

## 目次

2.4.1 非臨床試験成績の妥当性.....	1
2.4.1.1 公表文献引用.....	1
2.4.1.2 サリドマイドの薬理作用の機序.....	1
2.4.1.3 薬物動態試験におけるサリドマイドの定量法.....	1
2.4.1.4 サリドマイドの毒性試験.....	1
2.4.2 薬理試験.....	2
2.4.2.1 効力を裏付ける試験.....	2
2.4.2.2 安全性薬理試験.....	4
2.4.3 薬物動態試験.....	5
2.4.3.1 吸収.....	5
2.4.3.2 分布.....	6
2.4.3.3 代謝.....	7
2.4.3.4 排泄.....	8
2.4.3.5 薬物動態学的相互作用.....	10
2.4.4 毒性試験.....	11
2.4.4.1 単回投与毒性試験.....	11
2.4.4.2 反復投与毒性試験.....	11
2.4.4.3 遺伝毒性試験.....	11
2.4.4.4 がん原性試験.....	12
2.4.4.5 生殖発生毒性試験.....	12
2.4.4.6 神経毒性.....	14
2.4.4.7 毒性試験に関する考察.....	14
2.4.5 総括および結論.....	15
2.4.6 引用文献.....	17

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
AUC <sub>0-∞</sub>	血中濃度-時間曲線下面積 (投与時間-無限大時間)
Bcl-2	B cell lymphoma/leukemia-2 : 抗アポトーシス分子
bFGF	basic fibroblast growth factor : 塩基性繊維芽細胞増殖因子
CD8	cluster of differentiation 8:細胞障害性 T 細胞の細胞膜上に発現する糖タンパク質
C <sub>max</sub>	maximal concentration : 最高血漿中濃度
COX-2	cyclooxygenase-2 : シクロオキシゲナーゼ-2
G1 期	gap1 期 : DNA 合成準備期
HGF	hepatocyte growth factor : 肝細胞増殖因子
HUVEC	human umbilical vein endothelial cell : ヒト臍帯静脈内皮細胞
IL	interleukin : インターロイキン
LPS	lipopolysaccharide: リポ多糖
MCH	mean corpuscular hemoglobin : 平均赤血球血色素量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration : 平均赤血球血色素濃度
MM	multiple myeloma : 多発性骨髄腫
NF-κB	nuclear factor-κB : 転写因子 (DNA 複製及び転写を調節する因子) の一種
NK	ナチュラルキラー (細胞)
P-gp	P-glycoprotein : P 糖蛋白質
QTc	corrected QT interval : 補正 QT 時間
sub-G1 期	sub-gap1 期 : アポトーシス細胞を G1 期細胞より DNA 含量の少ない細胞として同定
T3	triiodothyronine : トリヨードチロニン
T4	thyroxine : チロキシン
T <sub>max</sub>	time to maximal concentration : 最高血中濃度到達時間
TNF-α	tumor necrosis factor-α : 腫瘍壊死因子-α
VEGF	vascular endothelial growth factor : 血管内皮細胞増殖因子

### 2.4.1 非臨床試験成績の妥当性

#### 2.4.1.1 公表文献引用

サリドマイドの非臨床試験成績はすべて公表された科学・医学論文などから引用し、評価したものである。毒性および安全性薬理試験については、基本的に GLP 適用の論文を選択し評価したが、一部は GLP 公布以前に実施された GLP 不適用の試験が含まれている。これら非臨床試験（薬理、動態、毒性）で用いた参考資料はサリドマイドに関連した総説にも引用されているものも多く、また、結果に矛盾がないことから信頼性は高いと考えている。

サリドマイドのヒトへの投与は本邦（個人輸入による）も含めて既に行われており、ヒトに関する情報が数多く得られている。また、信頼性の高い公表論文を用いていることから、新たに非臨床試験や GLP 適用試験を追加実施する必要はないと考える。

#### 2.4.1.2 サリドマイドの薬理作用の機序

近年に至るまで、サリドマイドの MM 治療薬としての作用機序に関する検討が行われており、①血管新生抑制作用、②サイトカイン産生および細胞接着因子発現抑制作用、③免疫調節作用、④アポトーシス誘導および細胞増殖抑制作用などが報告されているが、未だその作用機序は明らかにされていない。

#### 2.4.1.3 薬物動態試験におけるサリドマイドの定量法

$^3\text{H}$  標識サリドマイドおよび  $^{14}\text{C}$  標識サリドマイドを用いた試験では、液体シンチレーションもしくはガスフローカウンターにより放射能濃度が測定されている。非標識体を用いた試験では高速液体クロマトグラフィー紫外分析法（HPLC/UV）または高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）により測定されていることから妥当であると判断した。

#### 2.4.1.4 サリドマイドの毒性試験

公表論文中から GLP 適用試験を検索し、資料として用いた。評価項目の中には GLP 適用試験でないものもあるが、妥当性を検討の上、使用した。

## 2.4.2 薬理試験

## 2.4.2.1 効力を裏付ける試験

MM は、B リンパ球が分化・成熟した形質細胞が腫瘍化し増殖したものであり、高齢者に多い代表的な造血器腫瘍である。これまでに種々の化学療法や移植療法が試みられているが、化学療法に対する抵抗例や移植後の再発例が認められ、現在も治癒が期待できない予後不良の疾患である<sup>1)</sup>。

一方、サリドマイドは 1950 年代に当時の西ドイツ（現ドイツ）で催眠鎮静薬として開発されたが、1960 年代になると新生児奇形（アザラシ肢症）が問題となり、一度は市場から撤退した医薬品である<sup>2)</sup>。ところが、1994 年に米国におけるサリドマイドの血管新生抑制実験をきっかけに腫瘍性疾患の治療薬としての有用性が示唆された<sup>30)</sup>。1999 年になると MM 患者に対する有効性が報告され<sup>31)</sup>、本邦でも個人輸入のサリドマイドによる臨床での有用性について報告されている<sup>32,33)</sup>。

以上のような経緯で、サリドマイドの MM に対する有効性の検証が下記に示す種々の薬理試験において実施されてきた。

ウサギ角膜マイクロポケット法を用いた血管新生についての *in vivo* 実験において、サリドマイドは血管新生促進因子である VEGF および bFGF により誘導される血管新生を抑制することが見出された<sup>30,34)</sup>。さらに、MM 患者から採取した末梢血単核細胞および骨髄単核細胞を用いた *in vitro* 実験により、サリドマイドは培養上清中の血管新生促進因子 (VEGF、bFGF、TNF- $\alpha$ 、HGF、IL-6、IL-6R) 濃度を低下させることが示された<sup>35)</sup>。また、サリドマイドは VEGF および bFGF により誘導される HUVEC の増殖に対する抑制作用<sup>36)</sup>、および MM 患者由来内皮細胞の増殖や管腔形成に対する阻害作用も有することが示された<sup>37)</sup>。これらの知見より、サリドマイドは VEGF や bFGF などの血管新生促進因子の産生抑制および内皮細胞の増殖抑制を介して血管新生抑制作用を示すことが考えられる。当初、サリドマイドはこの血管新生抑制作用を介して抗骨髄腫作用を発揮すると考えられ、実際にサリドマイド投与前後の MM 患者における骨髄中の微小血管密度の変化について検討されたが、その有効性と血管密度の変化との間に明らかな相関が得られなかったという結果が報告された<sup>31)</sup>。この結果については腫瘍血管新生の評価法の問題など未だ議論の余地があるが、これによりサリドマイドの抗骨髄腫作用が血管新生抑制作用だけではなく、それ以外のメカニズムの関与する可能性が推察される。その後の多岐にわたる基礎研究から、骨髄微小環境において、サリドマイドは血管新生抑制作用に加えて、サイトカイン産生抑制作用、免疫調節作用、MM 細胞に対するアポトーシス誘導作用および増殖抑制作用がそれぞれ総合的に影響を及ぼした結果、MM に対して効果を発揮していると考えられる。以降、これらの作用について、特にヒト由来の細胞を用いた実験から得られたサリドマイドの作用機序について記述する。

TNF- $\alpha$  は NF- $\kappa$ B の活性化を介し、種々の炎症性サイトカインの発現を亢進させて腫瘍細胞の増殖、活性化を引き起こす<sup>3)</sup>。サリドマイドは、ヒト末梢血単核細胞より得た単球において LPS による TNF- $\alpha$  産生を抑制し<sup>38)</sup>、TNF- $\alpha$  mRNA 分解を亢進させることが示された<sup>39)</sup>。加えて、サリドマイドは TNF- $\alpha$  による NF- $\kappa$ B 活性化を抑制したことから<sup>40)</sup>、サリドマイドの抗骨髄腫作用には TNF- $\alpha$  産生抑制とそれ以後の NF- $\kappa$ B 活性化の阻害作用の関

与が示唆される。また、サリドマイドは腫瘍細胞の増殖、活性化に関与している細胞接着因子の発現や IL-6 産生を抑制したことから<sup>41, 42)</sup>、その抗骨髄腫作用の一部にはこれらの作用も関与すると考えられる。

Haslett らは、T 細胞の増殖および T 細胞からのサイトカイン産生に対するサリドマイドの作用について検討し、サリドマイドが T 細胞受容体刺激後の IL-2 および IFN- $\gamma$  産生を亢進させること、また、T 細胞（特に細胞障害性 T 細胞）の増殖促進作用は IL-2 依存的であることを見出した<sup>43)</sup>。さらに、MM 患者へのサリドマイド投与により末梢血 NK 細胞数の増加が認められた<sup>44)</sup> ことから、サリドマイドの抗骨髄腫作用において細胞障害性 T 細胞と NK 細胞の増殖促進作用の関与が示唆される。また、IL-12 は NK 細胞や細胞障害性 T 細胞の増殖、活性化に関与し、腫瘍細胞に対し抑制的に働くことが知られている<sup>4)</sup>。サリドマイドは末梢血単核細胞や単球由来樹状細胞からの IL-12 産生を亢進させることが報告されており<sup>45, 46)</sup>、サリドマイドの抗骨髄腫作用の一部には IL-12 産生亢進作用も関与していると考えられる。

さらに、MM 細胞へのサリドマイドの直接的な作用として、Hideshima らはサリドマイドが MM.1S (MM 細胞株) において sub-G1 期細胞を増加させ (アポトーシス)、Hs Sultan (バーキットリンパ腫細胞株) や患者由来 MM 細胞に対して G1 期同調を誘導 (細胞増殖抑制) することを見出した<sup>47)</sup>。これらの作用にはカスパーゼ-8<sup>48)</sup>、および Bcl-2 と COX-2<sup>49)</sup> の関与が示唆される。

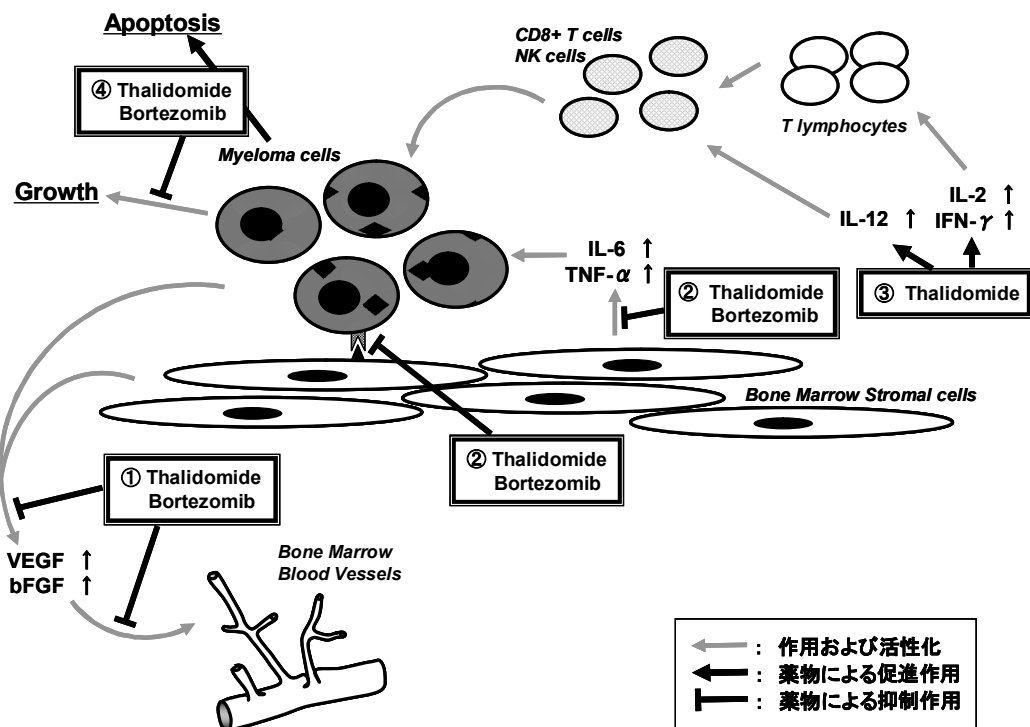


図 2.4.2.1-1 骨髄微小環境におけるサリドマイドおよびボルテゾミブの作用 (引用文献 5)、Fig. 1 改編)

これらの知見から、サリドマイドの抗骨髄腫作用は、①VEGF、bFGF等を介する血管新生に対する阻害作用<sup>30, 34~37)</sup>、②MM細胞の増殖に必須なサイトカイン(TNF- $\alpha$ 、IL-6等)産生抑制作用<sup>38, 39, 42)</sup>、転写因子NF- $\kappa$ Bの転写抑制および細胞接着因子発現抑制作用<sup>40, 41)</sup>、③NK細胞および細胞障害性T細胞増殖による免疫調節作用<sup>43~46)</sup>、④カスパーゼ-8、Bcl-2およびCOX-2を介したMM細胞等のアポトーシス誘導作用および細胞増殖抑制作用<sup>47~49)</sup>が総合的に働くことにより発揮されることが考えられる(図2.4.2.1-1参照)。

#### <サリドマイドとボルテゾミブの薬理作用の比較>

プロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブは、MMに対する新規治療薬として米国において近年承認された。本邦においても承認が急がれているこの薬剤もサリドマイドと同様に、血管新生抑制作用<sup>6, 7)</sup>、サイトカイン産生および細胞接着因子発現抑制作用<sup>8)</sup>、アポトーシス誘導作用および細胞増殖抑制作用<sup>8)</sup>を有することが知られている。このことは、上記の薬理作用がMMの治療には不可欠な作用であることを示唆している。また、サリドマイドはボルテゾミブでは報告されていない免疫調節作用を有していることから、サリドマイドのさらなる臨床効果が期待される。

#### 2.4.2.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験において、サリドマイドの全身性投与(経口および腹腔内投与)により、中枢神経系の抑制作用と推察される自発運動量の減少<sup>50~52)</sup>、抗痙攣作用(ストリキニーネあるいは電撃による)<sup>53)</sup>、催眠<sup>52, 54)</sup>およびバルビツール酸誘発睡眠の延長作用<sup>51, 55, 56)</sup>、鎮痛作用(ホットプレート法(マウス)<sup>56)</sup>およびライジング法<sup>56, 57)</sup>)を引き起こした。また、ネコあるいはイヌへの全身性投与では心電図<sup>58)</sup>、血圧<sup>51)</sup>、心拍数および呼吸運動<sup>51, 58)</sup>に対する影響は認められなかったが、モルモット摘出心臓では心拍数のわずかな減少(1  $\mu$ M以上)およびQTc間隔(10  $\mu$ M以上: 10  $\mu$ Mで2.6%、100  $\mu$ Mで5.6%変化)のわずかな延長、陽性変力および変弛緩作用を示した<sup>59)</sup>(ウサギ摘出心臓には影響しなかった(10  $\mu$ g/mL)<sup>51)</sup>)。

## 2.4.3 薬物動態試験

## 2.4.3.1 吸収

2-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン溶液で溶解したサリドマイドを 2 mg/kg でマウスに単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後 0.5 時間で  $C_{max}$  に到達し、半減期が 0.5 時間で  $AUC_{0-\infty}$  は 4.3  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$  であった<sup>60)</sup>。30%ジメチルスルホキシド含有ポリプロピレングリコールで溶解したサリドマイドを 20 mg/kg で経口投与したときは、 $AUC_{0-\infty}$  が約 10 倍の 44.0  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$  に増加したが、 $C_{max}$  は 3 倍のみの増加であり、 $T_{max}$  が 1 時間に遅延した<sup>60)</sup>。半減期は 1.2 時間であった。2 mg/kg と 20 mg/kg の静脈内投与では、半減期が約 0.7 時間と一定しており、 $AUC_{0-\infty}$  の増加は用量にほぼ比例した<sup>60)</sup>。また、ウサギに 2 mg/kg を経口または静脈内投与した結果、半減期がそれぞれ 2.2 または 0.7 時間、 $AUC_{0-\infty}$  は投与経路に関係なくほぼ同じであった。マウスおよびウサギの生物学的利用率は、それぞれ約 50% および 100% であることが示された<sup>60)</sup>。

0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁した  $^3\text{H}$  標識サリドマイドをラットおよびウサギに経口投与した。10 mg/kg の用量で経口投与したとき、ラットおよびウサギとも投与後 1 時間で  $C_{max}$  に到達し、半減期は約 3 時間であった<sup>61)</sup>。50-200 mg/kg でラットに経口投与したとき、投与後 4 時間で  $C_{max}$  に到達し、 $C_{max}$  は用量に比例した増加を示さなかった<sup>62)</sup>。30-500 mg/kg を雌雄ウサギに経口投与した場合、 $AUC$  および  $C_{max}$  は 300 mg/kg の用量まで増加したが、300 と 500 mg/kg の用量間では差が認められなかった<sup>63)</sup>。サリドマイドの投与剤形を 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液の懸濁液またはカプセルでウサギに 5 日間の反復経口投与した結果、カプセル投与時の血漿中未変化体濃度は懸濁液投与で得られた濃度の約 20% までにしか上昇しなかった<sup>62)</sup>。

メチルスルホキシド：ポリプロピレングリコール (1:1) 溶液に溶解した  $^3\text{H}$  標識サリドマイドを 10 mg/kg の用量でラットおよびウサギに経口投与した。48 時間後の尿中放射能総排泄率は、投与量に対してラットで 81%、ウサギで 87% であった<sup>61)</sup>。また、5 mg/kg を静脈内投与したときの半減期はラットとウサギで 2-3 時間であった<sup>61)</sup>。一方、水で懸濁した  $^{14}\text{C}$  標識サリドマイドを 10-1000 mg/kg の用量でラットに経口投与したときの尿中放射能総排泄率は、10 mg/kg および 100 mg/kg で投与量の約 40% であったが、1000 mg/kg では 28.8% に低下した<sup>64)</sup>。

ジメチルスルホキシドに溶解した  $^3\text{H}$  標識サリドマイドをサルに経口投与したとき、10 mg/kg および 50 mg/kg では 3 時間後および 6 時間後に  $C_{max}$  に到達し、尿中の放射能総排泄率はそれぞれ約 94% および約 70% であった<sup>65)</sup>。

Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験では、膜透過に方向性はなく、濃度依存的な透過を示し、また、膜透過性に P-gp の関与が認められなかった<sup>66,67)</sup> ことから、透過性は良好であると考えられる。

以上のことから、マウスでは用量に比例した  $AUC$  の増加が認められたが、 $C_{max}$  値は用量に非依存的な増加を示し、 $T_{max}$  は遅延を示した。また、ラットにおいては用量 (10-100 mg/kg) に関わらず一定の吸収率が認められた。一方、同用量 (10 mg/kg) の経口投与にもかかわらず溶媒で溶解したときの尿中排泄率は水で懸濁したときに比べて高くなることが示され、サリドマイドが水に難溶性であるためにサリドマイドの溶解速度が吸収に影響すると考えられる。

ウサギの胃内または十二指腸内に投与したときの血漿中未変化体濃度推移の比較から吸収部位は十二指腸を含む腸管であることが示された<sup>62)</sup>。

雌雄ウサギにサリドマイドを経口投与した結果、薬物の曝露に性差は認められなかった<sup>63)</sup>。

### 2.4.3.2 分布

#### 1. 組織分布

<sup>3</sup>H 標識サリドマイドをラットおよびウサギに静脈内投与して得られたサリドマイド血漿中未変化体濃度は二相性の消失が認められ、見かけの分布容積は 2.5-3 L/kg であった<sup>61)</sup>。サルに静脈内投与して得られた分布容積は 1.5 L/kg であった<sup>65)</sup>。<sup>14</sup>C 標識サリドマイドを妊娠マウスに経口投与したときの全身オートラジオグラムでは、投与後 4 時間で胎児を含めほぼ全ての組織に様に分布していることが示された<sup>68)</sup>。妊娠マウスの組織中放射能濃度は投与後 1.5 時間で最高濃度を示し、胃や小腸などの消化管の平滑筋および肝臓が他の臓器より高かった。脳の放射能濃度は肝臓に比べ 1/3 であった。投与 8 時間の放射能濃度は、投与後 1.5 時間の濃度に比べて胃が 40%、脳が 20%まで減少した<sup>69)</sup>。サルへの静脈内投与 10 分後の組織中放射能濃度は、肝臓が血漿の約 2 倍高い値を示したが、筋肉と脳は肝臓の約 1/3 であった<sup>65)</sup>。筋肉、脳および血漿中は放射能濃度の 80%以上でサリドマイドが存在した<sup>65)</sup>。また、<sup>14</sup>C 標識サリドマイドを妊娠ウサギに経口投与した 12 時間後の組織中放射能濃度は、血漿、肝臓、腎臓の順で高くなり、胎児中は血漿よりわずかに高く、脳では血漿より低かった。投与 58 時間後の濃度は投与 12 時間後の濃度に比べて、血漿、肝臓と胎児が約 25%以下、腎臓が約 7%以下まで減少した<sup>70)</sup>。胎児中にはサリドマイドが認められた<sup>70)</sup>。また、妊娠サルへの投与でも胎児中にサリドマイドの存在が見られ<sup>65)</sup>、胎児への移行が確認された。雄ウサギの精液中では血漿よりも低いサリドマイドが検出された<sup>63)</sup>。

以上のことから、確認した動物において、吸収されたサリドマイドはほとんどの組織に移行すると考えられる。主な組織は、吸収や排泄に関連した肝臓、消化管や腎臓であり、胎児や脳への移行も示された。

サリドマイドを静脈内投与したラット、ウサギおよびサルにおいて、投与 48 時間までの総排泄率は高く、また、ウサギ<sup>63)</sup> およびラット<sup>62)</sup> に反復投与したサリドマイドの血漿中濃度は単回投与時と比べて同程度であることから、体内での蓄積の可能性はないと考えられる。

#### 2. 血漿蛋白結合

ヒト血漿蛋白結合率を *in vitro* 平衡透析法で検討した結果、(+)-(R)-サリドマイドと(-)-(S)-サリドマイドのヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ 55%と 66%であった。同様に、4%のヒト血清アルブミンへの(+)-(R)-サリドマイドと(-)-(S)-サリドマイドの蛋白結合率は、それぞれ 62%と 72%であった<sup>71)</sup>。また、 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白との結合も示された<sup>72)</sup>。

#### 3. 血球移行

ヒト血液における(+)-(R)-サリドマイドまたは(-)-(S)-サリドマイドの血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.86 または 0.95 であり、赤血球への移行が確認された<sup>71)</sup>。

## 2.4.3.3 代謝

ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験で、光学異性体である (+)-(R)-サリドマイドと (-)-(S)-サリドマイドのキラル反転が検討され、キラル反転にアルブミンが関与することが示された<sup>71)</sup>。

一方、サリドマイド消失にはアルブミンの影響が認められなかった<sup>71)</sup>。マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌとサルから採取された血漿、筋肉および肝臓を用いて <sup>3</sup>H 標識サリドマイドの減少を比較したところ、血漿と筋肉ホモジネート中のサリドマイド減少に差は認められず、動物種にも差が認められなかった<sup>65)</sup>。この減少は、リン酸緩衝液中の加水分解による減少とほぼ同程度であることが示された<sup>65)</sup>。このことから、血漿および筋肉中での消失は加水分解によるものと考えられた。サリドマイドは、pH6.0 以上で非酵素的な加水分解により種々の加水分解物が生成する<sup>73)</sup> ことが示されている (図 2.4.3.3-1)。

肝臓ホモジネート中でのサリドマイドの減少率はハムスター、ラット、マウス、イヌ、サル、ウサギの順に大きくなり、サリドマイドの消失に種差が認められた<sup>65)</sup>。マウス、ウサギおよびヒトの肝ミクロソームを用いてサリドマイドの加水分解物の生成量を比較した結果、ヒトとマウスに差は認められなかったが、ウサギの肝ミクロソームで加水分解物の生成量が明らかに多いことが示され、加水分解に酵素が関与していることが示された<sup>74)</sup>。一方、水酸化物はウサギよりもマウスの肝ミクロソームで多く生成することが示された<sup>74)</sup>。このときの加水分解物量と水酸化物量を比較した結果、マウスでは同程度の生成量であったにもかかわらず、ウサギでは加水分解物が水酸化物より生成量が多いことが示された。

肝ミクロソームを用いたサリドマイドの水酸化物については、マウスおよびウサギで 5 位水酸化サリドマイドや 5'位水酸化サリドマイドを含む 7 種類が認められた<sup>74)</sup>。ヒト肝ミクロソーム<sup>74, 75)</sup> および S9<sup>76)</sup> では、5 位水酸化サリドマイドと 5'位水酸化サリドマイドがわずかに認められた。ヒト肝ミクロソームでの 5 位水酸化サリドマイドと 5'位水酸化サリドマイドの生成量は、マウスでの生成量に比べてそれぞれ約 7-9%と 0.5%であった<sup>74)</sup>。また、マウス、ラット、ウサギ、イヌの肝ミクロソームで認められた生成量と比較してもヒトの生成量が最も低いことが示された<sup>75)</sup>。また、雄ラット特有の酵素である CYP2C11 が水酸化反応に関与することが示された<sup>75)</sup>。ヒトでの 5 位水酸化サリドマイドや 5'位水酸化サリドマイドに関与する P450 分子種について検討した結果、ともに CYP2C19 の関与が示唆された<sup>75)</sup>。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果は、いずれも 5 位水酸化サリドマイドや 5'水酸化サリドマイドの生成量が低かったことから、CYP2C19 の関与も非常に低いと考えられる。

ラットに 400 mg/kg<sup>77)</sup>、ウサギに 150 mg/kg<sup>70)</sup>、サルに 50 mg/kg<sup>65)</sup> を経口投与したところ、加水分解物である 4-フタルイミドグルタル酸モノアミド (II)、2-フタルイミドグルタル酸モノアミド (III) と  $\alpha$ -(*o*-カルボキシベンズアミド) グルタルイミド (IV) は各種の尿中、ラット血漿、脳と胃腸内、ウサギ血漿、腸と胎児で認められた。2-フタルイミドグルタル酸 (V) は各種の尿中、ラット胃腸内、ウサギ血漿、腸と胎児で認められた。4-(*o*-カルボキシベンズアミド) グルタル酸モノアミド (VI)、2-(*o*-カルボキシベンズアミド) グルタル酸モノアミド (VII) と 2-(*o*-カルボキシベンズアミド) グルタル酸 (VIII) は、ウサギとサルの尿中、ラット胃腸内、ウサギ血漿、腸と胎児に認められた。フタル酸 (IX) は

ラット胃腸内とサル尿中に、 $\alpha$ -アミノグルタルイミド (X) はラット血漿、脳、尿と胃腸内で認められた。この投与量では水酸化物の確認は行われなかった。一方、マウスとウサギに 2 mg/kg の用量で経口投与したときの血漿中とマウス尿中は、加水分解物である 4-フタルイミドグルタル酸モノアミド (II)、2-フタルイミドグルタル酸モノアミド (III) と  $\alpha$ -(*o*-カルボキシベンズアミド) グルタルイミド (IV)、および 5'位水酸化サリドマイド、5'位水酸化- $\alpha$ -(*o*-カルボキシベンズアミド) グルタルイミドと 5 位水酸化サリドマイド-グルクロン酸抱合体が認められた<sup>60, 78)</sup>。マウス血漿と尿中には 5 位水酸化サリドマイドが、マウス尿中とウサギ血漿では 4-(*o*-カルボキシベンズアミド) グルタル酸モノアミド (VI) が追加として認められた<sup>60)</sup>。ウサギ尿中は、4-フタルイミドグルタル酸モノアミド (II)、2-フタルイミドグルタル酸モノアミド (III) と 4-(*o*-カルボキシベンズアミド) グルタル酸モノアミド (VI) が認められた。これらの結果から、図 2.4.3.3-1 に示す代謝経路が考えられた。

#### 2.4.3.4 排泄

<sup>14</sup>C 標識サリドマイドを 32 mg/kg でマウスに経口投与したとき、投与後 8 時間までの尿中、糞中および呼気中の放射能累積排泄率は、それぞれ投与量の 31%、42.1%および 0.09% であり、呼気中への排泄はわずかであった<sup>69)</sup>。また、投与量の 0.3% が投与後 4 時間の胆汁中に認められ、胆汁中への排泄も確認された。<sup>3</sup>H 標識サリドマイドをラットおよびウサギに静脈内投与した 48 時間後の尿中の放射能累積排泄率は投与量の約 93% であり、糞中には投与量の約 4% が排泄された<sup>61)</sup>。また、マウスと同様に胆汁中への排泄が、麻酔ラットへの静脈内投与で確認された。このときの胆汁中への投与 3 時間までの放射能排泄率は投与量の 14% であり、その排泄量の 18% がサリドマイドであった。静脈内投与でも糞中に投与量の 4.4% が排泄されたことから、腸肝循環していることが示された<sup>61)</sup>。<sup>14</sup>C 標識サリドマイドを 150 mg/kg でウサギに経口投与した 24 時間後の尿中の放射能累積排泄率は投与量の 62.7% であり、糞中には投与量の 17.0% が排泄された<sup>70)</sup>。<sup>3</sup>H 標識サリドマイドを 50 mg/kg でサルに経口投与したとき、48 時間後の尿中の放射能累積排泄率は投与量の 68.5% であり、糞中には投与量の 16.4% が排泄された<sup>65)</sup>。

経口投与後の尿中に排泄されたサリドマイドは、ウサギで排泄量の約 2.7%<sup>70)</sup>、サルが 0.9%<sup>65)</sup> であったことから、腎臓からの消失は低く、主に代謝物が排泄されていることが示された。

乳汁中への排泄が、分娩後 2-22 日のウサギで測定され、投与後 3 時間の乳汁中濃度は、血漿中濃度より高くなることが示された<sup>79)</sup>。

以上より、サリドマイドを経口投与した後の体内からの排泄過程は、尿中、胆汁中、呼気中、乳汁中であることが示された。体内からの排泄は、主に尿中であり、体内からの排泄率は高いことが示された。未変化体であるサリドマイドの尿中排泄量は非常に少なかったことから、サリドマイドの消失は加水分解や水酸化による関与が高く、腎臓からの消失は低いことが示された。

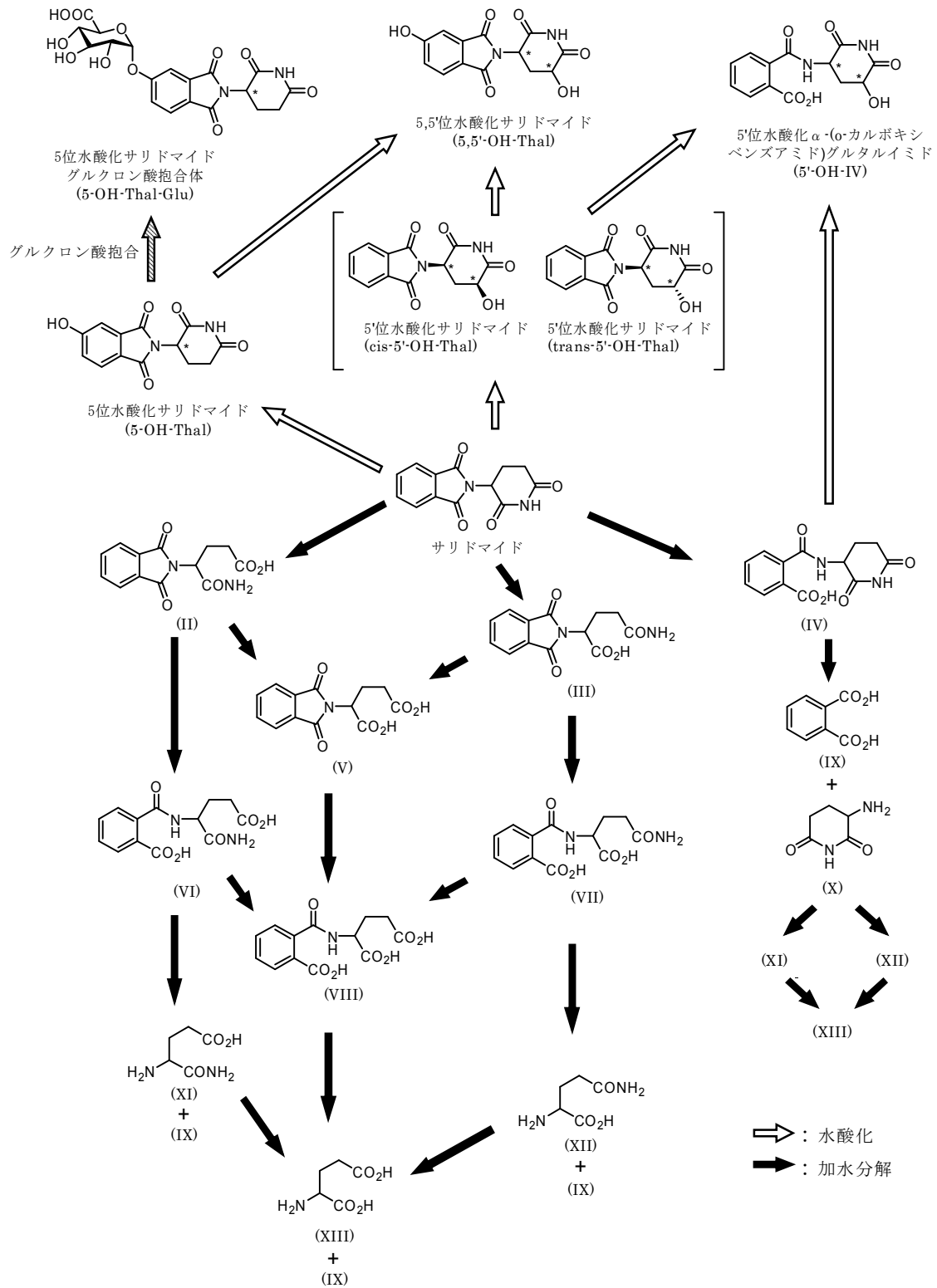


図 2.4.3.3-1 サリドマイドの加水分解と水酸化の推定経路  
(引用文献 60、65、73～78)参照)

2.4.3.5 薬物動態学的相互作用

約 40  $\mu\text{M}$  (10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) のサリドマイドは、ヒト肝ミクロソームの P450 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4) を阻害しなかった<sup>80)</sup>。雌ラットにサリドマイドを 10 または 60 日間反復経口投与したとき、対照群に比べて有意な肝臓中の P450 含有量の増加が認められ、10 日間の投与でアミノピリン N 脱メチル化活性は有意に増加し、サリドマイドはラットの肝臓中の酵素を誘導していることが示された<sup>81)</sup>。このことから、ヒトにおいても酵素誘導が起きる可能性が考えられた。サリドマイドは、P-gp に対して誘導や阻害が認められなかったことから、P-gp を介した薬物相互作用の可能性はないと考えられた<sup>66)</sup>。

#### 2.4.4 毒性試験

##### 2.4.4.1 単回投与毒性試験

マウス、ラットを用いて経口、皮下および腹腔内投与による単回投与毒性試験が実施された。マウスの経口投与による LD<sub>50</sub> 値は 5000 mg/kg 以上であり、腹腔内投与では 5000 mg/kg<sup>82)</sup> または 10000 mg/kg<sup>83)</sup> 以上、皮下投与では 5000 mg/kg 以上であった<sup>84)</sup>。マウスの 1000mg/kg 単回腹腔内投与では、自発運動の低下、散瞳および傾眠が観察された<sup>83)</sup>。ラットの経口投与による LD<sub>50</sub> 値は 8000 mg/kg 以上、腹腔内投与では 6000 mg/kg 以上であった<sup>82)</sup>。イヌの最小致死量は、経口投与において 1538 mg/kg 以上であった<sup>84)</sup>。

これらの結果から、サリドマイドの急性毒性は非常に低いものと考えられる。

##### 2.4.4.2 反復投与毒性試験

マウス、ラットおよびイヌを用いて反復投与毒性試験が実施された。

マウスにサリドマイド 30、300、3000 mg/kg/day を 13 週間反復経口投与したところ、血液学的検査値の変動 (MCH および MCHC 増加、白血球数及びリンパ球数減少)、肝細胞肥大を伴う肝重量増加および橙桃色の尿が生じた。無毒性量は雌で 300 mg/kg、雄で 30 mg/kg であった<sup>85)</sup>。

ラットにサリドマイド 30、300、3000 mg/kg/day を 13 週間反復経口投与した結果、雄では顕著な体重増加抑制が認められた。胸腺重量減少は雌雄ともに観察されたが程度は軽く、組織学的には異常が認められなかった。その他、T3 および T4 の減少が見られた。無毒性量は雄で 30 mg/kg、雌で 30 mg/kg 未満であった<sup>85)</sup>。

イヌではサリドマイド 43、200、1000 mg/kg/day を 53 週間反復経口投与した。主な所見として、一部の骨における黄緑色の変色、緑色尿、糞中の白色物質、青変色を伴う雌の乳腺の組織膨大及び過形成ならびに発情期間の延長が見られた。糞中の白色物質は用量依存的に増加しており、未変化のサリドマイドであると推察されたが分析は行われていない。血液学的検査と血液生化学検査のほぼ全ての項目で軽微、あるいは一時的な変動があったが組織学的な相関はなく、毒性学的に意義のないものと見なした。投与期間終了後 5 週間の休薬期間を置いた回復群では、緑色尿と骨の変色以外の変化は観察されなかった。以上ことから、無毒性量は雄で 200 mg/kg、雌で 43 mg/kg 未満とした<sup>86)</sup>。

サリドマイド投与に影響を受けた検査項目は、動物種により異なっており、また、ラットでは性差が見られた。サリドマイドの代謝には種差があることが知られているため、その関与が示唆された。性差についてはホルモンの影響が考えられるが、どちらも確認試験は行われていない<sup>85、86)</sup>。

ヒトでは治療用量における催奇形性以外の有害事象として末梢神経障害の発症が報告されている<sup>9)</sup>。反復投与毒性試験の一環として、ラットとイヌにおいて神経系への影響を検査したが、神経障害は誘発されなかった<sup>85、86)</sup>。

##### 2.4.4.3 遺伝毒性試験

サリドマイドの変異原性については、長期間にわたり陽性／陰性の両論が主張されてきた。その根拠とされるデータには現在の試験方法が確立する以前 (約 20 年前など) に実施されたものも含まれていたことから、1990 年代の後半以降に現在の遺伝毒性試験基準に

沿った方法を用いて再検討が行われた。In vitro 試験として突然変異試験および染色体異常試験を、in vivo 試験としてマウスの骨髄細胞を用いた小核試験を実施した<sup>87, 88)</sup>。結果は全て陰性であったため、遺伝毒性を示さないという評価は妥当なものとした。

#### 2.4.4.4 がん原性試験

雄性マウスにサリドマイド 15 mg/mouse を毎週 1 回皮下投与した 57 週間のがん原性試験では、20 匹中 2 匹の投与部位に紡錘細胞肉腫が認められた<sup>89)</sup>。また、雄性マウス 1 匹および雌性マウス 2 匹にサリドマイド 7.5 mg/mouse を 1 日 1 回、220 日間皮下投与した結果、雌性マウス 1 匹の投与部位に紡錘細胞肉腫が認められた<sup>89)</sup>。これらのがん原性試験で 3 匹に認められた肉腫はサリドマイドに起因するものと考えられるが、いずれも皮下投与部位に発生したものであった<sup>89)</sup>。また、米国添付文書にはマウスおよびラットの 2 年間発がん性試験において、雌雄マウス 3000 mg/kg、雌ラット 3000 mg/kg、および雄ラット 300 mg/kg 投与群で、サリドマイドに関連した発がん性作用は観察されなかったと記載されている。

#### 2.4.4.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、サリドマイドの過去の薬害により、多種多系統の動物を用いて様々な投与経路および投与期間で検討されている。しかし、その多くは現在の試験方法を確立する過程で行われたものであり、GLP 適用試験は少ない。2004 年に発表されたウサギの受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験<sup>90)</sup>と、出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験<sup>91)</sup>については、過去の試験を調査し、補足する必要がある部分を GLP 適用試験にて実施されている。これら 2 つの試験は、ICH ガイドラインの A、B および D (一部)、E、F の範囲にあたる。残る C と D (一部) については、今までに実施された試験を検索し、妥当性を検討の上評価に用いた。

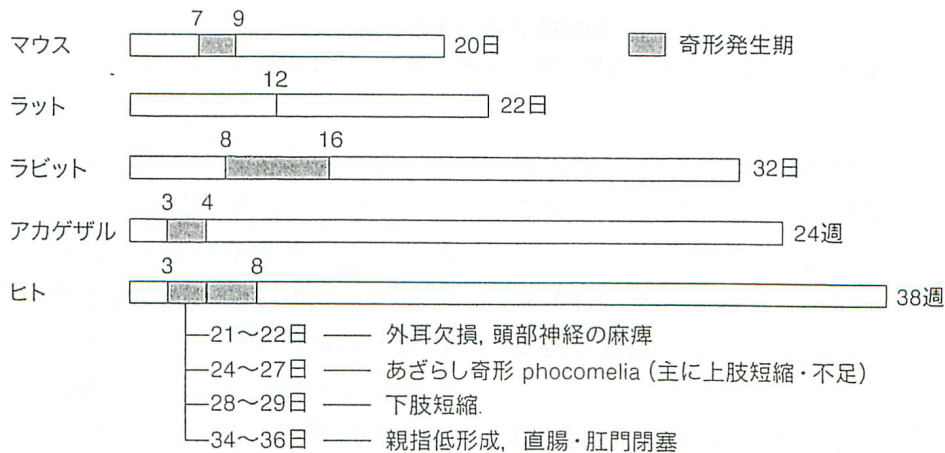
受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験では着床率の低下と胚発育の遅延が<sup>90, 92)</sup>、胚および胎児発生に関する試験ではそれらに加えて奇形発生が顕著に増加した<sup>93~95)</sup>。出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験では流産の増加が認められており、高用量を投与した群では新生児に開帳肢が見られた<sup>91)</sup>。孫世代に顕著な外表異常はなかった。

これらの結果はいずれの動物種においても認められるが、感受性（発症頻度や程度）は種により大きく異なっている。一般にげっ歯類は感受性が低く<sup>10)</sup>、特徴的な四肢変形欠損を示さなかった<sup>94)</sup>。ウサギの感受性は高いが、奇形を引き起こすのに必要な用量はヒトより高いという報告もある（表 2.4.4.5-1）<sup>11)</sup>。サルも感受性が高く、発症する奇形の内容についてヒトとの類似性が示唆された<sup>95)</sup>。また、感受性期（臨界期）も動物種により異なっている（図 2.4.4.5-1）<sup>12)</sup>。

表 2.4.4.5-1 様々な動物種におけるサリドマイドの催奇形性に必要とされる用量の比較

種	最小影響量 (mg/kg)
ヒト	0.5-1.0
ネコ	0.5
ウサギ	2.5
サル	10
ラット	10
マウス	31
アルマジロ	100
イヌ	100
ハムスター	350

(引用文献 11)、Table.1 改編)

図 2.4.4.5-1 サリドマイドの催奇形性の種差と胎齢特異性奇形 (数字は胎齢を示す)  
(引用文献 12)、図 6)

このような催奇形性に関する感受性の差異について、動物種による代謝の差を示唆した報告があるが<sup>90, 91)</sup>、確認はされていない。催奇形性を含めた代謝物の毒性については、作用機序解明の一環としての報告<sup>13)</sup>があるものの今までのところ統一した見解は得られていない。光学異性体について、催奇形性は(-)-(S)-サリドマイドにのみあり、(+)-(R)-サリドマイドにはないという報告があるが<sup>14)</sup>、現在の知見では否定されている。生体内では速やかにラセミ化するので<sup>71)</sup>、どちらか一方を投与しても催奇形性に差異はないと考えられるからである。(-)-(S)-サリドマイドと(+)-(R)-サリドマイドでは、ラセミ化する速度に若干の差異があるが、催奇形性への影響は明らかでない。

催奇形性の作用機序に関して現在に至るまで多数の検討がなされているが、明確な結論は得られていない。近年提唱されている作用機序は、DNA複製または転写、血管形成、細胞死または損傷といったカテゴリーに大別される<sup>15)</sup>。これらの作用機序は、抗腫瘍作用や

免疫調節機能といったサリドマイドの薬理作用と共通しているため、ヒトにも適用されると思われる。ヒトは動物よりも感受性が高いとされるので<sup>11)</sup>、妊娠可能な女性に対する投与には避妊を徹底するなどの厳重な管理を要する。

#### 2.4.4.6 神経毒性

サリドマイド 100 mg/kg を 33 週間経口投与した雌ウサギの腓腹神経について感覚神経伝導速度の測定と、腓腹神経および坐骨神経の形態学的な評価を行った。その結果、腓腹神経での感覚神経伝導速度の低下およびミエリン鞘厚の減少が認められ、サリドマイドにより神経障害が誘発されることが示された。なお、坐骨神経の形態学的な変化は認められなかった<sup>28)</sup>。

43、200、1000 mg/kg のサリドマイドを 53 週間経口投与した雌雄イヌにおいて、坐骨神経と腓腹神経の神経伝導速度測定および形態学的検査を行ったが、サリドマイドに起因する末梢神経障害は認められなかった<sup>29)</sup>。

#### 2.4.4.7 毒性試験に関する考察

サリドマイドは、単回投与毒性試験において動物種、投与経路に関わらず、高い耐性を示した<sup>82~84)</sup>。ヒトにおいても過剰摂取や自殺未遂による死亡例は報告されていない<sup>16)</sup>。

げっ歯動物<sup>85)</sup> およびイヌ<sup>86)</sup> における反復投与毒性試験において影響を受けた検査項目は、動物種により異なっており、ラットでは性差が認められた。種差についてはサリドマイドの代謝の関与が示唆され、性差についてはホルモンの影響が可能性として示されたが、どちらも確認試験は行われていない。

ヒトでは治療用量における催奇形性以外の有害事象として末梢神経障害の発症が報告されている<sup>9)</sup>。反復投与毒性試験の一環として、ラットとイヌにおいて神経系への影響を検査したが、神経障害は誘発されなかった<sup>85、86)</sup>。イヌにおいては、反復投与試験での検討<sup>86)</sup> に加え、神経障害の検出を目的とする試験<sup>29)</sup> も行われたが、神経伝導速度および形態学的な異常は認められなかった。一方、ウサギにおいては、神経障害の誘発が認められた<sup>28)</sup>。

遺伝毒性について近年盛んな議論がなされたが、現在の評価基準に沿って行われた試験は全て陰性であり、遺伝毒性を示さないという評価は妥当なものとした<sup>87、88)</sup>。

がん原性試験ではマウスにおいて肉腫が認められたが、いずれも皮下投与部位に発生したものであった<sup>89)</sup>。よって、サリドマイドの発がん性は低いと考えられる。なお、米国添付文書にはマウスおよびラットの 2 年間発がん性試験において、雌雄マウス 3000 mg/kg、雌ラット 3000 mg/kg、および雄ラット 300 mg/kg 投与群で、サリドマイドに関連した発がん性作用は観察されなかったと記載されている。

生殖発生毒性試験においては、催奇形性ならびに流産が著しく増加することが知られている<sup>90~95)</sup>。その作用機序は未だ明白になっていないが、血管新生抑制作用のような薬理作用と共通している可能性が高い<sup>15)</sup>。特に、ヒトは動物よりも感受性が高いとされるので<sup>11)</sup>、妊娠可能な女性に対する投与には避妊を徹底するなどの厳重な管理を要する。

## 2.4.5 総括および結論

形質細胞性腫瘍の中で最も頻度が高いのは MM で、その本態は B リンパ球の最終的な分化段階である形質細胞の腫瘍性増殖である。わが国における MM の年間発症率は人口 10 万人あたり約 2 人とされているが、高齢化社会の到来と共に増加傾向にある<sup>1)</sup>。現在 MM の初期治療には化学療法、移植療法などが試みられているが<sup>17)</sup>、治療抵抗あるいは移植後再発を生じる症例が多く存在する<sup>1)</sup>。一方で、MM において骨髓微小血管密度の上昇および血漿中の血管新生促進因子濃度の増加が、その病勢と密接に関連しているとの報告から<sup>18、19)</sup>、骨髓腫での血管新生作用やそれに関わる因子をターゲットにした治療薬が有効であることが推察される。

サリドマイドは1950年代後半に毒性の低い催眠鎮静薬として西ドイツで販売された薬剤であるが、1961年以降その催奇形性のために販売が停止され、わが国においても大規模な薬害事件に発展した<sup>20)</sup>。しかし、医薬品としての製造承認が消失した後の1965年に、Sheskin によって結節性紅斑に対するサリドマイドの有効性が報告された<sup>21)</sup>。その結果に基づき、1998年に米国FDAはハンセン病に伴う皮膚症状の治療薬として、厳重な管理システム

(System for Thalidomide Education and Prescribing Safety : S.T.E.P.S.) 下にてサリドマイドの使用を承認した<sup>20)</sup>。それ以降、移植片対宿主疾患、ベーチェット病、クローン病などでの有効性が報告されている<sup>9)</sup>。また、基礎研究でのサリドマイドのTNF- $\alpha$ 産生抑制および血管新生抑制作用に基づいて、様々な悪性腫瘍を対象とした臨床試験が試みられた結果、1999年、治療抵抗性MMに対するサリドマイドの有効性が報告された<sup>31)</sup>。その後も各国での臨床試験でその有効性を支持する報告がなされ、現在では米国、豪州をはじめとした数カ国においてMMに対するサリドマイドの使用が正式に承認されている。

サリドマイドは元来、血管新生抑制作用を介して抗腫瘍作用を発揮すると考えられていたが、その後の多岐にわたる研究により、その抗骨髓腫作用は血管新生抑制作用だけによるものではないことが明らかになってきた。現在サリドマイドの抗骨髓腫作用は、①VEGF、bFGF等を介する血管新生に対する抑制作用<sup>30、34~37)</sup>、②MM細胞の増殖に関与するサイトカイン(TNF- $\alpha$ 、IL-6等)の産生抑制作用<sup>38、39、42)</sup>、転写因子NF- $\kappa$ Bの転写抑制<sup>40)</sup>および細胞接着因子発現抑制作用<sup>41)</sup>、③NK細胞および細胞障害性T細胞増殖による免疫調節作用<sup>43~46)</sup>、④MM細胞等のアポトーシス誘導および細胞増殖抑制作用<sup>47~49)</sup>が総合的に作用することにより発揮されると考えられる。また、サリドマイドの代謝物には水酸化物や加水分解物が存在し、これらが血管新生抑制作用を示すとの報告があることから<sup>22、23、24、25)</sup>、サリドマイドの抗骨髓腫作用の一部にはこれら水酸化物あるいは加水分解物の関与が推察されるが、いまだ統一した見解は得られていない。

この抗腫瘍作用以外に、サリドマイドの催眠鎮静薬としての薬理作用からも明らかなように、サリドマイドは中枢神経系の抑制作用を有する<sup>50~57)</sup>。また、全身性投与による心電図<sup>58)</sup>、血圧<sup>51)</sup>、心拍数および呼吸運動<sup>51、58)</sup>に対する影響は認められていないが、モルモット摘出心臓でQTc間隔のわずかな延長が認められている<sup>59)</sup>(ウサギ摘出心臓には影響しなかった<sup>51)</sup>)。

マウス、ラット、ウサギ、サルに経口投与したサリドマイドは、主に消化管から吸収され、組織にほぼ一様に分布した<sup>61、65、68、69)</sup>。サリドマイドは主に非酵素的な加水分解によ

り体内から消失し、わずかな量の未変化体と代謝物が主に腎臓から排泄されることが示された<sup>65, 70)</sup>。サリドマイドの吸収において、P-gpの関与は示されなかった<sup>66)</sup>が、投与剤形による吸収率の変化<sup>61, 64)</sup>、T<sub>max</sub>の遅延と非依存的なC<sub>max</sub>の増加および半減期の延長<sup>60)</sup>が認められた。この原因として、サリドマイドが難水溶性のため消化管での溶解速度が吸収に影響していると考えられた。サリドマイドが結合する血漿蛋白はアルブミン<sup>71)</sup>と $\alpha_1$ -酸性糖蛋白<sup>72)</sup>が示され、赤血球への移行<sup>71)</sup>も認められた。また、胎児<sup>65, 69, 70)</sup>、脳<sup>65, 69, 70)</sup>および精液中<sup>63)</sup>にサリドマイドが移行することも示された。サリドマイドの反復投与による蓄積性は認められなかった<sup>62, 63)</sup>。一方、サリドマイドの水酸化反応は動物間の差が大きいことが示された<sup>74, 75)</sup>。ヒト肝ミクロソームを用いたサリドマイドの水酸化反応はCYP2C19の関与<sup>75)</sup>が認められたが、この水酸化反応は他の動物と比較してもヒトで非常に低く、サリドマイド消失への関与はないかあってもわずかであることが考えられた。尿中以外にも胆汁中<sup>61, 69)</sup>や乳汁中<sup>79)</sup>への排泄が認められ、胆汁中にはサリドマイドが存在した。薬物相互作用はP450<sup>80)</sup>とP-gp<sup>66)</sup>で試験が行われ、いずれも認められなかった。また、サリドマイドによるP-gpの誘導は認められなかった<sup>66)</sup>が、P450蛋白量がサリドマイドで増加した<sup>81)</sup>ことから、ヒトでも酵素誘導する可能性が考えられた。

サリドマイドは生殖発生毒性試験で認められるように胎児の催奇形性や流産が非常に問題となる。ヒトで最も催奇形作用の感受性が高いとの報告があることから<sup>11)</sup>、妊娠の可能性などに対し、厳重な管理をしなければならないと考えられる。精液中への移行<sup>96)</sup>があることから、服用する患者のみならずパートナーに対する配慮も必要である。

従って、妊娠している可能性のある女性および妊産婦への投与は厳重な管理を必要とし、妊娠する可能性のある女性患者およびパートナーが妊娠する可能性のある男性患者には避妊を徹底するよう指導する必要がある。また、ウサギに乳汁移行が見られているので<sup>91)</sup>、ヒトにおいても投与中の授乳は禁止すべきである。

マウスの反復投与毒性試験において、白血球の減少が認められ、同様な変化が臨床においても報告されている。単回投与毒性試験では高い耐性を示し<sup>82~84)</sup>、ヒトにおいても過剰摂取による死亡の報告はない<sup>16)</sup>。また、遺伝毒性も認められなかった<sup>87, 88)</sup>。

一方、ヒトでは比較的低頻度であるものの、甲状腺機能低下および重篤な副作用として末梢神経障害と深部静脈血栓症が発現している<sup>9)</sup>。ヒトの末梢神経障害は1960年代から報告されているため<sup>26)</sup>、動物を用いた確認試験がいくつか行われている。ラットおよびイヌでは神経障害が認められなかったが<sup>29, 85, 86)</sup>、ウサギにおいては、末梢神経障害が認められた<sup>27, 28)</sup>。したがって、神経障害の発症に種差があることが示唆される。しかしながら、ウサギでの末梢神経障害の発症機序について十分検討されているとは言えず<sup>27, 28)</sup>、ヒト末梢神経障害の発症機序については明確になっていない。前述の反復投与毒性試験ではラットとイヌの甲状腺機能検査を実施しており、どちらの動物種においてもT4の低値が認められた<sup>85, 86)</sup>。ヒトにおいてもT4低値を認める報告があることから<sup>97)</sup>、ラットとイヌのT4低値は甲状腺機能低下と関連している可能性があると思われる。深部静脈血栓症については、動物を用いた検討試験が報告されていない。このように、これらの副作用発症の詳細な機序は依然として不明である。長期投与の際には適切なモニタリングを行うことが望ましい。

## 2.4.6 引用文献

- 1) 佐藤 範英, 服部 豊. 多発性骨髄腫と血管新生 血管医学. 2002;3(6): 613-620.
- 2) Zhou S, Kestell P, Tingle MD, Paxton JW. Thalidomide in cancer treatment: a potential role in the elderly? *Drugs Aging*. 2002;19(2): 85-100.
- 3) Hideshima T, Podar K, Chauhan D, Anderson KC. Cytokines and signal transduction. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4): 509-524.
- 4) Nakajima A, Kodama T, Morimoto S, Azuma M, Takeda K, Oshima H, et al. Antitumor effect of CD40 ligand: elicitation of local and systemic antitumor responses by IL-12 and B7. *J Immunol*. 1998;161(4): 1901-7.
- 5) Hideshima T, Chauhan D, Podar K, Schlossman RL, Richardson P, Anderson KC. Novel therapies targeting the myeloma cell and its bone marrow microenvironment. *Semin Oncol*. 2001;28(6): 607-12.
- 6) LeBlanc R, Catley LP, Hideshima T, Lentzsch S, Mitsiades CS, Mitsiades N, et al. Proteasome inhibitor PS-341 inhibits human myeloma cell growth in vivo and prolongs survival in a murine model. *Cancer Res*. 2002;62(17): 4996-5000.
- 7) Nawrocki ST, Bruns CJ, Harbison MT, Bold RJ, Gotsch BS, Abbruzzese JL, et al. Effects of the proteasome inhibitor PS-341 on apoptosis and angiogenesis in orthotopic human pancreatic tumor xenografts. *Mol Cancer Ther*. 2002;1(14): 1243-53.
- 8) Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, Palombella VJ, Elliott PJ, Adams J, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res*. 2001;61(7): 3071-6.
- 9) Matthews SJ, McCoy C. Thalidomide: a review of approved and investigational uses. *Clin Ther*. 2003;25(2): 342-395.
- 10) Nishimura H, Shiota K, Uwabe C, Nomura T. Joint study on the teratogenic sensitivity of the Pika (*Ochotona rufescens rufescens*) to selected drugs. *Jikken Dobutsu*. 1986;35(4): 387-408.
- 11) Meyers VK. Chemicals which cause birth defects — teratogens: a special concern of research chemists. *Sci Total Environ*. 1983;32(1): 1-12.
- 12) 柳沼つとむ. 【周産期の治療薬マニュアル】 産科編 総論 妊産婦と薬. *周産期医学*. 2003;33(増刊): 55-67.
- 13) Kocher-Becker U, Kocher W, Ockenfels H. Teratogenic activity of a hydrolytic thalidomide metabolite in mice. 1982;69(4): 191-192.
- 14) Blaschke G, Kraft HP, Fickentscher K, Kohler F. Chromatographische Racemattrennung von Thalidomid und teratogene Wirkung der Enantiomere. *Arzneimittelforschung*. 1979;29(10): 1640-1642.
- 15) Stephens TD, Fillmore BJ. Hypothesis: thalidomide embryopathy-proposed mechanism of action. *Teratology*. 2000;61(3): 189-195.
- 16) Neuhaus G, Ibe K. Survival following overdose of thalidomide. *Dis Nerv Syst*. 1961;22:52-3.
- 17) 清水一之. リンパ系 多発性骨髄腫の新国際分類と治療指針. In: 高久史麿, 溝口秀昭ほか, 編. *Annual Review 血液* 2005. 東京: 中外医学社; 2005. p. 207-223.
- 18) Vacca A, Ribatti D, Presta M, Minischetti M, Iurlaro M, Ria R, et al. Bone marrow

- neovascularization, plasma cell angiogenic potential, and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. *Blood*. 1999;93(9): 3064-73.
- 19) Sato N, Hattori Y, Wenlin D, Yamada T, Kamata T, Kakimoto T, et al. Elevated level of plasma basic fibroblast growth factor in multiple myeloma correlates with increased disease activity. *Jpn J Cancer Res*. 2002;93(4): 459-66.
  - 20) 日本臨床血液学会医薬品等適正使用評価委員会. 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). *臨床血液*. 2005;46(1): 22-67.
  - 21) Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1965;6(3): 303-6.
  - 22) Bauer KS, Dixon SC, Figg WD. Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires metabolic activation, which is species-dependent. *Biochem Pharmacol*. 1998;55(11): 1827-1834.
  - 23) Kenyon BM, Browne F, D'Amato RJ. Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal model of neovascularization. *Exp Eye Res*. 1997;64 (6): 971-978.
  - 24) Price DK, Ando Y, Kruger EA, Weiss M, Figg WD. 5'-OH-thalidomide, a metabolite of thalidomide, inhibits angiogenesis. *Ther Drug Monit*. 2002;24(1): 104-110.
  - 25) Marks MG, Shi J, Fry MO, Xiao Z, Trzyna M, Pokala V, et al. Effects of putative hydroxylated thalidomide metabolites on blood vessel density in the chorioallantoic membrane (CAM) assay and on tumor and endothelial cell proliferation. *Biol Pharm Bull*. 2002;25(5): 597-604.
  - 26) Kelsey FO. Thalidomide update: regulatory aspects. *Teratology*. 1988;38(3): 221-226.
  - 27) Schwab BW, Arezzo JC, Brennan NE, Flohe L, Matthiesen TH, Spencer PS. Thalidomide induces deficits in sural-nerve conduction velocity of rabbits. *Toxicol Lett*. 1983;18(suppl 1): 15.
  - 28) Schroder JM, Matthiesen T. Experimental thalidomide neuropathy: the morphological correlate of reduced conduction velocity. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1985;65(3-4): 285-292. (参考資料 4.2.3.7-1)
  - 29) Teo S, Evans M, Ehrhart J, Brockman M, Allen D, Morgan M, et al. Lack of peripheral neuropathy in Beagle dogs after 53 weeks oral administration of thalidomide capsules. *Hum Exp Toxicol*. 2000;19(11): 615-622. (参考資料 4.2.3.7-2)
  - 30) D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(9): 4082-5. (参考資料 4.2.1.1-2)
  - 31) Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1565-71. (参考資料 5.3.5-37)
  - 32) Kakimoto T, Hattori Y, Okamoto S, Sato N, Kamata T, Yamaguchi M, et al. Thalidomide for the treatment of refractory multiple myeloma: association of plasma concentrations of thalidomide and angiogenic growth factors with clinical outcome. *Jpn J Cancer Res*. 2002;93(9):1029-36. (参考資料 5.3.5-20)
  - 33) 落合 直也, 島崎 千尋, 内田 亮, 淵田 真一, 岡野 晃, 芦原 英司ら. 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. 2002;43(12):1045-9. (参考資料 5.3.5-18)
- 34) Kruse FE, Jousen AM, Rohrschneider K, Becker MD, Volcker HE. Thalidomide inhibits corneal angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236(6): 461-6. (参考資料 4.2.1.1-1)
- 35) Dmoszynska A, Podhorecka M, Manko J, Bojarska-Junak A, Rolinski J, Skomra D. The influence of thalidomide therapy on cytokine secretion, immunophenotype, BCL-2 expression and microvessel density in patients with resistant or relapsed multiple myeloma. *Neoplasma*. 2005;52(2): 175-81. (参考資料 4.2.1.1-3)
- 36) Gelati M, Corsini E, Frigerio S, Pollo B, Broggi G, Croci D, et al. Effects of thalidomide on parameters involved in angiogenesis: an in vitro study. *J Neurooncol*. 2003;64(3): 193-201. (参考資料 4.2.1.1-4)
- 37) Vacca A, Ria R, Semeraro F, Merchionne F, Coluccia M, Boccarelli A, et al. Endothelial cells in the bone marrow of patients with multiple myeloma. *Blood*. 2003;102(9): 3340-8. (参考資料 4.2.1.1-5)
- 38) Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor  $\alpha$  production by stimulated human monocytes. *J Exp Med*. 1991;173(3): 699-703. (参考資料 4.2.1.1-6)
- 39) Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinas A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor  $\alpha$  by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med*. 1993;177(6): 1675-80. (参考資料 4.2.1.1-7)
- 40) Majumdar S, Lamothe B, Aggarwal BB. Thalidomide suppresses NF- $\kappa$ B activation induced by TNF and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, but not that activated by ceramide, lipopolysaccharides, or phorbol ester. *J Immunol*. 2002;168(6): 2644-51. (参考資料 4.2.1.1-8)
- 41) Settles B, Stevenson A, Wilson K, Mack C, Ezell T, Davis MF, et al. Down-regulation of cell adhesion molecules LFA-1 and ICAM-1 after in vitro treatment with the anti-TNF-alpha agent thalidomide. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2001;47(7): 1105-14. (参考資料 4.2.1.1-10)
- 42) Gupta D, Treon SP, Shima Y, Hideshima T, Podar K, Tai YT, et al. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia*. 2001;15(12): 1950-61. (参考資料 4.2.1.1-9)
- 43) Haslett PAJ, Corral LG, Albert M, Kaplan G. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med*. 1998;187(11): 1885-92. (参考資料 4.2.1.1-14)
- 44) Davies FE, Raje N, Hideshima T, Lentzsch S, Young G, Tai YT, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood*. 2001;98(1): 210-6. (参考資料 4.2.1.1-11)
- 45) Corral LG, Haslett PAJ, Muller GW, Chen R, Wong LM, Ocampo CJ, et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF- $\alpha$ . *J Immunol*. 1999;163(1): 380-6. (参考資料 4.2.1.1-12)

- 46) Mohty M, Stoppa AM, Blaise D, Isnardon D, Gastaut JA, Olive D, et al. Differential regulation of dendritic cell function by the immunomodulatory drug thalidomide. *J Leukoc Biol.* 2002;72(5): 939-45. (参考資料 4.2.1.1-13)
- 47) Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, Raje N, Davies FE, Tai YT, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood.* 2000;96(9): 2943-50. (参考資料 4.2.1.1-15)
- 48) Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, Richardson PG, Hideshima T, et al. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood.* 2002;99(12): 4525-30. (参考資料 4.2.1.1-17)
- 49) Du GJ, Lin HH, Xu QT, Wang MW. Thalidomide inhibits growth of tumors through COX-2 degradation independent of antiangiogenesis. *Vascul Pharmacol.* 2005;43(2): 112-9. (参考資料 4.2.1.1-16)
- 50) Friderichs E. Untersuchungen zum ZNS-Wirkprofil von Thalidomid-Analoga. *Arzneimittelforschung.* 1982;32(6): 613-20. (参考資料 4.2.1.3-2)
- 51) Somers GF. Pharmacological properties of thalidomide ( $\alpha$ -phthalimido glutarimide), a new sedative hypnotic drug. *Br J Pharmacol Chemother.* 1960;15(1): 111-6. (参考資料 4.2.1.3-4)
- 52) Frederickson RCA, Slater IH, Dusenberry WE, Hewes CR, Jones GT, Moore RA. A comparison of thalidomide and pentobarbital - new methods for identifying novel hypnotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1977;203(1): 240-51. (参考資料 4.2.1.3-5)
- 53) Schützenberger WG, Kolassa N, Wiener H, Kraupp O, Tuisl E. Pharmacological properties of taglutimide, a new sedative-hypnotic drug. *Arzneimittelforschung.* 1979;29(8): 1146-1150. (参考資料 4.2.1.3-7)
- 54) 木村 喜代史. 催眠薬の作用機序に関する脳波学的研究 (第 1 報) 諸種催眠薬のウサギ睡眠覚醒周期におよぼす影響. *日本薬理学雑誌.* 1973;69(4): 599-619. (参考資料 4.2.1.3-9)
- 55) Kuhn WL, Van Maanen EF. Central nervous system effects of thalidomide. *J Pharmacol Exp Ther.* 1961; 134:60-8. (参考資料 4.2.1.3-3)
- 56) Wuest HM, Sigg EB, Fratta I. Pharmacological properties and teratogenic action of 2-[hexahydrophthalimido]glutarimide and 2-phthalimido-N-methyl- glutarimide. *Life Sci.* 1964;3(7):721-4. (参考資料 4.2.1.3-6)
- 57) Ribeiro RA, Vale ML, Ferreira SH, Cunha FQ. Analgesic effect of thalidomide on inflammatory pain. *Eur J Pharmacol.* 2000;391(1-2): 97-103. (参考資料 4.2.1.3-8)
- 58) Teo SK, Evans MG, Brockman MJ, Ehrhart J, Morgan JM, Stirling DI, et al. Safety profile of thalidomide after 53 weeks of oral administration in beagle dogs. *Toxicol Sci.* 2001;59(1): 160-8. (参考資料 4.2.1.3-10)
- 59) Hamlin RL, Kijawornrat A, Keene BW, Nakayama T, Nakayama H, Hamlin DM, et al. Effects of thalidomide on QTc, inotropy, and lusitropy in the isolated guinea pig heart. *Cardiovasc Toxicol.* 2004;4(1): 29-36. (参考資料 4.2.1.3-11)
- 60) Chung F, Lu J, Palmer BD, Kestell P, Browett P, Baguley BC, et al. Thalidomide

- pharmacokinetics and metabolite formation in mice, rabbits, and multiple myeloma patients. *Clin Cancer Res.* 2004;10(17): 5949-56. (参考資料 4.2.2.2-1)
- 61) Schumacher H, Blake DA, Gillette JR. Disposition of thalidomide in rabbits and rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1968;160(1): 201-11. (参考資料 4.2.2.2-2)
- 62) Keller GR, Blake DA. Comparative studies on the absorption of <sup>3</sup>H-thalidomide in rabbits and rats. *Teratology.* 1971;4(1): 75-85. (参考資料 4.2.2.2-3)
- 63) Teo SK, Denny KH, Stirling DI, Thomas SD, Morseth SL, Hoberman AM. Effects of thalidomide on reproductive function and early embryonic development in male and female New Zealand white rabbits. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2004;71(1): 1-16. (参考資料 4.2.2.2-4)
- 64) MacKenzie RD, McGrath WR. Absorption of thalidomide in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1962;109:511-5. (参考資料 4.2.2.5-1)
- 65) Schumacher HJ, Wilson JG, Terapane JF, Rosedale SL. Thalidomide: disposition in rhesus monkey and studies of its hydrolysis in tissues of this and other species. *J Pharmacol Exp Ther.* 1970;173(2): 265-9. (参考資料 4.2.2.2-5)
- 66) Zimmermann C, Gutmann H, Drewe J. Thalidomide does not interact with P-glycoprotein. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;57(5): 599-606. (参考資料 4.2.2.2-6)
- 67) Zhou S, Li Y, Kestell P, Paxton JW. Determination of thalidomide in transport buffer for Caco-2 cell monolayers by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003;785 (1): 165-173. (参考資料 4.2.2.2-7)
- 68) Koransky W, Ullberg S. Autoradiographic investigations of <sup>14</sup>C-labelled thalidomide and glutethimide in pregnant mice. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1964;116:512-6. (参考資料 4.2.2.3-1)
- 69) Nicholls PJ. A note on the absorption and excretion of <sup>14</sup>C-labelled thalidomide in pregnant mice. *J Pharm Pharmacol.* 1966;18(1): 46-8. (参考資料 4.2.2.3-2)
- 70) Fabro S, Smith RL, Williams RT. The fate of [<sup>14</sup>C]thalidomide in the pregnant rabbit. *Biochem J.* 1967;104(2): 565-9. (参考資料 4.2.2.3-3)
- 71) Eriksson T, Bjorkman S, Roth B, Fyge A, Hoglund P. Enantiomers of thalidomide: blood distribution and the influence of serum albumin on chiral inversion and hydrolysis. *Chirality.* 1998;10(3): 223-8. (参考資料 4.2.2.3-4)
- 72) Turk BE, Jiang H, Liu JO. Binding of thalidomide to  $\alpha$ 1-acid glycoprotein may be involved in its inhibition of tumor necrosis factor  $\alpha$  production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(15): 7552-6. (参考資料 4.2.2.3-5)
- 73) Schumacher H, Smith RL, Williams RT. The metabolism of thalidomide: the spontaneous hydrolysis of thalidomide in solution. *Br J Pharmacol Chemother.* 1965; 25 (2): 324-37. (参考資料 3.2.S.3.1-2)
- 74) Lu J, Helsby N, Palmer BD, Tingle M, Baguley BC, Kestell P, et al. Metabolism of thalidomide in liver microsomes of mice, rabbits, and humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;310(2): 571-7. (参考資料 4.2.2.4-3)

- 75) Ando Y, Fuse E, Figg WD. Thalidomide metabolism by the CYP2C subfamily. *Clin Cancer Res.* 2002;8(6): 1964-1973. (参考資料 4.2.2.4-5)
- 76) Eriksson T, Bjorkman S, Roth B, Bjork H, Hoglund P. Hydroxylated metabolites of thalidomide: formation in-vitro and in-vivo in man. *J Pharm Pharmacol.* 1998;50(12): 1409-1416. (参考資料 4.2.2.4-4)
- 77) Schumacher H, Smith RL, Williams RT. The metabolism of thalidomide: the fate of thalidomide and some of its hydrolysis products in various species. *Br J Pharmacol.* 1965;25(2): 338-51. (参考資料 4.2.2.4-2)
- 78) Lu J, Palmer BD, Kestell P, Browett P, Baguley BC, Muller G, et al. Thalidomide metabolites in mice and patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2003;9(5): 1680-8. (参考資料 4.2.2.4-1)
- 79) Teo SK, Denny KH, Stirling DI, Thomas SD, Morseth S, Hoberman AM. Effects of thalidomide on developmental, peri- and postnatal function in female New Zealand white rabbits and offspring. *Toxicol Sci.* 2004;81(2): 379-89. (参考資料 4.2.2.5-2)
- 80) Teo SK, Sabourin PJ, O'Brien K, Kook KA, Thomas SD. Metabolism of thalidomide in human microsomes, cloned human cytochrome P-450 isozymes, and Hansen's disease patients. *J Biochem Mol Toxicol.* 2000;14(3): 140-7. (参考資料 4.2.2.6-1)
- 81) Tsambaos D, Bolsen K, Georgiou S, Monastirli A, Goerz G. Effects of oral thalidomide on rat liver and skin microsomal P450 isozyme activities and on urinary porphyrin excretion: interaction with oral hexachlorobenzene. *Arch Dermatol Res.* 1994;286(6): 347-9. (参考資料 4.2.2.4-6)
- 82) Locker D, Superstine E, Sulman FG. The mechanism of the push and pull principle VIII: Endocrine effects of thalidomide and its analogues. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1971;194(1): 39-55. (参考資料 4.2.3.1-1)
- 83) Friderichs E. Untersuchungen zum ZNS-Wirkprofil von Thalidomid-Analoga. *Arzneimittelforschung.* 1982;32(6): 613-20. (参考資料 4.2.3.1-2)
- 84) Kunz W, Keller H, Muckter H. N-Phthalyl-glutaminsäure-imid Experimentelle Untersuchungen an einem neuen synthetischen Produkt mit sedativen Eigenschaften. *Arzneimittelforschung.* 1956;6(8): 426-30. (参考資料 4.2.3.1-3)
- 85) Teo SK, Trigg NJ, Shaw ME, Morgan JM, Thomas SD. Subchronic toxicity of thalidomide in rodents after 13 weeks of oral administration. *Int J Toxicol.* 1999;18(5): 337-52. (参考資料 4.2.3.2-1)
- 86) Teo SK, Evans MG, Brockman MJ, Ehrhart J, Morgan JM, Stirling DI, et al. Safety profile of thalidomide after 53 weeks of oral administration in beagle dogs. *Toxicol Sci.* 2001;59(1): 160-8. (参考資料 4.2.3.2-2)
- 87) Teo S, Morgan M, Stirling D, Thomas S. Assessment of the in vitro and in vivo genotoxicity of Thalomid® (thalidomide). *Teratog Carcinog Mutagen.* 2000;20(5): 301-11. (参考資料 4.2.3.3-1)
- 88) Ashby J, Tinwell H, Callander RD, Kimber I, Clay P, Galloway SM, et al. Thalidomide: lack of mutagenic activity across phyla and genetic endpoints. *Mutat Res.* 1997;396(1-2): 45-64.

(参考資料 4.2.3.3-2)

- 89) Roe FJ, Mitchley BC. Thalidomide and neoplasia. *Nature*. 1963;200:1016-7. (参考資料 4.2.3.4-1)
- 90) Teo SK, Denny KH, Stirling DI, Thomas SD, Morseth SL, Hoberman AM. Effects of thalidomide on reproductive function and early embryonic development in male and female New Zealand white rabbits. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2004;71(1): 1-16. (参考資料 4.2.3.5-2)
- 91) Teo SK, Denny KH, Stirling DI, Thomas SD, Morseth S, Hoberman AM. Effects of thalidomide on developmental, peri- and postnatal function in female New Zealand white rabbits and offspring. *Toxicol Sci*. 2004;81(2): 379-89. (参考資料 4.2.3.5-6)
- 92) Dipaolo JA. Congenital malformation in strain A mice. Its experimental production by thalidomide. *JAMA*. 1963;183(2):139-41. (参考資料 4.2.3.5-1)
- 93) Dipaolo JA, Gatzek H, Pickren J. Malformations induced in the mouse by Thalidomide. *Anat Rec*. 1964;149: 149-55. (参考資料 4.2.3.5-3)
- 94) Schumacher H, Blake DA, Gurian JM, Gillette JR. A comparison of the teratogenic activity of thalidomide in rabbits and rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1968;160(1): 189-200. (参考資料 4.2.3.5-4)
- 95) Tanimura T. Effects on macaque embryos of drugs reported or suspected to be teratogenic to humans. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1972;166:293-308. (参考資料 4.2.3.5-5)
- 96) Teo SK, Chandula RS, Harden JL, Stirling DI, Thomas SD. Sensitive and rapid method for the determination of thalidomide in human plasma and semen using solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002;767(1): 145-151. (参考資料 5.3.3-11)
- 97) Badros AZ, Siegel E, Bodenner D, Zangari M, Zeldis J, et al. Hypothyroidism in patients with multiple myeloma following treatment with thalidomide. *Am J Med*. 2002;112(5): 412-413.