

(新聞発表用)

1	販 売 名	サレドカプセル100
2	一 般 名	サリドマイド
3	申 請 者 名	藤本製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1カプセル中 サリドマイドを100 mg含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100 mgを就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜するが、1日400 mgを超えないこと。
6	効 能 ・ 効 果	再発又は難治性の多発性骨髄腫
7	備 考	1. 「添付文書(案)」を添付。 2. アポトーシス誘導作用等を有する多発性骨髄腫治療剤である。 3. 希少疾病用医薬品に指定されている。

抗多発性骨髄腫剤

<規制区分>

サレド[®]カプセル 100

THALED[®](サリドマイド製剤)

日本標準商品分類番号
87429●

承認番号	●●●●●●●●
薬価収載	●●●●年●月
販売開始	●●●●年●月
国際誕生	●●●●年●月

貯 法: 室温保存、気密容器

使用期限: 外箱に表示

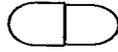
【警告】

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. 本剤は情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 K30、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	
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	FPF035	
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
100mg	休薬:Grade2の非血液毒性または Grade3 の血液毒性が認められた場合	深部静脈血栓症、Grade4 の血液毒性または Grade3 以上の非血液毒性
200mg 以上	減量:Grade2の非血液毒性または Grade3 の血液毒性が認められた場合、100mg 減量する。減量後 1 週間で症状の回復または軽快がみられない場合、さらに 100mg 減量する。	

(Grade は、有害事象共通用語基準 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。
- (4)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 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。
プレドロン酸水和物	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(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、皮膚掻痒感	
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	

	5%以上	5%未満
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
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。
[本剤には催奇形性が認められている。]
- (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 100 mg 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} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (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 ^{14}C -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 100 mg ~ 400 mg を 16 週間単独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) であつた。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	7	12	6	7
(%)	(13.5%)	(18.9%)	(32.4%)	(16.2%)	(18.9%)

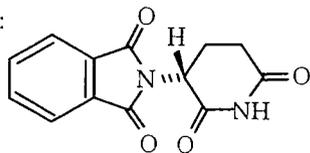
〔薬効薬理〕

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。

1. 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⁾。
2. 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⁾。
3. 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⁾。
4. 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:



及び鏡像異性体

一般名: サリドマイド (Thalidomide)

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

分子式: $C_{13}H_{10}N_2O_4$

分子量: 258.23

融点: 274~278°C

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。

[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]

藤本製薬株式会社 サレドDI室

〒580-8503 大阪府松原市西大塚1丁目3番40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

サリドマイド製剤安全管理手順の概要

TERMS (Thalidomide Education and Risk Management System)

1. 目的

- ・ 藤本製薬株式会社が製造販売承認を受けたサリドマイド製剤（以下「本剤」という。）を厳格に管理し、併せてこの厳格な管理を基盤とした本剤の適正な使用を推進し、本剤の胎児への曝露を防止することを目的とする。

2. 本剤を取り扱う医療機関等

- ・ 本剤を用いて治療を行う医療機関は原則として日本血液学会研修施設とする。ただし、本剤承認時にすでに治療経験を有している施設であって、一定の条件を満たすと確認された施設を含む。
- ・ 本剤の流通は、麻薬卸売業者の免許を有する卸売一般販売業者が行う。

3. 登録

- ・ 処方医師（産科婦人科医師の情報を含む）、責任薬剤師、患者（薬剤管理者の情報を含む）及び特約店責任薬剤師に対し、事前に情報提供・教育を行い、理解度を確認した上で、これらの関係者を藤本製薬株式会社に登録する。

4. 中央一元管理

- ・ 毎回の処方及び調剤時において、患者、処方医師、薬剤師からの FAX に基づき、本手順の遵守状況等について問題がないかの確認等を行う。

5. 薬剤管理及び妊娠回避の徹底等

- ・ 専用のカプセルシート等を用いることにより本剤の数量管理等を行う。
- ・ 妊娠回避を徹底するとともに、定められた時期に妊娠検査を実施する。

6. 評価及び改善

- ・ 藤本製薬株式会社は社内に設置する TERMS 委員会において、本手順の遵守状況等について評価・検討するとともに、第三者評価機関に評価を委託する。
- ・ 評価の結果、改善すべき点が認められた場合は、行政に報告し、その指示に従う。

サリドマイド製剤安全管理手順 (TERMS) の概要

行政

- ・ TERMSの実施状況報告 (定期報告、緊急報告等)
- ・ TERMS委員会の報告 (定期報告、随時報告)
- ・ 第三者評価機関の定期報告

提言
報告
定期報告



- 情報公開
- ・ TERMSについて
 - ・ 登録状況
 - ・ 遵守状況
 - ・ 問題事例の発生状況等

サリドマイド (譲受書・譲渡書)

卸売販売業者
特約店 (責任薬剤師)

第三者
評価機関

- ・ 登録患者・処方医師・責任薬剤師全員を対象とし、独自調査を行う
- ・ 藤本製薬(株)より入手したデータとともに評価を行う

①情報提供

②登録

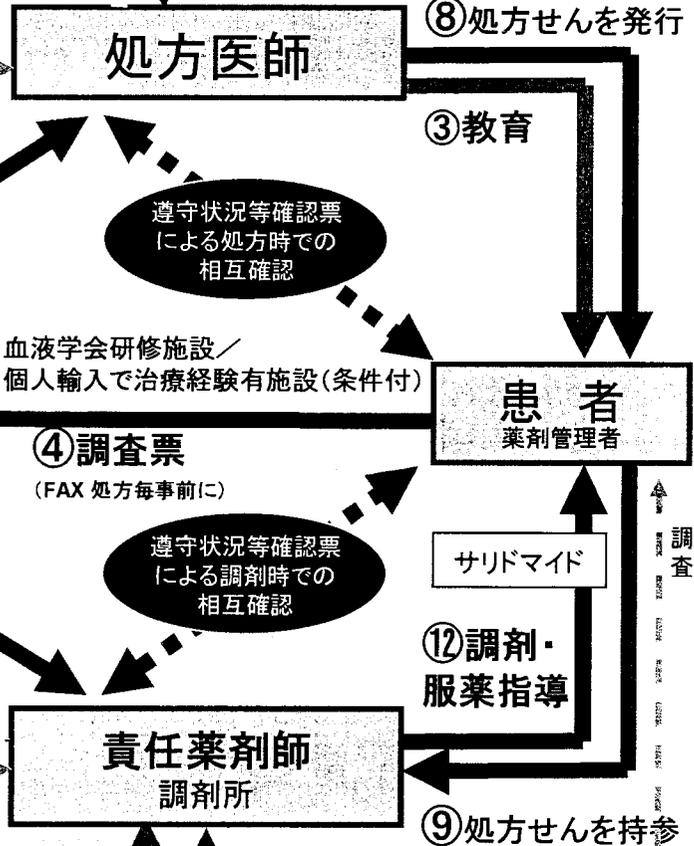
- ⑤妊娠検査
- ⑥遵守状況等確認票(A)
- ⑦遵守状況等確認票(A)の確認
遵守状況確認票(B)の発行

- ⑩遵守状況等確認票(B)
 - ⑪遵守状況等確認票(B)の確認
遵守状況確認票(C)の発行
- 不要薬回収(患者等から)

②登録

①情報提供

院内処方に限定



サリドマイド (譲受書・譲渡書)

不要薬は責任薬剤師が回収、藤本製薬(株)が処分