

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(1998年9月)に準拠して作成

造血幹細胞移植前処置剤

毒薬
処方せん医薬品**アルケラン[®] 静注用50mg****Alkeran[®] for injection**

注射用メルファラン

剤形	用時溶解して用いる注射剤(凍結乾燥品)
規格・含量	1バイアル中 日局メルファラン 50mg 含有
一般名	和名：メルファラン (JAN) 洋名：Melphalan (JAN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	承認年月日：2001年4月4日 薬価基準収載年月日：2001年6月1日 発売年月日：2001年6月11日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
担当者の連絡先 ・電話番号・FAX番号	

本IFは2012年2月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により、薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1	6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）...	7
1. 開発の経緯	1	7. 混入する可能性のある夾雑物	8
2. 製品の特徴及び有用性	1	8. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
II. 名称に関する項目	2	9. 製剤中の有効成分の定量法	8
1. 販売名	2	10. 容器の材質	8
(1) 和 名	2	11. その他	8
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	2	(1) 効能又は効果	9
(1) 和 名（命名法）	2	(2) 効能又は効果に関する使用上の注意	9
(2) 洋 名（命名法）	2	2. 用法及び用量	9
3. 構造式又は示性式	2	(1) 用法及び用量	9
4. 分子式及び分子量	2	(2) 用法及び用量に関する使用上の注意	9
5. 化学名（命名法）	2	3. 臨床成績	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(1) 臨床効果	10
7. CAS 番号	2	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	11
III. 有効成分に関する項目	3	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	11
1. 有効成分の規制区分	3	(4) 検証的試験	12
2. 物理化学的性質	3	(5) 治療的使用	12
(1) 外観・性状	3	VI. 薬効薬理に関する項目	13
(2) 溶解性	3	1. 薬理学的に関連ある化合物	
(3) 吸湿性	3	又は化合物群	13
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3	2. 薬理作用	13
(5) 酸塩基解離定数	3	(1) 作用部位・作用機序	13
(6) 分配係数	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	
(7) その他の主な示性値	3	(in vivo 試験)	13
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	VII. 薬物動態に関する項目	16
4. 有効成分の確認試験法	4	1. 血中濃度の推移、測定法	16
5. 有効成分の定量法	4	(1) 治療上有効な血中濃度	16
IV. 製剤に関する項目	5	(2) 最高血中濃度到達時間	16
1. 剤形	5	(3) 通常用量での血中濃度	16
(1) 剤形の区別、規格及び性状	5	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	16
(2) 溶液及び溶解時の pH	5	(5) 小児患者における薬物動態	17
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の		(6) 腎機能低下患者における薬物動態	17
有無及び種類	5	2. 薬物速度論的パラメータ	18
2. 製剤の組成	5	(1) 吸収速度定数	18
(1) 有効成分（活性部分）の含量	5	(2) バイオアベイラビリティ	18
(2) 添加物	5	(3) 消失速度定数	18
(3) 専用溶解液の組成及び容量	5	(4) クリアランス	18
3. 注射液の調整法	5	(5) 分布容積	18
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(6) 血漿蛋白結合率	18
5. 溶解後の安定性	6	3. 吸 収	18

4. 分 布.....	18	9. 高齢者への投与.....	28
(1) 血液—脳関門通過性.....	18	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	29
(2) 胎児への移行性.....	18	11. 小児等への投与.....	29
(3) 乳汁中への移行性.....	18	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	29
(4) 髄液への移行性.....	18	13. 過量投与.....	30
(5) その他の組織への移行性.....	18	14. 適用上の注意.....	30
5. 代 謝.....	19	15. その他の注意.....	32
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	19	16. その他.....	32
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種.....	19	IX. 非臨床試験に関する項目	33
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	19	1. 一般薬理.....	33
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	19	2. 毒 性.....	33
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	19	(1) 単回毒性試験.....	33
6. 排 泄.....	20	(2) 反復投与毒性試験.....	33
(1) 排泄部位.....	20	(3) 生殖発生毒性試験.....	34
(2) 排泄率.....	20	(4) その他の特殊毒性.....	34
(3) 排泄速度.....	20	X. 取扱い上の注意等に関する項目	35
7. 透析等による除去率.....	20	1. 有効期間又は使用期限.....	35
(1) 腹膜透析.....	20	2. 貯法・保存条件.....	35
(2) 血液透析.....	20	3. 薬剤取扱い上の注意点.....	35
(3) 直接血液灌流.....	20	4. 承認条件.....	35
VIII. 安全性（使用上の注意）に関する項目	21	5. 包 装.....	35
1. 警告内容とその理由.....	21	6. 同一成分・同効薬.....	35
2. 禁忌内容とその理由.....	22	7. 国際誕生年月日.....	35
3. 効能・効果に関連する使用上の 注意とその理由.....	22	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号.....	35
4. 用法・用量に関連する使用上の 注意とその理由.....	22	9. 薬価基準収載年月日.....	35
5. 慎重投与内容とその理由.....	23	10. 効能・効果追加、用法・用量 変更追加等の年月日及びその内容.....	35
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法.....	24	11. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容.....	35
7. 相互作用.....	25	12. 再審査期間.....	35
(1) 併用禁忌とその理由.....	25	13. 長期投与の可否.....	36
(2) 併用注意とその理由.....	25	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード.....	36
8. 副作用.....	26	15. 保険給付上の注意.....	36
(1) 副作用の概要.....	26	XI. 文 献	37
(2) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧.....	28	1. 引用文献.....	37
(3) 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.....	28	2. その他の参考文献.....	37
(4) 薬物アレルギーに対する 注意及び試験法.....	28	XII. 参考資料	38
		主な外国での発売状況.....	38
		XIII. 備 考	39

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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の開発を目的とした英国の 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）社との共同研究過程で、1953年にフェニルアラニンを結合させたメルファラン（Melphalan）が合成された。

メルファランはその後、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、骨髄腫の治療に関し有用な成績が報告された。1963年に英国において、多発性骨髄腫を主な効能とする錠剤、および四肢の限局性悪性黒色腫・軟部組織腫瘍を効能とする注射剤（局所動脈内灌流剤）が発売された。また、米国においても1964年に多発性骨髄腫を効能として錠剤が承認・発売され、本剤は主要各国において多発性骨髄腫の第一選択薬として広く臨床現場で使用され続けている。

1980年代に入り、McElwain や Selby らにより骨髄腫患者に100～140mg/m²という高用量のメルファラン静脈内単回投与が試みられて良好な治療成績が得られた。1986年に Barlogie らの報告で、高用量のメルファラン注射剤の投与後に骨髄移植を実施することにより多発性骨髄腫の治療成績が向上することが示唆されて以降、この併用療法によって多発性骨髄腫や神経芽細胞腫に対する良好な治療成績が各国の多数の臨床家より報告された。

これらのことから英国では1993年に、高用量の注射剤に対して骨髄移植（支持療法）の併用を前提に、多発性骨髄腫および小児神経芽腫に対する効能追加が取得された。また、米国においては、1992年に希用医薬品の指定並びに「錠剤が無効である多発性骨髄腫（通常用量）」を効能として承認された。

本邦においてはアルケラン錠が、国内専門医師ならびに臨床血液学会より承認申請の要望を受け、1979年に多発性骨髄腫を効能として承認された。1980年代からは高用量注射剤での臨床使用・研究が行われてきたが、これらの目的で使用された注射剤は個々の医師による個人輸入により供給されてきた。個人輸入量の増加に伴い、日本小児がん学会、厚生省研究班（当時）および日本血液学会・日本臨床血液学会・日本骨髄移植研究会（連名）から、厚生省（当時）および日本ウエルカム株式会社（現グラクソ・スミスクライン株式会社）に対し、早期の申請、承認および上市の要望書が1992～1994年に相次いで提出され、また、1993年11月には希少疾病用医薬品として指定された。これらを受けて、国内で新たに臨床試験を追加実験せずに輸入承認申請を行ったがデータ不十分とされ、1995年11月～1997年3月より小児科および内科にて臨床試験を開始し、さらに国内外の臨床研究成績を添えて承認申請を行い、2001年4月に輸入承認を取得し、6月より発売した。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 用量依存性に殺細胞効果が増大する。（*in vivo*）
2. 抗腫瘍スペクトルが広い。（*in vivo*）
3. 血中半減期が短く、移植される造血幹細胞への影響が少ない。
4. 骨髄細胞への殺作用以外の重篤な副作用が少ない。
5. 凍結乾燥製剤の安定性を保つため、安定剤として新添加物ポビドン K12 を含有する。
6. 国内臨床試験において、安全性評価対象症例41例中、副作用は全例に合計164件報告され、主な副作用は下痢38例（92.7%）、口内炎・粘膜炎33例（80.5%）、悪心・嘔吐26例（63.4%）、AST（GOT）・ALT（GPT）上昇21例（51.2%）であった。また、成人及び小児における特徴的な副作用は認められなかった。また、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）。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アルケラン[®] 静注用 50mg

(2) 洋名

Alkeran[®] for injection

(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

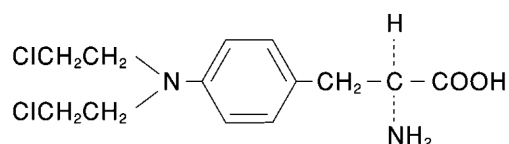
(1) 和名 (命名法)

メルファラン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Melphalan (JAN, INN, BAN, USAN)

3. 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-phenylalanine mustard, phenylalanine nitrogen mustard, alanine nitrogen mustard, L-sarcosine

治験番号 (日本) L-PAM

治験番号 (海外) CB 3025, NSC-8806

7. CAS番号

148-82-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

毒薬、処方せん医薬品

2. 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

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	756.7	溶けにくい
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 $[\alpha]^{20}_D$ ：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 λ_{max} ：258～262nm、299～304nm [メタノール溶液（1→100000）]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 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	試験項目	結 果
5℃・密栓・遮光	6 ヶ月	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 ヶ月		
40℃・密栓・遮光	6 ヶ月		
50℃・密栓・遮光			
40℃・75%RH・密栓、遮光			
室温・密栓・太陽光線（無色瓶）			
室温・密栓・太陽光線（褐色瓶）	含量が1 ヶ月で約10%、6 ヶ月で約30% 低下し、分解物の増加が認められた。		
	1 ヶ月で淡黄色、6 ヶ月で褐色を呈した以外 変化なし		
	着色したが、上記に比べ、程度はわずか であった。		

4. 有効成分の確認試験法

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

5. 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、規格及び性状

白色から微黄白色の凍結乾燥した塊状になった粉末の注射剤

溶状：無色～微黄色澄明

(2) 溶液及び溶解時のpH

溶解時のpH：6.0～7.0（専用溶解液10mLに溶解した場合）

専用溶解液のpH：8.0～9.5

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性部分）の含量

1バイアル中に日局メルファラン50mgを含有する。

(2) 添加物

ポビドンK12：20mg

塩酸（pH調節剤）

(3) 専用溶解液の組成及び容量

1バイアル（10mL）中に以下の成分を含有する。

プロピレングリコール：6mL

エタノール：0.52mL

クエン酸ナトリウム水和物

3. 注射液の調整法

メルファラン50mg（1バイアル）に専用溶解液10mLを加え激しく振盪して完全に溶解し、希釈する場合には100mL以上の日局生理食塩液を用いること。

＜適用上の注意（調製時）＞

- 1) 本剤の調製は、本剤の性状および取扱いについて十分な知識のある医師および薬剤師が直接または医師の監督下のもと行うこと。
- 2) 本剤は室温（約25℃）で用時調製すること。
- 3) 糖類を含む輸液と配合すると分解しやすいので、希釈するときは日局生理食塩液を使用すること。
- 4) 溶解後または希釈後に混濁または結晶が認められる場合は使用しないこと。
- 5) 調製後の溶液は、沈殿することがあるので冷蔵しないこと。また、使用後の残液は廃棄すること。
- 6) 溶解後、室温では経時的に安定性が低下するので速やかに投与を開始し、投与量と投与速度を勘案し遅くとも調製から1.5時間以内に投与を終了すること。

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

アルケラン® 静注用 50mg および専用溶解液それぞれ3ロットについて検討した。

凍結乾燥品

試験	保存条件		保存形態	保存期間 (ヵ月)	試験結果
	温度	光			
長期保存試験	30℃	暗所	無色ガラス バイアル (密封容器)	36	性状および溶状(色)が変化し、含量がわずかに低下した(規格内、36ヵ月保存後)が、顕著な分解物の増加は認められなかった。その他の測定項目には変化が認められなかった。
苛酷試験	40℃			24	性状および溶状(色)が変化したが、分解物の増加および含量の低下は認められなかった。
	50℃			12	
	25℃	3000Lux		1	性状(色)が変化し、分解物の増加および含量の低下を認めた。

測定項目は性状、pH、溶状、類縁物質 (HPLC、TLC)、水分、含量 (HPLC)、無菌試験および発熱性物質試験。但し、水分は長期保存試験ならびに40℃保存試験の開始時および終了時に測定し、無菌試験および発熱性物質試験は長期保存試験の開始時および終了時にのみ実施した。また、光安定性試験では性状、類縁物質および含量のみ測定した。

以上の結果から、本品は遮光、室温保存により3年間品質を保持し得る。

専用溶解液

試験	保存条件		保存形態	保存期間 (ヵ月)	試験結果
	温度	光			
長期保存試験	30℃	暗所	無色ガラス バイアル (密封容器)	36	わずかな pH の低下が見られた(規格内)が、その他の測定項目には変化は認められなかった。
苛酷試験	40℃			36	
	50℃			6	
	25℃	3000Lux		6	わずかな pH の低下(規格内)が見られ、他の保存条件より低下傾向が早かった。その他の測定項目には変化は認められなかった。

測定項目は性状、pH、クエン酸ナトリウム含量 (GC)、エタノール含量 (GC)、無菌試験および発熱性物質試験。但し、無菌試験および発熱性物質試験は長期保存試験開始時および終了時にのみ実施した。また、50℃保存試験および光安定性試験では性状およびpHのみ測定した。

以上の結果から、本品は遮光、室温保存により3年間品質を保持し得る。

5. 溶解後の安定性

本剤を専用溶解液で溶解した溶液は5℃で保存した場合、15分から60分で結晶の析出が見られ、物理的に不安定であった。一方、常温(21.8～23.5℃)では溶解後6時間、30℃では2時間で10%近いメルファランの含量低下(HPLC)がみられた。

また、バイアルとゴム栓との反応を確認するため30℃において、正置と転倒した場合のメルファラン残存率(%)を比較し、溶解液とゴム栓との反応がないことが確認された。

保存温度	21.8~23.5℃	30℃	
保存時間(時間)	正置	正置	正置
0	100.0%	100.0%	100.0%
0.5	100.8	—	—
1.5	99.0	—	—
2	—	90.2	94.9
4	—	85.8	88.8
6	91.8	85.6	85.6

注：—は測定なし

以上の結果から、本剤は室温(約25℃)で用時調製し、冷蔵保存せず、直ちに使用することが望ましい。

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

本剤1バイアルを専用溶解液10mLで溶解後、補液100mL(生理食塩液は20mLおよび500mLについても)に配合し、外観、pH、含量(HPLC法)を配合直後、0.5、1.5、6時間後に測定した。外観・pHはすべての補液についての変化は認められなかった。

含量は生理食塩液以外の補液では配合後1.5時間で10%以上の含量低下を認め、生理食塩液でも各容量とも10%近い含量の低下を認めた。

生理食塩液	メルファラン残存率(%)			
	0時間	0.5時間	1.5時間	6時間
20mL	100.0	95.6	90.4	69.5
100mL	100.0	96.3	91.6	73.0
500mL	100.0	96.0	92.9	76.0

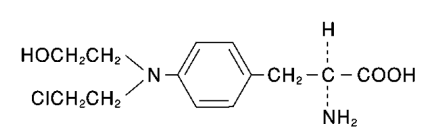
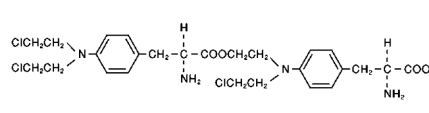
以上の結果から配合可能な薬剤は生理食塩液のみであり、少なくとも希釈後1.5時間以内に本剤投与を終了することが望ましい。

<配合補液類>

生理食塩液(フィシザルツ)、糖類(5%フルクトン注、キリシット注5%、大塚糖液5%)、アミノ酸製剤(強力モリアミンS、プロテアミンXT注射液)、電解質・血液代用剤(ソリタT₁、T₃、T₃G、フィジオゾール・3号、アクチット注、KN補液3B)

IV. 製剤に関する項目

7. 混入する可能性のある夾雑物

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

8. 製剤中の有効成分の確認試験法

吸光度測定法

9. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

10. 容器の材質

バイアル：無色ガラス

11. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 効能又は効果

下記疾患における造血幹細胞移植時の前処置
白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍

(2) 効能又は効果に関する使用上の注意

該当しない

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

造血幹細胞移植時の前処置として下記のとおり静脈内投与する。ただし、移植は本剤の投与終了から24時間以上あけて行うこととする。

成人（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫）：

メルファランとして1日1回60mg/m²を3日間投与（メルファラン3日間総量180mg/m²）する。
多発性骨髄腫に対してはメルファランとして1日1回100mg/m²を2日間投与（メルファラン2日間総量200mg/m²）も可とする。

小児（白血病、小児固形腫瘍）：

メルファランとして1日1回70mg/m²を3日間投与（メルファラン3日間総量210mg/m²）する。
なお、メルファラン総量および1日投与量は、患者の状態、併用する薬剤、全身放射線照射併用により適宜減量する。

(2) 用法及び用量に関する使用上の注意

- (1) 肥満患者では投与量が過多にならないように、標準体重に基づいた体表面積から換算した投与量を考慮すること。
- (2) 腎障害のある患者では本剤のクリアランスが低下するおそれがあり、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。なお、減量の目安は確立されていない（「薬物動態」の項参照）。
- (3) 本剤の投与前日から投与終了後24時間は、水分補給及び利尿剤の投与を行い十分な尿量を確保すること。なお、補液量は2,000mL/日以上、確保すべき尿量は100mL/h以上を目安とし、患者の年齢及び状態を勘案し調整すること。

1) 適用上の注意

(1) 投与経路：

本剤は静脈内にもみ投与すること。

(2) 調製：

- 1) 本剤の調製は、本剤の性状および取扱いについて十分な知識のある医師および薬剤師が直接または医師の監督下のもと行うこと。
- 2) 本剤は室温（約25℃）で用時調製すること。
- 3) 糖類を含む輸液と配合すると分解しやすいので、希釈するときは日局生理食塩液を使用すること。
- 4) 溶解後または希釈後に混濁または結晶が認められる場合は使用しないこと。
- 5) 調製後の溶液は、沈殿することがあるので冷蔵しないこと。また、使用後の残液は廃棄する

V. 治療に関する項目

こと。

- 6) 溶解後、室温では経時的に安定性が低下するので速やかに投与を開始し、投与量と投与速度を勘案し遅くとも調製から1.5時間以内に投与を終了すること。

(3) 投与時：

- 1) 本剤はアルキル化剤であり反応性が高いことから、他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。
- 2) 直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈よりゆっくりと投与することが望ましい。
- 3) 投与方法は次のいずれか適当な方法で中心静脈内に投与すること。
 - ① 生理食塩液の管の側管からゆっくりと注入する。なお、溶液が粘稠のため薬液の注入前後に生理食塩液で管を洗い流すこと。
 - ② 点滴静注する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

造血器腫瘍（以下、成人）¹⁾ および小児がん（以下、小児）²⁾ を対象に、のべ15施設41症例について実施した国内第Ⅱ相臨床試験成績は次の通り。

移植後、白血球数1000/mm³以上かつ好中球数500/mm³以上となった日を骨髄（幹細胞）生着日とした。

表 成人における骨髄（幹細胞）生着日および血球指標の回復日数（造血幹細胞移植の種類別）¹⁾

項目 (移植の種類別)	全例 (26例)	自家移植			同種骨髄移植 (4例)
		自家骨髄** (3例)	末梢血幹細胞 (19例)	合計 (22例)	
骨髄（幹細胞）生着日	11.0(8~22)	16.0(15~22)	10.0(8~13)	10.0(8~22)	12.5(11~15)
白血球数>1000/mm ³	10.0(8~22)	14.0(13~22)	10.0(8~13)	10.0(8~22)	12.5(11~15)
好中球数>500/mm ³	11.0(8~22)	16.0(15~22)	10.0(8~13)	10.0(8~22)	12.5(11~15)
血小板数>3×10 ⁴ /mm ³ *	20.5(9~90) ***	42.0(38~62)	18.0(9~90)	20.0(9~90)	22.0(18~24)
血小板数>5×10 ⁴ /mm ³	23.0(9~90) ***	62.0(38~86)	18.0(9~90)	23.0(9~90)	23.0(18~27)
網状赤血球数>10% ****	15.0(11~36)	35.0(28~36)	15.0(11~26)	15.0(11~36)	14.5(13~15)
輸注された造血幹細胞数 (10 ⁸ 個/kg)	—	0.68(0.68-0.71)	0.67(0.016-5.0)	—	2.74(2.15-3.05)

* 試験実施計画書では、血小板数>2×10⁴/mm³となった日としていたが[§]、症例検討会において、>3×10⁴/mm³で評価することに変更された。

** 自家骨髄移植(自家骨髄移植と末梢血幹細胞移植を併用した1例を含む)

*** 観察期間(3カ月)内に回復が確認されなかった症例(4例)を90日で打ち切り例として取り扱った。

**** 網状赤血球：評価不能4例(末梢血幹細胞移植)を除外した。

表 小児における骨髓（幹細胞）生着日および血球指標の回復日数（造血幹細胞移植の種類別)²⁾

項目	対象例数 (14例)	自家移植			同種骨髓移植 (7例)
		自家骨髓 (2例)	末梢血幹細胞 (5例)	合計 (7例)	
骨髓（幹細胞）生着日	16(11-67)	19, 67	11.0(11-15)	13.0(11-67)	18.0(12-24)
白血球数>1000/mm ³	15(10-38)	15, 38	11.0(10-15)	11.0(10-38)	18.0(12-24)
好中球数>500/mm ³	16(11-67)	19, 67	11.0(11-15)	13.0(11-67)	17.0(12-24)
血小板数>2×10 ⁴ /mm ³	39(15-73)	69, 73	42.0(15-47)	43.0(15-73)	28.0(23-45)
血小板数>5×10 ⁴ /mm ³	28(15-90) ¹⁾	69, 90	15.27 ³⁾	48.0(15-90) ⁵⁾	28.0(23-45)
網状赤血球数>10%	22(14-53) ²⁾	41, 53	15.0(14-18) ⁴⁾	16.5(14-53) ⁶⁾	24.0(14-30)
輸注細胞数量*(×10 ⁸ /kg)	—	0.845(0.65-1.04)	3.26(0.022-6.00)	—	4.50(2.40-7.90)

自家移植:自家骨髓移植+末梢血幹細胞移植

¹⁾:n=11、²⁾:n=13、³⁾:n=2、⁴⁾:n=4、⁵⁾:n=4、⁶⁾:n=6、* : 中央値(範囲)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

本剤はアルキル化剤であり、造血幹細胞移植時の前処置に使用するという目的から考え、第I相臨床試験を行うことは困難であると判断し、実施しなかった。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

成人の造血器腫瘍（感性リンパ腫、多発性骨髄腫および白血病）に対する造血幹細胞移植時の前処置として本剤を下表のとおり分割投与した場合の有用性を骨髓生着日、副作用ならびに移植関連合併症、抗腫瘍効果を指標にオープン試験にて検討した³⁾。

対象疾患	症例数	用法・用量
造血器腫瘍	16例	レジメン1：1日1回60mg/m ² を連続した3日間投与 (総量：180mg/m ²) + 全身放射線照射
	10例	レジメン2：1日1回100mg/m ² を連続した2日間投与 (総量200mg/m ²) (多発性骨髄腫のみ)

造血能回復までの日数はレジメン1とレジメン2の間に明らかな差は見られなかった。

レジメン1の方が副作用の発現率が高く、重症度も高かった。これは全身放射線照射(TBI)の併用によることが示唆された。

V. 治療に関する項目

(4) 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

(5) 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
該当せず

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系アルキル化剤

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) 作用機序

メルファランは、細胞内に取りこまれた後にDNA鎖間またはDNA鎖内架橋形成あるいはDNA-蛋白架橋形成を通して抗腫瘍作用や脊髄抑制作用を示すものと考えられる⁴⁾。

2) 抗腫瘍効果

メルファランは用量依存性の抗腫瘍効果を示し、広い抗腫瘍スペクトルを有する。

① マウスのSarcoma180腹水腫瘍、Ehrlich腹水癌、L1210白血病、P 388白血病、B 16黒色腫、Lewis肺癌、Colon-26結腸癌、Colon-38結腸癌、CD8F1乳癌およびラットのWalker癌肉腫256、吉田肉腫、Jensen肉腫に対して腫瘍増殖抑制作用を示した^{5), 6), 7)}。

② ノードマウス可移植性ヒト腫瘍系であるMX-1乳癌、LX-1肺癌、CX-1結腸癌に対する抗腫瘍作用が認められた⁶⁾。

③ ノードマウス移植ヒト神経芽腫⁸⁾、骨肉腫⁹⁾、免疫抑制マウス移植横紋筋肉腫^{10), 11)} およびノードラット移植神経膠腫¹²⁾ に対する抗腫瘍作用が認められた。

(2) 薬効を裏付ける試験成績 (in vivo 試験)

1) メルファランのマウス固形腫瘍、マウス腹水腫瘍、マウス白血病、ラット固形腫瘍、ハムスター、ニワトリ腫瘍の各種実験腫瘍に対する抗腫瘍作用を検討した⁷⁾。

<方法>

動物の皮下または腹腔内に腫瘍を移植し、24時間後よりメルファランを1日1回7日間腹腔内投与した。投与量は最大耐量(1または2mg/kg)またはそれ以下の量とした。抗腫瘍作用は腫瘍の2つの直径を4週間にわたり毎週測定し、腫瘍係数(腫瘍平均直径の投与群/対照群比)を算出し、次表に示した治療効果判定基準により判定した。なお、腹水腫瘍は腹水容量、白血病は脾臓重量をそれぞれ測定し、同様に腫瘍係数とした。

腫瘍係数	治療検査	腫瘍抑制度
0.76~1.0	—	無効
0.51~0.75	±	やや有効
0.26~0.50	+	有効
0.08~0.25	++	著効
0.00~0.07	+++	完全退縮

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

<結果>

腫瘍系*	抑制のみられた腫瘍
マウス固形腫瘍 (15種)	Carcinoma1025 ^a , Ridgway 骨肉腫 ^a
マウス腹水腫瘍 (2種)	Sarcoma180 腹水腫瘍 ^a , Ehrlich 腹水腫瘍 ^a
マウス白血病 (2種)	Friend ウイルス性白血病
ラット固形腫瘍 (11種)	Flexner-Jobling 癌 ^a , Jensen 肉腫 ^a , Moore 肉腫 ^a , Walker癌肉腫 256 ^a , 吉田肉腫 ^a , Iglesias 肉腫
ハムスター固形腫瘍 (3種)	Crabb 肉腫
ニワトリ固形腫瘍 (1種)	なし

*：試験した腫瘍の数、a：完全な抑制のみられた腫瘍

- 2) 米国国立癌センター (NCI) スクリーニング法にて、マウスに皮下および腎被膜下移植したヒト腫瘍に対するメルファランの抗腫瘍作用を検討した⁶⁾。

<方法>

ヒト腫瘍		MX-1	LX-1	CX-1
		乳癌	肺癌	結腸癌
移植量		腫瘍片		
移植部位		sc, src		
投与方法		最大耐量を4日または7日毎に3～4回腹腔内投与		
評価基準	パラメータ	増殖阻害 (scは腫瘍重量 ¹⁾ 、srcは腫瘍径 ²⁾ の変化により評価)		
	基準 (T/C) ³⁾	sc：≤42% src：≤20%		

src:腎皮膜下カプセル法

1) 腫瘍重量(mg) = 縦径(mm) × (横径(mm))² / 2

2) 腫瘍径(mm) = (最長径 + 最短径) / 2

3) 評価基準は対照群に対する薬剤投与群の比を%で示した。

<結果>

薬物		ヒト腫瘍						有効評価	
		MX-1		LX-1		CX-1		数	%
		sc	src	sc	src	sc	src		
アルキル化剤	メルファラン	2	-25	35	47	101	-13	4/6	67
	ナイトロジェンマスタード	NT	NT	NT	NT	NT	NT	—	—
	シクロホスファミド	1	-37	37	41	113	0	4/6	67
	ダカルバジン	55	37	40	NT	92	NT	1/4	25

* 結果は対照群に対する薬物投与群の比 (T/C×100(%)) で示した。

** 太字、斜体の結果は各腫瘍毎の評価基準に基づき有効であったと判断されたもの。

NT 試験せず

3) メルファランの小児固形腫瘍に対する有効性の検討として、ヌードマウス移植したヒト神経芽腫⁸⁾、骨肉腫⁹⁾、免疫抑制マウス移植横紋筋肉腫^{10), 11)} および無胸腺ラット移植神経膠腫¹²⁾ に対する抗腫瘍作用を検討した。

腫瘍	動物	腫瘍移植部位	投与量/スケジュール	試験結果 (抗腫瘍作用)	
				メルファラン	シクロホスファミド
TNB9 ⁸⁾ (神経芽腫)	ヌードマウス	皮下	1/3LD ₅₀ (メルファラン: 4mg/kg)を4日毎に3回腹腔内投与	++ (相対平均腫瘍重量: 対照群に対し有意に抑制)	++ (相対平均腫瘍重量: 対照群に対し有意に抑制)
RK ⁹⁾ (骨肉腫)	ヌードマウス	皮下	7日毎に3回腹腔内投与 (総投与量: 1/2LD ₅₀ , LD ₅₀)	1/2LD ₅₀ でも対照群と比し相対腫瘍重量の増加を抑制	—
H _x Rh12,30 他 ¹⁰⁾ (横紋筋肉腫)	CBA/CaJ マウス(胸腺摘出術施行)	皮下	1, 4, 7, 10, 13および16mg/kgを腹腔内に単回投与	投与量に依存して腫瘍増殖を抑制 13mg/kg以上で大部分の腫瘍を完全に退縮	—
H _x Rh10 ¹¹⁾ (横紋筋肉腫)	CBA/CaJ マウス(胸腺摘出術施行)	皮下	メルファラン: 13mg/kg (LD ₁₀)、 シクロホスファミド: 150mg/kg (LD ₁₀)を腹腔内に単回投与	投与量に依存して腫瘍増殖を抑制 13mg/kg以上では腫瘍を完全に退行	腫瘍増殖抑制は認められなかった
D-54MG ¹²⁾ (神経膠腫)	無胸腺ラット	くも膜下	単回投与: 1.0または2.0mMを40μl、くも膜下内に投与。 反復投与: 0.25または0.5mMを40μl、週2回2週間、くも膜下内に投与。	対照群と比較して生存期間中央値が475%延長	—

H_xRh10 (横紋筋肉腫)：シクロホスファミド、ピンクリスチン、アクチノマイシン D、ドキソルビシンによる治療に対して抵抗性を示した患者より摘出。

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

該当資料なし

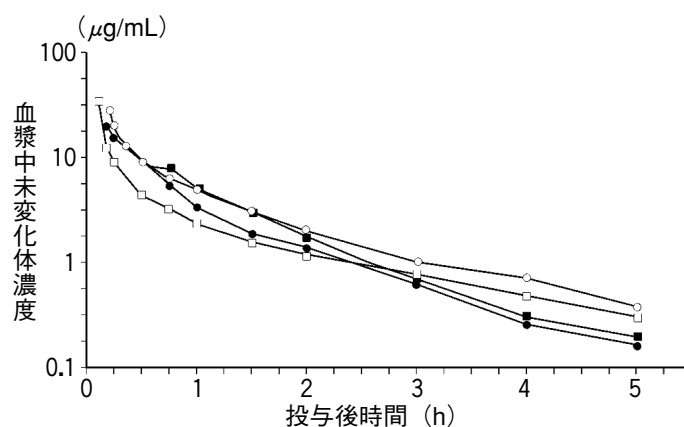
(3) 通常用量での血中濃度^{注)}

- 1) メルファランの高用量 (140～220mg/m²) を多発性骨髄腫またはその他の悪性腫瘍患者に静脈内投与したときの薬物動態パラメータはいずれの報告においてもほぼ同様の値が認められ、未変化体は血漿中から t_{1/2α} 6.5～16分、t_{1/2β} 41～83分で二相性に速やかに消失した^{13)～18)}。投与24時間後には血漿中未変化体濃度は定量限界 (20ng/mL) 以下になった¹⁷⁾。悪性腫瘍患者にメルファラン 200mg/m² もしくは 140mg/m² を2～20分間で静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりである¹³⁾。

悪性腫瘍患者にメルファラン単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ¹³⁾

投与量 (mg/m ²)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2α} (min)	t _{1/2β} (min)	V _c (L)	V _{dss} (L)	AUC (μg・min/mL)	CL (mL/min)
140	11	13.5±5.4	8.7±3.9	81.1±63.5	16.4±6.2	39.8±20.7	505±128	522±145
200	16	21.1±14.7	9.1±8.2	68.0±32.1	19.9±14.6	41.6±17.2	615±167	641±184
全平均	27	—	8.9±6.7	73.3±46.8	18.5±11.9	40.9±18.4	—	592±177

- 2) 造血悪性腫瘍患者4例にメルファラン 220mg/m² を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移は下図のとおりである¹⁴⁾。



メルファラン 220mg/m² を静脈内投与時の血漿中未変化体濃度の推移¹⁴⁾

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

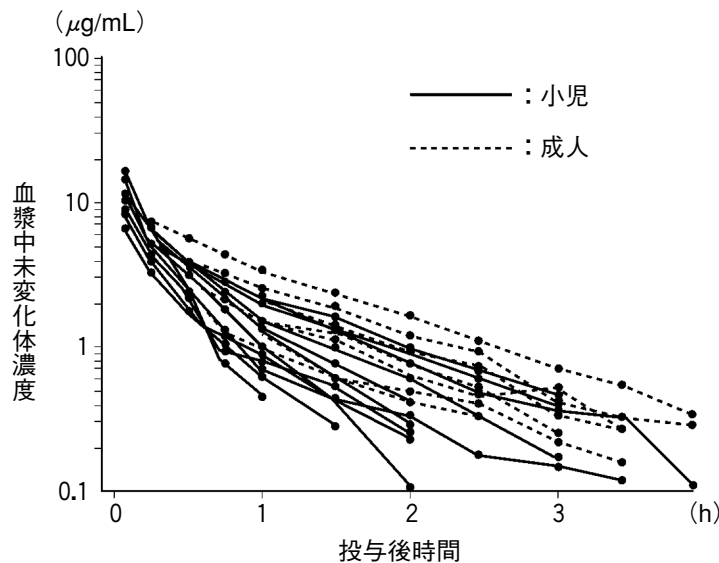
該当資料なし

(5) 小児患者における薬物動態

15歳未満の小児悪性腫瘍患者15例にメルファラン 140mg/m²を静脈内投与したとき、 $t_{1/2\beta}$ 、AUC、総クリアランスおよび定常状態分布容積(Vdss)は、各々36.8分、346mg・min/L、0.447L/min/m²、16.0L/m²であった。また、小児と成人で薬物動態パラメータに違いは認められなかった¹⁵⁾。

小児にメルファラン 140mg/m²を静脈内投与時の薬物動態パラメータ¹⁵⁾

対象	$t_{1/2\beta}$ (min)	AUC (mg・min/L)	CL (L/min/m ²)	Vdss (L/m ²)
小児患者	36.8±17.2	346±122	0.447±0.170	16.0±5.5
成人患者	47.6±13.8	414±151	0.372±0.146	18.4±6.7
全平均	41.4±16.5	375±137	0.415±0.162	17.0±6.1



小児にメルファラン 140mg/m²を静脈内投与時の血漿中未変化体濃度推移¹⁵⁾

(6) 腎機能低下患者における薬物動態

高用量投与時のメルファランの薬物動態と腎機能の関連性は必ずしも明確ではないが、腎機能の低下に伴ってメルファランのクリアランスが低下しAUCが増加する可能性が否定できないことから、腎機能障害者には投与量の調節が必要と考えられる。

1) 28例の悪性腫瘍患者にメルファランを70～200mg/m²静脈内投与したとき、メルファランの総クリアランス(CL)とEDTAクリアランス(CL_{EDTA})の間に相関性(CL = 217.7 + 3.68 × CL_{EDTA}、r = 0.5326、p = 0.0035)が認められた¹³⁾。

2) また、造血幹細胞移植患者¹⁷⁾、卵巣癌患者¹⁹⁾、多発性骨髄腫患者等²⁰⁾において、腎機能〔クレアチニンクリアランス(CL_{CR})もしくはCL_{EDTA}]と薬物動態パラメータの間に相関性が認められている。なお、CL_{CR}とCLおよび腎クリアランスの相関を認めなかったとの報告¹⁴⁾や、腎機能障害を伴った多発性骨髄腫患者に0.25mg/kgを経口投与したとき、AUCおよび平均滞留時間(MRT)はCL_{EDTA}に相関して低下したが、血漿中未変化体の消失半減期はCL_{EDTA}と明らかな相関を示さなかったとの報告²¹⁾もある。また、多発性骨髄腫に関しては、腎障害を有する患者に対して1日1回100mg/m²を2日間投与後に自家末梢血幹細胞移植を実施した結果、移植関連死亡は認められず、移植した幹細胞の生着、生存期間の延長、腎障害の改善等の良好な成績が得られた例も報告されている^{22), 23)}。これらの報告では水分補給や利尿薬投与等による尿量確保の管理に関しては不明確であるが、腎障害を有する患者では十分な尿量確保の管理が特に重要である。

注) いずれも外国人による成績である。本剤承認用量(1回)は60～100mg/m²である(「用法・用量」の項参照)。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当しない

(2) バイオアベイラビリティ

該当しない

(3) 消失速度定数

算出されていない

(4) クリアランス

悪性腫瘍患者にメルファラン 220mg/m² を静脈内投与したとき、総クリアランスは 205 ± 66mL/min/m² であった¹⁴⁾。

(5) 分布容積

悪性腫瘍患者にメルファラン 220mg/m² を静脈内投与したとき、定常状態分布容積 (V_{ss}) は 12.9 ± 4.4L/m² であった¹⁴⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

in vitro でのヒト血漿蛋白への結合率は通常用量を投与した際に観察される濃度範囲 (0.1μM ~ 9.0μM) において 55 ~ 76 % であった²⁴⁾。

またアルブミンおよび α₁-酸性糖蛋白との結合が認められた^{24), 25)}。γ-グロブリンとの結合は認められなかった²⁴⁾。

3. 吸 収

該当しない

4. 分 布

(1) 血液—脳関門通過性

透過する。(下記「(4) 髄液への移行性」の項参照)

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

30例の悪性腫瘍患者(小児20例、成人10例)にメルファラン 140mg/m² または 180mg/m² を静脈内投与し、髄液(CSF)中の未変化体濃度を測定した。成人では検出限界(50ng/mL)以下であり、小児では15例(16検体)中6例のCSF中に未変化体が認められた。高用量投与の場合にCSF中に移行することが示唆された²⁶⁾。

(5) その他の組織への移行性

<参考>臓器組織移行性(動物)

イヌ、ラットおよびサルに [¹⁴C]メルファランを単回静脈内投与し、臓器・組織中放射能濃度を測定した。いずれの動物種においても放射能は投与後速やかに全身に分布し、大部分の臓器・組織中濃度は血清中濃度と同程度となった。比較的高濃度の放射能が認められた臓器は腎、肝、膀胱、

膵および胆嚢であった。投与後2時間では胆汁または腸管に高い放射能が認められ、胆汁排泄が示唆された。

ラットに [¹⁴C] メルファランを単回静脈内および経口投与し、全身オートラジオグラフィにより、放射能の分布を検討した。胃を除く臓器・組織への分布は静脈内投与と経口投与で同様であり、膵、腎髄質および肝に高い放射能が認められた。投与後24時間ではこれらの臓器以外の放射能はほぼ消失した。放射能分布から、メルファランの排泄経路として消化管、腎および唾液への排泄が示唆された。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

メルファランは、モノヒドロキシ体 (L-MOH) およびジヒドロキシ体 (L-DOH) に加水分解される。メルファランの加水分解に代謝酵素の関与は認められていない。ヒト血漿中および尿中にメルファランを添加したとき、未変化体はそれぞれ半減期1.3～2.5時間 (平均1.9 ± 0.4時間) および1.5～31.5時間 (平均8.9 ± 11.3時間) で消失したことから、非酵素的な分解が示唆された²⁷⁾。8例の多発性骨髄腫患者にメルファラン0.5mg/kgを静脈内投与し、血漿中の未変化体、L-MOHおよびL-DOH濃度を測定した。L-MOHおよびL-DOH濃度は低く、血漿中では大部分が未変化体として存在することが示唆された²⁸⁾。

多発性骨髄腫患者にメルファラン0.5mg/kgを静脈内投与後の血漿中未変化体、L-MOHおよびL-DOHのAUC (ng・min/mL)²⁸⁾

AUC (ng・min/mL)		
未変化体平均 (n=8)	L-MOH (n=4)	L-DOH (n=6)
76591	601	484

(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

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

*in vivo*においてモノヒドロキシ体 (L-MOH) の抗腫瘍効果は、メルファランの1/20程度であり、ジヒドロキシ体 (L-DOH) はまったく活性は認められなかった²⁹⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

悪性腫瘍患者2例に [¹⁴C] メルファランを静脈内投与した。いずれの患者においても血漿中の未変化体、L-MOHおよびL-DOHは投与後速やかに消失した²⁷⁾。

悪性腫瘍患者に [¹⁴C] メルファランを静脈内投与した後の血漿中の未変化体、L-MOHおよびL-DOHの消失半減期²⁷⁾

測定対象	測定方法	$t_{1/2\beta}$ (hr)	
		被験者 J.P.	被験者 M.M.
未変化体	(HPLC-UV)	0.34	0.97
	(HPLC-RA)	0.37	0.47
L-MOH	(HPLC-RA)	0.61	2.47
L-DOH	(HPLC-RA)	0.98	2.93

6. 排泄

(1) 排泄部位

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

- 1) 悪性腫瘍患者にメルファラン 220mg/m² を静脈内投与したとき、尿中未変化体排泄率は 3.8 ～ 41.8 % (平均 21.3 ± 17.1 %) であり、総クリアランスは 137 ～ 295mL/min/m² (平均 205 ± 66mL/min/m²) であった¹⁴⁾。
- 2) 悪性腫瘍患者に [¹⁴C]メルファランを静脈内投与し、尿、糞および呼気中の放射能濃度を測定した。投与後 6 日間の累積尿中排泄率は 35 ～ 65 % であり、6 日間に排泄された放射能のうち約 60 % は投与後 24 時間以内に認められた。患者 1 例について糞中放射能を測定したが、糞中への放射能の排泄は痕跡量であった。また、試験中連日採取された呼気中には放射能は検出されなかった³⁰⁾。

7. 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

除去されない^{31), 32)}。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

- (1) 本剤の投与は、緊急時に十分措置できる医療施設及び造血幹細胞移植に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。
- (2) 本剤の使用にあたっては、患者又はそれに代わる適切な者に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- (3) 本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であり、本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の施行後、骨髄抑制作用の結果、感染症を発現し死亡した例が認められている。本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結果致命的な感染症及び出血等を引き起こすことがあるので、下記につき十分注意すること。
 - 1) 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
 - 2) 本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、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。
 - 3) 本剤の投与後は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。
- (4) 本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の施行にあたっては、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照し、慎重に患者を選択すること。
本剤の使用にあたっては製品添付文書を熟読のこと。

- (1) 造血幹細胞移植は大量の抗癌剤投与によって骨髄を破壊する治療法であり、その実施前には、造血幹細胞移植に耐え得ることを確認するための種々の検査等を行い造血幹細胞移植が実施可能であるかどうかを十分に検討する必要がある。また、抗癌剤投与後は重度の白血球減少、血小板減少等が起こることから感染や出血等には十分に注意する必要がある。ときにこれらが原因となって重篤な転帰をたどる危険性もある。さらに、本邦における造血幹細胞移植の歴史はまだ浅く、本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の使用経験もまだ十分に蓄積されていない。以上の実態を踏まえ設定した。
- (2) 上記の事項に関連して設定した。患者またはそれに代わる適切な者に対し、本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の有効性（生存率、再発率等）および危険性（合併症、副作用等の有害事象）を十分に説明し、同意を得た後で本剤を投与すること。
- (3) 造血幹細胞移植の前処置剤として本剤投与後は、速やかに骨髄抑制状態となり重度の白血球減少、血小板減少等が起こることから感染や出血等には十分に注意する必要がある。国内臨床試験において、本剤投与後の白血球減少による易感染状態からMRSA感染症を引き起こし死亡した症例が1例認められているので設定した。
- (4) 本剤は、患者の状態等を勘案して、本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の施行が適切と判断される症例にのみ投与を行う必要がある。従って、本剤の投与を行う患者の選択にあたっては、「禁忌」、「慎重投与」および「重要な基本的注意」の項を参照し、慎重に行うことが必要のため設定した。

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 重症感染症を合併している患者 [感染症が増悪し致命的となることがある。]
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- (1) 「警告」(3) を参照。
- (2) 医薬品全般に対する一般的な注意。

3. 効能・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

- (1) 肥満患者では投与量が過多にならないように、標準体重に基づいた体表面積から換算した投与量を考慮すること。
- (2) 腎障害のある患者では本剤のクリアランスが低下するおそれがあり、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。なお、減量の目安は確立されていない（「薬物動態」の項参照）。
- (3) 本剤の投与前日から投与終了後24時間は、水分補給及び利尿剤の投与を行い十分な尿量を確保すること。なお、補液量は2,000mL/日以上、確保すべき尿量は100mL/h以上を目安とし、患者の年齢及び状態を勘案し調整すること。

- (1) 肥満の患者では投与量が過多になる可能性があるため標準体重（＝（身長 [cm] － 100）× 0.9 または＝身長 [m] × 身長 [m] × 22 等）に基づいた体表面積から換算した投与量を考慮する必要があるため設定した。
- (2) 本剤は主に腎排泄により体内から除去され、本剤の薬物動態の項にも記載しているとおり、腎障害を有する患者においては、本剤のクリアランスが低下するおそれが考えられる。現時点において、腎障害患者における投与量を検討した試験成績もなく具体的な減量の目安は知られておらず、また、腎機能と本剤の腎クリアランスの相関を認めなかったとする報告等もあるが、腎障害患者においては減量を考慮する必要があると考えられる。さらに、十分な水分補給を行い尿量の確保に努め、本剤のクリアランスを確保する必要があると考えられることから設定した。
なお、多発性骨髄腫患者においては、原疾患に起因した腎障害を合併することが少なくなく、多発性骨髄腫の治療によって腎障害が軽減することが知られており、腎障害のある多発性骨髄腫は本剤の高用量投与による治療の対象と考えられる。
- (3) 造血幹細胞移植の施行時には、腎障害の発現を防止するため、十分な水分補給を行い尿量の確保に努める必要があることから設定した。

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 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」及び「薬物動態」の項参照）
- (2) 肝機能障害のある患者 [肝機能障害が増悪するおそれがある。]
- (3) 心機能障害のある患者（特にアントラサイクリン系薬剤等、心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者） [致命的な心機能障害を発現するおそれがある。]
- (4) 感染症を合併している患者 [感染症が増悪し致命的となることがある。]
- (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

- (1) 腎機能障害を有する患者においては、本剤の投与が適切と判断される場合にのみ、有害事象の発現等について十分注意し観察を行いながら、慎重に投与する必要があるため設定した。
- (2) 本剤の副作用として重篤な肝機能障害や黄疸の発現が知られている。国内臨床試験における肝機能障害、特にAST（GOT）・ALT（GPT）の上昇の発現率は50%以上と高かった。従って、肝機能障害を有する患者においては、本剤の投与により肝機能障害が悪化するおそれがあることから、有害事象の発現等について十分注意し観察を行いながら、慎重に投与する必要があるため設定した。
- (3) 国内臨床試験において、心機能障害を有する患者に本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の施行後、発作性心房細動や心筋症を発現した症例が認められている。これら症例は、本剤の投与以前に心毒性を有するアドリアマイシン等のアントラサイクリン系薬剤の投与歴があったことから、本剤の投与により、心機能障害が誘発または増悪した可能性が考えられるため設定した。
- (4) 造血幹細胞移植施行時に存在していた感染症は、本剤投与後に発現する重度の白血球減少による免疫能低下により致命的な症状に至る危険がある。したがって、感染症を合併している患者には、感染症の増悪について十分観察を行う必要があるため設定した。
- (5) 高齢者への投与の項参照。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植は、各医療施設において定められている造血幹細胞移植の手法に従って実施すること。
 - (2) 本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植にあたっては、患者の状態及び臓器機能（心、肺、肝、腎等）を十分検討し、造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。
 - 1) 本剤の投与中は心電図、血圧及び尿量等のモニターを行うこと。また、投与後は定期的に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）及び尿量のモニター等を行うこと。
 - 2) 本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、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。
 - 3) 本剤の投与後は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。
 - (3) 感染症が増悪し致命的となることがあるので、重症感染症を合併している患者においては投与しないこと。
 - (4) 本剤の投与に際しては、患者の状態を十分に観察し、水分補給や利尿剤の投与により十分な尿量を確保すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。
 - (5) 本剤の用量規制因子は下痢及び口内炎等の粘膜障害である。本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の施行に先立ち、口腔内病巣の治療、口腔内及び腸内の殺菌等の適切な処置を行うこと。
 - (6) 本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植は、下記のことを踏まえ、患者に対する有益性及び危険性を考慮し十分説明した上で行うこと。
 - 1) 閉経前の女性においては、卵巣機能抑制の結果、一時的又は永久的な無月経及び不妊症に陥る可能性が高いとの報告がある。
 - 2) 実験動物（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ので、男性患者においては、一時的又は永久的な不妊症を起こす可能性がある。
 - 3) 造血幹細胞移植を施行した小児においては、成長障害等が起こる可能性がある。
 - 4) 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ている。
- (1) 造血幹細胞移植を安全かつ最良の条件で実施するため、緊急時に十分措置を行うことが可能な医療施設および造血幹細胞移植に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、各施設において定められている造血幹細胞移植のマニュアルやガイドライン等に基づいて施行することが望ましいことから設定した。
 - (2) 造血幹細胞移植を最良の条件で施行するため、あらかじめ患者の状態や種々の臓器機能（心、肺、肝、腎等）を十分に検討する必要があることから設定した。これは、移植の実施時に存在していた合併症や感染症等が原因で致命的な症状を発現する危険性があり、また大量の補液の投与や大量の抗癌剤投与に耐え得ること等を確認するためである。
 - (2) -1) 本剤投与中における不整脈等の心毒性の発現、補液投与時の循環器系への負担による心障害の発現等に注意するため、本剤の投与中は心電図や血圧等をモニターしておく必要がある。また、造血幹細胞移植の合併症である腎障害を防止するため、尿量についてもモニターする必要がある（＜用法・用量に関連する使用上の注意（3）参照＞）。また、投与後においても、造血幹細胞移植の合併症や本剤の副作用等の発現に注意するため、定期的に臨床検査および尿量のモニターを行う必要があることから設定した。

- (2) -2)、3) 【警告】(3) を参照すること。
- (3) 【警告】(3) を参照すること。
- (4) <用法・用量に関連する使用上の注意> (3) を参照すること。
- (5) 本剤の用量規制因子は粘膜障害であり、粘膜障害・口腔内合併症は本剤を含むレジメンで強いとされており、これら症状の発現が造血幹細胞移植の施行の障害となる可能性がある。下痢および口内炎・粘膜炎の発現率は、国内臨床試験41例中、38例（92.7%）および33例（80.5%）と高かった。従って、これら事象の発現に対しては、本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の施行前に、適切な処置を行っておく必要があることから設定した。
- (6) -1)、2) 造血幹細胞移植患者においては、アルキル化剤等の化学療法剤や放射線照射により性腺が障害され、不妊症、性機能不全等が起こる。従って、患者に対し、本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の有益性および危険性について十分な説明を行い理解して頂くことが大切であると考えられることから設定した。
- (6) -3) 造血幹細胞移植患者においては、移植前の長期にわたる化学療法や放射線照射等の影響、さらに移植により成長障害が起こることが考えられる。患者に対し、本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の有益性および危険性を十分に説明を行い理解して頂くことが大切であると考えられる。対策として、成長ホルモンの投与が行われることがある。
- (6) -4) ラット及びマウス骨髄染色体異常試験およびメルファランが投与された患者の末梢リンパ球を用いた染色体異常試験において、染色体の構造異常（切断、置換）の増加が認められている。
- 患者に対し、本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の有益性および危険性について十分に説明を行い理解して頂くことが大切であると考えられる。

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
シクロスポリン タクロリムス	本剤投与後に移植片対宿主病（GVHD）予防のためシクロスポリン又はタクロリムスを投与した骨髄移植患者において腎不全等の腎障害が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
ナリジクス酸	ナリジクス酸服用中の小児患者に本剤（140mg/m ² ）の投与を開始したところ、その1～2日後に下痢（血便）を発現し死亡（剖検で出血性腸炎を認めた）したとの報告がある。	本剤との関連性は言及されていないが、ナリジクス酸による出血性腸炎を増強するおそれがある。

- (1) 相互作用の発現機序は不明だが、本剤を造血幹細胞移植の前処置剤として用いた患者において、GVHD予防としてシクロスポリンまたはタクロリムスを用いて急性腎不全等の腎障害が発現したとの報告に基づき併用注意を設定した。
- (2) 本剤との関連は明らかではないが、本剤がナリジクス酸による出血性腸炎を増強するおそれがあるとの報告があることから併用注意とした。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内臨床試験において、安全性評価対象症例41例中、副作用は全例に合計164件報告され、主な副作用は下痢38例（92.7%）、口内炎・粘膜炎33例（80.5%）、悪心・嘔吐26例（63.4%）、AST（GOT）・ALT（GPT）上昇21例（51.2%）であった。また、成人及び小児における特徴的な副作用は認められなかった。

成人・小児両試験で共通して発現した有害事象は、消化器、肝臓、循環器、泌尿器の障害及び代謝異常であった。Grade 3以上の副作用は、下痢4件（9.8%）、口内炎・粘膜炎15件（36.6%）、悪心・嘔吐8件（19.5%）、直腸潰瘍1件（2.4%）、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇8件（19.5%）、心筋症1件（2.4%）、不整脈1件（2.4%）及び咽頭炎1件（2.4%）であった。感染症（感染症の疑いを含む）は35例（85.4%）にみられた。試験期間中（移植後3ヵ月以内）、重篤な有害事象が2例（MRSA感染による肺炎及び心筋症（増悪）各1例）にみられ、そのうち1例は死亡した（死因：MRSA腸炎からの肺炎）。また、追跡調査時（観察期間の範囲：69～1462日）に、14例の死亡が確認された。その死因は、原病悪化が10例、ジギタリス中毒による心室細動からの脳の低酸素症及び肺水腫が各1例、他の抗癌剤を前処置剤とした末梢血幹細胞移植の敗血症・播種性血管内凝固症候群による死亡が1例ならびに胆管細胞癌による死亡が1例であった。死因は胆管細胞癌の1例を除き、いずれも本剤との因果関係は「なし」と判定された。また、造血幹細胞移植後に臨床問題となる合併症として、感染症による出血性膀胱炎が1件（成人・感染症）、溶血性尿毒症症候群が2件（いずれも小児・追跡調査時に判明）確認された。（承認時）

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）。

1) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 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。
- 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。
- 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。
- 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、Al-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。
- 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) **溶血性貧血：溶血性貧血（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。

- 1) 造血幹細胞移植の前処置剤としての本剤投与後は、速やかに骨髄抑制状態となり重度の白血球減少、血小板減少等が起こることから、感染や出血等には十分に注意する必要がある。国内臨床試験において、本剤投与後の白血球減少による易感染状態から MRSA 感染症を引き起こし死亡した症例が1例認められている。
- 2) 国内においてアナフィラキシー様症状の報告はないが、本剤の投与後にアナフィラキシーショックがあらわれ、まれに心停止を起こすことがあるので、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。投与中であれば、投与を中止すること。海外において、アナフィラキシーショック、心肺停止を発現した報告がある。これらの報告においては、メルファランが抗原抗体反応のハプテンとして作用した可能性、アルキル化された血清タンパクがハプテン-タンパク複合体に対する抗体を産生させる新たな抗原として作用する可能性を示唆している。また、ショック状態の患者において、アナフィラキシーによるものかどうかを診断することは困難であることより記載を変更した。肝中心静脈閉塞症に関しては、これまでも本剤投与患者において肝中心静脈閉塞症の所見が認められたとの報告があり、国内で本剤との関連性を否定できない症例が集積されたことより、注意喚起を強化するため「重大な副作用」の項に記載した。
- 3) 国内臨床試験における悪心・嘔吐、下痢および口内炎・粘膜炎の発現率は41例中、26例（63.4％）、38例（92.7％）および33例（80.5％）と非常に高いものであり、WHO 副作用分類3以上の症例も報告されている。また、まれに直腸潰瘍等の重大な症状が発現することがある。従って、これら事象の発現に対しては、本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の施行前に、適切な処置を行っておく必要がある。
- 4) 国内臨床試験における肝機能障害、特にAST（GOT）・ALT（GPT）の上昇の発現率は50％以上と高いものであり、WHO 副作用分類3以上の症例も報告されている。黄疸については国内臨床試験において報告はなかったが、海外にて報告されている。これら症状に対しては、十分観察を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
なお、造血幹細胞移植後の肝障害は様々な原因により発現することから、これら原因を鑑別し、早期に適切な治療を行うことが重要と考えられる。特に、造血幹細胞移植後肝障害の中でもっとも致命的なものとして肝中心静脈閉塞症（VOD）が知られている。
- 5) 国内臨床試験において重篤な心筋症および不整脈が各々1例認められている。また、海外において、本剤との関連性は否定的ではあるが本剤（120～200mg/m²）を前処置剤として用いた自家移植患者76例中5例（6.6％）に発作性心房細動の発現が認められたとの報告がある。
- 6) 国内臨床試験において間質性肺炎が1例認められている。症例は、WHO 副作用分類2と判定されたが、一般に間質性肺炎は重篤な症状を発現することがあるので、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。投与中であれば、投与を中止すること。なお、国内臨床試験において、肺線維症の報告はない。
本剤による間質性肺炎および肺線維症の発現機序は明らかではない。抗癌剤による間質性肺炎は、過敏性反応によるものもあるが、大部分は細胞障害性とされている。本剤による間質性肺炎の頻度は低く、発症は急性または亜急性である場合が多いとされている。
- 7) 国内臨床試験においては報告がないが、本剤の投与後に溶血性貧血があらわれることがあるので、

VIII. 安全性（使用上の注意）に関する項目

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。投与中であれば、投与を中止すること。

海外において、多発性骨髄腫に対するメルファランの投与後に溶血性貧血を発現した報告がある。

2) その他の副作用

次のような症状が投与中又は投与後も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。

	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
腎臓	腎機能障害（BUN上昇、クレアチニン上昇等）	乏尿	
消化器	食欲不振		
過敏症	皮疹（斑状丘疹性皮疹、蕁麻疹）	掻痒、浮腫	
皮膚		脱毛	
全身症状			温熱感、刺痛感
その他		月経異常、痙攣	卵巣機能不全

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。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(3) 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

(4) 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

成人26例を対象とした国内臨床試験において、65歳以上の高齢者は1例であり、報告された副作用は悪心・嘔吐、下痢、口内炎・粘膜炎であった。（「臨床成績」の項参照）。一般に、高齢者では生理機能が低下していることが多いため、本剤投与前に患者の状態及び臓器機能を十分検討し確認すること。投与開始後は、患者の状態を慎重に観察すること。
なお、高齢者に本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植を施行するにあたっては、患者の全身状態を考慮し、慎重に患者を選択すること。

国内臨床試験において、65歳以上の高齢者は1症例のみであり、この症例に認められた副作用は、悪心・嘔吐、下痢、口内炎・粘膜炎であった。本剤を前処置として用いた造血幹細胞移植の施行にあたっては、患者の状態および臓器機能（心、肺、肝、腎等）を十分に検討し、造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与を行うこと。また、一般的に高齢者は生理機能が低下していることが多いため、本剤の投与に際しては、患者の状態を十分に観察していく必要があると考えられる。

10. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

- 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) 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。

- 1) ラットを用いた催奇形性試験において、メルファランを1.0mg/kg以上投与した群に甲状腺萎縮、副腎暗色化、外生殖器・精巣萎縮等の異常が確認されている。また、メルファランと同じアルキル化剤であるシクロホスファミドにおいて、催奇形性を疑う症例報告があることがシクロホスファミドの添付文書に記載されている。したがって、本剤の投与は催奇形性を考慮して、妊婦（特に薬剤による影響を受けやすい妊娠3ヵ月以内）および妊娠している可能性のある婦人には、本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植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を行うこと。
- 2) メルファランの乳汁移行に関する報告はない。しかし、同じアルキル化剤であるシクロホスファミドは乳汁中に移行するとの報告がある。

11. 小児等への投与

小児15例（1～14歳）を対象とした国内臨床試験において、小児に特徴的な副作用と考えられる症状等は認められなかった（「臨床成績」の項参照）。本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植を小児に施行するにあたっては、成長障害等の可能性を十分に考慮した上で行うこと。なお、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

国内臨床試験において、小児に特徴的と考えられる有害事象および副作用は認められなかった。本剤を造血幹細胞移植における前処置剤として小児に用いた場合、成長障害等が起きる可能性がある。国内臨床試験においては1歳以上の小児を対象としていたため、低出生体重児、新生児、または乳児に対する使用経験はなく安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

本剤の用法・用量は、患者の成熟リンパ球や骨髄細胞を除去し移植する造血幹細胞を生育させること、及び腫瘍性疾患において体内に残存する腫瘍細胞の除去を目指している。したがって、本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となることから、致命的な感染症及び出血等を引き起こすことがあるので、用法・用量に定められている投与量を超えて投与しないこと。

徴候、症状：本剤の投与後は重度の骨髄抑制状態となる。本剤を急速に静脈内投与すると、嘔気及び嘔吐、下痢、口内炎等の発現が認められる。なお、海外において、卵巣癌^{注1)}に対する本剤 290mg/m²の単回静脈内投与後、嘔吐、下痢、振戦、呼吸困難、QT延長、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症、尿路感染症、重度の骨髄抑制等を発現し、投与6日後に突然死亡（死因：不整脈と推察された）した症例が報告されている³³⁾。

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³²⁾。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。

注1) アルケラン静注用 50mg の効能・効果は白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍における造血幹細胞移植時の前処置である。

本剤の投与後は重度の骨髄抑制状態となり致命的な感染症や出血等が発現し、また嘔気・嘔吐、口内炎や下痢等の粘膜障害が発現する可能性があることから、用法・用量に定められている投与量を超えて投与しないこと。

本剤には特有の解毒剤はなく、また血液透析によっても除去されないとの報告がある^{31), 32)}。従って、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、致命的な感染症の発現を防止するため、必要に応じ無菌管理を行い、患者の状態を十分観察すること。

14. 適用上の注意

(1) 投与経路：本剤は静脈内にのみ投与すること。

(2) 調製：

- 1) 本剤の調製は、本剤の性状及び取扱いについて十分な知識のある医師及び薬剤師が直接又は医師の監督下のもと行うこと。
- 2) 本剤は室温（約25℃）で用時調製すること。
- 3) 糖類を含む輸液と配合すると分解しやすいので、希釈するときは日局生理食塩液を使用すること。
- 4) 溶解後又は希釈後に混濁又は結晶が認められる場合は使用しないこと。
- 5) 調製後の溶液は、沈殿することがあるので冷蔵しないこと。また、使用後の残液は廃棄すること。
- 6) 溶解後、室温では経時的に安定性が低下するので速やかに投与を開始し、投与量と投与速度を勘案し遅くとも調製から1.5時間以内に投与を終了すること。

(3) 投与時：

- 1) 本剤はアルキル化剤であり反応性が高いことから、他の注射剤との配合又は混注は行わないこと。
- 2) 直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈よりゆっくりと投与することが望ましい。
- 3) 投与方法は次のいずれか適当な方法で中心静脈内に投与すること。
 - ① 生理食塩液の管の側管からゆっくりと注入する。なお、溶液が粘稠のため薬液の注入前後に生理食塩液で管を洗い流すこと。
 - ② 点滴静注する。

- (1) 本剤は静脈内投与を目的として開発された製剤である。
- (2) -1) 本剤の有効成分であるメルファランは細胞障害性を有する抗癌剤であり、毒薬としても指定されている。本溶液が皮膚に触れると皮膚反応が起こることがある。
- (2) -2) 本剤の有効成分であるメルファランは温度の上昇により安定性が低下し分解速度が上昇する可能性がある。また、調製後の溶液は、温度の上昇および時間の経過とともに安定性が低下する。従って、本剤は室温（約25℃）で用時調製すること。
- (2) -3) 本剤の有効成分であるメルファランはアルキル化剤であるため反応性が高く、糖類を含む補液と混合すると、配合変化を起こし本剤の有効成分の含量が低下する。したがって、他の製剤との配合は避け、希釈するときは日局生理食塩液を用いること。
- (2) -4) 希釈後または溶解後に混濁または結晶が認められた場合は、本剤の有効成分であるメルファランの有効濃度が確保できない可能性がある。
- (2) -5) 調製後の溶解液を冷蔵すると結晶の析出が認められることがあるので、冷蔵保存は行わず、使用後の残液は廃棄すること。
- (2) -6) 調製後の溶液は、本剤の有効成分であるメルファランの安定性が低下する。生理食塩液に溶解した場合、本剤の有効成分であるメルファランの含量は調製後1.5時間で10%近い低下が認められるので、遅くとも調製から1.5時間以内に投与を終了させる必要がある。
- (3) -1) 上記(2)-3)を参照すること。
- (3) -2) 本剤の有効成分であるメルファランはアルキル化剤であり、直接末梢静脈に投与した場合、漏出により皮膚の壊死等の局所組織障害を起こすおそれがある。従って、本剤の投与は中心静脈からゆっくりと投与すること。
- (3) -3) 本剤の投与は①、②のいずれか適当な方法で行うこと。①の方法を用いる場合、調製後の溶液は粘稠なため薬液の注入前後に生理食塩液で管を洗い流すこと。なお、造血細胞移植マニュアル¹⁾には、本剤の使用法について「粘稠なため溶解は18G針を用いる。」と記載されている。

1) 名古屋BMTグループ：造血細胞移植マニュアル（第2版改訂新版），日本医学館，東京，1998.

15. その他の注意

- (1) アルキル化剤（メルファランを含む）の投与患者に急性白血病が発生したとの報告がある。
- (2) マウス（1回0.75及び1.5mg/kgを週3回、6ヵ月間、腹腔内投与）及びラット（1回0.9及び1.8mg/kgを週3回、6ヵ月間、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。

- (1) 悪性腫瘍に対する化学療法や放射線治療の進歩により長期生存例が増加するにつれ、二次性腫瘍の発現が問題となってきている。二次性腫瘍には、治療に関連して続発する二次性の悪性腫瘍（治療関連性白血病等）と、偶発的に新たな悪性腫瘍が発症する場合があるが、この二つは明確には区別できない。この治療関連性の腫瘍には、アルキル化剤が誘因となるものとトポイソメラーゼⅡ阻害剤が誘因となるものがある。
- (2) 本剤は動物を用いたがん原性試験結果から発がん性を有していると判断されている。

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理³⁴⁾

一般症状および行動、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系、平滑筋、神経一筋伝達、その他の作用（水およ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、イヌおよ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、血圧および心拍数の変化、尿電解質の排泄抑制等がみられた。

2. 毒性

(1) 単回毒性試験^{35), 36)}

	ラット LD ₅₀ (mg/kg)		イヌ概略致死量 (mg/kg)	
	♂	♀	♂	♀
静脈内	5.1	6.6	1.0~2.0	1.0~2.0
腹腔内	5.4	6.1	—	
経口	13.0	16.0	—	

(2) 反復投与毒性試験^{5), 37)}

動物	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	経口	1ヵ月間	0, 0.5, 2.5, 5.0	0.5 未満
イヌ	静脈内	5日間	0.05, 0.1, 0.2, 0.4	0.05
		10日間	0.025, 0.05, 0.1, 0.2	0.025
		14~18日間	0.0257, 0.0513, 0.106, 0.212, 0.4275, 0.855, 1.71	0.0257
サル	静脈内	14~17日間	0.0128, 0.0257, 0.0513, 0.106, 0.212, 0.4275, 0.855, 1.71	0.0128

- (1) ラットを用いた1ヵ月間経口投与試験では、0.5mg/kg以上の投与群で死亡例がみられ、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未満と考えられた³⁷⁾。
- (2) イヌを用いた5~18日間静脈内投与試験では、体重減少・骨髄抑制・消化管およびリンパ系組織の出血・精子低形成・壊死性扁桃炎等がみられた。無毒性量は約0.025~0.05mg/kgと考えられた^{5), 37)}。
- (3) サルを用いた14~17日間静脈内投与試験では、体重減少・骨髄抑制・臓器出血・脾臓およびリンパ節萎縮等がみられた。無毒性量は0.0128mg/kgと考えられた^{5), 37)}。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験^{38), 39)}

1) 催奇形性試験

ラットを用いた経口投与による胎児器官形成期投与試験では、母動物で体重増加抑制がみられたが、黄体数、着床数および妊娠期間に対する影響は認められなかった。胎児では、胚および胎児死亡・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・内臓位置異常等の外形・内臓異常が認められた。出生児では、発育阻害がみられたが、行動機能および形態分化に異常は認められず、生殖能力にも異常は見られなかった。親動物の生殖能に対する無毒性量は3.00mg/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³⁸⁾。

2) 雄ラット繁殖能に及ぼす影響

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、出産回数および平均同産児数（新生児／受精した雌ラット数）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³⁹⁾。

(4) その他の特殊毒性^{40), 41), 42)}

1) 変異原性試験

① 可視および致死突然変異⁴⁰⁾

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 $1.5 \pm 0.3\%$ 、非投与群で $0.2 \pm 0.1\%$ 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⁴¹⁾

ラットおよ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、染色分体およ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

ラットおよびマウスに各種抗癌剤を投与した試験において、メルファランはマウスに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、雄にはリンパ肉腫を発生させ、ラットでは0.9～1.85mg/kg/回、週3回、6ヵ月間腹腔内投与で雌雄共に腹腔肉腫を発生させた⁴²⁾。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（包装に表示）

2. 貯法・保存条件

室温保存、遮光

3. 薬剤取扱い上の注意点

1. 毒薬
2. 処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

1バイアル（専用溶解液 10mL 1バイアル添付）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：アルケラン錠（経口剤、抗多発性骨髄腫剤）

同効剤：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）

7. 国際誕生年月日

1963年9月26日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

承認日：2001年4月4日

承認番号：21300AMY00134000

9. 薬価基準収載年月日

2001年6月1日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 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

12. 再審査期間

10年間

X. 取扱い上の注意等に関する項目

13. 長期投与の可否

認められていない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

4219403F1023

15. 保険給付上の注意

なし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 藤井浩ほか：今日の移植, **14**(5), 673-684(2001)
- 2) 大平睦郎ほか：日本小児血液学会雑誌, **15**(5), 377-387(2001)
- 3) メルファラン「アルケラン静注用50mg」新薬承認情報集(平成13年4月承認), 226-324
- 4) Ross W.E., et al.: *Cancer Res.*, **38**(6), 1502-1506(1978)
- 5) Schmidt, L. H., et al.: *Cancer, Chemother Rep.*, **18**(Suppl 2), 1-63(1965)
- 6) Goldin A, et al.: *Eur J Cancer.*, **17**(2), 129-142(1981)
- 7) Sugiura, K: *Cancer Res.*, **25**, 494-521(1965)
- 8) Makino S, et al.: *Med Pediatr Oncol.*, **14**(1), 36-40(1986)
- 9) 望月一男ほか：整形外科基礎科学, **12**, 558-560(1985)
- 10) Houghton JA, et al.: *Cancer Treat Rep.*, **69**(1), 91-96(1985)
- 11) Houghton JA, et al.: *Eur J Cancer Clin Oncol.*, **20**(7), 955-960(1984)
- 12) Friedman HS, et al.: *Cancer Res.*, **54**(17), 4710-4714(1994)
- 13) メルファラン「アルケラン静注用50mg」新薬承認情報集(平成13年4月承認), 201
- 14) Reece PA, et al.: *Cancer Chemother Pharmacol.*, **22**(4), 348-352(1988)
- 15) Ardiet C, et al.: *Cancer Chemother Pharmacol.*, **16**(3), 300-305(1986)
- 16) Moreau P, et al.: *Br J Haematol.*, **95**(3), 527-530, 1996
- 17) Pinguet F, et al.: *Anticancer Res.*, **17**(1B), 605-611(1997)
- 18) Hersh MR, et al.: *Invest New Drugs.*, **1**(4), 331-334(1983)
- 19) Zucchetti M, et al.: *Chemother Pharmacol.*, **22**(1), 87-89(1988)
- 20) Kergueris MF, et al.: *Anticancer Res.*, **14**(6A), 2379-2382(1994)
- 21) Osterborg A, et al.: *Eur J Cancer Clin Oncol.*, **25**(5), 899-903(1989)
- 22) Tricot G, et al.: *Clin Cancer Res.*, **2**(6), 947-952(1996)
- 23) Reiter E, et al.: *Ann Hematol.*, **78**(4), 189-191(1999)
- 24) Greig NH, et al.: *Eur J Clin Pharmacol.*, **32**(2), 179-185(1987)
- 25) Gera S, et al.: *Cancer Chemother Pharmacol.*, **23**(2), 76-80(1989)
- 26) Gouyette A, et al.: *Cancer Chemother Pharmacol.*, **16**(2), 184-189(1986)
- 27) Alberts DS, et al.: *Clin Pharmacol Ther.*, **26**(1), 73-80(1979)
- 28) Osterheld HK, et al.: *Cancer Chemother Pharmacol.*, **21**(2), 156-162(1988)
- 29) Goodman, GE, et al.: *Proc. Am. Assoc, Cancer Res.*, **21**, 301(1980)
- 30) Tattersall MHN, et al.: *Eur J Cancer.*, **14**(5), 507-513(1978)
- 31) Tricot G. et al.: *Blood*, **84**(10), 180A(1994)
- 32) Pallante SL, et al.: *Cancer Res.*, **40**(7), 2268-2272(1980)
- 33) Jost LM.: *Onkologie.*, **13**(2), 96-101(1990)
- 34) メルファラン「アルケラン静注用50mg」新薬承認情報集(平成13年4月承認), 172-175
- 35) 桶谷米四郎ほか：応用薬理, **13**(6), 899-902(1977)
- 36) メルファラン「アルケラン静注用50mg」新薬承認情報集(平成13年4月承認), 100
- 37) メルファラン「アルケラン静注用50mg」新薬承認情報集(平成13年4月承認), 102-115
- 38) メルファラン「アルケラン静注用50mg」新薬承認情報集(平成13年4月承認), 117-119
- 39) Jackson H, et al.: *Br J Pharmacol.*, **14**(2), 149-157(1959)
- 40) Altenburg LS, et al.: *Nature*, **183**(4662), 699-700(1959)
- 41) Wantzin GL, et al.: *Scand J Haematol.*, **11**(2), 135-139(1973)
- 42) Weisburger JH, et al.: *Recent Results Cancer Res.*, **52**, 1-16(1975)

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

2001年2月現在、メルファラン注射剤はベルギー、フランス、ドイツ、ギリシア、ニュージーランド、南アフリカ、スウェーデン、スイス、英国など世界53カ国で承認されている。

販 売 名	Alkeran Injection
会 社 名	Laboratories Genopharm
承 認 年 月	1963年11月 (100mg 製剤)、1993年5月 (50mg 製剤への変更、効能追加)
剤 形 ・ 含 量	注射剤、1バイアル中にメルファランとして50mg含有 (凍結乾燥品、溶解液添付)
効能又は効果	多発性骨髄腫、小児神経芽腫、卵巣癌、四肢の限局性悪性黒色腫・軟部組織腫瘍
用法及び用量	<p>多発性骨髄腫：</p> <p>8～30mg/m²を間欠的投与により、2～6週毎に単剤または他の殺細胞薬剤と併用して投与する。単剤による標準的用法；16mg/m²を適当な間隔をあけて (例えば4週間に1回)、末梢血球数の回復を待って反復投与。</p> <p>高用量投与方法：通常単剤を100～200mg/m²投与する。ただし140mg/m²以上の場合は自家骨髄移植による支持療法が必要。補液および強制利尿も推奨される。</p> <p>進行性神経芽腫：</p> <p>100～240mg/m²を自家骨髄移植による支持療法を併用して投与 (ときに連日3日に分けて投与)。単剤投与または放射線療法と併用し、さらに他の抗悪性腫瘍剤を併用することもある。</p> <p>卵巣癌：単剤投与時の標準用量；約40mg/m²を4週毎に投与。</p> <p>他の抗悪性腫瘍薬と併用時；約12～16mg/m²を4～6週間毎に投与。</p> <p>四肢の限局性悪性黒色腫及び軟部組織腫瘍：高温局所灌流法が早期悪性黒色腫の手術前のアジュバント療法として用いられてきた。進行性悪性黒色腫には待機療法として使用されてきた。局所灌流投与並びに投与量は文献を参照のこと。代表的投与量は、悪性黒色腫上肢；0.6～1.0mg/kg、下肢；0.8～1.5mg/kg</p> <p>軟部組織腫瘍：上肢；0.6～1.0mg/kg、下肢；1.0～1.4mg/kg</p> <p>小児への投与：</p> <p>通常用量での小児に対する経験は極めて少なく、用量ガイドラインは確立していない。小児神経芽腫に対し造血幹細胞移植による救済を併用して用いられてきた。成人の場合と同様、体表面積より算出する用量ガイドラインが用いられている。</p> <p>高齢者への投与：</p> <p>高齢者では通常用量の投与がしばしば行われるが、投与に役立つ特別な情報は得られていない。高齢者への高用量投与経験は少なく、高齢者へ投与する前はあらかじめ患者の一般状態および臓器機能に十分注意すること。</p> <p>腎機能障害患者への投与：</p> <p>腎機能障害患者では個人差はあるが本剤のクリアランスが低下する。腎機能障害患者に本剤の通常用量 (16～40mg/m²) を静脈内投与する場合には、初回投与量を半量に減量し、その後の投与量については造血機能抑制の程度から決定すること。高用量 (100～240mg/m²) 投与の場合には、腎機能障害の程度、造血幹細胞移植の有無、治療の必要度を考慮して減量する。140mg/m²以上の投与量は造血幹細胞移植なしに投与してはならない。中等度の腎機能障害患者 (クレアチニン クリアランス=30～50mL/分) に造血幹細胞移植を併用せずに投与する場合は通常、半量に減量する。より重度の腎機能障害患者には140mg/m²を超える高用量を投与しないこと。透析患者でも造血幹細胞移植を併用した高用量投与を用いて成功している。詳細については関連文献を参照のこと。</p>
禁 忌	メルファランに対し過敏症の既往歴のある患者。

ABPI Compendium of Data Sheet より

[資料請求・問い合わせ先]

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル
TEL: 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX: 0120-561-047 (24時間受付)
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

AKXAIF01-D1204D
改訂年月2012年4月