

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

抗多発性骨髄腫剤

アルケラン[®]錠2mg**Alkeran[®] Tablets 2mg**

メルファラン錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	毒薬、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	1錠中日局メルファラン 2mg 含有
一般名	和名：メルファラン 洋名：Melphalan
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2007年7月24日 薬価基準収載年月日：2007年12月21日 発売年月日：1979年5月15日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）：アスペンジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アスペンジャパン株式会社 〒102-0073 東京都千代田区九段北一丁目8番10号 カスタマーセンター TEL：0120-161-576 FAX：0120-788-654

本 IF は 2017 年 2 月改訂（第 12 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

IF 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.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. IF 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、今後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	14. その他	7
1. 開発の経緯	1	V. 治療に関する項目	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	1. 効能又は効果	8
II. 名称に関する項目	2	2. 用法及び用量	8
1. 販売名	2	3. 臨床成績	9
(1) 和名	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(2) 洋名	2	(2) 臨床効果	9
(3) 名称の由来	2	(3) 臨床薬理試験	9
2. 一般名	2	(4) 探索的試験	9
(1) 和名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	9
(2) 洋名 (命名法)	2	(6) 治療的使用	11
(3) ステム	2	VI. 薬効薬理に関する項目	12
3. 構造式又は示性式	2	1. 薬理的に関連ある化合物	
4. 分子式及び分子量	2	又は化合物群	12
5. 化学名 (命名法)	2	2. 薬理作用	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(1) 作用部位・作用機序	12
7. CAS 登録番号	2	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
III. 有効成分に関する項目	3	(3) 作用発現時間・持続時間	12
1. 物理化学的性質	3	VII. 薬物動態に関する項目	13
(1) 外観・性状	3	1. 血中濃度の推移・測定法	13
(2) 溶解性	3	(1) 治療上有効な血中濃度	13
(3) 吸湿性	3	(2) 最高血中濃度到達時間	13
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	13
(5) 酸塩基解離定数	3	(4) 中毒域	13
(6) 分配係数	3	(5) 食事・併用薬の影響	13
(7) その他の主な示性値	3	(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	により判明した薬物体内動態変動	
3. 有効成分の確認試験法	4	要因	13
4. 有効成分の定量法	4	2. 薬物速度論的パラメータ	14
IV. 製剤に関する項目	5	(1) 解析方法	14
1. 剤形	5	(2) 吸収速度定数	14
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(3) バイオアベイラビリティ	14
(2) 製剤の物性	5	(4) 消失速度定数	14
(3) 識別コード	5	(5) クリアランス	14
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、		(6) 分布容積	14
無菌の旨及び安定な pH 域等	5	(7) 血漿蛋白結合率	14
2. 製剤の組成	5	3. 吸収	14
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	5	4. 分布	14
(2) 添加物	5	(1) 血液-脳関門通過性	14
(3) その他	5	(2) 血液-胎盤関門通過性	14
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(3) 乳汁への移行性	14
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(4) 髄液への移行性	14
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	(5) その他の組織への移行性	14
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	6	5. 代謝	15
7. 溶出性	6	(1) 代謝部位及び代謝経路	15
8. 生物学的試験法	6	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等)	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	の分子種	15
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15
11. 力価	7	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	15
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器		6. 排泄	15
に関する情報	7	(1) 排泄部位及び経路	15

目 次

(2) 排泄率	15	4. 薬剤取扱い上の注意点	26
(3) 排泄速度	15	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	26
7. トランスポーターに関する情報	15	(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)	26
8. 透析等による除去率	15	(3) 調剤時の留意点について	26
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17	5. 承認条件等	26
1. 警告内容とその理由	17	6. 包装	26
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17	7. 容器の材質	26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	17	8. 同一成分・同効薬	27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	17	9. 国際誕生日	27
5. 慎重投与内容とその理由	18	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	18	11. 薬価基準収載年月日	27
7. 相互作用	18	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	27
(1) 併用禁忌とその理由	18	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	27
(2) 併用注意とその理由	18	14. 再審査期間	27
8. 副作用	18	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
(1) 副作用の概要	18	16. 各種コード	27
(2) 重大な副作用と初期症状	19	17. 保険給付上の注意	27
(3) その他の副作用	19	X I. 文献	28
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	20	1. 引用文献	28
(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	21	2. その他の参考文献	28
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	21	X II. 参考資料	29
9. 高齢者への投与	21	1. 主な外国での発売状況	29
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22	2. 海外における臨床支援情報	29
11. 小児等への投与	22	X III. 備考	30
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22	その他の関連資料	30
13. 過量投与	22		
14. 適用上の注意	22		
15. その他の注意	23		
16. その他	23		
IX. 非臨床試験に関する項目	24		
1. 薬理試験	24		
(1) 薬効薬理試験	24		
(2) 副次的薬理試験	24		
(3) 安全性薬理試験	24		
(4) その他の薬理試験	24		
2. 毒性試験	24		
(1) 単回投与毒性試験	24		
(2) 反復投与毒性試験	24		
(3) 生殖発生毒性試験	25		
(4) その他の特殊毒性	25		
X. 管理的事項に関する項目	26		
1. 規制区分	26		
2. 有効期間又は使用期限	26		
3. 貯法・保存条件	26		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

(1) 開発から承認に至るまでの経緯

英国の Chester Beatty 研究所とウエルカムファウンデーション (現グラクソ・スミスクライン) 社において、腫瘍に対する親和性がより高いナイトロジェン・マスタード誘導体開発の共同研究が行なわれ、1953 年、同研究所の Bergel と Stock はナイトロジェン・マスタードにフェニルアラニンを結合させた 2 種の光学異性体とそのラセミ体 (*l* 体、*d* 体、*dl* 体) を合成した。これらのラットの Walker 癌に対して著明な抗腫瘍作用を有し、中でも *l* 体 (melphalan) が最も強い作用を有することが確認された。その後、メルファラン (melphalan) は米国の National Cancer Institute (NCI) におけるアルキル化剤開発プログラムに組み込まれ、臨床研究が実施された。1962 年に米国の Bergsagel らの試験で、それ以前まで有用な治療法がなかった骨髄腫に対し本剤が有力な手段となることが明らかとなった。

こうして本剤は、1963 年カナダ、1964 年米国で承認されたのを始めとして、2004 年現在 100 ヶ国以上で承認を取得し、多発性骨髄腫治療の第一選択薬として主要各国において広く臨床現場で使用され続けている。本邦においては、日本臨床血液学会によりまとめられた国内臨床試験の結果、その臨床成績は既に諸外国で確立された評価と変わらないことが示され、本剤は 1979 年 3 月に承認、5 月より発売となった。

その後、1983 年 6 月に色素変更に伴う承認事項の一部変更、1999 年 7 月にはフィルムコート化に伴う承認事項の一部変更がそれぞれ承認された。

2002 年 10 月には「溶出試験法」を局外規メルファラン 2mg 錠溶出試験に変更する承認事項の一部変更が、また 2003 年 2 月には「貯蔵方法及び有効期間」を「容器 遮光した気密容器、有効期間 18 ヶ月」に変更し、併せて「規格及び試験方法」欄を第 14 改正日本薬局方の記載にあわせる承認事項の一部変更が承認された。2004 年 2 月には、「貯蔵方法及び有効期間」を「容器 遮光した気密容器、有効期間 15 ヶ月」に変更する承認事項の一部変更が承認された。

2011 年 5 月には「貯蔵方法及び有効期間」を「保存条件 遮光して 2~8℃で保存、容器 気密容器、有効期間 24 ヶ月」に変更する承認事項の一部変更が承認された。

なお、2015 年 7 月より、アスペンジャパン株式会社が承継、販売移管を受けた。

(2) 承認から再審査に至るまでの経緯

該当しない

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 本剤は、ナイトロジェン・マスタードに生体構成物質であるフェニルアラニンを化学結合させることにより腫瘍に対する親和性をより高めた抗悪性腫瘍剤であり、ヒト多発性骨髄腫細胞の DNA 合成開始を抑制することによりその増殖を抑制する。

(2) 国内一般臨床試験 234 症例において、自覚症状の改善が 54.5% (114 例)、末梢血液像の改善が 26.8% (56 例)、骨髄像の改善が 44.6% (78 例) に認められた。

(3) 副作用発現率は総収集症例 1096 例中 596 例 (54.4%) であり、臨床検査値変動は 660 例 (60.2%) であった。

その主なものは、骨髄抑制に伴う白血球減少、食欲不振、悪心・嘔吐等の胃腸障害、AST (GOT)・ALT (GPT) の上昇を伴う肝障害であった。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アルケラン[®]錠 2mg

(2) 洋名

Alkeran[®] Tablets 2mg

(3) 名称の由来

アルキル (Alkyl) 化剤であることから命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

メルファラン (JAN)

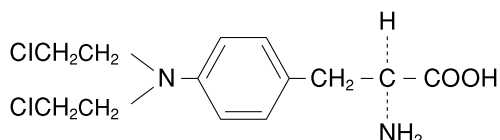
(2) 洋名 (命名法)

Melphalan (JAN, INN, BAN, USAN)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₃H₁₈Cl₂N₂O₂

分子量 : 305.20

5. 化学名 (命名法)

4-Bis (2-chloroethyl) amino-L-phenylalanine (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

L-PAM, L-phenylalanin mustard, Alanine nitrogen mustard, L-sarcoclysine, GR64466, 7P56, CB3025

7. CAS 登録番号

148-82-3

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～淡黄白色の結晶性の粉末であり、光によって徐々に着色する。

(2) 溶解性

測定温度：20℃

溶 媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性 (日局による表現)
水	596.7	溶けにくい
メタノール	153.3	溶けにくい
エタノール (95)	756.7	溶けにくい
ジエチルエーテル	≥10000	ほとんど溶けない
希塩酸	4	溶ける
希水酸化ナトリウム試液	30 ≤ < 100	溶ける

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：170.0～176.0℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

アミノ基：9.35±0.08

3級窒素：1.56±0.02

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：約-32°（乾燥物に換算したもの 0.5g、メタノール 100mL、100mm）

紫外吸収スペクトル λ_{\max} ：258～262nm、299～304nm [メタノール溶液 (1→100000)]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間 (月)	試験項目	結 果
5℃、密栓、遮光	6	性状 確認試験 融点 旋光度 純度試験 乾燥減量 強熱残分 定量	変化なし
室温、密栓、遮光	24		
40℃、密栓、遮光	6		
50℃、密栓、遮光			
40℃、75%RH、開栓、遮光			含量が1ヵ月で約10%、6ヵ月で約30%が低下し、 分解物が認められた。
室温、密栓、太陽光線（無色瓶）			1ヵ月で淡黄色、6ヵ月で褐色を呈した以外変化 なし
室温、密栓、太陽光線（褐色瓶）			着色したが、上記に比べ、程度はわずかであった。

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 4-（4-ニトロベンジル）ピリジンによる呈色反応（紫色）
- (2) 定性反応（塩化物の確認）
- (3) 吸光度測定法




4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

	色調 剤形	外形			重量
		表面	裏面	側面	
アルケラン [®] 錠 2mg	フィルムコーティング錠	 直径：約 6.5mm		 厚さ：約 3.5mm	103mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

GX EH3

(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

1 錠中に日局メルファラン 2mg を含有する。

(2) 添加物

結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、ヒプロメ
ロース、マクロゴール 400

(3) その他

該当記載事項なし

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

(試験条件)

保存条件	保存期間	試験項目
2~8℃/なりゆき湿度/遮光/ 褐色ガラス瓶	0、1、3、6、9、12、18 および24ヵ月	性状 含量 類縁物質 溶出性 微生物試験

(試験結果)

24ヵ月間保存した試料は、すべての試験項目において承認規格に適合した。

(粉砕について)

本剤は欠損による品質劣化防止及び医療従事者並びに製造従事者への安全性を確保するためフィルムコート化しており、通常の取扱いには問題はない。しかし、有効成分であるメルファランは、毒薬であり、抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針（日本病院薬剤師会発行）において危険度Ⅰ（①毒薬指定になっているもの②ヒトで催奇形性または発がん性が報告されているもの③ヒトで催奇形性または発がん性が疑われるもののいずれかに該当するもの）に分類されている。また、本剤粉砕後のデータはなく、メルファランは高湿・曝光下では不安定であるため、粉砕は好ましくない。

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

(試験条件) 日本薬局方外医薬品規格メルファラン2mg錠溶出試験による。

(試験結果)

ロット番号	60分後の溶出率 (%)		
	1	2	3
最小値	85.9	86.7	77.9
最大値	89.9	89.5	94.6
平均値	87.7	87.8	84.1

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

吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

化学名（一般名）	構造式	由来
4-[N-(2-chloroethyl)-N-(2-hydroxyethyl)amino]-L-phenylalanine (monohydroxymelphalan)		分解生成物 代謝物
4-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-L-phenylalanine (dihydroxymelphalan)		分解生成物 代謝物
4-{N-[2-{4-[bis(2-chloroethyl)amino]-L-phenylalanyl}ethyl]-N-(2-chloroethyl)amino}-L-phenylalanine		分解生成物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

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寛解
多発性骨髄腫

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

①1日1回メルファランとして2～4mg（本剤1～2錠）を連日経口投与する。

又は

②1日1回メルファランとして6～10mg（本剤3～5錠）を4～10日間（総量40～60mg）経口投与し、休薬して骨髄機能の回復を待ち（通常2～6週間）、1日2mg（本剤1錠）の維持量を投与する。

又は

③1日1回メルファランとして6～12mg（本剤3～6錠）を4～10日間（総量40～60mg）経口投与し、休薬して骨髄機能の回復を待ち（通常2～6週間）、同様の投与法を反復する。

なお、投与中は頻回に血液検査を行い、特に白血球数、血小板数を指標として適宜用量を増減又は休薬する。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

- | |
|--|
| <p>(1) 本剤の投与により、骨髄抑制があらわれるので血液検査を十分に行い、特に白血球数が $3000/\text{mm}^3$ 以下又は血小板数 $100000/\text{mm}^3$ 以下に減少した場合は骨髄機能が回復するまで減量又は休薬すること。</p> <p>(2) 腎障害のある患者では本剤のクリアランスが低下し、本剤による副作用が増強するおそれがあるので、投与量が過多にならないよう考慮すること。</p> |
|--|

(3) 服用時間とその理由

特に設定していない。しかし、本剤を含むアルキル化剤は濃度依存性作用群に分類され、その殺細胞効果は、一般的には1回投与量が多いほど増強される。よって、患者が耐えうる範囲内のできるかぎり、1回量を多くすることが原則となる¹⁾。また、食事の影響を受けやすいため、空腹時に投与することが望ましいという報告²⁾もある（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (2) 最高血中濃度到達時間・通常用量での血中濃度 2) 食事の影響」の項 (P.12) 参照）。

1) 涌井 昭：日本臨床，46（増），177-199（1988）

2) 戸川 敦：血液・腫瘍科，31（suppl.1），73-77（1995）

V. 治療に関する項目

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

昭和42年9月より昭和51年12月に実施された、多発性骨髄腫患者234症例における一般臨床成績の概要は次のとおりである³⁾。

多発性骨髄腫治療効果判定項目	有効	やや有効	無効
自覚症状の改善 (骨痛の軽快その他)	114例 (54.5%)	64例	31例
末梢血液像の改善 (Hb量の改善その他)	56例 (26.8%)	56例	97例
骨髄像の改善 (形質細胞百分比の減少その他)	78例 (44.6%)	40例	57例
M成分量の減少			
血清骨髄腫蛋白の減少	96例 (43.8%)	63例	60例
尿BJ蛋白の減少	48例 (50.0%)	12例	36例
骨レ線所見の改善	11例 (6.3%)	32例	131例
血清カルシウムの減少	14例 (18.7%)	21例	40例
腎機能の改善 (BUNその他の改善)	19例 (21.1%)	23例	48例

3) Melphalan 治療研究グループ：臨床血液，18 (8)，961-972 (1977)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験⁴⁾、注)

多発性骨髄腫患者24例にメルファラン0.2mg/kg/日を白血球減少又は血小板減少が発現するまで計38クール投与した。24例中8例が著効、6例が有効を示し、有効率は58%であった。総投与量2.5mg/kg以上投与した34クール中、3,000/mm³未満の白血球減少が31/34、100,000/mm³未満の血小板減少が25/34、ヘモグロビン2.0g/dL以上の低下が21/34にみられた。

4) Bergsagel, D. E., et al.: *Cancer Chemother. Rep.*, 21, 87-99 (1962)

注) 外国人による成績

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

【国内】³⁾、⁵⁾～⁸⁾

昭和42年9月より昭和51年12月にかけて実施された、多発性骨髄腫患者234症例における投与方法別臨床効果を下表に示す⁵⁾。(上記(2)臨床効果の項参照)

投与方法	総数	判定数	有効数	無効数	有効率 (%)	副作用発現率 (%)
少量連続投与	124	111	63	48	60.6	75.8
初期大量投与後維持量投与	56	50	31	19	62.0	80.4
大量間欠投与	82	73	54	19	74.0	70.7
計	262	234	148	86	63.2	

3種の投与方法では、有効率及び副作用発現率に大きな差は認められなかった。

3) Melphalan 治療研究グループ：臨床血液，18 (8)，961-972 (1977)

5) 社内資料

この他にも、大量投与後維持量投与、少量連続投与、プレドニゾンとの併用投与に関して以下の報告がある。①大量投与後維持量投与：大量（0.15mg/kg/日×7日間）投与後、白血球の減少を見ながら約2週間の休薬を行なった後に2mg/日の維持療法に切り換えた投与方法による有効率（著効+有効）は64.7%（11/17例）であった（太田ほか）⁶⁾。②少量連続投与：初期に2~4mgを連日経口投与し、白血球が減少したところで漸減又は中止し、その後白血球数2000から2500の維持を目安として維持量（通常1~2mg）を投与した有効率（著効と有効）は60%（6/10例）であった（秋浜ほか）⁷⁾。③プレドニゾン併用療法（MP療法）：本剤12mg/日×4日間とプレドニゾン80mg/日×4日間の併用投与を2~4週間間隔で繰り返す投与方法による有効率は100%（著効：9/12例、有効：3/12例）であった（土屋）⁸⁾。

6) 太田 宏ほか：臨床血液, 13 (5), 811-819 (1972)

7) 秋浜 哲雄ほか：内科, 30 (5), 964-967 (1972)

8) 土屋 純：癌の臨床, 22 (13), 1306-1313 (1976)

【海外】^{注)}

①多発性骨髄腫の患者183例を下記4種類の治療法に無作為に分け、有効率を比較した⁹⁾。

(投与方法)

A：連日療法 本剤0.025mg/kg/日を連日投与

B：間欠療法 本剤0.25mg/kg/日を6週毎に4日間投与

C：本剤間欠療法（B）+隔日プレドニン投与（1.0mg/kg/隔日）

D：本剤間欠療法（B）+同時プレドニン間欠投与（2.0mg/kg/日を6週毎に4日間）

(結果)

投与方法	総症例数	評価症例数	有効率 (%)		投与後生存期間中央値 (月)
			総症例対象	評価例数対象	
A	35	31	17	19	18
B	69	63	32	35	18
C	28	26	61	65	24
D	51	45	65	73	24
合計	183	165	43	47	21

C、Dの併用群はA、B群単独投与群より高い有効率が得られ、生存期間中央値も単独投与群より約6ヵ月長かった。

9) Alexanian, R., et al.: *JAMA*, 208 (9), 1680-1685 (1969)

注) 外国人による成績

②多発性骨髄腫患者41例に本剤初期大量投与（6~10mg/日、8~10日間）後、少量維持療法（2mg/kg/日）を行った。33例（80%）に自他覚症状の改善がみられた。本剤を2ヵ月以上服用した39例の生存期間中央値は投与開始時より42ヵ月であり、患者の40%は診断時より5年間生存した¹⁰⁾。

10) Farhangi, M., et al.: *Semin.Hematol.*, 10 (2), 149-161 (1973)

注) 外国人による成績

2) 比較試験

①シクロホスファミドとの比較試験^{11), 注)}

多発性骨髄腫患者103例を対象とした無作為二重盲検比較試験において、シクロホスファミド（4mg/kg/日）を50例、本剤（0.1mg/kg/日）を53例に経口投与した。24週間後において、完全寛解は両群ともに得られなかったが、シクロホスファミド投与群では部分寛解9例に対し、本剤投与群では部分寛解8例であった。副作用は、本剤投与群で血小板減少がより多く発現した以外は同様であった。生存期間中央値は、シクロホスファミド投与群で12.3ヵ月、本剤投与群で15.5ヵ月であり、有意差は認められなかった。

11) Rivers, S. L., et al.: *JAMA*, 207 (7), 1328-1334 (1969)

注) 外国人による成績

V. 治療に関する項目

②各種化学療法間での比較試験

- i) 多発性骨髄腫患者を対象とし、本剤とプレドニゾロンとの併用 (MP) 療法及び多剤併用 (CCT) 療法とを比較した 27 の無作為試験、(総症例数 6,633 例) について meta-analysis を行った。治療に対する反応率は CCT 療法群で 60.0%、MP 療法群で 53.2%と、CCT 療法群で有意に高かったが、死亡率では両群間に有意差は認められなかった¹²⁾、^{注)}。

12) the Myeloma Trialists' Collaborative Group : *J.Clin. Oncol.*, 16 (12), 3832-3842 (1998)

注) 外国人による成績

- ii) 国内 16 施設において未治療多発性骨髄腫患者の初期療法として無作為 2 群間 [VMCP 群 ; ビンクリスチン、メルファラン、シクロホスファミド、プレドニゾロン併用、47 例、又は MMPP 群 ; メルファラン、ラニムスチン (MCNU)、プロカルバジン、プレドニゾロン併用、47 例] 比較を行った。また、各々治療群に抵抗性の患者は他の群に変更した。その結果、VMCP 群と MMPP 群では、部分寛解率 (PR) は各々 27.7%、44.7%であり、生存中央値は各々 23.4、24.9 ヶ月と有意差は認められなかった。また、VMCP→MMPP 変更患者では、PR は 15.8%、MMPP→VMCP 変更患者では、14.3%であった¹³⁾。

13) Nagura E., et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 39, 279-285 (1997)

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・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

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

アルキル化剤（塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファミド、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ラニムスチン、チオテパ、カルボコン、ダカルバジン、塩酸プロカルバジン）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 抗腫瘍効果¹⁴⁾

メルファランは、多発性骨髄腫に罹患した患者における骨髄腫細胞に対し、増殖抑制作用を示す。

2) 作用機序¹⁴⁾

メルファランは、ヒト多発性骨髄腫細胞の DNA 合成開始を抑制することによりその増殖を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁴⁾

メルファランを骨髄腫患者に投与し、投与前後での骨髄腫細胞の細胞回転に及ぼす影響を ³H-thymidine を使ったオートラジオグラフィー、顕微分光光度計を用いた DNA 定量より検討した。その結果、メルファラン投与により DNA 合成の開始が抑制され、また細胞分裂が阻止されたために、分裂後休止期と分裂前休止期の延長がおこった。

(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

1) 成人患者における成績

①成人悪性腫瘍患者（骨髄腫 1 例）3 例に経口投与された ¹⁴C 標識メルファラン（4.4～6.4mg/m²（9～10mg）/日）は、投与 2 時間後に最高血中濃度に達した¹⁵⁾。

②本剤経口投与時の薬物動態パラメータ

文献番号	症例数 (内骨髄腫患者数)	投与量	Lag Time (min)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (μg・hr/mL)	Bioavailability
16)	14(3 ^{*1})	0.6mg/kg	0～336		280±150 (70～630)	1.5±0.95(β)	0.88±0.55 (0.15～2.5)	0.56±0.27 (0.25～0.89)
17)	7(7)	5mg	25.8 (10.2～42.6) ^{*2}	1.12 (0.68～1.55) ^{*2}	57 (27～112) ^{*2}	0.88 (0.69～1.48) ^{*2}	0.13 (0.063～0.22) ^{*2}	0.55 (0.38～0.83) ^{*2}
		10mg	21.6 (13.2～42.0) ^{*2}	1.21 (0.85～1.43) ^{*2}	116 (84～166) ^{*2}	1.01 (0.71～1.63) ^{*2}	0.30 (0.20～0.46) ^{*2}	0.68 (0.43～0.87) ^{*2}
		20mg	18.6 (8.4～27.6) ^{*2}	1.08 (0.84～1.29) ^{*2}	224 (124～342) ^{*2}	1.24 (0.91～1.59) ^{*2}	0.53 (0.36～1.04) ^{*2}	0.71 (0.37～1.16) ^{*2}
18)	6(6)	10mg	18.4±3.7	0.99±0.11 (0.60～1.44)	117±14.5 (81～167)	1.12±0.14(β) (0.77～1.64)	0.27±0.03 (0.17～0.35)	0.78±0.63 (0.62～1.02)

* 1 : 1 人の患者で全く血液中にメルファランが検出されなかった。

* 2 : () 内は 97% 信頼区間

2) 腎機能障害患者における成績

1) 11 例の多発性骨髄腫患者にメルファラン 6～14mg/日経口投与時において、患者の腎機能（GFR）と AUC の間に有意な負の相関が認められた²¹⁾。

2) 15 例の多発性骨髄腫患者にメルファラン 0.25mg/kg 単回経口投与後では、GFR と t_{1/2} (β) との間に相関性は認められなかったが、腎機能低下者において AUC 及び平均滞留時間（MRT）が増加した²²⁾。

注) 外国人による成績

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事による影響

食後に本剤を投与した場合、一晩絶食後に投与した場合に比べ、Tmax が遅延し、AUC が 39%～45% まで、減少したという報告^{19), 20)}がある。

2) 併用薬による影響

（「VIII - 7. 相互作用」の項参照）

(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^{18), 注)}

0.0547±0.0166/min (10mg 経口投与時)

注) 外国人による成績

(3) バイオアベイラビリティ

前記「1. 血中濃度の推移・測定法 (2) 最高血中濃度到達時間」の項 (P.13) 参照

(4) 消失速度定数^{18), 注)}

0.0111±0.0013/min (10mg 経口投与時)

注) 外国人による成績

(5) クリアランス^{18), 注)}

510.4±57.9mL/min (10mg 静脈内投与時)

注) 外国人による成績

(6) 分布容積^{18), 注)}

Vdss : 0.48±0.10 (0.24~0.96) L/kg (10mg 静脈内投与時)

注) 外国人による成績

(7) 血漿蛋白結合率²³⁾

約 90%であり、主に血清アルブミンと結合し、 α_1 -酸性糖蛋白との結合は 20%である。約 30%は (共有) 不可逆的結合であり、免疫グロブリンとの結合はほとんど認められない。

3. 吸収¹⁷⁾

消化管から能動的に吸収されるが、吸収は不完全でかつ変動が大きい。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

通過する (下記「(4) 髄液への移行性」の項参照)。

(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

注) 外国人による成績

(4) 髄液への移行性^{24), 注)}

低い。

(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^{16), 23), 24), 注)}

主として、非酵素的な加水分解により、モノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体に不活化され、血漿中から消失する。ヒトではこれら以外の代謝物は認められていない。

注) 外国人による成績

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(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²⁵⁾

In vivo においてモノヒドロキシ体はメルファランの 5~10%の活性であり、ジヒドロキシ体は活性は全く認められなかった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ^{16), 注)}

モノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体混合物の $t_{1/2} (\beta)$ は未変化体の約 2.5 倍であった。

注) 外国人による成績

6. 排泄^{注)}

(1) 排泄部位及び経路

成人悪性腫瘍患者に経口投与された ¹⁴C 標識メルファラン (4.4~6.4mg/m²/日) は、緩徐な排泄パターンを示し、投与後 6 日間で、投与量の約 30%が尿中に排泄され、また、20~50%が糞便中に排泄された¹⁵⁾。また、24 時間後の未変化体尿中排泄率は約 11%であった¹⁶⁾。

注) 外国人による成績

(2) 排泄率

(1) 排泄部位及び経路の項参照

(3) 排泄速度

(1) 排泄部位及び経路の項参照

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

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析^{26), 27), 注)}

除去されない。

注) 外国人による成績

- (3) 直接血液灌流
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）

- (1) 白血球数 $2000/\text{mm}^3$ 以下又は血小板数 $50000/\text{mm}^3$ 以下に減少した患者 [致死的な感染症誘発や出血傾向増大の危険性が高くなる。]
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

- (1) 本剤投与により骨髄機能が抑制されるため、上記のような患者では、骨髄抑制がさらに増悪し、致死的な感染症誘発や出血傾向が増大するおそれがある。
- (2) 医薬品全般に対する一般的な注意である。
本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者さんには、本剤の投与は行わない。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当記載事項なし

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項（P.8）を参照

（解説）

- (1) 本剤による骨髄抑制は、当初はおおむね可逆的であり、通常白血球減少及び血小板減少としてあらわれ、その発現は投与量に依存するものと考えられる。
（発現時期）本剤の投与量にも依存するが、大量間歇投与においては、4～10日間（総量 40～60mg）投与で骨髄抑制がみられ、通常白血球減少及び血小板減少として発現する。
（処置方法）本剤投与により骨髄抑制が発現した場合は、血球数の回復がみられるまで減量又は中止するとともに、必要に応じて輸血等の適切な処置を行うこと。また、白血球減少により重篤な感染症や敗血症をおこすおそれがあるので、発熱等がみられた場合は抗生物質の投与等適切な処置を行うこと。
（回復時期）本剤投与中止後2週間は血球数の漸減傾向がみられ、約3週目より回復の兆しが認められる。しかし、元の状況まで回復するには約2ヵ月を要すると考えられ、その間の感染と出血傾向に関しては厳重な経過観察が必要である。
- (2) 腎障害のある患者では本剤のクリアランスが低下し、本剤による副作用が増強するおそれがあるので、腎機能障害患者に投与する場合は、投与量が過多にならないよう注意し、慎重に投与する。
腎機能が低下した患者において本剤の排泄が低下することが報告されている^{21), 22)}（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法（2）最高血中濃度到達時間 2）腎機能障害患者における成績」の項（P.13）参照）。
しかし、本剤経口投与時における骨髄抑制の発現率は、腎機能障害患者においても変わらなかったとの報告もある³⁰⁾。
本剤の全身利用率は腎機能正常者においても個体差がかなり大きく、かつ、未変化体の腎排泄は少量であり、現在得られているデータから、腎不全患者に対して一概に減量を推奨することは妥当ではない。しかしながら、このような患者では、頻回に血球数等を観察し、減量が必要な場合には可能な限り早期に行うこと²⁴⁾。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 他の化学療法剤の投与中又は投与直後の患者あるいは放射線照射中又は照射直後の患者〔重症の骨髄抑制があらわれるおそれがある。〕
- (2) 感染症がある患者〔感染症が増悪するおそれがある。〕
- (3) 尿毒症を伴う患者〔本剤の毒性が増大されるので、観察を十分に行い適宜減量のこと。〕
- (4) 腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

（解説）

- (3) 骨髄腫では高カルシウム血症、高尿酸血症による尿毒症を伴う場合があり、本剤の毒性が増大する危険性がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

骨髄異形成症候群（MDS）、急性白血病が発生したとの報告があるので、本剤を投与する際は、患者に対する有益性及び危険性を考慮すること。

（解説）

アルキル化剤を長期投与した患者に骨髄異形成症候群（MDS）、急性白血病が発生したとの報告がある。また、本剤による骨髄腫の治療中に骨髄異形成症候群が発症したとの文献報告がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

(2) 併用注意とその理由

該当記載事項なし

（参考）

(1) 食事の影響

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (5) 食事・併用薬の影響の 1) 食事による影響」の項（P.13）参照

(2) シメチジン

本剤とシメチジンとの併用で、本剤の AUC が約 30%低下したという報告²⁸⁾があるが、臨床的意義は明確でない。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

昭和 42 年 9 月より昭和 57 年 4 月までに収集された総症例 1096 例中 596 例（54.4%）に副作用の発現が報告された。また、臨床検査値の変動は、660 例で 60.2%であった。その主なものは、骨髄抑制に伴う白血球減少、食欲不振、悪心・嘔吐等の胃腸障害、AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇を伴う肝障害であった²⁹⁾。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用	
1) 骨髄抑制：汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、投与期間中は血液検査を行い、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。	
2) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあり、そのような症状に伴ってまれに心停止が起こることがあるので、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。	
3) 重篤な肝障害、黄疸：肝炎や黄疸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。	
4) 間質性肺炎、肺線維症：間質性肺炎、肺線維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、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。	
5) 溶血性貧血：溶血性貧血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。	

(解説)

- 1) 前記「4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」の(1)項(P.17)参照
- 2) 国内においてショック、アナフィラキシーの報告はない。
- 3) 本剤投与後に発現したトランスアミナーゼ上昇などの肝機能障害は、そのほとんどが一過性であり回復がみられているが、重篤例へと移行したのも報告されている。
- 4) 本剤投与後、約3～4ヵ月で発現し、本剤を投与中止するとともに抗生物質又はステロイド剤投与等の処置が行われている。
- 5) 国内において、溶血性貧血の報告はない。

(3) その他の副作用

	0.1%～5%未満	頻度不明 ^{注)}
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、胃重感、下痢、腹部膨満感、胃・十二指腸潰瘍、口内炎	
過敏症	発熱、痒痒感、発疹	紅斑、丘疹、めまい、血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹、浮腫
皮膚	脱毛	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇	
その他	感染誘発	卵巣機能不全、月経異常、BUN 増加

注) 自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧²⁹⁾

時期 対 象	承認時までの調査	承認時以降の調査 (昭和57年4月19日迄)	計
調査施設数①	54	397	451
調査症例数②	262	834	1,096
副作用発現症例数③	196	400	596
副作用発現件数④	265	587	852
副作用発現症例率 (③/②×100)	74.8%	48.0%	54.4%
副作用の種類	副作用の発現件数 (%)		
血液			
骨髄抑制	173 (66.0)	444 (53.2)	617 (56.3)
白血球減少		286 (34.3)	
血小板減少		87 (10.4)	
貧血		55 (6.6)	
汎血球減少		4 (0.5)	
ヘモグロビン低下		8 (1.0)	
胃腸			
悪心・嘔吐・食欲不振	42 (16.0)	81 (9.7)	123 (11.2)
食欲不振		28 (3.4)	
悪心・嘔吐		19 (2.3)	
胃腸障害		18 (2.2)	
腹痛		2 (0.2)	
胃重感		1 (0.1)	
下痢		2 (0.2)	
腹部膨満感		5 (0.6)	
多発性胃潰瘍及び 十二指腸潰瘍		2 (0.2)	
出血		4 (0.5)	
肝臓			
検査値の上昇 (AST, ALT, Al-P)	22 (8.4)	24 (2.9)	46 (4.2)
	20 (7.5)	23 (2.8)	43 (3.9)
黄疸	2 (0.8)	1 (0.1)	3 (0.3)
皮膚・粘膜			
脱毛	28 (10.7)	25 (3.0)	53 (4.8)
発疹	18 (6.9)	8 (1.0)	26 (2.4)
口内炎	9 (3.4)	7 (0.8)	16 (1.5)
瘙癢感	1 (0.4)	9 (1.1)	10 (0.9)
	—	1 (0.1)	1 (0.1)
肺臓			
間質性肺炎	—	4 (0.5)	4 (0.4)
肺線維症	—	2 (0.2)	2 (0.2)
	—	2 (0.2)	2 (0.2)
過敏症	—	1 (0.1)	1 (0.1)
発熱	—	1 (0.1)	1 (0.1)
その他	—	8 (1.0)	8 (0.7)
感染症	—	5 (0.6)	5 (0.5)
蛋白尿	—	1 (0.1)	1 (0.1)
BUN上昇	—	1 (0.1)	1 (0.1)
不整脈	—	1 (0.1)	1 (0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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²⁹⁾

対 象	時 期	承認時以降の調査		計	
		副作用発現例数／ 調査例数	発現率 (%)	副作用発現例数／ 調査例数	発現率 (%)
総 数		400/834	48.0	596/1,096	54.4
性 別	男	204/436	46.8	307/ 576	53.3
	女	193/394	49.0	286/ 514	55.4
	不明	3/ 4	75.0	3/ 4	75.0
年 齢 別	10代	0/ 4	0	1/ 5	20.0
	20代	2/ 3	66.7	7/ 13	53.8
	30代	12/ 22	54.5	42/ 59	71.2
	40代	15/ 61	24.6	71/ 131	54.2
	50代	78/168	46.4	158/ 273	57.9
	60代	181/360	50.3	204/ 392	52.0
	70代	102/184	55.4	103/ 190	54.2
	80代	10/ 32	31.3	10/ 32	31.3
不明		—	—	0/ 1	0
投 与 法 別	少量持続	177/323	54.8	270/ 446	60.5
	大量間歇	122/289	42.2	178/ 370	48.1
	その他	97/202	48.0	142/ 258	55.0
	不明	4/ 20	20.0	6/ 22	27.3
投 与 期 間 別	～1ヵ月	93/205	45.4	146/ 265	55.1
	～6ヵ月	207/394	52.5	282/ 507	55.6
	6ヵ月～	87/193	45.1	124/ 247	50.2
	不明	13/ 42	31.0	44/ 77	57.1
総投与量別	～200mg	194/502	38.6*	322/ 670	48.1
	～500mg	134/204	66.2	173/ 255	67.8
	501mg～	29/ 55	52.7	48/ 87	55.2
	不明	42/ 73	57.5	53/ 84	63.1
併 用 薬 別	併用薬無	70/152	46.1	127/ 223	57.0
	ステロイド	315/661	47.7	449/ 844	53.2
	シクロホスファミド	94/159	59.1	125/ 196	63.8
	その他の抗癌剤	142/278	51.1	167/ 310	53.9
備 考		*p<0.05			

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

前記「8. 副作用 (3) その他の副作用 過敏症」の項 (P.19) 参照

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(解説)

前「4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」の (2) 項 (P.17) および「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (2) 最高血中濃度到達時間 2) 腎機能障害患者における成績」の項 (P.13) 参照

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、適切な避妊をするよう指導すること。妊娠中に本剤を使用する場合、又は本剤を使用中に妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。[動物実験で大量（1.0mg/kg 以上）を雌ラットに投与した場合、胚・胎児の死亡及び催奇形性が報告されており、また他のアルキル化剤（シクロホスファミド）で催奇形性を疑う症例報告がある。5mg/kg 以上を雄マウスに投与した実験で生殖細胞に対する遺伝毒性が報告されている^{31),32)}。]
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。

（解説）

- (1) 「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (3) 生殖発生毒性試験」の項 (P.25) 参照
- (2) 本剤の乳汁移行に関するデータは得られておらず、授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていない。

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

該当記載事項なし

13. 過量投与

過量投与

徴候、症状：本剤の過量の経口投与において、最も起こり得る初期症状は悪心、嘔吐及び下痢である。また、主な副作用は白血球減少、血小板減少及び貧血をきたす骨髄抑制である。

処置：本剤は特有の解毒剤を有しておらず、本剤は血液透析により除去されないとの報告がある²⁶⁾。本剤の過量投与が疑われた場合は、輸血、血液造血因子、抗感染症薬の投与等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ無菌管理を考慮し、血液学的検査を頻回に行い、患者の状態を十分観察すること。

（解説）

海外において、過量投与により下痢及び骨髄低形成が発現したとの報告がある。

14. 適用上の注意

該当資料なし

15. その他の注意

その他の注意

- (1) マウス（1回 0.75 及び 1.5mg/kg を週 3 回、6 ヶ月間、腹腔内投与）及びラット（1回 0.9 及び 1.8mg/kg を週 3 回、6 ヶ月間、腹腔内投与）におけるがん原性試験で、マウスでは肺腫瘍及びリンパ肉腫の発生、ラットでは腹膜肉腫の発生が報告されている。
- (2) 本剤は動物試験（ラット及びマウス）において遺伝毒性が認められている。また、本剤を投与した患者において染色体異常が認められたとの報告がある。
- (3) 動物試験（ラット及びイヌ）において精子形成抑制作用が認められたとの報告がある。
- (4) 類縁薬シクロホスファミドを投与した雄ラットを、シクロホスファミドを投与しない雌ラットと交配させたところ、胎仔の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある。

（解説）

- (1) 「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験（4）その他の特殊毒性」の項（P.25）参照
- (2) ラット及びマウスの骨髄細胞を用いて *in vivo* にてメルファランの遺伝毒性を検討した結果、染色体異常が認められた。メルファラン投与により有糸分裂中期に異常が認められた。メルファラン大量反復投与により、染色体への恒久的な障害の出現はなかった³³⁾。またメルファランを投与した卵巣癌患者の末梢リンパ球を用いた染色体異常試験において、染色体異常が認められた³⁴⁾。
- (3) 「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験（2）反復投与毒性試験 1) 亜急性毒性試験」の項（P.24）参照

16. その他

該当記載事項なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系、平滑筋、神経—筋伝達、その他の作用（水及び電解質排泄に対する作用、血液凝固に対する作用、血糖値に及ぼす影響）をマウス、ラット、ネコ、イヌ及びモルモットを用いて検討した結果、高用量を投与すると自発運動量の低下、脳波の変化、体温低下、血圧、心拍数の変化、尿電解質の排泄抑制等がみられた。

(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³⁵⁾

投与経路	動物	LD ₅₀ (mg/kg)	
		♂	♀
静脈内	ラット	5.1	6.6
腹腔内		5.4	6.1
経口		13.0	16.0

(中毒症状)

薬剤投与後自動運動の抑制、体重減少がみられ、生存例では投与後 11 日頃には正常に回復した。死亡例では、出血、異常歩行等がみられ、多くは投与後 4~5 日目に死亡した。剖検所見では下部消化管の出血及び骨髄細胞の充実性減少がみられた。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

- 1) ラットにおける 1 ヶ月経口投与試験 (0.5, 2.5, 5mg/kg) では、低用量群で 1 例/40 例、中用量群で 20 例/40 例、高用量群で 40 例/40 例が死亡した。体重増加抑制、骨髄抑制、消化管出血、胸腺萎縮、精子低形成等がみられた。無毒性量は、0.5mg/kg/日未満と考えられた⁵⁾。
- 2) サルに 0.013~1.710mg/kg/日を 14~17 日間静脈内投与した試験では、体重減少、骨髄抑制、臓器出血、脾臓及びリンパ節萎縮等がみられた。無毒性量は、0.013mg/kg/日と考えられた³⁶⁾。
- 3) イヌに 0.026~1.710mg/kg/日を 14~18 日間静脈内投与した試験では、体重減少、骨髄抑制、消化管及びリンパ系組織の出血がみられた。無毒性量は、0.026mg/kg/日と考えられた³⁶⁾。
- 4) ラットの内分泌器官に及ぼす影響⁵⁾

若い成熟及び未成熟ラットに 4 日間経口投与 (0.25, 2.5mg/kg/日) 後、内分泌器官の重量の測定及び組織学的検討を行った。高用量群では、成熟、未成熟ラットともに胸腺重量の減少がみられ、成熟雄では甲状腺重量の減少、雌では副腎の増加、未成熟雄では副腎、脳下垂体の増加、雌では子宮、甲状腺、脳下垂体の減少がみられた。組織学的には各群とも胸腺標本で形態学的変化が顕著であり、そのサイズと皮質部胸腺細胞の減少による著しい萎縮がみられた。成熟高用量群の雄で、精嚢上皮の軽度萎縮、雌では子宮内膜に軽度の変化がみられた。未成熟雄で甲状腺の増生不十分、雌で対照群に比較し多くの卵胞壊死組織片がみられ、卵胞細胞も減少していた。

2) 慢性毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

1) 催奇形性試験⁵⁾

ラットの器官形成期（妊娠7～17日目）に経口投与（0.33, 1.0, 3.0mg/kg/日）を行った。母動物で体重増加抑制がみられたが、生殖能に対する影響は認められなかった。胎児では胚及び胎児死亡・胎児発育阻害・化骨遅延・肋骨異常がみられ、また外生殖器異常・無尾・精巣萎縮・肝臓肥大・内臓位置異常等の催奇形性が認められた。出生児では発育阻害がみられたが、行動機能及び形態分化に異常は認められなかった。母動物の生殖能に対する無毒性量は3.0mg/kg/日以上、次世代に対する無毒性量は0.33mg/kg/日未満と考えられた。

2) 雄ラット繁殖能に及ぼす影響³⁷⁾

0.8mg/kg/日を5日間連続腹腔内投与した雄ラットに、薬剤非投与の雌ラットを同居させ、出産回数及び平均同産児数（新生児数/受胎した雌ラット数）を試験した結果、繁殖能に対して影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性試験

①可視及び致死突然変異³⁸⁾

ショウジョウバエについて検討した結果、可視突然変異率は投与群、非投与群ともに0%であったが、致死突然変異率は、投与群で1.5±0.3%、非投与群で0.2±0.1%であり、他のナイトロジェン・マスタード類と類似した変異原性を示した。

②染色体異常試験³³⁾

ラット及びマウスの骨髄細胞を用いた染色体異常試験において低用量群では有糸分裂中期に異常を示す細胞はわずかであったが、中用量群では染色体異常構造が多数発現した。高用量群では、有糸分裂中の細胞はみられなかった。異常の型としては、染色分体及び染色体の切断あるいは染色分体の交換がみられた。

2) がん原性試験³⁹⁾

ラット及びマウスに各種抗癌剤を投与した試験において、本剤はマウスに0.75～1.5mg/kg/回、週3回、6ヵ月間腹腔内投与で雌雄共に肺腫瘍、雄にはリンパ肉腫も発生し、ラットでは0.9～1.8mg/kg/回、週3回、6ヵ月間腹腔内投与で雌雄共に腹膜肉腫が発生した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アルケラン錠 2mg 毒薬、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：メルファラン 毒薬、処方箋医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：包装に表示
有効期間：24 ヶ月
(「IV. 製剤に関する項目 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項 (P.6) 参照)

3. 貯法・保存条件

遮光した気密容器、2～8℃で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1. 本剤は毒薬である。
2. 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

特になし

(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）

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
(「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」を参照)

(3) 調剤時の留意点について

該当記載事項なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

アルケラン錠 2mg：25 錠 瓶

7. 容器の材質

バイアル：褐色ガラス瓶
キャップ：(外側) 高密度ポリエチレン、(内側) ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アルケラン[®]静注用 50mg（注射剤、造血幹細胞移植前処置剤）

同 効 薬：アルキル化剤（塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファミド、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ラニムスチン、チオテパ、カルボコン、ダカルバジン、塩酸プロカルバジン）

9. 国際誕生年月日

1963 年 9 月 26 日（カナダ）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2007 年 7 月 24 日

承認番号：21900AMX01072000

11. 薬価基準収載年月日

2007 年 12 月 21 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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

なお、1983 年 5 月 11 日付け薬務公報第 1226 号に副作用発現状況等が収載されている²⁹⁾。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アルケラン錠 2mg	109044403	4219002F1034	620005912

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 涌井 昭：日本臨床, 46 (増), 177-199 (1988)
- 2) 戸川 敦：血液・腫瘍科, 31 (suppl.1), 73-77 (1995)
- 3) Melphalan 治療研究グループ：臨床血液, 18 (8), 961-972 (1977)
- 4) Bergsagel, D. E., et al.: *Cancer Chemother. Rep.*, 21, 87-99 (1962)
- 5) 社内資料
- 6) 太田 宏ほか：臨床血液, 13 (5), 811-819 (1972)
- 7) 秋浜 哲雄ほか：内科, 30 (5), 964-967 (1972)
- 8) 土屋 純：癌の臨床, 22 (13), 1306-1313 (1976)
- 9) Alexanian, R., et al.: *JAMA*, 208 (9), 1680-1685 (1969)
- 10) Farhangi, M., et al.: *Semin. Hematol.*, 10 (2), 149-161 (1973)
- 11) Rivers, S. L., et al.: *JAMA*, 207 (7), 1328-1334 (1969)
- 12) the Myeloma Trialists' Collaborative Group: *J. Clin. Oncol.*, 16 (12), 3832-3842 (1998)
- 13) Nagura, E., et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 39, 279-285 (1997)
- 14) 原 宏ほか：日本血液学会雑誌, 34 (5, 6), 614-621 (1971)
- 15) Tattersall, M.H.N., et al.: *Eur. J. Cancer*, 14, 507-513 (1978)
- 16) Alberts, D.S., et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 26 (6), 737-745 (1979)
- 17) Ehrsson, H., et al.: *Med. Oncol. Tumor Pharmacother.*, 6 (2), 151-154 (1989)
- 18) Woodhouse, K. W., et al.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 24 (2), 283-285 (1983)
- 19) Reece, P.A., et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 16 (2), 194-197 (1986)
- 20) Bosanquet, A.G., et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 12, 183-186 (1984)
- 21) Adair, C.G., et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 17 (2), 185-188 (1986)
- 22) Osterborg, A., et al.: *Eur. J. Clin. Oncol.*, 25 (5), 899-903 (1989)
- 23) Gera, S., et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 23, 76-80 (1989)
- 24) ALKERAN[®] 2-mg : PDR, (2004)
- 25) Goodman, G. E., et al.: *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 21, 301 (1980)
- 26) Tricot, G., et al.: *Blood*, 84 (10), 180A (1994)
- 27) Pallante, S. L., et al.: *Cancer Res.*, 40, 2268-2272 (1980)
- 28) Sviland, L., et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 20, 173-175 (1987)
- 29) 厚生省薬務局監修：薬務公報, 1226, 113-115 (1983)
- 30) Cornwell, G. G., et al.: *Cancer Treat. Rep.*, 66 (3), 475-481 (1982)
- 31) Russell, L. B., et al.: *Mutat Res*, 282, 151-158 (1992)
- 32) Generoso, W. M., et al.: *Mutat Res*, 345, 167-180 (1995)
- 33) Wantzin, G. L., et al.: *Scand J Haematol.*, 11 (2), 135-139 (1973)
- 34) Sharpe, H.B.: *Cell Tissue Kinet.*, 4, 501-504 (1971)
- 35) 桶谷 米四郎ほか：応用薬理, 13 (6), 899-902 (1977)
- 36) Schmidt, L. H., et al.: *Cancer Chemother. Rep.*, Supple 2, part. I ~ II & III, 1-1528 (1965) (抜粋)
- 37) Jackson, H., et al.: *Br. J. Pharmacol.*, 14, 149-157 (1959)
- 38) Altenburg, L. S., et al.: *Nature*, 183 (4662), 699-700 (1959)
- 39) Weisburger, J. H., et al.: *Recent Results Cancer Res.*, 52, 1-16 (1975)

2. その他の参考文献

なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	承認年月日
米国	Alkeran	1964年1月17日
英国	Alkeran	1973年2月1日
フランス	Alkeran	1966年6月8日
スイス	Alkeran	1983年12月31日
スウェーデン	Alkeran	1965年1月21日

国名	英 国	米 国
販売名	Alkeran [®] Tablets	Alkeran [®] 2-mg Scored Tablets
剤形・規格	2mg錠、5mg錠	2mg錠
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・多発性骨髄腫 ・進行性卵巣腺癌 	多発性骨髄腫及び切除不能な卵巣上皮腫瘍の緩和治療
多発性骨髄腫に対する用法・用量	<p>通常、1日0.15mg/kgを分割して、4日間投与し、これを6週間毎に反復投与する。他にも多くの投与方法により使用され、詳細は医学文献を参照すること。本剤単独使用よりプレドニゾンとの併用投与がより効果的である。この組み合わせは通常間欠投与する。効果がみられる患者に対しては1年以上継続投与しても、成績の向上はみられない。</p> <p>小児への投与： 通常用量で本剤を小児に処方することは非常に稀であり、投与量のガイドラインは確立していない。</p> <p>高齢者への投与： 高齢患者群に対する特別な情報はない。</p> <p>腎機能障害者への投与： 本剤のクリアランスは個人差があるが、腎機能障害者では低下する。現在得られている薬物動態データからこれらの患者に対し、本剤を投与する際の減量を推奨することは妥当ではないが、耐薬性が確立するまでは、初回は用量を減らして慎重に使用した方がよいかもしれない。</p>	<p>通常6mg/日であり、1日用量を1回に投与してもよい。約1週間毎に血球数をもとに、必要に応じ用量を調節する。2～3週間投与した後、4週間休薬し血球数を十分観察する。白血球及び血小板増加がみられる場合は2mg/日の維持量を投与する。本剤投与後のメルファラン血漿中濃度は個体差が大きいので確実に有効量を投与するために、ある程度の骨髄抑制が観察されるまで本剤の投与量を慎重に増量することが望ましいとも言われている。他にも研究者により様々な投与方法で使用されている。強調すべきことは、本剤の効果発現は極めて緩徐であり数ヶ月におよぶという点である。反復投与や継続使用が重要であり、早期に本剤の使用が中止されると最大効果が得られない場合がある。</p> <p>中～重度の腎障害者に対しては現在得られている薬物動態データから減量を推奨することはできないが、初回は用量を減らして慎重に使用した方がよいかもしれない。</p>

(下線部は、本邦の承認事項とは異なる。)

2. 海外における臨床支援情報

なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

なし



製造販売元(輸入)

アスペンジャパン株式会社

東京都千代田区九段北一丁目8番10号

<http://www.aspenpharma.co.jp>

AL0021F-D1702N

2017年2月