福県医発第１７４０号（総）
平成１６年１２月２４日

各　医　師　会　長　殿

福岡県医師会
会長　竹　嶋　康　弘

「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適用使用ガイドライン」
の送付について

標記の件につきまして、日本医師会を通じ厚生労働省より周知方依頼がありました。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了知いただき、サリドマイドの安全な使用について、会員への周知方よろしくお願い申し上げます。

小郡三井医師会より　　**担当理事　永田正**

（地Ｉ176）

平成１６年１２月１７日

都道府県医師会

担　当　理　事　殿

日本医師会常任理事

田　島　知　行

「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」
の送付について

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、薬事法上未承認であるサリドマイドにつきましては、平成１５年１０月３日付(日医発第547号(地Ｉ152))の文書をもって、その保管管理面を含めた安全な使用の推進等について貴会宛ご連絡申し上げております。

今般、厚生労働省では、サリドマイドの安全な使用のための標準的ガイドラインの整備を社団法人日本臨床血液学会に依頼し、同学会が別添の通り「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」を取りまとめましたので、お送り申し上げます。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了知賜りますとともに、貴会管下郡市区医師会への周知方につき、ご高配のほどよろしくお願い申し上げます。

なお、本ガイドラインは、厚生労働省並びに日本臨床血液学会のホームページにも掲載されていることを申し添えます。

薬食安発第 1210003 号
平成１６年１２月１０日

（社）日本医師会　会長　　殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」について

サリドマイドは、薬事法上の承認が整理されているため、海外から医師の個人輸入により臨床使用されています。

このような状況の下、平成１５年薬食安発第 09019001 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「サリドマイドの使用実態及び安全使用に関する調査研究報告について」により、平成１４年度厚生労働科学研究費補助金事業においてとりまとめられた「未承認薬の個人輸入による使用実態及び適正使用のあり方に関する調査研究」報告書を送付し、貴会会員に対して、保管管理面を含めた安全な使用の推進等について、御配慮をお願いしたところです。

今般、同報告書の「サリドマイドの適正使用のための環境（体制）について」における安全な使用のための標準的ガイドラインの整備に関し、別添のとおり、当課の依頼により、社団法人日本臨床血液学会が「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」をとりまとめたので、貴会会員に対し周知方よろしくお願いします。

このガイドラインは、多発性骨髄腫の治療を目的として医師が個人輸入する、薬事法上無承認無許可医薬品であるサリドマイドの適正使用ガイドラインですが、多発性骨髄腫の治療以外の目的でサリドマイドを使用する場合においても、医療機関内及び家庭内の薬剤管理、患者等への説明等については、このガイドラインを準用することが望まれます。

なお、多発性骨髄腫の治療等については、最新の医学の進捗等を反映した合理的根拠に基づくものであれば、必ずしもこのガイドラインを固守するよう求めるものではないことを念のため申し添えます。

【参　考】

平成１６年１２月１０日

（照会先）
医薬食品局安全対策課
渡邊・猿田（内 2748）

「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」について

１．経緯

平成１５年９月にとりまとめられた、平成１４年度厚生労働科学研究報告書「未承認薬の個人輸入による使用実態及び適正使用のあり方に関する調査研究（主任研究者：清水直容）」の提言等を踏まえ、日本臨床血液学会に対し、多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドラインの作成を依頼した。

今般、ガイドラインが完成したことから、厚生労働省において公表する。

２．ガイドラインについて

○名称：「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」
○学会：日本臨床血液学会
○作成委員：委員長：池田康夫（慶應義塾大学医学部教授）
　　委員：上田龍三（名古屋市立大学教授）ほか９名。
○概要：（（参考）を参照のこと）

３．厚生労働省の今後の予定

○１２月１０日、都道府県、関係学会・団体等に対して周知のための通知を発出。
○１２月１０日、厚生労働省ホームページに掲載。

４．日本臨床血液学会の今後の予定

○１２月１０日、学会ホームページに掲載。
○学会会員へ周知。
○学会総会等において、シンポジウム等を開催することを計画している。

（参　考）

「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の概要

１．使用施設・使用医師の限定

・再発性・難治性多発性骨髄腫に対するサリドマイド治療は、原則として、日本血液学会が認定する日本血液学会研修施設（５２９施設（平成１６年７月現在））において、ガイドラインを熟知する日本血液学会認定血液専門医（１，９３５名（平成１６年７月現在））の指導の下に実施する

２．医療機関における管理の徹底

・日本血液学会認定血液専門医が、サリドマイド責任医師として、医療機関内のサリドマイド治療の管理を担当する

・医療機関の薬局に、サリドマイド責任薬剤師を置き、医療機関内のサリドマイドの薬剤管理を担当する

３．患者における医薬品管理の徹底

・インフォームドコンセントの徹底

・患者の家族内に薬剤管理責任者を選任し、患者の服用するサリドマイドを管理する

・サリドマイドが不要になった時には、サリドマイド責任薬剤師に残薬を返納する

４．安全対策情報の管理

・サリドマイドを使用する担当医師又は責任医師は、１～３の情報を登録票に記入し、日本臨床血液学会事務局へ送付する

５．その他

・適正使用ガイドラインにおいては、サリドマイドが適用となる患者、推奨されるサリドマイドの用量、サリドマイドの副作用、インフォームドコンセントに関する事項、同意書の書式等に関する詳細を記述した

・ガイドラインは運用状況を勘案し、一定期間後に所要の見直しを行う予定となっている

多発性骨髄腫に対する
サリドマイドの適正使用ガイドライン

（平成 15・16 年度厚生労働省関係学会医薬品等適正使用推進事業）

日本臨床血液学会　医薬品等適正使用評価委員会

サリドマイド被害者からのメッセージ

私たちは薬害により障害を持って生まれ、今も日々の生活に様々な不自由を感じながら生きています。この薬がなければ、私たちは被害を受けることはありませんでした。そのような恐ろしい薬を二度と使ってほしくありません。

しかし、サリドマイドにより救われる人がいるなら、誤りなく使用されることを念じます。薬そのものが悪い訳ではなく、過去の出来事を知らず、充分な知識がないまま使用する側に責任があると思います。繰り返される薬害事件で製薬企業や役人が頭だけ下げる光景はもう見たくありません。同じ過ちを繰り返さないために、ひとりでも多くの人に関心を持ってもらいたい。義務教育で教え、すべての人が「自分の身にも起こり得る出来事」として認識してほしいと思います。

サリドマイドを使うのであれば、厳しいルールの下での使用に限定すべきです。医療機関・医師・薬剤師そしてサリドマイドを必要とする患者・家族のみなさんなど、この薬に関わるすべての人は正しい判断をしてください。ルールが守られないならば、全面禁止でない限り再発防止はできないと思います。こんな悲劇は自分達だけでたくさんです。

私たちはサリドマイドによる新たな被害が発生しないことを願い、引き続きサリドマイドの適正使用について見守っていきたいと考えています。

（財）いしずえ　サリドマイド福祉センターより

【医薬品等適正使用評価委員会 委員一覧】

委 員 長　池田　康夫（慶應義塾大学医学部内科　教授）
委　　員　上田　龍三（名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子内科学　教授）
　　岡本真一郎（慶應義塾大学医学部内科　助教授）
　　尾崎　修治（徳島大学医学部・歯学部附属病院輸血部　講師）
　　押味　和夫（順天堂大学血液内科学教室　教授）
　　島崎　千尋（京都府立医科大学大学院医学研究科血液病態制御学　講師）
　　畑　　裕之（熊本大学医学部附属病院血液内科　講師）
　　服部　　豊（慶應義塾大学医学部内科　助手）
　　三輪　哲義（国立国際医療センター血液内科　医長）
　　村上　博和（群馬大学医学部保健学科　教授）
　　中西　弘和（京都桂病院　薬剤科長）
協 力 者　大場　　隆（熊本大学医学部附属病院産科・不妊科　講師）

（平成１６年１２月１０日）

目　次

A 総論

Ⅰ．背景（ガイドライン作成の経緯）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

Ⅱ．目的 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

Ⅲ．対象患者 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

Ⅳ．実施施設と体制 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

Ⅴ．実施手順 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

B 各論

Ⅰ．サリドマイドの薬害事件とその後の変遷 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5

Ⅱ．多発性骨髄腫におけるサリドマイド療法の適応 ・・・・・・・・・・・・・・・・ 8

Ⅲ．サリドマイドの副作用とその対応 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16

Ⅳ．サリドマイドの品質管理と薬剤管理 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25

Ⅴ．患者と家族への説明文書と同意書 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31

Ⅵ．登録票 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 42

Ａ 総論

Ⅰ．背景（ガイドライン作成の経緯）

サリドマイドは 1950 年代後半に催眠鎮静薬としてドイツで開発された薬剤であり、わが国においても不眠症、手術前の鎮静などに対して広く使用され、また、サリドマイドを含む胃腸薬も発売された。しかし、サリドマイドを妊娠中に服用した場合、四肢奇形などの重度の先天異常や胎児の死亡を引き起こすことが明らかとなり、ヨーロッパでは直ちに薬剤の販売停止と回収が実施された。ところが、わが国においてはその販売停止と回収が遅れ、およそ 1,000 名ものサリドマイド被害者（うち認定被害者 309 名）を生む結果となり、社会的にも大規模な薬害事件に発展した。

このように、サリドマイドは医薬品としての製造承認が消失したにもかかわらず、その後も薬効の研究は続けられ、TNF-α の産生抑制や血管新生抑制などの作用を有することが明らかにされた。この結果に基づき、1998 年に米国 FDA はハンセン病に伴う結節性紅斑を適応症として厳重な管理システム（System for Thalidomide Education and Prescribing Safety : S.T.E.P.S（http://www.celgene.com/steps/index.htm））の下にサリドマイドの使用を承認した。一方、多くの種類の悪性腫瘍を対象とした臨床試験が行われた結果、特に多発性骨髄腫に対する有効性が 1999 年頃より明らかにされ、今も世界中で臨床試験としての投与が続けられている。現在では、サリドマイドは予後不良な多発性骨髄腫の治療薬として重要な位置づけにあり、患者からもその使用が切望されている。

わが国でも、既に多くの施設において医師の個人責任の下薬監証明によるサリドマイドの個人輸入が行われており、主に多発性骨髄腫患者に対する投与が開始されている。最近の使用量は急増しており、2002 年の輸入量は 44 万錠、2003 年の輸入量は 53 万錠に上っている（厚生労働省医薬食品局集計）。ところが、各医療機関におけるサリドマイドの使用と管理については必ずしも適正に行われているとは言えず、服用患者のみならず社会的にも新たな薬害が発生する危険性を否定できない現状にある。

そこで、日本臨床血液学会では、日本血液学会と協力して、サリドマイドによる薬害を二度と繰り返さないようサリドマイドの使用と管理について厳重に監視するとともに、サリドマイドを必要とする患者に対し適正に使用されることを目的とし、日本臨床血液学会内に医薬品等適正使用評価委員会を設置し、わが国における医師向けの適正使用の指針として本ガイドラインを制定した。

Ⅱ．目的

本ガイドラインは、医師、薬剤師などの医療従事者及び患者と家族に対し、副作用を含めたサリドマイドについての情報提供を行うとともに、サリドマイド使用による薬害を防止することを目的とする。さらに、その使用基準や副作用対策などの以下の項目を各論において記述し、適正なサリドマイド治療を行うための方策とする。

（１）サリドマイドの薬害事件とその後の変遷
（２）多発性骨髄腫におけるサリドマイド療法の適応
（３）サリドマイドの副作用とその対応
（４）サリドマイドの品質管理と薬剤管理
（５）患者と家族への説明文書と同意書
（６）登録票

Ⅲ．対象患者

本ガイドラインにおいては、現時点では再発性・難治性の多発性骨髄腫患者に限りサリドマイド治療の対象とするが、患者選択にあたっては本ガイドラインの内容を参考とし、治療の有益性と危険性とについて十分に考慮した上で決定すること。また、最新の知見に基づき、サリドマイド治療の対象について引き続き検討する必要がある。

なお、本ガイドラインに示された多発性骨髄腫以外の患者に対するサリドマイドの使用については、特別な臨床研究として見なされることから、サリドマイドを使用する担当医師又は医療機関が任命する責任医師は、個別に、所属する医療機関の倫理委員会などの承認を得た上で、本ガイドラインを準用するものとする。

さらに、これまでの薬害の重篤性に鑑み、妊娠中の女性患者は対象外とし、絶対にサリドマイドを服用させてはならない。また、子宮摘出を受けていない女性患者及び閉経後２年以上経過していない女性患者については妊娠する可能性があることから、避妊の必要性についての厳重な患者教育を行った上で、避妊の予防策を講ずることを条件とする。また、男性患者についても、サリドマイドが精液中に含まれる可能性があることから、避妊についての十分な患者教育を行うこととする。特に妊娠可能な女性患者及び男性患者の配偶者又はパートナーが妊娠可能な場合には、サリドマイド治療開始４週間前から治療終了後４週間後までの間、避妊しなければならないことを説明し、同意を得ること。

Ⅳ．実施施設と体制

サリドマイド治療は、日本血液学会が認定する日本血液学会研修施設（529 施設（平成１６年７月現在）（http://www.jshem.or.jp/kenshu.htm））において、日本血液学会認定血液専門医（1,935 名（平成１６年７月現在）（http://www.jshem.or.jp/senmonimei.html））の指導の下に実施する（なお、これまで、日本血液学会研修施設でない医療機関において、日本血液学会認定血液専門医でない医師がサリドマイド治療を行っている場合には、最寄りの日本血液学会研修施設との連携を図り、速やかに本ガイドラインに準拠するように対応されたい）。

各医療機関においては責任体制を明確にする目的で、サリドマイド治療における責任医師及び責任薬剤師を任命し、薬剤の使用と管理についての実施計画書を作成した上で各医療機関の倫理委員会などにおいて承認を受ける。

なお、責任医師は、日本血液学会認定血液専門医とし、また、責任医師は、サリドマイドを使用する担当医師を兼ねることができる。

サリドマイド治療を開始するにあたり、責任医師又は個人輸入を行った担当医師は、医療機関と患者に関する情報を登録票に記入し、日本臨床血液学会事務局へ送付する。

処方された薬剤については社会的にも大きな危険性が伴うことから、近親者を含め家族内に薬剤管理責任者を選定し、家族内における患者以外の者の誤用防止や不要になった薬剤の返納についての指導を行い、院外における薬剤の管理についても徹底を図る（なお、近親者を含め家族内に薬剤管理責任者として適切な者がいない場合には、責任医師又は担当医師の許可を得た上で、家族以外の者（訪問看護師など）を薬剤管理責任者に選定することができる）。

Ⅴ．実施手順（図１）

（１）サリドマイドを使用する担当医師又は責任医師は、各医療機関の倫理委員会などにおいて、以下の事項について承認を受ける。

① サリドマイドの使用の目的と対象患者や使用の基準及びその妥当性
② 責任医師と責任薬剤師
③ 輸入するサリドマイドの製品名とその品質
④ 院内での保管・管理の体制及び取り扱い注意に関する薬袋の表示事項
⑤ 患者と家族に対するサリドマイドについての説明文書の内容と同意取得の確認
⑥ 女性患者についての妊娠可能性の判定と避妊指導や妊娠していないことの確認、及び男性患者についての避妊指導とパートナーが妊娠していないことの確認の徹底
⑦ 患者の服薬指導と誤用防止法、及び残薬の回収方法と廃棄方法
⑧ 家族内の薬剤管理責任者の選定

（2）サリドマイドは、使用する担当医師が薬監証明による個人輸入により入手し、入手したサリドマイドは個人輸入を行った担当医師及び責任医師の監督下で薬剤部門において責任薬剤師が保管する。

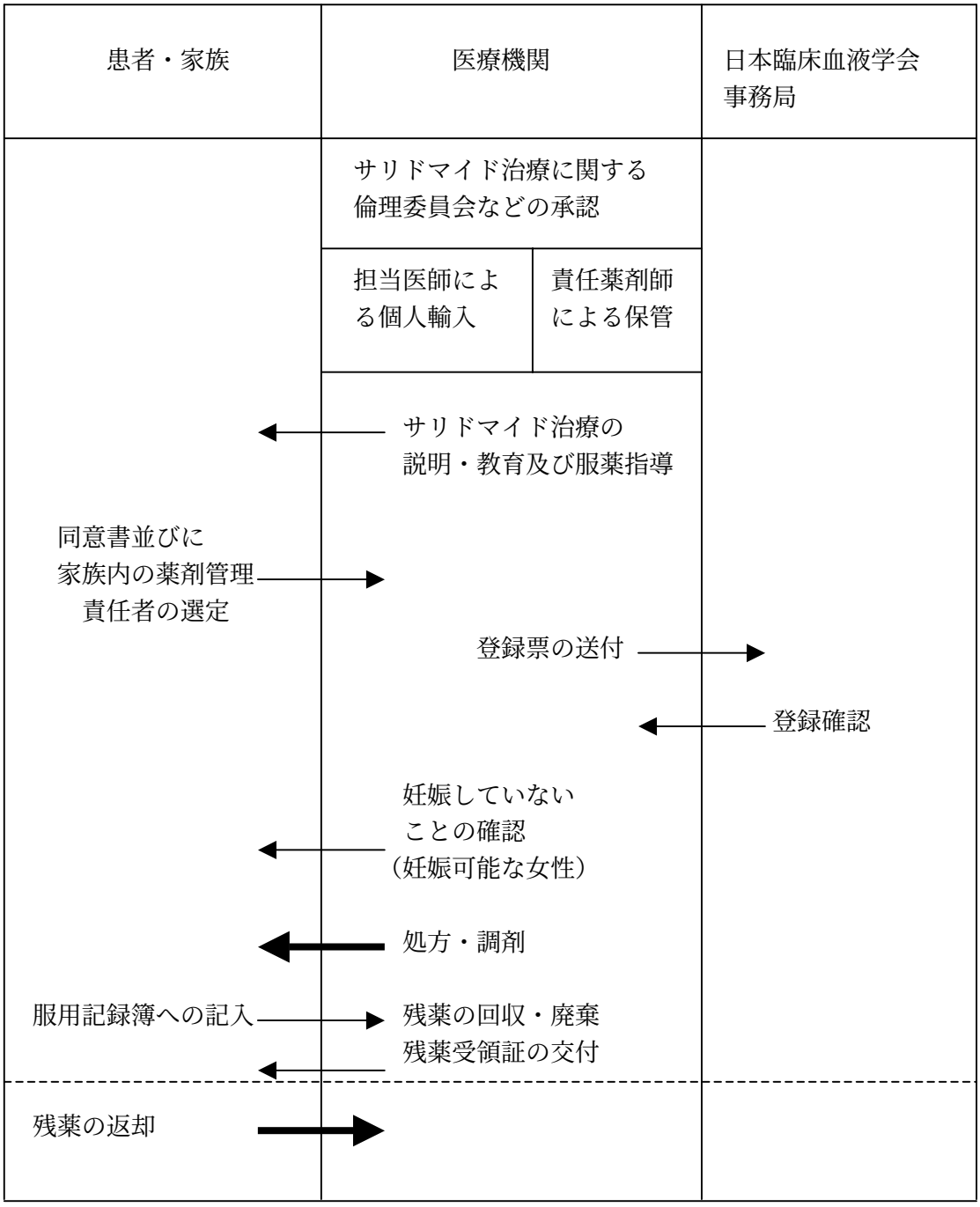
（3）サリドマイドを使用する担当医師は、対象患者におけるサリドマイド治療の適格性を判断した後、サリドマイド治療について説明文書を用いた情報提供を行い、使用についての同意書を取得する。同時に、家族内に薬剤管理責任者を選定し、薬剤管理責任者、患者及び配偶者若しくはパートナーに対してサリドマイド教育と服薬指導を行う。なお，妊娠可能な女性患者については、サリドマイド治療前に妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認する。

（4）サリドマイド治療を開始するにあたり、サリドマイドを使用する担当医師又は責任医師は、医療機関と患者に関する情報を登録票に記入し、日本臨床血液学会事務局へ送付する。

（5）サリドマイドを使用する担当医師又は責任医師は、サリドマイドを担当医師が処方した際には服用状況を把握する目的のために患者ごとの服用記録簿を作成し、診療時に服用状況を確認する。なお、サリドマイド治療の中止などに伴い、患者が服用する必要のない残薬については、担当医師又は責任医師が、患者及び薬剤管理責任者に連絡した上で、速やかに回収する。同時に、患者又は薬剤管理責任者に対し、残薬受領証を交付する。

（6）責任医師は、サリドマイドの副作用や有効性についての調査を行う場合に備え、患者の診療録や臨床検査値などのデータを保管する。なお、重篤な副作用を認めた場合には、サリドマイドを使用した担当医師又は責任医師は、日本臨床血液学会事務局まで速やかに連絡する。

図１　サリドマイド治療の実施手順



Ｂ 各論

Ⅰ．サリドマイドの薬害事件とその後の変遷

1. サリドマイドの薬害事件としての歴史

－催奇性の確認と薬剤回収、和解成立までの過程に関して－

・1953 年、スイスのチバ製薬によりサリドマイドが製造されたが、薬効は不明であった。
・1957 年、グルネンタール社のミュクターが、サリドマイドの薬効が、初期に想定された抗てんかん薬としての薬効より新規精神安定剤として薬効が有意であると発表した。
・1957 年 10 月、睡眠剤、精神安定剤として「コンテルガン（Contergan）」の商品名で グルネンタール社からサリドマイドが発売された。
・1953 年のチバ製薬の発表から 1957 年のグルネンタール社の発表の間、大日本製薬がサリドマイドの異なった合成法を開発し、合成を開始した。
当時の背景には、日本では物質が特許の対象にならず、製法が特許の対象となることが影響している。
・大日本製薬は、1956 年 11 月に特許出願、翌年 3 月頃からサリドマイドの臨床試験を開始した。製造許可申請を 1957 年 8 月に厚生省に提出、9 月に申請が認められた。1958 年（昭和 33 年）1 月に、「イソミン」の名でサリドマイドが発売された。
1960 年 8 月、サリドマイドを含む胃腸薬「プロバン M」が、同社から発売された。
・その後、多くの製薬会社が大日本製薬の後を追い、日本では、サリドマイドを含む薬剤は、約 15 社が許可され、そのうち、9 社の製品が実際に売り出された。
実際には、市場の 95%は、大日本製薬のイソミンとプロバン M が占めていた。
・イソミンは、不眠症、手術前及び緊張不安状態の鎮静に効能があり、妊婦、小児にも安全無害であると、マスメディアを通じ宣伝された。
・プロバン M は、胃酸過多、胃炎、消化性潰瘍治療薬として市販された。
・1959 年、サリドマイド服用の妊婦からの 12 名の被害者が後に確認された。
・1960 年 9 月、ウイリアム・メレル社により米国 FDA にサリドマイド発売申請がなされたが、FDA の担当官が安全性に関する動物実験データが不十分とのコメントを発信し、 申請は保留となった。
・1960 年、ドイツで重症の四肢奇形の報告がされ始める。
・1960 年、サリドマイド服用の妊婦からの 25 名の被害者が後に確認された。
・1961 年（昭和 36 年）11 月 20 日に、ハンブルグ大学小児科医レンツ（Widukind Lenz）がサリドマイドを服用した妊婦から高率に被害者が誕生することを報告し、サリドマイドの催奇形性に関する警告を発信した。
この後 12 月 25 日からヨーロッパでのサリドマイドの回収が行われた。
・1961 年、サリドマイド服用の妊婦からの 58 名の被害者が後に確認された。1959 年～1961 年の間に小計 95 名の国内発症に至ったことが後に確認された。
・1962 年 5 月 25 日に、厚生省は各都道府県の製薬課長宛に「サリドマイド製剤について」という通達を発出した。国内ではまだ、患者についての報告が一件もなく、サリドマイドの催奇形性に科学的根拠はない、と述べていた。
・1962 年、北大小児科の梶井正講師が、医学雑誌「ランセット」の 7 月号に、妊娠中にサリドマイドを服用した 7 名の妊婦から被害者が生まれたことを発表した。

・1962 年 8 月、梶井正講師が北海道小児科地方会で同じ内容を報告している。講演の内容を伝える記事が、同日の読売新聞朝刊に載った。これが、わが国の新聞にサリドマイドについてのニュースが載った最初のものと言われている。その後、各社が関連記事を載せるようになり、読売新聞の報道から 3 週間たった 9 月に、大日本製薬は回収を開始した。
・1962 年、サリドマイド服用の妊婦から 162 名の被害者の国内発症が後に確認された。
・1963 年半ばに、わが国ではサリドマイドの回収が本格化した。
・1963 年、サリドマイド服用の妊婦からの 47 名の被害者が後に確認された。
・1963 年 6 月、患者からの損害賠償訴訟が提訴された。
・1964 年、サリドマイド服用の妊婦からの 4 名の被害者が後に確認された。
・1965 年 11 月、63 家族が 8 裁判所に提訴、東京地裁で統一審理がなされた。
・1969 年、サリドマイド服用の妊婦からの 1 名の被害者が後に確認された。この年がサリドマイドによる被害者の最終年とされている。
1959 年～1969 年までの間に総計 309 名の被害者が確認されている。
・1974 年全国サリドマイド訴訟統一原告団と国（厚生省）及び大日本製薬との間で和解が成立し、裁判が終了した。同年、サリドマイド被害者の福祉のため、財団法人「いしずえ」が設立された。

2. サリドマイドによる被害者数

・1988 年のレンツらの報告によると、全世界でおよそ 3,900 名と報告され、死産を含めるとおよそ 5,800 名と推定されている。
・日本では死産を含めおよそ 1,000 名と推定され、309 名が被害者として認定されている。
・ブラジルでは、近年、新たな被害者の発生が報告されている。

3. サリドマイドの他疾患での承認
－ハンセン病皮膚病変での承認、多発性骨髄腫での有効性の確認－

・1994 年、米国 FDA の Thalidomide Working Group が結成され、他領域での有効性の検討を開始した。
・1998 年 7 月 16 日、ハンセン病に伴う皮膚症状の治療薬として FDA が承認。
ただし、使用にあたっては厳しい制限を設けた。
・S.T.E.P.S＝System for Thalidomide Education and Prescribing Safety では治療担当者の登録、薬理作用、副作用、過去の薬害の把握、患者に対する十分な情報提供が義務付けられた。
・この後もサリドマイドは、血管新生抑制作用、サイトカイン調整作用、幾つかの細胞でのアポトーシス誘導作用など新たな薬理作用が報告され、GVHD、多発性骨髄腫を含む幾つかの悪性新生物、膠原病、自己免疫疾患などで有効性が報告されるに至った。
・これらのうち多発性骨髄腫に関しては、従来の多剤併用療法不応例、造血幹細胞移植後増悪症例などにおいても、単剤で約 30%前後、ステロイド剤との併用で約 50%前後、その他の薬剤の併用時には、50%を超える奏効率が報告されるに至っている。2004 年 5 月時点では、サリドマイドは多発性骨髄腫に対する有効性に関する多くのエビデンスが蓄積された薬剤の一つに位置づけられるに至っている。

4. サリドマイドの使用実態と多発性骨髄腫での使用指針

日本では、サリドマイドは、製薬会社が製造を中止し、医薬品の承認を整理した薬剤に至ったにもかかわらず、これらの新たに確認された有効性から、医師個人の責任で薬監証明取得後に個人輸入し、患者への投与がなされている。

幾つかの医療機関では、倫理委員会などの承認を前提に、S.T.E.P.S に準じた厳しい制限事項を設けた上での、投与が開始されるに至っている。しかし、このような厳密な投与が必ずしも、全国規模で行われているわけではなかった。

2003 年 9 月に、厚生労働省厚生労働科学研究費補助金事業として実施された、「未承認薬の個人輸入による使用実態及び適正使用のあり方に関する調査研究」の「サリドマイドにかかる安全確保措置について」の報告書によると、わが国において、サリドマイドが厳密な管理の下に使用されていない場合が多いことが明らかとなった。

2002 年の輸入量は 44 万錠、2003 年の輸入量は 53 万錠に上っており（厚生労働省医薬食品局集計)、更に増加し続ける可能性が高いとされる個人輸入の実態を考慮すると、投与対象疾患のかなりの部分を占める多発性骨髄腫に対するサリドマイド使用に関し、適正かつ厳密な使用指針の作成が急務と考えられた。

Ⅱ．多発性骨髄腫におけるサリドマイド療法の適応

サリドマイドは[1)]、その血管新生抑制作用が期待され骨髄腫の治療に用いられるようになった。しかし、現在その抗腫瘍効果は血管新生抑制のみではないことが明らかとなってきた。第１には、サリドマイドが直接骨髄腫細胞及び骨髄支持細胞（ストローマ細胞）に作用し、増殖抑制、細胞死をもたらす機序、第２には、骨髄腫細胞のストローマ細胞への接着を阻害し、その結果骨髄腫細胞の増殖及び生存の抑制をもたらす機序、第３には骨髄腫細胞の増殖に必要なストローマ細胞及び骨髄腫細胞よりのサイトカイン分泌抑制機序、第４にはストローマ細胞及び骨髄腫細胞よりのvascular endothelial growth factor (VEGF)やbasic fibroblast growth factor (bFGF)分泌を抑制し、骨髄の血管新生を抑制する機序、第５には、免疫調節作用が知られている[2)]。

多発性骨髄腫に対するサリドマイド療法は、Singhalら[3)]が難治性骨髄腫に対する有用性を報告して以来、デキサメタゾンや化学療法との併用も含め種々の検討が行われてきた。しかし、その有効性は前向き無作為化比較試験で明らかにされたエビデンスレベルの高いものではなく、また長期の成績についても不明な点が少なくない。そこで、本項ではこれまでの報告を概説し、未治療例、維持療法例、難治例に対するサリドマイド療法について現時点の指針を紹介する。

１．未治療例におけるサリドマイド療法

有用性は明らかでない。

未治療例におけるサリドマイドの使用に関しては、単剤、デキサメタゾンとの併用、化学療法との併用が試みられている[4)]。

サリドマイド単剤の効果はくすぶり型骨髄腫（smoldering myeloma）、indolent myelomaあるいは無症候性骨髄腫など初期の骨髄腫を対象に検討されている[5)]。初期投与量は100 － 200mg、最大投与量は600 － 800mgで、50%以上のM蛋白の減少をみた部分寛解 (partial response)は35%前後である。メイヨクリニックの報告では2年無進行生存率は63%と良好である。しかし、このような初期の骨髄腫に対するサリドマイド療法は、QOLの改善や生存期間の延長などその有用性が明らかにされるまでは実施すべきではない。

サリドマイドとデキサメタゾンの併用（TD療法）は症候性骨髄腫を対象に検討されている[6)、7)、8)]。デキサメタゾンの投与量は40mgあるいは20mg/m^{2}と大量が間欠的に投与されている。奏効率は64 － 72%と高く、10 － 20%の完全寛解(complete response)が得られている。いずれの研究においても、引き続き末梢血幹細胞の採取と移植が実施されている。注意すべき副作用として深在性静脈血栓症が12から25%に発症している。サリドマイド、デキサメタゾンの至適投与量、投与スケジュール、予防的抗血栓療法など解決すべき課題は残るが、TD療法はVAD療法に変わりうる新しい寛解導入療法の一つとして期待されている。なお、サリドマイドの投与量として200mgが推奨されるが、50－100mgでも有効である可能性があ

る。また、低用量サリドマイドとデキサメタゾン及びクラリスロマイシンとの併用も行われ、80%の奏効率が得られ、無作為化比較試験によりデキサメタゾンのパルス療法と同等の成績が報告されている[9)]。

化学療法との併用も症候性骨髄腫で検討されている。Italian Multiple Myeloma Study GroupではMP療法にサリドマイド100mgを併用(MP-THAL)し、評価可能31例中90%に部分寛解以上の効果を認め、22%に完全寛解を得ている[10)]。奏効率は他の化学療法より高く、完全寛解率は大量化学療法に匹敵する。ビンクリスチン、リポソーマルドキソルビシン、デキサメタゾンとサリドマイドの併用(T-VAD Doxil)でも、74%に部分寛解以上の効果がみられる[11)]。深在性静脈血栓症の発症は10%程度である。サリドマイドと化学療法の併用では高い奏効率がみられるが、デキサメタゾンとの併用の場合と同様、深在性静脈血栓症の予防が重要である。

寛解導入におけるサリドマイドの使用は上記のように期待できる治療法であるが、海外で進行中の前向き無作為化比較試験の結果が出るまでは、使用すべきではない。

参考文献

1) D'Amato RJ、et al.: Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 91: 4082-4085、 1994.
2) Hideshima T、et al.: Novel therapies targeting the myeloma cell and its bone marrow microenviroment. Semin Oncol 28: 607、 2001.
3） Singhal S、et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory myeloma. N Engl J Med 341: 1565、 1999.
4） Dimopoulos MA、 et al.: Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. J Clin Oncol 21:4444-4454、 2003.
5） Rajkumar SV、 et al.: Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. Leukemia 17: 775-779、 2003.
6） Weber D、 et al.: Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. J Clin Oncol 21:16-19、 2003.
7） Rajkumar SV、 et al.: Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. J Clin Oncol 20:4319-4323、 2002.
8） Cavo M、 et al.: Primary therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation to autologous transplantation for multiple myeloma. Blood 102:448a、 2003 (abstr 1635).
9） Niesvizky R、 et al.: Dexamethasone alone、 or in combination with low-dose thalidomide as induction therapy for advanced multiple myeloma、 and the effect of the addition of clarithromycin (Biaxin^{TM}) on response rate. Interim results of a prospective、 sequential、 randomized trial. Blood 102:237a、 2003 (abstr 832).
10） Palumbo A、 et al.: Oral melphalan、 prednisone and thalidomide for newly diagnosed myeloma. Blood 102:148a、 2003 (abstr 509).
11） Zervas K、 et al.: Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide、 vincristine、 liposomal doxorubicine and dexamethasone (T-VAD Doxil): A phase II multicneter study. Blood 102:450a、 2003 (abstr 1643).

２．維持療法としてのサリドマイド療法

有用性は明らかでない。

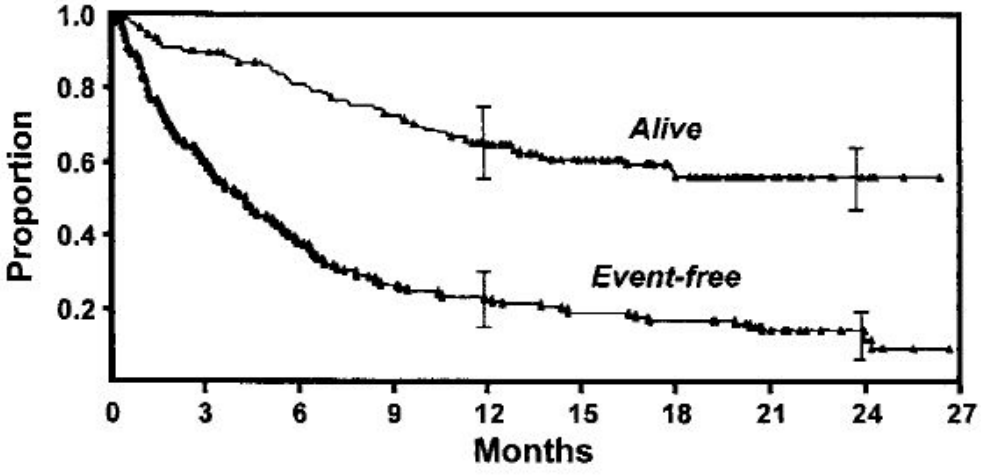
現時点で、サリドマイドの維持療法としての有用性は明らかではない。Medical Research Council (MRC) Myeloma IX研究では、大量化学療法後の維持療法としての低用量サリドマイド療法と維持療法なしの群との前向き無作為化比較試験を実施中であり、その結果により維持療法としての有用性が評価されるであろう。

３．難治性骨髄腫に対するサリドマイド単独療法

有用性を認める報告がある。

＜推奨用量＞
サリドマイド 100mg/日経口投与より開始し、副作用がなければ１週間後に 200mg/日に増量する。さらに重篤な副作用がなければ増量することも可能である。

Singhal らは、難治性骨髄腫に対するサリドマイド単独療法の良好な成績を報告し、大きな衝撃を与えた[1)]。不応性骨髄腫 84 例を対象としたが、多くの症例は自己移植後再発例などの予後不良であった。サリドマイドは 200mg/日より開始し、副作用が無ければ２週間毎に 200mg ずつ増量し、最高 800mg まで投与した。86％の患者で 400mg/日までの増量は可能であったが、800mg/日まで増量できた症例は 55％のみであった。投与期間中央値は 80 日であった。部分寛解（partial response:PR）を 24%、ミニマルレスポンス（minimal response :MR）以上を 32％の症例に得ており、治療開始後 1 年で生存率 58％、無イベント生存期間（event-free survival）は 22%であった。その後、Barlogie らが 169 例の追加報告をしているが、治療開始後 2 年で生存率 48%、無イベント生存期間は 20%と良好であった[2)]。他の報告でも、ほぼ 30％前後の部分寛解を得ている[3、4)]。



Copyright （c）1999 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.
Translated with permission.

一方、Durie らはサリドマイド 50－400mg（中央値 200mg/日）の少量療法を 36 例の不応性骨髄腫の対して行い、25%の部分寛解を得ている[5)]。

日本骨髄腫研究会の調査では、2000 年 8 月から 2003 年 7 月の間に 73 例がサリドマイド治療を受けていた。このうち、サリドマイド単独治療群は 34 例（47%）、ステロイド併用群は 27 例（37%）、化学療法併用群は 12 例（16%）であった。初回投与量、最高投与量及び維持量の平均±SD は、それぞれ 111.0±31.5mg/日、204.8±86.75mg/日、及び 163.0±95.15mg/日であり、全ての症例における最高投与量は 400mg/日であった。サリドマイド単独群の奏功率は、部分寛解以上が 29%、ミニマルレスポンス(MR)以上が 50%であり、Progression Free Survival 中央値は 10.3 月、Overall Survival 中央値は 24.1 月と良好であった[6)]。

以上より、サリドマイド単独療法では約 30%の奏功率が得られ、明らかな生存期間延長効果を認め、推奨すべき治療法と考える。投与量に関しては、今後の前向き無作為化比較試験が必要であろうが、わが国における報告では、副作用のため 400mg/日以上の増量が困難な症例が多く、維持量は 100－200mg/日が適切と考えられる。

参考文献

1） Singhal S、et al.: Antitumor activity of thalidoide in refractory myeloma. N Engl J Med 341: 1565、 1999.

2） Barlogie B、et al.: Tricot G. Thalidomide in the management of multiple myeloma. Sem Hematol 38: 250-259、 2001.

3） Cavenagh J、 Oakervee H: Thalidomide in multple myelma: current stts ad future prspects. Brit J Haematol 120: 18-26、 2003.

4） 服部豊. Thalidomide を用いた多発性骨髄腫の治療.臨床血液 44: 302-312、 2003.

5） Durie BGM. Low-dose thalidomide in myeloma: Efficacy and biologic significance. Sem Oncol 29: 34-38、 2002.

6) 村上博和、他: 日本骨髄腫研究会参加施設におけるサリドマイド治療の現状と成績.臨床血液 45: 468-472、2004

４．再発及び治療抵抗性多発性骨髄腫に対するサリドマイドと他剤の併用療法

有用性を認める報告がある。

＜推奨される併用療法＞
サリドマイドとデキサメタゾン。

化学療法抵抗性多発性骨髄腫に対してサリドマイドがある程度有効であることが明らかにされると、その治療効果の改善を期待してサリドマイドと化学療法の併用療法が検討されるようになった。これまでに様々な併用療法が検討されているが、サリドマイドとデキサメタゾン［あるいはプレドニソロン］にメルファラン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシドなどの化学療法剤を加えた方法が大多数を占めている。

また、抗生物質であるクラリスロマイシンやプロテオソーム阻害剤とサリドマイド・デキサメタゾンとの併用療法も検討されている。化学療法が間歇的に投与される一方で、サリドマイドはすべての報告で連日投与されており、少量投与から開始し副作用の程度を考慮しながら目標投与量へ増量していく方法がとられていることが多い。

比較的多数例を対象としてサリドマイドと化学療法の併用を検討した臨床研究の結果は、以下のようにまとめる事が出来る。

①サリドマイドと化学療法の併用によって、治療抵抗性多発性骨髄腫において 40%－100%の部分寛解［50%＜M 蛋白減少］以上の効果が報告されている。患者背景は必ずしも一致していないが、サリドマイド単独投与の成績との単純比較では、併用療法の治療効果が勝る可能性が示唆される。
②サリドマイドとデキサメタゾン（＋その他の化学療法）の併用療法が、サリドマイド単剤治療での再発／治療抵抗例においても有効である事が報告されており、この点からも併用療法の有用性が示唆される。
③サリドマイド単剤と比較してサリドマイドとデキサメタゾンの併用によって、有意に高い完全寛解率が得られる事が自家移植後の再発を対象とした Phase III study で明らかにされている。しかし、化学療法の併用療法が、短期間の治療効果(response)、生存率、QOL から見て、サリドマイド単独投与に優ることを示した無作為化比較試験あるいはそれに順ずる検討はなされていない。
④サリドマイドと化学療法との併用療法において、各々の併用療法の優劣は現時点では明らかにされていない。
⑤サリドマイドが催奇形性を有する化学物質であることに鑑み、本ガイドラインに従い厳重な管理が必要であるほか、化学療法とサリドマイドを併用する事による副作用としては、深部静脈血栓症を除いて新たな副作用は報告されていない。深部静脈血栓症は、ドキソルビシンを併用した報告を除くと０－８％の症例で認められているが、未治療例を対象とした併用療法と比較してその頻度は低く、治療中止の主要な理由とはなっていない。

⑥サリドマイドの副作用としての骨髄抑制は稀で、通常の化学療法の副作用との重複が少ない事が併用療法を勧める一つの根拠となっているが、重篤な骨髄抑制を来たす症例も報告されており注意を要する。
⑦造血幹細胞移植後の再発においてもサリドマイド単剤あるいは化学療法剤との併用療法の効果が明らかにされている。奏功率は移植以外の再発例とほぼ同等であり、造血抑制の頻度/重症度が有意に増すことは報告されていない。
⑧幾つかの報告では、サリドマイド投与量は治療効果と相関する因子として挙げられている。しかし一方で、約半数の症例は副作用のために目標量未満のサリドマイドで治療され、その中でも有効例が同様に報告されている。これまでの報告でのサリドマイドの平均投与量は 100－200 mg/day である。

参考文献

1) Anagnostopoulos A、et al.: Thalidomide and dexamethazone for resistant multiple myeloma. Brit J Haematol 121:768-771、 2003
2) Coleman M、et al.: BLT-D(clarithromycin［Biaxin］、 low-dose thalidomide、 and dexamethzone) for the treatment of myeloma and Waldenstr m's macroglobulinemia. Leukemia and Lymphoma 43; 1777-1782、 2002
3) Srkalovic G、et al.: Use of melphalan、 thalidomide、 and dexamethazone in treatment of refractory and relapsed multiple myeloma. Med Oncol 19; 219-226、 2002
4) Kropff MH、et al.: Hyperfractionated Cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethazone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapse multiple myeloma. Brit J Haematol 122; 607-616、 2003
5) Lee C-K、et al.: DTPACE: An effective、 novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. J Clin Oncol 21; 2732-2739、 2003
6) Dimopoulos MA、et al.: Thalidomide and dexamethazone combination for refractory multiple myeloma. Ann Oncol 12; 991-995、 2001
7) Palumbo A、et al.: Low-dose thalidomide plus dexamethazone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. Haematologica 86; 399-403、 2001
8) Hussein MA、et al.: Doxil(D)、vincristine(V)、 decadron(d) and thalidomide(T) (DVd-T) for relapsed/refractory multiple myeloma (RMM) ［abstract］Blood 100;abstract 1566、 2002
9) Myers B、et al.: Thalidomide and low-dose dexamethazone in myeloma treatment. Brit J Haematol 114; 241-246、 2001
10) Weber DM、et al.: Thalidomide alone or wit dexamethazone for multiple myeloma. Blood 94; 604a、 1999
11) Mohler TM、et al.: Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. Blood 98; 3846-3848、 2001
12) Tosi P、et al.: Rapid response and early relapse after thalidomide plus dexamethazone salvage therapy in patients with advanced and refractory multiple myeloma. Blood 98;163a、 2001
13) Abonour R、et al.: A phase II study of oral Cyclophosphamide、 thalidomide、 and prednisolone (CTP) for patients with relapsed or refractory multiple myeloma、 a Hoosier Oncology Group

(HOG) Trial: HEM01-21. Blood 102; 453a-454a、 2003
14) Hovenga S、et al.: Combined thalidomide and Cyclophosphamide treatment for refractory or relapsed multiple myeloma. A prospective phase I-II study. Blood 102;686a、 2003
15) Garcia-Sanz R、et al.: The combination of thalidomide、 cyclophosphamide、 and dexamethazone (ThaCyDex) is feasible and can be an option for relapsed/refractory multiple myeloma. Hematol J 3; 43-48、 2002.
16) Alexanian R 、et al.: Consolidation therapy of multiple myeloma with thalidomide-dexamethazone after intensive chemotherapy. Ann Oncol 13; 116-1119、 2002.
17) Santos ES、et al.: Thalidomide effects in the post-transplantation setting in patients with multiple myeloma. Hematology 9; 35-39、 2004.
18) BarlogieB、et al.: High-dose therapy and immunomodulatory drugs in multiple myeloma. Semin Oncol 6(Suppl 17); 26-33、 2002.
19) Tosi P、et al.: Salvage therapy with thalidomide in multiple myeloma patients relapsing after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Haematologica 86; 409-413、 2001.

Ⅲ. サリドマイドの副作用とその対応

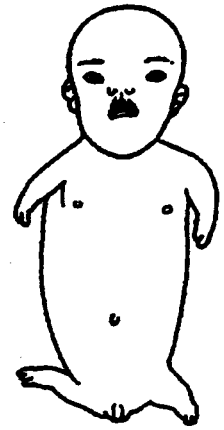
１．サリドマイド胎芽病

妊娠初期にサリドマイドを服用すると、重度の障害を持った新生児を出産する。妊娠３ヶ月は、身体の各器官がつくられる期間で胎芽期と呼ばれ、この期間に妊婦がサリドマイドを服用すると、毛細血管などの組織の成長が阻害され、胎児の器官形成に異常が発生する。これをサリドマイド胎芽病と呼ぶ。また、胎児に奇形をつくる作用を「催奇性」又は「催奇形性」と呼ぶ。

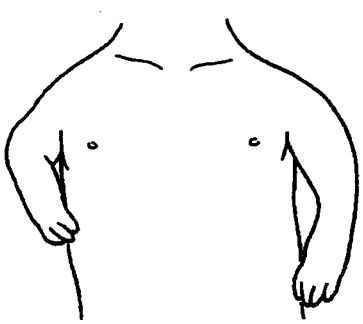
それぞれの器官が形成される時期は異なり、服用の時期により、障害される器官も変わる。一般に、無耳症は受胎後早い時期に発生し、上肢欠損はこれより少し遅れ、下肢欠損は更に遅い時期に発生することが知られている。

サリドマイド胎芽病の障害には、両側性の四肢奇形が知られるが、心臓疾患をはじめ、消化器系の閉塞、狭窄、ヘルニア、胆嚢、虫垂等の欠損など、多岐にわたる内臓障害が発生する。

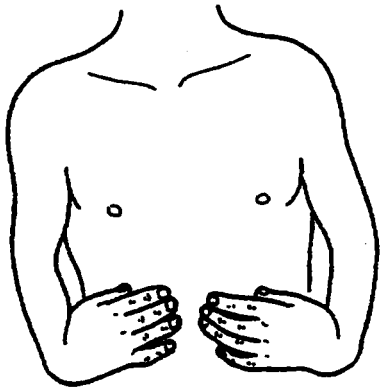
○無肢症（両側全上肢が欠損しているもの）
○海豹肢症（肩部から手が出ているもの）



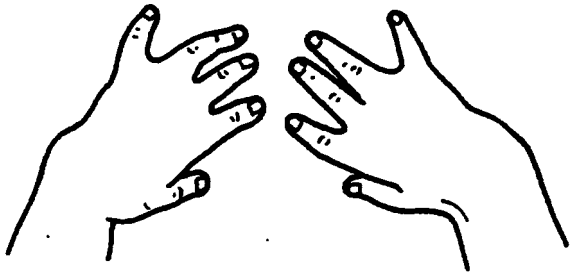
○奇肢症（上肢短縮）

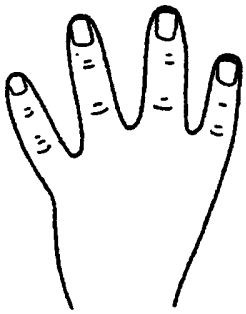


○前腕障害、内反手（橈骨、拇指側欠損）

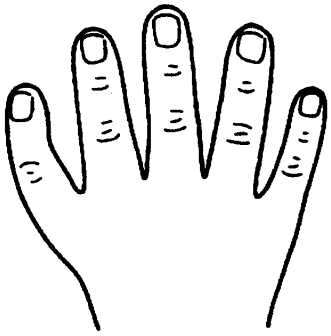


○拇指低形成症（拇指球筋の低形成、橈骨側欠損）



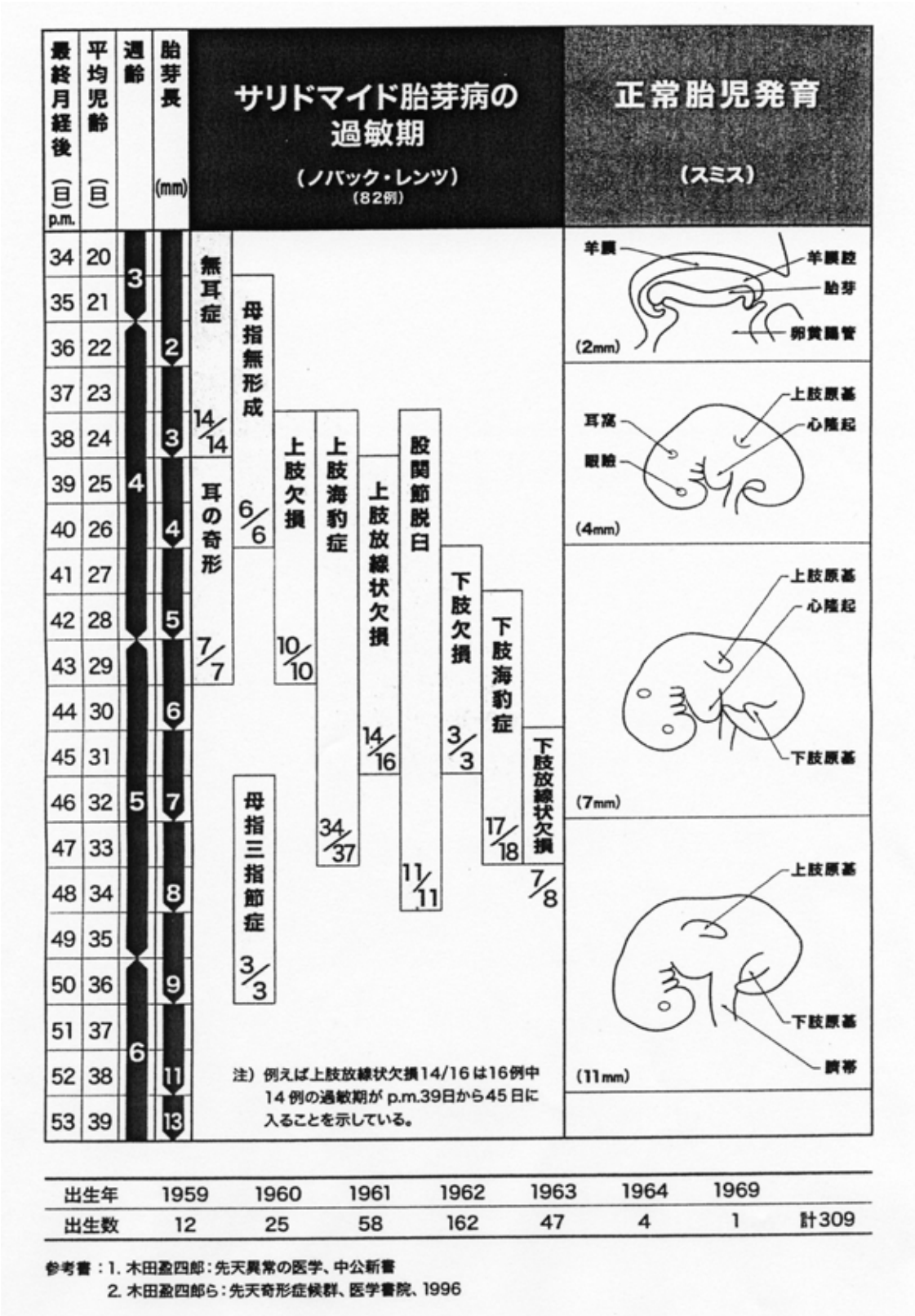


○拇指三指節症（拇指の指節骨が３つあるもの）



○聾（９０デシベル以上の高度難聴）
○無耳症
○小耳症

○外耳道閉鎖
○顔面神経不全麻痺（顔面筋の運動麻痺、舌前方２/３の味覚低下、涙・唾液の分泌不良）
○ワニの涙症候群（顔面神経の過誤再生支配により、摂食時に涙が分泌される）
○デュアン症候群（眼球の鼻側・耳側への運動制限。患眼が鼻側を見たとき眼球が後退し眼裂が狭小化する）



出生年	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1969	
出生数	12	25	58	162	47	4	1	計309

参考書：1. 木田盈四郎：先天異常の医学、中公新書
2. 木田盈四郎ら：先天奇形症候群、医学書院、1996

木田盈四郎「サリドマイドと奇形」１３８頁図、増山元三郎編『サリドマイド－科学者の証言－』東京大学出版会（１９７１年）、転載許可済。

２．サリドマイドのその他の副作用

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

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

表1. サリドマイド単独療法時に認められた頻度の高い有害事象

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

文献2を転載許可済。

（1）末梢神経障害

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

（2）深部静脈血栓症

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

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

表 2　多発性骨髄腫に対しｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ投与中に認められた深部静脈血栓症の頻度

使用薬剤(ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ一日投与量)	患者数 (%発症率)	著者 (所属)
ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ単独		
ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ(200-800mg)	169 (2%)	Barlogie (アーカンソー大学)
ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ(200-800mg)	17 (0%)	Kneller (テルアビブ大学)
ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ(200-800mg)	23 (0%)	Juliusson (スウェーデン)
ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ(100-400mg)	44 (0%)	Kakimoto (慶應義塾大学)
併用療法		
ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ(200-800mg)+Dx	50 (12%)	Rajkumar (ﾒｲﾖ ｸﾘﾆｯｸ)
ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ(200-400mg)+Dx	44 (7%)	Dimopoulos (アテネ大学)
ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ(100-200mg)+Ad+Dx	15 (27%)	Osman (MSKCC)
ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ+Dx+VCR+VP16+CDDP	50 (28%)	Zangari (アーカンソー大学)
ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ(100-300mg)+Dx+CTX+VP16+CDDP	14 (21%)	Urbauer (ウィーン総合病院)
ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ(200-400mg)+CD20*1	10 (20%)	Urbauer
DT (400mg)-PACE	192 (16%)	Zangari (アーカンソー大学)
DCEP-T (400mg)	40 (2.5%)	Zangari

Dx, ﾃﾞｷｻﾒｻｿﾞﾝ; Ad, ﾄﾞｷｿﾙﾋﾞｼﾝ(ｱﾄﾞﾘｱﾏｲｼﾝ); VCR, ﾋﾞﾝｸﾘｽﾁﾝ; CTX, ｼｸﾛﾌｫｽﾌｧﾐﾄﾞ; VP16, ｴﾄﾎﾟｼﾄﾞ; CDDP, ｼｽﾌﾟﾗﾁﾝ; DT-PACE, ﾃﾞｷｻﾒｻｿﾞﾝ+ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ+ｼｽﾌﾟﾗﾁﾝ+ ﾄﾞｷｿﾙﾋﾞｼﾝ+ｼｸﾛﾌｫｽﾌｧﾐﾄﾞ+ｴﾄﾎﾟｼﾄﾞ; DCEP-T, ﾃﾞｷｻﾒｻｿﾞﾝ+ｼｸﾛﾌｫｽﾌｧﾐﾄﾞ+ｴﾄﾎﾟｼﾄﾞ+ｼｽﾌﾟﾗﾁﾝ+ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ; MSKCC, ｽﾛｰﾝ･ｹﾀﾘﾝｸﾞ記念がんセンター); 1 ﾏﾝﾄﾙ細胞型ﾘﾝﾊﾟ腫に対して使用。臨床血液 **44**:302, 2003 を転載許可済。

（3）皮膚の異常

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

（4）好中球減少症

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

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

（５）末梢血造血幹細胞採取への影響

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

３.副作用への対応

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

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

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

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

参考文献

1) Singhal S, et al: Anti-tumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 341:1565～1571, 1999.
2) Badros HZ, et al.:Hypothyroidism in patients with multiple myeloma following treatment with thalidomide. Am J Med 112:412～413,2002.
3) Cavenagh JD, Oakervee H: Guideline Thalidomide in multiple myeloma:current status and future prospects. Br J Haematol 120:18～26, 2003.
4) 村上博和、ほか:日本骨髄腫研究会参加施設におけるサリドマイド治療の現状と成績。臨床血液 45:468～472, 2004.
5) Hattori Y, et al.: Plasma Concentration of Thalidomide and Clinical Efficacy in Patients with Multiple Myeloma. Blood 104:689a, 2003.
6) Barlogie B.:Treatment of multiple myeloma. Blood 103:20～32,2004.
7) Tseng S, et al.: Rediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. J Amer Acad Dermatol 35:969～979, 1996.
8) Zangari M, et al.: Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. Blood 100:1168～1171, 2002.
9) Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D.: Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. J Clin Oncol. 21:4444～4454, 2003.
10) 落合直也ほか:治療抵抗性および再発多発性骨髄腫に対するサリドマイド療法の検討。臨床血液 43:1045～1049, 2002.
11) 沖川佳子ほか: 進行期多発性骨髄腫に対するサリドマイド療法の検討。臨床血液 44:368～374, 2003.
12) Rajkumar SV, et al.: Life-threatening toxic epidermal necrolysis with thalidomide therapy for myeloma. N Engl J Med 343:972～973, 2000.
13) Hattori Y, et al.:Thalidomide Induced Severe Neutropenia during Treatment of Multiple Myeloma. Int J Hematol, 79:283-288, 2004.
14) Ghobrial IM, et al.:Effect of thalidomide on stem cell collection and engraftment in patients with multiple myeloma. Bone Marrow Transplantation 32:587～592, 2003.
15) Munshi N, et al.: Peripheral blood stem cell collection after CAD+G-CSF as part of total therapy II in newly diagnosed multiple myeloma: Influence of thalidomide administration. Blood 94:578a, 1999.
16) Pitini V, et al.: Thalidomide as salvage therapy for VAD-refractory multiple myeloma prior to autologous PBSCT. Bone Marrow Transplantation 31:1065, 2003.

Ⅳ．サリドマイドの品質管理と薬剤管理

１．品質管理

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

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

参考文献

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

＜附録＞

参考までに群馬大学医学部の実測結果を下記に示す。

サリドマイド錠在中のサリドマイド含量

Talizer(Mexico) 2001.1.18

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

２．薬品管理

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

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

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

(1) 保管

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

(2) 交付

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

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

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

(3) 個数管理

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

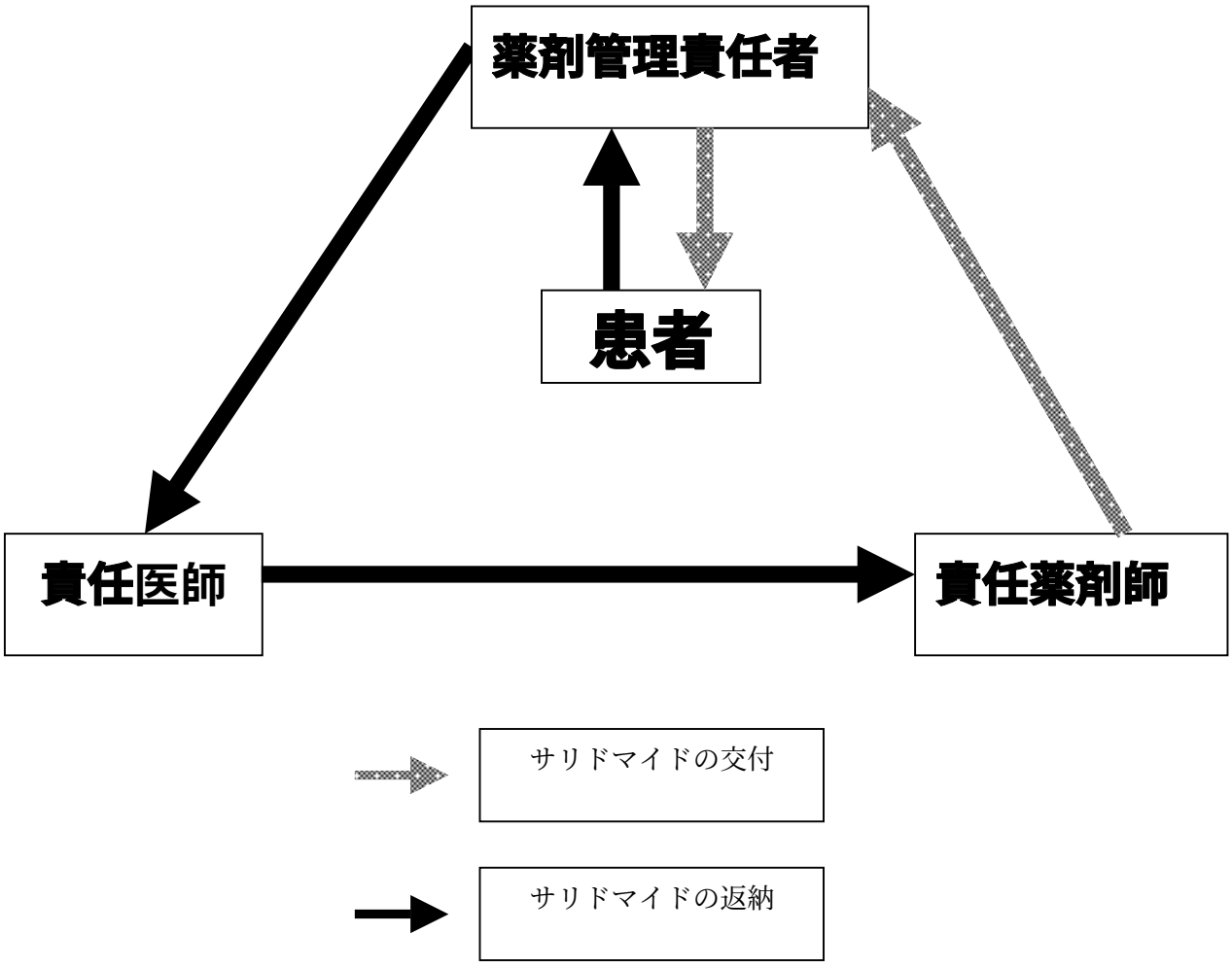
(4) 患者への説明

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

(5) 回収・廃棄

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

サリドマイドの薬品管理図



容器貼付用シールサンプル

サリドマイド剤保管容器用貼付シール

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

催奇形性あり・服用注意

サリドマイド

Thalidomide

服用注意　サリドマイド　譲渡禁止

Thalidomide

サリドマイド

注意！この薬には催奇形性があります。

患者番号　00125478

患者　イニシャル　○○

※上記以外の方は服用してはいけません。

医療機関の所在地及び名称　大東京○○大学病院　東京都○○区○○町1-1
診療科　第３血液内科
担当医氏名　山田○介
薬剤師氏名　鈴木○子
※残薬は上記医療機関に返却して下さい。

シール貼付例

薬品管理簿（例）

商品名

年	月	日	納入数量	払出数量	廃棄数量	患者名	備考

服用記録簿（例）

服 用 記 録 簿

患者名　　様

服用開始　　月　　日　　曜　　開始

1日　　個　　日分　　全　　個

服用した日に個数を記入して下さい。

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

Ｖ．患者と家族への説明文書と同意書

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

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

特に説明すべき要点は以下のとおりである。

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

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

同意書は、別用紙に取得することとするが、これも参考例を示す。

これらの文書は、各医療機関の倫理委員会などの了承を得ること。

* 避妊については、具体的に以下の方法を推奨する。

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

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

サリドマイドを使用するに当たっての多発性骨髄腫患者さんへの説明事項

はじめに

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

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

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

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

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

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

目次

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

本編

1：サリドマイド療法が有効な場合とは？

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

医師❑　患者❑

2：サリドマイドはどのように作用するか？

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

医師❑　患者❑

3：サリドマイドを服用してはいけない場合とは？

サリドマイドを妊娠中に服用すると、胎児に重い先天性欠損症を生じたり、死産の原因となります。したがって、妊娠中の女性や服用中に妊娠する可能性がある女性は、サリドマイド服用開始時には、妊娠反応を調べなければなりません。サリドマイド治療開始4週間前から治療終了後4週間後までの間、避妊しなければなりません。

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

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

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

また、念のため、今後、献血は行わないようにしてください。

医師❑　患者❑

4：サリドマイドのその他の副作用とは？

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

便秘	35．6%
しびれ（末梢神経障害）	17．8%
皮疹	8．2%
眠気	5．5%
息切れ	5．5%

（うつ状態、めまい、浮腫、どうき、徐脈、発熱、倦怠感などは各々2～3%）

血液検査上の異常	
白血球減少	9．6%
血小板減少	6．8%

米国の調査結果は以下の通りです。

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

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

便秘

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

しびれ（末梢神経障害）

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

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

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

発疹

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

眠気

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

めまい

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

白血球減少症

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

深部静脈血栓症

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

その他の副作用

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

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

医師❑　患者❑

5：サリドマイドはどのように投薬されるか？

1）いつ飲むのか？

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

2）どれくらいの量飲むのか？

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

3）他の薬と一緒に飲むのか？

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

4）どのくらいの期間、飲むのか？

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

5）副作用が出たらどうするか？

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

6）事務手続きと自宅での管理方法は？

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

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

さらに、ご家族の中で、患者さん以外の方に薬剤管理責任者となっていただきます

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

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

7）費用はどれくらいかかるか？

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

医師❑　患者❑

６：最後に

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

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

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

以上の文章の内容を理解されましたら、以下の同意書に署名をお願いいたします。

同意書

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

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

以上の説明について（該当する□にチェックしてください）
□よく理解しました。　□上記の項目を守り、服用を開始します。

同意年月日
患者 氏名
患者 住所

配偶者又はパートナー 氏名
配偶者又はパートナー 住所

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

薬剤管理責任者 氏名
薬剤管理責任者 住所

私は、サリドマイド服用について、十分に説明し同意が得られたことを認めます。
説明年月日
サリドマイド処方 責任医師
サリドマイド処方 責任薬剤師

VI. 登録票

サリドマイド登録票

日本臨床血液学会事務局 FAX TEL	
登録年月日	年　月　日

担当医師連絡先

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

患者の情報

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

サリドマイドの情報

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