

再審査報告書

令和2年8月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① サレドカプセル 100 ② サレドカプセル 50 ③ サレドカプセル 25
有 効 成 分 名	サリドマイド
申 請 者 名	藤本製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. <u>再発又は難治性の多発性骨髄腫</u> 2. <u>らい性結節性紅斑</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. <u>再発又は難治性の多発性骨髄腫</u> <u>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。</u> 2. <u>らい性結節性紅斑</u> <u>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。</u>
承 認 年 月 日	1. ① <u>平成20年10月16日</u> ② <u>平成21年6月17日（剤形追加）</u> ③ <u>平成26年2月6日（剤形追加）</u> 2. ①② <u>平成24年5月25日</u> ③ <u>平成26年2月6日（剤形追加）</u>
再 審 査 期 間	1. ① <u>10年</u> ② <u>①の残余期間（平成21年6月17日～平成30年10月15日）</u> ③ <u>①の残余期間（平成26年2月6日～平成30年10月15日）</u> 2. ①② <u>10年</u> ③ <u>①②の残余期間（平成26年2月6日～令和4年5月24日）</u>
承 認 条 件	(1) <u>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。</u> (2) <u>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。</u> (3) <u>再発又は難治性の多発性骨髄腫</u> <u>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し、定期的に、その結果を公表すること。また、製造販売後の一定期間経過後に、それまでに得られた情報や医学・生物統計学の専門家の意見を踏まえ、適切な臨床試験を実施するなど、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。</u> (4) <u>らい性結節性紅斑</u> <u>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。</u>
備 考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件（1）及び（2）については、「サリドマイド製剤安全管理手順」を適正に遵守し、本手順に示されている医療機関及び処方医師の登録条件、患者への説明（教育）内容に関しても厳格かつ適正な措置を講じていること及び本手順の変更は厚生労働省の了解を得ていることを確認した。承認条件（3）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討や申請者の説明を踏まえ、承認条件は満たされたものと判断した。ただし、承認条件（1）及び（2）については、本剤の安全性の確保、適正使用の推進に鑑み、再審査終了後も継続する必要があると考える。

[承認条件]

- （1） 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。
- （2） 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。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

サレドカプセル 25、同カプセル 50 及び同カプセル 100（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 に示す使用成績調査、表 3 及び表 4 に示す特定使用成績調査、並びに表 5～表 8 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査（全例調査）の概要

使用成績調査（全例調査）	
目的	本剤（サレドカプセル 25 を除く）の短期使用に関する有効性、安全性の検討及び重篤な副作用を把握する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤にてサリドマイド治療を開始する患者。ただし、本剤投与前 4 週間以内に個人輸入等にてサリドマイド製剤により治療されている患者*を除く。
実施期間	平成 21 年 2 月～平成 23 年 10 月
目標症例数	200 例又は販売開始後 1 年間に投与開始された症例
観察期間	16 週間
実施施設数	331 施設
収集症例数	1,549 例**
安全性解析対象症例数	1,548 例
有効性解析対象症例数	1,107 例
備考	*これらの患者については、特定使用成績調査（製剤切り換え時の調査）で検討 **1 例は本剤未投与

表 2 使用成績調査 2 の概要

使用成績調査 2	
目的	サリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）第 3 版への改訂により本剤が納入可能となった施設*を対象とし、本剤の有効性、安全性の検討及び重篤な副作用の発現状況を調査する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤にてサリドマイド治療を開始する患者
実施期間	平成 22 年 10 月～平成 29 年 4 月
目標症例数	100 例
観察期間	16 週間
実施施設数	61 施設
収集症例数	129 例
安全性解析対象症例数	129 例
有効性解析対象症例数	75 例
備考	*従前は、「日本血液学会研修施設」のみに本剤の納入が可能であった。なお、サリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）第 3 版における医療機関の要件は以下のとおり。 本剤を使用する医療機関は、以下の全てを満たすものとする。 1) 本剤投与に関して、緊急時に十分対応できる設備を有する医療機関 2) 本剤を院内にて調剤することが可能である医療機関

表 3 特定使用成績調査（長期投与に関する調査）の概要

特定使用成績調査（長期投与に関する調査）

目的	本剤の長期使用に関する有効性、安全性の検討及び重篤な副作用を把握する。
調査方法	使用成績調査（全例調査）終了症例を対象
対象患者	本剤の使用成績調査（全例調査）にて 16 週間の調査を終了し、引き続き本剤の投与を継続する患者
実施期間	平成 21 年 6 月～平成 27 年 6 月
目標症例数	100 例
観察期間	本剤の投与開始から 260 週間〔使用成績調査（全例調査）の観察期間 16 週間を含む〕
実施施設数	210 施設
収集症例数	557 例
安全性解析対象症例数	557 例
有効性解析対象症例数	449 例
備考	

表 4 特定使用成績調査（製剤切り換え時の調査）の概要

特定使用成績調査（製剤切り換え時の調査）	
目的	海外から輸入されているサリドマイド製剤等から本剤（サレドカプセル 25 を除く）に切り換えた場合の有効性及び安全性を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	多発性骨髄腫治療のために海外からサリドマイド製剤を個人輸入し服用する等しており、本剤に切り換えて治療を開始（海外のサリドマイド製剤等での治療が本剤投与前 4 週間以内に終了している場合とする）する患者
実施期間	平成 21 年 2 月～平成 23 年 10 月
目標症例数	700 例
観察期間	4 週間
実施施設数	214 施設
収集症例数	710 例
安全性解析対象症例数	710 例
有効性解析対象症例数	425 例
備考	

表 5 製造販売後臨床試験の概要

治療抵抗性多発性骨髄腫に対する国内第Ⅱ相試験（短期試験）の継続試験	
目的	FPF300 の長期投与における有効性、安全性を検討する。
試験デザイン	先行試験の国内第Ⅱ相試験（短期試験、多施設共同オープン試験）の継続試験
対象患者	国内第Ⅱ相試験（短期試験）において、完全寛解（CR）、部分寛解（PR）、軽度寛解（MR）、不変（NC）と判定され、本剤の継続投与の同意が得られた患者
実施期間	平成 17 年 12 月～平成 21 年 3 月（製造販売後臨床試験前の治験期間を含む）
用法・用量	白血球減少による用量の制限がない限り、先行試験である国内第Ⅱ相試験（短期試験）の最終投与量で維持するが、必要に応じて、400 mg を最大用量として増量してもよい。ただし、副作用などのために用量を維持することが困難な場合には、より低用量で維持してもよい。
観察期間	国内第Ⅱ相試験（短期試験）の投与開始から 100 週間又は販売開始のいずれか遅い方まで
予定症例数	30 例
評価項目	有効性：寛解度 安全性：有害事象等
投与症例数	20 例（完遂症例：9 例、中止・脱落症例：11 例*）
安全性解析対象症例数	20 例
有効性解析対象症例数	20 例
備考	*中止・脱落理由：症状悪化（4 例）、副作用（2 例）、患者の意思（1 例）、疾患進行による死亡（1 例）、担当医師判断等（3 例）

表 6 製造販売後臨床試験（薬物動態試験：食事の影響）の概要

薬物動態試験：食事の影響

目的	サレドカプセル 100（以下、「試験薬」）の薬物動態に及ぼす食事の影響及び試験薬投与時の安全性について検討する。
試験デザイン	非盲検クロスオーバー試験
対象患者	妊娠する可能性のない日本人健康成人女性志願者
実施期間	平成 22 年 11 月～平成 23 年 2 月
用法・用量	試験薬は試験薬投与 10 時間前から絶食後の朝に投与する。ただし、朝食後投与の場合は朝食後 30 分経過後に投与する。なお、第Ⅰ期の試験薬投与後、7 日間の休薬期間をおき、第Ⅱ期の試験薬投与を行う。 【空腹時投与先行群】 第Ⅰ期：試験薬を 1 カプセル投与 第Ⅱ期：朝食後に試験薬を 1 カプセル投与 【食後投与先行群】 第Ⅰ期：朝食後に試験薬を 1 カプセル投与 第Ⅱ期：試験薬を 1 カプセル投与
観察期間	第Ⅰ期、第Ⅱ期それぞれ試験薬の投与開始から 2 日間
予定症例数	12 例（各群 6 例）
評価項目	薬物動態の評価：薬物動態パラメータ 安全性の評価：バイタルサイン等
投与症例数	12 例（各群 6 例）
安全性解析対象症例数	薬物動態の評価：11 例（空腹時投与先行群：6 例、食後投与先行群：5 例*） 安全性の評価：12 例
備考	*中止・脱落理由（1 例）：副作用（下肢脱力、非重篤、転帰：回復）

表 7 製造販売後臨床試験（薬物動態試験：単回投与）の概要

薬物動態試験：単回投与	
目的	サレドカプセル 50、同カプセル 100（以下、「試験薬」）の用量別単回投与時の薬物動態及び試験薬投与時の安全性を検討する。
試験デザイン	非盲検試験
対象患者	妊娠する可能性のない日本人健康成人女性志願者
実施期間	平成 22 年 11 月～平成 23 年 3 月
用法・用量	試験薬は試験薬投与 10 時間前から絶食後の朝に投与する。 50 mg 投与群：サレドカプセル 50 を 1 カプセル投与 200 mg 投与群：サレドカプセル 100 を 2 カプセル投与
観察期間	試験薬の投与開始から 2 日間
予定症例数	24 例（各群 12 例）
評価項目	薬物動態の評価：薬物動態パラメータ 安全性の評価：バイタルサイン等
投与症例数	24 例（各群 12 例）
安全性解析対象症例数	薬物動態の評価：23 例（50 mg 投与群：12 例、200 mg 投与群：11 例*） 安全性の評価：24 例
備考	*中止・脱落理由（1 例）：副作用（血圧低下、重篤、転帰：回復）による採血不可

表 8 製造販売後臨床試験（薬物動態試験：反復投与）の概要

薬物動態試験：反復投与	
目的	サレドカプセル 50、同カプセル 100（以下、「試験薬」）の用量別反復投与時の薬物動態及び試験薬投与時の安全性を検討する。
試験デザイン	非盲検試験
対象患者	妊娠する可能性のない日本人健康成人女性志願者
実施期間	平成 24 年 5 月～平成 29 年 10 月
用法・用量	試験薬は試験薬投与 10 時間前から絶食後の朝に投与する。投与期間は 7 日間。 50 mg 投与群：サレドカプセル 50 を 1 カプセル投与 100 mg 投与群：サレドカプセル 100 を 1 カプセル投与 200 mg 投与群：サレドカプセル 100 を 2 カプセル投与
観察期間	試験薬の投与開始から 8 日間
予定症例数	30 例（50 mg 及び 100 mg 投与群：各 12 例、200 mg 投与群：6 例）

評価項目	薬物動態の評価：薬物動態パラメータ 安全性の評価：バイタルサイン等
投与症例数	30 例（50 mg 投与群：11 例、100 mg 投与群：12 例、200 mg 投与群：7 例）
安全性解析対象症例数	薬物動態の評価：28 例*（50 mg 及び 100 mg 投与群：各 11 例、200 mg 投与群：6 例） 安全性の評価：30 例（50 mg 投与群：11 例、100 mg 投与群：12 例、200 mg 投与群：7 例）
備考	*中止・脱落理由（2 例）：副作用（発疹及び血圧低下各 1 例、いずれも非重篤、転帰：いずれも回復）

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査（全例調査）

本調査における副作用発現割合は 58.9%（912/1,548 例）であった（承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合は 100%（37/37 例））。発現した主な副作用（発現割合 2%以上）を表 9 に示すが、承認時までの臨床試験と同様な傾向であった。なお、本調査において、本剤との因果関係が否定できない死亡例は 11 例（肺炎 4 例、心不全 2 例、汎血球減少症、急性呼吸不全、うつ血性心不全、脳梗塞、肺塞栓症及び呼吸不全各 1 例（重複あり））であった。

表 9 主な副作用の発現状況

副作用名	発現例数（発現割合%）
便秘	219（14.1）
傾眠	112（7.2）
感覚鈍麻	110（7.1）
白血球数減少	105（6.8）
発疹	105（6.8）
浮動性めまい	99（6.4）
末梢性ニューロパチー	87（5.6）
血小板数減少	72（4.7）
C-反応性蛋白増加	65（4.2）
好中球数減少	51（3.3）
倦怠感	48（3.1）
貧血	45（2.9）
振戦	42（2.7）
末梢性感覚ニューロパチー	39（2.5）
悪心	33（2.1）

MedDRA/J version（21.1）

4.2 使用成績調査 2

本調査における副作用発現割合は 55.0%（71/129 例）であり、主な副作用（発現割合 2%以上）は表 10 のとおりであった。なお、本調査において、本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。

表 10 主な副作用の発現状況

副作用名	発現例数（発現割合%）
便秘	15（11.6）
傾眠	11（8.5）
発疹	7（5.4）
貧血	6（4.7）
末梢性感覚ニューロパチー	6（4.7）
血小板数減少	6（4.7）
浮動性めまい	5（3.9）
末梢性ニューロパチー	5（3.9）
振戦	5（3.9）
悪心	5（3.9）
倦怠感	5（3.9）
血中クレアチニン増加	4（3.1）
C-反応性蛋白増加	4（3.1）
肺炎	3（2.3）
感覚鈍麻	3（2.3）
薬疹	3（2.3）
リンパ球数減少	3（2.3）
白血球数減少	3（2.3）

MedDRA/J version（21.1）

4.3 特定使用成績調査（長期投与に関する調査）

本調査における副作用発現割合は 76.8%（428/557 例）であった。発現した主な副作用（発現割合 3%以上）を表 11 に示すが、使用成績調査（全例調査）と同様な傾向であり、本剤の長期使用に特段の問題は認められなかった。なお、本調査において、本剤との因果関係が否定できない死亡例は 7 例（急性リンパ性白血病、狭心症、結腸癌、播種性血管内凝固/肺塞栓症、直腸穿孔、腎不全、突然死各 1 例）であった。

表 11 主な副作用の発現状況

副作用名	発現例数（発現割合%）
便秘	137（24.6）
感覚鈍麻	94（16.9）
末梢性ニューロパチー	81（14.5）
白血球数減少	64（11.5）
浮動性めまい	61（11.0）
傾眠	58（10.4）
末梢性感覚ニューロパチー	43（7.7）
血小板数減少	39（7.0）
発疹	37（6.6）
C-反応性蛋白増加	32（5.7）
振戦	27（4.8）
貧血	26（4.7）
末梢性運動ニューロパチー	26（4.7）
好中球数減少	24（4.3）
肺炎	21（3.8）
血中アルカリホスファターゼ増加	19（3.4）
浮腫	17（3.1）
血中クレアチニン増加	17（3.1）

MedDRA/J version（21.1）

4.4 特定使用成績調査（製剤切り換え時の調査）

本調査における副作用発現割合は 23.7% (168/710 例) であり、主な副作用（発現割合 2%以上）は、便秘 3.9% (28 例)、感覚鈍麻 2.8% (20 例)、白血球数減少 2.0% (14 例) で、特段の問題は認められなかった。なお、本調査において、本剤との因果関係が否定できない死亡例は 1 例（死亡）であった。

4.5 製造販売後臨床試験（継続試験）

国内第Ⅱ相試験（短期試験）期間～製造販売後臨床試験（以下、「本試験」）期間において、本試験に移行した 20 例すべてに有害事象が認められ、重篤な有害事象は 8 例 13 件であった。FPF300 との因果関係が否定できない有害事象（副作用）も 20 例全例に認められ、うち、重篤な副作用は 1 例（ネフローゼ症候群、転帰：軽快）であった。国内第Ⅱ相試験（短期試験）及び本試験における主な副作用（10 例以上）を表 12 に示すが、これらの副作用はいずれも既知の副作用であり、FPF300 の長期投与時の安全性に特段の問題は認められなかった。

表 12 主な副作用の発現状況

国内第Ⅱ相試験（短期試験、16 週間）		本試験（16 週後以降）	
副作用名	発現例数（発現割合%）	副作用名	発現例数（発現割合%）
便秘	16（80.0）	感覚鈍麻	14（70.0）
好中球数減少	14（70.0）	便秘	13（65.0）
口内乾燥	12（60.0）	好中球数減少	12（60.0）
傾眠	11（55.0）	傾眠	12（60.0）
		C-反応性蛋白増加	12（60.0）
		α_1 グロブリン増加	11（55.0）
		尿中蛋白陽性	11（55.0）
		好塩基球数増加	10（50.0）

MedDRA/J version（12.0）

4.6 薬物動態試験：食事の影響

本試験の被験者全員（12 例）に副作用が認められた。主な副作用（3 例以上）は、空腹時投与（11 例）では嗜眠（11 例）であり、食後投与（12 例）では嗜眠（12 例）、頭部不快感（4 例）であった。主な副作用の発現は、本試験の用法（採血時間を考慮して、適応の就寝前服用ではなく朝に服用）に起因しているものと考えられた。なお、本試験において重篤な副作用は認められず、空腹時投与と食後投与の安全性に特段の相違は認められなかった。

薬物動態解析症例 11 例における薬物動態パラメータを表 13 に示すが、食後投与で $T_{\max}$ の遅延が認められたが、他のパラメータについては空腹時投与と食後投与との間に大きな違いはなかった。

表 13 薬物動態パラメータ（食事の影響）

	空腹時投与		食後投与	
	例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）
$C_{\max}$ （ $\mu\text{g/mL}$ ）	11	1.58（0.24）	11	1.80（0.39）
$AUC_{0-\infty}$ （ $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ ）	11	14.99（1.57）	11	14.80（1.59）
$t_{1/2}$ （hr）	11	4.89（0.68）	11	4.56（0.27）
$T_{\max}$ （hr）	11	2.91（1.14）	11	4.09（1.04）

C_{max}：最高血中濃度、AUC：血中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：半減期、T_{max}：最高血中濃度到達時間

4.7 薬物動態試験：単回投与

本試験の被験者全員に副作用が認められ、50 mg 投与群（12 例）における主な副作用（3 例以上）は、嗜眠及び傾眠（各 6 例）、頭痛（5 例）、血中クロール増加（4 例）であり、200 mg 投与群（12 例）における主な副作用は、嗜眠（12 例）、頭痛及び血中クレアチンホスホキナーゼ減少（各 4 例）、浮動性めまい（3 例）であった。

重篤な副作用は、200 mg 投与群において血圧低下（2 例）が認められ、うち 1 例は採血不可能のため試験が中止された。血圧低下は薬物療法又は処置なしにていずれも回復した。

各投与群における薬物動態パラメータを表 14 に示す（100 mg 投与群は、「薬物動態試験：食事の影響」の空腹時投与（表 13）を参照）。C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、投与量の増加とともに大きな値となり、投与量と良好な相関が認められた（相関係数は、それぞれ 0.929 及び 0.968）。

表 14 薬物動態パラメータ（単回投与）

	50 mg 投与群		200 mg 投与群	
	例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）
C _{max} (µg/mL)	12	0.98 (0.23)	11	2.71 (0.41)
AUC _{0-∞} (hr・µg/mL)	12	7.61 (0.94)	11	29.95 (4.07)
t _{1/2} (hr)	12	4.35 (0.71)	11	5.11 (0.83)
T _{max} (hr)	12	2.42 (1.56)	11	4.73 (1.35)

4.8 薬物動態試験：反復投与

本試験の被験者全員に副作用が認められ、50 mg 投与群（11 例）における主な副作用（3 例以上）は、傾眠（11 例）、低血圧（6 例）、便秘（5 例）、嘔吐（3 例）、100 mg 投与群（12 例）における主な副作用は、傾眠及び低血圧（各 12 例）、便秘及び心拍数減少（各 6 例）であり、200 mg 投与群（7 例）における主な副作用は、傾眠（7 例）、悪心及び血圧低下（各 5 例）、頭痛及び嘔吐（各 4 例）であった。

重篤な副作用は、200 mg 投与群において発現した意識消失（1 例）で、試験薬投与中止の要因となった副作用は、100 mg 投与群の発疹（1 例）及び 200 mg 投与群の血圧低下（1 例）であった。これらの副作用の転帰はいずれも回復であった。

各投与群における薬物動態パラメータを表 15 に示す。薬物動態パラメータは、各投与群ともに 1 日目と 7 日目で類似した値であった。なお、当該試験成績については、添付文書に記載し情報提供を行った（平成 31 年 2 月）。

表 15 薬物動態パラメータ（反復投与）

	50 mg 投与群				100 mg 投与群				200 mg 投与群			
	1 日目		7 日目		1 日目		7 日目		1 日目		7 日目	
	例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）
C _{max} (µg/mL)	11	1.07 (0.29)	11	1.13 (0.20)	11	1.70 (0.22)	11	1.71 (0.19)	6	2.31 (0.48)	6	3.00 (0.27)
AUC _{0-∞} (hr・µg/mL)	10*	8.92 (0.95)	10*	9.11 (1.16)	11	17.03 (2.25)	11	17.63 (2.29)	5*	33.79 (1.97)	6	35.79 (2.31)

t _{1/2} (hr)	10*	4.82 (1.21)	10*	4.48 (0.74)	11	4.78 (0.82)	11	4.99 (0.42)	5*	7.43 (3.05)	6	5.57 (0.59)
T _{max} (hr)	11	2.55 (1.86)	11	2.63 (1.57)	11	2.73 (1.62)	11	3.09 (1.54)	6	5.00 (1.67)	6	3.75 (1.63)

*：データ数不足による計算不能症例 1 例を除く

4.9 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副作用は 290 例 398 件であった。このうち「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 61 例 68 件であった。再審査期間中に感染症の報告はなかった。

再審査期間中に収集された副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 254 例 333 件であり、主な副作用（基本語で 5 件以上）は表 16 のとおりであった。これらの副作用については、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であること等から、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 16 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	254	333	61	68	200	265
精神障害	14	16	0	0	14	16
譫妄	5	5	0	0	5	5
神経系障害	26	28	5	6	21	22
意識変容状態	6	6	1	1	5	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24	26	12	14	12	12
胸水	8	8	3	3	5	5
胃腸障害	28	32	6	7	22	25
口内炎	6	6	0	0	6	6
皮膚および皮下組織障害	22	22	3	3	19	19
皮膚乾燥	5	5	0	0	5	5
筋骨格系および結合組織障害	24	26	0	0	24	26
筋力低下	10	10	0	0	10	10
筋肉痛	6	6	0	0	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	17	17	4	4	13	13
異常感	8	8	0	0	8	8
歩行障害	5	5	1	1	4	4
臨床検査	42	65	0	0	42	65
α ₂ グロブリン減少	5	5	0	0	5	5
体重増加	9	9	0	0	9	9

MedDRA/J version (21.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査（全例調査）

有効性は、寛解度（CR：完全寛解、PR：部分寛解、MR：軽度寛解、NC：不変、PD：病状進行）を使用して評価し、「CR」、「PR」、「MR」の症例を有効例、「NC」、「PD」、「評価不能」の症例を無効例とした。なお、寛解度は病型ごとに表 17 に示す基準を用いて評価した。

表 17 寛解度の基準

【血清 M 蛋白分泌型】

1. CR：血清 M 蛋白が消失又は免疫固定法の結果が陰性
2. PR：血清 M 蛋白量の減少率が 50%以上
3. MR：血清 M 蛋白量の減少率が 25%以上、50%未満
4. NC：血清 M 蛋白量の減少率又は増加率が 25%未満
5. PD：血清 M 蛋白量の増加率が 25%以上

【BJP 型】

1. CR：尿中 Bence Jones (BJ) 蛋白が消失又は免疫固定法の結果が陰性
2. PR：1 日尿中 BJ 蛋白量の減少率が 50%以上
3. MR：1 日尿中 BJ 蛋白量の減少率が 25%以上、50%未満
4. NC：1 日尿中 BJ 蛋白量の減少率が又は増加率が 25%未満
5. PD：1 日尿中 BJ 蛋白量の増加率が 25%以上

【非分泌型】

1. CR：骨髄穿刺で骨髄中形質細胞が 5%以下
2. PR：骨髄穿刺で骨髄中形質細胞の減少率が 50%以上
3. MR：骨髄穿刺で骨髄中形質細胞の減少率が 25%以上、50%未満
4. NC：CR、PR、MR、PD のいずれにも該当しない場合
5. PD：骨髄穿刺で骨髄中形質細胞の増加率が 25%以上かつ細胞数が 10%以上の増加

有効性の結果は、最終評価時の寛解度を最終寛解度、最良評価時（最も奏効していた時点）での寛解度を最良寛解度とし、それぞれ有効率を求めた。その結果、本調査における最終寛解度の有効率は 38.5%（426/1,107 例）、最良寛解度の有効率は 45.8%（507/1,107 例）であった。

5.2 使用成績調査 2

有効性は、使用成績調査（全例調査）と同様に評価した。その結果、本調査における最終寛解度の有効率は 41.3%（31/75 例）、最良寛解度の有効率は 48.0%（36/75 例）であった。

使用成績調査（全例調査）及び使用成績調査 2（2 つの調査を合わせて、以下、「使用成績調査」）の有効性について、参考までに国内第Ⅱ相試験（短期試験、本剤単独治療）の有効性と比較した。なお、使用成績調査には抗悪性腫瘍剤を併用している症例が含まれているため、抗悪性腫瘍剤非併用の 626 例を対象とした。また、国内第Ⅱ相試験（短期試験）の寛解度は、使用成績調査と同条件で再解析した結果を用いた。その結果、使用成績調査及び国内第Ⅱ相試験（短期試験）の最終寛解度の有効率は、それぞれ 30.5%（191/626 例）及び 30.6%（11/36 例）、最良寛解度の有効率は、それぞれ 36.6%（229/626 例）及び 38.9%（14/36 例）であり、両者の成績は同程度であった。

5.3 特定使用成績調査（長期投与に関する調査）

有効性は、最良寛解度を使用成績調査（全例調査）と同様に評価した。その結果、本調査における最良寛解度の有効率は 75.1%（337/449 例）であった。

5.4 特定使用成績調査（製剤切り換え時の調査）

有効性は、最終寛解度を使用成績調査（全例調査）と同様に評価した。本調査は同一成分の製剤から本剤（サレドカプセル 25 を除く）に切り換えた症例を対象としている調査であり、「NC」は切り換え前の製剤の有効性が維持されているものとして有効例とした（ただし、切り換え前の製剤の投与期間が 1 カ月以下の症例については、切り換え前の製剤の有効性が確認されていない可能性があるため、「NC」は無効例とした）。その結果、本調査における最終寛解度の有効率は 91.3%

(388/425 例) であった。

5.5 製造販売後臨床試験（継続試験）

有効性の評価は、国内第Ⅱ相試験（短期試験）で使用した寛解度を用いて評価し、「CR」、「PR」、「MR」の症例を有効例として有効率を算出した。本試験で用いた寛解度の基準を表 18 に示す。本試験移行例 20 例における有効率は 45.0% (9/20 例)、本試験投与完遂例における有効率は 66.7% (6/9 例) であった。

表 18 寛解度の基準

CR：血清中 M 蛋白あるいは尿中 BJ 蛋白を含む M 蛋白の消失をみとめる。
PR：血清中 M 蛋白あるいは尿中 BJ 蛋白の減少（治療前値の 50%以上）をみとめる。
MR：血清中 M 蛋白あるいは尿中 BJ 蛋白の減少（治療前値の 25%以上）をみとめる。
NC：M 蛋白の減少又は増加が治療前値の 25%未満、なおかつ骨髄腫に直接関連する新たな症状（骨病変、形質細胞腫、腎障害、貧血、高カルシウム血症、白血化）の出現はない。
PD：M 蛋白の 25%以上の上昇を認める。あるいは M 蛋白の減少又は増加が治療前値の 25%未満であるが、骨髄腫に直接関連する新たな症状（骨病変、形質細胞腫、腎障害、貧血、高カルシウム血症、白血化）の出現をみとめる。
判定不能

6. 承認条件

承認条件について、申請者は以下のように説明した。

承認条件（1）に関して、厳格な管理の下で本剤の適正な使用を推進し、本剤の胎児への曝露を防止することを目的とする「サリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）」は、より実効性のある手順に改訂され、現行の手順は第 6 版である。本手順の改訂については、厚生労働省の了承を得てから改訂しており、再審査期間中、多発性骨髄腫患者 11,038 例に投与されているが、国内で胎児への本剤の曝露は認められていないことから、本手順は適正に遵守されていると考える。また、承認条件（2）に関して、本剤の使用に際しては、本手順に医療機関及び処方医師の登録条件、患者への説明（教育）内容が示されており、再審査期間中、厳格かつ適正な措置を講じたことにより、国内で胎児への本剤の曝露は防止できていると考える。なお、承認条件（1）及び（2）については、再審査後も継続して遵守する必要があると考える。

承認条件（3）に関して、再審査期間中に使用成績調査（4 調査、うち 2 調査は全例調査）及び製造販売後臨床試験（4 試験）を実施し、これらの調査等から得られた情報については、必要に応じて添付文書への追記や、自社ホームページ、学会発表、論文等において公表してきた。また、本剤の time to event データを得るための臨床試験の実施については、医学・生物統計学の専門家に継続的に意見を聴取したが、使用成績調査（全例調査）、特定使用成績調査（長期投与に関する調査）及び製造販売後臨床試験（国内第Ⅱ相試験（短期試験）の継続試験）において、一定のデータが得られており、海外で承認されている製剤で得られている time to event データとの比較が可能と考えられたことから、追加の臨床試験の実施の必要はないと判断した。

7. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置

は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した措置報告は 21 件、研究報告は 16 件であった。それらの概要を表 19 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 19 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 医療従事者向けの安全性情報に関する措置報告 (7 件) : ドイツ連邦医薬品医療機器庁が、催奇形性及び避妊回避プログラム、末梢神経障害等の安全注意事項と使用条件に関する注意について、医療従事者向けにレターを発出したとの情報等 ② 欧州製品概要改訂に関する措置報告 (7 件) : 腫瘍崩壊症候群、消化管穿孔、発熱性好中球減少症に関する注意喚起が追記されたとの情報等 ③ 米国添付文書改訂に関する措置報告 (2 件) : 動脈及び静脈血栓塞栓症に関する注意喚起が追記されたとの情報等 ④ オーストラリア及びニュージーランドの添付文書改訂に関する措置報告 (3 件) : 血栓塞栓症のリスクを増加させる可能性のある併用療法、並びに 75 歳を超える患者に対する開始用量の減量について追記されたとの情報等 ⑤ カナダの添付文書改訂に関する措置報告 (2 件) : B 型肝炎ウイルス (HBV) 及び C 型肝炎ウイルス (HCV) 再活性化等のウイルス感染に関する注意喚起が追記されたとの情報等
研究報告	① 第 2 原発性悪性疾患に関する研究報告 (9 件) ② 胎芽病に関する研究報告 (3 件) ③ 憩室穿孔に関する研究報告 (平成 28 年 6 月) ④ 突然死に関する研究報告 (平成 26 年 8 月) ⑤ 非血栓塞栓性肺高血圧症に関する研究報告 (平成 21 年 2 月) ⑥ 心肺停止に関する研究報告 (平成 25 年 3 月)
備考	

8. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

申請者が提案した添付文書記載事項の改訂案（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項の「(2) 再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して本剤を 16 週間を超えて投与した場合の有効性・安全性についてのデータは限られている。16 週間を超えて本剤の投与を継続する場合には、投与を継続することのリスク・ベネフィットを考慮して、慎重に判断すること。」の削除）については、特定使用成績調査（長期投与に関する調査）の成績等を踏まえ、了承可能と判断した。

また、承認条件 (1) 及び (2) については、「サリドマイド製剤安全管理手順」を適正に遵守し、本手順に示されている医療機関及び処方医師の登録条件、患者への説明（教育）内容に関しても厳格かつ適正な措置を講じていること及び本手順の変更は厚生労働省の了解を得ていることを確認した。承認条件 (3) については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討や申請者の説明を踏まえ、承認条件は満たされたものと判断した。ただし、承認条件 (1) 及び (2) については、本剤の安全性の確保、適正使用の推進に鑑み、再審査終了後も継続する必要があると考える。

以上