

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児感染症学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>2位 (全3要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>サリドマイド</p>
	<p>販売名</p>	<p>サレドカプセル 50、サレドカプセル 100</p>
	<p>会社名</p>	<p>藤本製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>慢性肉芽腫</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>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。小児には、1日1回1mg/kg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3mg/kg(あるいは400mg)を超えないこと。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 <u>2500</u> 人  &lt;推定方法&gt;  慢性肉芽腫症は、国内で226例が登録されている(2011年度特定疾患医療受給者証交付件数)。サルコイドーシスは国内で22,161例が登録され(2011年度特定疾患医療受給者証交付件数)、このうち10%が難治性の経過を示す。</p>	
<p>国内の承認内容(適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)  1) 再発又は難治性の多発性骨髄腫  2) らい性結節性紅斑</p>	
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性  <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)  <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  (上記の基準に該当すると考えた根拠)  『慢性肉芽腫』は、炎症性サイトカインに起因する炎症性肉芽腫で、慢性肉芽腫症やサルコイドーシスなどの疾患でみられる。慢性肉芽腫症やサルコイドーシスは、いずれも厚生労働省が指定する難治性疾患である。慢性肉芽腫症の発生頻度は、1/25万人といわれ国内では226例が登録されている(2011年度特定疾患医療受給者証交付件数)。サルコイドーシスの有病率は人口10万に対し7.5~9.3で国内では22,161例が登録され(2011年度特定疾患医療受給者証交付件数)、このうち10%が難治性の経過を示すと言われる。  『慢性肉芽腫』は消化器、呼吸器、腎臓など様々な臓器に形成され臓器障害をきたす。『慢性肉芽腫』に対する治療として、ステロイドや免疫抑制剤が使用されるが、慢性肉芽腫症など免疫不全症において免疫抑制治療は致命的感染症を引き起す危険性が高く、その使用は著しく制限される。  また、慢性肉芽腫症では約50%の患者に、肉芽腫が腸管に発生し肉芽腫性腸炎がみられる。これは、厚生労働省が指定する難治性疾患である炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎)に類似した症状を呈し、長期にわたる治療を必要とする。肉芽腫性腸炎の難治例では造血幹細胞移植を要する</p>	

例もみられるが、肉芽腫性炎症を合併した状態での造血幹細胞移植は、生着不全の危険性が高いといわれており、適切な肉芽腫に対する治療が強く望まれる。

治療に係る危険性と肉芽腫自体の重症度から、適応疾病の重篤性は、「イ病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。

## 2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

### (1) 要望医薬品サリドマイドについて

要望医薬品サリドマイドは、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する希少疾病用医薬品として指定され(指定番号(17 薬)第 178 号)、2008 年 10 月に治療薬として国内で承認された製剤である。その後、要望医薬品サリドマイドは、らい性結節性紅斑に対する希少疾病用医薬品として指定され(指定番号(23 薬)第 260 号)、2012 年 5 月に治療薬として適応拡大を承認された。近年、『慢性肉芽腫』を改善する免疫調節作用が明らかとなり、成人や小児のサルコイドーシスや慢性肉芽腫症の『慢性肉芽腫』に対して欧米や国内で臨床研究が実施され、サリドマイドの有用性が報告されてきた。仏国ではサルコイドーシスに対するサリドマイドの二重盲検試験が終了している(未発表)。

慢性肉芽腫症は稀少疾患であり大規模臨床研究は行われていないが、要望医薬品サリドマイドを用いた臨床研究は肉芽腫性腸炎、肺肉芽腫、皮下肉芽腫、肝肉芽腫などの『慢性肉芽腫』に対して欧米と日本で合計 12 例に対して行われ、10 例で病変の縮小と抗炎症効果が報告されている<sup>1)-4)</sup>。さらに、要望医薬品サリドマイドによる感染症の増悪を示す報告は認められず、免疫不全症である慢性肉芽腫症においても易感染性の悪化を示唆する報告は認められない。また、国内では国立成育医療研究センターで慢性肉芽腫症に合併した『慢性肉芽腫』に対するサリドマイド治療臨床研究が実施されており、さらに 3 例に同様の治療効果と安全性が認められた(UMIN 試験 ID: UMIN000009370)。慢性肉芽腫症、ベーチェット病、サルコイドーシスに関する臨床研究結果から、現在、本剤で承認されている投与量の範囲で使用可能であると考えられる。

### (2) 医療上の有用性の判断基準への該当性について

『慢性肉芽腫』に対する治療では、ステロイド、免疫抑制剤、生物学的

	<p>製剤による治療の有効性が報告されている。サリドマイドは、これら薬剤の治療で効果が得られない難治性『慢性肉芽腫』に対して、治療効果が海外の臨床研究で報告されている。サリドマイドの作用機序について現在も検討がすすめられているが、TNF<math>\alpha</math>を中心とする炎症性サイトカインの選択的阻害作用を示すことが報告されている<sup>4,5)</sup>。いまだに病態の詳細な解明はなされていないが、これまでの臨床研究結果は、『慢性肉芽腫』においてTNF<math>\alpha</math>が病態の中心に位置することを示唆する。</p> <p>一方で、これらの炎症性サイトカインは感染症に対する生体防御反応においても中心的役割をになう。そのため、サイトカインの作用を強力に阻害することは、易感染性の増悪や致死性感染症を引き起す可能性が高い。米国 NIH の報告によると、慢性肉芽腫症の『慢性肉芽腫』に対して生物学的製剤インフリキシマブ（抗 TNF<math>\alpha</math> 阻害剤）を使用した 5 例のうち、2 例が感染症のため死亡した<sup>6)</sup>。一方、生物学的製剤アナキンラ（抗 IL-1 阻害剤）では、明らかな有効性は認めなかった<sup>7)</sup>。そのため、感染症に対する免疫応答を抑制せず、主に過剰な免疫応答を制御する免疫調節剤が理想的な薬剤であるが、従来治療では該当する製剤はない。これまで、『慢性肉芽腫』に対するサリドマイド投与において、易感染性を増悪した報告はみられない。</p> <p>これらの臨床研究結果から、要望医薬品サリドマイドは『慢性肉芽腫』において医療上の有用性の判断基準「イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」に該当すると考える。</p>
備考	

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
	<p>米国</p>	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
<p>英国</p>	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等6か国での標準的使用状況  
（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国    英国    独国    仏国    加国    豪州

〔欧米等6か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライ ン名	なし
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
英国	ガイドライ ン名	なし
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	二重盲検試験終了 (未発表)
	加国	ガイドライ ン名	なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	なし
		効能・効果	

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

##### 1) 検索方法 1（2013年7月20日時点）

米国の国立衛生研究所（National Institutes of Health: NIH）の U.S. National Library of Medicine の文献データベース（PubMed）

検索式：thalidomide

Result：7802

##### 2) 検索方法 2（2013年7月20日時点）

米国の国立衛生研究所（National Institutes of Health: NIH）の U.S. National Library of Medicine の文献データベース（PubMed）

検索式：thalidomide and chronic granulomatous disease

Result：10

上記による検索の結果、PubMed に登録されている文献について、サリドマイドの安全性および慢性肉芽腫症のヒトにおける有効性及び安全性に関連する文献を引用した。

<海外における臨床試験等>

#### (1) 無作為化比較試験の公表論文

なし

#### (2) 他の臨床試験の公表論文

[オープン試験]

##### 1) サルコイドーシスに対するサリドマイドの臨床試験の実施

(Oliver SJ, et al., Clin Immunol. 2002 Mar;102(3):225-36)<sup>8)</sup>

背景：

サルコイドーシスでは、ステロイドなど免疫抑制治療が行われる。これまで、難治性サルコイドーシス症例でサリドマイド投与が有効であった症例の報告がなされている。そこで、サルコイドーシスの肉芽腫病変に対するサリドマイドの有効性と作用機序の検討を行った。

方法：

サルコイドーシスと診断され『慢性肉芽腫』を形成した8例を対象とした。年齢は29-61歳（平均34歳）で、男性5例と女性3例であった。全例が、サルコイドーシスと診断され4年以上が経過しており、6例がプレドニン5-15mgを服用していたが、免疫抑制剤を服用した症例はいなかった。

サリドマイドは50mg/日から開始し、4週毎に2倍に増量し最大200mg/日まで増量した。血漿サイトカイン濃度、リンパ球サブセット、皮膚所見、皮膚病変の病理組織学的検査により有効性を検討した。

#### 結果（有効性）：

##### A) 臨床的な効果

- 全例で皮膚病変の色素沈着を認め、8例中5例に扁平化し改善がみられた。一時的な皮膚所見の改善は、8例中7例で認められた。
- 呼吸困難や咳嗽の改善は、8例中5例でみられた。
- 倦怠感は、8例中3例で消失した。

##### B) 免疫学的影響

- サリドマイド投与前、サルコイドーシス患者の血清TNF $\alpha$ 、IL-12、sIL-2R、IL-18、sICAM-1は、健常者と比較して有意に高値を示した。
- 血清TNF $\alpha$ とsIL-2Rは、サリドマイド投与2-4週後をピークに一時上昇し、その後投与前のレベルへ戻った。
- 血清IL-12は、サリドマイド投与2週間以内に上昇ははじめ、上昇を続けた。
- 血清IL-2、IL-10、IL-18、sICAM-1は、変動しなかった。
- リンパ球サブセット解析は、サリドマイド投与前と投与12週に行われたが、CD4/CD8比、CD56+NK細胞、ナイーブT細胞を含めて明らかな変化を認めなかった。

##### C) 病理組織学検査

- サリドマイド投与前に認められた泡沫状マクロファージは、サリドマイド投与4週後には消失し肉芽腫にはリンパ球主体の細胞浸潤を認めた。
- 12-16週後には、これらの改善はさらに進行し皮膚病変の範囲は縮小した。

#### 結果（安全性）：

- A) リンパ球サブセット解析では、B細胞やT細胞に明らかな変化を認めず、易感染性の増悪を認めなかった。
- B) 8例中5例に、皮膚病変部位に一致したかゆみを認めた。
- C) 8例中3例に、病変皮膚の感覚異常を認めた。
- D) 8例中2例に、体重増加を認めた。
- E) 深部静脈血栓症やその他のサリドマイドに関連した副作用は認めなかった。

#### 結論：

サリドマイドはサルコイドーシス『慢性肉芽腫』に対して、泡沫状マクロファージを減少し肉芽腫を改善する効果が認められたことから、サルコイドーシスの治療において有用と考えられた。

## 2) サルコイドーシスに対するサリドマイド治療の臨床経験



(Fazzi P, et al., Biomed Pharmacother. 2012 Jun;66(4):300-7)<sup>9)</sup>

背景：

サルコイドーシスに対する長期サリドマイド治療の有効性と安全性について、ステロイド抵抗性あるいはステロイド投与困難な患者を対象に臨床研究を実施した。

方法：

皮膚と肺に病変を有するサルコイドーシス 19 例に対して、サリドマイドを 24 ヶ月間投与し皮膚所見、血清 ACE 値、胸部レントゲン画像所見について治療効果を検討した。年齢は、33-69 歳（平均 51.6 歳）で、男性 8 例と女性 11 例であった。8 例がステロイド抵抗性サルコイドーシスであった。全例が皮膚生検により皮膚サルコイドーシスを認めた。今回、サリドマイド投与前に末梢神経障害を認める症例は、除外された。

サリドマイドは、200mg/日から開始し 3 週間目に 100mg/日へ減量した。投与開始 14 週目からサリドマイド 100mg/隔日へ減量し、投与開始 50 週目から症状に合わせてさらに減量した。

皮膚所見は、Sarcoidosis Activity and Diffusion Index (SADI) スキンスコアにより評価した。胸部所見はレントゲンにより 5 つのステージに分類した。副反応に関する神経学的所見は、3 ヶ月毎に神経専門医により評価された。

結果（有効性）：

A) 皮膚所見

- サリドマイド投与 3 ヶ月後に 19 例中 6 例（32%）が改善(resolve)し、6 ヶ月後に 18 例中 12 例（67%）、9 ヶ月後に 17 例中 12 例（70%）、12 ヶ月後に 14 例中 10 例（67%）、24 ヶ月後に 8 例中 5 例（62%）が改善(resolve)を認めた。全ての症例で、3 ヶ月以内に著明な改善(improve)を示した。
- SADI スキンスコアもサリドマイド投与 3、6 ヶ月後に有意な低下を示した ( $p<0.003$ ,  $p<0.05$ )。

B) 血清学的所見

- 血清 ACE 値は、サリドマイド投与後に有意に低下しており ( $p<0.001$ )、サリドマイド投与 3 ヶ月目に正常化した。

C) 肺病変

- 全ての症例でサリドマイド投与前に、肺病変はステージ I~III であった。サリドマイド投与 6 ヶ月後に、McNemar's test にて統計学的に有意な改善を認めた。

結果（安全性）：

A) サリドマイド投与後、全症例の 74%に眠気、68%に便秘、53%に体重増加、42%に末梢神経障害を認めた。

B) その他、全症例の 21%に頭痛、16%に末梢性浮腫、11%に嘔気、11%に発疹、11%に関節症、5%に深部静脈血栓症を認めた。

C) 末梢神経障害は、8 例に認められ、サリドマイド投与開始 9-24 ヶ月後に発生した（平均  $17.63 \pm 5.42$  ヶ月）。発生した時の蓄積投与量は、平均 18-34.2g ( $28.0 \pm 5.9$ g) であった。

D) 2 例で、サリドマイド投与開始 9 ヶ月後に末梢神経障害を認め、サリドマイド投

与を中止した。

- E) その後、さらに4例がサリドマイド投与開始15-21ヶ月後に末梢神経障害を認め、サリドマイド投与を中止した。

結論：

低-中用量のサリドマイド長期投与は、ステロイド抵抗性の難治性サルコイドーシスにおいて効果的治療法と考えることが可能である。サリドマイドによる末梢神経障害の発生頻度が相対的に高値であったが、時に無症状で緩徐な症状であった。サリドマイド投与中止により消失する副反応なのか判断する上で、電気生理学的検査を繰り返し行って評価する必要がある。

**〔使用実態調査〕**

1) 慢性肉芽腫症の『慢性肉芽腫』に対するサリドマイドの有効性と安全性：後方視的症例集積研究

(Noel N, et al., J Allergy Clin Immunol. 2013 Oct.132(4):997-1000,el-e4)<sup>3)</sup>

背景：

慢性肉芽腫症に合併した難治性の炎症性肉芽腫症の患者8例に使用されたサリドマイドの有効性と安全性(易感染性を含む)の評価を目的とした後方視的臨床試験の実施。

方法：

17-57才の『慢性肉芽腫』を合併した慢性肉芽腫症(肉芽腫性腸炎6例、肺結節と皮下結節1例、肝肉芽腫1例)を対象に、サリドマイド50-100mg/日を投与した。サリドマイドとともに、プレドニン、メサラジン、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、インフリキシマブ、イマチニブ、エタネルセプト、アダリムマブが併用された。

結果(有効性)：

- A) 7例の男性と1例の女性にサリドマイド投与が行われた。  
B) 投与期間は、投与終了した5例は9ヶ月、41ヶ月、42ヶ月、43ヶ月、62ヶ月であった。また、3例はサリドマイド投与継続中で、現在11ヶ月、12ヶ月、19ヶ月が経過した。  
C) 8例中7例(87.5%)で臨床的改善が得られた(4例で完全寛解、3例で部分的寛解)。完全寛解を得られた1例は、9ヶ月目に深部静脈血栓症のためサリドマイド投与を中止した。  
D) 肉芽腫性腸炎は6例中3例(50%)で完全寛解し2例(33%)が部分寛解、1例(17%)が不変であった。  
E) 肺結節と皮下結節を認めた1例は、完全寛解を認めた。  
F) 肝肉芽腫の1例は、肝機能は正常化し現在も投与を継続している。

結果(安全性)：

- A) 末梢神経障害  
治療効果を認めなかった1例では、軽度の末梢神経障害を認めたが、投与は42ヶ月間継続した。  
B) その他の重篤な副反応

肺結節と皮下結節を併発した 1 例は、深部静脈血栓症のためサリドマイド治療を中止した。その後、サリドマイド投与前後では認められなかったが、脳膿瘍を合併し死亡した。サリドマイド投与により、易感染性が増悪した症例は認めなかった。

C) その他の副反応

1 例に便秘を認めたが、そのほか明らかな副反応を認めなかった。

結論：

対象が少なく後方視的検討であったが、全例で易感染性の増悪はみられなかった。これまで行われてきた長期にわたる免疫抑制剤治療は感染症の危険性を高めるため、サリドマイドを早期に使用することは医原性疾患を減少し外科的切除の必要性を軽減する可能性がある。

2) 小児難治性炎症性腸疾患におけるサリドマイドの臨床経験

(Lazzerini M, et al., Aliment Pharmacol Ther. 2007 Feb 15;25(4):419-27)<sup>10)</sup>

背景：

難治性の炎症性腸疾患の患者 28 例（クローン病 19 例、潰瘍性大腸炎 9 例）に使用された長期サリドマイドの有効性、安全性（神経病理学的検査を含む）の評価を目的とした後方視的臨床試験の実施。

方法：

2-20 才の難治性炎症性腸疾患（プレドニンあるいはアザチオプリン、メトトレキサート、インフリキシマブ、シクロスポリンのいずれかの治療で改善しない症例）を対象に、サリドマイド 1.5-2.5 mg/kg/日を投与した。6 ヶ月後に改善のみられた症例について、サリドマイドは治療効果の持続する最低用量まで漸減した。

結果（有効性）：

- A) 28 例中 23 例（82%）で寛解が得られたが（クローン病 18 例、潰瘍性大腸炎 5 例）、5 例は改善を認めなかった。この 23 例は、ステロイドの減量が行われたが、漸減中に 2 例が再燃した。その後、この 2 例はステロイド増量により寛解を得た後、緩徐に減量し、それぞれ 21 ヶ月、17 ヶ月間寛解を維持している。
- B) 臨床的寛解到達時期は平均 8 週間（範囲 4-12 週間）で、サリドマイド投与開始後平均 36 ヶ月間（範囲 10-78 ヶ月間）経過観察が行われた。サリドマイド開始後、寛解を維持した 21 例についてサリドマイドは最小治療効果用量まで減量あるいは中止した。
- C) 長期寛解維持用量は平均 1.2 mg/kg/日（範囲 0.5-1.5 mg/kg/日）で、5 例が漸減中に再燃したがサリドマイド増量により緩解した。サリドマイドの累積投与量は、平均 63g（範囲 29-110g）であった。
- D) 20 例がプレドニン 1.2 mg/kg/日（範囲 0.5-2 mg/kg/日）を服用していたが、16 例（80%）でステロイドは漸減された。ステロイドはサリドマイド開始後平均 10 週（範囲 8-36 週）で中止された。

結果（安全性）：

- A) 末梢神経障害

7例（25%）が末梢神経障害のため、サリドマイドを中止した。末梢神経障害は、サリドマイド累積投与量が28g未満では認められなかった。末梢神経障害をきたした全例で、サリドマイド中止後に症状は消失した。

**B) その他の重篤な副反応**

1例で、目眩と眠気のためサリドマイド投与5日目に投与を中止した。また、別の1例で動揺/幻覚を伴う神経障害をきたした。

**C) その他の副反応**

サリドマイド投与の中止を必要としなかった副作用として、軽度の眠気（4例）、ふらつき（1例）、皮膚炎/かゆみ（3例）、女性化乳房（1例）を認めた。

結論：

サリドマイドは小児期と青年期における難治性炎症性腸疾患に対して、長期寛解を含む治療効果を示すことが示唆された。末梢神経障害は主要な副作用であったが、サリドマイドの累積投与量に依存する傾向があった。

3) 慢性肉芽腫症の肉芽腫性腸炎に対する治療の臨床研究

(Marks D, et al., Am J Gastroenterol. 2009;104:117-24)<sup>2)</sup>

背景：

慢性肉芽腫症では、しばしば炎症性腸疾患であるクローン病に類似した肉芽腫性腸炎を合併するが、具体的な評価はされていない。そこで、単一施設で治療を行ったすべての慢性肉芽腫症を対象に、後方視的に肉芽腫性腸炎に対する治療の実態調査を実施。

方法：

慢性肉芽腫症25例について、感染症と関連のない肉芽腫性腸炎（『慢性肉芽腫』）を合併した11例の肉芽腫性腸炎の症状、治療、臨床経過について検討した。

結果（有効性）：

- A) 慢性肉芽腫症の肉芽腫性腸炎では、すべての症例でクローン病の診断基準を満たしていた。
- B) 肉芽腫性腸炎11例のうち5-アミノサリチル酸製剤が無効であった5例に対して、サリドマイド、インターフェロンγ、アザチオプリン、インフリキシマブ、腸切除がそれぞれ1例ずつに行われ、5例すべてで有効だった。

結果（安全性）：

サリドマイド投与例において、明らかな副反応を認めなかった。

結論：

慢性肉芽腫症の肉芽腫性腸炎は、クローン病と類似した点がみられたことから類似した病態があると推測された。

4) 小児難治性クローン病に対するサリドマイド治療

(Zheng CF, et al., World J Gastroenterol. 2011 Mar 14;17(10):1286-91)<sup>11)</sup>

背景：

慢性肉芽腫症の肉芽腫性腸炎と同様に、炎症性サイトカインであるTNF $\alpha$ の過剰産生に起因するクローン病の小児難治例に対して、サリドマイド投与における有効性と安全性について検討した。

方法：

クローン病と診断された 9-16 歳（平均 13 歳）の男児 4 例と女児 2 例を対象として、7-14 ヶ月間（平均 10 ヶ月間）サリドマイドを投与し、クローン病の活動性を PCDAI（pediatric Crohn's disease activity index）と臨床所見により検討した。サリドマイドは、2mg/kg/日から開始し、6 ヶ月後に 0.2-1.0mg/kg/日へ減量された。

結果（有効性）：

- A) サリドマイド投与開始し、全例で症状の改善を認めたため 6 ヶ月後にサリドマイドの減量が行われた。減量後、再燃した 1 例に対してサリドマイドを 3mg/kg/日へ増量したところ、腸炎症状は速やかに改善した。
- B) クローン病の疾患活動性（PCDAI）は、サリドマイド投与前後で平均 65.8 から平均 6.6 へ著明に改善した。

結果（安全性）：

- A) 6 例中 2 例で、サリドマイド投与前に *Mycobacterium tuberculosis* 感染症を認めたが、サリドマイド投与中に増悪することはなかった。
- B) 末梢神経障害や深部静脈血栓症など重篤な副作用を含む明らかな異常を認めなかった。

結論：

サリドマイドは、難治性クローン病の小児例に対して有用性が期待されるとともに、感染症を増悪させる要因にならない可能性が示唆された。

### （3）ケースレポートの公表論文

#### 1) 慢性肉芽腫症による難治性肉芽腫性腸炎に対するサリドマイド治療

(Sokol H, et al., Am J Gastroenterol. 2009;104;1069-70)<sup>1)</sup>

背景：

慢性肉芽腫症の 23 歳男性。水様性の下痢と腹痛が持続したため内視鏡を行った。腸管に肉芽腫を伴う炎症所見を認め慢性肉芽腫症による肉芽腫性腸炎と診断した。

方法：

メサラジンなどの抗炎症剤やプレドニン、免疫抑制剤（アザチオプリン）により治療を行ったが改善しなかった。その後、インフリキシマブを 2 回投与したが、肉芽腫性腸炎の改善は得られなかった。そのため、サリドマイド内服治療を開始した。

結果（有効性）：

サリドマイド（100mg/日）を開始したところ、1 カ月後には便回数は減少し、体重減少も改善傾向を示し治療開始 6 カ月目には従来体重まで回復した。サリドマイド投与 1 年後には、肉芽腫性腸炎は寛解した。

結果（安全性）：

サリドマイド投与中に、感染症の増悪を含む明らかな副反応を認めなかった。

結論：

ステロイドや免疫抑制は肉芽腫性腸炎を改善するが、感染症の危険性を増加させる。肉芽腫性腸炎では炎症性サイトカインである TNF  $\alpha$  の関与が示唆されており、本症例

では抗TNF $\alpha$ 阻害剤（インフリキシマブ）を投与したが治療効果は得られなかった。本研究から、難治性肉芽腫性腸炎ではサリドマイド投与が考慮されるべきである。

## 2) 慢性肉芽腫症の多形膠芽腫に対するサリドマイド治療の長期経過

(Aguilera DG, et al., J Pediatr Hematol Oncol. 2009 Dec;31(12):965-9)<sup>12)</sup>

### 背景：

慢性肉芽腫症の13歳女児。左視床に多形膠芽腫を認め、切除後に放射線照射治療とサリドマイド投与を行った。多形膠芽腫は小児や成人に発症する脳腫瘍で、進行性に経過し予後は不良である。

### 方法：

放射線照射治療（60Gy）と化学療法とともに、サリドマイド250mg/m<sup>2</sup>の投与を5年間行い、治療効果と安全性について検討した。なお、アメリカ食品医薬品局に従い、被験者にはサリドマイド製剤に関する教育と、サリドマイド治療後2ヶ月間は毎月妊娠検査が実施された。

### 結果（有効性）：

- A) 放射線照射とサリドマイド投与を5年間行い寛解したため、治療を中止した。
- B) 発症後9年経過し、腫瘍の再発を示唆する明らかな症状を認めない。

### 結果（安全性）：

- A) サリドマイド投与中に、感染症の増悪を認めなかった。
- B) サリドマイドの主な副作用として、倦怠感と無月経を認めた。

### 結論：

慢性肉芽腫症に合併した脳腫瘍に対して、サリドマイド投与の抗腫瘍効果が認められるとともに、5年間の長期使用においても易感染性を増悪する副作用は認めなかった。そのため、今後の慢性肉芽腫症に対するサリドマイド投与の有用性が示唆された。

## <日本における臨床試験等※>

### (1) 無作為化比較試験の公表論文

なし

### (2) 他の臨床試験の公表論文

なし

### (3) ケースレポートの公表論文

## 1) 慢性肉芽腫症の難治性肉芽腫性腸炎に対するサリドマイド治療

(Kawai T, et al., Clin Immunol. 2013 May;147(2):122-8)<sup>4)</sup>

### 背景：

慢性肉芽腫症の3歳男児。血便、下痢、発熱、腹痛のため内視鏡検査を施行し、肉芽腫性腸炎と診断された。

### 方法：

経口摂取を中止し、中心静脈栄養とプレドニン、メサラジン、免疫抑制剤（アザチオ

プリン)の内服治療を11ヶ月行ったが、肉芽腫性腸炎の改善はみられなかった。そのため、ステロイド注腸を併用し2ヶ月間治療を行ったが、炎症は持続した。難治性肉芽腫性腸炎に対して造血幹細胞移植を予定していたが、腸炎の活動性が高く移植の危険性が高かった。

#### 結果 (有効性) :

- A) ステロイド注腸を中止し、サリドマイド (1.5mg/kg/日) 投与を開始したところ肉芽腫性腸炎の活動性は低下し血便の消失と便回数の減少とともに、血液炎症反応は陰性化した。
- B) 8週間のサリドマイド投与後、肉芽腫性腸炎は改善傾向を示していたためブスルファンとシクロフォスファミドによる前処置を行い、造血幹細胞移植を行った。移植後、肉芽腫性腸炎の再燃は認めない。

#### 結果 (安全性) :

- A) サリドマイド投与開始前に肺アスペルギルス症を合併したが、サリドマイド投与中に増悪することはなかった。
- B) 新たな感染症を合併することもなかった。
- C) サリドマイド投与2週目にサリドマイドを1.75mg/kg/日へ増量したところ、強い眠気がみられたが、サリドマイド減量 (1.5mg/kg/日) により速やかに消失した。
- D) サリドマイドは8週間投与 (累積投与量 1.2g (90mg/kg)) され、末梢神経障害、深部静脈血栓症など重篤な副作用を含めてサリドマイドによる他の副作用は認めなかった。

#### 結論 :

慢性肉芽腫症の難治性肉芽腫性腸炎に対して、サリドマイドは炎症を抑制したが易感染性を増悪することはなかった。今後更なる検討をすすめ、慢性肉芽腫症の炎症性肉芽腫に対するサリドマイド投与を考慮することが期待される。

## 2) 早期発症サルコイドーシスに対するサリドマイド治療の実施

(Yasui K, et al., Arthritis Rheum. 2010 Jan;62(1):250-7)<sup>13)</sup>

#### 背景 :

本邦における若年発症サルコイドーシスは、5歳未満の小児に発症し『慢性肉芽腫』をきたす難治性疾患である。本疾患は、nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2)遺伝子変異によりNF-κBの異常活性化を引き起され、炎症反応が遷延することに起因する。本検討では、若年発症サルコイドーシスに対するサリドマイド投与の有効性について検討する。

#### 方法 :

若年発症サルコイドーシスの16歳女兒と8歳男児の2例へサリドマイド2mg/kg/日が投与された。症状に応じてサリドマイドは増量された。臨床症状と血液検査および関節症状 (American College of Rheumatology Pediatric) について、有効性を評価した。

#### 結果 (有効性) :

##### A) 症例1 : 16歳女兒

- 生後6ヶ月時に、発熱、紅斑、多発性関節炎にて発症し、生後9ヶ月時に皮膚病

理組織検査で非乾酪性類上皮肉芽腫を認め若年発症サルコイドーシスと診断された。また、NOD2 遺伝子のヘテロ遺伝子変異 (N670K) を認めた。

- 生後 14 ヶ月からステロイド治療とともに、15 歳までに免疫抑制剤 (メトトレキサート、タクロリムス) や抗 TNF $\alpha$  製剤 (インフリキシマブ) による治療が併用されたが、改善を認めなかった。
- 16 歳時にサリドマイド 100mg/日が開始され、投与開始 1 ヶ月後には炎症反応の改善を認めた。
- 本疾患による視力障害は、右視力 0.04 から 0.3、左視力 0.02 から 0.2 へ回復し、乳頭炎は改善傾向を示した。
- 関節炎は ACR Pedi にて、50%の改善を認めた。

#### B) 症例 2 : 8 歳男児

- 生後 8 ヶ月から発熱、皮膚症状、多発性関節炎を認めた。皮膚病理組織検査で非乾酪性類上皮肉芽腫を認め若年発症サルコイドーシスと診断された。また、NOD2 遺伝子のヘテロ遺伝子変異 (C495Y) を認めた。
- ステロイド治療とともに抗 TNF $\alpha$  製剤 (エタネルセプト) による治療が行われたが、血液炎症反応や臨床症状が改善することはなかった。
- 8 歳時にサリドマイド 50mg/日を開始したところ徐々に血液炎症反応は改善傾向を示した。サリドマイド投与開始 2 ヶ月後に、サリドマイド 75mg/日へ増量したところ、サリドマイド投与開始 4 ヶ月後には炎症反応は陰性化した。
- 関節炎は ACR Pedi にて、70%の改善を認めた。

#### 結果 (安全性) :

- A) 症例 1 では、サリドマイド 100mg/日は 8 ヶ月間投与 (累積投与量 24g) され、明らかな副反応を認めなかった。
- B) 症例 2 では、サリドマイドは 7 ヶ月間投与 (累積投与量 14.25g (791mg/kg)) され、明らかな副反応を認めなかった。

#### 結論 :

サリドマイド投与により、若年発症サルコイドーシス 2 例において臨床症状と炎症反応の速やかな改善を認めた。サリドマイドは、難治性の若年発症サルコイドーシスにおいて有効な治療法と考えられた。

### 3) 若年発症ベーチェット病腸炎に対するサリドマイド治療

(Yasui K, et al., Inflamm Bowel Dis. 2008 Mar;14(3):396-400)<sup>14)</sup>

#### 背景 :

本邦における再発性若年発症ベーチェット病腸管病変に対するサリドマイド投与の有効性と安全性について、後方視的検討を行った。ベーチェット病は、炎症性サイトカインの TNF $\alpha$  の過剰産生が病態に関与している。

#### 方法 :

9-15 歳 (平均 12.8 歳) の小児 4 例と 25 歳、34 歳の成人 2 例に対して、プレドニンとアザチオプリン、コルヒチン、メルカプトプリンによる治療が行われたが、症状の改



善は認めなかった。そこで、サリドマイド 2mg/kg/日の投与が実施され、血液炎症反応と臨床症状により有効性を検討した。

結果（有効性）：

- A) サリドマイドは、2mg/kg/日から開始され、必要に応じて3例で3mg/kg/日まで増量された。
- B) 7例全てに臨床症状の改善と血液炎症反応の改善が認められ、ステロイド療法は順調に中止された。
- C) 炎症反応が軽減した後、サリドマイドは 1-0.5mg/kg/日まで減量されたが、再燃は認められなかった。

結果（安全性）：

末梢神経障害や他の主な副反応は認められなかった。

結論：

サリドマイドは、TNF $\alpha$ が病態に関与するベーチェット病やクローン病など炎症性疾患において、有効な治療である可能性が示唆された。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) なし

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) なし

<日本における教科書等>

1) なし

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) なし

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

（5）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) なし

#### (6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

##### <要望効能・効果について>

以下の理由から、要望効能・効果は「慢性肉芽腫」と記載した。

①稀少疾患のため大規模臨床研究は行われていないが、欧米で実施された臨床研究では、「慢性肉芽腫」に対する効果が得られたこと。

②要望医薬品サリドマイドは、サルコイドーシスだけでなく、免疫不全症である慢性肉芽腫症においても著しい易感染性の増悪を認めないこと。

##### <要望用法・用量について>

1) 本製剤が欧米と同様の投与量で使用できることを要望する。現時点で、海外の主な文献におけるサリドマイド投与量は50mg/日～400mg/日と広範囲である。

2) 小児において海外および国内の報告から1-3mg/kg/日であった。本邦における最終的な本剤の用法および用量は、現在承認されている用量・用法に基づいて実施される国内臨床試験成績を考慮して決定することが適切と考える。

##### <臨床的位置づけについて>

要望医薬品サリドマイドは多発性骨髄腫およびらい性結節性紅斑に対する治療製剤であり、『慢性肉芽腫』に対する作用機序は明確ではないが、海外や本邦の臨床報告ではその有効性が報告されている。

現在、『慢性肉芽腫』に対する治療薬として、国内で承認されている製剤はない。また、肉芽腫性腸炎に対して、欧米や国内では炎症性腸疾患と同様に5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤の使用例が報告されるが、ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤の副作用として易感染性の増悪が指摘されている。そのため肉芽腫性腸炎では、要望医薬品サリドマイドは5-アミノサリチル酸製剤で十分な治療効果の得られない患者を対象とすることが適切と考える。また、他の『慢性肉芽腫』に対して欧米や国内ではステロイドの使用例が報告されるが、感染症への影響が問題となる。サリドマイドの易感染性に与える影響について、現在、初期に使用されるステロイドより有意に易感染性を増悪させる報告はないが、今後実施される国内での臨床試験成績等を考慮して判断することが適切であると考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本邦において、サルコイドーシスや慢性肉芽腫症は稀少疾患であることから、『慢性肉芽腫』の頻度も少ないことが推定される。そのため、要望医薬品サリドマイドは希少疾病用医薬品に相当することから、大規模な臨床試験の実施は困難であると考えられる。

本邦での臨床試験のプロトコールについては、海外における非ランダム化オープン単群臨床試験(ヒストリカルコントロール)を参考にしながら計画し、実施することが適切と考える。

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) Sokol H, et al., Am J Gastroenterol. 2009 Apr;104(4):1069-70
- 2) Marks D, et al., Am J Gastroenterol. 2009 Jan;104(1):117-24
- 3) Noel N, et al., J Allergy Clin Immunol. 2013 Oct.132(4):997-1000,el-e4
- 4) Kawai T, et al., Clin Immunol. 2013 May;147(2):122-8
- 5) Majumdar S, et al., J Immunol. 2002;168;2644-51
- 6) Uzel G, et al., Clin Infect Dis. 2010;51;1429-34
- 7) Meissner F, et al., Blood. 2010;116;1570-73
- 8) Oliver SJ, et al., Clin Immunol. 2002 Mar;102(3):225-36
- 9) Fazzi P, et al., Biomed Pharmacother. 2012 Jun;66(4):300-7
- 1 0) Lazzerini M, et al., Aliment Pharmacol Ther. 2007 Feb 15;25(4):419-27
- 1 1) Zheng CF, et al., World J Gastroenterol. 2011 Mar 14;17(10):1286-91
- 1 2) Aguilera DG, et al., J Pediatr Hematol Oncol. 2009 Dec;31(12):965-9
- 1 3) Yasui K, et al., Arthritis Rheum. 2010 Jan;62(1):250-7
- 1 4) Yasui K, et al., Inflamm Bowel Dis. 2008 Mar;14(3):396-400