2.5　臨床に関する概括評価
（臨床概括評価）

2.5.1　製品開発の根拠

目次

2.5.1　製品開発の根拠.....3
2.5.1.1　申請医薬品について.....3
2.5.1.2　予定する効能又は効果.....3
2.5.1.3　クロウ・深瀬症候群の病態.....3
2.5.1.4　クロウ・深瀬症候群の治療及び開発経緯.....3
2.5.1.5　計画した臨床試験.....4
2.5.1.6　希少疾病用医薬品の指定.....5
2.5.1.7　計画した観察研究.....6
2.5.1.8　規制当局によるガイダンス及び助言.....6
2.5.1.8.1　規制当局によるガイダンス.....6
2.5.1.8.2　規制当局による助言.....6
2.5.1.9　参考文献.....7

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
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
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

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　申請医薬品について

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[1)]。

2.5.1.2　予定する効能又は効果

本申請の予定する効能又は効果は、「クロウ・深瀬（POEMS）症候群」である。

2.5.1.3　クロウ・深瀬症候群の病態

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。本邦における患者数は 392 人、有病率は 10 万人に 0.3 人と推定されている[2)]。これまで日本からの報告が多数を占めることから、欧米と比較して本邦でより発症頻度の高い疾患であると考えられている[3, 4)]。また、胸水、呼吸筋麻痺による呼吸不全や腎不全等をはじめとする多臓器不全により、その予後は比較的不良であることが知られている[5, 6)]。

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る。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[7-10)]。また、血清 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[11)]。したがって、VEGF をはじめとするこれら炎症性サイトカインを減少させることによって、本症候群に付随する症状の改善が期待できると考えられる。

2.5.1.4　クロウ・深瀬症候群の治療及び開発経緯

本症候群の国際的な治療方針は Cochrane Database Systematic Review で報告されているが[12)]、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。

本症候群に対する治療法としては、類縁疾患である多発性骨髄腫治療に準じ、メルファラン・プレドニゾロン療法が選択されるようになり、一定の治療効果が認められていた[6)]。しかし、早い時期に再発することやアルキル化剤による二次的発癌のリスクは無視できないことが大きな問題となっていた[13-15)]。

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、高齢・合併症等の理由により移植適応にならない患者や移植関連死のリスクを鑑み移植を希望しない患者が多い。また、移植に伴う合併症が生じた際の対応や移植後のフォローアップが必要であることを考慮すると、すべての施設で実施可能な治療ではない。

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[16-22]。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[1]、本症候群に対する効果が期待できる。また、サリドマイドはメルファランやレナリドミド、ボルテゾミブと比較して、骨髄抑制等の副作用の発現頻度が少ないこと、未変化体の尿中排泄率が 1%未満であるため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が利点として挙げられる。さらに、重篤な臓器障害により移植療法が行えない症例は、サリドマイドを用いた移植前の寛解導入療法により臓器障害が改善すれば移植療法に移行できる可能性が高い。こうした観点から、高齢や臓器障害等による移植非適応患者に対してサリドマイド治療は特に期待されている。

先にも述べたように本症候群に対する移植療法は、その高い治療効果から注目されている[15,23,24]。しかし、移植療法には、移植関連死のリスクがあり、また移植後の再発も少なくない。Dispenzieri らは、本症候群における移植関連死は 7.2%であり、類縁疾患である多発性骨髄腫における 2%と比べて高いことを報告している[23]。また D'Souza らは、5 年 PFS は 75%と報告している[25]。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。実際、移植前の寛解導入療法により、本症候群に伴う神経症状の改善が促され、PFS が延長することが示されている[26]。無治療の場合、移植実施までの一定期間に原疾患が進行する可能性があり、結果として移植のリスクが高まるほか、多臓器不全や大量胸腹水貯留により移植機会を失うこともあるため、移植前の病状改善と移植のより深い奏効を目的とした移植前寛解導入療法による治療介入は合理的であると考えられる。本症候群の類縁疾患である多発性骨髄腫では移植前の寛解導入療法としてレナリドミドは幹細胞採取への悪影響が報告されているのに対し[27]、サリドマイドは明確な悪影響は示されていないことに加え、一般社団法人日本血液学会が発行している造血器腫瘍診療ガイドライン（2018 年版）で移植適応患者に対する初回寛解導入レジメンとして、サリドマイドとデキサメタゾンの併用療法が推奨されている[28]ことからも、本症候群に対する移植前寛解導入療法としてのサリドマイドの有用性が期待される。

以上より、本症候群では移植の適否に関わらず、サリドマイドによる治療効果が期待できると考え、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）を計画した。

2.5.1.5　計画した臨床試験

計画した臨床試験の概略を表 2.5.1-1 に示す。当該試験はいずれも医師主導により実施さ

れ、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。

表 2.5.1-1　臨床試験の概略

試験番号	JPOST-10		JPOST-13
開発の相	第 II/III 相		第 II 相
試験デザイン	ランダム化比較試験期	長期オープン試験期	オープン試験（単群）
	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間	非盲検（単群）	
目的	本症候群に対してプラセボを対照として、FPF300（サリドマイド）の有効性及び安全性を評価する。さらに、FPF300 の長期投与時の安全性及び有効性を評価する。		本症候群に対する移植療法の前治療としての FPF300 の安全性と有効性を明らかにする。
対象	移植療法の適応のない本症候群患者	ランダム化比較試験期の投与終了例又は原疾患の亜急性増悪による早期移行例	移植療法の適応のある本症候群患者
目標症例数	24 例		5-10 例
用法用量	＜24 週間（4 週間×6 サイクル）＞ FPF300 又はプラセボ：1 サイクル目の第 1 週は 1 日 1 回 100 mg を隔日で投与開始する。増量基準に従い、2 週目以降は 100 mg 連日へ、3 週目以降は 200mg 連日へ増量して投与する。 デキサメタゾン（デカドロン錠）：1 日 1 回 12 mg/m^2（1 日最大 20 mg）を各サイクルの 2～5 日目に投与する。 なお、原疾患の亜急性増悪を生じた場合は長期オープン試験期に早期移行する。	＜48 週間（4 週間×12 サイクル）＞ FPF300：1 サイクル目の第 1 週は 1 日 1 回 100 mg を隔日で投与開始する。増量基準に従い、2 週目以降は 100 mg 連日へ、3 週目以降は 200mg 連日へ増量して投与する（原疾患の亜急性増悪時は最大 300mg 連日まで増量する）。 デキサメタゾン：FPF300 を 300 mg 連日に増量後も原疾患の亜急性増悪をきたす場合、併用を考慮する。	＜24 週間（4 週間×6 サイクル）＞ FPF300：1 サイクル目の第 1 週は 1 日 1 回 100mg を隔日で投与開始する。増量基準に従い、2 週目以降は 100 mg 連日へ、3 週目以降は 200mg 連日へ増量して投与する（原疾患の亜急性増悪時は最大 300 mg 連日まで増量する）。 デキサメタゾン：1 日 1 回 20 mg を 1～2 サイクル目の 2～5 日目、16～19 日目に、それ以降は各サイクルの 2～5 日目に投与する。
主要評価項目	24 週後の 血清 VEGF 減少率	有害事象	有害事象、幹細胞採取

2.5.1.6　希少疾病用医薬品の指定

サリドマイドは「クロウ・深瀬症候群」を予定される効能又は効果として、2014 年 11 月

20 日に希少疾病用医薬品に指定された（指定番号：(26 薬）第 352 号)。

2.5.1.7　計画した観察研究

実施した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計画した。計画した研究の概略を表 2.5.1-2 に示す。なお、当該研究に係る資料は参考資料の位置付けである。

表 2.5.1-2　観察研究の概略

研究番号	J-POST_NCC
研究デザイン	後ろ向きコホート内ケースコントロール研究
目的	本症候群を対象として、不整脈発現のリスク因子を探索し、不整脈の適切な管理策を策定する。
対象	本症候群と診断された[redacted]の治験例及び自験例
目標 研究対象者数	最大で 81 例（治験例 30 例、自験例 51 例）
研究方法	20[redacted]年 12 月を起点とし、20[redacted]年 1 月まで遡り調査する。
主要評価項目	不整脈

2.5.1.8　規制当局によるガイダンス及び助言

2.5.1.8.1　規制当局によるガイダンス

臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、医薬品の臨床試験の実施の基準、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第 14 条第 3 項、第 80 条の 2 及びその他関連する規制要件を遵守して実施された。

観察研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施された。

2.5.1.8.2　規制当局による助言

医薬品医療機器総合機構と以下に示す相談を実施した。当該相談に係る記録は CTD1.13 項（その他）に添付した。

1）[redacted]相談（実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）
[redacted]について相談し、得られた助言をもとに試験を実施した。

2）[redacted]相談（[redacted]）（実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）
[redacted]について相談し、得られた助言をもとに試験を実施した。

3）[redacted]相談（[redacted]）（実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）
[redacted]相談（実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）
[redacted]相談（[redacted]）（実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）

実施した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の実施及び研究結果を踏まえたリスク管理策の設定を条件に、[redacted]することは可能との助言を得た。

2.5.1.9　参考文献

1) Breitkreutz I, Anderson KC. Thalidomide in multiple myeloma-clinical trials and aspects of drug metabolism and toxicity. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008; 4(7): 973-85.（参考文献番号 5.4-1）
2) Suichi T, Misawa S, Beppu M, Takahashi S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Amino H, Tsuneyama A, Suzuki Y, Nakamura K, Sato Y, Kuwabara S. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. Neurology 2019; 93(10): e975-83.（参考文献番号 5.4-2）
3) Dyck PJ, Thomas PK. Peripheral Neuropathy, 4th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005.（参考文献番号 5.4-3）
4) 柳澤信夫ら. Annual Review 神経 2007; 中外医学社.（参考文献番号 5.4-4）
5) Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, Satoyoshi E, Tsubaki T, Igata A, Ozaki Y. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. Neurology. 1984; 34(6): 712-20.（参考文献番号 5.4-5）
6) Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y, Kamitsukasa I. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997; 63(3): 385-7.（参考文献番号 5.4-6）
7) Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. Lancet. 1996; 347(9002): 702.（参考文献番号 5.4-7）
8) Soubrier M, Guillon R, Dubost JJ, Serre AF, Ristori JM, Boyer L, Sauvezie B. Arterial obliteration in POEMS syndrome: possible role of vascular endothelial growth factor. J Rheumatol. 1998; 25(4): 813-5.（参考文献番号 5.4-8）
9) Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, Kitajima I Arimura H, Hanatani M, Matsuo K, Arisato T, Osame M. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. Muscle Nerve. 1998; 21(11): 1390-7.（参考文献番号 5.4-9）
10) Soubrier M, Sauron C, Souweine B, Larroche C, Wechsler B, Guillevin L, Piette JC, Rousset H, Deteix P. Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. Am J Kidney Dis. 1999; 34(4): 633-8.（参考文献番号 5.4-10）
11) Kanai K, Sawai S, Sogawa K, Mori M, Misawa S, Shibuya K, Isose S, Fujimaki Y, Noto Y, Sekiguchi Y, Nasu S, Nakaseko C, Takano S, Yoshitomi H, Miyazaki M, Nomura F, Kuwabara S.

Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. Neurology. 2012; 79(6): 575-82.（参考文献番号 5.4-11）

12) Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C. 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 5.4-12）
13) Wahlin A, Roos G, Rudolphi O, Holm J. Melphalan-related leukemia in multiple myeloma. Acta Med Scand. 1982; 211(3): 203-8.（参考文献番号 5.4-13）
14) Greene MH, Harris EL, Gershenson DM, Malkasian GD Jr, Melton LJ 3rd, Dembo AJ, Bennett JM, Moloney WC, Boice JD Jr. Melphalan may be a more potent leukemogen than cyclophosphamide. Ann Intern Med. 1986; 105(3): 360-7.（参考文献番号 5.4-14）
15) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Kikkawa Y, Nishimura M, Nakaseko C, Cho RK, Hattori T. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. Neurology. 2006; 66(1): 105-7.（参考文献番号 5.4-15）
16) Kim SY, Lee SA, Ryoo HM, Lee KH, Hyun MS, Bae SH. Thalidomide for POEMS syndrome. Ann Hematol. 2006; 85(8): 545-6.（参考文献番号 5.4-16）
17) Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J, Wirta O. Thalidomide in POEMS syndrome: case report. Am J Hematol. 2004; 76(1): 66-8.（参考文献番号 5.4-17）
18) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Sawai S, Hattori T, Nishimura M, Nakaseko C. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79(11): 1255-7.（参考文献番号 5.4-18）
19) Nozza A, Terenghi F, Gallia F, Adami F, Briani C, Merlini G, Giordano L, Santoro A, Nobile-Orazio E. Lenalidomide and dexamethasone in patients with POEMS syndrome: results of a prospective, open-label trial. Br J Haematol. 2017; 179(5): 748-55.（参考文献番号 5.4-19）
20) Li J, Huang XF, Cai QQ, Wang C, Cai H, Zhao H, Zhang L, Cao XX, Gale RP, Zhou DB. A prospective phase II study of low dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with newly diagnosed polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome. Am J Hematol. 2018; 93(6): 803-9.（参考文献番号 5.4-20）
21) Suichi T, Misawa S, Nagashima K, Sato Y, Iwai Y, Katayama K, Sekiguchi Y, Shibuya K, Amino H, Suzuki Y, Tsuneyama A, Nakamura K, Kuwabara S. Lenalidomide treatment for thalidomide-refractory POEMS syndrome: A prospective single-arm clinical trial. Intern Med. 2020.（参考文献番号 5.4-21）
22) He H, Fu W, Du J, Jiang H, Hou J. Successful treatment of newly diagnosed POEMS syndrome with reduced-dose bortezomib based regimen. Br J Haematol. 2018; 181(1): 126-8.（参考文献番号 5.4-22）
23) Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, Lacy MQ, Colon-Otero G, Tefferi A, Litzow MR, Roy V, Hogan WJ, Kyle RA, Gertz MA. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. Blood. 2004; 104(10): 3400-7.（参考文献番号 5.4-23）
24) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Suzuki Y, Kikkawa Y, Sawai S, Hattori T, Nishimura M, Nakaseko C. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS

syndrome. Neurology. 2008; 71(21): 1691-5.（参考文献番号 5.4-24）

25) D'Souza A, Lacy M, Gertz M, Kumar S, Buadi F, Hayman S, Dingli D, Zeldenrust S, Kyle R, Ansell S, Inwards D, Johnston P, Micallef I, Porrata L, Litzow M, Gastineau D, Hogan W, Dispenzieri A. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. Blood. 2012; 120(1): 56-62.（参考文献番号 5.4-25）

26) Ohwada C, Sakaida E, Kawajiri-Manako C, Nagao Y, Oshima-Hasegawa N, Togasaki E, Muto T, Tsukamoto S, Mitsukawa S, Takeda Y, Mimura N, Takeuchi M, Shimizu N, Misawa S, Iseki T, Kuwabara S, Nakaseko C. Long-term evaluation of physical improvement and survival of autologous stem cell transplantation in POEMS syndrome. Blood. 2018; 131(19): 2173-6.（参考文献番号 5.4-26）

27) Li S, Fu J, Ma H, Mapara MY, Lentzsch S. Lenalidomide-induced upregulation of CXCR4 in $CD34^{+}$ hematopoietic cells, a potential mechanism of decreased hematopoietic progenitor mobilization. Leukemia. 2013; 27(6): 1407-11.（参考文献番号 5.4-27）

28) 日本血液学会 編　造血器腫瘍診療ガイドライン（2018 年版）.金原出版株式会社.（参考文献番号 5.4-28）

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

目次

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価.....3

略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
C_{24h}	Plasma concentration at 24 hours	投与 24 時間後の血漿中濃度
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
ONLS	Overall neuropathy limitation scale	ニューロパチー障害スケール

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

サリドマイド（FPF300）の「クロウ・深瀬（POEMS）症候群」の効能追加申請にあたり、臨床薬理試験は実施していない。しかし、国内第 II/III 相試験である JPOST-10 長期オープン試験期（以下、長期）において FPF300 の用法・用量別に投与 24 時間後の血中薬物濃度（C_{24h}）を測定した。JPOST-10 の概略を表 2.5.3-1 に示す。

表 2.5.3-1　JPOST-10 の概略

試験番号	JPOST-10	
開発の相	第 II/III 相	
試験デザイン	ランダム化比較試験期	長期オープン試験期
	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間	非盲検（単群）
目的	クロウ・深瀬症候群に対してプラセボを対照として、FPF300 の有効性及び安全性を評価する。さらに、FPF300 の長期投与時の安全性及び有効性を評価する。	
対象	自己末梢血幹細胞移植療法の適応のないクロウ・深瀬症候群患者	ランダム化比較試験期の投与終了例又は原疾患の亜急性増悪※による早期移行例
目標症例数	24 例	
用法用量	＜24 週間 (4 週間×6 サイクル)＞ FPF300 又はプラセボ：1 サイクル目の第 1 週は 1 日 1 回 100 mg を隔日で投与開始する。増量基準に従い、2 週目以降は 100 mg 連日へ、3 週目以降は 200 mg 連日へ増量して投与する。 デキサメタゾン（デカドロン錠）：1 日 1 回 12 mg/m^2（1 日最大 20 mg）を各サイクルの 2～5 日目に投与する。 なお、原疾患の亜急性増悪※を生じた場合は長期オープン試験期に早期移行する。	＜48 週間 (4 週間×12 サイクル)＞ FPF300：1 サイクル目の第 1 週は 1 日 1 回 100 mg を隔日で投与開始する。増量基準に従い、2 週目以降は 100 mg 連日へ、3 週目以降は 200 mg 連日へ増量して投与する（原疾患の亜急性増悪※時は最大 300 mg 連日まで増量する）。 デキサメタゾン：FPF300 を 300 mg 連日に増量後も原疾患の亜急性増悪※をきたす場合、併用を考慮する。
採血ポイント		＜100 mg 単回投与＞ 長期サイクル 1 Day2 前日服薬 24 時間後±1 時間 ＜100 mg 反復投与＞ 長期サイクル 1 Day15 前日服薬 24 時間後±1 時間かつ投与直前 ただし、長期サイクル 1 Day15 が 100 mg 投与最終日でない場合、100 mg 投与最終日に測定。 ＜200 mg 又は 300 mg 反復投与＞ 長期 48 週後（最終日）又は中止時前日服薬 24 時間後±1 時間
試験期間	2010 年 10 月～2014 年 7 月	2011 年 3 月～2015 年 6 月

※原疾患の亜急性増悪

臨床症状の悪化時には、必要に応じて胸部 X 線やその他必要な検査を実施し、以下の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。

(1) ランダム化比較試験期投与開始時の検査と比較して ONLS で total score の 2 以上の悪化又は胸水量*の 1 段階以上の悪化

(2) 体重 5 kg/月の増加

1 ヵ月以内に 5 kg 以上増加した場合。体重は規定来院にかか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する。

*胸水量：座位又は立位の胸部 X 線を用いて判定。適宜 CT を併用する。
少量：肺野の 1/4 までの貯留　　中等量：肺野の 1/3 までの貯留　　大量：肺野の 1/2 までの貯留

長期では、日本人クロウ・深瀬症候群患者における FPF300 100 mg 単回投与後、100 mg 反復投与後、200 mg 反復投与後、及び 300 mg 反復投与後の各 C_{24h} を用法・用量別に比較した（表 2.7.2-2）。

長期で得られた FPF300 100 mg の単回投与後及び反復投与後の C_{24h} は同程度であり、反復投与による C_{24h} の大きな上昇はみられなかった。また、FPF300 100 mg、200 mg、及び 300 mg の反復投与後の C_{24h} を比較すると用量依存的な上昇がみられた。

JPOST-10 では、ランダム化比較試験期（以下、ランダム期）から長期への移行期間が短いため、ランダム期に FPF300 投与群に割り付けられた被験者におけるランダム期での FPF300 の投与が長期の FPF300 100 mg 単回投与後の C_{24h} に影響する可能性が考えられた。そこで、長期に初めて FPF300 を投与したランダム期プラセボ投与群であった被験者のみの C_{24h} を要約した（表 2.7.2-3）。その結果、ランダム期プラセボ投与群であった被験者の FPF300 100 mg 単回投与後、100 mg 反復投与後、200 mg 反復投与後、及び 300 mg 反復投与後の C_{24h} は、長期に移行した全症例の各用量レベルの C_{24h}（表 2.7.2-2）と同程度であった。

上記の結果から、C_{24h} は FPF300 の投与により用量依存的に上昇したものの、ランダム期の FPF300 の投与の有無によって C_{24h} に大きな差異は認められなかった。このことから、C_{24h} だけの比較ではあるが、FPF300 の反復投与により、いずれの用量においても蓄積性はないと考えられた。また、日本人健康成人女性を対象に実施したサレドカプセル反復投与試験では、サリドマイド 50 mg、100 mg、200 mg いずれの投与群においても蓄積性はなかった [1)]。このことから、日本人クロウ・深瀬症候群患者においても、サリドマイドの反復投与による蓄積性はないと推測される。

【参考文献】

1) サレドカプセル 50・100 の薬物動態試験（反復投与）のまとめ（社内資料）（参考文献番号 5.4-29）

2.5.4　有効性の概括評価

目次

2.5.4　有効性の概括評価…… 3
2.5.4.1　試験デザイン…… 4
2.5.4.1.1　被験者の選択……4
2.5.4.1.2　評価項目及び解析手法……6
2.5.4.2　有効性の結果と考察…… 9
2.5.4.2.1　試験対象集団……9
2.5.4.2.2　血清 VEGF 値 ……10
2.5.4.2.3　臨床症状……12
2.5.4.2.4　原疾患の亜急性増悪発現例における有効性 ……21
2.5.4.2.5　FPF300 単剤の有効性 ……21
2.5.4.2.6　生存期間【追加解析】 ……24
2.5.4.3　有効性の結論……25
2.5.4.4　参考文献……26

略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase（Glutamic pyruvic transaminase）	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase（Glutamic oxaloacetic transaminase）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）
BP	Bodily pain	体の痛み
CI	Confidence interval	信頼区間
CMAP	Compound muscle action potential	複合筋活動電位
CRE	Creatinine	クレアチニン
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影
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に関する基準
GH	General health	全体的健康感
LOCF	Last observation carried forward	LOCF 法
MH	Mental health	心の健康
MMRM	Mixed model repeated measures	混合効果モデルによる反復測定データ解析法
MMT	Manual muscle Test	徒手筋力試験
ONLS	Overall neuropathy limitation scale	ニューロパチー障害スケール
OS	Overall survival	全生存期間
PF	Physical functioning	身体機能
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
PS (ECOG)	Performance status (Eastern cooperative oncology group)	一般状態（ECOG）
QOL	Quality of life	生活の質
RE	Role emotional	日常役割機能（精神）
RP	Role physical	日常役割機能（身体）
SD	Standard deviation	標準偏差
SF	Social functioning	社会生活機能
SF-36	MOS Short-Form 36-Item health survey	健康状態調査票
SNAP	Sensory nerve action potential	感覚神経活動電位振幅
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VT	Vitality	活力
WOCF	Worst observation carried forward	WOCF 法

2.5.4　有効性の概括評価

サリドマイド（FPF300）の申請効能・効果である「クロウ・深瀬（POEMS）症候群」に対する有効性は、クロウ・深瀬症候群患者を対象とした国内第 II/III 相試験（以下、JPOST-10）及び国内第 II 相試験（以下、JPOST-13）にて評価した。これらの試験の概略を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1　臨床試験一覧表

試験番号	JPOST-10		JPOST-13
開発の相	第 II/III 相		第 II 相
試験デザイン	ランダム化比較試験期	長期オープン試験期	オープン試験（単群）
	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間	非盲検（単群）	
目的	クロウ・深瀬症候群に対してプラセボを対照として、FPF300 の有効性及び安全性を評価する。さらに、FPF300 の長期投与時の安全性及び有効性を評価する。		クロウ・深瀬症候群に対する末梢血幹細胞移植療法の前治療としての FPF300 の安全性と有効性を明らかにする。
対象	自己末梢血幹細胞移植療法の適応のないクロウ･深瀬症候群患者	ランダム化比較試験期の投与終了例又は原疾患の亜急性増悪※による早期移行例	自己末梢血幹細胞移植療法の適応のあるクロウ・深瀬症候群患者
目標症例数	24 例		5-10 例
用法用量	＜24 週間 (4 週間×6 サイクル)＞ FPF300 又はプラセボ：1 サイクル目の第 1 週は 1 日 1 回 100 mg を隔日で投与開始する。増量基準に従い、2 週目以降は 100 mg 連日へ、3 週目以降は 200 mg 連日へ増量して投与する。 デキサメタゾン(デカドロン錠)：1 日 1 回 12 mg/m^2 (1 日最大 20 mg) を各サイクルの 2～5 日目に投与する。 なお、原疾患の亜急性増悪※を生じた場合は長期オープン試験期に早期移行する。	＜48 週間 (4 週間×12 サイクル)＞ FPF300：1 サイクル目の第 1 週は 1 日 1 回 100 mg を隔日で投与開始する。増量基準に従い、2 週目以降は 100 mg 連日へ、3 週目以降は 200 mg 連日へ増量して投与する（原疾患の亜急性増悪※時は最大 300 mg 連日まで増量する)。 デキサメタゾン：FPF300 を 300 mg 連日に増量後も原疾患の亜急性増悪※をきたす場合、併用を考慮する。	＜24 週間 (4 週間×6 サイクル)＞ FPF300：1 サイクル目の第 1 週は 1 日 1 回 100 mg を隔日で投与開始する。増量基準に従い、2 週目以降は 100 mg 連日へ、3 週目以降は 200 mg 連日へ増量して投与する（原疾患の亜急性増悪※時は最大 300 mg 連日まで増量する)。 デキサメタゾン：1 日 1 回 20 mg を 1～2 サイクル目の 2～5 日目、16～19 日目に、それ以降は各サイクルの 2～5 日目に投与する。
試験期間	2010 年 10 月～2014 年 7 月	2011 年 3 月～2015 年 6 月	2013 年 8 月～2015 年 8 月

※原疾患の亜急性増悪

臨床症状の悪化時には、必要に応じて胸部 X 線やその他必要な検査を実施し、以下の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。

(1)　ランダム化比較試験期投与開始時の検査と比較して ONLS で total score の 2 以上の悪化又は胸水量*の 1 段階以上の悪化

(2)　体重 5 kg/月の増加
1 ヵ月以内に 5 kg 以上増加した場合。体重は規定来院にかか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する。

*胸水量：座位又は立位の胸部 X 線を用いて判定。適宜 CT を併用する。
少量：肺野の 1/4 までの貯留　　中等量：肺野の 1/3 までの貯留　　大量：肺野の 1/2 までの貯留

2.5.4.1　試験デザイン

2.5.4.1.1　被験者の選択

JPOST-10 及び JPOST-13 の選択基準及び除外基準をそれぞれ表 2.5.4-2 及び表 2.5.4-3 に示す。

表 2.5.4-2　選択基準

	JPOST-10	JPOST-13
診断基準	少なくとも以下の診断基準の Probable 以上を満たすクロウ・深瀬症候群患者。 【診断基準】 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（1,000 pg/mL 以上） M 蛋白（血液 M 蛋白陽性） 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。	
年齢	20 歳以上（同意時）	20 歳以上 65 歳以下（同意時、移植時）
PS	3 以下	規定なし
ONLS (total score)	9 以下	規定なし
移植適応の有無	なし	あり※1
肝機能 腎機能	スクリーニング検査時に以下の基準を満たす患者 【肝機能】 AST(GOT)≦4.0×施設内基準値上限 ALT(GPT)≦4.0×施設内基準値上限 【腎機能】 CRE＜1.5×施設内基準値上限	スクリーニング検査時に 重篤な肝機能及び腎機能障害のない患者
心機能	心電図検査・24 時間心電図モニターで、臨床的に問題となる異常所見がない者かつ重症で医学的に重大又は内科的治療を要する高度の徐脈がない患者※2	
その他	・試験開始時※3 に原則入院が可能で、4 週間ごとの外来通院が可能な患者 ・本人又は代諾者から文書による同意が得られている患者 ・FPF300 安全管理に関する同意書に同意が得られている患者	

※1 ただし、移植を希望する患者に限る。

※2 JPOST-10 試験で発生した心停止・洞停止に対して、効果安全性評価委員会からの勧告に基づき、「重症で医学的に重大又は内科的治療を要する高度の徐脈がない患者」を追加した。

※3 JPOST-10 長期オープン試験期開始時も含む

表 2.5.4-3　除外基準

	JPOST-10	JPOST-13
前治療	・同意取得前 24 週以内に、サリドマイド、メルファラン、ボルテゾミブ又はレナリドミドを投与された患者。 ・同意取得前 4 週以内に吸入を除くステロイドの全身投与を行った患者。	・同意取得前 4 週以内に、サリドマイド、レナリドミド、メルファラン、又はボルテゾミブを投与された患者。 ・同意取得前 4 週以内に中等量を超えるステロイド（プレドニゾロンで 10 mg/日換算）の全身投与を受けた患者。 ・同意取得前 12 週以内にベバシズマブを投与された患者。
その他	・治験期間中に急激な症状悪化が予測される患者。 ・妊娠中又は妊娠の可能性がある、妊娠を希望している、あるいは授乳中である女性。パートナーの妊娠を希望する男性。 ・重篤な合併症（心不全、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、腸閉塞、コントロール不良な糖尿病等）を有する患者。 ・他の悪性腫瘍を合併する患者。 ・サリドマイド又はデキサメタゾンに対し、過去に過敏症を有する患者。 ・重症の精神障害がある患者。 ・治験薬の投与開始前 12 週以内に他の治験薬投与を受けた患者。 ・治験薬投与開始前 4 週以内に併用禁止薬の投与（ただしβ遮断薬は除く）又は併用禁止療法を行った患者。 ・その他治験責任医師又は治験分担医師が本治験を安全に実施するのに不適当と判断した患者。	

2.5.4.1.2　評価項目及び解析手法

JPOST-10、JPOST-13 両試験の有効性評価項目を表 2.5.4-4 に示す。なお、JPOST-10 長期オープン試験期では治験薬長期投与時の安全性を、JPOST-13 では移植適応患者における導入療法としての治験薬の安全性及び幹細胞採取効率への影響を検討することが主目的であったため、有効性の主要評価項目は設定しなかった。

両試験に共通する主な有効性評価項目として、血清 VEGF 値、運動機能、正中神経の運動神経伝導速度、複合筋活動電位振幅、F 波潜時、M 蛋白定性、胸水量、肺活量、体重、QOL（SF-36）を設定した。加えて、JPOST-13 では完全寛解達成率、部分寛解達成率、治療完遂率、血清アルブミン値、正中・腓腹神経の感覚神経伝導速度、感覚神経活動電位振幅を設定した。

表 2.5.4-4　各試験の有効性評価項目

JPOST-10		JPOST-13
ランダム化比較試験期	長期オープン試験期	
【主要評価項目】 24 週後の血清 VEGF 減少率	【主要評価項目】 該当なし※1	【主要評価項目】 該当なし※2
【副次評価項目】 ・血清 VEGF 値の経時推移 ・血清 VEGF 目標値（1,000 pg/mL）の達成 ・運動機能（徒手筋力試験、握力、ONLS） ・正中・尺骨神経の運動神経伝導速度、複合筋活動電位振幅、F 波潜時 ・M 蛋白定性（血液・免疫固定法） ・胸水量 ・肺活量 ・体重 ・QOL（SF-36） ・血清 VEGF 値のベースラインに対する減少率※3（長期オープン試験期）		【副次評価項目】 ・24 週後の血清 VEGF 減少率 ・血清 VEGF 値 ・運動機能（徒手筋力試験、握力、ONLS） ・正中神経の運動神経伝導速度、複合筋活動電位振幅、F 波潜時 ・M 蛋白定性（血液・免疫固定法） ・胸水量 ・肺活量 ・体重 ・QOL（SF-36） ・完全寛解※4 達成率、部分寛解※5 達成率、治療完遂率 ・血清アルブミン値 ・正中・腓腹神経の感覚神経伝導速度、感覚神経活動電位振幅

※1 安全性評価項目として有害事象の発現割合を設定した。

※2 安全性評価項目として有害事象の発現割合、幹細胞採取を設定した。

※3 治験実施計画書には規定していなかったが、解析実施前に作成した統計解析計画書追補 2 において、「血清 VEGF 値のベースラインに対する減少率」を追加した。

※4 血清 VEGF 値 1,000 pg/mL 未満かつ M 蛋白陰性（血液、免疫固定法）又は血清 VEGF 値 1,000 pg/mL 未満かつ浮腫の消失

※5 血清 VEGF 値 1,000 pg/mL 未満

クロウ・深瀬症候群（以下、本症候群）は多彩な臨床症状を呈することから、単一の臨床症状を用いてすべての患者を評価することは困難である。JPOST-10 及び JPOST-13 計画当時、本症候群の多彩な臨床症状の根底には形質細胞の増殖とそれに伴う VEGF の過剰分泌が寄与しているという報告がある[1-4]。また、血清 VEGF 値は定量性があり、客観的評価が可能であることから、治療効果を評価するサロゲートマーカーとして期待されたため、JPOST-10 ランダム化比較試験期（以下、ランダム期）では主要評価項目に、JPOST-10 長期オープン試験期（以下、長期）及び JPOST-13 では有効性の副次評価項目に設定された。加えて、本症候群でよくみられる臨床症状を評価するため運動機能や神経伝導機能、胸水量等についても副次評価項目として設定された。

その後も、血清 VEGF 値の増加は、生命予後に影響する本症候群の中核的な臨床症状（胸・腹・心嚢水、浮腫、臓器腫大、腎不全、血管腫等）に直結し、血清 VEGF 値の正常化は、握力や神経伝導検査所見の改善の程度、さらには無再発期間の延長と相関するという報告をはじめ、血清 VEGF 値と臨床症状の相関を示す報告があり[5-8]、血清 VEGF 値がサロゲートマーカーとして妥当であると考えられた。

JPOST-10 及び JPOST-13 ともに、有効性の解析は FAS を対象として行った解析を主たる解析とした。JPOST-10 ランダム期の有効性評価項目における統計解析手法一覧を表 2.5.4-5 に示す。

なお、JPOST-10 長期及び JPOST-13 においては、統計学的仮説検定を行わず、記述統計量を算出した。

表 2.5.4-5　【JPOST-10 ランダム期】有効性評価項目と統計解析手法の一覧

主な有効性評価項目	主な統計解析手法
24 週後の血清 VEGF 減少率	LOCF※1 又は WOCF に基づく共分散分析※2、MMRM※2
血清 VEGF 目標値（1,000 pg/mL）の達成	ロジスティック回帰分析※3
血清 VEGF 値の経時推移	MMRM※4
複合筋活動電位振幅・運動神経伝導速度・F 波潜時（正中・尺骨神経）	二標本 t 検定、MMRM※5、 LOCF※1 に基づく共分散分析※6【追加解析】
運動機能（徒手筋力試験）	Wilcoxon の順位和検定（各筋） MMRM※7（合計）【追加解析】
運動機能（ONLS）、M 蛋白定性、胸水量、QOL（SF-36）	Wilcoxon の順位和検定
運動機能（握力）、肺活量	二標本 t 検定、LOCF※1 に基づく共分散分析※8【追加解析】
体重	二標本 t 検定

※1　早期移行時・中止時直前の規定ビジットを採用した。

※2　血清 VEGF のベースライン値（3,000 pg/mL 以上、3,000 pg/mL 未満）及びベースライン時の胸水の有無を共変量とした。追加解析として、PS を加えた共分散分析、MMRM を実施した。

※3　血清 VEGF のベースライン値（3,000 pg/mL 以上、3,000 pg/mL 未満）及びベースライン時の胸水の有無を共変量とした。

※4　投与群、ベースライン時の血清 VEGF 値が 3,000 pg/mL 未満/以上、ベースライン時の胸水の有無、測定時期、及び投与群と測定時期との交互作用を要因とした。

※5　年齢、性別を共変量とした。追加解析として、年齢、性別、ベースライン値、投与群、測定時期、投与群と測定時期の交互作用を共変量とした時系列分散分析を実施した。

※6　年齢、性別、ベースライン値を共変量とした。

※7　ベースライン値、投与群、測定時期、投与群と測定時期の交互作用を共変量とした。

※8　ベースライン値を共変量とした。

2.5.4.2　有効性の結果と考察

JPOST-10（ランダム期、長期）、及び JPOST-13 に関する結果の要約及び考察を以下に示した。なお、JPOST-10 及び JPOST-13 の各評価項目の試験結果の詳細については「2.7.3　臨床的有効性の概要」及び「2.7.6　個々の試験のまとめ」に示した。また、評価項目には設定しなかったが、JPOST-10 の有効性評価の参考データとして、JPOST-10 及びその継続試験である JPOST-12 で収集したデータをもとに、追加解析として生存期間を算出した結果も本項に示す。

2.5.4.2.1　試験対象集団

1) 被験者の内訳

JPOST-10 ランダム期では投与前脱落例を除いた 25 例を登録し、スクリーニング時の血清 VEGF 値（3,000 pg/mL 以上、3,000 pg/mL 未満）、胸水の有無を割付調整因子とした動的割付にて FPF300 投与群へ 13 例、プラセボ投与群へ 12 例が無作為に割り付けられた。しかし、そのうち 1 例（プラセボ投与群）は重大な GCP 違反のためすべての解析から除外され、残る計 24 例を FAS に採用した。JPOST-10 ランダム期の FAS 24 例中 13 例が投与を終了し JPOST-10 長期へ移行、9 例が亜急性増悪により JPOST-10 長期へ早期移行、2 例が治験を中止した。以上より、JPOST-10 長期では、JPOST-10 ランダム期から長期に移行した 22 例に、JPOST-10 ランダム期に GCP 違反で除外された 1 例を加えた計 23 例を FAS とした。そのうち、14 例が投与を完了し、9 例が治験を中止した。

JPOST-13 では 10 例を登録後、治験薬の投与を開始し、全例を FAS とした。そのうち 1 例が投与を中止したが、9 例が投与を終了した。

なお、すべての逸脱は速やかに治験調整医師へ情報提供され、是正措置及び再発防止措置を行ったため、全試験を通して重大な逸脱は JPOST-10 ランダム期の 1 件のみで、JPOST-10 及び JPOST-13 の治験実施体制に問題はなかったと考える。

2) 被験者背景

人口統計学的特性（FAS）について、JPOST-10 ランダム期の FPF300 投与群では、13 例中男性が 9 例（69.2%）、女性が 4 例（30.8%）であり、年齢（平均値±SD）は 60.0±12.25 歳、本症候群の罹病期間（平均値±SD）は 4.7±3.82 年であった。一方、プラセボ投与群では、11 例中男性が 10 例（90.9%）、女性が 1 例（9.1%）であり、年齢（平均値±SD）は 54.2±9.43 歳、本症候群の罹病期間（平均値±SD）は 3.6±2.38 年であった。PS、血清遊離軽鎖（κ）、血清遊離軽鎖（λ）、M 蛋白定性、握力、及び心嚢水は、群間の偏り（有意水準 10%）が認められた。血清遊離軽鎖高値、PS2 又は 3、M 蛋白定性「＋」、及び心嚢水「あり」の被験者数は、いずれも FPF300 投与群で多く、握力は FPF300 投与群で低かったことから、結果として FPF300 投与群の方がより全身状態の悪い被験者が多かった。

JPOST-10 長期では、23 例中男性が 18 例（78.3%）、女性が 5 例（21.7%）であり、年齢（平均値±SD）は 58.8±11.50 歳、本症候群の罹病期間（平均値±SD）は 4.3±3.28 年であった。

JPOST-13 では、10 例中男性が 5 例（50.0%）、女性が 5 例（50.0%）であり、本症候群の罹病期間（平均値±SD）は 14.2±11.9 ヵ月であった。年齢（平均値±SD）は 45.4±11.7 歳

であり、JPOST-10 に組み入れられた被験者と比較して若年齢の被験者が多かった。

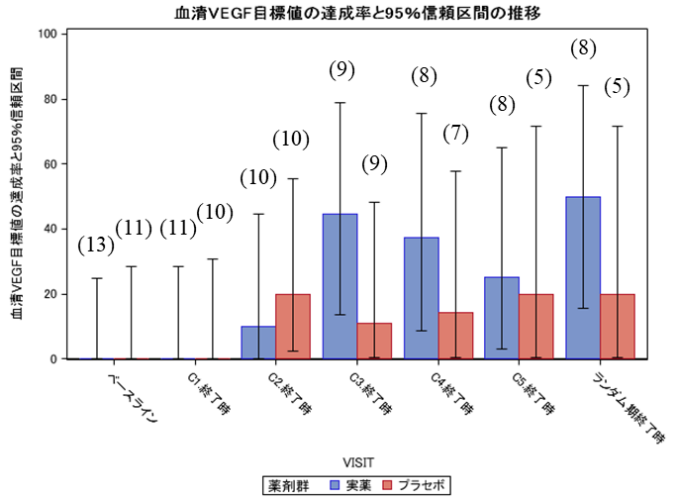
最新の全国疫学調査では、本症候群の発症年齢中央値は 54 歳（21-84 歳）、男女比が約 1.5:1 と報告されており [9]、今回の試験対象集団との間に乖離はなかった。

2.5.4.2.2　血清 VEGF 値

JPOST-10 ランダム期において、「早期移行時・中止時直前の規定ビジット」で LOCF 補完した際のベースラインに対する投与終了、中止又は早期移行時の血清 VEGF 減少率（平均値±SD）は、FPF300 投与群（13 例）が 0.394±0.3381、プラセボ投与群（11 例）が-0.015±0.5370 であった。両群（FAS）の JPOST-10 ランダム期終了時の血清 VEGF 減少率の最小二乗平均値の差について、LOCF に基づく共分散分析（主解析）を行った結果、FPF300 投与群における血清 VEGF 減少率はプラセボ投与群と比較して有意に高かった（p=0.040）。また、感度分析として、MMRM を行った結果、FPF300 投与群における血清 VEGF 減少率はプラセボ投与群と比較して有意に高かった（p=0.017）。一方、WOCF に基づく共分散分析では有意差が見られなかったものの（p=0.061）、プラセボ投与群と比較して FPF300 投与群（実薬）で血清 VEGF 減少率が高い傾向が見られ、主解析と同様の結果が示唆された。

また、血清 VEGF 目標値（1,000 pg/mL）の達成率の推移を図 2.5.4-1 に示す。ロジスティック回帰分析の結果、両群間に有意差は認められなかったものの（p=0.305）、サイクル 3 終了時以降に血清 VEGF 目標値を達成した被験者の割合は FPF300 投与群（実薬）で常に高かった。

以上の結果は、ベース治療であるデキサメタゾン療法への FPF300 の上乗せ効果を支持するものと考えられた。



C：サイクル、（　）：被験者数

CTD5.3.5.1.1「【JPOST-10】治験総括報告書－ランダム化比較試験期－図 11.4-9」一部改変

図 2.5.4-1　【JPOST-10 ランダム期】血清 VEGF 目標値の達成率の推移

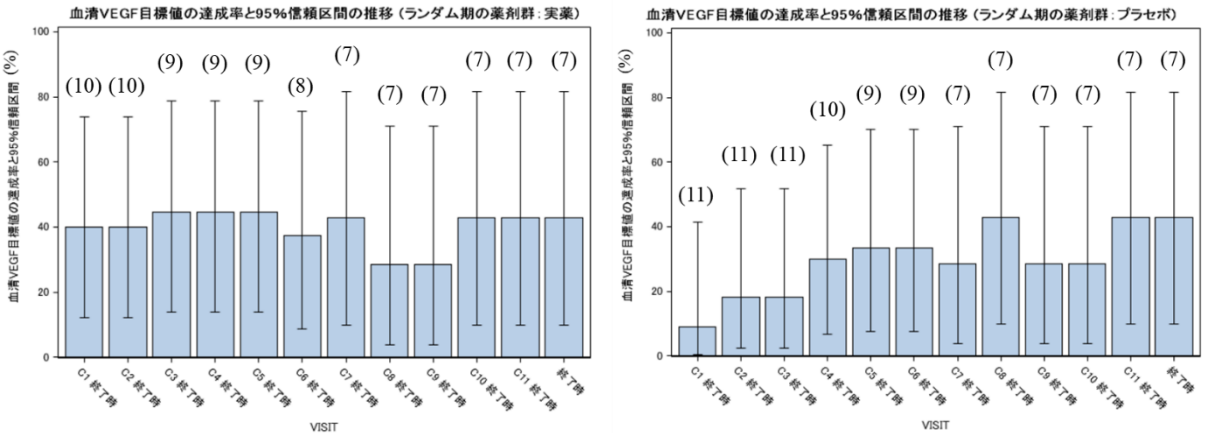
なお、統計解析計画書 1.0（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、検査値の欠測値に関しては、必要に応じて補完を行うとしていた。治験調整医師及び統計アドバイザーは、統計解析計画書作

成時点では、LOCF の定義を Last on-treatment observation carried forward「早期移行時・中止時直前の規定ビジット」と認識していたが、LOCF の定義を記載した文書はなかった。症例固定後、統計解析責任者から提出された解析結果報告書（案）（20■年■月■日）及び総括報告書（案）（20■年■月■日）をレビュー中、LOCF 補完が「中止時又は早期移行時」であることを発見したため、当初の計画どおり「早期移行時・中止時直前の規定ビジット」での補完方法に修正した後、20■年■月■日に解析結果報告書を固定した。LOCF 補完方法について、統計アドバイザー及び統計解析責任者間の解釈に相違があったことから、解析計画書の追補 1（20■年■月■日）において、LOCF の定義を明文化した。

参考として JPOST-10 ランダム期において「早期移行時・中止時」で LOCF 補完した解析結果を CTD2.7.3.3.2 項に示した。LOCF 補完及び WOCF 補完した投与 24 週後の血清 VEGF 減少率は、いずれも両群間に有意差は認められなかった（それぞれ p=0.174、p=0.091）。しかし、中止時は治療中かどうか不明なこと、亜急性増悪時は水分・血清蛋白ともに大量に血管内から血管外への漏出が起こっていることから、血清中の VEGF 値が必ずしも薬効評価に適しているとはいえない。本来は統計解析計画書に LOCF について定義することが適切であったが、臨床的には治療中の最終値である「早期移行時・中止時直前の規定ビジット」が最も LOCF 補完に適していると考える。また、「早期移行時・中止時」で LOCF 補完した結果は薬効評価に適していないデータが含まれている可能性があるが、LOCF 補完した主解析、WOCF 補完した解析のいずれにおいても、両群間の変化の方向性は前述の補完方法による解析結果とすべて同一であり、FPF300 投与群の方がプラセボ投与群に比べ改善する傾向にあった。そのため、補完方法の違いによる評価への大きな影響はないと考える。

JPOST-10 長期（23 例）の各サイクル終了時の血清 VEGF 値（平均値）は、サイクル 3 終了時以降投与継続とともに減少し、ベースライン時（長期開始時）に対する投与終了時の減少率（平均値±SD）は 0.2782±0.40101 であった。投与終了時の血清 VEGF 減少率（平均値±SD）を JPOST-10 ランダム期の投与群別にみると、FPF300 投与群 11 例のうち投与を完了した 7 例の血清 VEGF 減少率は 0.3053±0.36073、プラセボ投与群 12 例のうち投与を完了した 7 例の血清 VEGF 減少率は 0.2511±0.46538 であり、JPOST-10 ランダム期の投与群に関係なく継続して血清 VEGF 値が減少する傾向が見られた。

また、JPOST-10 長期の血清 VEGF 目標値（1,000 pg/mL）の達成率は、サイクル 1 終了時 23.8%（21 例中 5 例）であり、その後も投与継続と共に増加し、終了時の達成率は 42.9%（14 例中 6 例）であった。JPOST-10 長期における血清 VEGF 目標値の達成率の推移を JPOST-10 ランダム期の投与群別に図 2.5.4-2 に示す。JPOST-10 ランダム期に FPF300 投与群であった被験者では、達成率を維持する傾向がみられ、プラセボ投与群であった被験者では、投与継続とともに達成率が増加する傾向がみられた。この結果は、FPF300 単剤による継続的な血清 VEGF 値抑制作用を示唆するものと考えられた。



A ランダム期に FPF300 投与群であった被験者の推移

B ランダム期にプラセボ投与群であった被験者の推移

C：サイクル、（　）：被験者数

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－図 15.2-7、図 15.2-8」一部改変

図 2.5.4-2　【JPOST-10 長期】血清 VEGF 目標値の達成率の推移

JPOST-13（10 例）においても、血清 VEGF 値は投与継続とともに減少し、ベースラインに対する投与終了又は中止時における血清 VEGF 減少率（平均値±SD）は 0.69±0.33 であり、移植非適応患者（JPOST-10 試験の結果）と比較して高かった。

以上のことから、移植適応の有無に関わらず、FPF300 は血清 VEGF 値を減少させ、本症候群の病勢を抑える一助となりうる可能性が示唆された。

2.5.4.2.3　臨床症状

1) 運動機能（徒手筋力試験、ONLS、握力）

JPOST-10 ランダム期の各筋の徒手筋力試験のスコア、ONLS、及び握力は、いずれもベースラインから投与終了又は中止時まで、FPF300 投与群で改善傾向を示したものの両群間に有意差は認められなかった。しかしながら、追加解析にて実施した MMRM による JPOST-10 ランダム期終了時の最小二乗平均の差を群間比較した結果、投与終了時の徒手筋力試験の合計スコア（最小二乗平均値）は、FPF300 投与群で 84.1（95%CI: 82.25 – 86.01）、プラセボ投与群で 81.1（78.82 – 83.42）であり、FPF300 投与群で有意に増加した（p=0.048）。

JPOST-10 ランダム期における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を表 2.5.4-6 に示す。全体的に FPF300 投与群では改善例が多く、悪化例が少ないのに対し、プラセボ投与群では改善例が少なく、悪化例が多い傾向を示した。特に下肢近位の腸腰筋及び大腿二頭筋においては、その傾向が顕著であり、投与終了、中止又は早期移行時の腸腰筋は、FPF300 投与群で 12 例中改善が 3 例、悪化が 1 例、プラセボ投与群で 11 例中改善が 0 例、悪化が 3 例、大腿二頭筋は FPF300 投与群で改善が 4 例、悪化が 1 例、プラセボ投与群で改善が 0 例、悪化が 3 例であった。一方で、

下肢遠位の前脛骨筋は、両群共に悪化した例が多かった（FPF300 投与群；12 例中改善が 1 例、悪化が 2 例、プラセボ投与群；11 例中改善が 0 例、悪化が 3 例）。

以上のことから、FPF300 投与群における徒手筋力試験の合計スコア（最小二乗平均値）の有意な改善は、主に FPF300 投与群における下肢近位の筋力の改善とプラセボ投与群における下肢近位の筋力の悪化に依存するものであると考えられた。

表 2.5.4-6　【JPOST-10 ランダム期】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

項目名		ベースラインから投与終了、中止、又は早期移行時のスコアの変化（n=23※）					
		不変（維持）		減少（悪化）		増加（改善）	
		FPF300 (n=12※)	プラセボ (n=11)	FPF300 (n=12※)	プラセボ (n=11)	FPF300 (n=12※)	プラセボ (n=11)
上肢近位	三角筋	11	8	1	3	0	0
	上腕二頭筋	11	8	0	2	1	1
上肢遠位	手首伸展	11	9	1	2	0	0
	手指伸展	9	10	2	1	1	0
下肢近位	腸腰筋	8	8	1	3	3	0
	大腿四頭筋	11	10	0	1	1	0
	大腿二頭筋	7	8	1	3	4	0
下肢遠位	前脛骨筋	9	8	2	3	1	0
	腓腹筋	10	9	0	1	2	1

※中止時データ欠測のため 1 例（ 1* -19）除外

また、JPOST-10 ランダム期における ONLS の Leg Scale Score の変化（表 2.5.4-7）を見ると、ベースライン時に自立歩行可能であった被験者（Leg Scale Score 2 以下）が、投与終了、中止、又は早期移行時に、FPF300 投与群では不変（7 例）であったのに対し、プラセボ投与群では 8 例から 6 例に減少し、自立歩行不可能な被験者（Leg Scale Score 3 以上）が 3 例から 5 例に増加した。このことからも、FPF300 は本症候群に伴う下肢の運動機能の悪化を防ぎ、患者の自立歩行を維持する可能性が示唆された。

表 2.5.4-7　【JPOST-10 ランダム期】ONLS（Leg Scale Score）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

項目名		ベースラインから投与終了、中止、又は早期移行時の変化（n=23※）	
		ベースライン時	投与終了、中止、又は早期移行時
自立歩行可能（Leg Scale Score 2 以下）	実薬	7	7
	プラセボ	8	6
自立歩行不可能（Leg Scale Score 3 以上）	実薬	5	5
	プラセボ	3	5

※中止時データ欠測のため 1 例（ 1* -19）除外

本症候群では有髄線維の脱髄や軸索変性に伴う神経障害が上肢に比べて下肢で顕著であることが報告されている [10]。一般的に脱髄や軸索変性はしびれや筋力低下を引き起こす。

JPOST-10 ランダム期における被験者ごとの各筋の徒手筋力試験のベースライン時のスコアをみると、上肢の筋力は、両群共に最高点の 5 点から低くても 4 点で推移していた。これに対し、下肢の筋力は、0 点から 5 点の間で幅広く分布しており、本試験においてもベースライン時に上肢と比較して下肢の筋力がより低下していた被験者が多かった。

したがって、FPF300 投与群で認められた徒手筋力試験の合計スコア 3（最小二乗平均値）の改善（FPF300 投与群で 84.1、プラセボ投与群で 81.1）は、主に下肢筋力の改善に起因し、下肢筋力の低下が顕著な本症候群において、FPF300 による下肢筋力の改善作用は臨床的に大きな意義があると考えられた。

JPOST-10 長期の徒手筋力試験の合計スコアの中央値（範囲）は、ベースライン時（長期開始時）が 82.0（64-90）で、投与終了時は 88.0（72-90）であった。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を表 2.5.4-8 に示す。各筋の徒手筋力試験のスコアは改善した例が多く、悪化例はいずれも、中止例（ 1* -05、 1* -24、 2* -01）あるいは原疾患の悪化を来たした被験者（ 3* -01）であった。したがって、JPOST-10 長期では JPOST-10 ランダム期に引き続き下肢近位の改善が認められ、全体的に筋力を維持又は改善する傾向が見られた。

また、ONLS の Leg Scale Score の推移を見ると、ベースライン時に自立歩行不可能であった被験者（Leg Scale Score 3 以上）2 例が、投与終了又は中止時に自立歩行可能（Leg Scale Score 2 以下）へ改善したのに対し、自立歩行可能であった被験者の悪化はみられなかった。この結果は、FPF300 は本症候群に伴う下肢の運動機能を維持するだけでなく、JPOST-10 長期投与により患者の自立歩行を可能にし、QOL を向上させる可能性を示唆するものと考えられた。

その他、握力（中央値）及び ONLS の Arm Scale Score（中央値）はベースライン時から投与終了時まで大きな変化は見られなかった（握力；21.50 kg→24.25 kg、ONLS の Arm Scale Score；1.0→1.0）。

表 2.5.4-8　【JPOST-10 長期】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

項目名		ベースラインから投与終了又は中止時のスコアの変化(n=20※)		
		不変（維持）	減少（悪化）	増加（改善）
上肢近位	三角筋	18	1	1
	上腕二頭筋	18	1	1
上肢遠位	手首伸展	15	2	3
	手指伸展	13	2	5
下肢近位	腸腰筋	15	3	2
	大腿四頭筋	17	1	2
	大腿二頭筋	15	1	4
下肢遠位	前脛骨筋	16	2	2
	腓腹筋	15	2	3

※中止時データ欠測のため 3 例（ 1* -03、 1* -07、 1* -15）除外

JPOST-13 における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を表 2.5.4-9 に示す。JPOST-10 と同様に徒手筋力試験のスコアの改善は上肢より下肢で多く見られた。また、ONLS においても Arm Scale Score より Leg Scale Score でベースラインから投与終了又は中止時の減少（改善）の幅が大きかった（Arm Scale Score；1～2 減少、Leg Scale Score；1～3 減少）。また、握力（中央値）もベースラインに対して投与終了又は中止時に増加した（左 15.5 kg→18.5 kg、右 17.0 kg →20.5 kg）。

以上のことから、移植適応患者においても JPOST-10 と一致する結果が得られた。

表 2.5.4-9　【JPOST-13】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

項目名		ベースラインから投与終了又は中止時のスコアの変化(n=10)		
		不変（維持）	減少（悪化）	増加（改善）
上肢近位	三角筋	9	0	1
	上腕二頭筋	8	0	2
上肢遠位	手首伸展	8	0	2
	手指伸展	6	1	3
下肢近位	腸腰筋	3	1	6
	大腿四頭筋	6	0	4
	大腿二頭筋	5	0	5
下肢遠位	前脛骨筋	6	0	4
	腓腹筋	5	0	5

2) M 蛋白定性

JPOST-10 ランダム期では、M 蛋白の投与終了時における評価カテゴリ（－・±・+）別の割合について、両群間に有意差は認められなかったが、投与終了時の M 蛋白陽性例の割合は、両群でベースラインと比較して減少した（FPF300 投与群；100%→87.5%、プラセボ投与群；72.7%→60.0%）。

JPOST-10 長期及び JPOST-13 においても投与終了時（JPOST-13 は中止時も含む）の M 蛋白陽性例の割合がベースラインと比較して減少する傾向が見られた（JPOST-10 長期；82.6%→64.3%、JPOST-13；90.0%→70.0%）。

3) 正中神経の神経伝導検査（複合筋活動電位（CMAP）振幅、運動神経伝導速度、及び F 波潜時）

JPOST-10 ランダム期では、いずれのパラメータにおいても両群間に有意差は認められなかった。一方、追加解析として実施した欠測値を LOCF 補完した共分散分析の結果、両群間のベースラインに対する投与終了、中止、又は早期移行時の運動神経伝導速度の変化率（最小二乗平均値）の群間差は右が 9.53%、左が 8.26%であり、右のみ FPF300 投与群で有意に改善した（p=0.034）。また、その他のパラメータの変化率（最小二乗平均値）に関しても、両群間で有意差は認められなかったが、各パラメータの変化率の群間差は FPF300 投与群でより改善する傾向を示した〔CMAP 振幅；（右）12.33%、（左）15.01%、F 波潜時；（右）-3.49%、（左）-2.95%〕。

JPOST-10 長期では、バラつきは大きいものの投与終了時の各パラメータ（中央値）はベースラインと比較して改善した〔CMAP 振幅；（右）4.50 mV→4.90 mV、（左）4.10 mV→5.80 mV、運動神経伝導速度；（右）35.0 m/s→38.5 m/s、（左）34.0 m/s→38.0 m/s、F 波潜時；（右）42.90 ms→37.75 ms、（左）41.90 ms→38.05 ms〕。

JPOST-13 では終了又は中止時のすべてのパラメータ（中央値）がベースラインと比較して改善した〔CMAP 振幅；4.70 mV→5.30 mV、運動神経伝導速度；32.5 m/s→40.0 m/s、F 波潜時；48.00 ms→39.35 ms〕。

4) 胸水量

JPOST-10 ランダム期では、両群間に有意差は認められなかった。しかしながら、個々の被験者における胸水量の推移より FPF300 投与群は、プラセボ投与群と比較してベースラインから投与終了、中止、又は早期移行時の胸水量が減少した例（FPF300 投与群；4 例中 2 例 50%、プラセボ投与群；3 例中 0 例 0%）が多く、増加した例は少なかった（FPF300 投与群；13 例中 2 例 15.4%、プラセボ投与群：11 例中 4 例 36.4%）。また、胸水量の推移と血清 VEGF 値の推移の関連についても、胸水量が減少した 2 例（ 1* -08・ 1* -14）でいずれも血清 VEGF 値の減少を、胸水量が増加した 6 例中 5 例で血清 VEGF 値の増加（ 1* -13・ 1* -17・ 1* -24）又は 10%未満の減少（ 1* -03・ 1* -07）を認めたことから、胸水量と血清 VEGF 値の推移は大部分の被験者で相関すると考えられた。

JPOST-10 長期においても投与終了時の胸水量が「なし」の割合はベースライン時（長期開始時）の 65.2%から 92.9%に増加した。個々の被験者における胸水量の推移をみると、ベースライン時に胸水量「なし」であった被験者数は 23 例中 15 例で、このうち増加（悪化）

した被験者 1 例を除く 14 例が継続して胸水量「なし」を維持した。このことから FPF300 による長期的な胸水貯留の抑制作用が示唆された。一方、ベースライン時に胸水量「あり（少量・中等量・大量）」であった被験者数は 23 例中 8 例で、このうち 2 例は悪化したが、残り 6 例のうち維持が 3 例、改善が 2 例で、その他 1 例は被験者死亡により欠測となった。このことから胸水貯留を認める被験者においても FPF300 の長期投与による維持・改善作用が示唆された。

JPOST-13 では、「なし」の例数がベースライン時に 10 例中 5 例であったのに対し、投与終了又は中止時には 10 例中 9 例と大幅に増加した。

以上のことから、移植の適否に関わらず FPF300 投与による胸水量の維持・改善作用が示唆された。

5) 肺活量

JPOST-10 ランダム期では、終了時の肺活量（中央値）が両群ともにベースラインと比較して増加傾向を認めた（FPF300 投与群；2,840.0 mL→3,135.0 mL、プラセボ投与群；2,900.0 mL→4,000.0 mL）。しかし、両群の平均値を二標本 t 検定にて群間比較した結果、群間に有意差は認められなかった（ベースライン；p=0.292、終了時；p=0.154）。

JPOST-10 長期及び JPOST-13 においてはベースラインから投与終了時（JPOST-13 は中止時を含む）まで肺活量（中央値）に大きな変動はなく維持された（JPOST-10 長期；2,930.0 mL→3,135.0 mL、JPOST-13；2,980.0 mL→3,170.0 mL）。

6) 体重

JPOST-10 ランダム期では、両群間に有意差は認められなかったが（ベースライン；p=0.575、終了時 p=0.164）、FPF300 投与群では体重（中央値）を維持（60.10 kg→61.15 kg）、プラセボ投与群では増加する傾向（64.10 kg→68.80 kg）が見られた。一方、JPOST-10 長期及び JPOST-13 ではベースラインから投与終了時（JPOST-13 は中止時を含む）まで体重（中央値）に大きな変動はなかった（JPOST-10 長期；62.00 kg→65.20 kg、JPOST-13；52.90 kg→54.75 kg）。

7) QOL（SF-36）

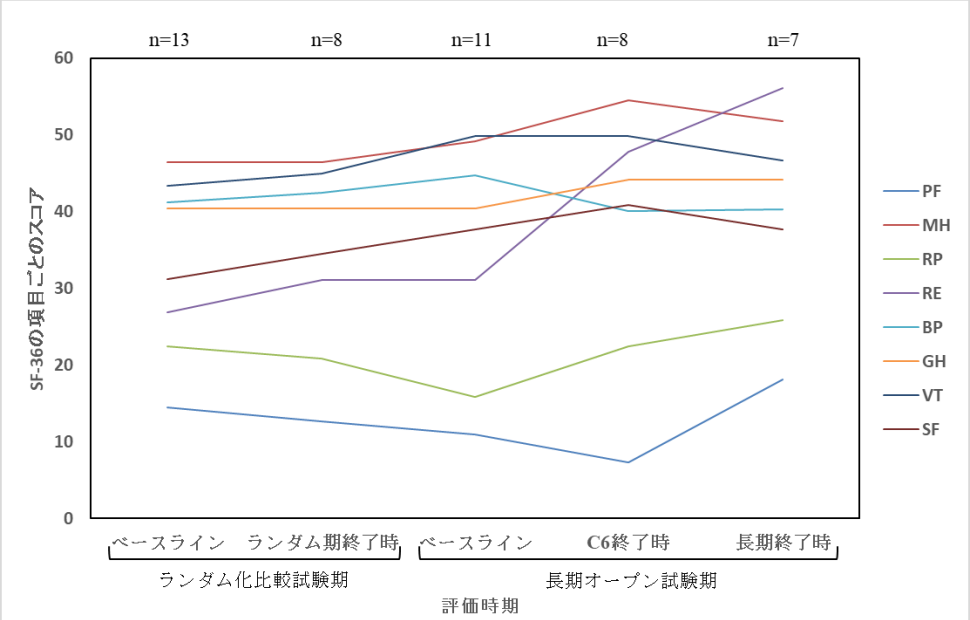
JPOST-10 ランダム期では、SF-36 の終了時のスコア（中央値）について両群間に有意差は認められなかったものの、上昇又は維持した項目が FPF300 投与群では 8 項目中 6 項目に対し、プラセボ投与群では 8 項目中 3 項目であった。また、FPF300 投与群で低下した 2 項目においても減少の幅はプラセボ投与群と比較して小さかった。

JPOST-10 長期では、8 項目中 7 項目が上昇した。JPOST-10 ランダム期の投与群別にみると、FPF300 投与群であった被験者は 6 項目が上昇又は維持され、プラセボ投与群であった被験者は FPF300 投与によりすべての項目が上昇した。

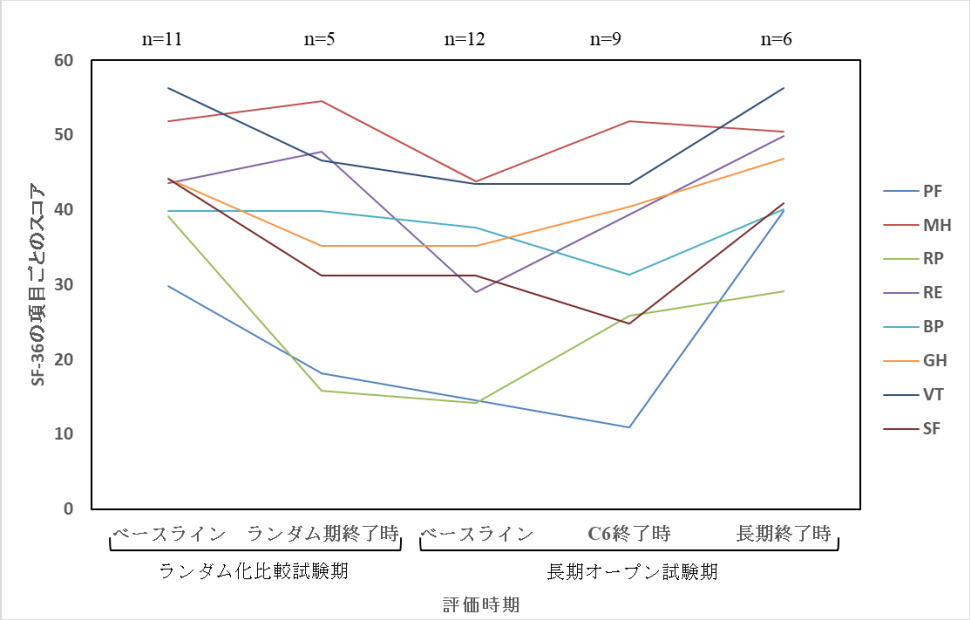
JPOST-10 のランダム期から長期における SF-36 の項目ごとのスコア（中央値）の投与群別推移を図 2.5.4-3 に示す。JPOST-10 ランダム期から JPOST-10 長期にかけての SF-36 の各項目のスコアは、FPF300 投与群では継続して上昇し、プラセボ投与群では JPOST-10 長期に移行後上昇する傾向が見られた。プラセボ投与群において、JPOST-10 ランダム期で悪化したスコアが JPOST-10 長期で上昇したのは、FPF300 投与による寄与が大きかったためと考

えられた。

JPOST-13 では FPF300 投与によりすべての項目が上昇した。



A ランダム期に FPF300 投与群であった被験者の推移



B ランダム期にプラセボ投与群であった被験者の推移

図 2.5.4-3　【JPOST-10】ランダム期から長期における SF-36 の項目ごとのスコアの投与群別推移

8) 移植適応患者に対するその他の有効性

JPOST-13 では、完全寛解達成率、部分寛解達成率、治療完遂率、血清アルブミン値、正中・腓腹神経の感覚神経伝導速度、感覚神経活動電位（SNAP）振幅を評価した。

24 週後の完全寛解達成率は 20%（10 例中 2 例）、部分寛解達成率は 30%（10 例中 3 例）、治療完遂率は薬剤性皮疹による中止例（1 例）を除く 90%であった。移植前の寛解導入療法による血清 VEGF 値 1,000 pg/mL 未満の達成、すなわち JPOST-13 における部分寛解以上の達成が、患者の無再発生存期間及び生存期間を延長させたことが報告されている [7]。したがって、FPF300 による部分寛解以上の達成率 50%という結果は、移植後の生命予後の改善を示唆する臨床的意義のある結果と考えられた。

投与終了又は中止時の血清アルブミン値（平均値±SD）はベースライン時の 3.85±0.40 g/dL から 4.07±0.21 g/dL に増加した。

正中神経（上肢）の感覚神経伝導速度（平均値±SD）及び SNAP 振幅（平均値±SD）はいずれも、サイクル 1 と比較し、投与終了又は中止時に増加した（感覚神経伝導速度：36.0±6.1 m/s→42.4±8.3 m/s、SNAP 振幅：10.5±7.0 μV→15.4±10.8 μV）。一方で、腓腹神経（下肢）は原疾患に伴う高度の神経障害のため、有効なすべての検査が実施できたのが 10 例中 2 例のみであったため、一定の傾向を示さなかった。

以上より、これら有効性評価項目においても維持から改善の方向に推移しており、移植適応患者に対する FPF300 の有効性を支持するものと考えられた。

9) 臨床症状まとめ

JPOST-10 ランダム期では、FPF300 投与により血清 VEGF 値の有意な改善が見られたのに対し、臨床症状では一部項目に有意な改善が見られたのみであった。これは①副次評価項目である臨床症状で有意差を検出する症例設計にしていなかったこと、②VEGF 減少から臨床症状の改善には数ヵ月以上～年単位の回復期間を要すること [6]、が理由と考えられた。

末梢性ニューロパチーを主訴とする本症候群において、運動機能の評価は適した項目であると考えられた。しかしながら、JPOST-10 ランダム期において徒手筋力試験の合計スコアで有意な改善が見られたのに対し、握力及び神経伝導検査の各パラメータの改善の幅が小さかった。これは、前者が四肢全体の運動機能を、後者が身体各部位に限定した運動機能を評価しているためであり、身体各部位の小さな改善が結果として、四肢全体の大きな改善につながったと考えられた。したがって、JPOST-10 において①FPF300 投与群で四肢全体の運動機能の評価指標である徒手筋力試験の合計スコアにおいて有意な改善が認められたこと、②FPF300 投与により生命予後に直結し得る胸水量の維持・改善作用を示したこと、③身体的及び精神的の両側面から被験者の健康状態を評価する QOL の改善が JPOST-10 ランダム期から JPOST-10 長期にかけて多くの項目で認められたこと、加えて JPOST-13 においても全項目で改善を認めたことの臨床的な意義は大きく、移植の適否に関わらず、FPF300 が本症候群の有効な治療法であることを示唆する結果であると考える。これらの改善は、血清 VEGF 値と臨床症状の改善の相関を示唆するものであり、治療効果の評価における血清 VEGF 値のサロゲートマーカーとしての妥当性を支持するものと考えられた。

2.5.4.2.4　原疾患の亜急性増悪発現例における有効性

JPOST-10 ランダム期で、原疾患の亜急性増悪により JPOST-10 長期へ早期移行した被験者数（FAS）は FPF300 投与群で 13 例中 3 例（23.1%）、プラセボ投与群で 11 例中 6 例（54.5%）であり、プラセボ投与群において原疾患の亜急性増悪例が多く認められた。

このことから、原疾患の亜急性増悪の発現防止には FPF300 による早期介入が重要であると考えられた。

JPOST-10 長期において原疾患の亜急性増悪を認めたのは 23 例中 8 例（34.8%）であった。そのうち、FPF300 を 300 mg 連日に増量した被験者は 7 例で（ 1* -03、 1* -13、 1* -17、 1* -18、 1* -24、 2* -01、 3* -01）、デキサメタゾンを併用した被験者は FPF300 増量例 4 例を含む 5 例であった（ 1* -04、 1* -13、 1* -17、 1* -18、 3* -01）。上記 8 例中 1 例は死亡、3 例は JPOST-10 長期を中止したが、残る 4 例は JPOST-10 長期を完遂した。

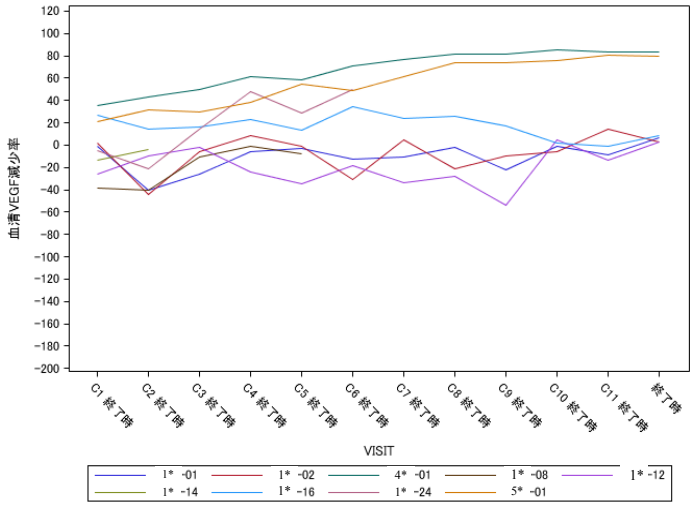
以上のことから、一度原疾患の亜急性増悪を来した場合の病勢コントロールは困難ではあるが、原疾患の亜急性増悪時の対応として、FPF300 の増量と、必要に応じてデキサメタゾンを併用することで病勢コントロールの一助となりうる可能性が示唆された。

2.5.4.2.5　FPF300 単剤の有効性

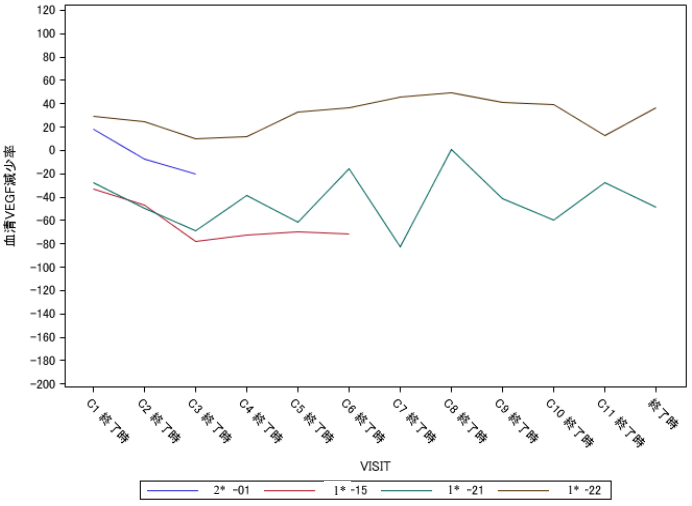
JPOST-10 長期に亜急性増悪時のデキサメタゾンあるいは併用禁止薬であるステロイド（プレドニゾロン等）を併用しなかった被験者は 13 例※であった。そのうち、JPOST-10 ランダム期に FPF300 投与群であった被験者は 9 例で、3 例が FPF300 の投与を中止し（ 1* -08、 1* -14、 1* -24）、JPOST-10 ランダム期にプラセボ投与群であった被験者は 4 例で、2 例（ 1* -15、 2* -01）が FPF300 の投与を中止した。それぞれの中止理由は末梢性感覚ニューロパチーが 2 例（ 1* -08、 1* -14）、原疾患の悪化が 2 例（ 1* -24、 2* -01）、肺炎が 1 例（ 1* -15）であった。

本症候群に対する FPF300 単剤での有効性を検討するため、JPOST-10 長期のステロイド非併用例（13 例）における JPOST-10 ランダム期の投与群別の血清 VEGF 減少率及び徒手筋力試験の合計スコアの推移を図 2.5.4-4 及び図 2.5.4-5 に示す。

※ 2* -01 のステロイド併用は治験中止後であるため、ステロイド非併用例として扱った。

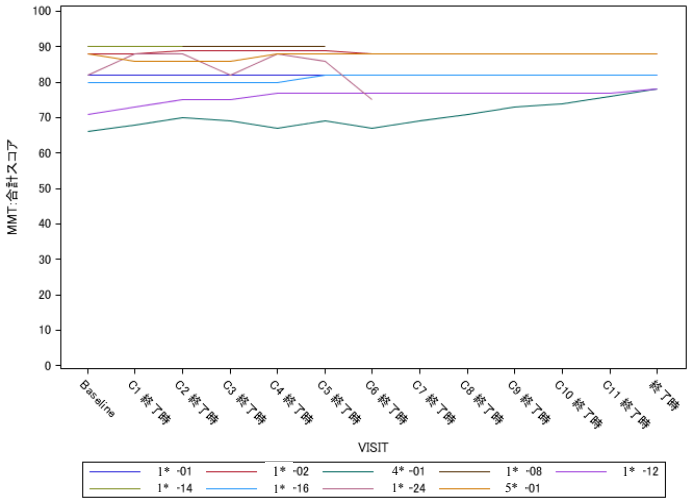


A ランダム期に FPF300 投与群であった被験者の推移

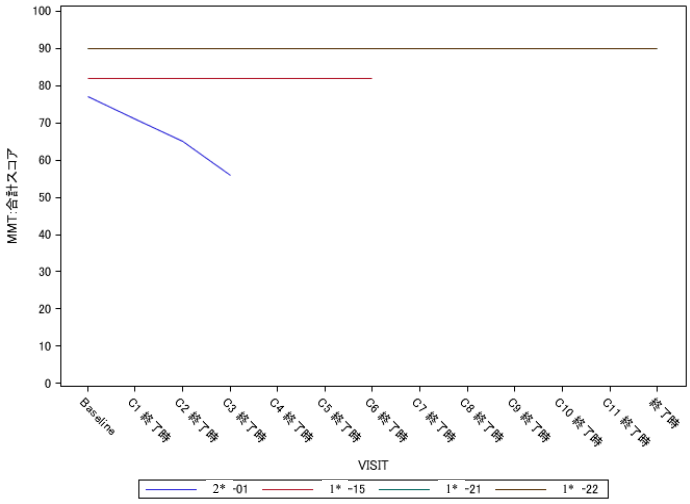


B ランダム期にプラセボ投与群であった被験者の推移

図 2.5.4-4　【JPOST-10 長期】ステロイド非併用例の血清 VEGF 値の減少率の推移



A ランダム期に FPF300 投与群であった被験者の推移



B ランダム期にプラセボ投与群であった被験者の推移

図 2.5.4-5　【JPOST-10 長期】ステロイド非併用例の徒手筋力試験（MMT）の合計スコアの推移

血清 VEGF 減少率の推移では、両群ともに維持又は改善の傾向が見られ、特に中止脱落例を除いた集団でその傾向が表れた（図 2.5.4-4）。また、徒手筋力試験の合計スコアの推移においても、同様の傾向を示した（図 2.5.4-5）。

以上より、前治療（JPOST-10 ランダム期の投与群）に関わらず、FPF300 単剤での継続的な治療により一定の臨床的有効性が示唆された。

2.5.4.2.6　生存期間【追加解析】

当初の解析計画にはなかったが有効性評価における参考データとして、JPOST-10 ランダム期に参加した全症例（25 例）を対象に、FPF300 投与群、プラセボ投与群それぞれの無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）を算出した。算出には JPOST-10 及び JPOST-12 で収集したデータを使用した。起算日は FPF300 投与群又はプラセボ投与群にかかわらず「JPOST-10 ランダム期登録日」とした。PFS のイベントは「亜急性増悪」又は「死亡」とし、全試験を通して早い日をイベント日とした。また、OS のイベントは「死亡」とした。

解析の結果、PFS 中央値は FPF300 投与群が 71.8 ヵ月、プラセボ投与群が 4.3 ヵ月（追跡期間中央値 7.7 ヵ月（範囲 0.03-100.2））で、両群間のハザード比（95%CI）は 0.418（0.110-1.568）であった。また、FPF300 投与群とプラセボ投与群の期間 PFS 率は、6 ヵ月 PFS（72.7% vs 45.5%）、1 年 PFS（72.7% vs 36.4%）、3 年 PFS（72.7% vs -）であった。

また、OS 中央値は FPF300 投与群が 100.4 ヵ月、プラセボ投与群が 54.6 ヵ月（追跡期間中央値 19.1 ヵ月（範囲 0.03-106.7））で、両群間のハザード比（95%CI）は 0.185（0.022-1.540）であった。FPF300 投与群とプラセボ投与群の期間生存率は、3 年 OS（100.0% vs 64.6%）、5 年 OS（100.0% vs 48.5%）、7 年 OS（80.0% vs 48.5%）であった。FPF300 投与群がプラセボ投与群に比べ良好な予後を示したことは、本症候群に対する FPF300 の早期介入に起因すると考える。

2.5.4.3　有効性の結論

1. JPOST-10 ランダム期では FPF300 投与群でプラセボ投与群と比較してより状態の悪い被験者が多かったにもかかわらず、血清 VEGF 減少率及び徒手筋力試験の合計スコアが有意に改善した。また、その他の臨床症状もプラセボ投与群と比較して有意差は見られなかったものの、総じて改善の方向に推移した。以上の結果はベース治療であるデキサメタゾン療法への FPF300 の上乗せ効果を示唆するものと考えられた。

2. JPOST-10 長期でも、血清 VEGF 値は継続して減少する傾向を示し、臨床症状は維持又は改善の方向に推移した。また、ステロイドの併用がなかった被験者でも同様の傾向を示したことから、FPF300 単剤投与を原則とする本試験結果は、FPF300 単剤での有効性を示唆するものと考えられた。

3. JPOST-10 ランダム期において、原疾患の亜急性増悪発現例は、FPF300 投与群と比較して、プラセボ投与群で多かった。また、JPOST-10 ランダム期の全症例における両群間の PFS 及び OS の比較から、本剤投与による予後の改善が示唆された。一方、JPOST-10 長期では原疾患の亜急性増悪発現例に対する FPF300 の増量やデキサメタゾンの併用により、投与完遂した例も半数で認められた。このことから、原疾患の悪化抑制には FPF300 による早期介入が重要であり、一度原疾患が悪化した場合の病勢コントロールは困難ではあるが、FPF300 の増量と、必要に応じてデキサメタゾンを併用することが病勢コントロールに有用である可能性が示唆された。

4. 移植適応患者を対象とした JPOST-13 では、FPF300 投与により血清 VEGF 値は減少し、臨床症状においても総じて維持又は改善の方向に推移した。このことから FPF300 は移植前の寛解導入療法として有効であると考えられた。

以上より、FPF300（サリドマイド）は、本症候群の移植非適応患者における治療、並びに移植適応患者における移植前の寛解導入療法として、JPOST-10 及び JPOST-13 で規定した FPF300 の用法・用量に準じ、「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。」とする用法・用量において、有用であると考えられた。しかし、治験中は投与量の漸増間隔で個々の症例間に幅があった（12-26 日）ことも踏まえ、患者の状態に合わせた漸増方法を選択すべきと考える。

2.5.4.4　参考文献

1) Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. Lancet. 1996; 347(9002): 702.（参考文献番号 5.4-7）
2) Soubrier M, Guillon R, Dubost JJ, Serre AF, Ristori JM, Boyer L, Sauvezie B. Arterial obliteration in POEMS syndrome: possible role of vascular endothelial growth factor. J Rheumatol. 1998; 25(4): 813-5.（参考文献番号 5.4-8）
3) Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, Kitajima I, Arimura H, Hanatani M, Matsuo K, Arisato T, Osame M. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. Muscle Nerve. 1998; 21: 1390-7.（参考文献番号 5.4-9）
4) Soubrier M, Sauron C, Souweine B, Larroche C, Wechsler B, Guillevin L, Piette JC, Rousset H, Deteix P. Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. Am J Kidney Dis. 1999; 34(4): 633-8.（参考文献番号 5.4-10）
5) D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, Mauermann M, Lacy MQ, Gertz MA, Kyle RA, Kumar S, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Zeldenrust S, Dingli D, Witzig TE, Rajkumar SV, Dispenzieri A. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. Blood. 2011; 118(17): 4663-5.（参考文献番号 5.4-30）
6) Misawa S, Sato Y, Katayama K, Hanaoka H, Sawai S, Beppu M, Nomura F, Shibuya K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Watanabe K, Amino H, Ohwada C, Takeuchi M, Sakaida E, Nakaseko C, Kuwabara S. Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study. BMJ Open. 2015; 5(11): e009157.（参考文献番号 5.4-31）
7) Ohwada C, Sakaida E, Kawajiri-Manako C, Nagao Y, Oshima-Hasegawa N, Togasaki E, Muto T, Tsukamoto S, Mitsukawa S, Takeda Y, Mimura N, Takeuchi M, Shimizu N, Misawa S, Iseki T, Kuwabara S, Nakaseko C. Long-term evaluation of physical improvement and survival of autologous stem cell transplantation in POEMS syndrome. Blood. 2018; 131(19): 2173-6.（参考文献番号 5.4-26）
8) Zhao H, Cai H, Wang C, Huang XF, Cao XX, Zhang L, Zhou DB, Li J. Prognostic value of serum vascular endothelial growth factor and hematological responses in patients with newly-diagnosed POEMS syndrome. Blood Cancer J. 2018; 8(4): 37.（参考文献番号 5.4-32）
9) Suichi T, Misawa S, Beppu M, Takahashi S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Amino H, Tsuneyama A, Suzuki Y, Nakamura K, Sato Y, Kuwabara S. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. Neurology. 2019; 93(10): e975-83.（参考文献番号 5.4-2）
10) Koike H, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Watanabe H, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79(10): 1171-9.（参考文献番号 5.4-33）

2.5.5　安全性の概括評価

目次

2.5.5　安全性の概括評価.....3
2.5.5.1　臨床試験での対象被験者集団の特徴及び曝露状況.....3
2.5.5.2　有害事象.....5
2.5.5.2.1　すべての有害事象.....5
2.5.5.2.2　留意すべき有害事象.....13
2.5.5.2.2.1　不整脈関連事象.....13
2.5.5.2.2.2　末梢性感覚ニューロパチー.....17
2.5.5.2.2.3　POEMS 症候群（原疾患の悪化）.....17
2.5.5.2.3　高用量での有害事象.....17
2.5.5.3　末梢血幹細胞採取.....18
2.5.5.4　安全性の結論.....21
2.5.5.5　参考文献.....22

略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
CHOP	Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and predonisolone	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象 共通用語規準
Dex	Dexamethasone	デキサメタゾン
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注免疫グロブリン
IVMD	Intravenous melphalan and dexamethasone	静注メルファラン・デキサメタゾン
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MP	Melphalan and predonisolone	メルファラン、プレドニゾロン
PSL	Predonisolone	プレドニゾロン
PT	Preferred term	基本語
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
Thal	Thalidomide	サリドマイド
TNF-α	Tumor necrosis factor-α	腫瘍壊死因子α
VAD	Vincristine, doxorubicin and dexamethazone	ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

2.5.5　安全性の概括評価

サリドマイド（FPF300）の申請効能・効果である「クロウ・深瀬（POEMS）症候群」に対する安全性は、クロウ・深瀬症候群（以下、本症候群）患者を対象とした国内第 II/III 相試験（以下、JPOST-10）及び国内第 II 相試験（以下、JPOST-13）にて評価した。

JPOST-10 は、本症候群に対する自己末梢血幹細胞移植療法非適応の患者を対象に、ランダム化比較試験期（以下、ランダム期）ではデキサメタゾンベース治療下でのプラセボに対する FPF300 の有効性及び安全性を、長期オープン試験期（以下、長期）では FPF300 単独での長期投与時の安全性及び有効性を検討した。JPOST-13 では、本症候群に対する自己末梢血幹細胞移植療法適応の患者を対象に、自己末梢血幹細胞移植療法の前治療としての FPF300 の安全性及び有効性を検討した。

また、当該試験で認められた洞性徐脈をはじめとした不整脈関連事象に対する評価にあっては、本症候群患者を対象にその発現リスクの探索を目的に実施したコホート内ケース・コントロール研究を参考とした。

2.5.5.1　臨床試験での対象被験者集団の特徴及び曝露状況

1) JPOST-10

(1) ランダム期

日本人の本症候群患者を対象に文書同意を取得した 29 例のうち、登録前脱落により 4 例が投与前に試験を中止したため 25 例が登録された。登録された 25 例を FPF300 投与群（13 例）とプラセボ投与群（12 例）にランダムに割り付けた。なお、プラセボ投与群の 1 例は、同意取得前のデータによる登録が重大な GCP 違反と判断され、安全性解析対象集団（SAF）から除外された。治験実施計画書では、「本治験に登録され、少なくとも 1 度は治験薬を服用した症例」を SAF とすることを規定していたが、20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日実施の症例検討会での検討の結果、GCP 違反という重大性を考慮し、SAF からも除外すると判断した。したがって、SAF は 24 例とした。

SAF 24 例の人口統計学的特性で、FPF300 投与群は 13 例のうち男性 9 例（69.2%）、女性 4 例（30.8%）であり、年齢（平均値±SD）は 60.0±12.25 歳であった。一方、プラセボ投与群は 11 例のうち男性 10 例（90.9%）、女性 1 例（9.1%）であり、年齢（平均値±SD）は 54.2±9.43 歳であった。本症候群の罹病期間（平均値±SD）は FPF300 投与群が 4.7±3.82 年、プラセボ投与群が 3.6±2.38 年であった。

投与期間は 28 日（4 週）を 1 サイクルとし、6 サイクル（24 週間）実施した。用法･用量は、サイクル 1 の 1 週目は FPF300（100 mg）又はプラセボを隔日で 1 日 1 回 1 カプセルを就寝前に投与し、2 週目以降は Grade 3 以上の皮膚障害又は血液毒性が確認されなければ、1 カプセル/日、2 カプセル/日へ増量した。また、ベース治療としてデキサメタゾンを 1 日 1 回 12 mg/m^2（最大用量 20 mg/日）で 1 サイクル中 4 日間（Day 2-5）朝食後に投与した。

被験者 1 例当たりの総服薬期間（平均値±SD）は FPF300 投与群が 120.8±63.75 日、プラセボ投与群が 123.8±51.28 日、総服薬量（平均値±SD）はそれぞれ 223.69±126.929 カプセル、227.36±103.281 カプセルであった。また、デキサメタゾンの被験者 1 例当たりの総服薬期間（平均値±SD）は FPF300 投与群が 18.1±9.39 日、プラセボ投与群が 18.5±6.99 日、総服薬量（平均値±SD）はそれぞれ 341.2±179.86 mg、357.1±145.44 mg であった。

(2) 長期

JPOST-10 ランダム期から JPOST-10 長期への移行に文書同意をした被験者 23 例全例に治験薬が投与され、全例を SAF とした。なお、JPOST-10 ランダム期で SAF から除外された 1 例については、JPOST-10 長期移行前に適切な文書同意がなされていたことから JPOST-10 長期の SAF に含めることとした。

人口統計学的特性で、性別は男性 18 例（78.3%）、女性 5 例（21.7%）であり、年齢（平均値±SD）は 58.8±11.50 歳であった。本症候群の罹病期間（平均値±SD）は 4.3±3.28 年であった。

投与期間は 28 日（4 週）を 1 サイクルとし、12 サイクル（48 週間）実施した。用法・用量は、サイクル 1 の 1 週目は FPF300（100 mg）を隔日で 1 日 1 回 1 カプセルを就寝前に投与し、2 週目以降は Grade 3 以上の皮膚障害又は血液毒性が確認されなければ、1 カプセル/日、2 カプセル/日へ増量した。また、原疾患の亜急性増悪時には 3 カプセル/日まで増量し、それでも亜急性増悪をきたす場合にはデキサメタゾンの併用を可とした。

被験者 1 例当たりの総服薬期間（平均値±SD）は 249.1±116.90 日、総服薬量（平均値±SD）は 468.65±282.715 カプセルであった。

原疾患の亜急性増悪のため、デキサメタゾンを併用した被験者は 5 例で、有害事象発現のため併用禁止薬であるステロイド剤を併用した被験者は 5 例であった。

2) JPOST-13

日本人の本症候群患者 11 例から同意取得し、このうち 1 例が登録前脱落した。そのため、10 例が登録され、全例に治験薬が投与されたため、SAF は 10 例全例とした。

JPOST-13 における人口統計学的特性において、性別は男性 5 例（50.0%）、女性 5 例（50.0%）であり、年齢（平均値±SD）は 45.4±11.7 歳であった。本症候群の罹病期間（平均値±SD）は 14.2±11.9 ヵ月であった。

投与期間は 28 日（4 週）を 1 サイクルとし、6 サイクル（24 週間）実施した。用法・用量は、サイクル 1 の 1 週目は FPF300（100 mg）を隔日で 1 日 1 回 1 カプセルを就寝前に投与し、2 週目以降は Grade 3 以上の皮膚障害又は血液毒性が確認されなければ、1 カプセル/日、2 カプセル/日へ増量した。さらに原疾患の亜急性増悪時には 3 カプセル/日まで増量可とした。また、ベース治療としてデキサメタゾン 1 日 1 回 20 mg を、1 サイクル中 8 日間（Day 2-5 及び Day 16-19）朝食後に投与した（ただし Day 16-19 は 1-2 サイクルのみ）。

被験者 1 例当たりの総服薬期間（平均値±SD）は 161.8±18.9 日、総服薬量（平均値±SD）は 284.9±64.9 カプセルであった。また、デキサメタゾンの服薬状況において、被験者 1 例当たりの総服薬期間（平均値±SD）は 29.2±6.3 日であった。1 日 1 回 1 カプセル連日投与を維持したまま、6 サイクルの投与を完遂した 1 例を除いた 9 例が 1 日 1 回 2 カプセルまで増量した。1 日 1 回 3 カプセルまで増量した症例はいなかった。

2.5.5.2　有害事象

有害事象は JPOST-10 ランダム期においては MedDRA/J Version 17.0、JPOST-10 長期及び JPOST-13 においては MedDRA/J Version 18.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に読み替えて集計した。

治験薬との因果関係は問わず、治験薬が投与された患者に生じる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は疾病を有害事象として取り扱った。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。有害事象の重症度判定には CTCAE Ver. 4.0 を用いた。

有害事象の解析は、JPOST-10 ランダム期では治験薬投与開始後に発現した事象に対して行った。JPOST-10 長期における有害事象の集計対象は、治験薬投与開始後に発現した事象とした。JPOST-10 ランダム期に発現した有害事象が長期まで継続した事象のうち、重症度が悪化した事象については、JPOST-10 長期の有害事象とした。JPOST-13 では同意取得以降、治験薬投与開始前に発現した事象に対しても解析を行った。

2.5.5.2.1　すべての有害事象

全試験で発現したすべての有害事象を表 2.5.5-1 に示す。なお、JPOST-10 長期で発現したイレウス 2 例は、急性腹症診療ガイドライン（2015 年）[1)]で提唱された現在の概念に当てはめると、「イレウス」1 例と「腸閉塞」1 例に読み替えることが妥当と考えられる（CTD2.7.6.1.1.2 参照）。そのため本項では　1* -12 の「イレウス」を「腸閉塞」に読み替え再集計した結果も表 2.5.5-2 として併せて示す。

表 2.5.5-1　全試験で発現したすべての有害事象（SAF）（1/5）

SOC／PT	JPOST-10（ランダム期）			JPOST-10（長期） N=23	JPOST-13 N=10
	FPF300 投与群 N=13	プラセボ投与群 N=11	Fisher's exact test		
有害事象	13 (100.0%)	11 (100.0%)	-	21 (91.3%)	10 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	3 (13.0%)	2 (20.0%)
貧血	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	3 (13.0%)	2 (20.0%)
播種性血管内凝固	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	2 (8.7%)	0 (0.0%)
心臓障害	7 (53.8%)	1 (9.1%)	p=0.033	6 (26.1%)	5 (50.0%)
心停止	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心不全	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
動悸	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心肺停止	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
プリンツメタル狭心症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
洞停止	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
洞性徐脈	7 (53.8%)	0 (0.0%)	p=0.006	4 (17.4%)	5 (50.0%)
耳および迷路障害	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	1 (4.3%)	0 (0.0%)
回転性めまい	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中耳の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
白内障	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
結膜出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5.5-1　全試験で発現したすべての有害事象（SAF）(2/5)

SOC／PT	JPOST-10（ランダム期）			JPOST-10（長期）	JPOST-13
	FPF300 投与群 N=13	プラセボ投与群 N=11	Fisher's exact test	N=23	N=10
胃腸障害	10 (76.9%)	6 (54.5%)	p=0.390	14 (60.9%)	9 (90.0%)
便秘	8 (61.5%)	4 (36.4%)	p=0.414	8 (34.8%)	9 (90.0%)
齲歯	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	3 (13.0%)	1 (10.0%)
消化不良	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	2 (20.0%)
胃食道逆流性疾患	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
痔核	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
イレウス	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	2 (8.7%)	0 (0.0%)
鼠径ヘルニア	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	1 (4.3%)	0 (0.0%)
食道炎	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上部消化管出血	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
嘔吐	1 (7.7%)	1 (9.1%)	p=1.000	1 (4.3%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (46.2%)	4 (36.4%)	p=0.697	4 (17.4%)	2 (20.0%)
胸部不快感	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	1 (4.3%)	0 (0.0%)
疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	2 (8.7%)	0 (0.0%)
発熱	3 (23.1%)	4 (36.4%)	p=0.659	1 (4.3%)	1 (10.0%)
非心臓性胸痛	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	1 (10.0%)
肝胆道系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
肝機能異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
免疫系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
アナフィラキシー反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	4 (30.8%)	2 (18.2%)	p=0.649	10 (43.5%)	2 (20.0%)
胃腸炎	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
気管支炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	2 (8.7%)	0 (0.0%)
上気道感染	2 (15.4%)	1 (9.1%)	p=1.000	3 (13.0%)	0 (0.0%)
尿路感染	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	1 (4.3%)	0 (0.0%)
肺感染	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	3 (13.0%)	0 (0.0%)
爪感染	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
口腔カンジダ症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.7%)	2 (18.2%)	p=0.576	1 (4.3%)	1 (10.0%)
挫傷	1 (7.7%)	2 (18.2%)	p=0.576	1 (4.3%)	0 (0.0%)
転倒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)

表 2.5.5-1　全試験で発現したすべての有害事象（SAF）(3/5)

SOC／PT	JPOST-10（ランダム期）			JPOST-10（長期）N=23	JPOST-13 N=10
	FPF300 投与群 N=13	プラセボ投与群 N=11	Fisher's exact test		
臨床検査	6 (46.2%)	6 (54.5%)	p=1.000	7 (30.4%)	4 (40.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (15.4%)	1 (9.1%)	p=1.000	0 (0.0%)	1 (10.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (15.4%)	1 (9.1%)	p=1.000	0 (0.0%)	1 (10.0%)
血中コレステロール増加	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	2 (20.0%)
血中クレアチニン増加	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	1 (4.3%)	0 (0.0%)
血中免疫グロブリン G 減少	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	1 (4.3%)	2 (20.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
好塩基球数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
好酸球数増加	2 (15.4%)	0 (0.0%)	p=0.482	1 (4.3%)	0 (0.0%)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
リンパ球数減少	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
リンパ球数増加	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
全血球数減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
単球数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
好中球数減少	2 (15.4%)	1 (9.1%)	p=1.000	3 (13.0%)	0 (0.0%)
体重減少	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球数減少	2 (15.4%)	0 (0.0%)	p=0.482	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	7 (53.8%)	3 (27.3%)	p=0.240	5 (21.7%)	5 (50.0%)
脱水	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
糖尿病	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	1 (4.3%)	0 (0.0%)
高血糖	2 (15.4%)	0 (0.0%)	p=0.482	1 (4.3%)	1 (10.0%)
高カリウム血症	3 (23.1%)	1 (9.1%)	p=0.596	1 (4.3%)	1 (10.0%)
高トリグリセリド血症	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	2 (20.0%)
高尿酸血症	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低アルブミン血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
低カリウム血症	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低ナトリウム血症	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	1 (4.3%)	0 (0.0%)
食欲減退	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	2 (8.7%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	2 (20.0%)
背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	2 (20.0%)
関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (7.7%)	2 (18.2%)	p=0.576	9 (39.1%)	0 (0.0%)
脂肪腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
POEMS 症候群*	1 (7.7%)	2 (18.2%)	p=0.576	8 (34.8%)	0 (0.0%)

表 2.5.5-1　全試験で発現したすべての有害事象（SAF）(4/5)

SOC／PT	JPOST-10（ランダム期）			JPOST-10（長期）N=23	JPOST-13 N=10
	FPF300 投与群 N=13	プラセボ投与群 N=11	Fisher's exact test		
神経系障害	3 (23.1%)	2 (18.2%)	p=1.000	9 (39.1%)	4 (40.0%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	1 (7.7%)	1 (9.1%)	p=1.000	1 (4.3%)	0 (0.0%)
神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	1 (4.3%)	0 (0.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	5 (21.7%)	0 (0.0%)
脳梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	2 (8.7%)	1 (10.0%)
脳虚血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
傾眠	3 (23.1%)	1 (9.1%)	p=0.596	1 (4.3%)	2 (20.0%)
失神	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	1 (10.0%)
精神障害	2 (15.4%)	0 (0.0%)	p=0.482	2 (8.7%)	1 (10.0%)
不安	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
錯乱状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
不眠症	2 (15.4%)	0 (0.0%)	p=0.482	1 (4.3%)	1 (10.0%)
腎および尿路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
急性腎不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
不規則月経	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	2 (18.2%)	p=0.199	6 (26.1%)	2 (20.0%)
無気肺	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
咳嗽	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
しゃっくり	0 (0.0%)	2 (18.2%)	p=0.199	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胸水	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
肺臓炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	3 (13.0%)	1 (10.0%)
口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	1 (10.0%)
皮膚および皮下組織障害	9 (69.2%)	1 (9.1%)	p=0.005	8 (34.8%)	4 (40.0%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	1 (4.3%)	0 (0.0%)
水疱性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
接触性皮膚炎	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	1 (10.0%)
皮膚乾燥	4 (30.8%)	0 (0.0%)	p=0.098	5 (21.7%)	1 (10.0%)
皮下出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	2 (8.7%)	0 (0.0%)
紫斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
発疹	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	1 (4.3%)	1 (10.0%)
斑状丘疹状皮疹	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	2 (8.7%)	1 (10.0%)
毛細血管拡張症	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
蕁麻疹	2 (15.4%)	0 (0.0%)	p=0.482	0 (0.0%)	1 (10.0%)
中毒性皮疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
皮膚亀裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)

表 2.5.5-1　全試験で発現したすべての有害事象（SAF）（5/5）

SOC／PT	JPOST-10（ランダム期）			JPOST-10（長期） N=23	JPOST-13 N=10
	FPF300 投与群 N=13	プラセボ投与群 N=11	Fisher's exact test		
血管障害	2 (15.4%)	0 (0.0%)	p=0.482	2 (8.7%)	0 (0.0%)
血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
高血圧	2 (15.4%)	0 (0.0%)	p=0.482	1 (4.3%)	0 (0.0%)
静脈瘤	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)

発現例数(%)

＊各群に生じた POEMS 症候群は、症例報告書記載の事象名が「原疾患の悪化」であった。

CTD5.3.5.1.1「【JPOST-10】治験総括報告書－ランダム化比較試験期－表 15.3.1」、
CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 15.3.1」、
CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書 表 12.2.3」より抜粋

表 2.5.5-2　全試験で発現したすべての有害事象（SAF）【再集計】（1/5）

SOC／PT	JPOST-10（ランダム期）			JPOST-10（長期） N=23	JPOST-13 N=10
	FPF300 投与群 N=13	プラセボ投与群 N=11	Fisher's exact test		
有害事象	13 (100.0%)	11 (100.0%)	-	21 (91.3%)	10 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	3 (13.0%)	2 (20.0%)
貧血	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	3 (13.0%)	2 (20.0%)
播種性血管内凝固	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	2 (8.7%)	0 (0.0%)
心臓障害	7 (53.8%)	1 (9.1%)	p=0.033	6 (26.1%)	5 (50.0%)
心停止	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心不全	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
動悸	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心肺停止	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
プリンツメタル狭心症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
洞停止	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
洞性徐脈	7 (53.8%)	0 (0.0%)	p=0.006	4 (17.4%)	5 (50.0%)
耳および迷路障害	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	1 (4.3%)	0 (0.0%)
回転性めまい	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中耳の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
白内障	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
結膜出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)

表 2.5.5-2　全試験で発現したすべての有害事象（SAF）【再集計】（2/5）

SOC／PT	JPOST-10（ランダム期）			JPOST-10（長期） N=23	JPOST-13 N=10
	FPF300 投与群 N=13	プラセボ投与群 N=11	Fisher's exact test		
胃腸障害	10 (76.9%)	6 (54.5%)	p=0.390	14 (60.9%)	9 (90.0%)
便秘	8 (61.5%)	4 (36.4%)	p=0.414	8 (34.8%)	9 (90.0%)
齲歯	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	3 (13.0%)	1 (10.0%)
消化不良	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	2 (20.0%)
胃食道逆流性疾患	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
痔核	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
イレウス	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	1 (4.3%)	0 (0.0%)
鼠径ヘルニア	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	1 (4.3%)	0 (0.0%)
腸閉塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
食道炎	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上部消化管出血	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
嘔吐	1 (7.7%)	1 (9.1%)	p=1.000	1 (4.3%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (46.2%)	4 (36.4%)	p=0.697	4 (17.4%)	2 (20.0%)
胸部不快感	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	1 (4.3%)	0 (0.0%)
疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	2 (8.7%)	0 (0.0%)
発熱	3 (23.1%)	4 (36.4%)	p=0.659	1 (4.3%)	1 (10.0%)
非心臓性胸痛	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	1 (10.0%)
肝胆道系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
肝機能異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
免疫系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
アナフィラキシー反応	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	4 (30.8%)	2 (18.2%)	p=0.649	10 (43.5%)	2 (20.0%)
胃腸炎	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
気管支炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	2 (8.7%)	0 (0.0%)
上気道感染	2 (15.4%)	1 (9.1%)	p=1.000	3 (13.0%)	0 (0.0%)
尿路感染	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	1 (4.3%)	0 (0.0%)
肺感染	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	3 (13.0%)	0 (0.0%)
爪感染	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
口腔カンジダ症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.7%)	2 (18.2%)	p=0.576	1 (4.3%)	1 (10.0%)
挫傷	1 (7.7%)	2 (18.2%)	p=0.576	1 (4.3%)	0 (0.0%)
転倒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)

表 2.5.5-2　全試験で発現したすべての有害事象（SAF）【再集計】（3/5）

SOC／PT	JPOST-10（ランダム期）			JPOST-10（長期）N=23	JPOST-13 N=10
	FPF300 投与群 N=13	プラセボ投与群 N=11	Fisher's exact test		
臨床検査	6 (46.2%)	6 (54.5%)	p=1.000	7 (30.4%)	4 (40.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (15.4%)	1 (9.1%)	p=1.000	0 (0.0%)	1 (10.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (15.4%)	1 (9.1%)	p=1.000	0 (0.0%)	1 (10.0%)
血中コレステロール増加	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	2 (20.0%)
血中クレアチニン増加	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	1 (4.3%)	0 (0.0%)
血中免疫グロブリン G 減少	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	1 (4.3%)	2 (20.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
好塩基球数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
好酸球数増加	2 (15.4%)	0 (0.0%)	p=0.482	1 (4.3%)	0 (0.0%)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
リンパ球数減少	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
リンパ球数増加	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
全血球数減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
単球数増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
好中球数減少	2 (15.4%)	1 (9.1%)	p=1.000	3 (13.0%)	0 (0.0%)
体重減少	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球数減少	2 (15.4%)	0 (0.0%)	p=0.482	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	7 (53.8%)	3 (27.3%)	p=0.240	5 (21.7%)	5 (50.0%)
脱水	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
糖尿病	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	1 (4.3%)	0 (0.0%)
高血糖	2 (15.4%)	0 (0.0%)	p=0.482	1 (4.3%)	1 (10.0%)
高カリウム血症	3 (23.1%)	1 (9.1%)	p=0.596	1 (4.3%)	1 (10.0%)
高トリグリセリド血症	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	2 (20.0%)
高尿酸血症	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低アルブミン血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
低カリウム血症	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低ナトリウム血症	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	1 (4.3%)	0 (0.0%)
食欲減退	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	2 (8.7%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	2 (20.0%)
背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	2 (20.0%)
関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (7.7%)	2 (18.2%)	p=0.576	9 (39.1%)	0 (0.0%)
脂肪腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
POEMS 症候群*	1 (7.7%)	2 (18.2%)	p=0.576	8 (34.8%)	0 (0.0%)

表 2.5.5-2　全試験で発現したすべての有害事象（SAF）【再集計】（4/5）

SOC／PT	JPOST-10（ランダム期）			JPOST-10（長期） N=23	JPOST-13 N=10
	FPF300 投与群 N=13	プラセボ投与群 N=11	Fisher's exact test		
神経系障害	3 (23.1%)	2 (18.2%)	p=1.000	9 (39.1%)	4 (40.0%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	1 (7.7%)	1 (9.1%)	p=1.000	1 (4.3%)	0 (0.0%)
神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	1 (4.3%)	0 (0.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	5 (21.7%)	0 (0.0%)
脳梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	2 (8.7%)	1 (10.0%)
脳虚血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
傾眠	3 (23.1%)	1 (9.1%)	p=0.596	1 (4.3%)	2 (20.0%)
失神	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	1 (10.0%)
精神障害	2 (15.4%)	0 (0.0%)	p=0.482	2 (8.7%)	1 (10.0%)
不安	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
錯乱状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
不眠症	2 (15.4%)	0 (0.0%)	p=0.482	1 (4.3%)	1 (10.0%)
腎および尿路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
急性腎不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
不規則月経	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	2 (18.2%)	p=0.199	6 (26.1%)	2 (20.0%)
無気肺	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
咳嗽	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
しゃっくり	0 (0.0%)	2 (18.2%)	p=0.199	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胸水	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
肺臓炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	3 (13.0%)	1 (10.0%)
口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	1 (10.0%)
皮膚および皮下組織障害	9 (69.2%)	1 (9.1%)	p=0.005	8 (34.8%)	4 (40.0%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	1 (4.3%)	0 (0.0%)
水疱性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
接触性皮膚炎	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	1 (10.0%)
皮膚乾燥	4 (30.8%)	0 (0.0%)	p=0.098	5 (21.7%)	1 (10.0%)
皮下出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	2 (8.7%)	0 (0.0%)
紫斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
発疹	0 (0.0%)	1 (9.1%)	p=0.458	1 (4.3%)	1 (10.0%)
斑状丘疹状皮疹	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	2 (8.7%)	1 (10.0%)
毛細血管拡張症	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)
蕁麻疹	2 (15.4%)	0 (0.0%)	p=0.482	0 (0.0%)	1 (10.0%)
中毒性皮疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	1 (10.0%)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
皮膚亀裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)

表 2.5.5-2　全試験で発現したすべての有害事象（SAF）【再集計】（5/5）

SOC／PT	JPOST-10（ランダム期）			JPOST-10（長期） N=23	JPOST-13 N=10
	FPF300 投与群 N=13	プラセボ投与群 N=11	Fisher's exact test		
血管障害	2 (15.4%)	0 (0.0%)	p=0.482	2 (8.7%)	0 (0.0%)
血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (4.3%)	0 (0.0%)
高血圧	2 (15.4%)	0 (0.0%)	p=0.482	1 (4.3%)	0 (0.0%)
静脈瘤	1 (7.7%)	0 (0.0%)	p=1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)

発現例数(%)

＊各群に生じた POEMS 症候群は、症例報告書記載の事象名が「原疾患の悪化」であった。

2.5.5.2.2　留意すべき有害事象

2.5.5.2.1 項で示した有害事象のうち、以下の事象を留意すべき有害事象として設定した。

・JPOST-10 ランダム期にプラセボ投与群と比較して有意に発現頻度が高かった洞性徐脈及びその他の不整脈関連事象

・FPF300 の長期投与により発現頻度が上昇した末梢性感覚ニューロパチー（既知の事象）

・死亡例が認められた POEMS 症候群（原疾患の悪化）

本項では、上記事象について説明する。

2.5.5.2.2.1　不整脈関連事象

2.5.5.2.2.1.1　洞性徐脈

JPOST-10 ランダム期において、プラセボ投与群（11 例）と比較して FPF300 投与群（13 例）で有意に発現頻度の高かった有害事象（PT）は洞性徐脈であった（FPF300 投与群 ; 7 例（53.8%）vs プラセボ投与群 ; 0 例（0.0%）、p=0.006）。洞性徐脈は JPOST-10 長期（23 例）及び JPOST-13（10 例）においてもそれぞれ 4 例（17.4%）及び 5 例（50.0%）に発現し、JPOST-10 ランダム期も含め、すべて治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

サリドマイド投与により洞性徐脈が発現する機序として、3 つの可能性が考えられる。一つは迷走神経反射を抑制する TNF-α をサリドマイドが抑制した可能性である。本症候群において TNF-α などの炎症性サイトカインが過剰発現することが報告されている [2]。サリドマイドの TNF-α の産生抑制作用により迷走神経活動の脱抑制が生じ、心拍数が減少するという機序 [3] から、洞性徐脈が発現した可能性が考えられる。

二つ目に、一酸化窒素（NO）シグナル経路の阻害によるものである。NO シグナル経路を介した心拍数の上昇が報告されている [4]。サリドマイドは可溶性グアニリルシクラーゼの活性を低下させることで、NO シグナル経路を阻害することが報告されている [5,6] ことから、サリドマイドが NO シグナル経路を阻害することで、洞性徐脈を引き起こす可能性が考えられる。

最後に、サリドマイドが誘発する甲状腺機能低下症によるものである。サリドマイドによる重大な副作用の一つである甲状腺機能低下症の症状として徐脈が知られており [7,8]、洞性徐脈の発現に寄与した可能性が考えられる。

本試験の洞性徐脈の発現時期を表 2.5.5-3 に示した。洞性徐脈が発現した 16 例のうち 9 例（56.3%）は投与開始から洞性徐脈の発現までの日数が 3 週間（21 日）以内であり、Grade

2 の洞性徐脈もこの期間内に発現した。また、16 例中 12 例（75.0%）は転帰が未回復であったが、そのうちの 10 例は重症度が Grade 1 であった。

一方、「不整脈薬物治療に関するガイドライン」[9] では、徐脈性不整脈に対してアトロピン、交感神経作動薬、テオフィリン、シロスタゾールなどの薬剤が選択肢として提示されている。実際、長期で発現した Grade 2 の症例で、内服中であったアスピリンをシロスタゾールへ変更することで徐脈が改善しており、内科的治療、特にサリドマイドによる深部静脈血栓症の予防効果の観点からもシロスタゾール併用は適切な治療と考えられる。

以上のことから、転帰未回復例が多かったものの、発現した洞性徐脈のほとんどは治療を要しない程度であり、患者の状態に応じて薬物治療を行うことでコントロール可能と考える。

表 2.5.5-3　洞性徐脈の発現時期と重症度

被験者識別コード（割付群）	発現時期（投与開始日から発現日までの日数）	重症度（CTCAE Grade）	転帰
ランダム期			
4* -01（FPF300）	32	1	未回復
1* -01（FPF300）	7	1	未回復
1* -08（FPF300）	62	1	未回復
1* -12（FPF300）	3	1	未回復
1* -14（FPF300）	79	1	未回復
1* -16（FPF300）	6	1	未回復
1* -20（FPF300）	8	1	未回復
長期			
1* -02（FPF300）[a)]	169 [b)]	1	未回復
1* -15（プラセボ）[a)]	84	1	未回復
1* -18（FPF300）[a)]	65 [b)]	1	未回復
1* -21（プラセボ）[a)]	14	2	未回復
JPOST-13			
6*-01（FPF300）	6	1	回復
6*-02（FPF300）	16	2	未回復
6*-07（FPF300）	18	1	回復
6*-08（FPF300）	7	1	回復
6*-10（FPF300）	31	1	回復

a)：長期はランダム期での割付群

b)：ランダム期からの期間

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 12 3 2」
CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 12.3-4」をもとに一部改変し作表

2.5.5.2.2.1.2　洞性徐脈以外の不整脈関連事象

洞性徐脈以外の不整脈関連事象は、JPOST-10 ランダム期（13 例）で心停止（Grade 4）1 例（7.7%）が、JPOST-10 長期（23 例）では心肺停止（Grade 4）、洞停止（Grade 4）、及び失神（Grade 3）各 1 例（4.3%）が、JPOST-13（10 例）では失神（Grade 3）1 例（10.0%）が重篤な有害事象として発現し、JPOST-10 長期の心肺停止及び JPOST-13 での失神を除き、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

このうち、JPOST-10 ランダム期に発現した心停止は、前日までに徐脈等の徴候はなく、冠動脈虚血を示唆する心電図変化も見られなかったが、恒久式ペースメーカー埋め込み術の適応と判断され、被験者の安全性の確保の観点から治験を中止した有害事象である。

JPOST-10 長期で発現した心肺停止は、FPF300 を少なくとも 48 週間継続服用した後に発現したものであり、蘇生時に心室細動が確認されているが、当日の外来受診時の心電図で異常は認められなかった。投与期間を通して洞性徐脈は発現しておらず、治験薬による徐脈が心室細動を誘発した可能性は否定的と判断された。

同じく JPOST-10 長期で発現した洞停止は、心血管造影検査により冠攣縮性狭心症とそれに伴う洞停止と診断された。治験薬休薬後も長期にわたり発作が持続したため、治験薬との因果関係は低いと考えられた。

また、JPOST-10 長期での失神は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたものの、JPOST-13 で発現した失神と同様、便秘の悪化に伴う血管迷走神経反射の可能性が示唆されており、FPF300 による心原性失神の可能性は低いと考えられた。

本症候群に対して、サリドマイドを投与している公表文献を調査したところ、徐脈、洞停止、心停止及び突然死の報告はなかった。しかし、本症候群の一般的な臨床経過の一つとして心臓合併症を示唆する報告が複数あり、Dispenzieri らは死亡した 35 例中 8 例の死因が心臓合併症（心イベント 7 例、心肺停止 1 例）であったと報告している [10]。また、本症候群の病態に起因した心筋障害や虚血性心疾患の症例報告も散見される [11-21]。そのため、本症候群ではサリドマイドの投与に関わらず、一定の頻度で重篤な心臓合併症が生じる可能性があると考えられる。

2.5.5.2.2.1.3　不整脈関連事象発現のリスク因子

上記で述べたように、本症候群に対して FPF300 を投与中に不整脈が発現する可能性があることが確認された。そこで、医薬品医療機器総合機構と協議の上、本症候群における不整脈発現のリスク因子を探索するためのコホート内ケース・コントロール研究（以下、本研究）を計画し、適切な管理策を策定することとなった。本研究の詳細は「5.3.5.4.1　【JPOST_NCC】研究結果報告書」を参照のこと。

20[redacted]年 1 月から 20[redacted]年 12 月の間に[redacted]で診療を開始した者（49 例）に、JPOST-10 及び JPOST-13 に参加した[redacted]の治験例（30 例）を合わせた全 79 例のうち、適格基準を満たした 73 例を対象とし、研究実施計画書に従いデータを収集した。

その結果、事前に規定した不整脈を発現した症例（イベント発現群）は 18 例、発現しなかった症例（非イベント発現群）は 55 例となり、それぞれで収集したデータをもとに解析を行った。

本研究で複数の解析を行ったが、本項では「サリドマイド投与の有無」をリスク要因として、初回イベントに対するリスク因子を検討した多変量解析の結果について述べる。多変量解析は事前解析等から循環器専門家等が選択したリスク因子である「甲状腺機能低下症」、「亜急性増悪」、「洞性徐脈」、「心疾患もしくは心電図異常」のうち、交互作用項を設定せずに算出した結果から「亜急性増悪」及び「心疾患もしくは心電図異常」を選択した。これに基本因子である「性別」、「年齢」及び「ONLS」を加えた 5 因子を用いて解析を行った。なお、「心疾患もしくは心電図異常」は、【QRS 幅：≧0.10 秒、PQ 時間：≧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。

多変量解析の結果、リスク因子の可能性がある因子はオッズ比の高い順に「心疾患もしくは心電図異常_有」、「亜急性増悪_有」、「年齢_65 歳以上」、「性別_男」であった。ただし、「年齢」、「性別」については、リスク因子の可能性はあるものの、事前解析等の結果によらず基本因子として多変量解析に用いることとしており、実際には他の 2 因子よりもオッズ比が低かったことから、今後の製造販売後のデータ蓄積を待って改めて評価したい。

本研究の解析結果から導き出されたリスク因子（「心疾患もしくは心電図異常_有」、「亜急性増悪_有」）に対して、現時点で考えられるリスク管理策を以下に示す。

-本症候群患者に対し、サリドマイドを初めて投与する際には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、投与の可否を慎重に判断する。また、投与開始前及び開始後一定期間は循環器内科医による心血管系リスク評価を必須とする。

-サリドマイド投与開始後最初の 3 週間程度は入院管理を考慮し、それ以降も定期的にモニタリング（心電図検査等）を実施する。ただし、リスク因子の観点から慎重にモニタリングすべきと判断された患者にサリドマイドを投与する場合、導入時は原則入院管理下でモニタリング（心電図検査等）を実施する。また、退院後もサリドマイド投与開始から半年程度は 1 ヵ月に 1 回程度モニタリング（心電図検査等）を実施し、それ以降もサリドマイド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。

モニタリング等の期間については、イベント発現までの中央値（28 日）であり、イベント発現例数の多い治療開始から 1 ヵ月以内は特に注意する必要があると考えられる。また、多くの症例が約半年でイベントが発現していることから、少なくとも治療開始から約半年は注意深く観察していく必要があると考えられる。

上記のリスク管理策により、洞性徐脈をはじめとする不整脈関連事象については、管理可能であると考えている。

ただし、「心疾患もしくは心電図異常」については複数のリスク因子で構成され、今回の多変量解析では個々の因子の評価を行っていないこと、加えて「甲状腺機能低下症」及び「洞性徐脈」は最終的に解析モデルに含まれなかったことから、十分な検討が行えておらず、引き続き検討の余地があると考える。また、本研究はレトロスペクティブにデータを収集しているため、欠測しているデータも多く存在する。特に欠測が多かった「起立性低血圧」は解

析に含まれず、自律性神経障害をリスク因子として検討できていない。
　よって、これらのリスク因子については、製造販売後も引き続き調査していく予定である。

2.5.5.2.2.2　末梢性感覚ニューロパチー

　末梢性感覚ニューロパチーはサリドマイド投与患者において認められる副作用の一つであり、本試験でも高頻度発現が予想されたが、JPOST-10 ランダム期及び JPOST-13 での発現は見られなかった。一方、JPOST-10 長期では 23 例中 5 例（21.7%）に発現し（Grade 1～2）、いずれも治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、重篤な事象ではなかった。
　末梢性感覚ニューロパチーが発現した症例の発現までの FPF300 の総服薬量、重症度及び投与中止の有無を表 2.5.5-4 に示す。末梢性感覚ニューロパチーが発現した 5 例のうち、JPOST-10 ランダム期で FPF300 投与群であった被験者は 3 例、プラセボ投与群であった被験者は 2 例であり、群間に偏りはなかった。また、発現までの総服薬量は 241～525 カプセルと幅があり、発現と総服薬量に明らかな相関は認められなかったが、発現の傾向から長期投与する際には注意深く観察する必要があると考えられる。発現した 5 例のうち 2 例は FPF300 の投与が中止されたが、投与中止に至らなかった 3 例は FPF300 の減量やプレガバリン、デュロキセチンといった治療薬投与により投与継続可能であったことから、末梢性感覚ニューロパチーは管理可能であると考える。

表 2.5.5-4　末梢性感覚ニューロパチーの発現と FPF300 の総服薬量の関係

No.	発現までの FPF300 の総服薬量	重症度（CTCAE Grade）	投与中止の有無
1* -08	468 Cap（ランダム：319、長期：149）	2	有
1* -14	384 Cap（ランダム：317、長期：67）	1	有
1* -16	525 Cap（ランダム：319、長期：206）	1	無
1* -17	241 Cap（ランダム：0、長期：241）	1	無
1* -22	431 Cap（ランダム：0、長期：431）	2	無

2.5.5.2.2.3　POEMS 症候群（原疾患の悪化）

　JPOST-10 ランダム期の FPF300 投与群（13 例）では 1 例（7.7%）、プラセボ投与群（11 例）では 2 例（18.2%）、JPOST-10 長期（23 例）では 8 例（34.8%）で POEMS 症候群（原疾患の悪化）が有害事象として発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定できると判断された。JPOST-10 長期で発現した 8 例のうち 7 例が重篤であり、そのうち 2 例は死亡に至り、3 例は投与中止となった。JPOST-10 長期で発現した 8 例のうち、6 例はランダム期でプラセボ投与群に割り付けられた被験者であり、死亡に至った 2 例もプラセボ投与群であった。そのため、病勢コントロールのためにも FPF300 による早期介入が望ましいと考えられる。

2.5.5.2.3　高用量での有害事象

　JPOST-13 では FPF300 を 300 mg/日投与した症例はなかったが、JPOST-10 長期では 7/23 例（30.4%）が 300 mg/日を投与された。
　300 mg/日投与時に発現した有害事象は、7 例 23 件であり、そのうち治験薬との因果関係

が否定できない有害事象は 5 例 9 件であった。

300 mg/日投与時に発現した重篤な有害事象は 3 例 4 件であり、POEMS 症候群（原疾患の悪化）を除き因果関係は否定できないと判断された（表 2.5.5-5）。しかし、1 例で発現したプリンツメタル狭心症と洞停止は同時期に発現した一連の事象であり、FPF300 休薬後も長期に発作が継続したことから、FPF300 の半減期を考慮するといずれも FPF300 との関連性は低いと判断されている。また別の 1 例で発現した失神も 2.5.5.2.2.1.2 で記述した通り、便秘の悪化に伴う血管迷走神経反射の可能性が示唆されており、FPF300 が起因している便秘をコントロールすることでリスクを管理できる可能性がある。

表 2.5.5-5　300 mg/日投与中に発現した重篤な有害事象

No.	有害事象名	重症度	治験薬との因果関係	治験薬に対する措置	転帰
1* -03	プリンツメタル狭心症	Grade 3	否定できない	減量	未回復
	洞停止	Grade 4	否定できない	減量	軽快
1* -13	POEMS 症候群	Grade 1	否定できる	なし	回復
1* -17	失神	Grade 3	否定できない	減量	回復

また、300 mg/日投与中に治験薬の減量又は休薬を必要とした有害事象は、4 例に 5 件発現した（表 2.5.5-6）。転帰が未回復である症例もいるが、減量の措置を行うことで、中止することなく投与継続が可能であった。

以上から、300 mg/日投与時に新たに問題となる有害事象の発現はなく、有害事象が発現した場合でも、減量等の処置を行うことで対処可能であることから、患者等の状態に合わせ、担当医の判断により用量を 300 mg/日まで増量することは、許容可能であると考える。

表 2.5.5-6　300 mg/日投与中に減量又は休薬を必要とした有害事象

No.	有害事象名	重症度	治験薬との因果関係	治験薬に対する措置	転帰
1* -03	プリンツメタル狭心症	Grade 3	否定できない	減量	未回復
	洞停止	Grade 4	否定できない	減量	軽快
1* -17	失神	Grade 3	否定できない	減量	回復
1* -24	全血球数減少	Grade 2	否定できない	減量	未回復
3* -01	神経痛	Grade 2	否定できない	減量	未回復

2.5.5.3　末梢血幹細胞採取

JPOST-13 では、移植幹細胞の生着に必要な末梢血幹細胞数（2.0×10^6 /kg の CD34 陽性細胞数）の採取できる被験者の割合を安全性の主要評価項目として評価した。

SAF（n=10）では 7 例（70.0%）の被験者から目標量である 2.0×10^6 /kg の CD34 陽性細胞が採取可能であった。7 例の採取量はそれぞれ、9.92×10^6 /kg、8.54×10^6 /kg、3.93×10^6 /kg、3.59×10^6 /kg、3.11×10^6 /kg、3.08×10^6 /kg、及び 2.97×10^6 /kg であり、目標量である 2.0×10^6 /kg を大きく上回る症例も存在した。目標量を達成し得なかった 3 例の内訳は、原疾患の改善に伴う自己末梢血幹細胞移植中止による未採取 1 例、有害事象（発疹）により治験が中止となったことによる未採取 1 例、目標量を満たさない 1 例（1.44×10^6 /kg）であった。

幹細胞採取効率に影響を与える因子について評価した Shimizu らの報告 [22] では、19 例の本症候群を対象に前治療歴（レジメン）と CD34 陽性細胞の採取量が報告されており、そのうち 9 例がサリドマイドを含む全治療を受け、3 例が前治療なし、7 例がサリドマイドを含まない治療を受けた（表 2.5.5-7、表 2.5.5-8）。

表 2.5.5-7　サリドマイドを含む前治療を受けた患者の CD34 陽性細胞数

No.	年齢（歳）	性別	前治療レジメン	CD34 陽性細胞数（$\times 10^6$ /kg)
9	41	男性	Thal + Dex	2.2
10	49	男性	VAD, Dex, MP, 抗 VEGF 抗体、Thal	2.29
11	51	男性	PSL, Thal+DexCHOP	4.47
13	58	男性	Thal+Dex	4.64
14	34	女性	IVIG, PSL, Thal	8.74
16	57	男性	IVIG, Thal+Dex	4.32
17	64	女性	PSL, Thal+Dex 抗 VEGF 抗体	5.2
18	47	女性	Thal+Dex	5.0
19	64	女性	MP, Thal	0.29

Shimizu らの報告 [21] より一部抜粋

JPOST-13 において、目標量（2.0×10^6 /kg）を達成した症例は 7/10 例であったのに対し、Shimizu らの報告 [22] では、サリドマイドを含む前治療を受けて目標量を達成した症例は 8/9 例であった（表 2.5.5-7）。また、採取できた CD34 陽性細胞数は 0.29×10^6 /kg～8.74×10^6 /kg と本試験（1.44×10^6 /kg～9.92×10^6 /kg）と同程度であった。

表 2.5.5-8　前治療なし及びサリドマイドを含まない前治療を受けた患者の CD34 陽性細胞数

No.	年齢（歳）	性別	前治療レジメン	CD34 陽性細胞数（$\times 10^6$ /kg)
1	41	女性	MP	4.50
2	41	男性	MP	2.88
3	48	男性	MP	9.60
4	43	男性	なし	5.99
5	58	女性	PSL	1.75
6	52	男性	IVIG, PSL, IVMD	4.67
7	58	男性	なし	－
8	53	男性	PSL	2.27
12	61	男性	なし	4.68
15	62	男性	Dex	5.12

Shimizu らの報告 [21] より一部抜粋

Shimizu らの報告 [22] では、サリドマイドを含まない前治療を受けて目標量を達成した症例は 8/10 例であった。JPOST-13 で採取できた CD34 陽性細胞数は 1.44×10^6 /kg～9.92×10^6 /kg であったのに対し、報告例では 1.75×10^6 /kg～9.60×10^6 /kg とほぼ同程度であったこと

から、FPF300 は他の前治療と比較しても本症候群患者の自己末梢血幹細胞採取効率に影響しないことが示唆された。サリドマイド以外の前治療と比較して、同程度の結果が得られたということは、重要な結果であると考えている。

移植適応患者に対する寛解導入療法を行うにあたり留意すべき点は、寛解導入療法による幹細胞採取率への影響を最小限にし、いかに移植前に臨床症状を改善もしくは安定させることができるかだと考える。Li らの後方視的解析では、移植を受けた 138 例のうち、重度の臓器障害により早期の移植が不可能であった 32 例に対し、移植前に何らかの治療を行うことで、臨床所見の改善が得られ、移植が可能になったと報告している [23]。移植適応患者においては、多発性骨髄腫と同様に寛解導入療法を行い、十分に症状の改善や VEGF を減少させてから移植を行うことで、移植に伴う移植関連死等の危険性を減少させ、安全に移植を行うことができると考えている。本試験では移植前の FPF300 投与による幹細胞採取効率への影響はなく、血清 VEGF 値や臨床症状に一定の改善が認められたことから、FPF300 による移植前の寛解導入療法は有用であると考えられる。

2.5.5.4　安全性の結論

1. JPOST-10 及び JPOST-13 で、洞性徐脈（Grade 1～2）が高頻度に発現した。また、洞性徐脈以外の不整脈関連事象として、心停止、洞停止等の重篤な有害事象が発現した。そのため、本症候群における不整脈発現のリスク因子を探索するためのコホート内ケース・コントロール研究を実施した。多変量解析の結果、サリドマイド投与時の「心疾患もしくは心電図異常_有」、「亜急性増悪_有」、「性別_男」及び「年齢_65 歳以上」が不整脈発生のリスク因子になる可能性があると考えた。なお、不整脈発現のリスク因子については、製造販売後も引き続き調査していく予定である。

2. コホート内ケース・コントロール研究により示唆されたリスク因子を基に、現時点でのリスク管理策を策定した。
   -本症候群患者に対し、サリドマイドを初めて投与する際には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、投与の可否を慎重に判断する。また、投与開始前及び投与開始後一定期間は循環器内科医による心血管系リスク評価を必須とする。
   -サリドマイド投与開始後最初の 3 週間程度は入院管理を考慮し、それ以降も定期的にモニタリング（心電図検査等）を実施する。ただし、リスク因子の観点から慎重にモニタリングすべきと判断された患者にサリドマイドを投与する場合、導入時は原則入院管理下でモニタリング（心電図検査等）を実施する。また、退院後もサリドマイド投与開始から半年程度は 1 ヵ月に 1 回程度モニタリング（心電図検査等）を実施し、それ以降もサリドマイド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。
   上記管理策により、不整脈関連事象は管理可能だと考えている。

3. 末梢性感覚ニューロパチーは、サリドマイド投与中に発現する頻度が高い副作用であるが、ランダム期及び JPOST-13 においては発現しなかった。一方、JPOST-10 長期において末梢性感覚ニューロパチーの発現が認められた。しかし、その発現と総服薬期間に明らかな相関は見られなかったが、発現の傾向から長期投与する際には注意深く観察する必要がある。一部中止例を認めたものの、発現例の重症度は Grade 1～2 であり、投与中止に至らなかった症例は治験薬の減量や適切な処置により、投与継続可能であったことからコントロール可能であると考える。

4. FPF300 は本症候群患者の自己末梢血幹細胞採取効率に明確な悪影響を与えないことが示唆された。移植前に FPF300 を投与することで、血清 VEGF 値や臨床症状を改善することから、FPF300 による移植前の寛解導入療法は有用であると考えられる。

2.5.5.5　参考文献

1) 急性腹症診療ガイドライン出版委員会,日本腹部救急医学会, 日本プライマリ・ケア連合学会, ほか編. 急性腹症診療ガイドライン 2015:医学書院;2015.p.16.（参考文献番号 5.4-84）
2) Gherardi RK, Belec L, Soubrier M, Malapert D, Zuber M, Viard JP, Intrator L, Degos JD, Authier FJ. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. Blood. 1996; 87(4): 1458-65.（参考文献番号 5.4-34）
3) Emch GS, Hermann GE, Rogers RC. Tumor necrosis factor- α inhibits physiologically identified dorsal motor nucleus neurons in vivo. Brain Res 2002; 951(2): 311–5.（参考文献番号 5.4-35）
4) Musialek P, Lei M, Brown HF, Paterson DJ, Casadei B. Nitric oxide can increase heart rate by stimulating the hyperpolarization-activated inward current, I_f. 1997; 81(1): 60-8.（参考文献番号 5.4-36）
5) Majumder S, Rajaram M, Muley A, Reddy HS, Tamilarasan KP, Kolluru GK, Sinha S, Siamwala JH, Gupta R, Ilavarasan R, Venkataraman S, Sivakumar KC, Anishetty S, Kumar PG, Chatterjee S. Thalidomide attenuates nitric oxide-driven angiogenesis by interacting with soluble guanylyl cyclase. Br J Pharmacol. 2009;158(7):1720-34.（参考文献番号 5.4-37）
6) Tamilarasan KP, Kolluru GK, Rajaram M, Indhumathy M, Saranya R, Chatterjee S. Thalidomide attenuates nitric oxide mediated angiogenesis by blocking migration of endothelial cells. BMC Cell Biol. 2006; 7: 17.（参考文献番号 5.4-38）
7) Badros AZ, Siegel E, Bodenner D, Zangari M, Zeldis J, Barlogie B, Tricot G. Hypothyroidism in patients with multiple myeloma following treatment with thalidomide. Am J Med. 2002; 112(5): 412-3.（参考文献番号 5.4-39）
8) de Savary N, Lee R, Vaidya B. Severe hypothyroidism after thalidomide treatment. J R Soc Med. 2004; 97(9): 443.（参考文献番号 5.4-40）
9) 日本循環器学会，日本小児循環器学会，日本心臓病学会，日本心電学会，日本不整脈学会．循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008 年度合同研究班報告）．不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）．
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_kodama_h.pdf（参考文献番号5.4-41）
10) Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, Greipp PR, Witzig TE, Basu R, Suarez GA, Fonseca R, Lust JA, Gertz MA. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood. 2003; 101(7): 2496-506.（参考文献番号 5.4-42）
11) Tanus T, Miller HJ. POEMS syndrome presenting with cardiomegaly and cardiomyopathy. J Intern Med. 1992; 231(4): 445-8.（参考文献番号 5.4-43）
12) Kato T, Kaneko E, Numano F, Oniki T, Hashimoto Y, Kishi Y, Yajima M, Iwakami M, Sekine T, Maezawa H, et al. Vasospastic angina in Crow-Fukase syndrome. Am Heart J. 1992; 124(2): 505-7.（参考文献番号 5.4-44）
13) Manning WJ, Goldberger AL, Drews RE, Goldstein BJ, Matheson JK, Rabinowe SL, Trentham DE, Landsberg L. POEMS syndrome with myocardial infarction: observations concerning pathogenesis and review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 1992; 22(3): 151-

61.（参考文献番号 5.4-45）

14) Shimizu N, Goya M, Akimoto H, Koike A, Nogami A, Ito H, Marumo F, Hiroe M. Cardiomyopathy in a case of Crow-Fukase syndrome. Jpn Heart J. 1997; 38(6): 877-80.（参考文献番号 5.4-46）

15) Ichikawa Y, Nakata T, Ohhata J, Wakabayashi T, Sasao H, Tsuchihashi K, Shimamoto K, Chiba S, Matsumoto H. Crow-Fukase syndrome with ischemic cardiomyopathy. Intern Med. 2001; 40(8): 726-30.（参考文献番号 5.4-47）

16) Araki T, Konno T, Soma R, Nakashima A, Takimoto H, Tofuku Y, Shimizu M. Crow-Fukase syndrome associated with high-output heart failure. Intern Med. 2002; 41(8): 638-41.（参考文献番号 5.4-48）

17) Soullier C, Micolich J, Croisille P. Multiple myocardial infarctions in a 35 year-old woman with POEMS syndrome. Eur Heart J. 2010; 31(9): 1097.（参考文献番号 5.4-49）

18) Inoue D, Kato A, Tabata S, Kitai T, Takiuchi Y, Kimura T, Shimoji S, Mori M, Nagai Y, Togami K, Matsushita A, Nagai K, Maruoka H, Imai Y, Beppu M, Kawamoto M, Takahashi T. 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 5.4-50）

19) Yokokawa T, Nakazato K, Kanno Y, Mizukami H, Kobayashi A, Yoshihisa A, Takahashi H, Shichishima-Nakamura A, Ohkawara H, Noji H, Suzuki H, Saitoh S, Ogawa K, Hisa S, Takeishi Y. Pulmonary hypertension and refractory heart failure in a patient with Crow-Fukase (POEMS) syndrome. Intern Med. 2013; 52(10): 1061-5.（参考文献番号 5.4-51）

20) Ashrafi F, Darakhshandeh A, Nematolahy P, Khosravi A. Complete heart block in a patient with POEMS syndrome: A case report. ARYA Atheroscler. 2014; 10(5): 276-9.（参考文献番号 5.4-52）

21) Pei G, Yang D, Sun J, Luo Y, Yan J, Chen Y. Cardiac involvement in a patient with POEMS syndrome detected using cardiac magnetic resonance imaging. Int Heart J. 2015; 56(5): 571-3.（参考文献番号 5.4-53）

22) Shimizu N, Nakaseko C, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Yokote K, Iseki T, Kanai K, Misawa S, Kuwabara S. Factors associated with the efficiency of PBSC collection in POEMS syndrome patients undergoing autologous PBSC transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012; 47(7): 1010-2.（参考文献番号 5.4-54）

23) Li J, Duan M-H, Wang C, Huang X-F, Zhang W, Cao X-X, Zhu T-N, Zhuang J-L, Han B, Cai H, Cai H-C, Zhou D-B. Impact of pretransplant induction therapy on autologous stem cell transplantation for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. Leukemia. 2017;31(6):1375-81.（参考文献番号 5.4-55）

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

目次

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 3
2.5.6.1　治療の背景 3
2.5.6.1.1　疾患又は症状 3
2.5.6.1.2　現行の治療 3
2.5.6.2　ベネフィット 4
2.5.6.3　リスク 7
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 8
2.5.6.5　補遺 9

略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
CI	Confidence interval	信頼区間
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
LOCF	Last observation carried forward	LOCF 法
MMRM	Mixed model repeated measures	混合効果モデルによる反復測定データ解析法
ONLS	Overall neuropathy limitation scale	ニューロパチー障害スケール
OS	Overall survival	全生存期間
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
QOL	Quality of life	生活の質
SF-36	MOS Short-Form 36-Item Health Survey	健康状態調査票
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

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

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。本邦における患者数は 392 人、有病率は 10 万人に 0.3 人と推定されている[1)]。これまで日本からの報告が多数を占めることから、欧米と比較して本邦でより発症頻度の高い疾患であると考えられている[2, 3)]。また、胸水、呼吸筋麻痺による呼吸不全や腎不全等をはじめとする多臓器不全により、その予後は比較的不良であることが知られている[4, 5)]。

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る。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[6-9)]。また、血清 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[10)]。したがって、VEGF をはじめとするこれら炎症性サイトカインを減少させることによって、本症候群に付随する症状の改善が期待できると考えられる。

2.5.6.1.2　現行の治療

本症候群の国際的な治療方針は Cochrane Database Systematic Review で報告されているが[11)]、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。

本症候群に対する治療法としては、類縁疾患である多発性骨髄腫治療に準じ、メルファラン・プレドニゾロン療法が選択されるようになり、一定の治療効果が認められていた[5)]。しかし、早い時期に再発することやアルキル化剤による二次的発癌のリスクは無視できないことが大きな問題となっていた[12-14)]。

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、高齢・合併症等の理由により移植適応にならない患者や移植関連死のリスクを鑑み移植を希望しない患者が多い。また、移植に伴う合併症が生じた際の対応や移植後のフォローアップが必要であることを考慮すると、すべての施設で実施可能な治療ではない。

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[15-21)]。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[22)]、本症候群に対する効果が期待できる。また、サリドマイドはメルファランやレナリドミド、ボルテゾミブと比較して、骨髄抑制等の副作用の発現頻度が少ないこと、未変化体の尿中排泄率が 1%未満であるため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が利点として挙げられる。さらに、重篤な臓器障害により移植療法が行えない症例は、サリドマイドを用いた移植前の寛解導入療法により臓器障害が改善すれば移植療法に移行できる

可能性が高い。こうした観点から、高齢や臓器障害等による移植非適応患者に対してサリドマイド治療は特に期待されている。

先にも述べたように本症候群に対する移植療法は、その高い治療効果から注目されている[14,23,24]。しかし、移植療法には、移植関連死のリスクがあり、また移植後の再発も少なくない。Dispenzieri らは、本症候群における移植関連死は 7.2%であり、類縁疾患である多発性骨髄腫における 2%と比べて高いことを報告している[23]。また D'Souza らは、5 年 PFS は 75%と報告している[25]。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。実際、移植前の寛解導入療法により、本症候群に伴う神経症状の改善が促され、PFS が延長することが示されている[26]。無治療の場合、移植実施までの一定期間に原疾患が進行する可能性があり、結果として移植のリスクが高まるほか、多臓器不全や大量胸腹水貯留により移植機会を失うこともあるため、移植前の病状改善と移植のより深い奏効を目的とした移植前寛解導入療法による治療介入は合理的であると考えられる。本症候群の類縁疾患である多発性骨髄腫では移植前の寛解導入療法としてレナリドミドは幹細胞採取への悪影響が報告されているのに対し[27]、サリドマイドは明確な悪影響は示されていないことに加え、一般社団法人日本血液学会が発行している造血器腫瘍診療ガイドライン（2018 年版）で移植適応患者に対する初回寛解導入レジメンとして、サリドマイドとデキサメタゾンの併用療法が推奨されている[28]ことからも、本症候群に対する移植前寛解導入療法としてのサリドマイドの有用性が期待される。

以上より、本症候群では移植の適否に関わらず、サリドマイドによる治療効果が期待できると考え、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）を計画した。なお、本症候群に対してサリドマイドの有効性及び安全性を評価している前向き臨床試験は、国際的にみてもこれまでに報告がなく、JPOST-10 及び JPOST-13 は本症候群に対するサリドマイドの有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験に位置づけられる。

2.5.6.2　ベネフィット

臨床データパッケージである JPOST-10 及び JPOST-13 の成績を踏まえ、本症候群に対するサリドマイドのベネフィットを以下に示す。

1) 血清 VEGF 値の減少

JPOST-10 ランダム化比較試験期（以下、JPOST-10 ランダム期）では、移植非適応の本症候群患者を対象にデキサメタゾンをベース治療とし FPF300 の上乗せ効果を検証した。投与 24 週後の血清 VEGF 減少率の最小二乗平均値を早期移行時・中止時直前の規定ビジット値で LOCF 補完した共分散分析により解析した結果、プラセボ投与群と比較して FPF300 投与群で有意に高く（0.388 vs -0.021, p=0.040）、その差は 0.409（95%CI: 0.0202-0.7985）であった。JPOST-10 ランダム期に続く、サリドマイドの長期投与時の安全性評価を主目的とした JPOST-10 長期オープン試験期（以下、JPOST-10 長期）では、JPOST-10 ランダム期から JPOST-10 長期に移行した全例に FPF300 が投与された。JPOST-10 長期移行時のベース

ラインに対する終了時の血清 VEGF 減少率（平均値±SD）は 0.2782±0.40101 であり、JPOST-10 ランダム期の投与群別にみると、FPF300 投与群であった被験者では 0.3053±0.36073、プラセボ投与群であった被験者では 0.2511±0.46538 と、両群とも FPF300 の長期投与による継続的な血清 VEGF 値の減少が認められた。以上の結果から、移植非適応患者に対して FPF300 は血清 VEGF 値を減少させることが示された。

また、移植適応患者を対象とした JPOST-13 試験での 24 週後の血清 VEGF 減少率（平均値±SD）は 0.69±0.33 であった。試験デザインが異なるため、単純に比較できないが、JPOST-10 試験の結果と比べて、同程度以上の血清 VEGF 減少率を示したことから、移植適応患者に対しても、FPF300 は血清 VEGF の減少効果があると考えられた。

血清 VEGF 値の上昇は、生命予後に影響する本症候群の中核的な臨床症状（胸・腹・心嚢水、浮腫等）の根本原因と考えられており、本症候群の生命予後（臨床症状の改善）において血清 VEGF を診断基準である 1,000 pg/mL 未満まで減少させることの重要性を示す報告が複数ある [26, 29-31]。したがって、移植の適否に関わらず、FPF300 投与によって血清 VEGF を減少させることは、臨床的に意義のあることだと考えられる。

2) 臨床症状の改善

JPOST-10 ランダム期終了時の徒手筋力試験の合計スコア（実測値）の MMRM による最小二乗平均値は、FPF300 投与群で 84.1（95%CI: 82.25-86.01）、プラセボ投与群で 81.1（95%CI: 78.82-83.42）、群間差は 3.0（95%CI: 0.03-5.99）であり、群間に有意差が認められた（p=0.048）。徒手筋力試験の各項目では統計学的な有意差は認められなかったが、徒手筋力試験の合計スコアの有意な改善は主に下肢近位（腸腰筋、大腿二頭筋）の筋力改善に由来するものと考えられた。また、JPOST-10 ランダム期終了時の ONLS の Leg scale score においても、FPF300 投与群では被験者の自立歩行（Leg Scale Score 2 以下）を維持し、プラセボ投与群では自立歩行不可能（Leg Scale Score 3 以上）が増加する方向に推移した。本症候群では有髄線維の脱髄や軸索変性に伴う神経障害が上肢に比べて下肢で顕著であったことが報告されており [32]、本症候群患者は上肢に比べ下肢の筋力が低下していると考えられる。本試験においてもベースライン時では上肢と比較して下肢の筋力がより低下していた被験者が多かった。したがって、FPF300 による主に下肢筋力の改善に伴う徒手筋力試験の合計スコア 3 ポイントの改善は、下肢筋力の低下が顕著な本症候群において臨床的に意義のある変化と考えられた。

JPOST-10 長期では、ベースライン時で合計スコアの中央値が 82.0（範囲 : 64-90）、JPOST-10 長期終了時の合計スコアの中央値は 88.0（範囲 : 72-90）であった。徒手筋力試験の各項目では、JPOST-10 ランダム期に引き続き、下肢近位の筋力改善が認められ、全体的に筋力を維持又は改善する傾向が見られた。また、JPOST-10 長期終了又は中止時の ONLS の Leg scale score では FPF300 が被験者の自立歩行を維持するだけでなく、自立歩行不可能から自立歩行可能に改善する可能性が示唆された。

JPOST-13 では JPOST-10 と同様、各筋で改善傾向を認め、特に下肢が改善した被験者が多くみられたことから、移植療法適応患者でも移植療法非適応患者と同様の筋力の改善効果が確認できた。

JPOST-10 ランダム期終了時の胸水量は群間に統計学的な有意差は認められなかったも

のの、被験者ごとでみるとプラセボ投与群と比較して FPF300 投与群で胸水量が「あり」から「なし」へ改善（減少）した被験者（FPF300 投与群：50%、プラセボ投与群：0%）が多かった。JPOST-10 長期では、ベースライン時と比較して JPOST-10 長期終了時の胸水量「なし」の割合が増加した（65.2%→92.9%）。被験者ごとでみると、ベースライン時（JPOST-10 長期開始時）に胸水量「なし」であった被験者 15 例のうち、14 例が JPOST-10 長期終了又は中止時まで「なし」を維持し、「あり」であった被験者 8 例のうち、5 例が維持又は改善した。また、JPOST-13 では、ベースライン時と比較して、投与終了又は中止時の胸水「なし」の被験者の割合は増加した。胸水は生命予後に大きく影響するため、FPF300 による胸水量の維持・改善作用の臨床的意義は大きいと考えられる。

被験者の Quality of Life (QOL)の調査に、JPOST-10 及び JPOST-13 では SF-36 を用いた。JPOST-10 ランダム期では、各調査項目（8 項目）で投与終了時の FPF300 投与群とプラセボ投与群の間に統計学的な有意差は認められなかったが、ベースライン時と投与終了時のスコアを比較すると、上昇又は維持した項目がプラセボ投与群では 8 項目中 3 項目であったのに対し、FPF300 投与群では 8 項目中 6 項目と多かった。さらに長期でも 8 項目中 7 項目でスコアの上昇がみられ、投与継続により患者の QOL が上昇することが示された。また、JPOST-13 でもすべての項目でベースライン時よりも投与終了時でスコアが上昇した。身体及び精神の両側面から被験者の健康状態を評価する QOL の改善がみられたことの臨床的意義は大きく、FPF300 が有効な治療法であることを示唆するものと考えられる。

その他、各試験で設定した副次評価項目でも総じて維持または改善の傾向が認められた。

以上のことから、FPF300 は移植の適否に関わらず血清 VEGF の減少に伴い臨床症状を改善することが示唆された。

3) 予後の改善【追加解析】

当初の解析計画にはなかったが有効性評価における参考データとして、JPOST-10 試験ランダム期に参加した全症例（25 例）を対象に、PFS 及び OS を算出した。

PFS 中央値は FPF300 投与群が 71.8 ヵ月、プラセボ投与群が 4.3 ヵ月（追跡期間中央値 7.7 ヵ月（範囲：0.03-100.2））で、両群間のハザード比は（95%CI）は 0.418（0.110-1.586）であった。また、期間 PFS 率は、6 ヵ月 PFS（72.7% vs 45.5%）、1 年 PFS（72.7% vs 36.4%）、3 年 PFS（72.7% vs -）で治療 6 ヵ月以内にプラセボ投与群の約半数で亜急性増悪が発現していた。

OS 中央値は FPF300 投与群が 100.4 ヵ月、プラセボ投与群が 54.6 ヵ月（追跡期間中央値 19.1 ヵ月（範囲：0.03-106.7）で、両群間のハザード比（95%CI）は 0.185（0.022-1.540）であった。また、期間生存率は 3 年 OS（100.0% vs 64.6%）、5 年 OS（100.0% vs 48.5%）、7 年 OS（80.0% vs 48.5%）であった。

プラセボ投与群と比較して FPF300 投与群で PFS、OS が延長したことから、早期からの本剤治療が重要であることが示唆された。

4) 末梢血幹細胞採取への影響がない

JPOST-13 終了時に移植幹細胞の生着に必要な末梢血幹細胞数（2.0×10^6 /kg の CD 陽性細胞数）を採取可能であった被験者数（割合）は、7/10 例（70 %）であった。目標量を達

成できなかった 3 例の内訳は、原疾患の改善に伴う自己末梢血幹細胞移植の中止による未採取 1 例、治験中止による未採取 1 例、目標量未達 1 例であった。この結果は、Shimizu らの報告 [33] にある寛解導入療法なし及びサリドマイド以外の寛解導入療法後の末梢血幹細胞採取効率（80%、8/10 例）と同程度であったことから、FPF300 による寛解導入療法は自己末梢血幹細胞採取効率に影響しないものと考えられた。

2.5.6.3　リスク

臨床データパッケージである JPOST-10 及び JPOST-13 の成績を踏まえ、本症候群に対するサリドマイドのリスクを以下に示す。なお、洞性徐脈をはじめとした不整脈関連事象の評価については、当該発現リスク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参考とした。

1) 洞性徐脈を含む不整脈関連事象の発現

ランダム期で、プラセボ投与群と比較して FPF300 投与群で統計学的に有意に発現頻度が高かった有害事象（PT）は洞性徐脈であり、その発現頻度の差は 53.8%（53.8% vs 0%）であった（p=0.006）。さらに洞性徐脈は長期で 4/23 例（17.4%）、JPOST-13 で 5/10 例（50.0%）の頻度で発現した。また、本症候群における各試験の洞性徐脈の発現時期は、被験者の多くで投与開始から 3 週間以内であった（9/16 例、56.3%）。しかし、その重症度はすべて Grade 1～2 で、かつ非重篤であった。また、Grade 2 の症例では「不整脈薬物治療に関するガイドライン」[34] が示す徐脈性不整脈治療のうち抗血小板薬でもあるシロスタゾールを、血栓予防のために内服中のアスピリンの代わりに投与したところ、洞性徐脈の改善が認められた。したがって、洞性徐脈に対して、シロスタゾールによる内科的治療は適切な方策であり、患者の状態に応じて薬物治療を行うことでコントロール可能と考えられる（「2.5.5.2.2.1.1　洞性徐脈」参照）。

また、洞性徐脈だけでなく心停止や洞停止等の不整脈関連事象の発現も認められた。しかし、いずれの事象も発現までに徐脈等の傾向はなかった。本症候群に対してサリドマイドを投与している文献を調査したところ、本症候群の一般的な臨床経過の一つとして心臓合併症を示唆する報告が複数存在した [35-46]。そのため、本症候群ではサリドマイド投与に関わらず、一定の頻度で心臓合併症が生じる可能性があると考えている。

こうした背景もあり、不整脈発現のリスク因子を探索するため、JPOST-10、JPOST-13 の被験者及び 20[redacted]年 1 月～20[redacted]年 12 月の間に[redacted]で診療を開始した本症候群患者を対象にコホート内ケース・コントロール研究を実施した。本研究結果から、サリドマイド投与時の「亜急性増悪_有」及び「心疾患もしくは心電図異常*_有」が不整脈発生のリスク因子になる可能性があるため、当該因子を有する患者に本剤を投与する場合は特に注意が必要であると考えられた。

*心疾患もしくは心電図異常：【QRS 幅：≧0.10 秒、PQ 時間：≧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」、それ以外を「無」と定義

2) 長期投与時の末梢性感覚ニューロパチーの発現

JPOST-10 ランダム期及び JPOST-13 で、FPF300 に関連する末梢神経障害（末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー）は見られなかったが、JPOST-10 長期で FPF300 との因果関係が否定できないと判断された末梢性感覚ニューロパチーが 5/23 例（21.7%）に発現した。重症度はいずれも Grade 1～2 で、非重篤であった。事象発現までの FPF300 の総服薬量は 24.1～52.5 g（241～525 カプセル）と幅があり、発現時期と総服薬量に明らかな相関はなかったが、発現の傾向から FPF300 の長期投与時には注意深く観察する必要がある。なお、類縁疾患である多発性骨髄腫では、サリドマイド投与後にニューロパチーが発現した多発性骨髄腫患者に対する対処方法が示されており、そこでは症状に合わせてサリドマイドを減量することや鎮痛薬や抗うつ薬による治療で効果があることが記載されている[47]。本試験でも FPF300 の減量や抗うつ薬であるデュロキセチン等の薬物治療により投与継続可能であったことから、本症候群も多発性骨髄腫と同様に、末梢性感覚ニューロパチーは管理可能であると考えられる。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

本症候群は形質細胞異常に伴い、多発ニューロパチーや臓器腫大等の特異な臨床症状を呈する疾患であり、多臓器不全等を引き起こすと、その予後は比較的不良であることが知られている[4,5]。本症候群の病態には、VEGF の過剰産生が関与しており[6-9]、VEGF の減少と臨床症状の改善は相関していることから、サロゲートマーカーとして血清 VEGF 値が用いられており[29]、血清 VEGF 値を減少させることが本症候群に対する治療目標となる。

こうした治療目標に対し、JPOST-10 ランダム期ではプラセボ投与群と比較して、FPF300 投与群で有意に血清 VEGF を減少させることが示された。また、本症候群の多彩な症状を評価するために設定された各副次評価項目でも、FPF300 投与群における徒手筋力試験の合計スコアの有意な改善をはじめ、他の臨床症状でもプラセボ投与群と比較して FPF300 投与群で改善傾向が認められた。そのため、ベース治療に FPF300 を追加することでベネフィットが得られることが示された。また、JPOST-10 長期での死亡例 2 例はともに、JPOST-10 ランダム期でプラセボ投与群に割り付けられていたこと、原疾患の亜急性増悪により JPOST-10 長期へ早期移行した被験者数は、プラセボ投与群で多かった（23.1% vs 54.5%）。さらに、追加解析として JPOST-10 に参加した全症例を対象に実施した PFS 及び OS において、プラセボ投与群と比較して FPF300 投与群で生存期間の延長が認められたことから、FPF300 による早期治療開始は移植非適応患者予後において重要であると考える。

また、移植適応患者を対象とした JPOST-13 試験では、移植後の経過は評価していないため長期予後に与える影響は不明であるが、JPOST-10 試験と同様に血清 VEGF の減少や臨床症状の改善が認められたこと、FPF300 投与は幹細胞採取に対して明確な悪影響を与えないことが示されたことから、移植適応患者に対して、寛解導入療法の選択肢の一つになりえると考えている。

一方、FPF300 を投与する際のリスクとして、洞性徐脈をはじめとした不整脈関連事象と、長期投与時（24 週以上）の末梢性感覚ニューロパチーが挙げられる。末梢性感覚ニューロパチーは、サリドマイドにとって既知の副作用であり、減量や薬物治療等により管理可能であると考える。洞性徐脈については、そのほとんどが投与開始初期（3 週以内）に発現し、いずれも Grade 1～2 と軽度であるため、定期的な心電図検査、場合によっては投与開

始初期に入院管理とすることで、対処可能と考えられる。一方、心停止・洞停止等の不整脈関連事象については、発現時期に一定の傾向はなく、その重篤性を鑑みると、何らかの対策が必要と考え、本症候群における不整脈発現のリスク因子を探索するためのコホート内ケース・コントロール研究を実施した。本研究の結果から、サリドマイド投与時の「亜急性増悪_有」及び「心疾患もしくは心電図異常_有」が不整脈発生のリスク因子として検出された。これらのリスク因子をもとに、現時点で考えられる本剤投与時のリスク管理策を策定した（CTD2.5.5.2.2.1.3 項参照）。当該管理策を添付文書あるいは本剤の適正使用ガイド等で医療機関に広く周知し、リスクに応じた適切な管理体制をとることで、不整脈発生の未然防止、発生後の適切な処置が可能になると考える。また、当該管理策の妥当性については、市販後調査で蓄積したデータをもとに、定期的に見直す予定である。

以上より、FPF300 投与により血清 VEGF が減少すること及び臨床症状が改善することで、予後を改善できることが示唆され、FPF300 投与により得られるベネフィットは臨床的意義が大きいと考えられる。一方、FPF300 投与によるリスクも無視できないが、いずれのリスクも管理可能であると考えられることから、治療により得られるベネフィットを上回るものではないと考えた。したがって、ベネフィットとリスクの観点から、「クロウ・深瀬（POEMS）症候群」を追加適応症とし、本剤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。

2.5.6.5　補遺

該当資料なし

【参考文献】

1) Suichi T, Misawa S, Beppu M, Takahashi S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Amino H, Tsuneyama A, Suzuki Y, Nakamura K, Sato Y, Kuwabara S. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. Neurology. 2019; 93(10): e975-83.（参考文献番号 5.4-2）
2) Dyck PJ, Thomas PK. Peripheral Neuropathy, 4th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005.（参考文献番号 5.4-3）
3) 柳澤信夫ら. Annual Review 神経 2007; 中外医学社.（参考文献番号 5.4-4）
4) Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, Satoyoshi E, Tsubaki T, Igata A, Ozaki Y. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. Neurology. 1984; 34(6): 712-20.（参考文献番号 5.4-5）
5) Kuwabara S, Hattori T, Simoe Y, Kamitsukasa I. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997; 63(3): 385-7.（参考文献番号 5.4-6）
6) Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. Lancet. 1996; 347(9002): 702.（参考文献番号 5.4-7）
7) Soubrier M, Guillon R, Dubost JJ, Serre AF, Ristori JM, Boyer L, Sauvezie B. Arterial

obliteration in POEMS syndrome: possible role of vascular endotherial growth factor. J Rheumatol. 1998; 25(4): 813-5.（参考文献番号 5.4-8）

8) Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, Kitajima I Arimura H, Hanatani M, Matsuo K, Arisato T, Osame M. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. Muscle Nerve. 1998; 21(11): 1390-7.（参考文献番号 5.4-9）
9) Soubrier M, Sauron C, Souweine B, Larroche C, Wechsler B, Guillevin L, Piette JC, Rousset H, Deteix P. Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. Am J Kidney Dis. 1999; 34(4): 633-8.（参考文献番号 5.4-10）
10) Kanai K, Sawai S, Sogawa K, Mori M, Misawa S, Shibuya K, Isose S, Fujimaki Y, Noto Y, Sekiguchi Y, Nasu S, Nakaseko C, Takano S, Yoshitomi H, Miyazaki M, Nomura F, Kuwabara S. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. Neurology. 2012; 79(6): 575-82.（参考文献番号 5.4-11）
11) Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin change) syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 6: CD006828.（参考文献番号 5.4-12）
12) Wahlin A, Roos G, Rudolphi O, Holm J. Melphalan-related leukemia in multiple myeloma. Acta Med Scand. 1982; 211(3): 203-8.（参考文献番号 5.4-13）
13) Greene MH, Harris EI, Gershenson DM, Malkasian GD Jr, Melton LJ 3rd, Dembo AJ, Bennett JM, Moloney WC, Boice JD Jr. Melphalan may be a more potent leukemogen than cyclophosphamide. Ann Intern Med. 1986; 105(3): 360-7.（参考文献番号 5.4-14）
14) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Kikkawa Y, Nisimura M, Nakaseko C, Cho RK, Hattori T. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. Neurology. 2006;66(1):105-7. （参考文献番号 5.4-15）
15) Kim SY, Lee SA, Ryoo HM, Lee HM, Hyun MS, Bae SH. Thalidomide for POEMS syndrome. Ann Hematol. 2006; 85(8): 545-6.（参考文献番号 5.4-16）
16) Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J, Wirta O. Thalidomide in POEMS syndrome: case report. Am J Hematol. 2004; 76(1): 66-8.（参考文献番号 5.4-17）
17) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Sawai S, Hattori T. Nishimura M, Nakaseko C. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79(11): 1255-7.（参考文献番号 5.4-18）
18) Nozza A, Terenghi F, Gallia F, Adami F, Briani C, Merlini G, Giordano L, Santoro A, Nobile-Orazio E. Lenalidomide and dexamethasone in patients with POEMS syndrome: results of a prospective, open-label trial. Br J Haematol. 2017; 179(5): 748-55.（参考文献番号 5.4-19）
19) Li J, Huang XF, Cai QQ, Wang C, Cai H, Zhao H, Zhang L, Cao XX, Gale RP, Zhou DB. A prospective phase II study of low dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with newly diagnosed polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome. Am J Hematol. 2018; 93(6): 803-9.（参考文献番号 5.4-20）
20) Suichi T, Misawa S, Nagashima K, Sato Y, Iwai Y, Katayama K, Sekiguchi Y, Shibuya K, Amino H, Suzuki Y, Tsuneyama A, Nakamura K, Kuwabara S. Lenalidomide treatment for thalidomide-

refractory POEMS syndrome: A prospective single-arm clinical trial. Intern Med. 2020.（参考文献番号 5.4-21）

21) He H, Fu W, Du J, Jiang H, Hou J. Successful treatment of newly diagnosed POEMS syndrome with reduced-dose bortezomib based regimen. Br J Haematol. 2018; 181(1): 126-8.（参考文献番号5.4-22）

22) Breitkreutz I, Anderson KC. Thalidomide in multiple myeloma-clinical trials and aspects of drug metabolism and toxicity. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008; 4(7): 973-85.（参考文献番号 5.4-1）

23) Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, Lacy MQ, Colon-Otero G, Tefferi A, Litzow MR, Roy V, Hogan WJ, Kyle RA, Gertz MA. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome and a review of the literature. Blood. 2004; 104(10): 3400-7.（参考文献番号 5.4-23）

24) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Suzuki Y, Kikkawa Y, Sawai S, Hattori T, Nishimura M, Nakaseko C. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. Neurology. 2008; 71(21): 1691-5.（参考文献番号 5.4-24）

25) D'Souza A, Lacy M, Gertz M, Kumar S, Buadi F, Hayman S, Dingli D, Zeldenrust S, Kyle R, Ansell S, Inwards D, Johnston P, Micallef I, Porrata L, Litzow M, Gastineau D, Hogan W, Dispenzieri A. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. Blood. 2012; 120(1): 56-62.（参考文献番号 5.4-25）

26) Ohwada C, Sakaida E, Kawajiri-Manako C, Nagao Y, Oshima-Hasegawa N, Togasaki E, Muto T, Tsukamoto S, Mitsukawa S, Takeda Y, Mimura N, Takeuchi M, Shimizu N, Misawa S, Iseki T, Kuwabara S, Nakaseko C. Long-term evaluation of physical improvement and survival of autologous stem cell transplantation in POEMS syndrome. Blood. 2018; 131(19): 2173-6.（参考文献番号 5.4-26）

27) Li S, Fu J, Ma H, Mapara MY, Lentzsch S. Lenalidomide-induced upregulation of CXCR4 in $CD34^{+}$ hematopoietic cells, a potential mechanism of decreased hematopoietic progenitor mobilization. Leukemia. 2013; 27(6): 1407-11.（参考文献番号 5.4-27）

28) 日本血液学会 編　造血器腫瘍診療ガイドライン（2018 年版）.金原出版株式会社.（参考文献番号 5.4-28）

29) Misawa S, Sato Y, Katayama K, Hanaoka H, Sawai S, Beppu M, Nomura F, Shibuya K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Watanabe K, Amino H, Ohwada C, Takeuchi M, Sakaida E, Nakaseko C, Kuwabara S. Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study. BMJ Open. 2015; 5(11): e009157.（参考文献番号 5.4-31）

30) D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, Mauermann M, Lacy MQ, Gertz MA, Kyle RA, Kumar S, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Zeldenrust S, Dingli D, Witzig TE, Rajkumar SV, Dispenzieri A. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. Blood. 2011; 118(17): 4663-5.（参考文献番号 5.4-30）

31) Zhao H, Cai H, Wang C, Huang XF, Cao XX, Zhang L, Zhou DB, Li J. Prognostic value of

serum vascular endothelial growth factor and hematological responses in patients with newly-diagnosed POEMS syndrome. Blood Cancer J. 2018; 8(4): 37.（参考文献番号 5.4-32）

32) Koike H, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Watanabe H, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79(10): 1171-9.（参考文献番号 5.4-33）

33) Shimizu N, Nakaseko C, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Yokote K, Iseki T, Kanai K, Misawa S, Kuwabara S. Factors associated with the efficiency of PBSC collection in POEMS syndrome patients undergoing autologous PBSC transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012; 47(7): 1010-2.（参考文献番号 5.4-54）

34) 日本循環器学会，日本小児循環器学会，日本心臓病学会，日本心電学会，日本不整脈学会．循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008年度合同研究班報告）．不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009年改訂版）．
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_kodama_h.pdf（参考文献番号 5.4-41）

35) Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, Greipp PR, Witzig TE, Basu R, Suarez GA, Fonseca R, Lust JA, Gertz MA. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood. 2003; 101(7): 2496-506.（参考文献番号 5.4-42）

36) Tanus T, Miller HJ. POEMS syndrome presenting with cardiomegaly and cardiomyopathy. J Intern Med. 1992;231(4):445-8.（参考文献番号 5.4-43）

37) Kato T, Kaneko E, Numano F, Oniki T, Hashimoto Y, Kishi Y, Yajima M, Iwakami M, Sekine T, Maezawa H, Furukawa T. Vasospastic angina in Crow-Fukase syndrome. Am Heart J. 1992;124(2):505-7.（参考文献番号 5.4-44）

38) Manning WJ, Goldberger AL, Drews RE, Goldstein BJ, Matheson JK, Rabinowe SL, Trentham DE, Landsberg L. POEMS syndrome with myocardial infarction: observations concerning pathogenesis and review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 1992 ;22(3):151-61.（参考文献番号 5.4-45）

39) Shimizu N, Goya M, Akimoto H, Koike A, Nogami A, Ito H, Marumo F, Hiroe M. Cardiomyopathy in a case of Crow-Fukase syndrome. Jpn Heart J. 1997;38(6):877-80.（参考文献番号 5.4-46）

40) Ichikawa Y, Nakata T, Ohhata J, Wakabayashi T, Sasao H, Tsuchihashi K, Shimamoto K, Chiba S, Matsumoto H. Crow-Fukase syndrome with ischemic cardiomyopathy. Intern Med. 2001 ;40(8):726-30.（参考文献番号 5.4-47）

41) Araki T, Konno T, Soma R, Nakashima A, Takimoto H, Tofuku Y, Shimizu M. Crow-Fukase syndrome associated with high-output heart failure. Intern Med. 2002:41(8):638-41.（参考文献番号 5.4-48）

42) Soullier C, Micolich J, Croisille P. Multiple myocardial infarctions in a 35 year-old woman with POEMS syndrome. Eur Heart J. 2010;31(9):1097.（参考文献番号 5.4-49）

43) Inoue D, Kato A, Tabata S, Kitai T, Takiuchi Y, Kimura T, Shimoji S, Mori M, Nagai Y, Togami K, Matsushita A, Nagai K, Maruoka H, Imai Y, Beppu M, Kawamoto M, Takahashi T. 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 5.4-50）

44) Yokokawa T, Nakazato K, Kanno Y, Mizukami H, Kobayashi A, Yoshihisa A, Takahashi H, Shichishima-Nakamura A, Ohkawara H, Noji H, Suzuki H, Saitoh S, Ogawa K, Hisa S, Takeishi Y. Pulmonary hypertension and refractory heart failure in a patient with Crow-Fukase (POEMS) syndrome. Intern Med. 2013;52(10):1061-5.（参考文献番号 5.4-51）

45) Ashrafi F, Darakhshandeh A, Nematolahy P, Khosravi A. Complete heart block in a patient with POEMS syndrome: A case report. ARYA Atheroscler. 2014; 10(5): 276-9.（参考文献番号 5.4-52）

46) Pei G, Yang D, Sun J, Luo Y, Yan J, Chen Y. Cardiac involvement in a patient with POEMS syndrome detected using cardiac magnetic resonance imaging. Int Heart J. 2015;56(5):571-3.（参考文献番号 5.4-53）

47) Mohty B, EI-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau JL, Mohty M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. Haematologica. 2010; 95(2): 311-9.（参考文献番号 5.4-56）

2.5.7　参考文献

目次

2.5.7　参考文献 2

2.5.7　参考文献

参考文献は、2.5.1 及び 2.5.3～2.5.6 の各セクションの末尾に記載した。