

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。—

使用上の注意改訂のお知らせ

2016年2月

アスペンジャパン株式会社

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

造血幹細胞移植前処置剤

アルケラン[®]静注用50mg

Alkeran[®] for injection

注射用メルファラン

謹啓

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。さて、この度、**アルケラン錠2mg**、**アルケラン静注用50mg**の【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の月日を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

1. 主な改訂内容

アルケラン錠、アルケラン静注用共通

| 項目 | 内容 |
|--------------------------|---|
| 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 [一部改訂] | 本剤の妊娠への影響について、パートナーが妊娠する可能性のある男性の使用に関する注意を追記しました。 |

アルケラン静注用のみ

| 項目 | 内容 |
|---------------|---|
| 副作用 [一部改訂] | 「副作用(副作用発生状況の概要)」の項の使用成績調査の情報、及び各副作用の発現頻度を「再審査終了時」の情報へ更新しました。 |

■【使用上の注意】改訂の内容は、医薬品安全対策情報(DSU) No.247 (2016年3月発行予定)に掲載されます。

2.【使用上の注意】の改訂内容と改訂理由

アルケラン錠2mg

| 改訂後(下線部：改訂箇所) | 改訂前(二重線部：削除箇所) |
|---|---|
| <p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 省略</p> <p>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。</p> <p>3)～5) 省略</p> | <p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 省略</p> <p>2) ショック、アナフィラキシー様症状：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。</p> <p>3)～5) 省略</p> |
| <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。〕</p> <p>(2) 省略</p> | <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。〔動物実験で大量(1.0mg/kg以上)をラットに投与した場合、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。〕</p> <p>(2) 省略</p> |

アルケラン静注用50mg

| 改訂後(下線部：改訂箇所) | 改訂前(二重線部：削除箇所) |
|---|---|
| <p>4. 副作用</p> <p>省略</p> <p>使用成績調査において、安全性評価対象症例2603例中、臨床検査値異常を含む副作用は1643例(63.1%)報告された。その主なものは、下痢611例(23.5%)、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害545例(20.9%)、口内炎・粘膜炎等の粘膜障害475例(18.2%)、悪心465例(17.9%)、感染症336例(12.9%)、嘔吐264例(10.1%)であった(再審査終了時)。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 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(12.8%)及び出血(1.6%)等を引き起こし、致命的となることがある。本剤の投与後は患者の状態を十分に把握し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置(抗感染症薬の投与等)を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。また、輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。</p> <p>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(0.2%)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(頻度不明)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。</p> <p>3) 胃腸障害：悪心(18.4%)、嘔吐(10.7%)及び下痢(24.5%)、口内炎・粘膜炎等の粘膜障害(19.3%)が高頻度にあられ、直腸潰瘍(0.04%)等の症状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適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 重篤な肝機能障害、黄疸：AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇、ビリルビン値上昇、AI-P上昇、LDHの上昇等を伴う肝機能障害(21.5%)や黄疸(0.7%)、また、黄疸、急激な体重増加、有痛性の肝腫大等を伴う肝中心静脈閉塞(症)(1.1%)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。</p> | <p>4. 副作用</p> <p>省略</p> <p>使用成績調査において、安全性評価対象症例389例中、臨床検査値異常を含む副作用は240例(61.7%)報告された。その主なものは、下痢93例(23.9%)、口内炎・粘膜炎等の粘膜障害81例(20.8%)、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害76例(19.5%)、悪心72例(18.5%)、感染症70例(18.0%)、嘔吐53例(13.6%)であった(第7回安全性定期報告時)。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 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(17.9%)及び出血(1.4%)等を引き起こし、致命的となることがある。本剤の投与後は患者の状態を十分に把握し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置(抗感染症薬の投与等)を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。また、輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。</p> <p>2) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)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(頻度不明)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。</p> <p>3) 胃腸障害：悪心(21.9%)、嘔吐(17.0%)及び下痢(30.5%)、口内炎・粘膜炎等の粘膜障害(26.5%)が高頻度にあられ、直腸潰瘍(0.2%)等の症状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適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 重篤な肝機能障害、黄疸：AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇、ビリルビン値上昇、AI-P上昇、LDHの上昇等を伴う肝機能障害(23.0%)や黄疸(0.2%)、また、黄疸、急激な体重増加、有痛性の肝腫大等を伴う肝中心静脈閉塞(症)(1.9%)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。</p> |

| 改訂後(下線部：改訂箇所) | 改訂前 |
|---|---|
| 5) 心筋症、不整脈：心筋症(0.1%)、不整脈(0.8%)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。投与中の場合は投与を中止すること。 6) 間質性肺炎、肺線維症：間質性肺炎(0.7%)、肺線維症(頻度不明)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。投与中の場合は投与を中止すること。 7) 省略 | 5) 心筋症、不整脈：心筋症(0.2%)、不整脈(2.1%)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。投与中の場合は投与を中止すること。 6) 間質性肺炎、肺線維症：間質性肺炎(1.9%)、肺線維症(頻度不明)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。投与中の場合は投与を中止すること。 7) 省略 |
| 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦(特に妊娠3ヵ月以内)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。〔動物試験で大量(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。5 mg/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。〕 (2) 省略 | 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦(特に妊娠3ヵ月以内)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。〔動物試験で大量(1.0mg/kg以上)をラットに投与した場合、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。〕 (2) 省略 |

<改訂理由>

1. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の一部改訂(アルケラン錠、アルケラン静注用共通)

本剤の妊娠への影響については、本剤がアルキル化剤であり催奇形性が動物実験で示されていることから、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本剤を投与頂くよう、これまででも注意喚起を行ってまいりました。

このたび、添付文書の記載を再度検討したところ、メルファランを雄マウスに投与した実験で遺伝毒性が示されたとの報告があったことから、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には適切な避妊を実施するよう指導頂く必要があることを新たに記載致しました。また、妊娠する可能性のある女性患者に適切な避妊を実施頂くこと、妊娠中の本剤の使用及び使用中の妊娠により、胎児に異常が生じる可能性があることについても患者に説明して頂くよう、記載を追加することに致しました。

2. 副作用の一部改訂(アルケラン静注用のみ)

「副作用(副作用発生状況の概要)」の項の使用成績調査の情報、及び各副作用の発現頻度を「再審査終了時」の情報に更新しました。

また、医薬品・医療機器等安全性情報No.299の『参考資料：副作用名「アナフィラキシー」について』に基づき、「アナフィラキシー様症状」を「アナフィラキシー」に読替えました。

3. 改訂添付文書使用時期

アルケラン錠2mg、アルケラン静注用50mg：2016年2月以降生産分より使用予定

【お問い合わせ先】

アスペンジャパン株式会社
 〒160-6109 東京都新宿区西新宿8-17-1
 カスタマーセンター
 TEL：0120-161-576
 FAX：0120-788-654

ALJ01RL-D1602N