

貯法：室温保存
有効期間：3年造血幹細胞移植前処置剤
注射用メルファラン**アルケラン®** 静注用50mg
Alkeran® for injection日本標準商品分類番号
874219承認番号 21300AMY00134
販売開始 2001年6月毒薬、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

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。
- 1.3 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。
- 1.3.1 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
[2.1参照]
- 1.3.2 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。[11.1.1参照]
- 1.3.3 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。[11.1.1参照]
- 1.3.4 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、[2.禁忌]、[8.重要な基本的注意]、[9.特定の背景を有する患者に関する注意]の項を参照し、慎重に患者を選択すること。[2.1、2.2、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、9.2、9.3、9.4.1、9.4.2、9.5-9.8参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。〕[1.3.1、1.3.4参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[1.3.4参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	アルケラン 静注用50mg
有効成分 (1バイアル中)	日局メルファラン 50mg
添加剤 (1バイアル中)	ポビドンK12 20mg 塩酸 (pH調節剤)
専用溶解液 添加剤 (10mL中)	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

3.2 製剤の性状

販売名	アルケラン 静注用50mg
性状	白色～微黄白色の凍結乾燥した塊状になった粉末の注射剤
pH	6.0～7.0（専用溶解液10mLに溶解した時）
溶状	無色～微黄色澄明（専用溶解液10mLに溶解した時）

4. 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

6. 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、メルファラン総量及び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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 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。
- 7.3 本剤の用法及び用量は、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着させること、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、用法及び用量に定められている投与量を超えて投与しないこと。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[1.3.4参照]
- 8.2 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。[1.3.4参照]
- 8.2.1 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。
- 8.2.2 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。[11.1.1参照]
- 8.2.3 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。[11.1.1参照]
- 8.3 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。[1.3.4参照]

- 8.4 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。[1.3.4参照]
- 8.4.1 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。
- 8.4.2 動物試験（ラット及びブイヌ）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。
- 8.4.3 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。[9.7参照]
- 8.4.4 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 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。[1.3.4、11.1.5参照]
- 9.1.2 感染症を合併している患者（重症感染症を合併している患者を除く）
感染症が増悪し致命的となることがある。[1.3.4、11.1.1参照]
- 9.2 腎機能障害患者
投与量が過多にならないよう考慮すること。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。なお、減量の目安は確立されていない。[1.3.4、16.6.1参照]
- 9.3 肝機能障害患者
肝機能障害が増悪するおそれがある。[1.3.4、11.1.4参照]
- 9.4 生殖能を有する者
- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、適切な避妊をしよう指導すること。本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植を行う場合は、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。[1.3.4、9.5参照]
- 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、適切な避妊をしよう指導すること。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^{1,2)}。[1.3.4参照]
- 9.5 妊婦
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女性には投与しないことが望ましい。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。[1.3.4、9.4.1参照]
- 9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。[1.3.4参照]
- 9.7 小児等
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十分説明した上で行うこと。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。なお、低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。[1.3.4、8.4.3、17.1.2参照]
- 9.8 高齢者
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。一般に生理機能が低下していることが多い。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。[1.3.4参照]

10. 相互作用

10.2 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。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 感染症（7.3%）及び出血（頻度不明）等
本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結果感染症及び出血等を引き起こし、致命的となることがある。[1.3.2、1.3.3、8.2.2、8.2.3、9.1.2参照]
- 11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
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。
- 11.1.3 胃腸障害
悪心・嘔吐（63.4%）及び下痢（92.7%）、口内炎・粘膜炎（80.5%）等の粘膜障害が高頻度であられ、直腸潰瘍（2.4%）等の症状が起こることがある。
- 11.1.4 重篤な肝機能障害、黄疸
AST・ALTの上昇（51.2%）、ビリルビン値上昇（7.3%）、Al-P上昇（4.9%）、LDHの上昇（4.9%）等を伴う肝機能障害や黄疸（頻度不明）、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）（頻度不明）があらわれることがある。[9.3参照]
- 11.1.5 心筋症（2.4%）、不整脈（2.4%）
[9.1.1参照]
- 11.1.6 間質性肺炎（2.4%）、肺線維症（頻度不明）
- 11.1.7 溶血性貧血（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
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）		痒疹、浮腫
皮膚			脱毛
全身症状			温熱感、刺痛感
その他			卵巣機能不全、月経異常、瘰癧

13. 過量投与

13.1 症状

海外において、卵巣癌³⁾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³⁾。

13.2 処置

本剤は血液透析により除去されないとの報告がある⁴⁾。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) 本剤の承認された効能又は効果は、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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤の溶液に触れると皮膚反応が起こることがあるので、取扱い時には手袋、マスク、防護メガネ等を着用し、十分に注意すること。皮膚に本溶液が付着した場合には、直ちに石鹸で洗い、水で完全に洗い落とすこと。

14.1.3 本剤は室温（約25℃）で用時調製すること。

14.1.4 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。糖類を含む輸液と配合すると分解しやすいので使用しないこと。

14.1.5 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。

14.1.6 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。

14.1.7 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

14.2.3 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。

- ・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。
- ・点滴静注する。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

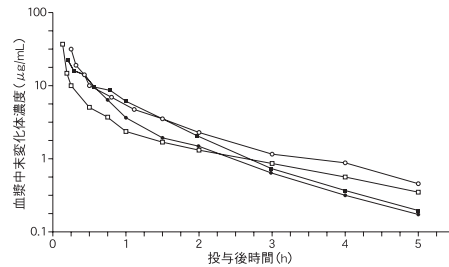
16.1.1 単回及び反復投与

メルファランを多発性骨髄腫又はその他の悪性腫瘍患者に高用量（140～220mg/m²）^②静脈内投与したときの薬物動態を検討した報告では、いずれの報告においても薬物動態パラメータは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分で速やかに二相性に消失した⁵⁻⁹⁾。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⁸⁾（外国人データ）。

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。

投与量 (mg/m ²)	例数	Cmax (μg/mL)	t _{1/2α} (min)	t _{1/2β} (min)	Vc (L)	Vdss (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

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を以下に示す⁵⁾。



15歳未満の小児悪性腫瘍患者15例及び15歳以上の成人悪性腫瘍患者11例にメルファラン140mg/m²を静脈内投与したとき、小児と成人の間で薬物動態パラメータに有意な違いは認められなかった⁶⁾。

対象	t _{1/2β} (min)	AUC (μg・min/mL)	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

16.3 分布

in vitroでのヒト血漿蛋白への結合率は0.1～9.0μMの濃度範囲で約55～76%であった¹⁰⁾。アルブミン及びα₁-酸性糖蛋白との結合が認められた^{10,11)}。γ-グロブリンとの結合は認められなかった¹⁰⁾。

16.4 代謝

メルファランは、モノヒドロキシ体及びジヒドロキシ体に加水分解される。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（外国人データ）。in vitroでヒト血漿中及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）及び1.5～31.5時間（平均8.9±11.3時間）で消失した¹²⁾。

16.5 排泄

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⁵⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下患者

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、患者のEDTAクリアランス（CL_{EDTA}）と総クリアランス（CL）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。また、造血幹細胞移植患者⁸⁾、卵巣癌患者¹³⁾、多発性骨髄腫患者等¹⁴⁾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及び腎クリアランスの相関を認めなかったとの報告⁵⁾や、CL_{EDTA}とAUC及びMRTの相関は認められたものの、消失半減期との相関は認めなかったとの報告¹⁵⁾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^{16,17)}。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（外国人データ）。[9.2参照]

注) 本剤の承認された用量は、1回60～100mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験（成人）

(1) 患者背景

項目	症例数 (%)
合計	26 (100)
性別	男 18 (69.2) 女 8 (30.8)
年齢	Median [Min-Max] 44.0 [20-65]
診断名	多発性骨髄腫 11 (42.3) 白血病 5 (19.2) 急性リンパ性白血病 3 (11.5) 急性骨髄性白血病 1 (3.8) 骨髄異形成症候群 1 (3.8) 悪性リンパ腫 10 (38.5) 非ホジキンリンパ腫 9 (34.6) ホジキンリンパ腫 1 (3.8)
移植時病態*	完全寛解期 9 (34.6) 部分寛解期 14 (53.8) 再発 3 (11.5)
移植の種類	同種骨髄移植 4 (15.4) 自家骨髄移植 2 (7.7) 自家末梢血幹細胞移植 19 (73.1) 自家骨髄/末梢血幹細胞移植 1 (3.8)
Regimen	Regimen1 16 (61.5) Regimen2 10 (38.5)
G-CSF投与期間(日)	Median [Min-Max] 12.0 [0-40] 投与例数 25 (96.2)
血小板輸血量(単位)及び期間(日)	輸血量: Median [Min-Max] 87.5 [20-1305] 輸血期間: Median [Min-Max] 16.0 [1-87] 輸血例数 26 (100)
赤血球輸血量(mL)及び期間(日)	輸血量: Median [Min-Max] 600.0 [0-13600] 輸血期間: Median [Min-Max] 1.0 [0-77] 輸血例数 18 (69.2)
抗生物質の投与期間(日)	Median [Min-Max] 20.0 [0-132] 投与例数 22 (84.6)
無菌室退室日(日)	Median [Min-Max] 13.5 [8-42]

Regimen1: 本剤180mg/m²+全身放射線照射、Regimen2: 本剤200mg/m²
*: 移植時病態とは、造血幹細胞移植の前処置開始前の病態をいう。

(2) 骨髄（幹細胞）生着日

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。

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

項目	評価対象例数	自家移植			同種骨髄移植 (4例)
		自家骨髄移植 (3例)	末梢血幹細胞移植 (19例)	合計 (22例)	
骨髄（幹細胞）生着日	26	16.0 (15-22)	10.0 (8-13)	10.0 (8-22)	12.5 (11-15)
白血球数>1000/mm ³	26	14.0 (13-22)	10.0 (8-13)	10.0 (8-22)	12.5 (11-15)
好中球数>500/mm ³	26	16.0 (15-22)	10.0 (8-13)	10.0 (8-22)	12.5 (11-15)
血小板数>3×10 ⁹ /mm ³	26	42.0 (38-62)	18.0 (9-90)	20.0 (9-90)	22.0 (18-24)
血小板数>5×10 ⁹ /mm ³	26	62.0 (38-86)	18.0 (9-90)	23.0 (9-90)	23.0 (18-27)
網状赤血球>10%	22	35.0 (28-36)	15.0 (11-26)	15.0 (11-36)	14.5 (13-15)

*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。
*血小板数: 観察期間(3ヵ月)に血小板数が未回復であった4例(いずれも末梢血幹細胞移植)は90日で打ち切りとした。
*網状赤血球: 評価不能4例(いずれも末梢血幹細胞移植)を除外した。

(3) その他の有効性

項目	3年生存率 (n: 評価対象例数) 生存期間中央値(範囲)	3年無病生存率 (n: 評価対象例数) 無病生存期間中央値(範囲)	奏効率 (PR以上) (評価可能のみ)
成人	60.9% (n=23) 1062日 (69-1358)	52.2% (n=23) 1012日 (69-1246)	46.2% (6/13)
多発性骨髄腫	37.5% (n=8) 450日 (69-1358)	12.5% (n=8) 320.5日 (69-1154)	50.0% (4/8)
悪性リンパ腫	80.0% (n=10) 1167.5日 (148-1246)	80.0% (n=10) 1167.5日 (98-1246)	40.0% (2/5)
白血病	60.0% (n=5) 1038日 (497-1233)	60.0% (n=5) 1038日 (169-1233)	-

-: 評価対象例なし

(4) 安全性

副作用の発現頻度

項目	成人
安全性評価対象	
副作用発現例数・件数 26例・107件	
消化器	下痢 25 (96.2%) 口内炎・粘膜炎 21 (80.8%) 悪心・嘔吐 18 (69.2%) 腹痛 2 (7.7%) 食欲不振 1 (3.8%) 直腸潰瘍 1 (3.8%)
肝臓	AST・ALT上昇 11 (42.3%) ビリルビン値上昇 1 (3.8%) LDH上昇 1 (3.8%) Al-P上昇 1 (3.8%)
循環器	頻脈 1 (3.8%) 心筋症 1 (3.8%) 心房細動 1 (3.8%) 不整脈 1 (3.8%) 心不全 0 (0%)
中枢・末梢	振戦 0 (0%)
泌尿器	蛋白尿 3 (11.5%) 血尿 2 (7.7%) 腎障害 1 (3.8%) 急性腎不全 0 (0%)
皮膚	発疹 3 (11.5%) 色素沈着 1 (3.8%)
呼吸器	咽頭炎 7 (26.9%) 気管支炎 0 (0%)
代謝異常	尿糖 1 (3.8%) 高カリウム血症 1 (3.8%)
その他	倦怠感 1 (3.8%) 浮腫 0 (0%) 発熱 0 (0%) 顔面浮腫 0 (0%) 頭痛 1 (3.8%)
感染症(感染症の疑いを含む) 38℃以上の発熱期間中央値	22例 (84.6%) 6.5日 (0~44日)
急性GVHD*	4例 (100%)
慢性GVHD*	4例 (100%)

*: GVHDの評価対象は、4例(同種骨髄移植実施例)

17.1.2 国内第Ⅱ相臨床試験（小児）

(1) 患者背景

項目	症例数 (%)
合計	15 (100.0)
性別	男子 10 (66.7) 女子 5 (33.3)
年齢	Median [Min-Max] 7.0 [1-14]
診断名	白血病 4 (26.7) 急性リンパ性白血病 2 (13.3) 急性骨髄性白血病 2 (13.3) 固形腫瘍 11 (73.3) 神経芽腫 5 (33.3) ウィルムス腫瘍 2 (13.3) 悪性リンパ腫 1 (6.7) 横紋筋肉腫 1 (6.7) 腭芽腫 1 (6.7) 骨肉腫 1 (6.7)
移植時病態*	完全寛解期 6 (40.0%) 部分寛解期 4 (26.7%) 寛解不能 4 (26.7%) 再発 1 (6.7%)
移植の種類#	同種骨髄移植 7 (50.0%) 自家骨髄移植 2 (14.3%) 自家末梢血幹細胞移植 5 (35.7%)
Regimen #	Regimen1 8 (57.1%) Regimen2 6 (42.9%)
G-CSF 投与期間(日) #	Median [Min-Max] 18.0 [0-25] 投与例数 10 (71.4)
血小板輸血量(単位)及び期間(日) #	輸血量: Median [Min-Max] 100.0 [60-180] 輸血期間: Median[Min-Max] 31.5 [11-85] 輸血例数 14 (100)
赤血球輸血量(mL)及び期間(日) #	輸血量: Median [Min-Max] 663.5 [0-2400] 輸血期間: Median[Min-Max] 38.0 [0-82] 輸血例数 11 (78.6)

項目	症例数 (%)
抗生物質の投与期間 (日) #	Median [Min-Max] 17.5 [0-43]
無菌室退室日 (日) #	Median [Min-Max] 19.5 [11-54]

Regimen1: 本剤210mg/m²+全身放射線照射、Regimen2: 本剤210mg/m²
 *: 移植時病態とは、造血幹細胞移植の前処置開始前の病態をいう。
 #: 投薬完了せず移植前に中止した1例を除く

(2) 骨髄 (幹細胞) 生着日

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。

小児における骨髄 (幹細胞) 生着日及び血球指標の回復日数 (造血幹細胞移植の種類別)

項目	評価対象例数	自家移植			同種骨髄移植 (7例)
		自家骨髄移植 (2例)	末梢血幹細胞移植 (5例)	合計 (7例)	
骨髄 (幹細胞) 生着日	14	19,67	11.0 (11-15)	13.0 (11-67)	18.0 (12-24)
白血球数>1000/mm ³	14	15,38	11.0 (10-15)	11.0 (10-38)	18.0 (12-24)
好中球数>500/mm ³	14	19,67	11.0 (11-15)	13.0 (11-67)	17.0 (12-24)
血小板数>2×10 ⁴ /mm ³	14	69,73	42.0(15-47)	43.0(15-73)	28.0 (23-45)
血小板数>5×10 ⁴ /mm ³	11	69,90	15,27 (2例)	48.0(15-90) (4例)	28.0 (23-45)
網状赤血球>10%	13	41,53	15.0(14-18) (4例)	16.5(14-53) (6例)	24.0 (14-30)

* 血小板数 (>5×10⁴/mm³): 観察期間 (3ヵ月) に未到達の1例 (自家骨髄移植) は90日で打ち切りとし、評価不能3例 (いずれも末梢血幹細胞移植) を除外した。

* 網状赤血球: 評価不能1例 (末梢血幹細胞移植) を除外した。

(3) その他の有効性

項目	3年生存率 (n: 評価対象例数) 生存期間中央値 (範囲)	3年無病生存率 (n: 評価対象例数) 無病生存期間中央値 (範囲)	奏効率 (PR以上) (評価可能のみ)
小児	71.4% (n=14) 1135日 (170-1462)	57.1% (n=14) 1098.5日 (92-1462)	60.0% (3/5)
小児固形腫瘍	60.0% (n=10) 1098.5日 (170-1462)	50.0% (n=10) 699.5日 (92-1462)	60.0% (3/5)
白血病	100% (n=4) 1202.5日 (1018-1265)	75.0% (n=4) 1202.5日 (278-1265)	-

移植実施前に投与を中止した小児の1例を除く

-: 評価対象例なし

(4) 安全性

副作用の発現頻度

項目	小児
安全性評価対象	15例
副作用発現例数・件数	15例・57件
消化器	
下痢	13 86.7%
口内炎・粘膜炎	12 80.0%
悪心・嘔吐	8 53.3%
肝臓	
AST・ALT上昇	10 66.7%
ビリルビン値上昇	2 13.3%
LDH上昇	1 6.7%
Al-P上昇	1 6.7%
ウロビリノーゲン陽性	1 6.7%
循環器	
頻脈	1 6.7%
泌尿器	
蛋白尿	1 6.7%
血尿	1 6.7%
皮膚	
発赤	1 6.7%
呼吸器	
間質性肺炎	1 6.7%
代謝異常	
尿糖	1 6.7%
感覚器	
味覚異常	1 6.7%
その他	
倦怠感	1 6.7%
下腿疼痛	1 6.7%
鼻出血	0 0%
感染症 (感染症の疑いを含む) 38℃以上の発熱期間中央値	13例 86.7% 8.0日 (0~39日)
急性GVHD*	3例 42.9%
慢性GVHD*	0例 0%

*: GVHDの評価対象は、7例 (同種骨髄移植実施例) [9.7参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

メルファランは、細胞内に取りこまれた後にDNA鎖間又は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骨髄抑制作用を示すものと考えられる¹⁸⁾。

18.2 骨髄抑制作用

メルファランには骨髄細胞のコロニー形成抑制作用及び骨髄抑制作用 (in vivoマウス) が認められた^{19,20)}。

18.3 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^{21~28)}。

(1) マウスのSarcoma180腹水腫瘍、Ehrlich腹水癌、L1210白血病、P388白血病、B16黒色腫、Lewis肺癌、Colon-26結腸癌、Colon-38結腸癌、CD8F1乳癌及びラットの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。

(2) ス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。

(3) スードマウス移植ヒト神経芽腫、骨肉腫、免疫抑制マウス移植横紋筋肉腫及びスードラット移植神経膠腫に対する抗腫瘍作用が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

メルファラン (Melphalan) (JAN)

化学名

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

分子式

C₁₃H₁₈Cl₂N₂O₂

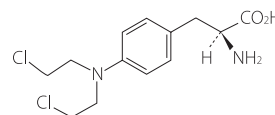
分子量

305.20

性状

白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。水、メタノール又はエタノール (95) に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸又は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。光によって徐々に着色する。

化学構造式



旋光度 [α]_D²⁰

約-32° (乾燥物に換算したもの0.5g、メタノール、100mL、100mm)

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

1バイアル (専用溶解液10mL 1バイアル添付)

23. 主要文献

- 1) Russell, L. B., et al.: Mutat Res. 1992; 282: 151-158
- 2) Generoso, W. M., et al.: Mutat Res. 1995; 345: 167-180
- 3) Jost, L. M.: Onkologie. 1990; 13: 96-101
- 4) Tricot, G., et al.: Blood. 1994; 84: 180A
- 5) Reece, P. A., et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 1988; 22: 348-352
- 6) Ardiet, C., et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 1986; 16: 300-305
- 7) Moreau, P., et al.: Br J Haematol. 1996; 95: 527-530
- 8) Pinguet, F., et al.: Anticancer Res. 1997; 17: 605-612
- 9) Hersh, M. R., et al.: Invest New Drugs. 1983; 1: 331-334
- 10) Greig, N. H., et al.: Eur J Clin Pharmacol. 1987; 32: 179-185
- 11) Gera, S., et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 1989; 23: 76-80

- 12) Alberts, D. S., et al. : Clin Pharmacol Ther. 1979 ; 26 : 73-80
- 13) Zucchetti, M., et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 1988 ; 22 : 87-89
- 14) Kergueris, M. F., et al. : Anticancer Res. 1994 ; 14 : 2379-2382
- 15) Osterborg, A., et al. : Eur J Cancer Clin Oncol. 1989 ; 25 : 899-903
- 16) Tricot, G., et al. : Clin Cancer Res. 1996 ; 2 : 947-952
- 17) Reiter, E., et al. : Ann Hematol. 1999 ; 78 : 189-191
- 18) Samuels, B. L., et al. : J Clin Oncol. 1995 ; 13 : 1786-1799
- 19) Du, D. L., et al. : Cancer Res. 1990 ; 50 : 4038-4043
- 20) Filippini, C., et al. : Int J Cancer. 1997 ; 72 : 801-809
- 21) Sugiura, K. : Cancer Res. 1965 ; 25 : 494-521
- 22) Schmidt, L. H., et al. : Cancer Chemother Rep. 1965 ; suppl. 2 : 1-63
- 23) Goldin, A., et al. : Eur J Cancer. 1981 ; 17 : 129-142
- 24) Makino, S., et al. : Med Pediatr Oncol. 1986 ; 14 : 36-40
- 25) 望月一男ほか : 整形外科基礎科学. 1985 ; 12 : 558-560
- 26) Houghton, J. A., et al. : Cancer Treat Rep. 1985 ; 69 : 91-96
- 27) Houghton, J. A., et al. : Eur J Cancer Clin Oncol. 1984 ; 20 : 955-960
- 28) Friedman, H. S., et al. : Cancer Res. 1994 ; 54 : 4710-4714

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サンド株式会社 カスタマーケアグループ
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1
TEL 0120-982-001
FAX 03-6257-3633

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

サンドファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:<https://www.sandoz.jp/>

26.2 販売

サンド株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:<https://www.sandoz.jp/>