

2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5.1 製品開発の根拠	1
2.5.1.1 多発性骨髄腫 (Multiple Myeloma)	1
2.5.1.1.1 病態	1
2.5.1.1.2 国内推定患者数	2
2.5.1.2 治療の選択	2
2.5.1.3 開発の経緯	3
2.5.1.4 外国における使用状況	4
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	4
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	5
2.5.3.1 薬力学	5
2.5.3.2 薬物動態	6
2.5.4 有効性の概括評価	7
2.5.4.1 臨床的有効性データ	8
2.5.4.1.1 患者背景	8
2.5.4.1.2 有効性の結果	9
2.5.4.1.3 有効性結果の考察	11
2.5.5 安全性の概括評価	11
2.5.5.1 被験者の曝露状況	12
2.5.5.2 有害事象	12
2.5.5.2.1 比較的よくみられる有害事象	12
2.5.5.2.2 重篤な有害事象	14
2.5.5.2.3 その他の重要な有害事象	14
2.5.5.3 臨床検査値の評価	16
2.5.5.4 臨床所見、バイタルサイン、身体的所見および安全性に関する他の観察項目	16
2.5.5.5 血液毒性	17
2.5.5.6 用法・用量の考察	17
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	24
2.5.7 引用文献	25

略語一覧

語句略語	語句略語内容
ASCT	autologous stem cell transplantation：自家造血幹細胞移植
DVT	deep venous thrombosis：深部静脈血栓症
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
MM	multiple myeloma：多発性骨髄腫
MP	melphalan, prednisolone：メルファラン、プレドニゾロン
PK	pharmacokinetics：薬物動態、薬物動態学
PS	performance status：一般状態
SD	standard deviation：標準偏差
TD	thalidomide, dexamethasone：サリドマイド、デキサメタゾン
VAD	vincristin, adriamycin, dexamethasone ：ビンクリスチン、アドリアマイシン、デキサメタゾン

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 多発性骨髄腫 (Multiple Myeloma)

2.5.1.1.1 病態

MM は、白血球の一種である B リンパ球から分化・成熟した形質細胞が腫瘍化し、この腫瘍化した骨髄腫細胞が破骨細胞を活性化することにより、周辺の骨を破壊し増殖を続ける致死性の悪性疾患で、生存期間は数ヶ月から 10 年以上までさまざまであるが、現在標準療法とされている MP 療法による生存期間中央値は約 3 年と満足な成績ではないといわれている¹⁾。

一方、骨髄腫細胞は単一の抗体 (M 蛋白) を多量に産生し、血清電気泳動パターンの γ グロブリン領域に M 成分と呼ばれる鋭いスパイクがみられる。さらに、免疫電気泳動法により M 成分は γ グロブリンの H 鎖に由来する Ig G, A, M, D, E 型の 5 種類と L 鎖に由来する κ, λ 型の 2 種類がそれぞれ 1 種ずつ組み合わせられて、たとえば Ig G (κ) 型と判別される。また、一部の患者では L 鎖のみの Bence Jones 蛋白 (κ, λ) として尿中に排泄される。

MM の病因については確定されたものはないが、農業、木材処理業、皮革産業に従事する者や、石油製品に暴露される者には平均以上の頻度で MM がみられるとされている²⁾。

MM 患者に最も多くみられる症状は、腰、背中、肋骨などの骨の疼痛で、次いで倦怠感、めまい、動悸、頭痛などである。これは骨髄の中で骨髄腫細胞が増殖し、正常の造血機能が障害されるためにあらわれる貧血による症状である。発熱もときに認められる。発熱の主な原因は正常の抗体が産生されにくくなるために細菌やウイルスに対する抵抗力が弱まり感染症を合併しやすくなるためであるが、MM の疾患自体のために発熱を伴うこともある。血小板が減少することにより出血傾向となるため、皮下出血、鼻出血、歯肉出血などがみられることもある。その他に食欲不振、体重減少、むくみなどが初発症状となることもある。疾患が進行すると骨折したり、また、骨が溶け出すことにより血液中のカルシウム濃度が上昇 (高カルシウム血症) し、意識障害などが出現することもある。さらに腎機能が悪化し、むくみなどの症状も出現する。また、神経障害による痛み、しびれ、腸管麻痺、尿失禁、筋力低下などがみられることもある。

MM は予後不良の疾患であり、化学療法によっても生存期間中央値は約 3 年と満足な成績は得られていない。また、患者の約 15% は診断後 3 ヶ月以内に死亡し、その後の死亡率は年間約 15% であり、通常は 2-5 年にわたって慢性の経過をたどり、末期には急性期を迎え、治療抵抗性の汎血球減少を発症する。骨髄腫細胞の広範な臓器浸潤が起これば余命は 6 ヶ月未満とされている。死亡原因は進行性骨髄腫 (16%)、敗血症 (14%) や腎不全 (10%)、もしくはその両方 (6%) となっている。急性期に死亡する患者は 26% で、おもに進行性骨髄腫 (13%) と敗血症 (9%) による。患者の 5% は骨髄芽球性や単球性の急性白血病で死亡する。これは現疾患に関係があるとされてきたが、化学療法剤による長期的な治療の結果である可能性が高いとされている²⁾。

2.5.1.1.2 国内推定患者数

我国における MM の年間の推定罹患数は「厚生労働省がん研究助成金による『地域がん登録』研究班の推計値」によると、1998 年の報告で 3,332 人である。また、MM が含まれる「その他のリンパ組織、造血組織及び関連組織の悪性新生物」の国内における総患者数は、厚生労働省「平成 14 年患者調査」（厚生労働大臣官房統計情報部編）によると、約 14,000 人（男 6,000 人、女 8,000 人）である。一方、年間死亡数は「悪性新生物死亡統計」（厚生労働大臣官房統計情報部編）によると、2001 年の報告で 3,154 人である。

2.5.1.2 治療の選択

現在の MM に対する治療は、化学療法が中心である。一次療法としては、特に MP 療法、VAD 療法が多く用いられている。一般的な化学療法は、約半数以上の患者に有効とされている³⁾。その他、一次療法又は再発以降の治療として自家造血幹細胞移植が行われているが、自家造血幹細胞移植は大量化学療法を用いるため、これに耐えることのできない高齢者や臓器機能障害を有する患者等における移植療法の安全性については明らかでなく、現時点では推奨されていない⁴⁾。

現在、化学療法や造血幹細胞移植を施行した後の再発例や、これらの治療に抵抗性の MM 患者に対する治療として有効な医薬品は国内には認められない。治療抵抗例に対して同種造血幹細胞移植が行われることはあるが、ドナー確保の問題に加え、治療関連死が多く、MM の治療として推奨されるエビデンスは少ないとされている⁵⁾。

平成 16 年 12 月 10 日付薬食審発第 1210001 号医薬食品局安全対策課長通知「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」において、難治性 MM に対するサリドマイド単独療法ならびに再発及び治療抵抗性 MM に対するサリドマイドと他剤併用療法は、いずれも有用であるとされている。また、ハリソン内科学では血管新生を抑制するサリドマイドも治療抵抗性の患者に有効であるとされている²⁾。

2.5.1.3 開発の経緯

サリドマイドは 1950 年代ドイツで催眠剤として開発されたが、1960 年代初頭、妊娠中の女性が服用することにより胎児の上肢や感覚器、循環器などに重い先天異常を起し、世界的な薬害問題となった。

世界ではじめて MM 患者にサリドマイドを投与し、有効であったと示唆する報告⁶⁾は 1965 年米国でなされた。その後、約 30 年経過し、1994 年に D'Amato ら⁷⁾が報告したサリドマイドによる血管新生抑制の薬理作用に基づき、米国の Arkansas University において、治療抵抗性 MM 患者 84 例に対してサリドマイドを 1 日 200-800mg 投与したところ、血中 M 蛋白の減少を約 1/3 の症例に認め、副作用も許容範囲であったという報告⁸⁾が 1999 年になされた。この報告以降、欧米を中心に既治療で効果不十分な MM 患者に対するサリドマイドの有効性に関する多くの報告がなされている^{9, 12-49)}。

一方、わが国においては慶應義塾大学医学部血液内科にて 1998 年から個人輸入されたサリドマイドを治療抵抗性 MM 患者に 1 日 100-400mg 投与し、42%の症例で血中 M 蛋白の 25% 以上減少と骨髓形質細胞の減少を認め、無効例ではいずれの減少も認めなかった¹⁰⁾。

日本骨髓腫研究会の調査 (73 例)¹⁶⁾では、個人輸入されたサリドマイドによる単独治療は 34 例 (47%)、ステロイド併用は 27 例 (37%)、化学療法剤併用は 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±86.8mg/日及び 163.0mg±95.2mg/日であり、すべての症例における最高投与量は 400mg/日であった。このことから「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」¹¹⁾では、難治性 MM 患者に対しては副作用のため 400mg/日以上増量が増量が困難な症例が多く、維持量は 100-200mg/日が適切とされ、サリドマイドの適正使用が推進されることとなった。

このようにサリドマイドの MM 治療に関するエビデンスは確立されているため、現在、大規模な個人輸入が行われ、その医療上の必要性が非常に高いと考えられる。しかし、本邦で使用されるためには、日本人における有効性、安全性および用法・用量を確立する必要があると考えられた。このような理由から、本邦での臨床開発に際し、承認申請時には、海外臨床試験のエビデンスを補充することを考慮の上、日本人の治療抵抗性 MM 患者に対する第Ⅱ相試験および臨床薬理試験を立案した。

2.5.1.4 外国における使用状況

外国におけるサリドマイド製剤の承認状況を表 2.5.1.4-1 に示す。

サリドマイド製剤は、オーストラリア、ニュージーランド、トルコおよびイスラエルでは単独療法で MM の治療薬として承認されている。また、米国ではデキサメタゾンと併用することにより、MM の治療薬として承認されている。

サリドマイド製剤を使用するには、米国では S.T.E.P.S. (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety)、また、オーストラリア、ニュージーランド、トルコおよびイスラエルでは S.T.E.P.S.を基に作成された PRMP (Pharmion Risk Management Program) での管理が義務付けされており、いずれも医師、薬剤師及び患者の登録が必要となる。

また、MM 以外の効能で、米国、オーストラリア、ニュージーランド、イスラエルおよびブラジルでは、ハンセン病に伴う結節性紅斑の治療薬として承認されている。また、メキシコではハンセン病に伴う結節性紅斑および AIDS 悪液質の治療薬として承認されている。

表 2.5.1.4-1 国別承認状況 (2006 年 6 月)

国 名	販売名	剤型 含量	効能・効果	承 認	用法・用量
米 国	Thalomid	カプセル剤 50mg 100mg 200mg	多発性骨髄腫 ハンセン病に伴う結節性紅斑	2006 年 5 月 25 日 1998 年 7 月 16 日	200mg/日を 28 日間 サイクルで服用。デキサメ ゾン 40mg/日を 1-4、 9-12 及び 17-20 日に 服用。
オーストラリア	Thalidomide Pharmion	カプセル剤 50mg	多発性骨髄腫 ハンセン病に伴う結節性紅斑	2003 年 10 月 2003 年 10 月	200mg/日 で 開 始 し、1 週 間 隔 で 100mg ずつ増量す る。1 日最大 800mg まで。
ニュージーランド	Thalidomide Pharmion	カプセル剤 50mg	多発性骨髄腫 ハンセン病に伴う結節性紅斑	2003 年 12 月 2003 年 12 月	オーストラリアと 同じ。
トルコ	Thalidomide Pharmion	カプセル剤 50mg	多発性骨髄腫 ハンセン病に伴う結節性紅斑	2004 年 6 月 2004 年 6 月	—
イスラエル	Thalidomide Pharmion	カプセル剤 50mg	多発性骨髄腫 ハンセン病に伴う結節性紅斑	2004 年 9 月 2004 年 9 月	—
メキシコ	Talizer	錠剤 100mg	ハンセン病に伴う結節性紅斑 AIDS 悪液質	1988 年 1988 年	—
ブラジル	Tortuga	カプセル剤 100mg	ハンセン病に伴う結節性紅斑	1967 年	—

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当事項なし

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の薬物動態（pharmacokinetics；PK）を評価するための国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）結果およびサリドマイドのヒト PK を評価した文献より、サリドマイドの PK を評価した。表 2.5.3-1 に PK 試験の一覧を示す。

表 2.5.3-1 PK 試験一覧

試験名 資料番号	デザイン 対象者	用量（症例数）	症例数 （男性/女性）
FPF300-02-01 引用文献 63)	第Ⅱ相試験 治療抵抗性 MM 患者	100mg（13）	13 （5/8）
引用文献 50)	第Ⅰ相試験 健常人	4×50mg（17） 2×100mg（17）	17 （17/0）
引用文献 51)	第Ⅰ相試験 健常人	4×50mg（13） 2×100mg（13）	13 （5/8）
引用文献 52)	第Ⅰ相試験 健常人	1×50mg（15） 4×50mg（15） 8×50mg（15）	15 （14/1）
引用文献 53)	第Ⅱ相試験 HIV 感染患者	2×50mg（5） 6×50mg（4）	9 （9/0）
引用文献 54)	第Ⅱ相試験 HIV 感染患者	2×50mg（14） 4×50mg（14）	14 （14/0）
引用文献 55)	第Ⅱ相試験 前立腺癌患者	200mg（13） 800mg（11）	24 （不明）
引用文献 56)	第Ⅱ相試験 神経膠腫患者	800mg（34）	34 （不明）
引用文献 57)	第Ⅱ相試験 MM 患者	200mg（5）	5 （3/2）
引用文献 58)	第Ⅰ相試験 健常人	2×100mg（10）	10 （0/10）

2.5.3.1 薬力学

該当事項なし

2.5.3.2 薬物動態

治療抵抗性 MM 患者を対象にした国内第Ⅱ相臨床試験⁶³⁾の患者別の PK パラメータを表 2.5.3.2-1 にまとめた。血漿中のサリドマイド濃度は投与 4 時間後付近で最高血中濃度 ($C_{\max}$) となり、以後徐々に低下した。

腎機能および肝機能障害時の薬物動態に及ぼす影響は検討していないが、Eriksson らの研究文献⁶²⁾より進行期腎疾患患者において、透析時と非透析時を比較した場合、透析時のクリアランスは、非透析時の 2 倍増加することが示された。しかし、補充量の計算から血液透析患者に対して服用量の調整は必要ないとされた。

表 2.5.3.2-1 国内第Ⅱ相試験 (FPF300-02-01) での被験者別の PK パラメータ⁶³⁾

被験者 ※	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	性別	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
2	6	166.0	76.0	男	1.3872	4.00	4.45	12.2075
7	7	154.2	60.0	女	1.9132	3.00	4.71	16.7793
12	6	158.0	50.0	女	1.4387	4.00	4.94	14.7383
13	6	156.2	54.5	女	1.9908	8.00	5.03	21.9814
18	4	165.0	56.4	男	2.0225	4.00	4.67	17.2952
19	5	150.3	64.9	女	1.6406	4.00	4.55	13.7513
22	7	168.0	64.0	男	1.5507	3.00	4.96	13.1257
23	6	167.0	62.0	男	0.9182	8.00	4.74	12.3581
24	5	160.0	70.6	女	1.2725	4.00	4.30	13.4024
25	5	157.5	48.8	女	1.8876	4.00	5.41	20.6293
40	5	151.0	70.9	女	1.4142	6.00	5.95	15.9268
41	7	154.0	54.2	男	1.8379	4.00	4.93	16.4695
42	4	151.5	48.8	女	2.5264	3.00	4.54	17.5798
平均値	60.3	158.36	60.08		1.6770	4.54	4.86	15.8650
標準偏差	10.5	6.33	8.94		0.4115	1.71	0.44	3.0452

健康人男性 8 例に 200mg の Champion 製錠剤を投与したところ、平均尿中排泄率は投薬量の $0.60\pm 0.22\%$ (範囲: 0.38-1.00%) であり、腎クリアランスは $0.08\pm 0.03\text{L/hr}$ (範囲: 0.04-0.13) であった⁶¹⁾。2 例の MM 患者から採取した尿中のサリドマイドは投与量の 0.9% であった⁵⁷⁾。腎臓からの排泄は非常に低く、サリドマイド消失の主要な経路は非腎臓であることが示された⁶¹⁾。

また、国内第Ⅱ相臨床試験と同量のサリドマイド 100mg のカプセル剤を単回経口投与した場合の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比較をしたところ、国内第Ⅱ相試験⁶³⁾では、それぞれ $1.68\mu\text{g/mL}$ 及び $15.9\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ に対し、海外のカプセル剤を単回投与した試験⁵⁴⁾では、それぞれ $1.15\mu\text{g/mL}$ 及び $9.8\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。国内の試験の $C_{\max}$ と $AUC_{0-\infty}$ を体重補正すると、それぞれ $1.28\mu\text{g/mL}$ 、 $12.2\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ となり、国内と海外のカプセル剤でほぼ同様の値であった。

2.5.4 有効性の概括評価

臨床的有效性は国内で行われた第Ⅱ相試験、および以下の国内外の臨床試験文献を加え、合計 39 試験のデータから評価した。表 2.5.4-1 に有効性評価の対象となった試験の一覧を示した。

表 2.5.4-1 有効性評価対象試験の一覧

資料	対象	治療法
FPF300-02-01 ⁶³⁾	造血幹細胞移植後に再発した、または化学療法剤抵抗性の MM 患者	サリドマイド
引用文献 12~49)	既治療で効果不十分な MM 患者	サリドマイド

国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）は、XXXXXXXXXX医学部附属病院他 21 施設において、各医療機関の治験審査委員会の承認を得た後、治験を実施した。試験は、造血幹細胞移植後に再発した、または化学療法剤抵抗性の MM 患者を対象として、主要評価項目を血中 M 蛋白（あるいは尿中 Bence Jones 蛋白）の減少率より寛解度を判定した⁶³⁾。

治験薬（FPF300）は厳格な安全管理下にて投与、回収（患者からの残薬を含む）された。

2.5.4.1 臨床的有効性データ

2.5.4.1.1 患者背景

国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）の患者背景を表 2.5.4.1.1-1 に示す。既治療で効果不十分な MM 患者を対象とした臨床試験文献^{12~49)}の男女比では男性の方が多かった（表 2.7.3.2.2-1 参照）が、国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）では女性の比率が高かった。平均年齢は国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）と臨床試験文献は同様であった。

一方、男女間の薬物動態パラメータを体重補正で比較した場合、男女間での差はほとんどなかったこと（2.7.2.3.5 参照）より、男女比の差が有効性および安全性に大きな影響を与えることはないと考えられた。

表 2.5.4.1.1-1 国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）の患者背景⁶³⁾

項目			例数 (%)		項目		例数 (%)	
症例数			37 (100)		病型	IgG型	22 (59.5)	
性別	男		14 (37.8)			IgA型	12 (32.4)	
	女		23 (62.2)			IgD型	0 (0.0)	
	妊娠する可能性	なし	22 (95.7)			IgE型	0 (0.0)	
		あり	1 (4.3)			IgM型	0 (0.0)	
身長 (cm)	< 150		7 (18.9)			Bence Jones型	3 (8.1)	
	150 ≦	< 160	17 (45.9)		一般状態PS	PS-0	21 (56.8)	
	160 ≦	< 170	9 (24.3)			PS-1	15 (40.5)	
	170 ≦		4 (10.8)			PS-2	1 (2.7)	
	mean±S.D.		156.35±10.08			PS-3	0 (0.0)	
体重 (kg)	< 40		2 (5.4)		手術歴	な し	21 (56.8)	
	40 ≦	< 50	6 (16.2)			あ り	16 (43.2)	
	50 ≦	< 60	17 (45.9)		最終投与量	100mg	23 (62.2)	
	60 ≦	< 70	6 (16.2)			200mg	7 (18.9)	
	70 ≦		6 (16.2)			300mg	2 (5.4)	
	mean±S.D.		57.26±9.74			400mg	5 (13.5)	
年齢 (歳)	40 ～ 49		4 (10.8)					
	50 ～ 59		11 (29.7)					
	60 ～ 69		10 (27.0)					
	70 ～		12 (32.4)					
	～ 64		20 (54.1)					
	65 ～		17 (45.9)					
mean±S.D.		63.11±10.00						
罹病期間 (年)	< 3		10 (27.0)					
	3 ≦	< 5	15 (40.5)					
	5 ≦	< 10	7 (18.9)					
	10 ≦		4 (10.8)					
	不 明		1 (2.7)					
	mean±S.D.		4.84±3.93					

2.5.4.1.2 有効性の結果

1. 治療抵抗性 MM 患者に対する有効性の結果

国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）⁶³⁾において有効率（MR 以上；25%以上の血中 M 蛋白減少）は 35.3%（12/34）であった（図 2.5.4.1.2-1）。また、50%以上の血中 M 蛋白減少は 14.7%（5/34）であった。既治療で効果不十分な MM 患者に対する臨床試験に関する文献におけるサリドマイド単独治療の反応率を表 2.5.4.1.2-1 に示した。25%以上の血中 M 蛋白減少は 21-75%であり、50%以上の血中 M 蛋白減少は 13-60%であった。

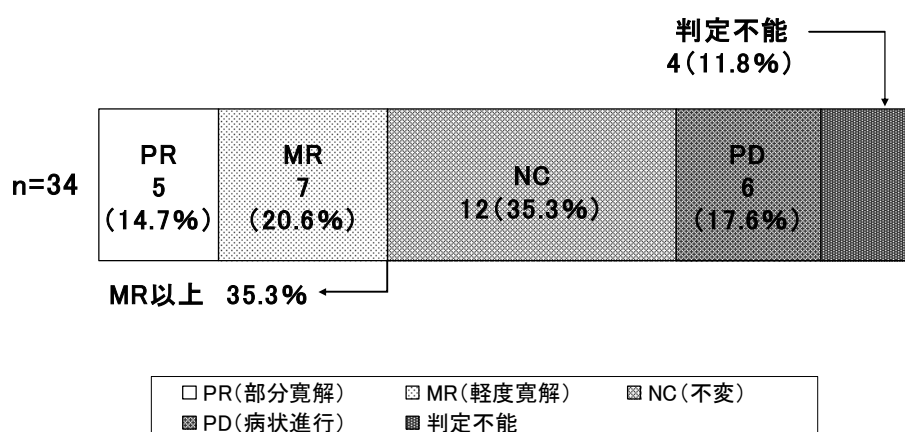


図 2.5.4.1.2-1 国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）の有効性評価結果⁶³⁾

表 2.5.4.1.2-1 臨床試験文献における既治療で効果不十分な MM 患者に対する
サリドマイド単独治療の反応結果一覧（血中 M 蛋白の減少）

資料番号	例数	50%以上 減少(%)	25%以上 減少(%)	資料番号	例数	50%以上 減少(%)	25%以上 減少(%)
引用文献 12)	26	54	62	引用文献 31)	24	33	42
引用文献 13)	30	60	—	引用文献 32)	83	48	66
引用文献 14)	31	29	—	引用文献 33)	8	38	63
引用文献 15)	23	26	43	引用文献 34)	60	28	47
引用文献 16)	34	29	50	引用文献 35)	23	13	52
引用文献 17)	8	25	75	引用文献 36)	51	18	51
引用文献 18)	30	33	43	引用文献 37)	54	26	57
引用文献 19)	12	42	50	引用文献 38)	169	30	37
引用文献 20)	65	20	34	引用文献 39)	17	18	53
引用文献 21)	81	58	—	引用文献 40)	11	36	73
引用文献 22)	14	21	29	引用文献 41)	53	36	51
引用文献 23)	9	44	56	引用文献 42)	27	33	44
引用文献 24)	50	20	44	引用文献 43)	16	25	—
引用文献 25)	14	14	21	引用文献 44)	23	43	—
引用文献 26)	69	28	49	引用文献 45)	17	59	65
引用文献 27)	75	23	—	引用文献 46)	36	25	—
引用文献 28)	32	31	53	引用文献 47)	43	—	26
引用文献 29)	6	33	—	引用文献 48)	84	25	32
引用文献 30)	83	20	42	引用文献 49)	9	—	—

*：新規 MM 患者（37/81）に対する TD 療法のデータを含む

2.5.4.1.3 有効性結果の考察

治療抵抗性 MM 患者を対象に実施した、国内第Ⅱ相臨床試験による有効率（MR 以上；25%以上の血中 M 蛋白減少）は 35.3%（12/34）であった。また、50%以上の血中 M 蛋白減少は 14.7%（5/34）であった。他の臨床試験成績における既治療で効果不十分な MM 患者に対する、25%以上の血中 M 蛋白減少は、21-75%であり、50%以上の血中 M 蛋白減少は、13-60%であった。国内第Ⅱ相臨床試験の結果は、これらの結果と比べ遜色ないものであった。これらの患者は初期の MM 患者とは異なり、何らかの治療を行ったが効果が不十分であった患者に対して有効性がみられた結果である。サリドマイドは従来の化学療法とは異なる作用でがん細胞を減少させたと考えられ、他の抗がん剤との交叉耐薬性も少ないと示唆される。

以上より、サリドマイドは既治療で効果不十分な MM 患者に対して有効であると考えられる。

2.5.5 安全性の概括評価

表 2.5.5-1 に安全性評価の対象となった臨床試験および臨床試験文献の一覧を示す。国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）の安全性評価は、完全除外とした 5 例（投与前中止 4 例・除外基準違反 1 例）を除く 37 例を対象とした。臨床試験文献は、サリドマイドによる副作用あるいは有害事象項目に対して被験者数が特定できるもので評価した。

なお、第Ⅱ相臨床試験で完全除外とした症例のうち、治験薬を投与された 1 例（除外基準違反）において特記すべき有害事象としてはグレード 2 の皮疹の発現があった。

表 2.5.5-1 安全性評価対象試験の一覧

資料	対象	治療法	症例数
FPF300-02-01 ⁶³⁾	造血幹細胞移植後に再発した、または化学療法剤抵抗性の MM 患者	サリドマイド	37
引用文献 12)、15)、 18)~20)、 22)、25)~35)、 37)、40)、41)、 43)~45)、 48)、49)	既治療で効果不十分な MM 患者	サリドマイド	925

2.5.5.1 被験者の曝露状況

国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）における累積投与量は 700mg-28000mg で、平均値（SD）は 13056.8（8894.3）mg であった。

累積投与量 5000mg から 20000mg までの用量と副作用発現頻度の関係をみると、用量依存的な副作用発現は、四肢のしびれ、便秘、口内乾燥、浮腫、好酸球増多、好塩基球増多、 γ -GTP 低下などであった。

2.5.5.2 有害事象

2.5.5.2.1 比較的良好にみられる有害事象

表 2.5.5.2.1-1 に国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）の安全性評価対象症例 37 例で 6 例以上の患者に認められた有害事象を示した。発現した有害事象は便秘 24 例（64.9%）が最も多く、次いで眠気 22 例（59.5%）、口内乾燥 19 例（51.4%）、ふるえ 12 例（32.4%）、疲労 12 例（32.4%）、めまい 11 例（29.7%）の順であった。

また、臨床試験文献より得た、10%以上の発現率が認められたサリドマイドによる副作用を表 2.5.5.2.1-2 に、有害事象を表 2.5.5.2.1-3 に示した。国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）同様、便秘が最も多かった。

表 2.5.5.2.1-1 国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）で比較的良好にみられた有害事象一覧
（37 例中 6 例以上）

副作用名		計 例数 (%)	因果関係なし以外 例数 (%)	因果関係なし 例数 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	皮疹	10 (27.0)	10 (27.0)	
	皮膚掻痒感	6 (16.2)	4 (10.8)	2 (5.4)
中枢・末梢神経系障害	ふるえ	12 (32.4)	10 (27.0)	2 (5.4)
	めまい	11 (29.7)	7 (18.9)	4 (10.8)
	四肢のしびれ	6 (16.2)	6 (16.2)	
	唇のしびれ	8 (21.6)	8 (21.6)	
	頭重	7 (18.9)	5 (13.5)	2 (5.4)
視覚障害	眼のかすみ	7 (18.9)	5 (13.5)	2 (5.4)
その他の特殊感覚障害	味覚異常	9 (24.3)	7 (18.9)	2 (5.4)
精神障害	眠気	22 (59.5)	20 (54.1)	2 (5.4)
消化管障害	下痢	9 (24.3)	2 (5.4)	7 (18.9)
	胸やけ	6 (16.2)	3 (8.1)	3 (8.1)
	口内乾燥	19 (51.4)	16 (43.2)	3 (8.1)
	食欲不振	8 (21.6)	3 (8.1)	5 (13.5)
	腹部膨満感	10 (27.0)	6 (16.2)	4 (10.8)
	便秘	24 (64.9)	23 (62.2)	1 (2.7)
	嘔気	9 (24.3)	7 (18.9)	2 (5.4)
心拍数・心リズム障害	洞性徐脈	6 (16.2)	5 (13.5)	1 (2.7)
一般的全身障害	疲労	12 (32.4)	11 (29.7)	1 (2.7)
	浮腫	9 (24.3)	6 (16.2)	3 (8.1)
抵抗機構障害	感冒	7 (18.9)		7 (18.9)

注) 同一症例に同一症状がみられ、因果関係の有無の評価が異なる場合には、因果関係ありを採用し集計を行った。

表 2.5.5.2.1-2 臨床試験文献で比較的良好にみられた副作用一覧（10%以上）

	合計：702 例	
副作用名	例数	%
皮疹	93	13.2
頭痛	83	11.8
傾眠（眠気）	275	39.2
めまい	75	10.7
便秘	358	51.0
虚弱・倦怠感	109	15.5

表 2.5.5.2.1-3 臨床試験文献で比較的良好にみられた有害事象一覧（10%以上）

	合計：223 例	
有害事象名	例数	%
皮疹	30	13.5
末梢神経障害	67	30.0
便秘	97	43.5
疲労	57	25.6

2.5.5.2.2 重篤な有害事象

1. 死亡

国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）において、死亡例は1例にみられ、治験薬との因果関係は「不明」であった。

治験薬投与（サリドマイド 100mg/日）後、約1ヶ月で血清カルシウムの上昇による病状の悪化で投与中止となった。中止後、1週間で消化管穿孔が発生し、その後肺炎等を併発し、中止2週間後に呼吸不全のため死亡した。本症例以外の死亡例はなかった。

臨床試験文献では、サリドマイドに起因される死亡の報告はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）において、死亡例以外の重篤な有害事象発現例が5例にみられた。

1) 虚血性心疾患

治験薬投与開始1週間後に胸痛を訴え、虚血性心疾患と診断された。翌日には胸痛は消失したが、2日後に胸部圧迫感を訴え、治療を受けた。有害事象発現から4日後に退院となった。この症例は治験薬 100mg/日を有害事象発現の前日まで投与され、本重篤有害事象にて治験を中止した。本剤との因果関係は「関係あるかもしれない」と判定されている。

2) 腰椎圧迫骨折

今回の事象は原疾患によるものであり、治験薬との因果関係は「関係なし」と判定されている。

3) 肺炎

治験薬そのものによるものではなく、治験薬との因果関係は「関係なし」と判定されている。

4) 胸椎圧迫骨折

X-P、CT、MRIにより第10胸椎に骨髄腫病変を認め、原病による圧迫骨折と判断され、治験薬との因果関係は「関係なし」と判定されている。

5) 肺炎

検査結果及び胸部 CT の所見から、気管支肺炎と急性気管支炎と考えられ、治験薬との因果関係は「関係なし」と判定されている。

海外で多く発現している DVT については注意深く観察したが、国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）においては発現しなかった。

臨床試験文献では、便秘、心臓の機能不全、貧血、好中球減少、感染症、心機能障害、急性心筋梗塞、DVT、無顆粒球症、汎血球減少、呼吸困難（抑制）、脳虚血、血栓(症)/塞栓(症)、心停止、腎不全、肺塞栓症、脳血管発作、うっ血性心不全が報告されている。

2.5.5.2.3 その他の重要な有害事象

国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）において、治験薬の投与が中止された16例のうち、有害事象発現のために中止となった症例は9例であった。その中止理由は、ヘモグロビン減少、白血球減少、嘔気、味覚異常、体重減少、好中球減少、虚血性心疾患、洞性徐脈、

尿蛋白陽性などであった。

臨床試験文献では、麻痺性イレウス/腸閉塞、皮疹、神経障害、傾眠/疲労、中枢神経系症状、疲労、便秘、耐えられない傾眠 (intolerable somnolence)、嗜眠、神経毒性、腎毒性、白血球減少症、DVT が投与中止理由として報告されている。

2.5.5.3 臨床検査値の評価

国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）の安全性評価対象症例 37 例の臨床検査値の推移において、投与開始前と 16 週後又は中止・脱落時の検査値を比較した結果、有意差を認めたものは、赤血球数（増加）、ヘモグロビン（増加）、ヘマトクリット（増加）、好中球（低下）、リンパ球（増加）、好酸球（増加）、好塩基球（増加）、総蛋白（減少）、 α_1 -グロブリン（増加）、 γ -GTP（減少）、CRP（増加）、尿糖（増加）などであった。赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの増加は貧血の改善傾向を示すものである。総蛋白の減少は異常蛋白である M 蛋白の減少と連動するものと考えられる。

白血球減少（45.9%）及び好中球減少（56.8%）が多くの症例で発現しており、これらの現象は急激に起こることも考えられる。また、臨床検査値の中で血栓症の指標と考えられる FDP 上昇（32.4%）、及び D-ダイマー上昇（37.8%）が比較的多く見られた。本剤は DVT を引き起こす危険があると考えられたが、第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）では発現がみられなかった。

臨床試験文献では、好中球および白血球の減少傾向がみられた。

2.5.5.4 臨床所見、バイタルサイン、身体的所見および安全性に関する他の観察項目

国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）において、臨床所見、自覚症状の変動、およびバイタルサインなどとして、体重、体温、脈拍、血圧、呼吸数を観察した。心電図は 4 週間ごとに計測した。臨床所見として、不整脈：洞性徐脈、全身症状：疲労（無力、嗜眠、倦怠感）、発熱、体重減少、皮膚科/皮膚：脱毛（頭皮または全身）、皮疹/落屑、消化管：便秘、口内乾燥、唾液腺、胸やけ/消化不良、悪心、嘔吐、リンパ管：浮腫/四肢、神経：錯乱、めまい、気分変動-鬱、神経障害/感覚性、傾眠/意識レベルの低下、振戦、血管：血栓症/血栓/塞栓症、疼痛：疼痛-骨、疼痛-頭部/頭痛、その他：過粘稠症状（視力障害）、形質細胞腫の変化などを観察した。各観察項目の概要を以下に示す。

臨床試験文献では、特記すべき報告はなかった。

1. 臨床所見スコアの変動

投与前と 16 週後又は中止・脱落時の比較として、10%以上の悪化率を示したものは、疲労（無力、嗜眠、倦怠感）（30.6%）、皮疹/落屑（16.7%）、便秘（47.2%）、口内乾燥/唾液腺（30.6%）、悪心（13.9%）、浮腫/四肢（11.1%）、めまい（11.1%）、神経障害/感覚性（27.8%）、振戦（16.7%）などがみられた。これらは副作用と連動している。各症状の合計ポイント数を比較すると、投与前 2.0 ± 1.6 から 16 週後又は中止・脱落時 3.6 ± 2.0 となり、ポイント数の明らかな増加を示しており、症状の悪化が認められる。

2. 自覚症状の変動

投与前と 16 週後又は中止・脱落時の比較として、自覚症状として多く新たに発現したものは、腹部膨満 5 例、便秘 13 例、全身倦怠 9 例、脱力感 6 例、ねむけ 13 例、ふるえ 6 例、口内乾燥 13 例、味覚異常 5 例、唇のしびれ 6 例、四肢のしびれ 5 例であった。これらのものも、副作用と密接に連動している。自覚症状の合計ポイント数を比較すると、投与前 3.3 ± 3.2 から 16 週後又は中止・脱落時 5.0 ± 3.9 となり、ポイント数の明らかな増加を示しており、自覚症状の悪化が認められる。

3. バイタルサインなどの推移

投与前から 16 週後にかけて、体重の推移はやや増加傾向がみられた。血圧は有意な上昇が認められた。体温、呼吸数に変化はみられなかった。脈拍に関しては、やや減少傾向がみられた。心電図に一部洞性徐脈等の異常を認めたが、因果関係が否定できない QT 延長は認められなかった。

2.5.5.5 血液毒性

国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）において、赤血球数の推移をみると、投与前から 16 週後にかけて、赤血球数の推移は明らかな増加傾向を示した。白血球（好中球）数の推移をみると、投与前から 16 週後にかけて、白血球数は変化がないが、好中球数はやや減少傾向を示した。血小板数の推移をみると、投与前から 16 週後にかけて、血小板数はやや増加傾向を示した。

臨床試験文献においても同様な傾向がみられた。

2.5.5.6 用法・用量の考察

1. 用法の考察

本剤の有効成分であるサリドマイドは、後に、催奇形性の問題により使用されなくなったが、1960 年代には国内にて催眠誘導剤として使用されていた。よって、本剤の用法における安全性への課題は、催眠誘導作用による「眠気」への対応と考えられた。「眠気」は、その程度により「傾眠」や「嗜眠」を引き起こす可能性があるため、可能な限り日中にこれらの症状の発現を最小限にしなければ、ふらつき、転倒、自動車の運転中なら交通事故に繋がることとなる。

国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）は、すべての症例に対し就寝前経口投与（ただし、薬物動態試験被験者は、初日のみ朝食後 1 回投与であるが、安全性を考慮し入院にて観察を行った）にて実施したが、「傾眠」や「嗜眠」は認められておらず、「眠気」が 37 例中 20 例（54.1%）に認められた。これら「眠気」は、いずれも軽度な症状であり、本剤の投与を継続できる程度であった。

本剤の薬物動態試験における平均血中濃度の推移を図 2.5.5.6-1 に示した。

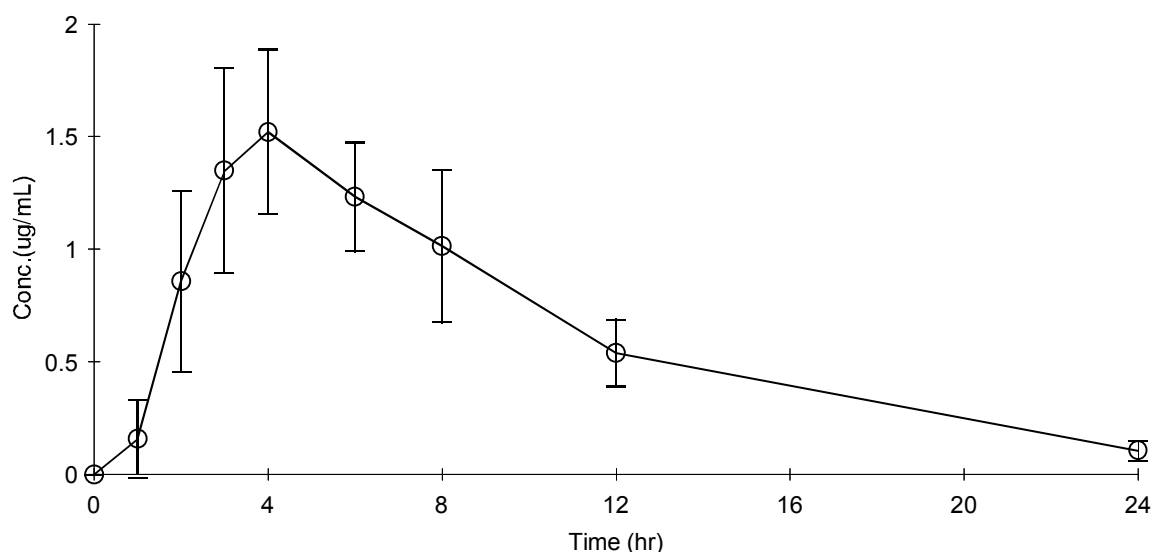


図 2.5.5.6-1 サリドマイド平均血中濃度の推移 (n=13)

この結果より、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は 4.54 ± 1.71 hr であり、朝食後又は昼食後に服用した場合は日中に T_{max} に到達することとなり「眠気」により安全性に問題が生じる可能性が考えられるが、就寝前に服用した場合は就寝中に T_{max} に到達することから、「眠気」に対する安全性への影響は少ないものと考えられる。

また、血中濃度は 12 時間後に最高血中濃度に対して約 1/3 に低下しており、「眠気」の程度が血中濃度に依存するのであれば、就寝前に服用することにより日中に発現すると考えられる「眠気」は比較的軽度の症状と考えられる。

以上より、本剤の投与は、より重度の「眠気」への対策として就寝前に投与することが最善と考えられる。

2. 用量の考察

国内第Ⅱ相臨床試験 (FPF300-02-01) の投与方法では、100mg/4 週間の漸増法を採用し実施した。また、投与方法には維持規定及び減量規定を設定し、より安全に投与を継続できるように配慮した。

その結果、評価対象 37 例における最終投与量は表 2.5.5.6-1 の通りであった。

表 2.5.5.6-1 最終投与量

最終投与量 (mg/日)	例数
100	23
200	7
300	2
400	5

表 2.5.5.6-1 の結果では、最終投与量 100mg/日が最も多く全体の 62.2% (23/37) であった。しかし、投与方法には減量規定が設定されており、必ずしも 100mg/日のみで 16 週間投与を継続されたとは限らないため、全 37 例の服用状況と関連情報を表 2.5.5.6-2 にとりまとめた。

表 2.5.5.6-2 の結果では、最終投与量 100mg/日の 23 症例において 200mg/日又は 300mg/日に増量後、副作用発現のため減量している症例が 11 例（被験者識別コード※ 5、※ 7、※ 8、※ 11、※ 21、※ 25、※ 40、※ 2、※ 38、※ 41、※ 42）みられており、その 11 例中 7 例（被験者識別コード ※ 5、※ 7、※ 8、※ 11、※ 21、※ 25、※ 40）は 16 週終了時まで投与継続が可能であり、11 例中 4 例（被験者識別コード※ 2、※ 38、※ 41、※ 42）は投与中止に至っていた。また、投与量を 100mg/日にて 16 週終了時まで継続できた症例は 3 例（被験者識別コード※ 1、※ 4、※ 19）であり、他の 9 例は副作用又は症状の悪化により中止となった。

これらの結果より、100mg/日から 200mg/日及び 300mg/日（1 例のみ）への増量の際に安全性への影響が考えられる。

また、最終投与量 200mg/日の 7 症例では、16 週終了時まで投与を継続できた症例は 4 例（被験者識別コード※ 6、※ 9、※ 10、※ 16）であり、4 例中 2 例（被験者識別コード※ 6、※ 9）は 300mg/日に増量後、副作用発現のため減量しており、4 例中 1 例（被験者識別コード ※ 10）においては、安全性を考慮し増量されなかった。他の 3 例は副作用発現及び悪化による中止であった。

表 2.5.5.6-2 服用状況及び関連情報一覧

表2 服用状況及び関連情報一覧

被験者 識別コード	有効性	最終 投与量	中止・ 脱落	減量・ 中止等	服用状況	投与継続の可否			
						100mg	200mg	300mg	400mg
※ 1	PR	100mg/日	なし	なし	100mgにて維持	可	—	—	—
※ 4	MR	100mg/日	なし	なし	100mgにて維持 (偶発症のため増量せず)	可	—	—	—
※ 19	MR	100mg/日	なし	なし	100mgにて維持	可	—	—	—
※ 5	PR	100mg/日	なし	減量	非血液毒性G2発現のため 200⇒100に減量	可	不可	—	—
※ 7	PD	100mg/日	なし	減量	非血液毒性G1発現のため 200⇒100に減量	可	不可	—	—
※ 8	PR	100mg/日	なし	減量	非血液毒性G2発現のため 200⇒100に減量	可	不可	—	—
※ 11	NC	100mg/日	なし	減量	血液毒性G3発現のため 200⇒100に減量	可	不可	—	—
※ 20	PR	100mg/日	なし	休薬	血液毒性G3発現のため休薬あり	可	不可	—	—
※ 21	NC	100mg/日	なし	減量	血液毒性G3発現のため 300⇒200に減量 非血液毒性G2発現のため 200⇒100に減量	可	不可	不可	—
※ 25	MR	100mg/日	なし	減量	非血液毒性G1発現のため 200⇒100に減量	可	不可	—	—
※ 40	PR	100mg/日	なし	減量	非血液毒性G1発現のため 200⇒100に減量	可	不可	—	—
※ 2	NC	100mg/日	あり	中止	偶発症のため200⇒100⇒中止	不明	不明	—	—
※ 13	判定不能	100mg/日	あり	中止	血液毒性G3発現のため中止	不可	—	—	—
※ 14	PD	100mg/日	あり	中止	M蛋白悪化基準にて中止	不明	—	—	—
※ 22	判定不能	100mg/日	あり	中止	血液毒性G3発現のため中止	不可	—	—	—
※ 23	不採用	100mg/日	あり	中止	悪化にて中止	不明	—	—	—
※ 26	不採用	100mg/日	あり	中止	非血液毒性G3発現のため中止	不可	—	—	—
※ 27	不採用	100mg/日	あり	中止	血液毒性G3発現のため中止	不可	—	—	—
※ 31	PD	100mg/日	あり	中止	M蛋白悪化基準にて中止	不明	—	—	—
※ 32	PD	100mg/日	あり	中止	悪化にて中止	不明	—	—	—
※ 38	NC	100mg/日	あり	中止	非血液毒性G2発現のため 200⇒100⇒中止	不可	不可	—	—
※ 41	NC	100mg/日	あり	中止	非血液毒性G2発現のため 200⇒100⇒中止	不可	不可	—	—
※ 42	MR	100mg/日	あり	中止	血液毒性G3発現のため 200⇒100⇒中止	不可	不可	—	—
※ 6	NC	200mg/日	なし	減量	血液毒性G2発現のため 300⇒200に減量	可	可	不可	—
※ 9	判定不能	200mg/日	なし	減量	非血液毒性G2発現のため 300⇒200に減量	可	可	不可	—
※ 10	MR	200mg/日	なし	なし	安全性考慮し300mgに増量せず維持	可	可	—	—
※ 16	MR	200mg/日	なし	休薬	偶発症(肺炎)のため休薬あり	可	可	—	—
※ 12	判定不能	200mg/日	あり	中止	血液毒性G3発現のため中止	不可	不可	—	—
※ 17	NC	200mg/日	あり	中止	非血液毒性G1発現のため中止 (患者本人の希望あり)	不可	不可	—	—
※ 37	PD	200mg/日	あり	中止	M蛋白悪化基準にて中止	不明	不明	—	—
※ 18	MR	300mg/日	なし	なし	300mgにて維持	可	可	可	—
※ 33	PD	300mg/日	あり	中止	悪化にて中止	不明	不明	不明	—
※ 15	NC	400mg/日	なし	なし	不変にて増量 (終了時のM蛋白11.1%減少)	可	可	可	可
※ 24	NC	400mg/日	なし	なし	不変にて増量 (終了時のM蛋白23.0%減少)	可	可	可	可
※ 34	NC	400mg/日	なし	なし	不変にて増量 (終了時のM蛋白22.6%減少)	可	可	可	可
※ 35	NC	400mg/日	なし	なし	不変にて増量 (終了時のM蛋白0.8%減少)	可	可	可	可
※ 36	NC	400mg/日	なし	なし	不変にて増量 (終了時のM蛋白16.9%減少)	可	可	可	可

有効例 (PR, MR)

投与継続の可否	
可	副作用はあるが投与継続可
不可	投与継続不可
不明	安全性以外の問題のため判定困難
—	服用経験なし

最終投与量 300mg/日の 2 症例は、1 例（被験者識別コード※ 18）が 16 週終了時まで投与を継続できており、1 例（被験者識別コード※ 33）が症状の悪化にて中止に至っていた。

最終投与量 400mg/日の症例は 5 例みられており、いずれも減量規定に該当せず 16 週終了時まで投与継続が可能であった。

以上より、100mg/日から 200mg/日への増量及び 200mg/日から 300mg/日への増量の際に安全性に影響があると考えられ、300mg/日から 400mg/日への増量の際には特に問題点はみられなかった。よって、安全性への影響は低用量にみられるものと考えられ、用量依存的な安全性への影響は少ないものと推察した。

次に有効性に関し評価を実施した。

表 2.5.5.6-2 の結果より、有効例（MR 又は PR）は 100mg/日投与の症例に多くみられ、200mg/日及び 300mg/日投与の症例では有効性 MR の結果はみられたが、有効性 PR の症例はみられなかった。また、400mg/日投与の症例は全て有効性 NC であったが、終了時の M 蛋白は投与開始前に比べ減少していた。

有効例（MR 及び PR）の症例につき、各評価時期の M 蛋白の減少率推移を最終投与別にまとめた結果を図 2.5.5.6-2 から図 2.5.5.6-6 に示す。

〔 図中の各評価時期のポイントは投与量を示す。
● : 100mg 投与、▲ : 200mg 投与、■ : 300mg 投与、△ : 休薬 〕

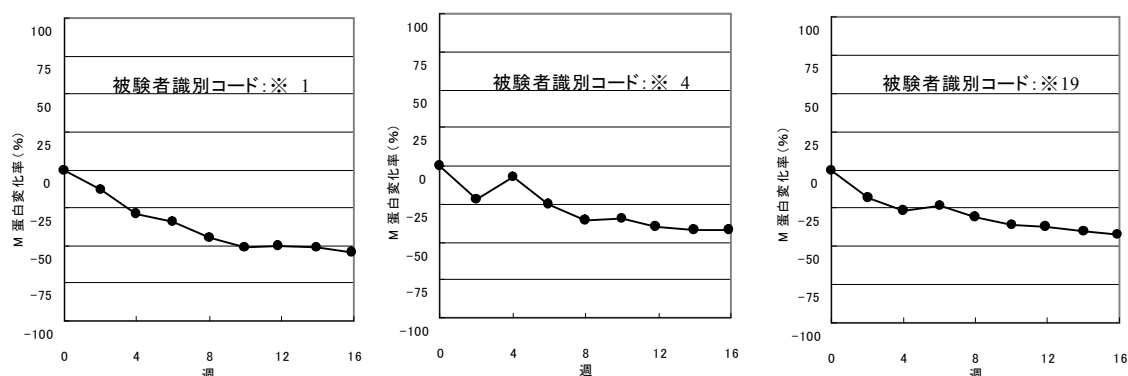


図 2.5.5.6-2 最終投与量 100mg/日 （100mg/日にて維持）

2.5 臨床に関する概括評価

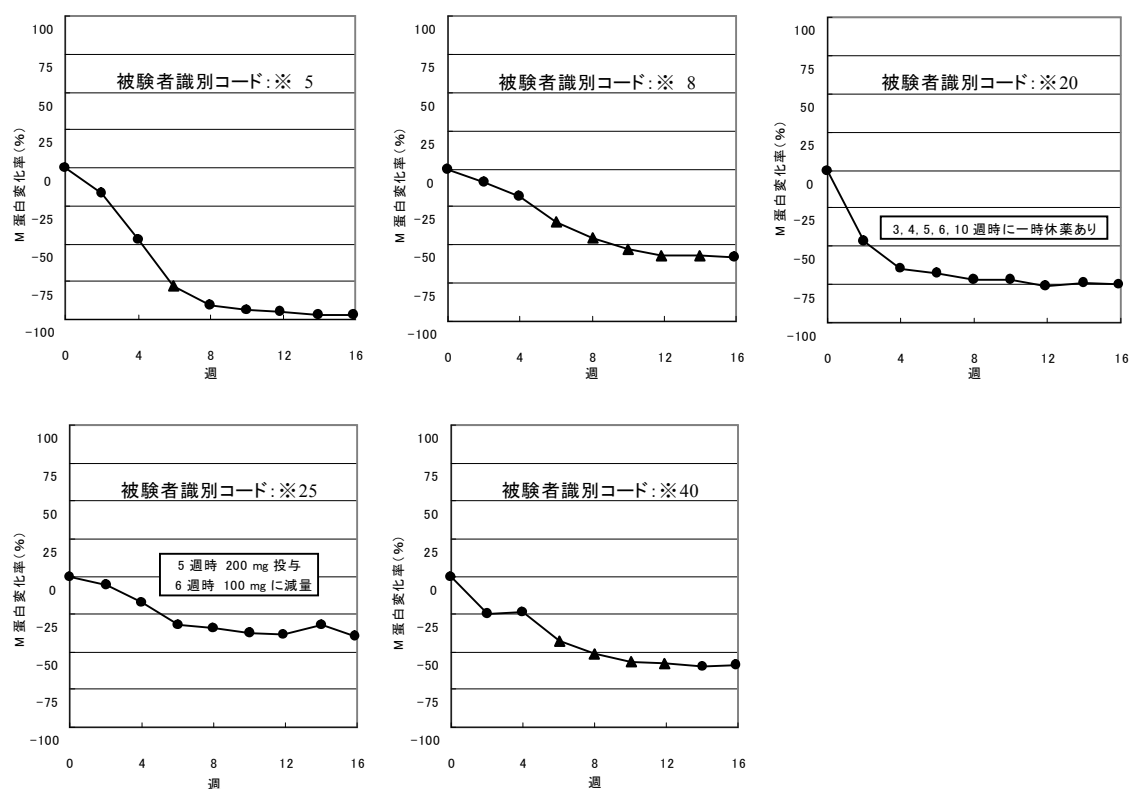


図 2.5.5.6-3 最終投与量 100mg/日 (減量又は休薬あり)

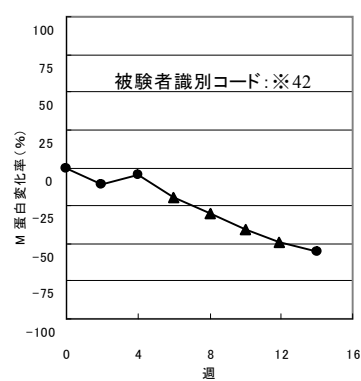


図 2.5.5.6-4 最終投与量 100mg/日 (中止・脱落あり)

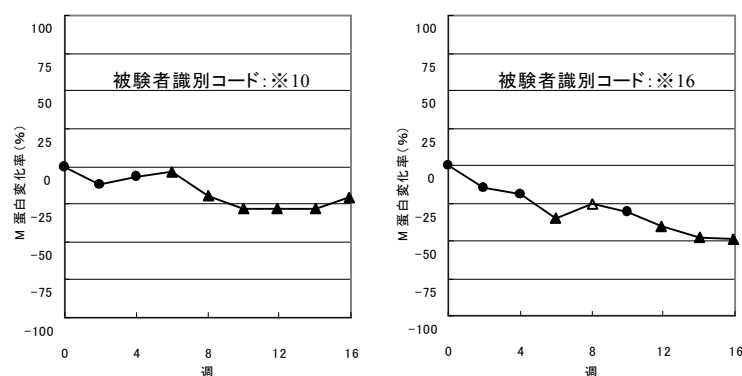


図 2.5.5.6-5 最終投与量 200mg/日

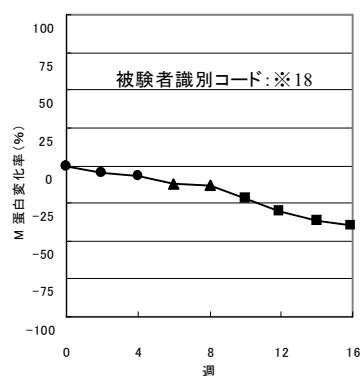


図 2.5.5.6-6 最終投与量 300mg/日

M 蛋白の推移は、100mg/日にて維持した 3 例（図 2.5.5.6-2：被験者識別コード ※ 1、※ 4、※ 19）で用量が一定であるにもかかわらず、16 週終了時まで M 蛋白が減少し続けていた。

同様の傾向は、100mg/日にて減量や休薬がみられた 6 例（図 2.5.5.6-3 および図 2.5.5.6-4：被験者識別コード※ 5、※ 8、※ 20、※ 25、※ 40、※ 42）においてもみられており、300mg/日の 1 例（図 2.5.5.6-6：被験者識別コード※ 18）においては 300mg/日で維持したにもかかわらず、さらに減少し続けていた。

最終投与量 200mg/日の 2 例（図 2.5.5.6-5）は、1 例（被験者識別コード※ 16）で休薬時に一時的な M 蛋白増加がみられたが、再投与後にはさらに M 蛋白の減少がみられ、その減少は 16 週終了時まで継続した。他の 1 例（被験者識別コード※ 10）は、M 蛋白の減少傾向が 10 週から 14 週にかけて安定しており、16 週終了時にやや増加がみられた。

以上より、本剤による有効性は 100mg/日を継続することにより十分得られるものと考えられ、短期的ではなく長期的な治療が重要と考えられる。

また、200mg/日-400mg/日の用量は、増量による有効性もみられたが、100mg/日投与の継続にて得られていた可能性もあり、個人差が影響するものと考えられる。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

治療抵抗性 MM 患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）および既治療で効果不十分な MM 患者を対象とした臨床試験文献において、サリドマイド単独療法は十分な奏効率を示した。

以上より、サリドマイドは既治療で効果不十分な MM 患者に対して有効であると考えられる。

また、国内第Ⅱ相臨床試験（FPF300-02-01）において、有効性及び安全性の両面より、以下の結論が得られた。

- ① 100mg/日にて十分な有効性は期待できる。
- ② 200mg/日以上 of 投与量では、安全性に影響がみられる。
- ③ 有効性は用量依存的ではなく、投与の継続性が重要であり、低用量にて安全性を重視し治療を進めるべきである。
- ④ 本剤の効能・効果である MM は進行性の疾患であるため、M 蛋白の増加を抑制することは重要であり、明確な有効性を示さなかった 400mg/日投与においても症状に応じて治療することが可能であると考えられる。
- ⑤ 400mg/日を超える用量では、安全性が確立していない。

以上より、本剤による有効性は 100mg/日を継続することにより十分得られるものと考えられ、短期的ではなく長期的な治療が重要と考えられる。

また、200mg/日-400mg/日の用量は、増量による有効性もみられたが、100mg/日投与の継続にて得られていた可能性もあり、個人差が影響するものと考えられる。

2.5.7 引用文献

- 1) 大野竜三編, 白血病・悪性リンパ腫治療プロトコール集 改訂版, 医薬ジャーナル社, 東京, 2003, p.170.
- 2) 福井次矢, 黒川清監. ハリソン内科学 (第 16 版) . メディカル・サイエンス・インターナショナル. 東京. 2006; p.687-92.
- 3) 戸川敦. 改訂多発性骨髄腫. 新興医学出版. 東京. 2002; p.75-82.
- 4) 日本骨髄腫研究会編. 多発性骨髄腫の診療指針 (第 1 版) . 文光堂. 東京. 2004; p15-6.
- 5) 大野竜三編. 白血病・悪性リンパ腫治療プロトコール集 改訂版. 医薬ジャーナル社. 東京. 2003; p.170.
- 6) Olson KB, Hall TC, Horton J, Khung CL, Hosley HF. Thalidomide (N-phthaloylglutamimide) in the treatment of advanced cancer. Clin Pharmacol Ther. 1965;40:292-7.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 服部豊. Thalidomide を用いた多発性骨髄腫の治療. 臨床血液. 2003;44(5):302-12
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Uppal G, Raina V, Sharma A, Anand M, Kumar R, Khaitan BK, et al. Use of simple hematological, biochemical and clinical parameters to monitor response of multiple myeloma patients on high dose thalidomide therapy. Indian J Cancer. 2005;42(1):46-50. (参考資料 5.3.5-1)
- 13) Dmoszynska A, Podhorecka M, Manko J, Bojarska-Junak A, Rolinski J, Skomra D, et al. 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 5.3.5-2)
- 14) Mohty M, Attal M, Marit G, Bulabois CE, Garban F, Gratecos N, et al. Thalidomide salvage therapy following allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: a retrospective study from the Intergrroupe Francophone du Myelome (IFM) and the Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC). Bone Marrow Transplant. 2005;35(2):165-9. (参考資料 5.3.5-3)
- 15) Offidani M, Corvatta L, Marconi M, Olivieri A, Catarini M, Mele A, et al. Thalidomide plus oral melphalan compared with thalidomide alone for advanced multiple myeloma. Hematol J. 2004;5(4):312-7. (参考資料 5.3.5-4)
- 16) 村上 博和, 半田 寛, 今井 浩三, 金倉 譲, 小阪 昌明, 澤村 守夫ら. 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. 2004;45(6):468-72. (参考資料 5.3.5-5)

- 17) Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Cangini D, Tacchetti P, Tura S, et al. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. Eur J Haematol. 2004;73(2):98-103. (参考資料 5.3.5-6)
- 18) Richardson P, Schlossman R, Jagannath S, Alsina M, Desikan R, Blood E, et al. Thalidomide for patients with relapsed multiple myeloma after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: results of an open-label multicenter phase 2 study of efficacy, toxicity, and biological activity. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):875-82. (参考資料 5.3.5-7)
- 19) Steurer M, Spizzo G, Mitterer M, Gastl G. Low-dose thalidomide for multiple myeloma: interim analysis of a compassionate use program. Onkologie. 2004;27(2):150-4. (参考資料 5.3.5-8)
- 20) Waage A, Gimsing P, Juliusson G, Turesson I, Gulbrandsen N, Eriksson T, et al. Early response predicts thalidomide efficiency in patients with advanced multiple myeloma. Br J Haematol. 2004;125(2):149-55. (参考資料 5.3.5-9)
- 21) Kumar S, Witzig TE, Dispenzieri A, Lacy MQ, Welik LE, Fonseca R, et al. Effect of thalidomide therapy on bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. Leukemia. 2004;18(3):624-7. (参考資料 5.3.5-10)
- 22) Kumagawa M, Suzumiya J, Takamatsu Y, Shishime M, Shirahashi A, Kawano T, et al. Fluid retention during thalidomide therapy for refractory multiple myelomas. J Clin Exp Hematopathol. 2004;44:63-6. (参考資料 5.3.5-11)
- 23) Kees M, Dimou G, Sillaber C, Drach J, Ackermann J, Lechner K, et al. Low dose thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2003;44(11):1943-6. (参考資料 5.3.5-12)
- 24) Huang SY, Tang JL, Yao M, Ko BS, Hong RL, Tsai W, et al. Reduction of leukocyte count is associated with thalidomide response in treatment of multiple myeloma. Ann Hematol. 2003;82(9):558-64. (参考資料 5.3.5-13)
- 25) 沖川 佳子, 瀧本 泰生, 野田 昌昭, 今川 潤, 片山 雄太, 坂井 晃ら. 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. 2003;44(6):368-74. (参考資料 5.3.5-14)
- 26) Schey SA, Cavenagh J, Johnson R, Child JA, Oakervee H, Jones RW. An UK myeloma forum phase II study of thalidomide; long term follow-up and recommendations for treatment. Leuk Res. 2003;27(10):909-14. (参考資料 5.3.5-15)
- 27) Mileshkin L, Biagi JJ, Mitchell P, Underhill C, Grigg A, Bell R, et al. Multicenter phase 2 trial of thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: adverse prognostic impact of advanced age. Blood. 2003;102(1):69-77. (参考資料 5.3.5-16)
- 28) Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Geyer SM, Iturria NL, et al. Response rate, durability of response, and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003;78(1):34-9. (参考資料 5.3.5-17)
- 29) 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)
- 30) Neben K, Moehler T, Benner A, Kraemer A, Egerer G, Ho AD, et al. Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2002;8(11):3377-82. (参考資料 5.3.5-19)
- 31) 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)

- 32) Yakoub-Agha I, Attal M, Dumontet C, Delannoy V, Moreau P, Berthou C, et al. Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma: a study of 83 patients--report of the Intergrroupe Francophone du Myelome (IFM). Hematol J. 2002;3(4):185-92. (参考資料 5.3.5-21)
- 33) Johnston RE, Abdalla SH. Thalidomide in low doses is effective for the treatment of resistant or relapsed multiple myeloma and for plasma cell leukaemia. Leuk Lymphoma. 2002;43(2):351-4. (参考資料 5.3.5-22)
- 34) Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Ronconi S, Patriarca F, Ballerini F, et al. Salvage therapy with thalidomide in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma. Haematologica. 2002;87(4):408-14. (参考資料 5.3.5-23)
- 35) Blade J, Esteve J, Rosinol L, Perales M, Montoto S, Tuset M, et al. Thalidomide in refractory and relapsing multiple myeloma. Semin Oncol. 2001;28(6):588-92. (参考資料 5.3.5-24)
- 36) Neben K, Moehler T, Kraemer A, Benner A, Egerer G, Ho AD, et al. Response to thalidomide in progressive multiple myeloma is not mediated by inhibition of angiogenic cytokine secretion. Br J Haematol. 2001;115(3):605-8. (参考資料 5.3.5-25)
- 37) Neben K, Moehler T, Egerer G, Kraemer A, Hillengass J, Benner A, et al. High plasma basic fibroblast growth factor concentration is associated with response to thalidomide in progressive multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2001;7(9):2675-81. (参考資料 5.3.5-26)
- 38) Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, Spencer T, Zeldis J, Munshi N, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. Blood. 2001;98(2):492-4. (参考資料 5.3.5-27)
- 39) Blade J, Perales M, Rosinol L, Tuset M, Montoto S, Esteve J, et al. Thalidomide in multiple myeloma: lack of response of soft-tissue plasmacytomas. Br J Haematol. 2001;113(2):422-4. (参考資料 5.3.5-28)
- 40) Tosi P, Ronconi S, Zamagni E, Cellini C, Grafone T, Cangini D, et al. Salvage therapy with thalidomide in multiple myeloma patients relapsing after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Haematologica. 2001;86(4):409-13. (参考資料 5.3.5-29)
- 41) Hus M, Dmoszynska A, Soroka-Wojtaszko M, Jawniak D, Legiec W, Ciepnuch H, et al. Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients. Haematologica. 2001;86(4):404-8. (参考資料 5.3.5-30)
- 42) Yakoub-Agha I, Moreau P, Leyvraz S, Berthou C, Payen C, Dumontet C, et al. Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma. Hematol J. 2000;1(3):186-9. (参考資料 5.3.5-31)
- 43) Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Witzig TE, et al. Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2000;75(9):897-901. (参考資料 5.3.5-32)
- 44) Juliussen G, Celsing F, Turesson I, Lenhoff S, Adriansson M, Malm C. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. Br J Haematol. 2000;109(1):89-96. (参考資料 5.3.5-33)
- 45) Kneller A, Raanani P, Hardan I, Avigdor A, Levi I, Berkowicz M, et al. Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients - the revival of an old drug. Br J Haematol. 2000;108(2):391-3. (参考資料 5.3.5-34)
- 46) Durie BGM, Stepan DE. Efficacy of low dose thalidomide in multiple myeloma. Elect J Oncol. 2000; 1: 1-8. (参考資料 5.3.5-35)
- 47) Alexanian R, Weber D. Thalidomide for resistant and relapsing myeloma. Seminars in Hematology. 2000;37(1) Suppl.3:22-5. (参考資料 5.3.5-36)
- 48) 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)

- 49) 北野 喜良, 四本 美保子, 平林 直章, 飯島 祥子, 菅 智明, 椎名 裕介ら. 治療抵抗性多発性骨髄腫に対するサリドマイド治療. 長野県医学会雑誌. 2003;33:79-80. (参考資料 5.3.5-38)
- 50) Teo SK, Colburn WA, Thomas SD. Single-dose oral pharmacokinetics of three formulations of thalidomide in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1999;39(11): 1162-1168. (参考資料 5.3.3-1)
- 51) Teo SK, Scheffler MR, Kook KA, Tracewell WG, Colburn WA, Stirling DI, et al. Effect of a high-fat meal on thalidomide pharmacokinetics and the relative bioavailability of oral formulations in healthy men and women. *Biopharm Drug Dispos*. 2000;21(1): 33-40. (参考資料 5.3.3-2)
- 52) Teo SK, Scheffler MR, Kook KA, Tracewell WG, Colburn WA, Stirling DI, et al. Thalidomide dose proportionality assessment following single doses to healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(6): 662-667. (参考資料 5.3.3-3)
- 53) Piscitelli SC, Figg WD, Hahn B, Kelly G, Thomas S, Walker RE. Single-dose pharmacokinetics of thalidomide in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(12): 2797-2799. (参考資料 5.3.3-4)
- 54) Noormohamed FH, Youle MS, Higgs CJ, Kook KA, Hawkins DA, Lant AF, et al. Pharmacokinetics and hemodynamic effects of single oral doses of thalidomide in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999;15(12): 1047-1052. (参考資料 5.3.3-5)
- 55) Figg WD, Raje S, Bauer KS, Tompkins A, Venzon D, Bergan R, et al. Pharmacokinetics of thalidomide in an elderly prostate cancer population. *J Pharm Sci*. 1999;88(1): 121-125. (参考資料 5.3.3-6)
- 56) Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, Wen PY, Kyritsis AP, Loeffler JS, et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol*. 2000;18(4): 708-715. (参考資料 5.3.3-7)
- 57) 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): 5949-5956. (参考資料 5.3.3-8)
- 58) Trapnell CB, Donahue SR, Collins JM, Flockhart DA, Thacker D, Abernethy DR. Thalidomide does not alter the pharmacokinetics of ethinyl estradiol and norethindrone. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64(6): 597-602. (参考資料 5.3.3-9)
- 59) Eriksson T, Bjorkman S, Roth B, Fyge A, Hoglund P. Stereospecific determination, chiral inversion in vitro and pharmacokinetics in humans of the enantiomers of thalidomide. *Chirality*. 1995;7(1): 44-52. (参考資料 5.3.3-10)
- 60) 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)
- 61) Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG, Brundrett RB, Noe DA, Santos GW, et al. Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos*. 1989;17(4): 402-405. (参考資料 5.3.3-12)
- 62) Eriksson T, Hoglund P, Turesson I, Waage A, Don BR, et al. Pharmacokinetics of thalidomide in patients with impaired renal function and while on and off dialysis. *J Pharm Pharmacol*. 2003;55(12):1701-1706. (参考資料 5.3.3-13)
- 63) FPF300 の多発性骨髄腫(治療抵抗性)に対する臨床試験 臨床第 II 相試験および 臨床薬理試験 —多施設共同オープン試験— 治験総括報告書 (評価資料 5.3.5-1)