サレドカプセル25
サレドカプセル50
サレドカプセル100
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は藤本製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

藤本製薬株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1　開発の経緯図 3
1.5.2　申請製剤、申請効能以外の開発の概略 4

略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
TERMS	Thalidomide education and risk management system	サリドマイド製剤安全管理手順
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

サリドマイドは 1950 年代に当時の西ドイツで催眠剤として開発された。その後、米国を除き本邦を含む世界各国でサリドマイドは発売されたが、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、循環器等に重い先天異常を引き起こすことが明らかとなり、世界的な薬害問題となった。

現在、サリドマイドは本邦において「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「らい性結節性紅斑」に対する製造販売承認を取得しており、厳格な安全管理システムであるサリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）の下で管理されている。

サリドマイドの薬理作用には、血管新生抑制、細胞接着因子発現抑制、アポトーシス誘導、細胞増殖抑制等のいわゆる抗腫瘍効果に加え、VEGF の産生抑制作用があることが報告されており、サリドマイドは多発性骨髄腫類縁疾患であるクロウ・深瀬（POEMS）症候群（以下、本症候群）に有効である可能性がある。そこで、自己末梢血幹細胞移植（以下、移植）非適応患者を対象としたプラセボ対照比較試験である国内第 II/III 相試験（JPOST-10）、及び移植適応患者を対象とした移植前治療の単群オープン試験である国内第 II 相試験（JPOST-13）を医師主導で実施し、得られた結果をもとに、「クロウ・深瀬（POEMS）症候群」の効能追加のための医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。また、当該試験において不整脈の発現頻度が高かったことから、本症候群に対する不整脈を発生するリスク因子を探索するための観察研究を実施し、研究結果を踏まえたリスク管理策を設定することとした。なお、当該研究に係る資料は参考資料の位置付けである。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）に「当該内容が第 2 部（5）に記載できる場合は、第 1 部において提出を省略することができる」とあることから、当該内容を主に第 2 部（5）（CTD2.5 項（臨床に関する概括評価））に記載した（表 1.5-1）。

表 1.5-1　CTD1.5 項の内容の記載場所

CTD1.5 項の内容	CTD2.5 項の記載場所
起原又は発見の経緯、開発の経緯	2.5.1　製品開発の根拠
サリドマイドの有効性	2.5.4　有効性の概括評価
サリドマイドの安全性	2.5.5　安全性の概括評価
サリドマイドの有用性	2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

1.5.1　開発の経緯図

本申請における開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。なお、本申請のために新たな品質試験及び非臨床試験は実施していない。

図 1.5-1　開発の経緯図

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
臨床試験※1							
JPOST-10 ランダム化比較試験期	10 →				→ 7		
JPOST-10 長期オープン試験期		3 →				→ 6	
JPOST-13 単群オープン試験				8 →		→ 8	
観察研究※2							
後ろ向きコホート内ケースコントロール研究							

※1：総括報告書に記載の治験実施期間を記載。数字は開始及び終了月を示す。

※2：研究結果報告書に記載の研究期間を記載。数字は開始及び終了月を示す。

1.5.2　申請製剤、申請効能以外の開発の概略

サリドマイドを有効成分として含有する口腔内崩壊錠を用いた、慢性肉芽腫症に関連する腸炎を有する患者を対象とした医師主導治験を実施中である。

1.6　外国における使用状況等に関する資料

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料.....2

1.6　外国における使用状況等に関する資料

サリドマイドは、2020 年 3 月現在、多発性骨髄腫治療薬、らい性結節性紅斑治療薬等として、日本、米国、EU を含む 50 ヵ国以上で承認されているが、クロウ・深瀬（POEMS）症候群の治療薬として承認されている国はない。

1.7　同種同効品一覧表

目次

1.7　同種同効品一覧表.....2

1.7　同種同効品一覧表

「クロウ・深瀬（POEMS）症候群」の効能効果として本邦で承認されている品目はないため、同種同効品はない。

1.8　添付文書（案）

注意：最新の添付文書を参照すること

目次

1.8　添付文書（案）.....2
1.8.1　添付文書（案）.....2
1.8.2　効能・効果及びその設定根拠.....10
1.8.2.1　効能・効果.....10
1.8.2.2　設定根拠.....10
1.8.3　用法・用量及びその設定根拠.....10
1.8.3.1　用法・用量.....10
1.8.3.2　設定根拠.....11
1.8.5 参考文献.....31

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

＊ 2021 年 XX 月改訂（第 2 版、効能変更）
2020 年 11 月改訂

貯法：室温保存
有効期間：5 年

毒薬
処方箋医薬品[注)]

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
サリドマイドカプセル

サレド®カプセル25
サレド®カプセル50
サレド®カプセル100

THALED® CAPSULES 25・50・100

注）注意−医師等の処方箋により使用すること

＊

日本標準商品分類番号
874291, 876239, 87129

	サレドカプセル 25	サレドカプセル 50	サレドカプセル 100
承認番号	22600AMX00162000	22100AMX00897000	22000AMX02368000
販売開始	2014 年 6 月	2010 年 5 月	2009 年 2 月

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 [1)]が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。[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]

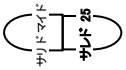
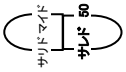
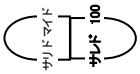
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3.組成・性状

3.1 組成

販売名	サレドカプセル 25	サレドカプセル 50	サレドカプセル 100
有効成分	1 カプセル中サリドマイド 25mg	1 カプセル中サリドマイド 50mg	1 カプセル中サリドマイド 100mg
添加剤	無水乳糖、結晶セルロース、ポビドン、ステアリン酸、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース		
	カプセル本体には、ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、青色 2 号を含有	カプセル本体には、ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、青色 2 号を含有	カプセル本体には、ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、黄色 5 号を含有

3.2 製剤の性状

販売名	サレドカプセル 25	サレドカプセル 50	サレドカプセル 100
外観・性状	上部緑色不透明、下部白色不透明の 4 号硬カプセル（内容物は白色～淡黄色の粉末）	上部青色不透明、下部白色不透明の 4 号硬カプセル（内容物は白色～淡黄色の粉末）	上部だいだい色不透明、下部白色不透明の 2 号硬カプセル（内容物は白色～淡黄色の粉末）
識別コード	サリドマイド サレド 25	サリドマイド サレド 50	サリドマイド サレド 100
外形等	 長径：約 14.3 mm 短径：約 5.3 mm	 長径：約 14.3 mm 短径：約 5.3 mm	 長径：約 18.0 mm 短径：約 6.3 mm

4.効能又は効果

〇再発又は難治性の多発性骨髄腫

〇らい性結節性紅斑

＊〇クロウ・深瀬（POEMS）症候群

5.効能又は効果に関連する注意

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

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

〈らい性結節性紅斑〉

5.2 非ステロイド系消炎鎮痛薬等が十分奏効するような軽症のらい性結節性紅斑に対しては、本剤の使用の前に他剤の使用を考慮すること。

5.3 皮膚症状以外のらい性結節性紅斑の症状に対するサリドマイドの有効性については明確なエビデンスが得られていない。

5.4 本剤はらい菌に対する抗菌薬ではないため、らい菌感染に対する治療には適切な抗菌薬を使用すること。

＊〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉

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、国内のガイドライン [30]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。

6.用法及び用量

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

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

〈らい性結節性紅斑〉

通常、本剤を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして 50～100mg より投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1 日 400mg を超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。

＊〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉

通常、成人にはサリドマイドとして 1 回 100mg 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 200mg 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 300mg を超えないこと。

7.用法及び用量に関連する注意

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

7.1 本剤の投与は 1 日 1 回 100mg より開始し、効果不十分な場合には 4 週間間隔で 100mg ずつ漸増すること。

7.2 本剤の用量を調整する場合には、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で使用された下記の減量・休薬、中止基準を考慮すること。

投与量	休薬・減量	中止
100mg	休薬：Grade2 の非血液毒性又は Grade3 の血液毒性が認められた場合	深部静脈血栓症、Grade4 の血液毒性又は Grade3 以上の非血液毒性
200mg 以上	減量：Grade2 の非血液毒性又は Grade3 の血液毒性が認められた場合、100mg 減量する。減量後 1 週間で症状の回復又は軽快がみられない場合、さらに 100mg 減量する。	

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

＊〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉

7.3 本剤の投与は 1 回 100mg 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 100mg、1 日 1 回 200mg まで漸増すること。

7.4 臨床試験では 300mg/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。300mg/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]

8.重要な基本的注意

〈効能共通〉

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こと。

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]

〈らい性結節性紅斑〉

8.8 国内のガイドライン [2]を参照の上治療を行うこと。

＊〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉

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]

9.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

〈効能共通〉

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。

＊〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉

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 週間前及び投与直前に妊娠検査を実施し、検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。また、妊娠していないことを定期的に確認するために、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[3]。[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[4]。[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。

10.相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 バルビツール酸塩等 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 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。

＊ 11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 催奇形性（サリドマイド胎芽病）（頻度不明）

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。[9.5 参照]

11.1.2 深部静脈血栓症、肺塞栓症（いずれも頻度不明）

[1.6、9.1.1 参照]

11.1.3 脳梗塞（頻度不明、頻度不明、8.6%）

11.1.4 末梢神経障害（37.8%、頻度不明、17.1%）

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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 骨髄機能抑制（67.6%、頻度不明、17.1%）

好中球減少、白血球減少、赤血球減少（貧血）、血小板減少等があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.6 感染症（5.4%、頻度不明、14.3%）

肺炎等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.7 間質性肺炎（頻度不明、頻度不明、5.7%）

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.6 参照]

11.1.8 消化管穿孔（2.7%、頻度不明、頻度不明）、**腸閉塞**（頻度不明、頻度不明、2.9%）、**イレウス**（頻度不明、頻度不明、2.9%）

致死的な消化管穿孔があらわれることがある。

11.1.9 虚血性心疾患（2.7%、頻度不明、2.9%）、**冠攣縮**（頻度不明、頻度不明、2.9%）

11.1.10 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）（いずれも頻度不明）

発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.11 嗜眠状態（頻度不明）、**傾眠**（54.1%、頻度不明、17.1%）、**鎮静**（頻度不明）

11.1.12 痙攣（頻度不明）

間代性痙攣、緊張性痙攣等の発作があらわれることがある。

11.1.13 起立性低血圧（頻度不明）

めまい等の症状が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.14 不整脈（21.6%、頻度不明、51.4%）、**心不全**（頻度不明、頻度不明、2.9%）

心停止、洞停止、失神、徐脈（洞性徐脈）等の不整脈、心不全（うっ血性心不全）等があらわれることがある。不整脈等の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・回復するまで観察すること。[1.8、7.4、8.9、9.1.3 参照]

11.1.15 甲状腺機能低下症（頻度不明）

[8.5 参照]

11.1.16 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

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すること。[8.7 参照]

11.1.17 肝機能障害（13.5%、頻度不明、5.7%）

AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

注)「重大な副作用」の発現頻度が複数ある場合は、〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉、〈らい性結節性紅斑〉、〈クロウ・深瀬(POEMS)症候群〉の順に記載した。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	発疹、皮膚瘙痒感	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、嗄声、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	

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

やむを得ず本剤を脱カプセル調剤する場合には、医療関係者の曝露を防止するために安全キャビネット内で調製を行うこと。

14.2 薬剤交付時の注意

服用時にはカプセルは開けずに服用するよう患者を指導すること。

15.その他の注意

＊15.1 臨床使用に基づく情報

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、サリドマイドとメルファラン及びプレドニゾン併用群で対照群(レナリドミド及びデキサメタゾン併用群)と比較して急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の発現割合が高かったとの報告がある。

また、クロウ・深瀬(POEMS)症候群患者を対象とした国内臨床試験において、固形がんが発現している。

16.薬物動態

16.1 血中濃度

日本人閉経後健康女性に 50mg(n=11)、100mg(n=11)、200mg(n=6)のサリドマイドを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度を表 1 及び図 1 に示す[5]。

表 1 単回及び反復投与後の薬物動態パラメータ

用量(mg)	投与日	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	累積係数※※
50	1 日目	1.07±0.29	2.55±1.86	8.57±0.80	4.82±1.21※	-
	7 日目	1.13±0.20	2.63±1.57	8.87±1.03	4.48±0.74※	1.036±0.085
100	1 日目	1.70±0.22	2.73±1.62	16.36±1.92	4.78±0.82	-
	7 日目	1.71±0.19	3.09±1.54	16.87±2.02	4.99±0.42	1.031±0.033
200	1 日目	2.31±0.48	5.00±1.67	30.18±3.35	7.43±3.05※	-
	7 日目	3.00±0.27	3.75±1.63	33.57±1.97	5.57±0.59	1.120±0.093

平均値±標準偏差

※計算不能症例 1 例を除外

※※AUC_{0-24} に基づく

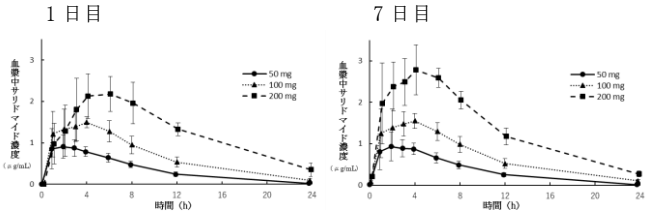


図 1 日本人閉経後健康女性に本剤を 1 日 1 回 50mg、100mg、200mg で投与したときの血漿中サリドマイド濃度(平均値±標準偏差)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

日本人閉経後健康女性 11 例にサリドマイド 100mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、C_{max}、AUC 及び $t_{1/2}$ に食事摂取による影響は認められなかったが、T_{max} は食事摂取により約 1 時間の有意な延長が認められた[6]。

16.3 分布

妊娠マウスに ^{14}C-サリドマイドを単回経口投与した場合、放射能濃度は、大部分の臓器において広く分布し、他の臓器に比べ消化管壁・肝臓・腎臓が高く、心筋もわずかに高かった[7,8]。妊娠したウサギ[9]及びサル[10]への経口投与で胎児からサリドマイドが検出された。また、乳汁中(ウサギ)[4]及び精液中(外国人データ)[3]からサリドマイドが検出されることが報告されている。

(+)-(R)-サリドマイド及び(−)-(S)-サリドマイドのヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ 55%及び 66%であったと報告されている[11](in vitro)。

(+)-(R)-サリドマイド及び(−)-(S)-サリドマイドの血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.86 及び 0.95 であり、血球分配比は、それぞれ 0.58 及び 0.87 であったと報告されている[11](in vitro)。[1.4、9.4.2、9.4.3、9.6 参照]

16.4 代謝

サリドマイドは非酵素的な加水分解を受け、多数の加水分解物が生成した[12]。ヒトの血漿中や尿中から加水分解物が確認されたが、水酸化物は僅かであったと報告されている[13〜17](外国人データ)。

16.5 排泄

サリドマイドをウサギ及びラットに経口投与した後、体内からの放射能の排泄は、主に尿中であった[9,18]。また、未変化体であるサリドマイドの尿中排泄は、ウサギ及びサルで僅かであり、尿中ではほとんどが代謝物であった[10]。いずれの試験でもサリドマイドの腎臓からの排泄は低いと報告されている。

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

治療抵抗性多発性骨髄腫患者に、サリドマイドとして 1 日 100mg〜400mg を 16 週間単独投与した国内臨床試験では、本剤が投与された 37 例における軽度寛解以上の有効率は 32.4%(12/37)であった。なお、国内臨床試験では、デキサメタゾンを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用は行われていない[19]。

表 1.投与 16 週後の有効率

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

本剤を投与された 37 例全例において副作用が認められた。主な副作用は、便秘(62.2%)、眠気(54.1%)、口内乾燥(43.2%)等であった。臨床検査値の異常変動は、35 例(94.6%)に認められた。

＊〈クロウ・深瀬(POEMS)症候群〉

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(自己末梢血幹細胞移植非適応患者)

自己末梢血幹細胞移植の適応とならないクロウ・深瀬(POEMS)症候群患者 24 例に、本剤(隔日 100mg〜1 日 200mg)又はプラセボをデキサメタゾン併用[注)]下で 24 週間(6 サイクル)投与した二重盲検比較試験期において、本剤群の血清 VEGF 減少率はプラセボ群と比較して有意に高く、本剤によるデキサメタゾンへの上乗せ効果が認められた。また、徒手筋力試験の合計スコアにおいて本剤群に改善が認められた[29]。

表 2. 投与 24 週後の血清 VEGF 減少率(FAS[a]/PPS[b] LOCF[c])

投与群	例数	ベースラインからの減少率	群間差	
			95%信頼区間	p値
本剤群	13	0.388±0.135	0.409 (0.020-0.799)	0.040
プラセボ群	11	−0.021±0.149		

最小二乗平均値±標準誤差

注)4 週間を 1 サイクルとしてデキサメタゾン(12mg/m^2、最大 20mg/日)を各サイクルの 2〜5 日目に経口投与

a) Full analysis set, b)Per protocol set, c) Last observation carried forward(中止例及び長期試験期への早期移行例の欠測値は、中止時/早期移行時の直前の規定ビジットでの測定値で補完)

また、二重盲検比較試験期から移行した患者 23 例に本剤(隔日 100mg〜1 日 300mg)を 48 週間(12 サイクル)投与した長期試験期において、血清 VEGF 減少率(平均値±標準偏差[95%信頼区間](例数))はサイクル 1 終了時が 0.0441±0.27362[−0.08044、0.16866](21 例)で、サイクル 4 終了時は 0.0635±0.48305[−0.16934、0.29631](19 例)、サイクル 8 終了時は 0.2848±0.36547[0.07375、0.49578](14 例)と減少率は上昇した。その後も減少率は維持し、終了時の減少率は 0.2782±0.40101[0.04666、0.50974](14 例)であり、長期投与による血清 VEGF 値の改善が確認された[29]。

二重盲検比較試験期および長期試験期を通じて本剤を投与された 25 例中 23 例(92.0%)において副作用が認められ、主な副作用は便秘(60.0%)、洞性徐脈(44.0%)、末梢性感覚ニューロパチー(20.0%)であった。臨床検査値の異常変動は 10 例(40.0%)に認められた。洞性徐脈は 100mg 隔日投与(25 例)で 5 例(20.0%)、100mg 連日投与(24 例)で 2 例(8.3%)、200mg 連日投与(24 例)で 4 例(16.7%)認められた。また、心不全が 200mg 連日投与で 1 例(4.2%)、プリンツメタル狭心症、失神、洞停止が 300mg 連日投与(7 例)で各 1 例(14.3%)認められた。そのうち重篤な事象は 200mg の心不全 1 例、300mg のプリンツメタル狭心症、洞停止の各 1 例であった。[5.5、7.4 参照]

17.1.3 国内第Ⅱ相試験(自己末梢血幹細胞移植適応患者)

クロウ・深瀬(POEMS)症候群患者に、大量化学療法を伴う自己末梢血幹細胞移植療法の前治療として本剤(隔日 100mg〜1 日 300mg)、デキサメタゾン(20mg/日、1-2 サイクル:2〜5、16〜19 日目、3-6 サイクル:2〜5 日目)を 24 週間(6 サイクル)投与した国内臨床試験において、本剤が投与された 10 例における 24 週後の血清 VEGF 減少率は 0.69±0.33(平均値±標準偏差)、中央値は 0.85(範囲:0.0-1.0)であり、血清 VEGF 値の改善が認められた[29]。

本剤を投与された 10 例中 10 例(100%)において副作用が認められ、主な副作用は便秘(90.0%)、洞性徐脈(50.0%)であった。臨床検査値の異常変動は 2 例(20.0%)に認められた。洞性徐脈は 100mg 隔日投与(10 例)で 2 例(20.0%)、100mg 連日投与(10 例)で 2 例(20.0%)、200mg 連日投与(9 例)で 1 例(11.1%)認められた[29]。[5.5 参照]

18.薬効薬理

18.1 作用機序

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

血管新生抑制、サイトカイン産生抑制、細胞接着因子発現抑制、免疫調節、アポトーシス誘導及び細胞増殖抑制作用が報告されているものの、作用機序は十分に解明されていない。

＊〈らい性結節性紅斑〉

炎症性サイトカイン産生抑制、接着因子発現抑制、好中球の接着抑制、免疫調節、抗体産生抑制作用が報告されているものの、作用機序は十分に解明されていない。

〈クロウ・深瀬(POEMS)症候群〉

直接的な抗腫瘍作用や VEGF をはじめとするサイトカイン産生抑制作用が推定されるが、作用機序は十分に解明されていない。

18.2 多発性骨髄腫に関する作用[18.4 参照]

18.2.1 サリドマイドは、ウサギ角膜において bFGF により誘導される血管新生を抑制した[20]。

18.2.2 サリドマイドは、LPS 刺激したヒト単球からの TNF-α 産生を抑制し

[21]、ヒト骨髄腫細胞等の腫瘍細胞とヒト骨髄ストローマ細胞との共培養により亢進する IL-6 産生を抑制した[22](in vitro)。

18.2.3 サリドマイドは、多発性骨髄腫患者の末梢血中のナチュラルキラー細胞数を増加させた[23]。また、T 細胞受容体刺激によるヒト T 細胞からの IL-2 及び IFN-γ 産生を亢進させ、IL-2 依存的に T 細胞（特に細胞障害性 T 細胞）の増殖を促進させた[24](in vitro)。

18.2.4 サリドマイドは、ヒト骨髄腫細胞等の腫瘍細胞に対してアポトーシス誘導と細胞増殖抑制を示した[25](in vitro)。

18.3 らい性結節性紅斑に関する作用

18.3.1 サリドマイドは、SAC 刺激したヒト末梢血単核細胞からの TNF-α 及び IL-12 産生を抑制した[26](in vitro)。また、Fc 受容体刺激及び TLR2 刺激したヒト単球からの IL-1β 産生を抑制した[27](in vitro)。

18.3.2 サリドマイドは、IL-1β 及び IFN-γ 刺激したヒト臍帯静脈内皮細胞からの E-selectin の発現増加及び好中球接着亢進を抑制した[27](in vitro)。

18.3.3 サリドマイドは、T 細胞受容体刺激によるヒト T 細胞及び CD8 陽性細胞からの IL-2 産生を亢進した[24](in vitro)。

18.3.4 サリドマイドは、PWM 刺激したヒト末梢血単核細胞からの IgM 及び IgG 産生を抑制した[28](in vitro)。

＊18.4 クロウ・深瀬（POEMS）症候群に関する作用

[18.2 参照]

19.有効成分に関する理化学的知見

一般名：サリドマイド （Thalidomide）

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

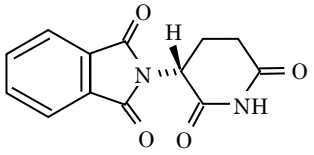
分子式：$C_{13}H_{10}N_2O_4$

分子量：258.23

融　点：274～278℃

＊性　状：白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。ジメチルスルホキシド溶液（1→100）は旋光性を示さない。

化学構造式：



及び鏡像異性体

20.取扱い上の注意

20.1 薬剤管理は徹底すること。

20.2 アルミ袋開封後は、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

21.承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「サリドマイド製剤安全管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。

21.3 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

〈らい性結節性紅斑〉

21.4 国内のらい性結節性紅斑患者での投与症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。

〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉

21.5 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22.包装

〈サレドカプセル 25〉

28 カプセル[7 カプセル（PTP）×4]

〈サレドカプセル 50〉

28 カプセル[7 カプセル（PTP）×4]

〈サレドカプセル 100〉

28 カプセル[7 カプセル（PTP）×4]

23.主要文献

1) 藤本製薬株式会社：サリドマイド製剤安全管理手順
2) 石井 則久 他: Jpn J Lepr. 2011; 80: 275-285
3) Teo SK. et al.: J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002; 767: 145-151
4) Teo SK. et al.: Toxicol Sci. 2004; 81: 379-389
5) 社内資料: サレドカプセル 50・100 の薬物動態試験（反復投与）のまとめ
6) 社内資料: サレドカプセル 100 の薬物動態試験（食事の影響）のまとめ
7) Koransky W. et al.: Proc Soc Exp Biol Med. 1964; 116: 512-516
8) Nicholls PJ.: J Pharm Pharmacol. 1966; 18: 46-48
9) Fabro S. et al.: Biochem J. 1967; 104: 565-569
10) Schumacher HJ. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1970; 173: 265-269
11) Eriksson T. et al.: Chirality. 1998; 10: 223-228
12) Schumacher H. et al.: Br J Pharmacol Chemother. 1965; 25: 324-337
13) Lu J. et al.: Clin Cancer Res. 2003; 9: 1680-1688
14) Eriksson T. et al.: J Pharm Pharmacol. 1998; 50: 1409-1416
15) Teo SK. et al.: J Biochem Mol Toxicol. 2000; 14: 140-147
16) Ando Y. et al.: Cancer Biol Ther. 2002; 1: 669-673
17) Chung F. et al.: Clin Cancer Res. 2004; 10: 5949-5956
18) Schumacher H. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1968; 160: 201-211
19) 社内資料: FPF300 の多発性骨髄腫に対する臨床試験まとめ
20) D'Amato RJ. et al.: Proc Natl Acad Sci USA. 1994; 91: 4082-4085
21) Sampaio EP. et al.: J Exp Med. 1991; 173: 699-703
22) Gupta D. et al.: Leukemia. 2001; 15: 1950-1961
23) Davies FE. et al.: Blood. 2001; 98: 210-216
24) Haslett PAJ. et al.: J Exp Med. 1998; 187: 1885-1892
25) Hideshima T. et al.: Blood. 2000; 96: 2943-2950
26) Moller DR. et al.: J Immunol. 1997; 159: 5157-5161
27) Lee DJ. et al.: J Infect Dis. 2010; 201: 558-569
28) Shannon EJ. et al.: Int Immunopharmacol. 2010; 10: 487-492
＊29) 社内資料：FPF300 のクロウ・深瀬（POEMS）症候群に対する臨床試験（2021 年●月●日承認、CTD2.7.6.1）
＊30) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版：日本血液学会編

＊24.文献請求先及び問い合わせ先

藤本製薬株式会社 医薬学術部
〒580-8503 大阪府松原市西大塚 1 丁目 3 番 40 号
TEL：0120-225-591 FAX：0120-116-026

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

藤本製薬グループ
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

1.8.2　効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果

○再発又は難治性の多発性骨髄腫

○らい性結節性紅斑

○クロウ・深瀬（POEMS）症候群

1.8.2.2　設定根拠

治療抵抗性多発性骨髄腫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多発性骨髄腫患者に対する、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。

また、本剤の効能・効果は、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（医政研発0521号1号、薬食審査発0521号第1号、平成22年5月21日付）によりらい性結節性紅斑の治療薬として開発要請が発出され、藤本製薬株式会社は要請を受諾した。

公表文献等によりサリドマイドの有効性及び安全性は証明されている。

さらに自己末梢血幹細胞移植非適応のクロウ・深瀬（POEMS）症候群患者を対象として本剤によるデキサメタゾンへの上乗せ効果を確認する国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（医師主導治験）において、本剤投与群の血清VEGF減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。また、自己末梢血幹細胞移植適応患者クロウ・深瀬（POEMS）症候群患者を対象として実施された国内臨床試験（医師主導治験）においても血清VEGF値は顕著に減少した。

以上よりサリドマイドは多発性骨髄腫治療薬及びらい性結節性紅斑並びにクロウ・深瀬（POEMS）症候群の治療薬として有用であると考えられ、本剤の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「らい性結節性紅斑」並びに「クロウ・深瀬（POEMS）症候群」と設定した。

1.8.3　用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1　用法・用量

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100mgを就寝前に経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1日400mgを超えないこと。

〈らい性結節性紅斑〉

通常、本剤を1日1回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして50～100mgより投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1日400mgを超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。

〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉

通常、成人にはサリドマイドとして1回100mg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 200mg 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 300mg を超えないこと。

1.8.3.2　設定根拠

1.　用法の設定根拠

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。よって、本剤の投与は、日中に影響が少ないと考えられる就寝前と設定した。

本剤の多発性骨髄腫に対する第Ⅱ相試験 [1]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下図に示した。

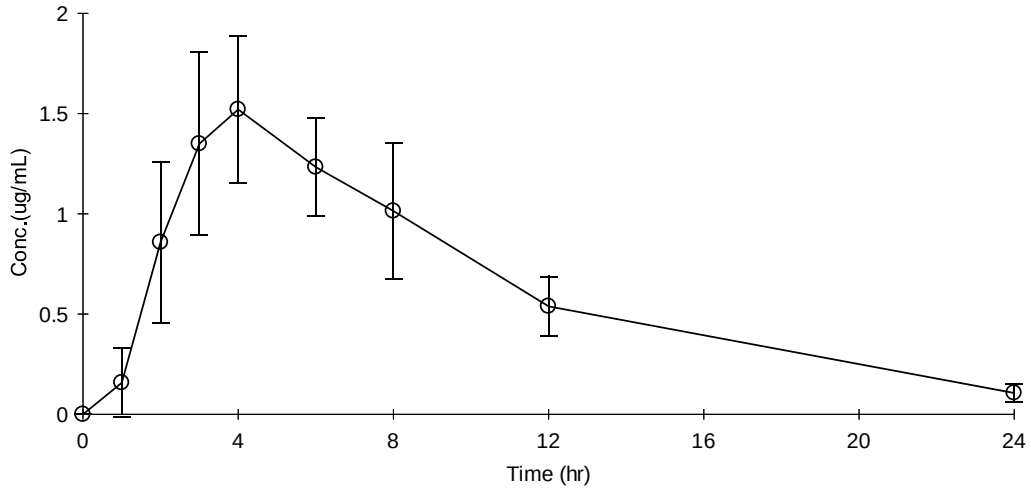


図 1.8.3.2-1　サリドマイド平均血中濃度の推移（n=13）

この結果より、最高血中濃度到達時間（Tmax）は 4.54±1.71h であり、朝食後又は昼食後に服用した場合は日中に Tmax 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 Tmax 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、「就寝前に経口投与する」と設定した。

2.　用量の設定根拠

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

本剤の多発性骨髄腫に対する第Ⅱ相試験の投与方法では、初期投与量 100mg/日から400mg/日まで 4 週間ごと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 1.8.3.2-1 の通りであった。

表 1.8.3.2-1　最終投与量

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

表 1.8.3.2-1 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 1.8.3.2-2 にとりまとめた。

表 1.8.3.2-2 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 03-02、04-01、05-01、06-02、11-02、13-02、22-01、02-01、21-01、22-02、23-01）みられており、その 11 例中 7 例（被験者識別コード 03-02、04-01、05-01、06-02、11-02、13-02、22-01）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 02-01、21-01、22-02、23-01）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 01-01、03-01、10-02）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 03-03、05-02、06-01、09-02）であり、4 例中 2 例（被験者識別コード 03-03、05-02）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 06-01）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 1.8.3.2-2　多発性骨髄腫に対する第Ⅱ試験での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
01-01	PR	100mg/日	なし	なし	100mgにて維持	可	—	—	—
03-01	MR	100mg/日	なし	なし	100mgにて維持 （偶発症のため増量せず）	可	—	—	—
10-02	MR	100mg/日	なし	なし	100mgにて維持	可	—	—	—
03-02	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	—	—
04-01	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	—	—
05-01	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	—	—
06-02	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	—	—
11-01	PR	100mg/日	なし	休薬	血液毒性G3発現のため休薬あり	可	不可	—	—
11-02	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	—
13-02	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	—	—
22-01	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	—	—
02-01	NC	100mg/日	あり	中止	偶発症のため200⇒100⇒中止	不明	不明	—	—
07-02	判定不能	100mg/日	あり	中止	血液毒性G3発現のため中止	不可	—	—	—
08-01	PD	100mg/日	あり	中止	M蛋白悪化基準にて中止	不明	—	—	—
12-01	判定不能	100mg/日	あり	中止	血液毒性G3発現のため中止	不可	—	—	—
12-02	不採用	100mg/日	あり	中止	悪化にて中止	不明	—	—	—
14-01	不採用	100mg/日	あり	中止	非血液毒性G3発現のため中止	不可	—	—	—
14-02	不採用	100mg/日	あり	中止	血液毒性G3発現のため中止	不可	—	—	—
16-02	PD	100mg/日	あり	中止	M蛋白悪化基準にて中止	不明	—	—	—
17-01	PD	100mg/日	あり	中止	悪化にて中止	不明	—	—	—
21-01	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	—	—
22-02	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	—	—
23-01	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	—	—
03-03	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	—
05-02	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	—
06-01	MR	200mg/日	なし	なし	安全性考慮し300mgに増量せず維持	可	可	—	—
09-02	MR	200mg/日	なし	休薬	偶発症（肺炎）のため休薬あり	可	可	—	—
07-01	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	—	—
09-03	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	—	—
20-02	PD	200mg/日	あり	中止	M蛋白悪化基準にて中止	不明	不明	—	—
10-01	MR	300mg/日	なし	なし	300mgにて維持	可	可	可	—
18-01	PD	300mg/日	あり	中止	悪化にて中止	不明	不明	不明	—
09-01	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
13-01	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
18-02	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
19-01	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
20-01	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 10-01）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 18-01）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。

次に多発性骨髄腫に対する有効性に関し評価を実施した。

表 1.8.3.2-2 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以下に示す。

〔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〕

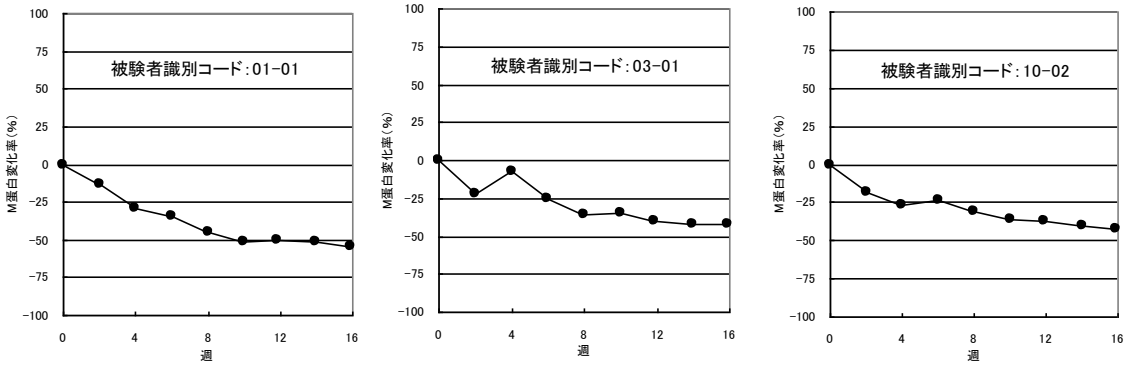


図 1.8.3.2-2　最終投与量 100mg/日　（100mg/日にて維持）

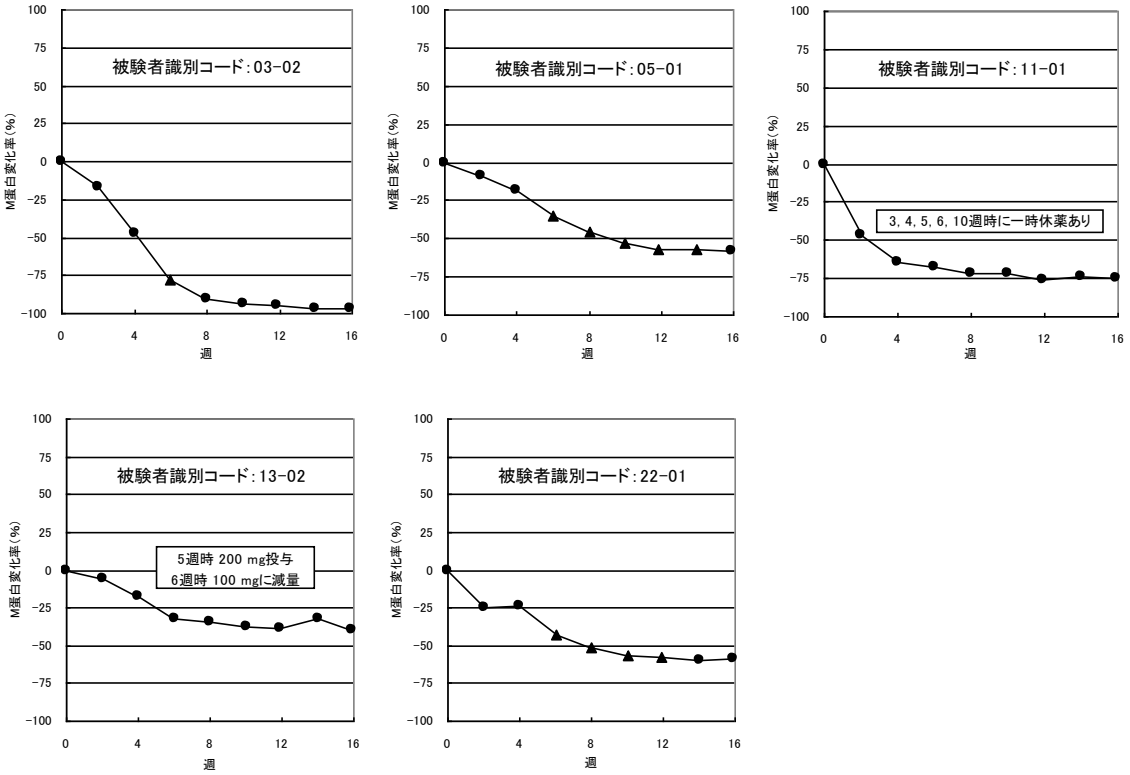


図 1.8.3.2-3　最終投与量 100mg/日　（減量又は休薬あり）

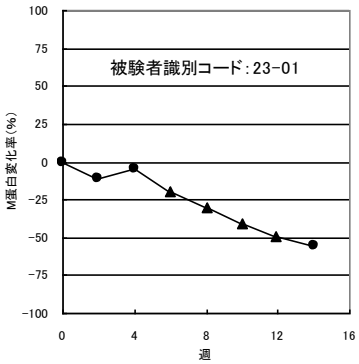


図 1.8.3.2-4　最終投与量 100mg/日　（中止・脱落あり）

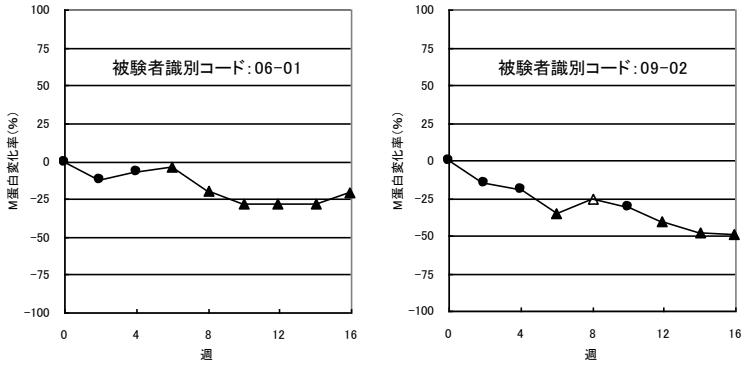


図 1.8.3.2-5　最終投与量 200mg/日

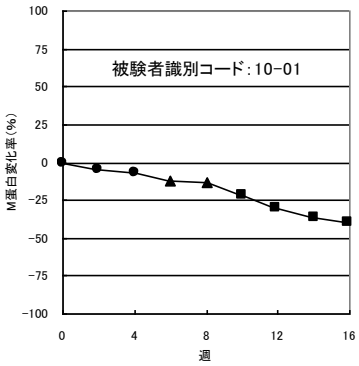


図 1.8.3.2-6　最終投与量 300mg/日

M 蛋白の推移は、100mg/日にて維持した 3 例（被験者識別コード 01-01、03-01、10-02）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、減量や休薬が行われた最終投与量 100mg/日の 6 例（被験者識別コード 03-02、05-01、11-01、13-02、22-01、23-01）においてもみられており、300mg/日の 1 例（被験者識別コード 10-01）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 例は、1 例（被験者識別コード 09-02）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 06-01）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、本剤による多発性骨髄腫に対する有効性は 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。

多発性骨髄腫に対する安全性及び有効性をとりまとめると、以下となる。

１．100mg/日にて十分な有効性は期待できる。
２．200mg/日以上の投与量では、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．多発性骨髄腫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、本剤の多発性骨髄腫に対する用法・用量は「通常、成人にはサリドマイドとして 1 日 1 回 100mg を就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 400mg を超えないこと。」と設定した。

また、2009 年 6 月 17 日にサリドマイド 50mg 製剤であるサレドカプセル５０が承認され、さらに 2014 年 2 月 6 日にサリドマイド 25mg 製剤であるサレドカプセル２５が承認されたことにより、「患者の状態により適宜増減する」の用法・用量に対する適用が可能となった。

〈らい性結節性紅斑〉

ハンセン病に関する教科書[3]において、らい性結節性紅斑に対するサリドマイドの開始投与量は 50～100mg と記載されている。また、日本ハンセン病学会による国内使用実態調査[2]で開始投与量は、15 症例のうち 100mg が[redacted]例、50mg が[redacted]例であった。日本国内では 1 日 1 回 50mg から治療を開始する患者も少なくないと推測されることから、開始投与量は 1 日 50mg～100mg とすることが適切と考えた（表 1.8.3.2-3）。

最大投与量については、国内使用実態調査では 1 例に 1 日 300mg の投与量が用いられていた（表 1.8.3.2-3）。米国の添付文書では重度の皮膚らい性結節性紅斑を示す患者又は以前に反応を抑えるために高用量を必要とした患者には、400mg/日までの高用量で開始することが記載されている。さらに教科書[4][5][6]及び国外のガイドライン[7]では、重症らい性結節性紅斑患者に対して 1 日 400mg を投与すると記載されている。臨床試験文献においては、100-400 mg/日の用量を 1 日数回に分けて服用し[8]~[17]、症状の改善に伴い 50-100 mg ずつ減量する[8][11][15]~[21]投与方法が最も多く用いられている。これらのことから、重度の患者への治療を考慮し、最大投与量は 400mg が妥当であると考えた。

用量の調整方法については、臨床試験論文においてらい性結節性紅斑に対するサリドマイド 100mg と 300mg の用量を比較した試験が報告されており、高用量の方が有害事象の発現率が高い結果であった[10]。更に国内使用実態調査[2][22]より、らい性結節性紅斑に対する本剤の使用は比較的長期に及ぶことが推察された。よって、本剤の投与は、必要最小限の用量が用いられるよう低用量から開始し、症状が緩和するまで漸増した後、症状の改善に合わせて漸減し、コントロールする投与方法が妥当であると考えた。

以上より、本剤のらい性結節性紅斑に対する用法・用量は、「通常、本剤を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして 50～100mg より投与を開始し、

症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1 日 400mg を超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。」と設定した。

さらに今回、サリドマイド 25mg 製剤であるサレドカプセル２５が追加されることにより、「より低い維持用量で症状をコントロールする」の用法・用量に対する適用が可能となる。

表 1.8.3.2-3　サリドマイドの国内使用実態調査服用状況及び関連情報一覧
（日本ハンセン病学会調査）

患者番号	開始投与量	最大投与量	有効性	安全性
1	[redacted]	300mg/日	なし	深部静脈血栓症 肺塞栓症
2		100mg/日	有効	なし
3		100mg/日	有効	なし
4		100mg/日	有効	不明
5		100mg/日	やや有効	不明
6		100mg/日	有効	便秘
7		50mg/日	有効	なし
8		100mg/日	有効	なし
9		100mg/日	有効	なし
10		100mg/日	有効	なし
11		50mg/日	不明	なし
12		75mg/日	有効	なし
13		100mg/日	有効	なし
14		50mg/日	有効	なし
15		100mg/日	有効	なし

〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉

自己末梢血幹細胞移植の適応のないクロウ・深瀬（POEMS）症候群の患者を対象として実施した試験（医師主導治験：JPOST-10）において多施設共同二重盲検下におけるランダム化比較試験期では、治験期間を 24 週と設定し、副腎皮質ステロイド製剤（デキサメタゾン）併用下でサリドマイドとプラセボとを比較することで、サリドマイドの有効性及び安全性を評価した。

この試験における投与方法は、本剤 100mg/日を隔日投与から開始し、維持は 200 mg/日と設定した。また、ランダム比較試験期に続く長期オープン試験期では、治験期間を 48 週と設定し、デキサメタゾン非併用下でランダム化比較試験期と同様、本剤 100mg/日を隔日投与から開始し、維持は 200mg/日、原疾患の亜急性増悪時には 300mg/日まで増量可とした。それでも原疾患の亜急性増悪をきたす場合はデキサメタゾンを併用した。

さらに、クロウ・深瀬（POEMS）症候群患者に対する大量化学療法を伴う自己末梢血幹細胞移植療法の前治療として実施した試験（医師主導治験：JPOST-13）では、治験期間を

24 週と設定し、デキサメタゾン併用下で JPOST-10 と同様、本剤 100mg/日を隔日投与から開始し、維持は 200 mg/日、原疾患の亜急性増悪時は 300 mg/日まで増量可とした。

ランダム化比較試験期（JPOST-10）では、プラセボ群と比較して 24 週間後の血清 VEGF 減少率は有意に高かった（p=0.040）。安全性では、本剤と洞性徐脈との強い関連があると考えられたが、発現した 7 例全例で Grade 1 であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として心停止が生じたことから、本剤投与に際しては心臓障害の発現を注意深く監視する等の対応が必要であると考えられたが、200 mg/日での維持は許容できると考えた。

長期オープン試験期では、血清 VEGF 減少率（平均値±標準偏差[95%信頼区間]）はサイクル 1 終了時が 4.41±27.362［-8.044、16.866］%で、サイクル 4 終了時は 6.35±48.305［-16.934、29.631］%、サイクル 8 終了時は 28.48±36.547［7.375、49.578］%と減少率は上昇した。その後も減少率は維持され、終了時の減少率は 27.82±40.101［4.666、50.974］%であり、長期投与によるサリドマイド単独での血清 VEGF 値の改善が確認された。

長期オープン試験期での安全性は、留意すべき事象は洞停止、心肺停止、プリンツメタル狭心症であり、重篤な有害事象ではないものの洞性徐脈が 4 例発現していることを考慮すると心臓障害の発現を早期に検出するための定期的な心電図モニタリングの実施等が必要であると考えられた。また、死亡例 2 例はいずれも POEMS 症候群（原疾患の悪化）によるもので、本疾患の自然経過ないし原疾患の亜急性増悪の進行を抑制できず、死亡に至ったと考えられた。なお、末梢性感覚ニューロパチーの発現と総服薬量に相関はなかったものの、投与量・期間に関わらず注意深い観察が必要であると考えられた。原疾患の亜急性増悪のために 300 mg/日を投与した患者に洞停止等の心臓障害の副作用が認められているため、本剤投与に際しては心臓障害の発現を注意深く監視する等の対応が必要であると考えられたが、300 mg/日は許容できると考えた。

自己末梢血幹細胞移植適応クロウ・深瀬（POEMS）症候群患者に対する試験（JPOST-13）では、24 週後の血清 VEGF 減少率（24 週後の血清 VEGF 値のベースラインに対する減少量のベースラインの血清 VEGF 値に対する割合）は 0.69±0.33、血清 VEGF 値（平均±SD）はスクリーニング時の 8465.0±2974.3 pg/mL から、終了又は中止時の 2453.3±2882.2 pg/mL へ減少した。寛解達成率は、完全寛解が 20%（2 例）、部分寛解が 30%（3 例）であった。治療完遂率は 90%と、24 週間の服薬が可能であった。有害事象は、10 例全例（100%）57 件、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 10 例全例（100%）31 件で発現した。死亡例はなく、重篤な有害事象は 3/10 例（30%）4 件（脳梗塞・急性腎不全・血中免疫グロブリン G 減少、失神）発現した。なお、脳梗塞を呈した 1 例（J13-06）に対し、治験薬の投与は継続されたが、治験期間中に脳梗塞の再発はなかった。

以上より、本剤のクロウ・深瀬（POEMS）症候群に対する用法・用量は「通常、成人にはサリドマイドとして 1 回 100mg 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 200mg 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 300mg を超えないこと。」と設定した。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意	設定根拠
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.警告 〈効能共通〉 1.1 変更なし。
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[1)]が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。[2.2、9.5 参照]	1.2 変更なし。
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]	1.3 変更なし。
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]	1.4 変更なし。
1.5 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる	1.5 変更なし。

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]	1.6 変更なし。
〈らい性結節性紅斑〉	〈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。	1.7 変更なし。
〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉	〈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]	1.8 本剤投与患者において重篤な不整脈等の有害事象の発現が認められており、発現リスクを最小化するために設定した。
2.禁忌（次の患者には投与しないこと）	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］	2.1 変更なし。
2.2 安全管理手順を遵守できない患者［1.2、9.5 参照］	2.2 変更なし。
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2.3 変更なし。
5.効能・効果に関連する使用上の注意 〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉	5.効能・効果に関連する使用上の注意 〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉
5.1 少なくとも１つの標準的な治療が無効又は	5.1 変更なし。

治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。	
〈らい性結節性紅斑〉	**〈らい性結節性紅斑〉**
5.2 非ステロイド系消炎鎮痛薬等が十分奏効するような軽症のらい性結節性紅斑に対しては、本剤の使用の前に他剤の使用を考慮すること。	5.2 変更なし。
5.3 皮膚症状以外のらい性結節性紅斑の症状に対するサリドマイドの有効性については明確なエビデンスが得られていない。	5.3 変更なし。
5.4 本剤はらい菌に対する抗菌薬ではないため、らい菌感染に対する治療には適切な抗菌薬を使用すること。	5.4 変更なし。
〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉	**〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉**
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、国内のガイドライン[30]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］	5.5 POEMS 症候群において承認されている医薬品はないことから、本剤の想定されている臨床的位置づけは、移植適応患者では移植前の寛解導入療法として、移植非適応また再発・難治性の患者に対して、薬物療法の第一選択薬になると考えるが、薬物療法以外にも非薬物療法として放射線療法や自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法等が用いられているため設定した。
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。	5.6 本剤の臨床的位置づけは移植適応の有無で異なり、また JPOST-13 試験は移植前の寛解導入療法として安全に移植へ移行するため、各臨床症状の短期的な進行抑制効果を評価した試験であるため、移植適応患者の長期的予後に及ぼす影響は評価しておらず、注意喚起のために設定した。
7.用法・用量に関連する使用上の注意	**7.用法・用量に関連する使用上の注意**
〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉	**〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉**
7.1 本剤の投与は 1 日 1 回 100mg より開始し、効果不十分な場合には 4 週間間隔で 100mg ずつ漸増すること。	7.1 変更なし。
7.2 本剤の用量を調整する場合には、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で使用された下記の減量・休薬、中止基準を考慮すること。	7.2 変更なし。

投与量	休薬・減量	中止
100mg	休薬：Grade2 の非血液毒性または Grade3 の血液毒性が認められた場合	深部静脈血栓症、Grade4 の血液毒性または Grade3 以上の非血液毒性
200mg 以上	減量：Grade2 の非血液毒性または Grade3 の血液毒性が認められた場合、100mg 減量する。減量後 1 週間で症状の回復または軽快がみられない場合、さらに 100mg 減量する。	

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

〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉

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］

〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉

7.3 臨床試験成績に基づき設定した。

7.4 本剤投与患者において重篤な不整脈等の有害事象の発現が認められており、発現リスクを最小化するために設定した。

8.重要な基本的注意	8.重要な基本的注意
〈効能共通〉	〈効能共通〉
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こと。	8.1 変更なし。
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。	8.2 変更なし。
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。	8.3 本剤投与患者において失神、意識消失の発現が認められており、発現リスクを最小化するために追記した。
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］	8.4 変更なし。
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］	8.5 変更なし。
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］	8.6 変更なし。
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］	8.7 変更なし。
〈らい性結節性紅斑〉	〈らい性結節性紅斑〉
8.8 国内のガイドライン [2)]を参照の上治療を行うこと。	8.8 変更なし。
〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉	〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉
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］	8.9 本剤投与患者において不整脈等の有害事象の発現が認められており、発現リスクを最小化するために設定した。

9.特定の背景を有する患者に関する注意	9.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 合併症・既往歴等のある患者
〈効能共通〉	
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]	9.1.1 変更なし。
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。	9.1.2 変更なし。
〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉	〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉
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]	9.1.3 本剤投与患者において重篤な不整脈等の有害事象の発現が認められており、発現リスクを最小化するために設定した。
9.4 生殖能を有する者	9.4 変更なし。
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 週間前及び投与直前に妊娠検査を実施し、検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。また、妊娠していないことを定期的に確認するために、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]	9.4.1 変更なし。
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[3)]。[1.4、16.3 参照]	9.4.2 変更なし。
9.4.3 本剤投与開始から投与終了 4 週間後ま	9.4.3 変更なし。

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］

9.5 変更なし。

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[4]。［16.3 参照］

9.6 変更なし。

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。

9.7 変更なし。

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。

9.8 変更なし。

10.相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法
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。

10.相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

機　序・危険因子 （下段：設定根拠）
相互に作用を増強するおそれがある。
変更なし。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機　序・危険因子 （下段：設定根拠）
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。	相互に作用を増強するおそれがある。 変更なし。
ドキソルビシン塩酸塩 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。	相互に作用を増強するおそれがある。 変更なし。
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。 変更なし。
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。 変更なし。

11.副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	**11.副作用**
11.1 重大な副作用	11.1 既承認の効能・効果とPOEMS症候群の発現頻度を別々に記載した。
11.1.1 催奇形性（サリドマイド胎芽病）（頻度不明） 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。［9.5参照］	11.1.1 変更なし。
11.1.2 深部静脈血栓症、肺塞栓症（いずれも頻度不明） ［1.6、9.1.1参照］	11.1.2 変更なし。

11.1.3 **脳梗塞**（頻度不明、頻度不明、8.6%）	11.1.3 既承認の効能・効果と POEMS 症候群の発現頻度を別々に記載した。
11.1.4 **末梢神経障害**（37.8%、頻度不明、17.1%） 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投与を中止し、適切な処置を行うこと。	11.1.4 既承認の効能・効果と POEMS 症候群の発現頻度を別々に記載した。
11.1.5 **骨髄機能抑制**（67.6%、頻度不明、17.1%） 好中球減少、白血球減少、赤血球減少（貧血）、血小板減少等があらわれることがある。［8.4 参照］	11.1.5 既承認の効能・効果と POEMS 症候群の発現頻度を別々に記載した。
11.1.6 **感染症**（5.4%、頻度不明、14.3%） 肺炎等の重篤な感染症があらわれることがある。	11.1.6 既承認の効能・効果と POEMS 症候群の発現頻度を別々に記載した。
11.1.7 **間質性肺炎**（頻度不明、頻度不明、5.7%） 異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.6 参照］	11.1.7 既承認の効能・効果と POEMS 症候群の発現頻度を別々に記載した。
11.1.8 **消化管穿孔**（2.7%、頻度不明、頻度不明）、**腸閉塞**（頻度不明、頻度不明、2.9%）、**イレウス**（頻度不明、頻度不明、2.9%） 致死的な消化管穿孔があらわれることがある。	11.1.8 本剤投与患者において腸閉塞及びイレウスの発現が認められたため設定した。既承認の効能・効果と POEMS 症候群の発現頻度を別々に記載した。
11.1.9 **虚血性心疾患**（2.7%、頻度不明、2.9%）、**冠攣縮**（頻度不明、頻度不明、2.9%）	11.1.9 本剤投与患者において冠攣縮の発現が認められたため設定した。既承認の効能・効果と POEMS 症候群の発現頻度を別々に記載した。
11.1.10 **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）**（いずれも頻度不明） 発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	11.1.10 変更なし。

11.1.11 **嗜眠状態**（頻度不明）、**傾眠**（54.1%、頻度不明、17.1%）、**鎮静**（頻度不明） 11.1.12 **痙攣**（頻度不明） 間代性痙攣、緊張性痙攣等の発作があらわれることがある。 11.1.13 **起立性低血圧**（頻度不明） めまい等の症状が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1.14 **不整脈**（21.6%、頻度不明、51.4%）、**心不全**（頻度不明、頻度不明、2.9%） 心停止、洞停止、失神、徐脈（洞性徐脈）等の不整脈、心不全（うっ血性心不全）等があらわれることがある。不整脈等の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・回復するまで観察すること。［1.8、7.4、8.9、9.1.3 参照］ 11.1.15 **甲状腺機能低下症**（頻度不明） ［8.5 参照］ 11.1.16 **腫瘍崩壊症候群**（頻度不明） 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すること。［8.7 参照］ 11.1.17 **肝機能障害**（13.5%、頻度不明、5.7%） AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。 注)「重大な副作用」の発現頻度は、発現頻度が複数ある場合、〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉、〈らい性結節性紅斑〉、〈クロウ・深瀬（POEMS）症候群〉の順に記載した。	11.1.11 既承認の効能・効果とPOEMS症候群の発現頻度を別々に記載した。 11.1.12 変更なし。 11.1.13 変更なし。 11.1.14 既承認の効能・効果とPOEMS症候群の発現頻度を別々に記載した。また発現リスクを最小化するためにの注意喚起を設定した。 11.1.15 変更なし。 11.1.16 変更なし。 11.1.17 既承認の効能・効果とPOEMS症候群の発現頻度を別々に記載した。
11.2 **その他の副作用**	11.2 **その他の副作用** （下段：設定根拠）

	5%以上
皮膚	発疹、皮膚瘙痒感
筋・骨格	

5%未満	頻度不明
蕁麻疹、皮膚乾燥、毛細血管拡張症	血管浮腫
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、嗄声、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	

本剤の臨床成績に基づき設定した。

14.適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 やむを得ず本剤を脱カプセル調剤する場合には、医療関係者の曝露を防止するために安全キャビネット内で調製を行うこと。 14.2 薬剤交付時の注意 服用時にはカプセルは開けずに服用するよう患者を指導すること。	14.適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.2 薬剤交付時の注意
15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 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、サリドマイドとメルファラン及びプレドニゾン併用群で対照群（レナリドミド及びデキサメタゾン併用群）と比較して急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の発現割合が高かったとの報告がある。 また、クロウ・深瀬（POEMS）症候群患者を対象とした国内臨床試験において、固形がんが発現している。	15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 本剤投与のクロウ・深瀬（POEMS）症候群患者において胆管細胞癌の発現が認められたため設定した。

1.8.5　参考文献

1）　Murakami H, Shimizu K, Sawamura M, et al. Phase II and pharmacokinetic study of thalidomide in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Int J Hematol. 2009; 89(5): 636-641.
2）　日本ハンセン病学会．国内使用実態調査　詳細情報.（社内資料）
3）　太谷藤郎、牧野正直、長尾禦治ら．総説現代ハンセン病医学　2007; 204-225.
4）　Gerald L. Mandell, Jone E. Bennett, Raphael Dolin, Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases seventh edition.　2010; 544-548 and 3165-3176.
5）　Lee Goldman MD Dennis Ausiello MD. Cecil medicine. 23rd edition. 2008; 2310-2315.
6）　Hemanta Kumar K, Bhushan Kumar. IAL TEXTBOOK OF LEPROSY. 2010; 321-322, 386-399, 404.
7）　ILEP, The management of erythema nodosum leprosum, The technical Bulletin 9.
8）　Sheskin J, Convit J. Results of a double blind study of the influence of thalidomide on the lepra reaction. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1969; 37(2): 135-146.
9）　Iyer CG, Languillon J, Ramanujam K, et al. WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. Bull World Health Organ. 1971; 45(6): 719-732.
10）　Villahermosa LG, Fajardo TT Jr, Abalos RM, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, controlled dose comparison of thalidomide for treatment of erythema nodosum leprosum. Am J Trop Med Hyg. 2005; 72(5): 518-526.
11）　Chandorkar AG, Burte NP, Jadhav JH, et al. Thalidomide in lepra reaction (ENL) in lepromatous leprosy patients. Indian J Lepr. 1984; 56(2): 264-268.
12）　Hastings RC, Trautman JR, Enna CD, et al. Thalidomide in the treatment of erythema nodosum leprosum. With a note on selected laboratory abnormalities in erythema nodosum leprosum.

Clin Pharmacol Ther. 1970; 11(4): 481-487.
13）Pearson JM, Vedagiri M, Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with thalidomide-a double-blind controlled trial. Lepr Rev. 1969; 40(2): 111-116.
14）Waters MF. An internally-controlled double blind trial of thalidomide in severe erythema nodosum leprosum. Lepr Rev. 1971; 42(1): 26-42.
15）Chaudhry NS, Rath SR, Visvanath V, et al. Our experience of the use of thalidomide in the steroid-dependent severe erythema nodosum leprosum. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2009; 75(2): 189-190.
16）Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A, et al. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. J Infect Dis. 1993; 168(2): 408-414.
17）Parikh DA, Ganapati R, Revankar CR. Thalidomide in leprosy-study of 94 cases. Indian J Lepr. 1986; 58(4): 560-566
18）Kaur I, Dogra S, Narang T, et al. Comparative efficacy of thalidomide and prednisolone in the treatment of moderate to severe erythema nodosum leprosum: a randomized study. Australas J Dermatol. 2009; 50(3): 181-185.
19）Sharma NL, Sharma VC, Mahajan VK, et al. Thalidomide: an experience in therapeutic outcome and adverse reactions. J Dermatolog Treat. 2007; 18(6): 335-340.
20）Moreira AL, Kaplan G, Villahermosa LG, et al. Comparison of pentoxifylline, thalidomide and prednisone in the treatment of ENL. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1998; 66(1): 61-65.
21）Moraes MO, Sarno EN, Teles RM, et al. Anti-inflammatory drugs block cytokine mRNA accumulation in the skin and improve the clinical condition of reactional leprosy patients. J Invest Dermatol. 2000; 115(6): 935-941.
22）石井則久、石田裕、岡野美子ら．らい性結節性紅斑（ENL）に対するサリドマイド診療ガイドライン　Jpn J Lepr. 2011; 80: 275-285.

1.9　一般的名称に係る文書

目次

1.9　一般的名称に係る文書 2
1.9.1　医薬品一般的名称（JAN） 2
1.9.2　国際一般的名称（INN） 2

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　医薬品一般的名称（JAN）

JAN（Japanese accepted name）は、平成 18 年 7 月 12 日付薬食審査発第 0712001 号により通知されている。

JAN（日本名）：サリドマイド
JAN（英名）：Thalidomide

1.9.2　国際一般的名称（INN）

INN（International nonproprietary name）は、Recommended INN List 4（WHO Chronicle, Vol.16, No.3, 1962）に収載されている。

r-INN：thalidomide

薬食審査発第 0712001 号
平 成 18 年 7 月 12 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品の一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表１及び別表２のとおり定めましたので、御了知の上、関係方面に周知方よろしく御配慮願いたい。

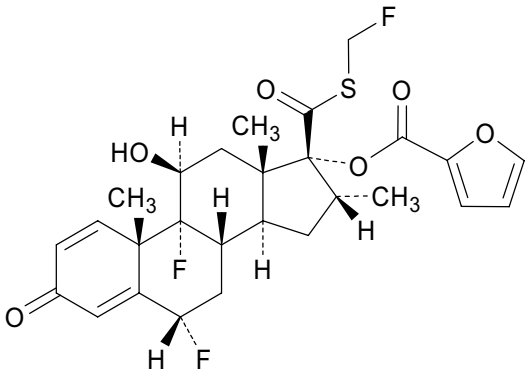
別表１：医薬品名称専門協議において結論を得た JAN
（ただし、今後、INN との整合が図られる可能性のある物質）

別表２：本体若しくは遊離体について r－INN 又は ISO 規格として採択されたものであって、医薬品名称専門協議において JAN に収載するべきとされたもの

（別表１）

登録番号：　　17-4-A1
ＪＡＮ（日本名）：　　B 型ボツリヌス毒素
ＪＡＮ（英　名）：　　Botulinum Toxin Type B

登録番号：　　17-4-A2
ＪＡＮ（日本名）：　　フルチカゾンフランカルボン酸エステル
ＪＡＮ（英　名）：　　Fluticasone Furoate

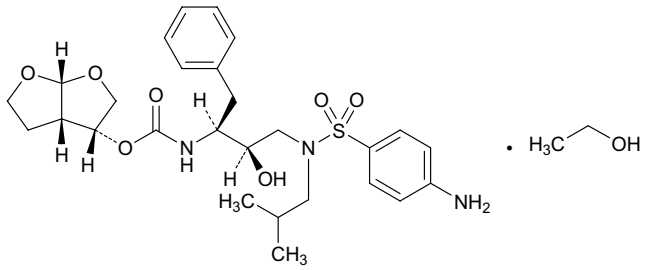


（別表２）

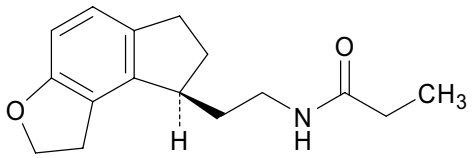
登録番号：　　16-3-B9
ＪＡＮ（日本名）：　サルグラモスチム（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英　名）：　Sargramostim (Genetical Recombination)

登録番号：　　16-3-B10
ＪＡＮ（日本名）：　イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英　名）：　Ibritumomab Tiuxetan (Genetical Recombination)

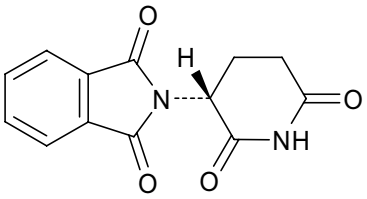
登録番号：　　17-4-B1
ＪＡＮ（日本名）：　ダルナビル　エタノール付加物
ＪＡＮ（英　名）：　Darunavir Ethanolate



登録番号：　　17-4-B2
ＪＡＮ（日本名）：　ラメルテオン
ＪＡＮ（英　名）：　Ramelteon



登録番号：　　17-4-B3
ＪＡＮ（日本名）：　サリドマイド
ＪＡＮ（英　名）：　Thalidomide



及び鏡像異性体

登録番号：　　17-4-B4
ＪＡＮ（日本名）：　インスリン　グルリジン（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英　名）：　Insulin Glulisine (Genetical Recombination)

登録番号：　　17-4-B5
ＪＡＮ（日本名）：　ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英　名）：　Rasburicase (Genetical Recombination)

登録番号：　　17-3-A3
ＪＡＮ（日本名）：　インドキサカルブ
ＪＡＮ（英　名）：　Indoxacarb

Reprinted from
WHO Chronicle, Vol. 16, No. 3, March 1962, pp. 101-111

International Non-Proprietary Names for Pharmaceutical Preparations

In accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Non-Proprietary Names for Pharmaceutical Preparations,[1] notice is hereby given that the following are selected as recommended international non-proprietary names.

The inclusion of a name in the lists of recommended international non-proprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

RECOMMENDED INTERNATIONAL NON-PROPRIETARY NAMES (*Rec. I.N.N.*): LIST 4[2]

Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description*
acediasulfonum natricum acediasulfone sodium	4–carboxymethylamino–4'–aminodiphenylsulfone sodium
acidum thyropropicum thyropropic acid	3–[4–(4–hydroxy–3–iodophenoxy)–3,5–diiodophenyl]propionic acid
acidum trethocanicum trethocanic acid	3–hydroxy–3,7,11–trimethyldodecanoic acid
aethoxazorutosidum ethoxazorutoside	monomorpholinylethylrutoside
alimemazinum alimemazine	10–(2–methyl–3–dimethylaminopropyl)phenothazine
allylestrenolum allylestrenol	17α–allylestr–4–en–17–ol
allylprodinum allylprodine	3–allyl–1–methyl–4–phenyl–4–propionyloxypiperidine
amanozinum amanozine	2–amino–4–anilino–*s*–triazine
ambazonum ambazone	1,4–benzoquinone amidinohydrazone thiosemicarbazone hydrate
aminoacridinum aminoacridine	9–aminoacridine
aminoglutethimidum aminoglutethimide	2–(*p*–aminophenyl)–2–ethylglutarimide
aminopromazinum aminopromazine	10–[2,3–bis(dimethylamino)propyl]phenothiazine
aminoxytriphenum aminoxytriphene	3–dimethylamino,1,1,2–tris(4–methoxyphenyl)prop–1–ene

[1] *Off. Rec. Wld Hlth Org.*, 60, 3 (Resolution EB15.R7).

[2] Other lists of recommended international non-proprietary names can be found in *Chron. Wld Hlth Org.*, 1955, 9, 185; *WHO Chronicle*, 1959, 13, 106, 463.

Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description*
amopyroquinum amopyroquin	7-chloro-4-(4-hydroxy-3-pyrrolidin-1'-ylmethylanilino)quinoline
amphenidonum amphenidone	1-(*m*-aminophenyl)-1*H*-pyrid-2-one
amphotericinum B amphotericin B	a polyene antibiotic substance obtained from cultures of *Streptomyces nodosus*, or the same substance produced by any other means
anisindionum anisindione	2-*p*-methoxyphenylindane-1,3-dione
benzethidinum benzethidine	1-(2-benzyloxyethyl)-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid ethyl ester
benzmalecenum benzmalecene	*N*-[2,3-bis(*p*-chlorophenyl-1-methylpropyl)]maleamic acid (α-form)
benzthiazidum benzthiazide	3-benzylthiomethyl-6-chloro-7-sulfamoylbenzo-2*H*-1,2,4-thiadiazine 1,1-dioxide
benzylsulfamidum benzylsulfamide	4-benzylaminophenylsulfonamide
bialamicolum bialamicol	3,3'-diallyl-5,5'-bis(diethylaminomethyl)-4,4'-dihydroxydiphenyl
biperidenum biperiden	1-(bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-1-phenyl-3-piperidinopropan-1-ol
bretylii tosylas bretylium tosylate	*N*-*o*-bromobenzyl-*N*-ethyl-*N*,*N*-dimethylammonium tosylate (tosylic acid is *p*-toluenesulfonic acid)
brompheniraminum brompheniramine	(3-*p*-bromophenyl-3-pyrid-2'-ylpropyl)dimethylamine
broparoestrolum broparoestrol	1-bromo-2-*p*-ethylphenyl-1,2-diphenylethylene
bunamiodylum bunamiodyl	3-(3-butyramido-2,4,6-triiodophenyl)-2-ethylacrylic acid
bupheninum buphenine	1-(*p*-hydroxyphenyl)-2-(1-methyl-3-phenylpropylamino)propan-1-ol
butadiazamidum butadiazamide	*N*-(5-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-*p*-chlorobenzenesulfonamide
buthalitalum natricum buthalital sodium	a mixture of 100 parts by weight of the monosodium derivative of 5-allyl-5-isobutyl-2-thiobarbituric acid and 6 parts by weight of exsiccated sodium carbonate
butopyrammonii iodidum butopyrammonium iodide	butyldimethyl(2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl) ammonium iodide
calcii benzamidosalicylas calcium benzamidosalicylate	calcium 4-benzamido-2-hydroxybenzoate
calcii carbimidum calcium carbimide	calcium cyanamide
carisoprodolum carisoprodol	2-carbamoyloxymethyl-2-isopropylcarbamoyloxymethylpentane
chaulmosulfonum chaulmosulfone	bis[*p*-(13-cyclopentyltridecanamido)phenyl] sulfone
chlorazanilum chlorazanil	2-amino-4-*p*-chloroanilino-*s*-triazine

Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description*
chlorbenzoxaminum chlorbenzoxamine	1-(2-*o*-chlorodiphenylmethoxyethyl)-4-*o*-methylbenzylpiperazine
chlormethinum chlormethine	di(2-chloroethyl)methylamine
chlormezanonum chlormezanone	2-(4-chlorophenyl)-3-methyl-4-metathiazanone 1,1-dioxide
chlorophenothanum technicum technical chlorophenothane	1,1-di(4-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethane with a proportion of 1-(2-chlorophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethane
chloropyraminum chloropyramine	*N*-*p*-chlorobenzyl-*N*′,*N*′dimethyl-*N*-pyrid-2-ylethylenediamine
chlorothiazidum chlorothiazide	6-chloro-7-sulfamoylbenzo-4*H*-1,2,4-thiadiazine 1,1-dioxide
chlorphenoctii amsonas chlorphenoctium amsonate	2,4-dichlorophenoxymethyldimethyl-*n*-octylammonium amsonate (amsonic acid is 4,4′-diaminostolbene-2,2′-disulfonic acid
chlorphenoxaminum chlorphenoxamine	2-(1-*p*-chlorophenyl-1-phenylethoxy)ethyldimethylamine
chlorproguanilum chlorproguanil	N^1-3,4-dichlorophenyl-N^4-isopropylidiguanide
chlorpropamidum chlorpropamide	3-(*p*-chlorophenyl)sulfonyl-1-propylurea
chlorprothixenum chlorprothixene	*trans*-2-chloro-10-(3-dimethylaminopropylidene)thiaxanthene
chlorthenoxazinum chlorthenoxazine	2-(2-chloroethyl)-2,3-dihydro-4-oxobenz-1,3-oxazine
chlorzoxazonum chlorzoxazone	5-chloro-3*H*-benzoxazol-2-one
cholinii gluconas cholinium gluconate	2-hydroxyethyltrimethylammonium D-gluconate
cholini theophyllinas choline theophyllinate	2-hydroxyethyltrimethylammonium salt of 1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurine
chymotrypsinum chymotrypsin	an enzyme, α-chymotrypsin, obtained in crystalline form from mammalian pancreas by aqueous acid extraction of its proenzyme, chymotrypsinogen, and subsequent conversion with trypsin to chymotrypsin
cinnamaverinum cinnamaverine	2-diethylaminoethyl 2-phenylcinnamate
clemizolum clemizole	1-*p*-chlorobenzyl-2-pyrrolidin-1′-ylmethylbenzimidazole
clemizolum penicillinum clemizole penicillin	benzylpenicillin combined with 1-*p*-chlorobenzyl-2-pyrrolidin-1′-ylmethylbenzimidazole
clidinii bromidum clidinium bromide	1-methyl-3-benziloyloxyquinuclidinium bromide
cyclandelatum cyclandelate	3,5,5-trimethylcyclohexyl α-phenyl-α-hydroxyacetate
cyclobenzaprinum cyclobenzaprine	5-(3-dimethylaminopropylidene)dibenzo(*a*,*e*)cycloheptatriene
cyclophosphamidum cyclophosphamide	*N*,*N*-bis(2-chloroethyl)-*N*′-(3-hydroxypropyl)phosphordiamidic acid cyclic ester

Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description*
cyclopregnolum cyclopregnol	6β–hydroxy–3,5–cyclopregnan–20–one
cyproheptadinum cyproheptadine	4–(5–dibenzo[*a*–*e*]cycloheptatrienylidene)–1–methylpiperidine
demecarii bromidum demecarium bromide	*N*,*N*′–decamethylenebis[trimethyl(3–*N*–methylcarbamoyloxyphenyl) ammonium bromide]
demethylchlortetracyclinum demethylchlortetracycline	7–chloro–4–dimethylamino–1,4,4a,5,5a,6,11,12a–octahydro–3,6,10,12, 12a–pentahydroxy–1,11–dioxo–2–naphthacenecarboxamide
dequalinii chloridum dequalinium chloride	decamethylenebis(4–amino–2–methylquinolinium) dichloride
dexamethasonum dexamethasone	9α–fluoro–11β,17α,21–trihydroxy–16α–methylpregna–1,4–diene–3,20–dione
dexbrompheniraminum dexbrompheniramine	(+)–(3–*p*–bromophenyl–3–pyrid–2′–ylpropyl)dimethylamine
dexchlorpheniraminum dexchlorpheniramine	(+)–(3–*p*–chlorophenyl–3–pyrid–2′–ylpropyl)dimethylamine
diampromidum diampromide	*N*–[2–(*N*–methylphenethylamino)propyl]propionanilide
diathymosulfonum diathymosulfone	di[4–(4–hydroxy–2–methyl–5–isopropylphenylazo)phenyl] sulfone
dibemethinum dibemethine	*N*,*N*–dibenzylmethylamine
dichlorisonum dichlorisone	9α,11β–dichloro–17α,21–dihydroxypregna–1,4–diene–3,20–dione
dichlormezanonum dichlormezanone	2–(3,4–dichlorophenyl)–3–methyl–4–metathiazanone 1,1–dioxide
dihydrocodeinum dihydrocodeine	7,8–dihydrocodeine or 4,5–epoxy–6–hydroxy–3–methoxy–*N*–methyl-morphinan
diloxanidum diloxanide	*N*–dichloroacetyl–*p*–hydroxy–*N*–methylaniline
dimenoxadolum dimenoxadol	dimethylaminoethyl 1–ethoxy–1,1–diphenylacetate
dimepheptanolum dimepheptanol	6–dimethylamino–4,4–diphenyl–3–heptanol
dimeprozanum dimeprozane	9–(3–dimethylaminopropylidene)–2–methoxyxanthene
dimethazanum dimethazan	1,3–dimethyl–7–(2–dimethylaminoethyl)–2,6–dioxo–1,2,3,6–tetrahydro-purine
dimethisteronum dimethisterone	17α–ethynyl–17–hydroxy–6α,21–dimethylandrost–4–en–3–one
dimetholizinum dimetholizine	1–(2–methoxyphenyl)–4–(3–methoxypropyl)piperazine
dioxaphetyli butyras dioxaphetyl butyrate	ethyl–4–morpholino–2,2–diphenylbutyrate
diphenoxylatum diphenoxylate	1–(3–cyano–3,3–diphenylpropyl)–4–phenylpiperidine–4–carboxylic acid ethyl ester

Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description*
diphoxazidum diphoxazide	N^2-acetyl-N^1-(β-hydroxy-β,β-diphenylpropionyl)hydrazine
dipiproverinum dipiproverine	2-piperidinoethyl α-phenyl-α-piperidinoacetate
dithiazanini iodidum dithiazanine iodide	3-ethyl-2-[5-(3-ethyl-2-benzothiazolidinylidene)-1,3-pentadienyl]benzothiazolium iodide
emylcamatum emylcamate	1-ethyl-1-methylpropyl carbamate
ethionamidum ethionamide	2-ethylpyridine-4-carbothionamide
fenethazinum fenethazine	10-(2-dimethylaminoethyl)phenothiazine
ferrocholinatum ferrocholinate	a chelate prepared by reacting equimolar quantities of freshly precipitated ferric hydroxide with choline dihydrogen citrate
flumethiazidum flumethiazide	6-trifluoromethyl-7-sulfamoylbenzo-4*H*-1,2,4-thiadiazine 1,1-dioxide
fluorometholonum fluorometholone	9α-fluoro-11β,17α-dihydroxy-6α-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione
fluphenazinum fluphenazine	10-[3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propyl]-2-trifluoromethylphenothiazine
furethidinum furethidine	1-(2-tetrahydrofurfuryloxyethyl)-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid ethyl ester
~~furmethonolum~~ ~~furmethonol~~	~~5-morpholinomethyl-3-(5-nitrofurfurylideneamino)oxazolidin-2-one~~
furmethoxadonum furmethoxadone	5-methyl-3-(5-nitrofurfurylideneamino)oxazolidin-2-one
furostilboestrolum furostilboestrol	*trans*-3,4-bis[4-(2-furoyloxy)phenyl]hex-3-ene
glybuthiazolum glybuthiazol	2-sulfanilamido-5-*tert.*-butyl-1,3,4-thiadiazole
glyprothiazolum glyprothiazol	2-sulfanilamido-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazole
griseofulvinum griseofulvin	7-chloro-4,6-dimethoxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-one-2-spiro-1'-(2'-methoxy-6'-methylcyclohex-2'-en-4'-one)
halopenii chloridum halopenium chloride	4-bromobenzyl-3-(4-chloro-5-methyl-2-isopropylphenoxy)propyldimethylammonium chloride
haloperidolum haloperidol	4-(*p*-chlorophenyl)-1-[3-(*p*-fluorobenzoyl)propyl]-4-hydroxypiperidine
hedaquinii chloridum hedaquinium chloride	hexadecamethylenebis(2-isoquinolinium) dichloride
hexadimethrini bromidum hexadimethrine bromide	*N,N,N',N'*-tetramethylhexamethylenediamine trimethylene bromide polymer
hexapropymatum hexapropymate	1-prop-2'-ynylcyclohex-1-yl carbamate
hexcarbacholini bromidum hexcarbacholine bromide	*N,N'*-hexamethylenebis[(2-carbamoyloxyethyl)trimethylammonium bromide]

Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description*
homochlorcyclizinum homochlorcyclizine	1-(*p*-chlorodiphenylmethyl)-4-methyl-1,4-diazacycloheptane
hydrargaphenum hydrargaphen	phenylmercuric methylenebis(2-naphthyl-3-sulfonate)
hydrochlorothiazidum hydrochlorothiazide	6-chloro-3,4-dihydro-7-sulfamoylbenzo-1,2,4-thiadiazine 1,1-dioxide
hydroflumethiazidum hydroflumethiazide	3,4-dihydro-6-trifluoromethyl-7-sulfamoylbenzo-1,2,4-thiadiazine 1,1-dioxide
hydroxindasatum hydroxindasate	5-acetoxy-3-(2-aminoethyl)-1-(*p*-methoxybenzyl)-2-methylindole
hydroxindasolum hydroxindasol	5-hydroxy-3-(2-aminoethyl)-1-(*p*-methoxybenzyl)-2-methylindole
hydroxychloroquinum hydroxychloroquine	7-chloro-4-[4-(*N*-ethyl-*N*-2-hydroxyethylamino)-1-methylbutylamino]quinoline
hydroxydioni natrii succinas hydroxydione sodium succinate	sodium 21-(3-carboxypropionyloxy)pregnane-3,20-dione
hydroxyprogesteroni acetas hydroxyprogesterone acetate	17α-acetoxypregn-4-ene-3,20-dione
hydroxyprogesteroni caproas hydroxyprogesterone caproate	17α-hexanoyloxypregn-4-ene-3,20-dione
hydroxystenozolum hydroxystenozole	17β-hydroxy-17α-methylandrost-4-eno[3,2-*c*]pyrazole
imipraminum imipramine	5-(3-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b*,*f*]azepine
inproquonum inproquone	2,5-bis(ethyleneimino)-3,6-dipropoxy-1,4-benzoquinone
intermedinum intermedine	active principle of the *pars intermedia* of the pituitary
isopropamidi iodidum isopropamide iodide	(3-carbamoyl-3,3-diphenylpropyl)diisopropylmethylammonium iodide
isoxsuprinum isoxsuprine	1-(*p*-hydroxyphenyl)-2-(1-methyl-2-phenoxyethylamino)propan-1-ol
kanamycinum kanamycin	an antibiotic substance obtained from cultures of *Streptomyces kanamyceticus* or the same substance produced by any other means. 4,6-diamino-2-hydroxy-1-(4-amino-3,5-dihydroxy-6-hydroxymethyltetrahydropyran-2-yloxy)-3-(*N*-methylamino-3,4,5-trihydroxytetrahydropyran-2-yloxy)cyclohexane
khellosidum khelloside	4-methoxy-7-hydroxymethyl-5*H*-furo[3,2-*g*]benzopyran-5-one glycoside
levisoprenalinum levisoprenaline	1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoethanol
levomepromazinum levomepromazine	(−)-2-methoxy-10-(3-dimethylamino-2-methylpropyl)phenothiazine
levophenacylmorphanum levophenacylmorphan	(−)-3-hydroxy-*N*-phenacylmorphinan
levopropoxyphenum levopropoxyphene	(−)-4-dimethylamino-3-methyl-1,2-diphenyl-2-propionoxybutane

Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description*
lysergidum lysergide	7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3,*f*,*g*]quinoline-9-carboxydiethylamide
mannomustinum mannomustine	1,6-bis[(2-chloroethyl)amino]-1,6-dideoxy-D-mannitol
mebhydrolinum mebhydrolin	5-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylpyrid[4,3-*b*]indole
medroxyprogesteroni acetas medroxyprogesterone acetate	17α-acetoxy-6α-methylpregn-4-ene-3,20-dione
melphalanum melphalan	*p*-[bis(2-chloroethyl)amino]-L-phenylalanine
menadioli natrii sulfas menadiol sodium sulfate	2-methyl-1,4-naphthylene disodium sulfate
menadioni natrii bisulfis menadione sodium bisulfite	2-methyl-1,4-naphthoquinone sodium bisulfite
mepenzolate bromidum mepenzolate bromide	1-methyl-piperid-3-yl benzilate methylbromide
mephenoxalonum mephenoxalone	5-[(*o*-methoxyphenoxy)methyl]oxazolidin-2-one
mephenytoinum mephenytoin	5-ethyl-3-methyl-5-phenylimidazolidin-2,4-dione
mestanolonum mestanolone	17β-hydroxy-17-methyl-5α-androstan-3-one
metahexamidum metahexamide	*N*-(*m*-amino-*p*-methylbenzenesulfonyl)-*N'*-cyclohexylurea
methaqualonum methaqualone	2-methyl-3-*o*-tolyl-3*H*-quinazolin-4-one
methazolamidum methazolamide	5-acetylimino-4-methyl-1,3,4-thiadiazoline-2-sulfonamide
methdilazinum methdilazine	10-(1-methyl-3-pyrrolidinylmethyl)phenothiazine
methocarbamolum methocarbamol	(2-hydroxy-3-*o*-methoxyphenoxypropyl)carbamate
methohexitalum methohexital	α-(±)-5-allyl-1-methyl-5-(1-methyl-2-pentynyl)barbituric acid
methotrexatum methotrexate	*N*-{4-[(2,4-diaminopteridin-6-ylmethyl)-*N*-methylamino]benzoyl}-L-(+)-glutamic acid
methylchromonum methylchromone	3-methyl-4*H*-chromen-4-one
methylprednisolonum methylprednisolone	11β,17α,21-trihydroxy-6α-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione or 6-methylprednisolone
monophosphothiaminum monophosphothiamine	monophosphoric ester of thiamine
natrii carbazochromi sulfonas carbazochrome sodium sulfonate	sodium 2,3,5,6-tetrahydro-1-methyl-6-oxo-5-semicarbazonoindole-3 sulfonate
natrii hexacyclonas sodium hexacyclonate	sodium 1-hydroxymethylcyclohexylacetate
nialamidum nialamide	*N*-isonicotinoyl-*N'*-(β-*N*-benzylcarboxamidoethyl)hydrazine

Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description*
nicomorphinum nicomorphine	di–nicotinic acid ester of morphine
nicothiazonum nicothiazone	nicotinaldehyde thiosemicarbazone
nifurethazonum nifurethazone	5–nitrofuraldehyde 2–(2–dimethylaminoethyl) semicarbazone
nihydrazonum nihydrazone	5–nitro–2–furaldehyde acetylhydrazone
norcodeinum norcodeine	*N*–demethylated codeine or 4,5–epoxy–6–hydroxy–3–methoxymorphin–7–ene
norlevorphanolum norlevorphanol	(−)–3–hydroxymorphinan
normorphinum normorphine	*N*–demethylated morphine or 4,5–epoxy–3,6–dihydroxymorphin–7–ene
norvinisteronum norvinisterone	17β–hydroxy–17α–vinylestr–4–en–3–one
octatropini methylbromidum octatropine methylbromide	*N*–methyl–*O*–(2–propylpentanoyl)tropinium bromide
orphenadrinum orphenadrine	*N*,*N*–dimethyl–2–(α–*o*–tolylbenzyloxy)ethylamine
oxadimedinum oxadimedine	*N*–(2–benzoxazolyl)–*N*–benzyl–*N*′,*N*′–dimethylethylenediamine
oxanamidum oxanamide	1,2–epoxy–1–ethylpentane–1–carboxamide
oxybuprocainum oxybuprocaine	2–diethylaminoethyl 4–amino–3–butoxybenzoate
oxyphenbutazonum oxyphenbutazone	1–(*p*–hydroxyphenyl)–2–phenyl–4–butylpyrazolidine–3,5–dione
oxyphencycliminum oxyphencyclimine	(1,4,5,6–tetrahydro–1–methyl–2–pyrimidinyl)methyl–α–cyclohexyl–α–phenylglycolate
oxyphenisatinum oxyphenisatine	3,3–bis(4–hydroxyphenyl)oxindole
palmidrolum palmidrol	*N*–(2–hydroxyethyl)palmitamide
paracetamolum paracetamol	*p*–acetamidophenol(acetaminophen)
paridocainum paridocaine	1–methylpiperid–4–yl *p*–butylaminobenzoate
paromomycinum paromomycin	an antibiotic substance obtained from cultures of certain *Streptomyces* species, one of which is *Streptomyces rimosus*, or the same substance produced by any other means
pempidinum pempidine	1,2,2,6,6,–pentamethylpiperidine
penicillinasum penicillinase	an enzyme obtained by fermentation from cultures of *Bacillus cereus*
pentapiperidum pentapiperide	1–methylpiperid–4–yl 3–methyl–2–phenylvalerate

Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description*
perphenazinum perphenazine	2-chloro-10-[3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propyl]phenothiazine
phenactropinii chloridum phenactropinium chloride	*N*-phenacylhomatropinium chloride
phenampromidum phenampromide	*N*-[2-(1-methylpiperid-2-yl)ethyl]propionanilide
phenazocinum phenazocine	1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-hydroxy-6,11-dimethyl-3-phenethyl-2,6-methano-3-benzazocine
phenforminum phenformin	N′-phenethylbiguanide
phenglutarimidum phenglutarimide	α-2-diethylaminoethyl-α-phenylglutarimide
pheniraminum pheniramine	dimethyl(3-phenyl-3-pyrid-2′-ylpropyl)amine
phenprobamatum phenprobamate	3-phenylpropyl carbamate
phenpromethaminum phenpromethamine	1-methylamino-2-phenylpropane
phenyracillinum phenyracillin	2,5-diphenylpiperazine bis[6-(phenylacetamido)penicillinate]
phetharbitalum phetharbital	5,5-diethyl-1-phenylbarbituric acid
phytomenadionum phytomenadione	2-methyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K_1)
phytonadioli natrii diphosphate phytonadiol sodium diphosphate	2-methyl-3-phytyl-1,4-naphthalene bis(sodium hydrogen phosphate)
piminodinum piminodine	1-(3-phenylaminopropyl)-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid ethyl ester
pipamazinum pipamazine	10-[3-(4-carbamoylpiperidino)propyl]-2-chlorophenothiazine
pipethanatum pipethanate	2-piperidinoethyl benzilate
piprinhydrinatum piprinhydrinate	4-diphenylmethoxy-1-methylpiperidine salt of 8-chloro-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurine
poloxalkolum poloxalkol	polymer of ethyleneoxide, propyleneoxide and propylene glycol
polybenzarsolum polybenzarsol	a mixture of polymers formed by reacting formaldehyde with 4-hydroxybenzenearsonic acid
polycarbophilum polycarbophil	a synthetic, loosely crosslinked, hydrophilic resin of the polycarboxylic type
poskinum poskine	3-[2-phenyl-2-propionyloxymethyl)acetyloxy]-6,7-epoxytropane
pralidoximi methiodidum pralidoxime methiodide	2-hydroxyiminomethyl-1-methylpyridinium iodide
profenamini hydrochloridum profenamine hydrochloride	10-(2-diethylaminopropyl)phenothiazine hydrochloride
promethazini theoclas promethazine theoclate	10-(2-dimethylaminopropyl)phenothiazine salt of 8-chloro-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurine

Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description*
propiomazinum propiomazine	10–(2–dimethylaminopropyl)–2–propionylphenothiazine
propyli docetrizoas propyl docetrizoate	propyl 3–diacetylamino–2,4,6–triiodobenzoate
protamini sulfas protamine sulfate	sulfate of the strongly basic protein, protamine
prothixenum prothixene	10–(3–dimethylaminopropylidene)thiaxanthene
protokylolum protokylol	1–(3,4–dihydroxyphenyl)–2–(α–methyl–3,4–methylenedioxyphenethylamino)ethanol
pyrazinamidum pyrazinamide	pyrazine–2–carboxyamide
ristocetinum ristocetin	an antibiotic substance obtained from cultures of *Nocardia lurida*, or the same substance produced by any other means
salinazidum salinazid	*N*–isonicotinoyl–*N'*–salicylidenehydrazine
styramatum styramate	2–hydroxyphenethyl carbamate
sulfachlorpyridazinum sulfachlorpyridazine	6–chloro–3–sulfanilamido pyridazine
sulfachrysoidinum sulfachrysoidine	2–carboxy–4,6–diamino–4'–sulfamoylazobenzene
sulfadiasulfonum natricum sulfadiasulfone sodium	sodium 2–(*N*–acetylsulfamoyl)–4,4'–diaminodiphenylsulfone
sulfadimethoxinum sulfadimethoxine	2,4–dimethoxy–6–sulfanilamidopyrimidine
sulfaethidolum sulfaethidole	5–ethyl–2–sulfanilamido–1,3,4–thiadiazole
sulfamethoxypyridazinum sulfamethoxypyridazine	6–methoxy–3–sulfanilamidopyridazine
sulfaphenazolum sulfaphenazol	1–phenyl–5–sulfanilamidopyrazole
sulfasomizolum sulfasomizol	3–methyl–5–sulfanilamidoisothiazole
sulfathiourea sulfathiourea	1–sulfanilylthiourea
sulfatolamidum sulfatolamide	1–sulfanilylthiourea salt of *p*–sulfamoylbenzylamine
sulfinpyrazonum sulfinpyrazone	1,2–diphenyl–4–(2–phenylsulfinylethyl)–3,5–pyrazolidinedione
sulfogaiacolum sulfogaiacol	potassium 4–hydroxy–3–methoxyphenylsulfonate
sulocarbilatum sulocarbilate	2–hydroxyethyl *p*–sulfonamidophenylcarbamate
syrosingopinum syrosingopine	4–ethoxycarbonyl–3,5–dimethoxybenzoic acid ester of methyl reserpate

Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description*
tacrinum tacrine	9–amino–1,2,3,4–tetrahydroacridine
tetrylammonii bromidum tetrylammonium bromide	tetraethylammonium bromide
thalidomidum thalidomide	α–phthalimidoglutarimide
thiamazolum thiamazole	1–methyl–2–mercaptoimidazole
thiambutosinum thiambutosine	1–(*p*–butoxyphenyl)–3–(*p*–dimethylaminophenyl)thiourea
thiamphenicolum thiamphenicol	D(+)–*threo*–2–dichloracetamido–1–(*p*–methylsulfonylphenyl)propane–1,3–diol
thihexinoli methylbromidum thihexinol methylbromide	*trans*–α,α–(dithien–2–yl)–(4–dimethylaminocyclohexyl) carbinol methylbromide
thiopropazatum thiopropazate	10–{3–[4–(2–acetoxyethyl)piperazin–1–yl]propyl}–2–chlorophenothiazine
thioproperazinum thioproperazine	*N*,*N*–dimethyl–10–[3–(4–methylpiperazin–1–yl)propyl]phenothiazine–2–sulfonamide
thiotepa thiotepa	triaziridin–1–ylphosphine sulfide
toloxychlorinolum toloxychlorinol	1,1′–(3–*o*–tolyloxypropylene)dioxy–bis(2,2,2–trichloroethanol)
triacetinum triacetin	glyceryl triacetate
triacetyloleandomycinum triacetyloleandomycin	the triacetyl ester of oleandomycin, an antibiotic substance obtained from cultures of *Streptomyces antibioticus*, or the same substance produced by any other means
triamcinolonum triamcinolone	9α–fluoro–11β,16α,17α,21–tetrahydropregna–1,4–diene–3,20–dione
triclazatum triclazate	1–methylpyrrolidin–3–ylmethyl benzilate
triclobisonii chloridum triclobisonium chloride	hexamethylenebis[dimethyl[1–methyl–3–(2,2,6–trimethylcyclohexyl) propyl]ammonium chloride] hemihydrate
trifluoperazinum trifluoperazine	2–trifluoromethyl–10–[3–(1–methylpiperazin–4–yl)propyl]phenothiazine
triflupromazinum triflupromazine	2–trifluoromethyl–10–(3–dimethylaminopropyl)phenothiazine
trimethidinii methosulfas trimethidinium methosulfate	(+)–3–(3–dimethylaminopropyl)–1,8,8–trimethyl–3–azabicyclo[3.2.1] octane bis(methylmethosulfate)
trimethobenzamidum trimethobenzamide	*N*–(*p*–2–dimethylaminoethoxybenzyl)–3,4,5–trimethoxybenzamide
trolnitratum trolnitrate	triethanolamine trinitrate
tropiglinum tropigline	tropyl 2,3–dimethylacrylate
xylometazolinum xylometazoline	2–(4–*tert*.–butyl–2,6–dimethylbenzyl)–2–imidazoline

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

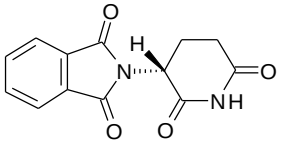
目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....2

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

【現行】

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">2-[(3RS)-2,6-Dioxopiperidin-3-yl]isoindoline-1,3-dione（別名 サリドマイド）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6">
及び鏡像異性体</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫
2. らい性結節性紅斑</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫
通常、成人にはサリドマイドとして 1 日 1 回 100mg を就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 400mg を超えないこと。
2. らい性結節性紅斑
通常、本剤を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして 50～100mg より投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1 日 400mg を超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6">原体：毒薬
製剤：毒薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">原体：サリドマイド
製剤：サレドカプセル 100（1 カプセル中サリドマイド 100 mg 含有）
サレドカプセル 50（1 カプセル中サリドマイド 50 mg 含有）
サレドカプセル 25（1 カプセル中サリドマイド 25 mg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="4">毒性</td><td>LD_{50} (mg/kg)</td><td colspan="2">経口</td><td>皮下</td><td>腹腔内</td><td>静脈内</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td colspan="2">5000 mg/kg 以上</td><td>5000 mg/kg 以上</td><td>5000 mg/kg 以上（10000 mg/kg 以上の報告もある）</td><td>－</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td colspan="2">8000 mg/kg 以上</td><td>－</td><td>6000 mg/kg 以上</td><td>－</td></tr>
<tr><td colspan="6"><table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/day)</td><td>無毒性量 (mg/kg/day)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>30, 300, 3000</td><td>♂：30
♀：300</td><td>♂♀：相対的肝重量増加、肝肥大、尿変化（橙桃色）、リンパ球数減少
♀：白血球数減少</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">毒性（続き）</td><td>ラット</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>30, 300, 3000</td><td>♂：30
♀：＜30</td><td>♂♀：体重増加抑制、T3, T4 減少、相対的肝重量増加
♂：摂餌量減少、前肢握力低下、相対的精巣重量増加</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>53 週</td><td>経口</td><td>43, 200, 1000</td><td>♂：200
♀：＜43</td><td>♂：毛細管への胆汁色素沈着
♀：発情期の延長、乳腺肥大、乳腺組織変化（乳腺の腺腔の拡張、腺腔上皮の過形成）
性別不明：骨の黄緑色化、緑色尿、糞中の白色物質、血液学的変動、血液生化学的変動、T4 減少</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="6">
副作用発現率 37/37＝100%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>便秘</td><td>23</td><td>めまい</td><td>7</td><td>眼のかすみ</td><td>5</td></tr>
<tr><td>眠気</td><td>20</td><td>味覚異常</td><td>7</td><td>洞性徐脈</td><td>5</td></tr>
<tr><td>口内乾燥</td><td>16</td><td>嘔気</td><td>7</td><td>倦怠感</td><td>5</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>11</td><td>四肢のしびれ</td><td>6</td><td>皮膚瘙痒感</td><td>4</td></tr>
<tr><td>皮疹</td><td>10</td><td>腹部膨満感</td><td>6</td><td>四肢冷感</td><td>4</td></tr>
<tr><td>ふるえ</td><td>10</td><td>浮腫</td><td>6</td><td>頭痛</td><td>3</td></tr>
<tr><td>唇のしびれ</td><td>8</td><td>頭重</td><td>5</td><td>不安</td><td>3 等</td></tr>
</table>

臨床検査異常発現率 35/37＝94.6%
<table>
<tr><th>臨床検査異常の種類</th><th>例数</th><th>臨床検査異常の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>好中球減少</td><td>17</td><td>血小板減少</td><td>7</td></tr>
<tr><td>白血球減少</td><td>15</td><td>リンパ球減少</td><td>7</td></tr>
<tr><td>単球増多</td><td>12</td><td>α_1-グロブリン上昇</td><td>7</td></tr>
<tr><td>D-ダイマー上昇</td><td>12</td><td>CK 低下</td><td>6</td></tr>
<tr><td>CRP 上昇</td><td>12</td><td>ヘモグロビン減少</td><td>5</td></tr>
<tr><td>FDP 上昇</td><td>11</td><td>総コレステロール低下</td><td>5</td></tr>
<tr><td>好酸球増多</td><td>10</td><td>BUN 上昇</td><td>5</td></tr>
<tr><td>好塩基球増多</td><td>10</td><td>ナトリウム低下</td><td>5</td></tr>
<tr><td>γ-GTP 低下</td><td>10</td><td>AST 上昇</td><td>4 等</td></tr>
<tr><td>尿蛋白陽性</td><td>10</td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会　社</td><td colspan="6">藤本製薬株式会社　原体：輸入、製剤：製造</td></tr>
</table>

【追加】

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 2. らい性結節性紅斑 3. クロウ・深瀬（POEMS）症候群 （下線部を追加）
用法・用量	1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人にはサリドマイドとして 1 日 1 回 100mg を就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 400mg を超えないこと。 2. らい性結節性紅斑 通常、本剤を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして 50～100mg より投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1 日 400mg を超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。 3. クロウ・深瀬（POEMS）症候群 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。 （下線部を追加）
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒　性	

副 作 用

＜再発又は難治性の多発性骨髄腫（治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象に実施した国内第 II 相試験）＞

（略）

＜クロウ・深瀬（POEMS）症候群（本症候群に対する自己末梢血幹細胞移植療法非適応患者を対象に実施した国内第 II/III 相試験（ランダム化比較試験期））＞

副作用発現率（臨床検査異常含む）　10/13＝76.9%（実薬群）

副作用の種類	例数	副作用の種類	例数
便秘	8	好酸球数増加	2
洞性徐脈	7	好中球数減少	2
高カリウム血症	3	白血球数減少	2
傾眠	3	皮膚乾燥	2
発熱	2	蕁麻疹	2 等

＜クロウ・深瀬（POEMS）症候群（本症候群に対する自己末梢血幹細胞移植療法非適応患者を対象に実施した国内第 II/III 相試験（長期オープン試験期））＞

副作用発現率（臨床検査異常含む）　18/23＝78.3%

副作用の種類	例数	副作用の種類	例数
便秘	7	播種性血管内凝固	2
末梢性感覚ニューロパチー	5	肺炎	2
洞性徐脈	4	肺感染	2
好中球数減少	3	脳梗塞	2 等

＜クロウ・深瀬（POEMS）症候群（本症候群に対する自己末梢血幹細胞移植療法適応患者を対象に実施した国内第 II 相試験）＞

副作用発現率（臨床検査異常含む）　10/10＝100%

副作用の種類	例数
便秘	9
洞性徐脈	5
傾眠	2 等

（下線部を追加）

会　社

1.12　添付資料一覧

目次

1.12　添付資料一覧 2
1.12.1　第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書 2
1.12.2　第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書 2
1.12.3　第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書 2

1.12　添付資料一覧

1.12.1　第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書

該当資料なし

1.12.2　第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

該当資料なし

4.2.2　薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3　毒性試験

該当資料なし

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル
4.3-1	Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome.
4.3-2	Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome.
4.3-3	クロウ・フカセ（POEMS）症候群の病態と新規治療.
4.3-4	Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome.
4.3-5	Multiple angiogenetic factors are upregulated in POEMS syndrome.
4.3-6	Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome.
4.3-7	Crow-深瀬症候群の新規治療.
4.3-8	Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome.
4.3-9	Successful treatment of POEMS syndrome complicated by severe congestive heart failure with thalidomide.

1.12.3　第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル
5.2	全臨床試験一覧表

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

該当資料なし

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料なし

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

該当資料なし

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

該当資料なし

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	評価／参考
5.3.5.1.1	Crow-Fukase（POEMS）症候群に対する FPF300 の多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験及び長期安全性試験　治験総括報告書　－ランダム化比較試験期－	評価
5.3.5.1.2	Crow-Fukase（POEMS）症候群に対する FPF300 の多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験及び長期安全性試験　治験総括報告書　－長期オープン試験期－	評価
5.3.5.1.3	Crow-Fukase（POEMS）症候群に対する FPF300 の多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験及び長期安全性試験　治験総括報告書　－長期オープン試験期－　補遺	評価

5.3.5.2　非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	評価／参考
5.3.5.2.1	Crow-Fukase（POEMS）症候群に対する自己末梢血幹細胞移植療法の前治療としての FPF300 の安全性・有効性に関する試験　治験総括報告書	評価

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

5.3.5.4　その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	評価／参考
5.3.5.4.1	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　研究結果報告書	参考

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	評価／参考
5.3.6.1	定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）	参考
5.3.6.2	サレドカプセル 50・100（サリドマイド）使用成績調査　調査結果報告書	参考

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	評価／参考
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	評価

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル
5.4-1	Thalidomide in multiple myeloma-clinical trials and aspects of drug metabolism and toxicity.
5.4-2	Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey.
5.4-3	Peripheral Neuropathy, 4th ed.（109 POEMS Syndrome (Osteosclerotic Myeloma)）
5.4-4	Annual Review 神経.（2. Crow-Fukase 症候群の新規治療展望）
5.4-5	The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan.
5.4-6	Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome.
5.4-7	Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome.
5.4-8	Arterial obliteration in POEMS syndrome: possible role of vascular endothelial growth factor.
5.4-9	Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome.
5.4-10	Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome.
5.4-11	Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome.
5.4-12	Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome.

5.4-13	Melphalan-related leukemia in multiple myeloma.
5.4-14	Melphalan may be a more potent leukemogen than cyclophosphamide.
5.4-15	Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome.
5.4-16	Thalidomide for POEMS syndrome.
5.4-17	Thalidomide in POEMS syndrome: case report.
5.4-18	Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome.
5.4-19	Lenalidomide and dexamethasone in patients with POEMS syndrome: results of a prospective, open-label trial.
5.4-20	A prospective phase II study of low dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with newly diagnosed polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome.
5.4-21	Lenalidomide treatment for thalidomide-refractory POEMS syndrome: A prospective single-arm clinical trial.
5.4-22	Successful treatment of newly diagnosed POEMS syndrome with reduced-dose bortezomib based regimen.
5.4-23	Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature.
5.4-24	Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome.
5.4-25	Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience.
5.4-26	Long-term evaluation of physical improvement and survival of autologous stem cell transplantation in POEMS syndrome.
5.4-27	Lenalidomide-induced upregulation of CXCR4 in $CD34^{+}$ hematopoietic cells, a potential mechanism of decreased hematopoietic progenitor mobilization.
5.4-28	造血器腫瘍診療ガイドライン（2018 年版）（【POEMS 症候群】）
5.4-29	サレドカプセル 50・100 の薬物動態試験（反復投与）のまとめ（社内資料）
5.4-30	The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome.
5.4-31	Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study.
5.4-32	Prognostic value of serum vascular endothelial growth factor and hematological responses in patients with newly-diagnosed POEMS syndrome.
5.4-33	Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome.
5.4-34	Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome.

5.4-35	Tumor necrosis factor- α inhibits physiologically identified dorsal motor nucleus neurons in vivo.
5.4-36	Nitric oxide can increase heart rate by stimulating the hyperpolarization-activated inward current, I_f.
5.4-37	Thalidomide attenuates nitric oxide-driven angiogenesis by interacting with soluble guanylyl cyclase.
5.4-38	Thalidomide attenuates nitric oxide mediated angiogenesis by blocking migration of endothelial cells.
5.4-39	Hypothyroidism in patients with multiple myeloma following treatment with thalidomide.
5.4-40	Severe hypothyroidism after thalidomide treatment.
5.4-41	循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008 年度合同研究班報告）．不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）.
5.4-42	POEMS syndrome: definitions and long-term outcome.
5.4-43	POEMS syndrome presenting with cardiomegaly and cardiomyopathy.
5.4-44	Vasospastic angina in Crow-Fukase syndrome.
5.4-45	POEMS syndrome with myocardial infarction: observations concerning pathogenesis and review of the literature.
5.4-46	Cardiomyopathy in a case of Crow-Fukase syndrome.
5.4-47	Crow-Fukase syndrome with ischemic cardiomyopathy.
5.4-48	Crow-Fukase syndrome associated with high-output heart failure.
5.4-49	Multiple myocardial infarctions in a 35 year-old woman with POEMS syndrome.
5.4-50	Successful treatment of POEMS syndrome complicated by severe congestive heart failure with thalidomide.
5.4-51	Pulmonary hypertension and refractory heart failure in a patient with Crow-Fukase (POEMS) syndrome.
5.4-52	Complete heart block in a patient with POEMS syndrome: A case report.
5.4-53	Cardiac involvement in a patient with POEMS syndrome detected using cardiac magnetic resonance imaging.
5.4-54	Factors associated with the efficiency of PBSC collection in POEMS syndrome patients undergoing autologous PBSC transplantation.
5.4-55	Impact of pretransplant induction therapy on autologous stem cell transplantation for patients with newly diagnosed POEMS syndrome.
5.4-56	Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations.
5.4-57	Correlation of changes in serum level of VEGF and peripapillary retinal thickness in patients with POEMS syndrome.
5.4-58	Changes in subfoveal choroidal thickness and reduction of serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with POEMS syndrome.

5.4-59	Clinical observation of thalidomide combined with VAD regimen for treatment of osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome).
5.4-60	POEMS syndrome: A rare paraneoplastic presentation of spinal plasmacytoma.
5.4-61	Effectiveness of pulmonary vasodilators on pulmonary hypertension associated with POEMS syndrome.
5.4-62	Reversal of pulmonary arterial hypertension in POEMS syndrome with thalidomide: a case report.
5.4-63	A case report of POEMS syndrome with renal involvement as immunotactoid glomerulopathy.
5.4-64	Chemotherapy sequenced by thalidomide in treatment of POEMS syndrome: report of one case and review of literature.
5.4-65	Ischemic stroke in patients with POEMS syndrome: a case report and comprehensive analysis of literature.
5.4-66	An Adult with Polyneuropathy and Hypogonadism due to Poems Syndrome.
5.4-67	Acutely deteriorated extravascular volume overload during peripheral blood stem cell mobilization in POEMS syndrome: A case series with cytokine analysis.
5.4-68	A case of POEMS mimicking a ”Guillain-Barre like” syndrome.
5.4-69	A special subtype of POEMS syndrome: IgG4 subtype.
5.4-70	Thalidomide reduces choroidal thickness and optic disc edema in a patient with POEMS syndrome.
5.4-71	Intractable ascites, changes in serum vascular endothelial growth factor levels and thalidomide treatment in POEMS syndrome.
5.4-72	POEMS syndrome in a 20-year-old patient diagnosed following a complaint of reduced visual acuity.
5.4-73	M 蛋白血症を伴わなかった POEMS 症候群の 1 例.
5.4-74	Mobilization of PBSCs in poor mobilizers with POEMS syndrome using G-CSF with plerixafor.
5.4-75	POEMS syndrome with a giant pancreas cyst.
5.4-76	Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome.
5.4-77	Successful treatment with rituximab and thalidomide of POEMS syndrome associated with Waldenstrom macroglobulinemia.
5.4-78	自己末梢血幹細胞移植を行った POEMS 症候群 4 例の臨床的検討.
5.4-79	Thalidomide 単独投与が奏効し、血中 M 蛋白が消失した POEMS 症候群の 55 歳男性例.
5.4-80	Successful combination treatment with bevacizumab, thalidomide and autologous PBSC for severe POEMS syndrome.
5.4-81	重度の心機能障害を合併し末梢神経障害が軽微であった POEMS 症候群の 1 例.

5.4-82	POEMS syndrome presenting as long-term refractory ascites.
5.4-83	Thalidomide 投与が奏効した Crow-Fukase 症候群の 1 例.
5.4-84	急性腹症診療ガイドライン 2015（第 III 章 急性腹症の定義）