2025年5月改訂（第15版）

使用の制限あり

日本標準商品分類番号
874291，876239，87129

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（2019年更新版）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®カプセル25
サレド®カプセル50
サレド®カプセル100

THALED® CAPSULES

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25 mg含有 サレドカプセル50 ：1カプセル中サリドマイドを50 mg含有 サレドカプセル100：1カプセル中サリドマイドを100 mg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 薬価基準収載年月日 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:月～金 9時～17時（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 https://www.fujimoto-pharm.co.jp 〈TERMS®に関するお問い合わせ先〉 藤本製薬株式会社 TERMS管理センター TEL：0120-001-468 FAX：072-336-5566

本IFは、2025年5月改訂の電子添文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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「**Ⅴ．５．臨床成績**」や「**ⅩⅡ．参考資料**」、「**ⅩⅢ．備考**」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。

IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

Ⅰ．概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
(1) 承認条件 2
(2) 流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 3
Ⅱ．名称に関する項目 4
1. 販売名 4
(1) 和　　名 4
(2) 洋　　名 4
(3) 名称の由来 4
2. 一般名 4
(1) 和　　名（命名法） 4
(2) 洋　　名（命名法） 4
(3) ス テ ム 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4
Ⅲ．有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
(1) 外観・性状 5
(2) 溶解性 5
(3) 吸湿性 5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 5
(5) 酸塩基解離定数 5
(6) 分配係数 5
(7) その他の主な示性値 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6
Ⅳ．製剤に関する項目 7
1. 剤形 7
(1) 剤形の区別 7
(2) 製剤の外観及び性状 7
(3) 識別コード 7
(4) 製剤の物性 7
(5) その他 7
2. 製剤の組成 7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 7
(2) 電解質等の濃度 7
(3) 熱量 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 10
(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 10
(2) 包装 10
(3) 予備容量 10
(4) 容器の材質 10
11. 別途提供される資材類 10
12. その他 10
Ⅴ．治療に関する項目 11
1. 効能又は効果 11
2. 効能又は効果に関連する注意 11
3. 用法及び用量 11
(1) 用法及び用量の解説 11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 12
4. 用法及び用量に関連する注意 12
5. 臨床成績 13
(1) 臨床データパッケージ 13
(2) 臨床薬理試験 13
(3) 用量反応探索試験 13
(4) 検証的試験 25
(5) 患者・病態別試験 25
(6) 治療的使用 25
(7) その他 33
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 34
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 34
2. 薬理作用 34
(1) 作用部位・作用機序 34
(2) 薬効を裏付ける試験成績 34
(3) 作用発現時間･持続時間 36
Ⅶ．薬物動態に関する項目 37
1. 血中濃度の推移 37
(1) 治療上有効な血中濃度 37
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 37
(3) 中毒域 38
(4) 食事・併用薬の影響 38
2. 薬物速度論的パラメータ[24] 39
(1) 解析方法 39
(2) 吸収速度定数 39
(3) 消失速度定数 40
(4) クリアランス 40
(5) 分布容積 40
(6) その他 40
3. 母集団（ポピュレーション）解析 40
(1) 解析方法 40
(2) パラメータ変動要因 40
4. 吸収 40
5. 分布 40
(1) 血液－脳関門通過性 40
(2) 血液－胎盤関門通過性 41
(3) 乳汁への移行性 41
(4) 髄液への移行性 42

(5) その他の組織への移行性……42
(6) 血漿蛋白結合率[31]……42
6. 代謝……42
(1) 代謝部位及び代謝経路……42
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……43
(3) 初回通過効果の有無及びその割合……44
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……44
7. 排泄……44
8. トランスポーターに関する情報……44
9. 透析等による除去率……44
10. 特定の背景を有する患者……44
11. その他……44
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目……45
1. 警告内容とその理由……45
2. 禁忌内容とその理由……46
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……46
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……46
5. 重要な基本的注意とその理由……46
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……47
(1) 合併症・既往歴等のある患者……47
(2) 腎機能障害患者……47
(3) 肝機能障害患者……47
(4) 生殖能を有する者……47
(5) 妊婦……48
(6) 授乳婦……48
(7) 小児等……48
(8) 高齢者……48
7. 相互作用……48
(1) 併用禁忌とその理由……48
(2) 併用注意とその理由……48
8. 副作用……49
(1) 重大な副作用と初期症状……49
(2) その他の副作用……56
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……56
10. 過量投与……56
11. 適用上の注意……57
12. その他の注意……57
(1) 臨床使用に基づく情報……57
(2) 非臨床試験に基づく情報……57
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目……58
1. 薬理試験……58
(1) 薬効薬理試験……58
(2) 安全性薬理試験……58
(3) その他の薬理試験……60
2. 毒性試験……61
(1) 単回投与毒性試験……61
(2) 反復投与毒性試験……61
(3) 遺伝毒性試験……62
(4) がん原性試験……62
(5) 生殖発生毒性試験……62
(6) 局所刺激性試験……63
(7) その他の特殊毒性……63
Ⅹ. 管理的事項に関する項目……64
1. 規制区分……64
2. 有効期間……64
3. 包装状態での貯法……64
4. 取扱い上の注意……64
5. 患者向け資材……64
6. 同一成分・同効薬……64
7. 国際誕生年月日……64
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……65
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……65
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……65
11. 再審査期間……65
12. 投薬期間制限に関する情報……65
13. 各種コード……66
14. 保険給付上の注意……66
ⅩⅠ. 文献……67
1. 引用文献……67
2. その他の参考文献……68
ⅩⅡ. 参考資料……69
1. 主な外国での発売状況……69
2. 海外における臨床支援情報……71
ⅩⅢ. 備考……75

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

サリドマイドは、1950年代後半に催眠鎮静剤として当時の西ドイツで開発された薬剤で、本邦においても不眠症や不安症に、さらには悪阻止めや胃腸薬として広く使用された。
しかし、サリドマイドを妊婦が服用した場合、胎児に重い障害や死産を引き起こすことが明らかとなり、1960年代初頭までに世界中でその販売が中止され、製品は回収された。
ところが、1965年にサリドマイドによるらい性結節性紅斑の抑制効果が報告され[1)]、これ以降からはサリドマイドの血管新生抑制や腫瘍壊死因子（TNF-α）産生抑制等の薬理作用に基づいて、自己免疫性疾患、悪性腫瘍等の各種疾患に対する数々の臨床研究が国内外で行われた。多発性骨髄腫に対しては、1999年に治療抵抗性患者に対する有効性が報告され[2)]、その後も数多くの臨床成績が報告されている。本邦では、2000年頃よりサリドマイドの個人輸入量が増加傾向にあり、日本臨床血液学会（現在の日本血液学会）によって安全管理のためのガイドラインが作成され、その周知徹底が図られた。このような状況は国内での認可による安定供給と安全確保が強く求められるものであった。加えて、第1回未承認薬使用問題検討会（2005年1月開催）で検討が行われ、早期に治験が開始されるべきとの検討結果が示された。2005年2月、サリドマイドの多発性骨髄腫（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、藤本製薬株式会社が国内臨床開発のための製剤化検討等を行い、治療抵抗性の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験を実施した。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月にサリドマイド製剤等安全管理手順（TERMS®）[3)]の適正な遵守が承認条件に付され、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。その後、2009年6月にサレドカプセル50が製造販売承認された。なお、2020年8月、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」に対して「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。

らい性結節性紅斑については、本邦におけるらい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月にらい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月にらい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、サリドマイド50・100は、2011年12月にらい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、2014年2月にサレドカプセル25が製造販売承認された。

また、クロウ・深瀬（POEMS）症候群の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。これらの試験結果をもとに、2020年3月、「クロウ・深瀬（POEMS）症候群」の効能追加のための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「効能又は効果」及び「用法及び用量」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。(P.11参照)
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が報告されている。(P.34参照)
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、抗体産生抑制作用などの薬理作用が報告されている。(P.34、P.35参照)
4）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。(P.13参照)
5）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。(P.18 参照)

6) 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。詳しくは電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。(P.49 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「サリドマイド製剤等安全管理手順（TERMS®）[3]」が定められている。(P.45 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
RMP	有	「Ⅰ．6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・サリドマイド製剤等安全管理手順（TERMS®）[3]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。
2. 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「サリドマイド製剤等安全管理手順」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。
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. 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「サリドマイド製剤等安全管理手順（TERMS®）[3]」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

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
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、進行性多巣性白質脳症（PML）、肺高血圧症	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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
サリドマイド製剤等安全管理手順（TERMS®）の実施 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･試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

通常のリスク最小化活動
電子添文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
サリドマイド製剤等安全管理手順（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すること。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　　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

(2) 洋　　名

THALED®CAPSULES 25
THALED®CAPSULES 50
THALED®CAPSULES 100

(3) 名称の由来

成分名であるサリドマイド（THALIDOMIDE）と、安全管理のための教育（EDUCATION）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）

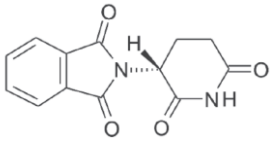
(2) 洋　　名（命名法）

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：$C_{13}H_{10}N_2O_4$
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性

溶媒	日局による表現
ジメチルスルホキシド	溶けやすい
アセトニトリル	溶けにくい
アセトン	溶けにくい
酢酸エチル	溶けにくい
酢酸（100）	溶けにくい
メタノール	極めて溶けにくい
エタノール（99.5）	ほとんど溶けない
水	ほとんど溶けない

2) 各種pH溶媒における溶解性

溶媒	日局による表現
水	ほとんど溶けない
0.1 mol/L 塩酸試液	ほとんど溶けない
pH 3.0	ほとんど溶けない
pH 5.0	ほとんど溶けない
pH 7.0	ほとんど溶けない
pH 9.0	ほとんど溶けない

pH 3.0、pH 5.0、pH 7.0、pH 9.0：ブリトン–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（理論式に基づく数値[4)]）

(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 3.0, 5.0, 7.0：ブリトン–ロビンソン緩衝液

※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：本品の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 ヵ月	規格内
加速試験	40℃ /75%RH	ポリエチレン袋 (熱シール)	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	50℃	褐色バイアル瓶 (密栓)	6 ヵ月	規格内
	60℃	褐色バイアル瓶 (密栓)	6 ヵ月	規格内
	25℃ /90%RH	褐色バイアル瓶 (開栓)	6 ヵ月	規格内
	蛍光ランプ	シャーレ (ポリ塩化ビニリデンフィルム)	総照度 134.4 万 lx･hr (4 週間)	規格内

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、定量

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

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

液体クロマトグラフィー

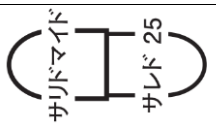
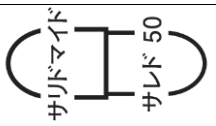
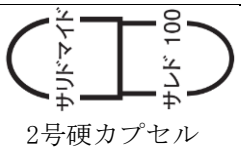
Ⅳ. 製剤に関する項目

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14.3 mm 短径：約5.3 mm	 4号硬カプセル 長径：約14.3 mm 短径：約5.3 mm	 2号硬カプセル 長径：約18.0 mm 短径：約6.3 mm
1カプセルあたりの質量		100.5 mg±11 mg	163 mg±14 mg	310 mg±19 mg
色	キャップ	緑色不透明	青色不透明	だいだい色不透明
	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 25 mg	1 カプセル中 サリドマイド 50 mg	1 カプセル中 サリドマイド 100 mg
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

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	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[1]	60ヵ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	PTP（PVC/AL）/AL/紙箱[1]	6ヵ月	規格内
苛酷試験	50℃	PTP（PVC/AL）/紙箱[2]	6ヵ月	規格内
	60℃	PTP（PVC/AL）/紙箱[2]	6ヵ月	4ヵ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[2]	6ヵ月	規格内
	25℃/60%RH 蛍光ランプ	シャーレ（ポリ塩化ビニリデンフィルム）	総照度 140.4万lx･hr（4週間）	規格内

測定項目：性状、溶出性、定量

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	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[1]	60ヵ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	PTP（PVC/AL）/AL/紙箱[1]	6ヵ月	規格内
苛酷試験	50℃	PTP（PVC/AL）/紙箱[2]	6ヵ月	規格内
	60℃	PTP（PVC/AL）/紙箱[2]	6ヵ月	4ヵ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[2]	6ヵ月	規格内
	25℃/60%RH 蛍光ランプ	シャーレ（ポリ塩化ビニリデンフィルム）	総照度 144万lx･hr（4週間）	規格内

測定項目：性状、溶出性、定量

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	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[1]	60ヵ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	PTP（PVC/AL）/紙箱[1]	6ヵ月	規格内
苛酷試験	50℃	PTP（PVC/AL）/紙箱[1]	6ヵ月	規格内
	60℃	PTP（PVC/AL）/紙箱[1]	6ヵ月	規格内
	25℃/90%RH	PTP（PVC/AL）/紙箱[1]	6ヵ月	規格内
	25℃/60%RH 蛍光ランプ	シャーレ（ポリ塩化ビニリデンフィルム）	総照度 134.4万lx･hr (4週間)	規格内

測定項目：性状、溶出性、定量

1：(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（物理化学的変化）

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　900 mL

回転数：75 rpm

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　900 mL

回転数：75 rpm

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）　900 mL

回転数：75 rpm

結果：30分の溶出率は55%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

品名	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 ：ポリ塩化ビニルフィルム、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

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 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、サレドカプセル以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、サレドカプセル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、サレドカプセル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 サレドカプセル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、サレドカプセルの有効性及び安全性を十分に理解し、最新のガイドライン[5)]を参考に、サレドカプセル以外の治療の選択肢についても十分検討した上で、サレドカプセル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、維持療法におけるサレドカプセル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[6)]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サレドカプセル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 サレドカプセル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、サレドカプセル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[5)]ため設定した。
5.6 サレドカプセル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

〈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増減するが、1日400 mgを超えないこと。
〈らい性結節性紅斑〉
通常、サレドカプセルを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50～100 mg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400 mg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 100 mg 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 200 mg 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 300 mg を超えないこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法の設定根拠：
サレドカプセル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100～400 mg/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。
＜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50 mg/日とし最大投与量を400 mg/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 100 mg/日隔日投与、維持用量を200 mg/日とし、患者の状態に合わせて300 mgを超えない範囲で適宜増減することとし国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第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

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉
7.1 サレドカプセルの投与は 1 日 1 回 100 mg より開始し、効果不十分な場合には 4 週間間隔で 100 mg ずつ漸増すること。
7.2 サレドカプセル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
100 mg	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
200 mg 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、100 mg 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 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、サレドカプセル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 サレドカプセルの投与は 1 回 100 mg 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 100 mg、1 日 1 回 200 mg まで漸増すること。
7.4 臨床試験では 300 mg/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。300 mg/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 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「投与方法及び投与期間」により設定した。
7.2 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 サレドカプセル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 【ランダム化比較試験期】24例 【長期オープン試験期】23例	◎	◎	◎	【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)	自己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10例	◎	◎	-	非盲検、単群、単施設

◎：評価資料、○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

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＞

治療抵抗性多発性骨髄腫に対する臨床試験（第Ⅱ相試験）（FPF300-02-01）[7)]

目的	日本人の治療抵抗性多発性骨髄腫患者に対するサレドカプセルの有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群
対象	日本人の治療抵抗性多発性骨髄腫患者 37 例
主な登録基準	1）造血幹細胞移植後に再発した、又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 2）同意取得時の年齢が 20 歳以上 3）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 4）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） PS-0：無症状で日常生活に支障のないもの PS-1：症状はあるが、日常生活に支障のないもの 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 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

<table>
<tr><td>主な除外基準</td><td>1）M 蛋白非分泌型、又は病型がスイッチしたことのある患者
2）形質細胞白血病及び髄外形質細胞腫の患者
3）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
4）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
5）妊娠中あるいは授乳中の患者
6）腎機能障害：血清クレアチニン値が 3.0 mg/dL 以上の患者
7）白血球数が 2000/mm^3 未満、又は好中球数が 1000/mm^3 未満の患者
8）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
9）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又は HBV、HCV 感染を有する患者、及び過去に HIV、HTLV-1、HTLV-2 感染が明らかな患者
10）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
11）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
12）心機能障害：治療を要する心不全・不整脈がある患者
13）呼吸器障害：治療を要する呼吸器疾患がある患者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>サリドマイドとして 1 日 1 回就寝前に初回投与量 100 mg/日を経口にて投与し、4 週間間隔で 100 mg ずつ最大 400 mg/日まで増量した。また有害事象の出現及び寛解度に応じ、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。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>・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。
−CR（完全寛解）：M蛋白※の消失
−PR（部分寛解）：M蛋白※の減少（治療前値の 50%以上減少）
−MR（軽度寛解）：M蛋白※の減少（治療前値の 25%以上減少）
−NC（不変）：M蛋白※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※※の出現を認めない
−PD（病状進行）：M蛋白※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※※の出現を認める
※M蛋白：血清中M蛋白あるいは尿中 Bence Jones 蛋白
※※症状：骨病変、形質細胞腫、腎障害、貧血、高 Ca 血症、白血化
・安全性（有害事象、臨床所見、臨床検査）</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>・寛解度（主要評価項目）
血清中M蛋白あるいは尿中Bence Jones蛋白の増減によるCR、PR、MR、NC、PD及び判定不能に関して、4週間以上服薬できた症例について評価をする。CR＋PR＋MRをもって有効とする。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>・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）
<table>
<tr><td>寛解度</td><td>例数（%）</td></tr>
<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（32.4%）</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>
</table>
・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 23 例（62.2%）、眠気 20 例（54.1%）、口内乾燥 16 例（43.2%）、疲労 11 例（29.7%）、皮疹 10 例（27.0%）、ふるえ 10 例（27.0%）であった。臨</td></tr>
</table>

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。

副作用一覧

副作用名	例数（%） (n=37)
皮膚・皮膚付属器障害	13 （ 35.1 ）
発疹	2 （ 5.4 ）
皮疹	10 （ 27.0 ）
皮膚瘙痒感	4 （ 10.8 ）
筋・骨格系障害	5 （ 13.5 ）
関節痛	2 （ 5.4 ）
肩痛	1 （ 2.7 ）
骨痛	1 （ 2.7 ）
頸部痛	1 （ 2.7 ）
背部違和感	1 （ 2.7 ）
中枢・末梢神経系障害	23 （ 62.2 ）
こむら返り	1 （ 2.7 ）
ふらつき	2 （ 5.4 ）
ふるえ	10 （ 27.0 ）
めまい	7 （ 18.9 ）
運動障害	1 （ 2.7 ）
顔面のしびれ	1 （ 2.7 ）
四肢のしびれ	6 （ 16.2 ）
上肢のしびれ	3 （ 8.1 ）
唇のしびれ	8 （ 21.6 ）
神経痛	2 （ 5.4 ）
頭重	5 （ 13.5 ）
頭痛	3 （ 8.1 ）
嗄声	1 （ 2.7 ）
視覚障害	5 （ 13.5 ）
眼のかすみ	5 （ 13.5 ）
その他の特殊感覚障害	8 （ 21.6 ）
味覚異常	7 （ 18.9 ）
味覚障害	1 （ 2.7 ）
精神障害	20 （ 54.1 ）
不安	3 （ 8.1 ）
不眠	1 （ 2.7 ）
眠気	20 （ 54.1 ）
消化管障害	30 （ 81.1 ）
胃重感	1 （ 2.7 ）
胃痛	1 （ 2.7 ）
下痢	2 （ 5.4 ）
胸やけ	3 （ 8.1 ）
口内乾燥	16 （ 43.2 ）
残便感	1 （ 2.7 ）
歯肉出血	1 （ 2.7 ）
消化管穿孔	1 （ 2.7 ）

消化不良	1	(2.7)
食欲不振	3	(8.1)
心窩部不快感	1	(2.7)
軟便	1	(2.7)
腹痛	3	(8.1)
腹部膨満感	6	(16.2)
便秘	23	(62.2)
嘔気	7	(18.9)
嘔吐	1	(2.7)
代謝・栄養障害	2	(5.4)
耐糖能異常	1	(2.7)
低カルシウム血症	1	(2.7)
内分泌障害	1	(2.7)
脱毛	1	(2.7)
心・血管障害（一般）	2	(5.4)
虚血性心疾患	1	(2.7)
血圧上昇	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)
動悸	1	(2.7)
洞性徐脈	5	(13.5)
不整脈	2	(5.4)
血管（心臓外）障害	5	(13.5)
四肢冷感	4	(10.8)
鼻出血	1	(2.7)
呼吸器系障害	4	(10.8)
咽頭炎	1	(2.7)
気管支炎	1	(2.7)
息苦しさ	1	(2.7)
咳	1	(2.7)
咽頭痛	1	(2.7)
鼻汁	1	(2.7)
喀痰増加	1	(2.7)
一般的全身障害	24	(64.9)
のぼせ	1	(2.7)
むくみ	3	(8.1)
眼瞼腫脹	1	(2.7)
胸痛	2	(5.4)
倦怠感	5	(13.5)
全身倦怠感	2	(5.4)
体重減少	3	(8.1)
脱力感	3	(8.1)
熱感	2	(5.4)
疲労	11	(29.7)
浮腫	6	(16.2)
臨床検査	35	(94.6)
ALP 上昇	3	(8.1)
ALP 低下	1	(2.7)
ALT 上昇	4	(10.8)
AST 上昇	4	(10.8)
BUN 上昇	5	(13.5)

BUN 低下	1	(2.7)
CK 上昇	1	(2.7)
CK 低下	6	(16.2)
CRP 上昇	12	(32.4)
D-ダイマー上昇	12	(32.4)
FDP 上昇	11	(29.7)
HDL-C 増加	1	(2.7)
LDH 上昇	2	(5.4)
LDH 低下	3	(8.1)
MCHC 減少	1	(2.7)
MCV 上昇	1	(2.7)
α_{1}-グロブリン上昇	7	(18.9)
α_{2}-グロブリン異常	1	(2.7)
α_{2}-グロブリン上昇	4	(10.8)
β-グロブリン上昇	2	(5.4)
γ-GTP 低下	10	(27.0)
アルブミン低下	3	(8.1)
カリウム上昇	3	(8.1)
カリウム低下	3	(8.1)
カルシウム低下	3	(8.1)
クレアチニン上昇	4	(10.8)
クレアチニン低下	2	(5.4)
クロール上昇	1	(2.7)
クロール低下	2	(5.4)
ナトリウム低下	5	(13.5)
ヘマトクリット減少	2	(5.4)
ヘモグロビン減少	5	(13.5)
リンパ球減少	7	(18.9)
リンパ球増多	4	(10.8)
血小板減少	7	(18.9)
好塩基球減少	1	(2.7)
好塩基球増多	10	(27.0)
好酸球減少	3	(8.1)
好酸球増多	10	(27.0)
好中球減少	17	(45.9)
好中球増多	4	(10.8)
赤血球減少	4	(10.8)
総コレステロール上昇	2	(5.4)
総コレステロール低下	5	(13.5)
総ビリルビン減少	1	(2.7)
総ビリルビン上昇	1	(2.7)
総蛋白上昇	1	(2.7)
総蛋白低下	3	(8.1)
単球異常	1	(2.7)
単球減少	3	(8.1)
単球増多	12	(32.4)
尿蛋白陽性	10	(27.0)
尿糖陽性	4	(10.8)
白血球減少	15	(40.5)

J-ART(医薬品副作用用語集1996)を参考に表示した

＜らい性結節性紅斑＞
該当資料なし

＜クロウ・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ウ・深瀬（POEMS）症候群患者に対する臨床試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）（JPOST-10）[8)]

目的	自己末梢血幹細胞移植療法の適応のないクロウ・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】多施設共同、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】多施設共同、非盲検、単群
対象	自己末梢血幹細胞移植療法の適応のないクロウ・深瀬（POEMS）症候群患者 【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。 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（Overall neuropathy limitation scale；ニューロパチー障害スケール）のtotal scoreが9以下の患者。 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の適応のない患者。
主な除外基準	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。
試験方法	【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100 mg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100 mg/日、3週目以降は200 mg/日に増量した。併用薬のデキサメタゾンは、12 mg/m^2/日（最大20 mg/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。 【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100 mg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100 mg/日、3週目以降は200 mg/日に増量し、原疾患の亜急性増悪時*3は最大300 mg/日まで増量可能とした。サレドカプセルを300 mg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12 mg/m^2/日（最大用量20 mg/日）4日間併用投与を検討した。 ※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。 ＊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5 kg以上増加した場合
評価項目	【ランダム化比較試験期】 (1) 主要評価項目 24週後の血清VEGF減少率 (2) 副次的評価項目 有害事象の発現率など 【長期オープン試験期】 (1) 主要評価項目 有害事象の発現率 (2) 副次的評価項目 血清VEGF値のベースラインに対する減少率及び経時推移など
解析計画	【ランダム化比較試験期】 プラセボ投与群に対し、サレドカプセル投与群の24週後のVEGF減少率が有意に上昇するかどうかを検証する。両群のVEGF減少率が等しいという帰無仮説の検定は、共分散分析により行う。その際の共変量は、VEGFの治療前値及び胸水の有無とする。また、感度分析として、各群のVEGFの経時推移を示し、線型混合効果モデルを用いた経時測定データ解析を行い、共分散分析の結果と大きく異ならないことを副次的に確認する。有意水準は両側5%とし、信頼区間は両側95%信頼区間を算出する。 また、副次的評価項目の解析においても、有意水準は両側5%とし、信頼区間は両側95%信頼区間を算出する。必要に応じて群間比較を行う。多重性の調整は行わない。 【長期オープン試験期】 ランダム化比較試験期における有効性の副次的評価項目の解析と同様の解析を行う。

結果

【ランダム化比較試験期】

・24週後の血清VEGF減少率

サレドカプセル群の血清VEGF減少率はプラセボ群と比較して有意に高く、サレドカプセル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[a]/PPS[b]、LOCF[c]）

	例数	ベースラインからの減少率（最小二乗平均値±SE）	群間差	
			最小二乗平均値 95%信頼区間	p値
サレドカプセル群	13	0.388±0.135	0.409 (0.020-0.799)	0.040
プラセボ群	11	-0.021±0.149		

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ビジットでの測定値で補完）

・副作用発現率

副作用はサレドカプセル群に10/13 例（76.9%）、プラセボ群に8/11例（72.7%）発現した。このうち投与中止に至った副作用は、サレドカプセル群で心停止1例、プラセボ投与群で0例であった。重篤な副作用は、サレドカプセル群で心停止及び心不全が各1例、プラセボ投与群でイレウス及び発熱が各1例に認められた。両群ともに死亡例は認められなかった。

洞性徐脈の発現率は、サレドカプセル群が53.8%（7/13例）であり、プラセボ群の0%（0/11例）と比較して有意に高かった（p=0.006）

副作用一覧

副作用名	例数（%）	
	プラセボ群 (n=11)	サレドカプセル群 (n=13)
全副作用	8 (72.7)	10 (76.9)
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	1 (7.7)
肺炎	0	1 (7.7)
爪感染	1 (9.1)	0
代謝および栄養障害	1 (9.1)	3 (23.1)
高カリウム血症	1 (9.1)	3 (23.1)
精神障害	0	1 (7.7)
不眠症	0	1 (7.7)
神経系障害	1 (9.1)	3 (23.1)
頭痛	0	1 (7.7)
傾眠	1 (9.1)	3 (23.1)
耳および迷路障害	0	1 (7.7)
回転性めまい	0	1 (7.7)
心臓障害	1 (9.1)	7 (53.8)
心停止	0	1 (7.7)
心不全	0	1 (7.7)
動悸	1 (9.1)	0
洞性徐脈	0	7 (53.8)
血管障害	0	1 (7.7)
高血圧	0	1 (7.7)
静脈瘤	0	1 (7.7)
胃腸障害	4 (36.4)	8 (61.5)

便秘	4 (36.4)	8 (61.5)
イレウス	1 (9.1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (9.1)	5 (38.5)
皮膚乾燥	0	2 (15.4)
発疹	1 (9.1)	0
毛細血管拡張症	0	1 (7.7)
蕁麻疹	0	2 (15.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2)	3 (23.1)
胸部不快感	0	1 (7.7)
発熱	2 (18.2)	2 (15.4)
臨床検査	5 (45.5)	5 (38.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	1 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	1 (7.7)
血中コレステロール増加	1 (9.1)	0
血中免疫グロブリンG減少	1 (9.1)	0
好酸球数増加	0	2 (15.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	0
リンパ球数減少	1 (9.1)	0
リンパ球数増加	1 (9.1)	0
好中球数減少	1 (9.1)	2 (15.4)
白血球数減少	0	2 (15.4)

MedDRA/J version (22.1)

【長期オープン試験期】

・血清VEGF値のベースラインに対する減少率及び経時推移

長期投与による血清VEGF値の改善が確認された。

表 血清 VEGF 値のベースラインに対する減少率の経時的推移

	例数	血清VEGF減少率 （平均値±標準偏差） ［95%信頼区間］
サイクル1終了時	21	4.41±27.362 ［-8.044, 16.866］
サイクル4終了時	19	6.35±48.305 ［-16.934, 29.631］
サイクル8終了時	14	28.48±36.547 ［7.375, 49.578］
終了時	14	27.82±40.101 ［4.666, 50.974］

単位：%

・副作用発現率

副作用は18/23例（78.3%）に発現した。このうち投与中止に至った副作用は、末梢性感覚ニューロパチー2例、肺炎1例であった。重篤な副作用は、肺炎2例、脳梗塞2例、失神、プリンツメタル狭心症、洞停止、イレウス、腸閉塞、好中球数減少が各1例であり、死亡例は認められなかった。

副作用一覧

副作用名	例数（%） (n=23)
全副作用	18 (78.3)
感染症および寄生虫症	4 (17.4)

爪の皮膚糸状菌症	1	(4.3)
肺炎	3	(13.0)
血液およびリンパ系障害	3	(13.0)
貧血	1	(4.3)
播種性血管内凝固	2	(8.7)
代謝および栄養障害	1	(4.3)
高カリウム血症	1	(4.3)
精神障害	1	(4.3)
錯乱状態	1	(4.3)
神経系障害	8	(34.8)
脳梗塞	2	(8.7)
脳虚血	1	(4.3)
神経痛	1	(4.3)
末梢性感覚ニューロパチー	5	(21.7)
傾眠	1	(4.3)
失神	1	(4.3)
眼障害	1	(4.3)
結膜出血	1	(4.3)
耳および迷路障害	1	(4.3)
中耳の炎症	1	(4.3)
心臓障害	5	(21.7)
プリンツメタル狭心症	1	(4.3)
洞停止	1	(4.3)
洞性徐脈	4	(17.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.3)
肺臓炎	1	(4.3)
胃腸障害	9	(39.1)
便秘	7	(30.4)
イレウス	1	(4.3)
腸閉塞	1	(4.3)
皮膚および皮下組織障害	2	(8.7)
そう痒症	1	(4.3)
紫斑	1	(4.3)
斑状丘疹状皮疹	1	(4.3)
生殖系および乳房障害	1	(4.3)
不規則月経	1	(4.3)
臨床検査	6	(26.1)
好塩基球数増加	1	(4.3)
血中免疫グロブリンG減少	1	(4.3)
好酸球数増加	1	(4.3)
全血球数減少	1	(4.3)
単球数増加	1	(4.3)
好中球数減少	3	(13.0)

MedDRA/J version (22.1)

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）[9)]

目的	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	単施設、非盲検、単群
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）症候群患者10例
主な登録基準	1）少なくとも診断基準のProbable以上を満たすクロウ・深瀬（POEMS）症候群患者。

	診断基準は「a）自己末梢血幹細胞移植療法の適応とならないクロウ・深瀬（POEMS）症候群患者に対する臨床試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）（JPOST-10）」の主な登録基準を参照。 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。 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。
主な除外基準	1）同意取得前4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12週以内にベバシズマブを投与された患者。 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。 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。 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。 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。 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。
試験方法	投与期間は、24週（4週/1サイクルを6サイクル）とした*1。1サイクル目の1週目はサレドカプセル100 mg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100 mg/日、3週目以降は200 mg/日に増量し、投与した。原疾患の亜急性増悪時*3は最大300 mg/日まで増量可能とした。併用薬のデキサメタゾンは、20 mg/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）。 ＊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：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5 kg以上増加した場合
評価項目	（1）主要評価項目 有害事象の発現率 幹細胞採取成功率 （2）副次的評価項目 24週後の血清VEGF減少率など
解析計画	安全性の各評価項目について集計表を作成し、割合の区間推定には2項分布の正確な両側95%信頼区間を算出する。 幹細胞採取は、生着に必要とされる末梢血幹細胞数（2.0×10^6/kgのCD34陽性細胞）を採取できた患者の割合及び95%信頼区間を算出する。
結果	・副作用発現率（主要評価項目） サレドカプセルを投与された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9例、洞性徐脈5例であり、重篤な副作用は脳梗塞1例及び急性腎障害1例であった。投与中止に至った副作用は発疹1例であり、死亡例は認められなかった。
副作用一覧

副作用名	例数（%） （n=10）
全副作用	10 （100.0）
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）
精神障害	1　（10.0）
不眠症	1　（10.0）
神経系障害	3　（30.0）
脳梗塞	1　（10.0）
傾眠	2　（20.0）
心臓障害	5　（50.0）
洞性徐脈	5　（50.0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1　（10.0）
肺臓炎	1　（10.0）
胃腸障害	9　（90.0）
便秘	9　（90.0）
消化不良	1　（10.0）
痔核	1　（10.0）
皮膚および皮下組織障害	3　（30.0）
発疹	1　（10.0）
蕁麻疹	1　（10.0）
中毒性皮疹	1　（10.0）
腎および尿路障害	1　（10.0）
急性腎障害	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）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1　（10.0）
血中免疫グロブリンG減少	1　（10.0）
血中アルカリホスファターゼ増加	1　（10.0）

MedDRA/J version　（22.1）

・幹細胞採取率（主要評価項目）
10例中7例（70%、95%CI 34.8-93.3）の症例から、目標数であるCD34陽性細胞数2.0×10^6/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、及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

	例数（%）
達成	7（70%）
未達成	3（30%）

・24週後の血清VEGF減少率（副次的評価項目）
10 例における 24 週後の血清 VEGF 減少率（平均値±標準偏差）は、0.69±0.33 であった。血清 VEGF 減少率の中央値は 0.85 で、最大値は 1.0、最小値は 0.0 であった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

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

a) 製造販売後臨床試験（継続試験）（終了）

<table>
<tr><td colspan="2">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</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>サレドカプセルの長期投与における有効性、安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>先行試験の国内第Ⅱ相試験（短期試験）の継続試験</td></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>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、サレドカプセルの継続投与の同意が得られた患者</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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、400 mg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。</td></tr>
<tr><td>観察期間</td><td>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</td></tr>
<tr><td>予定症例数</td><td>30 例</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性：寛解度
安全性：有害事象等</td></tr>
<tr><td>投与症例数</td><td>20例（完遂症例：9例、中止・脱落症例：11例*）</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象例数</td><td>20 例</td></tr>
<tr><td>有効性解析対象例数</td><td>20 例</td></tr>
<tr><td>備考</td><td>＊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）</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>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。サレドカプセル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った。
<table>
<tr><td colspan="2">国内第Ⅱ相試験
（短期試験、16 週間）</td><td colspan="2">本試験
（16週後以降）</td></tr>
<tr><td>副作用名</td><td>発現例数
（発現割合%）</td><td>副作用名</td><td>発現例数
（発現割合%）</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>16（80.0）</td><td>感覚鈍麻</td><td>14（70.0）</td></tr>
<tr><td>好中球数減少</td><td>14（70.0）</td><td>便秘</td><td>13（65.0）</td></tr>
<tr><td>口内乾燥</td><td>12（60.0）</td><td>好中球数減少</td><td>12（60.0）</td></tr>
<tr><td>傾眠</td><td>11（55.0）</td><td>傾眠</td><td>12（60.0）</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

C-反応性蛋白増加	12（60.0）
α1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）

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。

寛解度の基準

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

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（P.37）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（P.37）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（P.38）参照。

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	サレドカプセル（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	サレドカプセルにてサリドマイド治療を開始する患者。ただし、サレドカプセル投与前4週間以内に個人輸入等にてサリド

<table>
<tr><td></td><td>マイド製剤により治療されている患者*を除く。</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>平成 21 年 2 月～平成 23 年 10 月</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>200 例又は販売開始後 1 年間に投与開始された症例</td></tr>
<tr><td>観察期間</td><td>16 週間</td></tr>
<tr><td>実施施設数</td><td>331 施設</td></tr>
<tr><td>収集症例数</td><td>1,549 例**</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象例数</td><td>1,548 例</td></tr>
<tr><td>有効性解析対象例数</td><td>1,107 例</td></tr>
<tr><td>備考</td><td>*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
** 1 例はサレドカプセル未投与</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>安全性：
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、サレドカプセル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。
<table>
<tr><th>副作用名</th><th>発現例数（発現割合%）</th></tr>
<tr><td>便秘</td><td>219（14.1）</td></tr>
<tr><td>傾眠</td><td>112（7.2）</td></tr>
<tr><td>感覚鈍麻</td><td>110（7.1）</td></tr>
<tr><td>白血球数減少</td><td>105（6.8）</td></tr>
<tr><td>発疹</td><td>105（6.8）</td></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>99（6.4）</td></tr>
<tr><td>末梢性ニューロパチー</td><td>87（5.6）</td></tr>
<tr><td>血小板数減少</td><td>72（4.7）</td></tr>
<tr><td>C-反応性蛋白増加</td><td>65（4.2）</td></tr>
<tr><td>好中球数減少</td><td>51（3.3）</td></tr>
<tr><td>倦怠感</td><td>48（3.1）</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>45（2.9）</td></tr>
<tr><td>振戦</td><td>42（2.7）</td></tr>
<tr><td>末梢性感覚ニューロパチー</td><td>39（2.5）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>33（2.1）</td></tr>
</table>
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</td></tr>
</table>

	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。

b）使用成績調査2（終了）

使用成績調査2

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版への改訂によりサレドカプセルが納入可能となった施設*を対象とし、サレドカプセルの有効性、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	サレドカプセル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
安全性解析対象例数	129 例
有効性解析対象例数	75 例
備考	＊ 従前は、「日本血液学会研修施設」のみにサレドカプセル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。 サレドカプセルを使用する医療機関は、以下の全てを満たすものとする。 1）サレドカプセル投与に関して、緊急時に十分対応できる設備を有する医療機関 2）サレドカプセルを院内にて調剤することが可能である医療機関
結果	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、サレドカプセル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。

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）

MedDRA/J version（21.1）

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。

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	サレドカプセル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	サレドカプセルの使用成績調査（全例調査）にて16週間の調査を終了し、引き続きサレドカプセル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	サレドカプセルの投与開始から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
安全性解析対象例数	557例
有効性解析対象例数	449例
結果	安全性： 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、サレドカプセル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、サレドカプセル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。

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）

MedDRA/J version（21.1）

有効性：
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。

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サレドカプセル（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、サレドカプセル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サレドカプセル投与前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
安全性解析対象例数	710例
有効性解析対象例数	425例
結果	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）であった。なお、本調査において、サレドカプセル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。 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サレドカプセル（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ヵ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。

＜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、サレドカプセル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。

a）使用成績調査（終了）

<table>
<tr><td colspan="2">使用成績調査（らい性結節性紅斑（ENL））</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>らい性結節性紅斑の患者を対象として、サレドカプセルの有効性、安全性の把握、検討を目的とする。</td></tr>
<tr><td>調査方法</td><td>全例調査方式</td></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>らい性結節性紅斑の患者で、サレドカプセルによる治療を行う患者</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>2012 年 5 月～2022 年 5 月（10 年間）</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>再審査期間中の全症例</td></tr>
<tr><td>調査期間
（観察期間）</td><td>（1）2019年11月までに登録した患者：128週間とする。なお、サレドカプセルの投与期間が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、サレドカプセル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。</td></tr>
<tr><td>実施施設数</td><td>9施設</td></tr>
<tr><td>収集症例数</td><td>9例</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象例数</td><td>9例
※他のサリドマイド製剤からサレドカプセルへ切り換えた症例（以下、「切り換え症例」とする）とサレドカプセルにてサリドマイド治療を開始した症例（以下、「新規症例」とする）は分けて解析する。</td></tr>
<tr><td>有効性解析対象例数</td><td>9例
※切り換え症例と新規症例は分けて解析する。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>安全性：
〈切り換え症例〉
副作用は3例中1例（33.3%）6件発現した。投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用はなかった。
副作用一覧
<table>
<tr><th>副作用名</th><th>発現例数（発現割合%）</th></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>1（33.3）</td></tr>
<tr><td>　毛包炎</td><td>1（33.3）</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>1（33.3）</td></tr>
<tr><td>　浮動性めまい</td><td>1（33.3）</td></tr>
<tr><td>　振戦</td><td>1（33.3）</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td>1（33.3）</td></tr>
<tr><td>　高血圧</td><td>1（33.3）</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>1（33.3）</td></tr>
<tr><td>　肝機能異常</td><td>1（33.3）</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>1（33.3）</td></tr>
<tr><td>　血中クレアチニンホスホキナーゼ増加</td><td>1（33.3）</td></tr>
</table>
MedDRA/J version（25.0）
〈新規症例〉
副作用は6例中5例（83.3%）17件発現した。
重篤な副作用は6例中2例（33.3%）4件発現し、内訳はうっ血性心不全1例（16.7%）、洞性徐脈1例（16.7%）、便秘1例（16.7%）、サイトメガロウイルス検査陽性1例（16.7%）であった。</td></tr>
</table>

	投与中止に至った副作用はうっ血性心不全1例（16.7%）であった。死亡に至った副作用はなかった。 副作用一覧

副作用名	発現例数（発現割合%）
血液およびリンパ系障害	1（16.7）
貧血	1（16.7）
代謝および栄養障害	1（16.7）
脂質異常症	1（16.7）
神経系障害	2（33.3）
浮動性めまい	1（16.7）
末梢性ニューロパチー	1（16.7）
心臓障害	1（16.7）
うっ血性心不全	1（16.7）
洞性徐脈	1（16.7）
血管障害	1（16.7）
深部静脈血栓症	1（16.7）
胃腸障害	3（50.0）
腹部不快感	1（16.7）
便秘	3（50.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	2（33.3）
倦怠感	2（33.3）
臨床検査	4（66.7）
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	1（16.7）
フィブリンDダイマー増加	1（16.7）
サイトメガロウイルス検査陽性	1（16.7）
肝酵素上昇	1（16.7）

MedDRA/J version（25.0）

有効性：
医師の評価によるENLの改善率は切り換え症例100.0%（3/3例）、新規症例100.0%（6/6例）であり、切り換え症例及び新規症例のどちらにも有効であった。また、5例（切り換え症例1例、新規症例4例）でプレドニゾロンの減量・休薬が可能であったことから、サレドカプセルによるステロイドからの離脱も期待された。

＜クロウ・深瀬（POEMS）症候群＞

承認条件：
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。

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、サレドカプセル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	サレドカプセル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） ・サレドカプセルの使用状況 ・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、又はサレドカプセル他のサリドマイド製剤を投与した患者を曝露群、サレドカプセル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8月（3年6ヵ月間）
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）	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	・患者背景（年齢、身長、体重、Performance Status、既往歴等） ・POEMS 症候群の治療（サレドカプセルの使用又はその他の治療） ・合併症 ・亜急性増悪 ・併用薬 ・不整脈イベント及び有害事象

（7）その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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。クロウ・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、直接的な抗腫瘍作用やVEGFをはじめとするサイトカイン産生抑制作用が推定される。

(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

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（*in vivo*）[10)]

塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）（650 ng）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（200 mg/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（$P<0.005$）。

2) サイトカイン産生抑制作用

a) TNF-α産生抑制作用（*in vitro*）[11)]

健康人末梢血単核細胞から得た単球にサリドマイド（0.002-10 μg/mL）及びリポ多糖（LPS）（1 μg/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-α量を測定した。サリドマイドは1-4 μg/mLの濃度でLPS惹起TNF-α産生を50%抑制し、10 μg/mLでは約90%抑制した。

b) IL-6産生抑制作用（*in vitro*）[12)]

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 μM）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%減少させた（$P<0.001$）。

3) 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）[13)]

多発性骨髄腫患者5例にサリドマイド（200-800 mg/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

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

（引用文献13)、Table 2改編）

b)　T細胞増殖亢進作用（*in vitro*）[14)]

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

（A）　健康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（10 μg/mL）存在下、種々の濃度の抗CD3抗体で処置した。

（B）　健康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（10 μg/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：0.1 μg/mL；CD4陽性細胞：10 μg/mL）。

（D）　CD4陽性細胞及びCD8陽性細胞を外因性IL-2（10 U/mL）存在下、サリドマイド（50 μg/mL）処置し、抗CD3抗体（10 μg/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。

（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。

（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。

（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。

c)　IL-2及びIFN-γ産生亢進作用（*in vitro*）[14)]

次の（A）～（D）の操作を行った。また、細胞増殖の指標として［^{3}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 μg/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量を測定した。

（B）　CD4及びCD8陽性細胞をサリドマイド（10 μg/mL）存在下、抗CD3抗体に反応させ（0-96時間）、培地中IFN-γ量を測定した。

（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 μg/mL）存在下、抗CD3抗体に反応させ、12時間後の培地中TNF-α量を測定した。

（D）　T細胞、CD4陽性細胞及びCD8陽性細胞にサリドマイド（10 μg/mL）を処置し、抗IL-2抗体（40 μg/mL）あるいは抗IL-4抗体（10 μg/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。

（B）　サリドマイドによるIFN-γ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-γ産生はCD8陽性細胞においてより高かった。

（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-α産生には影響しなかった。

（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。

4)　アポトーシス誘導及び細胞増殖抑制作用（*in vitro*）[15)]

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 μmol/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。

＜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-α及びIL-12産生抑制作用（*in vitro*）[16)]

健康人由来末梢血単核細胞にサリドマイド（0.04-3.6 μg/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-αならびにIL-12

量を測定したところ、サリドマイド（3.6 μg/mL）はSAC刺激によるTNF-α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。

b） IL-1β産生抑制作用（*in vitro*）[17)]
健康人末梢血由来単球を（＋）-（R）-あるいは（-）-（S）-サリドマイド（50 μg/mL）存在下、プレートに固相化したヒトIgG（5-25 μg/mL）あるいは*M. leprae* 19kDa抗原由来lipopeptide（0.1-10 μg/mL）で一晩刺激し、培養上清のIL-1β量を測定した。（＋）-（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-1β産生を20-40%抑制した。また*M. leprae*由来lipopeptideによるTLR2/1 刺激IL-1β産生を50-80%抑制した。

2） 接着因子発現抑制、好中球の接着抑制作用（*in vitro*）[17)]
ヒト臍帯静脈内皮細胞に（＋）-（R）-あるいは（−）-（S）-サリドマイド（50 μg/mL）存在下、IL-1β（1 ng/mL）及びIFN-γ（10 ng/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-1β及びIFN-γ刺激によるE-selectin発現の増加を35–47%抑制した。また（＋）-（R）-あるいは（−）-（S）-サリドマイドはIL-1β及びIFN-γ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。

3） 免疫調節作用（*in vitro*）[14)]
「Ⅵ.2.（2）＜多発性骨髄腫＞3）c）IL-2及びIFN-γ産生亢進作用（*in vitro*）」項の（A）（P.35）参照。

4） 抗体産生抑制作用（*in vitro*）[18)]
健康人由来末梢血単核細胞にpokeweed mitogen（PWM）（0.5-10 μg/mL）及びサリドマイド（4 μg/mL）を添加後6日間培養し、培養上清中のIgM及びIgG量を測定した。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。

＜クロウ・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[19)]

妊娠する可能性のない日本人健康成人女性24例にサリドマイド50 mg（サレドカプセル50を1カプセル）及び200 mg（サレドカプセル100を2カプセル）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。別途、参考として、「Ⅶ.（4）食事・併用薬の影響」における空腹時投与の結果を100 mg投与群として記載した。C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、投与量依存的に増加し、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）。

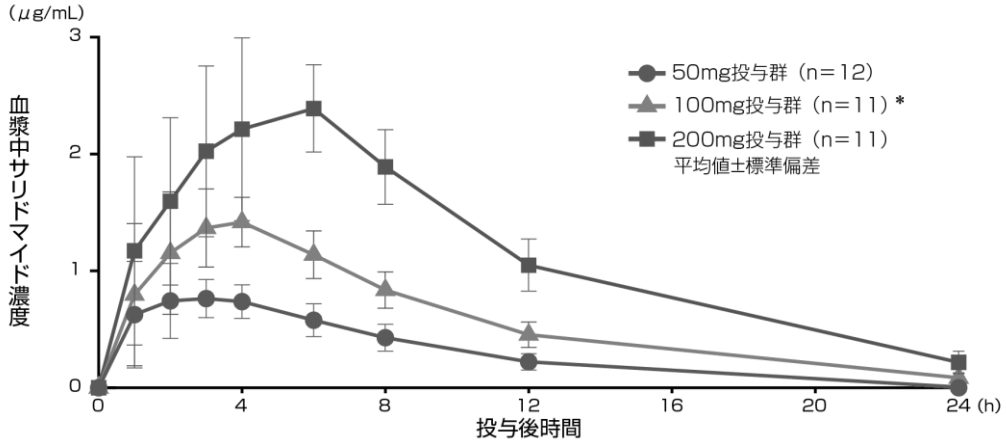
表：薬物動態パラメータ

用量 (mg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h・μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)
50	0.98±0.23	7.61±0.94	4.35±0.71	2.42±1.56
200	2.71±0.41	29.95±4.07	5.11±0.83	4.73±1.35
100*	1.58±0.24	14.99±1.57	4.89±0.68	2.91±1.14

（50 mg：n＝12　200 mg：n＝11　100 mg：n＝11　平均値±標準偏差）

* 100 mg投与群：参考として「Ⅶ.（4） 食事・併用薬の影響」の空腹時投与の結果を記載

図：血漿中サリドマイド濃度推移



* 100 mg投与群：参考として「Ⅶ.（4） 食事・併用薬の影響」の空腹時投与の結果を記載

2) 反復投与[20)]

妊娠する可能性のない日本人健康成人女性30例にサリドマイド50 mg（サレドカプセル50を1カプセル）、100 mg（サレドカプセル100を1カプセル）、200 mg（サレドカプセル100を2カプセル）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及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。

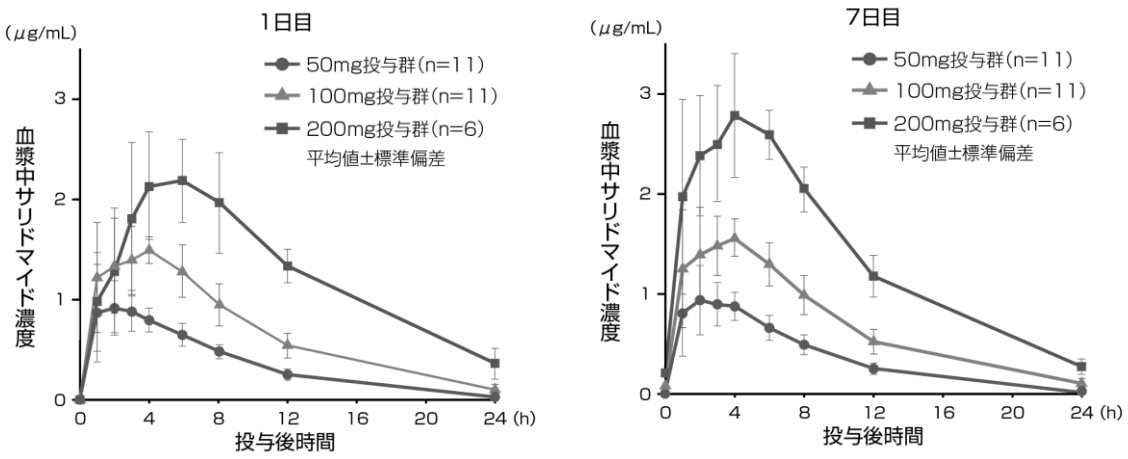
表：初回（1日目）及び反復投与後（7日目）の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	投与日	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24} (h・μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)
50	1日目	1.07±0.29	8.57±0.80	4.82±1.21※	2.55±1.86
	7日目	1.13±0.20	8.87±1.03	4.48±0.74※	2.63±1.57
100	1日目	1.70±0.22	16.36±1.92	4.78±0.82	2.73±1.62
	7日目	1.71±0.19	16.87±2.02	4.99±0.42	3.09±1.54
200	1日目	2.31±0.48	30.18±3.35	7.43±3.05※	5.00±1.67
	7日目	3.00±0.27	33.57±1.97	5.57±0.59	3.75±1.63

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

※計算不能症例1例を除外

図：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[21)]

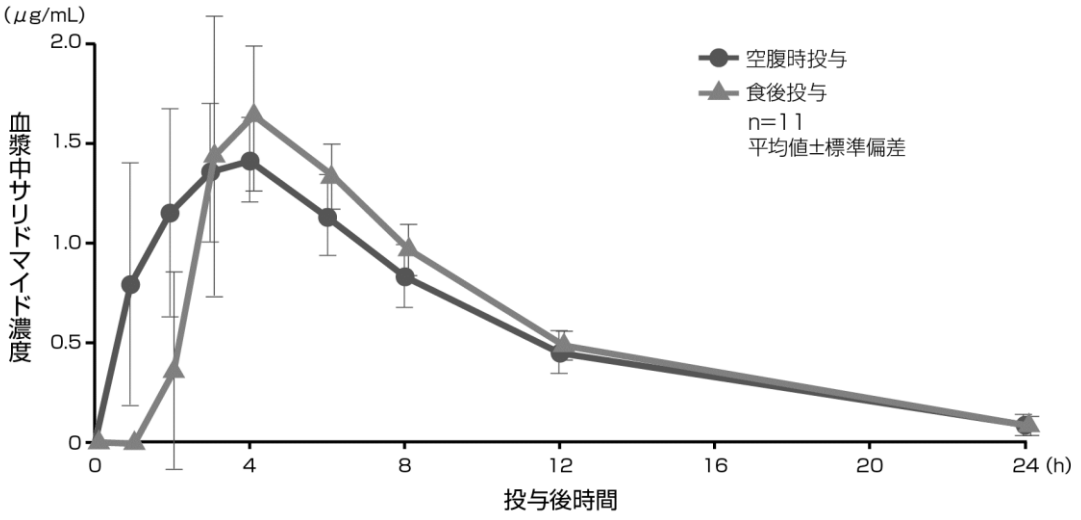
妊娠する可能性のない日本人健康成人女性 11 例にサリドマイド 100 mg（サレドカプセル 100 を 1 カプセル）を空腹時及び高脂肪食（朝食［900kcal 以上、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 35%以上］）摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与及び食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準を満たした。

表：空腹時及び食後投与の薬物動態パラメータ

		C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24} (h・μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)
空腹時		1.58±0.24	14.21±1.64	4.89±0.68	2.91±1.14
食後投与		1.80±0.39	14.23±1.49	4.56±0.27	4.09±1.04
幾何平均比の90%信頼区間	上限	log (1.062)	log (0.971)	log (0.877)	log (1.113)
	下限	log (1.222)	log (1.041)	log (1.007)	log (2.061)
P 値 (Student's t-test)		0.1171	0.9769	0.1706	0.0195*

(n=11、平均値±標準偏差、*p＜0.05)

図：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[22)]

＜外国人データ＞

避妊手術済の海外健康成人女性 10 例において、経口避妊剤（0.07 mg エチニルエストラジオール及び 2 mg 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 200 mg/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薬物動態パラメータ（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、経口避妊剤の薬物動態パラメータ（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

採血日	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h·μg/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）
（引用文献 22)、Table 2 改編）

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

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 (h・ng/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 (h・ng/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 (μg/L)	103±54 (h・μg/L)	8±3 (h)	28±19 (L/h)
経口避妊剤 2 回目投与後	21±10 (μg/L)	107±58 (h・μg/L)	9±2 (h)	26±18 (L/h)

（エチニルエストラジオール n＝9、ノルエチンドロン n=10、平均値±標準偏差）
（引用文献 22)、Table 1 改編）

b）サリドマイドとハンセン病治療薬との薬物相互作用[23)]

＜外国人データ＞

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 100 mg/日を 1 ヵ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（Student's t-test $p>0.05$）。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

	サリドマイドの血漿中トラフ濃度（μg/mL）	
採血日	多剤併用療法	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）
（引用文献 23)、Table 1 改編）

2. 薬物速度論的パラメータ[24)]

(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 12 例に 100 mg 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±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 12 例に 100 mg 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±1.2 L/h であった。

(5) 分布容積

日本人多発性骨髄腫患者 12 例に 100 mg 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（Vd/F）は 45.3±7.5 L 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

該当資料なし

＜参考：ウサギ＞[25)]

幽門結紮した雌ウサギに ^{3}H 標識サリドマイド 50 mg/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

該当資料なし

＜参考：マウス＞[26)]

ジオキサンに溶解した ^{14}C 標識サリドマイドを 38 mg/kg の用量で妊娠マウスに単回経口投与し、組織中放射能濃度を測定した。^{14}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。脳における投与後 8 時間の放射能濃度は、投与後 1.5 時間に比べて 20%程度まで減少した。

表：^{14}C 標識サリドマイドの組織中放射能濃度

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）

（引用文献 26）、Table 1 改編）

＜参考：ウサギ＞[27)]

水に懸濁させた ^{14}C 標識サリドマイド 150 mg/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）

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

（引用文献 27）、Table 4 改編）

＜参考：サル＞[28)]

^{3}H 標識サリドマイド 10 mg/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：^{3}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

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

平均値±標準誤差（n＝3）
（引用文献 28)、Table 3 改編）

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：マウス＞[26)]

妊娠マウス（分娩 8 日前）に ^{14}C 標識サリドマイド 38 mg/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

測定部位	放射能濃度（μg/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*	0.005	0.003	0.003

平均値（n＝2）、*：投与量に対する%
（引用文献 26)、Table 1 改編）

＜参考：ウサギ＞[27)]

妊娠 8 日目のウサギに ^{14}C 標識サリドマイド 150 mg/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）

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

（引用文献 27)、Table 4 改編）

＜参考：サル＞[28)]

妊娠 30 日目のサルに ^{3}H 標識サリドマイドを 50 mg/kg の用量で単回経口投与し、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 μg/g 湿重量）は、血漿中の放射能濃度（15.3μg/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。胎児中の放射能濃度の約 30%が、未変化体のサリドマイドであった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：ウサギ＞[29)]

妊娠 18 日後から分娩後 28 日の 42 日間、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、500 mg/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（μg/mL）

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±9.0	32.9±13.2	49.1±15.9
	血漿	10.2±3.4	18.5±11.8	21.6±15.0
	乳汁/血漿	1.32	1.78	2.27
8/9日目	乳汁	15.7±2.0	35.6±3.3	62.8±7.8
	血漿	9.8±7.5	20.6±9.4	17.3±10.4
	乳汁/血漿	1.61	1.73	3.63
15日目	乳汁	8.2±0.5	22.2±3.1	15.7±16.9
	血漿	3.9±2.9	21.2±8.5	24.6±13.6
	乳汁/血漿	2.11	1.05	0.64
22日目	乳汁	7.7±2.9	36.1±7.1	71.4±30.8
	血漿	6.6±1.5	14.8±5.8	25.8±9.4
	乳汁/血漿	1.16	2.43	2.77

平均値±標準偏差（n＝5-6）
（引用文献29）、Table 2改編）

（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＞[30]

海外のHIV感染患者に100 mg/日のサリドマイドを8週間反復経口投与した。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。

2）血球

＜参考：*in vitro*＞[31]

ヒト血液中に（+）－（R）-サリドマイド又は（-）－（S）-サリドマイドを添加し、22℃でインキュベーションした15分後に血漿中と血液中濃度を測定した。血液中のサリドマイド濃度は2.6-1.8 μg/mLであった。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であった。使用した血液のヘマトクリット値が0.371であったことから、（+）－（R）-サリドマイド及び（-）－（S）-サリドマイドの血球/血漿分配比は、それぞれ0.58及び0.87であり、血球への移行が確認された。

3）その他の組織

＜参考：マウス＞[32]

妊娠マウス（分娩2日前）に^{14}C標識サリドマイド500 mg/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。

（6）血漿蛋白結合率[31]

*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。また、4%ヒト血清アルブミンでは、それぞれ62%及び72%であった。

6. 代謝

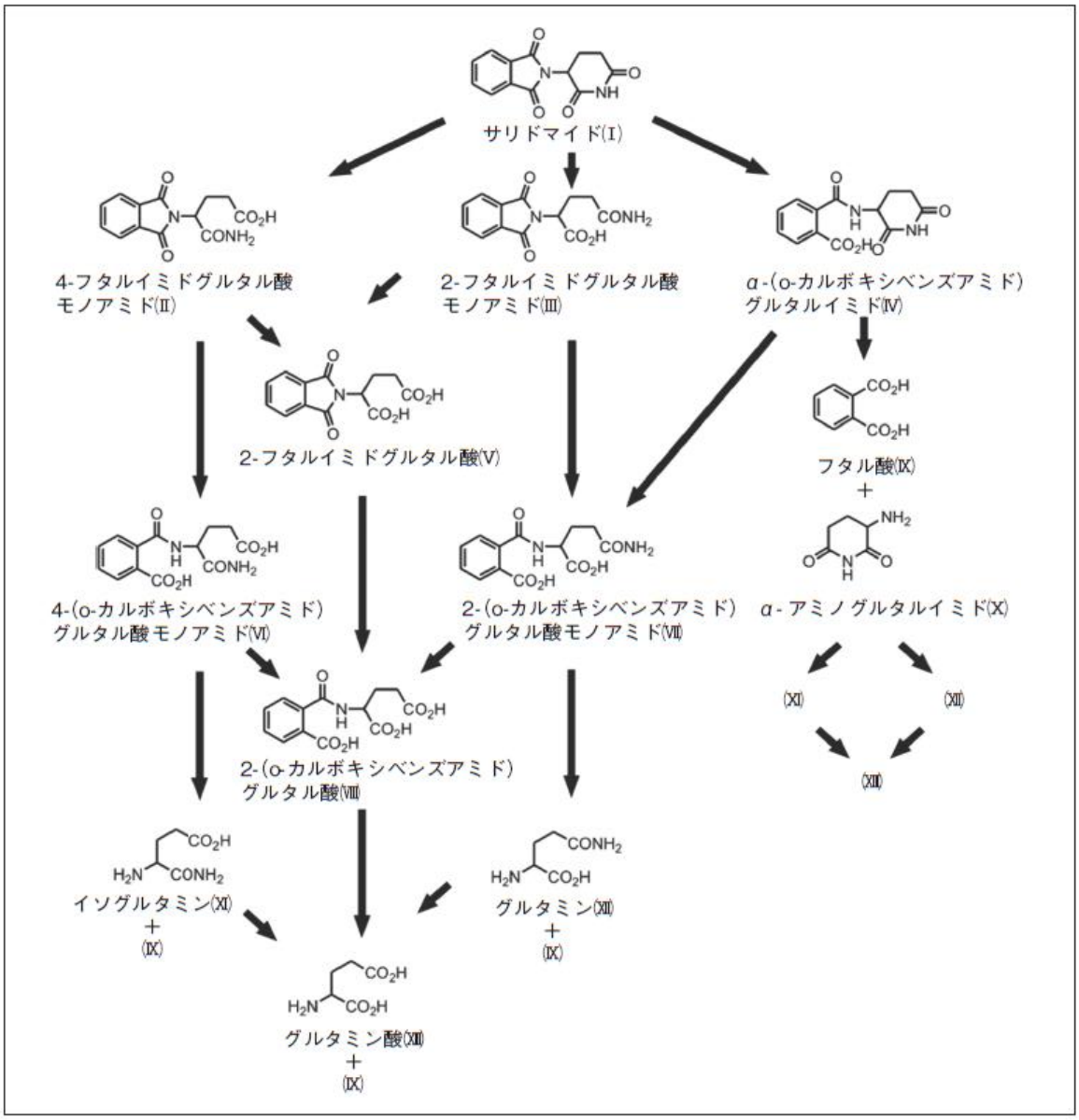
（1）代謝部位及び代謝経路

＜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：100～400 mg/日 反復投与[33]、5例：200 mg/日 単回投与[34]）において、血漿中及び尿中の代謝物を測定したところ、加水分解物（4-フタルイミドグルタル酸モノアミド（Ⅱ）、2-フタルイミドグルタル酸モノアミド（Ⅲ）、α-（o-カルボキシベンズアミド）グルタルイミド（Ⅳ））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（100～200 mg/日 単回投与）[35]、ハンセン病患者6例

（400 mg/日 単回投与）[36]及び前立腺癌患者 63 例（100～1,200 mg/日 反復投与）[37]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[38]。

図：サリドマイドの加水分解（引用文献 38)、Fig. 1 より改編）



＜参考：*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[35),36)]。

（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
ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* の代謝試験において、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に関与する P450 分子種は CYP2C19 であることが示された[39]。

2）酵素阻害
約 40 μmol/L（10 μg/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[36]。

3）酵素誘導
凍結ヒト肝細胞において 1～100 μmol/L 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[40]。

(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

＜外国人データ＞
健康成人男性 8 例に 200 mg 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 0.08 L/h であった。未変化体の腎排泄は少なかった[41]。
＜参考：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：10 mg/kg 単回経口投与、5 mg/kg 単回静脈内投与[42]、ウサギ：150 mg/kg[27]及び 10 mg/kg 単回経口投与、5 mg/kg 単回静脈内投与[42]、サル：10 mg/kg 及び 50 mg/kg 単回経口投与[28]）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 5 mg/kg 単回静脈内投与では胆汁からの排泄も認められた[42]。ウサギ及びサルに放射能標識のサリドマイド（ウサギ：150 mg/kg 単回経口投与[27]、サル：50 mg/kg 単回経口投与[28]）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＞
末期腎疾患男性患者 6 例に 200 mg/日のサリドマイドを 5 日間反復経口投与し、4 日目投与後の非透析時と 5 日目投与後の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[43]。これより、サリドマイドは血液透析により除去されるが、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考えられる。

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[3)]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又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）

安全性に対する一般的注意事項並びに海外の添付文書に同様の記載があるため設定した。

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女性には投与しないこととした。（「Ⅷ.6.（5）妊婦」の項（P.48）参照）

1.2 本剤を使用する際は、安全管理手順[3)]を遵守することとした。（「Ⅷ.2 禁忌内容とその理由」の項（P.46）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（P.48）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[44)]、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（P.48）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を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（P.48）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（P.11）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（P.12）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こと。

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］

＜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り、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こととした。

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、治癒に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[6)]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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 深部静脈血栓症のリスクを有する患者

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］

9.1.2 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。

＜クロウ・深瀬（POEMS）症候群＞

9.1.3 心疾患又は心電図異常を有する患者

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］

(解説)

9.1.1 深部静脈血栓症が発現、増悪することが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[45)]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

9.4 生殖能を有する者

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週間前及び初回投与前（投与開始3日前から投与開始直前まで）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[44]、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[44]、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[29]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	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。

	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		
	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_1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[46]、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[47]、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[48]、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[49]、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

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）	100 mg 13日間	肺塞栓症	
			投与約1年7ヵ月前	多発性骨髄腫を発症。
			投与約2ヵ月前	MP療法を実施（約1ヵ月間）。 本剤100 mgの投与を開始。
			投与開始日	DVT様症状が認められ、入院。
			投与11日目	造影スキャンにてDVT、肺塞栓と診断。
			投与12日目	ヘパリンナトリウムの投与を開始。
			投与13日目 （投与中止日）	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。
			中止4日後	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）	200 mg 9日間	脳梗塞	
			投与約4ヵ月前	多発性骨髄腫と診断。MP（メルファラン10 mg＋プレドニゾロン 30 mg4日間）療法を4週に1度実施。
			投与開始日	本剤200 mg及びデキサメタゾン40 mgの投与を開始。
			投与5日目	デキサメタゾンの投与を中止。
			投与9日目 （投与中止日）	譫妄状態が発現。本剤の投与を中止。
			中止4日後	MRIにて左前頭葉白質に脳梗塞を認める。
			中止約1.5ヵ月	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）	100 mg 27日間 ↓ （7日間投与なし） ↓ 100 mg 16日間	肺炎	
			投与約11ヵ月前	多発性骨髄腫を発症。
			投与約10ヵ月前	MCNU-VMP療法を実施（約2ヵ月間）。
			投与約8ヵ月前	デキサメタゾン及びボルテゾミブ投与開始（約4ヵ月間）。
			投与約4ヵ月前	MP療法を実施（約3ヵ月間）。
			投与約1ヵ月前	プレドニゾロン投与開始（約1ヵ月間）。
			投与開始日	本剤100 mgの投与を開始。
			投与28日目 （投与中止日）	非重篤な肺炎が出現。本剤の投与を休薬。
			中止1日後	セフェピム塩酸塩水和物投与。
			中止2日後	ファロペネムナトリウム水和物投与。
			中止5日後	回復。
			中止8日後 （再投与開始日）	本剤100 mgの投与を再開。
			再投与6日目	重篤な肺炎が出現。
			再投与7日目	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。
			再投与14日目	回復。
			再投与17日目 （再投与中止日）	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。
			再投与中止12日後	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^3)	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：ラベブラゾールナトリウム、パンテチン、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、ビンクリスチン、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）	100 mg 23日間 ↓ （2日間投与なし） ↓ 100 mg継続	易感染状態（肺炎）	
			投与約1年6ヵ月前	多発性骨髄腫を発症。
			投与約1年5ヵ月前	VAD療法を実施（約2ヵ月間）。
			投与約1年3ヵ月前	シクロホスファミド投与開始（約1ヵ月間）。
			投与約1年前	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）。
			投与約9ヵ月前	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）。
			投与開始日	本剤100 mgの投与を開始。
			投与24日目 （投与中止日）	易感染状態（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。
			中止2日後 （再投与開始日）	易感染状態（肺炎）改善傾向のため、本剤100 mgの投与を再開。
			再投与11日目	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^3）	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：ブロチゾラム，デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物，酸化マグネシウム

※VAD：ビンクリスチン、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）	100 mg 16日間	肺炎球菌肺炎	
			投与約2年2ヵ月前	多発性骨髄腫を発症。MP療法を実施（約5ヵ月間）
			投与約1年9ヵ月前	CP療法を実施（約1年間）。
			投与約7ヵ月前	ボルテゾミブ投与開始（約7

				ヵ月間)。
			投与開始日	本剤100 mgの投与を開始。
			投与17日目 (投与中止日)	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。
			中止19日後	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^3)	2700	2100	1100	2200
好中球 (/mm^3)	1491	1089	378	1259
リンパ球 (/mm^3)	1009	780	―	―
単球 (/mm^3)	209	201	―	―
好酸球 (/mm^3)	11	21	―	―
好塩基球 (/mm^3)	0	0	―	―

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

※CP：シクロホスファミド、プレドニゾロン

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)	50 mg 7日間	薬剤性肺炎（間質性肺炎）	
			投与約1年5ヵ月前	多発性骨髄腫を発症。
			投与開始日	本剤50 mgの投与を開始。
			投与5日目	倦怠感が出現。
			投与7日目 (投与中止日)	高熱が出現し、患者が本剤の服用を中止。
			中止1日後	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。
			中止16日後	酸素療法を中止し、ステロイドを減量。退院。
			中止34日後	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）。

<table>
<tr><th colspan="2">患者</th><th rowspan="2">1日投与量
投与期間</th><th>副作用</th></tr>
<tr><th>性・
年齢</th><th>使用理由
（合併症）</th><th>経過及び処置</th></tr>
<tr><td rowspan="2">女
70代</td><td rowspan="2">多発性骨髄腫
（便秘、高血圧症、四肢しびれ、糖尿病、心不全）</td><td rowspan="2">100 mg
22日間</td><td>心不全悪化</td></tr>
<tr><td>［既往歴］心不全、2段脈</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">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100 mg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（投与中止日）　本剤の投与を中止。
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。</td></tr>
<tr><td colspan="4">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、タカヂアスターゼ･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</td></tr>
</table>

※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[50]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、皮膚瘙痒感	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、嗄声、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	γ-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、α_1-グロブリン上昇、α_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、α_2-グロブリン異常、β-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	

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。

（解説）

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

15.1.1 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、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。

15.1.2 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。

15.1.3 サリドマイドを使用した患者で、進行性多巣性白質脳症（PML）が発現したとの報告がある。

（解説）

15.1.1 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な増加が認められた。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ため設定した。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。

15.1.2 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。

15.1.3 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されている。

(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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

一般薬理試験項目に相当する薬理試験が実施された公表論文を基に、サリドマイドの一般薬理作用を以下にまとめる。

試験項目		動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
一般症状及び行動に及ぼす影響					
		ラット[51] (雌雄, n=10/性)	経口	30, 300, 3000	顕著な変化は観察されなかった（機能観察総合評価法：FOB)。 3000 mg/kg：前肢の握力低下（体重増加抑制によると考えられる）
		マウス[52] (雌雄, n=2/性)	腹腔内	10～1000	46.4 mg/kg 以上：散瞳 464 mg/kg 以上：睡眠
		マウス[53] (雌雄及び例数不明)	経口、腹腔内	～4000	顕著な変化は観察されなかった。
		ラット[53] (雌雄不明, n=20)	腹腔内	10, 100, 1000	100, 1000 mg/kg：骨格筋の弛緩。ハンドリング時の身悶え反応の減少。
		イヌ[53] (雌雄不明, n=3)	腹腔内	30, 100	中枢神経系の抑制。軽度な運動失調。顕著な眼瞼下垂。
		サル[53] (雌雄不明, n=2)	腹腔内	30, 100	顕著な変化は観察されなかった。
中枢神経系に及ぼす影響					
自発運動量に及ぼす影響		マウス[52] (雌雄不明, n=10～30)	腹腔内	10～100	21.5 mg/kg 以上：運動量を抑制した。
		マウス[46] (雌雄不明, n=8)	不明	50, 100, 200, 400	著しく運動量を抑制した。
		マウス[54] (雌雄不明, n=5)	経口	1～1000	100 mg/kg 以上：運動量を抑制した。
		ラット[54] (雌雄及び例数不明)	経口	8, 16, 32, 64, 96, 128	16, 64 mg/kg 以上：運動量を抑制した。
麻酔作用	無処置	マウス[46] (雌雄及び例数不明)	不明	5000	正向反射に影響しなかった。
	ヘキソバルビタール睡眠	マウス[46] (雌雄不明, n=10)	経口	100～1600	Hexobarbitone (125 mg/kg) による睡眠に対し延長作用を示した。
		マウス[55] (雌雄不明, n=8)	経口	150	Hexobarbital (80 mg/kg) による睡眠に対し延長作用を示した。

試験項目		動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
		マウス[53] （雌雄不明,n=8）	腹腔内	30～300	Hexobarbital（100 mg/kg）による睡眠に対し延長作用を示した。
抗痙攣作用（レプタゾール痙攣、ストリキニーネ痙攣、電撃痙攣）		マウス[46] （雌雄及び例数不明）	不明	1600	レプタゾールによる痙攣に影響しなかった。
		マウス[56] （雌雄不明,n=10）	経口	100～1600	200 mg/kg 以上：ストリキニーネによる脊髄痙攣を抑制した。
		マウス[56] （雌雄及び例数不明）	経口	50,100,200	電撃による痙攣を抑制した。
痛覚に及ぼす影響（hot plate 法、writhing 法）		マウス[55] （雌雄不明,n=8）	経口	150	熱刺激（Hot plate 法）及びフェニルキノン writhing 法により鎮痛作用を示した。
		マウス[57] （雄性,n=5）	腹腔内	5, 15, 45	熱刺激（Hot plate 法）による痛みに対し鎮痛作用を示さなかった。酢酸 writhing 法により鎮痛作用を示した。
体温に及ぼす影響	正常体温に対する影響	ウサギ[46] （雌雄及び例数不明）	経口	200	影響しなかった。
	解熱作用	ウサギ[46] （雌雄及び例数不明）	経口	200	不活化 *E. coli.* による発熱に対して僅かに抑制した。
睡眠・覚醒パターンに及ぼす影響		ウサギ[58] （雄性,n=4）	経口	300	覚醒期の有意な減少、紡錘波睡眠期の有意な増加が見られた。 投与前後のポリグラフィー所見は紡錘波睡眠期及び逆説睡眠期ともに質的な変化はなかった。
		ラット[54] （雌雄及び例数不明）	経口	16	覚醒期の有意な減少、徐波睡眠及び REM 睡眠期の有意な増加が観察された。
		ネコ[54] （雌雄不明,n=3）	経口	1,2,4,8	4 mg/kg 以上：覚醒期の有意な減少、徐波睡眠及び REM 睡眠期の有意な増加が観察された。
協調運動に及ぼす影響（回転棒法）		マウス[56] （雌雄不明,n=6）	経口	3200	影響しなかった。
		マウス[46] （雌雄不明,n=10）	経口	5000	影響しなかった。
		マウス[53] （雌雄不明,n=6）	腹腔内	10～1000	300 mg/kg 以上：協調運動が低下した。

自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響				
摘出回腸	モルモット回腸[46]（雌雄及び例数不明）	*In vitro*	33.3 μg/mL	アセチルコリン及びヒスタミンによる収縮に対して抑制した。
呼吸・循環器系に及ぼす影響				
血圧に及ぼす影響	麻酔ネコ[46]（雌雄及び例数不明）	腹腔内、十二指腸内	125	影響しなかった。
心拍数に及ぼす影響	麻酔ネコ[46]（雌雄及び例数不明）	腹腔内、十二指腸内	125	影響しなかった。
	イヌ[59]（雌雄, n=2～4/性）	経口（25及び52週間の慢性投与）	43, 200, 1000	25及び52週間の慢性投与による心拍数への影響はなかった。
呼吸運動に及ぼす影響	麻酔ネコ[46]（雌雄及び例数不明）	腹腔内、十二指腸内	125	影響しなかった。
	イヌ[59]（雌雄, n=2～4/性）	経口（25及び52週間の慢性投与）	43, 200, 1000	25及び52週間の慢性投与による呼吸数への影響はなかった。
心電図に及ぼす影響	イヌ[59]（雌雄, n=2～4/性）	経口（25及び52週間の慢性投与）	43, 200, 1000	25及び52週間の慢性投与による心電図の変化は認められなかった。
摘出心臓に及ぼす影響	ウサギ心臓[46]（雌雄及び例数不明）	*In vitro*	10 μg/mL	影響しなかった。
	モルモット心臓[60]（雄性, n=10）	*In vitro*	0.01～100 μM	心拍数のわずかな減少（1 μM以上）及びQTc（10 μM以上：10 μMで2.6%、100 μMで5.6%延長）のわずかな延長、陽性変力及び変弛緩作用を示した。
消化器系に及ぼす影響				
腸管輸送能	不明[46]（雌雄及び例数不明）	経口	500	胃腸管輸送を有意に抑制しなかった。
水及び電解質代謝に及ぼす影響				
	ラット[46]（雌雄及び例数不明）	不明	不明	尿排出に影響しなかった。

(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

動物種	投与経路	LD_{50}値、又はMLD（最小致死量）(mg/kg)
マウス[61]（雌雄及び例数不明）	経口	LD_{50} ： > 5000
	腹腔内	LD_{50} ： > 5000
マウス[52]（雌雄及び例数不明）	腹腔内	LD_{50} ： > 10000
マウス[62]（雌雄及び例数不明）	皮下	LD_{50} ： > 5000
ラット[61]（雌雄及び例数不明）	経口	LD_{50} ： > 8000
	腹腔内	LD_{50} ： > 6000
イヌ[62]（雌雄及び例数不明）	経口	MLD ： > 1538

(2) 反復投与毒性試験

1) マウスでのサリドマイド経口反復投与試験[51]

マウスにサリドマイド（30、300、3000 mg/kg/日/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。

雄では300 mg/kg/日の投与でリンパ球数の低値、雌では3000 mg/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30 mg/kg/日、雌で300 mg/kg/日であった。

2) ラットでのサリドマイド経口反復投与試験[51]

ラットにサリドマイド（30、300、3000 mg/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。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（T3及びT4）の減少が、雄で300 mg/kg/日以上、雌で30 mg/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。

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

3) イヌでのサリドマイド経口反復投与試験[59]

イヌではサリドマイド（43、200、1000 mg/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。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1000 mg/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T4の用量依存的な低値が認められた（TSH及びT3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。イヌ反復経口投与試験における無毒性量は雄で200 mg/kg/日、雌で43 mg/kg/日未満であった。

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌と大腸菌を用いた復帰突然変異試験[63]（*in vitro*）、チャイニーズハムスター由来卵巣細胞を用いた哺乳類細胞遺伝子突然変異試験[63]（in vitro）及び染色体異常試験[64]（*in vitro*）、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験[63]（*in vivo*）の報告では、いずれの試験系についても変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

雄マウス20匹にサリドマイド15 mg/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7.5 mg/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[65]。

(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

マウス[66]

妊娠2～5日の雌マウス22匹にサリドマイドを31 mg/kg又は62 mg/kgで経口投与した結果、22匹中16匹で妊娠黄体が認められた。

妊娠6～8日の雌マウス33匹にサリドマイドを31 mg/kg又は62 mg/kgで経口投与した結果、明らかな胎児への影響はなく、2匹ではすべての着床痕が吸収を示しており、8匹は着床しなかった。

ウサギ[44]

各群25匹の雌ウサギに妊娠前14日～妊娠7日までの間（22日間）、サリドマイドを10,50,100 mg/kg/日で経口投与した結果、全投与量で吸収胚数の増加が見られ、100 mg/kg群では更に黄体数、着床数、生存胎児数の減少が認められた。

胚発育に対する無毒性量は10 mg/kg/日以下、サリドマイドを投与した雄の生殖力に対する無毒性量は500 mg/kgであった。

2） 胚・胎児発生に関する試験

マウス[67]

妊娠6日又は7日の雌マウスに4～6日間サリドマイドを31、62、125、250、625 mg/kg/日で経口投与した結果、流産の増加及び生存胎児数の減少が認められた。

ラット[68]

雌ラットの妊娠9～14日にサリドマイドを50、100、150 mg/kgで経口投与した結果、奇形あるいは吸収されたラット胎児は認められなかった。着床痕数は用量依存的に減少していた。

また、雌ラットの妊娠9～14日にサリドマイドを2.5、5.0、10.0 mg/kgで静脈内投与した結果、着床痕数の減少が認められた。

ウサギ[68]

雌ウサギの妊娠8～12日にサリドマイドを25、50、100、150、200 mg/kgで経口投与した結果、着床痕数の低下が認められた。また吸収率、発育遅延率及び奇形率に用量依存的な増加が認められた。胎児の体重及び身長では、減少傾向が認められた。

雌ウサギの妊娠8～12日にサリドマイドを2.5、5.0、10.0 mg/kgで静脈内投与した結果、用量依存的な着床痕数の低下が認められた。奇形は2.5 mg/kgという低い用量においても認められた。

サル[69]

雌サルの妊娠24～26日にサリドマイド20 mg/kg/日を経口投与した結果、サリドマイドを投与した全個体で胎児に四肢の奇形が認められた。

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[29]

雌ウサギに妊娠18日～分娩後28日までの間（42日間）、サリドマイド30、150、500 mg/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は認められなかった。

(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　毒薬、処方箋医薬品[注)]
サレドカプセル50　毒薬、処方箋医薬品[注)]
サレドカプセル100　毒薬、処方箋医薬品[注)]
注）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、クロウ・深瀬（POEMS）症候群）
その他の患者向け資材：「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」
「クロウ・深瀬（POEMS）症候群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：なし

＜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）

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	承認番号	製造販売 承認年月日	薬価基準 収載年月日	販売開始年月日
サレドカプセル 25	22600AMX 00162000	2014 年 2 月 6 日	2014 年 5 月 30 日	2014 年 6 月 25 日
サレドカプセル 50	22100AMX 00897000	2009 年 6 月 17 日	2010 年 4 月 23 日	2010 年 5 月 25 日
サレドカプセル 100	22000AMX 02368000	2008 年 10 月 16 日	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 50～100 mg 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 400 mg 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 100 mg 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 200 mg 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 300 mg 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＞

再審査結果通知年月日：2023年6月28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。

＜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こと。

13. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
サレドカプセル25	1226782010101	4291019M3026	622267801
サレドカプセル50	1198409010101	4291019M2020	621984001
サレドカプセル100	1189346010101	4291019M1023	620008558

販売名	調剤包装単位 GS1コード	販売包装単位 GS1コード
サレドカプセル25	(01)04987196191346	(01)14987196402203
サレドカプセル50	(01)04987196620716	(01)14987196401206
サレドカプセル100	(01)04987196125570	(01)14987196400209

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) 藤本製薬株式会社：サリドマイド製剤等安全管理手順（TERMS®）
4) Eriksson SO.：Acta Pharm Suec. 1973; 10 (1) : 63-74 (PMID:4707526)
5) 造血器腫瘍診療ガイドライン：日本血液学会編.
6) 石井則久ほか：Jpn J Lepr. 2011; 80 (3)：275-285 (PMID:21941834)
7) 社内資料：FPF300 の多発性骨髄腫に対する臨床試験まとめ.（承認時評価資料）
8) 社内資料：クロウ・深瀬（POEMS）症候群 FPF300（サリドマイド）国内第 II/III 相試験（JPOST-10）試験概要（承認時評価資料）
9) 社内資料：クロウ・深瀬（POEMS）症候群 FPF300（サリドマイド）国内第 II 相試験（JPOST-13）試験概要（承認時評価資料）
10) D'Amato RJ. et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 1994; 91 (9) : 4082-4085 (PMID:7513432)
11) Sampaio EP. et al.: J Exp Med. 1991; 173 (3) : 699-703 (PMID:1997652)
12) Gupta D. et al.: Leukemia. 2001; 15 (12) : 1950-1961 (PMID:11753617)
13) Davies FE. et al.: Blood. 2001; 98 (1) : 210-216 (PMID:11418482)
14) Haslett PA. et al.: J Exp Med. 1998; 187 (11) : 1885-1892 (PMID:9607928)
15) Hideshima T. et al.: Blood. 2000; 96 (9) : 2943-2950 (PMID:11049970)
16) Moller DR. et al.: J Immunol. 1997; 159 (10) : 5157-5161 (PMID: 9366446)
17) Lee DJ. et al.: J Infect Dis. 2010; 201 (4) : 558-569 (PMID:20070238)
18) Shannon EJ. et al.: Int Immunopharmacol. 2010; 10 (4) : 487-492 (PMID:20123041)
19) 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
20) 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
21) 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
22) Trapnell CB. et al. Clin Pharmacol Ther. 1998; 64 (6) : 597-602 (PMID:9871424)
23) Vieira JLF. et al.: Ther Drug Monit. 2009; 31 (5) : 602-603 (PMID:19704404)
24) Murakami H. et al.: Int J Hematol. 2009; 89 (5) : 636-641 (PMID:19399582)
25) Keller GR. et al.: Teratology. 1971; 4 (1) : 75-85 (PMID:5541178)
26) Nicholls PJ.: J Pharm Pharmacol. 1966; 18 (1) : 46-48 (PMID:4380704)
27) Fabro S. et al.: Biochem J. 1967; 104 (2) : 565-569 (PMID:6048798)
28) Schumacher HJ. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1970; 173 (2) : 265-269 (PMID:4988495)
29) Teo SK. et al.: Toxicol Sci. 2004; 81 (2) : 379-389 (PMID:15229368) .
30) Teo SK. et al.: J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002; 767 (1) : 145-151 (PMID:11863285) .
31) Eriksson T. et al.: Chirality. 1998; 10 (3) : 223-228 (PMID:9499573)
32) Koransky W. et al.: Proc Soc Exp Biol Med. 1964; 116: 512-516 (PMID:14193389)
33) Lu J. et al.: Clin Cancer Res. 2003; 9 (5) : 1680-1688 (PMID:12738721)
34) Chung F. et al.: Clin Cancer Res. 2004; 10 (17) : 5949-5956 (PMID:15355928)
35) Eriksson T. et al.: J Pharm Pharmacol. 1998; 50 (12) : 1409-1416 (PMID:10052858)
36) Teo SK. et al.: J Biochem Mol Toxicol. 2000; 14 (3) : 140-147 (PMID:10711629)
37) Ando Y. et al.: Cancer Biol Ther. 2002; 1 (6) : 669-673 (PMID:12642692)
38) Schumacher H. et al.: Br J Pharmacol Chemother. 1965; 25 (2) : 324-337 (PMID:5866715)
39) Ando Y. et al.: Clin Cancer Res. 2002; 8 (6) : 1964-1973 (PMID:12060642)
40) 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
41) Chen TL. et al.: Drug Metab Dispos. 1989; 17 (4) : 402-405 (PMID:2571480)
42) Schumacher H. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1968; 160 (1) : 201-211 (PMID:5639105)
43) Eriksson T. et al.: J Pharm Pharmacol. 2003; 55 (12) : 1701-1706 (PMID:14738599)
44) Teo SK. et al.: Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2004; 71 (1) : 1-16 (PMID:14991906)

45) J M Jacobson. et al.: N. Eng. J. Med. 1997; 336 (21) : 1487-1493 (PMID:9154767)
46) G F Somers. et al.: Br J Pharmacol Chemother. 1960; 15 (1) : 111-116 (PMID:13832739)
47) Maurizio Zangari. et al.: Blood. 2002; 100 (4) : 1168-1171 (PMID:12149193)
48) J Angus. et al.: Br J Dermatol. 2007; 157: 20.
49) S. G. Jones et al.: Br J aHaematol. 2002; 119 (2) : 576-577 (PMID:12406106)
50) Chang H. et al.: Chang Gung Med J. 2011; 34 (6 Suppl) : 70-75 (PMID:22490464)
51) Teo SK. et al.: Int J Toxicol. 1999; 18 (5) : 337-352.
52) Friderichs E. et al.: Arzneimittelforschung. 1982; 32 (6) ; 613-620 (PMID:7202366)
53) Kuhn WL. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1961; 134; 60-68 (PMID:14460349)
54) Frederickson RC. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1977; 203 (1) ; 240-251 (PMID:561842)
55) Wuest HM. et al.: Life Sci (1962) . 1964; 3 (7) : 721-724 (PMID:14203971)
56) Schützenberger WG. et al.: Arzneimittelforschung. 1979; 29 (8) : 1146-1150 (PMID:583013)
57) Ribeiro RA. et al.: Eur J Pharmacol. 2000; 391 (1-2) : 97-103 (PMID:10720640)
58) 木村 喜代史：日本薬理学雑誌. 1973; 69 (4) : 599-619 (PMID:4365694)
59) Teo SK. et al.: Toxicol Sci. 2001; 59 (1) : 160-168 (PMID:11134555)
60) Hamlin RL. et al.: Cardiovasc Toxicol. 2004; 4 (1) : 29-36 (PMID:15034203)
61) Locke D. et al.: Arch Int Pharmacodyn Ther. 1971; 194 (1) : 39-55 (PMID:4330850)
62) Kunz W. et al.: Arzneimittelforschung. 1956; 6 (8) : 426-430 (PMID:13373636)
63) Teo S. et al.: Teratog Carcinog Mutagen. 2000;20 (5) :301-11 (PMID: 10992277)
64) Ashby J. et al. Mutat Res. 1997;396 (1-2) :45-64. (PMID: 9434859)
65) Roe FJ. et al.: Nature. 1963; 200: 1016-1017 (PMID:14097727)
66) Dipaolo JA.: JAMA. 1963; 183 (2) : 139-141 (PMID:14028006)
67) Dipaolo JA. et al.: Anat Rec. 1964; 149: 149-155 (PMID:14158501)
68) Schumacher H. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1968; 160 (1) : 189-200 (PMID:5639104)
69) Tanimura T.: Acta Endocrinol Suppl (Copenh) . 1972; 166: 293-308 (PMID:4627298)

2. その他の参考文献

該当資料なし

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（2025年3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増減するが、1日400 mg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50～100 mg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400 mg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100 mg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200 mg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300 mgを超えないこと。

＜米国＞

販売名	THALOMID
会社名	Bristol-Myers Squibb 社
剤形 規格	カプセル剤 50 mg、100 mg、150 mg、200 mg
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投与する。1日1回200 mgを就寝前及び夕食後1時間以上あけて水で投与する。デキサメタゾンは1日40 mgを各28日のうち1～4日、9～12日及び17～20日に投与する。
らい性結節性紅斑に対する用法・用量 （要約）	ENLの皮膚症状には100～300 mg/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50 kg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がある患者、または反応を抑えるために過去に高用量(1日最大400 mg)を必要とした患者には、より高用量での投与を検討し、1日1回就寝前又は分割して食後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50 mgずつ漸減する。 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50 mgずつの減量を3～6ヵ月ごとに試みる。

＜カナダ＞

販売名	THALOMID
会社名	Bristol-Myers Squibb社
剤形 規格	カプセル剤 50 mg、100 mg,200mg
効能・効果 （販売開始年月）	65歳以上の未治療多発性骨髄腫患者に対する治療として、メルファラン、プレドニゾンと併用(2011年2月)。
多発性骨髄腫に対する 用法・用量 （要約）	75歳以下の患者の場合、通常1日200 mgを経口投与する。 1サイクル6週間で最大12サイクル使用する。 75歳を超える患者の推奨開始用量は100 mg/日である。

＜EU＞

販売名	Thalidomide BMS
会社名	Bristol-Myers Squibb社
剤形 規格	カプセル剤 50 mg
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200 mgを経口投与する。 1サイクル6週間（42日）で最大12サイクル使用する。 75歳を超える患者の推奨開始用量は100 mg/日である。

＜オーストラリア＞

販売名	THALOMID
会社名	Bristol-Myers Squibb社
剤形 規格	カプセル剤 50 mg、100 mg
効能・効果 （承認年月）	多発性骨髄腫（2003年10月）: 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。 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。 ③ 標準治療に失敗した多発性骨髄腫に対する単独療法。 らい性結節性紅斑（2003年10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）	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時の推奨投与量は200 mg/日である。1サイクル6週間で最大12サイクル使用される。 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時の推奨投与量は200 mg/日である。導入時には1サイクル4週間で4サイクル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50 mg/日から開始し、4週間かけて200 mg/日まで増量することで忍容性が改善する可能性がある。 ③ 標準治療に失敗した多発性骨髄腫において、200 mg/日で開始し、耐性及び毒性に応じて1週間毎に100 mgずつ最大400 mg/日まで増量する。
らい性結節性紅斑に対する 用法・用量（要約）	100 mg/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100 mgずつ最大400 mg/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）又は他の重篤な合併症（ぶどう膜炎など）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。 再発を予防するための維持投与量は治験で推奨用量が決定していな

	い。サリドマイド治療に伴うリスクを考慮すると、3-6ヵ月で2-4週毎に50 mgずつ減量し、漸減することを推奨する。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類、FDA）

日本の電子添文の「9.4　生殖能を有する者」「9.5　妊婦」「9.6　授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、オーストラリア分類、FDA（米国添付文書）とは異なる。

＜本邦における使用上の注意＞

9.4　生殖能を有する者

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週間前及び初回投与前（投与開始3日前から投与開始直前まで）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[30]。［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］

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］

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］

オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

X（2025年5月時点）

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.（2025年5月時点）

FDA（米国添付文書）（2025年3月時点）

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 the REMS Call Center 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 the REMS Call Center 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 ≥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.
Reference ID: 5147348 This label may not be the latest approved by FDA. For current labeling information, please visit https://www.fda.gov/drugsat
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)]*.

小児等に関する海外情報
日本の電子添文の「9.7　小児等」の項の記載は以下の通りであり、FDA（米国の添付文書）、カナダの添付文書、EUのSPC及びオーストラリアの添付文書とは異なる。

＜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（米国添付文書）(2025年3月時点)
8.4 Pediatric Use
Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 12 years have not

been established.

カナダの添付文書（2025年3月時点）

5. Pediatrics (< 19 years of age):

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 19 years of age have not been established. THALOMID® is not recommended for use in children under 19 years of age. For **ALL** sexually active Females of Child-Bearing Potential the use of two simultaneous, effective methods of contraception is mandatory (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations . Females of Child-Bearing Potential**).

EUのEPAR-Product information（2025年3月時点）

Children and adolescents

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

オーストラリアのProduct information（2025年3月時点）

4.4.19. Paediatric use

It is not recommended to use thalidomide in patients below 12 years of age as safety and efficacy have not been established. There is only limited evidence of efficacy and safety of thalidomide in children 12-17 years of age.

XIII. 備考

該当資料なし

THA-027
2025年5月改訂