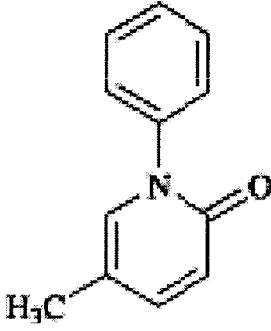


平成21年11月6日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	ピレスパ錠 200mg	構造式 
	一般名	ピルフェニドン	
製造販売業者名	塩野義製薬株式会社		
承認年月日 (販売開始年月日)	平成20年10月16日 (平成20年12月12日)		
効能又は効果	特発性肺線維症		
用法及び用量	通常、成人にはピルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回(1日600mg)食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ漸増し、1回600mg(1日1800mg)まで増量する。なお、症状により適宜増減する。		

調査実施機関名	社団医療法人盛岡繋温泉病院
	日本医科大学付属病院
	公立陶生病院
	独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
	大分大学医学部付属病院
査実施期間	平成20年12月12日～平成21年6月11日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、82名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。 それ以外の重篤な副作用として血小板減少(既知)が1例報告された。 その他の副作用として食欲不振等の消化器症状41件を含む58件の副作用が報告された。 このうち、光線過敏症を発症した症例は3例であった。 これらの副作用については、製造販売業者が自主的に全例調査を行っていたこともあり、全て把握されていたことを確認した。
製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中は、定期的な訪問又はメールにより、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、適切に活動した旨の報告があった。

*2009年6月改訂（第2版，指定医薬品の規制区分の廃止に伴う改訂）
2008年10月作成

日本標準商品分類番号
873999

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に表示（使用期間4年） 劇薬，処方せん医薬品^(注1)*

抗線維化剤

ピレスパ錠200mg[®]

ピルフェニドン錠

Pirespa[®]〔規制区分から「指定医薬品」を削除〕

	①
承認番号	22000AMX02373
薬価収載	2008年12月
販売開始	2008年12月
国際誕生	2008年10月

シオノギ製薬

【警告】

- 本剤の使用にあたっては，光遺伝毒性試験において染色体構造異常を示し，光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性のあることを患者に十分に説明し，理解したことを確認した上で投与を開始すること。〔「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項参照〕
- 本剤の使用は，特発性肺線維症の治療に精通している医師のもとで行うこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】


本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ピレスパ錠 200mg
成分・含量 (1錠中)	ピルフェニドン 200mg
添加物	乳糖水和物，カルメロースカルシウム，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，クエン酸トリエチル，酸化チタン，タルク，黄色三酸化鉄

2. 性状

販売名	ピレスパ錠 200mg
性状・剤形	淡黄色～淡黄褐色の楕円形のフィルムコーティング錠である。
外形	
大きさ	長径 約 12.2mm 短径 約 6.4mm 厚さ 約 4.5mm
重量	約 0.30g
識別コード	① 521 : 200

【効能・効果】

特発性肺線維症

【用法・用量】

通常，成人にはピルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回（1日600mg）食後に経口投与し，患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ漸増し，1回600mg（1日1800mg）まで増量する。なお，症状により適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤は初期用量として1回200mg（1日600mg）から開始し，2週間を目安に1回200mgずつ漸増し，1回600mg（1日1800mg）で維持することが望ましい。
- 胃腸障害等の発現時には必要に応じて減量又は休薬を検討すること。なお，症状が軽減した場合，1.に従い漸増し，維持用量を目安を1回400mg（1日1200mg）以上とすることが望ましい。
- 食後投与と比べ空腹時投与では，本剤の血漿中濃度が高値を示し，副作用があらわれるおそれがあるので，食後に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕
 - 腎機能障害のある患者〔使用経験が少ない。〕
 - 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 重要な基本的注意
 - 光線過敏症があらわれることがあり，また，光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性があるので，投与にあたっては，事前に患者に対し以下の点について十分に指導すること。
 - 外出時には長袖の衣服，帽子等の着用や日傘，日焼け止め効果の高いサンスクリーン（SPF50+，PA+++）の使用により，紫外線にあたることを避けるなど，光曝露に対する防護策を講じること。〔「その他の注意」の項参照〕
 - 発疹，そう痒等の皮膚の異常が認められた場合には，速やかに医師に連絡すること。
 - 眠気，めまい，ふらつき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。
 - AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 副作用

承認時における安全性評価対象例265例中，副作用は233例（87.9%）に認められた。主なものは，光線過敏症137例（51.7%），食欲不振61例（23.0%），胃不快感37例（14.0%），嘔気32例（12.1%）であった。

また，臨床検査値の異常変動は安全性評価対象例265例中120例（45.3%）に認められた。主なものは，γ-GTP上昇53例（20.0%）であった。

 - 重大な副作用

肝機能障害，黄疸（0.1～1%未満）：AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸があらわれ，肝不全に至ることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
 - その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には，必要に応じて，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満
皮膚	光線過敏症（51.7%），発疹	そう痒，紅斑，湿疹，扁平苔癬	
消化器	食欲不振（23.0%），胃不快感（14.0%），嘔気（12.1%），下痢，胸やけ	腹部膨満感，嘔吐，便秘，逆流性食道炎，口内炎，腹部不快感，腹痛，口唇炎	口唇びらん
循環器		動悸	
精神神経系	眠気，めまい，ふらつき（感）	頭痛，頭重	
肝臓	γ-GTP上昇（20.0%），AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，Al-P上昇，LDH上昇	ビリルビン上昇	
血液		白血球増加，好酸球増加，白血球減少	血小板減少

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

(1)

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満
その他	倦怠感	体重減少, 発熱, 味覚異常, 筋骨格痛, ほてり	

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[ラットにおいて、妊娠期間の延長及び出生率の低下、胎児への移行が認められている。また、ウサギでは、流産又は早産が認められている。なお、いずれの動物試験においても催奇形性は認められなかった^{1),2)}]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ラットにおいて、乳汁中への移行及び哺育中期以降に出生児の体重増加抑制が認められている^{2),3)}]

6. 小児等への投与

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

7. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

8. その他の注意

(1) チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた光染色体異常試験において、照射による染色体構造異常誘発性が認められており、光毒性(光線過敏症)が惹起される血漿中濃度と光遺伝毒性を生じる薬物濃度に乖離がないことから、光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性がある⁴⁾。

(2) モルモットを用いた皮膚光毒性試験において、皮膚光毒性を有することが認められた。なお、SPF50+, PA+++のサンスクリーンで光毒性の発現を予防できることが確認されている⁵⁾。

(3) マウス、ラットを用いた長期がん原性試験(104週)において、肝細胞腫瘍(マウス800mg/kg/日以上、ラット750mg/kg/日以上)及び子宮腫瘍(ラット1500mg/kg/日)の発生増加が認められたが、いずれもげっ歯類に特異的な機序によるものと考えられる⁶⁾。なお、遺伝毒性試験の結果は陰性であった⁷⁾。

(4) ラット、イヌを用いた心血管系試験において、血圧低下(ラット300mg/kg)、心拍数増加(ラット、イヌともに100mg/kg以上)が観察され、心電図では、房室ブロック(ラット100mg/kg以上)、連発性の心室性期外収縮(ラット300mg/kg)、QTc間隔への影響(イヌ100mg/kg以上)が認められた。なお、*in vitro*心臓電気生理学的試験では、心筋活動電位やhERG電流に対する影響は少ないことが確認されている⁸⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 空腹時単回投与

健康成人男性各6例に200mg、400mg及び600mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す。

Cmax, AUC はいずれも投与量にほぼ比例して増加した⁹⁾。

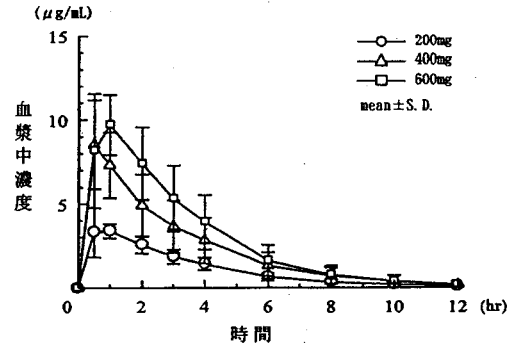


図1 空腹時単回経口投与時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
200	6	3.88±0.82	0.75±0.27	13.97±2.71	2.10±0.45
400	6	9.24±1.74	0.58±0.20	29.10±11.77	1.96±0.55
600	6	10.57±1.78	0.83±0.26	37.03±11.97	1.76±0.40

(測定法:HPLC) (mean±S. D.)

(2) 反復投与

健康成人男性12例に200mg、400mg及び600mgを漸増法でそれぞれ1日3回朝、昼、夕の毎食後6日間(投与第1日目及び6日目は朝と昼投与の1日2回)計18日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表2に示す。

各投与量における投与第1日目と6日目の血漿中濃度はほぼ同様の時間推移を示し、投与第1日目のCmax, AUC はいずれも投与量の増加に従い比例的に増大した⁹⁾。

表2 薬物動態パラメータ

1回投与量 (mg)	n	投与日 (通算)	Cmax ₀₋₄ ^{a)} (μg/mL)	Tmax ₀₋₄ ^{a)} (hr)	Cmax ₄₋₁₂ ^{b)} (μg/mL)	Tmax ₄₋₁₂ ^{b)} (hr)	AUC ₀₋₂₄ ^{c)} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
200	12	1	2.71±0.91	1.08±0.47	2.83±1.12	6.04±1.05	19.17±6.46	2.17±0.30
		6	3.06±1.28	1.08±0.82	2.70±0.51	6.29±0.96	22.03±5.47	2.25±0.29
400	12	1(7)	4.94±1.29	1.79±0.89	6.22±1.59	5.79±1.36	46.13±10.01	2.42±0.48
		6(12)	6.19±1.89	1.17±0.54	5.91±2.09	6.38±1.15	48.69±11.21	2.36±0.38
600	12	1(13)	8.20±1.29	1.25±0.45	9.21±1.97	6.33±1.15	77.22±15.44	2.53±0.42
		6(18)	8.19±1.54	1.71±0.54	10.00±1.70	6.13±1.00	82.31±16.50	2.55±0.45

a) 朝投与における値
b) 昼投与における値
c) 1日2回投与における値

(測定法:HPLC) (mean±S. D.)

2. 食事の影響

健康成人男性6例に400mgを食後及び空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図2・表3に示す。食事によりCmax, AUCは有意に低下し、Tmaxは有意に遅延した⁹⁾。

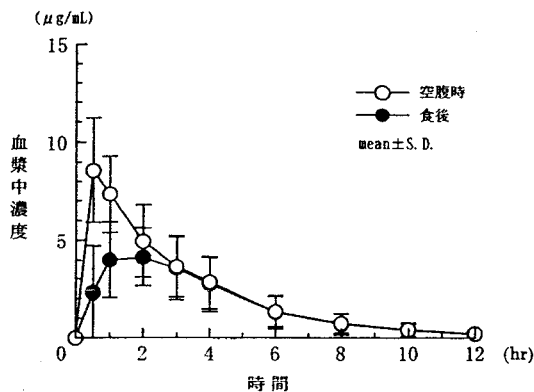


図2 食後及び空腹時単回経口投与時の血漿中濃度

表3 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)		n	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₄₈ (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
400	食後	6	4.88±1.72	1.83±0.75	22.13±10.63	1.77±0.55
	空腹時		9.24±1.74	0.58±0.20	29.10±11.77	1.96±0.55

(測定法: HPLC) (mean±S.D.)

3. 分布

(参考)

ラットに¹⁴C-ピルフェニドン 100mg/kg を単回経口投与したとき、血漿より高い放射能濃度を示す臓器・組織は、肝臓、腎臓、膵臓及び包皮腺であった。大部分の臓器・組織中放射能濃度は、投与後5~30分に最高濃度を示した後、半減期4~7時間で消失したが、包皮腺の半減期は他組織に比べ長く約15時間であった¹⁰⁾。

4. 代謝

ヒト肝マイクロソームにおいて複数のCYP分子種 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1) によって代謝される¹¹⁾。(in vitro)

代謝反応に複数のCYP分子種が関与するため、他剤によるCYP阻害の影響を受けにくいと推察される。

5. 排泄

健康成人男性各6例に200mg, 400mg及び600mgを空腹時単回経口投与したとき、いずれの投与量においても48時間までの尿中排泄率は未変化体1%未満、ピルフェニドン-5-カルボン酸体(主代謝物)約90%であった⁹⁾。

6. その他

血清蛋白結合率: 健康成人に600mgを空腹時単回経口投与したとき、限外ろ過法にて測定した血清蛋白結合率は、投与後1時間及び3時間後において、54~62%であった⁹⁾。

【臨床成績】

承認時におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験において、ピルフェニドン投与はプラセボに比べて肺活量の低下を抑制することが示された(表4)。なお、本試験の対象は、厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班第4次改訂の特発性間質性肺炎の臨床的診断基準に基づき特発性肺線維症と診断され、投与前に実施したトレッドミルを用いた6分間歩行試験時の労作時SpO₂最低値が85%以上かつ安静時SpO₂との差が5%以上である患者とした¹²⁾。

表4 肺活量の変化量の比較¹³⁾

群	有効性評価対象例数	調整平均(L)	標準誤差	プラセボ群との比較	
				調整平均の差(90%信頼区間)	両側p値
ピルフェニドン	1800mg/日	104	-0.09	0.07 (0.01, 0.13)	0.0416
	1200mg/日	54	-0.08	0.09 (0.02, 0.16)	0.0394
プラセボ	103	-0.16	0.02	-	-

注1: 投与前値を共変量とした共分散分析

【薬効薬理】

炎症性サイトカイン (TNF-α, IL-1, IL-6等) の産生抑制と抗炎症性サイトカイン (IL-10) の産生亢進を示し、Th2型への偏りの改善 (Th1・Th2バランスの修正) につながるIFN-γレベルの低下の抑制を示し、線維化形成に関する増殖因子 (TGF-β1, b-FGF, PDGF) の産生抑制を示すなどの各種サイトカイン及び増殖因子に対する産生調節作用を有する。また、線維芽細胞増殖抑制作用やコラーゲン産生抑制作用も有する。これらの複合的な作用に基づき抗線維化作用を示すと考えられる¹³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: ピルフェニドン (JAN)

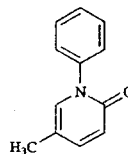
Pirfenidone

化学名: 5-Methyl-1-phenyl-1H-pyridin-2-one

分子式: C₁₂H₁₁N₁O

分子量: 185.22

化学構造式:



性状: 白色~微黄白色の結晶性の粉末である。

メタノール、エタノール (99.5) 又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けにくい。

融点: 108.2°C

【包装】

ピレスバ錠 200mg: 瓶 500錠

PTP100錠 (10錠×10)

【主要文献】

(文献請求番号)

- 1) 社内資料 (胎盤・胎児移行性) [200801753]
- 2) 社内資料 (生殖発生毒性試験) [200801754]
- 3) 社内資料 (乳汁移行性) [200801755]
- 4) 社内資料 (光遺伝毒性) [200801779]
- 5) 社内資料 (皮膚光感作性試験及び皮膚光毒性試験) [200801778]
- 6) 社内資料 (がん原性試験) [200801756]
- 7) 社内資料 (遺伝毒性試験) [200801757]
- 8) 社内資料 (安全性薬理試験, 心血管系) [200801758]
- 9) 社内資料 (臨床における薬物動態) [200801760]
- 10) 社内資料 (ラットにおける体内組織への移行性) [200801761]
- 11) 社内資料 (酸化的代謝に関与するCYP分子種の同定) [200801762]
- 12) 社内資料 (第Ⅲ相臨床試験) [200801759]
- 13) 社内資料 (抗線維化作用メカニズム) [200801766]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

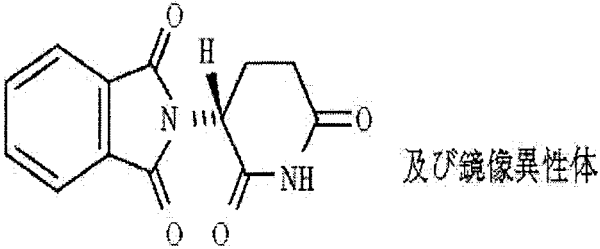
製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

平成21年11月6日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	サレドカプセル 100	構造式 
	一般名	サリドマイド	
製造販売業者名		藤本製薬株式会社	
承認年月日 (販売開始年月日)		平成20年10月16日 (平成21年2月6日)	
効能又は効果		再発又は難治療性の多発性骨髄腫	
用法及び用量		通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100mgを就寝前に経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1日400mgを超えないこと。	

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

抗多発性骨髄腫剤

日本標準商品分類番号
87429

サレド[®]カプセル100

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

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

貯法：室温保存、気密容器
「取扱い上の注意」の項参照
使用期限：外箱に表示


【警告】

1. 本剤はヒトにおいて催奇形性（サリドマイド胎芽病：無肢症、海豹肢症、奇肢症等の四肢奇形、心臓疾患、消化器系の閉塞等の内臓障害等）が確認されており、妊娠期間中の投与は重篤な胎児奇形又は流産・死産を起こす可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には決して投与しないこと。（「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
2. 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、安全管理手順¹⁾が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。（「禁忌」の項参照）
3. 妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認したうえで投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了8週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。（「重要な基本的注意(1)」の項参照）
本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。
4. 本剤は精液中へ移行することから、男性患者に投与する際は、投与開始から投与終了8週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わないこと。
5. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。
6. 深部静脈血栓症を引き起こすおそれがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

品名	サレドカプセル100	
成分・含量	1カプセル中サリドマイドを100 mg含有	
添加物	無水乳糖、結晶セルロース、ポビドン、ステアリン酸、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース カプセル本体には、ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、黄色5号を含有	
外観・性状	上部だいたい色不透明、下部白色不透明の2号硬カプセル（内容物は白色～淡黄色の粉末）	
識別コード	サリドマイド、サレド100	
外形等		長径：約18.0 mm 短径：約 6.3 mm

【効能・効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤による治療は少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【用法・用量】

通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100mgを就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日400mgを超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の投与は1日1回100mgより開始し、効果不十分な場合には4週間間隔で100mgずつ漸増すること。
- (2) 本剤を16週間を超えて投与した場合の有効性・安全性についてのデータは限られている。16週間を超えて本剤の投与を継続する場合には、投与を継続することのリスク・ベネフィットを考慮して、慎重に判断すること。
- (3) 本剤の用量を調整する場合には、国内臨床試験で使用された下記の減量・休業、中止基準を考慮すること。

投与量	休業・減量	中止
100 mg	休業：Grade 2の非血液毒性またはGrade 3の血液毒性が認められた場合	深部静脈血栓症、Grade 4の血液毒性またはGrade 3以上の非血液毒性
200 mg以上	減量：Grade 2の非血液毒性またはGrade 3の血液毒性が認められた場合、100 mg減量する。減量後1週間で症状の回復または軽快がみられない場合、さらに100 mg減量する。	

（Gradeは、有害事象共通用語規準v3.0日本語JCOG/JSCO版に準じ、血液毒性、非血液毒性は、本剤との因果関係が否定できない有害事象を示す。）

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤には催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）があるので、妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、少なくとも投与開始予定の4週間前、2週間前及び投与直前に妊娠検査を実施し、検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。また、妊娠していないことを定期的に確認するために、少なくとも妊娠検査を2週間に1回実施すること。
- (2) 本剤の安全管理を確実に実施するため、1回の最大処方量は14日分を基本とすること。
- (3) 本剤投与開始から投与終了8週間後までは、精子・精液の提供をさせないこと。
- (4) 本剤の抗血管新生作用が創傷の治癒を阻害する可能性があることから、外科手術等を実施した場合、適切な期間本剤の投与を中止すること。
- (5) 傾眠、眠気、めまい、徐脈、起立性低血圧が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状措置方法	機序危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 バルビツール酸塩等 フェノチアジン系薬剤 クロロプロマジン等 モルヒネ誘導体 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 抗不安剤 催眠剤 アルコール 抗うつ薬 交感神経遮断薬 レセルピン等 ヒスタミンH ₁ 受容体遮断薬 バクロフェン	他の薬物の鎮静作用を増強する。	相互に作用を増強するおそれがある。
ザルシタピン ビンクリスチン ジダノシン	末梢神経障害のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。
ドキシソルピシン デキサメタゾン 経口避妊薬	血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。
デキサメタゾン リン酸デキサメタゾンナトリウム	海外において、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
ゾレドロン酸水和物	海外において腎機能不全が発現したとの報告がある。	相互に作用を増強する。

4. 副作用

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

(1) 重大な副作用

- 1) 催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）（頻度不明）本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
- 2) 深部静脈血栓症（頻度不明）深部静脈血栓症が発現又は増悪することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 末梢神経障害（頻度不明）不可逆性の末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、手足のしびれ、うずき、痛み、灼熱感等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 骨髄機能抑制（頻度不明）好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少等があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 消化管穿孔（5%未満）致死的な消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 虚血性心疾患（5%未満）虚血性心疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 嗜眠状態、傾眠、鎮静（頻度不明）嗜眠状態、傾眠、鎮静があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) 痙攣（頻度不明）間代性痙攣、緊張性痙攣等の発作があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 起立性低血圧（頻度不明）起立性低血圧があらわれることがあるので、めまい等の症状が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) 心障害（頻度不明）不整脈、徐脈等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) 甲状腺機能低下症（頻度不明）甲状腺機能低下症があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満
皮膚	発疹、皮膚掻痒感	
筋・骨格	関節痛	骨痛、肩痛、頸部痛、背部違和感
精神神経系	眠気、不安、しびれ、ふるえ、頭重、頭痛、ふらつき、神経痛	不眠、こむら返り、運動障害、嘔声
眼	眼のかすみ	
消化器	便秘、口内乾燥、嘔気、腹部膨満感、胸やけ、腹痛、食欲不振、下痢	残便感、胃重感、心窩部不快感、胃痛、軟便、消化不良、歯肉出血、嘔吐

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[本剤にはヒトで催奇形性(サリドマイド胎芽病:「警告」の項参照)が認められている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。なお、投与終了8週間後までは授乳を避けること。

[乳汁中への移行が報告されている。]²⁾

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

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

9. 適用上の注意

服用時にはカプセルは開けずに服用するよう患者を指導すること。また、やむを得ず本剤を脱カプセル調剤する場合には、医療関係者の曝露を防止するために安全キャビネット内で調製を行うこと。

[薬物動態]

1. 血中濃度³⁾

日本人多発性骨髄腫患者に100mgのサリドマイドを1日1回単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ (n=13)

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

平均値 ± 標準偏差

2. 分布^{2, 4-8)}

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

3. 血漿蛋白結合⁹⁾

In vitroにおける(+)-(R)-サリドマイド及び(-)-(S)-サリドマイドのヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ55%及び66%であったと報告されている。

4. 血球移行⁹⁾

In vitroにおける(+)-(R)-サリドマイド及び(-)-(S)-サリドマイドの血液/血漿中濃度比は、それぞれ0.86及び0.95であり、血球分配比は、それぞれ0.58及び0.87であったと報告されている。

5. 代謝¹⁰⁻¹⁵⁾

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

6. 排泄^{6, 7, 16)}

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

7. 食事の影響

本剤の薬物動態に関する食事の影響は不明である。

[臨床成績]³⁾

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

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

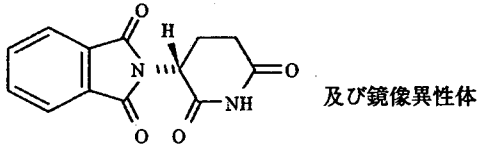
[薬効薬理]

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

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

〔有効成分に関する理化学的知見〕

構造式：



一般名：サリドマイド (Thalidomide)

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

分子式：C₁₃H₁₀N₂O₄

分子量：258.23

融点：274～278℃

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

〔取扱い上の注意〕

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

〔承認条件〕

1. 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「サリドマイド製剤安全管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
2. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
3. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施し、定期的に、その結果を公表すること。また、製造販売後の一定期間経過後に、それまでに得られた情報や医学・生物統計学の専門家の意見を踏まえ、適切な臨床試験を実施するなど、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〔包装〕

(PTP) 7カプセル×4

〔主要文献〕

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

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

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

藤本製薬株式会社 サレドDI室

〒580-0004 大阪府松原市西野々2丁目2番10号

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



藤本製薬株式会社

大阪府松原市西大塚1丁目3番40号

(Lf-15)