

サレド[®] カプセル

～ENL治療にあたって～

ENL:らい性結節性紅斑

サレド[®]カプセル(以下、本剤)は、2008年に多発性骨髄腫、2012年にENLの治療薬として承認を得ました。本資料は、ENLの疾患概要とENLの治療目的で本剤をご使用いただく際の使用方法や、注意事項等について解説しています。本剤のご使用にあたっては最新の添付文書、本資料及びサリドマイド製剤安全管理手順説明用冊子を熟読していただきますようお願いいたします。

監修: 国立療養所多磨全生園 名誉園長 石井 則久 先生

【本資料に関するお問い合わせ先】

藤本製薬株式会社 学術部

TEL:0120-225-591 FAX:0120-116-026

受付時間: 月～金 9:00～17:00(土日・祝日及び弊社休業日を除く)

2021年7月改訂(第3版)

THA-015

目 次

1. 適応疾患・患者の選択と医師、責任薬剤師及び医療機関の登録要件	1
2. ハンセン病とENLの定義と分類	3
3. ENLの診断と症状	5
4. ENLにおいて推定されるサリドマイドの主な薬理作用	9
5. サレド®カプセルの用法・用量	9
6. サリドマイドの投与参考例	10
7. サレド®カプセルの警告・禁忌を含む使用上の注意	11
8. サレド®カプセルの副作用	13
9. サレド®カプセルの相互作用	16
10. サリドマイド製剤安全管理手順(TERMS®)について	16
11. 参考資料一覧	17

1. 適応疾患・患者の選択と医師、責任薬剤師及び医療機関の登録要件

【本剤の適応疾患・患者】

らい性結節性紅斑(Erythema Nodosum Leprosum: ENL、2型らい反応)

☆本剤をご使用いただくにあたってはサリドマイド製剤安全管理手順(TERMS®)¹⁾への登録が必要です。

【ENLに対して本剤をご使用いただける患者の登録要件】

以下の全てに該当することが必要です。

- 1 サリドマイドの催奇形性及びTERMS®に関する教育を受けている。
- 2 TERMS®を理解し、遵守に同意が得られている。
- 3 薬剤管理者※を設置する場合は、薬剤管理者がTERMS®を理解し、遵守に同意が得られている。
ただし、薬剤管理者の都合により患者登録前の教育ができず、薬剤管理者からTERMS®の遵守に同意が得られない場合は、患者登録後4週を目処に同意を得て選定する。
- 4 妊娠する可能性のある女性患者は、本剤服用開始予定日の4週間前及び2週間前の妊娠検査が陰性であること、又は同意日の4週間前から性交渉をしていないことの確認がされている。

※ 薬剤管理者 : 患者以外の者の誤飲防止や不要となった薬剤の返却等の徹底のため、患者に代わって薬剤管理を行い、下記の要件を全て満たすと処方医師が判断した、患者の身近な者(家族、親戚、近隣住民)、医療関係者又は介護職員等。

- ・本剤が胎児に障害を起こす可能性があることを理解している者
- ・処方された本剤を患者以外に共有したり、譲ってはならないことを理解している者
- ・患者と定期的に接する機会がある者

【ENLに対して本剤を使用するための医師、責任薬剤師、医療機関の登録要件】

a 処方医師

以下の全てに該当することが必要です。

- 1 サリドマイドの催奇形性及びTERMS®に関する情報提供を受けている。
- 2 TERMS®を理解し、遵守に同意が得られている。
- 3 産科婦人科医師と連携を図ることに同意が得られている。
- 4 研修医ではない(ただし、日本皮膚科学会認定皮膚科専門医は除く)。
- 5 次のいずれかに該当する。
 - ✓日本皮膚科学会認定皮膚科専門医又は国立ハンセン病療養所に勤務する常勤医師
 - ✓日本皮膚科学会認定皮膚科専門医又は国立ハンセン病療養所に勤務する常勤医師と連携が可能である医師
 - ✓過去にTERMS®に登録の上、本剤のENLに対する処方経験を有する医師
 - ✓上記以外にあつては、TERMS委員会にて評価し、藤本製薬株式会社が登録して差し支えないと判断した医師

b.責任薬剤師

以下の全てに該当することが必要です。

- 1 サリドマイドの催奇形性及びTERMS®に関する情報提供を受けている。
- 2 TERMS®を理解し、遵守に同意が得られている。

c.対象医療機関

以下の全てに該当することが必要です。

- 1 本剤投与に関して、緊急時に十分対応できる設備を有する医療機関
- 2 本剤を院内にて調剤することが可能である医療機関

【詳細はサリドマイド製剤安全管理手順説明用冊子をご参照ください】

2. ハンセン病とENLの定義と分類

a. ハンセン病(表1)

ハンセン病は抗酸菌の一種であるらい菌(*Mycobacterium leprae*)による慢性感染症です²⁾。らい菌の感染は幼小児期に頻回に多量のらい菌が主に呼吸器を通して体内に入ることによって成立すると考えられています³⁾。なお皮膚と皮膚の接触感染の可能性は低いと考えられています。さらに、らい菌は感染力が弱く、発症には個人の免疫力や衛生状態、栄養事情などが関係しており、ほとんどの人は感染せず、感染しても菌は排除されます³⁾。

ハンセン病の主な症状は知覚(触・痛・温度覚)の低下を伴う皮疹、末梢神経の障害(知覚障害、運動障害、神経肥厚)などです²⁾。知覚障害のため気づかずに外傷や火傷などが起こります²⁾。診断は①知覚低下を伴う皮疹、②末梢神経障害、③らい菌検出(皮膚塗抹検査、病理抗酸菌染色、PCR検査)、④病理組織所見の4項目を勘案して行います²⁾。らい菌の数、皮疹の性状や神経障害の状態、病理組織所見などには患者間に多様性がみられ、病型として分類されています。WHOによる病型分類⁴⁾は、皮膚塗抹検査などで分類され、陰性の場合を少菌型(paucibacillary type: PB型)、陽性の場合を多菌型(multibacillary type: MB型)といいます。また、Ridley&Jopling の分類⁵⁾では、らい菌に対し免疫能が高いものから順にTT型、BT型、BB型、BL型、LL型に分類されています。

治療はWHOの推奨するリファンピシン(RFP)、ジアフェニルスルホン(DDS)、クロファジミン(CLF)の多剤併用療法(multidrug therapy: MDT)を基本に行います²⁾。早期診断・早期治療で後遺症を残さず治癒します。また治療中や、その前後に急性の反応(らい反応:lepra reaction)を起こすことがあります(後述)²⁾。

日本における年間の新規患者数は、在日外国人が3~5名程度です²⁾。日本人は数名で、高齢者です³⁾。

表 1. ハンセン病の病型分類

菌数などによる分類 (WHO分類)	少菌型 (paucibacillary: PB)	多菌型 (multibacillary: MB)
免疫学的分類 (Ridley-Jopling分類)	(I群) TT型	<div style="text-align: center;"> B群 / \ BT型 BB型 BL型 </div> LL型
らい菌に対する細胞性免疫能	良好	低下/なし
皮膚スミア検査	陰性	陽性
らい菌	少数/発見しがたい	多数
皮疹の数	少数	多数
皮疹の分布	左右非対称性	左右対称性
皮疹の性状	斑(環状斑)など	紅斑(環状斑)、丘疹、結節など
皮疹の表面	乾燥性、無毛	光沢、平滑
皮疹部の知覚障害	高度(触・痛・温度覚)	軽度/正常
病理組織所見	類上皮細胞性肉芽腫 巨細胞、神経への細胞浸潤	組織球性肉芽腫 組織球の泡沫状変化
病理組織でのらい菌	陰性	陽性
主たる診断根拠	皮疹部の知覚障害	検査でらい菌の証明
治療 ⁶⁾ (multidrug therapy:MDT)	WHO/MDT/PB (RFP, DDS, CLF) 6カ月間	WHO/MDT/MB (RFP, DDS, CLF) 1~3年間

(文献 3 より 一部改変)

b. らい反応 (lepra reaction)^{2,7,8)}

らい反応は、**ハンセン病の急性症状**です。

らい反応には、細胞性免疫反応による**1型らい反応** (type 1 reaction、境界反応、リバーサル反応)と、免疫複合体の沈着による**2型らい反応** (type 2 reaction、**ENL**)があります。

【1型らい反応と2型らい反応】

ハンセン病においては菌自体の分裂・増殖が遅いため一般には慢性的な経過をとることが多いが、その急性反応であるらい反応は神経障害(後遺症)を伴うので、直ちに適切な対応を要する。

1型らい反応 :境界反応とも呼ばれ、B群やLL型の一部に起こり、細胞性免疫反応の急激な変化を原因とし、皮膚症状と末梢神経炎を主症状とする。

2型らい反応 :**ENL**とも呼ばれる。ENLは、ハンセン病の薬物治療開始数ヵ月後から生じることが多いが、治療の有無に関わらず、治療前、治療後にも発症することがある。ハンセン病のLL型、BL型の患者に生じる。特に菌指数が高い患者に発生しやすい。らい菌抗原に対する細胞性免疫が十分に作動しない一方で多量の抗体産生があり、抗原、抗体、補体による免疫複合体が形成される。免疫複合体が組織や血管壁に沈着し、多数の好中球浸潤を伴う炎症性反応が生じる。高熱、全身倦怠感、関節痛、圧痛を伴う硬結、膿疱や結節性紅斑、潰瘍の形成、神経痛、虹彩毛様体炎、上強膜炎などの発症がみられる。ENL患者では血清TNF- α 値が高い。

3. ENLの診断と症状

a. ENLの臨床症状(表2、図1)

典型的なENLは、発熱を伴って発症します。39～41℃程の高熱、全身倦怠感、関節痛などが生じます^{7,8)}。菌抗原のあるところでは、皮膚、神経、眼、リンパ節、関節、精巣など、どこでも急性炎症を起こします。皮疹は、四肢、体幹に好発しますが、顔面にも生じます^{7,8)}。

表2. ENLの臨床症状

症状	症状の詳細
急性の炎症を伴う皮膚症状	<ul style="list-style-type: none"> ・圧痛のある皮下硬結、隆起性紅斑 ・結節性紅斑に似るが、四肢、体幹、顔面など全身に出現する ・膿疱形成、膿瘍形成もある ・紅斑に囲まれた紫斑、中心臍窩^{ちゆうしんさいか}をもつもの、水疱形成、自潰して潰瘍化するものもある
神経症状	<ul style="list-style-type: none"> ・末梢神経の腫脹、疼痛 ・徐々に進行する機能障害、鷲手^{わしでへんけい}変形(尺骨神経麻痺)など ・神経痛、感覚異常、筋力低下などの運動麻痺の兆候
眼症状	<ul style="list-style-type: none"> ・急性の虹彩毛様体炎、上強膜炎;充血、眼痛、羞明^{しゆうめい}、視力低下 ・慢性虹彩毛様体炎の急性増悪 ・併発白内障、続発緑内障 ・視力障害
全身症状	<ul style="list-style-type: none"> ・高熱、間欠熱(夕刻)によるうつ状態、全身倦怠感、関節痛、食欲不振、手足の浮腫 ・精巣炎、陰囊水腫^{いんのうすいしゆ} ・リンパ節腫脹⁶⁾

(文献2より 一部改変)

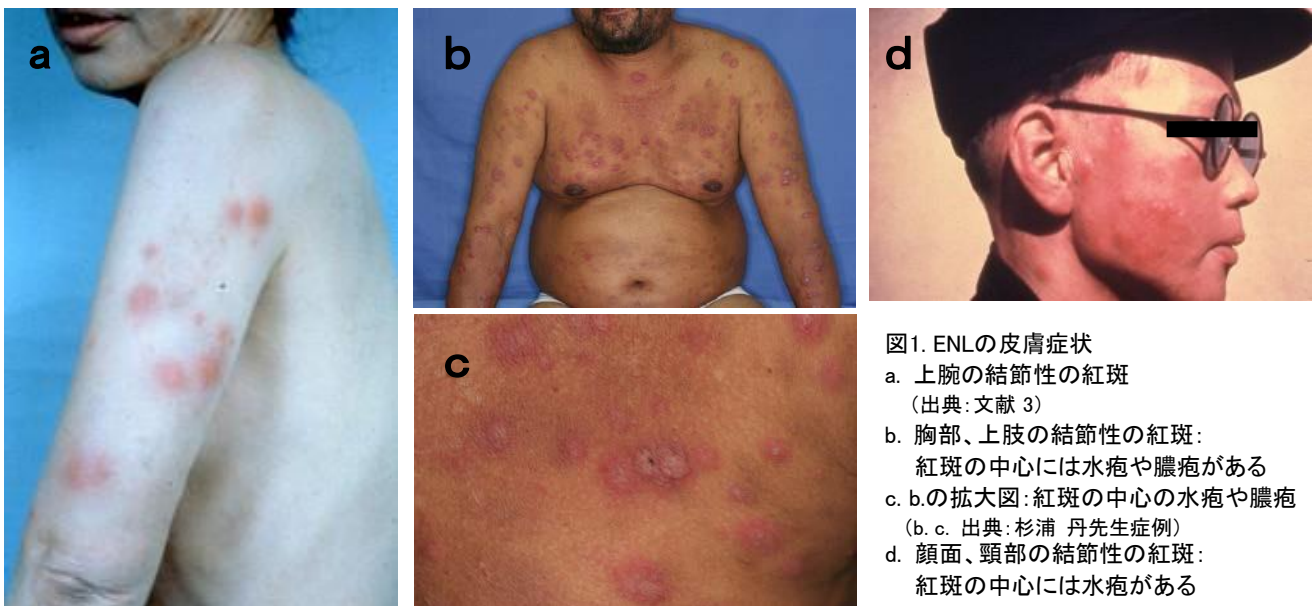


図1. ENLの皮膚症状

- 上腕の結節性の紅斑
(出典:文献3)
- 胸部、上肢の結節性の紅斑:
紅斑の中心には水疱や膿疱がある
- b.の拡大図:紅斑の中心の水疱や膿疱
(b. c. 出典:杉浦 丹先生症例)
- 顔面、頸部の結節性の紅斑:
紅斑の中心には水疱がある
(出典:石原 重徳先生症例)

b. ENLの重症度(表3)

表 3. ENL の重症度

重症度	症 状
軽症	皮膚病変のENLが主で、潰瘍もなく、浸潤性の紅斑が多発する程度のみ 日常生活に支障をきたすことはない
重症	皮膚病変の潰瘍化や神経症状、眼症状、発熱などの全身症状 日常生活に支障をきたす [神経痛、感覚異常、筋力低下などの運動麻痺の兆候、手足の浮腫、関節痛、発熱、精巣炎、虹彩毛様体炎]

(文献 2,7 より作表)

c. ENLの臨床検査所見

血沈の亢進や末梢血の好中球数増加、CRP値、血清TNF- α 値の上昇や血清Zn値の低下がみられます。特にCRP値は、ENLの病勢をよく反映するものです⁷⁾。

d. ENLの病理組織所見(図2)

臨床的に鑑別困難な他の皮膚疾患もあるので、病理組織検査を行います。真皮上層の変化は少ないですが、真皮乳頭部に強い浮腫が見られることがあります⁸⁾。真皮と皮下組織にかけて泡沫状組織球や多核好中球の密な浸潤がみられます^{2,8)}。細胞浸潤は、真皮と皮下組織隔壁を中心とした脂肪織炎の像をとります⁸⁾。好中球の浸潤程度は様々です^{2,8)}。また、血管壁に多核好中球が浸潤し壊死性血管炎を示したり、免疫組織化学染色で免疫複合体が沈着したりすることもあります^{2,8)}。

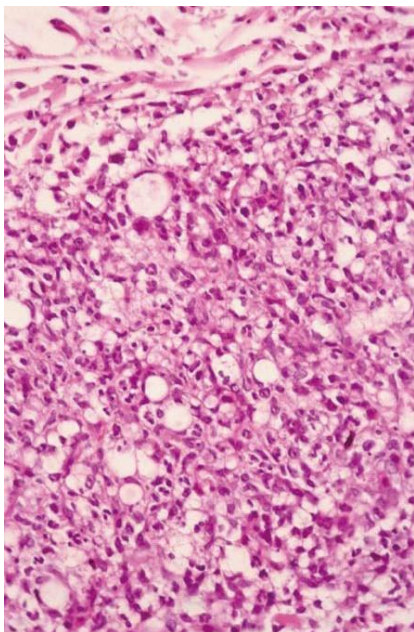


図2. ENL病理組織検査像

好中球の浸潤を皮下組織に認める(HE染色、200倍)

(出典:文献 3)

e. 1型らい反応と2型らい反応(ENL)の鑑別(表4)

1型らい反応では、皮膚症状と末梢神経炎が主症状ですが、ENLにおいてはそれらに加えて虹彩毛様体炎、肝、腎、精巣、筋、リンパ節など多臓器が侵される他、発熱や頭痛、関節痛、全身倦怠感など、炎症に伴う全身症状がしばしばみられます²⁾。臨床症状、臨床検査所見、病理組織所見などを総合してENLの診断を行います。サリドマイドが有効であれば、ENLの診断の根拠となります⁷⁾。

表4. らい反応の鑑別

病型	BT, BB, BL, LL	BL, LL
起こりうるらい反応	1型らい反応(境界反応)	2型らい反応(らい性結節性紅斑,ENL)
急性の炎症を伴う皮膚症状	<ul style="list-style-type: none"> 一旦軽快しつつあった皮疹がフレアアップした 新たな皮疹が出現 境界群に特徴的な環状の皮疹 皮疹部に圧痛、疼痛、異常知覚、知覚過敏、発汗障害が突然起こる 	<ul style="list-style-type: none"> 圧痛のある皮下硬結、隆起性紅斑 結節性紅斑に似るが、四肢、体幹、顔面など全身に出現する 膿疱形成、膿瘍形成もある 紅斑に囲まれた紫斑、中心臍窩をもつもの、水泡形成、自潰して潰瘍化するものもある
皮膚病理組織所見	類上皮肉芽腫を形成する傾向が顕著： <ul style="list-style-type: none"> マクロファージの類上皮細胞への分化、Langhans細胞、異物型巨細胞形成、リンパ球浸潤の顕著な肉芽腫病巣を形成 既存の肉芽腫の構築が失われる 急性期では浮腫が著明 BLでは、組織内の菌が減少～消失 	<ul style="list-style-type: none"> 真皮～皮下組織(皮下組織隔壁)に泡沫化した組織球と多核白血球の密な浸潤 壊死性血管炎(好中球核塵)、免疫複合体の沈着がみられることもある 好中球の浸潤程度はさまざま
神経症状	急激な末梢神経炎： <ul style="list-style-type: none"> 末梢神経の腫脹、圧痛、神経壊死 侵された神経領域の急速な知覚麻痺、運動神経麻痺による機能喪失：突然の兔眼、口角下垂(顔面神経麻痺)、垂手(橈骨神経麻痺)、垂足(総腓骨神経麻痺)、咽頭部の知覚脱失による嚥下困難 	<ul style="list-style-type: none"> 末梢神経の腫脹、疼痛 徐々に進行する機能障害、鷲手変形(尺骨神経麻痺)など 神経痛、感覚異常、筋力低下などの運動麻痺の兆候
眼症状	<ul style="list-style-type: none"> 兔眼(顔面神経麻痺) 角膜の知覚障害(三叉神経麻痺)による角膜の外傷性病変 	<ul style="list-style-type: none"> 急性の虹彩毛様体炎、上強膜炎；充血、眼痛、羞明、視力低下 慢性虹彩毛様体炎の急性増悪 併発白内障、続発緑内障 視力障害
全身症状	時に、 <ul style="list-style-type: none"> 発熱、全身倦怠感、食欲不振 手、足、顔面の浮腫 	<ul style="list-style-type: none"> 高熱、間欠熱(夕刻)によるうつ状態、全身倦怠感、関節痛、食欲不振、手足の浮腫 精巣炎、陰嚢水腫 リンパ節腫脹⁷⁾
重症度	軽症：皮膚症状のみ 重症：なんらかの神経症状、疼痛、神経の腫脹、新たな感覚異常や筋力低下、浮腫、顔面の腫脹、皮疹の潰瘍化 多菌型に重症化の危険性が高い	<ul style="list-style-type: none"> 軽症：皮膚症状のみ、疼痛や潰瘍化はない 重症：神経痛、感覚異常、筋力低下などの運動麻痺の兆候、手足の浮腫、関節痛、発熱、精巣炎、虹彩毛様体炎

治療	<p>軽症：非ステロイド性抗炎症薬 重症：中等量以上のステロイド薬；プレドニゾン1 mg/kg、神経症状の消褪まで十分量で、その後徐々に漸減、4～6週間で半量、さらに2～3か月かけて離脱。 神経学的所見の悪化時、反応の再燃時は十分量まで増量。</p> <p>神経炎に対する安静、保温、消炎鎮痛薬、鎮静薬による対症療法 場合により観血的徐圧術</p>	<p>軽症：非ステロイド性抗炎症薬 重症：サリドマイドが著効；50～100mg/日から開始し、症状に応じて漸増・漸減する。ただし、虹彩毛様体炎には単独の効果は少なく、ステロイド薬の併用が必要 ステロイド薬；プレドニゾン0.5～1 mg/kgから開始し漸減。 クロファジミン；緩徐に奏効。100mg/日から開始、50 mg/日で長期使用が可能。 神経炎に対する安静、保温、鎮静薬による対症療法、場合により観血的徐圧術 虹彩毛様体炎で、ステロイド薬の全身投与と困難例では結膜下注射 その他必要に応じて、眼科的治療、泌尿器科的治療など</p>
反応誘発の危険因子	BCG 接種、妊娠、産褥、結核、HIV 感染、経口避妊薬、外傷、精神的ストレス	ツベルクリン強陽性、妊娠、分娩、感染症の併発、外傷、外科手術、精神的ストレス、肉体的ストレス
反応の好発時期	抗ハンセン病薬による治療開始後6ヵ月頃 BB、BT では治療開始後 2 週間～6 ヵ月、BL で 2～12 ヵ月、LL に近づくが遅く発生する傾向	抗ハンセン病薬による治療開始後数ヵ月から生じることが多いが、未治療の時期でも高率に、治療終了後にも発生しうる

赤枠の症状は、QOLを著しく損ねるので、特に早期の対応が必要

(文献 2 より 一部改変)

f. ENLとその他の主な皮膚疾患の鑑別(表5)

表5. ENLとその他の主な皮膚疾患の鑑別

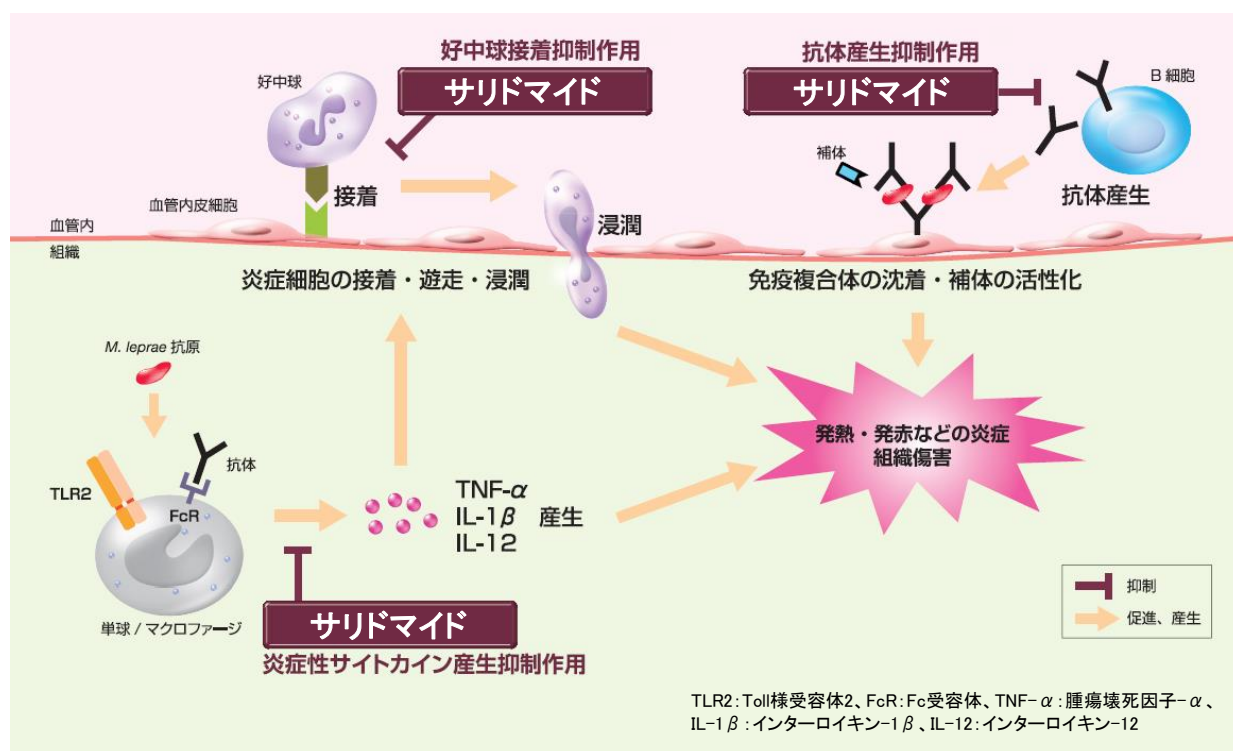
	らい性結節性紅斑 (ENL)	結節性紅斑 (Erythema nodosum: EN)	多形滲出性紅斑 (Erythema exsudativum multiforme: EEM)	薬疹 (Drug eruption)	スイート病 (Sweet's disease)	ベーチェット病 (Behçet disease)
病因	らい菌	感染アレルギー、サルコイドーシス、ベーチェット病、薬剤、悪性腫瘍など	感染アレルギー、薬剤など	薬剤	不明（感染アレルギー、悪性腫瘍など）	遺伝的因子に外的環境因子など
皮膚症状	隆起性、結節性の紅斑	紅斑～硬結	左右対称性の小紅斑、遠心性に拡大中心やや陥凹時に水疱性	滲出性の紅斑、紅斑など	隆起性の滲出性紅斑、表面に水疱や膿疱、びらん、潰瘍をみることもなどもある	結節性の紅斑
皮疹の好発部位	全身	主に下肢伸側	主に上下肢伸側	全身	顔、頸、項、前腕、手背 時に体幹、下肢	下腿、前腕
皮疹の痛み	自発痛/圧痛を伴う	自発痛/圧痛を伴う	ほとんどない	ほとんどない	自発痛/圧痛を伴う	自発痛/圧痛を伴う
検査所見	CRP高値、白血球増多	CRP高値、白血球増多	特異的所見なし	種々	CRP高値、白血球増多、好中球増多	CRP高値、白血球増多など
他の症状	高熱、関節痛など	発熱、関節痛など	軽度の頭痛や発熱、関節痛など	発熱など	発熱、頭痛など	ぶどう膜炎、アフタ、毛包炎、外陰部潰瘍など
病理組織所見	真皮と皮下組織に泡沫化した組織球と多核好中球が密に浸透	真皮下層から皮下組織にリンパ球・好中球の浸潤	血管周囲性単核球浸潤	種々	真皮上層浮腫、血管・付属器周囲に好中球主体の細胞浸潤	皮下組織上層の好中球およびリンパ球を主体とした細胞浸潤
治療	サリドマイドなど	安静、原因治療	病因による	ステロイド内服など	ステロイド内服、ヨードカリなど	安静、消炎鎮痛剤、ステロイド内服など
予後	数ヵ月～年余にわたる	1～3週間で消退再発あり	2～4週間で治癒再発あり	原因薬の中止とステロイドなどの治療による	原因疾患による	年余にわたる

(文献 9-11 より作表)

4. ENLにおいて推定されるサリドマイドの主な薬理作用

サリドマイドの作用機序は完全には解明されていませんが、*in vivo*と*in vitro*試験に基づき、炎症性サイトカイン産生抑制、接着因子発現抑制、好中球の接着抑制、免疫調節、抗体産生抑制からなる薬理作用が報告されています(図3)。

図3.サリドマイドのENLに対する薬理作用¹²⁻¹⁴⁾



5. サレド®カプセルの用法・用量【詳細は添付文書をご参照ください】

ENL

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。

(添付文書より抜粋)

6. サリドマイドの投与参考例(図4, 表6)

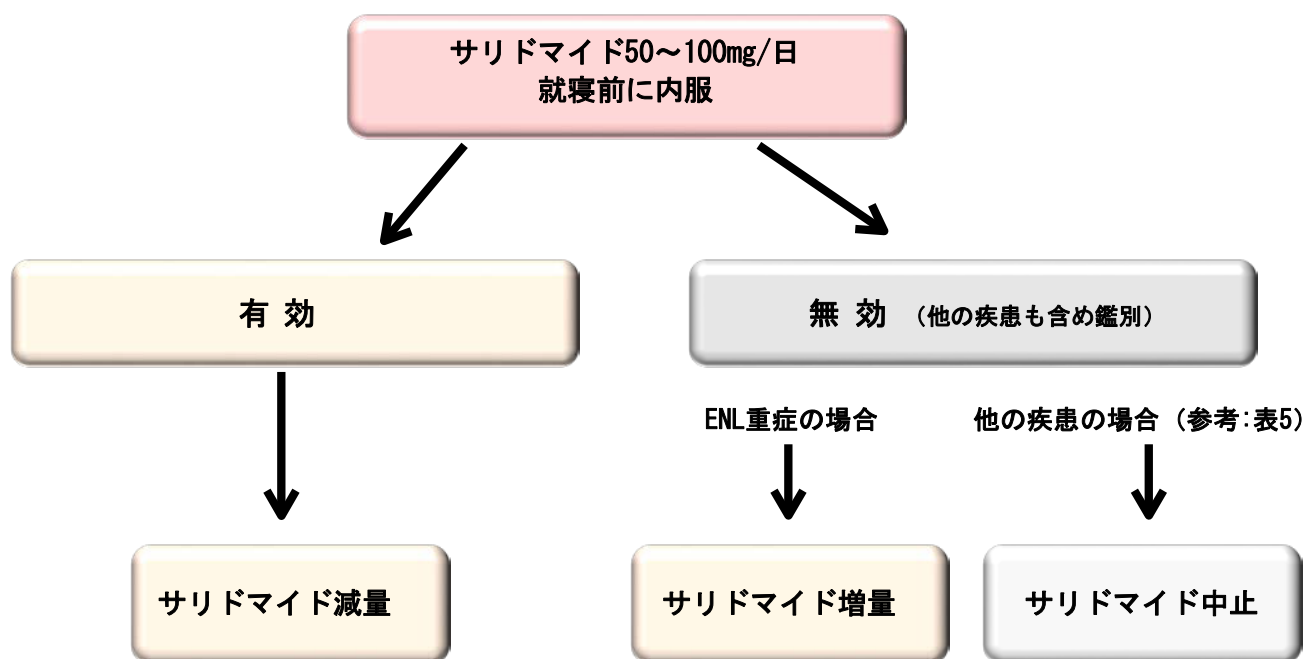


図4. サリドマイドの投与参考例

(文献7を参考に作図)

表6. サリドマイドの投与参考例

薬物	投与参考例
ステロイドの内服をしている場合	通常、サリドマイドとステロイドの併用は不要である
ステロイドからサリドマイドに切り換える場合	サリドマイドを併用しながら、ステロイド内服薬の漸減を通常の方法に準じて行う ↓ ENLはサリドマイドによりコントロールされているはずなので、ステロイド内服薬の漸減は急激な減量による副腎皮質不全を生じないように行う なお、ステロイドとサリドマイドの併用は、血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある ^{15,16)} 。また、海外において中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)が発現したとの報告がある ¹⁷⁾ 。
サリドマイド投与中の抗ハンセン病薬	投与中の抗ハンセン病治療薬を継続しながら、ENLの治療も行う
サリドマイド以外の治療薬	何らかの要因により、サリドマイド治療が困難な場合、ステロイド内服薬やクロファジンも有効である なお、虹彩毛様体炎については、サリドマイド単独で有効であるという症例報告や総説があるが、国内外のガイドラインや教科書上では、サリドマイドの効果は低い ためステロイドと併用すべきであるとしており、同症状に対するサリドマイドの有効性は不明である
その他	日本人の場合、欧米に比べて低用量で症状がコントロールされている 国内における平均投与期間:2年5ヵ月

(文献2より 一部改変)

1. 警告

〈効能共通〉

- 1.1 本剤はヒトにおいて催奇形性(サリドマイド胎芽病:無肢症、海豹肢症、奇肢症等の四肢奇形、心臓疾患、消化器系の閉塞等の内臓障害等)が確認されており、妊娠期間中の投与は重篤な胎児奇形又は流産・死産を起こす可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には決して投与しないこと。[2.1、9.5参照]
- 1.2 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、安全管理手順が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。[2.2、9.5参照]
- 1.3 妊娠する可能性のある女性には、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認したうえで投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底(男性は必ずコンドームを着用)させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[9.4.1、9.5参照]
- 1.4 本剤は精液中へ移行することから、男性には、投与開始から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底(男性は必ずコンドームを着用)させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わせないこと。[9.4.2、16.3参照]
- 1.5 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性(胎児への曝露の危険性を含む)を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。
- 1.6 深部静脈血栓症及び肺塞栓症を引き起こすおそれがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.2参照]

〈らい性結節性紅斑〉

- 1.7 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、本剤を使用すること。〈クロウ・深瀬(POEMS)症候群〉
- 1.8 本剤の投与により重篤な不整脈等を引き起こすおそれがあるので、本剤の投与開始時及び投与後は定期的な心電図検査または心電図モニタリングを実施し、循環器を専門とする医師との連携のもと使用すること。特に、本剤の投与開始時及び増量後の一定期間は、重篤な不整脈等への適切な処置が行える入院管理下で投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に重篤な不整脈等の発現リスクを十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。[7.4、8.9、9.1.3、11.1.14参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.1、9.5参照]
- 2.2 安全管理手順を遵守できない患者 [1.2、9.5参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤の安全管理を確実に実施するため、1回の最大処方量は12週間分を超えないものとする。
- 8.2 本剤の抗血管新生作用が創傷の治癒を阻害する可能性があることから、外科手術等を実施した場合、適切な期間本剤の投与を中止すること。
- 8.3 傾眠、眠気、めまい、徐脈、起立性低血圧、失神、意識消失が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 8.4 骨髄機能抑制があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。
[11.1.5参照]
- 8.5 甲状腺機能低下症があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。
[11.1.15参照]
- 8.6 間質性肺炎があらわれることがあるため、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.7参照]
- 8.7 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるため、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.16参照]

〈らい性結節性紅斑〉

- 8.8 国内のガイドラインを参照の上治療を行うこと。

〈クロウ・深瀬(POEMS)症候群〉

- 8.9 本剤投与中に亜急性増悪を来した場合、不整脈等のリスクが増大するおそれがあることから、本剤投与中に亜急性増悪が認められた場合には、定期的な心電図検査を実施すること。[1.8、7.4、9.1.3、11.1.14参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

- 9.1.1 深部静脈血栓症のリスクを有する患者
本剤により深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。[1.6、11.1.2参照]
- 9.1.2 HIVに感染している患者
本剤によりHIVウイルスが増加することがある。

〈クロウ・深瀬(POEMS)症候群〉

- 9.1.3 心疾患又は心電図異常を有する患者
本剤により重篤な不整脈等が発現又は悪化し心停止に至るおそれがある。[1.8、7.4、8.9、11.1.14参照]

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、少なくとも投与開始予定の4週間前、2週間前及び投与直前に妊娠検査を実施し、検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。また、妊娠していないことを定期的に確認するために、間隔が4週間を超えないよう妊娠検査を実施すること。さらに、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底(男性は必ずコンドームを着用)させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[1.3、9.5参照]

9.4.2 男性には、投与開始から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底(男性は必ずコンドームを着用)させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わせないこと。ヒト精液中への移行が報告されている。[1.4、16.3参照]

9.4.3 本剤投与開始から投与終了4週間後までは、精子・精液の提供をさせないこと。[16.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤はヒトで催奇形性(サリドマイド胎芽病)が認められている。[1.1-1.3、2.1、2.2、9.4.1、11.1.1参照]

9.6 授乳婦

投与終了4週間後までは授乳を避けさせること。ウサギにおいて乳汁中への移行が報告されている。[16.3参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下している。

(添付文書より抜粋)

8. サレド®カプセルの副作用 【詳細は添付文書をご参照ください】

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

11.1 重大な副作用

11.1.1 催奇形性(サリドマイド胎芽病)(頻度不明)

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[9.5 参照]

11.1.2 深部静脈血栓症、肺塞栓症(いずれも頻度不明)

[1.6、9.1.1 参照]

11.1.3 脳梗塞(頻度不明、頻度不明、8.6%)

11.1.4 末梢神経障害(37.8%、頻度不明、17.1%)

不可逆性の末梢神経障害があらわれることがあるので、手足のしびれ、うずき、痛み、灼熱感等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 骨髄機能抑制(67.6%、頻度不明、17.1%)

好中球減少、白血球減少、赤血球減少(貧血)、血小板減少等があらわれることがある。

[8.4 参照]

11.1.6 感染症(5.4%、頻度不明、14.3%)

肺炎等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.7 間質性肺炎(頻度不明、頻度不明、5.7%)

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[8.6 参照]

11.1.8 消化管穿孔(2.7%、頻度不明、頻度不明)、腸閉塞(頻度不明、頻度不明、2.9%)、イレウス(頻度不明、頻度不明、2.9%)

致命的な消化管穿孔があらわれることがある。

11.1.9 虚血性心疾患(2.7%、頻度不明、2.9%)、冠攣縮(頻度不明、頻度不明、2.9%)

- 11.1.10 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (TEN) (いずれも頻度不明)
発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.11 嗜眠状態 (頻度不明)、傾眠 (54.1%、頻度不明、17.1%)、鎮静 (頻度不明)
- 11.1.12 痙攣 (頻度不明)
間代性痙攣、緊張性痙攣等の発作があらわれることがある。
- 11.1.13 起立性低血圧 (頻度不明)
めまい等の症状が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1.14 不整脈 (21.6%、頻度不明、51.4%)、心不全 (頻度不明、頻度不明、2.9%)
心停止、洞停止、失神、徐脈 (洞性徐脈) 等の不整脈、心不全 (うっ血性心不全) 等があらわれることがある。不整脈等の徴候又は症状があらわれた場合には、適切な処置を行い、少なくともそれらの徴候・症状が軽快・回復するまで観察すること。[1.8、7.4、8.9、9.1.3 参照]
- 11.1.15 甲状腺機能低下症 (頻度不明)
[8.5 参照]
- 11.1.16 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明)
異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.7 参照]
- 11.1.17 肝機能障害 (13.5%、頻度不明、5.7%)
AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

注) 「重大な副作用」の発現頻度が複数ある場合は、〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉、〈らい性結節性紅斑〉、〈クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群〉の順に記載した。

(添付文書より抜粋)

11.2 その他の副作用(表7)

表7. その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	発疹、皮膚癢痒感	蕁麻疹、皮膚乾燥、毛細血管拡張症	血管浮腫
筋・骨格		関節痛、骨痛、肩痛、頸部痛、背部違和感	
精神神経系	眠気、しびれ、ふるえ、頭重、頭痛、ふらつき	不安、不眠、こむら返り、運動障害、嘔声、神経痛、錯乱状態	
眼	眼のかすみ	結膜出血	
消化器	便秘、口内乾燥、嘔気、腹部膨満感	残便感、胃重感、心窩部不快感、胃痛、軟便、下痢、消化不良、胸やけ、歯肉出血、嘔吐、腹痛、食欲不振、痔核	胃腸出血
肝臓	γ -GTP低下	総ビリルビン減少	
代謝・栄養系	総コレステロール上昇、CK低下、ALP上昇、カルシウム低下、ナトリウム低下、カリウム上昇、 α_1 -グロブリン上昇、 α_2 -グロブリン上昇、尿糖陽性	総蛋白上昇、総蛋白低下、総コレステロール低下、CK上昇、ALP低下、LDH上昇、LDH低下、HDL-C増加、クロール上昇、クロール低下、カリウム低下、耐糖能異常、アルブミン低下、 α_2 -グロブリン異常、 β -グロブリン上昇、高トリグリセリド血症、血中IgG減少	
循環器	四肢冷感、洞性徐脈、不整脈	血圧上昇、鼻出血、動悸、心室性期外収縮、静脈瘤	血圧低下
呼吸器		咽頭炎、咽頭痛、息苦しさ、気管支炎、咳、鼻汁、喀痰	
泌尿器	尿蛋白陽性・BUN上昇・クレアチニン上昇等の腎機能障害	BUN低下、クレアチニン低下	
血液	好中球増多、好酸球増多、好塩基球増多、単球数異常、リンパ球増多、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、D-ダイマー上昇、FDP上昇	好酸球減少、好塩基球減少、ヘマトクリット減少、MCV上昇、HCHC減少、播種性血管内凝固	
その他	味覚異常、疲労、浮腫、CRP上昇	体重減少、脱力感、胸痛、発熱、熱感、倦怠感、脱毛、のぼせ、眼瞼腫脹、中耳炎、不規則月経	

(添付文書より抜粋)

9. サレド®カプセルの相互作用【詳細は添付文書をご参照ください】

以下の薬剤は併用に注意してください(表8)。

表 8. 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 バルビツール酸塩等 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 モルヒネ誘導体 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 抗不安剤 催眠剤 アルコール 抗うつ薬 交感神経遮断薬 レセルピン等 ヒスタミンH ₁ 受容体遮断薬 バクロフェン	他の薬物の鎮静作用を増強する。	相互に作用を増強するおそれがある。
ザルシタビン ピンクリスチン硫酸塩 ジダノシン	末梢神経障害のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。
ドキシソルビシン塩酸塩 デキサメタゾン 経口避妊薬	血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。
デキサメタゾン デキサメタゾンリン酸エステル ナトリウム	海外において、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
ゾレドロン酸水和物	海外において腎機能不全が発現したとの報告がある。	相互に作用を増強する。

(添付文書より抜粋)

10. サリドマイド製剤安全管理手順(TERMS®)について

サリドマイドは、過去に妊娠中の女性が服用したことにより胎児に重大な障害又は死産、流産を引き起こしました。胎児への曝露を避けるため、本剤の使用についてはTERMS®を遵守する必要があります。TERMS®を遵守していただけない場合には、本剤を使用することができません。

【詳細はサリドマイド製剤安全管理手順説明用冊子をご参照ください】

11. 参考資料一覧

- 1) 藤本製薬株式会社: サリドマイド製剤安全管理手順
- 2) 後藤正道ほか: ハンセン病治療指針(第3版). 日ハンセン病会誌 82(3): 141-182, 2013.
- 3) 石井則久: 皮膚抗酸菌症テキスト 1-130, 2008.
- 4) WHO: WHO expert committee on leprosy, eighth report. WHO technical report series 968:1-61, 2012.
- 5) Ridley DS. et al.: Classification of leprosy according to immunity - A five group system. Int J Lepr 34: 255-273, 1966.
- 6) WHO: Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/274127>> (参照日:2021-6-23)
- 7) 石井則久ほか: らい性結節性紅斑(ENL)に対する サリドマイド診療ガイドライン. 日ハンセン病会誌 80(3): 275-85, 2011.
- 8) 熊野公子: らい反応について. 日ハンセン病会誌 71(1): 3-29, 2002.
- 9) 大塚藤男: 皮膚科学(第9版) 1-976, 2011.
- 10) 清水 宏: あたらしい皮膚科学(第2版) 1-608, 2011.
- 11) 中村晃一朗ほか: 日本皮膚科学会ガイドライン ベーチェット病の皮膚粘膜病変診療ガイドライン. 日皮会誌 128(10): 2087-2101, 2018.
- 12) Moller DR. et al.: Inhibition of IL-12 production by thalidomide. J Immunol 159(10): 5157-61, 1997.
- 13) Lee DJ. et al.: Integrated pathways for neutrophil recruitment and inflammation in leprosy. J Infect Dis 201(4): 558-69, 2010.
- 14) Shannon EJ. et al.: Thalidomide inhibited the synthesis of IgM and IgG whereas thalidomide + dexamethasone and dexamethasone alone acted as co-stimulants with pokeweed and enhanced their synthesis. Int Immunopharmacol 10(4): 487-92, 2010.
- 15) Rajkumar SV. et al.: Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma : a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 24(3): 431-6, 2006.
- 16) Palumbo A. et al.: Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia 22(2): 414-23, 2008.
- 17) Rajkumar SV. et al.: Life-threatening toxic epidermal necrolysis with thalidomide therapy for myeloma. N Engl J Med 343(13): 972-3, 2000.