

多発性骨髄腫に対する サリドマイドの適正使用ガイドライン

(平成 15・16 年度厚生労働省関係学会医薬品等適正使用推進事業)

日本臨床血液学会 医薬品等適正使用評価委員会

サリドマイド被害者からのメッセージ

私たちは薬害により障害を持って生まれ、今も日々の生活に様々な不自由を感じながら生きています。この薬がなければ、私たちは被害を受けることはありませんでした。そのような恐ろしい薬を二度と使ってほしくありません。

しかし、サリドマイドにより救われる人がいるなら、誤りなく使用されることを念じます。薬そのものが悪い訳ではなく、過去の出来事を知らず、十分な知識がないまま使用する側に責任があると思います。繰り返される薬害事件で製薬企業や役人が頭だけ下げる光景はもう見たくありません。同じ過ちを繰り返さないために、ひとりでも多くの人に関心を持ってもらいたい。義務教育で教え、すべての人が「自分の身にも起こり得る出来事」として認識してほしいと思います。

サリドマイドを使うのであれば、厳しいルールの下での使用に限定すべきです。医療機関・医師・薬剤師そしてサリドマイドを必要とする患者・家族のみなさんなど、この薬に関わるすべての人は正しい判断をしてください。ルールが守られないならば、全面禁止でない限り再発防止はできないと思います。こんな悲劇は自分達だけでたくさんです。

私たちはサリドマイドによる新たな被害が発生しないことを願い、引き続きサリドマイドの適正使用について見守っていきたいと考えています。

(財)いしずえ サリドマイド福祉センターより

【医薬品等適正使用評価委員会 委員一覧】

- 委員長 池田 康夫（慶應義塾大学医学部内科 教授）
委員 上田 龍三（名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子内科学 教授）
岡本真一郎（慶應義塾大学医学部内科 助教授）
尾崎 修治（徳島大学医学部・歯学部附属病院輸血部 講師）
押味 和夫（順天堂大学血液内科学教室 教授）
島崎 千尋（京都府立医科大学大学院医学研究科血液病態制御学 講師）
畑 裕之（熊本大学医学部附属病院血液内科 講師）
服部 豊（慶應義塾大学医学部内科 助手）
三輪 哲義（国立国際医療センター血液内科 医長）
村上 博和（群馬大学医学部保健学科 教授）
中西 弘和（京都桂病院 薬剤科長）
協力者 大場 隆（熊本大学医学部附属病院産科・不妊科 講師）

（平成16年12月10日）

目 次

A 総論

．背景（ガイドライン作成の経緯）	1
．目的	1
．対象患者	2
．実施施設と体制	2
．実施手順	2

B 各論

．サリドマイドの薬害事件とその後の変遷	5
．多発性骨髄腫におけるサリドマイド療法の適応	8
．サリドマイドの副作用とその対応	16
．サリドマイドの品質管理と薬剤管理	25
．患者と家族への説明文書と同意書	31
．登録票	42

A 総論

．背景（ガイドライン作成の経緯）

サリドマイドは 1950 年代後半に催眠鎮静薬としてドイツで開発された薬剤であり、わが国においても不眠症、手術前の鎮静などに対して広く使用され、また、サリドマイドを含む胃腸薬も発売された。しかし、サリドマイドを妊娠中に服用した場合、四肢奇形などの重度の先天異常や胎児の死亡を引き起こすことが明らかとなり、ヨーロッパでは直ちに薬剤の販売停止と回収が実施された。ところが、わが国においてはその販売停止と回収が遅れ、およそ 1,000 名ものサリドマイド被害者（うち認定被害者 309 名）を生む結果となり、社会的にも大規模な薬害事件に発展した。

このように、サリドマイドは医薬品としての製造承認が消失したにもかかわらず、その後も薬効の研究は続けられ、TNF- α の産生抑制や血管新生抑制などの作用を有することが明らかにされた。この結果に基づき、1998 年に米国 FDA はハンセン病に伴う結節性紅斑を適応症として厳重な管理システム（System for Thalidomide Education and Prescribing Safety : S.T.E.P.S（<http://www.celgene.com/steps/index.htm>））の下にサリドマイドの使用を承認した。一方、多くの種類の悪性腫瘍を対象とした臨床試験が行われた結果、特に多発性骨髄腫に対する有効性が 1999 年頃より明らかにされ、今も世界中で臨床試験としての投与が続けられている。現在では、サリドマイドは予後不良な多発性骨髄腫の治療薬として重要な位置づけにあり、患者からもその使用が切望されている。

わが国でも、既に多くの施設において医師の個人責任の下薬監証明によるサリドマイドの個人輸入が行われており、主に多発性骨髄腫患者に対する投与が開始されている。最近の使用量は急増しており、2002 年の輸入量は 44 万錠、2003 年の輸入量は 53 万錠に上っている（厚生労働省医薬食品局集計）。ところが、各医療機関におけるサリドマイドの使用と管理については必ずしも適正に行われているとは言えず、服用患者のみならず社会的にも新たな薬害が発生する危険性を否定できない現状にある。

そこで、日本臨床血液学会では、日本血液学会と協力して、サリドマイドによる薬害を二度と繰り返さないようサリドマイドの使用と管理について厳重に監視するとともに、サリドマイドを必要とする患者に対し適正に使用されることを目的とし、日本臨床血液学会内に医薬品等適正使用評価委員会を設置し、わが国における医師向けの適正使用の指針として本ガイドラインを制定した。

．目的

本ガイドラインは、医師、薬剤師などの医療従事者及び患者と家族に対し、副作用を含めたサリドマイドについての情報提供を行うとともに、サリドマイド使用による薬害を防止することを目的とする。さらに、その使用基準や副作用対策などの以下の項目を各論において記述し、適正なサリドマイド治療を行うための方策とする。

- (1) サリドマイドの薬害事件とその後の変遷
- (2) 多発性骨髄腫におけるサリドマイド療法の適応
- (3) サリドマイドの副作用とその対応
- (4) サリドマイドの品質管理と薬剤管理
- (5) 患者と家族への説明文書と同意書
- (6) 登録票

・対象患者

本ガイドラインにおいては、現時点では再発性・難治性の多発性骨髄腫患者に限りサリドマイド治療の対象とするが、患者選択にあたっては本ガイドラインの内容を参考とし、治療の有益性と危険性について十分に考慮した上で決定すること。また、最新の知見に基づき、サリドマイド治療の対象について引き続き検討する必要がある。

なお、本ガイドラインに示された多発性骨髄腫以外の患者に対するサリドマイドの使用については、特別な臨床研究として見なされることから、サリドマイドを使用する担当医師又は医療機関が任命する責任医師は、個別に、所属する医療機関の倫理委員会などの承認を得た上で、本ガイドラインを準用するものとする。

さらに、これまでの薬害の重篤性に鑑み、妊娠中の女性患者は対象外とし、絶対にサリドマイドを服用させてはならない。また、子宮摘出を受けていない女性患者及び閉経後2年以上経過していない女性患者については妊娠する可能性があることから、避妊の必要性についての厳重な患者教育を行った上で、避妊の予防策を講ずることを条件とする。また、男性患者についても、サリドマイドが精液中に含まれる可能性があることから、避妊についての十分な患者教育を行うこととする。特に妊娠可能な女性患者及び男性患者の配偶者又はパートナーが妊娠可能な場合には、サリドマイド治療開始4週間前から治療終了後4週間後までの間、避妊しなければならないことを説明し、同意を得ること。

・実施施設と体制

サリドマイド治療は、日本血液学会が認定する日本血液学会研修施設(529施設(平成16年7月現在)(<http://www.jshem.or.jp/kenshu.htm>))において、日本血液学会認定血液専門医(1,935名(平成16年7月現在)(<http://www.jshem.or.jp/senmonime.html>))の指導の下に実施する(なお、これまで、日本血液学会研修施設でない医療機関において、日本血液学会認定血液専門医でない医師がサリドマイド治療を行っている場合には、最寄りの日本血液学会研修施設との連携を図り、速やかに本ガイドラインに準拠するように対応されたい)。

各医療機関においては責任体制を明確にする目的で、サリドマイド治療における責任医師及び責任薬剤師を任命し、薬剤の使用と管理についての実施計画書を作成した上で各医療機関の倫理委員会などにおいて承認を受ける。

なお、責任医師は、日本血液学会認定血液専門医とし、また、責任医師は、サリドマイドを使用する担当医師を兼ねることができる。

サリドマイド治療を開始するにあたり、責任医師又は個人輸入を行った担当医師は、医療機関と患者に関する情報を登録票に記入し、日本臨床血液学会事務局へ送付する。

処方された薬剤については社会的にも大きな危険性が伴うことから、近親者を含め家族内に薬剤管理責任者を選定し、家族内における患者以外の者の誤用防止や不要になった薬剤の返納についての指導を行い、院外における薬剤の管理についても徹底を図る(なお、近親者を含め家族内に薬剤管理責任者として適切な者がいない場合には、責任医師又は担当医師の許可を得た上で、家族以外の者(訪問看護師など)を薬剤管理責任者を選定することができる)。

・実施手順(図1)

(1) サリドマイドを使用する担当医師又は責任医師は、各医療機関の倫理委員会などにおいて、以下の事項について承認を受ける。

サリドマイドの使用の目的と対象患者や使用の基準及びその妥当性
責任医師と責任薬剤師

輸入するサリドマイドの製品名とその品質

院内での保管・管理の体制及び取り扱い注意に関する薬袋の表示事項

患者と家族に対するサリドマイドについての説明文書の内容と同意取得の確認

女性患者についての妊娠可能性の判定と避妊指導や妊娠していないことの確認、

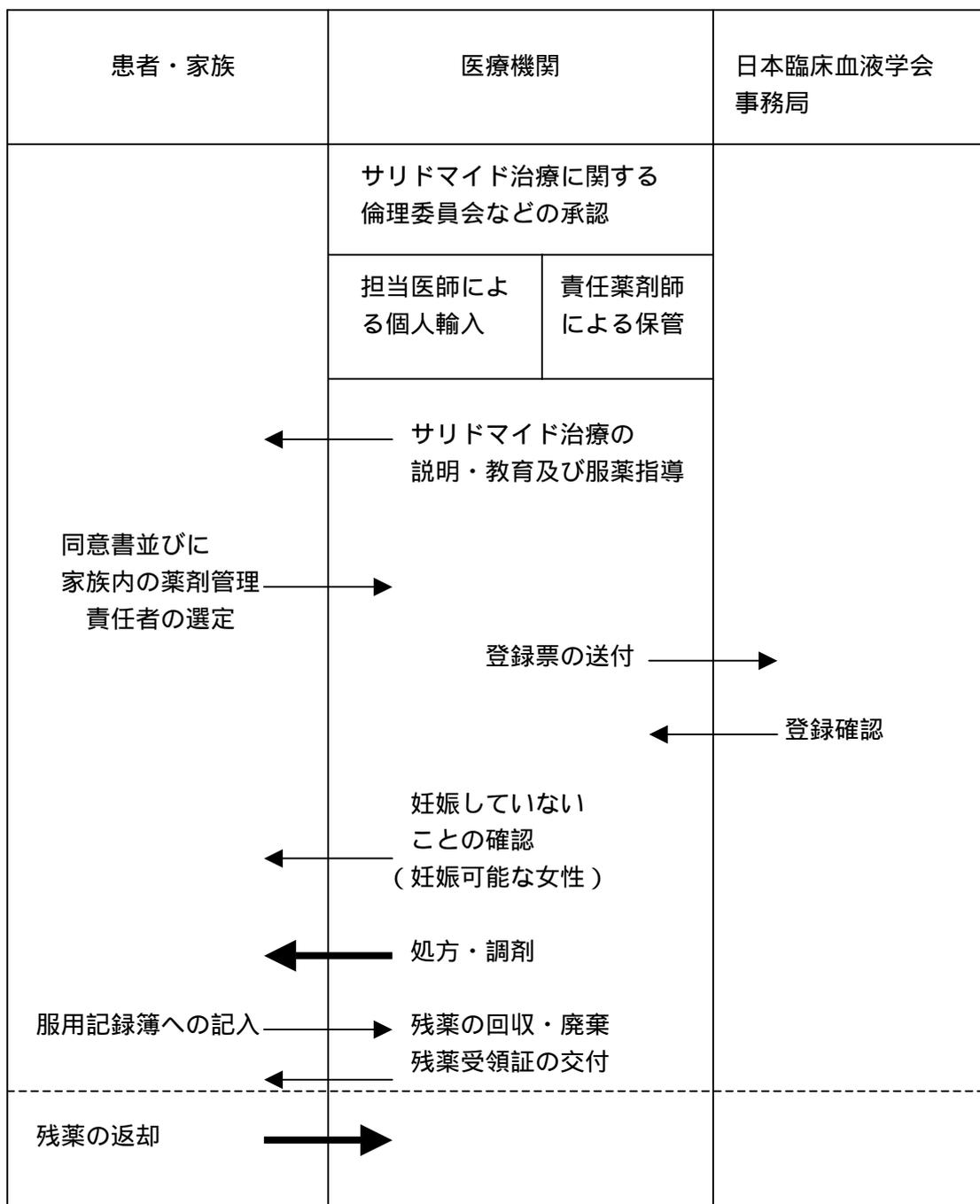
及び男性患者についての避妊指導とパートナーが妊娠していないことの確認の徹底

患者の服薬指導と誤用防止法、及び残薬の回収方法と廃棄方法

家族内の薬剤管理責任者の選定

- (2) サリドマイドは、使用する担当医師が薬監証明による個人輸入により入手し、入手したサリドマイドは個人輸入を行った担当医師及び責任医師の監督下で薬剤部門において責任薬剤師が保管する。
- (3) サリドマイドを使用する担当医師は、対象患者におけるサリドマイド治療の適格性を判断した後、サリドマイド治療について説明文書を用いた情報提供を行い、使用についての同意書を取得する。同時に、家族内に薬剤管理責任者を選定し、薬剤管理責任者、患者及び配偶者若しくはパートナーに対してサリドマイド教育と服薬指導を行う。なお、妊娠可能な女性患者については、サリドマイド治療前に妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認する。
- (4) サリドマイド治療を開始するにあたり、サリドマイドを使用する担当医師又は責任医師は、医療機関と患者に関する情報を登録票に記入し、日本臨床血液学会事務局へ送付する。
- (5) サリドマイドを使用する担当医師又は責任医師は、サリドマイドを担当医師が処方した際には服用状況を把握する目的のために患者ごとの服用記録簿を作成し、診療時に服用状況を確認する。なお、サリドマイド治療の中止などに伴い、患者が服用する必要のない残薬については、担当医師又は責任医師が、患者及び薬剤管理責任者に連絡した上で、速やかに回収する。同時に、患者又は薬剤管理責任者に対し、残薬受領証を交付する。
- (6) 責任医師は、サリドマイドの副作用や有効性についての調査を行う場合に備え、患者の診療録や臨床検査値などのデータを保管する。なお、重篤な副作用を認めた場合には、サリドマイドを使用した担当医師又は責任医師は、日本臨床血液学会事務局まで速やかに連絡する。

図1 サリドマイド治療の実施手順



B 各論

・サリドマイドの薬害事件とその後の変遷

1. サリドマイドの薬害事件としての歴史

- 催奇性の確認と薬剤回収、和解成立までの過程に関して -

- ・1953年、スイスのチバ製薬によりサリドマイドが製造されたが、薬効は不明であった。
- ・1957年、グルネンタール社のミュクターが、サリドマイドの薬効が、初期に想定された抗てんかん薬としての薬効より新規精神安定剤として薬効が有意であると発表した。
- ・1957年10月、睡眠剤、精神安定剤として「コンテルガン (Contergan)」の商品名でグルネンタール社からサリドマイドが発売された。
- ・1953年のチバ製薬の発表から1957年のグルネンタール社の発表の間、大日本製薬がサリドマイドの異なった合成法を開発し、合成を開始した。
当時の背景には、日本では物質が特許の対象にならず、製法が特許の対象となることが影響している。
- ・大日本製薬は、1956年11月に特許出願、翌年3月頃からサリドマイドの臨床試験を開始した。製造許可申請を1957年8月に厚生省に提出、9月に申請が認められた。1958年(昭和33年)1月に、「イソミン」の名でサリドマイドが発売された。
1960年8月、サリドマイドを含む胃腸薬「プロバンM」が、同社から発売された。
- ・その後、多くの製薬会社が大日本製薬の後を追いつ、日本では、サリドマイドを含む薬剤は、約15社が許可され、そのうち、9社の製品が実際に売り出された。
実際には、市場の95%は、大日本製薬のイソミンとプロバンMが占めていた。
- ・イソミンは、不眠症、手術前及び緊張不安状態の鎮静に効能があり、妊婦、小児にも安全無害であると、マスメディアを通じ宣伝された。
- ・プロバンMは、胃酸過多、胃炎、消化性潰瘍治療薬として市販された。
- ・1959年、サリドマイド服用の妊婦からの12名の被害者が後に確認された。
- ・1960年9月、ウィリアム・メレル社により米国FDAにサリドマイド発売申請がなされたが、FDAの担当官が安全性に関する動物実験データが不十分とのコメントを発信し、申請は保留となった。
- ・1960年、ドイツで重症の四肢奇形の報告がされ始める。
- ・1960年、サリドマイド服用の妊婦からの25名の被害者が後に確認された。
- ・1961年(昭和36年)11月20日に、ハンブルグ大学小児科医レンツ(Widukind Lenz)がサリドマイドを服用した妊婦から高率に被害者が誕生することを報告し、サリドマイドの催奇形性に関する警告を発信した。
この後12月25日からヨーロッパでのサリドマイドの回収が行われた。
- ・1961年、サリドマイド服用の妊婦からの58名の被害者が後に確認された。1959年～1961年の間に小計95名の国内発症に至ったことが後に確認された。
- ・1962年5月25日に、厚生省は各都道府県の製薬課長宛に「サリドマイド製剤について」という通達を発出した。国内ではまだ、患者についての報告が一件もなく、サリドマイドの催奇形性に科学的根拠はない、と述べていた。
- ・1962年、北大小児科の梶井正講師が、医学雑誌「ランセット」の7月号に、妊娠中にサリドマイドを服用した7名の妊婦から被害者が生まれたことを発表した。

- ・1962年8月、梶井正講師が北海道小児科地方会で同じ内容を報告している。講演の内容を伝える記事が、同日の読売新聞朝刊に載った。これが、わが国の新聞にサリドマイドについてのニュースが載った最初のものと言われている。その後、各社が関連記事を載せるようになり、読売新聞の報道から3週間たった9月に、大日本製薬は回収を開始した。
- ・1962年、サリドマイド服用の妊婦から162名の被害者の国内発症が後に確認された。
- ・1963年半ばに、わが国ではサリドマイドの回収が本格化した。
- ・1963年、サリドマイド服用の妊婦からの47名の被害者が後に確認された。
- ・1963年6月、患者からの損害賠償訴訟が提訴された。
- ・1964年、サリドマイド服用の妊婦からの4名の被害者が後に確認された。
- ・1965年11月、63家族が8裁判所に提訴、東京地裁で統一審理がなされた。
- ・1969年、サリドマイド服用の妊婦からの1名の被害者が後に確認された。この年がサリドマイドによる被害者の最終年とされている。
1959年～1969年までの間に総計309名の被害者が確認されている。
- ・1974年全国サリドマイド訴訟統一原告団と国（厚生省）及び大日本製薬との間で和解が成立し、裁判が終了した。同年、サリドマイド被害者の福祉のため、財団法人「いしずえ」が設立された。

2. サリドマイドによる被害者数

- ・1988年のレンツらの報告によると、全世界でおよそ3,900名と報告され、死産を含めるとおよそ5,800名と推定されている。
- ・日本では死産を含めおよそ1,000名と推定され、309名が被害者として認定されている。
- ・ブラジルでは、近年、新たな被害者の発生が報告されている。

3. サリドマイドの他疾患での承認

- ハンセン病皮膚病変での承認、多発性骨髄腫での有効性の確認 -

- ・1994年、米国FDAのThalidomide Working Groupが結成され、他領域での有効性の検討を開始した。
- ・1998年7月16日、ハンセン病に伴う皮膚症状の治療薬としてFDAが承認。
ただし、使用にあたっては厳しい制限を設けた。
- ・S.T.E.P.S = System for Thalidomide Education and Prescribing Safetyでは治療担当者の登録、薬理作用、副作用、過去の薬害の把握、患者に対する十分な情報提供が義務付けられた。
- ・この後もサリドマイドは、血管新生抑制作用、サイトカイン調整作用、幾つかの細胞でのアポトーシス誘導作用など新たな薬理作用が報告され、GVHD、多発性骨髄腫を含む幾つかの悪性新生物、膠原病、自己免疫疾患などで有効性が報告されるに至った。
- ・これらのうち多発性骨髄腫に関しては、従来が多剤併用療法不応例、造血幹細胞移植後増悪症例などにおいても、単剤で約30%前後、ステロイド剤との併用で約50%前後、その他の薬剤の併用時には、50%を超える奏効率が報告されるに至っている。2004年5月時点では、サリドマイドは多発性骨髄腫に対する有効性に関する多くのエビデンスが蓄積された薬剤の一つに位置づけられるに至っている。

4. サリドマイドの使用実態と多発性骨髄腫での使用指針

日本では、サリドマイドは、製薬会社が製造を中止し、医薬品の承認を整理した薬剤に至ったにもかかわらず、これらの新たに確認された有効性から、医師個人の責任で薬監証明取得後に個人輸入し、患者への投与がなされている。

幾つかの医療機関では、倫理委員会などの承認を前提に、S.T.E.P.S に準じた厳しい制限事項を設けた上での、投与が開始されるに至っている。しかし、このような厳密な投与が必ずしも、全国規模で行われているわけではなかった。

2003年9月に、厚生労働省厚生労働科学研究費補助金事業として実施された、「未承認薬の個人輸入による使用実態及び適正使用のあり方に関する調査研究」の「サリドマイドにかかる安全確保措置について」の報告書によると、わが国において、サリドマイドが厳密な管理の下に使用されていない場合が多いことが明らかとなった。

2002年の輸入量は44万錠、2003年の輸入量は53万錠に上っており（厚生労働省医薬食品局集計）、更に増加し続ける可能性が高いとされる個人輸入の実態を考慮すると、投与対象疾患のかなりの部分を占める多発性骨髄腫に対するサリドマイド使用に関し、適正かつ厳密な使用指針の作成が急務と考えられた。

・多発性骨髄腫におけるサリドマイド療法の適応

サリドマイドは¹⁾、その血管新生抑制作用が期待され骨髄腫の治療に用いられるようになった。しかし、現在その抗腫瘍効果は血管新生抑制のみではないことが明らかとなってきた。第1には、サリドマイドが直接骨髄腫細胞及び骨髄支持細胞（ストローマ細胞）に作用し、増殖抑制、細胞死をもたらす機序、第2には、骨髄腫細胞のストローマ細胞への接着を阻害し、その結果骨髄腫細胞の増殖及び生存の抑制をもたらす機序、第3には骨髄腫細胞の増殖に必要なストローマ細胞及び骨髄腫細胞よりのサイトカイン分泌抑制機序、第4にはストローマ細胞及び骨髄腫細胞よりのvascular endothelial growth factor (VEGF)やbasic fibroblast growth factor (bFGF)分泌を抑制し、骨髄の血管新生を抑制する機序、第5には、免疫調節作用が知られている²⁾。

多発性骨髄腫に対するサリドマイド療法は、Singhalら³⁾が難治性骨髄腫に対する有用性を報告して以来、デキサメタゾンや化学療法との併用も含め種々の検討が行われてきた。しかし、その有効性は前向き無作為化比較試験で明らかにされたエビデンスレベルの高いものではなく、また長期の成績についても不明な点が少なくない。そこで、本項ではこれまでの報告を概説し、未治療例、維持療事例、難治例に対するサリドマイド療法について現時点の指針を紹介する。

1．未治療例におけるサリドマイド療法

有用性は明らかでない。

未治療例におけるサリドマイドの使用に関しては、単剤、デキサメタゾンとの併用、化学療法との併用が試みられている⁴⁾。

サリドマイド単剤の効果はくすぶり型骨髄腫（smoldering myeloma）、indolent myelomaあるいは無症候性骨髄腫など初期の骨髄腫を対象に検討されている⁵⁾。初期投与量は100 - 200mg、最大投与量は600 - 800mgで、50%以上のM蛋白の減少をみた部分寛解（partial response）は35%前後である。メイヨクリニックの報告では2年無進行生存率は63%と良好である。しかし、このような初期の骨髄腫に対するサリドマイド療法は、QOLの改善や生存期間の延長などその有用性が明らかにされるまでは実施すべきではない。

サリドマイドとデキサメタゾンの併用（TD療法）は症候性骨髄腫を対象に検討されている^{6, 7, 8)}。デキサメタゾンの投与量は40mgあるいは20mg/m²と大量が間欠的に投与されている。奏効率は64 - 72%と高く、10 - 20%の完全寛解（complete response）が得られている。いずれの研究においても、引き続き末梢血幹細胞の採取と移植が実施されている。注意すべき副作用として深在性静脈血栓症が12から25%に発症している。サリドマイド、デキサメタゾンの至適投与量、投与スケジュール、予防的抗血栓療法など解決すべき課題は残るが、TD療法はVAD療法に変わりうる新しい寛解導入療法の一つとして期待されている。なお、サリドマイドの投与量として200mgが推奨されるが、50 - 100mgでも有効である可能性があ

る。また、低用量サリドマイドとデキサメタゾン及びクラリスロマイシンの併用も行われ、80%の奏効率が得られ、無作為化比較試験によりデキサメタゾンのパルス療法と同等の成績が報告されている⁹⁾。

化学療法との併用も症候性骨髄腫で検討されている。Italian Multiple Myeloma Study GroupではMP療法にサリドマイド100mgを併用(MP-THAL)し、評価可能31例中90%に部分寛解以上の効果を認め、22%に完全寛解を得ている¹⁰⁾。奏効率は他の化学療法より高く、完全寛解率は大量化学療法に匹敵する。ピンクリスチン、リポソーマルドキソルピシン、デキサメタゾンとサリドマイドの併用(T-VAD Doxil)でも、74%に部分寛解以上の効果がみられる¹¹⁾。深在性静脈血栓症の発症は10%程度である。サリドマイドと化学療法の併用では高い奏効率がみられるが、デキサメタゾンとの併用の場合と同様、深在性静脈血栓症の予防が重要である。

寛解導入におけるサリドマイドの使用は上記のように期待できる治療法であるが、海外で進行中の前向き無作為化比較試験の結果が出るまでは、使用すべきではない。

参考文献

- 1) D Amato RJ, et al.: Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 91: 4082-4085、 1994.
- 2) Hideshima T, et al.: Novel therapies targeting the myeloma cell and its bone marrow microenvironment. Semin Oncol 28: 607、 2001.
- 3) Singhal S, et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory myeloma. N Engl J Med 341: 1565、 1999.
- 4) Dimopoulos MA, et al.: Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. J Clin Oncol 21:4444-4454、 2003.
- 5) Rajkumar SV, et al.: Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. Leukemia 17: 775-779、 2003.
- 6) Weber D, et al.: Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. J Clin Oncol 21:16-19、 2003.
- 7) Rajkumar SV, et al.: Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. J Clin Oncol 20:4319-4323、 2002.
- 8) Cavo M, et al.: Primary therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation to autologous transplantation for multiple myeloma. Blood 102:448a、 2003 (abstr 1635).
- 9) Niesvizky R, et al.: Dexamethasone alone, or in combination with low-dose thalidomide as induction therapy for advanced multiple myeloma, and the effect of the addition of clarithromycin (BiaxinTM) on response rate. Interim results of a prospective, sequential, randomized trial. Blood 102:237a、 2003 (abstr 832).
- 10) Palumbo A, et al.: Oral melphalan, prednisone and thalidomide for newly diagnosed myeloma. Blood 102:148a、 2003 (abstr 509).
- 11) Zervas K, et al.: Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicine and dexamethasone (T-VAD Doxil): A phase II multicenter study. Blood 102:450a、 2003 (abstr 1643).

2．維持療法としてのサリドマイド療法

有用性は明らかでない。

現時点で、サリドマイドの維持療法としての有用性は明らかではない。Medical Research Council (MRC) Myeloma IX研究では、大量化学療法後の維持療法としての低用量サリドマイド療法と維持療法なしの群との前向き無作為化比較試験を実施中であり、その結果により維持療法としての有用性が評価されるであろう。

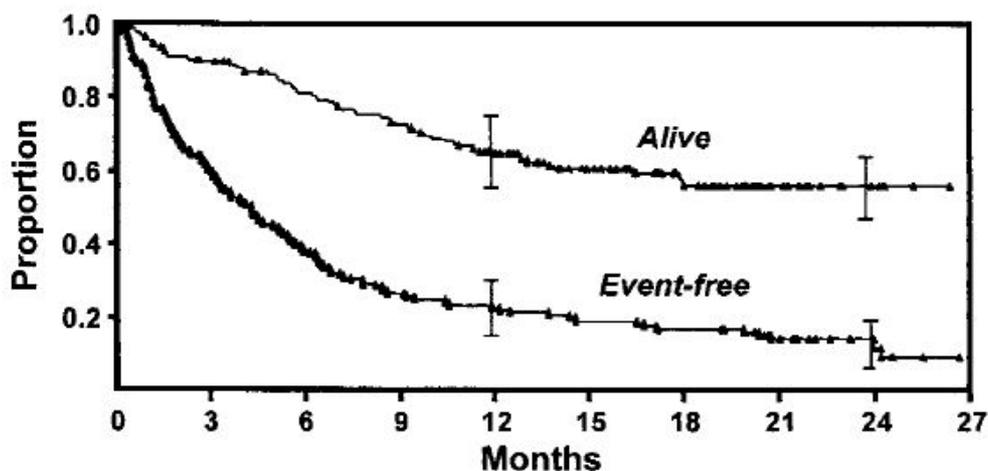
3. 難治性骨髄腫に対するサリドマイド単独療法

有用性を認める報告がある。

< 推奨用量 >

サリドマイド 100mg/日経口投与より開始し、副作用がなければ1週間後に200mg/日に増量する。さらに重篤な副作用がなければ増量することも可能である。

Singhal らは、難治性骨髄腫に対するサリドマイド単独療法の良好な成績を報告し、大きな衝撃を与えた¹⁾。不応性骨髄腫 84 例を対象としたが、多くの症例は自己移植後再発例などの予後不良であった。サリドマイドは 200mg/日より開始し、副作用が無ければ2週間毎に200mg ずつ増量し、最高 800mg まで投与した。86%の患者で 400mg/日までの増量は可能であったが、800mg/日まで増量できた症例は 55%のみであった。投与期間中央値は 80 日であった。部分寛解 (partial response:PR) を 24%、ミニマルレスポンス (minimal response :MR) 以上を 32%の症例に得ており、治療開始後 1 年で生存率 58%、無イベント生存期間 (event-free survival) は 22%であった。その後、Barlogie らが 169 例の追加報告をしているが、治療開始後 2 年で生存率 48%、無イベント生存期間は 20%と良好であった²⁾。他の報告でも、ほぼ 30%前後の部分寛解を得ている^{3, 4)}。



Copyright (c) 1999 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.
Translated with permission.

一方、Durieらはサリドマイド 50 - 400mg (中央値 200mg/日) の少量療法を 36 例の不応性骨髄腫の対して行い、25%の部分寛解を得ている⁵⁾。

日本骨髄腫研究会の調査では、2000年8月から2003年7月の間に73例がサリドマイド治療を受けていた。このうち、サリドマイド単独治療群は34例(47%)、ステロイド併用群は27例(37%)、化学療法併用群は12例(16%)であった。初回投与量、最高投与量及び維持量の平均±SDは、それぞれ111.0±31.5mg/日、204.8±86.75mg/日、及び163.0±95.15mg/日であり、全ての症例における最高投与量は400mg/日であった。サリドマイド単独群の奏効率は、部分寛解以上が29%、ミニマルレスポンス(MR)以上が50%であり、Progression Free Survival中央値は10.3月、Overall Survival中央値は24.1月と良好であった⁶⁾。

以上より、サリドマイド単独療法では約30%の奏効率が得られ、明らかな生存期間延長効果を認め、推奨すべき治療法と考える。投与量に関しては、今後の前向き無作為化比較試験が必要であろうが、わが国における報告では、副作用のため400mg/日以上の増量が困難な症例が多く、維持量は100 - 200mg/日が適切と考えられる。

参考文献

- 1) Singhal S、 et al.: Antitumor activity of thalidoide in refractory myeloma. N Engl J Med 341: 1565、 1999.
- 2) Barlogie B、 et al.: Tricot G. Thalidomide in the management of multiple myeloma. Sem Hematol 38: 250-259、 2001.
- 3) Cavenagh J、 Oakervee H: Thalidomide in multiple myeloma: current status and future prospects. Brit J Haematol 120: 18-26、 2003.
- 4) 服部豊. Thalidomide を用いた多発性骨髄腫の治療.臨床血液 44: 302-312、 2003.
- 5) Durie BGM. Low-dose thalidomide in myeloma: Efficacy and biologic significance. Sem Oncol 29: 34-38、 2002.
- 6) 村上博和、他: 日本骨髄腫研究会参加施設におけるサリドマイド治療の現状と成績.臨床血液 45: 468-472、 2004

4. 再発及び治療抵抗性多発性骨髄腫に対するサリドマイドと他剤の併用療法

有用性を認める報告がある。

< 推奨される併用療法 >

サリドマイドとデキサメタゾン。

化学療法抵抗性多発性骨髄腫に対してサリドマイドがある程度有効であることが明らかにされると、その治療効果の改善を期待してサリドマイドと化学療法の併用療法が検討されるようになった。これまでに様々な併用療法が検討されているが、サリドマイドとデキサメタゾン [あるいはプレドニソロン] にメルファラン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシドなどの化学療法剤を加えた方法が大多数を占めている。

また、抗生物質であるクラリスロマイシンやプロテオソーム阻害剤とサリドマイド・デキサメタゾンとの併用療法も検討されている。化学療法が間歇的に投与される一方で、サリドマイドはすべての報告で連日投与されており、少量投与から開始し副作用の程度を考慮しながら目標投与量へ増量していく方法がとられていることが多い。

比較的多数例を対象としてサリドマイドと化学療法の併用を検討した臨床研究の結果は、以下のようにまとめる事が出来る。

サリドマイドと化学療法の併用によって、治療抵抗性多発性骨髄腫において 40% - 100% の部分寛解 [50% < M 蛋白減少] 以上の効果が報告されている。患者背景は必ずしも一致していないが、サリドマイド単独投与の成績との単純比較では、併用療法の治療効果が勝る可能性が示唆される。

サリドマイドとデキサメタゾン (+ その他の化学療法) の併用療法が、サリドマイド単剤治療での再発 / 治療抵抗例においても有効である事が報告されており、この点からも併用療法の有用性が示唆される。

サリドマイド単剤と比較してサリドマイドとデキサメタゾンの併用によって、有意に高い完全寛解率が得られる事が自家移植後の再発を対象とした Phase III study で明らかにされている。しかし、化学療法の併用療法が、短期間の治療効果(response)、生存率、QOL から見て、サリドマイド単独投与に優ることを示した無作為化比較試験あるいはそれに順ずる検討はなされていない。

サリドマイドと化学療法との併用療法において、各々の併用療法の優劣は現時点では明らかにされていない。

サリドマイドが催奇形性を有する化学物質であることに鑑み、本ガイドラインに従い厳重な管理が必要であるほか、化学療法とサリドマイドを併用する事による副作用としては、深部静脈血栓症を除いて新たな副作用は報告されていない。深部静脈血栓症は、ドキソルビシンを併用した報告を除くと 0 - 8 % の症例で認められているが、未治療例を対象とした併用療法と比較してその頻度は低く、治療中止の主要な理由とはなっていない。

サリドマイドの副作用としての骨髄抑制は稀で、通常の化学療法の副作用との重複が少ない事が併用療法を勧める一つの根拠となっているが、重篤な骨髄抑制を来たす症例も報告されており注意を要する。

造血幹細胞移植後の再発においてもサリドマイド単剤あるいは化学療法剤との併用療法の効果が明らかにされている。奏功率は移植以外の再発例とほぼ同等であり、造血抑制の頻度/重症度が有意に増すことは報告されていない。

幾つかの報告では、サリドマイド投与量は治療効果と相関する因子として挙げられている。しかし一方で、約半数の症例は副作用のために目標量未満のサリドマイドで治療され、その中でも有効例が同様に報告されている。これまでの報告でのサリドマイドの平均投与量は 100 - 200 mg/day である。

参考文献

- 1) Anagnostopoulos A, et al.: Thalidomide and dexamethazone for resistant multiple myeloma. *Brit J Haematol* 121:768-771、 2003
- 2) Coleman M, et al.: BLT-D(clarithromycin[Biaxin], low-dose thalidomide, and dexamethazone) for the treatment of myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia and Lymphoma* 43; 1777-1782、 2002
- 3) Srkalovic G, et al.: Use of melphalan, thalidomide, and dexamethazone in treatment of refractory and relapsed multiple myeloma. *Med Oncol* 19; 219-226、 2002
- 4) Kropff MH, et al.: Hyperfractionated Cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethazone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapse multiple myeloma. *Brit J Haematol* 122; 607-616、 2003
- 5) Lee C-K, et al.: DTPACE: An effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol* 21; 2732-2739、 2003
- 6) Dimopoulos MA, et al.: Thalidomide and dexamethazone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol* 12; 991-995、 2001
- 7) Palumbo A, et al.: Low-dose thalidomide plus dexamethazone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 86; 399-403、 2001
- 8) Hussein MA, et al.: Doxil(D), vincristine(V), decadron(d) and thalidomide(T) (DVd-T) for relapsed/refractory multiple myeloma (RMM) [abstract] *Blood* 100;abstract 1566、 2002
- 9) Myers B, et al.: Thalidomide and low-dose dexamethazone in myeloma treatment. *Brit J Haematol* 114; 241-246、 2001
- 10) Weber DM, et al.: Thalidomide alone or with dexamethazone for multiple myeloma. *Blood* 94; 604a、 1999
- 11) Mohler TM, et al.: Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood* 98; 3846-3848、 2001
- 12) Tosi P, et al.: Rapid response and early relapse after thalidomide plus dexamethazone salvage therapy in patients with advanced and refractory multiple myeloma. *Blood* 98;163a、 2001
- 13) Abonour R, et al.: A phase II study of oral Cyclophosphamide, thalidomide, and prednisolone (CTP) for patients with relapsed or refractory multiple myeloma, a Hoosier Oncology Group

- (HOG) Trial: HEM01-21. Blood 102; 453a-454a, 2003
- 14) Hovenga S, et al.: Combined thalidomide and Cyclophosphamide treatment for refractory or relapsed multiple myeloma. A prospective phase I-II study. Blood 102;686a, 2003
 - 15) Garcia-Sanz R, et al.: The combination of thalidomide, cyclophosphamide, and dexamethazone (ThaCyDex) is feasible and can be an option for relapsed/refractory multiple myeloma. Hematol J 3; 43-48, 2002.
 - 16) Alexanian R, et al.: Consolidation therapy of multiple myeloma with thalidomide-dexamethazone after intensive chemotherapy. Ann Oncol 13; 116-1119, 2002.
 - 17) Santos ES, et al.: Thalidomide effects in the post-transplantation setting in patients with multiple myeloma. Hematology 9; 35-39, 2004.
 - 18) BarlogieB, et al.: High-dose therapy and immunomodulatory drugs in multiple myeloma. Semin Oncol 6(Suppl 17); 26-33, 2002.
 - 19) Tosi P, et al.: Salvage therapy with thalidomide in multiple myeloma patients relapsing after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Haematologica 86; 409-413, 2001.

・サリドマイドの副作用とその対応

1. サリドマイド胎芽病

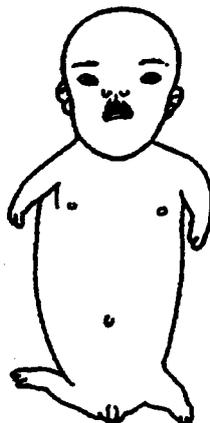
妊娠初期にサリドマイドを服用すると、重度の障害を持った新生児を出産する。妊娠3ヶ月は、身体各器官が作られる期間で胎芽期と呼ばれ、この期間に妊婦がサリドマイドを服用すると、毛細血管などの組織の成長が阻害され、胎児の器官形成に異常が発生する。これをサリドマイド胎芽病と呼ぶ。また、胎児に奇形をつくる作用を「催奇性」又は「催奇形性」と呼ぶ。

それぞれの器官が形成される時期は異なり、服用の時期により、障害される器官も変わる。一般に、無耳症は受胎後早い時期に発生し、上肢欠損はこれより少し遅れ、下肢欠損は更に遅い時期に発生することが知られている。

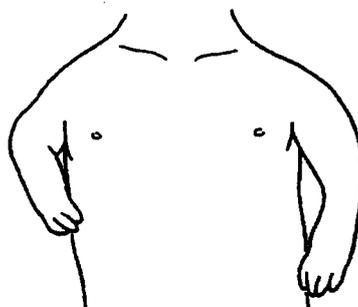
サリドマイド胎芽病の障害には、両側性の四肢奇形が知られるが、心臓疾患をはじめ、消化器系の閉塞、狭窄、ヘルニア、胆嚢、虫垂等の欠損など、多岐にわたる内臓障害が発生する。

無肢症（両側全上肢が欠損しているもの）

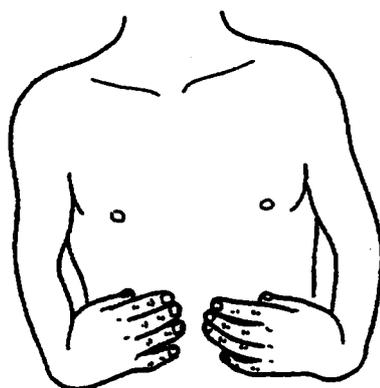
海豹肢症（肩部から手が出ているもの）



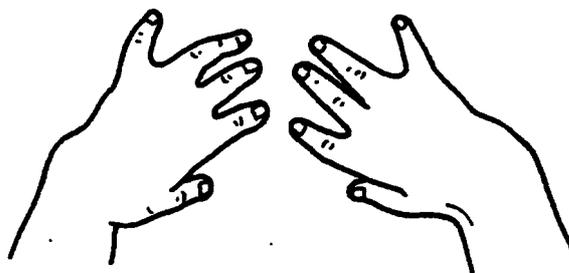
奇肢症（上肢短縮）



前腕障害、内反手（橈骨、拇指側欠損）



拇指低形成症（拇指球筋の低形成、橈骨側欠損）



拇指三指節症（拇指の指節骨が3つあるもの）



聾（90デシベル以上の高度難聴）

無耳症

小耳症

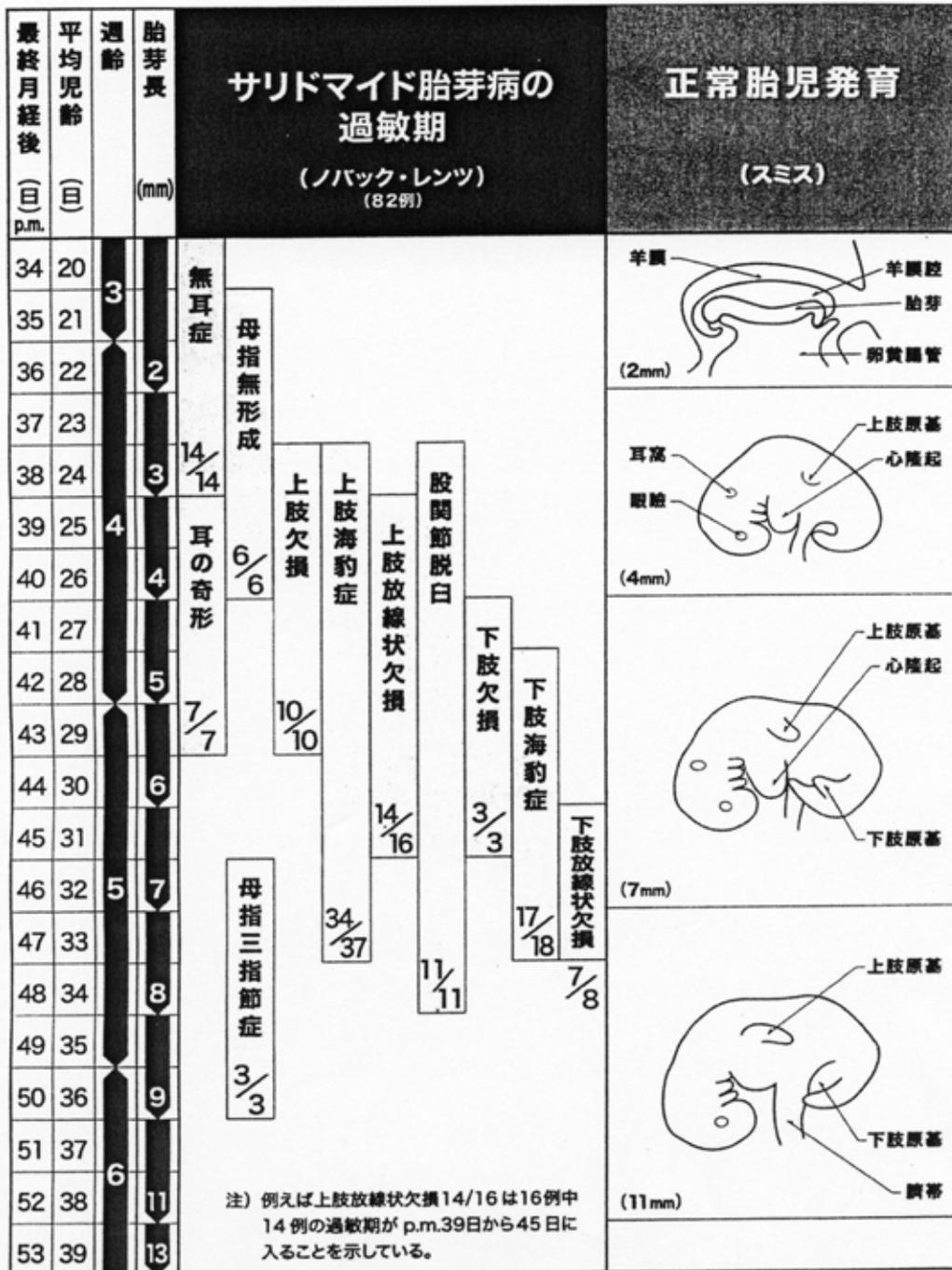


外耳道閉鎖

顔面神経不全麻痺（顔面筋の運動麻痺、舌前方2/3の味覚低下、涙・唾液の分泌不良）

ワコの涙症候群（顔面神経の過誤再生支配により、摂食時に涙が分泌される）

デュアン症候群（眼球の鼻側・耳側への運動制限。患眼が鼻側を見たとき眼球が後退し眼裂が狭小化する）



木田盈四郎「サリドマイドと奇形」138頁図、増山元三郎編『サリドマイド - 科学者の証言 - 』東京大学出版会（1971年）転載許可済。