

# 再審査報告書

令和 5 年 4 月 19 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<br>② サレドカプセル 50<br>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<br>効 能 ・ 効 果 | 1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫<br>2. <u>らい性結節性紅斑</u><br>3. <u>クロウ・深瀬（POEMS）症候群</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 承 認 の<br>用 法 ・ 用 量 | 1. 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。<br>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。<br>2. <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 50～100 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。</u><br>3. 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。                                                                                                                                        |
| 承 認 年 月 日          | 1.① 平成 20 年 10 月 16 日<br>1.② 平成 21 年 6 月 17 日（剤形追加）<br>2.①② <u>平成 24 年 5 月 25 日（効能・効果の追加）</u><br>1.2.③ <u>平成 26 年 2 月 6 日（剤形追加）</u><br>3.①～③ 令和 3 年 2 月 24 日（効能・効果の追加）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 再 審 査 期 間          | 1.① 10 年<br>1.② 1.の残余期間（平成 21 年 6 月 17 日～平成 30 年 10 月 15 日）<br>2.①② <u>10 年</u><br>1.2.③ 1.の残余期間（平成 26 年 2 月 6 日～平成 30 年 10 月 15 日）及び<br><u>2.の残余期間（平成 26 年 2 月 6 日～令和 4 年 5 月 24 日）</u><br>3.①～③ 10 年                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 承 認 条 件            | (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。＊<br>(2) <u>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。</u><br>(3) <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><br><u>&lt;らい性結節性紅斑&gt;</u><br><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><br><u>&lt;クロウ・深瀬（POEMS）症候群&gt;</u><br>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。 |
| 備 考 | ※ 承認事項一部変更承認時（令和3年2月24日、効能・効果：クロウ・深瀬（POEMS）症候群）に承認条件が付された。                          |

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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）。

本品目のらい性結節性紅斑に係る承認条件について、本剤投与症例全例を対象とした製造販売後調査が実施され、安全性及び有効性に関する検討が行われたことから、承認条件は満たされたものと判断した。ただし、承認条件（2）及び（3）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]

- （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。
- （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。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

サレドカプセル 100、同カプセル 50、同カプセル 25（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

| 使用成績調査     |                                                   |
|------------|---------------------------------------------------|
| 目的         | らい性結節性紅斑の患者を対象として、本剤の有効性、安全性の把握、検討を目的とする。         |
| 重点調査項目     | 末梢神経障害（本剤投与中に発現又は悪化した場合）、血栓・塞栓症（深部静脈血栓症及び肺塞栓症等）   |
| 調査方法       | 全例調査方式                                            |
| 対象患者       | らい性結節性紅斑の患者で、本剤による治療を行う患者                         |
| 実施期間       | 平成 24 年 5 月から令和 4 年 5 月                           |
| 目標症例数      | 再審査期間中の全例                                         |
| 観察期間       | 令和元年 11 月までに登録した患者は 128 週間、それ以降に登録した患者は再審査期間終了まで。 |
| 実施施設数      | 9 施設                                              |
| 収集症例数      | 9 例                                               |
| 安全性解析対象症例数 | 9 例                                               |
| 有効性解析対象症例数 | 9 例                                               |
| 備考         |                                                   |

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

## 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. 副作用発現状況

使用成績調査（以下、「本調査」）の安全性解析対象症例（輸入サリドマイド製剤からの切替え 3 例、新規 6 例）における副作用発現割合及び発現件数は、それぞれ 33.3%（1/3 例）、6 件及び 83.3%（5/6 例）、17 件であり、前者には重篤な副作用はなく、後者の 2 例に 4 件の重篤な副作用（うっ血性心不全、洞性徐脈、便秘、サイトメガロウイルス検査陽性 各 1 件）が認められた。また、複数例に認められた副作用は便秘 3 例、浮動性めまい、倦怠感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 各 2 例であった。なお、重篤な副作用において、サイトメガロウイルス検査陽性以外はすべて既知の事象であった。

本剤の総投与期間が 1 年以上の長期投与患者 5 例のうち、投与 1 年後以降に新たな副作用が発現した症例は 2 例あり、認められた副作用は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 件、肝機能異常、浮動性めまい、振戦 各 1 件であった。これらの副作用はすべて既知かつ非重篤であった。

承認時までに本効能・効果に係る臨床試験は実施していないため、承認時までの結果との比較

はできなかったものの、重篤な副作用において、サイトメガロウイルス検査陽性以外はすべて既知の事象であり、サイトメガロウイルス検査陽性についても、「使用上の注意」の重大な副作用の項に感染症を記載していることから、新たな対応は不要と判断した。

## 4.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現状況は表 2 のとおりであった。血栓・塞栓症に該当した事象は深部静脈血栓症（非重篤）、末梢神経障害に該当した事象は末梢性ニューロパチー（非重篤）であった。

表 2 重点調査項目とした副作用の発現状況

| 重点調査項目               | 発現症例数（発現割合%）※ |
|----------------------|---------------|
| 血栓・塞栓症※ <sup>1</sup> | 1 (16.7)      |
| 末梢神経障害※ <sup>2</sup> | 1 (16.7)      |

※ 副作用発現割合%は新規症例を分母として算出した。

MedDRA/J version 25.0

各リスクの定義において、MedDRAを省略し、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQと略す。

※<sup>1</sup>：SMQ「静脈の塞栓及び血栓（狭域）」又は PT 血栓症のいずれかに該当する事象

※<sup>2</sup>：SMQ「末梢性ニューロパチー（狭域）」、PT 感覚鈍麻、又は PT 口の感覚鈍麻のいずれかに該当する事象

## 4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 111 例 133 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 33 例 36 件、未知の非重篤な副作用は 90 例 98 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 2 件以上の副作用の発現状況は表 3 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、本剤以外の要因、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、又は情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、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 3 「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                             | 119 | 134 | 33  | 36  | 90  | 98  |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 10  | 11  | 10  | 11  | 0   | 0   |
| 急性リンパ性白血病                      | 4   | 4   | 4   | 4   | 0   | 0   |
| 急性骨髄性白血病                       | 2   | 2   | 2   | 2   | 0   | 0   |
| 代謝および栄養障害                      | 13  | 13  | 0   | 0   | 13  | 13  |
| 高尿酸血症                          | 4   | 4   | 0   | 0   | 4   | 4   |
| 精神障害                           | 4   | 4   | 0   | 0   | 4   | 4   |
| 譫妄                             | 3   | 3   | 0   | 0   | 3   | 3   |

|                   |    |    |   |   |    |    |
|-------------------|----|----|---|---|----|----|
| 神経系障害             | 16 | 16 | 4 | 4 | 12 | 12 |
| 意識変容状態            | 3  | 3  | 1 | 1 | 2  | 2  |
| 顔面麻痺              | 2  | 2  | 0 | 0 | 2  | 2  |
| 意識消失              | 3  | 3  | 2 | 2 | 1  | 1  |
| 失神                | 4  | 4  | 0 | 0 | 4  | 4  |
| 一過性脳虚血発作          | 2  | 2  | 0 | 0 | 2  | 2  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害     | 12 | 14 | 5 | 7 | 7  | 7  |
| 胸水                | 4  | 4  | 2 | 2 | 2  | 2  |
| 肺高血圧症             | 3  | 3  | 2 | 2 | 1  | 1  |
| 胃腸障害              | 6  | 6  | 1 | 1 | 5  | 5  |
| 口内炎               | 2  | 2  | 0 | 0 | 2  | 2  |
| 皮膚および皮下組織障害       | 8  | 8  | 2 | 2 | 6  | 6  |
| 多形紅斑              | 2  | 2  | 1 | 1 | 1  | 1  |
| ヘノッホ・シェーンライン紫斑病   | 2  | 2  | 0 | 0 | 2  | 2  |
| 皮膚潰瘍              | 2  | 2  | 1 | 1 | 1  | 1  |
| 筋骨格系および結合組織障害     | 11 | 11 | 0 | 0 | 11 | 11 |
| 筋力低下              | 4  | 4  | 0 | 0 | 4  | 4  |
| 筋肉痛               | 2  | 2  | 0 | 0 | 2  | 2  |
| 腎および尿路障害          | 13 | 13 | 3 | 3 | 10 | 10 |
| 腎不全               | 3  | 3  | 1 | 1 | 2  | 2  |
| 尿閉                | 3  | 3  | 0 | 0 | 3  | 3  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6  | 6  | 1 | 1 | 5  | 5  |
| 異常感               | 2  | 2  | 0 | 0 | 2  | 2  |
| 歩行障害              | 2  | 2  | 0 | 0 | 2  | 2  |
| 臨床検査              | 11 | 12 | 1 | 1 | 10 | 11 |
| 平均赤血球容積減少         | 2  | 2  | 0 | 0 | 2  | 2  |
| 血小板数増加            | 2  | 2  | 0 | 0 | 2  | 2  |
| 傷害、中毒および処置合併症     | 3  | 3  | 0 | 0 | 3  | 3  |
| 転倒                | 2  | 2  | 0 | 0 | 2  | 2  |

MedDRA/J version 25.0

\*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は1件として計算した。また、同一症例において、基本語が同一となる副作用等が異なる重篤性で複数回発現した場合は、「重篤」1件として計算した。

## 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。

使用成績調査の有効性解析対象症例9例のうち、新規症例6例における本剤投与開始時及び最終評価時のらい性結節性紅斑（以下、「ENL」）の症状スコア<sup>1)</sup>別の患者分布は表4のとおりであった。承認時までの本効能・効果に関する臨床試験はなく、承認申請時には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ており、本調査においても、本剤は皮膚症状に対し高い有効性を示した。神経症状、眼症状及び全身症状においては、一部の症例で改善が認められたことから、本剤の投与意義はあったと考える。しかし症例数が少なく、皮膚症状以外のENL症状に対する本剤の有効性について、本調査で十分に検討できたと結論付けることは難しいと考えた。なお、輸入サリドマイド製剤からの切替え症例3例について、切替え時点で、2例は全項目の症状のスコアが「症状なし」であり、残りの1例は末梢神経の腫脹・疼痛の項目が「軽度」でそれ以外の項目はすべて「症状なし」であり、最終評価時には1例の皮下硬結の項目が「軽度」になった以外、すべての症例の症状のスコアに変化は認められず、切替えによっても効果の減弱はほとんどなかった。

<sup>1)</sup> ENLの症状を表4の項目ごとに、調査担当医師が、症状なし、軽度、中度、重度の4段階で判定した。

表 4 症状スコア別の患者分布

|      |            | 投与開始時※1 |    |    |    | 最終評価時※1 |    |    |    |
|------|------------|---------|----|----|----|---------|----|----|----|
|      |            | 症状なし    | 軽度 | 中度 | 重度 | 症状なし    | 軽度 | 中度 | 重度 |
| 皮膚症状 | 結節性紅斑      | 3       | 2  | 1  | 0  | 6       | 0  | 0  | 0  |
|      | 皮下硬結       | 3       | 2  | 1  | 0  | 6       | 0  | 0  | 0  |
|      | 水疱         | 5       | 1  | 0  | 0  | 6       | 0  | 0  | 0  |
|      | 膿疱・膿瘍      | 6       | 0  | 0  | 0  | 6       | 0  | 0  | 0  |
|      | 潰瘍         | 4       | 1  | 1  | 0  | 6       | 0  | 0  | 0  |
| 神経症状 | 末梢神経の腫脹・疼痛 | 3       | 2  | 1  | 0  | 4       | 2  | 0  | 0  |
|      | 運動麻痺・障害    | 3       | 1  | 2  | 0  | 3       | 2  | 1  | 0  |
| 眼症状  |            | 5       | 1  | 0  | 0  | 6       | 0  | 0  | 0  |
| 全身症状 | 発熱         | 4       | 1  | 1  | 0  | 6       | 0  | 0  | 0  |
|      | 関節痛        | 6       | 0  | 0  | 0  | 4       | 2  | 0  | 0  |
|      | 浮腫         | 4       | 0  | 2  | 0  | 5       | 1  | 0  | 0  |
|      | 精巣炎・陰嚢水腫※2 | 4       | 0  | 0  | 0  | 4       | 0  | 0  | 0  |
|      | リンパ節腫脹     | 5       | 1  | 0  | 0  | 6       | 0  | 0  | 0  |

※1 表中の数値は症例数を示す。※2 女性患者 2 例の評価は省略。

## 6. 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」）に報告した外国の措置報告は 28 件、研究報告は 15 件であった。その概要は表 5 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の可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<sup>2)</sup>。

表 5 措置報告及び研究報告の概要

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 措置報告 | <p>① 欧州製品概要（SmPC）に、無月経、房室ブロック、重篤な感染、アレルギー反応及びその他（痙攣、心房細動、肺炎）に関する注意喚起が追記された（平成 24 年 11 月）。</p> <p>② SmPC に、好中球減少症、血小板減少症、肝障害、血液学的な第 2 原発性悪性疾患（急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群）及び胃腸出血に関する注意喚起が追記され、欧州及びカナダにて、血液学的な第 2 原発性悪性疾患（急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群）に関する安全性情報が発出された。また、米国添付文書（USPI）に血小板減少症、胃腸出血、肝機能検査異常に関する注意喚起が追記された（3 件）。</p> <p>③ カナダにて、動脈血栓塞栓症に関する安全性情報が発出された。また、USPI 及びオーストラリア・ニュージーランドの添付文書（AUS-NLPI）に静脈及び動脈血栓塞栓症に関する注意喚起が追記された（3 件）。</p> <p>④ SmPC に可逆性後白質脳症候群に関する注意喚起が追記された（平成 25 年 8 月）。</p> <p>⑤ 欧州にて、75 歳を超える患者の開始用量に関する安全性情報が発出され、SmPC、AUS-NLPI 及びカナダ製品モノグラフ（PMG）が改訂された（4 件）。</p> <p>⑥ 欧州にて、肺高血圧症、ウイルス感染（带状疱疹または B 型肝炎ウイルス）に関する安全性情報が発出され、SmPC、AUS-NLPI 及び PMG 等にウイルス感染に関する注意喚起が追記された（5 件）。</p> |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>2)</sup> 措置報告⑧について、その後の検討の結果、申請者は、当該事象を医薬品リスク管理計画の重要な潜在的リスクに設定するとともに、添付文書の「使用上の注意」の「その他の注意」の項に追記することを決定した。

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 措置報告（続き） | <p>⑦ PMG、AUS-NL PI、USPI 及び SmPC に、血管浮腫、Grade 4 の発疹、剥脱性又は水疱性発疹が発現した場合、スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応が疑われる場合等は、本剤を中止する旨が追記された（7 件）。</p> <p>⑧ AUS-NL PI、PMG 及び SmPC に、免疫抑制療法との併用による進行性多巣性白質脳症に関する注意喚起が追記された（3 件）。</p> <p>⑨ SmPC に、甲状腺障害に関する注意喚起が追記された（令和 3 年 8 月）。</p> |
| 研究報告     | <p>① 第 2 原発性悪性疾患に関する報告（10 件）</p> <p>② 胎芽病に関する報告（2 件）</p> <p>③ 心肺停止、突然死、憩室穿孔に関する報告（各 1 件）</p>                                                                                                                                                                                       |

## 7. 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。

また、機構は、本剤の ENL に係る承認条件について、本剤投与症例全例を対象とした製造販売後調査が実施され、安全性及び有効性に関する検討が行われたことから、承認条件は満たされたものと判断した。ただし、承認条件（2）及び（3）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]

- （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。
- （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。

以上