2.2　緒言

目次

2.2　緒言 3

略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン 6
IL-12	Interleukin-12	インターロイキン 12
TERMS	Thalidomide education and risk management system	サリドマイド製剤安全管理手順
TNF-α	Tumor necrosis factor-α	腫瘍壊死因子α
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

2.2　緒言

サリドマイドは 1950 年代に当時の西ドイツで催眠剤として開発された。その後、米国を除き本邦を含む世界各国でサリドマイドは発売されたが、1960 年代初頭、妊娠中の女性が服用することにより胎児の上肢や感覚器、循環器等に重い先天異常を引き起こすことが明らかとなり、世界的な薬害問題となった。

現在、サリドマイドは本邦において「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「らい性結節性紅斑」に対する製造販売承認を取得しており、厳格な安全管理システムであるサリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）の下で管理されている。

サリドマイドの薬理作用には、血管新生抑制、細胞接着因子発現抑制、アポトーシス誘導、細胞増殖抑制等のいわゆる抗腫瘍効果に加え、VEGF の産生抑制作用があることが報告されている。

クロウ・深瀬（POEMS）症候群（以下、本症候群）は多発性骨髄腫の類縁疾患であり、形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白血症、色素沈着、剛毛、浮腫等の特異な臨床症状を呈する疾患である。本症候群の本態はモノクローナルな形質細胞増殖性疾患であり、多彩な臨床症状の病態機序は、まだ不明な点も多いが、形質細胞の増殖と関連して VEGF の過剰産生が中心的な役割を担っていることが推定されている。また、VEGF 以外にも TNF-α、IL-6、IL-12 等の炎症性サイトカインが上昇していることが報告されており、これらのサイトカインが末梢神経障害をはじめとする多彩な臨床症状を惹起していると考えられている。

本症候群は希少疾患であるため、これまでランダム化群間比較試験は行われておらず、標準的な治療法は確立されていない。現時点での本症候群における治療は、効果の高さから自己末梢血幹細胞移植（以下、移植）を伴う大量化学療法が主流といえるが、移植療法には、移植関連死のリスクがある。また、移植後の再発も少なくない。これらの問題点を解決する方法として、移植前の寛解導入療法により可能な限り病勢を改善し、VEGF 値を減少させ、関連死・再発のリスクを減少させる治療戦略が考えられる。移植非適応患者に対しては、サリドマイドやサリドマイドの類縁体であるレナリドミド、プロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブでの本症候群に対する有効性が報告されており、本症候群に対する新たな治療法として期待されている。その中でもサリドマイドは本症候群の本態と考えられている VEGF の産生抑制作用があることが報告されており、本症候群に対する効果が期待できる。

そこで、移植非適応患者を対象としたプラセボ対照比較試験である国内第 II/III 相試験（JPOST-10）、及び移植適応患者を対象とした移植前治療の単群オープン試験である国内第 II 相試験（JPOST-13）を医師主導で実施し、得られた結果をもとに、「クロウ・深瀬（POEMS）症候群」の効能追加のための医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。また、当該試験において不整脈の発現頻度が高かったことから、本症候群に対する不整脈を発生するリスク因子を探索するための観察研究を実施し、研究結果を踏まえたリスク管理策を設定することとした。なお、当該研究に係る資料は参考資料の位置付けである。

本申請の予定する効能又は効果、用法及び用量は以下の通りである。

【効能又は効果】
クロウ・深瀬（POEMS）症候群

【用法及び用量】
通常、本剤を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。成人にはサリドマイドとして 1 回 100mg を隔日投与にて開始し、1 回 200mg 連日投与まで漸増して維持用量とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 300mg を超えないこと。

なお、審査の過程で用法及び用量は以下の通り変更となった。

【用法及び用量】
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。