

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	藤本製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-38
	成分名 (一般名)	サリドマイド
	販売名	サレドカプセル 25、サレドカプセル 50、サレドカプセル 100
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" 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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	ベーチェット病
	用法・用量 (要望された用法・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)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象)	約 19,000 人	

患者数、推定方法についても記載する。)	<p><推定方法> 平成24年度の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18,636件であった。この件数にもとづき、推定対象患者数を約19,000人とした。</p>
現在の国内の開発状況	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 〔 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 〕</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない 〔 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし 〕</p> <p>(特記事項等) 国内開発検討中である。</p>
企業としての開発の意思	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>)</p>
「医療上の必要性に係る基準」への	<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><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</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</p>

<p>該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>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><input type="checkbox"/>ウ 欧米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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>海外の文献^{要望-2)-5)}において、サリドマイドは重度のベーチェット病症状を有する患者あるいは他の治療に奏効しない患者に対し有効であることが報告されている。</p> <p>また、ハリソン内科学^{要望-13)}にはベーチェット症候群に対し「より重篤な症例では、サリドマイド(100 mg/日)が効果的である」と記載され、さらに欧州リウマチ学会によるベーチェット病管理の提言^{要望-6)}の中でも、サリドマイドは治療選択の一つとして消化器症状や皮膚・粘膜病変に対し有効であることが記載されている。</p> <p>以上のことから、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	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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>	<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> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1644 1383 2020"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></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="3">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> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>		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	
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>																			
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 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か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>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）</p>	
	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	
		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	
		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	
		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	
	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	
	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)

2014年11月7日時点で再検索したが、要望書以降の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

要望書以降～2014年11月7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 (bechet's, beçhet も含む)

2013/08/28 -2014/11/07

Result : 6

上記検索の結果、ベーチェット病またはベーチェット症候群に関連する無作為化比較試験、薬物動態試験、Peer-review journal の総説、メタ・アナリシス等に該当する新たな公表文献はなかった。

なお、2) でヒットした 6 件のうち 1 件は要望書の参考文献 16) と同じ文献であった。

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等※>

1)

※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)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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経口製剤の効能・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、ヒドロコルチゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン)、シクロスポリン

<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している。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える。

<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える。

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 19,000 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) 販売名の「サレドカプセル 25」については、要望書提出後に承認されたため、今回追記した。
- 2) 希少疾病用医薬品の該当性に関し、要望書提出時の推定患者数は「約 18,000 人」であったが、現時点では推定根拠とした「特定疾患医療受給者交付件数」が増えた（18,451 件⇒18,636 件）ため、「約 19,000 人」に変更した。
- 3) 6. 参考文献一覧については、追加の 2 報に加え、要望書の参考文献 1 6) について、要望書提出時は EPub であったが、現時点では雑誌に掲載されているため、雑誌掲載後の論文を添付する。

6. 参考文献一覧

要望－16) Hisamatsu T, et al. J Gastroenterol (2014) 49: 159-162