

マブリン 散1%を適応外使用したときにみられる副作用について - 造血幹細胞移植の前治療として大量投与したとき -

1. マブリン散1%の適応外使用

マブリン散1%(一般名:ブスルファン)の承認された効能・効果は、『「慢性骨髄性白血病」「真性多血症」の自覚的並びに他覚的症状の緩解』です。

適応外使用ではありますが、造血幹細胞移植の前治療レジメンとして本剤が使用されることがあり、承認された用法・用量とは異なる大量投与がなされます。

本剤を大量投与したときに副作用がみられることがありますので、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が重要です。

2. 副作用

本剤を造血幹細胞移植の前治療として大量投与する場合、本剤は中枢神経に移行するため抗痙攣剤の予防投与が必要であり、また、VOD(veno-occlusive disease:肝中心静脈閉塞症)の発症に注意が必要です。

本剤の大量投与例における静脈閉塞性肝疾患[VOD または SOS(sinusoidal obstruction syndrome:類洞閉塞症候群)]は、2009年末現在、国内症例16件の報告がされています。

(1) 静脈閉塞性肝疾患

ブスルファンのAUC値や定常状態の血中濃度とVODの関係について検討されており、それらが高値の群でVODの発症頻度が高いことが示されている¹⁻⁴⁾。経口剤の吸収率は成人で2倍、小児では6倍以上の範囲で個体間のばらつきがあり⁵⁾、血中濃度に応じて投与量を調節したり、静注剤を使用したりすることによってVOD合併率が低値にとどまったことが報告されている⁶⁾。

(造血細胞移植マニュアル第三版改訂新版(日本医学館)p336)

(2) 痙攣

ブスルファンは髄液移行性がよく、血中濃度と同程度まで髄液中濃度が上昇する⁷⁾。予防処置なしでは10%以上の頻度で痙攣が起こる^{8,9)}。痙攣が出現するのは一般的に投与2日目以後で、3日目、4日目にかけて頻度は高くなる。痙攣の予防として投与前日から投与終了後48時間までフェニトインやバルプロ酸ナトリウムなどの抗痙攣剤を投与する。

(造血細胞移植マニュアル第三版改訂新版(日本医学館)p336)

3. 問い合わせ先

本件についてご質問等がございましたら、弊社安全性調査部までお問い合わせください。

大原薬品工業株式会社 安全性調査部

お客様相談室 フリーダイヤル:0120-419-363

URL <http://www.ohara-ch.co.jp>

參考資料：

- 1) Slattery JT et al.: Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. *Bone Marrow Transplant.* 16(1), 31-42, 1995
- 2) Dix SP et al.: Association of busulfan area under curve with veno-occlusive disease following BMT. *Bone Marrow Transplant.* 17(2), 225-230, 1996
- 3) Ljungman P et al.: High busulfan concentrations are associated with increased transplant-related mortality in allogeneic bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant.* 20(11), 909-913, 1997
- 4) Copelan EA et al.: Busulfan levels are influenced by prior treatment and are associated with hepatic veno-occlusive disease and early mortality but not with delayed complications following marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 27(11), 1121-1124, 2001
- 5) Hassan M et al.: Busulfan bioavailability. *Blood* 84(7), 2144-2150, 1994
- 6) Kashyap A et al.: Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVOD), HVOD-related mortality, and overall 100-day mortality. *Biol Blood Marrow Transplant.* 8(9), 493-500, 2002
- 7) Vassal G et al.: Dose-dependent neurotoxicity of high-dose busulfan in children: a clinical and pharmacological study. *Cancer Res.* 50(19), 6203-6207, 1990
- 8) Meloni G et al.: Pretransplant conditioning with busulfan and cyclophosphamide in acute leukemia patients: neurological and electroencephalographic prospective study. *Ann. Oncol.* 3(2), 145-148, 1992
- 9) Santos GW: Busulfan (Bu) and cyclophosphamide (Cy) for marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 4(1), 236-239, 1989