

(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>3 位 (全 3 件 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>日本小児感染症学会 (選定理由) 日本小児感染症学会では、サリドマイドが有効であると考えられるベーチェット病患者を把握できる可能性があるため</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>

要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	ベーチェット病
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 第2回受付時の要望番号Ⅱ-93と同一要望内容であり、今回、新たなエビデンスを追加して提出した。
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。)	約 18,000 人 <推定方法> 平成24年3月31日現在において、ベーチェット病における「特定疾患医療受給者交付件数」は18,451件であった。この件数にもとづき、推定対象患者数を約18,000人とした。	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	【効能・効果】 1.再発又は難治性の多発性骨髄腫 2.らい性結節性紅斑 <効能・効果に関連する使用上の注意> (1)本剤による再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療は少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。 (2)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。 (3)皮膚症状以外のらい性結節性紅斑の症状に対するサリドマイドの有効性については明確なエビデンスが得られていない。 (4)本剤はらい菌に対する抗菌薬ではないため、らい菌感染に対する治療には適切な抗菌薬を使用すること。	
	【用法・用量】 1.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。	

	<p>2.らい性結節性紅斑</p> <p>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。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>(1)再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の投与は1日1回100mgより開始し、効果不十分な場合には4週間間隔で100mgずつ漸増すること。</p> <p>(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。</p> <p>(3)再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の用量を調整する場合には、治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした国内臨床試験で使用された下記の減量・休薬、中止基準を考慮すること。</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</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>ベーチェット病は、厚生労働省が指定する特定疾患であり、20代～40代の成人に多く発症し、口腔粘膜のアフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚症状、眼症状の4つの症状を主症状とする慢性再発性の全身性炎症性疾患である。</p> <p>以前は男性患者が多い傾向であったが、最近の調査では発症にはほとんど性差はないようである。ただし、症状に関しては、男性の方が重症化しやすく、内臓病変、特に神経病変や血管病変をつくりやすい傾向にある。眼病変も男性に多く、特に若年発症の場合は、重症化し失明に至る例もみられる。</p> <p>これらの症状は労働だけではなく日常生活にも重大な支障をきたすため、適応疾患の重篤性は、「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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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</p>

	<p>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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(1) 要望医薬品サリドマイドについて</p> <p>要望医薬品サリドマイドは、抗多発性骨髄腫剤であり、ベーチェット病に対する作用機序は明確ではないが、海外の研究では重度のベーチェット病症状（口腔及び生殖器の潰瘍、ぶどう膜炎等）に有効であることが報告されている。</p> <p>サリドマイドのベーチェット症候群の皮膚粘膜病変を有する患者を対象として海外で実施された無作為化二重盲検プラセボ対照試験の結果は< Hamuryudan V, et al., Ann Intern Med. 1998 Mar 15; 128(6): 443-450>²⁾にて報告されている。本試験では、ベーチェット症候群の口腔及び生殖器の潰瘍と濾胞病変の治療に有効であり、100mg/日投与は 300mg/日投与と同様に有効であることが報告された。</p> <p>上記の臨床試験結果から、要望医薬品サリドマイドは、外国人において有効性が示されており、投与量については、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える。</p> <p>(2) 医療上の有用性の判断基準への該当性について</p> <p>前述の臨床試験結果から、要望医薬品サリドマイドは、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</p> <p>(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>																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																			
米国	販売名 (企業名)																				
	効能・効果																				
	用法・用量																				
	備考																				
英国	販売名 (企業名)																				
	効能・効果																				
	用法・用量																				
	備考																				

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

<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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	
		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	ベーチェット病の治療に対する EULAR（欧州リウマチ学会）での推奨
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	1) ベーチェット病（以下、BD と略）の消化管関連の治療に推奨可能なエビデンスにもとづく治療はない。スルファサラジン、ステロイド系抗炎症剤、アザチオプリン、TNFα 阻害剤、 <u>サリドマイド</u> のような薬剤が手術前（緊急時を除く）に第一に投与を試みられるべきである。

		<p>2) 治療耐性及び併発例においてサリドマイドの使用成功例のケースレポート¹⁾がある。</p> <p>3) 治療抵抗性の皮膚及び粘膜所見を有する患者は、アザチオプリン、サリドマイド、IFNαで治療可能であり、大半の症例がTNFα拮抗剤で治療可能である。</p> <p><u>無作為化コントロール試験²⁾及び3つのオープン試験³⁻⁵⁾は、結節性病変の頻度の増加が報告されたが、サリドマイドがベーチェット病における口腔及び生殖器系の潰瘍と膿疱性丘疹の病変に対し有効であることを示した。</u></p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>Hatemi G, et al; Ann Rheum Dis, 2008; 67: 1656-1662⁶⁾</p>
	<p>備考</p>	
独国	<p>ガイドライン名</p>	<p>ベーチェット病の治療に対する EULAR (欧州リウマチ学会) での推奨 (英国と同様)</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>1) ベーチェット病 (以下、BD と略)の消化管関連の治療に推奨可能なエビデンスにもとづく治療はない。スルファサラジン、ステロイド系抗炎症剤、アザチオプリン、TNFα阻害剤、<u>サリドマイド</u>のような薬剤が手術前 (緊急時を除く)に第一に投与を試みられるべきである。</p> <p>2) 治療耐性及び併発例においてサリドマイドの使用成功例のケースレポート¹⁾がある。</p> <p>3) 治療抵抗性の皮膚及び粘膜所見を有する患者は、アザチオプリン、サリドマイド、IFNαで治療可能であり、大半の症例がTNFα拮抗剤で治療可能である。</p> <p><u>無作為化コントロール試験²⁾及び3つのオープン試験³⁻⁵⁾は、結節性病変の頻度の増加が報告されたが、サリドマイドがベーチェット病における口腔及び生殖器系の潰瘍と膿疱性丘疹の病変に対し有効であることを示した。</u></p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	

		ガイドラインの 根拠論文	Hatemi G, et al; Ann Rheum Dis, 2008; 67: 1656-1662 ⁶⁾
		備考	
仏国		ガイドライン名	ベーチェット病の治療に対する EULAR (欧州リウマチ学会) での推奨 (英国と同様)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	1) ベーチェット病 (以下、BD と略)の消化管関連の治療に推奨可能なエビデンスにもとづく治療はない。スルファサラジン、ステロイド系抗炎症剤、アザチオプリン、TNF α 阻害剤、 <u>サリドマイド</u> のような薬剤が手術前 (緊急時を除く)に第一に投与を試みられるべきである。 2) 治療耐性及び併発例においてサリドマイドの使用成功例のケースレポート ¹⁾ がある。 3) 治療抵抗性の皮膚及び粘膜所見を有する患者は、アザチオプリン、サリドマイド、IFN α で治療可能であり、大半の症例が TNF α 拮抗剤で治療可能である。 <u>無作為化コントロール試験 ²⁾及び 3 つのオープン試験 ³⁻⁵⁾は、結節性病変の頻度の増加が報告されたが、サリドマイドがベーチェット病における口腔及び生殖器系の潰瘍と膿疱性丘疹の病変に対し有効であることを示した。</u>
		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	Hatemi G, et al; Ann Rheum Dis, 2008; 67: 1656-1662 ⁶⁾
		備考	
加国		ガイドライン名	
		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	

		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		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) 英国 Cochrane Library

検索式：thalidomide and behcet (beçhet も含む)

Result：4（2011年7月25日時点）

2013年8月27日時点で再検索したが、追加情報はなかった。

2) 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 Pub Med（2011年7月25日時点）

検索式：thalidomide and behcet (beçhet も含む)

Result：121（このうち、3報は、Cochrane Library で検索した文献と重複）

2013年8月27日時点で再検索した結果は以下の通りである。

検索式：thalidomide and behcet (beçhet's, beçhet も含む), 2011/01/01-2013/08/27

Result：11

上記による検索の結果、Cochrane Library に登録されている文献及び欧州、国内のガイドラインにおける引用文献を中心に、ベーチェット病またはベーチェット症候群のヒトにおける有効性及び安全性に関連する文献を選択した。

<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

1) ベーチェット症候群の皮膚粘膜病変の治療におけるサリドマイド：無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (Hamuryudan V, et al., Ann Intern Med. 1998 Mar 15; 128(6): 443-450)²⁾

背景：ベーチェット症候群（再発性の口腔潰瘍及び生殖器潰瘍）の男性患者を対象に

無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。

方法：サリドマイド 100mg 錠およびプラセボを使用し、以下の 3 群に分けて 24 週間の試験を実施した。

1. 300mg/日投与群（朝：実薬 1 錠、夜：実薬 2 錠）

症例数：31 例、平均年齢：27.8 歳

2. 100mg/日投与群（朝：プラセボ 1 錠、夜：実薬 1 錠、プラセボ 1 錠）

症例数：32 例、平均年齢：27.6 歳

3. プラセボ投与群（朝：プラセボ 1 錠、夜：プラセボ 2 錠）

症例数：32 例、平均年齢：26.7 歳

結果（有効性）：主要評価項目は、CR（完全寛解：24 週の治療期間中にあらゆるサイズの口腔あるいは生殖器の潰瘍が認められなくなる）である。他の指標として、1)皮膚粘膜病変数の変化、2)治療に対する眼疾患の反応（いずれかの眼におけるぶどう膜炎の活性化及び視力低下がなくなった場合とした）がある。

CR（完全寛解）は、サリドマイド 100mg/日投与群で 32 人中 2 人、300mg/日投与群で 31 人中 5 人であった。プラセボ投与群 32 人中にはいなかった。

サリドマイド 100mg/日あるいは 300mg/日の投与量による症状の抑制作用は、口腔潰瘍に対し 4 週間、生殖器潰瘍に対し 8 週間で明確になった。この作用は治療中持続したが、投与終了後、急速に消失した。

軽度の口腔潰瘍の平均数が、4 週目でサリドマイド治療群の方がプラセボ群より有意に減少した。この減少は、その後も持続し、サリドマイド治療の 2 群間（100mg/日あるいは 300mg/日）では有意差はなかった。

100mg/日あるいは 300mg/日投与群のサリドマイドの抑制作用は、8 週時で生殖器潰瘍と濾胞性病変に対し統計的に有意であった。また、2 群間では有意差はなかった。対照的に、治療終了 4 週後の評価は、両投与群で皮膚粘膜病変数の増加を示した。従って、プラセボ群と比較した差は、濾胞性病変に対してのみ統計的に有意であった。

眼疾患に関しては、サリドマイド治療群はプラセボ群に比べ、左右いずれかの視覚活性及び視力の低下が少なかった。

結果（安全性）：サリドマイド治療は、プラセボ群に比べ治療開始 8 週間で結節性紅斑の病変数を有意に増加させた。結節性紅斑の病変数の頻度の増加は 8 週において 300mg 群より 100mg 群で有意に高かった。治療を継続するにつれて、結節性紅斑の病変数の頻度は、3 群間で類似していた。

副作用については以下の通りである。

- ・重篤な鎮静：サリドマイド群で 3 人(100mg/日投与群：1 人、300mg 投与群：2 人)が発現したため、治療を中止した。
- ・ポリニューロパチー：300mg/日群で 1 人の患者が投与 5 週目に発現したため試験を中止した。本患者は、中止 3 年後の再評価時は、無症状で筋電図も正常であった。3 人の患者で試験終了後に発現した。
- ・上記以外の副作用：疲労、不眠、しびれ感、ピリピリ感、便秘、一過性発疹、頭痛

(2) 他の臨床試験の公表論文

[オープン試験]

1) ベーチェット病のような疾患における重篤な口腔及び生殖器潰瘍の治療におけるサリドマイドの臨床経験

(Gardner-Medwin JM, et al., Ann Rheum Dis. 1994 Dec; 53(12): 828-832)³⁾

背景：重篤な口腔あるいは生殖器の潰瘍 (OGU)を治療するために 59 例の患者 (内、ベーチェット病 (BD)患者は 23 例) に使用されたサリドマイドの有効性、投与量、安全性 (神経病理学的検査を含む) の評価を目的としたレトロスペクティブ試験の実施。

患者 59 例の内訳は、BD：23 例、重度の特発性外陰部潰瘍：25 例、エリトマトーデス：2 例、慢性肉芽腫症：2 例、周期性好中球減少症：1 例、C4 欠乏/血管炎：1 例、クリオグロブリン血症：1 例、天疱瘡：1 例、AIDS：1 例、ホジキンリンパ腫に伴う壊疽性膿皮症：1 例、多形紅斑：1 例、である。

方法：投与方法は以下の通りである。

<最初の 4 年間 (BD 患者は 23/59 例、女性は 8/59 例) >

5 日間でサリドマイド 400mg 投与し、その後 200mg/日で 4 週間投与した(計 6.6g)。
→更なるサリドマイド投与は、潰瘍が再発した場合のみ 1 ヶ月間 200mg/日投与し、潰瘍がコントロール可能になれば、7-100mg/日に漸減した。

<次の期間 (8-3369 日) >

治療開始より 200mg/日で 28 日間投与した (計 5.6g)。

→顕著な傾眠を示す少数の患者は、潰瘍の消失まで 100mg/日以下で投与された。

結果 (有効性)：潰瘍消失は 1 ヶ月で 81.3%の症例に認められ、2 ヶ月で 84.7%の症例に認められた。

口腔・外陰部潰瘍(OGU)例の 91.6%は 1~2 ヶ月で潰瘍が消失した。

BD の 73.9%は 1 ヶ月で、82.6%は 2 ヶ月で潰瘍が消失した。

他の診断に対し、72.7%の患者は 2 ヶ月以内に潰瘍が消失した。

2 例は、潰瘍消失せず、7 例はサリドマイド投与を中止した。

サリドマイドに反応した 50 例の患者のうち 36 例 (内、BD は 16 例、OGU は 14 例、他は 6 例) は、潰瘍の再発期間中に更に 1 回の投与サイクルもしくは低用量でのサリドマイド継続治療のいずれかを必要とした。

結果 (安全性)：症候性神経障害に関しては、59 例中 8 例(13.5%)は手および足に知覚異常を示した。内 SLE の 1 例は、サリドマイドの典型的な末梢神経障害であった。

8 例中 4 例は BD であった。

神経病理的徴候を示す患者において、SNAP (感覚神経活動電位)強度はベースラインと比較して 47.4-64.3%へ減少した。

<ベースライン SNAP における無症候期間：無症状のニューロパチー>

知覚異常のない 8 例(内、BD5 例、特発性 OGU3 例)はベースライン SNAP より 42.6-69%低下し、サリドマイドを中止した。内 3 例は治療後も SNAP を記録した。

2 例は 30%未満の改善を示し、1 例が 30%より大きく改善した。サリドマイド中止後に症候性となった例はいなかった。

<長期間治療における連続的な SNAP>

サリドマイド治療を2年以上受け、4回以上の神経伝導試験を連続で実施した12例を再解析した。これらの患者のうち7例は、ベースライン SNAP (範囲：51-69%、平均57.24%)から50%未満の範囲で低下のために中止し、この7例中2例は末梢神経障害に進展した。

臨床的神経障害の16例と42%以上減少した推定的神経障害の34例を比較すると、サリドマイド治療期間中は42%未満の低下であり2群間の累積投与量は差がなかった。

<非神経障害性の副作用>

59例中26例(44%)に認められた(内、BD11例、特発性 OGU12例、その他3例)。14例における眠気は減量や休止を必要とした。

他の副作用は、浮腫(2例)、便秘(3例)、体重増加(7例)、めまい(3例)、皮疹(5例)、頭痛(3例)、耳鳴(1例)であった。

結論：サリドマイドは他の治療法に奏功せず重度の口腔内潰瘍および外陰部潰瘍に対する有用な治療方法の1つである。医師は、軸索型ニューロパチーや催奇形性に対して注意深く観察しなければならない。

2) ベーチェット症候群の治療におけるサリドマイド

(Saylan T, et al., Arch Dermatol. 1982 Aug; 118(8): 536)⁴⁾

背景：ベーチェット症候群の患者22例(うち、18例が10歳以上)で症状の内訳は、活動性眼病変：3例、口腔アフタ：22例、外陰部潰瘍：16例、血栓性静脈炎：1例、毛包炎：2例、関節炎：1例であった。

18例の患者は、抗ヒスタミン薬、ビタミン、ステロイド、コルヒチン、レバミゾール、シクロホスファミドおよび他の細胞毒性薬剤に対する反応が不良であった。

方法：サリドマイド400mg/日を最初の5日間に投与後、200mg/日を1日2回、15~60日間投与した。

結果(有効性)：サリドマイド自体は重篤な口腔の症状の治療に有効ではなかった。しかしながら、サリドマイドは、このような口腔での発症において、副腎ステロイドを使用した患者にも部分的に有効であり、ステロイド減量も可能である。

結果(安全性)：サリドマイド治療中に2例の患者で結節性紅斑が発現したが、いずれの患者においても以前には発現したことがなかった。併発疾患あるいは他の併用薬もなく、本症状は全く不明のままであった。

副作用は、傾眠、発汗、頭痛であったが、服薬を中止しなければならない副作用は発現しなかった。

3) サリドマイドを用いたベーチェット病の治療

(Hamza MH, Clin Rheumatol. 1986 Sep;5(3):365-71)⁵⁾

背景：ベーチェットの15-57歳(平均32歳)の男性患者30例を対象に実施した。

方法：サリドマイドは、症状の重症度に従い、投与1-2ヶ月間連日投与で300mg(4例)、200mg(18例)、100mg(8例)に投与された。

寛解時の減量例は、200mg (1 例)、100mg (22 例)、50mg (7 例)であった。

投与期間は、6-38 ヶ月(平均 20 ヶ月)であった。

結果 (有効性) : 27/30 例が寛解した。

頬側潰瘍は 27 例に認められたが、そのうちの 26 例が 1-2 週間以内に寛解した(20 例は完全寛解、6 例は部分寛解)。

生殖器潰瘍は 25 例に認められたが、そのうち 24 例が寛解した (20 例は完全寛解、4 例は部分寛解)。

皮膚病変については、結節性紅斑が 4 例に認められたが、7-10 日間以内に全例とも完全寛解した。

壊死性偽性毛嚢炎は 21 例に認められたが、全例が 1-2 週間以内に寛解した (19 例は完全寛解、2 例は部分寛解)。

ブドウ膜炎が 16 例に認められたが、そのうち 11 例はサリドマイド開始時より眼合併症があった。サリドマイド療法を行ったところ、3/11 例は改善、4/11 例は安定、4/11 例は悪化した。

関節合併症については、14 例に関節炎が認められたが、そのうち 13 例は 2-3 週間以内に完全寛解した。1 例は軽度な関節水腫を伴っていたが、部分寛解であった。

結果 (安全性) : 副作用は 4 例で生じた。

皮疹 (1 例)は、サリドマイド療法の 7 日後に認められた。傾眠は 2 例に認められたが、減量により消失した。これらの副作用を発現した 3 例は、サリドマイド療法 3-7 日後に中断し、本試験から除外した。

紫斑病および結節性紅斑は、サリドマイド 200mg 投与 3 日後に 1 例認められたが、100mg 減量により消失した (32 ヶ月追跡調査)。

結論 : サリドマイド療法はベーチェット病の様々な症状に有用で、コントロールできることを示唆している。

[使用実態調査]

1) 疾患発症時の皮膚粘膜に関連したベーチェット症候群の男性患者の予後 : コントロール試験に参加した患者の長期アウトカム

(Hamuryudan V, et al., Rheumatology. 2010 Jan;49(1): 173-177)⁷⁾

背景 : ベーチェット症候群の男性患者 (96 例、18~35 歳の予後に対し、本疾患の初期における主な器官とは無関係の影響を評価することを目的としている。

方法 : 前述の「(1) 無作為化比較試験の公表論文の 1) ベーチェット症候群の皮膚粘膜病変の治療におけるサリドマイド. 無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (Hamuryudan V, et al., Ann Intern Med. 1998 Mar 15; 128(6): 443-450)²⁾」の終了後に、同患者を対象に免疫抑制剤の使用を評価することを目的とした研究を実施した。

結果 : サリドマイドのベーチェット病に対する有効性及び安全性の記載はなかった。

2) 再発性壊死性巨大皮膚粘膜アフタとアフトージスに関するサリドマイド治療

(Torras H, et al., Arch Dermatol. 1982 Nov;118(11):875)⁸⁾

背景：再発性壊死性巨大皮膚粘膜アフタとアフタ症 (RNGA)とベーチェット症候群の患者 18 例のサリドマイド治療経験。追跡調査期間は 6 ヶ月～4 年間。

結果 (有効性)：粘膜病変はよくコントロールできたが、RNGA と比較して劇的な反応は認められなかった。

外陰部潰瘍を有する 4 症例のうち 3 症例は、サリドマイドで少なくとも部分的に良い効果を示した。

粘膜症状に対する効果は、他剤と比較して優れていたか、同程度か、劣っていたかは確認できなかった。

サリドマイドは、ベーチェット病の他の症状 (例えば、動脈炎、血栓性静脈炎、あるいは発熱) に対しては、有効性を認めなかった。

結論：サリドマイドは RNGA の最も効果的な治療であり、いくらかのベーチェット症候群をコントロールするのに有効である。

サリドマイドの推奨用量は 100mg/日、10 日間投与である。高用量でさらなる効果は得られないと思われる。

3) ベーチェット症候群. Cerrahpasa (トルコ：イスタンブールの都市名) の成績.

(Yazici H, et al., Adv Exp Med Biol. 1999;455:135-140)⁹⁾

背景：前述の「(1) 無作為化比較試験の公表論文の 1) ベーチェット症候群の皮膚粘膜病変の治療におけるサリドマイド. 無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (Hamuryudan V, et al., Ann Intern Med. 1998 Mar 15; 128(6): 443-450)²⁾」のレビュー文献である。

この無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、試験登録時に他の免疫抑制剤治療を必要としないベーチェット症候群患者を対象とした。

4) サリドマイド (Celgene) (Bruyn GA, Idrugs. 1998, 1(4), 490-500)¹⁰⁾

背景：Celgene 社が報告したサリドマイドの開発状況のまとめである。

ベーチェット病に関しては、前述の「(2) 他の臨床試験の公表論文の 2) ベーチェット症候群の治療におけるサリドマイド (Saylan T, et al., Arch Dermatol. 1982 Aug; 118(8): 536)⁴⁾、サリドマイドを用いたベーチェット病の治療 (Hamza MH, Clin Rheumatol. 1986 Sep;5(3):365-71)⁵⁾」についてまとめられている。

Celgene 社のベーチェット病に関するサリドマイドの開発履歴は、1997 年 10 月 1 日時点で米国において、ベーチェット病および併発のアフトーゼス治療のためのサリドマイドに対する IND (Investigational New Drug : 治験許可申請) の許可取得済みであるが、その後の開発状況に関する情報は得られていない。

5) サリドマイドで治療された再発性のアフタ性潰瘍：10 年間の臨床経験報告

(Cheng S, et al. Clin Exp Dermatol. 2012 Mar; 37(2):132-135)¹⁴⁾

【背景】

重篤な再発性のアフタ潰瘍として当該地域の病院に照会された患者における過去 10 年

にわたるサリドマイド使用経験、治療に対する反応及び副作用の報告である。

当該地域のサリドマイドのデータベースより識別されたアフタ性潰瘍を有するベーチェット病の患者 15 例 (男 4 女 11) が対象。投与開始年齢は、14 歳～52 歳、開始時投与量は、50mg/日：9 例、100mg/日：6 例、治療期間は 0.33～20 年の範囲であった。

【有効性】

サリドマイドは重篤な難治性のアフタ性潰瘍に良好に作用し、典型的な患者の反応は、50-100mg/日投与で 4 週間以内に報告された。

サリドマイドでの治療は効果的であることが多く、6-12 ヶ月間で完全に潰瘍がない場合または、副作用が発現する場合のみ中止となった。

【安全性】

最も多い副作用である傾眠状態は、本剤 200mg/日(n=4)及び 50～70mg/日(n=2)投与の患者で報告された。頭痛は、75～200mg/日(n=4)投与の患者で報告された。便秘：1 例、浮動性めまい：2 例であった。6 例の患者(50-100mg/日)においては副作用報告がなかった。3 例が有効性の欠如あるいは神経毒性のために治療を中止した。血栓塞栓症や催奇形性に関する報告はなかった。

【結論】

サリドマイドは重篤な難治性のアフタ性潰瘍に良好に作用した。典型的な患者の反応は、50-100mg/日投与で 4 週間以内に報告されたが、本剤の使用は神経毒性により限定される。神経毒性と本剤の累積投与量あるいは治療期間との間に相関はなかった。

ベーチェット病の一部として発症しているアフタ性潰瘍は、特発性のアフタ性潰瘍よりもコントロールが困難であった。

末梢神経伝導検査 (NCS) において、ベースラインから 30%を超える低下がある場合、本剤の治療を中止することが推奨される。

6) ベーチェット病：ブラジルの第三次医療機関における臨床的特徴と治療

(Oliveira AC, et al. J Clin Rheumatol. 2011 Dec;17(8):416-420)¹⁵⁾

【背景】

本調査 (レトロスペクティブ・スタディー)の目的は、ブラジルの 1 施設におけるベーチェット病の臨床的症状とその治療法について説明することである。

耐性の皮膚粘膜症状を有するベーチェット病患者：60 例 (男：27 例、女 33 例)、平均年齢：40±10.7 歳であった。サリドマイドは 100mg/日を夜に投与された。

症状発現の割合は、口腔潰瘍 100%、生殖器潰瘍 93.3%、眼症状 63.3%、関節炎 46.7%、皮膚病変 71.7%、過敏症検査陽性 22.7%、神経関連症状 28.3%、血栓症 13.3%、消化器関連症状 3.3%であった。

60 例の患者における各治療薬 (主に皮膚粘膜症状の治療) の割合は、経口のステロイド 86.7%、コルヒチン 78.3%、サリドマイド 26.7%、コルヒチン+ペニシリン 21.7%、dapson 8.3%、ペントキシフィリン 8.3%、免疫抑制剤 70%、インフリキシマブ 5%であった。

ベーチェット病の重篤な症状に関し性差は認められなかった。

【有効性】

サリドマイド治療を行ったベーチェット病の全患者（16例）は、皮膚粘膜症状の完全寛解を示した。

【安全性】

サリドマイドの安全性に関する記載はなかった。

【結論】

他でも報告されているが、ブラジルでのベーチェット病の男性患者は、予後の悪化はなく、女性患者では関節炎の症状が高頻度であった。

（3）ケースレポートの公表論文

1) 重篤な小児ベーチェット病に関し成功したサリドマイド治療

(Brik R, et al., *Pediatr Dermatol*, 2001 Mar-Apr; 18(2): 143-145)¹⁾

背景：生後11ヶ月の女児。アフタ性口内炎に付随する高熱が3週間継続し来院。舌、口蓋、咽頭に白い膜で覆われた大きな潰瘍あり。入院後、高熱持続し、腹部圧痛、水様便が発現。検査所見の上昇あり。静脈穿刺数時間後に穿刺部に紅斑と腫れがあり、その後、壊死へと進行。Pathergy 反応陽性。

方法：ベーチェット病 (BD) 疑いのため、コルチコステロイドとコルヒチン投与開始。

投与後、熱は下がるも、アフタ性口内炎のエピソードは持続。コルチコステロイドの投与量を減量すると発熱と下痢が再燃。

BD 疑いから3ヶ月後、性器に痛みが現れ、BD と診断された。その1ヶ月後、舌と上唇の大きなアフタ性潰瘍が発現し、サリドマイド投与(20mg/kg/日) 開始。

結果 (有効性)：サリドマイド投与(20mg/kg/日) 開始後、病変は徐々に寛解し、治療1ヶ月後には新しい病変は認められなくなった。コルチコステロイドは、漸減し、サリドマイド治療6ヶ月後に完全に中止した。サリドマイド投与開始から1年後、サリドマイド(125mg/日)にて維持しており、完全に症状のない状態である。

結論：本結果は小児にもみられるBDの認識を呼び掛け、重篤な難治性BDに対するサリドマイド治療の評価を求めるものである。

<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

〔使用実態調査〕

1) 消化管に關与する若年発症ベーチェット病の治療に対するサリドマイド

(Yasui K, et al., *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Mar;14(3):396-400)¹¹⁾

背景：7例の若年(9~34歳)発症のベーチェット病(腸管ベーチェット)患者に対するレトロスペクティブ調査

方法：サリドマイドの開始用量は、2mg/kg/日でその後0.5mg/kg/日~3mg/kg/日の範囲

で用量調節可能とした。

結果（有効性）：7例全てに臨床症状で劇的な改善がみられ、ステロイド療法を順調に中止した。

①Patients A、B

〔経緯〕 激しい腹痛、腸潰瘍、出血、穿孔を有し、重篤なステロイドの毒性（椎骨骨折、糖尿病）を発症していた。

〔結果〕 サリドマイド投与 1 ヶ月で、炎症性の兆候が消失し、腸の内視鏡所見は正常な外観を示し、検査値も改善した。

②Patient C

〔経緯〕 プレドニゾロン（2mg/kg）による短期間の寛解後、ステロイド依存となり、重症の骨粗鬆症が確認された。

〔結果〕 サリドマイドを 1.7mg/kg/日投与したが、効果は限定的であった。100mg/日（3.0mg/kg/日）に増量したところ、臨床症状と検査値（CRP、ESR、IgD）の迅速で劇的な改善がみられた。

結果（安全性）：主な副作用と神経状態の障害はみられなかった。

結論：サリドマイドは適切に選択された炎症性疾患を有する患者において、極めて有効な治療であるかもしれない。

（3）ケースレポートの公表論文

1) 若年発症の腸管型ベーチェット病に対するサリドマイド治療

(Yasui K, et al., J Pediatr. 2003 Nov;143(5):692-694)¹²⁾

背景：①再発性腸管型ベーチェット病の17歳男性患者。罹病期間は8年。非ステロイド抗炎症薬での寛解期間は短く、12歳時にプレドニゾロンの経口投与を開始、著効したが明らかなステロイド依存性を示した。1年間の寛解後、プレドニゾロン（10mg/日）で治療したが、再発し、増量したが重度の腰痛が発現した。

②腸管型ベーチェット病の15歳女性患者。罹病期間は3年。サラゾスルファピリジン（2.0g/日）+プレドニゾロン（0.5mg/日）治療を開始したが、1年以内に再発し明らかなステロイド依存性を示した。引き続き、高用量プレドニゾロン（2mg/kg/日）を投与し、シクロスポリンおよびコルヒチンも投与開始したが、その効果は限定的であり、糖尿病も併発した。

結果（有効性）：①2001年11月、サリドマイド（100mg/日）の投与を開始したところ、1ヶ月内で炎症性症状が消失し、血液検査値もそれぞれ改善した。また、プレドニゾロンを漸減し最終的に投与を中止した。サリドマイドも隔日投与とし、1年以上寛解を継続している。

②サリドマイド（100mg/日）の投与開始3週間後、効果が限定的であったため300mg/日に増量したところ、臨床症状が速やかに改善し、糖尿病徴候も消失した。4ヶ月後、プレドニゾロンを中止し、サリドマイドを100mg/日に減量した。

結果（安全性）：①非ステロイド抗炎症薬に無反応である重度の腸管型ベーチェット病の若年例に対し、サリドマイドは、腸管症状および臨床検査値を劇的に改善した。

②記載なし。

(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) HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE 18th Edition (2011), Vol.2 ¹³⁾

327 章 ベーチェット症候群に、以下のように記載されている。

「含嗽剤または軟膏剤としての局所グルココルチコイドは粘膜病変に効果があるとされる。より重篤な症例では、サイドマイド (100 mg/日) が効果的である。」

<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) ベーチェット病の治療に対する EULAR (欧州リウマチ学会) での記載

(Hatemi G, et al; Ann Rheum Dis, 2008 on line) ⁶⁾

ベーチェット病の消化管関連の治療に推奨可能なエビデンスにもとづく治療はない。スルファサラジン、ステロイド系抗炎症剤、アザチオプリン、TNF α 阻害剤、サリドマイドのような薬剤が手術前 (緊急時を除く) に第一に投与を試みられるべきである。

治療耐性及び併発例においてサリドマイドの使用成功例のケースレポート ¹⁾がある。

治療抵抗性の皮膚及び粘膜所見を有する患者は、アザチオプリン、サリドマイド、IFN α で治療可能であり、大半の症例が TNF α 拮抗剤で治療可能である。

無作為化コントロール試験 ²⁾及び 3 つのオープン試験 ³⁻⁵⁾は、結節性病変の頻度の増加が報告されたが、サリドマイドがベーチェット病における口腔及び生殖器系の潰瘍と膿疱性丘疹の病変に対し有効であることを示した。

<日本におけるガイドライン等>

1) 腸管型ベーチェット病の診断と治療に対するコンセンサス ステートメントの第 2 版：抗 TNF- α モノクローナル抗体薬の適応

(Hisamatsu T, et al. J Gastroenterol. 2013 Aug 18. [E Pub]) ¹⁶⁾

腸管型ベーチェット病と抗 TNF- α モノクローナル抗体薬に関する 15 の比較文献 (ケースレポート：10 報、1 施設における 1 症例以上のレトロスペクティブ解析：3 報、編集者へのレター：1 報、レビュー：1 報) が選択された。2 回の修正 Delphi 法 (ある問題に関して専門家集団からの意見を集める方法。専門家を一堂に会することなく、質問用紙等により検討を行う) の後、本報告の第 2 版 (初版は 2007 年) が完成した。

指針の初版 (2007 年) における標準治療に加え、抗 TNF- α モノクローナル抗体薬 (ADA：

アダリムマブ及び IFX：インフリキシマブ) が腸管型ベーチェット病に対する標準療法として考慮されるべきであると記載されている。

コルヒチン、サリドマイド、他の薬物療法、内視鏡的治療、白血球搬出法は、実験的治療とみなされた。

(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)

(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 >

1) 以下の理由から、要望効能・効果は「ベーチェット病」と記載した。

① 欧米で実施された臨床試験の対象患者は「ベーチェット病」もしくは「ベーチェット症候群」であるが、国内の難病指定における病名が「ベーチェット病」となっていること。

② 本邦の既に承認されている以下の効能・効果における記載が「ベーチェット病」となっていること。

副腎皮質ステロイド剤(メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、デキサメタゾン)、シクロスポリン、トリアムシノロンアセトニド、ヒドロコルチゾン、ベタメタゾン、インフリキシマブ

< 要望用法・用量について >

1) 要望者は、本剤が欧米と同様の投与量で使用できることを要望する。現時点の海外の主な文献報告におけるサリドマイド製剤の投与量は 50mg/日～400mg/日と広範囲であるが、本邦における最終的な本剤の用法・用量については、現時点で承認されている用法・用量及び今後実施される国内での臨床試験成績等を考慮して決定することが適切であると考えます。

< 臨床的位置づけについて >

1) 要望医薬品サリドマイドは、抗多発性骨髄腫剤であり、ベーチェット病に対する作用機序は明確ではないが、海外の研究では重度のベーチェット病症状(口腔及び生殖器の潰瘍、ぶどう膜炎等)に有効であることが報告されている。

なお、本邦における本剤の臨床的位置づけについては、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ます。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本邦において、ベーチェット病患者数は約 18,000 人と推定される（本要望書 P.2「希少疾病用医薬品の該当性」参照）。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と予想される。

本邦における患者数は少ないことから、大規模な臨床試験の実施は困難であると考え

る。
本邦での臨床試験のプロトコールについては、海外における無作為化二重盲検臨床試験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) Brik R, et al., *Pediatr Dermatol*, 2001 Mar-Apr; 18(2): 143-145
- 2) Hamuryudan V, et al., *Ann Intern Med*. 1998 Mar 15; 128(6): 443-450
- 3) Gardner-Medwin JM, et al., *Ann Rheum Dis*. 1994 Dec; 53(12): 828-832
- 4) Saylan T, et al., *Arch Dermatol*. 1982 Aug; 118(8): 536
- 5) Hamza MH., *Clin Rheumatol*. 1986 Sep; 5(3): 365-371
- 6) Hatemi G, et al; *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 1656-1662
- 7) Hamuryudan V, et al., *Rheumatology*. 2010 Jan;49(1): 173-177
- 8) Torras H, et al., *Arch Dermatol*. 1982 Nov;118(11):875
- 9) Yazici H, et al., *Adv Exp Med Biol*. 1999;455:135-140
- 10) Bruyn GA, *Idrugs*. 1998, 1(4), 490-500
- 11) Yasui K, et al., *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Mar;14(3):396-400
- 12) Yasui K, et al., *J Pediatr*. 2003 Nov;143(5):692-694
- 13) HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE 18th Edition (2011), Vol.2
- 14) Cheng S, et al. *Clin Exp Dermatol*. 2012 Mar; 37(2):132-135
- 15) Oliveira AC, et al. *J Clin Rheumatol*. 2011 Dec;17(8):416-420
- 16) Hisamatsu T, et al. *J Gastroenterol*. 2013 Aug 18. [E Pub]