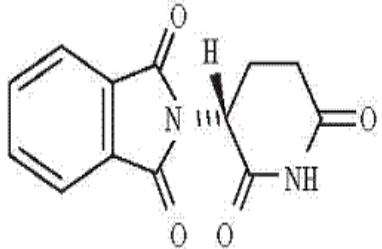


平成21年11月6日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	サレドカプセル 100	構造式 	及び鏡像異性体
	一般名	サリドマイド		
製造販売業者名	藤本製薬株式会社			
承認年月日 (販売開始年月日)	平成20年10月16日 (平成21年2月6日)			
効能又は効果	再発又は難治療性の多発性骨髄腫			
用法及び用量	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。			

調査実施機関名	札幌医科大学病院
	国立国際医療センター戸山病院
	大垣市民病院
	京都桂病院
	徳島大学医学部・歯学部附属病院
調査実施期間	平成21年2月6日～平成21年8月5日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、36名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。 その他の副作用として4件（倦怠感、しびれ感、痛み、眠気）報告された。 これらの副作用については、製造販売業者により全て把握されていたことを確認した。 また、TERAMS についての重大な問題点も報告されなかった。
製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中は、定期的な訪問又はメールにより、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、適切に活動した旨の報告があった。

抗多発性骨髄腫剤

サレド[®] カプセル 100

毒薬
指定医薬品
処方せん医薬品
THALED[®] CAPSULE 100 (サリドマイド製剤)
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

日本標準商品分類番号
87429

承認番号	22000AMX02368000
薬価取載	2008年12月
販売開始	2009年2月
国際誕生	2008年10月

貯法：室温保存、気密容器
「取扱い上の注意」の項参照
使用期限：外箱に表示


【警告】

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婦人には決して投与しないこと。（「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
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¹⁾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。（「禁忌」の項参照）
3. 妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、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8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。（「重要な基本的注意(1)」の項参照）
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。
4. 本剤は精液中へ移行することから、男性患者に投与する際は、投与開始から投与終了8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。
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。
6. 深部静脈血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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
2. 安全管理手順を遵守できない患者
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

品名	サレドカプセル100	
成分・含量	1カプセル中 サリドマイドを100 mg含有	
添加物	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 カプセル本体には、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号を含有	
外観・性状	上部だいたい色不透明、下部白色不透明の2号硬カプセル（内容物は白色～淡黄色の粉末）	
識別コード	サリドマイド、サレド100	
外形等		長径：約18.0 mm 短径：約6.3 mm

【効能・効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤による治療は少なくとも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。

【用法・用量】

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (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。
- (2) 本剤を16週間を超えて投与した場合の有効性・安全性についてのデータは限られている。16週間を超えて本剤の投与を継続する場合には、投与を継続することのリスク・ベネフィットを考慮して、慎重に判断すること。
- (3) 本剤の用量を調整する場合には、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
100 mg	休薬：Grade 2の非血液毒性またはGrade 3の血液毒性が認められた場合	深部静脈血栓症、Grade 4の血液毒性またはGrade 3以上の非血液毒性
200 mg以上	減量：Grade 2の非血液毒性またはGrade 3の血液毒性が認められた場合、100 mg減量する。減量後1週間で症状の回復または軽快がみられない場合、さらに100 mg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。)

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 深部静脈血栓症のリスクを有する患者〔本剤により症状が発現、増悪することがある。〕
- (2) HIVに感染している患者〔本剤によりHIVウイルスが増加することがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤には催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）があるので、妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、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、少なくとも妊娠検査を2週間に1回実施すること。
- (2) 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14日分を基本とすること。
- (3) 本剤投与開始から投与終了8週間後までは、精子・精液の提供をさせないこと。
- (4) 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。
- (5) 傾眠、眠気、めまい、徐脈、起立性低血圧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。

3. 相互作用

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 ₁ 受容体遮断薬 パクロフェン	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。
ザルシタピン ピンクリスチン 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。	相互に作用を増強するおそれがある。
ドキシソルピシン 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。	相互に作用を増強するおそれがある。
デキサメタゾン リン酸デキサメタゾンナトリウム	海外において、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)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。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、総症例37例中、37例に副作用が認められた。主な副作用は、眠気、便秘、口内乾燥等であった。臨床検査値の異常変動は、35例(94.6%)に認められた。

(1) 重大な副作用

- 1) 催奇形性(サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照) (頻度不明) 本剤には催奇形性があるので、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。
- 2) 深部静脈血栓症(頻度不明) 深部静脈血栓症が発現又は増悪することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 末梢神経障害(頻度不明) 不可逆性の末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 4) 骨髄機能抑制(頻度不明) 好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少等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い、異常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。
- 5) 消化管穿孔(5%未満) 致命的な消化管穿孔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し、適切な処置を行うこと。
- 6) 虚血性心疾患(5%未満) 虚血性心疾患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し、適切な処置を行うこと。
- 7) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 8) 嗜眠状態、傾眠、鎮静(頻度不明) 嗜眠状態、傾眠、鎮静があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、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。
- 9) 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ので、これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 起立性低血圧(頻度不明) 起立性低血圧があらわれることがあるので、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) 心障害(頻度不明) 不整脈、徐脈等があらわれることがあるので、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。
- 12) 甲状腺機能低下症(頻度不明) 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い、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。

(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満
皮膚	発疹、皮膚痒感	
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、不安、しびれ、ふるえ、頭重、頭痛、ふらつき、神経痛	不眠、こむら返り、運動障害、嘔声
眼	眼のかすみ	
消化器	便秘、口内乾燥、嘔気、腹部膨満感、胸やけ、腹痛、食欲不振、下痢	残便感、胃重感、心窩部不快感、胃痛、軟便、消化不良、歯肉出血、嘔吐

	5 % 以上	5 % 未満
肝臓	γ-GTP低下、AST上昇、ALT上昇	総ビリルビン減少、総ビリルビン上昇
代謝・栄養系	総コレステロール上昇、総コレステロール低下、総蛋白低下、CK低下、ALP上昇、LDH上昇、LDH低下、カルシウム低下、ナトリウム低下、カリウム上昇、カリウム低下、クロール低下、α ₁ -グロブリン上昇、α ₂ -グロブリン上昇、β-グロブリン上昇、アルブミン低下、尿糖陽性	総蛋白上昇、CK上昇、ALP低下、HDL-C増加、クロール上昇、耐糖能異常、α ₂ -グロブリン異常
循環器	血圧上昇、四肢冷感、洞性徐脈、不整脈	鼻出血、動悸、心室性期外収縮
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、クレアチニン低下、クレアチニン上昇	BUN低下
血液	好中球増多、好酸球増多、好酸球減少、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、ヘマトクリット減少、D-ダイマー上昇、FDP上昇	好塩基球減少、MCV上昇、MCHC減少
その他	味覚異常、疲労、浮腫、体重減少、脱力感、胸痛、熱感、倦怠感、CRP上昇	脱毛、のぼせ、眼瞼腫脹

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。〔本剤にはヒトで催奇形性(サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照)が認められている。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。なお、投与終了8週間後までは授乳を避けること。〔乳汁中への移行が報告されている。〕²⁾

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

本邦においては、400mg/日を超える用量での臨床試験を実施しておらず、400mg/日を超える用量での安全性は確立されていない。

9. 適用上の注意

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。また、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。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度³⁾

日本人多発性骨髄腫患者に100mgのサリドマイドを1日1回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。

薬物動態パラメータ (n=13)

C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
1.68±0.41	4.54±1.71	15.87±3.05	4.86±0.44

平均値±標準偏差

2. 分布^{2, 4-8)}

妊娠マウスに¹⁴C-サリドマイドを単回経口投与した場合、放射能濃度は、大部分の臓器において広く分布し、他の臓器に比べ消化管壁・肝臓・腎臓が高く、心筋もわずかに高かった。妊娠したウサギ及びサルへの経口投与で胎児からサリドマイドが検出された。また、乳汁中(ウサギ)及び精液中(ヒト)からサリドマイドが検出されることが報告されている。

3. 血漿蛋白結合⁹⁾

In vitroにおける(+)-(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は、それぞれ55%及び66%であったと報告されている。

4. 血球移行⁹⁾

In vitroにおける(+)-(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であったと報告されている。

5. 代謝¹⁰⁻¹⁵⁾

サリドマイドは非酵素的な加水分解を受け、多数の加水分解物が生成した。ヒトの血漿中や尿中から加水分解物が確認されたが、水酸化物はわずかであったと報告されている。

6. 排泄^{6, 7, 16)}

サリドマイドをウサギ及びラットに経口投与した後、体内からの放射能の排泄は、主に尿中であつた。また、未変化体であるサリドマイドの尿中排泄は、ウサギ及びサルで僅かであり、尿中ではほとんどが代謝物であつた。いずれの試験でもサリドマイドの腎臓からの排泄は低いと報告されている。

7. 食事の影響

本剤の薬物動態に関する食事の影響は不明である。

〔臨床成績〕³⁾

治療抵抗性多発性骨髄腫患者に、サリドマイドとして1日100mg～400mgを16週間単回投与した国内臨床試験では、本剤が投与された37例における4週間以上継続した寛解度は32.4%(12/37)であった。なお、国内臨床試験では、デキサメタゾンを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用は行なわれていない。

寛解度	部分寛解	軽度寛解	不変	悪化	判定不能
例数 (%)	5 (13.5%)	7 (18.9%)	12 (32.4%)	6 (16.2%)	7 (18.9%)

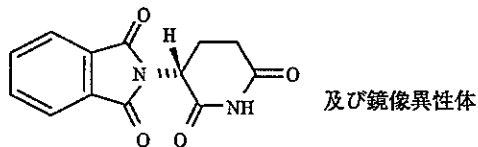
〔薬効薬理〕

In vivoとin vitro試験において、サリドマイドの以下の作用が報告されている。

- サリドマイドは、ウサギ角膜においてbFGFにより誘導される血管新生を抑制した¹⁷⁾。
- サリドマイドは、LPS刺激したヒト単球からのTNF-α産生を抑制し¹⁸⁾、ヒト骨髄腫細胞等の腫瘍細胞とヒト骨髄ストローマ細胞との共培養により亢進するIL-6産生を抑制した¹⁹⁾。
- サリドマイドは、多発性骨髄腫患者の末梢血中のナチュラルキラー細胞数を増加させた²⁰⁾。また、T細胞受容体刺激後のIL-2およびIFN-γ産生を亢進させ、IL-2依存的にT細胞(特に細胞障害性T細胞)の増殖を促進させた²¹⁾。
- サリドマイドは、ヒト骨髄腫細胞等の腫瘍細胞に対してアポトーシス誘導と細胞増殖抑制を示した²²⁾。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

構造式：



一般名：サリドマイド (Thalidomide)

化学名：2-[(3*R,S*)-2,6-Dioxopiperidin-3-yl]isoindoline-1,3-dione

分子式：C₁₃H₁₀N₂O₄

分子量：258.23

融点：274～278℃

性状：白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水又はエタノール (99.5) にほとんど溶けない。

〔取扱い上の注意〕

1. 薬剤管理は徹底すること。
2. 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

〔承認条件〕

1. 本剤の製造販売・管理・使用等に当たっては、「サリドマイド製剤安全管理手順」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。
2. 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ずること。
3. 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。また、製造販売後の一定期間経過後に、それまでに得られた情報や医学・生物統計学の専門家の意見を踏まえ、適切な臨床試験を実施するなど、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ずること。

〔包装〕

(PTP) 7カプセル×4

〔主要文献〕

- 1) 藤本製薬株式会社：サリドマイド製剤安全管理手順
- 2) Teo SK. et al. Toxicol Sci 81 : 379-389, 2004
- 3) 藤本製薬株式会社：FPF300の多発性骨髄腫に対する臨床試験まとめ (社内資料)
- 4) Koransky W. et al. Proc Soc Exp Biol Med 116 : 512-516, 1964
- 5) Schumacher H. et al. Br J Pharmacol 25 : 338-351, 1965
- 6) Schumacher HJ. et al. J Pharmacol Exp Ther 173 : 265-269, 1970
- 7) Fabro S. et al. Biochem J 104 : 565-569, 1967
- 8) Teo SK. et al. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 767 : 145-151, 2002
- 9) Eriksson T. et al. Chirality 10 : 223-228, 1998
- 10) Schumacher H. et al. Br J Pharmacol Chemother 25 : 324-337, 1965
- 11) Lu J. et al. Clin Cancer Res 9 : 1680-1688, 2003
- 12) Eriksson T. et al. J Pharm Pharmacol 50 : 1409-1416, 1998

- 13) Teo SK. et al. J Biochem Mol Toxicol 14 : 140-147, 2000
- 14) Ando Y. et al. Cancer Biol Ther 1 : 669-673, 2002
- 15) Chung F. et al. Clin Cancer Res 10 : 5949-5956, 2004
- 16) Schumacher H. et al. J Pharmacol Exp Ther 160 : 201-211, 1968
- 17) D'Amato RJ. et al. Proc Natl Acad Sci USA 91 : 4082-4085, 1994
- 18) Sampaio EP. et al. J Exp Med 173 : 699-703, 1991
- 19) Gupta D. et al. Leukemia 15 : 1950-1961, 2001
- 20) Davies FE. et al. Blood 98 : 210-216, 2001
- 21) Haslett PAJ. et al. J Exp Med 187 : 1885-1892, 1998
- 22) Hideshima T. et al. Blood 96 : 2943-2950, 2000

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

藤本製薬株式会社 サレドDI室

〒580-0004 大阪府松原市西野々2丁目2番10号

TEL : 0120-001-468 FAX : 072-336-5566



藤本製薬株式会社

大阪府松原市西大塚1丁目3番40号

(Lf-15)