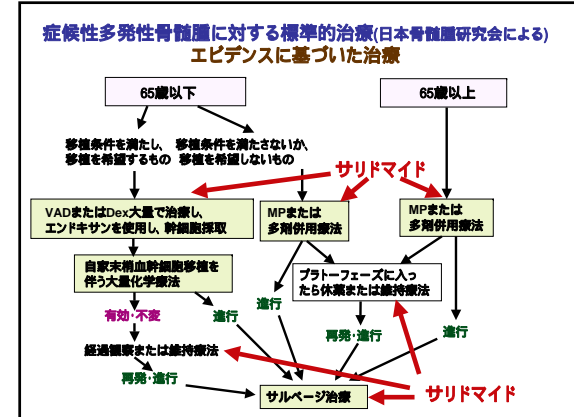


## SMUDシステムの有効な活用のために

### 血液専門医の立場から

臨床血液学会  
慶應義塾大学医学部血液内科  
服部 豊

1. サリドマイドを用いた多発性骨髄腫治療の最新情報  
2005米国血液学会を中心に我が国での使用成績
2. 多発性骨髄腫に対するサリドマイド投与のガイドライン  
作成までに経緯現状と問題点
3. SMUDに期待するもの



### 新規薬剤(サリドマイド、サリドマイド誘導体、ボルテゾミド)の導入による予後改善への期待 2005米国血液学会報告を中心に

- (1) 難治・再発例への投与  
有効性に関する多数の報告がある。ステロイドや化学療法と組み合わせることによって相乗効果が期待される。
- (2) 初期治療への導入  
近年、寛解導入率が向上するという複数の報告がある。これまでの標準的治療法との比較試験を要する。
- (3) 自家移植後の維持・強化療法  
近年、再発までの期間を延長するという複数の報告がある。全生存期間延長効果は未確認。

### 難治性骨髄腫に対するサリドマイド単独療法の治療成績

	投与量 (mg/day)	症例数	部分寛解	予後
アーカンソーがんセンター(米)	200-800	169	30%	4年全生存25%
フランス	200-800	120	17%	-
ハイデルベルグ大	100-400	83	-	1年無再発生存45% 1年全生存36%
オーストラリア	≤800	75	28%	無再発生存中央値5.5ヶ月 全生存中央値14.6ヶ月
慶應大	100-400	56	27%	2年無再発生存10% 2年全生存44%
日本骨髄腫研究会アンケート (平均維持量)	163	34	29%	無再発生存中央値9.8M 全生存中央値24.1M
MDアンダーソンがんセンター(米)	200-800	46	25%	-
セガスサイナイ(米)	50-400	36	25%	2年無再発生存22%

### サリドマイドの初期治療への導入

標準的治療との比較試験を通じて、

- 反応率、生存期間はどちらが優れているか？
- 副作用、特に血栓症、神経障害、血液学的毒性の頻度が高まることはないのか？
- 将来移植治療を予定している症例に対して、移植への悪影響はないのか？

#### 自家移植適応群

サリドマイド+Dex vs Dex/VAD

#### 高齢者

サリドマイド+MP vs MP

### サリドマイドを用いた初期治療(若年者)

反応率	重篤な有害事象ほか
<b>米国(ECOG)からの報告</b> (計198名の患者)	
サリドマイド+ デキサメタゾン	58% 深部静脈血栓症18%, 末梢神経障害7%
デキサメタゾン	42% 深部静脈血栓症 3%, 末梢神経障害4%
<b>イタリアからの報告</b> (計200名の患者)	
サリドマイド+ デキサメタゾン	76% 深部静脈血栓症はThal+Dex群18% サリドマイド使用群においても
デキサメタゾン	52% 造血幹細胞採取量は良好であった,

サリドマイド使用群は、**反応率において優れるが、深部静脈血栓症や末梢神経障害**といった非血液学的毒性は増加する。

### サリドマイドを用いた初期治療(高齢者)

フランスからの報告 315名の患者が参加					
	全生存期間中間値				
MP療法+サリドマイド	55ヶ月以上				
MP療法	30.3ヶ月				
<b>イタリアからの報告 255名の患者が参加</b>					
	重症(グレード3以上)				
	反応率	2年生存	血栓症	末梢N障害	感染
MP療法+サリドマイド	76%	82%	12%	10%	10%
MP療法	48%	65%	2%	1%	1%
<b>オーストリア他多施設研究 350名の患者が参加</b>					
	重症(グレード3以上)				
	反応率	血栓症	末梢N障害	白血球減少	
サリドマイド+デキサメタゾン	67%	8%	25%	13%	
MP療法	43%	3%	8%	2%	

### 自家造血幹細胞移植後の維持療法としてのサリドマイドの使用 フランスからの報告

症例:65才以下で絶対予後不良でない症例に対し、自家末梢血幹細胞移植を行った後、予後改善目的でサリドマイドを投与。また、腎病変予防にパミドロン酸を使用。

結果	パミドロン酸 +サリドマイド	パミドロン酸	無治療
患者数	201	195	197
4年無再発生存	50%	37%	39%
4年全生存	86%	76%	86%
骨折など	24%	26%	65%

考察: サリドマイドの使用により無再発生存期間延長が期待される。全生存期間への効果は今のところ認められていない。パミドロン酸の使用は、腎イベントを減らす効果がある。

### 米国アーカンソーがんセンターの成績 自家移植前後にサリドマイドを使用

	完全寛解率	5年無再発	5年全生存	再発後生存
Thal + (n=323)	59%	54%	67%	1.1年
Thal - (n=345)	41%	42%	62%	2.7年
	p<0.001	p=0.017	NS	p=0.002

結論:Thalidomideの使用は、完全寛解導入率を高め、無再発生存期間を延長する。しかし、全生存期間延長効果は認められない。Thal投与後再発は予後が悪い。

### 多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適応 欧米からの報告をもとに

- (1)化学療法抵抗性あるいは再発性症例には絶対的適応あり。
- (2)初期治療や維持療法として用いることによって、反応率や無再発生存期間延長効果が報告されている。

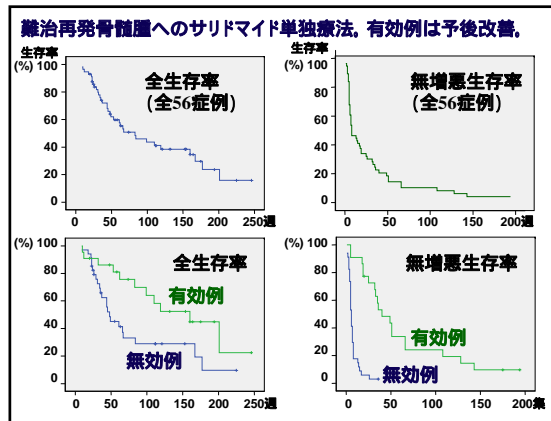
我が国におけるサリドマイドを用いた骨髄腫の治療の現状

### 我が国での難治再発性骨髄腫に対するサリドマイド単独療法 の成績

2003年日本血液学会、日本臨床血液学会抄録より

発表施設	一日投与量 (mg)	症例数	有効率	部分寛解率	grade3以上の有害事象
自治医大	100-200	26	38%	12%	-
慶應義塾大	100-400	37	43%	31%	好中球減少、末梢神経障害、 胸高血圧症、間質性肺炎
日本医大	100-400	11	36%	-	悪気、肝機能障害
自治医大 大宮医療セ	100	15	60%	33%	-
虎の門病院	100-300	24	58%	-	網膜、好中球減少、皮膚 末梢神経障害、めまい
福岡大	≥200	12	80%	-	水分貯留
東京女子医大	100-300	20	50%	25%	悪気、好中球減少 便秘、皮膚
聖隷浜松病院	50-200	24	-	33%	末梢神経障害

有効率 >25%M蛋白減少; 部分寛解 >50%M蛋白減少



### サリドマイド投与中の有害事象(頻度の高いもの)

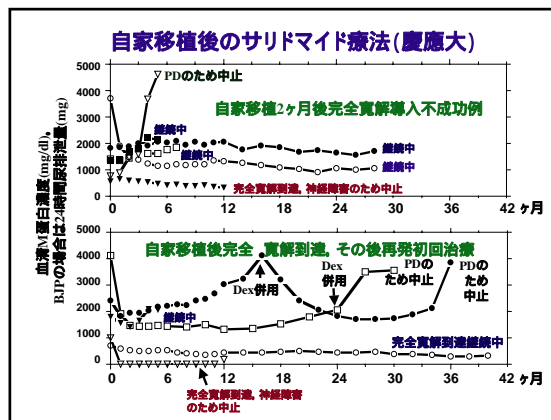
有害事象	Thalidomide一日量 <sup>1</sup>				有害事象	血漿中濃度 <sup>2</sup>		
	200mg (n=83)	400mg (n=72)	600mg (n=57)	800mg (n=46)		All cases (n=38)	2.0 μg/ml (n=13)	> 2.0 μg/ml (n=25)
便秘	35%	44%	44%	59%	悪気	82%	85%	80%
倦怠	29%	31%	39%	48%	末梢神経障害	63 (5)%	54%	68 (8)%
悪気	34%	43%	40%	43%	悪毒			
しびれ	12%	14%	19%	28%	便秘	58%	38%	68%
めまい	17%	25%	23%	28%	皮膚疹	47%	54%	44%
皮膚疹	16%	18%	21%	26%	口渇	47%	15%	64%
抑うつ	16%	24%	23%	22%	頭痛	24%	15%	28%
共嚥障害	16%	17%	14%	22%	好中球減少	21 (21)%	31 (31)%	16 (16)%
振戦	10%	13%	19%	22%	手指振戦	18%	31%	12%
浮腫	6%	10%	12%	22%	発熱	18%	31%	12%
悪気	12%	15%	23%	11%	感染	13 (8)%	15 (8)%	12 (8)%
頭痛	12%	10%	14%	11%				

<sup>1</sup> Singhal et al. NEJM 341:1565, 1999より改題引用。 <sup>2</sup> Hattori et al. Blood 102 689a, 2003より引用。

### 自家造血幹細胞移植後再発および完全寛解導入不成功例へのサリドマイドの投与

(慶應義塾大学)

- 自家移植2ヶ月後、完全寛解に到達しない症例への投与、200mg/日を標準量とし、無効例には400mg/日まで増量あるいはDex併用。(2003.7開始)
- 自家移植によって一旦完全寛解に到達するも再発した症例への再発後初回投与、400mg/日を標準量、無効例にはDex併用。(1998.11開始)



### 我が国におけるサリドマイド治療の現状(まとめ)

- 我が国でのサリドマイドの投与量は、欧米よりも少ない(200mg/日以下が多い)にもかかわらず、難治・再発例に対する有効性は、欧米のデータと遜色ない。
- 副作用について、欧米で問題視された深部静脈血栓症は我が国ではまれである。一方、サリドマイドによる造血管障害は欧米の報告では重要視されていなかったが、我が国では頻発している。呼吸器合併症にも注意が必要である。
- 日本人患者には200mg/day以下が至適投与量と推測される。
- 移植が無効であったり移植後再発を来した日本人患者にサリドマイドを投与することによって、2-3年以上病勢をコントロールできることがある。

## 多発性骨髄腫に対する サリドマイドの適正使用ガイドライン

(平成15・16年度厚生労働省関係学会医薬品等適正使用推進事業)

日本臨床血液学会 医薬品等適正使用評価委員会

- <委員長> 池田康夫  
 <委員> 上田龍三、岡本真一郎、尾崎修治、押味和夫、  
 島崎千尋、中西弘和、畑 裕之、服部 豊、三輪哲義、  
 村上博和  
 <協力者> 大場 隆

<http://www.rinketsu.jp>

## ガイドライン作成の経緯

サリドマイドは、催奇形性のため医薬品としての製造承認が消失した。

しかし、我が国でも1998年頃より多発性骨髄腫の治療薬として、医師個人輸入の形で使用されるようになった。

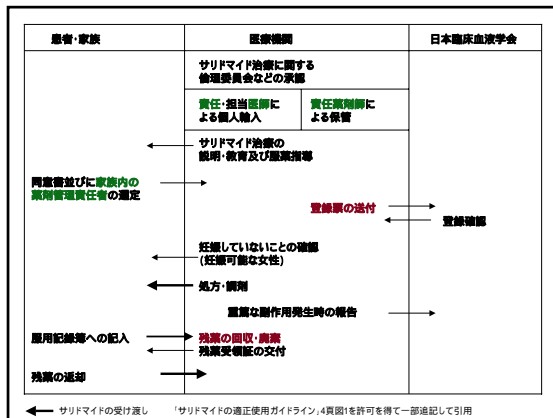
2003年には53万錠が輸入されているにもかかわらず、各医療施設における同薬の使用と管理については必ずしも適正に行われているとは言えない。(平成14年度厚生労働科学特別研究事業「未承認薬の個人輸入による使用実態及び適正使用のあり方に関する調査研究」報告書より)

## ガイドラインのめざすもの

日本臨床血液学会では、日本血液学会と協力して、

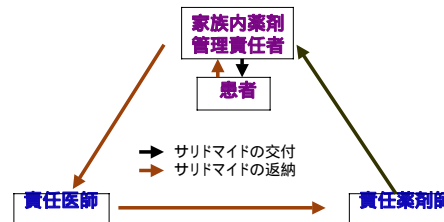
- 1) サリドマイドによる薬害を二度と繰り返さないようサリドマイドの使用と管理について厳重に監視するとともに、
- 2) 同薬を必要とする患者に対し適正に使用されること

をめざしガイドラインを制定した。  
 (ガイドラインより抜粋)



## サリドマイドの管理体制

「サリドマイド治療は、日本血液学会が認定する日本血液学会研修施設において、日本血液学会認定血液専門医の指導の下に実施する。」責任医師は、医療機関と患者に関する情報を日本臨床血液学会に登録」



## 臨床血液学会への登録の状況と問題点

2006. 2.24現在362名の臨血事務局への登録

多発性骨髄腫	344名
骨髄腫関連疾患(形質細胞性白血病、形質細胞腫、アミロイドーシス、POEM症候群)	5名
悪性リンパ腫	7名
その他(骨髄線維症、骨髄異形性症候群)	6名

しかし我が国では、上記以外に非血液疾患に対しても、医師個人輸入としてサリドマイドが使用されている。

真に徹底したサリドマイド安全使用の体制確立のためには、まずすべての疾患を対象にすべての症例の登録を義務付ける必要がある。

### ガイドラインにおける未解決点

#### 連携のあり方。

個々の施設ごとに安全管理体制を明確にして、倫理委員会に諮る。

#### 登録の徹底。

主治医の自主性による。法的規制は困難。学会、厚生労働省からの登録の呼び掛け、輸入業者にも登録情報提供を依頼する必要。非血液疾患への投与はどのように管理するか？

### 臨床血液学会はSMUDをどのように利用するか SMUDが臨床血液学会にもたらすメリット

血液疾患の登録は、自動的に臨床血液学会に送付される。血液疾患については、非学会員からの登録も受けつける。従来どおり臨床血液学会にファックスにより登録する必要はなくなる。これにより、

1. 安全使用のために必要な情報を迅速かつ正確に登録できる。(個人情報の保護には十分な管理が必要)
2. 我が国における血液疾患に対するサリドマイドの使用状況が把握できる。
3. 従来通り、血液疾患に対するサリドマイド使用に関して生じた質問事項に、学会が可能な範囲で対応する。
4. サリドマイドに関する重要あるいは緊急情報を登録医師にフィードバックして通知できる。

### 血液専門医の考え方。SMUDに期待すること。

SMUDに登録することによって適正使用であることを確認し、**適応のある骨髄腫患者には積極的に使用してあげて頂きたい。**

エビデンスが確立していない疾患に対して、過去に被害をおこしたサリドマイドを使用してはいけない。しかし、他に治療法の無い骨髄腫以外の重篤な疾患(骨髄線維症、骨髄異形成症候群、慢性移植片対宿主病)に対しサリドマイドを使用する場合は、**倫理委員会の承認を得て患者への十分なインフォームドコンセントを取得した上でSMUDに登録し、臨床試験として投与が行われるべきである。**

### 結論

**SMUDへの登録なくしてサリドマイドの安全かつ有効使用はあり得ない。**