2.4　非臨床試験の概括評価

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 3
2.4.2　薬理試験 3
2.4.3　薬物動態試験 3
2.4.4　毒性試験 3
2.4.5　総括及び結論 3
2.4.6　参考文献一覧 4

略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
HGF	Hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
IL	Interleukin	インターロイキン
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

クロウ・深瀬（POEMS）症候群（以下、本症候群）の病因は明らかにされておらず、臨床の病態を適切に反映するモデル動物、実験系も確立されていない。本症候群は形質細胞の増殖が起因とされており、治療は類縁疾患である多発性骨髄腫の治療を応用する形で行われている。サリドマイドは再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療薬として既承認であり、本症候群を効能追加するための本申請において、新たに効力を裏付ける試験は実施しなかった。なお、サリドマイドの薬理学的プロファイルは再発又は難治性の多発性骨髄腫及びらい性結節性紅斑を効能・効果とした本剤の承認申請資料に記載している。

2.4.2　薬理試験

該当資料なし

2.4.3　薬物動態試験

該当資料なし

2.4.4　毒性試験

該当資料なし

2.4.5　総括及び結論

本症候群の病因及び推定される本症候群におけるサリドマイドの作用機序を以下に示す。

本症候群は、形質細胞の単クローン性増殖を起因として、末梢神経障害、臓器腫大（肝脾腫）、浮腫、胸水、腹水、皮膚症状（剛毛、色素沈着、血管腫）、内分泌異常、骨硬化病変、M 蛋白血症などを呈する稀な全身性疾患である[1)]。

病因については解明されていない点が多いが、本症候群の患者血清では血管内皮増殖因子（VEGF）が顕著に高値であることが報告[2)]されて以来、その病態との関連性、診断および治療効果の指標としての VEGF 値測定の有用性が示唆されている。VEGF は強力な血管透過性亢進および血管新生作用を有するため、浮腫、胸水、腹水、皮膚血管腫、臓器腫大などの臨床症状と深く関連すると考えられるが、全例に見られる末梢神経障害との関連については明らかではない[3)]。本症候群患者の血清中腫瘍壊死因子（TNF）-α、インターロイキン（IL）-1β、IL-6、IL-12、肝細胞増殖因子（HGF）が高値との報告[4-6)]もあり、VEGF を中心とする各種サイトカインの過剰産生が多様な臨床症状を惹起していると推定される。

本症候群の病態の根底をなすのが腫瘍化した形質細胞の増殖であるため、治療は類縁疾患である多発性骨髄腫の治療を応用する形で進められてきた。サリドマイドは血管新生抑制、細胞増殖抑制、アポトーシス誘導、さらには VEGF を含む様々なサイトカインの産生抑制を有することが知られており、多発性骨髄腫の治療に用いられている[7)]。本症候群においても、移植非適応の患者に対しサリドマイドとデキサメタゾンとの併用療法により、血清 VEGF 値の低下、末梢神経障害の改善などがみられたとの報告がある[8,9)]。

本症候群の病態モデル動物が確立されていないこともあり、本症候群におけるサリドマイドの作用機序は明らかではないが、上記のような直接的な抗腫瘍作用やサイトカイン産

生抑制作用の総合的な作用として、薬理効果を発揮するものと推定される。

2.4.6　参考文献一覧

1) Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, et al. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 6: CD006828.（参考文献番号 4.3-1）
2) Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, et al. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. Lancet. 1996; 347(9002): 702.（参考文献番号 4.3-2）
3) 桑原聡. クロウ・フカセ（POEMS）症候群の病態と新規治療. 日本臨床. 2013; 71(5): 865-9.（参考文献番号 4.3-3）
4) Kanai K, Sawai S, Sogawa K, et al. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. Neurology. 2012; 79(6): 575-82.（参考文献番号 4.3-4）
5) Yamada Y, Sawai S, Misawa S, et al. Multiple angiogenetic factors are upregulated in POEMS syndrome. Ann Hematol. 2013; 92(2): 245-8.（参考文献番号 4.3-5）
6) Gherardi RK, Bélec L, Soubrier M, et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. Blood. 1996; 87(4): 1458-65.（参考文献番号 4.3-6）
7) 桑原聡. Crow-深瀬症候群の新規治療. Brain Nerve. 2008; 60(6): 627-33.（参考文献番号 4.3-7）
8) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. J Neurol Nuerosurg Psychiatry. 2008; 79(11): 1255-7.（参考文献番号 4.3-8）
9) Inoue D, Kato A, Tabata S, et al. Successful treatment of POEMS syndrome complicated by severe congestive heart failure with thalidomide. Intern Med. 2010; 49(5): 461-6.（参考文献番号 4.3-9）