

審議結果報告書

平成 24 年 4 月 27 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] サレドカプセル50、同カプセル100

[一 般 名] サリドマイド

[申 請 者] 藤本製薬株式会社

[申請年月日] 平成23年7月29日

[審 議 結 果]

平成 24 年 4 月 19 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

4. らい性結節性紅斑

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。

審査報告書

平成 24 年 4 月 3 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	サレドカプセル 50、同カプセル 100
[一 般 名]	サリドマイド
[申 請 者 名]	藤本製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 7 月 29 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にサリドマイドを 50 mg 又は 100 mg 含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (薬食審査発 1214 第 1 号、平成 23 年 12 月 14 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 24 年 4 月 3 日

[販 売 名] サレドカプセル 50、同カプセル 100
[一 般 名] サリドマイド
[申 請 者 名] 藤本製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 7 月 29 日
[審査結果]

提出された資料（公表文献等）から、本剤のらい性結節性紅斑に対する有効性は期待でき、本剤の投与によるベネフィットは、催奇形性についての対応がサリドマイド製剤安全管理手順（Thalidomide Education and Risk Management System、TERMS）により適切になされることを前提に、リスクを上回ると判断できると考える。なお、申請製剤を国内外らい性結節性紅斑患者に使用した例はなく、本有効成分を含有する海外市販製剤を国内のらい性結節性紅斑患者に投与した使用経験も非常に限られていることから、効能追加後には申請製剤を投与したらい性結節性紅斑患者全例を対象とする調査を実施し、らい性結節性紅斑に対する本剤の安全性及び有効性について更に検討する必要があると考える。また、長期にわたる使用が想定されることから、製造販売後調査において、長期投与時の安全性及び有効性についても検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

（下線部追加）

[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 100 mg 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 400 mg 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 50～100 mg 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 400 mg 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。

（下線部追加）

[承認条件] 1. 本剤の製造販売・管理・使用等に当たっては、「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。

3. 再発又は難治性の多発性骨髄腫

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。

4. らい性結節性紅斑

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。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 24 年 2 月 24 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	サレドカプセル 50、同カプセル 100
[一 般 名]	サリドマイド
[申 請 者 名]	藤本製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 7 月 29 日
[剤型・含量]	1 カプセル中にサリドマイドを 50 mg 又は 100 mg 含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	<u>・再発又は難治性の多発性骨髄腫</u> <u>・らい性結節性紅斑</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	<u>・再発又は難治性の多発性骨髄腫</u> 通常、成人にはサリドマイドとして 1 日 1 回 100 mg 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 400 mg を超えないこと。 <u>・らい性結節性紅斑</u> <u>通常、成人にはサリドマイドとして 1 日 1 回 50～100 mg 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 400 mg を超えないこと。</u>
------------	--

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

申請薬剤の有効成分であるサリドマイド（以下、「本薬」）は、1953 年にスイス Ciba 社（現 Novartis Pharma AG）において創製されたグルタミン酸誘導体である。本薬は、1957 年に、旧西ドイツの Chemie Grünenthal 社（現 Grünenthal GmbH）より、睡眠誘導剤、精神安定剤として販売が開始され、本邦においても、1958 年に、大日本製薬株式会社（現 大日本住友製薬株式会社）より、不眠症等の治療薬として販売が開始されたが、臨床使用において、本薬の催奇形性（サリドマイド胎芽病）が国内外で報告され、国内では 1962 年に出荷停止、回収が開始され、その後本薬の薬事法上の承認は整理された。

ハンセン病は、抗酸菌の一種であるらい菌（*Mycobacteria leprae*）によって引き起こされる皮疹と末梢神経炎を中心とする慢性疾患であり、慢性で緩徐に進行するハンセン病の経過において例外的に発現する極めて急激な炎症性変化がらい反応である。らい反応は、宿主のらい菌に対する免疫応答の違いで、細胞性免疫を主体とする 1 型らい反応（同義語として「境界反応」と、免疫複合体形成による 2 型らい反応（同義語としてらい性結節性紅斑<erythema nodosum leprosum、ENL>）に分けら

れる。本薬の適用対象と想定されている ENL は、らい菌に対する細胞性免疫が十分に作動しないため菌が増殖を続け、抗菌薬治療あるいは菌自体の寿命により破壊された菌体から放出された抗原と、抗体及び補体による免疫複合体が組織や血管壁に沈着することで起きると考えられている。

ENL の主要症状として、発赤を伴う硬結、結節等の皮膚症状があり、通常の結節性紅斑が下肢に好発するのに対し、ENL では顔面、上肢、躯幹等にも発生する。その他、末梢神経炎、虹彩毛様体炎、高熱、全身倦怠、関節痛等の症状が発現する。軽症 ENL 患者においては皮膚病変のみで、疼痛や潰瘍の形成はないが、重症 ENL 患者においては皮膚病変の潰瘍化や、神経症状、眼症状及び全身症状の合併がみられ、これらに対する治療の遅れは、視力低下、運動麻痺、容貌変化等の不可逆的な障害を引き起こし、患者の QOL を著しく損なう。

厚生労働省による平成 20 年患者調査（傷病分類編）において、平成 8～20 年の 3 年ごとに推計されたハンセン病総患者数は 1800～3000 人の範囲にある。また、日本ハンセン病学会による国内使用実態調査において、平成 5～21 年の国内新規ハンセン病患者は 2～24 人/年（調査期間 17 年間の合計 215 例、以下同様）とされ、このうち、ENL を発症した患者は 0～2 人/年（合計 19 例）とされている（石井則久、*Jpn J Lepr.* 79: 275-279, 2010）。

ENL の治療として、軽症 ENL 患者では非ステロイド系消炎鎮痛薬（NSAID）や鎮静薬の投与、重症 ENL 患者ではステロイドや抗菌剤であるクロファジミンの投与が行われている。

海外において、本申請製剤の開発は行われていないが、2011 年 4 月現在、本品目とは異なるサリドマイド製剤が、米国、オーストラリア、ニュージーランド、トルコ、イスラエル、メキシコ、ブラジル、タイ、韓国及びインドにおいて、ENL の適応で承認されている。なお、本薬の使用に当たっては、米国では S.T.E.P.S.（System for Thalidomide Education and Prescribing Safety）、また、オーストラリア、ニュージーランド、トルコ及びイスラエルでは S.T.E.P.S. を基に作成された PRMP（Pharmion Risk Management Program）での管理が義務付けられている。

本邦において、本申請製剤は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の効能・効果で S.T.E.P.S. を基に作成されたサリドマイド製剤安全管理手順（Thalidomide Education and Risk Management System, TERMS）の下、処方医師、責任薬剤師、患者及び特約店責任薬剤師を登録し、中央一元管理を行うこと、また薬剤管理及び妊娠回避の徹底等を遵守すること等を条件に、2008 年 10 月（サレドカプセル 100）及び 2009 年 6 月（サレドカプセル 50）に承認されている。本邦での ENL に対する本薬の使用は、「サリドマイドの取扱いに関するガイドライン（平成 17 年 2 月 25 日付、国立ハンセン病療養所所長連盟）」に基づき、国立ハンセン病療養所内に限り個人輸入による使用が可能とされていたが、ハンセン病の治療が 1996 年から一般診療に組み込まれ、療養所外での診療が基本とされたこと等に伴い、ENL に対する本薬の承認が強く望まれていた。

このような背景の下に、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し、日本ハンセン病学会より申請製剤の ENL の効能追加に係る要望書が提出され、同会議において申請製剤は「医療上の必要性が高い」と評価され、2010 年 5 月に、厚生労働省から申請者に対し開発要請がなされた（平成 22 年 5 月 21 日付 医政研発 0521 第 1 号、薬食審査発 0521 第 1 号、厚生労働省医政局研究開発振興課長及び医薬食品局審査管理課長連名通知）。本邦における ENL 患者は非常に少ないことから国内臨床試験は実施されず、国内外の治療ガイドライン、教科書及び公表文献並びに国内における使用実態報告等に基づき、今般、ENL の効能追加に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、申請製剤は 2011 年 12 月に「らい性結節性紅斑」を対象として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(23 薬) 第 260 号、平成 23 年 12 月 14 日付 薬食審査発 1214 第 1 号、厚生労働省

医薬食品局審査管理課長通知)。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今般の申請に係る新たな非臨床薬理試験は実施されておらず、効力を裏付ける試験に関する以下の公表文献(4.2.1.1-1~4.2.1.1-4)が参考資料として提出された。

なお、参考資料として提出された公表文献は、MEDLINE、EMBASE 及び医学中央雑誌より「thalidomide」をキーワードとして2011年7月4日時点で検索された17101報から、「ENL」、「lepr*」、「hansen」、「ハンセン」、「らい」をキーワードとして抽出された829報のうち、申請者が、非臨床薬理試験に該当する研究報告40報を選択し、さらに、①学会要旨等で値が不記載又は方法が不明瞭である報告、②スクリーニングあるいは構造活性相関に関する報告、③統計処理に不備がある、あるいは用量反応性が見られない報告、④実験モデルがENLの臨床症状を反映していない報告を除外し、評価項目が同じ場合、ヒト細胞を用いた研究報告及び用量反応性を評価した研究報告を優先して、最終的に4報が参考資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 炎症性サイトカイン産生抑制作用

①TNF- α 及び IL-12 産生抑制作用 (4.2.1.1-1)

ヒト末梢血単核細胞(PBMC)を用いて、黄色ブドウ球菌Cowan I株(SAC)(0.0075% w/v)刺激により誘発されるTNF- α 及びIL-12産生に対する本薬の作用が検討された。本薬は3.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度において、SAC刺激により誘発されるTNF- α 産生を有意に抑制した。また、本薬は0.04~3.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度において、SAC刺激により誘発されるIL-12 p40及びp70産生を濃度依存的に抑制した(Moller DR et al, *J Immunol*, 159: 5157-5161, 1997)。

②IL-1 β 産生抑制作用 (4.2.1.1-2)

ヒトPBMCを用いて、ヒトIgGによるFc受容体刺激あるいはらい菌由来lipopeptideによるTLR2刺激により誘発されるIL-1 β 産生に対する本薬の作用が検討された。本薬は50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度において、Fc受容体刺激により誘発されるIL-1 β 産生を20~40%抑制した。また同様に、TLR2刺激により誘発されるIL-1 β 産生を50~80%抑制した(Lee DJ et al, *J Infect Dis*, 201: 558-569, 2010)。

2) 接着因子発現抑制及び好中球接着抑制作用

①細胞接着分子(E-selectin)発現及び好中球接着抑制作用 (4.2.1.1-2)

ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を用いて、IL-1 β (1 ng/mL)及びIFN- γ (10 ng/mL)刺激により誘発されるE-selectin発現並びにHUVECへの好中球接着に対する本薬の作用が検討された。本薬は50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度において、IL-1 β 及びIFN- γ 刺激により誘発されるE-selectin発現を35~47%抑制した。また同様に、IL-1 β 及びIFN- γ 刺激により誘発されるHUVECへの好中球接着を23~25%抑制した(Lee DJ et al, *J Infect Dis*, 201: 558-569, 2010)。

3) 免疫調節作用

①IL-2 産生亢進作用 (4.2.1.1-3)

ヒト T 細胞を用いて、抗 CD3 抗体 (10 µg/mL) 刺激により誘発される IL-2 産生に対する本薬の作用が検討された。CD8 陽性細胞及び T 細胞において、本薬 (0.1~10 µg/mL) は抗 CD3 抗体刺激により誘発される IL-2 産生を濃度依存的に亢進させた。CD4 陽性細胞においても本薬による IL-2 産生亢進が認められたが、その作用は CD8 陽性細胞及び T 細胞における作用と比較して軽度であった (Haslett PAJ et al, *J Exp Med*, 187: 1885-1892, 1998)。

4) 抗体産生抑制作用

①IgM 及び IgG 産生抑制作用 (4.2.1.1-4)

ヒト PBMC を用いて、ポークウィードマイトジェン (PWM) (0.5、5、10 µg/mL) 刺激により誘発される IgM 並びに IgG 産生に対する本薬の作用が検討された。本薬は 4 µg/mL の濃度において、PWM (5、10 µg/mL) 刺激により誘発される IgM 産生、並びに PWM (0.5~10 µg/mL) 刺激により誘発される IgG 産生を有意に抑制した (Shannon EJ and Sandoval F, *Int Immunopharmacol*, 10: 487-492, 2010)。

申請者は、以上の文献データに基づき、本薬は①TNF-α 産生抑制、②FcR/TLR→IL-1β→E-selectin 経路の阻害による好中球の動員抑制、③細胞性免疫調節、④抗体産生抑制等の機序を介して総合的に作用することで ENL に対して効力を発揮していると考えられることを説明している。

<審査の概略>

機構は、ENL に対する本薬の作用機序について、最新の知見等を踏まえて、上記以外の作用機序が関与する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、本薬の作用についてはサイトカイン産生制御、免疫調節作用、細胞接着因子の発現抑制、血管新生抑制等が報告されているものの、ENL における本薬の作用機序は十分に解明されていないとした上で、最新の公表文献 (申請者の選定以外の公表文献) でも、本薬の抗 ENL 作用として TNF-α 産生抑制で説明しているものが多いが、申請者の挙げた作用機序以外には、①慢性リンパ性白血病及び多発性骨髄腫患者に本薬を投与した際の所見に基づき、制御性 T 細胞の抑制が関与する可能性 (Ladizinski B et al, *J Drugs Dermatol*, 9: 814-826, 2010)、②ENL 患者に本薬を投与した際の病巣部の所見に基づき、抗サイトカイン作用に伴う ICAM-1、MHC class I の発現低下が関与する可能性 (Gordon JN and Goggin PM, *Postgrad Med J*, 79: 127-132, 2003)、③HIV 陽性患者に本薬を投与した際の所見に基づき、好中球のアポトーシスが関与する可能性 (Scollard DM et al, *Clin Microbiol Rev*, 19: 338-381, 2006) 等が報告されていることを説明した。

機構は、本薬は様々な薬理作用が報告されているものの、ENL における本薬の作用機序は十分に解明されているとは言い難く、今後も更なる検討が必要であると考え。しかしながら、本薬の国内外の臨床使用実績を考慮すると、ENL に対する本薬の臨床使用は可能と考える。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今般の申請に係る新たな臨床薬物動態試験は実施されておらず、海外健康成人、ハンセン病患者に

海外市販製剤を投与したときの薬物動態に関する公表文献等（5.3.3-1～6）が提出された。

なお、ハンセン病患者の薬物動態成績として提出された公表文献 2 報は、PubMed、EMBASE 及び医学中央雑誌より「thalidomide」をキーワードとして 2011 年 7 月 4 日時点で検索された 17101 報から、「ENL」、「lepr*」、「hansen」、「ハンセン」、「らい」をキーワードとして抽出された 829 報のうち、薬物動態に関する記載がある文献を申請者が選択したものである。

(1) 外国人ハンセン病患者における薬物動態 (5.3.3-2)

外国人ハンセン病患者を対象に、本薬 400 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 1 のとおりであり、血漿中において未変化体が主要な成分であった。また、外国人健康成人を対象に、本薬 400 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 1 のとおりであり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値はいずれもハンセン病患者で高値を示し、個体間のばらつきもハンセン病患者で大きかった (Celgene 社製カプセル剤 Thalomid 米国添付文書、Teo SK et al, *J Clin Pharmacol*, 41: 662-667, 2001)。

表 1 ハンセン病患者及び外国人健康成人に本薬 400 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

対象	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
ハンセン病患者	6	3.44 (52.6%)	46.4 (44.1%)	5.7 (27%)	6.86 (17%)
健康成人	14	2.82 (28%)	36.4 (26%)	4.3 (37%)	7.29 (36%)

平均値 (変動係数)。 C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC : 血漿中濃度曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期。

(2) ハンセン病多剤併用療法治療薬との相互作用の検討 (5.3.3-1)

ジアフェニルスルホン、クロファジミン及びリファンピシンによるハンセン病多剤併用療法治療中及び治療後の外国人ハンセン病患者 (各群 10 例) を対象に、Celgene 社製カプセル剤 100 mg/日を反復経口投与したときの本薬の血漿中トラフ濃度は表 2 のとおりであり、多剤併用療法治療中と治療後で明らかな差は認められなかった。このことから、ハンセン病多剤併用療法は ENL 患者における本薬の血漿中濃度に影響しないことが示唆された (Vieira JLand Valente Mdo S, *The Drug Monit*, 31: 602-603, 2009)。

表 2 外国人ハンセン病患者におけるの本薬の血漿中トラフ濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

採血日	例数	多剤併用療法治療中	多剤併用療法治療後
1 日後	10	0.83±0.24	0.43±0.21
3 日後	10	0.82±0.45	0.80±0.36
14 日後	10	1.03±1.06	0.79±0.32

平均値±標準偏差。

申請者は、本薬は、非酵素的な加水分解により主に消失され、P450 酵素の阻害や P-gp に影響せず、併用薬の P450 酵素阻害や酵素誘導の影響もほとんど受けないと考えられること、本薬のヒト尿中排泄は 1%未満であること、ヒト血漿蛋白結合率は (+)-(R)-サリドマイド及び(-)-(S)-サリドマイドでそれぞれ 55% 及び 66% であり高くはないこと (Eriksson T et al, *Chirality*, 10: 223-228, 1998) 等から、国内ハンセン病患者において想定される併用薬と本薬との薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられることを説明している。

<審査の概略>

機構は、外国人ハンセン病患者では健康成人と比較して血漿中本薬濃度が高い傾向が示されたこと、並びに日本人ハンセン病患者において申請製剤を投与した成績がないことから、日本人ハンセン病患者の薬物動態について、病態による影響及び民族差の影響についてそれぞれ説明を求めた。

申請者は、外国人ハンセン病患者で健康成人と比べ C_{max} と AUC の高値が認められたことについては、本薬の消失半減期には大きな差がないことから、吸収が変わった可能性があると考えた上で、ハンセン病患者のらい反応では、らい菌の死滅に伴う菌抗原に対する急激な炎症反応（サイトカイン増加、発熱等）が起こっており、炎症性熱症状により消化管における吸収性が変化する可能性はあるが、データに乏しく、ハンセン病患者の病態による本薬の薬物動態への影響は不明であることを説明した。また、民族差の影響については、国内試験において申請製剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ と体重との間に有意な負の相関が認められており、体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある（サレドカプセル 100 初回申請時の審査報告書参照）が、日本人多発性骨髄腫患者に申請製剤 100 mg を投与したときの薬物動態パラメータを外国人 HIV 患者に米国 Celgene 社製カプセル 100 mg を投与したときと比較したところ、体重で補正した薬物動態パラメータには国内外で大きな差はないこと、更に日本人多発性骨髄腫患者と日本人ハンセン病患者で年齢等の患者背景に大きな違いはないことから、ハンセン病患者についても薬物動態に民族差はないと考えられることを説明した。

機構は、以上の説明を了承するが、申請製剤の国内ハンセン病患者に対する投与経験はなく、外国人と比較して体重の低い日本人においては本薬の血漿中濃度が高くなる可能性が考えられること、また、申請製剤の初回申請時に確認されたとおり（サレドカプセル 100 初回申請時の審査報告書参照）、申請製剤は本邦の ENL 患者において輸入されて使用されているメキシコ Serral 社製錠剤と溶出性が異なることが示されていることから、現時点までの多発性骨髄腫を対象とする製造販売後調査において、切り替え前に使用していた海外市販製剤の違いによる安全性への影響は認められていないものの、海外の製剤から申請製剤に切り替えた場合には相対的に高暴露となる可能性もあることから、申請製剤の投与を開始する際は、患者の状態を慎重に観察するよう注意喚起する必要があると考える。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今般の申請に際し、新たな臨床試験は実施されておらず、本薬の ENL への適用に係る資料として、国内外のガイドライン、各種成書及び公表文献等が提出された。

（1）海外のガイドラインにおける記載

ガイドライン 2 編が参考資料として提出された。

ガイドラインにおける記載

No	学会名	標題	出典	年	資料番号
1	ILEP（世界救らい団体連合）	The management of erythema nodosum leprosum	ILEP Technical Bulletin Issue No. 9, revised April 2011	2011	5.4-15
2	WHO	WHO Expert Committee on Leprosy.	World Health Organ Tech Rep Ser 874: 1-43	1998	5.4-18

①世界救らい団体連合（ILEP）による ENL に関するガイドライン「The management of erythema nodosum leprosum」（Technical Bulletin Issue No. 9, revised April 2011, 2011）

本薬は ENL を制御する上で非常に有益であり、本薬 400 mg/日（200 mg 1 日 2 回投与又は 100 mg 1 日 4 回投与）の開始により通常 72 時間以内で ENL がコントロールされるとの記載がある。投与量は徐々に漸減するが、慢性 ENL 症例は長期的に 50～100 mg/日の維持量が必要とされている。本薬は、コルチコステロイドよりも副作用は少ないが、重篤な副作用に催奇形性があり、本薬を投与される妊

娠の可能性のある女性は、厳密な妊娠回避計画に従うべきであるとの記載がある。

②WHO「WHO Expert Committee on Leprosy」(World Health Organ Tech Rep Ser, 874: 1-43, 1998)

本薬はらい反応の管理において非常に効果的であり、重症 ENL の治療に対して効果的であるとの記載がある。本薬の催奇形性のため、妊娠可能な女性には投与すべきでなく、男性及び閉経後の女性に限定して推奨されること、又、厳格な管理体制のもとでのみ処方すべきとの記載がある。

(2) 国内のガイドラインにおける記載

ガイドライン 1 編が参考資料として提出された。

①ハンセン病治療指針 (第 2 版) (Jpn J Lepr, 75: 191-226, 2006)

本薬は ENL の治療に著効し、ステロイドの使いづらいつい症例や長期投与による合併症が問題になる症例において適用となるとの記載がある。国立ハンセン病療養所では、「サリドマイドの取扱いに関するガイドライン」に基づき、個人輸入した本薬を使用しており、本薬 100 mg/日 (1 日 1 回就寝時投与) から開始し、漸減して 0.5~1.0 mg/kg を 3~4 週間投与するとされている。虹彩毛様体炎に対しては、本薬単独での効果は少なく、ステロイドの併用が必要とされている。催奇形性があるので妊婦には禁忌であり、妊娠可能年齢の男女には確実に避妊させ、これらの点について予め文書で同意を得るとの記載がある。

(3) 海外の教科書における記載

教科書 6 編が参考資料として提出された。

海外の教科書における記載

No.	出典	ページ	資料番号
1	Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition. 2008 (McGraw-Hill)	1021-1027	5.4-8
2	The Merck Manuals Online Medical Library for Healthcare Professionals. 2009		5.4-9
3	Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Seventh edition.2010	544-548, 3165-3176	5.4-10
4	Cecil Medicine 23rd Edition. 2007	2310-2315	5.4-11
5	IAL TEXTBOOK OF LEPROSY. 2010	321-322, 386-399, 404	5.4-12
6	Leprosy. Second Edition. 1994	336-342	5.4-13

①Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition (Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, 1021-1027, 2008)

本薬は 1 型らい反応 (境界反応) やルチオ現象¹には無効であるが、2 回のグルコルチコイドによる治療が行われても、ENL が再発したり、維持したりするようであれば、本薬による治療を開始すべきであること、又、ENL の再発防止にも用いられるとの記載がある。本薬 100~300 mg (就寝時) より投与開始し、反応が制御可能になり、ENL の再発を防止するには、50~200 mg (就寝時) の低用量投与が有効であるとの記載がある。妊娠初期であれば、1 回のみでの投与でも胎児にアザラシ肢症等重度の奇形をきたす可能性があるため、米国においては妊娠可能な女性への投与は、十分なインフォームドコンセントをとる必要があり、投与前の妊娠検査、避妊の実行等の厳密なコントロールが必要となっているとの記載がある。

¹ 非結節形成型瀰漫性ハンセン病に生じる壊死性の皮膚反応。

②The merck manuals online medical library for healthcare professionals (2009)

本薬は ENL の再発例に用いられ、100～300 mg/日（1 日 1 回投与）を推奨する旨の記載がある。催奇形性があるため、妊娠の可能性のある女性に投与してはならず、有害作用として、軽度の便秘、軽度の白血球減少、鎮静があるとの記載がある。

③Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Seventh edition. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, 544-548, 3165-3176, 2010)

本薬は境界反応には用いられないが ENL に対する最適な治療であり、高用量ステロイドの長期投与で生じる合併症の回避に有用であること、本薬の開始用量は徴候と症状により決定され、多菌型患者における重度の ENL に対して 400 mg/日（1 日 4 回投与）から開始し、ENL 反応が制御されれば 1 週間で約 50～100 mg の幅で漸減し、維持量として 1 日 1 回就寝時に 50～100 mg を投与すること、また、軽度の ENL には 1 日 1 回就寝時に 50～100 mg を投与することで十分である旨の記載がある。出産の可能性のある女性には本薬を投与すべきでなく、処方医師と患者は S.T.E.P.S.への登録が必要であること、副作用には先天的な奇形、傾眠及び末梢性ニューロパチーがあり、末梢性ニューロパチーは用量依存的だが、50 mg/日以下では神経毒性はほとんどないとの記載がある。

④Cecil Medicine 23rd Edition (Goldman L and Ausiello D, 2310-2315, 2007)

本薬は重度の ENL に対する選択薬であり、症状に応じて最大 400 mg/日（1 日 4 回）を投与し、維持量は 1 日 1 回就寝時に 50～100 mg を投与するとの記載がある。また、軽度の ENL にも用いられ、1 日 1 回就寝時に 50～100 mg を投与するとの記載がある。催奇形性を回避するため、妊娠可能な女性への投与を避け、処方医師と患者は S.T.E.P.S.への登録が必要であるとの記載がある。

⑤IAL TEXTBOOK OF LEPROSY (Kar HK and Kumar B, 321-322, 386-399, 404, 2010)

本薬は ENL に著効し、重度の ENL、再発又は慢性 ENL に対して用いられ、重度の ENL に対して第 3 選択薬、再発及び慢性 ENL に対して第 2 選択薬との記載がある。また、本薬は 48～72 時間以内に ENL のすべての臨床徴候を抑制し、アスピリン、クロファジミン及びペントキシフィリンより早くより有効に作用すること、ルチオ現象については無効であること、また、ステロイドから本薬へ変更する場合は、最初から本薬を投与する場合よりも ENL 症状のコントロールが難しく、ステロイドから本薬の切り替えは早期に行うべきであるとの記載がある。重度の ENL には 3～7 日間、400 mg/日（1 日 1 回就寝時投与又は 100 mg1 日 4 回投与）を投与し、ENL 反応が抑制されれば 3～4 週間で漸減するとの記載がある。再発又は慢性 ENL には 3～7 日間、400 mg/日（200 mg1 日 2 回投与）を投与し、その後、300 mg/日（朝 100 mg、夕方 200 mg）を 4 週間投与した後、200 mg を 1 日 1 回夕方に 4 週間投与、続いて 100 mg を 1 日 1 回夕方に 4 週間投与し、その後 8～12 週間 100 mg を 1 日 1 回夕方に隔日投与とするとされ、その間に再発又は悪化した場合には、200 mg まで増量した後、100 mg 隔日投与又は 50 mg 連日投与を数ヵ月継続するとの記載がある。副作用として、催奇形性、ニューロパチー、血栓塞栓症、傾眠、便秘、悪心、浮動性めまい、末梢性浮腫、甲状腺機能低下症等があり、妊娠可能年齢にある女性は禁忌との記載がある。

⑥Leprosy Second Edition. (Hastings RC and Opromolla DVA, 336-342, 1994)

本薬は ENL を抑制する効果があり、本薬 300～400 mg/日（100 mg1 日 3 回又は 1 日 4 回投与）で開

始し、漸減してから可能であれば 3~4 週間のうちに休薬するが、再燃を起こしやすい場合には、維持量として 100 mg 隔日投与から 100 mg 1 日 2 回若しくはそれ以上投与することとされ、慢性病変の維持投与の場合、投与 6 ヶ月ごとに休薬を検討するとの記載がある。本薬を既存治療の代替治療として投与する場合には、本薬 400 mg/日（100 mg 1 日 4 回投与）で開始した後、可能であれば既存治療を中止し、本薬の漸減も考慮するとの記載がある。重篤な副作用に催奇形性があり、妊娠可能な女性への投与は避けるべきであり、副作用として、全症例で傾眠状態が認められ、数例で軽度の末梢性浮腫、血小板減少症及び好酸球増加が認められたとの記載がある。また、ENL 症例の長期使用において末梢性ニューロパチーが認められたとの記載がある。

(4) 国内の教科書における記載

教科書 9 編が参考資料として提出された。(主な記載内容を以下に示した。)

国内の教科書における記載

No.	出典	ページ	資料番号
1	総説現代ハンセン病医学 2007	204-225	5.4-6
2	らい反応について Jpn. J. Lepr, 71: 2002	3-29,	5.4-17
3	ハンセン病医学 基礎と臨床 2000	177-184	5.4-40
4	皮膚抗酸菌症テキスト 2008	61-98,	5.4-41
5	皮膚科学 第 8 版 2006	729-736	5.4-42
6	感染症学 改訂第 3 版 2005	258-261	5.4-43
7	ハンセン病アトラス 診断のための指針 2006	6-9, 58-70	5.4-44
8	標準皮膚科学 第 9 版 2010	477-485	5.4-45
9	皮膚感染症のすべて ー私の治療のコツー 2009	11, 174-177	5.4-47

①総説現代ハンセン病医学（大谷藤郎、牧野正直、長尾榮治ら、204-225, 2007）

本薬は 90% の ENL 患者で効果があり、本薬が効果を示すことが ENL の診断基準とされていること、また、投与したその日から ENL の自覚症状や発熱等の全身症状が劇的に消退するとの記載がある。本薬が入手できないか、あるいは投与できない時は、神経炎や虹彩毛様体炎等の症状に対しステロイド剤を用いるが、本薬の方が臨床効果は優れており、ステロイド剤の副作用から考えても可能であれば本薬を用いるとの記載がある。初期量は 50~100 mg とし、漸減するとされているが、本薬中止後の再発は減量のスピードに関係するのではなく、残存する菌抗原の量に関係すると考えられるとの記載がある。本薬は胎児への重度の催奇性があるため妊娠の可能性のある女性には禁忌であること、まれに深在静脈血栓の報告があり、ワルファリン等の抗凝固剤を併用するとよいとする報告もあるとの記載がある。

②らい反応について（熊野公子、Jpn J Lepr, 71: 3-29, 2002）

本薬は 90% の ENL 患者で効果があり、本薬が効果を示すことが ENL の診断基準とされていること、また、投与したその日から ENL の自覚症状や発熱等の全身症状が劇的に消退するとの記載がある。軽症 ENL では NSAID 又は鎮静剤等の対症療法で軽快を示すが、重症 ENL の場合は本薬が著効すること、また、本薬が入手できないか、あるいは投与できない時は、神経炎や虹彩毛様体炎等の症状に対しステロイド剤を用いるが、本薬の方が臨床効果は優れており、ステロイド剤の副作用から考えても可能であれば本薬を用いるとの記載がある。ENL に対する投与量は 0.5~1.0 mg/kg であり、1 日 25 mg でも効果があるとされている。胎児への重度の催奇性が明らかことから、妊娠の可能性がある

女性には用いられないとの記載がある。

③ハンセン病医学 基礎と臨床（大谷藤郎、斎藤肇、長尾榮治ら、177-184, 2000）

ENL の第一選択薬としてよい薬剤であり、多くの症例では 24 時間以内に自覚症状が軽快し始めること、本薬で ENL が抑制できない場合は境界反応と ENL の両方が同時発生している可能性も考える必要があること、らい菌に対する抗菌作用はないこと、また、皮膚搔痒感にも有効との記載がある。重症の ENL ではステロイド減量効果を得るため、ステロイドに併用するとの記載がある。通常 100 mg/日 で投与するが、30～40 mg/日でも十分な効果を現すこと、症状に合わせて 3～4 週で減量中止すること、再発を繰り返すときには初回投与方法を繰り返すとの記載がある。副作用に催奇性及び多発性神経炎があり、多発性神経炎は長い神経と感覚神経に好んで軸性変化を起こすとされているが、ニューロパチーの報告はないようであるとの記載がある。

④皮膚抗酸菌症テキスト（中嶋弘、石井則久、61-98, 2008）

重症 ENL に著効するが、虹彩毛様体炎には単独の効果は少なく、ステロイドの併用が必要であること、また、投与量については 100 mg/日から開始し減量するとの記載がある。

⑤皮膚科学 第 8 版（上野賢一、大塚藤男、729-736, 2006）

ENL には本薬 100 mg を眠前内服又はステロイドを投与するとの記載がある。

⑥感染症学 改訂第 3 版（谷田憲俊、258-261, 2005）

本薬は ENL の特効薬であり、300～400 mg/日を経口投与すること、軽快後は数週間かけて 100 mg/日（眠前投与）まで減量するとの記載がある。

⑦ハンセン病アトラス 診断のための指針（小野友道、尾崎元昭、石井則久ら、6-9, 58-70, 2006）

ENL では本薬が著効するが、入手できない場合にはステロイド内服を行うとの記載がある。

⑧標準皮膚科学 第 9 版（瀧川 雅浩ら、477-485, 2010）

ENL に対して本薬は著効を示すとの記載がある。

⑨皮膚感染症のすべて —私の治療のコツ—（渡辺晋一、11, 174-177, 2009）

本薬は ENL には著効するが、らい反応中もハンセン病の治療は継続するとの記載がある。

(5) 公表文献における記載

公表文献として、臨床試験文献 18 報、国内症例報告 3 報が提出された。提出された公表文献は、PubMed、EMBASE 及び医学中央雑誌より「thalidomide」をキーワードとして 2011 年 7 月 4 日時点で検索された 17101 報から、「ENL」、「lepr*」、「hansen」、「ハンセン」、「らい」をキーワードとして抽出された 829 報に対して、「enl」、「erythema nod*」、「reaction」、「紅斑」で再抽出された 497 報から申請者が選択したものである。

1) 有効性に関する文献

提出された公表文献のうち、本薬の ENL に対する有効性が検討された臨床試験に関する主な報告

内容を以下に示した。

①中等度の ENL 患者を対象として、二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された（総投与症例 12 例）。本薬 300 mg/日（100 mg 1 日 3 回投与）²又はプラセボを 6 週間経口投与したとき、評価項目である ENL の重篤度、体温、スチボフェンの投与量、全白血球数のスコアについて、本薬群ではプラセボ群よりも高い有効性が認められた。（Pearson JMH and Vedagiri M, *Lepr Rev*, 40: 111-116, 1969）

②ENL 患者を対象として、二重盲検比較試験が実施された（総投与症例 59 例）³。本薬 400 mg/日（100 mg 1 日 4 回投与）⁴又はプラセボを 7 日間（改善のない場合更に 7 日間ずつ）経口投与し、投与後 28 日まで 7 日ごとに ENL の重篤度（完全回復、著しい回復、部分回復、不変、悪化）を集積したところ、完全回復、著しい回復及び部分回復を示した件数は、本薬群 78/85 件、プラセボ群 24/88 件（以下同順）であり、部分回復以上を示した割合は、プラセボ群と比較して、本薬群で高かった。また、各症状で改善が認められた件数は、結節性紅斑 73/78 件及び 16/88 件、神経炎 25/28 件及び 7/25 件、関節痛 35/39 件及び 10/38 件、頭痛 12/13 件及び 5/16 件、不眠 40/44 件及び 13/35 件、食欲不振 45/51 件及び 2/35 件、悪心 6/7 件及び 2/6 件であった。（Sheskin J and Convit J, *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 37: 135-146, 1969）

③急性期 ENL 患者を対象として、実薬対照無作為化二重盲検比較試験が実施された（総投与症例 92 例）。本薬 1錠 100 mg 又はアセチルサリチル酸 1錠 400 mg を 1 日 4 錠⁵、7 日間（回復がわずかであるか、未回復の場合に更に 7 日間ずつ）経口投与し、投与後 4 週間まで 1 週間ごとに新たな急性期 ENL の発現を確認したところ、新たな症状の発現が認められなかった患者は、アセチルサリチル酸群（9/42 例、21.4%）と比較して、本薬群（26/50 例、52.0%）で高かった。また、ENL 病変のうち皮膚病変については、投与後 8 日目において症状が改善及び消失した患者の割合は本薬群で 90.2%、アセチルサリチル酸群で 50.5%（以下同順）であり、本薬群の改善率はアセチルサリチル酸群の改善率の約 2 倍であった。神経病変（66.1%及び 56.4%）についても本薬群の改善率がアセチルサリチル酸群の改善率よりも高かった。眼（91.3%及び 89.3%）、精巣（94.8%及び 91.5%）、肝臓（91.3%及び 87.3%）、脾臓（94.8%及び 92.6%）等の病変については、本薬群及びアセチルサリチル酸群ともに効果がみられたが、その効果はおおむね本薬群の方が優れていた。（Iyer CGS et al, *Bull World Health Organ*, 45: 719-732, 1971）

④中等度から重症の慢性 ENL 患者を対象として、二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された（総投与症例 10 例）。ジアフェニルスルホン⁶併用下で本薬 300 mg/日（100 mg 1 日 3 回投与）又はプラセボを、クロスオーバー法にて 4 週間若しくは 6 週間ずつ経口投与したとき、4 週間投与症例では 8/9 例で、6 週間投与症例では 8/8 例で本薬投与期間中にステロイドの減量効果が認められた。（Waters MFR, *Lepr Rev*, 42: 26-42, 1971）

⑤中等度から重症の再発性 ENL 患者を対象として、実薬対照無作為化比較試験が実施された（総投

² ただし、体重 35 kg 以下の場合には 200 mg/日（100 mg 1 日 2 回投与）。

³ 同一患者でも 7 日毎に本薬又はプラセボのいずれかが投与された。

⁴ ただし、体重 50 kg 未満の場合には 6 mg/kg/日。

⁵ ただし、体重 50 kg 未満の患者では体重に応じて 1~3 錠/日。

⁶ 標準として週 2 回 100 mg を経口投与。試験期間中の用量変更は不可。

与症例 72 例)。本薬又はクロファジミン 300 mg/日を 8 週間投与し、その後、ジアフェニルスルホン 10 mg/kg/週併用下で本薬群 25~50 mg/日又はクロファジミン 100 mg/日を 52 週間経口投与したとき、投与後 8 週までに、本薬群では 33/36 例で、クロファジミン群では 28/36 例 (以下同順) で ENL に対する効果が認められた。一方で、細菌学的評価においては、著しい改善もしくは改善を示した患者数は 8/36 例及び 20/36 例、治療後効果が維持されていた患者数は 17/36 例及び 32/36 例であり、いずれもクロファジミンの方が良好であった。(Iyer CGS and Ramu G, *Lepr India*, 48: 690-694, 1976)

⑥ENL 患者を対象として、無作為化二重盲検比較試験が実施された (総投与症例 22 例)。グループ A (12 例) では、本薬 100 mg/日を 1 週間投与し、その後、2 週間ごとに 50 mg/日、プラセボ、プラセボを投与し、グループ B (10 例) では、本薬 300 mg/日を 1 週間投与し、その後、2 週間ごとに 200 mg/日、100 mg/日、50 mg/日を投与したとき、投与後 1 週間で皮膚病変の改善が認められた患者は、グループ A で 12 例 (完全回復 8 例、部分回復 4 例)、グループ B で 7 例 (完全回復 5 例、部分回復 2 例) であり、改善が認められた 19 例のうち、グループ A 9 例及びグループ B 1 例で減量期間中 (投与 7 週まで) に皮膚病変の悪化が認められた。また、その他の症状 (食欲不振、関節痛、悪寒、発熱、不快感、神経炎、精巣炎) をスコア評価したところ、投与後 1 週間の ENL の全体的な評価スコアは、グループ A で 87%、グループ B で 64%低下し、減量期間中は、グループ A の方がグループ B よりも全体的な評価スコアは高く、少なくとも 1 つの ENL に関連する症状が認められた患者は、グループ A で 63%、グループ B で 14%であった。(Villahermosa LG et al, *Am J Trop Med Hyg*, 72: 518-526, 2005)

⑦ENL 患者を対象として、実薬対照無作為化二重盲検比較試験が実施された (総投与症例 44 例)。本薬 300 mg/日又はペントキシフィリン 1.2 g/日を 30 日間経口投与したとき、投与後 30 日目に 2 型らい性反応の改善 (部分回復又は完全回復) が認められた患者の割合は、本薬群 95%、ペントキシフィリン群 62.5% (以下同順) であり、ENL に対して本薬及びペントキシフィリンともに効果が認められた。また、2 型らい性反応関連の各症状を有する患者の割合 (炎症性皮膚結節<10%及び 12%>、37.6°C 以上の発熱<0%及び 7%>、リンパ節肥大<20%及び 12%>、浮腫<40%及び 18%>、11000/mm³以上の白血球数<0%及び 8%>、CRP 陽性<33%及び 20%>、その他の症状<25%及び 29%>) についても検討され、リンパ節肥大及び浮腫については、本薬と比較してペントキシフィリンの方が良好であった。(Sales AM et al, *Braz J Med Bio Res*, 40: 243-248, 2007)

⑧中等度から重症の ENL 患者を対象として、実薬対照無作為化比較試験が実施された (総投与症例 60 例)。本薬群では、300 mg/日を 1 週間経口投与し、以降 2 週間ごとに 50 mg/日ずつ減量し、プレドニゾン群ではプレドニゾン 40 mg/日を 2 週間経口投与し、以降 2 週間ごとに 10 mg/日ずつ減量し、1 年間経過観察を行ったところ、臨床反応が認められるまでの期間 (平均値±標準偏差) は、皮膚病変については本薬群 5.54±2.70 日、プレドニゾン群 13.23±6.54 日、全身症状については本薬群 2.04±0.79 日、プレドニゾン群 4.37±2.19 日であり、プレドニゾン群と比較して、本薬群で早期に全身症状及び皮膚病変の消失が認められた。また、投与中止後に再燃が認められたのはプレドニゾン群では 22/30 例、本薬群では 2/30 例であり、寛解が認められた期間は、プレドニゾン群 (2.23±1.25 月) と比較して、本薬群 (10.92±2.70 月) の方が長かった。(Kaur I et al, *Australas J Dermatol*, 50: 181-185, 2009)

2) 安全性に関する文献

ENL における本薬の安全性データが記載された主な公表文献を以下に示した。

①ENL 患者を対象とした二重盲検比較試験（総投与症例 59 例）⁷において、本薬 400 mg/日（100 mg1 日 4 回投与）⁸又はプラセボを 7 日間（改善のない場合更に 7 日間ずつ）経口投与したとき、投与後 28 日までに本薬群で認められた副作用は、傾眠 20 例、浮動性めまい 8 例、悪心 7 例、蕁麻疹 2 例であり、このうち傾眠、蕁麻疹はプラセボ群で認められなかった。（Sheskin J and Convit J, *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 37: 135-146, 1969）

②急性期 ENL 患者を対象とした実薬対照無作為化二重盲検比較試験（総投与症例 92 例）において、本薬 1 錠 100 mg 又はアセチルサリチル酸 1 錠 400 mg を、体重 50 kg 以上の患者では 1 日 4 錠、50 kg 未満の患者では体重に応じて 1～3 錠/日、7 日間（回復がわずかであるか、未回復の場合には更に 7 日間ずつ）経口投与したとき、投与後 4 週間までに本薬群（50 例）及びアセチルサリチル酸群（42 例）で発現した副作用は表 3 のとおりであった。（Iyer CGS et al, *Bull World Health Organ*, 45: 719-732, 1971）

表 3 副作用

副作用名	本薬群 (n=50)	アセチルサリチル酸群 (n=42)
傾眠状態	6	4
浮動性めまい	16	14
悪心	4	7
蕁麻疹	1	0
皮疹	4	4
乾燥	12	17
浮腫	5	5
頭痛	12	11
しびれ感	1	0
そう痒	2	2
錯感覚	3	6
便秘	7	3
白血球減少	9	1
嘔吐	1	6

例数。

③重症の ENL 患者を対象とした非盲検非対照試験（総投与症例 90 例）において、本薬 200～400 mg/日を経口投与（投与期間の規定なし⁹）したとき、発現した副作用は、めまい感 10 例、消化器不良 7 例であった。（Jadhav VH et al, *Indian J Lepr*, 62: 316-320, 1990）

④ENL 患者を対象とした非盲検非対照試験（総投与症例 94 例）において、本薬 400 mg/日より投与開始し、徐々に減量して、維持用量として 50 mg/日を投与（投与期間は 12～643 日。経過期間は 6 ヶ月～2 年）したとき、発現した副作用は、浮腫 20 例、便秘 13 例、傾眠状態 10 例、下痢、潮紅、口内乾燥各 1 例、その他 9 例であり、このうち浮腫については休薬により一部消失した。（Parikh DA et al, *Indian J Lepr*, 58: 560-566, 1986）

（6）海外における承認内容

主要国において承認されている ENL に対する本薬の効能・効果及び用法・用量は、下表のとおり

⁷ 同一患者でも 7 日毎に本薬又はプラセボのいずれかが投与された。

⁸ ただし、体重 50 kg 未満の場合は 6 mg/kg/日。

⁹ 実際の投与期間は、25 日未満 42 例、26～50 日 30 例、51～75 日 7 例、76～100 日 2 例、101 日以上 9 例。

である。

主要国において承認されている ENL に対する本薬の効能・効果及び用法・用量

国名	製品名	効能・効果	用法・用量
米 国	Thalomid (カプセル 剤 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg)	中等度から重度のらい性結節性紅斑 (ENL) の皮膚症状の急性治療。中等度から重度の神経炎を伴う ENL には単独療法をおこなわない。 ENL 再発時の皮膚症状の予防及び抑制のための維持療法。	ENL の皮膚症状には 100～300 mg/日で開始し、1 日 1 回、就寝時又は夕食後 1 時間以上あけて水で投与する。体重が 50 kg 未満の患者は用量範囲の最低用量で開始する。 重度の皮膚 ENL 反応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、400 mg/日までの高用量で開始し、1 日 1 回就寝時又は分割で食後 1 時間以上あけて水で投与する。 重度の ENL 反応による中等度から重度の神経炎を示す患者には、コルチコステロイドとの併用で開始する。神経炎が改善すれば、ステロイドを漸減及び中止する。
オーストラリア	Thalidomide Pharmion (カプセル 剤 50 mg) Thalomid (カプセル 剤 50 mg, 100 mg)	中等度から重度のらい性結節性紅斑 (ENL) の皮膚症状の急性治療。中等度から重度の神経炎を伴う ENL には単独療法をおこなわない。 ENL 再発時の皮膚症状の予防及び抑制のための維持療法。	100 mg/日から投与開始し、症状がコントロールできない場合、耐性や毒性を考慮に入れ、1 週間間隔で 100 mg ずつ増量する。1 日最大 400 mg まで。耐性や毒性を考慮に入れ、より低い維持投与量で反応をコントロールする。
ニュージーランド	Thalidomide Pharmion (カプセル 剤 50 mg) Thalomid (カプセル 剤 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg)	オーストラリアと同様	オーストラリアと同様

(7) 本邦における使用実態

本邦における ENL に対する本薬の適応外使用に係る報告として、国内使用実態調査結果及び公表文献 3 報が提出された。

日本ハンセン病学会が、ENL 患者に対する本薬の国内使用実態を明らかにするため、国立ハンセン病療養所 (13 施設) 及び大学病院 (1 施設) を対象に国内使用実態調査を実施した結果、2005 年から 2009 年の 5 年間に於いて、回答が得られた 13 施設中 7 施設で本薬の使用経験が認められた。7 施設での本薬の使用例は計 15 例 (男性 13 例、女性 2 例)¹⁰であり、2/15 例が調査時も本薬による治療を受けていた。詳細は表 4 のとおり、開始投与量は、50 mg/日が 1 例、100 mg/日が 1 例、不明 1 例であり、最大投与量は、50 mg/日が 3 例、75 mg/日が 1 例、100 mg/日が 10 例、300 mg/日が 1 例であった。本薬以外のらい反応治療薬は、10/15 例で使用されており、使用薬剤は、クロファジミン 10 例、プレドニゾロン 8 例、NSAID が 2 例であった。

有効性について、医師評価による有効率 (「有効」又は「やや有効」と判定された患者の割合) は 87% (13/15 例) であり、無効は 6.5% (1/15 例)、不明は 6.5% (1/15 例) であった。安全性について、死亡例は認められず、重篤な副作用は 1 例 (深部静脈血栓症/肺塞栓症) に認められた。その他の副作用は 1 例 (便秘) に認められた。(石井則久、*Jpn J Lepr*, 80: 275-285, 2011)

¹⁰ 日本人 12 例、フィリピン人 2 例、ブラジル人 1 例。

表4 国内使用実態調査における各症例別の詳細

患者番号	病型	本薬以外のらい反応の治療		本薬の使用		本薬の効果	副作用	使用製剤
		使用薬剤	投与期間	最大投与量	投与期間			
1	BL/MB	CLF シクロスポリン PSL アザチオプリン	20●●～●●● 20●●●～●●● — —	300 mg/日	4 ヶ月	なし	深部静脈血栓症 肺塞栓症	T
2	LL/MB	CLF PSL	20●●●～20●●● 20●●●～●●●	100 mg/日	7 ヶ月	有効	なし	S
3	LL/MB	CLF PSL	20●●●～●●● 20●●●～20●●●	100 mg/日	1年10 ヶ月	有効	なし	S or T
4	LL/MB	CLF PSL ヒドロコルチゾン静注	20●●●～●●● 20●●●～●●● —	100 mg/日	6 ヶ月	有効	不明	T
5	LL/MB	CLF PSL	— —	100 mg/日	4年9 ヶ月	やや有効	不明	S or T
6	LL/MB	CLF PSL	20●●●～20●●● ●●●●●● 20●●●～ 20●●●～●●●●●●	100 mg/日	10 ヶ月	有効	便秘	S
7	LL/MB	CLF	—	50 mg/日	4 ヶ月	有効	なし	S or T or G
8	LL/MB	なし	—	100 mg/日	5 ヶ月	有効	なし	S or T or G
9	LL/MB	CLF PSL	19●●●●●～20●●●●● 20●●●●●～20●●●●● 20●●●●●～●●●●●	100 mg/日	6年8 ヶ月	有効	なし	不明
10	BL-LL/MB	なし	—	100 mg/日	4年10 ヶ月	有効	なし	S
11	BL-LL/MB	なし	—	50 mg/日	1年7 ヶ月	不明	なし	S
12	BL-LL/MB	なし	—	75 mg/日	2年9 ヶ月	有効	なし	S
13	LL/MB	CLF NSAIDs PSL	20●●●●●～20●●●●● 20●●●●●、20●●●●●～20●●●●● 20●●●●●～20●●●●●	100 mg/日	3年6 ヶ月	有効	なし	S
14	BL-LL/MB	なし	—	50 mg/日	5年	有効	なし	S
15	LL/MB	CLF NSAIDs セラペブターゼ	20●●●●●～20●●●●● 20●●●●●～20●●●●● 20●●●●●	100 mg/日	1年	有効	なし	S

BL：境界群らい腫型、LL：らい腫型、MB：多菌型、PSL：プレドニゾロン、CLF：クロファジミン。G：●●●●●●●●●●（●●●●●社製）、S：●●●●●（●●●●●社製）、T：●●●●●（●●●●●社製）。

尾崎らの報告では、ジアフェニルスルホン、リファンピシン、イソニアジド併用療法時に再発したENL患者（日本人男性）に対して、本薬30～60 mg/日を追加投与したところ、ENLは軽快したとされている。（尾崎元昭ら、西日皮膚 51: 441-446, 1989）

弥永らの報告では、ENL患者（ポリネシア人女性）に対して、本薬100 mg/日を投与したところ、皮疹、神経痛ともに数日で改善し、その後の再燃に対しては200 mg/日への増量により症状は鎮静化し、さらにその後、休薬できたとされている。（弥永俊之ら、皮膚科紀要 86: 453-457, 1991）

杉浦らの報告では、多剤併用療法及びプレドニゾロン投与にもかかわらず増悪を繰り返していたENL患者（ネパール人男性）に対して、本薬100 mg/日を投与したところ、ENLは軽快し、その後、本薬の間欠投与（150～300 mg/週）で症状の増悪は認めていないとされている。（杉浦典子ら、皮膚 42: 430-436, 2000）

<審査の概略>

(1) 有効性及び効能・効果について

本邦におけるENL患者は非常に少なく、本申請に係る臨床試験は実施されていないため、機構は、国内外の教科書、ガイドライン、公表文献等に基づき評価し、ENLに対する本薬の有効性及び申請製剤の効能・効果について、以下のように判断した。

日本人ENL患者における臨床試験成績は得られていないが、ハンセン病の病態について人種差は知られていないこと、国内実態調査において情報は限られるが海外公表文献の結果と類似した傾向が

みられていること等を踏まえると、日本人 ENL 患者に対する本薬の有効性も外国人と大きく異なるものではないと考えられる。

2 型らい反応は皮膚に発赤を伴う硬結を生じることが主症状であるため、代名詞的にらい性結節性紅斑 (ENL) と呼称され、これが一般的な疾患名として用いられているが、皮膚に限らず、らい病巣のある場所ではどこにでも生じ、末梢神経症状 (神経炎、疼痛等)、眼症状 (急性毛様体炎、虹彩炎、ぶどう膜炎等)、その他、発熱、リンパ節腫脹、浮腫、関節炎、筋肉痛、精巣炎等、種々の症状を呈し得る。本薬の ENL に対する有効性について、承認取得を目的とした臨床試験はいずれの国でも実施されておらず、プラセボ又は実薬対照で実施された試験成績は限られているものの、主症状である皮膚症状に対しては、Sheskin J and Convit J (1969)、Iyer CGS et al, (1971)、Villahermosa LG et al (2005)、Sales AM et al (2007) 等の公表文献 (資料の概略「(6) 公表文献における記載」の項、参照) より、本薬の高い有効性が示されており、国内外の教科書やガイドラインの記載からも、その有効性、医療上の必要性について十分な理解が得られていると考える。一方、皮膚症状以外の症状に対する有効性については、各文献報告において、評価項目として検討されていない、検討されていても例数が非常に少ない、対照薬との比較成績が得られていない等、評価し得るデータは非常に限られており、Pearson JMH and Vedagiri M (1969)、Villahermosa LG et al (2005)、Sales AM et al (2007) 等の報告より、発熱や神経炎に係る有効性は示唆されると考えられるものの、その他の症状については本薬の有効性は明らかとは言えないと考える。ENL 患者のほとんどは主症状として皮膚症状を有することを踏まえると、効能・効果を ENL の皮膚症状に限定する必要性はないと考えるが、医療現場においては、これらの症状への効果も期待して本薬が用いられると想定されることから、添付文書において、皮膚症状以外に対する本薬の有効性は明らかでない旨の情報提供を行うべきと考える。

また、申請効能・効果においては、ENL の重症度について規定は設けられていないが、教科書、ガイドライン等では、重症例が適用対象である旨、軽症例では無処置又は NSAIDs 等を用いる旨の記載があることから、本薬の適用対象を重症の ENL 患者、NSAIDs 効果不十分例等に限定する必要性について申請者の見解を求めたところ、申請者は、発熱や皮疹が多数で多少の接触でも痛みがある場合等では NSAID 投与から治療を開始すると不可逆的な神経障害を起こすおそれがあり、初期から本薬の処方が必要となる場合も想定されること、また、ENL の重症度は各医師の診察により総合的に判断されており、明確な判定基準はないこと等から、対象を限定することは適切ではないと考える旨を説明している。機構は、本薬の適用対象の明確化が困難であることは理解するものの、催奇形性、末梢神経障害、血栓・塞栓症等のリスクを踏まえれば、本薬の投与は必要最小限に限定されるべきと考えることから、効能・効果に関連する使用上の注意として下記のような記載を付し、本薬の投与の必要性が慎重に判断されるよう、十分な注意喚起を行う必要があると考える。また、ENL に対する本薬の使用には専門的な知識を有することから、添付文書の警告欄において、本薬の使用医師を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に限定する旨を明記するとともに、一方で、現在の医療現場において、ハンセン病の診療経験のある医師は非常に少ないと推察されることから、診療経験のある医師等から、本薬の使用を希望する医師に対して適切な教育及び支援がなされる必要があると考える。

以上を踏まえ、効能・効果及び効能・効果関連注意は下記のように設定することが適切と考えるが、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断することとしたい。

<効能・効果> らい性結節性紅斑

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

(2) 臨床的位置付けについて

機構は、ENL に対して用いられているステロイド及びクロファジミンと比較した本薬の臨床的位置付けについて、説明を求めた。

申請者は、本薬とステロイドの比較について、ステロイドは ENL に対して有効性を示すことが報告されている（石井則久ら、*Jpn J Lepr*, 80: 275-285, 2011、後藤正道ら、*Jpn J Lepr*, 75: 191-226, 2006、熊野公子、*Jpn J Lepr* 71: 3-29, 2002、Fauci AS et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition*, 1021-1027, 2008）が、一般に、ENL の症状をステロイドによってコントロールするためには、ステロイドの高用量あるいは長期間の投与が必要であり、これらは高血圧や糖尿病等の副作用やステロイド依存性¹¹のリスクを高める懸念があることも報告されていること、一方で、本薬は重症の ENL に対して著効するとともにステロイド離脱効果も優れている（Mandell GL et al, *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Seventh edition*, 544-548, 3165-3176, 2010）ため、すでにステロイドにて ENL の治療が行われている症例に対し、本薬への切り替えを試み、ステロイドを漸減することが診療ガイドラインにおいて推奨されていることを説明した。

また、ENL 治療における本薬とプレドニゾロンの有効性及び安全性を比較した試験において、本薬群では、プレドニゾロン群よりも皮膚病変及び全身症状の消失が有意に早かったこと、さらに、本薬群の再燃率（6%）は、プレドニゾロン群（67%）と比較して低く、有害事象の多くはプレドニゾロン群において認められたことが報告されている（Kaur I et al, *Australas J Dermatol*, 50: 181-185, 2009）ことも踏まえると、特に消化性潰瘍、糖尿病、結核症、骨粗鬆症、うつ病、情動障害等を有している又は懸念される患者には、本薬をステロイドよりも優先して使用すべきと考えたと説明した。

また、本薬とクロファジミンの比較については、クロファジミンは ENL に著効し、細菌学的評価においては本薬よりもクロファジミンの方が良いとする報告もある（Iyer CGS and Ramu G, *Lepr India*, 48: 690-694, 1976）が、当該文献における用量及び投与期間は 300 mg/日で 8 週間、引き続き 100 mg/日で 52 週間であり、クロファジミンの本邦承認用量（100 mg/日）及び推奨投与期間（3 ヶ月）に比べて高用量かつ長期間であること、日本人においてはクロファジミンの副作用である皮膚及び皮疹の色調変化が発現しやすく、100 mg/日の連用により服用数週間以内に認められ、消失するまでに 2 年若しくはそれ以上かかるとの報告があり（Van Veen NHJ et al, *Cochrane Database Syst Rev*, 8: CD006949, 2009、Lockwood DN, *Lepr Rev*, 67: 253-259, 1996）、投与可能な投与量は承認用量よりも少なくなることを踏まえると、クロファジミンは特に日本人の ENL 治療には十分ではないと考えられる旨を説明した。さらに、国内外のガイドライン（石井則久ら、*Jpn J Lepr*, 80: 275-285, 2011、ILEP, *The management of erythema nodosum leprosum*, Technical Bulletin Issue No. 9, revised April 2011, 2011、WHO, *WHO Tech Rep Ser*, 874: 1-43, 1998）において、クロファジミンの ENL に対する効果はコルチコステロイドより低く、明らかな抗 ENL 作用はないとされていること、本薬では就寝前に服用後、翌朝には ENL の症状が軽快し始めるのに対し、クロファジミンでは効果発現までに 4～6 週間要することが報告されている（ILEP, *The management of erythema nodosum leprosum*, Technical Bulletin Issue No. 9, revised April

¹¹ ステロイド減量が困難な症例

2011, 2011) ことから、クロファジミンは他剤と併用して用いられるべき薬剤であるとされており、特に QOL の観点から速やかにかつ十分に治療する必要がある重症の ENL に対しては、本薬の方がより有用であると考えられる旨を説明した。

以上より、申請者は、本薬は ENL に対して急性効果を有し、ステロイド離脱効果も優れていると考えられることから、重症 ENL 患者に対して第一選択薬になり得ると考えられることを説明した。

機構は、海外臨床試験成績及び国内外のガイドライン、教科書等における記載状況から、本薬が既存薬よりも優先して使用される場合が少なからず想定されると理解するが、本薬の使用に当たっては、催奇形性、末梢神経障害、血栓・塞栓症等の安全性上のリスクを考慮した上で、適応となる症例について慎重に選択されるべきであると考ええる。なお、本薬はクロファジミンとは異なりらい菌を排除する作用はないと考えられ、診療ガイドラインにおいても、ENL の原因であるらい菌を早期に排除するため、らい菌感染に対する薬剤の投与を継続しながら本薬による ENL の治療を行うことが推奨されていることから、添付文書においてもその旨を注意喚起する必要があると考える。

(3) 用法・用量について

申請者は、申請剤の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

感染症に関する教科書 (Mandell GL et al, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Seventh edition, 544-548, 3165-3176, 2010) において、らい性結節性紅斑に対する本薬の開始投与量は 50~100 mg と記載されていること、日本ハンセン病学会による国内使用実態調査における開始投与量は、15 症例のうち 100 mg が ■ 例、50 mg が ■ 例であったことから、開始投与量は 50~100 mg/日とすることが適切と考えた。また、最大投与量については、国内使用実態調査において 1 例に 300 mg/日が投与されていること、米国の添付文書において重度の皮膚 ENL 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、400 mg/日までの高用量で開始するとの記載があり、教科書及び国外のガイドラインにおいても、重症 ENL 患者に対して 400 mg/日を投与すると記載されていること、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、症状の改善に伴い 50~100 mg ずつ減量する投与方法が最も多く用いられていることから、重度の患者への治療を考慮し、最大投与量は 400 mg/日が適切と考えた。以上より、申請用法・用量は「通常、成人にはサリドマイドとして 1 日 1 回 50~100 mg 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 400 mg を超えないこと。」と設定した。

機構は、教科書、ガイドライン等では、ENL のコントロールが可能となった後には本薬の用量を漸減するとの記載があることを踏まえ、本薬の用量と安全性との関係について説明を求めた。

申請者は、本薬の用量と安全性との関係について詳細な情報は得られていないが、ENL 治療における本薬 100 mg/日と 300 mg/日の有効性及び安全性を比較した試験 (Villahermosa LG et al, *Am J Trop Med Hyg*, 72: 518-526, 2005) において、表 5 のとおり、300 mg/日群の方が有害事象の発現が高かったとの結果が示されていることから、副作用の発現を軽減するために、症状の軽快に合わせて減量する必要があると考えられる旨を説明した。

表5 本薬100 mg/日又は300 mg/日を投与したときの有害事象

	グループ A 100 mg/日 (n=12)	グループ B 300 mg/日 (n=10)
全有害事象	5 (41)	9 (90)
回転性めまい	1 (8)	2 (20)
頭痛	0	2 (20)
悪心	1 (8)	0
傾眠	3 (25)	6 (60)
振戦	1 (8)	0
発疹	2 (17)	3 (30)
そう痒症	1 (8)	3 (30)
便秘	0	1 (10)

例数 (%)。グループAでは、本薬100 mg/日を1週間投与し、その後、2週間ごとに50 mg/日、プラセボ、プラセボを投与し、グループB (10例) では、本薬300 mg/日を1週間投与し、その後、2週間ごとに200 mg/日、100 mg/日、50 mg/日を投与した。

機構は、国内使用実態調査において当該調査での最大投与量である300 mg/日が投与された1例で深部静脈血栓症及び肺塞栓症が発現していることから、当該事象が用量依存性に発現する可能性について更に説明を求めた。

申請者は、ENL患者を対象とした海外臨床試験において、本薬投与症例11例中4例で深部静脈血栓症の発現が認められたが、深部静脈血栓症発現例での本薬の1日平均投与量は214～258 mg/日であったのに対し、深部静脈血栓症を発現しなかった7例における本薬の1日平均投与量は150～213 mg/日であったこと (Sharma NL et al, *J Dermatolog Treat*, 18: 335-340, 2007)、国内使用実態調査で深部静脈血栓症及び肺塞栓症を発現した1例の本薬最大投与量は300 mg/日であったが、残りの14例の本薬最大投与量は50～100 mg/日であったことから、ENL患者においては、本薬の1日平均投与量や最大投与量が高い症例において深部静脈血栓症あるいは肺塞栓症が発現する傾向が認められたことを説明した。一方、多発性骨髄腫患者における42試験を対象としたメタアナリシスにおいて、血栓塞栓症の発現率は、設定投与量別では50～200 mg/日群2%、200 mg/日超過群3% (p=1.0000)、投与量中央値別では50～200 mg/日群8%、200 mg/日超過群2% (p=0.2649) であり、本薬の投与量と血栓塞栓症発現率に相関が認められていないこと (Glasmacher A et al, *Br J Haematol*, 132: 584-593, 2005) から、ENL患者において深部静脈血栓症が本薬の用量依存的に発現する可能性について明確に結論付けることはできないと考える旨を説明した。

機構は、投与量の調節 (増減) 方法について、添付文書等で情報提供する必要性について説明を求めた。

申請者は、本邦における診療ガイドラインにおいて、本薬の投与量の増減は、自覚症状や他覚的所見、及び臨床検査値 (CRP) の推移に合わせて増減をする旨が記載されており、ステロイドの減量ほどの注意深い漸減の必要はないとされているが、具体的な増減方法の記載はないこと、また、米国、オーストラリア等の添付文書においては増減方法の規定があるが、その設定根拠を確認することができなかったことから、用量調節基準を設定し得る明確な情報がない旨を説明した。

機構は、申請製剤の用法・用量について、以下のように考える。

日本人 ENL 患者における用法・用量の情報は国内使用実態調査で得られた情報のみであるが、公表文献、教科書・ガイドライン等における記載と同様の範囲の用量が用いられ、13/15 例で有効性が得られたとされており、安全性についても外国人 ENL 患者においてこれまでに報告されている知見と異なる傾向は示唆されていないと考えられる。また、400 mg/日の投与経験は報告されていないが、

既に本邦でも多発性骨髄腫に対して承認されている用量であり、ENLに対しても患者毎にリスク・ベネフィットバランスを確認しながら漸増する場合には400 mg/日までの投与は許容可能と考える。以上より、申請用法・用量における50～400 mg/日の用量範囲については大きな問題はないと考える。

用量の調節方法については、公表文献においては、固定用量、高用量から開始し症状コントロール後に漸減する方法、低用量から開始し症状に応じて漸増し、症状コントロール後に漸減する方法等、様々な方法が試みられている。教科書・ガイドライン等においても具体的な記載はなく、推奨される用量調節方法は確立されていないと考えられるが、本薬の有害事象の発現には用量依存性が示唆されていること、主要な副作用の一つである末梢神経障害については、その発現率が用量依存的に増加し、一旦発現した症状が長期間軽快しない症例も認められるとする報告があること（Gaspari A, *J Invest Dermatol*, 119: 987-988, 2002）、更にENLに対する本薬の投与は比較的長期に及ぶと推察されること等を踏まえると、ENLに対する本薬の投与に当たっては、必要最小限の用量が用いられるよう、低用量から開始し、コントロールの得られる用量まで漸増した後、症状の軽快に合わせて漸減する投与方法が妥当と考える。

以上を踏まえ、用法・用量の記載については、必要最小限の用量で用いるべき旨が明確になるよう、下記のように変更することが適切と考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断することとしたい。

<用法・用量>

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50～100 mg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400 mg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。

(4) 安全性について

機構は、公表文献等に基づく現時点の知見から、本薬のENL患者における安全性プロファイルについて詳細に把握することは困難であると考え。しかしながら、公表文献、国内使用実態調査等においてENL患者で報告されている副作用の種類は既承認の多発性骨髄腫患者の臨床試験成績で報告されたものと同様であり、ENLのコントロール患者においても本薬の安全性について同様の注意喚起を行うことが適切と考える。一方、ENL患者に対する本薬の投与は、多発性骨髄腫患者よりも長期に及ぶことが想定され、また再燃による再投与が繰り返される場合も想定されることから、本薬の長期使用や総投与量等に関連する可能性のある有害事象について説明するよう求めた。

申請者は、多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（長期投与試験）¹²において、報告期限までに収集した症例は20例であり、更に中止・脱落により1年目で18例、2年目で15例、3年目（投与終了まで）で10例まで減少したため、副作用発現について明確な結論を出すことは困難であるものの、1年目、2年目、3年目（投与終了まで）の評価時期別の副作用発現は、一般症状ではそれぞれ245件、43件、27件、臨床検査ではそれぞれ253件、44件、34件であったこと、また、2年目、3年目に初めて発現した副作用は表6及び表7のとおりであり、特に発現頻度の多い事象は認められなかったことを説明した。また、投与量については、第Ⅱ相試験終了時で平均200 mg、以後減少し続け3年目（投与終了時点）で平均100 mgであったが、投与量に依存した副作用も認められなかったことを説明し、現時点において、本薬の長期使用、総投与量等と副作用の関連性は明確ではないが、ENL治療におい

¹² 多発性骨髄腫（治療抵抗性）に対する第Ⅱ相試験及び臨床薬理試験において治療効果が得られるか、若しくは症状が進行せず不変で本薬を必要とする患者を対象に実施した。

て長期使用、総投与量等に依存して副作用が発現する可能性を示唆する結果は得られていないと考えることを説明した。

表6 2年目に初めて発現した副作用

症状名	件数	グレード
深部静脈血栓症	1	3
歯痛	1	2
歯肉出血	1	2
眼精疲労	1	1
眼瞼浮腫	1	1
網膜出血	1	1
鼻出血	1	1
気胸	1	1
口唇炎	1	1
肝機能異常	1	1
脂肪肝	1	1
せつ	1	1
筋骨格硬直	1	1
ヘモグロビン増加	1	1
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	1	1

表7 3年目に初めて発現した副作用

症状名	件数	グレード
ネフローゼ症候群	1	4
背部痛	1	2
角膜障害	2	1
血中免疫グロブリン M 減少	2	1
意識レベルの低下	1	1
錯感覚	1	1
鼻閉	1	1
歯周炎	1	1
舌水疱形成	1	1
唾液腺炎	1	1
顎痛	1	1
筋力低下	1	1
排尿困難	1	1
α_1 グロブリン減少	1	1
γ グルトミルトランスフェラーゼ増加	1	1
血中免疫グロブリン G 減少	1	1
心電図 ST-T 部分異常	1	1

機構は、本薬の長期投与に係る情報は限られているが、ENL患者での国内使用実態調査においても、本薬の投与期間（4ヵ月～6年8ヵ月）及び総投与量（1.5～101.4 g）には幅があるものの、長期投与した症例及び総投与量の多かった症例において副作用の発現はみられていないことから、現時点では長期使用、総投与量等に依存して発現頻度の増加や重症度の悪化がみられる事象等は示唆されていないと考える。

しかしながら、本薬の重大な副作用の一つである末梢神経障害については、提出された国内使用実態調査、多発性骨髄腫患者を対象とした安全性データ等からは、長期投与による発現の増加等は認められていないものの、前述のとおり、その発現率が用量依存的に増加し、一旦発現した症状が長期間軽快しない症例も認められるとする報告があること、海外の添付文書において、末梢神経障害が一般に何ヵ月にも渡って慢性的に使用した際に生じるとの記載があることから、本薬の投与が長期に及ぶ場合には、特に末梢神経障害を定期的にスクリーニングする等、患者の状態をより慎重に観察する必要があると考える。また、製造販売後調査においても、本薬の ENL 患者に対する長期投与時の安全性について情報収集し、医療現場に適宜情報提供する必要があると考える。

(5) 製造販売後の安全対策

機構は、提出された資料及び回答等を踏まえれば、ENL 患者に対する投与においても催奇形性に対して TERMS が遵守されることを前提として、本薬の安全性プロファイルは許容可能と考える。しかしながら、申請製剤を国内外 ENL 患者に投与した例はなく、海外市販製剤を用いた国内使用実態についても症例数は非常に少ないこと、また海外においても、本薬の投与対象となる症例は極めて少数であり、特に ENL 患者に対して長期使用した時の安全性に関する情報は乏しいことから、本薬の投与に際しては、投与量を必要最小限とした上で患者の状態を注意深く観察することが重要であり、効能追加後には申請製剤を投与した ENL 患者全例を対象とする調査を実施し、ENL 患者における長期使用時を含む安全性プロファイルについて、可能な限り情報を集積する必要があると考える。また、本薬の重大な副作用の一つである深部静脈血栓症及び肺塞栓症については、ENL 患者での国内使用実態調査においても発現が報告されており、一旦発現すると致命的な転帰を辿り得ることから十分に留意する必要があると、製造販売後調査等において疾患背景、用量等との関連も踏まえて更に検討する必要があると考える。

なお、申請製剤に対する ENL の効能追加の承認の可否の判断において前提となる TERMS については、現行の TERMS では血液専門医による多発性骨髄腫患者への処方限定されているため、ENL に係る処方医師の登録要件等について別途改訂が検討されている。TERMS における処方医師の登録要件については、ENL の診療に当たる可能性のある必要最小限の医師に制限される必要があるとともに、添付文書等においても、申請製剤の投与が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行われるよう適切に注意喚起する必要があると考える。

本薬の ENL に対する適正使用に向けた取り組みとしては、日本ハンセン病学会によりサリドマイド診療ガイドラインがすでに作成されているが、それに加え、医療関係者向けに ENL の症状等に関する詳細な資料を作成する等、処方医師に対し本薬及び疾患について十分な情報提供をする必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料（公表文献等）から、本薬のらい性結節性紅斑に対する有効性は期待でき、本薬の投与によるベネフィットは、催奇形性についての対応が TERMS により適切になされることを前提に、リスクを上回ると判断できると考える。また、機構は、効能・効果及び用法・用量の記載については、さらに検討が必要と考える。なお、申請製剤を国内外 ENL 患者に使用した例はなく、本薬の海外市販製剤を日本人 ENL 患者に投与した使用経験も非常に限られていることから、効能追加後には申請製剤を投与した ENL 患者全例を対象とする調査を実施し、可能な限り情報を集積する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 4 月 2 日

I. 申請品目

[販 売 名]	サレドカプセル 50、同カプセル 100
[一 般 名]	サリドマイド
[申 請 者 名]	藤本製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 7 月 29 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 効能・効果及び用法・用量について

効能・効果については、らい性結節性紅斑とした上で、皮膚症状以外の症状に対する有効性は明らかでない旨を注意喚起すること、また、適用対象の重症度等にも特段の制限は設けないが、本薬の投与の必要性が慎重に判断されるよう、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旨を効能・効果に関連する使用上の注意に記載すると、機構の判断は、専門委員より支持された。

また、用法・用量について、必要最小限の用量で用いるべき旨が明確になるよう変更することについても、専門委員より支持された。

(2) 製造販売後調査計画について

機構は、申請製剤の国内外らい性結節性紅斑（ENL）患者に対する投与経験はないこと、海外市販製剤の国内 ENL 患者に対する使用経験についても極めて限られていること、ENL 患者に対する本薬の長期使用に関する情報は乏しいこと等から、再審査期間中は投与症例全例を対象とした調査を実施すべきと判断し、具体的な調査計画を立案するよう求めた。

申請者は、再審査期間中の投与症例全例を対象に、末梢神経障害、血栓・塞栓症（深部静脈血栓症及び肺塞栓症等）を重点調査項目とし、最長 128 週間の観察を行い本剤の使用実態下での安全性を確認すること、他のサリドマイド製剤から本剤へ切り替えた症例については、切り替え前後の安全性及び有効性を確認すること、本剤の用量を増減前後の有効性及び安全性について確認すること、皮膚症状以外の各症状に対する本剤の有効性についても可能な限り情報収集すること等を説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、催奇形性についての対応がサリドマイド製剤安全管理手順（Thalidomide Education and Risk Management System、TERMS）により適切になされることを前提に、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下の様に整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請の再審査期間は10年間と設定することが適切と判断する。

[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

(下線部追加)

[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100 mg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400 mg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50～100 mg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400 mg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。

(下線部追加)

[承認条件]

1. 本剤の製造販売・管理・使用等に当たっては、「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。

3. 再発又は難治性の多発性骨髄腫

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。

4. らい性結節性紅斑

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。

(下線部追加)