

2. サリドマイドのその他の副作用

米国 Barlogie らの最初の報告を基に、難治性骨髄腫患者へのサリドマイド単剤投与時における副作用出現頻度を表 1 に示す¹⁾。頻度の高い副作用として(1)意識障害、傾眠、めまい、末梢神経障害などの神経学的異常、(2)便秘、吐気、嘔吐、口腔粘膜障害などの消化器症状、(3)衰弱、体重減少、発熱などの全身症状、(4)皮疹が挙げられる。これらは通常 NCI-CTC 基準 grade1 ないし 2 と軽症であり、投与量依存性に出現頻度が上昇する傾向がある(表 1)。サリドマイドは元来睡眠・安定剤として開発された薬物であるので、投与量が増えるにつれて精神・中枢神経症状が高率に発生しうる。昼間の眠気等の中枢神経抑制作用は、一定の維持量を就寝 3-4 時間前に服用することによって次第に訴えが軽減することが多い。

しかし、いずれにせよサリドマイド服用中は、車の運転などの危険を伴う作業は避けるべきである。また飲酒についても、アルコールはサリドマイドの肝代謝に影響を及ぼし、更にサリドマイド同様に中枢神経抑制作用を有することより、思いがけなく強い意識障害を呈することがあるのでこれを控えるよう患者指導が必要である。便秘も頻度の高い副作用であり、投与量に依存して頻度が高まる。通常は、便軟化剤や緩下剤を用いた対症療法で対応可能である。なお、骨痛のためモルヒネ製剤服用患者においては便秘の症状が強く出現するので注意深い観察が必要である。この他、海外からの報告では、約 30%の症例に甲状腺機能低下症を認めたとする報告もあり、抑鬱などの症状を訴える症例では一度甲状腺機能を検索する必要がある²⁾。徐脈を 5%の症例に認めたとする報告もあり、遮断薬服用患者では注意が必要である³⁾。わが国からの報告として、日本骨髄腫研究会の調査では、73 名の日本人骨髄腫患者に投与したところ、grade2 以上の副作用として、便秘 35.6%、末梢神経障害 17.8%、白血球減少 9.6%、皮疹 8.2%、血小板減少 6.8%、眠気 5.5%、息切れ 5.5% が認められた⁴⁾。また、慶應義塾大学において日本人難治性骨髄腫患者 38 例に対しサリドマイド 100-400mg を単剤投与した場合、眠気 82%、便秘 58%、末梢神経障害 63%、皮疹 47%、口渴 47%、頭痛 24%、好中球減少症 21%(うち 4 例は血小板減少を伴う)、微熱 18%、手指振戦 18%、感染 13%が認められた⁵⁾。NCI-CTC 基準 grade3 以上の副作用として、好中球減少症を 10 例に、感染症を 5 例、薬剤性と思われる間質性肺炎及び末梢神経障害を各 1 例に認めた。

表1. サリドマイド単独療法時に認められた頻度の高い有害事象

有害事象	サリドマイド一日投与量			
	200mg (n=83)	400mg (n=72)	600mg (n=57)	800mg (n=46)
便秘	35%	44%	44%	59%
倦怠感	29%	31%	39%	48%
眠気	34%	43%	40%	43%
しびれ	12%	14%	19%	28%
めまい	17%	25%	23%	28%
皮疹	16%	18%	21%	26%
抑うつ	16%	24%	23%	22%
運動失調	16%	17%	14%	22%
振戦	10%	13%	19%	22%
浮腫	6%	10%	12%	22%
吐気	12%	15%	23%	11%
頭痛	12%	10%	14%	11%

文献を転載許可済。

(1) 末梢神経障害

蓄積毒性として最も懸念されるのが末梢神経障害である。これは対称性の感覚神経障害が主体で、重症例では運動神経障害も伴う。出現頻度は投与期間及び投与量依存性とされる。Barlogie らは、4年間の観察で、サリドマイド使用群 263 名中 16%の症例に grade3 以上の末梢神経障害を認めたが、同薬非使用群では 280 名中 5%に止まったとしている⁶⁾。骨髄腫では様々な原因から末梢神経障害を来たしうるために、サリドマイドによるものの評価が困難な場合が多い。例えば、過去のビンクリスチンなどの化学療法に起因する場合、アミロイドーシスによるもの、椎体圧迫骨折や形質細胞腫による神経根の圧迫などにより、サリドマイドの副作用としての神経症状がマスクされてしまう場合が少なくない。神経障害が進行する場合には投与量の減量ないしは一時的に投与を中止することによって症状の軽減を認めることが多い。しかし grade3 以上の障害を来した症例においては、完全な神経症状の改善が困難なことも少なくなく、その不可逆性を懸念する声もある⁷⁾。

(2) 深部静脈血栓症

米国を中心に、サリドマイド投与患者に重篤な深部静脈血栓症の報告が相次いでいる(表2)。同副作用は、治療開始当初で腫瘍量が多い時期に多発するとされる。また、単剤投与時の発症頻度は 5%未満とされているが、抗癌剤との併用時にはこの頻度が著明に高くなる。特にドキソルビシンとの併用時にはこの頻度が投与患者の 25%程度にまで高まるとされる⁸⁾。そこで Barlogie らは、治療量のワルファリンまたは低分子量ヘパリンを予防投与しプロトロンビン時間 International normalized ratio を 2 から 3 のレベルに維持することによって、サリドマイド非使用時と同じレベルにまで静脈血栓症の頻度を減少せしめ得ると報告している⁶⁾。ドキソルビシン以外にも、未治療例への投与、11 番染色体異常、活性化プロテ

ンC耐性症(activated protein C resistance)が深部静脈血栓症の独立したリスクファクターとして挙げられている⁹⁾。日本人を対象とした経験では、今迄のところ臨床的に顕著な静脈血栓症の報告は少ない^{4,5,10,11)}。これは、投与量が最大 400mg までと少なく、ドキソルビシンとの併用を行っていないことに加え、日本人には活性化プロテイン C 耐性症がないとされているためかもしれない。日本人に対するサリドマイド投与時の予防的抗凝固療法の有用性と安全性についてはさらなる検討が必要である。

表2 多発性骨髄腫に対しサリドマイド投与中に認められた深部静脈血栓症の頻度

使用薬剤(サリドマイド一日投与量)	患者数 (%発症率)	著者 (所属)
サリドマイド単独		
サリドマイド(200-800mg)	169 (2%)	Barlogie (アーカンソー大学)
サリドマイド(200-800mg)	17 (0%)	Kneller (テルアビブ大学)
サリドマイド(200-800mg)	23 (0%)	Juliusson (スウェーデン)
サリドマイド(100-400mg)	44 (0%)	Kakimoto (慶應義塾大学)
併用療法		
サリドマイド(200-800mg)+Dx	50 (12%)	Rajkumar (メイヨ クリニック)
サリドマイド(200-400mg)+Dx	44 (7%)	Dimopoulos (アテネ大学)
サリドマイド(100-200mg)+Ad+Dx	15 (27%)	Osman (MSKCC)
サリドマイド+Dx+VCR+VP16+CDDP	50 (28%)	Zangari (アーカンソー大学)
サリドマイド(100-300mg)+Dx+CTX+VP16+CDDP	14 (21%)	Urbauer (ウィーン総合病院)
サリドマイド(200-400mg)+CD20*1	10 (20%)	Urbauer
DT (400mg)-PACE	192 (16%)	Zangari (アーカンソー大学)
DCEP-T (400mg)	40 (2.5%)	Zangari

Dx, デキサメタゾン; Ad, ドキソルビシン(アドリアマイシン); VCR, ビンクリスチン; CTX, シクロフォスファミド; VP16, エトポシド; CDDP, シスプラチン; DT-PACE, デキサメタゾン+サリドマイド+シスプラチン+ドキソルビシン+シクロフォスファミド+エトポシド; DCEP-T, デキサメタゾン+シクロフォスファミド+エトポシド+シスプラチン+サリドマイド; MSKCC, スローン・ケタリング記念がんセンター; 1 マントル細胞型リンパ腫に対して使用。臨床血液 44:302, 2003 を転載許可済。

(3) 皮膚の異常

Barlogie らの初期の報告では、皮疹や皮膚乾燥などを 16%の症例で認めたが、いずれも軽症でありサリドマイドは継続可能であったとしている。一方、米国メイヨ クリニックでは、未治療活動性骨髄腫に対して最大 800mg をデキサメタゾンと併用して投与を開始したところ、grade3 以上の中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis:TEN)及び全身性紅斑を認めた¹²⁾。このため同グループは、未治療例にサリドマイドを投与する場合は一日当たり 200mg に止めてデキサメタゾンを併用することとしている。

(4) 好中球減少症

欧米からは、サリドマイドは血液学的毒性が低く、骨髄機能の低下した症例にも安全に投与が行えると報告されている。ところが、わが国での報告では、サリドマイド単独投与時に重篤な好中球減少の発症が相次いでいる^{4,11,13)}。同副作用はサリドマイドの投与量が少ない症例にも発症し、投与前より血球減少症を認めたり骨髄中の形質細胞比率が 50%を超える症例に多発する傾向がある。好中球減少は治療開始 1-2 週目に発症することが多いので、このような症例への投与開始初期には、頻回の採血による血球数の検査が必要である。サリドマイドを使用する担当医師は、血液毒性を認知し、好中球減少発症時には、通常、

grade3 の好中球減少(1000-2000/マイクロリットル)が生じた場合は慎重投与とし、G-CSF 投与やそれでも改善しない場合は減量や一時的投与中断などを考慮する必要がある。また grade4 の場合(500/マイクロリットル以下)は、直ちにサリドマイドを中止し、G-CSF を投与する。なお、投与開始前より著明な好中球減少が存在する場合(500/マイクロリットル以下)は、好中球数が回復するまでサリドマイドの投与を控えるべきである。

(5) 末梢血造血幹細胞採取への影響

もし同薬に血球減少作用があるとすると、将来自家末梢血造血幹細胞移植を行う可能性のある患者へのサリドマイドの投与は、幹細胞採取量の減少が懸念される。この点についてイタリアのグループ及び Eastern Cooperative Oncology Group は、サリドマイドによる寛解導入後でも、自家移植に十分な量の CD34 陽性細胞を採取することができ、末梢血幹細胞採取前のサリドマイド使用の妥当性を報告している⁹⁾。メイヨ クリニックのグループも、サリドマイド使用後に自家末梢血造血幹細胞移植を行った 24 名について、同薬を使用せずに自家移植を行った症例との比較を行ったところ、サリドマイド使用群では移植後の血小板数回復に遅延を来したが、CD34 陽性細胞採取量や好中球回復に差は認められずサリドマイドは末梢血幹細胞の動員、生着には本質的な影響はないとしている¹⁴⁾。一方、サリドマイドを投与しながら末梢血幹細胞を動員すると、CD34 陽性細胞採取量はサリドマイド使用群では有意に少ない傾向がある^{15,16)}。これは、サリドマイドが幹細胞表面の接着分子の発現に変化を来すためと推測されている。末梢血幹細胞採取前のサリドマイド使用の是非は、今後無作為化比較試験によって明らかにされるべき重要項目である。

3. 副作用への対応

投与開始前には、すべての患者に避妊、車の運転や飲酒の禁止を徹底指導する必要がある。

サリドマイドを服用したほぼ全ての症例は、何らかの副作用を経験している。一般的に一日投与量が 200mg を超えると投与量に応じて副作用発現頻度が高くなる傾向がある。骨髄腫という疾患の性質上サリドマイドを中止できない場合が多く、grade 1 あるいは 2 の副作用には原則として対症療法を行い投与を継続する。しかし対症療法によっても症状の改善が認められないときには、減量や一時的な中断が必要である。grade3 以上の血液学的毒性を除く副作用出現時には投与を中止すべきである。血液学的毒性については、原疾患の性質上投与前から血球減少が存在している場合が多い。従って grade3 では、投与量を減量したり G-CSF を投与しながら慎重投与を行い、grade4 の場合はサリドマイド投与を中止する。

長期投与例では、不可逆性の末梢神経障害が懸念されており、十分な臨床症状の観察と適切な減量投与が必要である。抗癌剤やデキタメサゾンとの併用時には、深部静脈血栓症や中毒性表皮壊死症の可能性を熟知して開始すべきである。なお、深部静脈血栓症に対する予防的抗凝固剤投与の適応については、さらなる検討が必要である。いずれにせよサリドマイドを使用する担当医師及び責任医師は、患者とともに副作用に関する十分な理解をもって、慎重に対応すべきである。

なお、重篤な副作用を認めた場合には、直ちに日本臨床血液学会事務局まで報告すること。

参考文献

- 1) Singhal S, et al: Anti-tumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341:1565 ~ 1571, 1999.
- 2) Badros HZ, et al.:Hypothyroidism in patients with multiple myeloma following treatment with thalidomide. *Am J Med* 112:412 ~ 413,2002.
- 3) Cavenagh JD, Oakervee H: Guideline Thalidomide in multiple myeloma:current status and future prospects. *Br J Haematol* 120:18 ~ 26, 2003.
- 4) 村上博和、ほか: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.
- 5) Hattori Y, et al.: Plasma Concentration of Thalidomide and Clinical Efficacy in Patients with Multiple Myeloma. *Blood* 104:689a, 2003.
- 6) Barlogie B.:Treatment of multiple myeloma. *Blood* 103:20 ~ 32,2004.
- 7) Tseng S, et al.: Rediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Amer Acad Dermatol* 35:969 ~ 979, 1996.
- 8) Zangari M, et al.: Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* 100:1168 ~ 1171, 2002.
- 9) Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D.: Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *J Clin Oncol.* 21:4444 ~ 4454, 2003.
- 10) 落合直也ほか:治療抵抗性および再発多発性骨髄腫に対するサリドマイド療法の検討。 *臨床血液* 43:1045 ~ 1049, 2002.
- 11) 沖川佳子ほか: 進行期多発性骨髄腫に対するサリドマイド療法の検討。 *臨床血液* 44:368 ~ 374, 2003.
- 12) Rajkumar SV, et al.: Life-threatening toxic epidermal necrolysis with thalidomide therapy for myeloma. *N Engl J Med* 343:972 ~ 973, 2000.
- 13) Hattori Y, et al.:Thalidomide Induced Severe Neutropenia during Treatment of Multiple Myeloma. *Int J Hematol*, 79:283-288, 2004.
- 14) Ghobrial IM, et al.:Effect of thalidomide on stem cell collection and engraftment in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 32:587 ~ 592, 2003.
- 15) Munshi N, et al.: Peripheral blood stem cell collection after CAD+G-CSF as part of total therapy II in newly diagnosed multiple myeloma: Influence of thalidomide administration. *Blood* 94:578a, 1999.
- 16) Pitini V, et al.: Thalidomide as salvage therapy for VAD-refractory multiple myeloma prior to autologous PBSCT. *Bone Marrow Transplantation* 31:1065, 2003.

・ サリドマイドの品質管理と薬剤管理

1 . 品質管理

現在、サリドマイドは未承認薬であり、海外で製造された薬品を輸入して使用している。本来、その使用に際しては、海外で製造されたサリドマイドが薬品としての品質基準を満たしていることが必要である。サリドマイドの品質について、1997年FDA分析部門の報告では、7メーカー25ロットのサリドマイド錠の含量分析結果は79.7~104.8%で、4メーカー14ロットのサリドマイドカプセルでは75.3~102.6%であった。また、不純物としてサリドマイド合成時の副産物の phthalimide を19%含んでいるものがあった¹⁾。この結果より、海外で製造されたサリドマイドの中には品質並びにロット内の均一性においても不適切な製品が認められる。そこでサリドマイドの品質を明確にすることにより、有効性と安全性を含む有用性を確保し、日本におけるその判定結果を保障するため、わが国で使用されるサリドマイドは適切な品質管理が必要である。

また、サリドマイドを患者に交付するにあたっては、品質管理を適正に行うことができ、信頼性の高い輸出者より入手したものでなければならない。

参考文献

- 1) John, C, et al.: Liquid Chromatographic Determination of Thalidomide in Tablets, Capsule, and Raw Materials. J.AOAC.Int. 80: 767-773, 1997

< 附録 >

参考までに群馬大学医学部の実測結果を下記に示す。

サリドマイド錠在中のサリドマイド含量

Talizer(Mexico)	2001.1.18				
	錠剤の重さ (mg)	1回目 (%)	2回目 (%)	3回目 (%)	平均 (%)
錠剤 1	198.0	89.95	88.50	88.34	88.93
錠剤 2	201.7	91.23	89.50	89.50	90.08
錠剤 3	197.9	92.87	92.99	92.93	92.93
錠剤 4	197.8	91.38	89.37	89.45	90.07
錠剤 5	193.8	89.88	87.76	87.92	88.52
平均	197.8				90.11

2 . 薬品管理

サリドマイドは過去に日本で承認薬として販売され、催奇形性等の重大な副作用をもたらした販売が中止になった。このような歴史的事実があるサリドマイドを多発性骨髄腫の新たな治療法として使用するには、本来治験としての適応が妥当である。しかし、サリドマ

イドは未承認薬であるため薬事法の規制がなく、医師の個人輸入によって既に使用されているが、その使用に対しては治験薬あるいは麻薬に準じる厳重な薬品管理を必要とする。

サリドマイドの薬品管理は、個人輸入を行った担当医師及び責任医師の監督下でその特性を熟知した薬剤師を責任薬剤師に任命し、管理させることが必要である。医療機関の薬剤部門をサリドマイドの管理組織とし、責任薬剤師は管理基準に関する文書を作成して、遵守すべきである。

(1) 保管

サリドマイドの保管は、医師ではなく、責任薬剤師が保管することが必要である。責任薬剤師は、誤用されないように、サリドマイドとその他の薬剤を分離保管し、盗難、紛失などを防止するため施錠などの対策を講じるとともに、薬剤の品質を確保しなければならない。盗難、紛失などが判明した場合、責任薬剤師は速やかに医療機関の管理者に報告しその旨薬品管理簿に記載し、管理体制を適正に改善しなければならない。また、汚損や破損が起こった場合、責任薬剤師は該当薬剤を廃棄するまで適正に保管しなければならない。

(2) 交付

サリドマイド交付に先立って、患者名、患者 ID など患者が特定でき、投与期間、投与開始予定日、投与量、投与日数が明確になる患者登録用紙を用い、責任薬剤師にあらかじめ登録する。交付にあたっては専用の処方箋を発行して責任薬剤師又は責任薬剤師が指定した薬剤師が調剤を行い、サリドマイドが容易に認識できるよう、容器用シールを貼付し、薬袋などを工夫する。あわせて、サリドマイドヒートシール単位についても、識別が可能となるよう「サリドマイド」である旨と患者のイニシャル等を表示するように工夫する。

また、交付すべき患者とその薬剤管理責任者であることを確認した後、薬剤管理責任者に交付する。

なお、交付の際には、サリドマイドが処方されていることを第三者に知られることのないよう、患者の秘密の保護に十分配慮する。

(3) 個数管理

サリドマイドの責任薬剤師は薬品管理簿に購入量や個々の患者の処方量・実使用量・返納量及び汚損・破損数量・廃棄数量を記帳し、盗難、紛失などが起こらないよう個数管理を行う。責任薬剤師は1年に1回、個人輸入を行った担当医師、責任医師及び医療機関の管理者に管理状況を報告し薬品管理簿を5年間保存しなければならない。

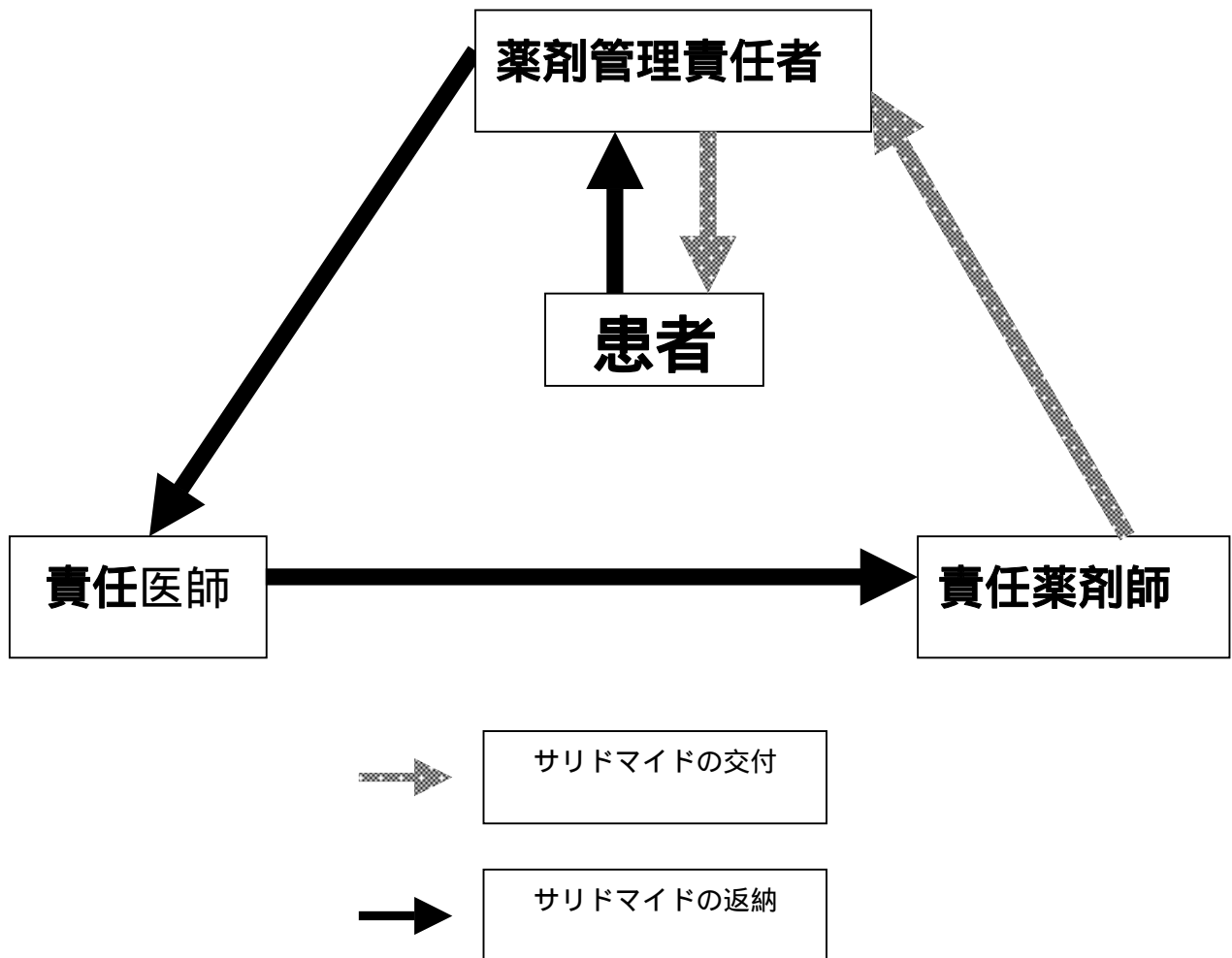
(4) 患者への説明

サリドマイド交付の際には、プライバシーが保護できる場所で薬剤管理責任者、患者及び配偶者若しくはパートナーに服薬指導を行い、特に服用方法や起こりうる副作用と相互作用の再確認を行う。その時、使用実態が把握出来るような服用記録簿を交付し必ず記録するよう指導する。服用記録簿は次回診察時に担当医師へ提出し、未使用のものがあれば必ず持参するよう指導する。最終的に使用しない薬剤は処方した担当医師を通じて責任薬剤師に確実に返納する義務があることを理解させる。さらに、誤用や子供などの誤飲を防ぐ保管方法に関する注意事項を品質管理も含め十分に説明すべきである。誤用・誤飲が生じた場合直ちに担当医師、責任医師又は責任薬剤師に報告するよう指導する。

(5) 回収・廃棄

サリドマイドの薬剤管理責任者はサリドマイドの投与が終了した患者の処方歴と服用記録簿を照合し、未使用のものがあれば処方した担当医師を通じて責任薬剤師に確実に返納する。返納されたサリドマイドは、責任薬剤師が、他の薬剤師又は医師の立会いの下、粉碎するなど再利用できない状態にした上で、廃棄物の処理及び清掃に関する法律に基づく許可業者に委託するなどして確実に廃棄し、その記録を薬品管理簿に残す。

サリドマイドの薬品管理図



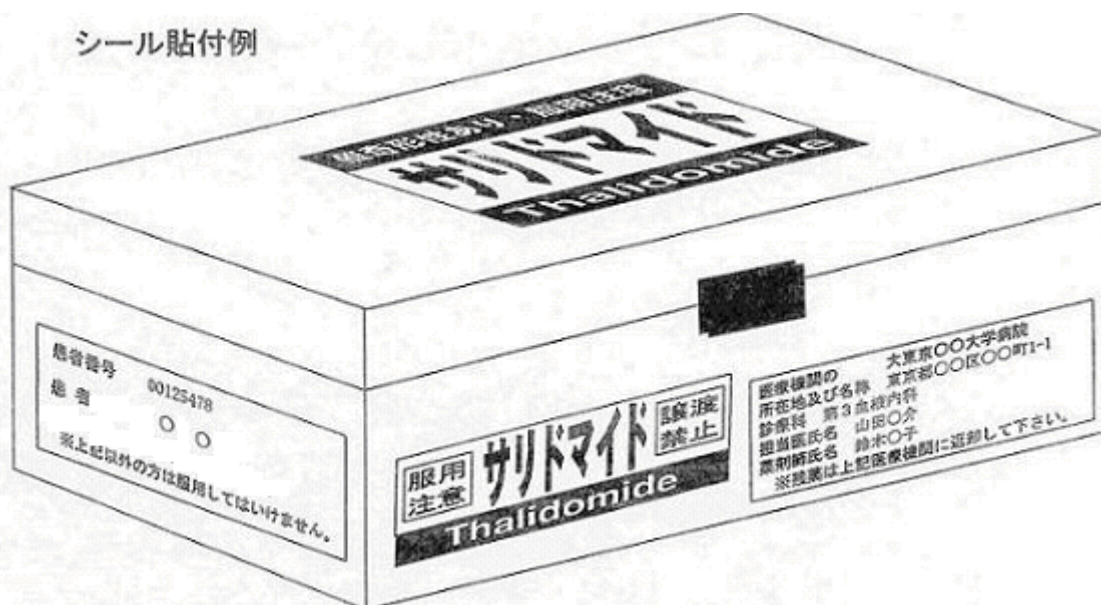
容器貼付用シールサンプル

サリドマイド剤保管容器用貼付シール

サリドマイドを処方された方は誤飲事故等防止のため、サリドマイドを保管するための容器にこのシールを必ず貼付して下さい。子どもの手の届かない、鍵のかかる場所に保管して下さい。

催奇形性あり・服用注意	服用注意 サリドマイド 譲渡禁止
サリドマイド	Thalidomide
Thalidomide	サリドマイド
注意！この薬には催奇形性があります。	
患者番号 00125478 患者 インヤル ○○	医療機関の 大東京〇〇大学病院 所在地及び名称 東京都〇〇区〇〇町1-1 診療科 第3血液内科 担当医氏名 山田〇介 薬剤師氏名 鈴木〇子 ※残薬は上記医療機関に返却して下さい。
※上記以外の方は服用してはいけません。	

シール貼付例



服用記録簿（例）

服用記録簿

患者名 _____ 様

服用開始 _____ 月 _____ 日 _____ 曜 _____ 開始

_____ 1日 _____ 個 _____ 日分 _____ 全 _____ 個

服用した日に個数を記入して下さい。

曜日	日	月	火	水	木	金	土
月 日	/	/	/	/	/	/	/
服用個数							
残薬個数							
月 日	/	/	/	/	/	/	/
服用個数							
残薬個数							
月 日	/	/	/	/	/	/	/
服用個数							
残薬個数							
月 日	/	/	/	/	/	/	/
服用個数							
残薬個数							

・患者と家族への説明文書と同意書

サリドマイド投与には当該症例における必要性和薬剤の副作用について患者へ十分な説明と同意を得ることが必要である。

説明文書の内容及び同意書の書式については、あらかじめ倫理委員会などの承認を得ておくこと。また、記入済みの同意書は、担当医師が診療録に綴じ込んで確実に保管すること。

特に説明すべき要点は以下のとおりである。

- 1) サリドマイドの過去の薬害について十分に説明すること。
- 2) サリドマイドは今後も同様の薬害を起こす可能性があることを十分に説明すること。
すなわち、ごく少量であっても妊娠中に服用すると重篤な胎児成長障害をきたすことを十分に説明すること。
- 3) 薬害を回避するために、妊娠可能な女性患者、妊娠させることが可能な男性患者が服用する際に厳重な避妊*が必要であること、服用開始にあたり、妊娠検査が必要であることを説明すること。なお、妊娠検査には、通常、尿中のhCGを検出する医療用妊娠診断試薬を用いるが、受精着床から10日前後は尿中hCGが検出感度以下となることから、問診などによって妊娠の可能性を完全に否定できないときは、10日以上性交を禁止した上で再検査すること。また、必要に応じて、再検査に高感度試薬を用いたり、妊娠検査では確実な診断結果を出すこと。
- 4) 家族内に薬剤管理責任者を選定し（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）を薬剤管理責任者に選定することができる）、何らかの理由により薬剤が服用されない場合は返納する必要があり、第三者への譲渡などは法律により禁止されていることを説明すること。
- 5) 催奇形性以外のサリドマイドの副作用についても説明すること。なお、多発性骨髄腫の患者が日本赤十字社の献血を行う可能性は極めて低い、念のため、今後生涯にわたって、献血はしないよう説明すること。
- 6) 説明に際しては、薬剤管理責任者、患者及び配偶者若しくはパートナーを対象とすること。
- 7) 処方にあたり、患者情報、責任医師、責任薬剤師及び薬剤管理責任者の登録が必要であることを。

インフォームド・コンセントを得るにあたり、必要となる説明文書例を以下に示す。

同意書は、別用紙に取得することとするが、これも参考例を示す。

これらの文書は、各医療機関の倫理委員会などの了承を得ること。

* 避妊については、具体的に以下の方法を推奨する。

妊娠の可能性のある女性（子宮を切除した者、両側卵巣を切除した者、両側卵管の切除または結紮を受けた者、あるいはすでに閉経した者を除く女性をいう）にあつては、投薬前に、医療用免疫学的妊娠反応検査キットにて妊娠していないことを確認した上で、経口避妊薬、または銅付加IUDによる避妊を実施し、サリドマイドの投薬中に妊娠すること

がないよう十分な注意を払うと共に、これらの事項を遵守できると判断した者に限って投薬の対象とするものであること。完璧な避妊法というものはなく、避妊法は2種類以上の方法（例：銅付加IUDとコンドーム）を組み合わせることが望ましい。しかしこれらの避妊法を実施してもなお、妊娠成立の可能性はゼロではないことを医師・患者共に理解しておく必要がある。経口避妊薬はもっとも確実性の高い方法で、単独でも十分な避妊効果が期待できるが、投与はピルによる血栓症のリスクがあり、サリドマイドでも血栓症の報告があることから、ピル投与中はAT-IIIやFDP、D-Dダイマーなど、血栓形成に関するマーカーを定期的に検査すること。避妊せずに性交渉が行われた場合には、72時間以内であれば緊急避妊的な妊娠防止法の有効性が期待できるため、ただちに担当医に連絡を取らせるよう指導する。

サリドマイドを使用するに当たっての多発性骨髄腫患者さんへの説明事項 はじめに

サリドマイドは、多発性骨髄腫の患者さんのうち、さまざまな治療が効かなくなった患者さんの30-40%に効果を示すといわれています。

サリドマイドは、もともと 1957 年に睡眠薬として開発されましたが、妊婦の方が服用されたところ、手足の短い子供が産まれる事件がおきました。このため、サリドマイドは全世界で製造中止となりました。

しかし、その後、ハンセン病に伴う皮膚病や、移植後の拒否反応などに対して効果があることがわかり、米国、フランス、メキシコ、ブラジルなどでは再び使用許可が出されています。

日本では、いまのところ製造承認されていませんが、最近、多発性骨髄腫に効果があることがわかり、1998 年以降、海外での状況に対応して国内でも、医師の個人輸入による使用例が増加しています。

ところが、正式に使用が認められているわけではなく、また、被害者が生まれる可能性をはじめとして、多くの副作用がありますので、その使用については十分な注意が必要です。

サリドマイドを服用するにあたり、以下の注意点について医師から説明いたしますので、わからない点は、質問されるなど、サリドマイドについて、十分な理解をして頂きますようお願いいたします。

目次

- 1: サリドマイド療法が有効な場合とは？
- 2: サリドマイドはどのように作用するか？
- 3: サリドマイドを使用してはいけない場合とは？
- 4: サリドマイドのその他の副作用とは？
- 5: サリドマイドはどのように投薬されるか？
- 6: 最後に

本編

1: サリドマイド療法が有効な場合とは？

多発性骨髄腫のうち、ふつうの抗癌剤が効かない場合や、幹細胞移植後の再増悪例にも30%程度に有効であり、デキサメタゾンと併用すると40%程度までに有効例が増えることがわかっています。サリドマイドを最初の治療薬として使用すべきか、通常の治療の後の維持療法として使用すべきかについては、まだ結論が出ていません。

医師 患者

2: サリドマイドはどのように作用するか？

サリドマイドは、血管新生を抑制すると考えられています。癌細胞が増える際に、癌細胞に栄養や酸素を運ぶため新たな血管が必要です。この際に新しい血管が増えることを血管新生といいます。サリドマイドが血管新生をおさえることは、動物実験で確かめられていますが、これが実際に人体でも起きているかどうかはまだ不明です。他にも、癌細胞に直接働いているのではないか、免疫を高めているのではないかなど、さまざまな働きが考えられていますが証明は困難です。

医師 患者

3: サリドマイドを服用してはいけない場合とは？

サリドマイドを妊娠中に服用すると、胎児に重い先天性欠損症を生じたり、死産の原因となります。したがって、妊娠中の女性や服用中に妊娠する可能性がある女性は、サリドマイド服用開始時には、妊娠反応を調べなければなりません。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、避妊しなければなりません。

また、サリドマイドは、男性の精液にも移行する場合があります。そのためサリドマイドを服用中の男性も、厳重に避妊をする必要があります。

このことは、患者さんだけではなく、配偶者またはパートナーの方にもよく知っておいてもらう必要があります。婦人科的な病気のためにすでに子宮を切除した方、両側卵巣を切除した方、両側卵管の切除または結紮を受けた方、あるいはすでに閉経した方以外の女性には、妊娠する可能性があります。投薬を受ける前に妊娠反応検査を

行って、妊娠していないことを確認した上で、経口避妊薬、またはリング（銅付加型が望ましい）による避妊を実施し、サリドマイドの投薬中に妊娠することがないように十分な注意を払わなければなりません。完璧な避妊法というものはなく、避妊法は2種類以上の方法（例：リングとコンドーム）を組み合わせることをお勧めします。しかしこれらの避妊法を実施してもなお、妊娠成立の可能性はゼロではないことを知っておく必要があります。経口避妊薬（ピル）はもっとも確実性の高い方法で、単独でも十分な避妊効果が期待できます。ピルを服用している間は血栓症の発生に注意し、定期的な血液検査を受ける必要があります。避妊せずに性交渉を行った場合には、72時間以内であれば避妊が間に合う可能性もあるので、ただちに担当医に連絡を取ってください。

また、念のため、今後、献血は行わないようにしてください。

医師 患者

4: サリドマイドのその他の副作用とは？

日本骨髄腫研究会では2003年に73例の症例を調査しました。そのうち、副作用は以下のとおりでした。

便秘	35.6%
しびれ（末梢神経障害）	17.8%
皮疹	8.2%
眠気	5.5%
息切れ	5.5%

（うつ状態、めまい、浮腫、どうき、徐脈、発熱、倦怠感などは各々2～3%）

血液検査上の異常

白血球減少	9.6%
血小板減少	6.8%

米国の調査結果は以下の通りです。

	サリドマイドの1日あたりの量*			
	200mg	400mg	600mg	800mg
	(83名)	(72名)	(57名)	(46名)
便秘	35%	44%	44%	59%
倦怠感	29%	31%	39%	48%
眠気	34%	43%	40%	43%
しびれ	12%	14%	19%	28%
めまい	17%	25%	23%	28%
皮疹	16%	18%	21%	26%
抑うつ	16%	24%	23%	22%
運動失調	16%	17%	14%	22%
ふるえ	10%	13%	19%	22%
浮腫	6%	10%	12%	22%
はきけ	12%	15%	23%	11%
頭痛	12%	10%	14%	11%

身体の場合に変調を感じたら必ず医師や薬剤師、看護師に相談してください。以下に各々の症状を説明します。

便秘

最も多い副作用です。便秘を防ぐには、液体や食物繊維の摂取量を増やす、また、便秘薬や下剤が有効です。便秘の症状が重く、下剤が効かない場合には、サリドマイドの服用量を減らしたり、一時的に服用を中断する場合があります。

しびれ(末梢神経障害)

身体の末端部分(手、腕、脚、足)の神経にサリドマイドが作用して手や足がチクチ

クするような軽い痛みや、しびれを感じる場合があります。足の裏にジンジンするしびれを感じることもあります。この副作用は、サリドマイドを長期にわたって服用した際に起こりますが、服用後比較的早期に発生する場合があります。そのため、手、腕、脚、足などにチクチクするような軽い痛みを感じたら、医師や薬剤師、看護師に報告してください。

症状がよくなるまで、サリドマイドの服用量を減らしたり、治療を中断する必要がある場合もあります。また、ひどい副作用がある場合は、サリドマイド療法を全面的に中止しなければなりません。

発疹

サリドマイドを服用している人の中には、発疹ができる人もいます。時には発熱も伴うことがあります。これは、薬が身体に合わないためで、いわゆるアレルギー反応です。通常、発疹は胴体部分からでき始めて、腕や脚に広がります。抗ヒスタミン剤やステロイド剤で症状が緩和する場合がありますが、皮疹がよくなる場合は、サリドマイドの服用を中止せねばなりませんので、直ちに医師や薬剤師、看護師に連絡してください。

眠気

サリドマイドを服用すると、眠くなります。サリドマイドは通常、就寝前に服用しますが、眠気が翌日に持ち越される場合があります。そのような場合は、車の運転など危険を伴う機械の操作などはしてはいけません。また、サリドマイド服用中は、眠気を引き起こす他の薬剤の使用も避けるべきです。アルコールは、サリドマイドの眠気を助長させる危険性があるため、避けなければなりません。

めまい

サリドマイドを服用中にめまいを感じる人もいます。ベッドから置き上がる際に先ずは上半身のみを起こし、数分間そのままの姿勢でいることで、めまい感が減ることもあります。

白血球減少症

サリドマイドは、白血球数の減少を引き起こす場合もあります。この症状は、白血球減少症と呼ばれています。そのため、定期的に血液検査を受ける必要があります（サリドマイド開始直後は毎週）。白血球数が低くなり過ぎた場合、サリドマイドの服用量を変更するか、治療を中断しなければならない場合があります。血小板の数が減少した場合も同じです。

深部静脈血栓症

これは、肺や足などの静脈が詰まることです。突然の胸痛と息苦しさ、または足の痛みとむくみなどが症状ですが、詰まる場所によりさまざまな症状が出ます。そのような時は直ちにサリドマイドを処方している責任医師に連絡してください。サリドマイドを単独で200mg以下で使用する場合は、深部静脈血栓症は発症しにくいのですが、より大量を使用する場合や、例えば少量でも他の抗癌剤と併用する場合には、深部静脈血栓症が起きやすくなります（5～30%の頻度）。

その他の副作用

動悸、むくみ、徐脈（脈がおそくなること）なども副作用の一つです。これらの程度がひどい場合も、服用を中止することがあります。

もしも、副作用が出た場合は、速やかに、責任医師にご連絡ください。多くの副作用は、サリドマイドを中止することで回復します。

医師 患者

5: サリドマイドはどのように投薬されるか？

1) いつ飲むのか？

サリドマイドは、錠剤で投与されます。通常は睡眠前に服用します。1日に何錠服用すればよいのか、医師から指示があるはずです。

2)どれくらいの量飲むのか？

サリドマイドが使用され始めたころは、大量に飲めば飲むほどよく効くと思われていましたが、日本人の場合は一日に300mgが上限で、それ以上飲むと眠気などの副作用が強いことがわかりました。普通は100－200mgの量で十分な効果が出ます。また、服用量を徐々に増やしていく方法も取られますが、これはできるだけ安全に最も効果的な服用量を確保するためのものです。

3)他の薬と一緒に飲むのか？

単独で使用されることもあります。ステロイド剤(デキサメタゾン)と一緒に服用すると更に効果が高まるとされています。サリドマイドが単独で投与されるのか、他の薬剤と併用して投与されるかは、あなたの身体状況がどの程度の服用量に耐えられるかによって決まります。

4)どのくらいの期間、飲むのか？

サリドマイドを服用すれば全員に効果が現れるわけではありません。治療が有効な人の場合、1か月ぐらいで改善が見られはじめ、効果が持続している間は、ひどい副作用がなければ飲み続けることとなります。長い場合は年単位となります。

5)副作用が出たらどうするか？

副作用が起きたら、医師や薬剤師、看護師に直ちに報告してください。その際の連絡方法を事前に医師と打ち合わせることが重要です。副作用が重い場合、服用量を減らしたり、一時的に服用を中断しなければならない場合もあります。ただし、医師と相談する前に自分の判断で服用量を変えることはしないようにしましょう。

6)事務手続きと自宅での管理方法は？

サリドマイドは、多くの副作用がある薬です。特に、胎児への影響は深刻です。患者さん以外の妊娠可能な方と妊娠させることが可能な方が、誤って服用されないよう、特に注意する必要があります。

サリドマイドの飲み残しがないように、服用記録簿に毎日記入し、定期的に医師や薬剤師、看護師にお見せください。また、サリドマイドの処方にあたっては、担当医師、責任医師、責任薬剤師を決めますのでご確認ください。

さらに、ご家族の中で、患者さん以外の方に薬剤管理責任者となっていただきます

(近親者を含めご家族内に薬剤管理責任者として適切な方がいない場合には、ご家族以外の方(訪問看護師など)に薬剤管理責任者となっていただきます)。薬剤管理責任者の方は、サリドマイドが紛失しないかどうか、飲み過ぎや飲み残しがいないかどうかにご注意ください。何らかの理由で、サリドマイドが不要になった場合は、患者さん又は薬剤管理責任者の方は、処方した担当医師にサリドマイドを返納してください。

サリドマイドの使用に当たっては、日本臨床血液学会への登録が必要となります。登録は、どの医療機関で何人の患者さんがサリドマイドを服用しているかを把握するためです。したがって、登録内容は、個人が特定できないようになっており、患者さんのプライバシーを侵害するものではありません。

7)費用はどれくらいかかるか？

サリドマイドは医師の個人輸入制度によって購入されます。輸入先の製薬会社により価格は異なりますので、担当の医師に前もって相談してください。価格は、通常 1錠あたり_____円となります。

医師 患者

6:最後に

サリドマイドは、多発性骨髄腫にとって重要な治療薬です。しかし、他のどの薬剤でも同じように、使い方を誤れば害になります。この薬剤を服用中は、医師の指示を完全に守るようにしましょう。

また、サリドマイドや他の治療に関して質問があれば、医師や薬剤師、看護師に遠慮せずに質問しましょう。サリドマイドは、普通の抗癌剤と違い、内服できる薬です。

サリドマイドの管理と副作用に十分注意して、治療を続けるようお願いいたします。

以上の文章の内容を理解されましたら、以下の同意書に署名をお願いいたします。

同意書

私は、多発性骨髄腫の治療のために、サリドマイドを服用する事につき、
_____年__月__日、医師_____から以下の内容の説明を受けました。

1. 他の治療の選択肢について説明をうけた上で、サリドマイドの使用が必要であること。
2. サリドマイドが過去に薬害をおこした薬であること。
3. サリドマイドはごく少量であっても妊娠中に服用すると重篤な胎児成長障害をきたすこと。
4. 妊娠可能な女性、妊娠させることが可能な男性が服用する際に避妊が必要であること(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)。
5. 服用開始にあたり、妊娠検査が必要であること。
6. 説明に際しては、あらかじめ薬剤管理責任者を選任し、薬剤管理責任者、患者及び配偶者若しくはパートナーを対象に説明する必要があること。
7. 服用日誌の記入及び何らかの理由により薬剤が服用されない場合は返納する必要があること。
8. 催奇形性以外にもサリドマイドの副作用があること。(便秘、しびれ、発疹、眠気、めまい、白血球減少、動悸、むくみ、除脈、深部静脈血栓症など)
9. 服用にあたり、登録が必要であるが、プライバシーは守られること。

以上の説明について(該当する□にチェックしてください)

よく理解しました。 上記の項目を守り、服用を開始します。

同意年月日

患者 氏名

患者 住所

配偶者又はパートナー 氏名

配偶者又はパートナー 住所

私は、サリドマイドの薬剤管理並びに残薬が発生した場合には、薬剤の返納に患者とともに責任を持つことに同意します。

薬剤管理責任者 氏名

薬剤管理責任者 住所

私は、サリドマイド服用について、十分に説明し同意が得られたことを認めます。

説明年月日

サリドマイド処方 責任医師

サリドマイド処方 責任薬剤師

・登録票

サリドマイド登録票

日本臨床血液学会事務局	
FAX	
TEL	
登録年月日	年 月 日

担当医師連絡先

施設名・診療科		責任医師名	
担当医師名		責任薬剤師名	
登録確認方法	希望連絡日時 希望連絡方法	年 月 日 FAX 希望: 電話希望: mail 希望	TEL FAX address
	不在時の代理医師名		
調査票送付先			

患者の情報

患者のイニシャル		生年月日	昭和・平成 年 月 日
患者の性別		患者の病名	
薬剤管理責任者のイニシャル		薬剤管理責任者の患者との続柄	
同意取得日	年 月 日		

サリドマイドの情報

製剤名			
製造会社名		LOT 番号	
製造年月日	年 月 日	有効期限	年 月 日
個人輸入代行業者			
投与量	mg/日		
投与開始日	年 月 日		