

適正使用ガイド

クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群

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

薬価基準収載

サレド[®] カプセル 25・50・100

THALED[®] CAPSULES

サリドマイドカプセル

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)

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また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]

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

適正使用のお願い

本適正使用ガイドでは、サレド[®]カプセル（以下、本剤）によるクロウ・深瀬（POEMS）症候群の治療をより適正かつ安全に実施していただくために、投与患者の選択、使用上の注意事項、注意を要する副作用とその対策について解説しています。

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こと、また患者の状態に応じて自家末梢血幹細胞移植を含む適切な治療が行われる必要があることから、本剤の投与にあたっては神経内科医、血液内科医及び循環器を専門とする医師が連携して使用するようになさってください。

本剤には特に注意を要する副作用として催奇形性があるため、胎児への曝露を回避するための「サリドマイド製剤等安全管理手順（TERMS[®]）」が定められておりますので、この手順を遵守していただきますようお願い致します。なお、TERMS[®]の詳細については、別途作成している「サリドマイド製剤等安全管理手順説明用冊子」をご参照ください。

本剤の使用に際しては、最新の電子添文、医薬品リスク管理計画書（RMP）、本適正使用ガイド及びサリドマイド製剤等安全管理手順説明用冊子等を熟読していただきますようお願い致します。

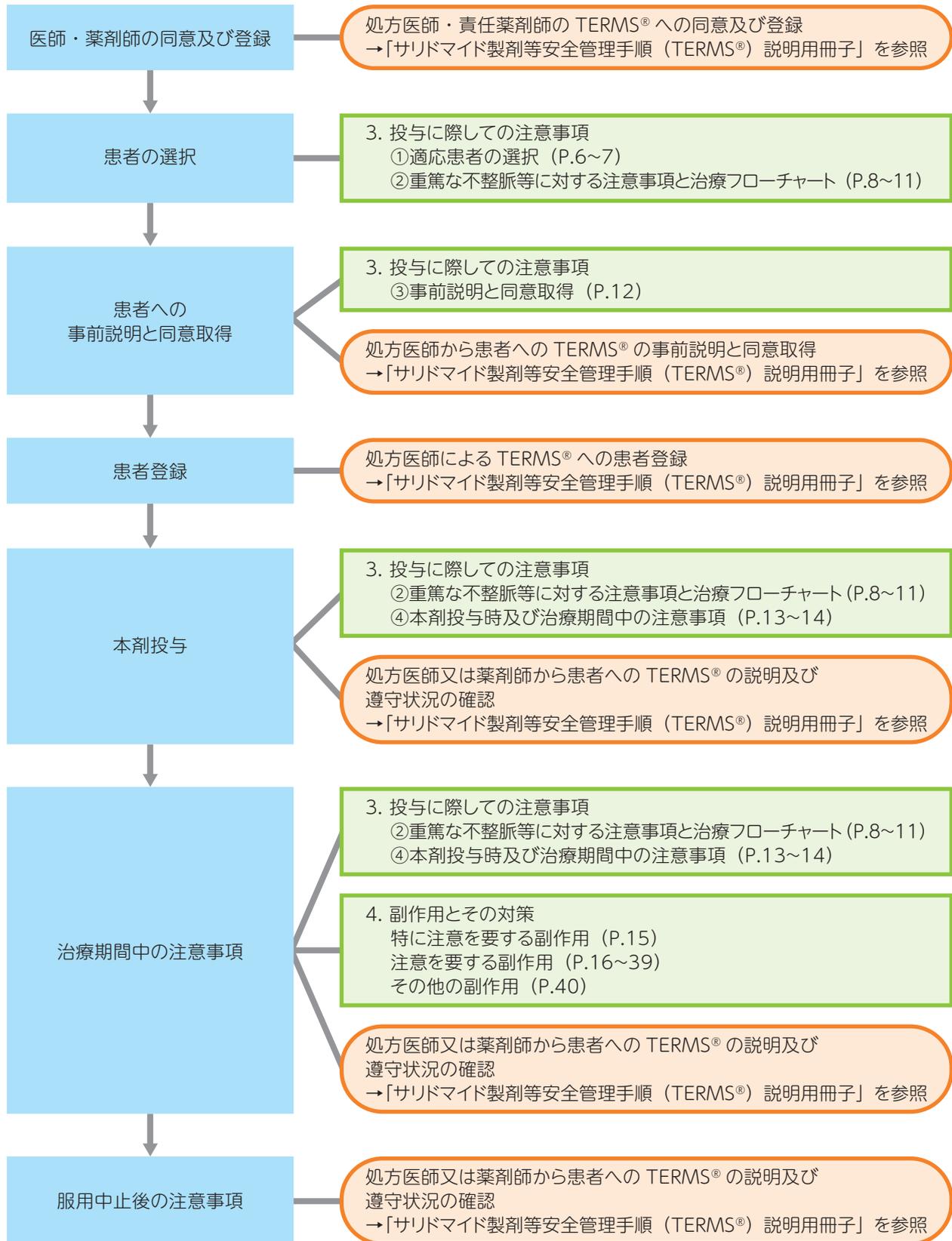
目次

1. 治療スケジュール	4
2. サリドマイド製剤等安全管理手順 (TERMS [®]) について	5
3. 投与に際しての注意事項	6
① 適応患者の選択	6
② 重篤な不整脈等に対する注意事項と治療フローチャート	8
③ 事前説明と同意取得	12
④ 本剤投与時及び治療期間中の注意事項	13
4. 副作用とその対策	15
特に注意を要する副作用	15
催奇形性	15
注意を要する副作用	16
① 静脈血栓塞栓症	16
② 脳梗塞	18
③ 虚血性心疾患	19
④ 心不全	21
⑤ 不整脈	22
⑥ 末梢性ニューロパチー	25
⑦ 骨髄抑制	28
⑧ 感染症	30
⑨ 間質性肺疾患	31
⑩ 消化管穿孔、消化管閉塞	32
⑪ 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)	34
⑫ 嗜眠状態、傾眠	36
⑬ 痙攣	37
⑭ 腫瘍崩壊症候群	38
⑮ 肝機能障害	39
その他の副作用	40
5. Q&A	41

別添

参考 1. 副作用一覧	42
参考 2. 試験概要	44

1. 治療スケジュール



2. サリドマイド製剤等安全管理手順 (TERMS[®]) について

サリドマイドは、過去に妊娠中の女性が服用することにより胎児に重大な障害又は死産、流産を引き起こしました。胎児への曝露を避けるため、サリドマイド製剤等安全管理手順 (TERMS[®]) を遵守する必要があります。

☞ 「サリドマイド製剤等安全管理手順 (TERMS[®])」の詳細につきましては、別途作成している「サリドマイド製剤等安全管理手順説明用冊子」をご参照ください。

また、TERMS[®] のホームページ (<https://terms-m.fujimoto-pharm.co.jp/>) においても本剤の適正使用情報を提供しています。



3. 投与に際しての注意事項

① 適応患者の選択

(電子添文よりクロウ・深瀬 (POEMS) 症候群関連部分のみを抜粋、その他省略)

● 効能又は効果

クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群

< 5. 効能又は効果に関連する注意 >

5.1 ~ 5.4 省略

5.5 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤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^{*1}を参考に、本剤以外の治療の選択肢についても十分検討した上で、本剤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、維持療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

※1 造血器腫瘍診療ガイドライン：日本血液学会編

● 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

● 特定の背景を有する患者に関する注意

< 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。

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]

< 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]

< 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]

< 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。

< 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。

②重篤な不整脈等に対する注意事項と治療フローチャート

1) 注意事項

- クロウ・深瀬（POEMS）症候群において本剤投与後の重篤な不整脈等の発現には十分に注意する必要があります（虚血性心疾患（P.19）、心不全（P.21）、不整脈（P.22～23）の発現状況を参照）。
- クロウ・深瀬（POEMS）症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験）のランダム化比較試験期において、洞性徐脈の発現率は、サリドマイド投与群が 53.8%（7/13 例）でプラセボ投与群の 0%（0/11 例）に比べて有意に高い結果となりました（ $p=0.006$ ）^{*1}。また、その発現率は、再発又は難治性の多発性骨髄腫承認時の 13.5%（5/37 例）よりも高かったことから、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^{*2}を行い、「亜急性増悪[†]」及び「心疾患もしくは心電図異常」がリスク因子として検出されました^{††}。

†：亜急性増悪の定義：①神経症状の明らかな悪化

（例：自立歩行から杖歩行へ進行、杖歩行から車椅子使用へ進行等）

②胸水、腹水又は浮腫の増悪

（例：X 線又は CT 検査の評価において、なし→出現、少量→中等量への移行等）

③上記（①, ②）に準じた悪化

††：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では欠測しているデータが多数存在し、NCC イベント（P.10 参照）発現例が 18 例（サリドマイド投与あり 17 例、投与なし 1 例）と限られており、リスク因子の同定が十分に行えたとは判断できないことから、製造販売後もリスク因子に関して情報収集し、検討する必要があります。

- JPOST-10 試験で、本剤投与による重篤な不整脈及びプリンツメタル狭心症（冠攣縮）等の心血管関連の副作用が認められた症例（4 例）について、本剤投与開始時の被験者背景として心疾患や心電図異常の合併が認められず、亜急性増悪も認められていなかった症例がありました。

※ 1：社内資料：FPF300 のクロウ・深瀬（POEMS）症候群に対する臨床試験 [JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験]（承認時評価資料）

※ 2：社内資料：クロウ・深瀬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

投与に際しての注意事項

- クロウ・深瀬（POEMS）症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）における、重篤な不整脈及び心血管関連の副作用の発現時用量別の発現例数は、100 mg/ 日投与では 24 例中 0 例、200mg/ 日投与では 24 例中 2 例、300 mg/ 日投与では 7 例中 2 例でした。重篤な不整脈及び心血管関連の副作用並びに Grade 3 以上の副作用の発現時用量別の発現割合は以下のとおりです。

● 重篤な不整脈及び心血管関連の副作用における発現時用量別の発現割合

副作用名	JPOST-10 試験* (n=25)			JPOST-13 試験 (n=10)
	例数 (%)			例数 (%)
	100mg/ 日群 (n=24)	200mg/ 日群 (n=24)	300mg/ 日群 (n=7)	200mg/ 日群 (n=9)
重篤な不整脈及び心血管関連の副作用	0	2 (8.3)	2 (28.6)	0
失神	0	0	1 (14.3)	0
心停止	0	1 (4.2)	0	0
心不全	0	1 (4.2)	0	0
プリンツメタル狭心症 (冠攣縮)	0	0	1 (14.3)	0
洞停止	0	0	1 (14.3)	0

* ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期を含む

注) 重複例あり
MedDRA/J version (22.1)

● Grade 3 以上の副作用における発現時用量別の発現割合

副作用名	JPOST-10 試験* (n=25)			JPOST-13 試験 (n=10)
	例数 (%)			例数 (%)
	100mg/ 日群 (n=24)	200mg/ 日群 (n=24)	300mg/ 日群 (n=7)	200mg/ 日群 (n=9)
Grade3 以上の副作用	4 (16.7)	7 (29.2)	2 (28.6)	2 (22.2)
肺炎	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (11.1)
脳梗塞	1 (4.2)	1 (4.2)	0	1 (11.1)
失神	0	0	1 (14.3)	0
心停止	0	1 (4.2)	0	0
心不全	0	1 (4.2)	0	0
プリンツメタル狭心症 (冠攣縮)	0	0	1 (14.3)	0
洞停止	0	0	1 (14.3)	0
便秘	1 (4.2)	0	0	0
イレウス	1 (4.2)	0	0	0
腸閉塞	0	1 (4.2)	0	0
紫斑	1 (4.2)	0	0	0
好中球数減少	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0

* ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期を含む

注) 重複例あり
MedDRA/J version (22.1)

投与に際しての注意事項

<副作用発現時期>

- JPOST-10 試験において、重篤な不整脈及びプリンツメタル狭心症（冠攣縮）等の心血管関連の副作用が認められた5件のうち3件は、本剤投与開始後又は増量後約1ヵ月以内に発現しました。
- 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における不整脈イベント（以下、NCC イベント^{†††}）発現例（17例）の本剤投与開始からイベント発現までの期間は以下のとおりです（投与開始後4週以降においてもイベントの発現が認められています）。

投与開始からの発現時期	1週間以内	1週間超～2週間	2週間超～3週間	3週間超～4週間	4週間超
発現例数	3例	4例	2例	3例	5例

- NCC イベント発現例（17例）の最終増量後からイベント発現までの期間は以下のとおりです。

最終増量後からの発現時期	1週間以内	1週間超～2週間	2週間超～3週間	3週間超～4週間	4週間超
発現例数	6例	6例	1例	0例	4例

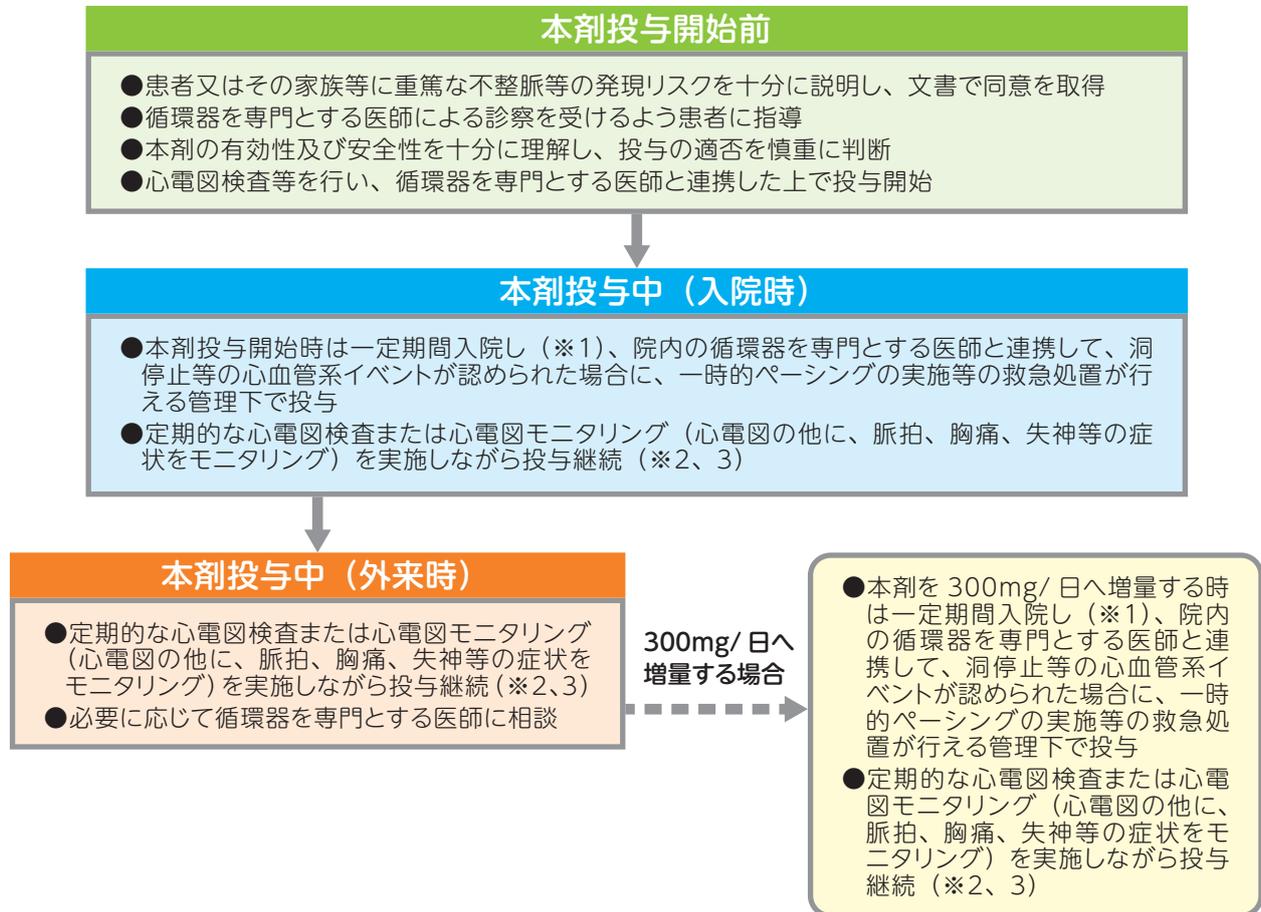
†††：1) 重症度が最も高くリスク管理しなければならない事象

失神等の症状を伴うような程度の洞停止、倦怠感等の症状を伴う又は有害事象共通用語規準CTCAEv4.0 Grade2以上の高度徐脈、致死的な不整脈及び心停止、ペースメーカーの装着が必要であった事象

2) 房室ブロック、内科的治療又は入院を要する起立性低血圧、治療介入（ペースメーカー装着を除く）又は試験薬中止に至った不整脈関連事象

2) 治療フローチャート

本剤を投与する場合は以下のフローチャートを参考に治療を進めてください。



- ※ 1 入院期間は個々の患者の状態や臨床試験における心血管系イベントの発現状況を参考に、循環器を専門とする医師と相談して検討してください（入院期間の目安は3～4週間程度）。
- ※ 2 心電図検査等の実施頻度は、患者の状態に応じて異なると考えられるため、循環器を専門とする医師と相談して実施してください。ただし、多くの症例において約半年間でNCCイベント（P.10参照）が発現していることから、本剤投与開始から半年程度は概ね1ヵ月に1回、それ以降も本剤投与中は一定の頻度で心電図検査等を実施してください。
- ※ 3 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行い、より慎重に観察してください。

◆ 「本剤投与中（入院時）」、「本剤投与中（外来時）」及び「300 mg/日へ増量する場合」のいずれにおいても、心血管系イベントが発現した場合には下記の「**心血管系イベントが発現した場合の注意事項**」を参照してください。

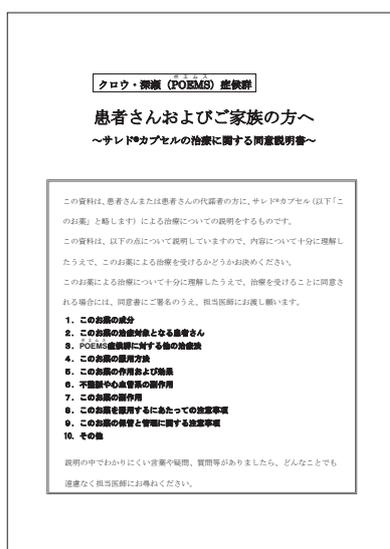
心血管系イベントが発現した場合の注意事項

- 必要に応じて循環器を専門とする医師に相談してください。
- 適切な処置を行い、心血管系イベントが軽快又は回復するまで観察してください。
- 中止・休薬、治療継続を検討してください。

投与に際しての注意事項

③事前説明と同意取得

本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族の方に対しては、本剤の治療上の有効性及び安全性について十分に説明の上、文書による同意を取得してください。また、サリドマイド製剤等安全管理手順 (TERMS®) 遵守に関する同意取得も別途必要となります。



(サレド®カプセル同意説明書案)

●参考

以下のような患者向け資料がありますので、説明の際にご活用ください。



(患者向け資料)

④本剤投与時及び治療期間中の注意事項

(電子添文よりクロー・深瀬 (POEMS) 症候群関連部分のみを抜粋、その他省略)

●用法及び用量

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。

< 7. 用法及び用量に関連する注意 >

7.1 ~ 7.2 省略

7.3 本剤の投与は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]

●重要な基本的注意

- 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。
- 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]
- 8.8 省略
- 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]

投与に際しての注意事項

●併用注意

以下の薬剤は併用に注意してください。

薬剤名等	臨床症状 措置方法	機序 危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 バルビツール酸塩等 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 モルヒネ誘導体 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 抗不安剤 催眠剤 アルコール 抗うつ薬 交感神経遮断薬 レセルピン等 ヒスタミンH ₁ 受容体遮断薬 バクロフェン	他の薬物の鎮静作用を増強する。	相互に作用を増強するおそれがある。
ザルシタビン 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。	
ドキシソルビシン塩酸塩 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。

4. 副作用とその対策

特に注意を要する副作用

催奇形性

●催奇形性とは

妊娠期間中にサリドマイドを服用すると、重度の障害を持った子どもが生まれる可能性があります。妊娠初期は、身体の器官がつくられる期間で胎芽期と呼ばれます。特にこの期間に妊婦がサリドマイドを服用すると、組織の形成が阻害され胎児の器官形成に異常が発生するといわれています。これをサリドマイド胎芽病と呼びます。また、胎芽や胎児に奇形をつくる作用を「催奇性」又は「催奇形性」と呼びます。

サリドマイド胎芽病の障害には、両側性の四肢奇形等が知られていますが、心臓疾患をはじめ、消化管の閉塞、狭窄、ヘルニア、胆嚢・虫垂等の欠損等、多岐にわたる内臓障害が発生するといわれています^{*1}。

●発現状況（被害者数）

- サリドマイドによる被害者数は、1988年のレンツらの報告によると、全世界でおよそ3900名と報告され、死産を含めるとおよそ5850名と推定されています^{*2}。
- 日本では309名が被害者として認定され、死産を含めるとおよそ1000名と推定されています^{*1}。
- 2007年にブラジルにおいて、3件（4症例）の新たなサリドマイド胎芽病の症例が報告されています^{*3}。

●リスクを有する患者

妊婦又は妊娠している可能性がある女性、妊娠する可能性がある女性に注意が必要です。また精液中に移行することから、男性患者のパートナーも注意が必要です（表紙又はP.6～7の「1. 警告」、「2. 禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」を参照）。

●予防法

- 妊婦又は妊娠している可能性がある女性には投与しないでください。
- 性交渉を行わないことが、確実な妊娠回避の方法です。
- 避妊と妊娠検査について十分説明してください。

【もしも、避妊に失敗したとの連絡を受けた場合】

女性患者に対しては、直ちに服用を中止し来院するようご指導ください。

男性患者に対しては、パートナーとともに来院するようご指導ください。

なお、緊急避妊も妊娠回避の選択肢の一つであり、以下の方法が知られていますが、緊急避妊は確実な避妊を保証するものではありません。

- ・性交渉後72時間以内に緊急避妊薬を服用する。
- ・性交渉後120時間以内に銅付加子宮内避妊具（IUD）を挿入する。

産科婦人科医師は緊急避妊を行った場合、処置2週間後、3週間後及び4週間後に妊娠検査を実施してください。

●厳守事項

本剤の胎児への曝露を防止するため、**サリドマイド製剤等安全管理手順（TERMS[®]）**を遵守し、本剤を厳格に管理し、適正に使用してください。

*1：「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

*2：Teratology 1988; 38(3): 203-215

*3：Birth Defects Research (Part A) 2007; 79: 671-672

注意を要する副作用

① 静脈血栓塞栓症

本剤の投与により**深部静脈血栓症、肺塞栓症等**があらわれることがあります。

深部静脈血栓症のリスクを有する患者では、本剤により深部静脈血栓症が発現、増悪することがあるため、注意してください。

● 症状

● 深部静脈血栓症：

一般的な症状として、急激な片側下肢（まれに上肢）の腫脹、疼痛、しびれ、発赤、熱感があらわれることがあります^{*1}。

● 肺塞栓症：

一般的な症状として胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・咯血、ショック、意識消失等があらわれることがあります^{*1}。

● 発現状況

クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群 (以下、「POEMS 症候群」という) の患者を対象とした医師主導治験 (JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験) において、静脈血栓塞栓症に関する副作用は認められませんでした。

参考

治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験 (FPF300-02-01 試験) において、静脈血栓塞栓症に関する副作用は認められませんでした。

● 予防法

類縁疾患である多発性骨髄腫の治療における血栓発症予防法に関しては、International Myeloma Working Group (IMWG) において以下の対処法が推奨されています (リスク因子は後述の「● リスクを有する患者」を参照してください) ^{*2}。

リスク因子	対処法 [†]
次のいずれかの場合 ・ リスク因子のない患者 ・ 患者個人 / 骨髄腫関連のリスク因子が 1 つのみの患者	アスピリン 81 ~ 325mg を 1 日 1 回投与
次のいずれかの場合 ・ 患者個人 / 骨髄腫関連のリスク因子が 2 つ以上の患者 ・ 治療関連のリスク因子を有する患者	次のいずれかを行う ・ 低分子ヘパリン (エノキサパリン 40mg ^{††} を 1 日 1 回) ・ full-dose のワルファリン [目標国際標準比 (INR) 2.0 ~ 3.0]

国内において承認外の情報を含みます。

†：予防を行う期間として、骨髄腫の治療開始から最低 4 ~ 6 ヶ月行うことが推奨されています^{*2}。
機械的な予防法 (弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法、静脈フットポンプ等) が代替療法となる場合もあります^{*2}。

††：4000 IU に相当

① 静脈血栓塞栓症（続き）

● リスクを有する患者

- ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾン、経口避妊薬と併用した場合、血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性があります（P.14「●併用注意」）。
- 先天性血栓性素因として、先天性アンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症の患者では静脈血栓症をきたしやすいことが知られています^{*1}。また、抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体、 β 2GPI依存性抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントなど）陽性の患者、高リポ蛋白a（Lp(a）血症、高ホモシステイン血症の患者では、動脈と静脈いずれの血栓症もきたしやすいといわれています^{*1}。
- 類縁疾患である多発性骨髄腫の治療における血栓発症リスク因子に関しては、IMWGが以下のようにまとめています^{*2}。

リスク	リスク因子
①患者個人のリスク	高齢、肥満（BMI \geq 30）、静脈血栓塞栓症の既往 中心静脈カテーテル/ペースメーカーの使用 合併症（心疾患、慢性腎疾患、糖尿病、急性感染症） 外科手術（一般外科手術、麻酔、外傷） 薬剤（エリスロポエチン）、血液凝固障害、長期臥床
②骨髄腫関連のリスク	多発性骨髄腫の患者、過粘稠度症候群
③治療関連のリスク	高用量デキサメタゾン（ \geq 480mg/月）投与 ドキソルビシン塩酸塩投与 多剤併用化学療法

● 対処法

- 定期的に凝血学的マーカー（凝固活性化マーカー：TAT（thrombin-antithrombin complex）、F1+2（prothrombin fragment 1+2）、SF（soluble fibrin）、FMC（fibrin monomer complex）、Dダイマー（D dimer）等）を検査する等^{*1}、観察を十分に行いながら慎重に投与してください。また、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 各血栓部位の専門医の指導の下で抗血栓療法を行ってください^{*1}。

*1：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「血栓症」

*2：Leukemia 2008; 22(2): 414-423

副作用とその対策

②脳梗塞

本剤の投与により**脳梗塞**があらわれることがあります。

●症状

一般的な症状として四肢の脱力・麻痺、感覚障害（複視、霧視、盲点の拡大）、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛等があらわれることがあります^{*1}。

●発現状況

POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）における、脳梗塞に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

[医師主導治験]

副作用名	JPOST-10 試験* (n=25)					JPOST-13 試験 (n=10)								
	例数 (%)		Grade 別発現例数					例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
脳梗塞	2 (8.0)	2 (8.0)			2			1 (10.0)	1 (10.0)				1	
脳虚血	1 (4.0)	0		1				0	0					

* ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期を含む

注) 重複例あり
MedDRA/J version (22.1)

参考

治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）において、脳梗塞に関する副作用は認められませんでした。

●リスクを有する患者

- ドキシソルビシン塩酸塩、デキサメタゾン、経口避妊薬と併用した場合、血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性があります（P.14 「●併用注意」）。
- 動脈血栓症（脳梗塞など）は、動脈硬化の危険因子である糖尿病、高脂血症、高血圧、高尿酸血症などを有した患者で発症しやすい可能性があります^{*1}。
- 抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体、 β 2GPI 依存性抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグulant など）陽性の患者、高リポ蛋白 a (Lp(a)) 血症、高ホモシステイン血症の患者では、動脈と静脈いずれの血栓症もきたしやすいといわれています^{*1}。

●対処法

- 症状などから疑われた場合は、速やかに頭部 CT、脳 MRI などの検査を行ってください^{*1}。ただし、CT では発症間も無い場合には所見が得られない場合があります^{*1}。
- 脳血管障害の専門医の指導の下で抗血栓療法を行ってください。

*1：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「血栓症」

③虚血性心疾患

本剤の投与により虚血性心疾患（冠攣縮を含む）があらわれることがあります。

●症状

一般的に胸痛、不整脈、心不全症状、ショック、胸部圧迫感、絞めつけられるような感じ等があらわれます^{*1,2}。

●発現状況

POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）における、虚血性心疾患に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

〔医師主導治験〕

副作用名	JPOST-10 試験* (n=25)						JPOST-13 試験 (n=10)							
	例数 (%)		Grade 別発現例数					例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
プリンツメタル狭心症 (冠攣縮)	1 (4.0)	1 (4.0)			1			0	0					

* ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期を含む

MedDRA/J version (22.1)

参考

治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）における、虚血性心疾患に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

〔国内臨床試験〕

副作用名	FPF300-02-01 試験 (n=37)						
	例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
心筋虚血	1 (2.7)	1 (2.7)			1		

MedDRA/J version (22.1)

●注意事項

- 本剤を 300 mg/日に増量した場合、重症度の高い心血管系イベントが発現する可能性があるため注意してください（JPOST-10 試験において本剤 300 mg/日を投与し、「プリンツメタル狭心症 (冠攣縮) [Grade 3]」が発現しました）。
- 本剤投与中、カルシウム拮抗薬中止後に冠攣縮や冠攣縮疑いを認め、重篤な経過を辿った症例がいたことから、本剤投与中にカルシウム拮抗薬を内服している患者において、カルシウム拮抗薬の減量や中止が必要になった場合には冠攣縮の発現に注意してください。

●リスクを有する患者

動脈血栓症（心筋梗塞など）は、動脈硬化の危険因子である糖尿病、高脂血症、高血圧、高尿酸血症などを有した患者で発症しやすい可能性があります^{*1}。

副作用とその対策

③虚血性心疾患（続き）

●対処法

本剤を投与後に虚血性心疾患等の心血管系イベントに関連する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・回復するまで観察してください。

※ 1：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「血栓症」

※ 2：循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2012年度合同研究班報告）冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン（2013年改訂版）

④心不全

本剤の投与により心不全（うっ血性心不全等）があらわれることがあります。

●症状

労作時の息切れ、易疲労感、発作性の夜間呼吸困難^{注)}、咳嗽、血痰（泡沫状・ピンク色の痰）といった息苦しさを（肺うっ血症状）、下腿浮腫、腹部膨満、食欲不振、陰嚢水腫、急激な体重増加等がみられ、重症例では尿量低下（夜間多尿）、手足の冷感、倦怠感、意識混濁等がみられます^{*1}。

注) 就寝1～2時間後になると呼吸困難感が出現し、起床して新鮮な空気を求めてしばらく歩き回ると楽になる、あるいは半身を起こし坐位に変換すると軽減する（起坐呼吸）。しかし、就寝しても1～2時間後には呼吸困難を再び生じる。

●発現状況

POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）における、心不全に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

〔医師主導治験〕

副作用名	JPOST-10 試験* (n=25)					JPOST-13 試験 (n=10)								
	例数 (%)		Grade 別発現例数					例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
心不全	1 (4.0)	1 (4.0)			1			0	0					

*ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期を含む

MedDRA/J version (22.1)

参考

治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）において、心不全に関する副作用は認められませんでした。

●対処法

- 本剤を投与後に心不全等の心血管系イベントに関連する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・回復するまで観察してください。
- 心不全急性期に対しては、主に酸素投与や陽圧換気・利尿薬や血管拡張薬〔硝酸薬やヒト心房性 Na 利尿ペプチド (hANP)〕を用いて加療し、必要に応じて強心薬（カテコラミン、ホスホジエステラーゼ (PDE) Ⅲ阻害薬等）の併用を考慮してください^{*1}。急性の心不全状態を脱した後も、心機能低下が持続する場合は、慢性心不全治療薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、ジギタリス等）の継続を考慮してください^{*1}。

※1：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「うっ血性心不全」

副作用とその対策

⑤不整脈

本剤の投与により心停止、洞停止、失神、徐脈（洞性徐脈）等があらわれることがあります。

●症状

心停止、洞停止、失神、徐脈（洞性徐脈）等がみられます。

●発現状況

POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）における、不整脈に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

[医師主導治験]

副作用名	JPOST-10 試験* (n=25)					JPOST-13 試験 (n=10)								
	例数 (%)		Grade 別発現例数					例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
洞性徐脈	11 (44.0)	0	10	1				5 (50.0)	0	4	1			
心停止	1 (4.0)	1 (4.0)				1		0	0					
洞停止	1 (4.0)	1 (4.0)				1		0	0					
失神	1 (4.0)	1 (4.0)			1			0	0					

* ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期を含む

注) 重複例あり
MedDRA/J version (22.1)

参考

治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）における、不整脈に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

[国内臨床試験]

副作用名	FPF300-02-01 試験 (n=37)						
	例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
洞性徐脈	5 (13.5)	0	3	2			
不整脈	2 (5.4)	0	2				
動悸	1 (2.7)	0	1				
心室性期外収縮	1 (2.7)	0	1				

注) 重複例あり
MedDRA/J version (22.1)

⑤不整脈（続き）

●注意事項

- JPOST-10 試験 25 例[†]のうち 24 週間実施されたランダム化比較試験期において、洞性徐脈の発現率は、サリドマイド投与群が 53.8%（7/13 例）でプラセボ投与群の 0%（0/11 例）に比べて有意に高い結果となりました（ $p=0.006$ ）。また、その発現率は、再発又は難治性の多発性骨髄腫承認時の 13.5%（5/37 例）よりも高かったことから、POEMS 症候群において不整脈等の心血管系イベント発現には十分に注意する必要があります。
- 本剤を 300 mg/ 日に増量した場合、重症度の高い心血管系イベントが発現する可能性があるため注意してください（JPOST-10 試験において本剤 300 mg/ 日を投与し、「洞停止（Grade 4）」、「失神（Grade 3）」が発現しました）。
各症例の詳細は以下のとおりです。

【症例 1：洞停止（Grade4）が認められた症例】

40 歳代、男性。JPOST-10 試験のランダム化比較試験期において、原疾患の亜急性増悪を認め長期オープン試験期へ移行した。サイクル 1 で本剤を 300 mg/ 日へ増量した約 1 ヶ月後、意識消失となり、モニター心電図で洞停止及び、高度房室ブロックが認められたため、本剤を休薬しペースメーカー植込み術が施行された。

【症例 2：失神（Grade3）が認められた症例】

60 歳代、男性。JPOST-10 試験のランダム化比較試験期において、プラセボ投与後に亜急性増悪を認め長期オープン試験期へ移行し本剤を 200 mg/ 日まで増量後、再度亜急性増悪を来したため 300 mg/ 日へ増量された。増量から約 1 ヶ月後、1 分間以内の意識消失のエピソードが認められたため、200 mg/ 日へ減量された。

†：ランダム化比較試験期ではプラセボ群の 1 例が除外され、計 24 例で解析されました。しかし、長期オープン試験期ではこの除外された 1 例も加えて実施されたため、全試験期間（ランダム化比較試験期＋長期オープン試験期）における安全性解析対象例数は 25 例となっています。

- 本剤投与中は、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意してください。

副作用とその対策

⑤不整脈（続き）

●リスクを有する患者

- 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において、「亜急性増悪^{††}」及び「心疾患もしくは心電図異常」がリスク因子として検出されています^{†††}。
- 心疾患又は心電図異常を有する患者は、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ります（P.6「●特定の背景を有する患者に関する注意」）。

††：亜急性増悪の定義：①神経症状の明らかな悪化

（例：自立歩行から杖歩行へ進行、杖歩行から車椅子使用へ進行等）

②胸水、腹水又は浮腫の増悪、

（例：X線又はCT検査の評価において、なし→出現、少量→中等量への移行等）

③上記（①、②）に準じた悪化

†††：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では欠測しているデータが多数存在し、NCC イベント（P.10 参照）発現例が 18 例（サリドマイド投与あり 17 例、投与なし 1 例）と限られており、リスク因子の同定が十分に行えたとは判断できないことから、製造販売後もリスク因子に関して情報収集し、検討する必要があります。

●対処法

- 本剤を投与後に不整脈等の心血管系イベントに関連する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・回復するまで観察してください。不整脈に対する処置、本剤継続の可否の判断にあたっては、必要に応じて循環器を専門とする医師に相談してください。また、本剤の投与を継続する場合には心電図検査等を実施し、十分な注意および観察を行ってください。
- 医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）において発現した洞性徐脈に対し、シロスタゾールによる治療が 8 例で行われ、4 例で回復しました。シロスタゾールは国内において適応外となりますが、不整脈薬物療法ガイドラインでは徐脈性不整脈の薬物治療として推奨されています^{*1}。
- 本剤投与中に異常が認められた場合は、直ちに主治医に連絡し、指示を仰ぐよう患者に指導してください。
- 定期的に循環器を専門とする医師による診察を受けるよう患者に指導してください。

※ 1：日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン 不整脈薬物治療ガイドライン

⑥末梢性ニューロパチー

本剤の投与により末梢性ニューロパチーがあらわれることがあります。

●症状

サリドマイドでは主に感覚性あるいは感覚運動性ニューロパチーを起こすといわれています^{*1}。大半の場合、指とつま先の知覚過敏、しびれ、チクチク/ピリピリ感、感覚鈍麻等を引き起こします^{*1}。参考として、サリドマイド投与後の関連症状を以下に示します。

サリドマイド投与後の関連症状^{*1}

- 感覚神経障害（指とつま先の知覚過敏、しびれ、チクチク/ピリピリ感、感覚鈍麻等）
- 運動神経障害（筋痙攣、振戦、筋力低下等）
- 自律神経障害（起立性低血圧、徐脈、便秘、性機能不全等）

●発現状況

POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）における、末梢性ニューロパチーに関する副作用の発現頻度を以下に示します。

[医師主導治験]

副作用名	JPOST-10 試験* (n=25)						JPOST-13 試験 (n=10)							
	例数 (%)		Grade 別発現例数					例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
末梢性感覚ニューロパチー	5 (20.0)	0	3	2				0	0					
神経痛	1 (4.0)	0		1				0	0					

* ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期を含む

MedDRA/J version (22.1)

参考

治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）における、末梢性ニューロパチーに関する副作用の発現頻度を以下に示します。

[国内臨床試験]

副作用名	FPF300-02-01 試験 (n=37)						
	例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
感覚鈍麻	9 (24.3)	0	8	1			
口の感覚鈍麻	8 (21.6)	0	8				

注) 重複例あり

MedDRA/J version (22.1)

副作用とその対策

⑥末梢性ニューロパチー（続き）

●リスクを有する患者

- ビンクリスチン硫酸塩、ザルシタビン、ジダノシンを併用した場合、末梢性ニューロパチーのリスクが高くなる危険性があります（P.14「●併用注意」）。
- 併存疾患（糖尿病、アルコール中毒、ビタミン欠乏症、ウイルス感染等）がある場合、末梢性ニューロパチーを悪化させる可能性があります^{*1}。
- サリドマイドによる末梢性ニューロパチーの発現率と重症度は用量と治療期間に関連するとの報告があります^{*2}。
- 使用成績調査（1677例：多発性骨髄腫患者1674例）において、ボルテゾミブ治療歴のある患者では、治療歴のない患者と比べて有意に末梢性ニューロパチーの発現率が高い結果でした（ $p=0.0001$ ）^{*3}。

●観察

- 末梢性ニューロパチーは、早期のうちに適切な対処を行うことが重要です。そのために、投与前の状態を評価し、投与後についても関連する自覚症状や症状の悪化がないか定期的にモニタリングする必要があります。
- 末梢性ニューロパチーの評価方法については、医療従事者が評価するCTCAE[†]や患者自身が評価するFACT/GOG-NTx^{††}等があります。

†：Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

米国立がん研究所が作成したもので日本臨床腫瘍グループ日本語版が広く用いられている（有害事象共通用語規準 日本語訳 JCOG 版）。

††：Functional Assessment of Cancer Therapy scale / Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT / GOG-NTx)

本来タキサン系抗がん剤の有害事象の重症度を評価するために作成した質問票。

参考として、ニューロパチー（感覚性、運動性）、神経痛の重症度 / CTCAE を以下に示します。

●CTCAE グレード分類（CTCAE ver 5.0 日本語訳 JCOG 版）

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
末梢性感覚ニューロパチー	症状がない	中等度の症状；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	—
末梢性運動ニューロパチー	症状がない；臨床所見又は検査所見のみ	中等度の症状；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
神経痛	軽度の疼痛	中等度の疼痛；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛；身の回りの日常生活動作の制限	—	—

注) 最新版の日本語訳については、JCOG のウェブサイト (<http://www.jcog.jp/doctor/tool/>) を参照してください。

⑥末梢性ニューロパチー（続き）

●対処法

- 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、下記の表を参考に適切な処置を行ってください。
- 参考として、末梢性ニューロパチーの程度に応じた用量の変更について以下に示します^{※4}。

●末梢性ニューロパチーの程度に応じた用量の変更

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
サリドマイド	維持あるいは50%減量	中止 Grade1以下に改善した場合には50%減量して再開	中止	中止

- 参考として、多発性骨髄腫における薬物性末梢性ニューロパチーに対する薬物療法について以下に示します^{※1}。

●薬物性末梢性ニューロパチーに対する薬物療法

分類	薬剤名等
カルシウムチャンネル α 2- δ リガンド	プレガバリン、ガバペンチン
抗うつ薬	アミトリプチリン、ノルトリプチリン、デュロキセチン、ベンラファキシン
オピオイド	トラマドール、モルヒネ、オキシコドン、メサドン
その他	カルバマゼピン、ケタミン

- ・末梢性ニューロパチーに対して未承認の薬剤を含みます。
- ・本剤の併用注意薬剤を含むため、ご使用にあたっては、P.14「●併用注意」をご確認ください。

- 対症療法として、ビタミンB群（B₁、B₆、B₁₂）等を用いることがあります^{※5}。

※1：Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010; 2010: 423-430

※2：Ann Hematol 2010; 89(8): 803-811

※3：サレドカプセル 50・100 使用成績調査 / サレドカプセル 25・50・100 使用成績調査 2 併合結果報告書（再審査資料）

※4：多発性骨髄腫の診療指針

※5：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「末梢神経障害」

副作用とその対策

⑦骨髄抑制

本剤の投与により、好中球数減少、白血球数減少、赤血球数減少（貧血）、血小板数減少等があらわれることがあります。

●発現状況

POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）における、骨髄抑制に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

〔医師主導治験〕

副作用名	JPOST-10 試験* (n=25)						JPOST-13 試験 (n=10)							
	例数 (%)		Grade 別発現例数					例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
好中球数減少	4 (16.0)	1 (4.0)	1	1	1	1		0	0					
白血球数減少	2 (8.0)	0	2					0	0					
貧血	1 (4.0)	0	1					0	0					
全血球数減少	1 (4.0)	0		1				0	0					

* ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期を含む

注) 重複例あり
MedDRA/J version (22.1)

参考

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（FPF300-02-01 試験）における、骨髄抑制に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

〔国内臨床試験〕

副作用名	FPF300-02-01 試験 (n=37)						
	例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
好中球数減少	17 (45.9)	0	3	5	9		
白血球数減少	15 (40.5)	0	4	6	5		
リンパ球数減少	7 (18.9)	0	2	2	3		
血小板数減少	7 (18.9)	0	6	1			
赤血球数減少	4 (10.8)	0	3	1			
好酸球数減少	3 (8.1)	0	3				
単球数減少	3 (8.1)	0	3				
好塩基球数減少	1 (2.7)	0	1				

注) 重複例あり
MedDRA/J version (22.1)

⑦ 骨髄抑制（続き）

● 対処法

- 定期的に血液検査（血小板数、白血球数、白血球分類、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット）を行う^{※ 1,2}等、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等、適切な処置を行ってください。
- 顆粒球数減少、好中球数減少に対しては、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の使用により、好中球の回復が早まる、抗菌薬の使用量が減る、入院期間が短縮する等がみられるため、G-CSF の使用が勧められるとの報告があります^{※ 2}。
- 出血傾向や血小板減少が重篤な場合は、副腎皮質ステロイドホルモン、 γ -グロブリン大量療法等を考慮し、また著しい出血時には血小板輸血も考慮します^{※ 1}。

※ 1：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「血小板減少症」

※ 2：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「無顆粒球症」

副作用とその対策

⑧ 感染症

本剤の投与により肺炎等の感染症があらわれることがあります。

● 症状

肺炎の一般的な症状として発熱、全身倦怠感、咳嗽、喀痰、胸痛、呼吸困難等があります^{*1}。

● 発現状況

POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）における、感染症に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

[医師主導治験]

副作用名	JPOST-10 試験* (n=25)						JPOST-13 試験 (n=10)							
	例数 (%)		Grade 別発現例数					例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
肺炎	4 (16.0)	2 (8.0)	2		1	1		0	0					
爪の皮膚糸状菌症	1 (4.0)	0	1					0	0					

* ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期を含む

MedDRA/J version (22.1)

参考

治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）における、感染症に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

[国内臨床試験]

副作用名	FPF300-02-01 試験 (n=37)						
	例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
気管支炎	1 (2.7)	0	1				
咽頭炎	1 (2.7)	0	1				

MedDRA/J version (22.1)

● 対処法

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等、適切な処置を行ってください。

※ 1 : JAID/JSC 感染症治療ガイドライン - 呼吸器感染症 -

⑨ 間質性肺疾患

本剤の投与により間質性肺炎があらわれることがあります。

● 症状

乾性咳、息切れ・呼吸困難、発熱、皮疹等がみられます^{*1}。

● 発現状況

POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）における、間質性肺疾患に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

[医師主導治験]

副作用名	JPOST-10 試験* (n=25)					JPOST-13 試験 (n=10)								
	例数 (%)		Grade 別発現例数					例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
肺臓炎	1 (4.0)	0	1					1 (10.0)	0		1			

* ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期を含む

MedDRA/J version (22.1)

参考

治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）において、間質性肺疾患に関する副作用は認められませんでした。

● 対処法

- 咳嗽、呼吸困難、発熱等、臨床症状の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、血液検査、胸部X線写真、動脈血酸素飽和度等の検査を行い、必要に応じて胸部CT、気管支鏡等の検査を実施してください^{*1}。
- 間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。投与を中止しても改善されない場合、あるいは呼吸不全を呈する場合は、副腎皮質ステロイド投与を考慮してください^{*1}。

※ 1：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「間質性肺炎」

副作用とその対策

⑩消化管穿孔、消化管閉塞

本剤の投与により**致死的な消化管穿孔、腸閉塞、イレウス**があらわれることがあります。

●症状

●食道、胃、十二指腸穿孔：

突発的かつ激烈に発現する傾向があり、重度の広汎な腹痛、圧痛、腹膜炎の徴候を伴う急性腹症が突発することもあります。その他一般的に、悪心、嘔吐、食欲不振、腸雑音の減弱又は消失がみられます。

●腸閉塞：

痙攣痛、嘔吐、重度の便秘、排ガスの停止等がみられます。

●イレウス：

麻痺性イレウスの自覚症状として、徐々に出現する嘔気、嘔吐、著しい便秘、腹部膨満等の自覚症状を認めます^{*1}。腹痛は持続痛であり疝痛は原則ありませんが、術後患者は高度の腹痛を訴えることがあるといわれています^{*1}。他覚症状として腹部の膨隆、排便と排ガスの停止、腸管内ガスの増加、腸雑音の低下または消失等がみられ、腹部の圧痛や打痛はなく、また発熱もみられないことが多いとされています^{*1}。

●発現状況

POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）における、消化管穿孔、消化管閉塞に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

〔医師主導治験〕

副作用名	JPOST-10 試験* (n=25)					JPOST-13 試験 (n=10)								
	例数 (%)		Grade 別発現例数					例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
イレウス	1 (4.0)	1 (4.0)			1			0	0					
腸閉塞	1 (4.0)	1 (4.0)				1		0	0					

* ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期を含む

MedDRA/J version (22.1)

参考

治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）における、消化管穿孔、消化管閉塞に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

〔国内臨床試験〕

副作用名	FPF300-02-01 試験 (n=37)						
	例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
消化管穿孔	1 (2.7)	1 (2.7)					1
消化管運動障害	1 (2.7)	0	1				

MedDRA/J version (22.1)

⑩消化管穿孔、消化管閉塞（続き）

●対処法

- 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、適切な処置を行ってください。
- 麻痺性イレウスが疑われた場合には、可能であれば直ちに本剤及び他の被疑薬の投薬を中止してください^{※1}。診断が確定すれば、絶飲、絶食、補液、腸管運動改善薬（パントテン酸製剤、プロスタグランジンF_{2α}製剤、ワゴスチグミン）の投与、胃管挿入など一般的な保存的治療で対応してください^{※1}。麻痺性イレウスの原因が医薬品である場合は、医薬品の投与を中止すると麻痺性イレウスは治癒することが多いですが、その後の予後は原疾患によるといわれています^{※1}。腸管運動改善薬の投与は有効であることが多いですが、重篤な病態では腸管穿孔を誘発する可能性があるため、注意を払う必要があります^{※1}。麻痺性イレウスに対して高気圧酸素療法が有効である症例も報告されており、上記治療が奏功しない際には外科的治療の前に考慮してもよいとされています^{※1}。
腸管穿孔、腹腔内膿瘍などで内科的治療での回復が望めない場合には、速やかに外科的療法を選択すべきであり、絞扼性イレウスは手術適応になるとされています^{※1}。

※1：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「麻痺性イレウス」

副作用とその対策

⑪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）

本剤の投与により皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）等の過敏症があらわれることがあります。

●症状

● Stevens-Johnson 症候群：

一般的な症状として、発熱（38℃以上）を伴う口唇、眼結膜、外陰部等の皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離等の表皮の壊死性障害を認めます*¹。

● TEN：

一般的な症状として、広範囲な紅斑と全身の 10%を超える水疱、表皮剥離・びらん等の顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱（38℃以上）と粘膜疹を伴います*²。

●発現状況

POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）における、過敏症に関する副作用の発現頻度を以下に示します（本試験において、Stevens-Johnson 症候群および TEN は認められませんでした）。

〔医師主導治験〕

副作用名	JPOST-10 試験* (n=25)						JPOST-13 試験 (n=10)							
	例数 (%)		Grade 別発現例数					例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
発疹	0	0						1 (10.0)	0		1			
蕁麻疹	2 (8.0)	0		2				1 (10.0)	0		1			
斑状丘疹状皮疹	1 (4.0)	0	1					0	0					
中毒性皮疹	0	0						1 (10.0)	0	1				

* ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期を含む

MedDRA/J version (22.1)

参考

治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）における、過敏症に関する副作用の発現頻度を以下に示します（本試験において、Stevens-Johnson 症候群および TEN は認められませんでした）。

〔国内臨床試験〕

副作用名	FPF300-02-01 試験 (n=37)						
	例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
発疹	11 (29.7)	0	9	2			
眼瞼腫脹	1 (2.7)	0	1				

MedDRA/J version (22.1)

⑪過敏症（続き）

●リスクを有する患者

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を併用した場合、TEN のリスクを高める危険性があります（P.14 「●併用注意」）。

●対処法

- 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、適切な処置を行ってください。
- 必要に応じて血液検査（CRP 増加、白血球増加、もしくは、白血球減少を含む造血器障害、肝機能障害、腎機能障害）、尿検査（尿蛋白、尿潜血等）、胸部レントゲン撮影、皮膚の病理組織検査等を行ってください^{*1,2}。
- Stevens-Johnson 症候群および TEN に対しては、熱傷に準じた治療、皮疹部及び口唇・外陰部粘膜の局所処置、嚴重な眼科的管理、補液・栄養管理、感染防止等が重要です。薬物療法としては、ステロイド全身投与、免疫グロブリン大量静注（IVIg）法、血漿交換療法、眼科的局所療法等を行う場合もあります^{*1,2}。

※ 1：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「スティーブンス・ジョンソン症候群」
※ 2：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「中毒性表皮壊死融解症」

副作用とその対策

⑫嗜眠状態、傾眠

本剤の投与により嗜眠状態、傾眠があらわれることがあります。

●症状

サリドマイドは過去に催眠・鎮静剤として開発された経緯から、嗜眠状態、傾眠があらわれることがあります。一般的に、嗜眠とは睡眠が持続した深い眠りに似た長期にわたる無意識状態をいい、傾眠とは放っておくと、うとうとと眠っている浅い睡眠状態をいいます*¹。

●発現状況

POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）における、嗜眠状態及び傾眠に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

[医師主導治験]

副作用名	JPOST-10 試験* (n=25)					JPOST-13 試験 (n=10)								
	例数 (%)		Grade 別発現例数					例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
傾眠	4 (16.0)	0	4					2 (20.0)	0	2				

* ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期を含む

MedDRA/J version (22.1)

参考

治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）における、嗜眠状態及び傾眠に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

[国内臨床試験]

副作用名	FPF300-02-01 試験 (n=37)							
	例数 (%)		Grade 別発現例数					
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5	
傾眠	20 (54.1)	0	20					

MedDRA/J version (22.1)

●注意事項

本剤投与中は、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意してください。

●リスクを有する患者

- 中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体、フェノチアジン系薬剤、モルヒネ誘導体、ベンゾジアゼピン系薬剤、抗不安剤、催眠剤）、抗うつ薬、交感神経遮断薬（レセルピン等）、ヒスタミン H₁ 受容体遮断薬、バクロフェンを併用した場合、鎮静作用が増強されるおそれがあります（P.14 「●併用注意」）。
- アルコールの摂取は鎮静作用を増強するおそれがあります（P.14 「●併用注意」）。

●対処法

症状があらわれた場合には投与を中止する等、適切な処置を行ってください。

※ 1：医学大辞典 19 版 2006（南山堂）

⑬痙攣

本剤の投与により間代性痙攣、緊張性痙攣等があらわれることがあります。

●症状

身体の一部又は全身の筋硬直やガクガクと震える、意識を失う等の症状があらわれることがあります^{*1}。

●発現状況

POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）において、痙攣に関する副作用は認められませんでした。

参考

治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）において、痙攣に関する副作用は認められませんでした。

●対処法

症状があらわれた場合には投与を中止する等、適切な処置を行ってください。発作の鎮静のためジアゼパムの投与を考慮してください^{*1}。

※1：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 「痙攣・てんかん」

副作用とその対策

⑭腫瘍崩壊症候群

本剤の投与により腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。

●症状

腫瘍崩壊症候群とは、何らかの原因による腫瘍の急速な細胞崩壊のために、細胞内成分とその代謝産物が腎臓の生理的排泄能力を越えて体内に蓄積し、尿酸・リン・カリウムの血中濃度上昇、低カルシウム血症、乳酸アシドーシス、さらには乏尿を伴う急性腎不全を含む多彩な病態をいいます^{*1}。

●発現状況

POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）において、腫瘍崩壊症候群に関する副作用は認められませんでした。

参考

治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）において、腫瘍崩壊症候群に関する副作用は認められませんでした。

●対処法

血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察してください。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してください。

※ 1：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 「腫瘍崩壊症候群」

⑮肝機能障害

本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあります。

●症状

無症状もしくは全身倦怠感、食欲不振、発熱、かゆみ、発疹、黄疸等の症状がみられます^{*1}。

●発現状況

POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）における、肝機能障害に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

〔医師主導治験〕

副作用名	JPOST-10 試験* (n=25)						JPOST-13 試験 (n=10)							
	例数 (%)		Grade 別発現例数					例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	1 (4.0)	0	1					1 (10.0)	0	1				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	1 (4.0)	0	1					1 (10.0)	0	1				

* ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期を含む

注) 重複例あり
MedDRA/J version (22.1)

参考

治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）における、肝機能障害に関する副作用の発現頻度を以下に示します。

〔国内臨床試験〕

副作用名	FPF300-02-01 試験 (n=37)						
	例数 (%)		Grade 別発現例数				
	全副作用	重篤副作用	1	2	3	4	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	4 (10.8)	0	4				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	4 (10.8)	0	4				
血中ビリルビン増加	1 (2.7)	0	1				

注) 重複例あり
MedDRA/J version (22.1)

●対処法

- ALT、AST、ALP、 γ -GTP 等の肝機能検査を行い、値の変動に注意してください。ビリルビンやアルブミン、プロトロンビン時間は肝障害の重症化の指標となり、中でもプロトロンビン時間は重症化を予測する上で有用であるといわれています^{*1}。
- 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等、適切な処置を行ってください。

*1：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 「薬物性肝障害」

副作用とその対策

その他の副作用

その他の副作用の発現状況一覧を以下に示します。

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	発疹、皮膚掻痒感	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、嘔声、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	

5. Q&A

Q1. 他の類似薬で認められている二次発がんの、本剤における発現状況について教えてください。

- A1. POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）及び治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）において、二次発がんは認められませんでした。また、その他の国内臨床試験において、固形がん（胆管細胞癌）が 1 例認められました。また、製造販売後（自発報告を含む）[2025 年 2 月時点]において、因果関係の否定できない急性リンパ性白血病 4 例、急性骨髄性白血病 2 例、結腸癌 2 例、骨髄性白血病 1 例、食道癌 1 例、膀胱癌 1 例、小細胞肺癌 1 例 [すべて重篤] が認められました。また、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、二次発がん（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、プレドニゾロン及びサリドマイド併用（MPT）群でレナリドミド及びデキサメタゾン併用（RD）群と比較して有意に増加し、メルファランとサリドマイドを併用すると二次発がんのリスクが増加することが示唆されています。
- なお、これらのことから、二次発がんは RMP で重要な潜在的リスクとしています。

Q2. 他の類似薬で認められている進行性多巣性白質脳症（PML）の本剤における発現状況について教えてください。

- A2. POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）及び治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）において、PML は認められませんでした。また、本剤において製造販売後（自発報告を含む）[2025 年 2 月時点]に PML を発現したという報告はされていません。しかし、海外のサリドマイド製剤において PML の発現が報告されており^{*1}、EU 及びオーストラリアの添付文書で PML が注意喚起されています。
- なお、これらのことから、PML は RMP で重要な潜在的リスクとしています。

Q3. その他注意すべき安全性情報はありますか？

- A3. RMP で重要な潜在的リスクとしている肺高血圧症の発現に注意が必要です。
- POEMS 症候群の患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）及び治療抵抗性多発性骨髄腫の患者を対象とした国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）において、肺高血圧症は認められませんでした。しかし、海外のサリドマイド製剤において、肺高血圧症の発現が報告されており、本剤においても製造販売後（自発報告を含む）[2025 年 2 月時点]において、因果関係の否定できない肺高血圧症 4 例 [非重篤 2 例、重篤 2 例]、右室不全 1 例 [非重篤] が認められました。

Q4. 深部静脈血栓症のリスクを有する患者に対して注意することはありますか？

- A4. 深部静脈血栓症のリスクを有する患者に対しては、本剤により深部静脈血栓症が発現、増悪することがあるため、観察を十分に行いながら慎重に投与してください。また、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。（詳細は P.16～17「静脈血栓塞栓症」をご参照ください。）

Q5. 手術後に本剤を投与する場合、どの程度の期間をあける必要がありますか？

- A5. サリドマイドの抗血管新生作用が創傷の治癒を阻害する可能性がありますので、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してください。
- 適切な期間については、評価されていません。手術後の患者に本剤の投与を再開する場合、手術創と患者の状態が十分回復していることを確認後、観察を行いながら投与してください。オーストラリアの添付文書では、サリドマイドの抗血管新生作用により創傷治癒を妨げる可能性があるため、手術後 7 日間は使用するべきではないと示されています。

* 1 : Clin Neurol Neurosurg 2020; 192: 105709

参考 1. 副作用一覧

POEMS 症候群患者を対象とした医師主導治験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）で認められた副作用を以下に示します。

副作用名	JPOST-10 試験* (n=25)		JPOST-13 試験 (n=10)	
	全 Grade 例数 (%)	Grade3 以上 例数 (%)	全 Grade 例数 (%)	Grade3 以上 例数 (%)
全副作用	23 (92.0)	11 (44.0)	10 (100.0)	2 (20.0)
感染症および寄生虫症	5 (20.0)	2 (8.0)	0	0
爪の皮膚糸状菌症	1 (4.0)	0	0	0
肺炎	4 (16.0)	2 (8.0)	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (12.0)	0	0	0
貧血	1 (4.0)	0	0	0
播種性血管内凝固	2 (8.0)	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (16.0)	0	1 (10.0)	1 (10.0)
高カリウム血症	4 (16.0)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
精神障害	2 (8.0)	0	1 (10.0)	0
錯乱状態	1 (4.0)	0	0	0
不眠症	1 (4.0)	0	1 (10.0)	0
神経系障害	10 (40.0)	3 (12.0)	3 (30.0)	1 (10.0)
脳梗塞	2 (8.0)	2 (8.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
脳虚血	1 (4.0)	0	0	0
頭痛	1 (4.0)	0	0	0
神経痛	1 (4.0)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	5 (20.0)	0	0	0
傾眠	4 (16.0)	0	2 (20.0)	0
失神	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
眼障害	1 (4.0)	0	0	0
結膜出血	1 (4.0)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (8.0)	0	0	0
回転性めまい	1 (4.0)	0	0	0
中耳の炎症	1 (4.0)	0	0	0
心臓障害	12 (48.0)	3 (12.0)	5 (50.0)	0
心停止	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
心不全	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
プリンツメタル狭心症（冠攣縮）	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
洞停止	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
洞性徐脈	11 (44.0)	0	5 (50.0)	0
血管障害	1 (4.0)	0	0	0
高血圧	1 (4.0)	0	0	0
静脈瘤	1 (4.0)	0	0	0

* ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期を含む

注) 重複例あり
MedDRA/J version (22.1)

参考 1. 副作用一覧

副作用名	JPOST-10 試験* (n=25)		JPOST-13 試験 (n=10)	
	全 Grade 例数 (%)	Grade3 以上 例数 (%)	全 Grade 例数 (%)	Grade3 以上 例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0)	0	1 (10.0)	0
肺臓炎	1 (4.0)	0	1 (10.0)	0
胃腸障害	16 (64.0)	3 (12.0)	9 (90.0)	0
便秘	15 (60.0)	1 (4.0)	9 (90.0)	0
消化不良	0	0	1 (10.0)	0
痔核	0	0	1 (10.0)	0
イレウス	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
腸閉塞	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (28.0)	1 (4.0)	3 (30.0)	0
皮膚乾燥	2 (8.0)	0	0	0
そう痒症	1 (4.0)	0	0	0
紫斑	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
発疹	0	0	1 (10.0)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (4.0)	0	0	0
毛細血管拡張症	1 (4.0)	0	0	0
蕁麻疹	2 (8.0)	0	1 (10.0)	0
中毒性皮疹	0	0	1 (10.0)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (10.0)	0
急性腎障害	0	0	1 (10.0)	0
生殖系および乳房障害	1 (4.0)	0	0	0
不規則月経	1 (4.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.0)	0	0	0
胸部不快感	1 (4.0)	0	0	0
発熱	2 (8.0)	0	0	0
臨床検査	10 (40.0)	2 (8.0)	2 (20.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)	0	1 (10.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.0)	0	1 (10.0)	0
好塩基球数増加	1 (4.0)	0	0	0
血中免疫グロブリン G 減少	1 (4.0)	0	1 (10.0)	0
好酸球数増加	3 (12.0)	0	0	0
全血球数減少	1 (4.0)	0	0	0
単球数増加	1 (4.0)	0	0	0
好中球数減少	4 (16.0)	2 (8.0)	0	0
白血球数減少	2 (8.0)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (10.0)	0

* ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期を含む

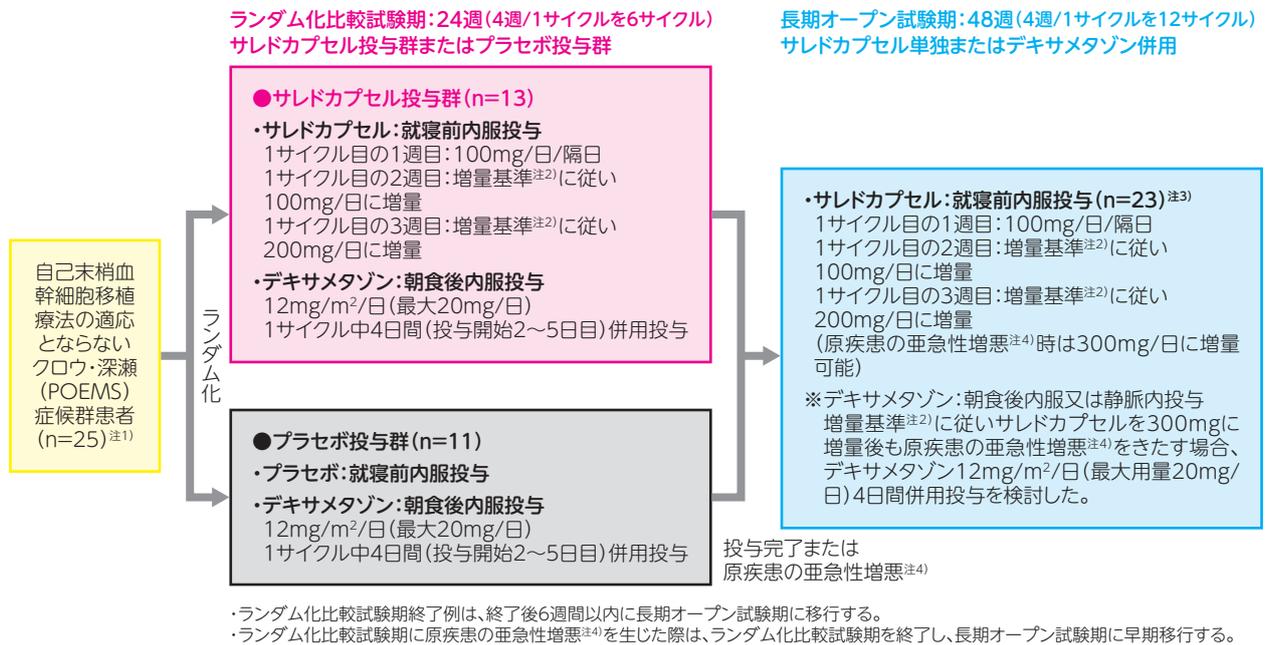
注) 重複例あり
MedDRA/J version (22.1)

参考 2. 試験概要

■ 医師主導治験 JPOST-10 試験

【 目 的 】	クローウ・深瀬 (POEMS) 症候群において、プラセボを対照とした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>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>非盲検 (単群)
【 対 象 】	<p>下記の診断基準の Probable 以上を満たす自己末梢血幹細胞移植療法の適応とならないクローウ・深瀬 (POEMS) 症候群患者 25 例</p> <p><診断基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 <p>大基準: 多発ニューロパチー (必須項目)、血清 VEGF 上昇 (1,000pg/mL 以上)、M 蛋白 (血液 M 蛋白陽性)</p> <p>小基準: 骨硬化性病変、キャスルマン病、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</p> <p>*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。</p>
【 投 与 方 法 】	<p><ランダム化比較試験期: n=24^{注1)}></p> <p>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 100mg を就寝前に隔日内服投与し、増量基準^{注2)} に従い 2 週目以降は 100mg/ 日、3 週目以降は 200mg/ 日に増量した。併用薬のデキサメタゾンは、12mg/m²/ 日 (最大 20mg/ 日) を 1 サイクル中 4 日間 (投与開始 2 ~ 5 日目) 朝食後内服投与した。</p> <p><長期オープン試験期: n=23^{注3)}></p> <p>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 100mg を就寝前に隔日内服投与し、増量基準^{注2)} に従い 2 週目以降は 100mg/ 日、3 週目以降は 200mg/ 日に増量し、原疾患の亜急性増悪^{注4)} 時は最大 300mg/ 日まで増量可能とした。サレドカプセルを 300mg に増量後も原疾患の亜急性増悪^{注4)} をきたす場合、デキサメタゾン (朝食後内服又は静脈内投与) 12mg/m²/ 日 (最大用量 20mg/ 日) の 4 日間併用投与を検討した。</p> <p>*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^{注4)} 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。</p>

参考 2. 試験概要



注 1) 治験薬が投与された 25 例のうち、重大な GCP 違反 1 例を除く 24 例を安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団である FAS とした。

注 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。

注 3) 長期オープン試験期に移行した 22 例 (ランダム化比較試験期の投与完了後移行 13 例、原疾患の亜急性増悪による早期移行 9 例) にランダム化比較試験期に GCP 違反で除外した 1 例を加えた 23 例を安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団である FAS とした。

注 4) 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 ヶ月以内に体重が 5kg 以上増加した場合

† : ONLS Overall neuropathy limitation scale

参考 2. 試験概要

■ 医師主導治験 JPOST-13 試験

【 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】	オープン試験 (単独)
【 対 象 】	<p>下記の診断基準の Probable 以上を満たす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</p> <p><診断基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 <p>大基準 : 多発ニューロパチー (必須項目)、血清 VEGF 上昇 (1,000pg/mL 以上)、M 蛋白 (血 液 M 蛋白陽性)</p> <p>小基準 : 骨硬化性病変、キャスルマン病、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</p> <p>*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。</p>
【 投 与 方 法 】	<p>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 週目はサレドカ プセル 100mg を就寝前に隔日内服投与し、増量基準^{注1)} に従い 2 週目以降は 100mg/ 日、3 週 目以降は 200mg/ 日に増量し、投与した。原疾患の亜急性増悪^{注2)} 時は最大 300mg/ 日まで増 量可能とした。併用薬のデキサメタゾン^{注3)} は、20mg/ 日を 1 サイクル中 8 日間 (2-5 日、16-19 日) 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)。</p>

24週(4週/1サイクルを6サイクル)

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
(n=10)

- ・サレドカプセル: 就寝前内服投与
1 サイクル目の 1 週目: 100mg/ 日/ 隔日
1 サイクル目の 2 週目: 増量基準^{注1)} に従い 100mg/ 日に増量
1 サイクル目の 3 週目: 増量基準^{注1)} に従い 200mg/ 日に増量
(原疾患の亜急性増悪^{注2)} 時は 300mg/ 日に増量可能)
- ・デキサメタゾン: 朝食後内服投与
20mg/ 日
1 サイクル中 8 日間 (2-5 日、16-19 日) 併用投与
※ 16-19 日投与は 1-2 サイクルのみ実施

注 1) 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。

注 2) 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 ヶ月以内に体重が 5kg 以上増加した場合



【監修】

国立大学法人 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 名誉教授
桑原 聡 先生

医療法人社団 葵会 AOI 国際病院 循環器内科 統括部長
平尾 見三 先生

 藤本製薬グループ | 製造販売元
藤本製薬株式会社
〒580-8503 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号

【資料請求先】

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 : 00～17 : 00 (土日・祝日・弊社休業日を除く)

