

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

■ 血漿中放射活性 (³H-ブスルファン、経口投与)



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 2.5hr¹²⁾

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

<参考> (外国データ)

吸収部位 胃腸管¹³⁾

4. 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

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考> (外国データ)

ヒトに ^{35}S -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¹⁴⁾。

本薬剤はグルタチオン-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 $40\text{mg}/\text{m}^2$ を 6 時間ごとに 4 日間投与することが推奨されている¹⁵⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

グルタチオン-S-トランスフェラーゼ A1A¹⁵⁾

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

「VII. 薬物動態に関する項目 5. 代謝 (1) 代謝部位及び代謝経路」の項を参照のこと。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 肝障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (3) 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。〕
- (4) 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。〕
- (5) 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。〕
- (6) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。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。
- (2) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (4) 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) 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 ¹⁶⁾ メトロニダゾール ^{17,18)}	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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) **骨髄抑制**：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ので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2) **間質性肺炎、肺線維症**：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。
- 3) **白内障**：白内障があらわれることがある。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	副作用の頻度	
	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 ^{注)}	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	

注) 投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧²⁾

<参考>

本剤は使用成績調査などの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を示す。

(調査症例数 67 例)

副作用	発現数	発現率	副作用	発現数	発現率
骨髄低形成	1	1.5%	めまい	1	1.5%
色素沈着	2	3.0%	悪心・嘔吐	3	4.5%
蕁麻疹	1	1.5%	食欲不振	3	4.5%
			計	11	16.4%

(1982 年集計)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者では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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 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。〕
- (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。〕

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

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。

16. その他

該当しない

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) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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

LD₅₀

マウス 160mg/kg (腹腔内)、135mg/kg (経口)¹⁹⁾

(2) 反復投与毒性試験

慢性毒性

ラットに67日間強制経口投与した実験では、ブルスファン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、白血球数にわずかの変化をきたすほか、特に影響は認められない¹⁹⁾。

亜急性毒性

資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

胎仔試験

ラットの妊娠感受期にブルスファン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^{20~23)}。

(4) その他の特殊毒性

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^{24～27}。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 規制区分

製剤：マブリン散 1% 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ブスルファン 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

薬品微粉末を吸入しないよう注意すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

(バラ) 25g

7. 容器の材質

瓶(容器)：透明ガラス瓶

(キャップ)：ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同効薬：ロイケリン[®]散 10% (大原薬品工業株式会社)

エンドキサン[®]錠 50mg、注射用エンドキサン[®]100mg・500mg (塩野義)

9. 国際誕生年月日

該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
マブリン散 1%	2009年4月13日(販売名変更による)	22100AMX00578000

マブリン散(旧販売名)

承認年月日 1957年10月7日(武田薬品取得)

承継日 1990年10月1日(武田薬品からワイスへ承継)

承認番号 13227KUZ08849

11. 薬価基準収載年月日

マブリン散 1% : 2009年9月25日

マブリン散(旧販売名)

1990年10月29日(経過措置期間終了: 2010年6月30日)

12. 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

効能・効果追加 1981年1月(真性多血症)

13. 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 1982年8月10日

14. 再審査期間

なし

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

	HOT 番号 9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
マブリン散 1%	109041302	4213002B1047	620904101

マブリン散(旧販売名) : 4213002B1020

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Sugiura K. : *Gann*, 50, 251 (1959)
- 2) Haddow A. : *Lancet*, 1, 207 (1953)
- 3) 川添 勇 : 九州血液研究同好会誌, 8 : 97 (1958)
- 4) Upton A. C. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* , 108, 464 (1961)
- 5) Heiderberger C. : *Cancer Res. (Suppl. 3)*, 106 (1955)
- 6) Chevremont M. : *Biochem. Pharmacol.* , 4, 57 (1960)
- 7) Bassleer R. : *Chemotherapia*, 10, 103 (1965/66)
- 8) 奥野敏郎 : 関西医科大学雑誌, 11 (4), 715 (1959)
- 9) Elson L. A. et al. : *Brit. J. Haemat.* , 4, 355 (1958)
- 10) Israels L. G. et al. : *Canad. J. Biochem.* , 40, 667 (1962)
- 11) Vodopick H. et al. : *J. Lab & Clin. Med.* , 73 : 266 (1969)
- 12) Ehrsson et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* , 34 : 86 (1983)
- 13) Martindale : *The Extra Pharmacopoeia 27th edition*, P129 (1979), The Pharmaceutical Perss.
- 14) グッドマン・ギルマン薬理書第5版, P1520 (1980), 廣川書店
- 15) グッドマン・ギルマン薬理書第11版, P1693 (2007), 廣川書店
- 16) Buggia I., et al. : *Anticancer Res.* , 16 (4A) : 2083 (1996)
- 17) Gulbis A. M., et al. : *Ann. Pharmacother.* , 45 (7 - 8) : e39 (2011)
- 18) Nilsson C., et al. : *Bone Marrow Transplant.* , 31 (6) : 429 (2003)
- 19) 石川 一郎 他 : 武田研究所年報, 16 : 64 (1957)
- 20) 亀山 義郎 : 先天異常, 6 : 118 (1966)
- 21) Alexandrov V. A. : *Nature*, 209 : 1215 (1966)
- 22) Hensworth B. N. : *ibid*, 195 : 816 (1962)
- 23) Pinto-Machado J. : *Teratology*, 3 : 363 (1970)
- 24) Morley A. : *Blood*, 44 : 49 (1974)
- 25) Von Sallmann L. : *Amer. J. Ophthalmol.* , 44 : 159 (1957)
- 26) Kandori F. : *Acta Pathol. Jap.* , 10 : 35 (1960)
- 27) Jackson H. et al. : *Nature*, 194 : 1184 (1962)

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

該当資料なし

2 . 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし