

## 審議結果報告書

令和3年2月8日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] サレドカプセル25、同カプセル50、同カプセル100  
[一般名] サリドマイド  
[申請者名] 藤本製薬株式会社  
[申請年月日] 令和2年3月26日

### [審議結果]

令和3年1月27日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「サリドマイド製剤安全管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
3. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
4. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書の修正表

[販売名] サレドカプセル 25、同カプセル 50、同カプセル 100  
[一般名] サリドマイド  
[申請者] 藤本製薬株式会社  
[申請年月日] 令和2年3月26日

令和3年1月18日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
35	表 18	目的 POEMS 症候群患者を対象に、本剤を長期投与した際の安全性及び有効性について把握する。	目的 POEMS 症候群患者を対象に、本剤を長期投与した際の安全性及び安全性について把握する。
35	表 19	主な調査項目 ・ POEMS 症候群の治療 (本剤の使用又はその他の治療)	主な調査項目 ・ POEMS 症候群の治療 (本薬の使用又はその他の治療)

(下線部変更)

以上

## 審査報告書

令和3年1月18日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] サレドカプセル 25、同カプセル 50、同カプセル 100  
[一般名] サリドマイド  
[申請者] 藤本製薬株式会社  
[申請年月日] 令和2年3月26日  
[剤形・含量] 1カプセル中にサリドマイド 25 mg、50 mg 及び 100 mg を含有するカプセル剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品  
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (26 薬) 第 352 号、平成 26 年 11 月 20 日付け薬食審査発 1120 第 1 号)  
[審査担当部] 新薬審査第三部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のクロウ・深瀬 (POEMS) 症候群に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

- ・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

(下線部今回追加)

### [用法及び用量]

- ・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。

- ・らい性結節性紅斑

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50～100 mg 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400 mg 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。

・クロー・深瀬 (POEMS) 症候群

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。

(下線部今回追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「サリドマイド製剤安全管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
3. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
4. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告(1)

令和2年11月27日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] サレドカプセル 25、同カプセル 50、同カプセル 100  
[一般名] サリドマイド  
[申請者] 藤本製薬株式会社  
[申請年月日] 令和2年3月26日  
[剤形・含量] 1カプセル中にサリドマイド 25 mg、50 mg 及び 100 mg を含有するカプセル剤

- [申請時の効能・効果] ・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

(下線部今回追加)

- [申請時の用法・用量] ・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100 mg 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400 mg を超えないこと。  
・らい性結節性紅斑  
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50~100 mg 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400 mg 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。  
・クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群

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100 mg を隔日投与にて開始し、1回200 mg 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300 mg を超えないこと。

(下線部今回追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.4

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	29
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	30

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群は、多発性骨髄腫の類縁疾患であり、多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M タンパク血症、色素沈着、骨硬化病変、剛毛、浮腫、胸水、腹水等の特異な臨床症状を呈する全身性疾患である。疾患の進行により神経障害、呼吸不全及び腎不全等が出現することから、その予後は不良であることが知られている (Neurology 1984; 34: 712-20、Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 385-7 等)。POEMS 症候群の病態機序は完全には解明されていないが、形質細胞の増殖と関連して VEGF の過剰産生が病態の発症に関与していると考えられている (Lancet 1996; 347: 702、Muscle Nerve 1998; 21: 1390-7 等)。欧米と比較して本邦で発症頻度が高い疾患と考えられており (Peripheral Neuropathy, 4th edition. Elsevier Saunders; 2005. p2453-69、Annual Review 神経 2007. 中外医学社; 2007. p214-20)、本邦における患者数は 392 人、有病率は 10 万人あたり 0.3 人と推定されている (Neurology 2019; 93: e975-83)。

本薬は、血管新生抑制、細胞接着因子発現抑制、アポトーシス誘導、細胞増殖抑制等の抗腫瘍効果に加え、VEGF 産生抑制作用があることが報告されており (Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008; 4: 973-85)、本剤は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の効能・効果で 2008 年 10 月に、「らい性結節性紅斑」の効能・効果で 2012 年 5 月に承認されている。なお、本剤においては、サリドマイド製剤安全管理手順 (TERMS) の下、処方医師、責任薬剤師、患者及び特約店責任薬剤師を登録し、中央一元管理を行うこと、また薬剤管理及び妊娠回避の徹底等を遵守すること等の承認条件が設定されている。

本邦では、2010 年 10 月から千葉大学医学部附属病院により、厚生労働科学研究費補助金による医師主導治験として POEMS 症候群患者を対象とした臨床試験が開始され、今般申請者は、POEMS 症候群に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本剤は、「クロウ・深瀬症候群」を予定効能・効果として、平成 26 年 11 月 20 日付けで希少疾病用医薬品 (指定番号: (26 薬) 第 352 号) に指定されている。

海外において、本薬は、2020 年 3 月現在、欧米を含む 50 以上の国又は地域で承認されているが、POEMS 症候群を効能・効果として承認されている国又は地域はない。

なお、本邦においては、POEMS 症候群に係る効能・効果を有する薬剤は承認されていない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、POEMS 症候群の病因は明らかにされておらず、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。POEMS 症候群の適切なモデル動物及び実験系は確立されておらず、本剤は再発又は難治性の多発性骨髄腫を効能・効果として承認されており、「非臨床薬理試験に関する資料」は評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、既承認用量の範囲内であり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。なお、関連する分析法について、血漿中本薬濃度は HPLC-UV 法（定量限界：0.05 µg/mL）により測定された。

### 6.2 臨床薬理試験

本申請に際して新たな臨床薬理試験は実施されていない。評価資料として、POEMS 症候群患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3: JPOST-10 試験）の成績が提出され、当該試験で測定された血漿中本薬濃度に基づく試験成績は、以下のとおりである。

#### 6.2.1 患者における検討

日本人 POEMS 症候群患者（薬物動態評価例数：18 例）を対象に、投与開始 1 週目に本剤 1 日 1 回 100 mg を隔日投与し、2 週目以降に本剤を表 1 の用量で 1 日 1 回連日投与したときの薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 日本人 POEMS 症候群患者に本剤を単回又は反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（JPOST-10 試験）

採血時点 <sup>a)</sup>	採血前の用法・用量	C <sub>24h</sub> (µg/mL)
投与開始 1 日後	100 mg 隔日投与	0.0866 ± 0.0461 (16 <sup>b)</sup> )
投与開始 14 日後	100 mg 連日投与	0.1072 ± 0.0596 (17)
投与開始 48 週後	200 mg 連日投与	0.2449 ± 0.0729 (5)
	300 mg 連日投与	0.3357 ± 0.1720 (2)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 特定の実施医療機関（1 施設）に登録された被験者を対象に、以下の時点で採血が行われた。

- ・ 100 mg 隔日投与：長期サイクル 1 投与開始 2 日目、前日の投与 24 ± 1 時間後
- ・ 100 mg 連日投与：長期サイクル 1 投与開始 15 日目、前日の投与 24 ± 1 時間後かつ投与直前（ただし、長期サイクル 1 投与開始 15 日目が 100 mg 投与の最終日でない場合、100 mg 投与最終日に測定）
- ・ 200 又は 300 mg 連日投与：長期 48 週後（最終日）又は中止時前日の投与 24 ± 1 時間後

b) 血中濃度測定時に夾雑ピークのためデータが欠測した 2 例を除外

### 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績において、反復投与後のトラフ濃度は用量に依存した血漿中本薬濃度が示されており、特段の問題は認められていないと判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す 2 試験が提出された。

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	JPOST-10試験 5.3.5.1.1 5.3.5.1.2	Ⅱ/Ⅲ	自家PBSCTの適応 とならない POEMS症候群患者	24 <sup>a)</sup>	【二重盲検期】 4週を1サイクルとして6サイクル実施。1サイクル目の1週目はプラセボ又は本剤100mgを隔日投与開始。2週目以降は100mg/日へ、3週目以降は200mg/日へ増量。 【長期オープン期】 4週を1サイクルとし12サイクル実施。1サイクル目の1週目は本剤100mgを隔日投与開始。2週目以降は100mg/日、3週目以降は200mg/日へ増量。原疾患の亜急性増悪 <sup>b)</sup> 時は最大300mg/日まで増量可能。	有効性 安全性 薬物動態
		JPOST-13試験 5.3.5.2.1	Ⅱ	自家PBSCTの適応 を有する POEMS症候群患者	10	4週を1サイクルとして6サイクル実施。1サイクル目の1週目は本剤100mgを隔日投与開始。2週目以降は100mg/日、3週目以降は200mg/日へ増量。原疾患の亜急性増悪 <sup>b)</sup> 時は最大300mg/日まで増量可能。	有効性 安全性

a) 無作為化例数

b) 下記いずれかが認められ、かつ治験責任医師又は治験分担医師が亜急性増悪と判断した場合

- ・二重盲検期投与開始時の検査と比較してニューロパチー障害スケールでtotal scoreの2以上の悪化又は胸水量の1段階以上の悪化
- ・体重5kg/月以上の増加

## 7.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2: JPOST-10 試験<2010年10月~2015年6月>)

診断基準<sup>1)</sup>の Probable 以上を満たす20歳以上の自家PBSCTの適応とならないPOEMS症候群患者を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は二重盲検期24週(4週1サイクルを6サイクル)、長期オープン期48週(4週1サイクルを12サイクル)、後観察期4週で構成されたが、二重盲検期に原疾患の亜急性増悪<sup>2)</sup>を生じた際は、長期オープン期に早期移行された。

用法・用量は、二重盲検期には、1サイクル目の1週目はプラセボ又は本剤100mg/日を1日1回隔日経口投与し、以降は本剤群又はプラセボ群のいずれにおいても増量基準に従い増量することとされた。Grade3以上の皮膚障害又は血液毒性(好中球数減少、血小板数減少)の有害事象がないことが確認されれば2週目には100mg/日を1日1回連日投与に増量され、同様に皮膚障害又は血液毒性の有害事象がないことが確認されれば、3週目には200mg/日を1日1回連日投与に増量することとされた。各用量での投与期間は7日以上を目安とされ、原則28日以内に増量を終了することとされた。投与タイミングは、いずれにおいても就寝前投与とされた。二重盲検期では、4週1サイクルの投与を6サイクル実施することとされた。長期オープン期では、二重盲検期にプラセボ群及び本剤群であった被験者のいずれも本剤を投与することとされ、用法・用量は二重盲検期の用法・用量と同様とされたが、原疾患の亜急性増悪<sup>2)</sup>時には300mg/日を1日1回連日投与に増量することが可能とされた(薬物動態については、6.2.1参照)。

1) Definite: 大基準を3項目とも満たしかつ小基準を1項目以上満たす者

Probable: 大基準のうち末梢神経障害(多発ニューロパチー)と血清VEGF上昇を満たしかつ小基準を1項目以上満たす者

Possible: 大基準のうち末梢神経障害(多発ニューロパチー)を満たしかつ小基準を2項目以上満たす者

大基準: 多発ニューロパチー(必須項目)、血清VEGF上昇(1000pg/mL以上)、Mタンパク(血液Mタンパク陽性)

小基準: 骨硬化性病変、キャッスルマン病、臓器腫大、浮腫、胸水、腹水、心嚢水、内分泌異常(副腎、甲状腺、下垂体、性腺、副甲状腺、膵臓機能)、皮膚異常(色素沈着、剛毛、血管腫、チアノーゼ、爪床蒼白)、乳頭浮腫、血小板増多

ただし、甲状腺機能異常、膵臓機能異常については有病率が高いため単独の異常では小基準の1項目として採用しない

2) 下記いずれかが認められ、かつ治験責任医師又は治験分担医師が亜急性増悪と判断した場合

- ・二重盲検期投与開始時の検査と比較してニューロパチー障害スケールでtotal scoreの2以上の悪化又は胸水量の1段階以上の悪化。なお、胸水量は座位又は立位の胸部X線を用いて判定し、適宜CTを併用。肺野のそれぞれ1/4、1/3、1/2までの貯留を少量、中等量、大量とした。
- ・体重5kg/月以上の増加。規定来院に係わらず治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に随時測定。

併用薬について、二重盲検期では、1日1回12 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）（最大用量20 mg/日）のデキサメタゾンを1サイクル中4日間（投与開始2～5日目）朝食後に併用投与することとされたが、長期オープン期では、本剤の300 mg/日への増量後も原疾患の亜急性増悪<sup>2)</sup>を来す場合にのみ、デキサメタゾンの併用を考慮することとされた。

二重盲検期について、治験薬が投与された25例のうち、重大なGCP違反<sup>3)</sup>1例を除く24例（プラセボ群11例、本剤群13例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であるFASとされた。二重盲検期中止例は2例であり、中止理由は、被験者からの申し出及び有害事象各1例であった。

有効性について、主要評価項目である投与24週後の血清VEGF減少率<sup>4)</sup>は表3のとおりであり、主たる解析である欠測値をLOCF<sup>5)</sup>で補完した解析において、本剤群ではプラセボ群と比較して血清VEGF減少率が有意に高かった。

表3 投与24週後の血清VEGF減少率（JPOST-10試験、FAS、LOCF）

投与群	評価例数	血清VEGF値（pg/mL）		血清VEGF減少率 <sup>a)b)</sup>	プラセボ群との比較 <sup>b)</sup>	
		ベースライン	24週後		群間差 [95%CI]	p値
プラセボ群	11	4742.7 ± 4096.99	4582.7 ± 5144.21	-0.021 ± 0.149	0.409	0.040
本剤群	13	5037.7 ± 3296.68	2641.2 ± 2092.42	0.388 ± 0.135	[0.020, 0.799]	

平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) ベースライン時のVEGF値（3000 pg/mL未満/以上）及び胸水（有無）を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

二重盲検期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群11例及び本剤群13例全例に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群2例（イレウス及び発熱各1例）、本剤群3例（心停止、心不全及び脱水各1例）に認められ、本剤群の脱水1例を除き治験薬との因果関係は否定されていない。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の72.7%（8/11例）、本剤群の76.9%（10/13例）（以下同順）に認められ、主な事象は、便秘（4例、8例）、洞性徐脈（0例、7例）、高カリウム血症（1例、3例）、傾眠（1例、3例）、発熱（2例、2例）、好中球数減少（1例、2例）、好酸球数増加（0例、2例）、白血球数減少（0例、2例）、皮膚乾燥（0例、2例）、蕁麻疹（0例、2例）等であった。

二重盲検期におけるバイタルサイン（血圧、脈拍数、体重）について、本剤群ではサイクル3終了時からサイクル5終了時にかけて脈拍数のベースラインからの低下が認められた。

長期オープン期について、長期オープン期に移行した22例（二重盲検期の投与終了後移行13例、亜急性増悪による早期移行9例）に二重盲検期にGCP違反で除外された1例<sup>3)</sup>を加えた23例が、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団のFASとされた。長期オープン期中止例は9例であり、中止理由は有害事象4例、医師が治験薬投与中止を必要と認めた場合4例及び医師が治験薬投与を不相当と認めた場合1例であった。

長期オープン期におけるベースライン時に対する投与終了時の血清VEGF値の減少率（平均値±標準偏差）は0.278±0.401であった。

長期オープン期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、91.3%（21/23例）に認められた。死亡は2例（POEMS症候群の悪化2例）に認められ、死亡以外の重篤な有害事象は、11例（POEMS症候

3) 同意取得後スクリーニング検査を実施するという原則に反し、同意取得前のデータを用いた症例登録がなされ、重大なGCP違反に合致すると判断された。

4) 血清VEGF減少率＝（治験薬投与開始前血清VEGF値－24週後の血清VEGF値）／治験薬投与開始前血清VEGF値

5) 開鍵後に作成された統計解析計画書追補において「最終評価時であるランダム期終了時のデータが欠損した場合で、最終評価時以前の規定Visitに評価値が存在する場合はランダム期終了時に直近の評価値で補完する。最終評価時以前の評価値がベースライン値のみの場合はベースライン値で補完する。」と定義された（7.R.1参照）。

群の悪化3例、肺炎2例、POEMS症候群の悪化・肺感染・胸水、POEMS症候群の悪化・プリンツメタル狭心症・イレウス・洞停止・脳梗塞、POEMS症候群の悪化・好中球数減少、単径ヘルニア・脳梗塞・脂肪腫・心肺停止・白内障、イレウス、失神各1例)に認められ、そのうち脳梗塞2例、肺炎2例、イレウス2例、プリンツメタル狭心症、洞停止、好中球数減少、失神は治験薬との因果関係が否定されていない。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は78.3%(18/23例)に認められ、主な事象は便秘7例、末梢性感覚ニューロパチー5例、洞性徐脈4例、好中球数減少3例、播種性血管内凝固2例、イレウス2例、肺炎2例、肺感染2例、脳梗塞2例等であった。

長期オープン期において、バイタルサインに関連する事象として、洞性徐脈4例、心肺停止、洞停止各1例が認められた。

## 7.2 国内第Ⅱ相試験(CTD 5.3.5.2.1: JPOST-13 試験<2013年8月~2015年8月>)

診断基準<sup>1)</sup>の Probable 以上を満たす20歳以上65歳以下のPOEMS症候群患者を対象に、自家PBSCT前の導入療法としての本剤の安全性及び有効性を検討するため、単施設非盲検非対照試験が実施された。

本試験は試験期24週(4週1サイクル、6サイクル実施)、後観察期4週で構成された。

用法・用量は、1サイクル目の1週目は本剤100mg/日を1日1回隔日経口投与し、以降は増量基準に従い増量することとされた。Grade3以上の皮膚障害又は血液毒性(好中球数減少、血小板数減少)の有害事象がないことが確認されれば2週目には100mg/日を1日1回連日投与に増量され、同様に皮膚障害又は血液毒性の有害事象がないことが確認されれば、3週目には200mg/日を1日1回連日投与に増量することとされた。各用量での投与期間は7日以上を目安とされ、原則28日以内に増量を終了することとされた。投与タイミングは、いずれにおいても就寝前投与とされた。

併用薬について、デキサメタゾン<sup>6)</sup>は1日1回20mg/日を1サイクル中8日間(投与開始2~5及び16~19日目)朝食後に投与された<sup>6)</sup>。

本剤が投与された10例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であるFASとされた。中止例は1例(治験薬投与継続が困難な有害事象・医師の判断)であった。

有効性について、投与24週後のベースラインからの血清VEGF減少率(平均値±標準偏差)は $0.69 \pm 0.33$ であった。24週後の完全寛解<sup>7)</sup>達成率は20%(2/10例)、24週後の部分寛解<sup>8)</sup>達成率は30%(3/10例)、治療完遂率90%(9/10例)であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は全例に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、脳梗塞、失神、血中免疫グロブリンG減少、急性腎不全各1例に認められ、うち脳梗塞及び急性腎不全は治験薬との因果関係が否定されていない。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は全例に認められ、主な事象は便秘9例、洞性徐脈5例、傾眠2例等であった。また、バイタルサインに関連する事象として、洞性徐脈5例が認められた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

#### 7.R.1.1 主要評価項目及び副次評価項目について

6) 投与開始16~19日目の投与は1及び2サイクルのみ

7) 血清VEGF値1000pg/mL未満かつMタンパク陰性(血液、免疫固定法)又は血清VEGF値1000pg/mL未満かつ浮腫の消失

8) 血清VEGF値1000pg/mL未満

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2: JPOST-10 試験）における有効性評価項目の設定について、その根拠を含め適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 主要評価項目として症状を設定する場合もあるが、POEMS 症候群は多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M タンパク血症、色素沈着、骨硬化病変、剛毛、浮腫、胸水、腹水等の多彩な臨床症状を呈するため、試験計画時において、特定の臨床症状の改善を主要評価項目とすることは困難であると考えた。
- POEMS 症候群の多彩な臨床症状の根底に形質細胞の増殖及びそれに伴う VEGF の過剰分泌があるとされており（Lancet 1996; 347: 702、J Rheumatol 1998; 25: 813-5 等）、血清 VEGF 値と臨床症状の相関を示す複数の報告がある（Blood 2011; 118: 4663-5、Blood 2018; 131: 2173-6 等）。
- また、血清 VEGF 値は薬剤療法開始 24 週後に安定するのに対して、臨床症状は血清 VEGF 値が低下し安定してからの改善が期待されるため、治療開始 12 カ月後で評価することが適切であるが、プラセボ群に対して 24 週を超える基礎治療の継続は、亜急性増悪や生命予後に影響を与える可能性があり、倫理的に困難であると考えた。
- 以上より、プラセボ対照の試験期間としては 24 週間の設定が妥当であり、当該期間の二重盲検期において評価可能な主要評価項目を設定すべきと考え、定量性があり、中央測定により施設間の測定誤差を避けることができる客観的な指標として、血清 VEGF 値の減少率を主要評価項目として設定した。また、臨床症状に関する有効性については副次評価項目として設定することとし、項目としては胸水量、徒手筋力試験、ニューロパチー障害スケール、正中神経伝導検査パラメータ、及び QOL (SF-36<sup>9)</sup>) を設定し、有効性を総合的に評価することとした。

機構は、JPOST-10 試験（二重盲検期、長期オープン期）の主要評価項目について、開鍵前に作成された統計解析計画書において欠測値を LOCF により補完することが記載されていたものの、その詳細又はデータの採否については規定されておらず、症例固定及び開鍵後に作成された統計解析計画書の追補において LOCF の定義が明記されていることから、当該経緯及び変更後の解析結果を有効性評価に用いることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- LOCF について、統計解析計画書作成時点において治験調整医師及び統計アドバイザーは、中止時は治療中かどうか不明であること、亜急性増悪時は水分・血清タンパクともに大量に血管内から血管外への漏出が起こっており、血清 VEGF 値が必ずしも薬効評価に適しているとはいえないことから、早期移行時・中止時直前の規定ビジットの測定値で欠測値を補完することと認識していたが、当該認識を証明する資料はない。
- 一方、症例固定及び開鍵後に統計解析責任者から治験調整医師及び治験責任医師に提出された解析結果報告書（案）及び総括報告書（案）では、LOCF による欠測値の補完が二重盲検期の最終評価時点（中止時又は早期移行時）の値により行われていた。そのため、早期移行時・中止時直前の規定ビジットでの測定値により欠測値が補完されるように、統計解析計画書の追補において LOCF の定義を「最終評価時であるランダム期終了時のデータが欠損した場合で、最終評価時以前の規定 Visit に評価値が存在する場合はランダム期終了時に直近の評価値で補完する」と規定した。

9) 身体機能 (PF)、日常役割機能 (身体) (RP)、体の痛み (BP)、全体的健康感 (GH)、活力 (VT)、社会生活機能 (SF)、日常役割機能 (精神) (RE) 及び心の健康 (MH) の 8 つの下位尺度 (36 の質問、3~5 段階の評価) から構成される。

- 主要評価項目である投与 24 週後における血清 VEGF 減少率について、主要解析及び欠測値の補完方法を変えた解析による結果は表 4 のとおりであり、解析間で統計学的仮説検定の結果に差異はあるものの、いずれの解析においても本剤でプラセボを上回る血清 VEGF 値の減少傾向が認められているのは同様であった。

表 4 投与 24 週後の血清 VEGF 減少率 (JPOST-10 試験、FAS)

欠測値の補完方法	投与群	被験者数	血清 VEGF 減少率 (最小二乗平均値±標準誤差) <sup>a)</sup>	プラセボ群との比較 <sup>a)</sup>	
				群間差 [95%CI]	p 値
LOCF <sup>b)</sup>	プラセボ群	11	-0.021 ± 0.149	0.409 [0.020, 0.799]	0.040
	本剤群	13	0.388 ± 0.135		
LOCF (変更前) <sup>c)</sup>	プラセボ群	11	0.095 ± 0.1388	0.245 [-0.1180, 0.6089]	0.174
	本剤群	13	0.341 ± 0.1262		
WOCF	プラセボ群	11	-0.057 ± 0.150	0.373 [-0.019, 0.765]	0.061
	本剤群	13	0.316 ± 0.136		
MMRM	プラセボ群	10	-0.009 ± 0.157	0.550 [0.110, 0.990]	0.017
	本剤群	11	0.541 ± 0.149		

a) LOCF、LOCF (変更前)、WOCF: ベースライン時の VEGF 値 (3000 pg/mL 未満/以上) 及び胸水 (有無) を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

MMRM: 投与群、ベースライン時の VEGF 値 (3000 pg/mL 未満/以上)、胸水 (有無)、visit、投与群と visit の交互作用を因子とし、相関構造に Unstructured を用いた MMRM に基づく。

b) 主たる解析

c) 中止例及び早期移行例の欠測値を最終評価時点の測定値で補完

- 薬効評価を適切に実施するためには、亜急性増悪時は水分・血清タンパクともに大量に血管内から血管外への漏出が起こっており、血清 VEGF 値が必ずしも薬効評価に適しているとはいえないことから、早期移行時・中止時直前の規定ビジットにおける測定値を用いて欠測値の補完を行うことが適切と考える。また、結果的にすべての症例で「二重盲検期早期移行時/中止時」は治療中ではなかったこと、「二重盲検期早期移行時/中止時」の血清 VEGF 値がそれまでの推移とは異なる傾向を示している症例もいたことから、早期移行時・中止時直前の規定ビジットの測定値で補完された解析結果を有効性評価に用いることは適切であると考えられる。

機構は、副次評価項目とされた臨床症状に関する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

- 徒手筋力試験について、JPOST-10 試験二重盲検期において、事前に計画されていた各筋別の評価では両群間に明確な差異を認めなかったものの、追加解析として実施された合計スコアの評価 (最小二乗平均値±標準誤差) ではプラセボ群 81.1±1.16 (11 例) に対し、本剤群 84.1±0.95 (13 例) であり本剤投与により増加する傾向が認められた (群間差 [95%CI] : 3.0 [0.03, 5.99]、投与群、ベースライン値、visit、投与群と visit の交互作用を因子とし、相関構造に Compound Symmetry を仮定した MMRM による解析)。また、JPOST-10 試験 (二重盲検期、長期オープン期) 及び国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1: JPOST-13 試験) における各筋のスコアのベースラインからの変化は表 5 及び表 6 のとおりであり、いずれも本剤群において維持から改善傾向を示した。上肢においては筋力が維持する傾向、下肢においては筋力が維持又は改善する傾向が認められていることから、下肢筋力の低下が顕著な POEMS 症候群において、臨床的に意義がある結果と考えられた。

表5 各筋の徒手筋力試験のスコア（左右平均）のベースラインから、投与終了、中止、又は早期移行時の変化（JPOST-10 試験二重盲検期、FAS）

項目名		プラセボ群（11例）			本剤群（12例 <sup>a)</sup> ）		
		不変	減少	増加	不変	減少	増加
上肢 近位	三角筋	8	3	0	11	1	0
	上腕二頭筋	8	2	1	11	0	1
上肢 遠位	手首伸展	9	2	0	11	1	0
	手指伸展	10	1	0	9	2	1
下肢 近位	腸腰筋	8	3	0	8	1	3
	大腿四頭筋	10	1	0	11	0	1
	大腿二頭筋	8	3	0	7	1	4
下肢 遠位	前脛骨筋	8	3	0	9	2	1
	腓腹筋	9	1	1	10	0	2

a) 中止時データ欠測のため1例除外

表6 各筋の徒手筋力試験のスコア（左右平均）のベースラインから、投与終了又は中止時の変化（JPOST-10 試験長期オープン期及びJPOST-13 試験、FAS）

項目名		JPOST-10 試験長期 オープン期（20例 <sup>a)</sup> ）			JPOST-13 試験（10例）		
		不変	減少	増加	不変	減少	増加
上肢 近位	三角筋	18	1	1	9	0	1
	上腕二頭筋	18	1	1	8	0	2
上肢 遠位	手首伸展	15	2	3	8	0	2
	手指伸展	13	2	5	6	1	3
下肢 近位	腸腰筋	15	3	2	3	1	6
	大腿四頭筋	17	1	2	6	0	4
	大腿二頭筋	15	1	4	5	0	5
下肢 遠位	前脛骨筋	16	2	2	6	0	4
	腓腹筋	15	2	3	5	0	5

a) 中止時データ欠測のため3例除外

- 握力について、JPOST-10 試験二重盲検期において両群間に明確な差異は認められなかったが、JPOST-10 試験長期オープン期において、ベースラインが21.5 kg、終了時が24.3 kg（いずれも左右平均、中央値）、またJPOST-13 試験において、ベースラインが左15.5 kg、右17.0 kg、終了又は中止時が左18.5 kg、右20.5 kg（いずれも中央値）とそれぞれ微増を認めた。ニューロパチー障害スケールについても、JPOST-10 試験二重盲検期において両群間に明確な差異は認められなかったが、Total Score（中央値）はJPOST-10 試験長期オープン期において、ベースラインが4.0、終了時が2.0、JPOST-13 試験において、ベースラインが5.5、終了又は中止時が4.0と改善する傾向が認められた。
- 正中神経（左右）の複合筋活動電位の振幅、運動神経伝導速度及びF波潜時について、JPOST-10 試験二重盲検期においていずれの指標も両群間に明確な差異は認められなかった。JPOST-10 長期オープン期においては、正中神経の複合筋活動電位の振幅（中央値）（右：4.50 mV→4.90 mV、左：4.10 mV→5.80 mV）及び運動神経伝導速度（中央値）（右：35.0 m/s→38.5 m/s、左：34.0 m/s→38.0 m/s）は増加する方向を、F波潜時（中央値）（右：42.9 ms→37.8 ms、左：41.9 ms→38.1 ms）は短縮する方向を示しており、それぞれ改善する傾向が認められた。JPOST-13 試験においても、正中神経の複合筋活動電位の振幅（中央値）（4.70 mV→5.30 mV）及び運動神経伝導速度（中央値）（32.5 m/s→40.0 m/s）は増加する方向、F波潜時（中央値）（48.0 ms→39.4 ms）は短縮する方向を示しており、それぞれ改善する傾向が認められた。
- 胸水量について、JPOST-10 試験二重盲検期において、両群間に明確な差異は認めなかったものの、JPOST-10 試験（二重盲検期、長期オープン期）及びJPOST-13 試験におけるベースラインから終了時（中止時又は早期移行時を含む）の評価カテゴリ別（なし・少量・中等量・大量）の変化は表7のとおりであり、本剤群で胸水量が減少した例が多く、増加した例は少なかった。

表7 ベースラインから終了時の胸水量変化（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験、FAS）

ベースライン	終了時（中止時又は早期移行時を含む）															
	JPOST-10 試験二重盲検期								JPOST-10 試験 長期オープン期				JPOST-13 試験			
	プラセボ群				本剤群											
	なし	少量	中等量	大量	なし	少量	中等量	大量	なし	少量	中等量	大量	なし	少量	中等量	大量
なし	6	1	1	0	7	2	0	0	14	1	0	0	5	0	0	0
少量	0	1	1	0	1	1	0	0	2	1	1	0	4	1	0	0
中等量	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
大量	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0

例数

- QOL の指標とした SF-36<sup>9)</sup> のスコアについて、JPOST-10 試験の二重盲検期においては、プラセボ群で改善又は維持を示した SF-36 の項目は、8 項目中 3 項目（BP、RE、MH）であり、低下した 5 項目（PF、RP、GH、VT、SF）では低下幅も大きかったが、本剤群では 8 項目中 6 項目（BP、GH、VT、SF、RE、MH）で改善又は維持が認められ、低下した 2 項目（PF、RP）においても低下幅は比較的小さかった。JPOST-10 試験の長期オープン期においては、BP のみ変化がみられなかったものの、その他の 7 項目で改善が認められた。JPOST-13 試験においては、8 項目すべてにおいて、改善が認められた。
- 以上より、JPOST-10 試験（二重盲検期、長期オープン期）及び JPOST-13 試験において、多くの症例で臨床症状の各評価項目の改善又は維持が認められた。

#### 7.R.1.2 無増悪生存期間及び全生存期間について

機構は、POEMS 症候群は多発性骨髄腫の類縁疾患とされており、当該疾患に対する治療は延命を目的に実施されると考えられることから、全生存期間等の結果からも本薬の有効性を評価すべきであると考えた。そのため、機構は、これらの有効性指標の結果を示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- JPOST-10 試験の登録症例 25 例（プラセボ群 12 例、本剤群 13 例）を対象に、JPOST-10 試験及び継続投与試験（JPOST-12 試験）<sup>10)</sup>における無増悪生存及び全生存について検討した。JPOST-10 試験では無増悪生存及び全生存を評価する計画ではなかったことから、試験期間中に起こった「亜急性増悪」又は「死亡」を事後的に抽出シイベントとして扱うこととした。無増悪生存については服薬中止日までを、全生存については最終観察日までを解析対象の期間とした。なお、プラセボ群の GCP 違反症例 1 例については JPOST-10 試験への登録時点を打ち切りとした。無増悪生存及び全生存の解析結果を以下に示す。
- 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであり、追跡期間の中央値は 7.7 カ月、無増悪生存期間の中央値はプラセボ群<sup>11)</sup>4.3 カ月、本剤群 71.8 カ月であり、両群間のハザード比 [95%CI] は 0.418 [0.110–1.586] であった。

10) JPOST-10 試験を終了した患者に、本剤の適応追加承認取得まで本剤の服用機会を提供し、本剤の長期投与による安全性及び有効性を検討することを目的とした試験

11) JPOST-10 試験二重盲検期のプラセボ群であり、JPOST-10 試験長期オープン期以降は本剤を投与されている。

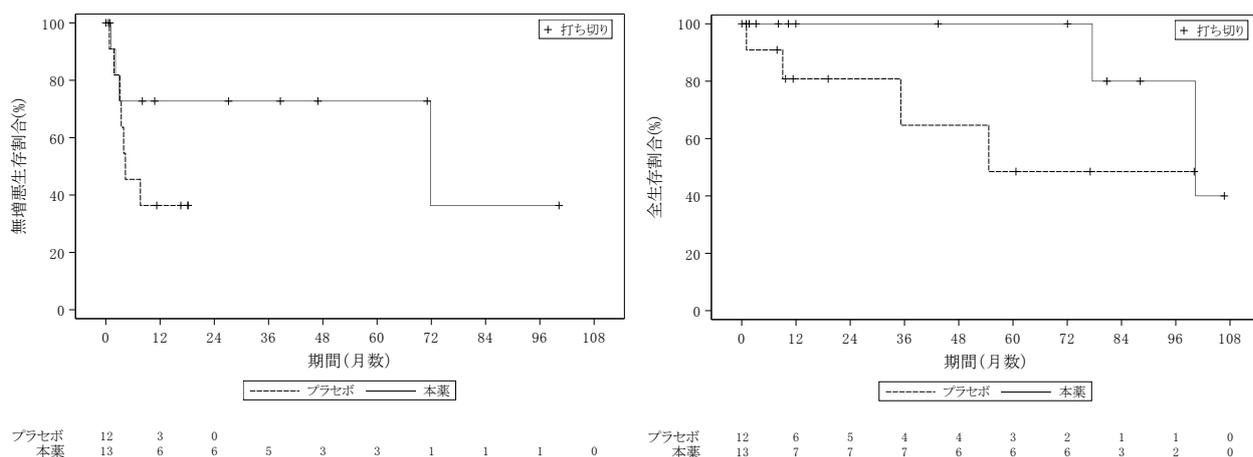


図1 無増悪生存期間（左）及び全生存期間（右）のKaplan-Meier曲線（JPOST-10試験及びJPOST-12試験、FAS）

- 全生存期間のKaplan-Meier曲線は図1のとおりであり、追跡期間の中央値は19.1カ月、追跡期間中の死亡はプラセボ群12例中4例（原疾患の悪化2例、急性骨髄性白血病1例、虚血性心疾患1例）、本剤群13例中2例（原疾患の悪化1例、胆管細胞癌1例）であった。全生存期間の中央値はプラセボ群で54.6カ月、本剤群で100.4カ月であり、両群間のハザード比 [95%CI] は、0.185 [0.022-1.540] であった。
- プラセボ群は亜急性増悪による早期移行又は二重盲検期終了後、後治療として本剤を投与しているにもかかわらず、このように生命予後に群間差が認められたことは、POEMS症候群に対して本剤による治療を早期に行う意味があると考えられた。

機構は、無増悪生存及び全生存の解析における打ち切り症例の打ち切り理由を含む臨床経過について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 無増悪生存の解析における打ち切り症例は14例（プラセボ群5例、本剤群9例）であり、打ち切りに至った理由は、有害事象の発現6例、寛解3例、効果不十分、患者からの中止申し出、投与不適當、継続不可及びGCP違反によるデータ不採用各1例であった（表8）。全生存の解析における打ち切り症例19例（プラセボ群8例、本剤群11例）の打ち切りに至った理由は、最終観察日16例、追跡不能、患者からの中止申し出及びGCP違反によるデータ不採用各1例であった。

表 8 無増悪生存の解析における打ち切り症例一覧 (GCP 違反によるデータ不採用 1 例を除く)

JPOST-10 試験 二重盲検期での 投与群	打ち切り理由	臨床経過 <sup>a)</sup>
本剤群	効果不十分	本剤 300 mg/日投与に増量して約 8 カ月後に「効果不十分」と判断され、化学療法（詳細は不明）を実施するため本剤投与が中止された。
本剤群	有害事象	本剤 200 mg/日投与に増量した後有害事象により、本剤 100 mg 隔日投与に減量。減量後、21 日目に、「有害事象（末梢性感覚ニューロパチー）」のため本剤投与終了とされた。
プラセボ群	有害事象	JPOST-12 試験へ移行して 1 日目に、「有害事象（心肺停止）」のため前日の本剤投与を以て本剤投与中止とされた。
本剤群	寛解	本剤投与開始後約 3 年 11 カ月目に、「寛解」のため本剤投与終了とされた。
本剤群	有害事象	本剤 200 mg/日投与に増量後、有害事象により 100 mg/日投与に減量。減量後、21 日目に、「有害事象（末梢性感覚ニューロパチー）」のため本剤投与終了とされた。
プラセボ群	有害事象	本剤 200 mg/日投与に増量して約 5 カ月後に発現した「有害事象（肺炎）」のため、本剤投与中止とされた。
本剤群	有害事象	本剤 100 mg/日投与に増量後、有害事象により 100 mg 隔日投与に減量。その後、「有害事象（好中球減少）」のため本剤投与中止とされた。
本剤群	患者からの 中止申出	本剤 200 mg/日投与に増量して 2 日後、「患者からの中止申し出」のため本剤投与終了とされた。
本剤群	有害事象	本剤 200 mg/日投与に増量して 12 日後に「有害事象（心停止）」のため、本剤投与中止とされた。
プラセボ群	寛解	本剤 200 mg/日投与に増量し、その後 100 mg/日に減量。減量後、27 日目に「寛解」のため本剤投与終了とされた。
プラセボ群	投与不相当	本剤 200 mg/日投与に増量後、有害事象により 100 mg 隔日投与に減量。減量後、約 5 カ月目に、本薬不応例のため、別治療への移行が必要と治験責任医師等が判断し、「投与不相当」のため本剤投与終了とされた。
本剤群	継続不可	本剤 200 mg/日投与に増量し、その後 100 mg/日に減量。減量後、6 年目に肝内胆管がんのため死亡し、「継続不可」のため本剤投与終了とされた。
本剤群	寛解	本剤投与開始後約 4 年 11 カ月目に、「寛解」のため本剤投与終了とされた。

a) 有害事象は打ち切り時点で発現していた事象

機構は、本剤群について、有害事象の発現、効果不十分、患者からの中止申し出及び継続不可を理由に治験薬投与中止時点を打ち切りと取り扱う場合、本剤の有効性を過大評価してしまう可能性があること、また寛解を理由に治験薬投与中止時点を打ち切りと取り扱う場合、本剤の有効性を過小評価してしまう可能性があると考えた。そこで、機構は、有効性が過大評価されていると思われる打ち切り症例については打ち切りをイベントと定義した場合の追加の解析結果を提示するよう申請者に求め、本剤の有効性を改めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 無増悪生存の解析において、JPOST-10 試験の開始日から最終観察日までの臨床経過を踏まえ、死亡の 2 例及び胸水量の増加が認められたため亜急性増悪と判断された 1 例については、打ち切りとすることでイベント発現率を低く見積もる可能性があると考えた。また、JPOST-12 試験では本剤投与中止後から最終観察日までに実施された後治療についての情報収集が規定されていなかったため、後治療が治験薬の有効性に及ぼす影響を検討することが困難であった。そのため、感度解析として、寛解により打ち切りとした 3 例及び GCP 違反によるデータ不採用例 1 例を除く、打ち切り症例 10 例（JPOST-10 試験二重盲検期での投与群：プラセボ群 3 例、本剤群 7 例）の打ち切りをイベントと定義した解析を行った結果、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであり、無増悪生存期間の中央値はプラセボ群<sup>1)</sup>4.3 カ月、本剤群 10.8 カ月であり、両群間のハザード比 [95%CI] は 0.533 [0.201-1.415] であった。

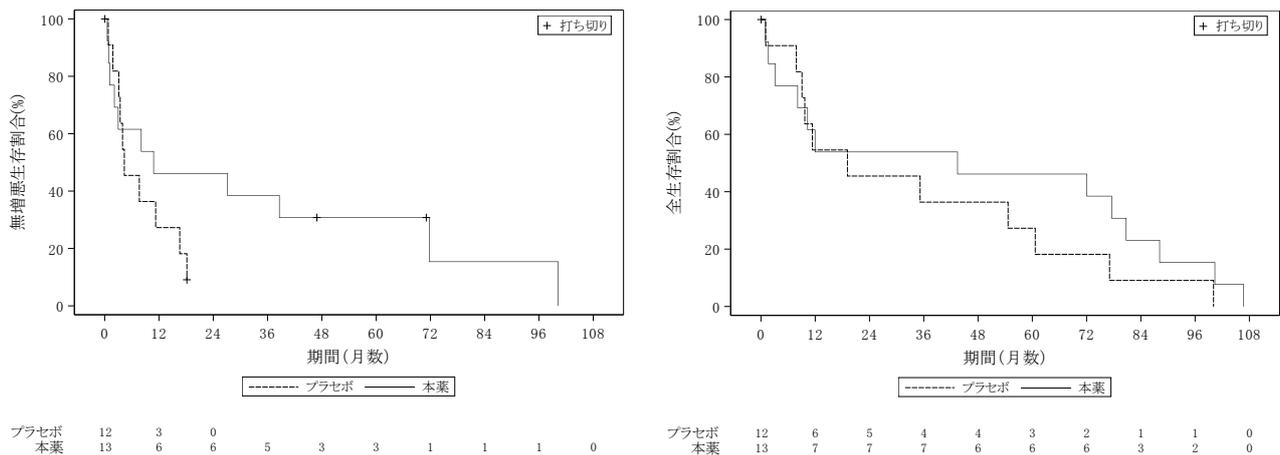


図2 一部の打ち切りをイベントとして扱った感度解析における無増悪生存期間（左）及び全生存期間（右）のKaplan-Meier曲線（JPOST-10試験及びJPOST-12試験、FAS）

- 全生存の解析においては最終観察日を打ち切り時点としており、新たなイベントはないため、イベント発現率への影響は生じないと考えた。感度解析として、GCP違反によるデータ不採用1例を除く、打ち切り症例18例（JPOST-10試験二重盲検期での投与群：プラセボ群7例、本剤群11例）の打ち切りをイベントとして定義した解析を行った結果、全生存期間のKaplan-Meier曲線は図2のとおりであり、全生存期間の中央値はプラセボ群で19.1カ月、本剤群で43.5カ月であり、両群間のハザード比[95%CI]は、0.630 [0.267 - 1.483]であった。
- 以上より、JPOST-10試験及びJPOST-12試験では無増悪生存及び全生存の評価に影響を及ぼしうる打ち切りが一定数認められたが、各打ち切りについて精査し、本剤の有効性を過大評価する方向に影響した可能性のある打ち切りをイベントに変更して定義した感度解析を追加で実施した結果、その場合においても無増悪生存期間及び全生存期間はプラセボ群に比べて本剤群で延長する傾向にあった。したがって、POEMS症候群に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、7.R.1.1～7.R.1.2を踏まえ、本剤の有効性について、以下のように考える。

- 主要評価項目とされた血清VEGF値の低下が必ずしも臨床的な意義のある症状の改善に至らない可能性があるものの、POEMS症候群は、希少な疾患であり、多彩な臨床症状を呈し、特定の臨床症状を主要評価項目として評価することが困難であることを踏まえると、主要評価項目として血清VEGF値、副次評価項目として臨床症状に関する項目を設定し、総合的に有効性を評価するという計画として臨床試験を実施したことはやむを得ないと考える。
- 主要評価項目の解析について、事前にLOCFによる欠測値補完の定義を明確にせず、症例固定及び開鍵後に解析方法が変更されていることに関して、恣意的なデータ評価が行われたとの懸念を生じさせるものであり、有効性評価を行う上で適切ではなかったと言わざるを得ない。しかしながら、POEMS症候群の病態にはVEGFが関与していると考えられ、血清VEGF値と臨床症状の相関を示す複数の報告があり（Blood 2011; 118: 4663-5、Blood 2018; 131: 2173-6等）、LOCF以外の補正の感度解析においても、本剤投与によりプラセボと比較してVEGF値が減少する傾向が認められている。
- 臨床症状について、JPOST-13試験でPOEMS症候群の種々の臨床症状が改善する傾向が認められたと申請者は説明しているものの、非盲検で行われた本剤群の前後比較による探索的な考察であったこと、JPOST-10試験の二重盲検期における臨床症状の結果においても改善傾向が認められ

た項目は限定的であったことから、本剤により POEMS 症候群の臨床症状が改善すると明確に判断することは困難である。しかしながら、徒手筋力試験の結果、JPOST-10 試験の二重盲検期より本剤が長期投与された JPOST-10 試験長期オープン期及び JPOST-13 試験において、筋力が維持又は改善される傾向が認められており、JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験において、本剤投与された被験者における試験終了時又は中止時の胸水量は、ベースライン時と比較して維持又は改善を示した被験者が多い等、臨床症状についても一定の改善傾向が示唆されている。

- QOL について、JPOST-10 試験の二重盲検期において PF 及び RP では改善は認められなかったものの、痛みの程度や痛みによる生活の制限を評価する BP 及び健康状態を評価する GH では改善又は維持する傾向が認められている。また、JPOST-13 試験では SF-36 のすべての指標において改善する傾向が認められている。
- 以上のとおり、主要評価項目とされた血清 VEGF 値が減少する傾向は認められており、副次評価項目とされた臨床症状においても一定の改善傾向が示唆されていること等を踏まえると、本剤の長期投与により症状が改善する可能性はある。
- しかしながら、POEMS 症候群は多発性骨髄腫の類縁疾患とされており、当該疾患に対する治療は延命を目的に実施されると考えられることから、これらの評価項目のみで本剤の有効性評価を行うのは適切ではなく、全生存期間等も含めて総合的に評価すべきである。
- JPOST-10 試験登録例における無増悪生存期間及び全生存期間について（図 1）、事前に計画された評価ではなく探索的な評価であり、打切りの取扱いが有効性評価に影響を及ぼした可能性があること等を考慮すると、当該結果を基に有効性を評価することには限界があると考えられるものの、可能な限り保守的に見積もった感度解析の結果（図 2）においても、プラセボ群と比較して本剤群において無増悪生存期間及び全生存期間が延長する傾向が認められている。
- 以上を総合的に勘案すると、本剤の有効性は一定程度期待できると考えるが、各評価項目の評価に限界があることから、本剤の有効性については、専門協議における議論も踏まえて、最終的に判断したい。

## 7.R.2 安全性について

### 7.R.2.1 多発性骨髄腫患者と POEMS 症候群患者における安全性プロファイルの差異について

機構は、POEMS 症候群患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認の効能・効果であり、POEMS 症候群の類縁疾患でもある多発性骨髄腫患者との差異も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- POEMS 症候群を対象とした国内臨床試験（CTD 5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2: JPOST-10 試験及び CTD 5.3.5.2.1: JPOST-13 試験）及び再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした臨床試験（FPF300-02-01 試験（サレドカプセル 100 初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1）及び FPF300-02-02 試験<sup>12)</sup>）における有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、POEMS 症候群患者では多発性骨髄腫患者より、洞性徐脈の発現が多く認められた。

12) FPF300-02-01 試験の長期継続試験

- FPF300-02-01 試験及び FPF300-02-02 試験では認められず、JPOST-10 試験又は JPOST-13 試験で新規に認められた有害事象の発現状況は表 10 のとおりであり、重篤な有害事象として、不整脈及び心血管関連の有害事象が認められた。

表 9 POEMS 症候群及び多発性骨髄腫を対象とした国内臨床試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	POEMS 症候群				多発性骨髄腫
	JPOST-10 試験二重盲検期		JPOST-10 試験の二重盲検期及び長期オープン期 (25 例)	JPOST-13 試験 (10 例)	FPF300-02-01 試験及び FPF300-02-02 試験 (37 例)
	プラセボ群 (11 例)	本剤群 (13 例)			
すべての有害事象	11 (100.0)	13 (100.0)	25 (100.0)	10 (100.0)	37 (100.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	8 (72.7)	10 (76.9%)	23 (92.0)	10 (100.0)	37 (100.0)
死亡	0	0	2 (8.0)	0	2 (5.4)
死亡以外の重篤な有害事象	2 (18.2)	3 (23.1)	13 (52.0)	3 (30.0)	11 (29.7)
投与中止に至った有害事象	0	1 (7.7)	7 (28.0)	1 (10.0)	25 (67.6)
POEMS 症候群を対象とした国内臨床試験において本剤群で 2 例以上に認められた事象					
肺炎	0	1 (7.7)	5 (20.0)	0	5 (13.5)
貧血	0	1 (7.7)	3 (12.0)	2 (20.0)	1 (2.7)
低ナトリウム血症	0	1 (7.7)	2 (8.0)	0	1 (2.7)
食欲減退	0	0	2 (8.0)	0	11 (29.7)
不眠症	0	2 (15.4)	3 (12.0)	1 (10.0)	3 (8.1)
頭痛	1 (9.1)	1 (7.7)	2 (8.0)	0	10 (27.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	5 (20.0)	0	1 (2.7)
傾眠	1 (9.1)	3 (23.1)	4 (16.0)	2 (20.0)	24 (64.9)
洞性徐脈	0	7 (53.8)	11 (44.0)	5 (50.0)	6 (16.2)
高血圧	0	2 (15.4)	3 (12.0)	0	2 (5.4)
便秘	4 (36.4)	8 (61.5)	16 (64.0)	9 (90.0)	25 (67.6)
下痢	0	0	3 (12.0)	1 (10.0)	18 (48.6)
消化不良	0	1 (7.7)	1 (4.0)	2 (20.0)	10 (27.0)
嘔吐	1 (9.1)	1 (7.7)	2 (8.0)	0	7 (18.9)
皮膚乾燥	0	4 (30.8)	9 (36.0)	1 (10.0)	2 (5.4)
そう痒症	0	0	2 (8.0)	0	10 (27.0)
蕁麻疹	0	2 (15.4)	2 (8.0)	1 (10.0)	2 (5.4)
背部痛	0	0	0	2 (20.0)	8 (21.6)
末梢性浮腫	0	1 (7.7)	2 (8.0)	0	5 (13.5)
疼痛	0	0	2 (8.0)	0	2 (5.4)
発熱	4 (36.4)	3 (23.1)	4 (16.0)	1 (10.0)	6 (16.2)
ALT 増加	1 (9.1)	2 (15.4)	2 (8.0)	1 (10.0)	14 (37.8)
AST 増加	1 (9.1)	2 (15.4)	2 (8.0)	1 (10.0)	13 (35.1)
血中コレステロール増加	1 (9.1)	0	0	2 (20.0)	14 (37.8)
血中免疫グロブリン G 減少	1 (9.1)	0	1 (4.0)	2 (20.0)	2 (5.4)
好酸球数増加	0	2 (15.4)	3 (12.0)	0	20 (54.1)
好中球数減少	1 (9.1)	2 (15.4)	4 (16.0)	0	24 (64.9)
白血球数減少	0	2 (15.4)	2 (8.0)	0	20 (54.1)
挫傷	2 (18.2)	1 (7.7)	2 (8.0)	0	1 (2.7)

発現例数（発現割合（%））

表 10 多発性骨髄腫を対象とした FPF300-02-01 試験及び FPF300-02-02 試験では認められず、JPOST-10 試験又は JPOST-13 試験で新規に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	JPOST-10 試験二重盲検期		JPOST-10 試験の二重盲検期及び長期オープン期 (25 例)	JPOST-13 試験 (10 例)
	プラセボ群 (11 例)	本剤群 (13 例)		
主な有害事象（いずれかの群で複数例に認められたもの）				
上気道感染	1 (9.1)	2 (15.4)	5 (20.0)	0
POEMS 症候群	2 (18.2)	1 (7.7)	8 (32.0)	0
播種性血管内凝固	0	0	2 (8.0)	0
高血糖	0	2 (15.4)	3 (12.0)	1 (10.0)
高カリウム血症	1 (9.1)	3 (23.1)	4 (16.0)	1 (10.0)
高トリグリセリド血症	1 (9.1)	0	0	2 (20.0)
脳梗塞	0	0	2 (8.0)	1 (10.0)
肺臓炎	0	0	3 (12.0)	1 (10.0)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (7.7)	2 (8.0)	0
斑状丘疹状皮疹	0	1 (7.7)	3 (12.0)	1 (10.0)
重篤な有害事象（本剤群で 1 例以上認められたもの）				
脂肪腫	0	0	1 (4.0)	0
POEMS 症候群	0	0	7 (28.0)	0
脳梗塞	0	0	2 (8.0)	1 (10.0)
失神	0	0	1 (4.0)	1 (10.0)
心停止	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
心不全	0	1 (7.7)	1 (4.0)	0
心肺停止	0	0	1 (4.0)	0
プリンツメタル狭心症	0	0	1 (4.0)	0
洞停止	0	0	1 (4.0)	0
胸水	0	0	1 (4.0)	0
イレウス	1 (9.1)	0	1 (4.0)	0
鼠径ヘルニア	0	0	1 (4.0)	0
腸閉塞	0	0	1 (4.0)	0
急性腎障害	0	0	0	1 (10.0)

発現例数（発現割合（%））

また申請者は、末梢神経障害について、POEMS 症候群の症状としても認められ、本剤の長期投与による高頻度の発現が懸念されるが、JPOST-10 試験長期オープン期では 5 例（21.7%）に末梢性感覚ニューロパチーが認められたものの、3 例は本剤の減量及び治療薬（プレガバリン、デュロキセチン）投与により投与継続が可能であったことから、本剤の減量や適切な処置によりコントロール可能と考えることを説明した。

その上で申請者は、本剤の安全性プロファイルを踏まえ、個別の有害事象として、不整脈及び心血管関連の有害事象<sup>13)</sup>について検討した。

#### 7.R.2.2 不整脈及び心血管関連の有害事象について

申請者は、POEMS 症候群患者を対象とした臨床試験において、多発性骨髄腫患者に本剤を投与したときと比較して洞性徐脈の発現が多く認められていることから、不整脈及び心血管関連の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

- JPOST-10 試験の二重盲検期において、洞性徐脈の発現割合はプラセボ群 0% (0/11 例)、本剤群 53.8% (7/13 例) であった。
- JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験の本剤群並びに再発又は難治性の多発性骨髄腫の臨床試験（FPF300-02-01 試験（サレドカプセル 100 初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1）及び FPF300-02-02 試験）の本剤群における不整脈及び心血管関連の有害事象の発現状況は表 11 のとおりであり、多発性骨髄腫患者と比べて POEMS 症候群患者を対象とした臨床試験において、不整脈及び心血管関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。

13) MedDRA/J SOC 心臓障害及び PT 失神

表 11 不整脈及び心血管関連の有害事象の発現割合（JPOST-10 試験、JPOST-13 試験、安全性解析対象集団）

	POEMS 症候群		多発性骨髄腫
	JPOST-10 試験の二重盲検期及び長期オープン期 (25 例)	JPOST-13 試験 (10 例)	FPF300-02-01 試験 FPF300-02-02 試験 (37 例)
すべての有害事象	14 (56.0)	5 (50.0)	6 (16.2)
因果関係が否定されていない有害事象	13 (52.0)	5 (50.0)	5 (13.5)
個別の有害事象			
洞性徐脈	11 (44.0)	5 (50.0)	6 (16.2)
失神	1 (4.0)	1 (10.0)	0
心停止	1 (4.0)	0	0
心肺停止	1 (4.0)	0	0
洞停止	1 (4.0)	0	0
プリンツメタル狭心症	1 (4.0)	0	0
心不全	1 (4.0)	0	0

発現例数（発現割合（%））

- JPOST-10試験及びJPOST-13試験の本剤群19例において認められた不整脈及び心血管関連の有害事象23件について、洞性徐脈以外の事象はすべて重篤な有害事象であり、因果関係は、JPOST-10試験長期オープン期で認められた心肺停止及びJPOST-13試験で認められた失神を除き、否定されていない。
- 重篤な有害事象が認められた被験者について、心停止が認められた症例（3歳、男性）は、JPOST-10試験二重盲検期のサイクル1で本剤200 mg/日へ増量した12日後、嘔気、冷汗とともに意識消失、同時期の心電図モニターにおいて9秒間の洞停止が疑われた。数秒で意識回復し、後遺症状なく改善したが、恒久式ペースメーカー植込み術の適応と判断され、臨床試験が中止された。投与開始時の被験者背景として、弁膜症及び心嚢水を合併していた。
- 心肺停止が認められた症例（6歳、男性）は、サイクル12が終了したJPOST-10長期オープン期終了時の定期受診時に意識消失、直後に心肺停止が確認され、心臓マッサージが開始された。モニター心電図において心室細動が認められたため、除細動が施行され、自己心拍は再開、気管挿管され、集中治療室で循環・呼吸管理が行われた。その後徐々に意識レベルの改善が認められ、循環・呼吸管理も不要となり、回復が認められた。投与開始時の被験者背景として、心疾患や心電図異常の合併は認められていなかった。
- 洞停止・プリンツメタル狭心症が認められた症例（4歳、男性）は、原疾患の亜急性増悪を認め、JPOST-10試験長期オープン期へ移行した。サイクル1で本剤300 mg/日へ増量した約1カ月後、意識消失し、モニター心電図で洞停止及び高度房室ブロックが認められた。直ちに体外式ペースメーカーが挿入されたが、その後も散発的にペーシング波形となることから、治験薬は休薬、恒久式ペースメーカー植込み術が施行された。またアセチルコリン負荷試験において、冠攣縮が認められ、冠攣縮性狭心症と診断され、ジルチアゼム塩酸塩及び一硝酸イソソルビドが開始された。その約2週間後、本剤100 mg/日から投与再開され、200 mg/日へ増量された。夜間ペーシング波形を認めるものの冠攣縮性狭心症の自覚症状はなく経過された。投与開始時の被験者背景として、心疾患や心電図異常の合併は認められていなかった。
- 心不全が認められた症例（5歳、女性）は、JPOST-10試験二重盲検期のサイクル3に呼吸苦、下肢浮腫を認め受診、検査により肺高血圧症に伴う心不全の診断で入院加療とされた。心不全の治療により症状は軽快し、約1カ月後退院となった。投与開始時の被験者背景として肺高血圧症を合併していた。
- JPOST-10試験で失神が認められた症例（6歳、男性）は、POEMS症候群の亜急性増悪のため、プラ

セボ投与開始約4カ月後に長期オープン期へ早期移行し、本剤200 mg/日まで増量後、再度亜急性増悪を来したため本剤300 mg/日へ増量された（サイクル1）。増量後の朝の脈拍は50～60/分であり、徐脈傾向であった。その後、プレドニン20 mgを併用とし、症状改善に伴い退院となった。本剤300 mg/日への増量から約1カ月後、夜間に便秘による腹痛を生じ、1分間以内の意識消失のエピソードが認められた。血管迷走神経反射の可能性が疑われたが、因果関係が否定できないことから本剤200 mg/日へ減量された。投与開始時の被験者背景として、心疾患や心電図異常の合併は認められていなかった。

- JPOST-13試験で失神が認められた症例（3歳、男性）は、本剤100 mg/日投与中の治験薬投与開始から10、21及び26日目の計3回（サイクル1）、失神を来した。心電図所見からは心原性失神は否定的であり、自律神経機能検査所見から、反射性失神と判断された。なお、初回失神の回復直後に腹痛を訴え、大腸に大量の便塊が確認された。本剤によって生じた便秘に伴う腹痛が失神を誘発した可能性が考えられ、本剤100 mg/日のまま増量は行われず継続された。投与開始時の被験者背景として、心疾患や心電図異常の合併は認められていなかった。

機構は、JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験において不整脈及び心血管関連の有害事象、特に洞性徐脈等の不整脈関連の有害事象が高頻度に認められていることから、どのようなリスク管理策を講じる予定であるか、申請者に説明を求めた。

まず申請者は、POEMS 症候群における不整脈発現のリスク因子の探索を目的としたコホート内ケースコントロール研究（参考 CTD 5.3.5.4.1: JPOST\_NCC 研究）から得られた結果について、以下のように説明した。

- 本剤の臨床試験参加者<sup>14)</sup>並びに臨床試験には参加していないが同時期に診療が開始された症例及び人道的目的で治験薬が提供された症例<sup>15)</sup>に対して、POEMS 症候群における不整脈発現のリスク因子の探索を目的としたコホート内ケースコントロール研究を実施した。
- 研究参加に対する同意が得られた 79 例（臨床試験からの症例<sup>14)</sup>30 例、治験薬提供<sup>15)</sup>等からの症例 49 例）のうち、組入れ基準<sup>16)</sup>を満たさない 6 例<sup>17)</sup>を除く 73 例が解析対象集団とされた。
- 循環器専門家により不整脈イベント<sup>18)</sup>が判断され、イベント発現例は 18 例、非イベント発現例は 55 例であった。

14) JPOST-10 試験、JPOST-12 試験又は JPOST-13 試験のいずれかに [ ] で組み入れられた症例

15) JPOST-15 試験（JPOST-10 試験、JPOST-12 試験、JPOST-13 試験に参加できなかった者に対して、本薬服用の機会を提供することを目的とした臨床試験）に組み入れられた症例

16) 下記を満たす症例

・ 診断基準に基づきクロー・深瀬症候群と診断された者

・ JPOST-10 試験、JPOST-12 試験又は JPOST-13 試験のいずれかに参加した者又は 20[ ]年 1 月から 20[ ]年 12 月の間に [ ] で診療を開始した者及び本薬の服用機会の提供を目的とした JPOST-15 試験に参加した者

・ 研究参加に同意が得られた者又は拒否しなかった者

17) 除外理由は、初回治療開始日が 20[ ]年 1 月以前（5 例）、初回治療日が不明（1 例）であった。

18) 独立した循環器専門家が評価する計画とされ、下記に規定した事象から当該循環器専門家が不整脈と判定し、そのうち、(1) 及び (2) それぞれで最も早く出現した事象

(1) 重症度が最も高くリスク管理しなければならない事象

失神等の症状を伴うような程度の洞停止、倦怠感等の症状を伴う又は CTCAEv4.0 Grade 2 以上の高度徐脈、致命的な不整脈及び心停止、ペースメーカーの装着が必要であった事象

(2) 房室ブロック、内科的治療又は入院を要する起立性低血圧、治療介入（ペースメーカー装着を除く）又は治験薬中止に至った不整脈関連事象

- リスク因子の候補として、事前に規定した「性別」、「年齢」及び「ニューロパチー障害スケール」に加え、事前解析<sup>19)</sup>、単変量解析<sup>20)</sup>及び多変量解析<sup>21)</sup>の結果を基に循環器専門家等と協議の上、「亜急性増悪」及び「心疾患もしくは心電図異常<sup>22)</sup>」を選択し、これらの因子を含めた多変量の条件付きロジスティックモデルを最終解析モデルとして解析を行った。
- その結果、本薬投与時におけるオッズ比が 1.0 を超えた因子は「性別\_男」、「年齢\_65 歳以上」、「亜急性増悪\_有」及び「心疾患もしくは心電図異常\_有」の 4 つであった。4 つの因子のうち、オッズ比の点推定値等を踏まえ、「性別」及び「年齢」については現時点でリスク因子として結論付けることは難しいと考えるものの、「亜急性増悪\_有」及び「心疾患もしくは心電図異常\_有」については本薬投与時の不整脈発現のリスク因子であると考えた。

次に申請者は、本剤の使用にあたり以下の管理策が適切と考えることを説明した。

- 本剤の使用にあたっては、不整脈及び心血管関連の有害事象等の発現リスクを十分に説明し、文書で同意を取得する必要があることを添付文書及び情報提供資料において注意喚起する。
- POEMS症候群患者に対し本剤を初めて投与する際には、リスク因子の有無によらず、投与前に心疾患等の既往歴や合併症（胸痛症状、弁膜症、虚血性心疾患、心嚢水、その他心疾患）の有無、心電図異常（QRS幅延長、PQ時間延長等）の有無及び原疾患の亜急性増悪の有無等を確認し、循環器を専門とする医師による心血管系リスク評価も踏まえ、投与の可否を慎重に判断するように注意喚起する。
- 本剤投与開始後一定期間は、リスク因子の有無によらず、循環器を専門とする医師による心血管系リスク評価を必須とする。また、リスク因子を有する患者の場合は、投与開始直後は原則入院管理下とする。
- JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験では、本剤 100 mg/日隔日から投与を開始し、少なくとも 1 週間間隔で 100 mg/日、200 mg/日と増量し（投与開始から増量までの期間は最大 28 日間）、本剤投与開始後は原則 3 週間以上入院する規定で実施していた。個々の症例の投与開始から増量までの期間は 12～26 日であり、発現時期別の洞性徐脈の発現状況は、投与開始から 1 週間以内 5/16 例、2 週間以内 7/16 例、3 週間以内 9/16 例、4 週間以内 9/16 例であった。
- また、JPOST\_NCC 研究での本薬使用例 17 例における不整脈イベント<sup>18)</sup>の発現時期は表 12 のとおりであり、投与開始から 1 週間以内は 3/17 例、2 週間以内は 7/17 例、3 週間以内は 9/17 例、4 週間以内は 12/17 例であり、認められた事象の半数以上は投与開始から 3 週間以内に発現していた。
- 以上より、リスク因子を有する患者における入院期間について、少なくとも増量期間である本剤投与開始から 3 週間は入院下で投与を行うこととし、当該期間中は心電図検査等を実施するように注意喚起することが適切と考える。また、退院後も本剤投与開始から半年程度は 1 カ月に 1 回程度心

19) ・ ベースライン時の被験者背景について、イベント発現群及び非イベント発現群別に集計、比較した。

・ ベースライン時の本薬投与群及び非投与群別に、イベント発現率を集計、比較した。

・ 個々のイベント発現例に対し、ベースライン時点からイベント発現までの期間収集した臨床経過及び治療経過の推移を作図、叙述

・ イベント発現例に対し、ベースライン時点からイベントが発現するまでの日数を算出した。

20) 初回イベント発現と本薬投与の有無別又は各リスク因子の関係性について、単変量の条件付きロジスティックモデルによる解析を実施し、各リスク因子のオッズ比を算出した。

21) 事前解析及び単変量解析の結果を基に循環器専門家等の意見を踏まえ、多変量解析モデルに含めるリスク因子の候補として「性別」、「年齢」、「ニューロパチー障害スケール」、「甲状腺機能低下症」、「亜急性増悪」、「洞性徐脈」及び「心疾患もしくは心電図異常」を選択し、これらの因子を含めた多変量の条件付きロジスティックモデルで解析を実施し、各リスク因子のオッズ比を算出した。

22) 【QRS 幅： $\geq 0.10$  秒、PQ 時間： $\geq 0.20$  秒、弁膜症：有、虚血性心疾患：有、心嚢水：有、その他心疾患：有、胸痛：有】のいずれかの条件を満たした場合に「有」と定義し、それ以外を「無」とした。

電図検査等を実施し、それ以降も本剤投与中は一定の頻度で心電図検査等を実施することが適切と考える。

表 12 イベント発現までの期間（日）（JPOST NCC 研究）

症例	年齢	性別	イベント名	本剤投与開始からの日数	最終増量時からの日数
症例 1	4■	男性	洞停止	50	36
症例 2	6■	女性	洞性徐脈	5	5
症例 3	6■	男性	失神	54	35
症例 4	6■	男性	発作性心房細動、洞性徐脈	4	4
症例 5	6■	男性	心肺停止	338	324
症例 6 <sup>a)</sup>	6■	女性	洞停止	16	9
症例 7 <sup>a)</sup>	4■	女性	洞停止	29	21
症例 8	3■	男性	心停止	27	13
症例 9	3■	男性	洞性徐脈	14	7
症例 10	6■	男性	洞性徐脈、心停止 <sup>b)</sup>	16	9
症例 11	3■	男性	失神	11	4
症例 12	6■	女性	失神	68	54
症例 13	5■	男性	失神	11	5
症例 14	7■	女性	心室性頻脈	8	8
症例 15	6■	男性	房室ブロック、洞性徐脈	25	11
症例 16	3■	男性	洞性徐脈	5	5
症例 17	7■	女性	失神	28	14

a) 本剤以外の本薬製剤が投与された症例

b) 本剤投与終了 90 日後（本剤投与開始から 263 日後）に発現

- リスク因子を有しない患者の場合は、投与開始直後は必要に応じて入院管理を考慮するとともに、本剤投与開始から半年程度は 1 カ月に 1 回程度心電図検査等を実施し、それ以降も本剤投与中は一定の頻度で心電図検査等を実施することが適切と考える。

機構は、本剤投与中に降圧薬として内服していたカルシウム拮抗薬中止後に冠攣縮を認められた症例があったことを踏まえ、カルシウム拮抗薬の減量や中止が必要になった場合に、本剤の投与中止を考慮する必要があるか、また、カルシウム拮抗薬投与中止後に冠攣縮があらわれることがある旨の注意喚起をする必要があるか説明するように申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- JPOST-10 試験では、長期オープン期に洞停止・プリンツメタル狭心症（冠攣縮性狭心症）が 1 例認められた。JPOST-10 試験二重盲検期において治験薬（プラセボ）を 200 mg/日へ増量後、カルシウム拮抗薬が投与開始されたが、その 2 カ月後、腸閉塞のためすべての内服薬は休薬された。1 週間後から本剤 100 mg/日隔日投与から投与再開され、本剤 300 mg/日へ増量した約 1 カ月後、意識消失し、モニター心電図で洞停止及び高度房室ブロックが認められた。治験薬は休薬、恒久式ペースメーカー植込み術が施行された。またアセチルコリン負荷試験において、冠攣縮性狭心症と診断され、薬物治療が開始された。その約 2 週間後、本剤 100 mg/日から投与再開され、200 mg/日へ増量された。夜間ペーシング波形を認めるものの冠攣縮性狭心症の自覚症状はなく経過された。
- POEMS 症候群において冠攣縮性狭心症が発現した症例報告は 3 報 3 例あり<sup>23)</sup>、うち 2 例では原病発症又は増悪時に病勢と一致して発現し、残りの 1 例は診断 4 カ月後に冠攣縮性狭心症が発現していた。POEMS 症候群と冠攣縮の病勢が一致していた 1 例では、POEMS 症候群に対する治療が冠攣縮に効果があったこと、高血圧や高脂血症等の心血管系リスクはなかったことが考察されている。

23) Am Heart J 1992; 124: 505-7、Eur Neurol 1994; 34: 110、Acta Neurol (Napoli) 1994; 16: 170-6

いずれの症例においても本薬は投与されておらず、POEMS 症候群で認められる冠攣縮は病勢悪化に起因する可能性がある。

- 以上より、冠攣縮の発現は病勢悪化に起因する可能性もあり、現時点で本剤と冠攣縮との関係性は明確ではないことから、本剤の添付文書において注意喚起する必要はないと考える。

機構は、本剤の安全性について、以下のように考える。

- POEMS症候群を対象とした臨床試験（JPOST-10試験及びJPOST-13試験）において、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした臨床試験（FPF300-02-01試験及びFPF300-02-02試験）と比較して洞性徐脈の発現が多く認められ、POEMS症候群患者と多発性骨髄腫患者の安全性プロファイルは異なる傾向が認められている。
- JPOST-10試験及びJPOST-13試験では、不整脈及び心血管関連の有害事象が多く、致命的な有害事象も認められていることを踏まえ、申請者が説明しているとおりに、POEMS症候群の患者に本剤の投与を開始する際には、不整脈及び心血管関連の有害事象の発現リスクについて十分に説明し、文書にて同意を得る必要があると考える。また、循環器を専門とする医師による心血管系リスク評価も踏まえ、投与の可否を慎重に判断することを添付文書及び情報提供資料において注意喚起するとの申請者の考えについても問題はない。しかしながら、「亜急性増悪」及び「心疾患もしくは心電図異常」を有する患者について、JPOST\_NCC研究において不整脈発現のリスク因子として挙げられたことから、これらのリスク因子を有する患者では不整脈発現のリスクが増大する可能性があることを添付文書において注意喚起する必要がある。
- 本薬で注意すべき事象である末梢神経障害について、JPOST-10試験長期オープン期では5例（21.7%）に末梢性感覚ニューロパチーが認められたものの、3例は本剤の減量及び治療薬（プレガバリン、デュロキセチン）投与により投与継続が可能であったことから、本剤の減量や適切な処置によりコントロール可能と考えるとの申請者の説明に問題はない。
- 本剤投与開始後早期のリスク管理策について、申請者は、JPOST\_NCC研究の結果、不整脈発現のリスク因子として挙げられた「亜急性増悪」及び「心疾患もしくは心電図異常」を有する患者のみを本剤の投与開始後原則3週間入院管理とするが、リスク因子を有さない患者においては、必要に応じて入院管理を考慮することで対応可能である旨を説明している。
- しかしながら、以下の点を踏まえると、本剤が投与されるすべての患者において入院管理とし、また、入院期間として少なくとも投与開始後4週間は入院下で心電図、脈拍、胸痛や失神等の症状をモニタリングする旨の注意喚起を行い、リスク因子を有さない患者においても本剤の心血管系リスクを最小化する方策を講じることが適切である。
  - JPOST-10試験において、本剤と因果関係が否定されていない重篤な不整脈及び心血管関連の有害事象が認められた症例（5例）について、投与開始時の被験者背景として心疾患や心電図異常の合併が認められず、亜急性増悪も認められていなかった症例がいること。
  - JPOST\_NCC研究では欠測しているデータが多数存在し、また、不整脈イベント発現例が18例と限られていることから、リスク因子の同定が十分に行えたとは判断できないこと。
  - JPOST\_NCC研究において、本剤及び本薬使用例における不整脈イベント発現例（17例）のイベント発現時期は投与開始から1週間以内に3/17例、2週間以内に7/17例、3週間以内に9/17例、4週間以内に12/17例であり、投与開始後3週以降においても不整脈イベントの発現が認められていること（表12）。

- 本剤投与開始1カ月後以降のリスク管理策について、本剤投与開始1カ月後から半年程度の期間は1カ月に1回程度モニタリング（心電図検査等）を実施し、それ以降も本剤投与中は一定の頻度でモニタリング（心電図検査等）を実施すること、投与開始後一定期間は循環器を専門とする医師による心血管系リスク評価を必須とするとの申請者の見解に問題はない。
- なお、上述したように、リスク因子の同定が十分であるとは判断できないことから、製造販売後も継続的にリスク因子に関する情報を収集し、検討する必要がある。
- 本剤投与後に認められた冠攣縮について、POEMS症候群の病勢悪化に起因する可能性が考えられるとの申請者の説明は理解できるものの、本剤の臨床試験でカルシウム拮抗薬中止後に冠攣縮や冠攣縮疑いの症例が2例認められ、いずれも重篤な経過を辿っていることから、本剤投与中にカルシウム拮抗薬を内服している患者においてカルシウム拮抗薬の減量や中止が必要になった場合には冠攣縮の出現に注意するよう、医療従事者向け資料で情報提供する必要がある。
- 以上の不整脈及び心血管関連の事象に対する注意喚起及びリスク管理策の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- POEMS 症候群は希少疾患であり、国内外で POEMS 症候群に対して適応を有する医薬品は承認されておらず、同じ形質細胞増殖性疾患である多発性骨髄腫に準じた治療が行われている。また、国内外において、これまで無作為化群間比較試験が実施された医薬品はなく、標準的な治療法も確立されていない。
- 2018 年の国内診療ガイドラインでは、移植適応患者に対しては自家 PBSCT を伴う大量化学療法が主流とされ、初回寛解導入レジメンとして、無作為化二重盲検比較試験として実施された本剤の臨床試験（CTD 5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2: JPOST-10 試験）成績を踏まえ、本薬+デキサメタゾン療法が推奨され、本薬不応例は、短期間のレナリドミド+デキサメタゾン療法、ボルテゾミブによる治療を考慮することとされている。移植非適応患者や再発・難治患者に対してはメルファラン+デキサメタゾン療法や、本薬+デキサメタゾン療法、レナリドミド+デキサメタゾン療法及びボルテゾミブ+デキサメタゾン療法等が推奨されている。また、単発骨病変であれば放射線療法も有効であるとされている。
- 海外において、POEMS 症候群に関する診療ガイドラインは存在しないが、骨髄病変を有さず 3 カ所以下の骨病変を有する患者には放射線療法が、骨髄病変又は 3 カ所を超える骨病変を有する患者には全身療法が推奨されるとの報告がある（Am J Hematol 2019; 94: 812-27、J Neurol 2019; 266: 268-77 等）。また、適応される全身療法として、移植適応を有する場合は自家 PBSCT を伴う大量化学療法、移植適応が無い場合はメルファラン+デキサメタゾン療法又はレナリドミド+デキサメタゾン療法が推奨されるとの報告がある（Leukemia 2018; 32: 1883-98）。これらの公表文献において、本薬は、自家 PBSCT を伴う大量化学療法、メルファラン+デキサメタゾン療法又はレナリドミド+デキサメタゾン療法の治療法が適用できない場合の治療選択肢の一つとして挙げられているが、末梢神経障害のリスクがあるため第一選択とはならない又は注意深く使用することと報告されている（Am J Hematol 2019; 94: 812-27、Leukemia 2018; 32: 1883-98 等）。

- 本剤の末梢神経障害のリスクについて、本剤の臨床試験（CTD 5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2: JPOST-10 試験）の長期オープン期において5/23例（21.7%）に末梢性感覚ニューロパチーが認められたものの、3例は本剤の減量及び治療薬（プレガバリン、デュロキセチン）投与により投与継続が可能であり、本剤の減量や適切な処置によりコントロール可能と考えられる（7.R.2.1 参照）。
- 移植適応患者に対しては自家 PBSCT を伴う大量化学療法が主流とされているが、高齢や合併症のある患者等では移植適応にならない場合もあり、移植関連死のリスクを鑑み移植を希望しない患者も一定数存在する。
- 本薬はメルファランやレナリドミドと比較して骨髄抑制の発現頻度が少ないこと（Blood 2011; 117: 6445-9、Am J Hematol 2013; 88: 207-12）、本薬は未変化体の尿中排泄率が1%未満であり（J Pharmacol Exp Ther 1970; 173: 265-9）、腎機能低下例においても投与量の調節が不要であることから、移植適応の有無に関わらず本薬の使用が可能であると考えられる。
- 以上より、本剤は、放射線療法が適応とならない患者のうち、移植適応の患者に対する移植前の寛解導入療法や、移植非適応患者に対する治療において、選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。

- 国内外の公表文献及び診療ガイドラインでは、単発骨病変であれば放射線療法が有効であるとされている。また、国内診療ガイドラインでは、移植適応患者に対しては自家 PBSCT を伴う大量化学療法が主流とされ、初回寛解導入レジメンとして、本薬＋デキサメタゾン療法が推奨されており、移植非適応患者や再発・難治患者に対しても本薬＋デキサメタゾン療法が推奨されている。一方、海外公表文献（Am J Hematol 2019; 94: 812-27、Leukemia 2018; 32: 1883-98 等）では、本薬ではなく他の治療法が推奨され、本薬は第一選択とはならないことが記載されている。
- 本剤の有効性について血清 VEGF 値の改善のみならず臨床症状及び無増悪生存期間並びに全生存期間の改善が期待できる可能性が示唆されているが（7.R.1 参照）、多発性骨髄腫患者と比べて POEMS 症候群患者を対象とした臨床試験において不整脈及び心血管関連の有害事象が認められている（7.R.2 参照）。
- そのため、本剤の使用に際しては、本剤のリスクとベネフィットを踏まえて、本剤の投与の可否を患者ごとに慎重に判断し、適切なリスク管理策を行う必要がある。
- 専門協議の議論を踏まえて POEMS 症候群に対する本剤の有効性は期待できると判断できれば、放射線療法や自家 PBSCT を伴う大量化学療法が適用できない POEMS 症候群の患者に対する治療選択肢は極めて限られていること、国内診療ガイドラインにおいて移植適応患者の初回寛解導入レジメンや移植非適応患者や再発・難治患者に対して本薬の投与が推奨されていること等を考慮すると、本剤はこれらの患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられる。

#### 7.R.4 効能・効果について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2: JPOST-10 試験）は、移植適応のない POEMS 症候群患者を対象に実施されていることから、本剤の効能・効果に移植適応を有する患者を含めることの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点を踏まえ、移植適応の適否を問わず、効能・効果を「クロウ・深瀬（POEMS）症候群」とすることが適切と考えることを説明した。

- POEMS症候群では全身状態や身体機能が不良であり、移植前寛解導入療法を行わずに移植を行うと

生着症候群等の発現頻度が高く移植関連毒性が増加すること（Eur J Haematol 2008; 80: 397-406）が報告されており、国内診療ガイドラインにおいて、適切な寛解導入療法を行った上で安全に移植を行うことが望ましいことが記載されている。また、移植適応を有するPOEMS症候群患者において、本薬を含む移植前寛解導入療法は、原疾患が重篤又は進行性で移植をすぐに実施できない症例に対して移植を安全に実施するために有効であること（Leukemia 2017; 31: 1375-81、Neurology 2019; 93: e975-83）、及び移植前寛解導入療法による血清VEGF値低下は移植後の予後を改善させること（Blood 2018; 131: 2173-6）等が報告されている。これらを踏まえ、国内診療ガイドラインにおいて、移植適応患者において移植前寛解導入療法として、POEMS症候群に対する本薬＋デキメタゾン療法が推奨されている。

- 移植適応を有するPOEMS症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1: JPOST-13試験）において、被験者の7/10例で自家PBSCTの実施に必要な末梢血幹細胞数<sup>24)</sup>が採取可能であり、目標量を達成しなかった3例中2例の理由は、原疾患改善に伴う自家PBSCTの中止による未採取及び発疹に伴う治験中止による未採取で、本剤投与による自家末梢血幹細胞採取効率への明確な悪影響は認められていない。また、移植非適応患者を対象としたJPOST-10試験において本剤の有効性が認められ、移植適応患者においても同様の傾向が認められている（7.R.1参照）。
- なお、JPOST-13試験は移植前寛解導入療法として各臨床症状の短期的な進行抑制効果を評価した試験であり、移植適応を有するPOEMS症候群患者の長期的予後に及ぼす影響は評価していないため、効能又は効果に関連する注意において「移植を伴う大量化学療法適応のクロウ・深瀬（POEMS）症候群に対する地固め療法、維持療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。」と注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

- JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験における本剤の有効性及び安全性を考慮すると、国内ガイドラインにおいて POEMS 症候群に対して標準的に推奨されている他の治療法（7.R.3 参照）にとつてかわる治療ではないと考えるため、本剤の投与対象は他の標準的な治療法が適さない患者とすることが適切である。
- また、本剤の投与開始時には、本剤の有効性及び安全性の試験成績を十分に理解した上で、本剤のリスクよりベネフィットが上回る患者を、慎重に選択する必要がある。
- なお、効能・効果及び効能又は効果に関連する注意の記載の適切性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.5 用法・用量について

### 7.R.5.1 開始用量及び維持用量並びに増量間隔の適切性について

機構は、本剤の開始用量及び維持用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2: JPOST-10 試験）及び国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1: JPOST-13 試験）における開始用量及び維持用量の設定根拠を以下のように説明した。

- POEMS 症候群は多発性骨髄腫の類縁疾患と考えられており、「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」（日本臨床血液学会）において、再発又は難治性の多発性骨髄腫の用法・

24) 目標量: CD34 陽性細胞数  $2.0 \times 10^6/\text{kg}$

用量は「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。」とされている。また、当該ガイドラインにおいて、日本人における本剤の最大耐用量は、300mg/日程度であると記載されており、400mg/日以上の増量は副作用が発現し困難であるとされている。

- POEMS 症候群に対する本薬の投与量として 100 mg/日隔日投与から 200 mg/日の報告があり、いずれの用量においても有効性が認められていることが報告されている（Am J Hematol 2004; 76: 66-8、J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 1255-7 等）。
- 多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドラインでは、「サリドマイド 100 mg/日経口投与より開始し、副作用がなければ 1 週間後に 200 mg/日に増量する。さらに重篤な副作用がなければ増量することも可能である」とされている。
- 以上を踏まえ、二重盲検期には、100 mg/日隔日投与から開始し、維持用量 200 mg/日まで漸増することを可能とするが、原疾患の亜急性増悪時には長期オープン期に移行し、300 mg/日まで増量可能とすることにした。また、増量間隔は 1 週以上としたが、JPOST-10 試験の長期オープン期への早期移行例については、増量間隔を短縮することも可能とした。

その上で申請者は、申請用法・用量における開始用量及び維持用量の適切性について、以下のように説明した。

- 有効性について、JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験において、200 mg/日へ増量した被験者は 35 例中 33 例であり、多くの被験者は 200 mg/日で治療が継続された。また、維持用量を 200 mg/日とした JPOST-10 試験において、主要評価項目である 24 週後の血清 VEGF 減少率はプラセボ群と比べて本剤群で統計学的に有意な減少が認められ（表 3）、臨床症状、無増悪生存期間、全生存期間についても本剤投与により維持・改善する傾向が認められた（7.R.1 参照）。
- 亜急性増悪により本剤を 300 mg/日まで増量した 7 例のうち 5 例で血清 VEGF 値の維持又は減少が、4 例で臨床症状の維持・改善する傾向が認められた。
- 安全性について、JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験において、不整脈関連及び心血管関連の有害事象を除き、POEMS 症候群患者と多発性骨髄腫患者における安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった（7.R.2.1 参照）。また、不整脈及び心血管関連の有害事象について、表 13 のとおり、発現した有害事象の重症度は 2 例を除き Grade 1 及び 2 であり、200 mg/日での維持は許容可能と考えた。

表 13 JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験における不整脈及び心血管関連の有害事象の発現時用量別発現割合  
(JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験、安全性解析対象集団)

	100 mg 隔日群	100 mg/日群	200 mg/日群	300 mg/日群
評価例数	35	34	33	7
すべての有害事象	7 (20.0)	5 (14.7)	5 (15.2)	2 (28.6)
重症度別の有害事象	Grade 1	7 (20.0)	2 (5.9)	5 (15.2)
	Grade 2	0	2 (5.9)	0
	Grade 3 以上	0	1 (2.9)	1 (3.0)

発現例数（発現割合（%））

- 300 mg/日に増量された被験者 7 例において、300 mg/日投与時の有害事象は表 14 のとおりであり、重篤な有害事象は 3 例（プリンツメタル狭心症・洞停止、POEMS 症候群の悪化、失神各 1 例）に認められ、POEMS 症候群の悪化を除き因果関係は否定されていない。なお、300 mg/日への増量後に

有害事象が発現し減量又は休薬を必要とした症例のうち、転帰が未回復となっている事象も認められたが、300 mg/日への増量による不可逆的な有害事象は認められなかった。

表 14 JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験における発現時用量別の有害事象の発現割合  
(JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (11 例)	100 mg 隔日群 (35 例)	100 mg/日群 (34 例)	200 mg/日群 (33 例)	300 mg/日群 (7 例)	本剤投与終了後 (35 例)	
すべての有害事象	11 (100)	24 (68.6)	22 (64.7)	30 (90.9)	7 (100)	8 (22.9)	
死亡	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	
死亡以外の重篤な有害事象	2 (18.2)	2 (5.7)	3 (8.8)	9 (27.3)	3 (42.9)	4 (11.4)	
投与中止に至った有害事象	0	1 (2.9)	0	4 (12.1)	0	3 (8.6)	
洞性徐脈及び不整脈関連の有害事象	0	7 (20.0)	5 (14.7)	5 (15.2)	2 (28.6)	2 (5.7)	
重症度別の有害事象	Grade 1	9 (81.8)	22 (62.9)	15 (44.1)	23 (69.7)	6 (85.7)	2 (5.7)
	Grade 2	5 (45.5)	6 (17.1)	8 (23.5)	19 (57.6)	4 (57.1)	1 (2.9)
	Grade 3	3 (27.3)	5 (14.3)	5 (14.7)	8 (24.2)	4 (57.1)	4 (11.4)
	Grade 4	0	0	0	6 (18.2)	1 (14.3)	3 (8.6)
	Grade 5	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)
主な事象 (本剤群のいずれかの群で複数例かつ 10% 以上発現したもの)							
便秘	4 (36.4)	10 (28.6)	10 (29.4)	4 (12.1)	2 (28.6)	0	
皮膚乾燥	0	0	1 (2.9)	6 (18.2)	3 (42.9)	0	
POEMS 症候群	2 (18.2)	1 (2.9)	0	2 (6.1)	3 (42.9)	3 (8.6)	
発熱	4 (36.4)	1 (2.9)	2 (5.9)	2 (6.1)	0	0	
洞性徐脈	0	7 (20.0)	4 (11.8)	5 (15.2)	0	0	
肺臓炎	0	0	0	1 (3.0)	2 (28.6)	1 (2.9)	
傾眠	1 (9.1)	1 (2.9)	0	5 (15.2)	0	0	
上気道感染	1 (9.1)	0	0	5 (15.2)	0	0	
高カリウム血症	1 (9.1)	0	2 (5.9)	3 (9.1)	0	0	
好中球数減少	1 (9.1)	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (9.1)	0	0	
高血糖	0	2 (5.7)	0	2 (6.1)	1 (14.3)	0	
不眠症	0	3 (8.6)	0	1 (3.0)	0	0	
貧血	0	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (9.1)	0	1 (2.9)	
白血球数減少	0	0	0	2 (6.1)	0	0	
肺炎	0	1 (2.9)	3 (8.8)	3 (9.1)	0	0	

発現例数 (発現割合 (%))

- JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験における発現時用量別の有害事象について、皮膚乾燥や肺臓炎では高用量により発現割合が増加する傾向が認められたが、評価例数が少なく、明確な用量依存性は確認できなかった (表 13 及び表 14)。一方、Grade 3 以上の有害事象並びに洞性徐脈及び不整脈に関連する有害事象の発現割合は増加傾向を示すことから、300 mg/日の投与時にはこれらの発現について注意深く監視する必要があると考える。
- JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験における投与開始から維持用量 200 mg/日に到達までの期間は表 15 のとおりであり、到達までの期間は 12~25 日と幅があった。

表 15 投与開始から維持用量 200 mg/日に到達までの期間

維持用量 200 mg/日に到達までの期間	JPOST-10 試験 (二重盲検期・本剤群)	JPOST-13 試験
		13 例
2 週間未満	0 例	1 例 (12 日)
2 週間	11 例	6 例
2 週間超	2 例 (16 日、21 日)	2 例 (20 日、25 日)

a) 1 例は 100 mg/日で維持された。

- 以上より、POEMS 症候群に対する本剤の用法・用量は 100 mg/日隔日投与から開始し、200 mg/日まで漸増して維持用量とすること、患者の状態により適宜増減することが適切であると考え。200 mg/日で十分な効果が得られない場合には、300 mg/日まで増量することに臨床的意義はあると考える。一方、300 mg/日では、200 mg/日と比較して、重症度の高い有害事象や洞性徐脈及び不整脈

に関連する有害事象の発現割合の増加が認められたが、医療従事者向け資料においてこの旨を注意喚起する等を行うことで対応可能と考える。なお、用法及び用量に関連する注意の項において、「本剤の投与は1回100mgを隔日投与にて開始し、患者の状態に応じて1週間間隔を目安として、1回100mg連日投与、1回200mg連日投与まで漸増すること。」と注意喚起する。

機構は、用法・用量について、以下のように考える。

- 開始用量を100mg/日隔日投与とすること、維持用量を200mg/日とすることに問題はない。
- 増量間隔について、臨床試験では基本的には1週間以上の間隔をあけて増量する計画とされ、JPOST-13試験の1例を除き、100mg/日の隔日投与から200mg/日の連日投与までの2段階の増量に2週間以上の間隔をあけており、1週間未満で増量した際の安全性は不明であることから、添付文書において、増量するには1週間以上の間隔をあけて増量する旨を注意喚起すべきである。
- 最高用量を300mg/日とすることについて、亜急性増悪により本剤を300mg/日まで増量した7例のうち5例で血清VEGF値の維持又は減少が、4例で臨床症状の維持・改善効果が認められ、増量により効果が期待できる患者も存在すると考えられる。また、重症度の高い有害事象や不整脈及び心血管関連の事象の発現割合は200mg/日群と比較して高い傾向が認められたものの、本剤との因果関係が否定できない重篤な事象が認められた2例においても休薬又は減量により本剤の投与継続が可能であった。以上を踏まえると、最高用量を300mg/日とすることは許容可能である。
- しかしながら、Grade3以上の有害事象並びに不整脈及び心血管関連の事象の発現割合は、100mg/日又は200mg/日投与と比べて300mg/日投与で増加傾向を示していることから（表14）、以下の点も踏まえると300mg/日への増量時には、投与開始時と同様に、入院下で心電図、脈拍、胸痛や失神等の症状をモニタリングする必要があることを、添付文書及び医療従事者向け資料において注意喚起する必要がある。
  - JPOST-10試験において、本剤との因果関係が否定されていない重篤な不整脈及び心血管関連の有害事象が認められた症例（5例）について、3/5例では本剤投与開始後又は増量後約1カ月以内に有害事象が発現していたこと（7.R.2.2参照）。
  - 本剤の臨床試験に参加した被験者並びに臨床試験には参加していないが同時期に診療が開始された症例及び人道的目的で治験薬が提供された症例において本剤投与時の不整脈発現のリスク因子の探索を検討したJPOST\_NCC研究（参考CTD 5.3.5.4.1）で、不整脈イベント発現例（17例）のイベント発現時期は最終増量後から1週間以内に6/17例、2週間以内に12/17例、3週間以内に13/17例、4週間以内に13/17例であったこと（表12）。
- 用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の適切性については、専門協議における議論も踏まえて判断したい。

#### 7.R.6 適正使用について

機構は、本剤の適正使用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤投与時に最も注意しなければならない重大な副作用は催奇形性であり、POEMS症候群に対しても既承認疾患と同様に、胎児曝露防止の観点から連携を受けた産科婦人科医は処方医師に対し、避妊方法等の説明や必要に応じた対応を行う必要があるため、本剤はTERMSを厳守した上で使用する必要がある。

- POEMS 症候群は形質細胞の単クローン性増殖を基盤とした疾患であり、多発性神経炎を主徴とする疾患であることから、TERMS における POEMS 症候群に対する本剤の処方医師の登録要件として、血液専門医及び神経内科専門医、又は当該専門医と連携が可能である医師等を設定し、本剤の処方医師を制限する。
- POEMS 症候群の患者に本剤を投与する際には、心血管系リスクに対する管理策として、循環器を専門とする医師と連携可能な状況下で本剤を投与するよう、添付文書及び医療従事者向け資料において注意喚起する（7.R.2.2 参照）。

機構は、以上の説明を了承するが、本剤の処方にあたっては、医療従事者向け資料等を用いて、医療従事者に本剤の投与対象となる患者及び本剤投与時のリスクについて十分に情報提供し、理解した上で処方される必要があると考える。適正使用については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査として、以下の調査を実施予定であることを説明している。

- 登録期間中に TERMS を遵守可能な施設において本剤が投与された全 POEMS 症候群患者を対象に、本剤を投与した POEMS 症候群患者の安全性を長期間観察する目的で、観察期間を 3 年、実施期間を 6 年とする特定使用成績調査
- 上記調査の対象施設における承認取得日時点の全 POEMS 症候群患者（先行する JPOST\_NCC 研究に組み入れられた患者を原則除く）を対象に、使用実態下における本剤の不整脈のリスク因子を探索することを目的として、観察期間を 52 週間、実施期間を 3 年とする使用成績比較調査

機構は、提示された臨床試験成績を踏まえると、臨床試験に組み入れられた症例数は極めて限られており、本剤の安全性プロファイルは十分に検討されていないことから、製造販売後調査において、本剤投与時の安全性及び本剤の不整脈のリスク因子について情報収集する必要があると考える。製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したいと考える。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、CTD 5.3.5.1.1 において、自ら治験を実施する者は、統計解析計画書に記載された LOCF に基づく欠測値の補完方法による有効性主要評価項目の解析結果を確認した後に欠測値の補完方法を変更して解析を行い、その結果を総括報告書に記載していた。また、欠測値の補完方法の変更前後で解析結果が異なっていたにも関わらず、欠測値の補完方法を変更したこと及びその経緯、変更する前の解析結果並びに変更することによる評価への影響を総括報告書に記載していなかった。欠測値の補完方法の変更前後で、有効性主要評価項目の解析結果が異なっていたことから、承認申請資料には、欠測値の補完方法変更に関する経緯、欠測値の補完方法の変更前の試験成績及び評価への影響を記載した文書も添付する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切であると機構は判断した。

## 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1～3）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の POEMS 症候群に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、本邦における POEMS 症候群に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。なお、機構は、本剤の有効性を踏まえた臨床的位置付け、入院管理の必要性、モニタリングの適切性及び注意喚起の必要性、効能・効果及び用法・用量の適切性、適正使用、並びに製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和3年1月15日

### 申請品目

[販売名] サレドカプセル 25、同カプセル 50、同カプセル 100  
[一般名] サリドマイド  
[申請者] 藤本製薬株式会社  
[申請年月日] 令和2年3月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2: JPOST-10 試験）の主要評価項目において、LOCFの取扱いを変更する前の主解析では血清 VEGF 値の変化量に群間に有意差が認められていないことから、本剤の有効性が検証されたと判断することは困難と考えた。しかしながら、機構は、変更後の主解析や感度解析の結果から本剤投与により血清 VEGF 値が減少する傾向は認められていること、副次評価項目とされた臨床症状においても一定の改善傾向が示唆されていること、JPOST-10 試験の登録例における無増悪生存期間及び全生存期間について、プラセボ群と比較して本剤群において延長する傾向が認められていること等から、本試験成績全体を総合的に勘案すると、本剤の有効性は一定程度期待できると考えた（審査報告 (1) 7.R.1 参照）。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、POEMS 症候群を対象とした臨床試験（JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験）において、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした臨床試験（FPF300-02-01 試験及び FPF300-02-02 試験）と比較して洞性徐脈の発現が多く認められており、POEMS 症候群患者と多発性骨髄腫患者の安全性プロファイルは異なる傾向が認められていることを踏まえ、以下の対応が必要と考えた（審査報告 (1) 7.R.2.2 参照）。

- POEMS症候群の患者に本剤の投与を開始する際には、不整脈及び心血管関連の有害事象の発現リスクについて十分に説明し、文書にて同意を得る必要がある。また、循環器を専門とする医師による心血管系リスク評価も踏まえ、投与の可否を慎重に判断することを添付文書及び情報提供資料において注意喚起する必要がある。また、JPOST\_NCC研究において不整脈発現のリスク因子として挙げられた「亜急性増悪」及び「心疾患もしくは心電図異常あり」を有する患者では不整脈発現のリス

クが増大する可能性があることを添付文書において注意喚起する必要がある。

- 本剤投与開始後早期のリスク管理策について、本剤が投与されるすべての患者において入院管理とすること、少なくとも投与開始後4週間は入院下で心電図、脈拍、胸痛や失神等の症状をモニタリングする旨の注意喚起を行い、リスク因子を有さない患者においても本剤の心血管系リスクを最小化する方策を講じることが適切である。
- 本剤投与開始1カ月後以降のリスク管理策について、本剤投与開始1カ月後から半年程度の期間は1カ月に1回程度モニタリング（心電図検査等）を実施し、それ以降も本剤投与中は一定の頻度でモニタリング（心電図検査等）を実施すること、投与開始後一定期間は循環器を専門とする医師による心血管系リスク評価を必須とする。
- 本剤投与後に認められた冠攣縮について、本剤投与中にカルシウム拮抗薬を内服している患者においてカルシウム拮抗薬の減量や中止が必要になった場合には冠攣縮の出現に注意するよう、医療従事者向け資材で情報提供する必要がある。
- 製造販売後も継続的にリスク因子に関する情報を収集し、検討する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 投与開始後早期のリスク管理策について、本剤が投与されるすべての患者において入院管理とすることに異論はないが、入院期間は循環器を専門とする医師が個々の患者の状態に応じて判断できるようにすることが適切である。そのため、入院期間の目安及び臨床試験における不整脈等の心血管イベントの発現時期別の発現状況等、入院期間を検討するために必要な情報を資材で情報提供するのが良い。
- 入院管理が行われる投与開始後一定期間は、心停止等の重篤な不整脈が生じた際に、一時的ペースリングを含めた適切な処置が可能な入院管理下で投与する必要があると考える。

以上を踏まえ機構は、本剤の投与開始時の一定期間は、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を添付文書において注意喚起すること、入院期間の目安（3～4週間程度）及び臨床試験における不整脈等の心血管イベントの発現時期別の発現状況等については医療従事者向け資材において情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

### 1.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

機構は、放射線療法や自家 PBSCT を伴う大量化学療法が適用できない POEMS 症候群の患者に対する治療選択肢は極めて限られていること、国内診療ガイドラインにおいて移植適応患者の初回寛解導入レジメンや移植非適応患者や再発・難治患者に対して本薬の投与が推奨されていること等を考慮すると、本剤はこれらの患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考えた（審査報告（1）7.R.3 参照）。

また機構は、JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験における本剤の有効性及び安全性を考慮すると、国内診療ガイドラインにおいて POEMS 症候群に対して標準的に推奨されている他の治療法にとってかわる治療ではないと考えるため、本剤の投与対象は他の標準的な治療法が適さない患者とすることが適切であると考えた（審査報告（1）7.R.4 参照）。さらに機構は、本剤の投与開始時には、本剤の有効性及び安全性の試験成績を十分に理解した上で、本剤のリスクよりベネフィットが上回る患者を、慎重に選択する必要があると考えた（審査報告（1）7.R.4 参照）。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- POEMS 症候群に対する標準治療は確立されておらず、本薬は国内診療ガイドラインにおいて推奨される治療法の一つであり、患者の治療選択肢を増やすことは重要である。
- 多発性骨髄腫に比べて POEMS 症候群は発症年齢が若いため自家 PBSCT 併用の大量メルファラン療法で病態が改善することが多いが、血管内脱水のため自家 PBSCT が困難な場合や、大量メルファラン療法後に排痰ができず重篤な肺炎を合併して気管内挿管や呼吸管理が必要となることも少なからず経験する。そのため、移植非適応年齢の患者だけでなく、移植適応年齢の患者であっても診断後直ちに自家 PBSCT を実施することが困難な場合は、その後の幹細胞採取効率を低下させない薬剤による治療が必要となる。
- 本剤の臨床的位置付け及び投与対象としては、放射線療法や自家 PBSCT を併用した大量メルファラン療法の適応のない患者、自家 PBSCT の適応があっても POEMS 症候群に伴う身体機能の低下から直ちに自家 PBSCT を実施することが危険である患者、又は自家 PBSCT を実施しても十分量の幹細胞移植ができないと想定される患者、自家 PBSCT やメルファラン・デキサメタゾン療法後の再発患者になると考える。

以上を踏まえ機構は、添付文書の効能又は効果に関連する注意の項に以下の内容を記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

<効能又は効果に関連する注意>

「17. 臨床成績」の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、国内のガイドラインを参考に、本剤以外の治療の選択肢についても十分検討した上で、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、開始用量を 100 mg/日隔日投与とすること、維持用量を 200 mg/日とすることに問題はなく、増量する際には 1 週間以上の間隔をあけて増量する旨を記載すべきと機構は考えた（審査報告 (1) 7.R.5 参照）。また、機構は、最高用量を 300 mg/日とすることは許容可能であるものの、Grade 3 以上の有害事象並びに不整脈及び心血管関連の事象の発現割合が 100 mg/日又は 200 mg/日投与と比べて 300 mg/日投与で増加傾向を示していること等から、300 mg/日への増量時には、投与開始時と同様に、入院下で心電図、脈拍、胸痛や失神等の症状をモニタリングする必要があることを注意喚起する必要があると考えた（審査報告 (1) 7.R.5 参照）。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 300 mg/日への増量について、徐脈、不整脈や心血管イベントのリスクが高まる可能性があるため、投与開始時と同様に 300 mg/日への増量後の一定期間は、入院管理下での投与を行い、慎重に経過をみてから外来に移行することが適切と考える。
- 300 mg/日への増量時の入院期間について、入院期間を規定することで増量のタイミングが遅れ、増悪への対応が十分に行えず急変する可能性も考えられることから、投与開始時と同様に、循環器を専門とする医師が個々の患者の状態に応じて判断できるようにすることが適切である。そのため、入院期間の目安及び臨床試験における 300 mg/日への増量後の不整脈等の心血管イベントの発現時期別の発現状況等、入院期間を検討するために必要な情報を資材で情報提供するのが良い。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するとともに、添付文書の用法及び用量に関連する注意の項に以下の内容を記載すること、入院期間の目安及び臨床試験における 300 mg/日への増量後の不整脈等の心血管イベントの発現時期別の発現状況は医療従事者向け資材において情報提供できるよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

#### [用法・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。

#### <用法及び用量に関連する注意>

臨床試験では 300 mg/日への増量時に重篤な不整脈の発現が多く認められている。300 mg/日への増量後一定期間は、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。

### 1.5 適正使用について

機構は、申請者が考える適正使用のための方策に大きな問題はなく、本剤の処方にあたっては、医療従事者向け資材等を用いて、医療従事者に本剤の投与対象となる患者及び本剤投与時のリスクについて十分に情報提供し、理解した上で処方される必要があると考えた（審査報告（1）7.R.6 参照）。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、専門委員から、本剤の適正使用にあたっては、血液内科医又は神経内科医と循環器を専門とする医師の連携だけでなく、多発性骨髄腫で本剤の使用経験がある血液内科医と神経内科医が連携した上で使用することが重要であるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、医療従事者向け資材において、本剤の使用にあたっては血液内科医、神経内科医及び循環器を専門とする医師が連携して使用することを情報提供できるよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

### 1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 16 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 17 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 催奇形性</li> <li>・ 脳梗塞</li> <li>・ 心不全</li> <li>・ 末梢性ニューロパチー</li> <li>・ 感染症</li> <li>・ 嗜眠状態、傾眠</li> <li>・ 腫瘍崩壊症候群</li> <li>・ 消化管穿孔、消化管閉塞</li> <li>・ 過敏症（皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）等）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 静脈血栓塞栓症</li> <li>・ 虚血性心疾患</li> <li>・ 不整脈</li> <li>・ 骨髄抑制</li> <li>・ 間質性肺疾患</li> <li>・ 痙攣</li> <li>・ 肝機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項 <sup>a)</sup>		
該当なし		

a) 本申請に関連する有効性に関する検討事項のみ記載

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要<sup>a)</sup>

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査（クロウ・深瀬（POEMS）症候群）</li> <li>・ サリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）の実施</li> <li>・ 特定使用成績調査（クロウ・深瀬（POEMS）症候群：長期使用）</li> <li>・ 使用成績比較調査（クロウ・深瀬（POEMS）症候群）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査による情報提供（クロウ・深瀬（POEMS）症候群）</li> <li>・ サリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）の実施</li> <li>・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（クロウ・深瀬（POEMS）症候群）</li> </ul>

a) 本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動のみ記載

申請者は、上記の事項を検討するための製造販売後調査として、表 18 に示す特定使用成績調査を、また表 19 に示す使用成績比較調査をそれぞれ実施することを説明した。

表 18 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	POEMS 症候群患者を対象に、本剤を長期投与した際の安全性及び安全性について把握する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤による治療を開始した POEMS 症候群患者
観察期間	3 年間
予定症例数	登録期間中の全例
主な調査項目	患者背景（投与開始時年齢、身長、体重、Performance Status、心電図異常の有無、末梢性ニューロパチーの有無等）、本剤の使用状況、中止・脱落、有害事象、血清 VEGF（血管内皮増殖因子）、生存の状況、増悪の有無

表 19 使用成績比較調査計画の骨子（案）

目的	POEMS 症候群患者を対象に、本剤又は他の本薬製剤を投与した患者を曝露群、本剤又は他の本薬製剤が未投与の患者を対照群としたコホート内ケースコントロール研究により不整脈のリスク因子を探索する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	調査対象施設における、承認取得日時時点の全 POEMS 症候群患者（先行する JPOST_NCC 研究に組み入れられた患者は原則除く）
観察期間	承認取得日より 52 週間（レトロスペクティブも可能）
予定症例数	調査対象患者の全例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（年齢、身長、体重、Performance Status、既往歴等）</li> <li>・ POEMS 症候群の治療（本薬の使用又はその他の治療）</li> <li>・ 合併症（高血圧、脂質異常症、糖尿病、高尿酸血症、甲状腺機能低下症、冠攣縮、虚血性心疾患、洞性徐脈、起立性低血圧、胸痛、動悸、失神、その他の心疾患（疾患名））</li> <li>・ 亜急性増悪</li> <li>・ 併用薬</li> <li>・ 不整脈イベント及び有害事象</li> </ul>

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

## 2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
7	3	イレウス、失神各 1 例) に認められ、そのうち脳梗塞 2 例、肺炎 2 例、イレウス 2 例、プリンツメタル狭心症、洞停止、好中球数減少、失神は治験薬との因果関係が否定されていない。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は 78.3% (18/23 例) に認められ、主な事象は便秘 7 例、末梢性感覚ニューロパチー 5 例、洞性徐脈 4 例、好中球数減少 3 例、播種性血管内凝固 2 例、 <u>イレウス 2 例</u> 、肺炎 2 例、肺感染 2 例、脳梗塞 2 例等であった。	腸閉塞、失神各 1 例) に認められ、そのうち脳梗塞 2 例、肺炎 2 例、イレウス、 <u>腸閉塞</u> 、プリンツメタル狭心症、洞停止、好中球数減少、失神は治験薬との因果関係が否定されていない。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は 78.3% (18/23 例) に認められ、主な事象は便秘 7 例、末梢性感覚ニューロパチー 5 例、洞性徐脈 4 例、好中球数減少 3 例、播種性血管内凝固 2 例、肺炎 2 例、肺感染 2 例、脳梗塞 2 例等であった。
25	下から 15	国内ガイドライン	国内 <u>診療</u> ガイドライン

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は希少疾病用医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

### [効能・効果]

- ・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

(下線部今回追加)

### [用法・用量]

- ・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 100 mg 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 400 mg を超えないこと。

- ・らい性結節性紅斑

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 50~100 mg 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 400 mg 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。

- ・クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群

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。

(下線部今回追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の製造販売・管理・使用等に当たっては、「サリドマイド製剤安全管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
3. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
4. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
C <sub>24h</sub>	Plasma concentration at 24 hours	投与 24 時間後の血漿中濃度
CD34	Cluster of Differentiation 34	－
CI	Confidence Interval	信頼区間
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria Adverse Events	有害事象共通用語基準
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LOCF	Last Observation Carried Forward	欠測の最直前のデータによる補完
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed Model Repeated Measures	－
NCC	Nested case-control	ネステッド・ケース・コントロール
PBSCT	Peripheral Blood Stem Cell Transplantation	末梢血幹細胞移植
POEMS	Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes	－
PT	Preferred Term	基本語
QOL	Quality of Life	生活の質
SF-36	MOS 36-Item Short-Form Health Survey	－
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
TERMS	Thalidomide Education and Risk Management System	サリドマイド製剤安全管理手順
UV	Ultraviolet absorption spectroscopy	紫外吸収スペクトル
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮増殖因子
WOCF	Worst Observation Carried Forward	－
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 日本血液学会編
本剤		サレドカプセル 25、同カプセル 50、同カプセル 100
本薬		サリドマイド