

## 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2018に準拠して作成

多発性骨髄腫治療剤  
 らい性結節性紅斑治療剤  
 クロウ・深瀬（POEMS）症候群治療剤  
 サリドマイドカプセル

**サレド<sup>®</sup>カプセル 25**  
**サレド<sup>®</sup>カプセル 50**  
**サレド<sup>®</sup>カプセル 100**

**THALED<sup>®</sup> CAPSULES 25・50・100**

剤形	硬カプセル剤
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	サレドカプセル25：1カプセル中サリドマイドを25mg含有 サレドカプセル50：1カプセル中サリドマイドを50mg含有 サレドカプセル100：1カプセル中サリドマイドを100mg含有
一般名	和名：サリドマイド（JAN） 洋名：Thalidomide（JAN）、thalidomide（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：サレドカプセル25：2014年2月6日 サレドカプセル50：2009年6月17日 サレドカプセル100：2008年10月16日 薬価基準収載年月日：サレドカプセル25：2014年5月30日 サレドカプセル50：2010年4月23日 サレドカプセル100：2008年12月12日 販売開始年月日：サレドカプセル25：2014年6月25日 サレドカプセル50：2010年5月25日 サレドカプセル100：2009年2月6日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：藤本製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	藤本製薬株式会社 学術部 TEL：0120-225-591 FAX：0120-116-026 受付時間：9：00～17：00（土日・祝日及び弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.fujimoto-pharm.co.jp/">http://www.fujimoto-pharm.co.jp/</a>

本IFは2021年2月改訂（第2版、効能変更）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988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IFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

### 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。

IF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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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、その取り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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018年10月改訂)

## -目次-

I. 概要に関する項目	7
1. 開発の経緯	7
2. 製品の治療学的特性	8
3. 製品の製剤学的特性	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	9
6. RMPの概要	10
II. 名称に関する項目	11
1. 販売名	11
2. 一般名	11
3. 構造式又は示性式	11
4. 分子式及び分子量	11
5. 化学名（命名法）又は本質	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	11
III. 有効成分に関する項目	12
1. 物理化学的性質	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	13
3. 有効成分の確認試験法、定量法	13
IV. 製剤に関する項目	14
1. 剤形	14
2. 製剤の組成	14
3. 添付溶解液の組成及び容量	15
4. 力価	15
5. 混入する可能性のある夾雑物	15
6. 製剤の各種条件下における安定性	15
7. 調製法及び溶解後の安定性	16
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	16
9. 溶出性	16
10. 容器・包装	17
11. 別途提供される資材類	17
12. その他	17
V. 治療に関する項目	18
1. 効能又は効果	18
2. 効能又は効果に関する注意	18
3. 用法及び用量	19
4. 用法及び用量に関連する注意	20
5. 臨床成績	20

<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	36
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	36
2. 薬理作用 .....	36
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	47
1. 血中濃度の推移 .....	47
2. 薬物速度論的パラメータ .....	51
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	51
4. 吸収 .....	51
5. 分布 .....	52
6. 代謝 .....	56
7. 排泄 .....	58
8. トランスポーターに関する情報 .....	58
9. 透析等による除去率 .....	58
10. 特定の背景を有する患者 .....	58
11. その他 .....	58
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	59
1. 警告内容とその理由 .....	59
2. 禁忌内容とその理由 .....	60
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	61
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	61
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	61
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	62
7. 相互作用 .....	64
8. 副作用 .....	66
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	81
10. 過量投与 .....	81
11. 適用上の注意 .....	81
12. その他の注意 .....	81
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	82
1. 薬理試験 .....	82
2. 毒性試験 .....	83
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	86
1. 規制区分 .....	86
2. 有効期間 .....	86
3. 包装状態での貯法 .....	86
4. 取扱い上の注意 .....	86
5. 患者向け資材 .....	86

6. 同一成分・同効薬	86
7. 国際誕生年月日	86
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	87
9. 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	87
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	87
11. 再審査期間	87
12. 投薬期間制限に関する情報	88
13. 各種コード	88
14. 保険給付上の注意	88
<b>XI. 文献</b>	89
1. 引用文献	89
2. その他参考文献	90
<b>XII. 参考資料</b>	91
1. 主な外国での発売状況	91
2. 海外における臨床支援情報	93
<b>XIII. 備考</b>	97
その他の関連資料	97

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

サリドマイドは1950年代にドイツで催眠剤として開発された。その後米国を除き、本邦を含む世界各国でサリドマイドは発売されたが、1960年代初頭、胎児に重い先天異常を引き起こすことが明らかとなり、その販売は中止され、製品は回収された。

しかし、1965年に重篤な性結節性紅斑患者に対してサリドマイドが有効であることが報告されてから<sup>1)</sup>、性結節性紅斑に対する有効性を検討した臨床成績が報告され、1998年に米国においてS.T.E.P.S. (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) と呼ばれる厳格な安全管理を条件に性結節性紅斑治療薬として承認されるに至った。

一方で1999年には治療抵抗性の多発性骨髄腫に対する有効性が初めて報告され<sup>2)</sup>、2003年には、オーストラリアとニュージーランドで治療抵抗性の多発性骨髄腫及び性結節性紅斑に対する治療薬として承認され、米国では2006年にデキサメタゾンとの併用で初発多発性骨髄腫の適応が追加された。現在、サリドマイドは多発性骨髄腫や性結節性紅斑の治療薬として日本を含む世界50カ国以上で承認されている (2020年6月現在)。

本邦では、2005年2月に多発性骨髄腫 (既治療で効果不十分な場合に限る) に対する希少疾病用医薬品の指定 [指定番号 (17薬) 第178号] を受け、治療抵抗性の多発性骨髄腫を対象とした国内臨床試験 (第Ⅱ相試験) を実施した。2006年8月に同疾患を対象としたサレドカプセル100の申請を行い、2008年10月に再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療薬として製造販売承認を得た。また、2008年12月に同一効能・効果、用法用量にてサレドカプセル50の申請を行い、2009年6月にサレドカプセル100と同様の承認条件が付され、製造販売承認された。なお、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の効能又は効果につき再審査期間中に製造販売後調査等を行った結果、2020年8月、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない」との再審査結果を得た。

性結節性紅斑については、日本ハンセン病学会から効能追加の要望書が提出され、サレドカプセル50・100は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会」において医療上の必要性が高いと評価され、2010年5月に厚生労働省から開発要請がなされた。本邦における性結節性紅斑患者は非常に少ないことから、国内臨床試験を実施せず国内外の治療ガイドライン、教科書、公表文献及び国内の使用実態報告に基づき、2011年7月に性結節性紅斑に係る効能追加のため一部変更承認申請を行い、2012年5月に性結節性紅斑に対する「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。なお、サレドカプセル50・100は、2011年12月に性結節性紅斑に対する希少疾病用医薬品の指定 [指定番号 (23薬) 第260号] を受けた。その後、同一効能・効果、用法用量にて2013年3月にサレドカプセル25の申請を行い、2014年2月に製造販売承認された。

また、クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群は多発性骨髄腫の類縁疾患であるが、これまで標準的な治療法は確立されておらず、類縁疾患である多発性骨髄腫治療に準じた治療が行われていた。本症候群の本体はモノクローナルな形質細胞増殖性疾患であり、多彩な臨床症状の病態機序は形質細胞の増殖と関連してVEGFの過剰産生が中心的な役割を担っていると推定されている<sup>3,6)</sup>。多発性骨髄腫治療剤の中でもサリドマイドはVEGFの産生抑制作用があることが報告されており<sup>7)</sup> 本症候群に対する効果が期待できることから、移植非適応患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、及び移植適応患者を対象とした国内第Ⅱ相試験が医師主導のもと実施された。これら試験の結果をもとに、「クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群」の効能追加のための医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2021年2月にクロウ・深瀬 (POEMS) 症候群に対する「効能・効果」及び「用法・用量」が追加承認された。なお、サリドマイドは「クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群」を予定される効能又は効果として、2014年11月20日に希少疾病用医薬品の指定 [指定番号: (26薬) 第352号] を受けた。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 再発又は難治性の多発性骨髄腫（少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発）、らい性結節性紅斑及びクロウ・深瀬（POEMS）症候群に対し効能・効果を持つ経口治療薬である。（18頁参照）
- (2) 多発性骨髄腫において、血管新生抑制、サイトカイン産生抑制、細胞接着因子発現抑制、免疫調節、アポトーシス誘導及び細胞増殖抑制などの薬理作用により効果を発揮すると考えられるが、作用機序は十分には解明されていない。（36、37頁参照）
- (3) らい性結節性紅斑において、炎症性サイトカイン産生抑制、接着因子発現抑制、好中球の接着抑制、免疫調節、抗体産生抑制作用により効果を発揮すると考えられるが、作用機序は十分には解明されていない。（36、44頁参照）
- (4) クロウ・深瀬（POEMS）症候群において、多発性骨髄腫及びらい性結節性紅斑の場合と同様の薬理作用が総合的に働き効果を発揮すると考えられるが、作用機序は解明されていない。（36、46頁参照）
- (5) 治療抵抗性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、サレドカプセル100単独投与の有効率（MR以上）は32.4%（12例/37例）であった。（20、21頁参照）
- (6) 自己末梢血幹細胞移植の適応とならないクロウ・深瀬（POEMS）症候群患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、サレドカプセル群の血清VEGF値減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。（20、23頁参照）
- (7) 国内外での重大な副作用として、催奇形性（サリドマイド胎芽病）、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、末梢神経障害、骨髄機能抑制、感染症、間質性肺炎、消化管穿孔、腸閉塞、イレウス、虚血性心疾患、冠攣縮、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、嗜眠状態、傾眠、鎮静、痙攣、起立性低血圧、不整脈、心不全、甲状腺機能低下症、腫瘍崩壊症候群、肝機能障害が報告されている。（67頁参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

サリドマイドはヒトにおいて催奇形性が確認されている。胎児への曝露を避けるため、本剤の使用にあたっては「サリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）<sup>8)</sup>」が定められている。（60頁参照）



#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項 (P10) 参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・サリドマイド製剤安全管理手順 (TERMS) の実施 ・医療従事者向け資材：適正使用ガイド (「I. 6. RMP の概要」の項 (P10) 参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

〈希少疾病用医薬品の指定について〉

本剤は、2005年2月8日に多発性骨髄腫（既治療で効果不十分な場合に限る）（指定番号（17薬）第178号）、2011年12月14日にらい性結節性紅斑（指定番号（23薬）第260号）、及び2014年11月20日にクロウ・深瀬（POEMS）症候群（指定番号（26薬）第352号）に対する希少疾病用医薬品の指定を受けている。

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMPの概要」の項 (P10) 参照）
2. 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「サリドマイド製剤安全管理手順 (TERMS)<sup>8)</sup>」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
3. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
4. 〈らい性結節性紅斑〉  
国内のらい性結節性紅斑患者での投与症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。
5. 〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉  
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

##### (2) 流通・使用上の制限事項

本剤の有する催奇形性及び胎児への曝露を回避する目的で、本剤では処方制限を定めるとともに流通が管理されている（藤本製薬株式会社ウェブページ「サリドマイド製剤安全管理手順 (TERMS)<sup>8)</sup>」参照）。サレドカプセルはTERMSに登録された医師のみ処方可能であり、TERMSに登録された卸売販売業者のみ取り扱い可能である。

## 6. RMPの概要

安全性検討事項	
<b>【重要な特定されたリスク】</b>	<b>【重要な潜在的リスク】</b>
催奇形性、静脈血栓塞栓症、脳梗塞、虚血性心疾患、心不全、不整脈、末梢性ニューロパチー、骨髄抑制、感染症、間質性肺疾患、消化管穿孔、消化管閉塞、過敏症（皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）等）、嗜眠状態、傾眠、痙攣、腫瘍崩壊症候群、肝機能障害	二次発がん、肺高血圧症
	<b>【重要な不足情報】</b>
	該当なし
有効性に関する検討事項	
らい性結節性紅斑患者における有効性	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査（クロウ・深瀬（POEMS）症候群）、サリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）の実施、使用成績調査（らい性結節性紅斑（ENL））、特定使用成績調査（クロウ・深瀬（POEMS）症候群：長期使用）、使用成績比較調査（クロウ・深瀬（POEMS）症候群）
有効性に関する調査・試験の計画
使用成績調査（らい性結節性紅斑（ENL））

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供（クロウ・深瀬（POEMS）症候群）、サリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）の実施、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（クロウ・深瀬（POEMS）症候群）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認して下さい。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

サレド<sup>®</sup>カプセル25

サレド<sup>®</sup>カプセル50

サレド<sup>®</sup>カプセル100

#### (2) 洋名

THALED<sup>®</sup> CAPSULES 25

THALED<sup>®</sup> CAPSULES 50

THALED<sup>®</sup> CAPSULES 100

#### (3) 名称の由来

成分名であるサリドマイド (THAL IDOMIDE) と、安全管理のための教育 (ED UCATION) の意味を込めてサレド (THALED) とした。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

サリドマイド (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

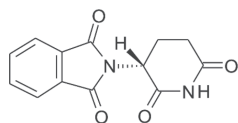
Thalidomide (JAN)

thalidomide (INN)

#### (3) ステム

抗悪性腫瘍薬、サリドマイド誘導体：-domide

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量：258.23

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

2-[(3RS)-2,6-Dioxopiperidin-3-yl]isoindoline-1,3-dione (JAN)

2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindole-1,3-dione (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

FPF300

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒における溶解度

溶媒	溶解性（実測値）	日局による表現
ジメチルスルホキシド	1gが5.5mLに溶解した。	溶けやすい
アセトニトリル	100mgが35mLに溶解した。	溶けにくい
アセトン	100mgが25mLに溶解した。	溶けにくい
酢酸エチル	10mgが8mLに溶解した。	溶けにくい
酢酸（100）	10mgが4mLに溶解した。	溶けにくい
メタノール	10mgが15mLに溶解した。	極めて溶けにくい
エタノール（99.5）	10mgが60mLに溶解した。	極めて溶けにくい
水	10mgが100mLに溶解しなかった。	ほとんど溶けない

###### 2) 各種pH溶媒に対する溶解度

試験液	濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）	日局による表現
水	62.4	ほとんど溶けない
0.1mol/L塩酸試液	64.5	ほとんど溶けない
pH 3.0	60.6	ほとんど溶けない
pH 5.0	54.6	ほとんど溶けない
pH 7.0	52.8	ほとんど溶けない
pH 9.0	50.8	ほとんど溶けない

pH 3.0、pH 5.0、pH 7.0、pH 9.0：ブリティッシュ・ロビンソン緩衝液

##### (3) 吸湿性

25℃/60%RH、25℃/75%RH及び25℃/90%RHの条件でそれぞれ30日間保存した結果、吸湿性は認められなかった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：274～278℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：10.3（理論式<sup>9)</sup>に基づく数値）

## (6) 分配係数

試験液	分配係数 (1-オクタノール/試験液、logP)
水	0.4102
pH 3.0	1.0607
pH 5.0	0.4543
pH 7.0	0.2499

※pH 9.0の試験液中では加水分解するため、分配係数を求めることができなかった。

## (7) その他の主な示性値

旋光度：分子中に不斉炭素原子1個を有するが、ラセミ体であるためジメチルスルホキシド溶液（1→100）は旋光性を示さない。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリエチレン袋 (熱シール)	60カ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	ポリエチレン袋 (熱シール)	6カ月	規格内
苛酷試験	50℃	褐色バイアル瓶 (密栓)	6カ月	規格内
	60℃	褐色バイアル瓶 (密栓)	6カ月	規格内
	25℃/90%RH	褐色バイアル瓶 (開栓)	6カ月	規格内
	蛍光ランプ 2,000lx/hr	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン フィルム)	134.4万lx・hr	規格内

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：紫外可視吸光度測定法

本品及びサリドマイド標準物質のメタノール溶液につき試験を行う。両者のスペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

赤外吸収スペクトル測定法

本品及びサリドマイド標準物質を臭化カリウム錠剤法により試験を行う。両者のスペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

定量法：液体クロマトグラフィー

検出条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：237nm）

内標準溶液：フェナセチン

移動相：水/アセトニトリル/リン酸混液（800：200：1）

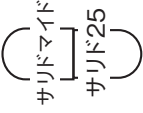
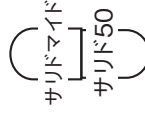
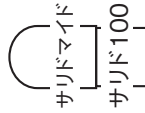
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

硬カプセル剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		サレドカプセル25	サレドカプセル50	サレドカプセル100
外形		 4号硬カプセル 長径：約14.3mm 短径：約5.3mm	 4号硬カプセル 長径：約14.3mm 短径：約5.3mm	 2号硬カプセル 長径：約18.0mm 短径：約6.3mm
1カプセルあたりの質量		100.5mg±11mg	163mg±14mg	310mg±19mg
色	キャップ	緑色不透明	青色不透明	だいたい色不透明
	ボディ	白色不透明	白色不透明	白色不透明

#### (3) 識別コード

販売名	サレドカプセル25	サレドカプセル50	サレドカプセル100
識別コード	サリドマイド/サレド25	サリドマイド/サレド50	サリドマイド/サレド100
記載場所	キャップ/ボディ	キャップ/ボディ	キャップ/ボディ

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	サレドカプセル25	サレドカプセル50	サレドカプセル100
有効成分	1カプセル中 サリドマイド25mg	1カプセル中 サリドマイド50mg	1カプセル中 サリドマイド100mg
添加物	内容物： 無水乳糖、結晶セルロース、ポビドン、ステアリン酸、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース		
	カプセル本体： ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、青色2号	カプセル本体： ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、青色2号	カプセル本体： ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、黄色5号

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

グルタミン類縁物質、フタル酸類縁物質

6. 製剤の各種条件下における安定性

サレドカプセル25

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP (PVC/AL) /AL/紙箱 <sup>1</sup>	60カ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	PTP (PVC/AL) /AL/紙箱 <sup>1</sup>	6カ月	規格内
苛酷試験	50℃	PTP (PVC/AL) /紙箱 <sup>2</sup>	6カ月	規格内
	60℃	PTP (PVC/AL) /紙箱 <sup>2</sup>	6カ月	4カ月目で溶出率が低下し、規格外となった。
	25℃/90%RH	PTP (PVC/AL) /紙箱 <sup>2</sup>	6カ月	4カ月目で水分が上昇し、規格外となった。
	25℃/60%RH 蛍光ランプ 2,000lx/hr	シャーレ (ポリ塩化ビニ リデンフィルム)	140.4万 lx・hr	規格内

1：(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔) /アルミニウム袋/紙箱

2：(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔) /紙箱

サレドカプセル50

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP (PVC/AL) /AL/紙箱 <sup>1</sup>	60カ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	PTP (PVC/AL) /AL/紙箱 <sup>1</sup>	6カ月	規格内
苛酷試験	50℃	PTP (PVC/AL) /紙箱 <sup>2</sup>	6カ月	規格内
	60℃	PTP (PVC/AL) /紙箱 <sup>2</sup>	6カ月	4カ月目で溶出率が低下し、規格外となった。
	25℃/90%RH	PTP (PVC/AL) /紙箱 <sup>2</sup>	6カ月	4カ月目で水分が上昇し、規格外となった。
	25℃/60%RH 蛍光ランプ 2,000lx/hr	シャーレ (ポリ塩化ビニ リデンフィルム)	140.4万 lx・hr	規格内

1：(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔) /アルミニウム袋/紙箱

2：(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔) /紙箱

サレドカプセル100

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP (PVC/AL) /紙箱 <sup>1</sup>	60カ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	PTP (PVC/AL) /紙箱 <sup>1</sup>	6カ月	規格内
苛酷試験	50℃	PTP (PVC/AL) /紙箱 <sup>2</sup>	6カ月	規格内
	60℃	PTP (PVC/AL) /紙箱 <sup>2</sup>	6カ月	規格内
	25℃/90%RH	PTP (PVC/AL) /紙箱 <sup>2</sup>	6カ月	規格内
	25℃/60%RH 蛍光ランプ 2,000lx/hr	シャーレ (ポリ塩化ビニ リデンフィルム)	134.4万 lx・hr	規格内

1: (ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔) /紙箱

2: (ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔) /紙箱

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

サレドカプセル25

日局溶出試験 (パドル法/シンカーあり)

試験液: 溶出試験第1液 900mL

回転数: 75rpm

結果: 30分の溶出率は70%以上である

サレドカプセル50

日局溶出試験 (パドル法/シンカーあり)

試験液: 溶出試験第1液 900mL

回転数: 75rpm

結果: 60分の溶出率は70%以上である

サレドカプセル100

日局溶出試験 (パドル法/シンカーあり)

試験液: ポリソルベート80の溶出試験第1液溶液 (1→200) 900mL




回転数: 75rpm

結果: 120分の溶出率は70%以上である



## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

販売名	サレドカプセル25	サレドカプセル50	サレドカプセル100
PTP シート			
	「催奇形性注意」	「催奇形性注意」	「催奇形性注意」
本剤の重大な副作用に催奇形性があるため、注意喚起のために印字している。			

### (2) 包装

サレドカプセル 25：28カプセル [7カプセル (PTP) × 4]

サレドカプセル 50：28カプセル [7カプセル (PTP) × 4]

サレドカプセル100：28カプセル [7カプセル (PTP) × 4]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTPシート：(表) ポリ塩化ビニルフィルム

：(裏) アルミニウム箔

アルミ袋：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

外箱：紙

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

やむを得ず本剤を脱カプセル調剤する場合には、医療関係者の曝露を防止するために安全キャビネット内で調製を行うこと。(「VIII.11.適用上の注意」の項 (P82) 参照)

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫
- らい性結節性紅斑
- クロウ・深瀬（POEMS）症候群

### 2. 効能又は効果に関する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### <再発又は難治性の多発性骨髄腫>

- 5.1 少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

##### <らい性結節性紅斑>

- 5.2 非ステロイド系消炎鎮痛薬等が十分奏効するような軽症のらい性結節性紅斑に対しては、本剤の使用の前に他剤の使用を考慮すること。
- 5.3 皮膚症状以外のらい性結節性紅斑の症状に対するサリドマイドの有効性については明確なエビデンスが得られていない。
- 5.4 本剤はらい菌に対する抗菌薬ではないため、らい菌感染に対する治療には適切な抗菌薬を使用すること。

##### <クロウ・深瀬（POEMS）症候群>

- 5.5 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、国内のガイドラインを参考に、本剤以外の治療の選択肢についても十分検討した上で、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。[17.1.2、17.1.3 参照]
- 5.6 移植を伴う大量化学療法適応のクロウ・深瀬（POEMS）症候群に対する地固め療法、維持療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

（解説）

- 5.1 国内の治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験で使用された「対象患者の選択基準」により設定した。
- 5.2 らい性結節性紅斑の治療に対する国内ガイドライン<sup>10)</sup>を参考に設定した。
- 5.3 皮膚症状以外のらい性結節性紅斑の本剤の有効性について明確なエビデンスが得られていないことから設定した。
- 5.4 本剤は抗菌薬ではないため、らい菌感染の治療を行う場合は適切な抗菌薬の使用が必要であることから設定した。
- 5.5 クロウ・深瀬（POEMS）症候群において承認されている医薬品はないことから、本剤の想定されている臨床的位置づけは、移植適応患者では移植前の寛解導入療法として、移植非適応また再発・難治性の患者では薬物療法の第一選択薬になると考えられるが、薬物療法以外にも非薬物療法として放射線療法や自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法等が用いられている<sup>11)</sup>ため設定した。
- 5.6 本剤の臨床的位置づけは移植適応の有無で異なり、また国内のクロウ・深瀬（POEMS）症候群患者を対象とした臨床試験では移植前の寛解導入療法として安全に移植へ移行

するため、各臨床症状の短期的な進行抑制効果を評価した試験であったことから、移植適応患者の長期的予後に及ぼす影響は評価しておらず、注意喚起のために設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

###### <再発又は難治性の多発性骨髄腫>

通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100mgを就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日400mgを超えないこと。

###### <くらい性結節性紅斑>

通常、本剤を1日1回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして50～100mgより投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1日400mgを超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。

###### <クロウ・深瀬（POEMS）症候群>

通常、成人にはサリドマイドとして1回100mgを隔日投与から開始し、1週間以上の間隔をあけて1日1回200mgまで漸増する。なお、いずれも就寝前に経口投与することとし、患者の状態により適宜増減するが、1日300mgを超えないこと。

(解説)

「V.3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項 (P19) 参照。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法の設定根拠：

本剤には催眠作用があるため、1日1回就寝前投与とした。

用量の設定根拠：

###### <再発又は難治性の多発性骨髄腫>

国内外からの報告を参考に、サリドマイド投与量100～400mg/日にて国内第Ⅱ相試験を行い、安全性及び有効性を確認した。

###### <くらい性結節性紅斑>

ハンセン病に関する国内外の参考書における記載、及び国内使用実態調査より、開始投与量を50mg/日とし最大投与量を400mg/日とした。

###### <クロウ・深瀬（POEMS）症候群>

国内外からの報告を参考に、サリドマイドの開始用量を100mg/日隔日投与、維持用量を200mg/日とし、患者の状態に合わせて300mgを超えない範囲で適宜増減することとし国内第Ⅱ/Ⅲ相試験および国内第Ⅱ相試験を行い、安全性及び有効性を確認した。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関する注意

###### <再発又は難治性の多発性骨髄腫>

- 7.1 本剤の投与は1日1回100mgより開始し、効果不十分な場合には4週間間隔で100mgずつ漸増すること。
- 7.2 本剤の用量を調整する場合には、治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした国内臨床試験で使用された下記の減量・休薬、中止基準を考慮すること。

投与量	休薬・減量	中止
100mg	休薬：Grade2の非血液毒性又はGrade3の血液毒性が認められた場合	深部静脈血栓症、Grade4の血液毒性又はGrade3以上の非血液毒性
200mg以上	減量：Grade2の非血液毒性又はGrade3の血液毒性が認められた場合、100mg減量する。減量後1週間で症状の回復又は軽快がみられない場合、さらに100mg減量する。	

(Gradeは、有害事象共通用語規準v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版に準じ、血液毒性、非血液毒性は、本剤との因果関係が否定できない有害事象を示す。)

###### <クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群>

- 7.3 本剤の投与は1回100mgを隔日投与から開始し、患者の状態に応じて1週間以上の間隔をあけて、1日1回100mg、1日1回200mgまで漸増すること。
- 7.4 臨床試験では300mg/日への増量時に重篤な不整脈の発現が多く認められている。300mg/日への増量後一定期間は、重篤な不整脈等への適切な処置が行える入院管理下で投与すること。[1.8、8.9、9.1.3、11.1.14、17.1.2 参照]

(解説)

- 7.1 治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした国内臨床試験で使用された「投与方法及び投与期間」により設定した。
- 7.2 治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした国内臨床試験で使用された減量・休薬、中止の基準により設定した。
- 7.3 国内のクロウ・深瀬 (POEMS) 症候群患者を対象とした臨床試験で使用された「投与方法及び投与期間」により設定した。
- 7.4 本剤投与患者において重篤な不整脈等の副作用の発現が認められており、発現リスクを最小化するために設定した。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

###### <再発又は難治性の多発性骨髄腫>

Phase (試験番号)	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第Ⅱ相 (FPF300-02-01)	日本人治療抵抗性多発性骨髄腫患者 37例	◎	◎	—	非盲検、単群、多施設共同試験

◎：評価資料、○：参考資料

###### <らい性結節性紅斑>

該当しない (国内外の治療ガイドライン、教科書、公表文献及び国内の使用実態報告に基づき、

らい性結節性紅斑の効能効果を取得した)

<クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群>

Phase (試験番号)	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第Ⅱ/Ⅲ相 (JPOST-10)	自家末梢血幹細胞移植の適応とならないクロウ・深瀬 (POEMS) 症候群患者	◎	◎	◎	【ランダム化比較試験期】 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間 【長期オープン試験期】 非盲検、単群、多施設共同
国内第Ⅱ相 (JPOST-13)	自家末梢血幹細胞移植の適応を有するクロウ・深瀬 (POEMS) 症候群患者	◎	◎	—	非盲検、単群、単施設

◎：評価資料、○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

<再発又は難治性の多発性骨髄腫>

「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項 (P21) 参照。

<らい性結節性紅斑>

該当資料なし

<クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群>

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

<再発又は難治性の多発性骨髄腫>

FPF300の多発性骨髄腫 (治療抵抗性) に対する臨床試験 (第Ⅱ相試験)<sup>12)</sup>

目的・対象	日本人の治療抵抗性多発性骨髄腫患者に対する本剤の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同オープン試験
評価症例数	37例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・造血幹細胞移植後に再発した、または化学療法剤抵抗性〔初発例でステロイド単独療法を含む既治療3レジメン以内の症例 (ただし、放射線療法を除く)〕の多発性骨髄腫患者</li> <li>・同意取得時の年齢が20歳以上</li> <li>・多発性骨髄腫に対する前治療から治験薬投与開始までの期間が4週間以上の患者</li> <li>・一般状態PS [ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status] が0~2の患者 (ただし、骨痛によりPS-3となった症例は含む) <ul style="list-style-type: none"> <li>PS-0：無症状で日常生活に支障のないもの</li> <li>PS-1：症状はあるが、日常生活に支障のないもの</li> <li>PS-2：就床を必要とするが、日中50%以上の日常生活が可能と考えられるもの</li> <li>PS-3：日常生活は可能であるが、日中50%以上就床を必要とするもの</li> </ul> </li> </ul>

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ M蛋白非分泌型、または病型がスイッチしたことのある患者</li> <li>・ 形質細胞白血病及び髄外形質細胞腫の患者</li> <li>・ サリドマイドを服薬中の患者及び過去にサリドマイドを服薬した患者</li> <li>・ 治験薬投与開始前4週間以内に他の治験薬剤を服薬した患者</li> <li>・ 妊娠中あるいは授乳中の患者</li> <li>・ 腎機能障害：血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上の患者</li> <li>・ 白血球数が2000/mm<sup>3</sup>未満、または好中球数が1000/mm<sup>3</sup>未満の患者</li> <li>・ 深部静脈血栓症の既往歴のある患者、あるいはFDP値が5μg/mL（施設基準値上限）以上の患者</li> <li>・ 重篤なあるいはコントロール不良な活動性感染症を有する患者またはB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス感染を有する患者、及び過去にエイズウイルス、ヒトT細胞白血病1型ウイルス、ヒトT細胞白血病2型ウイルス感染が明らかな患者</li> <li>・ 全身状態：骨髄腫及びそれに伴う合併症によって臓器不全の状態にある患者</li> <li>・ 肝機能障害：AST、ALT、γ-GTP値のいずれかが基準上限値の3倍以上の患者</li> <li>・ 心機能障害：治療を要する心不全・不整脈がある患者</li> <li>・ 呼吸器障害：治療を要する呼吸器疾患がある患者</li> </ul>
<p>試験方法</p>	<p>サリドマイドとして1日1回就寝前に初回投与量100mg/日を経口にて投与し、漸増法により4週ごとに最大400mg/日まで増量した。また有害事象の出現又は寛解度に応じ、1日投与量の維持、減量及び再増量を行った。なお、投与期間は最大16週間とした。</p>
<p>評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 寛解度（主要評価項目） 寛解度は、4週間以上持続した以下の寛解度をもって判定した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>- CR（完全寛解）：M蛋白<sup>*</sup>の消失</li> <li>- PR（部分寛解）：M蛋白<sup>*</sup>の減少（治療前値の50%以上減少）</li> <li>- MR（軽度寛解）：M蛋白<sup>*</sup>の減少（治療前値の25%以上減少）</li> <li>- NC（不変）：M蛋白<sup>*</sup>の増減が治療前値の25%未満で、骨髄腫に直接関連する新たな症状<sup>**</sup>の出現を認めない</li> <li>- PD（病状進行）：M蛋白<sup>*</sup>の増加（治療前値の25%以上増加）あるいは、M蛋白の増減が治療前値の25%未満であるが、骨髄腫に直接関連する新たな症状<sup>**</sup>の出現を認める</li> </ul> </li> <li>    <sup>*</sup>M蛋白：血清中M蛋白あるいは尿中Bence Jones蛋白</li> <li>    <sup>**</sup>症状：骨病変、形質細胞腫、腎障害、貧血、高Ca血症、白血化)</li> <li>・ 安全性 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 有害事象</li> <li>- 臨床所見</li> <li>- 臨床検査</li> </ul> </li> </ul>

結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>寛解度（主要評価項目） 表：最終有効性評価（有効性評価採用例37例）</li> </ul>															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>寛解度</th> <th>例数（%）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>0（0%）</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>5（13.5%）</td> </tr> <tr> <td>MR</td> <td>7（18.9%）</td> </tr> <tr> <td>有効例（CR+PR+MR）</td> <td>12（32.4%）</td> </tr> <tr> <td>NC</td> <td>12（23.4%）</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>6（16.2%）</td> </tr> <tr> <td>判定不能</td> <td>7（18.9%）</td> </tr> </tbody> </table>	寛解度	例数（%）	CR	0（0%）	PR	5（13.5%）	MR	7（18.9%）	有効例（CR+PR+MR）	12（32.4%）	NC	12（23.4%）	PD	6（16.2%）	判定不能
寛解度	例数（%）															
CR	0（0%）															
PR	5（13.5%）															
MR	7（18.9%）															
有効例（CR+PR+MR）	12（32.4%）															
NC	12（23.4%）															
PD	6（16.2%）															
判定不能	7（18.9%）															
	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性 副作用発現率は100%（37/37例）であり、主な副作用は、便秘、眠気、口内乾燥、しびれ、発疹・皮疹等であった。臨床検査値の異常変動は、35例（94.6%）に認められた。死亡例を含む重篤な副作用は消化管穿孔（1例、死亡）、虚血性心疾患（1例）であった。投与中止に至った副作用として、ヘモグロビン減少（2例）、白血球減少（2例）、好中球減少（2例）、虚血性心疾患（1例）、嘔気（1例）、味覚異常（1例）、体重減少（1例）、洞性徐脈（1例）、尿蛋白陽性（1例）が認められた。</li> </ul>															

<くらい性結節性紅斑>

該当資料なし

<クロー・深瀬（POEMS）症候群>

- a) 自己末梢血幹細胞移植療法の適応とならないクロー・深瀬（POEMS）症候群患者に対する臨床試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）（JPOST-10）<sup>13)</sup>

目的・対象	自己末梢血幹細胞移植療法の適応のないクロー・深瀬（POEMS）症候群患者に対するサレドカプセルの有効性及び安全性を評価する。さらに、サレドカプセルの長期投与時の安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	【ランダム化比較試験期】 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間 【長期オープン試験期】 非盲検（単群）
評価症例数	【ランダム化比較試験期】 24例 【長期オープン試験期】 23例
主な登録基準	1) 少なくとも以下の診断基準のProbable以上を満たすクロー・深瀬（POEMS）症候群患者。 Definite：大基準を3項目とも満たしかつ小基準を1項目以上満たす者。 Probable：大基準のうち末梢神経障害（多発ニューロパチー）と血清VEGF上昇を満たしかつ小基準を1項目以上満たす者。 Possible：大基準のうち末梢神経障害（多発ニューロパチー）を満たしかつ小基準を2項目以上満たす者。 大基準：多発ニューロパチー（必須項目）、血清VEGF上昇（1000 pg/mL以上）、M蛋白（血液M蛋白陽性） 小基準：骨硬化性病変、キャッスルマン病、臓器腫大、浮腫、胸水、腹水、心嚢水、内分泌異常（副腎、甲状腺、下垂体、性腺、副甲状腺、膵臓機能）、皮膚異常（色素沈着、剛毛、血管腫、チアノーゼ、爪床蒼白）、乳頭浮腫、血小板増多 *ただし、甲状腺機能異常、膵臓機能異常については有病率が高いため単独の異常では小基準の1項目として採用しない。

<p>主な登録基準</p>	<p>2) 同意時の年齢が20歳以上の患者。  3) ECOG Performance Status (PS) が3以下の患者。  4) ONLS*のtotal scoreが9以下の患者。  *ONLS (Overall neuropathy limitation scale; ニューロパシー障害スケール): 「Arm Scaleスコア」 + 「Leg Scaleスコア」を合計し、合計スコア0~12点として算出した。  Arm Scaleスコア: 次の基準に基づき、0~5の6段階でスコア化した。  <b>【ArmGrade】</b>  0 = 正常  1 = 一側または両側の upper limb に軽度の症状はあるが下記の動作は障害なく可能  2 = 一側または両側の upper limb に障害はあるが下記の動作全て「障害なし」か「障害はあるが可能」  3 = 一側または両側の upper limb に障害があり、下記の動作が少なくとも一つ不可能  4 = 両側 upper limb に障害があり、下記の動作が全て不能だが目的のある動作は可能  5 = 両側 upper limb に障害があり目的のある動作は全く不能  1.洗髪・髪をとかす、2.鍵を差し込んでまわす、3.ナイフとフォークを一緒に使う、4.ボタンをかける・外す/チャックをあげる・さげる、5.上半身の着替えができる。  Leg Scaleスコア: 次の基準に基づき、0~7の8段階でスコア化した。  <b>【LegGrade】</b>  0 = 歩行・階段昇降・走行に支障なし  1 = 歩行・階段昇降・走行に支障はあるが、歩く姿は異常ではない  2 = 歩行は自立しているが、歩く姿は正常ではない  3 = 10mの歩行に一側の介助が必要 (一本杖、片松葉杖、他人の片腕)  4 = 10mの歩行に両側の介助が必要 (二本杖、両松葉杖、片側の杖と他人の腕や手すり)  5 = 10mの移動には車椅子が必要だが一名の介助で、起立と1mの歩行が可能  6 = 車椅子使用で一名の介助では起立と1mの歩行は不可能だが、下肢で目的のある動作が可能  7 = 車椅子使用または1日のほとんどは寝たきりで、下肢の目的のある動作も不能  5) 心電図検査・24時間心電図モニターで、臨床的に問題となる異常所見がない者かつ重症で医学的に重大又は内科的治療を要する高度の徐脈のない患者。  6) 治験期間中に末梢血幹細胞移植に伴う大量化学療法への適応のない患者。</p>
<p>主な除外基準</p>	<p>1) 同意取得前24週以内に、サリドマイド、メルファラン、ボルテゾミブ又はレナリドミドを投与された患者。  2) 同意取得前4週以内に吸入を除くステロイドの全身投与を行った患者。  3) 重篤な合併症 (心不全、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、腸閉塞、コントロール不良な糖尿病等) を有する患者。  4) 他の悪性腫瘍を合併する患者。  5) 治験薬の投与開始前12週以内に他の治験薬投与を受けた患者。  6) 治験薬投与開始前4週以内に併用禁止薬の投与 (ただしβ遮断薬は除く) 又は併用禁止療法を行った患者。</p>



<p>試験方法</p>	<p>【ランダム化比較試験期】*1          投与期間は、24週（4週/1サイクルを6サイクル）とした。1サイクル目の1週目はプラセボ又はサレドカプセル100mgを就寝前に隔日内服投与し、増量基準*2に従い2週目以降は100mg/日、3週目以降は200mg/日に増量した。併用薬のデキサメタゾンは、12mg/m<sup>2</sup>/日（最大20mg/日）を1サイクル中4日間（投与開始2～5日目）に朝食後内服投与した。</p> <p>【長期オープン試験期】*1          投与期間は、48週（4週/1サイクルを12サイクル）とした。1サイクル目の1週目はサレドカプセル100mgを就寝前に隔日内服投与し、増量基準*2に従い2週目以降は100mg/日、3週目以降は200mg/日に増量し、原疾患の亜急性増悪時*3は最大300mg/日まで増量可能とした。サレドカプセルを300mgに増量後も原疾患の亜急性増悪*3をきたす場合、デキサメタゾンを朝食後内服又は静脈内に12mg/m<sup>2</sup>/日（最大用量20mg/日）を4日間併用投与を検討した。</p> <p>※ランダム化比較試験期終了例は、終了後6週間以内に長期オープン試験期に移行し、ランダム化比較試験期に原疾患の亜急性増悪*3を生じた際は、ランダム化比較試験期を終了し、長期オープン試験期に早期移行した。</p> <p>*1 治験薬投与開始時は入院とし、原則3週間以上入院とする。          *2 増量基準：Grade 3（CTCAE V.4.0）以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象が確認されなければ次週より増量する。ただし、各用量での投与期間は最低でも7日以上とし、28日以内に増量を終了する。          *3 亜急性増悪：臨床症状の悪化時に必要に応じて検査を実施し、下記のいずれかが認められ、かつ治験責任医師又は治験分担医師が亜急性増悪と判断した場合。          (1) 投与開始時の検査と比較してONLSでtotal scoreの2以上の悪化又は胸水量の1段階以上の悪化（少量：肺野の1/4までの貯留、中等量：肺野の1/3までの貯留、大量：肺野の1/2までの貯留）          (2) 1ヵ月以内に体重が5kg以上増加した場合</p>																
<p>主な評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・24週後の血清VEGF減少率（【ランダム化比較試験期】主要評価項目）</li> <li>・徒手筋力試験の合計スコア（【ランダム化比較試験期】副次評価項目）</li> <li>・血清VEGF値のベースラインに対する減少率及び経時推移（【長期オープン試験期】副次評価項目）</li> <li>・有害事象の発現率（【ランダム化比較試験期】副次評価項目、【長期オープン試験期】主要評価項目）</li> </ul>																
<p>結果</p>	<p>・24週後の血清VEGF減少率（ランダム化比較試験期）          本剤群の血清VEGF減少率はプラセボ群と比較して有意に高く、本剤によるデキサメタゾンへの上乗せ効果が認められた。          表：投与24週後の血清VEGF減少率（FAS<sup>a)</sup>/PPS<sup>b)</sup>、LOCF<sup>c)</sup>）</p> <table border="1" data-bbox="539 1608 1315 1756"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th rowspan="2">ベースラインからの減少率</th> <th colspan="2">群間差</th> </tr> <tr> <th>95%信頼区間</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>13</td> <td>0.388±0.135</td> <td>0.409</td> <td rowspan="2">0.040</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>11</td> <td>-0.021±0.149</td> <td>(0.020-0.799)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">最小二乗平均値±標準誤差</p> <p>a) Full analysis set、b) Per protocol set、c) Last observation carried forward（中止例及び長期試験期への早期移行例の欠測値は、中止時/早期移行時の直前の規定ピジットでの測定値で補完）</p>	投与群	例数	ベースラインからの減少率	群間差		95%信頼区間	p値	本剤群	13	0.388±0.135	0.409	0.040	プラセボ群	11	-0.021±0.149	(0.020-0.799)
投与群	例数				ベースラインからの減少率	群間差											
		95%信頼区間	p値														
本剤群	13	0.388±0.135	0.409	0.040													
プラセボ群	11	-0.021±0.149	(0.020-0.799)														

結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・徒手筋力試験の合計スコア（ランダム化比較試験期）本剤群に改善が認められた。</li> <li>・血清VEGF値のベースラインに対する減少率及び経時推移（長期オープン試験期） 血清VEGF減少率（平均値±標準偏差 [95%信頼区間]（例数））はサイクル1終了時が<math>0.0441 \pm 0.27362</math> [-0.08044, 0.16866]（21例）で、サイクル4終了時は<math>0.0635 \pm 0.48305</math> [-0.16934, 0.29631]（19例）、サイクル8終了時は<math>0.2848 \pm 0.36547</math> [0.07375, 0.49578]（14例）と減少率は上昇した。その後も減少率は維持し、終了時の減少率は<math>0.2782 \pm 0.40101</math> [0.04666, 0.50974]（14例）であり、長期投与による血清VEGF値の改善が確認された。</li> <li>・有害事象の発現率（ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期） ランダム化比較試験期および長期試験期を通じて本剤を投与された25例中23例（92.0%）において副作用が認められ、主な副作用は便秘（60.0%）、洞性徐脈（44.0%）、末梢性感覚ニューロパチー（20.0%）であった。臨床検査値の異常変動は10例（40.0%）に認められた。洞性徐脈は100mg隔日投与（25例）で5例（20.0%）、100mg連日投与（24例）で2例（8.3%）、200mg連日投与（24例）で4例（16.7%）認められた。また、心不全が200mg連日投与で1例（4.2%）、プリンツメタル狭心症、失神、洞停止が300mg連日投与（7例）で各1例（14.3%）認められた。そのうち重篤な事象は200mgの心不全1例、300mgのプリンツメタル狭心症、洞停止の各1例であった。</li> </ul>
----	---

b) 自己末梢血幹細胞移植療法の適応を有するクロウ・深瀬（POEMS）症候群患者に対する臨床試験（第Ⅱ相試験）（JPOST-13）<sup>13)</sup>

目的・対象	自己末梢血幹細胞移植療法の適応を有するクロウ・深瀬（POEMS）症候群に対する末梢血幹細胞移植療法の前治療としてのサレドカプセルの安全性と有効性を明らかにする。
試験デザイン	オープン試験（単群）
評価症例数	10例
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 少なくとも以下の診断基準のProbable以上を満たすクロウ・深瀬（POEMS）症候群患者。  Definite：大基準を3項目とも満たしかつ小基準を1項目以上満たす者。  Probable：大基準のうち末梢神経障害（多発ニューロパチー）と血清VEGF上昇を満たしかつ小基準を1項目以上満たす者。  Possible：大基準のうち末梢神経障害（多発ニューロパチー）を満たしかつ小基準を2項目以上満たす者。  大基準：多発ニューロパチー（必須項目）、血清VEGF上昇（1000 pg/mL以上）、M蛋白（血液M蛋白陽性）  小基準：骨硬化性病変、キャッスルマン病、臓器腫大、浮腫、胸水、腹水、心嚢水、内分泌異常（副腎、甲状腺、下垂体、性腺、副甲状腺、膵臓機能）、皮膚異常（色素沈着、剛毛、血管腫、チアノーゼ、爪床蒼白）、乳頭浮腫、血小板增多  *ただし、甲状腺機能異常、膵臓機能異常については有病率が高いため単独の異常では小基準の1項目として採用しない。</li> <li>2) 同意時の年齢が20歳以上及び末梢血幹細胞移植時に65歳以下の者。</li> <li>3) 心電図検査・24時間心電図モニターで、臨床的に問題となる異常所見がない者かつ重症で医学的に重大又は内科的治療を要する高度の徐脈のない患者。</li> </ol>

<p>主な除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 同意取得前24週以内に、サリドマイド、メルファラン、ボルテゾミブ又はレナリドミドを投与された患者。</li> <li>2) 同意取得前12週以内にベバシズマブを投与された患者。</li> <li>3) 同意取得前4週以内に中等量を超えるステロイド（プレドニゾロンで10 mg/日換算）の全身投与を受けた患者。</li> <li>4) 重篤な合併症（心不全、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、コントロール不良な糖尿病など）を有する患者。</li> <li>5) 多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症を含む他の悪性腫瘍を合併する患者。</li> <li>6) 治験薬の投与開始前12週以内に他の治験薬の投与を受けた患者。</li> <li>7) 治験薬投与開始前4週以内に併用禁止薬（ただしβ遮断薬は除く）の投与又は併用禁止療法を行った患者。</li> </ol>						
<p>試験方法</p>	<p>投与期間は、24週（4週/1サイクルを6サイクル）とした*<sup>1</sup>。1サイクル目の1週目はサレドカプセル100mgを就寝前に隔日内服投与し、増量基準*<sup>2</sup>に従い2週目以降は100mg/日、3週目以降は200mg/日に増量し、投与した。原疾患の亜急性増悪時*<sup>3</sup>は最大300mg/日まで増量可能とした。併用薬のデキサメタゾン<sup>®</sup>は、20mg/日を1サイクル中8日間（2-5日、16-19日）に朝食後内服投与した（16-19日投与は1-2サイクルのみ実施）。</p> <p>*<sup>1</sup> 治験薬投与開始時は入院とし、原則3週間以上入院とする。  *<sup>2</sup> 増量基準：Grade 3（CTCAE V.4.0）以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象が確認されなければ次週より増量する。ただし、各用量での投与期間は最低でも7日以上とし、28日以内に増量を終了する。  *<sup>3</sup> 亜急性増悪：原疾患の亜急性増悪：臨床症状の悪化時に必要に応じて検査を実施し、下記のいずれかが認められ、かつ治験責任医師又は治験分担医師が亜急性増悪と判断した場合。  (1) 投与開始時の検査と比較してONLSでtotal scoreの2以上の悪化又は胸水量の1段階以上の悪化（少量：肺野の1/4までの貯留、中等量：肺野の1/3までの貯留、大量：肺野の1/2までの貯留）  (2) 1ヵ月以内に体重が5kg以上増加した場合</p>						
<p>主な評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象の発現率（主要評価項目）</li> <li>・幹細胞採取率（主要評価項目）</li> <li>・24週後の血清VEGF減少率（副次評価項目）</li> </ul>						
<p>結果</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象の発現率  本剤を投与された10例中10例（100%）において副作用が認められ、主な副作用は便秘（90.0%）、洞性徐脈（50.0%）であった。臨床検査値の異常変動は2例（20.0%）に認められた。洞性徐脈は100mg隔日投与（10例）で2例（20.0%）、100mg連日投与（10例）で2例（20.0%）、200mg連日投与（9例）で1例（11.1%）認められた。</li> <li>・幹細胞採取率  10例中7例（70%）の症例から、目標数であるCD34陽性細胞数<math>2.0 \times 10^6</math>/kg以上の幹細胞が採取可能であった。目標を達成できなかった3例の内訳は、目標量を満たさなかった、原疾患の改善に伴う自己末梢血幹細胞移植中止による未採取、および有害事象が発現し治験中止となったことによる未採取がそれぞれ1例であった。  表：幹細胞採取率（SAF）</li> </ul> <table border="1" data-bbox="539 1809 874 1917"> <thead> <tr> <th>達成／非達成</th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>達成</td> <td>7 (70%)</td> </tr> <tr> <td>非達成</td> <td>3 (70%)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>・24週後の血清VEGF減少率  10例における24週後の血清VEGF減少率は<math>0.69 \pm 0.33</math>（平均値±標準偏差）、中央値は0.85（範囲：0.0-1.0）であり、血清VEGF値の改善が認められた。</li> </ul>	達成／非達成	n (%)	達成	7 (70%)	非達成	3 (70%)
達成／非達成	n (%)						
達成	7 (70%)						
非達成	3 (70%)						

#### (4) 検証的試験

＜再発又は難治性の多発性骨髄腫＞

該当資料なし

＜らい性結節性紅斑＞

該当資料なし

＜クロウ・深瀬（POEMS）症候群＞

該当資料なし

#### (5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜クロウ・深瀬（POEMS）症候群＞

実施試験：

a) 特定使用成績調査（実施中）

特定使用成績調査（クロウ・深瀬（POEMS）症候群：長期使用）	
目的	クロウ・深瀬（POEMS）症候群患者を対象に、本剤を長期投与した際の安全性及び有効性について把握する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤による治療を開始したクロウ・深瀬（POEMS）症候群患者
実施期間	2021年2月～2027年2月（6年間）
登録期間	2021年2月～2023年2月（2年間）
予定症例数	登録期間中の全例
調査期間（観察期間）	3年間
主な調査項目	患者背景（投与開始時年齢、身長、体重、Performance Status、心電図異常の有無、末梢性ニューロパチーの有無等）、本剤の使用状況、中止・脱落、有害事象、血清VEGF（血管内皮増殖因子）、生存の状況、増悪の有無

b) 使用成績比較調査（実施中）

使用成績比較調査（クロウ・深瀬（POEMS）症候群）	
目的	クロウ・深瀬（POEMS）症候群患者を対象に、本剤又は他のサリドマイド製剤を投与した患者を曝露群、本剤又は他のサリドマイド製剤が未投与の患者を対照群としたコホート内ケースコントロール研究により不整脈のリスク因子を探索する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	調査対象施設における、承認取得日時点の全クロウ・深瀬（POEMS）症候群患者（先行するJPOST_NCC研究*に組み入れられた患者は原則除く） *クロウ・深瀬（POEMS）症候群に対する不整脈を発生するリスク因子探索のためのコホート内ケースコントロール研究

実施期間	2021年2月～2024年2月（3年間）
登録期間	2021年2月～2023年2月（2年間）
予定症例数	調査対象患者の全例
調査期間（観察期間）	承認取得日より52週間（レトロスペクティブも可能）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（年齢、身長、体重、Performance Status、既往歴等）</li> <li>・POEMS 症候群の治療（本剤の使用又はその他の治療）</li> <li>・合併症（高血圧、脂質異常症、糖尿病、高尿酸血症、甲状腺機能低下症、冠攣縮、虚血性心疾患、洞性徐脈、起立性低血圧、胸痛、動悸、失神、その他の心疾患（疾患名））</li> <li>・亜急性増悪</li> <li>・併用薬</li> <li>・不整脈イベント及び有害事象</li> </ul>

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

<再発又は難治性の多発性骨髄腫>

承認条件：

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施し、定期的に、その結果を公表すること。

実施試験：

a) 使用成績調査（全例調査）（終了）

使用成績調査（全例調査）	
目的	本剤（サレドカプセル25を除く）の短期使用に関する有効性、安全性の検討及び重篤な副作用を把握する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤にてサリドマイド治療を開始する患者。ただし、本剤投与前4週間以内に個人輸入等にてサリドマイド製剤により治療されている患者*を除く。
実施期間	平成21年2月～平成23年10月
目標症例数	200例又は販売開始後1年間に投与開始された症例
観察期間	16週間
実施施設数	331施設
収集症例数	1,549例**
安全性解析対象症例数	1,548例
有効性解析対象症例数	1,107例
備考	<p>*これらの患者については、特定使用成績調査（製剤切り換え時の調査）で検討</p> <p>**1例は本剤未投与</p>
結果	<p>安全性：</p> <p>本調査における副作用発現割合は58.9%（912/1,548例）であった（承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合は100%（37/37例））。発現した主な副作用（発現割合2%以上）を表に示すが、承認時までの臨床試験と同様な傾向であった。なお、本調査において、本剤との因果関係が否定できない死亡例は11例（肺炎4例、心不全2例、汎血球減少症、急性呼吸不全、うっ血性心不全、脳梗塞、肺塞栓症及び呼吸不全各1例（重複あり））であった。</p>

副作用名	発現例数(発現割合%)
便秘	219 (14.1)
傾眠	112 (7.2)
感覚鈍麻	110 (7.1)
白血球数減少	105 (6.8)
発疹	105 (6.8)
浮動性めまい	99 (6.4)
末梢性ニューロパチー	87 (5.6)
血小板数減少	72 (4.7)
C-反応性蛋白増加	65 (4.2)
好中球数減少	51 (3.3)
倦怠感	48 (3.1)
貧血	45 (2.9)
振戦	42 (2.7)
末梢性感覚ニューロパチー	39 (2.5)
悪心	33 (2.1)

MedDRA/J version (21.1)

有効性：

有効性は、寛解度（CR：完全寛解、PR：部分寛解、MR：軽度寛解、NC：不変、PD：病状進行）を使用して評価し、「CR」、「PR」、「MR」の症例を有効例、「NC」、「PD」、「評価不能」の症例を無効例とした。なお、寛解度は病型ごとに下記に示す基準を用いて評価した。

#### 寛解度の基準

##### 【血清M蛋白分泌型】

1. CR：血清M蛋白が消失又は免疫固定法の結果が陰性
2. PR：血清M蛋白量の減少率が50%以上
3. MR：血清M蛋白量の減少率が25%以上、50%未満
4. NC：血清M蛋白量の減少率又は増加率が25%未満
5. PD：血清M蛋白量の増加率が25%以上

##### 【BJP型】

1. CR：尿中Bence Jones (BJ) 蛋白が消失又は免疫固定法の結果が陰性
2. PR：1日尿中BJ蛋白量の減少率が50%以上
3. MR：1日尿中BJ蛋白量の減少率が25%以上、50%未満
4. NC：1日尿中BJ蛋白量の減少率又は増加率が25%未満
5. PD：1日尿中BJ蛋白量の増加率が25%以上

##### 【非分泌型】

1. CR：骨髄穿刺で骨髄中形質細胞が5%以下
2. PR：骨髄穿刺で骨髄中形質細胞の減少率が50%以上
3. MR：骨髄穿刺で骨髄中形質細胞の減少率が25%以上、50%未満
4. NC：CR、PR、MR、PDのいずれにも該当しない場合
5. PD：骨髄穿刺で骨髄中形質細胞の増加率が25%以上かつ細胞数が10%以上の増加

有効性の結果は、最終評価時の寛解度を最終寛解度、最良評価時（最も奏効していた時点）での寛解度を最良寛解度とし、それぞれ有効率を求めた。その結果、本調査における最終寛解度の有効率は38.5%（426/1,107例）、最良寛解度の有効率は45.8%（507/1,107例）であった。

結果

b) 使用成績調査2（終了）

使用成績調査2																																							
目的	サリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）第3版への改訂により本剤が納入可能となった施設*を対象とし、本剤の有効性、安全性の検討及び重篤な副作用の発現状況を調査する。																																						
調査方法	連続調査方式																																						
対象患者	本剤にてサリドマイド治療を開始する患者																																						
実施期間	平成22年10月～平成29年4月																																						
目標症例数	100例																																						
観察期間	16週間																																						
実施施設数	61施設																																						
収集症例数	129例																																						
安全性解析対象症例数	129例																																						
有効性解析対象症例数	75例																																						
備考	<p>*従前は、「日本血液学会研修施設」のみに本剤の納入が可能であった。なお、サリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）第3版における医療機関の要件は以下のとおり。</p> <p>本剤を使用する医療機関は、以下の全てを満たすものとする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本剤投与に関して、緊急時に十分対応できる設備を有する医療機関</li> <li>2) 本剤を院内にて調剤することが可能である医療機関</li> </ol>																																						
結果	<p>安全性： 本調査における副作用発現割合は55.0%（71/129例）であり、主な副作用（発現割合2%以上）は表のとおりであった。なお、本調査において、本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用名</th> <th>発現例数（発現割合%）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>便秘</td><td>15（11.6）</td></tr> <tr><td>傾眠</td><td>11（8.5）</td></tr> <tr><td>発疹</td><td>7（5.4）</td></tr> <tr><td>貧血</td><td>6（4.7）</td></tr> <tr><td>末梢性感覚ニューロパチー</td><td>6（4.7）</td></tr> <tr><td>血小板数減少</td><td>6（4.7）</td></tr> <tr><td>浮動性めまい</td><td>5（3.9）</td></tr> <tr><td>末梢性ニューロパチー</td><td>5（3.9）</td></tr> <tr><td>振戦</td><td>5（3.9）</td></tr> <tr><td>悪心</td><td>5（3.9）</td></tr> <tr><td>倦怠感</td><td>5（3.9）</td></tr> <tr><td>血中クレアチニン増加</td><td>4（3.1）</td></tr> <tr><td>C-反応性蛋白増加</td><td>4（3.1）</td></tr> <tr><td>肺炎</td><td>3（2.3）</td></tr> <tr><td>感覚鈍麻</td><td>3（2.3）</td></tr> <tr><td>薬疹</td><td>3（2.3）</td></tr> <tr><td>リンパ球数減少</td><td>3（2.3）</td></tr> <tr><td>白血球数減少</td><td>3（2.3）</td></tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">MedDRA/J version（21.1）</p> <p>有効性： 有効性は、使用成績調査（全例調査）と同様に評価した。その結果、本調査における最終寛解度の有効率は41.3%（31/75例）、最良寛解度の有効率は48.0%（36/75例）であった。</p>	副作用名	発現例数（発現割合%）	便秘	15（11.6）	傾眠	11（8.5）	発疹	7（5.4）	貧血	6（4.7）	末梢性感覚ニューロパチー	6（4.7）	血小板数減少	6（4.7）	浮動性めまい	5（3.9）	末梢性ニューロパチー	5（3.9）	振戦	5（3.9）	悪心	5（3.9）	倦怠感	5（3.9）	血中クレアチニン増加	4（3.1）	C-反応性蛋白増加	4（3.1）	肺炎	3（2.3）	感覚鈍麻	3（2.3）	薬疹	3（2.3）	リンパ球数減少	3（2.3）	白血球数減少	3（2.3）
副作用名	発現例数（発現割合%）																																						
便秘	15（11.6）																																						
傾眠	11（8.5）																																						
発疹	7（5.4）																																						
貧血	6（4.7）																																						
末梢性感覚ニューロパチー	6（4.7）																																						
血小板数減少	6（4.7）																																						
浮動性めまい	5（3.9）																																						
末梢性ニューロパチー	5（3.9）																																						
振戦	5（3.9）																																						
悪心	5（3.9）																																						
倦怠感	5（3.9）																																						
血中クレアチニン増加	4（3.1）																																						
C-反応性蛋白増加	4（3.1）																																						
肺炎	3（2.3）																																						
感覚鈍麻	3（2.3）																																						
薬疹	3（2.3）																																						
リンパ球数減少	3（2.3）																																						
白血球数減少	3（2.3）																																						

c) 特定使用成績調査（長期投与に関する調査）（終了）

特定使用成績調査（長期投与に関する調査）																																							
目的	本剤の長期使用に関する有効性、安全性の検討及び重篤な副作用を把握する。																																						
調査方法	使用成績調査（全例調査）終了症例を対象																																						
対象患者	本剤の使用成績調査（全例調査）にて16週間の調査を終了し、引き続き本剤の投与を継続する患者																																						
実施期間	平成21年6月～平成27年6月																																						
目標症例数	100例																																						
観察期間	本剤の投与開始から260週間〔使用成績調査（全例調査）の観察期間16週間を含む〕																																						
実施施設数	210施設																																						
収集症例数	557例																																						
安全性解析対象症例数	557例																																						
有効性解析対象症例数	449例																																						
結果	<p>安全性：</p> <p>本調査における副作用発現割合は76.8%（428/557例）であった。発現した主な副作用（発現割合3%以上）を表に示すが、使用成績調査（全例調査）と同様な傾向であり、本剤の長期使用に特段の問題は認められなかった。なお、本調査において、本剤との因果関係が否定できない死亡例は7例（急性リンパ性白血病、狭心症、結腸癌、播種性血管内凝固/肺塞栓症、直腸穿孔、腎不全、突然死各1例）であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用名</th> <th>発現例数（発現割合%）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>便秘</td><td>137（24.6）</td></tr> <tr><td>感覚鈍麻</td><td>94（16.9）</td></tr> <tr><td>末梢性ニューロパチー</td><td>81（14.5）</td></tr> <tr><td>白血球数減少</td><td>64（11.5）</td></tr> <tr><td>浮動性めまい</td><td>61（11.0）</td></tr> <tr><td>傾眠</td><td>58（10.4）</td></tr> <tr><td>末梢性感覚ニューロパチー</td><td>43（7.7）</td></tr> <tr><td>血小板数減少</td><td>39（7.0）</td></tr> <tr><td>発疹</td><td>37（6.6）</td></tr> <tr><td>C-反応性蛋白増加</td><td>32（5.7）</td></tr> <tr><td>振戦</td><td>27（4.8）</td></tr> <tr><td>貧血</td><td>26（4.7）</td></tr> <tr><td>末梢性運動ニューロパチー</td><td>26（4.7）</td></tr> <tr><td>好中球数減少</td><td>24（4.3）</td></tr> <tr><td>肺炎</td><td>21（3.8）</td></tr> <tr><td>血中アルカリホスファターゼ増加</td><td>19（3.4）</td></tr> <tr><td>浮腫</td><td>17（3.1）</td></tr> <tr><td>血中クレアチニン増加</td><td>17（3.1）</td></tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">MedDRA/J version（21.1）</p> <p>有効性：</p> <p>有効性は、最良寛解度を使用成績調査（全例調査）と同様に評価した。その結果、本調査における最良寛解度の有効率は75.1%（337/449例）であった。</p>	副作用名	発現例数（発現割合%）	便秘	137（24.6）	感覚鈍麻	94（16.9）	末梢性ニューロパチー	81（14.5）	白血球数減少	64（11.5）	浮動性めまい	61（11.0）	傾眠	58（10.4）	末梢性感覚ニューロパチー	43（7.7）	血小板数減少	39（7.0）	発疹	37（6.6）	C-反応性蛋白増加	32（5.7）	振戦	27（4.8）	貧血	26（4.7）	末梢性運動ニューロパチー	26（4.7）	好中球数減少	24（4.3）	肺炎	21（3.8）	血中アルカリホスファターゼ増加	19（3.4）	浮腫	17（3.1）	血中クレアチニン増加	17（3.1）
副作用名	発現例数（発現割合%）																																						
便秘	137（24.6）																																						
感覚鈍麻	94（16.9）																																						
末梢性ニューロパチー	81（14.5）																																						
白血球数減少	64（11.5）																																						
浮動性めまい	61（11.0）																																						
傾眠	58（10.4）																																						
末梢性感覚ニューロパチー	43（7.7）																																						
血小板数減少	39（7.0）																																						
発疹	37（6.6）																																						
C-反応性蛋白増加	32（5.7）																																						
振戦	27（4.8）																																						
貧血	26（4.7）																																						
末梢性運動ニューロパチー	26（4.7）																																						
好中球数減少	24（4.3）																																						
肺炎	21（3.8）																																						
血中アルカリホスファターゼ増加	19（3.4）																																						
浮腫	17（3.1）																																						
血中クレアチニン増加	17（3.1）																																						



d) 特定使用成績調査（製剤切り換え時の調査）（終了）

特定使用成績調査（製剤切り換え時の調査）	
目的	海外から輸入されているサリドマイド製剤等から本剤（サレドカプセル25を除く）に切り換えた場合の有効性及び安全性を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	多発性骨髄腫治療のために海外からサリドマイド製剤を個人輸入し服用する等しており、本剤に切り換えて治療を開始（海外のサリドマイド製剤等での治療が本剤投与前4週間以内に終了している場合とする）する患者
実施期間	平成21年2月～平成23年10月
目標症例数	700例
観察期間	4週間
実施施設数	214施設
収集症例数	710例
安全性解析対象症例数	710例
有効性解析対象症例数	425例
結果	<p>安全性： 本調査における副作用発現割合は23.7%（168/710例）であり、主な副作用（発現割合2%以上）は、便秘3.9%（28例）、感覚鈍麻2.8%（20例）、白血球数減少2.0%（14例）で、特段の問題は認められなかった。なお、本調査において、本剤との因果関係が否定できない死亡例は1例（死亡）であった。</p> <p>有効性： 有効性は、最終寛解度を使用成績調査（全例調査）と同様に評価した。本調査は同一成分の製剤から本剤（サレドカプセル25を除く）に切り換えた症例を対象としている調査であり、「NC」は切り換え前の製剤の有効性が維持されているものとして有効例とした（ただし、切り換え前の製剤の投与期間が1か月以下の症例については、切り換え前の製剤の有効性が確認されていない可能性があるため、「NC」は無効例とした）。その結果、本調査における最終寛解度の有効率は91.3%（388/425例）であった。</p>

<らい性結節性紅斑>

承認条件：

国内のらい性結節性紅斑患者での投与症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。

実施試験：

a) 使用成績調査（実施中）

使用成績調査（らい性結節性紅斑（ENL））	
目的	らい性結節性紅斑の患者を対象として、本剤の有効性、安全性の把握、検討を目的とする。
調査方法	全例調査方式
対象患者	らい性結節性紅斑の患者で、本剤による治療を行う患者

実施期間	2012年5月～2022年5月（10年間）
目標症例数	再審査期間中の全症例
調査期間（観察期間）	(1) 2019年11月までに登録した患者：128週間とする。 なお、本剤の投与期間が128週間に満たない症例についても、可能な限り投与開始128週後まで調査する。 (2) 2019年12月以降に登録した患者：再審査期間終了までとする。なお、本剤の投与期間が再審査期間終了までに満たない症例についても、可能な限り再審査期間終了まで調査する。

## (7) その他

### a) 製造販売後臨床試験（継続試験）（終了）

治療抵抗性多発性骨髄腫に対する国内第Ⅱ相試験（短期試験）の継続試験	
目的	FPF300の長期投与における有効性、安全性を検討する。
試験デザイン	先行試験の国内第Ⅱ相試験（短期試験、多施設共同オープン試験）の継続試験
対象患者	国内第Ⅱ相試験（短期試験）において、完全寛解（CR）、部分寛解（PR）、軽度寛解（MR）、不変（NC）と判定され、本剤の継続投与の同意が得られた患者
実施期間	平成17年12月～平成21年3月（製造販売後臨床試験前の治験期間を含む）
用法・用量	白血球減少による用量の制限がない限り、先行試験である国内第Ⅱ相試験（短期試験）の最終投与量で維持するが、必要に応じて、400mgを最大用量として増量してもよい。ただし、副作用などのために用量を維持することが困難な場合には、より低用量で維持してもよい。
観察期間	国内第Ⅱ相試験（短期試験）の投与開始から100週間又は販売開始のいずれか遅い方まで
予定症例数	30例
評価項目	有効性：寛解度 安全性：有害事象等
投与症例数	20例（完遂症例：9例、中止・脱落症例：11例*）
安全性解析対象症例数	20例
有効性解析対象症例数	20例
備考	*中止・脱落理由：症状悪化（4例）、副作用（2例）、患者の意思（1例）、疾患進行による死亡（1例）、担当医師判断等（3例）
結果	安全性： 国内第Ⅱ相試験（短期試験）期間～製造販売後臨床試験（以下、「本試験」）期間において、本試験に移行した20例すべてに有害事象が認められ、重篤な有害事象は8例13件であった。FPF300との因果関係が否定できない有害事象（副作用）も20例全例に認められ、うち、重篤な副作用は1例（ネフローゼ症候群、転帰：軽快）であった。国内第Ⅱ相試験（短期試験）及び本試験における主な副作用（10例以上）を表に示すが、これらの副作用はいずれも既知の副作用であり、FPF300の長期投与時の安全性に特段の問題は認められなかった。

結果	国内第Ⅱ相試験 (短期試験、16週間)		本試験 (16週後以降)	
	副作用名	発現例数 (発現割合%)	副作用名	発現例数 (発現割合%)
	便秘	16 (80.0)	感覚鈍麻	14 (70.0)
	好中球数減少	14 (70.0)	便秘	13 (65.0)
	口内乾燥	12 (60.0)	好中球数減少	12 (60.0)
	傾眠	11 (55.0)	傾眠	12 (60.0)
			C-反応性蛋白増加	12 (60.0)
			$\alpha_1$ グロブリン増加	11 (55.0)
			尿中蛋白陽性	11 (55.0)
			好塩基球数増加	10 (50.0)
		MedDRA/J version (12.0)		
	<p>有効性：  有効性の評価は、国内第Ⅱ相試験（短期試験）で使用した寛解度を用いて評価し、「CR」、「PR」、「MR」の症例を有効例として有効率を算出した。本試験で用いた寛解度の基準を下記に示す。本試験移行例20例における有効率は45.0%（9/20例）、本試験投与完遂例における有効率は66.7%（6/9例）であった。</p>			
	寛解度の基準			
	<p>CR：血清中M蛋白あるいは尿中BJ蛋白を含むM蛋白の消失をみとめる。  PR：血清中M蛋白あるいは尿中BJ蛋白の減少（治療前値の50%以上）をみとめる。  MR：血清中M蛋白あるいは尿中BJ蛋白の減少（治療前値の25%以上）をみとめる。  NC：M蛋白の減少又は増加が治療前値の25%未満、なおかつ骨髄腫に直接関連する新たな症状（骨病変、形質細胞腫、腎障害、貧血、高カルシウム血症、白血化）の出現はない。  PD：M蛋白の25%以上の上昇を認める。あるいはM蛋白の減少又は増加が治療前値の25%未満であるが、骨髄腫に直接関連する新たな症状（骨病変、形質細胞腫、腎障害、貧血、高カルシウム血症、白血化）の出現をみとめる。  判定不能</p>			

- b) 製造販売後臨床試験（薬物動態試験：単回投与）（終了）  
「Ⅶ.1. (2) 1) 単回投与」の項（P47）参照。
- c) 製造販売後臨床試験（薬物動態試験：反復投与）（終了）  
「Ⅶ.1. (2) 2) 反復投与」の項（P47）参照。
- d) 製造販売後臨床試験（薬物動態試験：食事の影響）（終了）  
「Ⅶ.1. (4) 1) 食事の影響」の項（P48）参照。

## 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

免疫調節薬

一般名：Lenalidomide、Pomalidomide

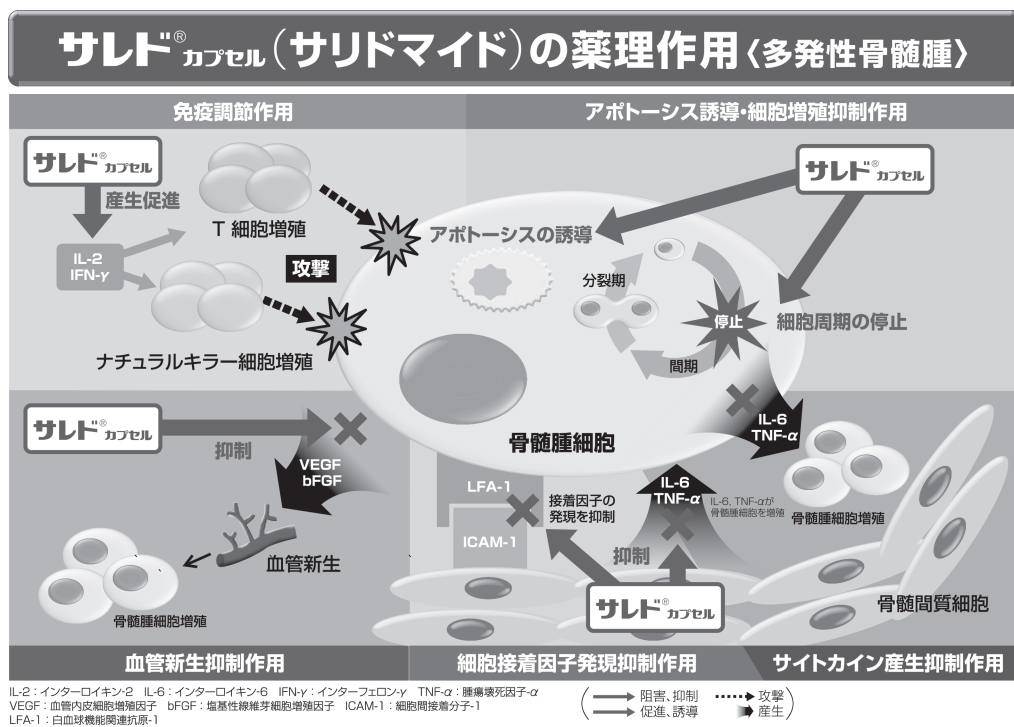
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

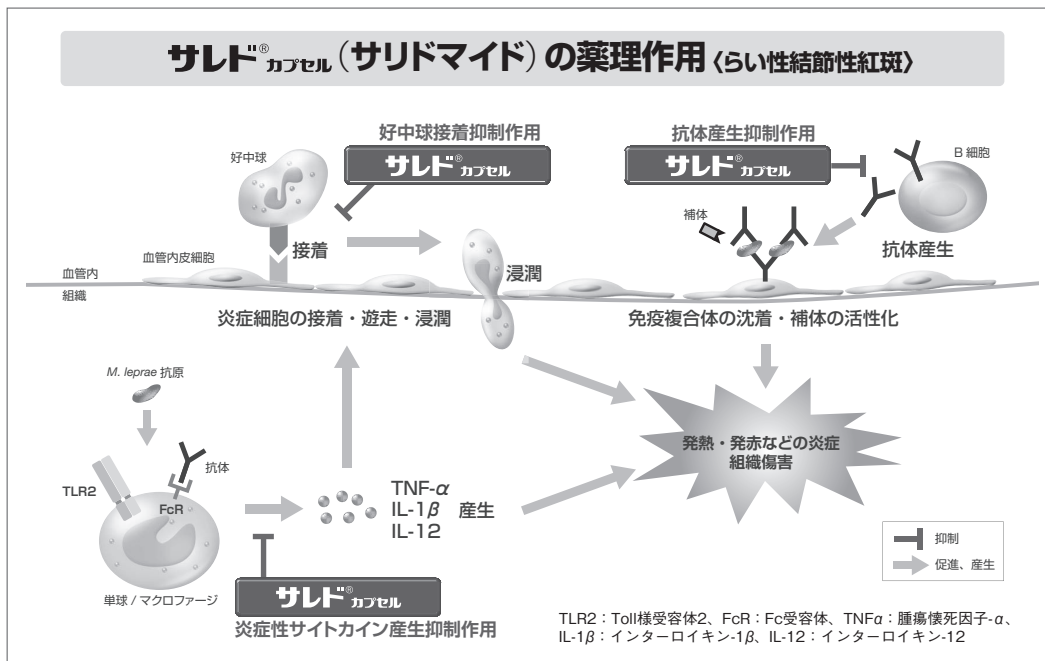
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

サリドマイドの作用機序は完全には解明されていないが、in vivoとin vitro試験に基づき、多発性骨髄腫においては、血管新生抑制、サイトカイン産生抑制、細胞接着因子発現抑制、免疫調節、アポトーシス誘導及び細胞増殖抑制作用が、らい性結節性紅斑においては、炎症性サイトカイン産生抑制、接着因子発現抑制、好中球の接着抑制、免疫調節、抗体産生抑制からなる薬理作用が報告されている。クロー・深瀬（POEMS）症候群においては、本症候群の病因が明らかではなく、モデル動物や実験系も確立していない。そのため、本症候群におけるサリドマイドの作用機序は明らかではないが、上記のような薬理作用が総合的に働き効果を発揮すると考えられる。

サリドマイドの多発性骨髄腫に対する薬理作用<sup>14-23)</sup>





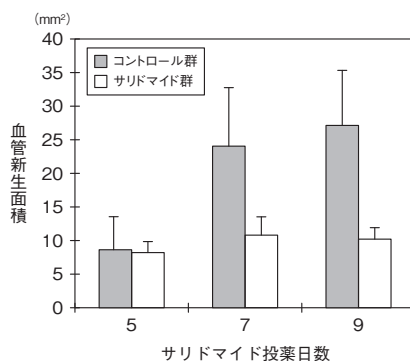
## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### <多発性骨髄腫>

#### 1) 血管新生抑制作用 (*in vivo*)

##### a) 血管新生促進因子誘導性の血管新生に対する抑制作用

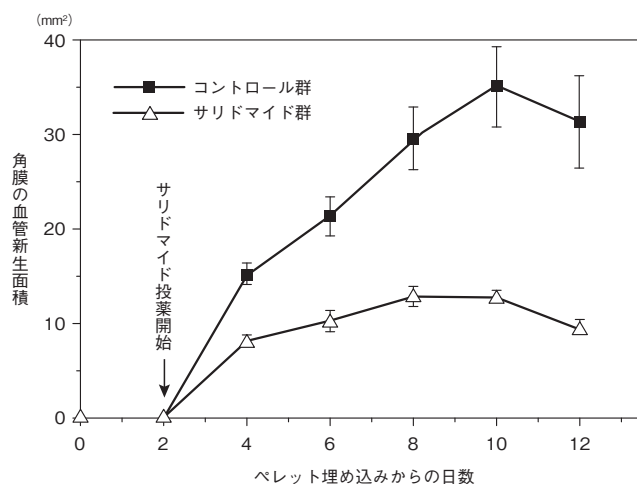
ヒト組み換え血管内皮増殖因子 (VEGF) (500ng) 含有ペレットをウサギ角膜実質内に埋め込み、処置当日からサリドマイド (200mg/kgを1日2回、コントロール群には溶媒) を経口投与したところ、7日後及び9日後において、サリドマイドはVEGF誘導性の血管新生をそれぞれ55%及び62%抑制した (それぞれ $P < 0.0001$ )<sup>14)</sup>。



図：サリドマイドのVEGF誘導性血管新生抑制作用

(n=7, unpaired Student's t-test) (引用文献14)、Fig. 1改編)

また、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) (650ng) 含有ペレットをウサギ角膜実質内に埋め込み、2日後からサリドマイド (200mg/kg/日、コントロール群には溶媒) を経口投与したところ、コントロール群と比較してサリドマイド投与群では、ペレット処置4日後から12日後までのいずれの時点においてもbFGF誘導性の血管新生を抑制した ( $P < 0.005$ )<sup>15)</sup>。



図：サリドマイドのbFGF誘導性血管新生抑制作用  
(n = 10 (眼球数)、平均値 ± 標準誤差；one way ANOVA with ranked data)  
(引用文献15)、Fig. 2改編)

b) 血管新生促進因子産生に対する抑制作用 (*in vitro*)<sup>16)</sup>

多発性骨髄腫患者から末梢血単核細胞及び骨髄単核細胞を単離し、サリドマイド (10µg/mL) で72時間処置後、培養上清中の各因子の濃度を検討した。末梢血単核細胞において、サリドマイド添加群では非添加群と比べてTNF- $\alpha$ 、HGF、IL-6、IL-6R、bFGF及びVEGFが有意に減少した。また、骨髄単核細胞では、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-6R、bFGF及びVEGFは減少する傾向を認め、HGFは有意に減少した。

表：末梢血単核細胞及び骨髄単核細胞培養上清中のサイトカイン濃度 (pg/mL) に対するサリドマイドの作用 (注；本文中に統計手法の記載なし) (引用文献16)、Table 2改編)

		末梢血単核細胞	骨髄単核細胞
TNF- $\alpha$	サリドマイドなし	43.0 ± 36.3	31.5 ± 16.9
	サリドマイド添加	32.5 ± 17.9*	25.8 ± 6.3
HGF	サリドマイドなし	96.9 ± 127.6	203.8 ± 304.0
	サリドマイド添加	33.6 ± 34.3***	131.9 ± 190.6**
IL-6	サリドマイドなし	404.0 ± 244.3	712.3 ± 506.7
	サリドマイド添加	329.8 ± 116.4**	703.5 ± 634.7
IL-6R	サリドマイドなし	279.9 ± 267.9	193.5 ± 180.0
	サリドマイド添加	248.9 ± 239.6*	165.6 ± 134.5
bFGF	サリドマイドなし	2.6 ± 1.4	11.4 ± 19.2
	サリドマイド添加	2.2 ± 1.2**	9.1 ± 16.1
VEGF	サリドマイドなし	95.7 ± 161.5	48.7 ± 35.4
	サリドマイド添加	67.4 ± 97.3*	39.1 ± 20.1

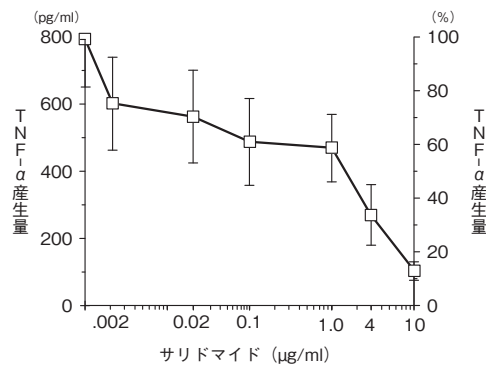
\*p<0.05、\*\*p<0.01、\*\*\*p<0.005

2) サイトカイン産生抑制作用

a) TNF- $\alpha$ 産生抑制作用 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

健康人末梢血単核細胞から得た単球にサリドマイド (0.002-10µg/mL) 及びリポ多糖

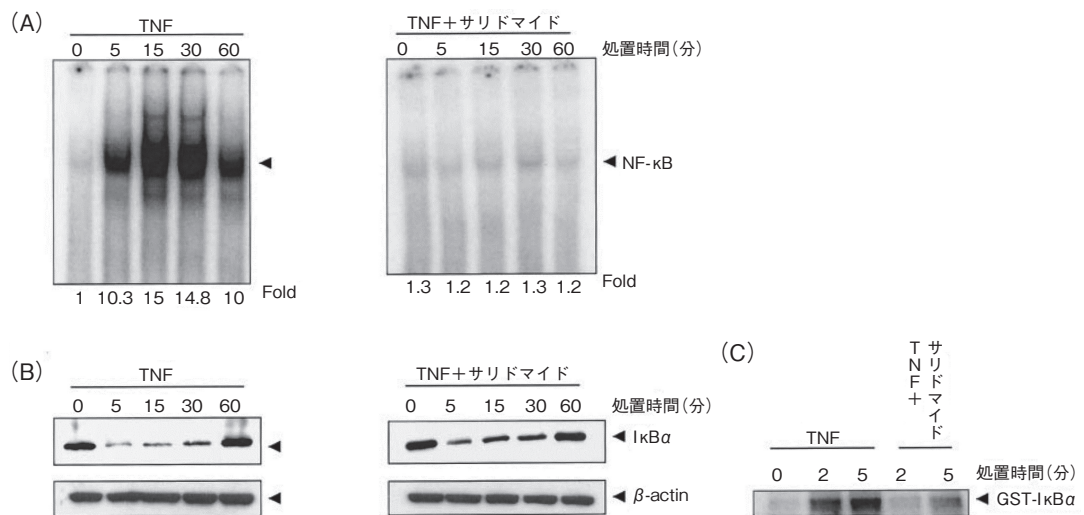
(LPS) (1 $\mu$ g/mL) 処置後18-20時間インキュベーションし、培養上清中のTNF- $\alpha$ 量を測定した。サリドマイドは1-4 $\mu$ g/mLの濃度でLPS惹起TNF- $\alpha$ 産生を50%抑制し、10 $\mu$ g/mLでは約90%抑制した。



図：LPS惹起TNF- $\alpha$ 産生に対するサリドマイドの抑制作用  
(n = 15、平均値  $\pm$  標準偏差) (引用文献17)、Fig. 1改編)

b) NF- $\kappa$ B発現抑制作用 (*in vitro*)<sup>18)</sup>

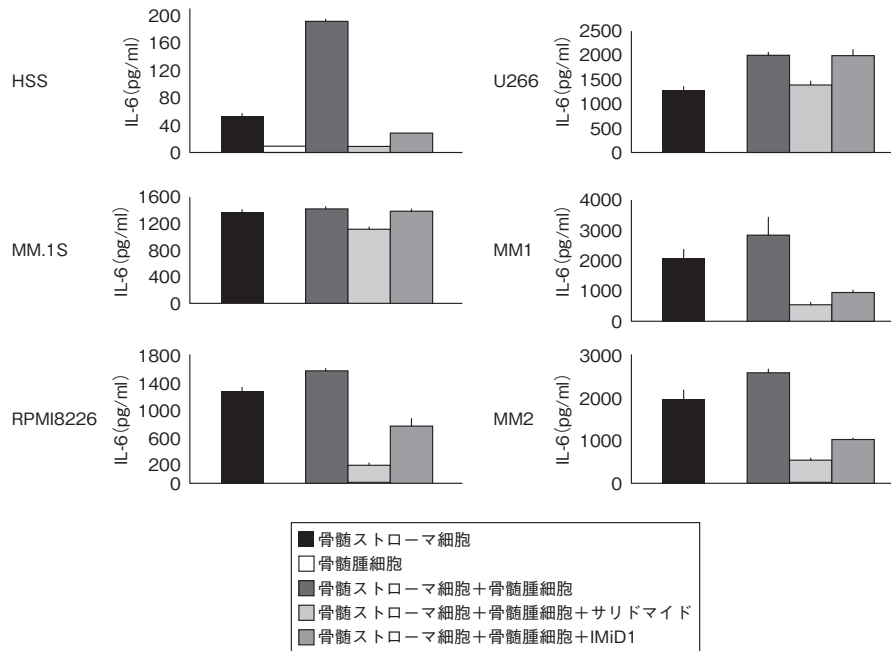
ヒトT細胞性白血病細胞株 (Jurkat) にサリドマイド (50 $\mu$ g/mL) を2時間前処置しTNF- $\alpha$  (0.1 nM) を加えインキュベーションしたところ、サリドマイドはTNF- $\alpha$ による時間依存的なNF- $\kappa$ Bの活性化を抑制し (図A)、TNF- $\alpha$ によるNF- $\kappa$ B阻害因子 (I $\kappa$ B $\alpha$ ) の分解を部分的に抑制した (図B)。また、Jurkatにサリドマイド (50 $\mu$ g/mL) を2時間前処置後TNF- $\alpha$  (1 nM) を加えてインキュベーションしたところ、サリドマイドはTNF- $\alpha$ によるI $\kappa$ Bキナーゼ (IKK) の活性化を抑制した (図C)。



図：JurkatにおけるTNF- $\alpha$ 惹起NF- $\kappa$ B活性化 (A)、I $\kappa$ B $\alpha$ 分解 (B) 及びIKK活性化 (C) に対するサリドマイドの抑制作用 (引用文献18)、Fig. 5改編)

c) IL-6産生抑制作用 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

多発性骨髄腫患者から得た骨髄ストローマ細胞と骨髄腫細胞株 (MM.1S、RPMI8226、U266)、バーキットリンパ腫細胞株 (HSS) あるいは多発性骨髄腫患者由来細胞 (MM1、MM2) との共培養系に、サリドマイド (100 $\mu$ M) を処置し、48時間後に培養上清中のIL-6量を測定したところ、サリドマイドは、骨髄ストローマ細胞とHSSとの共培養により誘導されたIL-6産生を94% (P<0.001) 減少させた。



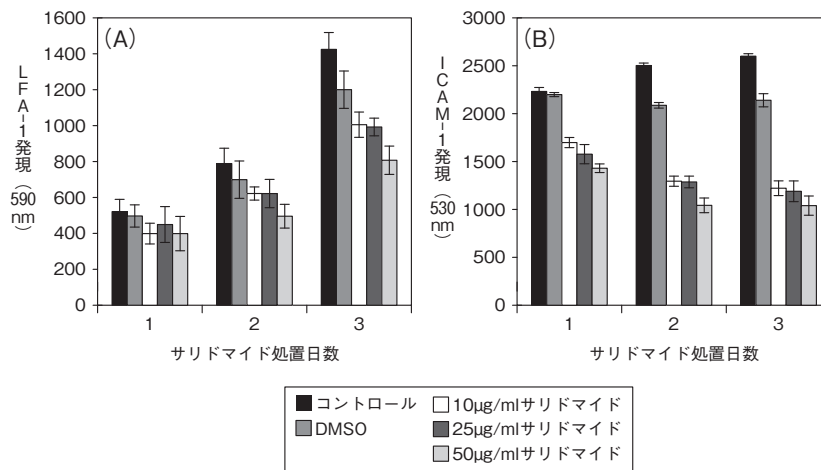
図：骨髄腫細胞またはバーキットリンパ腫細胞-骨髄ストローマ細胞共培養系におけるIL-6産生に対するサリドマイドの抑制作用 (平均値 $\pm$ 標準偏差；unpaired Student's t-test) (引用文献19)、Fig. 7改編)

3) 細胞接着因子発現抑制作用

a) LFA-1及びICAM-1発現抑制作用 (*in vitro*)<sup>20)</sup>

ヒト急性リンパ芽球性白血病・Tリンパ球様細胞株 (CEM) にサリドマイド (10-50 $\mu$ g/mL) を1-3日間処置したところ、細胞でのリンパ球機能関連抗原-1 (LFA-1) 発現は、無処置やDMSO処置の細胞と比較して、処置2-3日後で減少した (図A)。また、サリドマイド処置した細胞での細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現は、いずれの処置日においても減少した (図B)。





図：CEMにおけるLFA-1及びICAM-1発現に対するサリドマイドの抑制作用（平均値±標準誤差）（引用文献20）、Fig. 4改編）

#### 4) 免疫調節作用

##### a) 末梢血中NK細胞数の増加作用（外国人データ）<sup>21)</sup>

多発性骨髄腫患者5例にサリドマイド（200-800mg/日）を投与したところ、治療を受けたすべての患者（部分寛解2例、病勢安定1例、無効2例）で末梢血中CD56陽性NK細胞数が増加し、治療が有効であった3例では無効例に比べCD56陽性NK細胞数の増加率が高かった。

表：末梢血中のNK細胞数の増加作用（引用文献21）、Table 2改編）

患者番号	サリドマイドに対する奏効	NK細胞数（絶対数）の変化（倍）	NK細胞数の割合の変化（倍）
1	部分奏効	2.9	5.6
2	部分奏効	3.9	2.8
3	病勢安定	2.4	2.1
4	再発	2.4	0.6
5	再発	1.3	1.3

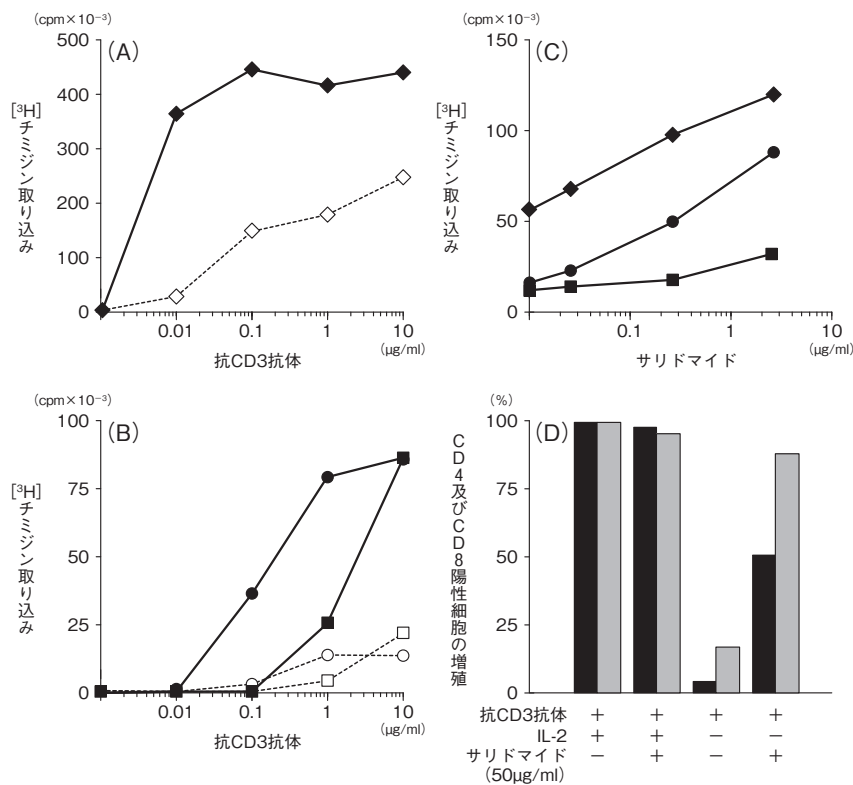
##### b) T細胞増殖亢進作用（*in vitro*）<sup>22)</sup>

次の（A）～（D）の操作の後、120時間培養の最後の12時間に [<sup>3</sup>H] 取り込みアッセイを行った；

- （A） 健常人末梢血単核細胞より精製したT細胞（97%以上がCD3陽性）をサリドマイド（10µg/mL）存在下、種々の濃度の抗CD3抗体で処置した。
- （B） 健常人末梢血単核細胞より精製したCD4陽性細胞及びCD8陽性細胞をサリドマイド（10µg/mL）存在下、種々の濃度の抗CD3抗体で処置した。
- （C） T細胞、CD4陽性細胞、CD8陽性細胞を種々の濃度のサリドマイド存在下、抗CD3抗体で処置した（T細胞、CD8陽性細胞：0.1µg/mL；CD4陽性細胞：10µg/mL）。
- （D） CD4陽性細胞及びCD8陽性細胞を外因性IL-2（10U/mL）存在下、サリドマイド（50µg/mL）処置し、抗CD3抗体（10µg/mL）で刺激した。

結果は次の通りであった；

- (A) サリドマイドは抗CD3抗体によるT細胞増殖を亢進させた (図A)。
- (B) サリドマイドの増殖亢進作用はCD4陽性細胞及びCD8陽性細胞でも確認された (図B)。
- (C) サリドマイドは3種のTリンパ球に対して濃度依存的に増殖を亢進させた。この作用はT細胞及びCD8陽性T細胞に比較しCD4陽性細胞では比較的緩やかであった (図C)。
- (D) 外因性IL-2存在下で抗CD3抗体処理した場合、サリドマイドは明らかな作用を示さなかった。しかし、IL-2非存在下では、サリドマイドはIL-2のCD8陽性細胞増殖作用をほぼ完全に代償した。また同条件下、CD4陽性細胞の増殖も50%にまで回復した (図D)。



図：T細胞増殖亢進作用 (引用文献22)、Fig. 2改編)

- A. ◇：DMSO処置T細胞、◆：サリドマイド処置T細胞
- B. ○：DMSO処置CD8陽性細胞、●：サリドマイド処置CD8陽性細胞  
□：DMSO処置CD4陽性細胞、■：サリドマイド処置CD4陽性細胞
- C. ◆：T細胞、●：CD8陽性細胞、■：CD4陽性細胞
- D. ■：CD4陽性細胞、■：CD8陽性細胞

c) IL-2及びIFN- $\gamma$ 産生亢進作用 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

次の (A)~(D) の操作を行った。また、細胞増殖の指標として  $[^3\text{H}]$  チミジン取り込みアッセイを120時間培養の最後の12時間に行った；

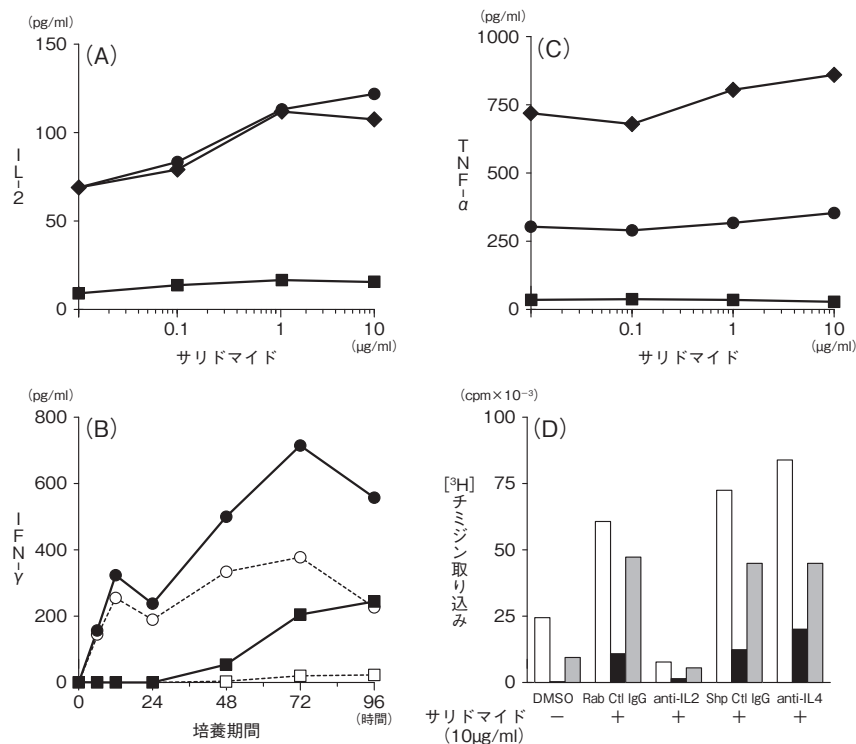
- (A) T細胞、CD4陽性細胞及びCD8陽性細胞はサリドマイド (0.1-10 $\mu\text{g/ml}$ ) 存在下、抗CD3抗体に反応させ、12時間後に培養上清中のIL-2量をELISA法で測定

した。

- (B) CD4及びCD8陽性細胞をサリドマイド (10 $\mu$ g/mL) 存在下、抗CD3抗体に反応させ (0-96時間)、培地中IFN- $\gamma$ 量をELISA法で測定した。
- (C) T細胞、CD4陽性細胞及びCD8陽性細胞をサリドマイド (0.1-10 $\mu$ g/mL) 存在下、抗CD3抗体に反応させ、12時間後の培地中TNF- $\alpha$ 量をELISAで測定した。
- (D) T細胞、CD4陽性細胞及びCD8陽性細胞にサリドマイド (10 $\mu$ g/mL) を処置し、抗IL-2抗体 (40 $\mu$ g/mL) あるいは抗IL-4抗体 (10 $\mu$ g/mL) 存在下で抗CD3抗体に反応させた (それぞれのコントロールにはウサギIgG、ヒツジIgGを用いた)。

結果は次の通りであった；

- (A) サリドマイドはCD8陽性細胞及びT細胞において、濃度依存的にIL-2産生を亢進させた。CD4陽性細胞においても、サリドマイドはIL-2産生を亢進させたが、CD8陽性細胞やT細胞において認められる作用に比べて弱かった (図A)。
- (B) サリドマイドによるIFN- $\gamma$ 産生亢進はCD4陽性細胞及びCD8陽性細胞において認められた。IFN- $\gamma$ 産生はCD8陽性細胞においてより高かった (図B)。
- (C) サリドマイドはT細胞、CD4陽性細胞及びCD8陽性細胞でのTNF- $\alpha$ 産生には影響しなかった (図C)。
- (D) 抗CD3抗体刺激下でのサリドマイドによるT細胞増殖促進作用は抗IL-2抗体で抑制されたが、抗IL-4抗体では抑制されなかった (図D)。



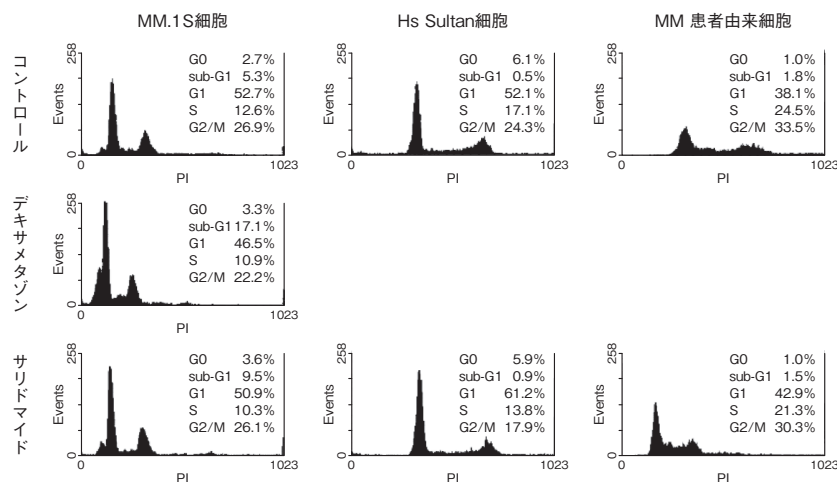
図：IL-2及びIFN- $\gamma$ 産生亢進作用 (引用文献22)、Fig. 3改編)

- A. ◆：T細胞、●：CD8陽性細胞、■：CD4陽性細胞
- B. ○：DMSO処置CD8陽性細胞、●：サリドマイド処置CD8陽性細胞  
□：DMSO処置CD4陽性細胞、■：サリドマイド処置CD4陽性細胞
- C. ◆：T細胞、●：CD8陽性細胞、■：CD4陽性細胞
- D. □：T細胞、■：CD4陽性細胞、■：CD8陽性細胞

## 5) アポトーシス誘導及び細胞増殖抑制作用

### a) 細胞周期調節作用 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

骨髄腫細胞株 (MM.1S)、バーキットリンパ腫細胞株 (Hs Sultan) 及び患者由来骨髄腫細胞をサリドマイド (10 $\mu$ mol/L) で72時間処置したところ、サリドマイドはMM.1Sにおいてsub-G1期の細胞を増加させ (アポトーシス誘導を示す)、Hs Sultan、患者由来骨髄腫細胞では、G1期同調 (細胞増殖抑制を示す) を引き起こした。



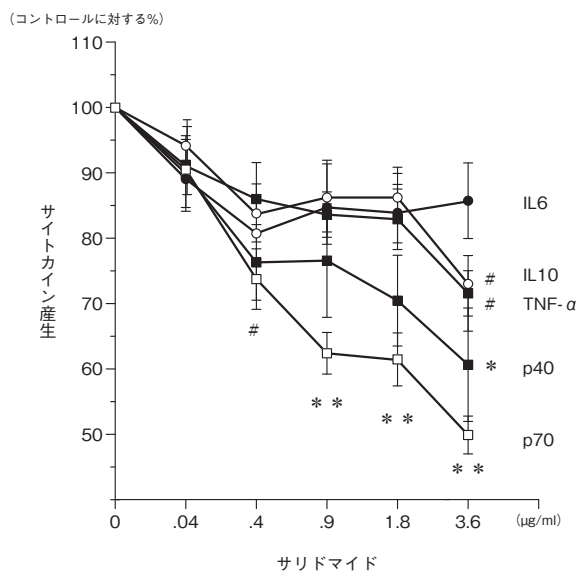
図：骨髄腫細胞及びバーキットリンパ腫細胞の細胞周期に及ぼすサリドマイドの影響 (引用文献23)、Fig. 5改編)

## <らい性結節性紅斑>

### 1) 炎症性サイトカイン産生抑制作用

#### a) TNF- $\alpha$ 及びIL-12産生抑制作用 (*in vitro*)<sup>24)</sup>

健康人由来末梢血単核細胞にサリドマイド (0.04-3.6 $\mu$ g/mL) 及び黄色ブドウ球菌 Cowan I株 (SAC) (0.0075%w/v) を添加し、18時間培養した。培養上清中のTNF- $\alpha$ ならびにIL-12量をELISA法及びRIA法にて測定したところ、サリドマイド (3.6 $\mu$ g/mL) はSAC刺激によるTNF- $\alpha$ 産生を有意に抑制した。またサリドマイドはSAC刺激によるIL-12 p40及びIL-12 p70産生を濃度依存的に抑制した。

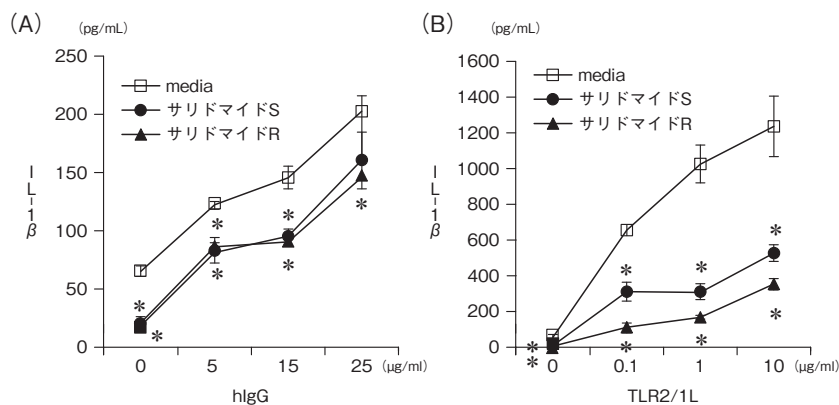


図：サリドマイドのTNF- $\alpha$ 及びIL-12産生抑制作用

(n=6-8、平均値±標準誤差；\*p<0.05、# p<0.01、\*\*p<0.0001、ANOVA with post hoc comparisons by the Scheffé F procedure) (引用文献24)、Fig. 1改編)

b) IL-1 $\beta$ 産生抑制作用 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

健康人末梢血由来単球を (+)-(R)-あるいは (-)-(S)-サリドマイド (50 $\mu$ g/mL) 存在下、プレートに固相化したヒトIgG (5-25 $\mu$ g/mL) あるいは *M.leprae* 19 kDa抗原由来 lipopeptide (0.1-10 $\mu$ g/mL) で一晩刺激した。(+)-(R)-あるいは (-)-(S)-サリドマイドは固相化IgGによるFc受容体刺激IL-1 $\beta$ 産生を20-40%抑制した (図A)。また *M.leprae* 由来 lipopeptide による TLR2/1 刺激IL-1 $\beta$ 産生を50-80%抑制した (図B)。



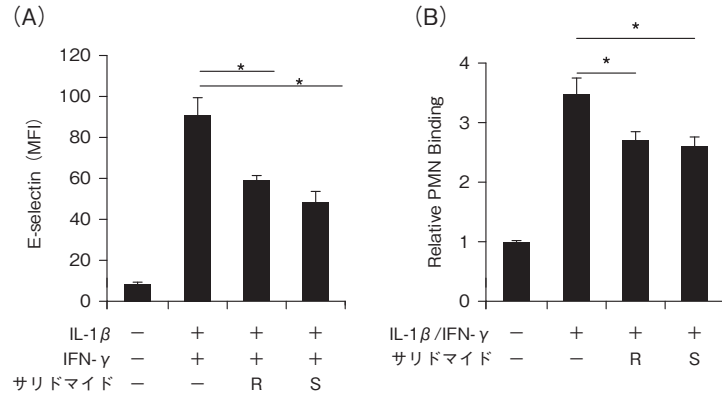
図：サリドマイドのIL-1 $\beta$ 産生抑制作用

(n=3、平均値±標準誤差；\*p<0.05、paired Student's t-test) (引用文献25)、Fig. 5改編)

2) 接着因子発現抑制、好中球の接着抑制作用 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

ヒト臍帯静脈内皮細胞に (+)-(R)-あるいは (-)-(S)-サリドマイド (50 $\mu$ g/mL) 存在下、IL-1 $\beta$  (1ng/mL) 及びIFN- $\gamma$  (10ng/mL) 刺激を行い一晩培養した。(+)-(R)-あるいは (-)-(S)-サリドマイドはIL-1 $\beta$  及びIFN- $\gamma$  刺激によるE-selectin発現の増加を35-47%抑制した (図A)。また (+)-(R)-あるいは (-)-(S)-サリドマイドはIL-1 $\beta$  及びIFN-

$\gamma$  刺激によるヒト臍帯静脈内皮細胞への好中球の接着亢進を23-25%抑制した (図B)。



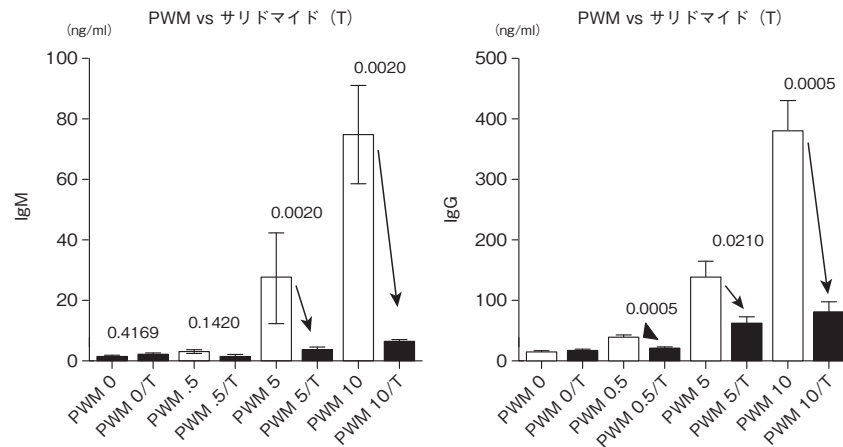
図：サリドマイドのE-selectin発現 (A) 及び好中球接着抑制作用 (B) (n=3、平均値±標準誤差；paired Student's t-test) (引用文献25)、Fig. 6改編)

3) 免疫調節作用 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

「VI.2. (2) <多発性骨髄腫>4) c) IL-2及びIFN- $\gamma$ 産生亢進作用 (*in vitro*)」項の (A) (P42) 参照。

4) 抗体産生抑制作用 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

健康人由来末梢血単核細胞にpokeweed mitogen (PWM) (0.5-10 $\mu$ g/mL) 及びサリドマイド (4 $\mu$ g/mL) を添加後6日間培養し、培養上清中のIgM及びIgG量をELISA法により測定した。サリドマイドはPWM刺激によるIgM及びIgG産生を有意に抑制した。



図：サリドマイドのIgM及びIgG産生抑制作用 (平均値±標準偏差；unpaired two-tailed t test) (引用文献26)、Fig. 2改編)

<クローウ・深瀬 (POEMS) 症候群>

該当資料なし

(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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>27)</sup>

日本人閉経後健康女性に50mg（12例）、100mg（11例）、200mg（11例）のサリドマイドを単回経口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った。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、投与量の増加とともに大きな値となり、投与量と良好な相関が認められた（相関係数は、それぞれ0.929及び0.968）。

<薬物動態パラメータ>

	50mg投与群		100mg投与群		200mg投与群	
	例数	平均値 ±標準偏差	例数	平均値 ±標準偏差	例数	平均値 ±標準偏差
C <sub>max</sub> (µg/mL)	12	0.98 ± 0.23	11	1.58 ± 0.24	11	2.71 ± 0.41
AUC <sub>0-∞</sub> (hr · µg/mL)	12	7.61 ± 0.94	11	14.99 ± 1.57	11	29.95 ± 4.07
t <sub>1/2</sub> (hr)	12	4.35 ± 0.71	11	4.89 ± 0.68	11	5.11 ± 0.83
T <sub>max</sub> (hr)	12	2.42 ± 1.56	11	2.91 ± 1.14	11	4.73 ± 1.35

##### 2) 反復投与<sup>28)</sup>

日本人閉経後健康女性に50mg（11例）、100mg（11例）、200mg（6例）のサリドマイドを1日1回7日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ、平均血漿中濃度推移及び累積係数は以下のとおりであった。

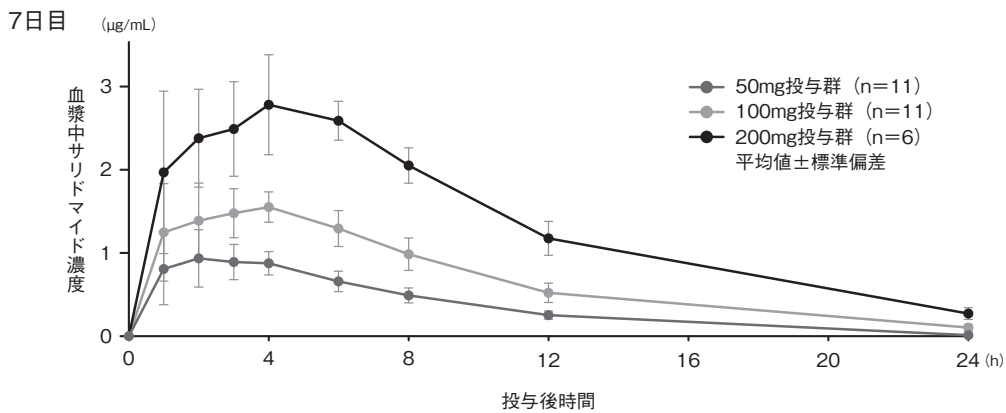
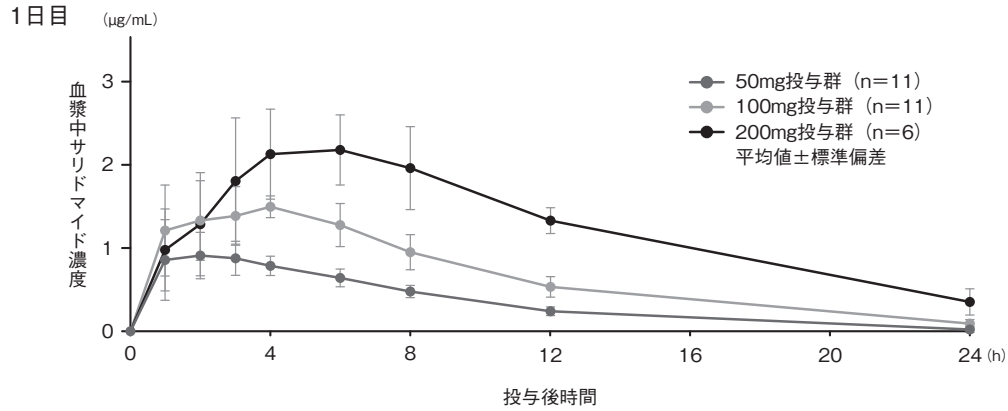
表：初回（1日目）及び反復投与後（7日目）の薬物動態パラメータ及び累積係数：

用量 (mg)	投与日	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (µg · h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	累積係数 <sup>**</sup>
50	1日目	1.07 ± 0.29	2.55 ± 1.86	8.57 ± 0.80	4.82 ± 1.21 <sup>**</sup>	—
	7日目	1.13 ± 0.20	2.63 ± 1.57	8.87 ± 1.03	4.48 ± 0.74 <sup>**</sup>	1.036 ± 0.085
100	1日目	1.70 ± 0.22	2.73 ± 1.62	16.36 ± 1.92	4.78 ± 0.82	—
	7日目	1.71 ± 0.19	3.09 ± 1.54	16.87 ± 2.02	4.99 ± 0.42	1.031 ± 0.033
200	1日目	2.31 ± 0.48	5.00 ± 1.67	30.18 ± 3.35	7.43 ± 3.05 <sup>**</sup>	—
	7日目	3.00 ± 0.27	3.75 ± 1.63	33.57 ± 1.97	5.57 ± 0.59	1.120 ± 0.093

(50mg : n = 11 100mg : n = 11 200mg : n = 6 平均値 ± 標準偏差)

<sup>\*</sup>計算不能症例1例を除外 <sup>\*\*</sup>AUC<sub>0-24</sub>に基づく

血漿中サリドマイド濃度推移：



### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響<sup>29)</sup>

日本人閉経後健康女性11例にサリドマイド100mgを空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、 $C_{max}$ 、AUC及び $t_{1/2}$ に食事摂取による影響は認められなかったが、 $T_{max}$ は食事摂取により約1時間の有意な延長が認められた。

これらのことから、食事の摂取によりサリドマイドの吸収過程に影響が認められたが、空腹時投与と食後投与で $AUC_{0-24}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ に有意差は認められずサリドマイドの吸収量に影響がなかったこと、生物学的同等性試験ガイドラインの試験法<sup>30)</sup>に準拠し評価した場合、空腹時投与と食後投与における $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ の対数値の平均の差の90%信頼区間はいずれも $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲にあることから、臨床的に問題となる影響はないと考えられた。



表：空腹時投与の薬物動態パラメータ (n=11)

	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	11	1.58	0.24	1.10	1.93
$AUC_{0-24}$ ( $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ )	11	14.21	1.64	10.85	17.60
$AUC_{0-\infty}$ ( $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ )	11	14.99	1.57	12.41	18.71
$t_{1/2}$ (hr)	11	4.89	0.68	3.85	6.38
$T_{\max}$ (hr)	11	2.91	1.14	1	4

表：食後投与の薬物動態パラメータ (n=11)

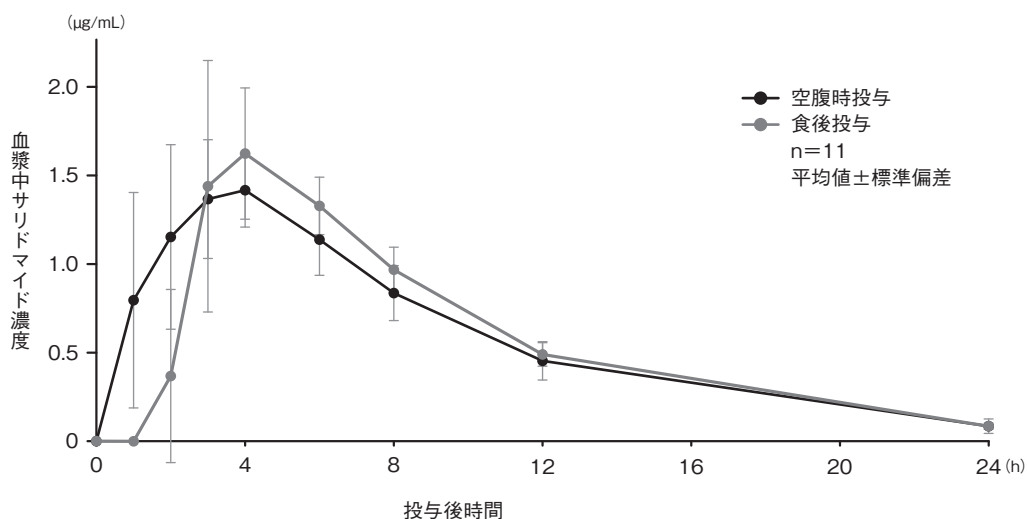
	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	11	1.80	0.39	1.33	2.58
$AUC_{0-24}$ ( $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ )	11	14.23	1.49	11.87	17.21
$AUC_{0-\infty}$ ( $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ )	11	14.80	1.59	12.25	18.18
$t_{1/2}$ (hr)	11	4.56	0.27	4.13	5.19
$T_{\max}$ (hr)	11	4.09	1.04	3	6

表：食事の影響の検討

	幾何平均比	平均値変化率 (%)	90%信頼区間		p 値 (Student's t-test)
			下限	上限	
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.0567	113.9	log (1.062)	log (1.222)	0.12
$AUC_{0-24}$ ( $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ )	0.0230	100.5	log (0.971)	log (1.041)	0.98
$AUC_{0-\infty}$ ( $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ )	-0.0041	99.1	log (0.959)	log (1.023)	0.78
$t_{1/2}$ (hr)	-0.0270	94.0	log (0.877)	log (1.007)	0.17
$T_{\max}$ (hr)	0.1802	151.4	log (1.113)	log (2.061)	0.02*

Student's t-test \* : p<0.05

血漿中サリドマイド濃度推移：



## 2) 併用薬の影響

### a) サリドマイドと経口避妊薬との薬物相互作用<sup>31)</sup>

避妊手術済の海外健常人女性10例において、経口避妊剤（0.07mgエチニルエストラジオール及び2mgノルエチンドロン）を経口投与（1回目）した1週間後、Andrulis製サリドマイド製剤200mg/日を21日間反復経口投与し、翌日、同量の経口避妊薬を投与（2回目）した。サリドマイド服用の1日目及び21日目でサリドマイドのPKパラメータ（ $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及び経口クリアランス）の比較でほとんど変化はなく、経口避妊薬はサリドマイドの蓄積性に影響を及ぼさなかった。またサリドマイドは、経口避妊剤のPKパラメータ（ $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及び経口クリアランス）に影響を及ぼさなかった。

表：サリドマイドの薬物動態パラメータ（引用文献31）、Table 2改編）

採血日	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
サリドマイド投与 1日目	3.2±1.0	41.1±13.9	6.7±1.7	5.4±1.9
サリドマイド投与 21日目	4.2±2.0	59.6±27.3	6.8±3.1	4.1±2.0

(n=9、平均値±標準偏差)

表：エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの薬物動態パラメータ（引用文献31）、Table 1改編）

採血日	$C_{max}$	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2}$	CL/F
エチニルエストラジオール				
経口避妊剤 1回目投与後	750±190 (ng/L)	6,580±1,100 (ng·h/L)	19±6 (h)	11±2 (L/h)
経口避妊剤 2回目投与後	836±430 (ng/L)	5,980±1,560 (ng·h/L)	17±5 (h)	13±3 (L/h)
ノルエチンドロン				
経口避妊剤 1回目投与後	19±8 ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	103±54 ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ )	8±3 (h)	28±19 (L/h)
経口避妊剤 2回目投与後	21±10 ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	107±58 ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ )	9±2 (h)	26±18 (L/h)

(n=9、平均値±標準偏差)

### b) サリドマイドとハンセン病治療薬との薬物相互作用<sup>32)</sup>

ジアフェニルスルホン、クロファジミン及びリファンピシンによる多剤併用療法中の10例及びハンセン病治療が完了した10例の男性らい性結節性紅斑患者に対し、サリドマイド100mg/日を1カ月間反復経口投与した結果、多剤併用療法中及び治療後のらい性結節性紅斑患者におけるサリドマイドの血漿中トラフ濃度は、両群内及び両群間で有意な差はなかった。よって、ハンセン病治療に用いられる多剤併用療法はらい性結節性紅斑患者のサリドマイド血漿中濃度に影響しないと考えられた。

表：サリドマイドの血漿中トラフ濃度（引用文献32）、Table 1改編）

採決日	サリドマイドの血漿中トラフ濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
	多剤併用療法中	多剤併用療法後
1日後	0.83±0.24	0.43±0.21
3日後	0.82±0.45	0.80±0.36
14日後	1.03±1.06	0.79±0.32

(n=10、平均値±標準偏差)

## 2. 薬物速度論的パラメータ<sup>33)</sup>

### (1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル解析

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

日本人多発性骨髄腫患者13例に100mgのサリドマイドを単回経口投与したときの消失速度定数 ( $k_{el}$ ) は $0.144 \pm 0.012h^{-1}$ であった。

### (4) クリアランス

日本人多発性骨髄腫患者13例に100mgのサリドマイドを単回経口投与したときの見かけの全身クリアランス ( $Cl/F$ ) は $6.5 \pm 1.2L/h$ であった。

### (5) 分布容積

日本人多発性骨髄腫患者13例に100mgのサリドマイドを単回経口投与したときの見かけの分布容積 ( $V_d/F$ ) は $45.3 \pm 7.5L$ であった。

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

<バイオアベイラビリティ>

該当資料なし

<吸収部位 (ウサギ) ><sup>34)</sup>

幽門結紮した雌ウサギに<sup>3</sup>H標識サリドマイド50mg/kgを胃内又は十二指腸内へ投与した結果、十二指腸内投与で認められた血漿中未変化体濃度は胃内投与と比較して10倍高く、吸収部位は十二指腸を含む腸管であることが示された。

## 5. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

<マウス><sup>35)</sup>

ジオキサンの溶解した<sup>14</sup>C標識サリドマイドを38mg/kgの用量で妊娠マウスに経口投与し、組織中放射能濃度を測定した。<sup>14</sup>C標識サリドマイドの経口投与後の組織中放射能濃度は、1.5時間後に最高濃度に達し、脳の放射能濃度は肝臓に比べ1/3であった。投与8時間の放射能濃度は、投与後1.5時間の濃度に比べて脳が20%まで減少した。

表：<sup>14</sup>C標識サリドマイドの組織中放射能濃度  
(引用文献35)、Table 1改編)

組織	放射能濃度 (μg/g)		
	1.5時間	4時間	8時間
脳	1.4	0.5	0.3
肝臓	4.2	0.5	0.8

平均値 (n=2)

<ウサギ><sup>36)</sup>

水に懸濁させた<sup>14</sup>C標識サリドマイド150mg/kgを妊娠ウサギに単回経口投与した。24時間後の組織中放射能濃度は、脳では血漿より低かった。

表：ウサギに単回投与後の脳及び母体血漿への分布 (各個体のデータ)  
(引用文献36)、Table 4改編)

測定時点	ウサギ 個体番号	放射能濃度 (dpm/g)	
		脳	母体血漿
12時間	7	—	1421
	8	—	982
24時間	3	405	899
	9	435	574
58時間	5	<50	249
	6	<50	258

—：未測定

<サル><sup>37)</sup>

<sup>3</sup>H標識サリドマイド10mg/kgをジメチルスルホキシドに溶解して雌サルに単回静脈内投与し、10分後の放射能濃度を測定した。肝臓の放射能濃度は血漿の約2倍を示し、筋肉及び脳の放射能濃度は肝臓の約1/3であった。筋肉、脳及び血漿中は放射能濃度の80%以上でサリドマイドが存在した。

表：<sup>3</sup>H標識サリドマイドの組織中放射能濃度とサリドマイド含有率  
(引用文献37)、Table 3改編)

組織	放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	サリドマイドの含有率 (%)
血漿	8.8 $\pm$ 1.8	80.9 $\pm$ 1.9
筋肉	6.8 $\pm$ 1.3	90.2 $\pm$ 2.3
脳	7.2 $\pm$ 2.4	84.7 $\pm$ 3.8
肝臓	18.9 $\pm$ 2.2	46.5 $\pm$ 1.5

平均値 $\pm$ 標準誤差 (n=3)

## (2) 血液—胎盤関門通過性

<マウス><sup>35)</sup>

妊娠マウス(分娩8日前)に<sup>14</sup>C標識サリドマイド38mg/kgを単回経口投与した結果、胎児、胎盤及び羊水への移行が認められた。

表：妊娠マウスに単回投与後の組織分布(引用文献35)、Table 1改編)

測定部位	放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )		
	1.5時間	4時間	8時間
胎盤	0.74	0.18	0.03
胎児	0.42	0.8	0.08
羊水液*	0.005	0.003	0.003

平均値 (n=2)、\*：投与量に対する%

<ウサギ><sup>36)</sup>

妊娠8日目のウサギに<sup>14</sup>C標識サリドマイド150mg/kgを単回経口投与した結果、胎児への移行が認められた。

表：妊娠ウサギに単回投与後の胎児及び母体血漿への分布(各個体のデータ)  
(引用文献36)、Table 4改編)

測定時点	ウサギ 個体番号	放射能濃度 (dpm/g)	
		胎児	母体血漿
12時間	7	1724	1421
	8	1453	982
24時間	3	2096	899
	9	1517	574
58時間	5	493	249
	6	333	258

<サル><sup>37)</sup>

妊娠30日目のサルに<sup>3</sup>H標識サリドマイドを50mg/kgの用量で経口投与し、7時間後の胎児と血漿の放射能濃度を測定した。胎児中の放射能濃度(16.8 $\mu\text{g/g}$ 湿重量)は、血漿中の放射能濃度(15.3 $\mu\text{g/mL}$ )よりわずかに高く、サルにおいても胎児への移行が確認された。

### (3) 乳汁への移行性

<ウサギ><sup>38)</sup>

妊娠18日後から分娩後28日にかけて雌ウサギに1%カルボキシメチルセルロースに懸濁したサリドマイド（30、150、500mg/kg/日）を反復経口投与したところ、血漿中及び乳汁中サリドマイド濃度は用量依存的に増加した。また、乳汁中サリドマイド濃度は、血漿中サリドマイド濃度より高かった。

表：サリドマイド投与3時間後の乳汁中及び血漿中サリドマイド濃度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）  
（引用文献38）、Table 2改編）

測定時点 (分娩後)	測定 項目	投与量 (mg/kg)		
		30	150	500
2日目	乳汁	13.4 $\pm$ 9.0	32.9 $\pm$ 13.2	49.1 $\pm$ 15.9
	血漿	10.2 $\pm$ 3.4	18.5 $\pm$ 11.8	21.6 $\pm$ 15.0
8/9日目	乳汁	15.7 $\pm$ 2.0	35.6 $\pm$ 3.3	62.8 $\pm$ 7.8
	血漿	9.8 $\pm$ 7.5	20.6 $\pm$ 9.4	17.3 $\pm$ 10.4
15日目	乳汁	8.2 $\pm$ 0.5	22.2 $\pm$ 3.1	15.7 $\pm$ 16.9
	血漿	3.9 $\pm$ 2.9	21.2 $\pm$ 8.5	24.6 $\pm$ 13.6
22日目	乳汁	7.7 $\pm$ 2.9	36.1 $\pm$ 7.1	71.4 $\pm$ 30.8
	血漿	6.6 $\pm$ 1.5	14.8 $\pm$ 5.8	25.8 $\pm$ 9.4

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=5-6)

### (4) 髄液への移行性

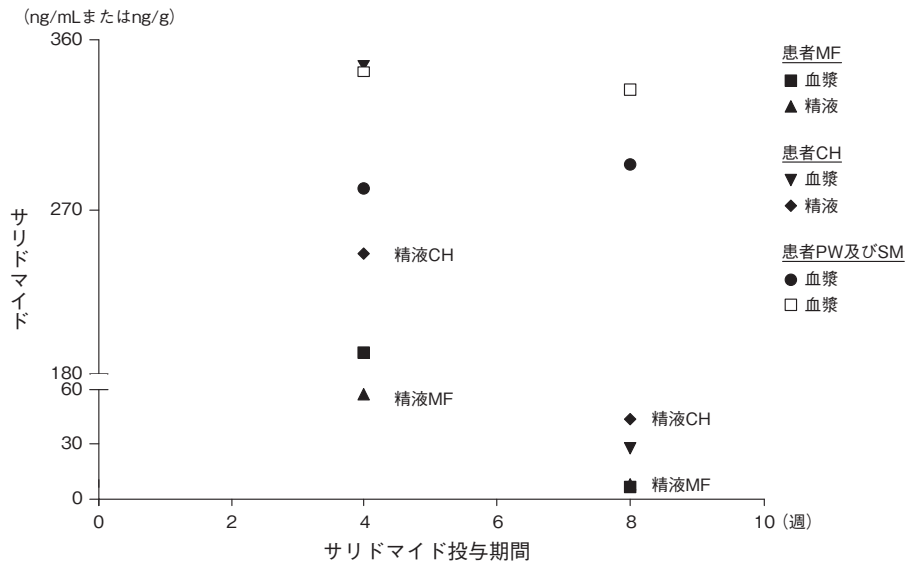
該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

#### 1) 精液

<外国人データ><sup>39)</sup>

海外のエイズウイルス感染患者に100mg/日のサリドマイドを8週間反復投与した。その結果、投与4週目及び8週目の血漿及び精液中からサリドマイドが検出された。



図：海外のHIV感染患者に100mg/日のサリドマイドを反復投与したときの血漿中 (n=4、ng/mL) 及び精液中 (n=2、ng/g) のサリドマイド濃度 (引用文献39)、Fig. 3改編)

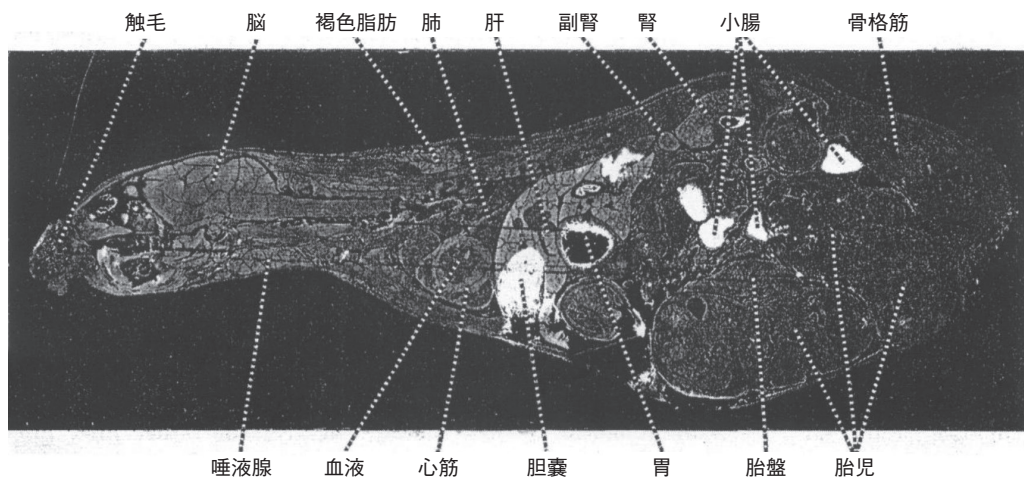
2) 血球<sup>40)</sup>

*In vitro*におけるヒト血液中の (+)-(R)-サリドマイド及び (-)-(S)-サリドマイドの血液/血漿中濃度比は、それぞれ0.86及び0.95であり、血球分配比は、それぞれ0.58及び0.87であった。

3) その他の組織

<マウス><sup>41)</sup>

妊娠マウス (分娩2日前) に<sup>14</sup>C標識サリドマイド500mg/kgを単回経口投与し、4時間後に全身オートラジオグラフィーを行った結果、消化管にかなりの放射線を含むことを除いて一様に分布し、わずかに放射能が高い組織は肝臓、胆管系、腎盂及び心筋、次に高い組織は血液、脳、副腎、脾臓、肺、骨格筋、水晶体周辺、卵巣、黄体、卵胞壁、卵胞液、唾液腺、胎盤及び胎児、蓄積が見られなかった組織は脂肪及び水晶体中心部であった。



図：<sup>14</sup>C 標識サリドマイドを500mg/kgの用量で妊娠マウスに単回経口投与したときの全身オートラジオグラム [水で懸濁し投与した] (引用文献41)、Fig. 1 改編)

## (6) 血漿蛋白結合率<sup>40)</sup>

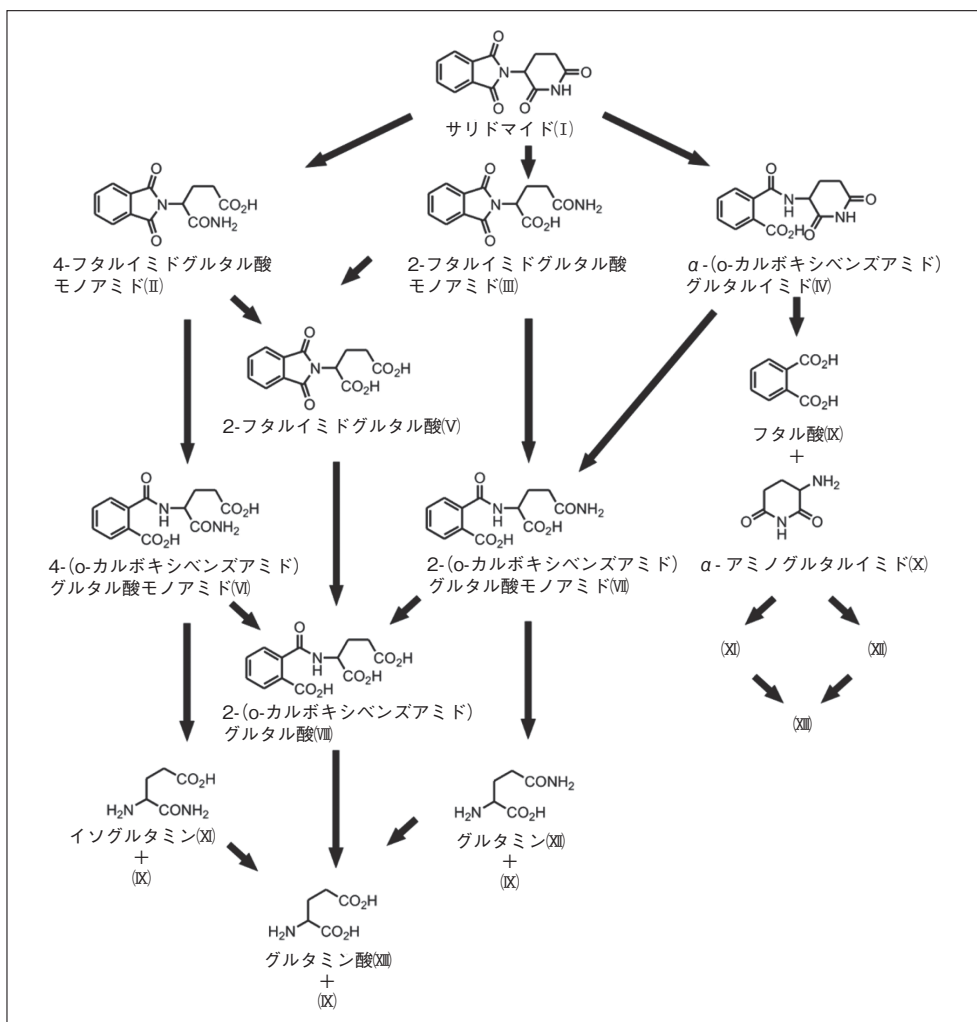
In vitro において (+)-(R)-サリドマイド及び (-)-(S)-サリドマイドのヒト血漿蛋白結合率を平衡透析法にて測定した結果、それぞれ55%及び66%であった。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### 1) *In vivo* <外国人データ>

サリドマイドを経口投与した多発性骨髄腫患者（7例：100～400mg/日 反復投与<sup>42)</sup>、5例：200mg/日単回投与<sup>43)</sup>）において、血漿中及び尿中の代謝物を測定したところ、いくつかの加水分解物が確認された。一方、サリドマイドを経口投与した健康人8例（100～200mg/日単回投与）<sup>44)</sup>、ハンセン病患者6例（400mg/日単回投与）<sup>45)</sup>及び前立腺癌患者63例（100～1,200mg/日反復投与）<sup>49)</sup>の血漿中又は尿中から、水酸化物（5位水酸化サリドマイド及び5'位水酸化サリドマイド）がわずかに検出された。推定されるサリドマイドの加水分解経路を以下の図に示す<sup>47)</sup>。



図：サリドマイドの加水分解（引用文献47）、Fig. 1より翻訳引用）



## 2) *In vitro*

ヒト肝ミクロソームあるいは肝臓のS9画分を用いた代謝試験の結果、加水分解物に加えて5位水酸化サリドマイドや5'位水酸化サリドマイドを確認したが、両水酸化体は非常にわずかであったことから、非酵素的な加水分解がサリドマイドの主な代謝消失経路であると考えられた<sup>44, 48)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

#### 1) CYPの分子種

ヒトにおいて5位水酸化サリドマイドや5'位水酸化サリドマイドの生成はわずかである<sup>44-46)</sup>と考えられるが、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*の代謝試験において、それらの生成に関与するP450分子種はCYP2C19であることが示された<sup>49)</sup>。

#### 2) 酵素阻害

約40 $\mu$ M (10 $\mu$ g/mL) のサリドマイドは、ヒト肝ミクロソームのP450分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4）を阻害しなかった<sup>45)</sup>。

表：ヒト肝ミクロソームの各基質代謝に対するサリドマイドの影響

(引用文献45)、Table 2改編)

酵素活性	P450分子種	酵素活性 (%)	
		ヒト肝ミクロソーム	ヒトP450発現系ミクロソーム
エトキシレゾルフィン脱エチル化活性	CYP1A2	NA	93
クマリン7-水酸化活性	CYP2A6	106	90
7-エトキシ-4-トリフルオロメチルクマリン水酸化活性	CYP2B6	101	118
ジクロフェナック水酸化活性	CYP2C9	94	100
メフェニトイン水酸化活性	CYP2C19	120	106
ブフラロール水酸化活性	CYP2D6	110	111
p-ニトロフェノール水酸化活性	CYP2E1	100	97
テストステロン6 $\beta$ -水酸化活性	CYP3A4	106	118

#### 3) 酵素誘導

凍結ヒト肝細胞において1~100 $\mu$ MのサリドマイドによるCYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4に対する明らかな誘導作用は認められなかった<sup>50)</sup>。

### (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活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

排泄部位及びその経路

<外国人データ>

健康人8例に200mgのサリドマイドを単回経口投与した結果、未変化体の腎排泄は少なく、サリドマイド消失の主要な経路は非腎臓であることが示された<sup>51)</sup>。

排泄率

<外国人データ>

健康人8例に200mgのサリドマイドを単回経口投与したところ、24時間の未変化体の尿中排泄率は投薬量の0.60%であり、腎クリアランスは0.08L/hであった<sup>51)</sup>。

<ラット、ウサギ、サル>

ラット、ウサギ及びサルに放射能標識のサリドマイド（ラット：10mg/kg単回経口投与、5mg/kg単回静脈内投与<sup>52)</sup>、ウサギ：150mg/kg<sup>36)</sup>及び10mg/kg単回経口投与、5mg/kg単回静脈内投与<sup>52)</sup>、サル：10mg/kg及び50mg/kg単回経口投与<sup>37)</sup>）を投与した結果、放射能は主に尿中に排泄された。また、ラット5mg/kg単回静脈内投与では胆汁からの排泄も認められた<sup>52)</sup>。ウサギ及びサルに放射能標識のサリドマイド（ウサギ：150mg/kg単回経口投与<sup>36)</sup>、サル：50mg/kg単回経口投与<sup>37)</sup>）を投与した際の尿中への未変化体の排泄はわずかであり、ほとんどが代謝物であった。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

<外国人データ>

進行期腎疾患患者6例に200mg/日のサリドマイドを反復投与し、非透析時と血液透析時を比較した結果、非透析時に比べ血液透析時のクリアランスは2倍に上昇したが、補充量を算出した結果、血液透析患者に対して服用量の調節は必要ないと報告されている<sup>53)</sup>。

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

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

#### 1. 警告

##### <効能共通>

- 1.1 本剤はヒトにおいて催奇形性（サリドマイド胎芽病：無肢症、海豹肢症、奇肢症等の四肢奇形、心臓疾患、消化器系の閉塞等の内臓障害等）が確認されており、妊娠期間中の投与は重篤な胎児奇形又は流産・死産を起こす可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には決して投与しないこと。[2.1、9.5参照]
- 1.2 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、安全管理手順が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。[2.2、9.5参照]
- 1.3 妊娠する可能性のある女性には、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認したうえで投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[9.4.1、9.5参照]
- 1.4 本剤は精液中へ移行することから、男性には、投与開始から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わせないこと。[9.4.2、16.3参照]
- 1.5 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。
- 1.6 深部静脈血栓症及び肺塞栓症を引き起こすおそれがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.2参照]

##### <らい性結節性紅斑>

- 1.7 ハンセン病の診断及び治療に関する十分な知識を有する医師のもとで、本剤を使用すること。

##### <クロウ・深瀬（POEMS）症候群>

- 1.8 本剤の投与により重篤な不整脈等を引き起こすおそれがあるので、本剤の投与開始時及び投与後は定期的な心電図検査または心電図モニタリングを実施し、循環器を専門とする医師との連携のもと使用すること。特に、本剤の投与開始時及び増量後の一定期間は、重篤な不整脈等への適切な処置が行える入院管理下で投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に重篤な不整脈等の発現リスクを十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。[7.4、8.9、9.1.3、11.1.14参照]

(解説)

- 1.1 本剤には催奇形性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこととした。(「Ⅷ.6. (5) 妊婦」の項 (P64) 参照)
- 1.2 本剤を使用する際は、安全管理手順<sup>8)</sup>を遵守することとした。(「Ⅷ.2 禁忌内容とその理由」の項 (P61) 参照)
- 1.3 本剤には催奇形性があるため、妊娠する可能性のある女性に投与する場合は徹底した避妊及び妊娠検査を行うこととした。(「Ⅷ.6. (4) 生殖能を有する者」及び「Ⅷ.6. (5) 妊婦」の項 (P63、64) 参照)
- 1.4 本剤には催奇形性があり、精液中へ移行することから<sup>39)</sup>、男性患者に投与する場合は、本剤投与中及び本剤投与終了後4週間までは避妊を徹底することとした(男性は必ずコンドームを着用)。妊婦との性交渉は、胎児への曝露を防止するため禁止することとした。(「Ⅷ.6. (4) 生殖能を有する者」及び「Ⅷ.6. (5) 妊婦」の項 (P63、64) 参照)
- 1.5 国内の治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験の結果では全症例に副作用が発現しており、緊急な処置を必要とする重篤な副作用もみられた。本剤を使用するには、緊急時への対応が必要となる場合が想定されるため、緊急時に必要な設備をもつ医療施設及び緊急時への対応が可能な知識と経験を持つ医師が所属することを条件とした。さらに、患者に対しては本剤の有効性及び安全性を説明し、本剤の使用にはリスクを伴うことを十分に理解していただくため、文書同意による確認を徹底することとした。
- 1.6 海外で使用されたサリドマイド製剤において、深部静脈血栓症及び肺塞栓症が副作用として数多く報告されていることから、十分に観察を行い慎重に投与することにて注意喚起を行うこととした。
- 1.7 らい性結節性紅斑の診断及び治療には専門的知識が必要であるため、本剤を使用する場合は、ハンセン病の診断及び治療に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこととした。
- 1.8 国内のクロウ・深瀬 (POEMS) 症候群患者を対象とした臨床試験において重篤な不整脈等の副作用の発現が認められており、発現リスクを最小化するために循環器を専門とする医師との連携や入院管理下での投与とした。また投与前に患者又はその家族等に対し発現リスクを説明したうえで文書による同意の取得することとした。

## 2. 禁忌内容とその理由

### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.1、9.5参照]
- 2.2 安全管理手順を遵守できない患者 [1.2、9.5参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1 本剤には催奇形性があるため、妊婦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とした。(「Ⅷ.6. (5) 妊婦」の項 (P64) 参照)
- 2.2 本剤を使用する際は、安全管理手順の遵守を必要としている。本基準を遵守できない場合には、本剤を投与しないこととした。

2.3 本剤に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の再投与により発疹等の過敏症状を発現するおそれがあるため、投与しないこととした。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項（P18）を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項（P18）を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### <効能共通>

8.1 本剤の安全管理を確実に実施するため、1回の最大処方量は12週間分を超えないものとする。

8.2 本剤の抗血管新生作用が創傷の治癒を阻害する可能性があることから、外科手術等を実施した場合、適切な期間本剤の投与を中止すること。

8.3 傾眠、眠気、めまい、徐脈、起立性低血圧、失神、意識消失が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

8.4 骨髄機能抑制があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.5参照]

8.5 甲状腺機能低下症があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.15参照]

8.6 間質性肺炎があらわれることがあるため、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.7参照]

8.7 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.16参照]

##### <くらい性結節性紅斑>

8.8 国内のガイドラインを参照の上治療を行うこと。

##### <クロウ・深瀬（POEMS）症候群>

8.9 本剤投与中に亜急性増悪を来した場合、不整脈等のリスクが増大するおそれがあることから、本剤投与中に亜急性増悪が認められた場合には、定期的な心電図検査を実施すること。[1.8、7.4、9.1.3、11.1.14参照]

（解説）

8.1 本剤を使用する際は、安全管理手順を遵守する必要があるため、安全管理を確実に実施するため、1回の最大処方量は12週間分を超えないものとする。

8.2 本剤には抗血管新生作用があり、その作用により血管の自然治癒が遅れ、創傷の治癒が阻害される可能性がある。外科手術等を実施した場合、治癒が遅れが生じるおそれがあることから、一定期間は本剤の投与を中止することとした。

8.3 国内の治療抵抗性骨髄腫患者及びクロウ・深瀬（POEMS）症候群患者を対象とした臨床試験では、本剤の副作用として、眠気、めまい、失神、傾眠、洞性徐脈等が認め

られており、危険を伴う作業により重大な事故につながるおそれがあることから危険を伴う機械の操作に従事させないよう設定した。

- 8.4 骨髄機能抑制があらわれることがあることから設定した。
- 8.5 甲状腺機能低下症があらわれることがあることから設定した。
- 8.6 間質性肺炎があらわれることがあることから設定した。
- 8.7 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあることから設定した。
- 8.8 らい性結節性紅斑の治療に対する国内ガイドライン<sup>10)</sup>において本剤の治療方法が記載されていることから、ガイドラインを参照して治療を行うよう設定した。
- 8.9 本剤投与患者において不整脈等の副作用の発現が認められており、発現リスクを最小化するために設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

<p><b>9.1 合併症・既往歴等のある患者</b></p> <p><b>9.1.1 深部静脈血栓症のリスクを有する患者</b> 本剤により深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。[1.6、11.1.2参照]</p> <p><b>9.1.2 HIVに感染している患者</b> 本剤によりHIVウイルスが増加することがある。</p> <p><b>&lt;クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群&gt;</b></p> <p><b>9.1.3 心疾患又は心電図異常を有する患者</b> 本剤により重篤な不整脈等が発現又は悪化し心停止に至るおそれがある。[1.8、7.4、8.9、11.1.14 参照]</p>
---

(解説)

- 9.1.1 深部静脈血栓症が発現、増悪することあることから設定した。
- 9.1.2 海外の報告において、HIVに感染している患者で、HIVウイルスが増加したとの報告<sup>54)</sup>があることから設定した。
- 9.1.3 クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群患者において重篤な不整脈等の副作用の発現が認められていることから設定した。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

<p><b>9.4 生殖能を有する者</b></p> <p><b>9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、少なくとも投与開始予定の4週間前、2週間前及び投与直前に妊娠検査を実施し、検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。また、妊娠していないことを定期的に確認するために、間隔が4週間を超えないよう妊娠検査を実施すること。さらに、投与開始予定4週間前から投与</b></p>
--

終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[1.3、9.5参照]

**9.4.2** 男性には、投与開始から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わせないこと。ヒト精液中への移行が報告されている。[1.4、16.3参照]

**9.4.3** 本剤投与開始から投与終了4週間後までは、精子・精液の提供をさせないこと。[16.3参照]

（解説）

**9.4.1** 本剤には催奇形性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌としている。そのため、妊娠する可能性のある女性へ本剤を投与する場合は、間隔が4週間を超えないよう妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認の上投与することとした。

**9.4.2** 本剤には催奇形性があり、精液中へ移行することから<sup>39)</sup>、男性患者に投与する場合は、本剤投与中及び本剤投与終了後4週間までは避妊を徹底することとした（男性は必ずコンドームを着用）。妊婦との性交渉は、胎児への曝露を防止するため禁止することとした。

**9.4.3** 本剤には催奇形性があり、精液中へ移行することから<sup>39)</sup>、本剤投与開始時から本剤投与終了後4週間までは精子・精液の提供をさせないこととした。

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦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。本剤はヒトで催奇形性（サリドマイド胎芽病）が認められている。[1.1-1.3、2.1、2.2、9.4.1、11.1.1参照]

（解説）

**9.5** 本剤は、ヒトにおいて催奇形性があり、無肢症、海豹肢症、奇肢症等の四肢奇形、心臓疾患、消化器系の閉塞等の内臓障害等のサリドマイド胎芽病の発現が確認されている。本剤は、妊娠期間中に投与することで、胎児に重篤な奇形が生じたり、流産や死産を起こす可能性があるため、妊婦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とした。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

投与終了4週間後までは授乳を避けさせること。ウサギにおいて乳汁中への移行が報告されている。[16.3参照]

（解説）

**9.6** 本剤は乳汁中へ移行することが報告<sup>38)</sup>されており、授乳による安全性は確立していないため設定した。尚、本剤投与終了後は、本剤の影響を考慮し、投与終了後4週間ま

で授乳を避けることとした。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 これまでに実施された治療抵抗性多発性骨髄腫を対象とした臨床試験及びクロウ・深瀬 (POEMS) 症候群を対象とした臨床試験では、小児、幼児、乳児、新生児、低出生体重児は含まれていない。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

9.8 一般に高齢者では生理機能 (肝機能、腎機能など) が低下していることが多いことから、患者の状態を観察しながら投与することとした。

## 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

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
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 バルビツール酸塩等 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 モルヒネ誘導体 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 抗不安剤 催眠剤 アルコール 抗うつ薬 交感神経遮断薬 レセルピン等 ヒスタミンH <sub>1</sub> 受容体遮断薬 バクロフェン	他の薬物の鎮静作用を増強する。	相互に作用を増強するおそれがある。
ザルシタビン ビンクリスチン硫酸塩 ジダノシン	末梢神経障害のリスクを高める危険性がある。	
ドキソルビシン塩酸塩 デキサメタゾン 経口避妊薬	血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。	
デキサメタゾン デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	海外において、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
ゾレドロン酸水和物	海外において腎機能不全が発現したとの報告がある。	相互に作用を増強する。

（解説）

**中枢神経抑制剤、アルコール、抗うつ薬、交感神経遮断薬、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断薬、バクロフェン**

本剤には鎮静作用が認められているため、中枢神経の抑制作用を持つものとの併用により鎮静作用が増強するおそれがあることから<sup>55)</sup>、本項目を設定した。

**ザルシタビン、ビンクリスチン硫酸塩、ジダノシン**

本剤の副作用として、しびれ等の末梢神経障害が認められており、副作用として末梢神経障害が認められる薬剤との併用により末梢神経障害のリスクが増加するおそれがあることから、本項目を設定した。

**ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾン、経口避妊薬**

本剤の副作用として、血栓症と血栓塞栓症が認められており、副作用として血栓症及び血栓塞栓症が認められる薬剤との併用により血栓症及び血栓塞栓症のリスクを増加させる危険性があることから<sup>56)</sup>、本項目を設定した。

**デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム**

本剤とデキサメタゾンとの併用により中毒性表皮壊死融解症（TEN）が発現したと報告されていることから<sup>57)</sup>、本項目を設定した。

## ゾレドロン酸水和物

本剤とゾレドロン酸水和物との併用により相互に作用が増強し、腎機能不全が発現したと報告されていることから<sup>58)</sup>、本項目を設定した。

## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用<sup>注)</sup>

###### 11.1.1 催奇形性（サリドマイド胎芽病）（頻度不明）

妊婦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。[9.5参照]

###### 11.1.2 深部静脈血栓症、肺塞栓症（いずれも頻度不明）

[1.6、9.1.1参照]

###### 11.1.3 脳梗塞（頻度不明、頻度不明、8.6%）

###### 11.1.4 末梢神経障害（37.8%、頻度不明、17.1%）

不可逆性の末梢神経障害があらわれることがあるので、手足のしびれ、うずき、痛み、灼熱感等の症状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。

###### 11.1.5 骨髄機能抑制（67.6%、頻度不明、17.1%）

好中球減少、白血球減少、赤血球減少（貧血）、血小板減少等があらわれることがある。[8.4参照]

###### 11.1.6 感染症（5.4%、頻度不明、14.3%）

肺炎等の重篤な感染症があらわれることがある。

###### 11.1.7 間質性肺炎（頻度不明、頻度不明、5.7%）

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.6参照]

###### 11.1.8 消化管穿孔（2.7%、頻度不明、頻度不明）、腸閉塞（頻度不明、頻度不明、2.9%）、イレウス（頻度不明、頻度不明、2.9%）

致死的な消化管穿孔があらわれることがある。

###### 11.1.9 虚血性心疾患（2.7%、頻度不明、2.9%）、冠攣縮（頻度不明、頻度不明、2.9%）

###### 11.1.10 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）（いずれも頻度不明）

発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の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。

###### 11.1.11 嗜眠状態（頻度不明）、傾眠（54.1%、頻度不明、17.1%）、鎮静（頻度不明）

###### 11.1.12 痙攣（頻度不明）

間代性痙攣、緊張性痙攣等の発作があらわれることがある。

###### 11.1.13 起立性低血圧（頻度不明）

めまい等の症状が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**11.1.14 不整脈** (21.6%、頻度不明、51.4%)、**心不全** (頻度不明、頻度不明、2.9%)

心停止、洞停止、失神、徐脈(洞性徐脈)等の不整脈、心不全(うっ血性心不全)等があらわれることがある。不整脈等の徴候又は症状があらわれた場合には、適切な処置を行い、少なくともそれらの徴候・症状が軽快・回復するまで観察すること。[1.8、7.4、8.9、9.1.3 参照]

**11.1.15 甲状腺機能低下症** (頻度不明)

[8.5参照]

**11.1.16 腫瘍崩壊症候群** (頻度不明)

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.7参照]

**11.1.17 肝機能障害** (13.5%、頻度不明、5.7%)

AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

注)「重大な副作用」の発現頻度が複数ある場合は、〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉、〈らい性結節性紅斑〉、〈クロウ・深瀬(POEMS)症候群〉の順に記載した。

(解説)

**11.1.1 催奇形性(サリドマイド胎芽病)** (頻度不明)

本剤はヒトにおいて催奇形性(サリドマイド胎芽病:無肢症、海豹肢症、奇肢症等の四肢奇形、心臓疾患、消化器系の閉塞等の内臓障害等)が確認されている。

**11.1.2 深部静脈血栓症、肺塞栓症** (いずれも頻度不明)

深部静脈血栓症:海外で使用されたサリドマイド製剤において深部静脈血栓症の副作用が数多く報告されており、深部静脈血栓症の発現するリスクが増加するおそれがあることから、本剤を投与する際は慎重に投与すること。

肺塞栓症：国内において報告されている（下記表参照）。

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 70代	多発性骨髄腫 (心房細動、腰椎 すべり症、慢性腎 不全、洞不全症候 群、気管支喘息、 消化管出血)	100mg 13日間	<b>肺塞栓症</b> 投与約1年7ヵ月前 投与約2ヵ月前 投与開始日 投与11日目 投与12日目  投与13日目 (投与中止日)  中止4日後	多発性骨髄腫を発症。 MP療法を実施（約1ヶ月間）。 本剤100mgの投与を開始。 DVT様症状が認められ、入院。 造影スキャンにてDVT、肺塞栓と 診断。 ヘパリンナトリウムの投与を開始。 本剤の投与を中止。 アスピリン、ワルファリンカリウム の投与を開始。 軽快。 ワルファリンカリウムによるコント ロールが良好であるため、アスピ リン、ヘパリンナトリウム治療を中止 し、ワルファリンカリウムにて経過 観察。

**臨床検査値**

	投与11日目	投与12日目	中止2日後	中止4日後	中止5日後
FDP (µg/mL)	44.3	－	14.3	－	12.6
D-dimer (µg/mL)	22.75	16.53	6.21	6.5	8.7

併用薬：メルファラン、プレドニゾロン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、アンブ  
ロキシソール塩酸塩、モンテルカストナトリウム、エスタゾラム、センナ・センナ実、レ  
バミピド、ラクトミン、沈降炭酸カルシウム、ニコランジル、アルファカルシドール、  
オメプラゾール、メコバラミン

※MP：メルファラン+プレドニゾロン、DVT：深部静脈血栓症

**11.1.3 脳梗塞（頻度不明、頻度不明、8.6%）**

国内において報告されている（下記表参照）。

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 70代	多発性骨髄腫 (不安症候群)	200mg 9日間	<b>脳梗塞</b> 投与約4ヵ月前  投与開始日  投与5日目 投与9日目 (投与中止日) 中止4日後  中止約1.5ヵ月	多発性骨髄腫と診断。MP（メル ファラン10mg+プレドニゾロン 30mg4日間）療法を4週に1度実施。 本剤200mg及びデキサメタゾン 40mgの投与を開始。 デキサメタゾンの投与を中止。 譫妄状態が発現。本剤の投与を中 止。 MRIにて左前頭葉白質に脳梗塞を認 める。 回復。

併用薬：デキサメタゾン

#### 11.1.4 末梢神経障害 (37.8%、頻度不明、17.1%)

国内臨床試験において顔面のしびれ、四肢のしびれ、上肢のしびれ、唇のしびれ、神経痛等が報告されている。

#### 11.1.5 骨髄機能抑制 (67.6%、頻度不明、17.1%)

国内臨床試験において、好中球数減少、白血球数減少、貧血、全血球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少、赤血球数減少、好酸球数減少、単球数減少、好塩基球数減少等が報告されている。

#### 11.1.6 感染症 (5.4%、頻度不明、14.3%)

国内において報告されている (下記表参照)。

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 60代	多発性骨髄腫 (便秘、逆流性食道炎、骨粗鬆症、低カリウム血症)	100mg 27日間 ↓ (7日間投与なし) ↓ 100mg 16日間	<b>肺炎</b> 投与約11ヵ月前 投与約10ヵ月前 投与約8ヵ月前 投与約4ヵ月前 投与約1ヵ月前  投与開始日 投与28日目 (投与中止日) 中止1日後 中止2日後  中止5日後 中止8日後 (再投与開始日) 再投与6日目 再投与7日目  再投与14日目 再投与17日目 (再投与中止日)  再投与中止12日後	多発性骨髄腫を発症。 MCNU-VMP療法を実施 (約2ヵ月間)。 デキサメタゾン及びボルテゾミブ投与開始 (約4ヵ月間)。 MP療法を実施 (約3ヵ月間)。 プレドニゾン投与開始 (約1ヵ月間)。 本剤100mgの投与を開始。 非重篤な肺炎が出現。本剤の投与を休薬。 セフェピム塩酸塩水和物投与。 ファロペネムナトリウム水和物投与。 回復。 本剤100mgの投与を再開。  重篤な肺炎が出現。 セフトリアキソンナトリウム水和物投与。酸素吸入を実施。 回復。 重篤な肺炎が再度出現。本剤の投与を中止。スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム投与。 酸素吸入を実施。 回復。

**臨床検査値**

	投与開始日	中止 2日後	再投与 8日目	再投与中止 1日後	再投与中止 2日後	再投与中止 20日後
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	3400	4100	4000	4200	7300	4800
好中球 (%)	67.9	69.5	79.2	61.6	82.3	65.3
リンパ球 (%)	22.8	13.8	15.3	33.3	10.6	24.4
単球 (%)	8.2	15	3.8	2.6	5	7.5
好酸球 (%)	0.8	0.7	1.3	2	2	1.7
好塩基球 (%)	0.3	1	0.4	0.5	0.1	1.1
CRP (mg/dL)	-	3.1	8.6	2.5	12.2	0.1

併用薬：ラベプラゾールナトリウム、バンテチン、L-アスパラギン酸カリウム、センナ・センナ実、アレンドロン酸ナトリウム水和物、レバミピド、メロキシカム、酸化マグネシウム、モサプリドクエン酸塩水和物、モルヒネ硫酸塩水和物、アスピリン、プロクロルペラジンマレイン酸塩、フロセミド

※ MCNU-VMP：ラニムスチン、ピンクリスチン、メルファラン、プレドニゾロン  
MP：メルファラン、プレドニゾロン

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 60代	多発性骨髄腫 (なし)	100mg 23日間 ↓ (2日間投与 なし) ↓ 100mg継続	<b>易感染状態 (肺炎)</b> 投与約1年6ヵ月前 投与約1年5ヵ月前 投与約1年3ヵ月前  投与約1年前 投与約9ヵ月前  投与開始日 投与24日目 (投与中止日)  中止2日後 (再投与開始日) 再投与11日目	多発性骨髄腫を発症。 VAD療法を実施 (約2ヵ月間)。 シクロホスファミド投与開始 (約1ヵ月間)。 大量メルファラン投与及び自家末梢血幹細胞移植を実施 (1回目)。 大量メルファラン投与及び自家末梢血幹細胞移植を実施 (2回目)。 本剤100mgの投与を開始。 易感染状態 (肺炎) が出現。本剤の投与を休業。セフェピム塩酸塩水和物投与。 易感染状態 (肺炎) 改善傾向のため、本剤100mgの投与を再開。 回復。

**臨床検査値**

	投与14日前	投与13日目	投与24日目 (投与中止日)	中止2日後 (再投与開始日)	再投与11日目
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	5470	3950	6700	3380	5920
好中球 (%)	71	57	-	67	66
リンパ球 (%)	20	25	-	15	22
単球 (%)	4	14	-	12	7
好酸球 (%)	3	3	-	3	2
好塩基球 (%)	0	-	-	1	1

併用薬：プロチゾラム、デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物、酸化マグネシウム

※ VAD：ピンクリスチン、アドリアマイシン、デキサメタゾン

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 70代	多発性骨髄腫 (なし)	100mg 16日間	<b>肺炎球菌肺炎</b> 投与約2年2ヵ月前 投与約1年9ヵ月前 投与約7ヵ月前 投与開始日 投与17日目 (投与中止日) 中止19日後	多発性骨髄腫を発症。MP療法を実施(約5ヵ月間)。 CP療法を実施(約1年間)。 ボルテゾミブ投与開始(約7ヵ月間)。 本剤100mgの投与を開始。 肺炎球菌肺炎が出現。本剤の投与を中止。セフトリアキソンナトリウム水和物投与。 軽快。

#### 臨床検査値

	投与13日前	投与14日目	投与17日目 (投与中止日)	中止11日後
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	2700	2100	1100	2200
好中球 (/mm <sup>3</sup> )	1491	1089	378	1259
リンパ球 (/mm <sup>3</sup> )	1009	780	—	—
単球 (/mm <sup>3</sup> )	209	201	—	—
好酸球 (/mm <sup>3</sup> )	11	21	—	—
好塩基球 (/mm <sup>3</sup> )	0	0	—	—

併用薬：プレドニブロン、アムロジピンベシル酸塩、メロキシカム、ファモチジン、プロチゾラム

※ CP：シクロホスファミド、プレドニブロン

#### 11.1.7 間質性肺炎（頻度不明、頻度不明、5.7%）

国内において報告されている（下記表参照）。

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 60代	多発性骨髄腫 (腰椎圧迫骨折)	50mg 7日間	<b>薬剤性肺炎（間質性肺炎）</b> 投与約1年5ヶ月前 投与開始日 投与5日目 投与7日目 (投与中止日) 中止1日後 中止16日後 中止34日後	多発性骨髄腫を発症。 本剤50mgの投与を開始。 倦怠感が出現。 高熱が出現し、患者が本剤の服用を中止。 呼吸困難が出現したため救急受診し緊急入院。 胸部CTにて全肺野に間質影（スリガラス影）を認める。心不全徴候を認めず、間質性肺炎のマーカーも上昇したため間質性肺炎と診断。 入院後ステロイドパルス、BIPAP導入を行い救命、ステロイド後療法を施行。 ステロイドパルス中にDLST検査を実施し、検査結果は陽性。 酸素療法を中止し、ステロイドを減量。退院。 軽快。

**臨床検査値**

	投与開始日	中止2日後	中止3日後	中止8日後	中止71日後
LDH (IU/L)	191	674	796	687	406
KL6 (U/mL)	－	－	576	3221	－

※ BIPAP：biphasic positive airway pressure、DLST：薬剤誘発性リンパ球刺激試験

**11.1.8 消化管穿孔 (2.7%、頻度不明、頻度不明)、腸閉塞 (頻度不明、頻度不明、2.9%)、  
イレウス (頻度不明、頻度不明、2.9%)**

国内臨床試験において報告されている。

**11.1.9 虚血性心疾患 (2.7%、頻度不明、2.9%)、冠攣縮 (頻度不明、頻度不明、2.9%)**

国内臨床試験において心プリンツメタル狭心症、心筋虚血等が報告されている。

**11.1.10 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (TEN)  
(いずれも頻度不明)**

海外のサリドマイド製剤の添付文書に記載されている。

**11.1.11 嗜眠状態 (頻度不明)、傾眠 (54.1%、頻度不明、17.1%)、鎮静 (頻度不明)**

嗜眠状態：海外のサリドマイド製剤の添付文書に記載されている。

傾眠：国内臨床試験において報告されている。

鎮静：海外のサリドマイド製剤の添付文書に記載されている。

**11.1.12 痙攣 (頻度不明)**

海外のサリドマイド製剤の添付文書に記載されている。

**11.1.13 起立性低血圧 (頻度不明)**

海外のサリドマイド製剤の添付文書に記載されている。



#### 11.1.14 不整脈 (21.6%、頻度不明、51.4%)、心不全 (頻度不明、頻度不明、2.9%)

不整脈：国内臨床試験において洞性徐脈、心停止、洞停止、失神、不整脈、動悸、心室性期外収縮等が報告されている。

心不全：国内において報告されている (下記表参照)

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 70代	多発性骨髄腫 (便秘、高血圧症、 四肢しびれ、糖尿病、 心不全)	100mg 22日間	<b>心不全悪化</b> [既往歴] 心不全、2段脈 投与約1年10ヵ月前 多発性骨髄腫を発症。 MP療法を実施 (約1年3ヵ月間)。 投与約4ヵ月前 高用量デキサメタゾンの投与を実施 (約2ヵ月間)。 投与約3ヵ月前 ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの 投与を実施 (約3ヵ月間)。 投与開始日 本剤100mgの投与を開始 (合併症と して心不全あり)。 投与13日目 四肢浮腫があり、レントゲン及び症 状より心不全の悪化と判断。 投与16日目 フロセミドの投与を開始。 投与22日目 本剤の投与を中止。 (投与中止日) 中止7日後 浮腫及び心不全治療のため入院加 療。 中止87日後 軽快。	
併用薬：ジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩、アスピリン、アムロジピンベシル酸塩、エナラ プリルマレイン酸塩、タカチアスターゼ・生薬配合剤、カルベジロール、ベンフォチア ミン・ピリドキシン塩酸塩・シアノコバラミン配合剤、アズレンスルホン酸ナトリウム 水和物・L-グルタミン、トコフェロールニコチン酸エステル、ボグリボース、セチリジ ン塩酸塩、クレマスチンフマル酸塩、酸化マグネシウム、オキシコドン塩酸塩水和物、 ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル				

※ MP：メルファラン+プレドニゾロン

#### 11.1.15 甲状腺機能低下症 (頻度不明)

海外のサリドマイド製剤の添付文書に記載されている。

#### 11.1.16 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明)

海外のサリドマイド製剤の添付文書に記載されていること、及び海外において報告<sup>59)</sup> され  
ている。

#### 11.1.17 肝機能障害 (13.5%、頻度不明、5.7%)

国内臨床試験においてALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加等が報告されている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	発疹、皮膚搔痒感	蕁麻疹、皮膚乾燥、毛細血管拡張症	血管浮腫
筋・骨格		関節痛、骨痛、肩痛、頸部痛、背部違和感	
精神神経系	眠気、しびれ、ふるえ、頭重、頭痛、ふらつき	不安、不眠、こむら返り、運動障害、嘔声、神経痛、錯乱状態	
眼	眼のかすみ	結膜出血	
消化器	便秘、口内乾燥、嘔気、腹部膨満感	残便感、胃重感、心窩部不快感、胃痛、軟便、下痢、消化不良、胸やけ、歯肉出血、嘔吐、腹痛、食欲不振、痔核	胃腸出血
肝臓	$\gamma$ -GTP低下	総ビリルビン減少	
代謝・栄養系	総コレステロール上昇、CK低下、ALP上昇、カルシウム低下、ナトリウム低下、カリウム上昇、 $\alpha_1$ -グロブリン上昇、 $\alpha_2$ -グロブリン上昇、尿糖陽性	総蛋白上昇、総蛋白低下、総コレステロール低下、CK上昇、ALP低下、LDH上昇、LDH低下、HDL-C増加、クロール上昇、クロール低下、カリウム低下、耐糖能異常、アルブミン低下、 $\alpha_2$ -グロブリン異常、 $\beta$ -グロブリン上昇、高トリグリセリド血症、血中IgG減少	
循環器	四肢冷感、洞性徐脈、不整脈	血圧上昇、鼻出血、動悸、心室性期外収縮、静脈瘤	血圧低下
呼吸器		咽頭炎、咽頭痛、息苦しさ、気管支炎、咳、鼻汁、喀痰	
泌尿器	尿蛋白陽性・BUN上昇・クレアチニン上昇等の腎機能障害	BUN低下、クレアチニン低下	
血液	好中球増多、好酸球増多、好塩基球増多、単球数異常、リンパ球増多、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、D-ダイマー上昇、FDP上昇	好酸球減少、好塩基球減少、ヘマトクリット減少、MCV上昇、MCHC減少、播種性血管内凝固	
その他	味覚異常、疲労、浮腫、CRP上昇	体重減少、脱力感、胸痛、発熱、熱感、倦怠感、脱毛、のぼせ、眼瞼腫脹、中耳炎、不規則月経	

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<再発又は難治性の多発性骨髄腫>

治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）におけるグレー

ド別副作用一覧： 副作用名	計 例数 (%)	グレード				
		1	2	3	4	5
皮膚・皮膚付属器障害	13 (35.1)					
発疹	2 (5.4)	2 (5.4)				
皮疹	10 (27.0)	8 (21.6)	2 (5.4)			
皮膚掻痒感	4 (10.8)	4 (10.8)				
筋・骨格系障害	5 (13.5)					
関節痛	2 (5.4)	2 (5.4)				
肩痛	1 (2.7)	1 (2.7)				
骨痛	1 (2.7)	1 (2.7)				
頸部痛	1 (2.7)	1 (2.7)				
背部違和感	1 (2.7)	1 (2.7)				
中枢・末梢神経系障害	23 (62.2)					
こむら返り	1 (2.7)	1 (2.7)				
ふらつき	2 (5.4)	2 (5.4)				
ふるえ	10 (27.0)	10 (27.0)				
めまい	7 (18.9)	7 (18.9)				
運動障害	1 (2.7)	1 (2.7)				
顔面のしびれ	1 (2.7)	1 (2.7)				
四肢のしびれ	6 (16.2)	5 (13.5)	1 (2.7)			
上肢のしびれ	3 (8.1)	3 (8.1)				
唇のしびれ	8 (21.6)	8 (21.6)				
神経痛	2 (5.4)	2 (5.4)				
頭重	5 (13.5)	5 (13.5)				
頭痛	3 (8.1)	3 (8.1)				
嘔声	1 (2.7)	1 (2.7)				
視覚障害	5 (13.5)					
眼のかすみ	5 (13.5)	5 (13.5)				
その他の特殊感覚障害	8 (21.6)					
味覚異常	7 (18.9)	7 (18.9)				
味覚障害	1 (2.7)	1 (2.7)				
精神障害	20 (54.1)					
不安	3 (8.1)	3 (8.1)				
不眠	1 (2.7)	1 (2.7)				
眠気	20 (54.1)	20 (54.1)				
消化管障害	30 (81.1)					
胃重感	1 (2.7)	1 (2.7)				
胃痛	1 (2.7)	1 (2.7)				
下痢	2 (5.4)	2 (5.4)				
胸やけ	3 (8.1)	3 (8.1)				
口内乾燥	16 (43.2)	16 (43.2)				
残便感	1 (2.7)	1 (2.7)				
歯肉出血	1 (2.7)	1 (2.7)				
消化管穿孔	1 (2.7)					1 (2.7)
消化不良	1 (2.7)	1 (2.7)				
食欲不振	3 (8.1)	3 (8.1)				

副作用名	計	グレード				
	例数 (%)	1	2	3	4	5
心窩部不快感	1 (2.7)	1 (2.7)				
軟便	1 (2.7)	1 (2.7)				
腹痛	3 (8.1)	3 (8.1)				
腹部膨満感	6 (16.2)	6 (16.2)				
便秘	23 (62.2)	22 (59.5)	1 (2.7)			
嘔気	7 (18.9)	7 (18.9)				
嘔吐	1 (2.7)	1 (2.7)				
代謝・栄養障害	2 (5.4)					
耐糖能異常	1 (2.7)	1 (2.7)				
低カルシウム血症	1 (2.7)	1 (2.7)				
内分泌障害	1 (2.7)					
脱毛	1 (2.7)	1 (2.7)				
心・血管障害 (一般)	2 (5.4)					
虚血性心疾患	1 (2.7)			1 (2.7)		
血圧上昇	2 (5.4)	2 (5.4)				
心拍数・心リズム障害	8 (21.6)					
心室性期外収縮	1 (2.7)	1 (2.7)				
動悸	1 (2.7)	1 (2.7)				
洞性徐脈	5 (13.5)	3 (8.1)	2 (5.4)			
不整脈	2 (5.4)	2 (5.4)				
血管 (心臓外) 障害	5 (13.5)					
四肢冷感	4 (10.8)	4 (10.8)				
鼻出血	1 (2.7)	1 (2.7)				
呼吸器系障害	4 (10.8)					
咽頭炎	1 (2.7)	1 (2.7)				
気管支炎	1 (2.7)	1 (2.7)				
息苦しさ	1 (2.7)	1 (2.7)				
咳	1 (2.7)	1 (2.7)				
咽頭痛	1 (2.7)	1 (2.7)				
鼻汁	1 (2.7)	1 (2.7)				
喀痰増加	1 (2.7)	1 (2.7)				
一般的全身障害	24 (64.9)					
のぼせ	1 (2.7)	1 (2.7)				
むくみ	3 (8.1)	3 (8.1)				
眼瞼腫脹	1 (2.7)	1 (2.7)				
胸痛	2 (5.4)	2 (5.4)				
倦怠感	5 (13.5)	5 (13.5)				
全身倦怠感	2 (5.4)	1 (2.7)	1 (2.7)			
体重減少	3 (8.1)	3 (8.1)				
脱力感	3 (8.1)	3 (8.1)				
熱感	2 (5.4)	2 (5.4)				
疲労	11 (29.7)	10 (27.0)	1 (2.7)			
浮腫	6 (16.2)	6 (16.2)				
総計 (件数)	247	237	8	1	0	1

副作用名	計 例数 (%)	グレード				
		1	2	3	4	5
臨床検査	35 (94.6)					
ALP上昇	3 (8.1)	3 (8.1)				
ALP低下	1 (2.7)	1 (2.7)				
ALT上昇	4 (10.8)	4 (10.8)				
AST上昇	4 (10.8)	4 (10.8)				
BUN上昇	5 (13.5)	5 (13.5)				
BUN低下	1 (2.7)	1 (2.7)				
CK上昇	1 (2.7)	1 (2.7)				
CK低下	6 (16.2)	6 (16.2)				
CRP上昇	12 (32.4)	11 (29.7)	1 (2.7)			
D-ダイマー上昇	12 (32.4)	12 (32.4)				
FDP上昇	11 (29.7)	11 (29.7)				
HDL-C増加	1 (2.7)	1 (2.7)				
LDH上昇	2 (5.4)	2 (5.4)				
LDH低下	3 (8.1)	3 (8.1)				
MCHC減少	1 (2.7)	1 (2.7)				
MCV上昇	1 (2.7)	1 (2.7)				
$\alpha$ 1-グロブリン上昇	7 (18.9)	7 (18.9)				
$\alpha$ 2-グロブリン異常	1 (2.7)	1 (2.7)				
$\alpha$ 2-グロブリン上昇	4 (10.8)	4 (10.8)				
$\beta$ -グロブリン上昇	2 (5.4)	2 (5.4)				
$\gamma$ -GTP低下	10 (27.0)	10 (27.0)				
アルブミン低下	3 (8.1)	3 (8.1)				
カリウム上昇	3 (8.1)	3 (8.1)				
カリウム低下	3 (8.1)	3 (8.1)				
カルシウム低下	3 (8.1)	3 (8.1)				
クレアチニン上昇	4 (10.8)	3 (8.1)	1 (2.7)			
クレアチニン低下	2 (5.4)	2 (5.4)				
クロール上昇	1 (2.7)	1 (2.7)				
クロール低下	2 (5.4)	2 (5.4)				
ナトリウム低下	5 (13.5)	5 (13.5)				
ヘマトクリット減少	2 (5.4)	1 (2.7)	1 (2.7)			
ヘモグロビン減少	5 (13.5)		2 (5.4)	3 (8.1)		
リンパ球減少	7 (18.9)	2 (5.4)	2 (5.4)	3 (8.1)		
リンパ球増多	4 (10.8)	4 (10.8)				
血小板減少	7 (18.9)	6 (16.2)	1 (2.7)			
好塩基球減少	1 (2.7)	1 (2.7)				
好塩基球増多	10 (27.0)	10 (27.0)				
好酸球減少	3 (8.1)	3 (8.1)				
好酸球増多	10 (27.0)	10 (27.0)				
好中球減少	17 (45.9)	3 (8.1)	5 (13.5)	9 (24.3)		
好中球増多	4 (10.8)	4 (10.8)				
赤血球減少	4 (10.8)	3 (8.1)	1 (2.7)			
総コレステロール上昇	2 (5.4)	2 (5.4)				
総コレステロール低下	5 (13.5)	5 (13.5)				

副作用名	計	グレード				
	例数 (%)	1	2	3	4	5
総ビリルビン減少	1 (2.7)	1 (2.7)				
総ビリルビン上昇	1 (2.7)	1 (2.7)				
総蛋白上昇	1 (2.7)	1 (2.7)				
総蛋白低下	3 (8.1)	3 (8.1)				
単球異常	1 (2.7)	1 (2.7)				
単球減少	3 (8.1)	3 (8.1)				
単球増多	12 (32.4)	12 (32.4)				
尿蛋白陽性	10 (27.0)	7 (18.9)	3 (8.1)			
尿糖陽性	4 (10.8)	4 (10.8)				
白血球減少	15 (40.5)	4 (10.8)	6 (16.2)	5 (13.5)		
総計 (件数)	250	207	23	20	0	0

注) 同一症例に同一症状が見られ、Gradeの評価が異なる場合には、より高いGradeを採用した。  
症例報告書に記載された有害事象名をJ-ART (医薬品副作用用語集1996) を参考に表示した。

#### <クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群>

自家末梢血幹細胞移植の適応とならないクロウ・深瀬 (POEMS) 症候群患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JPOST-10) におけるグレード別副作用一覧:

副作用名	計	グレード				
	例数 (%)	1	2	3	4	5
感染症および寄生虫症	5 (20.0)					
爪の皮膚糸状菌症	1 (4.0)	1 (4.0)				
肺炎	4 (16.0)	2 (8.0)		1 (4.0)	1 (4.0)	
血液およびリンパ系障害	3 (12.0)					
貧血	1 (4.0)	1 (4.0)				
播種性血管内凝固	2 (8.0)		2 (8.0)			
代謝および栄養障害	4 (16.0)					
高カリウム血症	4 (16.0)	1 (4.0)	3 (12.0)			
精神障害	2 (8.0)					
錯乱状態	1 (4.0)		1 (4.0)			
不眠症	1 (4.0)	1 (4.0)				
神経系障害	10 (40.0)					
脳梗塞	2 (8.0)			2 (8.0)		
脳虚血	1 (4.0)		1 (4.0)			
頭痛	1 (4.0)	1 (4.0)				
神経痛	1 (4.0)		1 (4.0)			
末梢性感覚ニューロパシー	5 (20.0)	3 (12.0)	2 (8.0)			
傾眠	4 (16.0)	4 (16.0)				
失神	1 (4.0)			1 (4.0)		
眼障害	1 (4.0)					
結膜出血	1 (4.0)	1 (4.0)				
耳および迷路障害	2 (8.0)					
回転性めまい	1 (4.0)	1 (4.0)				
中耳の炎症	1 (4.0)		1 (4.0)			
心臓障害	12 (48.0)					
心停止	1 (4.0)				1 (4.0)	
心不全	1 (4.0)			1 (4.0)		
プリンツメタル狭心症	1 (4.0)			1 (4.0)		

副作用名	計 例数 (%)	グレード				
		1	2	3	4	5
洞停止	1 (4.0)				1 (4.0)	
洞性徐脈	11 (44.0)	10 (40.0)	1 (4.0)			
血管障害	1 (4.0)					
高血圧	1 (4.0)	1 (4.0)				
静脈瘤	1 (4.0)	1 (4.0)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0)					
肺臓炎	1 (4.0)	1 (4.0)				
胃腸障害	16 (64.0)					
便秘	15 (60.0)	9 (36.0)	5 (20.0)	1 (4.0)		
イレウス	1 (4.0)			1 (4.0)		
腸閉塞	1 (4.0)				1 (4.0)	
皮膚および皮下組織障害	7 (28.0)					
皮膚乾燥	2 (8.0)	2 (8.0)				
そう痒症	1 (4.0)	1 (4.0)				
紫斑	1 (4.0)			1 (4.0)		
斑状丘疹状皮疹	1 (4.0)	1 (4.0)				
毛細血管拡張症	1 (4.0)	1 (4.0)				
蕁麻疹	2 (8.0)		2 (8.0)			
生殖系および乳房障害	1 (4.0)					
不規則月経	1 (4.0)		1 (4.0)			
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.0)					
胸部不快感	1 (4.0)	1 (4.0)				
発熱	2 (8.0)	2 (8.0)				
臨床検査	10 (40.0)					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)	1 (4.0)				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)	1 (4.0)				
好塩基球数増加	1 (4.0)	1 (4.0)				
血中免疫グロブリンG減少	1 (4.0)	1 (4.0)				
好酸球数増加	3 (12.0)	3 (12.0)				
全血球数減少	1 (4.0)		1 (4.0)			
単球数増加	1 (4.0)	1 (4.0)				
好中球数減少	4 (16.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	
白血球数減少	2 (8.0)	2 (8.0)				
総計 (件数)	94	57	22	10	5	0

注) 同一症例に同一症状が見られ、Gradeの評価が異なる場合は、より高いGradeを採用した。MedDRA/J version (22.1)

自家末梢血幹細胞移植を有するクロウ・深瀬（POEMS）症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JPOST-13）におけるグレード別副作用一覧：

副作用名	計 例数 (%)	グレード				
		1	2	3	4	5
代謝および栄養障害	1 (10.0)					
高トリグリセリド血症	1 (10.0)				1 (10.0)	
精神障害	1 (10.0)					
不眠症	1 (10.0)	1 (10.0)				
神経系障害	3 (30.0)					
脳梗塞	1 (10.0)				1 (10.0)	
傾眠	2 (20.0)	2 (20.0)				
心臓障害	5 (50.0)					
洞性徐脈	5 (50.0)	4 (40.0)	1 (10.0)			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)					
肺臓炎	1 (10.0)		1 (10.0)			
胃腸障害	9 (90.0)					
便秘	9 (90.0)	7 (70.0)	2 (20.0)			
消化不良	1 (10.0)	1 (10.0)				
痔核	1 (10.0)		1 (10.0)			
皮膚および皮下組織障害	3 (30.0)					
発疹	1 (10.0)		1 (10.0)			
蕁麻疹	1 (10.0)		1 (10.0)			
中毒性皮疹	1 (10.0)	1 (10.0)				
腎および尿路障害	1 (10.0)					
急性腎障害	1 (10.0)		1 (10.0)			
臨床検査	2 (20.0)					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	1 (10.0)				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	1 (10.0)				
血中免疫グロブリンG減少	1 (10.0)	1 (10.0)				
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (10.0)		1 (10.0)			
総計 (件数)	30	19	9	0	2	0

注) 同一症例に同一症状が見られ、Gradeの評価が異なる場合は、より高いGradeを採用した。MedDRA/J version (22.1)



## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

やむを得ず本剤を脱カプセル調剤する場合には、医療関係者の曝露を防止するために安全キャビネット内で調製を行うこと。

#### 14.2 薬剤交付時の注意

服用時にはカプセルは開けずに服用するよう患者を指導すること。

14.1 やむを得ず脱カプセルを行う場合は調剤時の医療関係者への曝露を防ぐために、安全キャビネット内で調製を行うこととした。

14.2 本剤は催奇形性があることから、患者以外への曝露を防ぐため、カプセルを開けずに服用することとした。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした海外臨床試験において、サリドマイドとメルファラン及びプレドニゾン併用群で対照群（レナリドミド及びデキサメタゾン併用群）と比較して急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の発現割合が高かったとの報告がある。

また、クロウ・深瀬（POEMS）症候群患者を対象とした国内臨床試験において、固形がんが発現している。

（解説）

15.1 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした海外臨床試験において、二次的な血液学的悪性腫瘍（急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群）の発現率が、メルファラン＋プレドニゾン＋サリドマイド併用（MPT）群で1.8%、レナリドミド＋デキサメタゾン併用（RD）群で0.3%であり、MPT群ではRD群と比較して統計学的に有意に増加した。MPT群の二次的な血液学的悪性腫瘍のリスクは、治療2年後に約2%、3年後に約4%と徐々に増大し、白血病を誘因することが知られているメルファランとサリドマイドを未治療の多発性骨髄腫患者に併用投与した場合、二次的な血液学的悪性腫瘍のリスクが増加すると示唆された。なお、本邦においては、未治療の多発性骨髄腫の効能・効果では承認されていない。

本剤投与のクロウ・深瀬（POEMS）症候群患者において胆管細胞癌の発現が認められたため設定した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項 (P36) 参照。

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 一般症状及び行動に及ぼす影響

ラット一般症状及び行動に対して、サリドマイド (30、300、3,000mg/kg : FOB法) の13週間の慢性経口投与では顕著な変化は観察されなかったが、3,000mg/kgの用量で前肢の握力低下が認められた。この変化は体重増加抑制によると考えられる<sup>60)</sup>。マウスへのサリドマイド (10~1,000mg/kg) の腹腔内投与において、散瞳 (46.4mg/kg以上) と、睡眠作用 (464mg/kg以上) が観察されたとの報告<sup>61)</sup> と、4,000mg/kgまでの用量の経口及び腹腔内投与において顕著な変化は観察されなかったとの報告<sup>62)</sup> がある。ラットへのサリドマイド (10、100、1,000mg/kg) の腹腔内投与では100mg/kg以上の用量で骨格筋の弛緩及びハンドリング時の身悶え反応の減少が観察された<sup>62)</sup>。サルへのサリドマイド (30、100mg/kg) の腹腔内投与では顕著な変化は観察されなかった<sup>62)</sup>。イヌにおいては、サリドマイド (30、100mg/kg) の腹腔内投与により中枢神経系の抑制、軽度な運動失調、顕著な眼瞼下垂が観察された<sup>62)</sup>。

##### 2) 中枢神経系に及ぼす影響

サリドマイドは、マウス (100mg/kg以上 経口投与<sup>63)</sup>・50mg/kg以上 投与経路不明<sup>55)</sup> : ビーム法、21.5mg/kg以上 腹腔内投与<sup>61)</sup> : 振動籠法) 及びラット (16、64~128mg/kg 経口投与 : 振動籠法) <sup>63)</sup> において、自発運動量を抑制した。

サリドマイドは、正常マウスにおける正向反射に影響を及ぼさなかった (5,000mg/kg 投与経路不明) <sup>55)</sup> が、ヘキソバルビタール誘発睡眠に対して睡眠時間の延長作用を示した (100mg/kg以上 経口投与<sup>55)</sup>、150mg/kg 経口投与<sup>64)</sup>、30mg/kg以上腹腔内投与<sup>62)</sup>)。

マウスにおいて、サリドマイドはレプタゾールによる痙攣に影響しなかったが (1,600mg/kg投与経路不明) <sup>55)</sup>、ストリキニーネによる脊髄痙攣 (200mg/kg以上 経口投与) 及び電撃による痙攣 (50mg/kg以上 経口投与) を抑制した<sup>65)</sup>。

マウスにおいて、サリドマイド (45mg/kg 腹腔内投与 : ホットプレート法) は痛覚に対しては影響しなかったとの報告<sup>66)</sup> と、サリドマイド (150mg/kg 経口投与 : ホットプレート法及びフェニルキノライジング法<sup>64)</sup>)、5mg/kg以上 腹腔内投与 : ホットプレート法及び酢酸ライジング法<sup>66)</sup> が鎮痛作用を示したとの報告がある。

サリドマイド (200mg/kg 経口投与) は、ウサギの正常体温には影響しなかったが、不活性E.coliによる発熱をわずかに抑制した<sup>55)</sup>。

脳波の睡眠・覚醒パターンでは、ウサギ (300mg/kg 経口投与) において覚醒期の減少及び紡錘波睡眠期の増加<sup>67)</sup> が、またラット (16mg/kg 経口投与) 及びネコ (4mg/kg以上 経口投与) において、覚醒期の減少、徐波睡眠及びREM睡眠期の増加が観察された<sup>63)</sup>。

マウスにおいて、サリドマイド（3,200mg/kg<sup>65</sup>）及び5,000mg/kg<sup>55</sup>：回転棒法）の経口投与は協調運動に影響しなかったが、300mg/kgより高用量のサリドマイドの腹腔内投与は協調運動を低下した<sup>62</sup>。

3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

摘出回腸（モルモット）試験において、サリドマイド（33.3µg/mL）はアセチルコリン及びヒスタミンによる収縮を抑制した<sup>55</sup>。

4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

摘出心臓において、サリドマイド（10µg/mL）はウサギ心臓には影響しなかった<sup>55</sup>が、モルモット心臓では心拍数のわずかな減少（1µM以上）及びQTcのわずかな延長（10µM以上：10µMで2.6%、100µMで5.6%変化）、陽性変力及び変弛緩作用を示した<sup>68</sup>。イヌにおいて、サリドマイド（43～1,000mg/kg）の25週間及び52週間の慢性経口投与は心電図に影響しなかった<sup>69</sup>。血圧（麻酔ネコ：125mg/kg 腹腔内及び十二指腸内投与）<sup>55</sup>、心拍数及び呼吸運動（麻酔ネコ：125mg/kg 腹腔内及び十二指腸内投与<sup>41</sup>）、イヌ：43～1,000mg/kg 25週間及び52週間の慢性経口投与<sup>69</sup>）に対する影響は認められなかった。

5) 消化器系に及ぼす影響

腸管輸送能を抑制しなかった（動物種不明：500mg/kg 経口投与）<sup>55</sup>。

6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

水及び電解質代謝には影響しなかった（ラット：用量、投与経路不明）<sup>55</sup>。

(3) 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

マウスにおけるLD<sub>50</sub>値は、経口投与<sup>70</sup>及び皮下投与<sup>71</sup>で5,000mg/kg以上、腹腔内投与では5,000mg/kg以上<sup>70</sup>と10,000mg/kg以上<sup>61</sup>という報告がある。

ラットにおけるLD50値は、経口投与で8,000mg/kg以上、腹腔内投与で6,000mg/kg以上であった<sup>70</sup>。

イヌの最小致死量は、経口投与において1,538mg/kg以上であった<sup>71</sup>。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウスにサリドマイド（30、300、3,000mg/kg/日）を13週間反復経口投与したところ、試験期間中に死亡した個体は認められなかった<sup>60</sup>。

雄では300mg/kg/日以上投与でリンパ球数の低値、雌では3,000mg/kg/日で白血球数とリンパ球数の低値が認められた。また、雌雄共に相対的な肝重量の増加及び肝肥大、及び橙桃色の尿が認められた。マウス反復経口投与試験における無毒性量は雄で30mg/

kg/日、雌で300mg/kg/日であった<sup>60)</sup>。

- 2) ラットにサリドマイド (30、300、3,000mg/kg/日) を13週間反復経口投与したところ、試験期間中に死亡した個体は認められなかった<sup>60)</sup>。

雌雄共に全ての投与群において体重増加抑制が見られた。雄では摂餌量の減少が見られ、体重増加抑制の程度は雌と比較して顕著であった。雄の精巣重量及び雌雄での肝重量の相対的な増加が見られたが、病理組織学的に異常所見は認められなかった。甲状腺ホルモン (T<sub>3</sub>及びT<sub>4</sub>) の減少が、雄で300mg/kg/日以上、雌で30mg/kg/日以上の投与で認められた。また雄では前肢握力の低下が見られたが、機能観察総合評価と腓腹神経及び腰部脊髄の組織病理学検査で異常は認められなかった<sup>60)</sup>。

ラット反復経口投与試験における無毒性量は雄で30mg/kg/日、雌で30mg/kg/日未満であった<sup>60)</sup>。

- 3) イヌではサリドマイド (43、200、1,000mg/kg/日) を53週間反復経口投与したところ、試験期間中に死亡した個体は認められなかった<sup>69)</sup>。

血液学的検査と血液生化学検査のほぼ全ての項目で軽微、あるいは一時的な変動が認められたが、関連した臓器に組織学的な変化は認められず、5週間の休薬の後には正常値を示した。主な所見として、大腿骨、肋骨等の黄緑色化、緑色尿、糞中の白色物質が認められた。

また、雌において発情期の延長と青色化を伴う乳腺の肥大が認められ、病理組織学的には乳腺の腺腔の拡張と腺腔上皮の過形成が認められた。乳腺組織の変化は全ての投与群で認められた。一方、雄の1,000mg/kg/日の投与では毛細胆管における胆汁色素の沈着が認められた。内分泌系ではT<sub>4</sub>の用量依存的な低値が認められた (TSH及びT<sub>3</sub>に変化は認められなかった)。ほとんどの変化は休薬により回復しているが、緑色尿、骨の変色は5週間の休薬後も認められた<sup>69)</sup>。

イヌ反復経口投与試験における無毒性量は雄で200mg/kg/日、雌で43mg/kg/日未満とした<sup>69)</sup>。

### (3) 遺伝毒性試験

*in vitro*試験として復帰突然変異試験<sup>72)</sup>、哺乳類細胞遺伝子突然変異試験<sup>72)</sup>及び染色体異常試験<sup>73)</sup>を、*in vivo*試験としてマウスの骨髓細胞を用いた小核試験<sup>72)</sup>を実施した結果、全て陰性であった。

### (4) がん原性試験

雄マウスにサリドマイド15mg/匹を週1回57週間皮下投与した結果、20匹中2匹の投与部位に紡錘細胞肉腫が認められた。また、雄マウス1匹と雌マウス2匹にサリドマイド7.5mg/匹を1日1回220日間皮下投与した結果、雌マウス1匹の投与部位に紡錘細胞肉腫が認められた<sup>74)</sup>。

### (5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は感受性の高い種であるウサギを中心に、1) 受胎能及び着床までの初期胚発生、2) 胚・胎児発生、3) 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験を実施した。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

マウス

雌マウスの妊娠2日から妊娠5日、又は妊娠6日から妊娠8日にサリドマイドを投与した結果（投与量、投与経路不明）、着床率の低下が認められた<sup>75)</sup>。

ウサギ

雌ウサギの妊娠前14日から妊娠7日までの間（22日間）、サリドマイド10～100mg/kg/日を経口投与した結果、吸収胚数の増加及び産子数の低下が認められた。胚発育に対する無毒性量は10mg/kg/日以下であった<sup>76)</sup>。

2) 胚・胎児発生に関する試験

マウス

雌マウスの妊娠6日又は7日より、4日又は5日間、サリドマイド31～625mg/kg/日を経口投与した結果、流産の増加が認められた<sup>77)</sup>。

ラット

雌ラットの妊娠9日から妊娠14日にサリドマイドを投与した結果（50～150mg/kg/日 経口投与、2.5～10mg/kg/日 静脈内投与）、着床数の低下が認められた。また、静脈内投与では胎児に奇形が認められた<sup>78)</sup>。

ウサギ

雌ウサギの妊娠8日から妊娠12日にサリドマイドを投与した結果（25～200mg/kg/日 経口投与、2.5～10mg/kg/日 静脈内投与）、着床数の低下が認められた。また、ラットよりも重度の胎児奇形が認められた<sup>78)</sup>。

サル

雌サルの妊娠24日から妊娠26日にサリドマイド20mg/kg/日を経口投与した結果、胎児に四肢の奇形が認められた<sup>79)</sup>。

3) 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

雌ウサギの妊娠18日から分娩後28日までの間（42日間）、サリドマイド30～500mg/kg/日を経口投与した結果、親動物に死亡例はなかったが、流産ならびに胎児死亡率が増加した。生存胎児においては、用量依存的に開帳肢の出現率が増加した。子世代の生殖能に影響は無く、孫世代における著しい外形異常も認められなかった<sup>38)</sup>。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：サレドカプセル25、サレドカプセル50、サレドカプセル100  
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：サリドマイド  
毒薬

### 2. 有効期間

5年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 薬剤管理は徹底すること。

20.2 アルミ袋開封後は、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり（多発性骨髄腫、らい性結節性紅斑）

その他患者向け資材：「多発性骨髄腫の治療でサレドカプセルを服用される方へ」  
「サレドカプセル服用日記」（多発性骨髄腫患者向け）

### 6. 同一成分・同効薬

<多発性骨髄腫>

同一成分：なし

同 効 薬：レナリドミド水和物、ポマリドミド

<らい性結節性紅斑>

同一成分：なし

同 効 薬：クロファジミン

<クロウ・深瀬（POEMS）症候群>

同一成分：なし

同 効 薬：なし

### 7. 国際誕生年月日

2008年10月16日（日本）「日本」

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
サレドカプセル25	2014年2月6日	22600AMX00162000	2014年5月30日	2014年6月25日
サレドカプセル50	2009年6月17日	22100AMX00897000	2010年4月23日	2010年5月25日
サレドカプセル100	2008年10月16日	22000AMX02368000	2008年12月12日	2009年2月6日

## 9. 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

<2012年5月25日（一部変更承認年月日）>

効能・効果 追加：らい性結節性紅斑

用法・用量 追加：通常、本剤を1日1回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして50～100mgより投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1日400mgを超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。

<2021年2月24日（一部変更承認年月日）>

効能・効果 追加：クロウ・深瀬（POEMS）症候群

用法・用量 追加：通常、成人にはサリドマイドとして1回100mgを隔日投与から開始し、1週間以上の間隔をあけて1日1回200mgまで漸増する。なお、いずれも就寝前に経口投与することとし、患者の状態により適宜増減するが、1日300mgを超えないこと。

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<再発又は難治性の多発性骨髄腫>

再審査結果通知年月日：2020年9月23日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

<らい性結節性紅斑>

該当しない

<クロウ・深瀬（POEMS）症候群>

該当しない

## 11. 再審査期間

<再発又は難治性の多発性骨髄腫>

10年：2008年10月16日～2018年10月15日（希少疾病用医薬品）

<らい性結節性紅斑>

10年：2012年5月25日～2022年5月24日（希少疾病用医薬品）

<クロウ・深瀬（POEMS）症候群>

10年：2021年2月24日～2031年2月23日（希少疾病用医薬品）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤の安全管理を確実に実施するため、薬食審査発0329第1号・薬食安発0329第1号（平成22年3月29日）に基づき、1回の最大処方量は12週間分を超えないものとする。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準記載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁） 番号	レセプト電算処理 システム用コード
サレドカプセル25	4291019M3026	4291019M3026	1226782010101	622267801
サレドカプセル50	4291019M2020	4291019M2020	1198409010101	621984001
サレドカプセル100	4291019M1023	4291019M1023	1189346010101	620008558

## 14. 保険給付上の注意

該当しない



## Ⅺ. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Sheskin J.: Clin Pharmacol Ther. 1965; 6(3): 303-306 (PMID: 14296027).
- 2) Singhal S. et al.: N Engl J Med. 1999; 341(21): 1565-1571 (PMID: 10564685).
- 3) Watanabe O. et al.: Lancet. 1996; 347(9002): 702 (PMID: 8596427).
- 4) Soubrier M. et al.: J Rheumatol. 1998; 25(4): 813-815 (PMID: 9558193).
- 5) Watanabe O. et al.: Muscle Nerve. 1998; 21(11): 1390-1397 (PMID: 9771661).
- 6) Soubrier M. et al.: Am J Kidney Dis. 1999; 34(4): 633-8 (PMID: 10516342).
- 7) Breitzkreutz I. et al.: Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008; 4(7): 973-985 (PMID: 18624684).
- 8) 藤本製薬株式会社：サリドマイド製剤安全管理手順.
- 9) Eriksson SO. et al.: Acta Pharm Suec. 1973; 10(1): 63-74 (PMID: 4707526).
- 10) 石井則久ほか：Jpn J Lepr. 2011; 80(3)：275-285.
- 11) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版：日本血液学会編.
- 12) 社内資料：FPF300の多発性骨髄腫に対する臨床試験まとめ.
- 13) 社内資料：FPF300のクロウ・深瀬(POEMS)症候群に対する臨床試験(JPOST-10試験及びJPOST-13試験)(承認時評価資料)
- 14) Kruse FE. et al.: Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 1998; 236(6): 461-466 (PMID: 9646092).
- 15) D'Amato RJ. et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 1994; 91(9): 4082-4085 (PMID: 7513432).
- 16) Dmoszynska A. et al.: Neoplasma. 2005; 52(2): 175-181 (PMID: 15800717).
- 17) Sampaio EP. et al.: J Exp Med. 1991; 173(3): 699-703 (PMID: 1997652).
- 18) Majumdar S. et al.: J Immunol. 2002; 168(6): 2644-2651 (PMID: 11884428).
- 19) Gupta D. et al.: Leukemia. 2001; 15(12): 1950-1961 (PMID: 11753617).
- 20) Settles B. et al.: Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2001; 47(7): 1105-1114 (PMID: 11838958).
- 21) Davies FE. et al.: Blood. 2001; 98(1): 210-216 (PMID: 11418482).
- 22) Haslett PA. et al.: J Exp Med. 1998; 187(11): 1885-1892 (PMID: 9607928).
- 23) Hideshima T. et al.: Blood. 2000; 96(9): 2943-2950 (PMID: 11049970).
- 24) Moller DR. et al.: J Immunol. 1997; 159(10): 5157-5161 (PMID: 9366446).
- 25) Lee DJ. et al.: J Infect Dis. 2010; 201(4): 558-569 (PMID: 20070238).
- 26) Shannon EJ. et al.: Int Immunopharmacol. 2010; 10(4): 487-492 (PMID: 20123041).
- 27) 社内資料：サレドカプセル50・100の薬物動態試験(単回投与)のまとめ.
- 28) 社内資料：サレドカプセル50・100の薬物動態試験(反復投与)のまとめ.
- 29) 社内資料：サレドカプセル100の薬物動態試験(食事の影響)のまとめ.
- 30) 薬食審査発第1124004号厚生労働省医薬食品審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」, 2006.
- 31) Trapnell CB. et al.: Clin Pharmacol Ther. 1998; 64(6): 597-602 (PMID: 9871424).
- 32) Vieira JLF. et al.: Ther Drug Monit. 2009; 31(5): 602-603 (PMID: 19704404).
- 33) Murakami H. et al.: Int J Hematol. 2009; 89(5): 636-641 (PMID: 19399582).
- 34) Keller GR. et al.: Teratology. 1971; 4(1): 75-85 (PMID: 5541178).
- 35) Nicholls PJ.: J Pharm Pharmacol. 1966; 18(1): 46-48 (PMID: 4380704).
- 36) Fabro S. et al.: Biochem J. 1967; 104(2): 565-569 (PMID: 6048798).
- 37) Schumacher HJ. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1970; 173(2): 265-269 (PMID: 4988495).
- 38) Teo SK. et al.: Toxicol Sci. 2004; 81(2): 379-389 (PMID: 15229368).
- 39) Teo SK. et al.: J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002; 767(1): 145-151 (PMID: 11863285).
- 40) Eriksson T. et al.: Chirality. 1998; 10(3): 223-228 (PMID: 9499573).
- 41) Koransky W. et al.: Proc Soc Exp Biol Med. 1964; 116: 512-516 (PMID: 14193389).
- 42) Lu J. et al.: Clin Cancer Res. 2003; 9(5): 1680-1688 (PMID: 12738721).
- 43) Chung F. et al.: Clin Cancer Res. 2004; 10(17): 5949-5956 (PMID: 15355928).
- 44) Eriksson T. et al.: J Pharm Pharmacol. 1998; 50(12): 1409-1416 (PMID: 10052858).
- 45) Teo SK. et al.: J Biochem Mol Toxicol. 2000; 14(3): 140-147 (PMID: 10711629).
- 46) Ando Y. et al.: Cancer Biol Ther. 2002; 1(6): 669-673 (PMID: 12642692).
- 47) Schumacher H. et al.: Br J Pharmacol Chemother. 1965; 25(2): 324-337 (PMID: 5866715).
- 48) Lu J. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2004; 310(2): 571-577 (PMID: 15075384).
- 49) Ando Y. et al.: Clin Cancer Res. 2002; 8(6): 1964-1973 (PMID: 12060642).
- 50) 社内資料：凍結ヒト肝細胞を用いたサリドマイドのP450分子種に対する誘導能の評価
- 51) Chen TL. et al.: Drug Metab Dispos. 1989; 17(4): 402-405 (PMID: 2571480).
- 52) Schumacher H. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 160(1), 201-211, 1968 (PMID: 5639105).
- 53) Eriksson T. et al.: J Pharm Pharmacol. 2003; 55(12): 1701-1706 (PMID: 14738599).
- 54) Jacobson JM. et al.: N Eng J Med. 1997; 336(21): 1487-1493 (PMID: 9154767).
- 55) Somers GF.: Br J Pharmacol Chemother. 1960; 15(1): 111-116 (PMID: 13832739).
- 56) Zangari M. et al.: Blood. 2002; 100(4): 1168-1171 (PMID: 12149193).
- 57) Rajkumar SV. et al.: N Engl J Med. 2000; 343(13): 972-973 (PMID: 11012329).
- 58) Jones SG. et al.: Br J Haematol. 2002; 119(2): 576-577 (PMID: 12406106).

- 59) Chang H. et al.: Chang Gung Med J. 2011; 34(6 Suppl): 70-75 (PMID: 22490464).
- 60) Teo SK. et al.: Int J Toxicol. 1999; 18(5): 337-352.
- 61) Friderichs E.: Arzneimittelforschung. 1982; 32(6): 613-620 (PMID: 7202366).
- 62) Kuhn WL. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1961; 134: 60-68 (PMID: 14460349).
- 63) Frederickson RC. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1977; 203(1): 240-251 (PMID: 561842).
- 64) Wuest HM. et al.: Life Sci (1962). 1964; 3(7): 721-724 (PMID: 14203971).
- 65) Schützenberger WG. et al.: Arzneimittelforschung. 1979; 29(8): 1146-1150 (PMID: 583013).
- 66) Ribeiro RA. et al.: Eur J Pharmacol. 2000; 391(1-2): 97-103 (PMID: 10720640).
- 67) 木村 喜代史 : 日本薬理学雑誌. 1973; 69(4): 599-619 (PMID: 4365694).
- 68) Hamlin RL. et al.: Cardiovasc Toxicol. 2004; 4(1): 29-36 (PMID: 15034203).
- 69) Teo SK. et al.: Toxicol Sci. 2001; 59(1): 160-168 (PMID: 11134555).
- 70) Locke D. et al.: Arch Int Pharmacodyn Ther. 1971; 194(1): 39-55 (PMID: 4330850).
- 71) Kunz W. et al.: Arzneimittelforschung. 1956; 6(8): 426-430 (PMID: 13373636).
- 72) Teo S. et al.: Teratog Carcinog Mutagen. 2000; 20(5): 301-311 (PMID: 10992277).
- 73) Ashby J. et al.: Mutat Res. 1997; 396(1-2): 45-64 (PMID: 9434859).
- 74) Roe FJ. et al.: Nature. 1963; 200: 1016-1017 (PMID: 14097727).
- 75) Dipaolo JA.: JAMA. 1963; 183(2): 139-141 (PMID: 14028006).
- 76) Teo SK. et al.: Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2004; 71(1): 1-16 (PMID: 14991906).
- 77) Dipaolo JA. et al.: Anat Rec. 1964; 149: 149-155 (PMID: 14158501).
- 78) Schumacher H. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1968; 160(1): 189-200 (PMID: 5639104).
- 79) Tanimura T.: Acta Endocrinol Suppl (Copenh). 1972; 166: 293-308 (PMID: 4627298).

## 2. その他参考文献

海外製サリドマイド製剤からサレドカプセル100に切り換える際の参考資料（日本及び海外製サリドマイド製剤の溶出挙動及び血中濃度推移を比較した論文）

・ 藤田行代志ほか, 薬学雑誌2008 : 128(10) : 1449-1457

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

主要国におけるサリドマイドの承認取得状況、効能・効果、用法・用量等の概要を下表に示す（2020年10月現在）。また、各国におけるサリドマイド使用に際しては、本邦と同様に厳格な安全管理システムの遵守が求められている。

なお、本邦における効能・効果、用法・用量は外国の承認事項とは異なるため、国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### <本邦における効能・効果及び用法・用量>

再発又は難治性の多発性骨髄腫：

通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100mgを就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日400mgを超えないこと。

らい性結節性紅斑：

通常、本剤を1日1回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして50～100mgより投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1日400mgを超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。

クロウ・深瀬（POEMS）症候群：

通常、成人にはサリドマイドとして1回100mgを隔日投与から開始し、1週間以上の間隔をあけて1日1回200mgまで漸増する。なお、いずれも就寝前に経口投与することとし、患者の状態により適宜増減するが、1日300mgを超えないこと。

#### <米国>

販売名	THALOMID
会社名	Celgene社
剤型 規格	カプセル剤 50mg、100mg、150mg、200mg
効能・効果 (承認年月)	多発性骨髄腫（2006年5月）： 新たに診断された多発性骨髄腫患者の治療。デキサメタゾンと併用する。 らい性結節性紅斑（1998年7月）： 中等度から重度のらい性結節性紅斑（ENL）の皮膚症状の急性治療。 中等度から重度の神経炎を伴うらい性結節性紅斑には単独療法を行わない。 らい性結節性紅斑再発時の皮膚症状の予防及び抑制のための維持療法。
多発性骨髄腫に対する 用法・用量 (要約)	28日間の治療サイクルで服用する。1日1回200mgを就寝前及び夕食後1時間以上あけて水で服用する。デキサメタゾンは1日40mgを各28日のうち1～4日、9～12日及び17～20日に服用する。

らい性結節性紅斑に対する 用法・用量	<p>ENLの皮膚症状には100～300mg/日で開始し、1日1回、就寝時又は夕食後1時間以上あけて水で投与する。体重が50kg未満の患者は用量範囲の最低用量で開始する。重度の皮膚ENL反応を示す患者又は以前に反応を抑えるために高用量を必要とした患者には、400mg/日までの高用量で開始し、1日1回就寝時又は分割で食後1時間以上あけて水で投与する。重度のENL反応による中等度から重度の神経炎を示す患者には、コルチコステロイドとの併用で開始する。神経炎が改善すれば、ステロイドを漸減及び中止する。通常、ENL反応の症状が緩和するまで投与を継続する（少なくとも2週間）。その後、2～4週間ごとに50mgずつ漸減する。</p> <p>過去に皮膚ENLの再発防止のため長期の維持療法を受けた患者、又は減量期間中に再発した患者には、症状を抑えるために最小限の用量を継続的に投与する。2～4週間で50mgずつの減量を3～6カ月ごとに試みる。</p>
-----------------------	--

### <EU>

販売名	Thalidomide Celgene
会社名	Celgene社
剤型 規格	カプセル剤 50mg
効能・効果 (承認年月)	65歳以上あるいは大量化学療法が不適応の未治療多発性骨髄腫患者に対する初回治療として、メルファラン、プレドニゾンと併用。(2008年4月)
多発性骨髄腫に対する 用法・用量 (要約)	通常1日200mgを就寝時に経口投与する。 1サイクル6週間継続で最大12サイクル使用される。 75歳を超える患者の推奨開始用量は100mg/日である。

### <オーストラリア>

販売名	THALOMID
会社名	Celgene社
剤型 規格	カプセル剤 50mg、100mg、150mg、200mg
効能・効果 (承認年月)	<p>多発性骨髄腫（2003年10月）：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 65歳以上あるいは大量化学療法が不適応の未治療多発性骨髄腫患者に対するメルファラン、プレドニゾンとの併用療法。</li> <li>② 未治療多発性骨髄腫患者に対する移植を伴う大量化学療法前の導入療法として、デキサメタゾンとの併用療法。</li> <li>③ 標準治療に無効であった多発性骨髄腫に対する単独療法。</li> </ol> <p>らい性結節性紅斑（2003年10月）：</p> <p>中等度から重度のらい性結節性紅斑（ENL）の皮膚症状の急性治療。 中等度から重度の神経炎を伴うらい性結節性紅斑には単独療法を行わない。</p> <p>らい性結節性紅斑再発時の皮膚症状の予防及び抑制のための維持療法。</p>
多発性骨髄腫に対する 用法・用量	<ol style="list-style-type: none"> <li>① 未治療多発性骨髄腫において、メルファランとプレドニゾンとの併用では200mg/日が推奨される。6週間サイクルを最大12コース使用される。75歳を超える患者の推奨開始用量は100mg/日である。</li> <li>② 未治療多発性骨髄腫において、デキサメタゾンとの併用では200mg/日が推奨される。導入時には4週間サイクルを4コース使用することが推奨される。パフォーマンスの低い高齢患者では50mg/日から開始し4週間かけ200mg/日まで増量することで忍容性が改善する可能性がある。</li> <li>③ 標準治療に無効であった多発性骨髄腫において、200mg/日で開始し、耐性及び毒性に応じて1週間毎に100mgずつ最大400mg/日まで増量する。</li> </ol>

らい性結節性紅斑に対する 用法・用量 (要約)	100mg/日から投与開始する。症状がコントロールできない場合、1週間毎に100mgずつ最大400mg/日まで増量する。耐性や毒性を考慮に入れ、より低い維持投与量で反応をコントロールする。 中等度から重度の神経炎（ハンセン病による）または他の重篤な合併症を有する患者では、コルチコステロイド及び他の適切な治療との併用で開始し、改善したら漸減/中止する。
-------------------------------	---

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

#### <本邦における使用上の注意>

<p><b>9.4 生殖能を有する者</b></p> <p><b>9.4.1</b> 妊娠する可能性のある女性には、少なくとも投与開始予定の4週間前、2週間前及び投与直前に妊娠検査を実施し、検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。また、妊娠していないことを定期的を確認するために、間隔が4週間を超えないよう妊娠検査を実施すること。さらに、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[1.3、9.5参照]</p> <p><b>9.4.2</b> 男性には、投与開始から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わせないこと。ヒト精液中への移行が報告されている。[1.4、16.3参照]</p> <p><b>9.4.3</b> 本剤投与開始から投与終了4週間後までは、精子・精液の提供をさせないこと。[16.3参照]</p> <p><b>9.5 妊婦</b> 妊婦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。本剤はヒトで催奇形性（サリドマイド胎芽病）が認められている。[1.1-1.3、2.1、2.2、9.4.1、11.1.1参照]</p> <p><b>9.6 授乳婦</b> 投与終了4週間後までは授乳を避けさせること。ウサギにおいて乳汁中への移行が報告されている。[16.3参照]</p>
---

#### <オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）（2019年8月）>

X : Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

(2) 小児に関する海外情報（FDA（米国の添付文書）及び英国SPC）

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、FDA（米国の添付文書）及びEUのSPCとは異なる。

<本邦における使用上の注意>

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<FDA（米国の添付文書）（2019年10月）>

**8.4 Pediatric Use**

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 12 years have not been established.

## <FDA (米国の添付文書) (2019年10月) >

### 8.1 Pregnancy

#### Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in females exposed to THALOMID during pregnancy as well as female partners of male patients who are exposed to THALOMID. This registry is also used to understand the root cause for the pregnancy. Report any suspected fetal exposure to THALOMID to the FDA via the MedWatch program at 1-800-FDA-1088 and to Celgene Corporation at 1-888-423-5436.

#### Risk Summary

Based on the mechanism of action [*see Clinical Pharmacology (12.1)*], human and animal data (*see Data*), THALOMID can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant female and is contraindicated during pregnancy [*see Boxed Warning, Contraindications (4.1), and Warnings and Precautions (5.1)*].

THALOMID is a human teratogen, inducing a high frequency of severe and life-threatening birth defects such as amelia (absence of limbs), phocomelia (short limbs), hypoplasticity of the bones, absence of bones, external ear abnormalities (including anotia, micropinna, small or absent external auditory canals), facial palsy, eye abnormalities (anophthalmos, microphthalmos), and congenital heart defects. Alimentary tract, urinary tract, and genital malformations have also been documented and mortality at or shortly after birth has been reported in about 40% of infants. Even a single dose taken by a pregnant woman can cause birth defects. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential risk to a fetus.

If pregnancy does occur during treatment, immediately discontinue the drug. Under these conditions, refer the patient to an obstetrician/gynecologist experienced in reproductive toxicity for further evaluation and counseling. Report any suspected fetal exposure to THALOMID to the FDA via the MedWatch program at 1-800-FDA-1088 and also to Celgene Corporation at 1-888-423-5436.

Thalidomide crossed the placenta after administration to pregnant hamsters (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies.

#### Data

##### *Animal Data*

A pre- and postnatal reproductive toxicity study was conducted in pregnant female rabbits. Compound-related increased abortion incidences and elevated fetotoxicity were observed at the lowest oral dose level of 30 mg/kg/day (approximately 1.5-fold the maximum human dose based upon BSA) and all higher dose levels. Neonatal mortality was elevated at oral dose levels to the lactating female rabbits  $\geq 150$  mg/kg/day (approximately 7.5-fold the maximum human dose based upon BSA). No delay in postnatal development, including learning and memory functions, were noted at the oral dose level to the lactating female rabbits of 150 mg/kg/day

(average thalidomide concentrations in milk ranged from 22 to 36 mcg per mL).

In a study conducted in pregnant rabbits, thalidomide levels in fetal plasma were approximately 11% to 73% of the maternal C max. In a study conducted with 14 C-thalidomide (150 mg/kg orally) in pregnant hamsters, radioactivity was detected in the embryo, and the relative concentrations of radioactivity in the embryo and maternal plasma were about the same at 4, 12 and 24 hours after dosing. Based on the radioactivity data, thalidomide crossed the placental barrier, and the fetal levels of drug-related material were approximately similar to those of maternal levels.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

There is no information regarding the presence of thalidomide in human milk, the effects of THALOMID on the breastfed child, or the effects of THALOMID on milk production. Thalidomide is excreted in the milk of lactating rabbits (see Data). Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for adverse reactions in a breastfed child from THALOMID, advise women not to breastfeed during treatment with THALOMID.

### Data

#### *Animal Data*

In lactating female rabbits at an oral dose of 150 mg/kg/day, the average thalidomide concentrations in milk ranged from 22 to 36 mcg per mL. In the study of lactating female rabbits, high concentrations of thalidomide (7741 – 71425 ng per mL) were noted in milk during four weeks of pre-weaning period. Milk concentrations were 1.16 – 2.11, 1.05 – 2.43, and 0.64 – 3.63 times that of plasma at 30, 150 and 500 mg/kg thalidomide doses, respectively; thalidomide, as a lipophilic compound, distributed into milk, with concentrations attained similar to or slightly higher than those of systemic concentrations.

## **8.3 Females and Males of Reproductive Potential**

### Pregnancy Testing

THALOMID can cause fetal harm when administered during pregnancy [see Use in Specific Populations (8.1)] . Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating THALOMID therapy and during therapy. Advise females of reproductive potential that they must avoid pregnancy 4 weeks before therapy, while taking THALOMID, during dose interruptions and for at least 4 weeks after completing therapy.

Females of reproductive potential must have 2 negative pregnancy tests before initiating THALOMID. The first test should be performed within 10-14 days, and the second test within 24 hours prior to prescribing THALOMID. Once treatment has started and during dose interruptions, pregnancy testing for females of reproductive potential should occur weekly during the first 4 weeks of use, then pregnancy testing should be repeated every 4 weeks in females with regular menstrual cycles. If menstrual cycles are irregular, the pregnancy testing should occur every 2 weeks. Pregnancy testing and counseling should be performed if a patient misses her period or if there is any abnormality in her menstrual bleeding. THALOMID treatment must be discontinued during this evaluation.



## Contraception

### *Females*

Females of reproductive potential must commit either to abstain continuously from heterosexual sexual intercourse or to use 2 methods of reliable birth control simultaneously: one highly effective form of contraception – tubal ligation, IUD, hormonal (birth control pills, injections, hormonal patches, vaginal rings, or implants), or partner’s vasectomy, and 1 additional effective contraceptive method – male latex or synthetic condom, diaphragm, or cervical cap. Contraception must begin 4 weeks prior to initiating treatment with THALOMID, during therapy, during dose interruptions, and continuing for 4 weeks following discontinuation of THALOMID therapy. Reliable contraception is indicated even where there has been a history of infertility, unless due to hysterectomy. Females of reproductive potential should be referred to a qualified provider of contraceptive methods, if needed.

### *Males*

Thalidomide is present in the semen of males who take THALOMID. Therefore, males must always use a latex or synthetic condom during any sexual contact with females of reproductive potential while taking THALOMID, during dose interruptions and for up to 28 days after discontinuing THALOMID, even if they have undergone a successful vasectomy. Male patients taking THALOMID must not donate sperm.

### Infertility

Based on findings in animals, male fertility may be compromised by treatment with THALOMID [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

## <EUのEPAR-Product information (2020年10月)>

### **Children and adolescents**

Thalidomide Celgene is not recommended for use in children and young people under 18 years.

## XIII. 備考

### その他の関連資料

該当資料なし

