2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理の概要

目次

2.7.2　臨床薬理の概要 3
2.7.2.1　背景及び概観 3
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.2.4　特別な試験 5
2.7.2.5　付録 5

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
SD	Standard deviation	標準偏差

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

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 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1　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。
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、日本人のクロウ・深瀬症候群患者における血中サリドマイド濃度を検討するため、特定の実施医療機関（[redacted]）に登録された被験者を対象に以下のポイントで採血を行った。

・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

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　日本人クロウ・深瀬症候群患者における血中サリドマイド濃度測定

JPOST-10 登録例は 25 例で、JPOST-10 ランダム化比較試験期（以下、ランダム期）からの長期移行例は 23 例であった。そのうち、100 mg 単回投与採血者数は 18 例（男性 14 例、女性 4 例）、100 mg 反復投与採血者数は 17 例（男性 13 例、女性 4 例）、200 mg 反復投与採血者数は 5 例（男性 4 例、女性 1 例）、300 mg 反復投与採血者数は 2 例（男性 2 例）であった。長期の全採血者のうち、欠測例を除く日本人クロウ・深瀬症候群患者における FPF300 の C_{24h} を用法・用量別に表 2.7.2-2 に示す。表 2.7.2-2 より 100 mg 単回投与後の C_{24h} は 0.0866±0.0461 μg/mL、100 mg 反復投与後は 0.1072±0.0596 μg/mL であり、反復投与による大きな血中濃度の上昇はみられなかった。また、100 mg、200 mg、又は 300 mg 反復投与後の C_{24h} は、FPF300 の投与量の増加に伴って上昇した。

表 2.7.2-2　日本人クロウ・深瀬症候群患者における C_{24h}（用法・用量別）

用量レベル	被験者数	C_{24h}（μg/mL）	
		平均値±SD	中央値 （最小値、最大値）
100 mg 単回投与	16※	0.0866 ± 0.0461	0.0951 （0, 0.1902）
100 mg 反復投与	17	0.1072 ± 0.0596	0.1031 （0, 0.2219）
200 mg 反復投与	5	0.2449 ± 0.0729	0.2434 （0.1508, 0.3541）
300 mg 反復投与	2	0.3357 ± 0.1720	0.3357 （0.2140, 0.4573）

CTD5.3.5.1.3「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－補遺　表 13.1-1」一部改変

※：血中濃度測定時に夾雑ピークのためデータが欠測した 2 例を除外した。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

FPF300 の血中薬物濃度を評価した試験は JPOST-10 長期のみであるが、ランダム期の FPF300 投与の影響を考慮し、ランダム期にプラセボ投与群であった被験者で、長期に移行後初めて FPF300 を投与した被験者 9 例における C_{24h} を表 2.7.2-3 に示し、表 2.7.2-2 の長期全体の C_{24h} と比較した。表 2.7.2-3 よりランダム期にプラセボ投与群であった被験者における 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 C_{24h} は、長期全体の各用量レベル（表 2.7.2-2）の C_{24h} と同程度であった。

表 2.7.2-3　ランダム期プラセボ投与群であった被験者の C_{24h}（用法・用量別）

用量レベル	被験者数	C_{24h}（μg/mL）
		平均値±SD
100 mg 単回投与	8※1	0.0664 ± 0.0447
100 mg 反復投与	7※2	0.1208 ± 0.0772
200 mg 反復投与	2	0.1876 ±0.0520
300 mg 反復投与	1	0.4573

※1：血中濃度測定時に夾雑ピークのためデータが欠測した 1 例を除外した。
※2：採血日がサイクル 1Day15 未満（反復投与期間が 2 日）1 例を除外した。

2.7.2.4　特別な試験

該当資料なし

2.7.2.5　付録

該当資料なし

2.7.3　臨床的有効性の概要

目次

2.7.3　臨床的有効性の概要 …… 3
2.7.3.1　背景及び概観 …… 3
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 …… 6
2.7.3.2.1　JPOST-10 …… 6
2.7.3.2.2　JPOST-13 …… 7
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 …… 8
2.7.3.3.1　試験対象集団 …… 8
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 …… 13
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 …… 35
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 …… 36
2.7.3.4.1　添付文書（案） …… 36
2.7.3.4.2　用法・用量の設定根拠と推奨用法・用量の妥当性 …… 38
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 …… 38
2.7.3.6　付録 …… 38

略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
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
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
LSMEAN	Least squares mean	最小二乗平均
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
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐用量
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
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
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
SE	Standard error	標準誤差
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
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VT	Vitality	活力
WOCF	Worst observation carried forward	WOCF 法

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び概観

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」に対する有効性を評価する上で、対象疾患がクロウ・深瀬症候群である国内第 II/III 相試験（以下、JPOST-10）、第 II 相試験（以下、JPOST-13）に係る資料を評価資料とした。なお、本申請で FPF300 の有効性を評価するための臨床データパッケージの概略を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1　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

1) JPOST-10

JPOST-10 は、自己末梢血幹細胞移植療法の適応のないクロウ・深瀬症候群の患者を対象とした多施設共同治験であり、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験（ランダム化比較試験期、24 週）の後に長期安全性試験（長期オープン試験期、48 週）に移行する試験デザインである。

(1) ランダム化比較試験期

ランダム化比較試験期では、被験者は登録後、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 投与群又はプラセボ投与群に無作為に割り付けられた。

投与期間は、28 日（4 週）を 1 サイクルとして、6 サイクル（24 週）実施した。1 サイクル目の第 1 週は、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経口投与し、2 週目以降は増量基準に従い 1 カプセル連日、2 カプセル連日へ増量した。併用薬としては、デキサメタゾン 1 日 1 回 12 mg/m^2（最大 20 mg/日）を 1 サイクル中 4 日間（Day 2-5）朝食後に投与した。

ランダム化比較試験期終了例は、終了後 6 週間以内に長期オープン試験期に移行した。ランダム化比較試験期間中に、原疾患の亜急性増悪を生じた際は、ランダム化比較試験期を終了し、長期オープン試験期に早期移行した。

有効性の評価項目は、主要評価項目として投与 24 週後の血清 VEGF 減少率、副次評価項目として血清 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、胸水量、肺活量、体重、QOL（SF-36）を評価した。

有効性評価項目の解析は FAS を対象として行った。

主要評価項目の解析は、プラセボ投与群に対し FPF300 投与群の投与 24 週後の VEGF 減少率が有意に増加するかどうかを検証することを目的とし、共分散分析により行った。投与 24 週後の血清 VEGF 値が欠測した場合、LOCF による補完を主解析とし、感度分析として MMRM を行った。LOCF 補完には早期移行時・中止時直前の規定ビジットを採用した。有意水準は両側 5%とし、両側 95%CI を算出した。

有効性に関する副次評価項目の解析は、本治験の主たる解析結果を補足する考察を行うことを目的として行った。本解析では多重性の調整は行わず、必要に応じて群間比較を行った。有意水準は両側 5%とし、両側 95%CI を算出した。

(2) 長期オープン試験期

長期オープン試験期では、ランダム化比較試験期から移行した被験者全例に FPF300（100 mg）が投与された。投与期間は 28 日（4 週）を 1 サイクルとして、12 サイクル（48 週）実施した。1 サイクル目の第 1 週は、FPF300 を隔日で 1 日 1 回 1 カプセルを就寝前に経口投与し、2 週目以降は増量基準に従い、1 カプセル連日、2 カプセル連日へ増量した。ただし、原疾患の亜急性増悪をきたす場合には、FPF300 を 3 カプセル連日投与へ増量した。FPF300 を 3 カプセル連日投与へ増量しても原疾患の亜急性増悪をきたす場合はデキサメタゾンの併用を可とした。デキサメタゾンの用法・用量は原則ランダム化比較試験期と同

様、1 日 1 回 12 mg/m^2（1 日最大 20 mg）を 1 サイクル中 4 日間（Day 2-5）朝食後内服又は静脈内投与したが、初回投与時に限り投与時期について規定しなかった。

長期オープン試験期では、FPF300 長期投与時の安全性を評価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。有効性の副次評価項目として血清 VEGF 減少率、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、胸水量、肺活量、体重、QOL（SF-36）を評価した。

ランダム化比較試験期と同様に、有効性評価項目の解析は FAS を対象として行った。長期オープン試験期では、統計学的仮説検定を行わず、記述統計量を示した。

2) JPOST-13

JPOST-13 は自己末梢血幹細胞移植療法の適応のあるクロウ・深瀬症候群の患者を対象とした単施設オープン試験である。

登録された被験者全例に FPF300（100 mg）が投与された。投与期間は、28 日（4 週）を 1 サイクルとして、6 サイクル（24 週）実施した。投与方法は JPOST-10 長期オープン試験期と同様とした。併用薬として、デキサメタゾン 1 日 1 回 20 mg を 1 サイクル中 Day2-5、Day16-19 の計 8 日間朝食後に投与した（ただし、Day 16-19 の投与は 1～2 サイクルのみ実施）。

JPOST-13 では、FPF300 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。有効性の副次評価項目として 24 週後の血清 VEGF 減少率、血清 VEGF 値、完全寛解達成率、部分寛解達成率、血清アルブミン値、M 蛋白定性、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、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、胸水量、肺活量、体重、QOL（SF-36）、治療完遂率を評価した。なお、完全寛解は「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」、部分寛解は「血清 VEGF 値 1,000 pg/mL 未満」と定義し、その達成割合を算出した。

有効性評価項目の解析は、FAS を対象として行った。本試験は被験者数が 5-10 例と限られているため、統計学的仮説検定を行わず、記述統計量を示した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

JPOST-10、JPOST-13 の試験結果の要約を以下に示す。なお、これらの試験結果の詳細は第 5 部の総括報告書（CTD 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3 及び 5.3.5.2.1）に示すとともに、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に要約した。

2.7.3.2.1　JPOST-10

1) ランダム化比較試験期

(1) 被験者の内訳

25 例が登録され、無作為に割り付けられたが（FPF300 投与群：13 例、プラセボ投与群：12 例）、プラセボ投与群に割り付けられた 1 例は重大な GCP 違反（同意取得前のデータによる登録）があったため FAS から除外し、残る 24 例（FPF300 投与群：13 例、プラセボ投与群：11 例）を FAS とした。

(2) 有効性の結果

主要評価項目である投与 24 週後の血清 VEGF 減少率（最小二乗平均値）に関し、欠測値を LOCF 補完した共分散分析により解析した結果、FPF300 投与群が 0.388、プラセボ投与群が-0.021 であり、FPF300 投与群の減少率が有意に高かった（p=0.040）。加えて、補完を行わない MMRM でも両群間に有意差が認められた（p=0.017）。

副次評価項目においては、運動機能・神経伝導検査パラメーター・胸水量・体重・QOL は総じて FPF300 投与群で維持から改善の方向に推移し、プラセボ投与群で維持から悪化の方向に推移した。追加解析では、徒手筋力試験の合計スコア、正中神経（右側）の運動神経伝導速度の変化率で有意な改善が認められた。M 蛋白定性及び肺活量は、両群で改善の方向に推移した。

(3) 結論

FPF300 投与群において主要評価項目である血清 VEGF 減少率がプラセボ投与群と比較して有意に高かったこと、その他臨床症状においても FPF300 投与群でより改善傾向が認められたことから、自己末梢血幹細胞移植療法の適応のないクロウ・深瀬症候群患者に対する FPF300 のデキサメタゾンへの上乗せ効果が検証された。

2) 長期オープン試験期

(1) 被験者の内訳

JPOST-10 登録例 25 例のうち、長期オープン試験期に移行した 23 例（ランダム化比較試験期に FPF300 投与群であった被験者：11 例、プラセボ投与群であった被験者：12 例）を FAS とした。ランダム化比較試験期に重大な GCP 違反のため、ランダム化比較試験期の FAS から除外されたプラセボ投与群の 1 例は長期オープン試験期では FAS に含めた。

(2) 有効性の結果

血清 VEGF 値の平均値±SD（中央値）はベースライン時の 3,109.8±3,137.85（1,760.0）pg/mL から投与終了時の 1,690.5±1,589.35（1,320.0） pg/mL へ投与継続と共に減少し、48 週後の血清 VEGF 減少率（平均値±SD）は 0.2782±0.40101 であった。終了時の血清 VEGF 値の目標値（1,000 pg/mL）を達成した被験者の割合は、1 サイクル終了時と

比較して増加した（23.8%→42.9%）。

また、その他の項目についても、神経伝導検査の各パラメーターは改善、M 蛋白定性及び胸水量は改善傾向を示した。運動機能では維持又は改善傾向がみられた。QOL（SF-36）は、8 項目中 7 項目でスコアの改善が見られ、肺活量、及び体重については大きな変動なく維持された。

(3) 結論

FPF300 単剤投与においてもランダム化比較試験期と同様、血清 VEGF 値の減少や臨床症状の改善が認められたことから、自己末梢血幹細胞移植療法の適応のないクロウ・深瀬症候群患者に対する FPF300 単剤の長期投与による有効性が確認された。

2.7.3.2.2　JPOST-13

1) 被験者の内訳

登録例 10 例すべてを FAS とした。

2) 有効性の結果

血清 VEGF 値（平均値±SD）は、スクリーニング時の 8,465.0±2,974.3 pg/mL から終了又は中止時の 2,453.3±2,882.2 pg/mL へ減少し、終了又は中止時の血清 VEGF 減少率（平均値±SD）は 0.69±0.33 であった。寛解達成率は、完全寛解が 20%（2 例）、部分寛解が 30%（3 例）であった。治療完遂率は 90%（9 例）で、ほとんどの被験者で 24 週間の服薬が可能であった。

また、その他の項目についても、肺活量、体重は大きな変動はなかったものの、それ以外のパラメーター（血清アルブミン値、M 蛋白定性、運動機能、運動・感覚神経伝導検査、胸水量、QOL）では、総じて改善傾向を認めた。

3) 結論

FPF300 による血清 VEGF 値の減少、及び臨床症状の改善が認められたことから、自己末梢血幹細胞移植療法の適応のあるクロウ・深瀬症候群患者に対する移植前寛解導入療法としての FPF300 の有効性が確認された。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

JPOST-10 ランダム化比較試験期（以下、ランダム期）・長期オープン試験期（以下、長期）、JPOST-13 の 2 試験を通した結果を以下に示した。

2.7.3.3.1　試験対象集団

1) 被験者の内訳

各試験における被験者の内訳を表 2.7.3-2、中止例の内訳を表 2.7.3-3 に示した。

JPOST-10 ランダム期では文書同意が得られた 29 例のうち 25 例を登録し、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、治験薬を投与した。JPOST-10 ランダム期に登録された 25 例中、14 例が JPOST-10 ランダム期を終了（FPF300 投与群 : 8 例、プラセボ投与群 : 6 例）、9 例が亜急性増悪により JPOST-10 長期へ早期移行（FPF300 投与群 : 3 例、プラセボ投与群 : 6 例）、2 例が治験を中止した。しかし、JPOST-10 ランダム期を終了した 14 例中 1 例（プラセボ投与群）は重大な GCP 違反（同意を得ていないデータによる登録）のため、有効性の解析対象から除外された。また、中止した 2 例の理由はそれぞれ、「被験者より治験中止の申し出があったため」及び「治験薬の投与継続が困難な有害事象が発現し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と認めたため」であり、いずれも FPF300 投与群であった。

以上より、登録された 25 例のうち、重大な GCP 違反のため除外された 1 例を除く計 24 例を FAS に採用した。

JPOST-10 長期移行に文書同意した 23 例中、JPOST-10 ランダム期において FPF300 投与群であった被験者が 11 例、プラセボ投与群であった被験者が 12 例であり、そのうち 14 例が JPOST-10 長期を完了、9 例が治験を中止した。中止例 9 例の中止理由は、「治験薬の投与継続が困難な有害事象が発現し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と認めたため」が 4 例、「治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与中止を必要と認めたため」が 4 例、「治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与が不適当と認めたため」が 1 例であった。なお、JPOST-10 ランダム期で解析対象から除外された 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、当該症例を含む JPOST-10 長期に移行した全例（23 例）を FAS に採用した。

一方、JPOST-13 では文書同意が得られた 11 例のうち 10 例を登録し、治験薬を投与した。そのうち 9 例は投与を完了し、1 例は「治験薬の投与継続が困難な有害事象が発現し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と認めたため」治験を中止した。治験薬を投与した全例（10 例）を FAS に採用した。

治験薬投与開始後 24 週までの治験中止例は少なかったが（JPOST-10 ランダム期 : 2 例、JPOST-13 : 1 例）、それ以降の長期投与になると、原疾患の悪化や有害事象等による中止例が増加した（JPOST-10 長期 : 9 例）。

表 2.7.3-2　被験者の内訳

	JPOST-10				JPOST-13
	ランダム期			長期	
	FPF300 投与群	プラセボ 投与群	合計		
文書同意取得例数	29			23	11
登録例数 （無作為割付例数）	13	12	25	23	10
治験薬投与例数	13	12	25	23	10
投与終了例数	8 (61.5%)	5* (41.7%)	13 (52.0%)	14 (60.9%)	9 (90.0%)
中止例数	2 (15.4%)	0	2 (8.0%)	9 (39.1%)	1 (10.0%)
長期 早期移行例数	3 (23.1%)	6 (50.0%)	9 (36.0%)	-	-
FAS	13 (100.0%)	11 (91.7%)	24 (96.0%)	23 (100.0%)	10 (100.0%)
PPS	13 (100.0%)	11 (91.7%)	24 (96.0%)	23 (100.0%)	8 (80.0%)
安全性解析対象集団	13 (100.0%)	11 (91.7%)	24 (96.0%)	23 (100.0%)	10 (100.0%)

*：JPOST-10 ランダム期において、FPF300 投与群の 8 例、プラセボ投与群の 6 例、計 14 例が投与を終了したが、プラセボ投与群の 1 例が重大な GCP 違反例であったため除外し、プラセボ投与群の投与終了例は 5 例であった。

CTD5.3.5.1.1「【JPOST-10】治験総括報告書－ランダム化比較試験期－　図 10.1-1、表 10.1-1」、
CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－　図 10.1-1、表 10.1-1」、
CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　図 10.1-1」より抜粋

表 2.7.3-3　中止例の内訳

試験名	被験者識別コード	治験薬投与開始から中止までの日数*	主な中止理由
JPOST-10 ランダム期	1*-19 （FPF300 投与群）	19 日後	患者からの中止の申し出があった場合
	1*-20 （FPF300 投与群）	27 日後	治験薬の投与継続が困難な有害事象が発現し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と認めた場合
JPOST-10 長期	1*-03	121 日後	治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与中止を必要と認めた場合
	1*-07	6 日後	
	1*-17	175 日後	
	2*-01	98 日後	
	1*-05	37 日後	治験薬の投与継続が困難な有害事象が発現し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と認めた場合
	1*-08	163 日後	
	1*-14	79 日後	
	1*-15	178 日後	
	1*-24	195 日後	治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与が不適当と認めた場合
JPOST-13	6*-10	136 日後	治験薬の投与継続が困難な有害事象が発現し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と認めた場合

*：JPOST-13 では「登録日から中止までの日数」

CTD5.3.5.1.1「【JPOST-10】治験総括報告書－ランダム化比較試験期－　表 17.2-2」、
CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－　表 17.2-1」、
CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 16.2-1」より抜粋

2) 被験者背景

JPOST-10 及び JPOST-13 の人口統計学的特性（性別、年齢、身長、体重、PS、クロウ・深瀬症候群罹病期間、既往歴、合併症、前治療）及び他の基準値の特性（血清 VEGF、血清遊離軽鎖、胸水、心嚢水、M 蛋白定性、握力）について、表 2.7.3-4、表 2.7.3-5 に示した。

JPOST-10 ランダム期に関しては、一部の項目（PS 及び M 蛋白定性等）において、群間の偏り（有意水準 10%）が認められた。

表 2.7.3-4　人口統計学的特性（FAS）

項目			JPOST-10					JPOST-13
			ランダム期				長期	
			FPF300 投与群	プラセボ 投与群	検定		-	
					統計量	p 値		
被験者総数			13	11	-	-	23	10
性別		男性	9 (69.2%)	10 (90.9%)	-	0.327[2)]	18 (78.3%)	5 (50.0%)
		女性	4 (30.8%)	1 (9.1%)			5 (21.7%)	5 (50.0%)
年齢（歳）		被験者数	13	11	z=-1.480	0.139[3)]	23	10
		平均値±SD	60.0±12.25	54.2±9.43			58.8±11.50	45.4±11.7
		中央値（範囲）	62.0 (36-75)	54.0 (36-68)			58.0 (36-78)	41.0 (34-64)
身長（cm）		被験者数	13	11	t=0.210	0.836[1)]	23	10
		平均値±SD	165.5±8.58	164.8±9.33			164.2±8.21	162.41±7.05
		中央値（範囲）	163.5 (154-182)	163.0 (151-180)			163.0 (151-180)	163.50 (149.4-173.0)
体重（kg）		被験者数	13	11	t=-0.570	0.575[1)]	23	10
		平均値±SD	60.55±7.466	62.76±11.475			61.52±10.104	54.25±11.99
		中央値（範囲）	60.10 (48.8-74.0)	64.10 (41.2-79.0)			62.00 (39.5-80.5)	52.90 (41.2-84.5)
PS		1	6 (46.2%)	9 (81.8%)	-	0.017[2)]	16 (69.6%)	2 (20.0%)
		2	1 (7.7%)	2 (18.2%)			2 (8.7%)	1 (10.0%)
		3	6 (46.2%)	0			5 (21.7%)	7 (70.0%)
クロウ・深瀬症候群罹病期間*		被験者数	13	11	z=-0.527	0.598[3)]	23	10
		平均値±SD	4.7±3.82	3.6±2.38			4.3±3.28	14.2±11.9
		中央値（範囲）	3.0 (0-13)	4.0 (0-7)			4.0 (0-13)	10.0 (1-34)
既往歴		なし	7 (53.8%)	6 (54.5%)	-	1.000[2)]	12 (52.2%)	4 (40.0%)
		あり	6 (46.2%)	5 (45.5%)			11 (47.8%)	6 (60.0%)
合併症		なし	1 (7.7%)	0	-	1.000[2)]	1 (4.3%)	1 (10.0%)
		あり	12 (92.3%)	11 (100.0%)			22 (95.7%)	9 (90.0%)
前治療	ステロイド療法	なし	11 (84.6%)	7 (63.6%)	-	0.357[2)]	16 (69.6%)	5 (50.0%)
		あり	2 (15.4%)	4 (36.4%)			7 (30.4%)	5 (50.0%)
	メルファラン・プレドニゾロン療法	なし	12 (92.3%)	10 (90.9%)	-	1.000[2)]	21 (91.3%)	10 (100.0%)
		あり	1 (7.7%)	1 (9.1%)			2 (8.7%)	0
	末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法	なし	11 (84.6%)	7 (63.6%)	-	0.357[2)]	17 (73.9%)	10 (100.0%)
		あり	2 (15.4%)	4 (36.4%)			6 (26.1%)	0
	放射線療法	なし	13 (100.0%)	10 (90.9%)	-	0.458[2)]	22 (95.7%)	10 (100.0%)
		あり	0	1 (9.1%)			1 (4.3%)	0
	その他	なし	9 (69.2%)	6 (54.5%)	-	0.675[2)]	14 (60.9%)	8 (80.0%)
		あり	4 (30.8%)	5 (45.5%)			9 (39.1%)	2 (20.0%)

1) 2-sample t test、2) Fisher's exact test、3) Wilcoxon 2-sample test

* クロウ・深瀬症候群罹病期間の単位は、JPOST-10 では年、JPOST-13 では月

数字は例数、（ ）内は被験者総数に対する%

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 11.2-1」、
CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－　表 11.2-1」、
CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.2-1、表 11.2-2、表 11.2-3」より抜粋

表 2.7.3-5　基準値の特性（FAS）

項目		JPOST-10					JPOST-13
		ランダム期				長期	
		FPF300 投与群	プラセボ 投与群	検定		-	
				統計量	p 値		
被験者総数		13	11	-	-	23	10
血清 VEGF (pg/mL)	平均値 ±SD	5037.7 ±3296.68	4742.7 ±4096.99	t=0.196	0.847[1)]	3109.8 ±3137.85	8296.0 ±3607.9
	中央値 （範囲）	3900.0 (1310-10400)	3520.0 (1110-12700)			1760.0 (190-13500)	7690.0 (4040-16400)
血清遊離軽鎖(K) (mg/dL)	平均値 ±SD	5.616±4.2509	2.763±0.8363	t=2.367	0.034[1)]	3.360 ±2.4089	-
	中央値 （範囲）	4.750 (1.38-16.50)	2.700 (1.68-4.68)			2.570 (0.91-9.04)	-
血清遊離軽鎖(L) (mg/dL)	平均値 ±SD	9.525±6.2103	5.285±3.4211	t=2.016	0.056[1)]	6.375 ±6.4407	-
	中央値 （範囲）	8.020 (1.85-17.40)	3.990 (1.88-13.70)			3.940 (1.08-31.20)	-
胸水 (CT 検査)	なし	9 (69.2%)	8 (72.7%)	z=-0.253	0.800[2)]	15 (65.2%)	5 (50.0%)
	少量	2 (15.4%)	2 (18.2%)			4 (17.4%)	5 (50.0%)
	中等量	1 (7.7%)	1 (9.1%)			2 (8.7%)	0
	大量	1 (7.7%)	0			2 (8.7%)	0
心嚢水	なし	7 (53.8%)	11 (100.0%)	z=-2.508	0.012[2)]	16 (69.6%)	-
	少量	6 (46.2%)	0			7 (30.4%)	-
	中等量	0	0			0	-
	大量	0	0			0	-
M 蛋白定性	－	0	1 (9.1%)	z=-1.916	0.055[2)]	3 (13.0%)	1 (10.0%)
	±	0	2 (18.2%)			1 (4.3%)	0
	＋	13 (100.0%)	8 (72.7%)			19 (82.6%)	9 (90.0%)
握力(右) (kg)	平均値 ±SD	20.69±12.318	29.64±11.174	t=-1.848	0.078[1)]	21.96 ±12.463	16.4 ±11.0
	中央値 （範囲）	22.00 (4.0-51.0)	32.00 (11.0-45.0)			21.00 (4.0-46.0)	17.0 (0-32)
握力(左) (kg)	平均値 ±SD	19.15±10.423	27.91±10.054	t=-2.084	0.049[1)]	20.39 ±10.157	15.0 ±8.9
	中央値 （範囲）	20.00 (5.0-46.0)	31.00 (12.0-44.0)			19.00 (4.0-38.0)	15.5 (0-27)
握力(平均) (kg)	平均値 ±SD	19.92±11.197	28.77±10.537	t=-1.982	0.060[1)]	21.17 ±11.170	-
	中央値 （範囲）	21.50 (4.5-48.5)	32.00 (11.5-44.5)			21.50 (5.5-41.5)	-

1) 2-sample t test、2) Wilcoxon 2-sample test

数字は例数、（ ）内は被験者総数に対する%

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 11.2-2、表 11.2-3」、
CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－　表 11.2-2、表 11.2-4」、
CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.2-3、表 11.2-4、表 11.2-5」より抜粋

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

JPOST-10 及び JPOST-13 の 1) 血清 VEGF 減少率、2) 血清 VEGF 値、3) 運動機能、4) M 蛋白定性、5) 正中神経の複合筋活動電位（CMAP）振幅・運動神経伝導速度・F 波潜時、6) 胸水量、7) 肺活量、8) 体重、9) QOL（SF-36）の結果を、以下に示した。

なお、JPOST-10 もしくは JPOST-13 のみで観察している項目である血清 VEGF 目標値（1,000 pg/mL）の達成、尺骨神経の複合筋活動電位（CMAP）振幅・運動神経伝導速度・F 波潜時、完全寛解達成率、部分寛解達成率、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、治療完遂率について、詳細は第 5 部の総括報告書（CTD 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3 及び 5.3.5.2.1）に示すとともに、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に要約した。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 JPOST-12*で収集したデータをもとに、追加解析として算出した生存期間の結果を本項に示す。

*：クロウ・深瀬症候群に対する FPF300 の継続投与試験（試験期間：2012 年 3 月～20[redacted] 年 3 月）

1) 血清 VEGF 減少率

JPOST-10（ランダム期、長期）及び JPOST-13 の終了時の血清 VEGF 減少率の記述統計量を表 2.7.3-6 に示した。また、JPOST-10 ランダム期における投与 24 週後の血清 VEGF 減少率の群間比較を表 2.7.3-7 に示した。

JPOST-10 ランダム期では、両群（FAS）の投与 24 週後における血清 VEGF 減少率（最小二乗平均値）の差について、主解析として欠測値を LOCF 補完した共分散分析（共変量：ベースライン時の VEGF 値が 3,000 pg/mL 未満/以上、ベースライン時の胸水の有/無）により解析を行った。その結果、投与 24 週後の血清 VEGF の減少率（最小二乗平均値［95%CI］）は、FPF300 投与群が 0.388［0.1063-0.6701］、プラセボ投与群が-0.021［-0.3312-0.2888］で、FPF300 投与群で有意に増加した（p=0.040）。

感度分析のための欠測値を WOCF 補完した解析では両群間に有意差は認められなかった（p=0.061）。しかし、群間差の点推定値（95%CI）は主解析と同じ方向性であった。さらに、欠測値の補完を行わない MMRM では両群間に有意差が認められた（p=0.017）。

JPOST-10 長期の血清 VEGF 減少率（平均値±SD）は、バラツキはみられたものの、サイクル 4 終了時以降増加傾向を示し、JPOST-10 長期終了時の減少率は 0.2782±0.40101 であった。

JPOST-13 では終了時（中止時を含む）の血清 VEGF 減少率（平均値±SD）は、0.69±0.33 であった。

参考として JPOST-10 ランダム期において、早期移行時・中止時の値で LOCF 補完した際のランダム期終了時の血清 VEGF 減少率の記述統計量を表 2.7.3-8 に、投与 24 週後の血清 VEGF 減少率の群間比較を表 2.7.3-9 に示した。投与 24 週後の血清 VEGF の減少率（最小二乗平均値［95%CI］）は、FPF300 投与群が 0.341［0.08-0.60］、プラセボ投与群が 0.095［-0.19-0.38］で、群間差の点推定値は 0.245［-0.12-0.61］であり、両群間に有意差は認められなかった（p=0.174）。また、本 LOCF 補完方法に準じ、WOCF 補完した解析においても両群間で有意差は認められなかった（p=0.091）。

表 2.7.3-6　終了時の血清 VEGF 減少率（FAS）

		投与群	被験者数	平均値±SD	中央値（範囲）
JPOST-10	ランダム期 1)	FPF300 投与群	13	0.394±0.3381	0.336 (0-0.88)
		プラセボ投与群	11	-0.015±0.5370	0 (-0.97-0.97)
	長期	-	14	0.2782±0.40101	0.2148 (-0.484-0.937)
JPOST-13		-	10 2)	0.69±0.33	0.85 (0.0-1.0)

1) LOCF 補完した。
2) 中止時（1 例）を含む。

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 11.4-1」、
CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－　表 11.4-2」、
CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-1」より抜粋

表 2.7.3-7　【JPOST-10 ランダム期】投与 24 週後の血清 VEGF 減少率の群間比較（FAS）

	投与群	被験者数	ランダム期終了時			プラセボ投与群との群間差			
			LSMEAN	SE	95%CI	LSMEAN	SE	95%CI	p 値
LOCF	FPF300 投与群	13	0.388	0.1351	0.1063 - 0.6701	0.409	0.1866	0.0202 - 0.7985	0.040
	プラセボ投与群	11	-0.021	0.1486	-0.3312 - 0.2888				
WOCF	FPF300 投与群	13	0.316	0.1362	0.0323 - 0.6003	0.373	0.1880	-0.0192 - 0.7649	0.061
	プラセボ投与群	11	-0.057	0.1497	-0.3689 - 0.2558				
MMRM	FPF300 投与群	11	0.541	0.1487	0.2271 - 0.8548	0.550	0.2086	0.1100 - 0.9902	0.017
	プラセボ投与群	10	-0.009	0.1567	-0.3397 - 0.3215				

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 11.4-2」

表 2.7.3-8　【JPOST-10 ランダム期】終了時の血清 VEGF 減少率（FAS）【参考】

		投与群	被験者数	平均値±SD	中央値（範囲）
JPOST-10	ランダム期 1)	FPF300 投与群	13	0.374±0.4424	0.472 (-0.38-0.88)
		プラセボ投与群	11	0.134±0.3876	0.071 (-0.47-0.97)

1) LOCF（早期移行時・中止時）補完した。

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 11.4-4」一部改変

表 2.7.3-9　【JPOST-10 ランダム期】投与 24 週後の血清 VEGF 減少率の群間比較（FAS）【参考】

	投与群	被験者数	ランダム期終了時			プラセボ投与群との群間差			
			LSMEAN	SE	95%CI	LSMEAN	SE	95%CI	p 値
LOCF	FPF300 投与群	13	0.341	0.126	0.08 - 0.60	0.245	0.174	-0.12 - 0.61	0.174
	プラセボ投与群	11	0.095	0.139	-0.19 - 0.38				
WOCF	FPF300 投与群	13	0.279	0.148	-0.03 - 0.59	0.363	0.204	-0.06 - 0.79	0.091
	プラセボ投与群	11	-0.083	0.163	-0.42 - 0.26				

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 11.4-5」

2) 血清 VEGF 値

JPOST-10（ランダム期、長期）及び JPOST-13 における投与前及び投与終了時の血清 VEGF 値の記述統計量を表 2.7.3-10 に示した。

また、JPOST-10 ランダム期において、底を 10 とした対数変換を行った血清 VEGF 値の推移について、投与群、ベースラインの血清 VEGF 値（3,000 pg/mL 未満／以上）、ベースラインの胸水の有無、測定時期、投与群と測定時期の交互作用を要因とした MMRM による経時測定データ解析を行った。この結果をもとに、終了時における両群の血清 VEGF 値の最小二乗平均値の群間差を検定した。その結果、両群とも血清 VEGF 値は減少しており、両群間に有意差は認められなかった。

JPOST-10 長期ではベースラインの血清 VEGF 値の平均値±SD（中央値）は 3,109.8±3,137.85（1,760.0）pg/mL で、バラツキはあるものの、サイクル 3 終了時以降は投与継続とともに低下し、JPOST-10 長期終了時の血清 VEGF 値は 1,690.5±1,589.35（1,320.0）pg/mL となった。

JPOST-13 ではスクリーニング時の平均値±SD（中央値）は 8,465.0±2,974.3（8,435.0）pg/mL で、終了又は中止時では 2,453.3±2,882.2（1,440.0）pg/mL であった。

表 2.7.3-10　血清 VEGF 値（FAS）

		JPOST-10				JPOST-13	
		ランダム期		長期			
		ベースライン	終了時	ベースライン	終了時	スクリーニング	終了時又は中止時
FPF300 投与群	被験者数	13	8	23	14	10	10
	平均値 ±SD	5037.7 ±3296.68	2381.9 ±2579.83	3109.8 ±3137.85	1690.5 ±1589.35	8465.0 ±2974.3	2453.3 ±2882.2
	中央値 （範囲）	3900.0 (1310-10400)	1098.0 (678-7600)	1760.0 (190-13500)	1320.0 (209-5480)	8435.0 (4510-12900)	1440.0 (213-9080)
プラセボ 投与群	被験者数	11	5				
	平均値 ±SD	4742.7± 4096.99	2602.0± 2822.92				
	中央値 （範囲）	3520.0 (1110-12700)	1400.0 (190-7280)				
最小二乗 平均値の差	LSMEAN	-0.24003					
	p 値	0.256					
	SE	0.205218					
	95%CI	-0.668103 – 0.188051					

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 11.4-6、表 11.4-2」、
CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－　表 11.4-1」、
CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-2」より抜粋

3) 運動機能

JPOST-10（ランダム期、長期）及び JPOST-13 における投与前及び投与終了時の運動機能（徒手筋力試験・握力・ONLS）の記述統計量を表 2.7.3-11～表 2.7.3-13 に示した。また、JPOST-10 ランダム期における徒手筋力試験の合計スコアについて、MMRM による JPOST-10 ランダム期終了時の最小二乗平均の差の群間比較を表 2.7.3-14 に示した。

JPOST-10 ランダム期において、群間比較（Wilcoxon の順位和検定又は二標本 t 検定）の結果、各筋の徒手筋力試験のスコア、握力（左右平均）、ONLS ともに、両群間に有意差はなかった。一方、追加解析にて JPOST-10 ランダム期終了時における徒手筋力試験の合計スコアの最小二乗平均値（95%CI）を、MMRM により群間比較した結果、FPF300 投与群はプラセボ投与群と比較し有意に増加した（p=0.048、表 2.7.3-14）。

JPOST-10 長期では、徒手筋力試験の合計スコア（中央値）は、ベースラインが 82.0 で、終了時は 88.0 であった。各筋の徒手筋力試験のスコア（中央値）を見ると、前脛骨筋以外の筋力はベースラインから終了時まで 5.00 で推移した。ベースラインで低値（3.00）であった前脛骨筋も終了時には改善した（4.50）。握力（左右平均、中央値）は投与期間中、ベースラインは 21.50 kg、終了時は 24.25 kg で推移した。ONLS（中央値）の Arm Scale Score、Leg Scale Score、Total Score は、ベースラインが 1.0、2.0、4.0、終了時が 1.0、1.5、2.0 でそれぞれ推移した。

一方、JPOST-13 では、各筋の徒手筋力試験のスコア（中央値）において、ベースラインで低値を示した筋（腸腰筋、大腿二頭筋、前脛骨筋、腓腹筋）は終了又は中止時に改善し、ベースライン時に 5.00 であった筋は終了又は中止時まで 5.00 を維持した。握力（中央値）は、ベースラインが左 15.5 kg、右 17.0 kg、終了又は中止時が左 18.5 kg、右 20.5 kg でそれぞれ推移した。ONLS の Total Score（中央値）はベースライン時が 5.5 で、終了又は中止時が 4.0 で推移した。

表 2.7.3-11　徒手筋力試験（左右平均）（FAS）（1/2）

部位	試験		時期	投与群	被験者数	中央値（範囲）	検定	
							統計量	p 値
三角筋	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	5.00 (5.0-5.0)	z=-1.003	0.316[1)]
				プラセボ投与群	11	5.00 (4.5-5.0)		
			終了時	FPF300 投与群	8	5.00 (5.0-5.0)	z=0.000	1.000[1)]
				プラセボ投与群	5	5.00 (5.0-5.0)		
		長期	ベースライン	-	23	5.00(4.0-5.0)	-	-
			終了時	-	14	5.00(5.0-5.0)	-	-
	JPOST-13		スクリーニング	-	10	5.00 (4.0-5.0)	-	-
			終了又は中止時	-	10	5.00 (5.0-5.0)	-	-
上腕二頭筋	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	5.00 (4.0-5.0)	z=0.938	0.348[1)]
				プラセボ投与群	11	5.00 (4.5-5.0)		
			終了時	FPF300 投与群	8	5.00 (5.0-5.0)	z=0.000	1.000[1)]
				プラセボ投与群	5	5.00 (5.0-5.0)		
		長期	ベースライン	-	23	5.00 (4.0-5.0)	-	-
			終了時	-	14	5.00 (5.0-5.0)	-	-
	JPOST-13		スクリーニング	-	10	5.00 (4.0-5.0)	-	-
			終了又は中止時	-	10	5.00 (5.0-5.0)	-	-
手首伸展	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	5.00 (4.0-5.0)	z=-0.656	0.512[1)]
				プラセボ投与群	11	5.00 (4.0-5.0)		
			終了時	FPF300 投与群	8	5.00 (4.0-5.0)	z=1.047	0.295[1)]
				プラセボ投与群	5	5.00 (5.0-5.0)		
		長期	ベースライン	-	23	5.00 (4.0-5.0)	-	-
			終了時	-	14	5.00 (5.0-5.0)	-	-
	JPOST-13		スクリーニング	-	10	5.00 (4.0-5.0)	-	-
			終了又は中止時	-	10	5.00 (5.0-5.0)	-	-
手指伸展	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	5.00 (4.0-5.0)	z=-0.662	0.508[1)]
				プラセボ投与群	11	5.00 (4.0-5.0)		
			終了時	FPF300 投与群	8	5.00 (4.0-5.0)	z=0.451	0.652[1)]
				プラセボ投与群	5	5.00 (4.0-5.0)		
		長期	ベースライン	-	23	5.00 (4.0-5.0)	-	-
			終了時	-	14	5.00 (4.5-5.0)	-	-
	JPOST-13		スクリーニング	-	10	5.00 (4.0-5.0)	-	-
			終了又は中止時	-	10	5.00 (4.5-5.0)	-	-
腸腰筋	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	5.00 (4.0-5.0)	z=1.861	0.063[1)]
				プラセボ投与群	11	5.00 (4.0-5.0)		
			終了時	FPF300 投与群	8	5.00 (4.0-5.0)	z=-0.234	0.815[1)]
				プラセボ投与群	5	5.00 (4.0-5.0)		
		長期	ベースライン	-	23	5.00 (3.0-5.0)	-	-
			終了時	-	14	5.00 (4.0-5.0)	-	-
	JPOST-13		スクリーニング	-	10	4.00 (1.0-5.0)	-	-
			終了又は中止時	-	10	5.00 (4.0-5.0)	-	-

表 2.7.3-11　徒手筋力試験（左右平均）（FAS）（2/2）

部位	試験		時期	投与群	被験者数	中央値（範囲）	検定	
							統計量	p 値
大腿四頭筋	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	5.00 (4.0-5.0)	z=0.504	0.614[1)]
				プラセボ投与群	11	5.00 (4.5-5.0)		
			終了時	FPF300 投与群	8	5.00 (4.0-5.0)	z=0.632	0.527[1)]
				プラセボ投与群	5	5.00 (5.0-5.0)		
		長期	ベースライン	-	23	5.00 (4.0-5.0)	-	-
			終了時	-	14	5.00 (5.0-5.0)	-	-
	JPOST-13		スクリーニング	-	10	5.00 (1.0-5.0)	-	-
			終了又は中止時	-	10	5.00 (2.5-5.0)	-	-
大腿二頭筋	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	5.00 (3.0-5.0)	z=1.017	0.309[1)]
				プラセボ投与群	11	5.00 (4.0-5.0)		
			終了時	FPF300 投与群	8	5.00 (4.0-5.0)	z=0.000	1.000[1)]
				プラセボ投与群	5	5.00 (4.0-5.0)		
		長期	ベースライン	-	23	5.00 (4.0-5.0)	-	-
			終了時	-	14	5.00 (5.0-5.0)	-	-
	JPOST-13		スクリーニング	-	10	3.75 (1.0-5.0)	-	-
			終了又は中止時	-	10	5.00 (1.5-5.0)	-	-
前脛骨筋	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	4.00 (0.0-5.0)	z=0.000	1.000[1)]
				プラセボ投与群	11	4.00 (0.0-5.0)		
			終了時	FPF300 投与群	8	2.50 (1.0-5.0)	z=0.159	0.874[1)]
				プラセボ投与群	5	5.00 (0.0-5.0)		
		長期	ベースライン	-	23	3.00 (0.0-5.0)	-	-
			終了時	-	14	4.50 (1.0-5.0)	-	-
	JPOST-13		スクリーニング	-	10	1.00 (0.0-5.0)	-	-
			終了又は中止時	-	10	1.75 (0.0-5.0)	-	-
腓腹筋	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	5.00 (0.0-5.0)	z=0.253	0.800[1)]
				プラセボ投与群	11	5.00 (0.0-5.0)		
			終了時	FPF300 投与群	8	5.00 (1.0-5.0)	z=0.000	1.000[1)]
				プラセボ投与群	5	5.00 (0.0-5.0)		
		長期	ベースライン	-	23	5.00 (0.0-5.0)	-	-
			終了時	-	14	5.00 (0.0-5.0)	-	-
	JPOST-13		スクリーニング	-	10	1.25 (0.0-5.0)	-	-
			終了又は中止時	-	10	3.75 (0.0-5.0)	-	-
合計	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	84 (56-90)	t=-0.489	0.629[2)]
				プラセボ投与群	11	84 (64-90)		
			終了時	FPF300 投与群	8	85 (66-90)	t=-0.234	0.820[2)]
				プラセボ投与群	5	90 (64-90)		
		長期	ベースライン	-	23	82.0 (64-90)	-	-
			終了時	-	14	88.0 (72-90)	-	-
	JPOST-13		スクリーニング	-	-	-	-	-
			終了又は中止時	-	-	-	-	-

1) Wilcoxon 2-sample test、 2) 2-sample t test

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 15.2-1」、
CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－　表 15.2-1」、
CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-5」より抜粋

表 2.7.3-12　握力（FAS）

	試験		時期	投与群	被験者数	中央値（範囲）	平均値±SD	2-sample t test	
								統計量	p 値
左右平均 (kg)	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	21.50 (4.5-48.5)	19.92±11.197	t=-1.982	0.060
				プラセボ投与群	11	32.00 (11.5-44.5)	28.77±10.537		
			終了時	FPF300 投与群	8	21.50 (8.5-41.0)	20.25±10.610	t=-1.890	0.085
				プラセボ投与群	5	31.00 (19.0-41.5)	30.90±8.466		
		長期	ベースライン	-	23	21.50 (5.5-41.5)	-	-	-
			終了時	-	14	24.25 (8.0-39.5)	-	-	-
右 (kg)	JPOST-13		スクリーニング	-	10	17.0 (0-32)	16.4±11.0	-	-
			終了又は中止時	-	10	20.5 (6-30)	19.3±8.6	-	-
左 (kg)	JPOST-13		スクリーニング	-	10	15.5 (0-27)	15.0±8.9	-	-
			終了又は中止時	-	10	18.5 (9-28)	18.1±7.3	-	-

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 15.2-1」、
CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－　表 15.2-1」、
CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-5」より抜粋

表 2.7.3-13　ONLS（FAS）

	試験		時期	投与群	被験者数	中央値（範囲）	wilcoxon 2 sample test	
							統計量	p 値
Arm	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	1.00 (0.0-2.0)	z=-0.550	0.582
				プラセボ投与群	11	1.00 (0.0-3.0)		
			終了時	FPF300 投与群	8	1.50 (0.0-3.0)	z=-0.153	0.879
				プラセボ投与群	5	1.00 (0.0-3.0)		
		長期	ベースライン	-	23	1.0 (0-3)	-	-
			終了時	-	14	1.0 (0-3)	-	-
	JPOST-13		スクリーニング	-	-	-	-	-
			終了又は中止時	-	-	-	-	-
Leg	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	2.00 (0.0-6.0)	z=-1.069	0.285
				プラセボ投与群	11	1.00 (0.0-4.0)		
			終了時	FPF300 投与群	8	2.00 (0.0-6.0)	z=-0.752	0.452
				プラセボ投与群	5	1.00 (0.0-3.0)		
		長期	ベースライン	-	23	2.0 (0-6)	-	-
			終了時	-	14	1.5 (0-5)	-	-
	JPOST-13		スクリーニング	-	-	-	-	-
			終了又は中止時	-	-	-	-	-
Total	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	2.00 (1.0-8.0)	z=-0.970	0.332
				プラセボ投与群	11	2.00 (0.0-6.0)		
			終了時	FPF300 投与群	8	3.00 (0.0-9.0)	z=-0.598	0.550
				プラセボ投与群	5	1.00 (0.0-5.0)		
		長期	ベースライン	-	23	4.0 (0-9)	-	-
			終了時	-	14	2.0 (0-7)	-	-
	JPOST-13		スクリーニング	-	10	5.5 (3-10)	-	-
			終了又は中止時	-	10	4.0 (2-8)	-	-

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 15.2-1」、
CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－　表 15.2-1」、
CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-5」より抜粋

表 2.7.3-14　【JPOST-10 ランダム期】MMRM によるランダム期終了時の推定値（FAS）

MMRM によるランダム期終了時の推定値							
最小 2 乗平均				最小 2 乗平均の差			
投与群	推定値	SE	95%CI	推定値	SE	95%CI	Pr > |t|
FPF300 投与群	84.1	0.95	82.25 - 86.01	3.0	1.50	0.03 - 5.99	p=0.048
プラセボ投与群	81.1	1.16	78.82 - 83.42				

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 15.2-5」

4) M 蛋白定性

JPOST-10（ランダム期、長期）及び JPOST-13 における投与前及び投与終了時の M 蛋白を評価カテゴリ別（－・±・+）に被験者数及び割合を算出し、表 2.7.3-15 に示した。また、JPOST-10 ランダム期に関しては、Wilcoxon の順位和検定による群間比較の結果を合わせて示した。

JPOST-10 ランダム期においては、Wilcoxon の順位和検定による群間比較の結果、両群間に有意差は認められなかった。しかし、FPF300 投与群、プラセボ投与群とも、ベースラインと比較し終了時に M 蛋白陽性例は減少した（FPF300 投与群：100%→87.5%、プラセボ投与群：72.7%→60.0%）。

JPOST-10 長期においても M 蛋白陽性の被験者の割合はベースラインと比較し、終了時に減少した（82.6%→64.3%）。

JPOST-13 では、スクリーニング時に陽性であった 9 例中 2 例の M 蛋白が終了又は中止時に消失した。

表 2.7.3-15　M 蛋白定性（評価カテゴリ別）（FAS）

		時期	投与群	被験者数	評価カテゴリ			Wilcoxon 2-sample test	
					－	±	＋	統計量	p 値
JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	0 (0.0%)	0 (0.0%)	13 (100.0%)	z=-1.916	0.055
			プラセボ投与群	11	1 (9.1%)	2 (18.2%)	8 (72.7%)		
		終了時	FPF300 投与群	8	1 (12.5%)	0 (0.0%)	7 (87.5%)	z=-1.000	0.317
			プラセボ投与群	5	2 (40.0%)	0 (0.0%)	3 (60.0%)		
	長期	ベースライン	-	23	3 (13.0%)	1 (4.3%)	19 (82.6%)	-	-
		終了時	-	14	4 (28.6%)	1 (7.1%)	9 (64.3%)	-	-
JPOST-13		スクリーニング	-	10	1 (10.0%)	0 (0.0%)	9 (90.0%)	-	-
		終了又は中止時	-	10	3 (30.0%)	0 (0.0%)	7 (70.0%)	-	-

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 11.4-14」、
CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－　表 11.4-7」、
CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-11」より抜粋

5) 正中神経の複合筋活動電位（CMAP）振幅・運動神経伝導速度・F 波潜時

JPOST-10（ランダム期、長期）における投与前及び投与終了時の正中神経（左右）の CMAP 振幅、運動神経伝導速度及び F 波潜時の記述統計量を表 2.7.3-16、JPOST-13 におけるサイクル 1 終了時及び終了又は中止時の正中神経（左右いずれか片側）の CMAP 振幅、運動神経伝導速度及び F 波潜時の記述統計量を表 2.7.3-17 に示した。また、JPOST-10 ランダム期終了時の上記パラメーターの変化率について欠測値を LOCF 補完した共分散分析（共変量: 年齢、性別、ベースライン値）を行い、群間比較した結果を表 2.7.3-18 に示した。

JPOST-10 ランダム期において、平均値の群間比較を二標本 t 検定により行った結果、いずれのパラメーターにおいても両群間に有意差は認められなかった（表 2.7.3-16）。また、追加解析にて実施した欠測値を LOCF 補完した共分散分析では、右側の正中神経の運動神経伝導速度の変化率が FPF300 投与群で有意に改善したものの（p=0.034、表 2.7.3-18）、その他のパラメーターの左右の変化率、及び左側の運動神経伝導速度の変化率に有意な差はなかった。

JPOST-10 長期では、バラツキは大きいものの正中神経の CMAP 振幅（中央値）（右 : 4.50 mV→4.90 mV、左：4.10 mV→5.80 mV）及び運動神経伝導速度（中央値）（右：35.0 m/s→38.5 m/s、左：34.0 m/s→38.0 m/s）は増加する方向に、F 波潜時（中央値）（右：42.90 ms→37.75 ms、左：41.90 ms→38.05 ms）は短縮（改善）する方向にそれぞれ改善した（表 2.7.3-16）。

JPOST-13 では、いずれのパラメーターも改善の傾向を認め、サイクル 1 と比較し、終了又は中止時において、正中神経の運動神経伝導速度（中央値）（32.5 m/s→40.0 m/s）及び CMAP 振幅（中央値）（4.70 mV→5.30 mV）は増加、F 波潜時（中央値）（48.00 ms→39.35 ms）は短縮（改善）した（表 2.7.3-17）。

表 2.7.3-16　【JPOST-10】正中神経の CMAP 振幅・運動神経伝導速度・F 波潜時（FAS）（1/2）

			ランダム期								長期	
			ベースライン				終了時				ベースライン	終了時
			FPF300 投与群	プラセボ 投与群	2-sample t test		FPF300 投与群	プラセボ 投与群	2-sample t test		-	-
					統計量	p 値			統計量	p 値		
正中神経（右）	CMAP 振幅（mV）	被験者数	13	11	-	-	8	5	-	-	23	14
		平均値±SD	4.50±3.688	6.23±3.065	t=-1.233	0.231	4.00±3.355	5.88±3.142	t=-1.006	0.336	4.21±3.071	4.56±3.080
		中央値（範囲）	3.50 (0.2-11.4)	7.70 (1.5-10.6)			3.85 (0.2-9.3)	6.80 (0.4-8.2)			4.50 (0.2-9.3)	4.90 (0.3-9.6)
	運動神経伝導速度（m/s）	被験者数	13	11	-	-	8	5	-	-	23	14
		平均値±SD	31.8±10.68	38.9±10.74	t=-1.611	0.122	35.5±8.18	44.4±9.53	t=-1.796	0.100	34.7±11.88	38.5±11.41
		中央値（範囲）	31.0 (12-51)	41.0 (19-54)			35.0 (24-51)	46.0 (32-56)			35.0 (11-56)	38.5 (17-54)
	F 波潜時（ms）	被験者数	9	11	-	-	6	5	-	-	20	12
		平均値±SD	42.68±9.275	43.11±13.956	t=-0.079	0.938	43.07±8.700	35.86±8.527	t=1.380	0.201	44.99±14.269	37.18±7.343
		中央値（範囲）	41.00 (30.1-61.8)	37.60 (26.6-67.0)			40.80 (32.3-56.7)	36.30 (27.9-48.8)			42.90 (26.8-81.6)	37.75 (27.6-51.0)

表 2.7.3-16　【JPOST-10】正中神経の CMAP 振幅・運動神経伝導速度・F 波潜時（FAS）（2/2）

			ランダム期								長期	
			ベースライン				終了時				ベースライン	終了時
			FPF300 投与群	プラセボ 投与群	2-sample t test		FPF300 投与群	プラセボ 投与群	2-sample t test		-	-
					統計量	p 値			統計量	p 値		
正中神経（左）	CMAP 振幅（mV）	被験者数	13	11	-	-	8	5	-	-	23	13
		平均値±SD	5.22±4.030	5.75±2.667	t=-0.367	0.717	4.84±3.358	6.88±2.736	t=-1.139	0.279	4.61±3.029	5.03±2.590
		中央値（範囲）	5.90 (0.4-13.4)	6.20 (1.3-9.2)			5.45 (0.8-8.3)	7.80 (2.3-9.4)			4.10 (0.2-9.4)	5.80 (0.8-9.2)
	運動神経伝導速度（m/s）	被験者数	13	11	-	-	8	5	-	-	23	13
		平均値±SD	32.8±10.95	38.3±11.34	t=-1.190	0.247	36.4±8.33	41.8±10.87	t=-1.019	0.330	34.6±11.18	40.2±10.04
		中央値（範囲）	32.0 (16-53)	39.0 (21-54)			36.0 (26-51)	44.0 (25-52)			34.0 (15-56)	38.0 (24-56)
	F 波潜時（ms）	被験者数	11	11	-	-	6	5	-	-	19	12
		平均値±SD	45.66± 13.281	41.98± 11.498	t=0.695	0.495	41.03±9.795	36.66± 11.093	t=0.695	0.505	43.31± 13.934	39.35± 11.142
		中央値（範囲）	42.60 (30.0-79.1)	40.80 (26.4-65.0)			40.25 (25.9-55.8)	36.90 (27.0-54.5)			41.90 (24.6-83.4)	38.05 (26.8-62.9)

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 15.2-6」、
CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－　表 11.4-4」より抜粋

表 2.7.3-17　【JPOST-13】正中神経※の CMAP 振幅・運動神経伝導速度・F 波潜時（FAS）

	時期	被験者数	平均値±SD	中央値（範囲）
CMAP 振幅（mV）	サイクル 1	10	4.85±2.66	4.70（1.1-9.0）
	終了又は中止時	10	5.48±3.11	5.30（1.0-10.6）
運動神経伝導速度（m/s）	サイクル 1	10	31.8±6.1	32.5（19-39）
	終了又は中止時	10	36.5±9.5	40.0（22-52）
F 波潜時（ms）	サイクル 1	9	51.07±10.15	48.00（38.7-68.4）
	終了又は中止時	8	39.29±6.73	39.35（30.0-48.4）

※治験期間を通していずれか片側で実施

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-6」

表 2.7.3-18　【JPOST-10 ランダム期】正中神経の神経伝導検査結果（変化率）の LOCF 補完による群間比較解析（FAS）

項目*		投与群	被験者数	ランダム期終了時**			プラセボ投与群との群間差**			
				LSMEAN	SE	95%CI	LSMEAN	SE	95%CI	p 値
正中神経(右)	CMAP 振幅(mV)	FPF300 投与群	13	-1.86	7.320	-17.178 - 13.464	12.33	10.548	-9.748 - 34.406	0.257
		プラセボ投与群	11	-14.19	8.882	-32.776 - 4.403				
	運動神経伝導速度(m/s)	FPF300 投与群	13	9.20	2.975	2.970 - 15.425	9.53	4.165	0.810 - 18.243	0.034
		プラセボ投与群	11	-0.33	3.517	-7.690 - 7.032				
	F 波潜時(ms)	FPF300 投与群	9	-1.45	4.050	-10.082 - 7.184	-3.49	4.870	-13.868 - 6.894	0.485
		プラセボ投与群	11	2.04	4.184	-6.880 - 10.956				
正中神経(左)	CMAP 振幅(mV)	FPF300 投与群	13	12.31	7.339	-3.054 - 27.667	15.01	10.677	-7.337 - 37.359	0.176
		プラセボ投与群	11	-2.70	9.118	-21.788 - 16.380				
	運動神経伝導速度(m/s)	FPF300 投与群	13	4.32	3.552	-3.114 - 11.754	8.26	5.089	-2.395 - 18.909	0.121
		プラセボ投与群	11	-3.94	4.328	-12.995 - 5.121				
	F 波潜時(ms)	FPF300 投与群	11	-1.96	4.751	-11.983 - 8.064	-2.95	6.387	-16.426 - 10.523	0.650
		プラセボ投与群	11	0.99	5.473	-10.556 - 12.539				

*：F 波潜時は身長補正

**：年齢、性別、ベースライン値を共変量とした推定値

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 11.4-12」より抜粋

6) 胸水量

JPOST-10（ランダム期、長期）及び JPOST-13 における投与前及び投与終了時の胸水量を評価カテゴリ別（なし・少量・中等量・大量）に被験者数及び割合を算出し、表 2.7.3-19 に示した。また、JPOST-10 ランダム期に関しては、個々の症例における胸水量の推移を表 2.7.3-20、21 に示した。

JPOST-10 ランダム期では、胸水量の変動に関して両群間に有意差は認められなかった（表 2.7.3-19）。しかし、個々の症例の推移から、FPF300 投与群はプラセボ投与群と比較し、ベースライン時に胸水を認めていた症例で、終了、中止、又は早期移行時に胸水量が減少した例が多く（FPF300 投与群：4 例中 2 例 50%、プラセボ投与群：3 例中 0 例 0%）、胸水の増加を認める例が少なかった（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%）。

JPOST-10 長期においても、ベースラインから投与終了時までの胸水量の評価カテゴリ「なし」の割合が増加した（65.2%→92.9%）。

JPOST-13 では、スクリーニング時に 5 例（50%）に胸水を認めたが、終了又は中止時には 1 例（10%）のみとなり、FPF300 の投与により「なし」の例数が増加した。

表 2.7.3-19　胸水量（FAS）

		時期	投与群	被験者数	評価カテゴリ				Wilcoxon 2-sample test	
					なし	少量	中等量	大量	統計量	p 値
JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	9 (69.2%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	z=-0.253	0.800
			プラセボ投与群	11	8 (72.7%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)		
		終了時	FPF300 投与群	8	8 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	z=1.107	0.268
			プラセボ投与群	5	4 (80.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
	長期	ベースライン	-	23	15 (65.2%)	4 (17.4%)	2 (8.7%)	2 (8.7%)	-	-
		終了時	-	14	13 (92.9%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	-	-
JPOST-13		スクリーニング	-	10	5 (50.0%)	5 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
		終了又は中止時	-	10	9 (90.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-

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 11.4-16」、
CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－　表 11.4-8」、
CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-12」より抜粋

表 2.7.3-20　【JPOST-10 ランダム期】被験者ごとの胸水量の推移（FPF300 投与群）

被験者識別コード	評価時期	胸水
4* -01	ベースライン	なし
	サイクル3終了時	なし
	ランダム期終了時	なし
1* -01	ベースライン	なし
	サイクル3終了時	なし
	ランダム期終了時	なし
1* -02	ベースライン	なし
	サイクル3終了時	なし
	ランダム期終了時	なし
1* -05	ベースライン	大量
	終了時【早期移行（サイクル2)】	大量
1* -08	ベースライン	中等量
	サイクル3終了時	少量
	ランダム期終了時	なし
1* -12	ベースライン	なし
	サイクル3終了時	なし
	ランダム期終了時	なし
1* -14	ベースライン	少量
	サイクル3終了時	少量
	ランダム期終了時	なし
1* -16	ベースライン	なし
	サイクル3終了時	なし
	ランダム期終了時	なし
1* -18	ベースライン	なし
	終了時【早期移行（サイクル3)】	少量
1* -19	ベースライン	なし
	終了時【中止（中止の申し出)】	なし
1* -20	ベースライン	少量
	終了時【中止（有害事象)】	少量
1* -24	ベースライン	なし
	サイクル3終了時	少量
	終了時【早期移行（サイクル4)】	少量
5* -01	ベースライン	なし
	サイクル3終了時	なし
	ランダム期終了時	なし

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 11.4-17」より抜粋

表 2.7.3-21　【JPOST-10 ランダム期】被験者ごとの胸水量の推移（プラセボ投与群）

被験者識別コード	評価時期	胸水
1* -03	ベースライン	なし
	サイクル 3 終了時	なし
	終了時【早期移行（サイクル 5)】	中等量
1* -04	ベースライン	なし
	サイクル 3 終了時	なし
	ランダム期終了時	なし
1* -07	ベースライン	中等量
	終了時【早期移行（サイクル 1)】	大量
1* -10	ベースライン	なし
	サイクル 3 終了時	なし
	ランダム期終了時	なし
1* -13	ベースライン	少量
	終了時【早期移行（サイクル 3)】	中等量
1* -15	ベースライン	少量
	サイクル 3 終了時	少量
	ランダム期終了時	少量
1* -17	ベースライン	なし
	サイクル 3 終了時	なし
	終了時【早期移行（サイクル 5)】	少量
1* -21	ベースライン	なし
	サイクル 3 終了時	なし
	ランダム期終了時	なし
1* -22	ベースライン	なし
	サイクル 3 終了時	なし
	ランダム期終了時	なし
2* -01	ベースライン	なし
	サイクル 3 終了時	なし
	終了時【早期移行（サイクル 4)】	なし
3* -01	ベースライン	なし
	サイクル 3 終了時	なし
	終了時【早期移行（サイクル 4)】	なし

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 11.4-18」より抜粋

7) 肺活量

JPOST-10（ランダム期、長期）及び JPOST-13 における投与前及び投与終了時の肺活量の記述統計量を表 2.7.3-22 に示した。また、JPOST-10 ランダム期に関しては、二標本 t 検定による両群の平均値の群間比較の結果を合わせて示した。

JPOST-10 ランダム期では、ベースライン時と比較し、JPOST-10 ランダム期終了時において、肺活量（中央値）は両群とも増加したが（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）、ベースライン及び終了時いずれにおいても両群間に有意差は認められなかった。

JPOST-10 長期における肺活量（中央値）はベースライン時が 2,930.0 mL で、終了時が 3,135.0 mL であった。

JPOST-13 における肺活量（中央値）はサイクル 1 が 2,980.0 mL で、終了又は中止時が 3,170.0 mL であった。

表 2.7.3-22　肺活量（FAS）

		時期	投与群	肺活量(mL)			2-sample t test	
				被験者数	平均値±SD	中央値（範囲）	統計量	p 値
JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	2883.8±896.34	2840.0 (1220-4460)	t=-1.080	0.292
			プラセボ投与群	11	3251.8±747.37	2900.0 (2360-4500)		
		終了時	FPF300 投与群	8	3122.5±520.60	3135.0 (2350-3870)	t=-1.533	0.154
			プラセボ投与群	5	3700.0±852.32	4000.0 (2660-4480)		
	長期	ベースライン	-	23	2990.9±845.80	2930.0 (880-4480)	-	-
		終了時	-	14	3170.7±882.05	3135.0 (1790-4410)	-	-
JPOST-13		サイクル 1	-	10	2891.0±816.1	2980.0 (1450-4050)	-	-
		終了又は中止時	-	10	2983.0±783.4	3170.0 (1870-3920)	-	-

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 11.4-19」、
CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－　表 11.4-9」、
CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-8」より抜粋

8) 体重

JPOST-10（ランダム期、長期）及び JPOST-13 における投与前及び投与終了時の体重の記述統計量を表 2.7.3-23 に示した。また、JPOST-10 ランダム期に関しては、二標本 t 検定による両群の平均値の群間比較の結果を合わせて示した。

JPOST-10 ランダム期では、ベースライン時、終了時ともに両群間で有意差は認められなかった。

JPOST-10 長期の被験者の体重（中央値）はベースラインが 62.00 kg で、終了時が 65.20 kg であった。

JPOST-13 では、体重（中央値）はスクリーニング時が 52.90 kg で、終了又は中止時が 54.75 kg であった。

表 2.7.3-23　体重（FAS）

		時期	投与群	体重（kg）			2-sample t test	
				被験者数	平均値±SD	中央値（範囲）	統計量	p 値
JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	60.55±7.466	60.10 (48.8-74.0)	t=-0.570	0.575
			プラセボ投与群	11	62.76±11.475	64.10 (41.2-79.0)		
		終了時	FPF300 投与群	8	60.66±7.968	61.15 (51.2-75.8)	t=-1.491	0.164
			プラセボ投与群	5	66.48±4.215	68.80 (61.8-70.3)		
	長期	ベースライン	-	23	61.52±10.104	62.00 (39.5-80.5)	-	-
		終了時	-	14	64.50±11.906	65.20 (38.9-81.6)	-	-
JPOST-13		スクリーニング	-	10	54.25±11.99	52.90 (41.2-84.5)	-	-
		終了又は中止時	-	10	54.17±5.76	54.75 (40.0-61.3)	-	-

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 11.4-24」、
CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－　表 11.4-10」、
CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-9」より抜粋

9) QOL（SF-36）

JPOST-10（ランダム期、長期）及び JPOST-13 における投与前および投与終了時の QOL の指標とした SF-36 のスコアの記述統計量を表 2.7.3-24 に示した。また、JPOST-10 ランダム期に関しては、Wilcoxon の順位和検定による群間比較の結果を合わせて示した。

JPOST-10 ランダム期においては、FPF300 投与群では 8 項目中 6 項目（MH・RE・BP・GH・VT・SF）が上昇（改善）又は維持であり（0～+4.16）、低下（悪化）した 2 項目（PF・RP）においても低下の幅は比較的小さかった（-1.81～-1.66）。プラセボ投与群で上昇又は維持を示したのは、8 項目中 3 項目（MH・RE・BP）に留まり（0～+4.17）、低下した 5 項目（PF・RP・GH・VT・SF）における低下幅も大きかった（-23.27～-9.06）。

JPOST-10 長期における被験者のスコア（中央値）について、BP のみ変化がみられなか

ったものの、その他 8 項目中 7 項目（PF、MH、RP、RE、GH、VT、SF）は上昇（改善）した（+5.37～+24.98）。

JPOST-13 における SF-36 のスコア（中央値）は、8 項目すべてにおいて、サイクル 1 と比較して終了又は中止時に顕著に上昇し（+7.5～+46.9）、QOL が改善した。

表 2.7.3-24　QOL（SF-36）（FAS）（1/2）

	試験		時期	投与群	被験者数	中央値（範囲）	Wilcoxon 2-sample test	
							統計量	p 値
PF	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	14.53 (-14.4 - 54.2)	z=1.019	0.308
				プラセボ投与群	11	29.77 (-7.1 - 54.2)		
			終了時	FPF300 投与群	8	12.72 (-14.4 - 54.2)	z=0.954	0.340
				プラセボ投与群	5	18.13 (7.3 - 57.8)		
		長期	ベースライン	-	23	10.92 (-14.4 - 57.8)	-	-
			終了時	-	13	25.35 (-10.7 - 57.8)	-	-
	JPOST-13		サイクル 1	-	10	10.0 (0 - 80)	-	-
			終了又は中止時	-	10	50.0 (0 - 95)	-	-
MH	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	46.45 (19.6 - 62.6)	z=0.791	0.429
				プラセボ投与群	11	51.82 (16.9 - 59.9)		
			終了時	FPF300 投与群	8	46.45 (35.7 - 51.8)	z=1.693	0.091
				プラセボ投与群	5	54.51 (22.3 - 57.2)		
		長期	ベースライン	-	23	46.45 (11.6 - 57.2)	-	-
			終了時	-	13	51.82 (41.1 - 65.2)	-	-
	JPOST-13		サイクル 1	-	9	55.0 (15 - 90)	-	-
			終了又は中止時	-	10	62.5 (45 - 80)	-	-
RP	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	22.49 (2.6 - 55.7)	z=0.728	0.467
				プラセボ投与群	11	39.11 (2.6 - 55.7)		
			終了時	FPF300 投与群	8	20.83 (2.6 - 49.1)	z=0.222	0.824
				プラセボ投与群	5	15.84 (2.6 - 55.7)		
		長期	ベースライン	-	23	15.84 (2.6 – 55.7)	-	-
			終了時	-	13	29.14 (2.6 - 55.7)	-	-
	JPOST-13		サイクル 1	-	10	0.0 (0 - 50)	-	-
			終了又は中止時	-	10	46.9 (0 - 100)	-	-
RE	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	26.93 (6.1 - 56.1)	z=1.037	0.300
				プラセボ投与群	11	43.58 (6.1 - 56.1)		
			終了時	FPF300 投与群	8	31.09 (14.4 - 51.9)	z=0.296	0.767
				プラセボ投与群	5	47.75 (6.1 - 56.1)		
		長期	ベースライン	-	23	31.09 (6.1 - 56.1)	-	-
			終了時	-	13	56.07 (22.8 - 56.1)	-	-
	JPOST-13		サイクル 1	-	10	50.0 (0 - 100)	-	-
			終了又は中止時	-	10	62.5 (0 - 100)	-	-

表 2.7.3-24　QOL（SF-36）（FAS）（2/2）

	試験		時期	投与群	被験者数	中央値（範囲）	Wilcoxon 2-sample test	
							統計量	p 値
BP	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	41.17 (22.4 - 61.7)	z=-0.436	0.663
				プラセボ投与群	11	39.83 (17.1 - 61.7)		
			終了時	FPF300 投与群	8	42.51 (30.9 - 61.7)	z=-1.035	0.301
				プラセボ投与群	5	39.83 (17.1 - 49.2)		
		長期	ベースライン	-	23	40.28 (17.1 - 61.7)	-	-
			終了時	-	13	40.28 (17.1 - 61.7)	-	-
	JPOST-13		サイクル 1	-	10	45.0 (0 - 68)	-	-
			終了又は中止時	-	10	83.8 (20 - 100)	-	-
GH	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	40.46 (27.1 - 49.5)	z=0.640	0.522
				プラセボ投与群	11	44.19 (16.5 - 54.8)		
			終了時	FPF300 投与群	8	40.46 (27.1 - 46.9)	z=0.000	1.000
				プラセボ投与群	5	35.13 (16.5 - 52.2)		
		長期	ベースライン	-	23	37.79 (16.5 - 52.2)	-	-
			終了時	-	13	46.85 (24.5 - 52.2)	-	-
	JPOST-13		サイクル 1	-	9	45.0 (10 - 60)	-	-
			終了又は中止時	-	10	52.5 (25 - 80)	-	-
VT	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	43.41 (20.9 - 59.5)	z=2.079	0.038
				プラセボ投与群	11	56.25 (24.1 - 59.5)		
			終了時	FPF300 投与群	8	45.01 (33.8 - 56.3)	z=0.074	0.941
				プラセボ投与群	5	46.62 (20.9 - 59.5)		
		長期	ベースライン	-	23	46.62 (17.7 - 59.5)	-	-
			終了時	-	13	53.04 (37.0 - 59.5)	-	-
	JPOST-13		サイクル 1	-	9	37.5 (19 - 50)	-	-
			終了又は中止時	-	10	53.1 (38 - 75)	-	-
SF	JPOST-10	ランダム期	ベースライン	FPF300 投与群	13	31.25 (5.5 - 57.0)	z=0.799	0.425
				プラセボ投与群	11	44.13 (5.5 - 57.0)		
			終了時	FPF300 投与群	8	34.47 (11.9 - 57.0)	z=0.000	1.000
				プラセボ投与群	5	31.25 (24.8 - 57.0)		
		長期	ベースライン	-	23	31.25 (5.5 - 57.0)	-	-
			終了時	-	13	37.69 (5.5 - 57.0)	-	-
	JPOST-13		サイクル 1	-	10	18.8 (0 - 88)	-	-
			終了又は中止時	-	10	50.0 (0 - 88)	-	-

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 11.4-25」、
CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－　表 11.4-11」、
CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-10」より抜粋

10) 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）及び全生存期間（OS）を算出した。

算出には JPOST-10 ランダム期、JPOST-10 長期及び JPOST-12 で収集したデータを使用した。起算日は FPF300 投与群また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。なお、PFS のセンサー日は服薬中止日とし、OS のセンサー日は最終観察日とした。

PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-1 に示す。FPF300 投与群の PFS 中央値は 71.8 ヵ月、プラセボ投与群は 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（0.110-1.586）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、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。なお、PFS のセンサーの理由は、有害事象の発現（6 例）、寛解（3 例）、効果不十分（1 例）、患者からの中止申し出（1 例）、投与不適当（1 例）及び継続不可（1 例）による服薬中止、並びに GCP 違反によるデータ不採用（1 例）であった。

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-2 に示す。追跡期間中央値は 19.1 ヵ月（範囲 0.03-106.7）で、追跡期間中の死亡は FPF300 投与群 2 例（原疾患の悪化 1 例、胆管細胞癌 1 例）、プラセボ投与群 4 例（原疾患の悪化 2 例、急性骨髄性白血病 1 例、虚血性心疾患 1 例）であった。FPF300 投与群の OS 中央値は 100.4 ヵ月、プラセボ投与群は 54.6 ヵ月で、両群間のハザード比（95%CI）は 0.185（0.022-1.540）であった。また、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。

OS のセンサーの理由は、追跡不能（1 例）、患者からの中止申し出（1 例）及び GCP 違反によるデータ不採用（1 例）以外は最終観察日（16 例）であった。

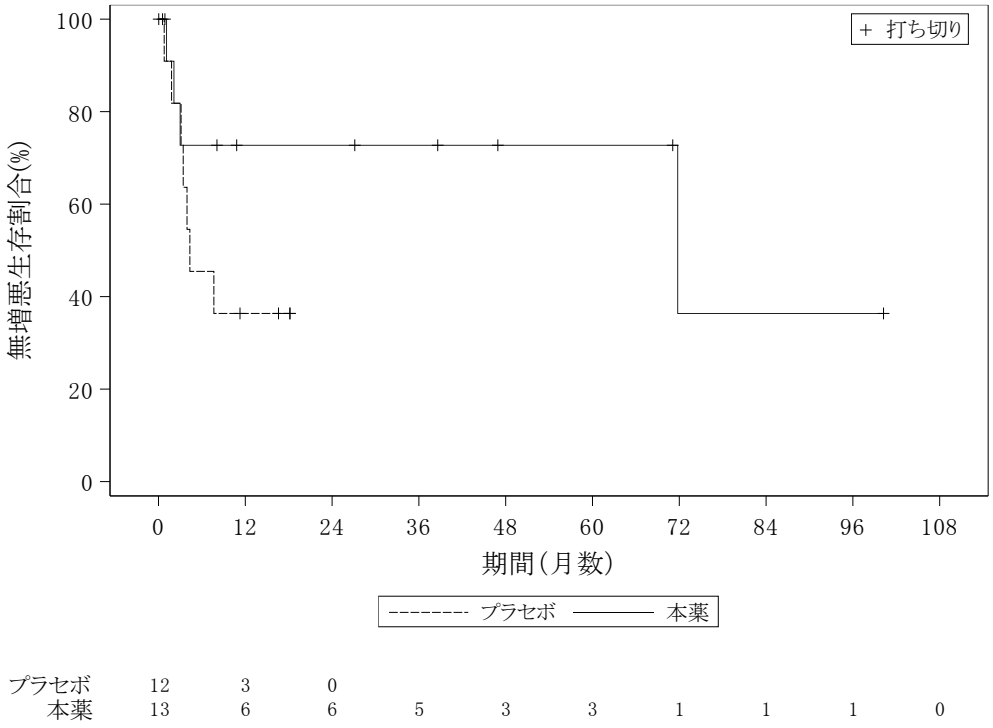


図 2.7.3-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線

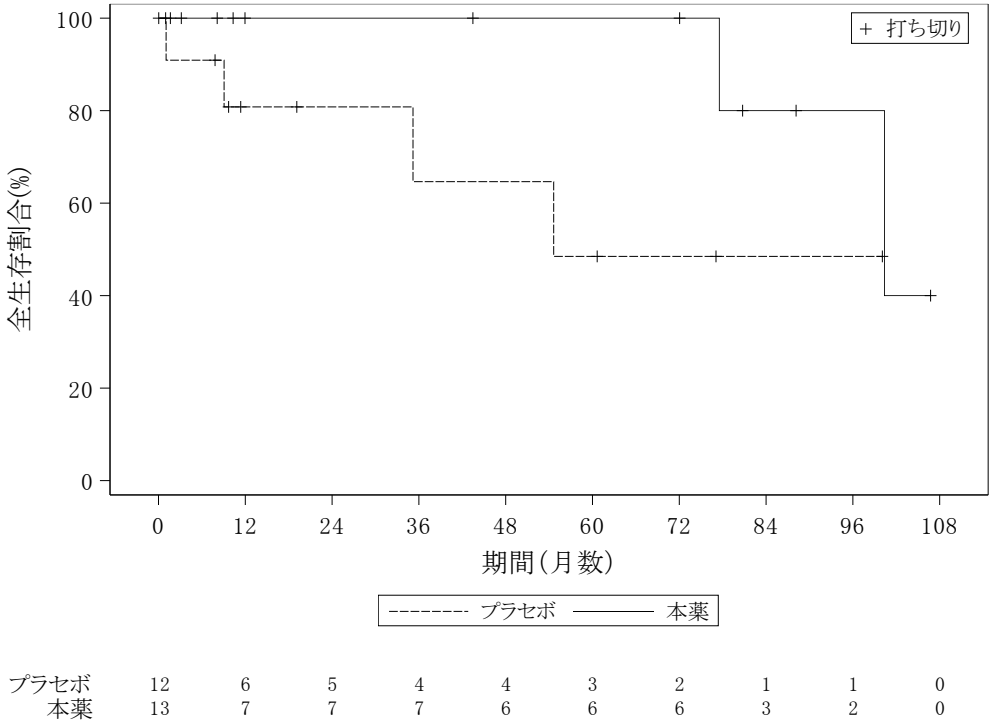


図 2.7.3-2　OS の Kaplan-Meier 曲線

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

JPOST-10、JPOST-13 の有効性の解析に用いた症例はそれぞれ 24 例、10 例と少ないため部分集団解析は行っていない。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　添付文書（案）

JPOST-10 及び JPOST-13 の結果、クロウ･深瀬症候群に対する本剤の効果が期待された。今回の試験結果を受け、サリドマイド（サレドカプセル 25・50・100）の添付文書の「効能・効果」及び「用法・用量」の項を以下のとおり改訂する予定である。新たに追加した箇所を下線で示した。

4. 効能又は効果
○再発又は難治性の多発性骨髄腫
○らい性結節性紅斑
○クロウ・深瀬（POEMS）症候群

5. 効能又は効果に関連する注意
＜再発又は難治性の多発性骨髄腫＞
5.1 少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。
＜らい性結節性紅斑＞
5.2 非ステロイド系消炎鎮痛薬等が十分奏効するような軽症のらい性結節性紅斑に対しては、本剤の使用の前に他剤の使用を考慮すること。
5.3 皮膚症状以外のらい性結節性紅斑の症状に対するサリドマイドの有効性については明確なエビデンスが得られていない。
5.4 本剤はらい菌に対する抗菌薬ではないため、らい菌感染に対する治療には適切な抗菌薬を使用すること。
＜クロウ・深瀬（POEMS）症候群＞
5.5 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、国内のガイドラインを参考に、本剤以外の治療の選択肢についても十分検討した上で、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。
5.6 移植を伴う大量化学療法適応のクロウ・深瀬（POEMS）症候群に対する地固め療法、維持療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量
＜再発又は難治性の多発性骨髄腫＞
通常、成人にはサリドマイドとして 1 日 1 回 100mg を就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 400mg を超えないこと。
＜らい性結節性紅斑＞
通常、本剤を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして 50～100mg より投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1 日 400mg を超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。
＜クロウ・深瀬（POEMS）症候群＞

通常、成人にはサリドマイドとして 1 回 100mg 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 200mg 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 300mg を超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜再発又は難治性の多発性骨髄腫＞

7.1 本剤の投与は 1 日 1 回 100mg より開始し、効果不十分な場合には 4 週間間隔で 100mg ずつ漸増すること。

7.2 本剤の用量を調整する場合には、治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした国内臨床試験で使用された下記の減量・休薬、中止基準を考慮すること。

投与量	休薬・減量	中止
100mg	休薬：Grade2 の非血液毒性又は Grade3 の血液毒性が認められた場合	深部静脈血栓症、Grade4 の血液毒性又は Grade3 以上の非血液毒性
200mg 以上	減量：Grade2 の非血液毒性又は Grade3 の血液毒性が認められた場合、100mg 減量する。減量後 1 週間で症状の回復又は軽快がみられない場合、さらに 100mg 減量する。	

（Grade は、有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じ、血液毒性、非血液毒性は、本剤との因果関係が否定できない有害事象を示す。）

＜クロウ・深瀬（POEMS）症候群＞

7.3 本剤の投与は 1 回 100mg を隔日投与から開始し、患者の状態に応じて 1 週間以上の間隔をあけて、1 日 1 回 100mg、1 日 1 回 200mg まで漸増すること。

7.4 臨床試験では 300mg/日への増量時に重篤な不整脈の発現が多く認められている。300mg/日への増量後一定期間は、重篤な不整脈等への適切な処置が行える入院管理下で投与すること。

2.7.3.4.2　用法・用量の設定根拠と推奨用法・用量の妥当性

クロウ・深瀬症候群の類縁疾患である多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドラインによると日本人における最大耐用量（MTD）は、300 mg/日程度であると記載されており、400 mg/日以上の増量は副作用が発現し困難であるとされている[1)]。また、上記ガイドラインでは、村上らの日本骨髄腫研究会によるサリドマイドの使用実態調査の結果から、「サリドマイド 100 mg/日経口投与より開始し、副作用がなければ 1 週間後に 200 mg/日に増量する。さらに重篤な副作用がなければ増量することも可能である」としている[1,2)]。

上記を踏まえ、治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象に国内臨床試験が行われ、サリドマイド 100～400 mg の有効性及び安全性が検討され、当該臨床試験結果をもって「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の適応で承認された。同時に、日本人の治療抵抗性多発性骨髄腫に対する用法・用量は 1 日 1 回 100～400 mg と設定することが適切であると判断された。

したがって、多発性骨髄腫の類縁疾患であるクロウ・深瀬症候群においても、日本人での有効性と安全性を考慮した至適用量は 100～400 mg/日の範囲であると考えられた。

以上のことから、JPOST-10 及び JPOST-13 計画当時の国内外の報告[3-5)]を参考に、安全性を考慮して投与開始量を 100 mg/日隔日投与に、維持用量を 200 mg/日連日投与に設定し、原疾患の亜急性増悪時に限り最大 300 mg/日を上限とした。また、各用量（100 mg/隔日、100 mg/日、200 mg/日）での投与期間は最低でも 7 日間以上、28 日以内に増量を終了するものとし、JPOST-10 ランダム期、JPOST-10 長期、及び JPOST-13 を実施した（JPOST-10 長期に関しては、ランダム期から早期移行した亜急性増悪例は各用量での投与期間及び増量を終了するまでの期間の短縮を許容）。

その結果、2.7.3 及び後述の 2.7.4 に記載のとおり、当該用量範囲にて一定の有効性と忍容性が示された。また、2.7.6 に記載のとおり、その後の報告でもこの用量範囲にて数多くの有効性及び安全性を示す報告がなされており、相当の使用実績が蓄積されている。

したがって、クロウ・深瀬症候群に対するサレドカプセルの推奨用法・用量は、JPOST-10 及び JPOST-13 で規定した用法・用量に準じ、1 回 100 mg を隔日投与より開始し、1 週間以上の間隔をあけて、1 日 1 回 200 mg まで漸増することとした。また、患者の状態に合わせて 300 mg を超えない範囲で適宜増減するのが妥当と考えた。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。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

長期有効性のデータを収集するための比較対照試験は行っていないが、2.7.3.3 に記載のとおり、24 週間の JPOST-10 ランダム期から 48 週間の JPOST-10 長期にかけて、血清 VEGF 値は継続的に減少し、その他臨床症状に関しても維持又は改善の方向に推移したことから、効果の持続性が示唆された。

2.7.3.6　付録

該当なし

【参考文献】

1) 日本臨床血液学会 医薬品等適正使用評価委員会: 多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン (平成 15・16 年度厚生労働省関係学会医薬品等適性使用推進事業).
2) 村上博和, 半田寛, 今井浩三, ほか: 日本骨髄腫研究会参加施設におけるサリドマイド治療の現状と成績. 臨床血液 45. 2004;468-72.
3) Kim SY, Lee SA, Ryoo HM, Lee KH, Hyun MS, Bae SH. Thalidomide for POEMS syndrome. Ann Hematol. 2006; 85: 545-6.（参考文献番号5.4-16）
4) Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J, Wirta O. Thalidomide in POEMS Syndrome: Case Report. Am J Hematol. 2004; 76: 66-8.（参考文献番号5.4-17）
5) 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）

2.7.4　臨床的安全性の概要

目次

2.7.4　臨床的安全性の概要.....5
2.7.4.1　医薬品への曝露.....5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ……5
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 ……7
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 ……11
2.7.4.2　有害事象.....16
2.7.4.2.1　有害事象の解析 ……16
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 ……17
2.7.4.2.1.2　死亡 ……34
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 ……34
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 ……35
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 ……37
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 ……48
2.7.4.3　臨床検査値の評価.....50
2.7.4.3.1　血液学的検査 ……50
2.7.4.3.2　生化学的検査 ……51
2.7.4.3.3　凝固・線溶系機能検査 ……54
2.7.4.3.4　尿検査 ……55
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....59
2.7.4.4.1　バイタルサイン ……59
2.7.4.4.2　末梢血幹細胞採取 ……61
2.7.4.4.3　不整脈発現のリスク因子の探索 ……62
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性.....66
2.7.4.5.1　内因性要因 ……66
2.7.4.5.2　外因性要因 ……66
2.7.4.5.3　薬物相互作用 ……66
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 ……67
2.7.4.5.5　過量投与 ……67
2.7.4.5.6　薬物乱用 ……67
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 ……68
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ……68
2.7.4.6　市販後データ.....69
2.7.4.6.1　承認状況 ……69
2.7.4.6.2　使用患者数 ……69
2.7.4.6.3　市販後に報告された重篤な副作用 ……69
2.7.4.6.4　使用成績調査 ……73

2.7.4.6.5　特別な背景を有する患者 ……75
2.7.4.7　付録 ……75

略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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）
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
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）
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Ch-E	Cholinesterase	コリンエステラーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチニンキナーゼ
CRE	Creatinine	クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象 共通用語規準
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EU	European union	欧州連合
FDP	Fibrin/fibrinogen degradation products	フィブリン・フィブリノゲン分解産物
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
ONLS	Overall neuropathy limitation scale	ニューロパチー障害スケール
PS (ECOG)	Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group)	一般状態（ECOG）
PT	Preferred term	基本語
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	Prothrombin time international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
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
TERMS	Thalidomide education and risk	サリドマイド製剤安全管理手順

略語	英語表記	日本語表記
	management system	
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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」に対する安全性を評価する上で、対象疾患がクロウ・深瀬症候群（以下、本症候群）である国内第 II/III 相試験（以下、JPOST-10）、第 II 相試験（以下、JPOST-13）に係る資料を評価資料とした。また、JPOST-10 及び JPOST-13 で明らかとなった不整脈発現リスクに対するコホート内ケース・コントロール研究に係る資料を参考資料とした。JPOST-10 及び JPOST-13 の計画の概観は「2.7.3.1 背景及び概観」に記載した。本申請で FPF300 の安全性を評価するための臨床データパッケージの概略を表 2.7.4-1 に示す。

なお、JPOST-10 及び JPOST-13 での安全性は試験デザイン、対象患者の違い等を考慮して、データを統合することなく個々に評価することとした。

表 2.7.4-1　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 ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間	長期オープン試験期 非盲検（単群）	オープン試験（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
例数 (SAF)	24 例	23 例	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/日）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

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

JPOST-10 及び JPOST-13 における安全性解析対象集団（SAF）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と規定した。以下に各試験での治験薬及びデキサメタゾンの曝露状況を示す。

1) JPOST-10

(1) ランダム化比較試験期

JPOST-10 ランダム化比較試験期（以下、ランダム期）では 29 例から同意取得し、このうち 4 例が登録前脱落により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）及びプラセボ投与群（12 例）にランダムに割付けた。なお、プラセボ投与群の 1 例が「同意を得ていないデータによる登録」で重大な GCP 違反と判断された。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、当該被験者は解析除外となった。そのため、JPOST-10 ランダム期の SAF は 24 例とした。

本治験における治験薬及び併用薬(デキサメタゾン)の用法･用量及び投与期間を表 2.7.4-2 に、被験者 24 例の治験薬の服薬状況を表 2.7.4-3 に示した。

FPF300 投与群 13 例の総投薬日数（1,571 日）のうち、1 日 2 カプセルを服用した日数は 1,380 日（87.8%）であった。プラセボ投与群 11 例では総投薬日数（1,362 日）のうち、1 日 2 カプセルを服用した日数は 1,192 日（87.5%）であった。被験者 1 例あたりの総服薬期間（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。FPF300 投与群及びプラセボ投与群で治験薬の服薬状況に差は見られなかった。

表 2.7.4-2　【JPOST-10 ランダム期】治験薬及び併用薬の用法・用量、投与期間

用法・用量	投与期間
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 カプセル就寝前に投与し、2 週目以降は増量基準※に従い、連日で 1 日 1 回 1 カプセル、1 日 1 回 2 カプセルに増量。 デキサメタゾン（デカドロン錠 0.5 mg）を 1 日 1 回 12 mg/m^2（最大用量 20 mg/日）を、1 サイクル中 4 日間（Day 2-5）朝食後に投与。	24 週間 （4 週間/サイクル ×6 サイクル）

※1 週目に Grade 3 以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象がないことが確認されれば、2 週目以降、治験薬を初回投与量 1 カプセル隔日投与から 1 カプセル連日投与へ増量する。2 週目に Grade 3 以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象がないことが確認されれば、3 週目以降、治験薬を 1 カプセル連日投与から 2 カプセル連日投与へ増量する。ただし、各用量での投与期間は最低でも 7 日以上とし、28 日以内に増量を終了する。

表 2.7.4-3　【JPOST-10 ランダム期】治験薬の服薬状況（SAF）

項目		FPF300 投与群 N=13	プラセボ投与群 N=11
用法・用量 投与日数（%）※	1 Cap/日/隔日	91 (5.8)	77 (5.7)
	1 Cap/日/毎日	100 (6.4)	93 (6.8)
	2 Cap/日/毎日	1380 (87.8)	1192 (87.5)
	総投薬日数	1571 (100.0%)	1362 (100.0%)
総服薬期間（日）	平均値±SD	120.8±63.75	123.8±51.28
	中央値（範囲）	166.0 (17-168)	132.0 (23-168)
総服薬量（Cap）	平均値±SD	223.69±126.929	227.36±103.281
	中央値（範囲）	312.00 (17.0-319.0)	247.00 (29.0-319.0)

※総投薬日数に対する割合

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 11.3-1」一部改変

FPF300 投与群及びプラセボ投与群におけるデキサメタゾンの服薬状況を表 2.7.4-4 に示す。

被験者 1 例あたりのデキサメタゾンの総服薬期間（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、デキサメタゾンの総服薬量（平均値±SD）はそれぞれ 341.2±179.86 mg、357.1±145.44 mg であった。FPF300 投与群及びプラセボ投与群でデキサメタゾンの服薬状況に差は見られなかった。

表 2.7.4-4　【JPOST-10 ランダム期】デキサメタゾンの服薬状況（SAF）

項目		FPF300 投与群 N=13	プラセボ投与群 N=11
総服薬期間（日）	平均値±SD	18.1±9.39	18.5±6.99
	中央値（範囲）	24.0 (3-31)	20.0 (4-24)
総服薬量（mg）	平均値±SD	341.2±179.86	357.1±145.44
	中央値（範囲）	432.0 (60-620)	400.0 (68-480)

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 15.1-7」一部改変

なお、SAF の 24 例のうち、9 例（FPF300 投与群 3 例、プラセボ投与群 6 例）は原疾患の亜急性増悪により長期オープン試験期（以下、長期）に早期移行した。それぞれの移行時期は、2 サイクル目が 3 例（FPF300 投与群 1 例、プラセボ投与群 2 例）、3 サイクル目が 1 例（プラセボ投与群 1 例）、4 サイクル目が 3 例（FPF300 投与群 1 例、プラセボ投与群 2 例）、5 サイクル目が 2 例（プラセボ投与群 2 例）であった。また、FPF300 投与群 2 例が 1 サイクル目に試験中止となった。中止理由は、「被験者より治験中止の申し出があったため」及び「治験薬の投与継続が困難な有害事象が発現し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と認めたため」であった。

(2) 長期オープン試験期

JPOST-10 ランダム期から JPOST-10 長期の移行に文書同意した被験者 23 例のうち、治験薬を投与した被験者は 23 例であり、JPOST-10 長期では全例を 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。

本治験における治験薬及び併用薬(デキサメタゾン)の用法･用量及び投与期間を表2.7.4-5に、被験者23例の治験薬の服薬状況を表2.7.4-6に示した。

被験者23例の総投薬日数（5,729日）のうち、FPF300を1日2カプセル服用した日数は3,599日（62.8%）であり、1日3カプセル服用した日数は962日（16.8%）であった。被験者1例あたりのFPF300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。

表2.7.4-5　【JPOST-10長期】治験薬及び併用薬の用法・用量、投与期間

用法・用量	投与期間
サイクル1の1週目はFPF300（100 mg）を隔日で1日1回1カプセル就寝前に投与し、2週目以降は増量基準※に従い、連日で1日1回1カプセル、1日1回2カプセルに増量（原疾患の亜急性増悪時は最大1日1回3カプセルまで増量可）。 FPF300を3カプセルへ増量後も原疾患の亜急性増悪をきたす場合、デキサメタゾン（剤型の指定なし）を1日1回12 mg/m^2（最大用量20 mg/日）4日間朝食後内服又は静脈内投与。	48週間 （4週間/サイクル×12サイクル）

※1週目にGrade 3以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象がないことが確認されれば、2週目以降、治験薬を初回投与量1カプセル隔日投与から1カプセル連日投与へ増量する。2週目にGrade 3以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象がないことが確認されれば、3週目以降、治験薬を1カプセル連日投与から2カプセル連日投与へ増量する。ただし、各用量での投与期間は最低でも7日以上とし、28日以内に増量を終了する。

表2.7.4-6　【JPOST-10長期】治験薬の服薬状況（SAF）

項目		記述統計量（N=23）
用法・用量 投与日数（%）※	1 Cap/日/隔日	732 (12.8)
	1 Cap/日/毎日	436 (7.6)
	2 Cap/日/毎日	3599 (62.8)
	3 Cap/日/毎日	962 (16.8)
	総投薬日数	5729 (100.0%)
総服薬期間（日）	平均値±SD	249.1±116.90
	中央値（範囲）	333.0 (5-337)
総服薬量（Cap）	平均値±SD	468.65±282.715
	中央値（範囲）	501.00 (3.0-966.0)

※総投薬日数に対する割合

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表11.3-1」
一部改変

なお、亜急性増悪をきたし、デキサメタゾンを併用した被験者は5例であった。併用禁止薬であるが、有害事象のため全身投与ステロイドを併用した被験者は5例であった。

また、1～6サイクル目にそれぞれ1例ずつ、7サイクル目に3例の合計9例が試験中止となった。中止理由は、「治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与中止を必要と認めたため」、「治験薬の投与継続が困難な有害事象が発現し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と認めたため」、「治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与が不適当と認めたため」であった。

2) JPOST-13

JPOST-13 では 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。

本治験における治験薬及び併用薬(デキサメタゾン)の用法･用量及び投与期間を表 2.7.4-7 に、被験者 10 例の FPF300 の服薬状況を表 2.7.4-8 に示した。

被験者 1 例あたりの FPF300 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。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 例を除き、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なかった。

表 2.7.4-7　【JPOST-13】治験薬及び併用薬の用法・用量、投与期間

用法・用量	投与期間
サイクル 1 の 1 週目は FPF300（100 mg）を隔日で 1 日 1 回 1 カプセル就寝前に投与し、2 週目以降は増量基準※に従い、連日で 1 日 1 回 1 カプセル、1 日 1 回 2 カプセルに増量（原疾患の亜急性増悪時は最大 1 日 1 回 3 カプセルまで増量可）。 デキサメタゾンを Day 2-5、Day 16-19 で FPF300 に併用し、1 日 1 回 20 mg/日 1 サイクル中 8 日間を朝食後に投与。ただし、Day 16-19 の投与は 1-2 サイクルのみ実施。	24 週間 （4 週間/サイクル ×6 サイクル）

※1 週目に Grade 3 以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象がないことが確認されれば、2 週目以降、治験薬を初回投与量 1 カプセル隔日投与から 1 カプセル連日投与へ増量する。
2 週目に Grade 3 以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象がないことが確認されれば、3 週目以降、治験薬を 1 カプセル連日投与から 2 カプセル連日投与へ増量する。ただし、各用量での投与期間は最低でも 7 日以上とし、28 日以内に増量を終了する。

表 2.7.4-8　JPOST-13 治験薬の服薬状況（SAF）

項目		N=10
総服薬期間（日）	平均値±SD	161.8±18.9
	中央値（範囲）	168.0 (108-168)
総服薬量（Cap）	平均値±SD	284.9±64.9
	中央値（範囲）	315.0 (159-321)

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書 表 11.3-1」一部改変

併用薬であるデキサメタゾンの服薬状況を表 2.7.4-9 に示す。被験者 1 例あたりのデキサメタゾンの総服薬期間（平均値±SD）は 29.2±6.3 日であった。

表 2.7.4-9　JPOST-13 デキサメタゾンの服薬期間（SAF）

項目		N=10
総服薬期間（日）	平均値±SD	29.2±6.3
	中央値（範囲）	32.0 (12-32)

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書 表 11.3-3」一部改変

JPOST-13 では、2 サイクル目に 1 例が試験中止となった。中止理由は、「治験薬の投与継続が困難な有害事象が発現し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と認めたため」であった。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

1) JPOST-10

(1) ランダム期

JPOST-10 ランダム期における人口統計学的特性を表 2.7.4-10 に示す。FPF300 投与群 13 例のうち男性 9 例（69.2%）、女性 4 例（30.8%）であり、年齢の平均値は 60.0±12.25 歳（範囲；36～75）であった。一方、プラセボ投与群 11 例のうち男性 10 例（90.9%）、女性 1 例（9.1%）であり、年齢の平均値は 54.2±9.43 歳（範囲；36～68）であった。Performance Status（PS）は FPF300 投与群で、1 が 6 例（46.2%）、2 が 1 例（7.7%）、3 が 6 例（46.2%）であり、プラセボ投与群で 1 が 9 例（81.8%）、2 が 2 例（18.2%）であった。合併症ありは、FPF300 投与群で 12 例（92.3%）、プラセボ投与群で 11 例（100%）、既往歴ありは FPF300 投与群で 6 例（46.2%）、プラセボ投与群で 5 例（45.5%）であった。前治療としてステロイド療法が FPF300 投与群で 2 例（15.4%）、プラセボ投与群で 4 例（36.4%）、メルファラン・プレドニゾロン療法が FPF300 投与群、プラセボ投与群で 1 例ずつ（7.7%、9.1%）、末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法が FPF300 投与群で 2 例（15.4%）、プラセボ投与群で 4 例（36.4%）、放射線療法は FPF300 投与群に実施者はおらず、プラセボ投与群で 1 例（9.1%）実施されていた。クロウ・深瀬症候群の罹病期間（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。

一部の項目において、群間の偏り（有意水準 10%）が認められた。

表 2.7.4-10　【JPOST-10 ランダム期】人口統計学的特性（SAF）

項目			FPF300 投与群	プラセボ投与群	検定	
					統計量	p 値
被験者総数			13	11	-	-
性別		男性	9 (69.2%)	10 (90.9%)	-	0.327 2)
		女性	4 (30.8%)	1 (9.1%)		
年齢（歳）		被験者数	13	11	z=-1.480	0.139 3)
		平均値±SD	60.0±12.25	54.2±9.43		
		中央値（範囲）	62.0 (36-75)	54.0 (36-68)		
身長（cm）		被験者数	13	11	t=0.210	0.836 1)
		平均値±SD	165.5±8.58	164.8±9.33		
		中央値（範囲）	163.5 (154-182)	163.0 (151-180)		
体重（kg）		被験者数	13	11	t=-0.570	0.575 1)
		平均値±SD	60.55±7.466	62.76±11.475		
		中央値（範囲）	60.10 (48.8-74.0)	64.10 (41.2-79.0)		
Performannce Status (PS)		1	6 (46.2%)	9 (81.8%)	-	0.017 2)
		2	1 (7.7%)	2 (18.2%)		
		3	6 (46.2%)	0		
アレルギー歴		なし	11 (84.6%)	7 (63.6%)	-	0.357 2)
		あり	2 (15.4%)	4 (36.4%)		
		不明	0	0		
副作用歴		なし	13 (100.0%)	8 (72.7%)	-	0.082 2)
		あり	0	3 (27.3%)		
		不明	0	0		
クロウ・深瀬症候群罹病期間（年）		被験者数	13	11	z=-0.527	0.598 3)
		平均値±SD	4.7±3.82	3.6±2.38		
		中央値（範囲）	3.0 (0-13)	4.0 (0-7)		
既往歴		なし	7 (53.8%)	6 (54.5%)	-	1.000 2)
		あり	6 (46.2%)	5 (45.5%)		
合併症		なし	1 (7.7%)	0	-	1.000 2)
		あり	12 (92.3%)	11 (100.0%)		
合併症	高血圧症	なし	7 (53.8%)	7 (63.6%)	-	0.697 2)
		あり	6 (46.2%)	4 (36.4%)		
	糖尿病	なし	9 (69.2%)	7 (63.6%)	-	1.000 2)
		あり	4 (30.8%)	4 (36.4%)		
	脂質代謝異常症	なし	9 (69.2%)	6 (54.5%)	-	0.675 2)
		あり	4 (30.8%)	5 (45.5%)		
	高尿酸血症	なし	9 (69.2%)	9 (81.8%)	-	0.649 2)
		あり	4 (30.8%)	2 (18.2%)		
前治療	ステロイド療法	なし	11 (84.6%)	7 (63.6%)	-	0.357 2)
		あり	2 (15.4%)	4 (36.4%)		
	メルファラン・プレドニゾロン療法	なし	12 (92.3%)	10 (90.9%)	-	1.000 2)
		あり	1 (7.7%)	1 (9.1%)		
	末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法	なし	11 (84.6%)	7 (63.6%)	-	0.357 2)
		あり	2 (15.4%)	4 (36.4%)		
	放射線療法	なし	13 (100.0%)	10 (90.9%)	-	0.458 2)
		あり	0	1 (9.1%)		
	その他	なし	9 (69.2%)	6 (54.5%)	-	0.675 2)
		あり	4 (30.8%)	5 (45.5%)		

1) 2-sample t test、2) Fisher's exact test、3) Wilcoxon 2-sample test　数字は例数、() 内は被験者総数に対する%

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 11.2-1」

(2) 長期

JPOST-10 長期における人口統計学的特性を表 2.7.4-11 に示す。男性 18 例（78.3%）、女性 5 例（21.7%）であり、年齢の平均値は 58.8±11.50 歳（範囲 ; 36～78）であった。PS は 1 が 16 例（69.6%）、2 が 2 例（8.7%）、3 が 5 例（21.7%）であった。合併症ありは 22 例（95.7%）、既往歴ありは 11 例（47.8%）であった。前治療としてステロイド療法が 7 例（30.4%）、メルファラン・プレドニゾロン療法が 2 例（8.7%）、末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法が 6 例（26.1%）、放射線療法が 1 例（4.3%）に実施されていた。クロウ・深瀬症候群の罹病期間（平均値±SD）は 4.3±3.28 年であった。

表 2.7.4-11　【JPOST-10 長期】人口統計学的特性（SAF）（1/2）

項目			記述統計量
被験者総数			23
性別		男性	18 (78.3%)
		女性	5 (21.7%)
年齢（歳）		被験者数	23
		平均値±SD	58.8±11.50
		中央値（範囲）	58.0 (36-78)
身長（cm）		被験者数	23
		平均値±SD	164.2±8.21
		中央値（範囲）	163.0 (151-180)
体重（kg）		被験者数	23
		平均値±SD	61.52±10.104
		中央値（範囲）	62.00 (39.5-80.5)
Performannce Status (PS)		1	16 (69.6%)
		2	2 (8.7%)
		3	5 (21.7%)
アレルギー歴		なし	17 (73.9%)
		あり	6 (26.1%)
副作用歴		なし	20 (87.0%)
		あり	3 (13.0%)
クロウ・深瀬症候群罹病期間（年）		被験者数	23
		平均値±SD	4.3±3.28
		中央値（範囲）	4.0 (0-13)
既往歴		なし	12 (52.2%)
		あり	11 (47.8%)
合併症		なし	1 (4.3%)
		あり	22 (95.7%)
合併症	高血圧症	なし	15 (65.2%)
		あり	8 (34.8%)
	糖尿病	なし	15 (65.2%)
		あり	8 (34.8%)
	脂質代謝異常症	なし	14 (60.9%)
		あり	9 (39.1%)
	高尿酸血症	なし	19 (82.6%)
		あり	4 (17.4%)

表 2.7.4-11　【JPOST-10 長期】人口統計学的特性（SAF）（2/2）

項目			記述統計量
被験者数			23
前治療	ステロイド療法	なし	16 (69.6%)
		あり	7 (30.4%)
	メルファラン・プレドニゾロン療法	なし	21 (91.3%)
		あり	2 (8.7%)
	末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法	なし	17 (73.9%)
		あり	6 (26.1%)
	放射線療法	なし	22 (95.7%)
		あり	1 (4.3%)
	その他	なし	14 (60.9%)
		あり	9 (39.1%)

数字は例数、() 内は被験者総数に対する%

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.2-1」

2) JPOST-13

JPOST-13 における人口統計学的特性を表 2.7.4-12 に示す。男性 5 例（50.0%）、女性 5 例（50.0%）であった。また、年齢の平均値は 45.4±11.7 歳（範囲 ; 34～64）であった。PS は 1 が 2 例（20.0%）、2 が 1 例（10.0%）、3 が 7 例（70.0%）であった。合併症ありは 9 例（90.0%）、既往歴ありは 6 例（60.0%）であった。前治療としてステロイド療法が 5 例（50.0%）で実施されていたが、メルファラン・プレドニゾロン療法、末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法及び放射線療法はいずれも実施されていなかった。クロウ・深瀬症候群の罹病期間（平均値±SD）は、14.2±11.9 ヵ月であった。

表 2.7.4-12　【JPOST-13】人口統計学的特性（SAF）

項目			記述統計量
被験者数			10
性別		男性	5 (50.0%)
		女性	5 (50.0%)
年齢（歳）		被験者数	10
		平均値±SD	45.4±11.7
		中央値（範囲）	41.0 (34-64)
身長（cm）		被験者数	10
		平均値±SD	162.41±7.05
		中央値（範囲）	163.50 (149.4-173.0)
体重（kg）		被験者数	10
		平均値±SD	54.25±11.99
		中央値（範囲）	52.90 (41.2-84.5)
Performannce Status (PS)		1	2 (20.0%)
		2	1 (10.0%)
		3	7 (70.0%)
クロウ・深瀬症候群罹病期間（月）		被験者数	10
		平均値±SD	14.2±11.9
		中央値（範囲）	10.0 (1-34)
既往歴		なし	4 (40.0%)
		あり	6 (60.0%)
合併症		なし	1 (10.0%)
		あり	9 (90.0%)
前治療	ステロイド療法	なし	5 (50.0%)
		あり	5 (50.0%)
	メルファラン・プレドニゾロン療法	なし	10 (100.0%)
		あり	0 (0.0%)
	末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法	なし	10 (100.0%)
		あり	0 (0.0%)
	放射線療法	なし	10 (100.0%)
		あり	0 (0.0%)
	その他	なし	8 (80.0%)
		あり	2 (20.0%)

数字は例数、() 内は被験者総数に対する%

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書 表 11.2-1、表 11.2-2」
一部改変

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

有害事象は、すべての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象、死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象（治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量を要する有害事象）、器官別又は症候群別の有害事象の解析にそれぞれ分類して評価した。

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た好ましくない、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。

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）に読み替えて有害事象を集計した。

同意取得以降、治験薬投与開始までの間に発現した事象についても有害事象と定義した。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、JPOST-10 長期の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 JPOST-10 長期まで継続し、治験薬投与開始後に重症度が悪化した場合は、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。

1) JPOST-10

(1) ランダム期

有害事象は FPF300 投与群で 13 例（100.0%）に 78 件、プラセボ投与群で 11 例（100.0%）に 43 件発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は FPF300 投与群で 10 例（76.9%）に 45 件、プラセボ投与群で 8 例（72.7%）に 22 件発現した。Grade 3 以上の有害事象は、FPF300 投与群で 5 例（38.5%）に 9 件、プラセボ投与群で 3 例（27.3%）に 4 件発現した。重篤な有害事象は、FPF300 投与群では、3 例（23.1%）に 3 件、プラセボ投与群では 2 例（18.2%）に 2 件発現した。両群とも死亡例はいなかった。治験薬の減量や投与中止を必要とした有害事象は、FPF300 投与群では 1 例（7.7%）に 1 件、プラセボ投与群では 1 例（9.1%）に 1 件発現した。また、多発性骨髄腫に対するサリドマイド治療において報告されている白血球減少、血小板減少、深部静脈血栓症、徐脈、末梢神経障害等が重篤な有害事象として発現することを想定し、注意していたが、本治験では上記有害事象が重篤な有害事象として発現することはなかった。

(2) 長期

有害事象は 21 例（91.3%）に 121 件発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 18 例（78.3%）に 53 件発現した。Grade 3 以上の有害事象は 12 例（52.2%）に 35 件発現した。その他の重篤な有害事象は 12 例（52.2%）に 23 件発現した。

原疾患の悪化による死亡例が 2 例（8.7%）いた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例（26.1%）に発現した。治験薬の減量に至った有害事象は 7 例に 11 件発現した。

2) JPOST-13

有害事象は 10 例（100.0%）に 57 件、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 10 例（100.0%）に 31 件発現した。Grade 3 以上の有害事象は、6 例（60.0%）に 7 件発現した。死亡例はなく、重篤な有害事象が 3 例（30.0%）に 4 件発現した。また、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 2 例（20.0%）に 2 件であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（10.0%）に 1 件であった。

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

本項ではすべての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、及び Grade 3 以上の有害事象に分けて解析した。

2.7.4.2.1.1.1　すべての有害事象

1) JPOST-10

(1) ランダム期

治験薬投与開始後に発現したすべての有害事象を表 2.7.4-13 に示す。

いずれかの投与群に 20%以上の発現が見られた事象は、SOC では胃腸障害（FPF300 投与群 76.9%、プラセボ投与群 54.5%）、皮膚および皮下組織障害（FPF300 投与群 69.2%、プラセボ投与群 9.1%）、代謝および栄養障害（FPF300 投与群 53.8%、プラセボ投与群 27.3%）、心臓障害（FPF300 投与群 53.8%、プラセボ投与群 9.1%）、臨床検査（FPF300 投与群 46.2%、プラセボ投与群 54.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態（FPF300 投与群 46.2%、プラセボ投与群 36.4%）、感染症および寄生虫症（FPF300 投与群 30.8%、プラセボ投与群 18.2%）、及び神経系障害（FPF300 投与群 23.1%、プラセボ投与群 18.2%）であった。心臓障害、皮膚および皮下組織障害の発現頻度に両群間で有意差が認められた（p=0.033、0.005）。

いずれかの群に 20%以上の発現が見られた事象は、PT では便秘（FPF300 投与群 61.5%、プラセボ投与群 36.4%）、洞性徐脈（FPF300 投与群 53.8%、プラセボ投与群 0%）、皮膚乾燥（FPF300 投与群 30.8%、プラセボ投与群 0%）、発熱（FPF300 投与群 23.1%、プラセボ投与群 36.4%）、高カリウム血症（FPF300 投与群 23.1%、プラセボ投与群 9.1%）、及び傾眠（FPF300 投与群 23.1%、プラセボ投与群 9.1%）であった。洞性徐脈の発現頻度に両群間で有意差が認められた（p=0.006）。洞性徐脈の発現時期は治験薬投与開始 3～79 日であり、すべて Grade 1 であった。プラセボ投与群で FPF300 投与群より発現頻度が高かった有害事象は発熱のみであった。発熱の発現頻度に両群間で有意差は認められなかった。

表 2.7.4-13　【JPOST-10 ランダム期】すべての有害事象（SAF）（1/2）

SOC／PT	FPF300 投与群 N=13		プラセボ投与群 N=11		Fisher's exact test
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	
全事象	13 (100.0%) [78]	75.3 - 100.0	11 (100.0%) [43]	71.5 - 100.0	－
血液およびリンパ系障害	1 (7.7%) [1]	0.2 - 36.0	0 (0.0%) [0]	0.0 - 28.5	p=1.000
貧血	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
心臓障害	7 (53.8%) [9]	25.1 - 80.8	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=0.033
心停止	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
心不全	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
動悸	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
洞性徐脈	7 (53.8%)	25.1 - 80.8	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.006
耳および迷路障害	1 (7.7%) [1]	0.2 - 36.0	0 (0.0%) [0]	0.0 - 28.5	p=1.000
回転性めまい	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
胃腸障害	10 (76.9%) [11]	46.2 - 95.0	6 (54.5%) [10]	23.4 - 83.3	p=0.390
便秘	8 (61.5%)	31.6 - 86.1	4 (36.4%)	10.9 - 69.2	p=0.414
消化不良	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
胃食道逆流性疾患	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
イレウス	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
鼠径ヘルニア	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
食道炎	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
上部消化管出血	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
嘔吐	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (46.2%) [6]	19.2 - 74.9	4 (36.4%) [4]	10.9 - 69.2	p=0.697
胸部不快感	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
末梢性浮腫	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
発熱	3 (23.1%)	5.0 - 53.8	4 (36.4%)	10.9 - 69.2	p=0.659
非心臓性胸痛	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
感染症および寄生虫症	4 (30.8%) [6]	9.1 - 61.4	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	p=0.649
胃腸炎	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
上気道感染	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
尿路感染	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
肺感染	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
爪感染	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.7%) [1]	0.2 - 36.0	2 (18.2%) [4]	2.3 - 51.8	p=0.576
挫傷	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	p=0.576
臨床検査	6 (46.2%) [11]	19.2 - 74.9	6 (54.5%) [10]	23.4 - 83.3	p=1.000
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
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 - 45.4	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
血中コレステロール増加	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
血中クレアチニン増加	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
血中免疫グロブリン G 減少	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
好酸球数増加	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
リンパ球数減少	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
リンパ球数増加	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
好中球数減少	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
体重減少	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
白血球数減少	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482

表 2.7.4-13　【JPOST-10 ランダム期】すべての有害事象（SAF）(2/2)

SOC／PT	FPF300 投与群 N=13		プラセボ投与群 N=11		Fisher's exact test
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	
代謝および栄養障害	7 (53.8%) [12]	25.1 - 80.8	3 (27.3%) [3]	6.0 - 61.0	p=0.240
脱水	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
糖尿病	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
高血糖	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
高カリウム血症	3 (23.1%)	5.0 - 53.8	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.596
高トリグリセリド血症	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
高尿酸血症	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
低カリウム血症	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
低ナトリウム血症	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
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%) [1]	0.2 - 36.0	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	p=0.576
POEMS 症候群*	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	p=0.576
神経系障害	3 (23.1%) [4]	5.0 - 53.8	2 (18.2%) [4]	2.3 - 51.8	p=1.000
浮動性めまい	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
頭痛	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
末梢性ニューロパチー	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
傾眠	3 (23.1%)	5.0 - 53.8	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.596
精神障害	2 (15.4%) [2]	1.9 - 45.4	0 (0.0%) [0]	0.0 - 28.5	p=0.482
不眠症	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%) [0]	0.0 - 24.7	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	p=0.199
しゃっくり	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	p=0.199
皮膚および皮下組織障害	9 (69.2%) [10]	38.6 - 90.9	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=0.005
ざ瘡様皮膚炎	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
接触性皮膚炎	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
皮膚乾燥	4 (30.8%)	9.1 - 61.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.098
発疹	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
斑状丘疹状皮疹	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
毛細血管拡張症	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
蕁麻疹	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
血管障害	2 (15.4%) [3]	1.9 - 45.4	0 (0.0%) [0]	0.0 - 28.5	p=0.482
高血圧	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
静脈瘤	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000

発現例数(%)、[ ]は発現件数

*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」
一部改変

(2) 長期

治験薬投与開始後に発現したすべての有害事象を表 2.7.4-14 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 2.7.4-15 として併せて示す。

JPOST-10 長期の 23 例に見られた有害事象のうち、20%以上見られた有害事象は SOC では胃腸障害（60.9%）、感染症および寄生虫症（43.5%）、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）（39.1%）、神経系障害（39.1%）、皮膚および皮下組織障害

（34.8%）、臨床検査（30.4%）、心臓障害（26.1%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（26.1%）、及び代謝および栄養障害（21.7%）であった。

PT では、便秘（34.8%）、POEMS 症候群（34.8%）、末梢性感覚ニューロパチー（21.7%）、及び皮膚乾燥（21.7%）であった。

表 2.7.4-14　【JPOST-10 長期】すべての有害事象（SAF）（1/2）

SOC／PT	N=23	
	n (%)	95%CI
全有害事象	21 (91.3%)　[121]	72.0 - 98.9
血液およびリンパ系障害	3 (13.0%)　[5]	2.8 - 33.6
貧血	3 (13.0%)	2.8 - 33.6
播種性血管内凝固	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
心臓障害	6 (26.1%)　[7]	10.2 - 48.4
心肺停止	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
プリンツメタル狭心症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞停止	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞性徐脈	4 (17.4%)	5.0 - 38.8
耳および迷路障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
中耳の炎症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
眼障害	1 (4.3%)　[2]	0.1 - 21.9
白内障	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
結膜出血	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
胃腸障害	14 (60.9%)　[18]	38.5 - 80.3
便秘	8 (34.8%)	16.4 - 57.3
齲歯	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
下痢	3 (13.0%)	2.8 - 33.6
イレウス	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
鼠径ヘルニア	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
悪心	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
嘔吐	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (17.4%)　[4]	5.0 - 38.8
末梢性浮腫	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
疼痛	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
発熱	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
免疫系障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
アナフィラキシー反応	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
感染症および寄生虫症	10 (43.5%)　[13]	23.2 - 65.5
気管支炎	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
爪の皮膚糸状菌症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
鼻咽頭炎	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
肺炎	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
上気道感染	3 (13.0%)	2.8 - 33.6
尿路感染	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
肺感染	3 (13.0%)	2.8 - 33.6
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
挫傷	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
臨床検査	7 (30.4%)　[10]	13.2 - 52.9
好塩基球数増加	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
血中クレアチニン増加	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
血中免疫グロブリン G 減少	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
C-反応性蛋白増加	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
好酸球数増加	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
全血球数減少	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
単球数増加	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
好中球数減少	3 (13.0%)	2.8 - 33.6
代謝および栄養障害	5 (21.7%)　[6]	7.5 - 43.7
糖尿病	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
高血糖	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
高カリウム血症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
低ナトリウム血症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
食欲減退	2 (8.7%)	1.1 - 28.0

表 2.7.4-14　【JPOST-10 長期】すべての有害事象（SAF）（2/2）

SOC／PT	N=23	
	n (%)	95%CI
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
関節痛	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
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）	9 (39.1%)　[9]	19.7 - 61.5
脂肪腫	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
POEMS 症候群*	8 (34.8%)	16.4 - 57.3
神経系障害	9 (39.1%)　[13]	19.7 - 61.5
脳梗塞	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
脳虚血	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
頭痛	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
神経痛	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
末梢性ニューロパチー	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
末梢性感覚ニューロパチー	5 (21.7%)	7.5 - 43.7
傾眠	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
失神	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
精神障害	2 (8.7%)　[4]	1.1 - 28.0
不安	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
錯乱状態	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
不眠症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
生殖系および乳房障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
不規則月経	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (26.1%)　[7]	10.2 - 48.4
無気肺	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
咳嗽	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
胸水	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
肺臓炎	3 (13.0%)	2.8 - 33.6
口腔咽頭痛	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
皮膚および皮下組織障害	8 (34.8%)　[16]	16.4 - 57.3
ざ瘡様皮膚炎	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
水疱性皮膚炎	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
皮膚乾燥	5 (21.7%)	7.5 - 43.7
皮下出血	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
そう痒症	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
紫斑	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
発疹	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
斑状丘疹状皮疹	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
脂漏性皮膚炎	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
皮膚亀裂	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
血管障害	2 (8.7%)　[2]	1.1 - 28.0
血腫	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
高血圧	1 (4.3%)	0.1 - 21.9

発現例数(%)、[ ]は発現件数

*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。

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 15.3-1」
一部改変

表 2.7.4-15　【JPOST-10 長期】すべての有害事象（SAF）【再集計】（1/2）

SOC／PT	N=23	
	n (%)	95%CI
全有害事象	21 (91.3%)　[121]	72.0 - 98.9
血液およびリンパ系障害	3 (13.0%)　[5]	2.8 - 33.6
貧血	3 (13.0%)	2.8 - 33.6
播種性血管内凝固	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
心臓障害	6 (26.1%)　[7]	10.2 - 48.4
心肺停止	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
プリンツメタル狭心症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞停止	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞性徐脈	4 (17.4%)	5.0 - 38.8
耳および迷路障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
中耳の炎症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
眼障害	1 (4.3%)　[2]	0.1 - 21.9
白内障	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
結膜出血	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
胃腸障害	14 (60.9%)　[18]	38.5 - 80.3
便秘	8 (34.8%)	16.4 - 57.3
齲歯	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
下痢	3 (13.0%)	2.8 - 33.6
イレウス	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
鼠径ヘルニア	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
腸閉塞	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
悪心	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
嘔吐	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (17.4%)　[4]	5.0 - 38.8
末梢性浮腫	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
疼痛	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
発熱	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
免疫系障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
アナフィラキシー反応	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
感染症および寄生虫症	10 (43.5%)　[13]	23.2 - 65.5
気管支炎	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
爪の皮膚糸状菌症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
鼻咽頭炎	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
肺炎	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
上気道感染	3 (13.0%)	2.8 - 33.6
尿路感染	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
肺感染	3 (13.0%)	2.8 - 33.6
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
挫傷	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
臨床検査	7 (30.4%)　[10]	13.2 - 52.9
好塩基球数増加	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
血中クレアチニン増加	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
血中免疫グロブリン G 減少	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
C-反応性蛋白増加	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
好酸球数増加	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
全血球数減少	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
単球数増加	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
好中球数減少	3 (13.0%)	2.8 - 33.6

表 2.7.4-15　【JPOST-10 長期】すべての有害事象（SAF）【再集計】（2/2）

SOC／PT	N=23	
	n (%)	95%CI
代謝および栄養障害	5 (21.7%)　[6]	7.5 - 43.7
糖尿病	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
高血糖	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
高カリウム血症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
低ナトリウム血症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
食欲減退	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
関節痛	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
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）	9 (39.1%)　[9]	19.7 - 61.5
脂肪腫	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
POEMS 症候群*	8 (34.8%)	16.4 - 57.3
神経系障害	9 (39.1%)　[13]	19.7 - 61.5
脳梗塞	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
脳虚血	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
頭痛	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
神経痛	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
末梢性ニューロパチー	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
末梢性感覚ニューロパチー	5 (21.7%)	7.5 - 43.7
傾眠	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
失神	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
精神障害	2 (8.7%)　[4]	1.1 - 28.0
不安	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
錯乱状態	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
不眠症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
生殖系および乳房障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
不規則月経	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (26.1%)　[7]	10.2 - 48.4
無気肺	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
咳嗽	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
胸水	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
肺臓炎	3 (13.0%)	2.8 - 33.6
口腔咽頭痛	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
皮膚および皮下組織障害	8 (34.8%)　[16]	16.4 - 57.3
ざ瘡様皮膚炎	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
水疱性皮膚炎	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
皮膚乾燥	5 (21.7%)	7.5 - 43.7
皮下出血	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
そう痒症	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
紫斑	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
発疹	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
斑状丘疹状皮疹	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
脂漏性皮膚炎	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
皮膚亀裂	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
血管障害	2 (8.7%)　[2]	1.1 - 28.0
血腫	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
高血圧	1 (4.3%)	0.1 - 21.9

発現例数(%)、[ ]は発現件数

*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) JPOST-13

同意取得以降に発現したすべての有害事象を表 2.7.4-16 に示す。

主な有害事象は、SOC では胃腸障害（90.0%）、心臓障害（50.0%）、代謝および栄養障害（50.0%）、臨床検査（40.0%）、神経系障害（40.0%）、皮膚および皮下組織障害（40.0%）であった。PT では便秘（90.0%）、洞性徐脈（50.0%）であった。なお、洞性徐脈の発現時期は治験薬投与開始から 6～31 日であり、重症度は Grade 1～2 であった。

表 2.7.4-16　【JPOST-13】すべての有害事象（SAF）（1/2）

SOC／PT	N=10	
	n (%)	95%CI
全有害事象	10 (100.0%)　[57]	69.2 - 100.0
血液およびリンパ系障害	2 (20.0%)　[2]	2.5 - 55.6
貧血	2 (20.0%)	2.5 - 55.6
心臓障害	5 (50.0%)　[5]	18.7 - 81.3
洞性徐脈	5 (50.0%)	18.7 - 81.3
胃腸障害	9 (90.0%)　[14]	55.5 - 99.7
便秘	9 (90.0%)	55.5 - 99.7
下痢	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
消化不良	2 (20.0%)	2.5 - 55.6
痔核	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (20.0%)　[2]	2.5 - 55.6
発熱	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
非心臓性胸痛	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
肝胆道系障害	1 (10.0%)　[1]	0.3 - 44.5
肝機能異常	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
感染症および寄生虫症	2 (20.0%)　[2]	2.5 - 55.6
口腔カンジダ症	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
咽頭炎	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
傷害、中毒および処置合併症	1 (10.0%)　[1]	0.3 - 44.5
転倒	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
臨床検査	4 (40.0%)　[7]	12.2 - 73.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
血中コレステロール増加	2 (20.0%)	2.5 - 55.6
血中免疫グロブリン G 減少	2 (20.0%)	2.5 - 55.6
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
代謝および栄養障害	5 (50.0%)　[6]	18.7 - 81.3
高血糖	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
高カリウム血症	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
高トリグリセリド血症	2 (20.0%)	2.5 - 55.6
低アルブミン血症	1 (10.0%)	0.3 - 44.5

表 2.7.4-16　【JPOST-13】すべての有害事象（SAF）（2/2）

SOC／PT	N=10	
	n (%)	95%CI
筋骨格系および結合組織障害	2 (20.0%)　[2]	2.5 - 55.6
背部痛	2 (20.0%)	2.5 - 55.6
神経系障害	4 (40.0%)　[4]	12.2 - 73.8
脳梗塞	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
傾眠	2 (20.0%)	2.5 - 55.6
失神	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
精神障害	1 (10.0%)　[1]	0.3 - 44.5
不眠症	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
腎および尿路障害	1 (10.0%)　[1]	0.3 - 44.5
急性腎不全	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0%)　[3]	2.5 - 55.6
肺臓炎	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
口腔咽頭痛	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
皮膚および皮下組織障害	4 (40.0%)　[6]	12.2 - 73.8
接触性皮膚炎	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
皮膚乾燥	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
発疹	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
斑状丘疹状皮疹	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
蕁麻疹	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
中毒性皮疹	1 (10.0%)	0.3 - 44.5

発現例数(%)、[ ]は発現件数

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書 表 12.2-3」一部改変

2.7.4.2.1.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

1) JPOST-10

(1) ランダム期

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4-17 に示す。いずれかの投与群で20%以上の発現が見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、SOC では胃腸障害（FPF300 投与群 61.5%、プラセボ投与群 36.4%）、心臓障害（FPF300 投与群 53.8%、プラセボ投与群 9.1%）、臨床検査（FPF300 投与群 38.5%、プラセボ投与群 45.5%）、皮膚および皮下組織障害（FPF300 投与群 38.5%、プラセボ投与群 9.1%）、一般・全身障害および投与部位の状態（FPF300 投与群 23.1%、プラセボ投与群 18.2%）、代謝および栄養障害（FPF300 投与群 23.1%、プラセボ投与群 9.1%）、及び神経系障害（FPF300 投与群 23.1%、プラセボ投与群 9.1%）であった。心臓障害の発現頻度に両群間で有意差が認められた（p=0.033）。

いずれかの投与群で 10%以上の発現が見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、PT では便秘（FPF300 投与群 61.5%、プラセボ投与群 36.4%）、洞性徐脈（FPF300 投与群 53.8%、プラセボ投与群 0%）、高カリウム血症（FPF300 投与群 23.1%、プラセボ投与群 9.1%）、傾眠（FPF300 投与群 23.1%、プラセボ投与群 9.1%）、発熱（FPF300 投与群 15.4%、プラセボ投与群 18.2%）、好中球数減少（FPF300 投与群 15.4%、プラセボ投与群 9.1%）、好酸球数増加（FPF300 投与群 15.4%、プラセボ投与群 0%）、白血球数減少（FPF300 投与群 15.4%、プラセボ投与群 0%）、皮膚乾燥（FPF300 投与群 15.4%、プラセボ投与群 0%）、及び蕁麻疹（FPF300 投与群 15.4%、プラセボ投与群 0%）であった。洞性徐脈の発現頻度に両群間で有意差が認められた（p=0.006）。

表 2.7.4-17　【JPOST-10 ランダム期】治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SAF）

SOC／PT	FPF300 投与群 N=13		プラセボ投与群 N=11		Fisher's exact test
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	
全事象	10 (76.9%) [45]	46.2 - 95.0	8 (72.7%) [22]	39.0 - 94.0	p=1.000
心臓障害	7 (53.8%) [9]	25.1 - 80.8	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=0.033
心停止	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
心不全	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
動悸	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
洞性徐脈	7 (53.8%)	25.1 - 80.8	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.006
耳および迷路障害	1 (7.7%) [1]	0.2 - 36.0	0 (0.0%) [0]	0.0 - 28.5	p=1.000
回転性めまい	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
胃腸障害	8 (61.5%) [8]	31.6 - 86.1	4 (36.4%) [6]	10.9 - 69.2	p=0.414
便秘	8 (61.5%)	31.6 - 86.1	4 (36.4%)	10.9 - 69.2	p=0.414
イレウス	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (23.1%) [3]	5.0 - 53.8	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	p=1.000
胸部不快感	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
発熱	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	p=1.000
感染症および寄生虫症	1 (7.7%) [1]	0.2 - 36.0	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=1.000
肺感染	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
爪感染	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
臨床検査	5 (38.5%) [8]	13.9 - 68.4	5 (45.5%) [9]	16.7 - 76.6	p=1.000
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
血中コレステロール増加	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
血中免疫グロブリン G 減少	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
好酸球数増加	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
リンパ球数減少	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
リンパ球数増加	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
好中球数減少	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
白血球数減少	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
代謝および栄養障害	3 (23.1%) [3]	5.0 - 53.8	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=0.596
高カリウム血症	3 (23.1%)	5.0 - 53.8	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.596
神経系障害	3 (23.1%) [4]	5.0 - 53.8	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=0.596
頭痛	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
傾眠	3 (23.1%)	5.0 - 53.8	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.596
精神障害	1 (7.7%) [1]	0.2 - 36.0	0 (0.0%) [0]	0.0 - 28.5	p=1.000
不眠症	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
皮膚および皮下組織障害	5 (38.5%) [5]	13.9 - 68.4	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=0.166
皮膚乾燥	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
発疹	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
毛細血管拡張症	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
蕁麻疹	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
血管障害	1 (7.7%) [2]	0.2 - 36.0	0 (0.0%) [0]	0.0 - 28.5	p=1.000
高血圧	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
静脈瘤	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000

発現例数(%)、[ ]は発現件数

CTD5.3.5.1.1「【JPOST-10】治験総括報告書－ランダム化比較試験期－表 12.2-4」一部改変

(2) 長期

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4-18 に示す。20%以上の発現が見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は SOC では、胃腸障害 9 例（39.1%）、神経系障害 8 例（34.8%）、臨床検査 6 例（26.1%）、及び心臓障害 5 例（21.7%）であった。また 10%以上の発現が見られた因果関係が否定できない有害事象は、PT では便秘 7 例（30.4%）、末梢性感覚ニューロパチー5 例（21.7%）、洞性徐脈 4 例（17.4%）、好中球数減少 3 例（13.0%）であった。

また、2.7.4.2.1.1.1 と同様、再集計した結果を表 2.7.4-19 に示す。

表 2.7.4-18　【JPOST-10 長期】治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SAF）（1/2）

SOC／PT	N=23	
	n (%)	95%CI
全事象	18 (78.3%)　[53]	56.3 - 92.5
血液及びリンパ系障害	3 (13.0%)　[3]	2.8 - 33.6
貧血	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
播種性血管内凝固	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
心臓障害	5 (21.7%)　[6]	7.5 - 43.7
プリンツメタル狭心症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞停止	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞性徐脈	4 (17.4%)	5.0 - 38.8
耳および迷路障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
中耳の炎症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
眼障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
結膜出血	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
胃腸障害	9 (39.1%)　[10]	19.7 - 61.5
便秘	7 (30.4%)	13.2 - 52.9
イレウス	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
感染症および寄生虫症	4 (17.4%)　[5]	5.0 - 38.8
爪の皮膚糸状菌症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
肺炎	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
肺感染	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
臨床検査	6 (26.1%)　[8]	10.2 - 48.4
好塩基球数増加	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
血中免疫グロブリン G 減少	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
好酸球数増加	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
全血球数減少	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
単球数増加	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
好中球数減少	3 (13.0%)	2.8 - 33.6
代謝および栄養障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
高カリウム血症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
神経系障害	8 (34.8%)　[11]	16.4 - 57.3
脳梗塞	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
脳虚血	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
神経痛	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
末梢性感覚ニューロパチー	5 (21.7%)	7.5 - 43.7
傾眠	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
失神	1 (4.3%)	0.1 - 21.9

表 2.7.4-18　【JPOST-10 長期】治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SAF）（2/2）

SOC／PT	N=23	
	n (%)	95%CI
精神障害	1 (4.3%)　[2]	0.1 - 21.9
錯乱状態	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
生殖系および乳房障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
不規則月経	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
肺臓炎	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
皮膚および皮下組織障害	2 (8.7%)　[3]	1.1 - 28.0
そう痒症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
紫斑	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
斑状丘疹状皮疹	1 (4.3%)	0.1 - 21.9

発現例数(%)、[ ]は発現件数

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 12.2-4」一部改変

表 2.7.4-19　【JPOST-10 長期】治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SAF）【再集計】（1/2）

SOC／PT	N=23	
	n (%)	95%CI
全事象	18 (78.3%)　[53]	56.3 - 92.5
血液及びリンパ系障害	3 (13.0%)　[3]	2.8 - 33.6
貧血	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
播種性血管内凝固	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
心臓障害	5 (21.7%)　[6]	7.5 - 43.7
プリンツメタル狭心症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞停止	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞性徐脈	4 (17.4%)	5.0 - 38.8
耳および迷路障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
中耳の炎症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
眼障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
結膜出血	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
胃腸障害	9 (39.1%)　[10]	19.7 - 61.5
便秘	7 (30.4%)	13.2 - 52.9
イレウス	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
腸閉塞	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
感染症および寄生虫症	4 (17.4%)　[5]	5.0 - 38.8
爪の皮膚糸状菌症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
肺炎	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
肺感染	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
臨床検査	6 (26.1%)　[8]	10.2 - 48.4
好塩基球数増加	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
血中免疫グロブリン G 減少	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
好酸球数増加	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
全血球数減少	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
単球数増加	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
好中球数減少	3 (13.0%)	2.8 - 33.6

表 2.7.4-19　【JPOST-10 長期】治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SAF）【再集計】（2/2）

SOC／PT	N=23	
	n (%)	95%CI
代謝および栄養障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
高カリウム血症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
神経系障害	8 (34.8%)　[11]	16.4 - 57.3
脳梗塞	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
脳虚血	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
神経痛	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
末梢性感覚ニューロパチー	5 (21.7%)	7.5 - 43.7
傾眠	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
失神	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
精神障害	1 (4.3%)　[2]	0.1 - 21.9
錯乱状態	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
生殖系および乳房障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
不規則月経	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.3%)　[1]	0.1 - 21.9
肺臓炎	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
皮膚および皮下組織障害	2 (8.7%)　[3]	1.1 - 28.0
そう痒症	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
紫斑	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
斑状丘疹状皮疹	1 (4.3%)	0.1 - 21.9

発現例数(%)、[ ]は発現件数

2) JPOST-13

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4-20 に示す。

20%以上の発現が見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は SOC では、胃腸障害 9 例（90.0%）、心臓障害 5 例（50.0%）、神経系障害 3 例（30.0%）、皮膚および皮下組織障害 3 例（30.0%）、臨床検査 2 例（20.0%）であった。PT では、便秘 9 例（90.0%）、洞性徐脈 5 例（50.0%）、傾眠 2 例（20.0%）であった。

表 2.7.4-20　【JPOST-13】治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SAF）（1/2）

SOC／PT	N=10	
	n (%)	95%CI
全有害事象	10 (100.0%)　[31]	69.2 - 100.0
心臓障害	5 (50.0%)　[5]	18.7 - 81.3
洞性徐脈	5 (50.0%)	18.7 - 81.3
胃腸障害	9 (90.0%)　[11]	55.5 - 99.7
便秘	9 (90.0%)	55.5 - 99.7
消化不良	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
痔核	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
臨床検査	2 (20.0%)　[4]	2.5 - 55.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
血中免疫グロブリン G 減少	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
代謝および栄養障害	1 (10.0%)　[2]	0.3 - 44.5
高トリグリセリド血症	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
神経系障害	3 (30.0%)　[3]	6.7 - 65.2
脳梗塞	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
傾眠	2 (20.0%)	2.5 - 55.6
精神障害	1 (10.0%)　[1]	0.3 - 44.5
不眠症	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
腎および尿路障害	1 (10.0%)　[1]	0.3 - 44.5
急性腎不全	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0%)　[1]	0.3 - 44.5
肺臓炎	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
皮膚および皮下組織障害	3 (30.0%)　[3]	6.7 - 65.2
発疹	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
蕁麻疹	1 (10.0%)	0.3 - 44.5
中毒性皮疹	1 (10.0%)	0.3 - 44.5

発現例数(%)、[ ]は発現件数

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書 表 12.2-4」一部改変

2.7.4.2.1.1.3　Grade 3 以上の有害事象

1) JPOST-10

(1) ランダム期

CTCAE Ver. 4.0 による Grade 判定で、Grade 3 以上の有害事象は、FPF300 投与群で 5 例（38.5%）に 9 件、プラセボ投与群で 3 例（27.3%）に 4 件発現した。

具体的には、FPF300 投与群で高血糖 2 例に 4 件、心停止、心不全、尿路感染、低ナトリウム血症、POEMS 症候群（原疾患の悪化）がそれぞれ 1 例に 1 件、プラセボ投与群でリンパ球数減少、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、POEMS 症候群（原疾患の悪化）がそれぞれ 1 例に 1 件発現した。心停止が Grade 4 であった以外はすべて Grade 3 であった。治験薬との因果関係が否定できない事象は、FPF300 投与群の心不全、心停止、プラセボ投与群のリンパ球数減少、高カリウム血症であった。

(2) 長期

CTCAE Ver. 4.0 による Grade 判定で、Grade 3 以上の有害事象は 12 例（52.2%）に 35 件発現した。その内訳は Grade 5 が 2 件、Grade 4 が 7 件、Grade 3 が 26 件であった。

Grade 5 の有害事象は死亡例の 2 例に発現した POEMS 症候群（原疾患の悪化）であった。

Grade 4 の有害事象は POEMS 症候群（原疾患の悪化）が 2 例に 2 件、洞停止、好中球数減少、心肺停止、イレウス※1、肺炎が 1 例に 1 件ずつであった。Grade 3 の有害事象は貧血、脳梗塞、肺感染、POEMS 症候群（原疾患の悪化）、肺炎が 2 例に 2 件ずつ、プリンツメタル狭心症、アナフィラキシー反応、尿路感染、血中クレアチニン増加、肺臓炎、白内障、鼡径ヘルニア、脂肪腫、好中球数減少、失神、便秘、胸水、紫斑、末梢性浮腫、末梢性ニューロパチー、イレウスは 1 例に 1 件ずつであった。治験薬との因果関係が否定できない事象は、プリンツメタル狭心症、洞停止、イレウス※2、脳梗塞、好中球数減少、肺炎、失神、便秘、肺感染、紫斑であった。

※1 2020 年現在の疾患概念では「腸閉塞」に読み替えることが妥当と考える

※2 イレウス 2 例のうち 1 例（ 1* -12；Grade 4）は、2020 年現在の疾患概念では「腸閉塞」に読み替えることが妥当と考える

2) JPOST-13

CTCAE Ver. 4.0 による Grade 判定で、Grade 3 以上の有害事象は 6 例（60.0%）に 7 件発現した。PT 別では、高トリグリセリド血症 2 例に 3 件、脳梗塞、失神、肝機能異常、血中免疫グロブリン G 減少がそれぞれ 1 例に 1 件発現した。Grade 4 の有害事象は高トリグリセリド血症（1 例 1 件）及び脳梗塞であり、それ以外の有害事象はすべて Grade 3 であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は脳梗塞及び高トリグリセリド血症（1 例 2 件）であった。

2.7.4.2.1.2　死亡

JPOST-10 長期において 2 例の死亡例が見られた。いずれも POEMS 症候群（原疾患の悪化）によるものであり、治験薬との因果関係は否定された。

JPOST-10 ランダム期、JPOST-13 では死亡例は見られなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

1) JPOST-10

(1) ランダム期

死亡を除くその他の重篤な有害事象が FPF300 投与群で 3 例（23.1%）に 3 件、プラセボ投与群で 2 例（18.2%）に 2 件見られた。両群間で有意差は認められなかった。

具体的には、FPF300 投与群に心停止、心不全、脱水がそれぞれ 1 例 1 件、プラセボ投与群にイレウス、発熱がそれぞれ 1 例に 1 件発現した。

重症度別では、Grade 4 が心停止、Grade 3 が心不全、Grade 2 がイレウス及び発熱、Grade1 が脱水であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、FPF300 投与群の心不全、心停止、プラセボ投与群のイレウス、発熱であった。

個々の症例の詳細な経過は「5.3.5.1.1 【JPOST-10】治験総括報告書－ランダム化比較試験期－」を参照のこと。

(2) 長期

死亡を除くその他の重篤な有害事象が 11 例に 22 件見られた。その内訳は心臓障害（洞停止、心肺停止、プリンツメタル狭心症各 1 例 1 件）、胃腸障害（イレウス 2 例 2 件※1、鼠径ヘルニア 1 例 1 件）、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）（POEMS 症候群［原疾患の悪化］5 例 5 件、脂肪腫 1 例 1 件）、神経系障害（脳梗塞 2 例 2 件、失神 1 例 1 件）、臨床検査（好中球数減少 1 例 1 件）、感染症および寄生虫症（肺炎 2 例 3 件、肺感染 1 例 1 件）、眼障害（白内障 1 例 1 件）及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（胸水 1 例 1 件）であった。

重症度別では、Grade 4 が POEMS 症候群 2 例、心肺停止、洞停止、イレウス 1 例※2、肺炎 1 例及び好中球数減少、Grade 3 が POEMS 症候群 2 例、脳梗塞 2 例、プリンツメタル狭心症、白内障、イレウス 1 例、鼠径ヘルニア、肺炎 1 例、肺感染、脂肪腫、失神及び胸水、Grade 1 が POEMS 症候群 1 例であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はプリンツメタル狭心症、洞停止、

イレウス 2 例※1、肺炎 2 例、好中球数減少、脳梗塞 2 例及び失神であった。
　個々の症例の詳細な経過は「5.3.5.1.2 【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－」を参照のこと。
※1 イレウス 2 例のうち 1 例（ 1* -12；Grade 4）は、2020 年現在の疾患概念では「腸閉塞」に読み替えることが妥当と考える
※2 2020 年現在の疾患概念では「腸閉塞」に読み替えることが妥当と考える

2) JPOST-13
　死亡を除くその他の重篤な有害事象が 3 例（30.0%）に 4 件発現した。
　具体的には、血中免疫グロブリン G 減少、脳梗塞、失神、急性腎不全がそれぞれ 1 例に 1 件発現した。
　重症度別では、Grade 4 が脳梗塞、Grade 3 が失神及び血中免疫グロブリン G 減少、Grade 2 が急性腎不全であった。
　治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は脳梗塞及び急性腎不全であった。
　個々の症例の詳細な経過は「5.3.5.2.1 【JPOST-13】治験総括報告書」を参照のこと。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象
　本項では、その他の重要な有害事象として「治験薬の投与中止に至った有害事象」及び「治験薬の減量を要する有害事象」を示す。

2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象
1) JPOST-10
(1) ランダム期
　治験薬の投与中止に至った有害事象は FPF300 投与群での 1 例（心停止）のみであり、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。治験薬投与開始から 27 日目に意識を消失した後、後遺症なく回復したが意識消失時の心電図モニターより 9 秒間の洞停止が疑われた。その後、高度徐脈や洞停止もなく経過したが、被験者の安全確保の観点から治験を中止した。

(2) 長期
　治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例に発現した。具体的には POEMS 症候群（原疾患の悪化）が 3 例、末梢性感覚ニューロパチーが 2 例、肺炎が 1 例であった。POEMS 症候群は原疾患の悪化によるものであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。末梢性感覚ニューロパチー、肺炎は治験薬との因果関係は否定できないと判断された。
　POEMS 症候群の 3 例は、それぞれ治験薬投与開始から 6、37、98 日後に中止となり、末梢性感覚ニューロパチーの 2 例は、それぞれ 79、163 日後、肺炎の 1 例は 178 日後に中止となった。有害事象の転帰は POEMS 症候群の 1 例が死亡であり、その他の事象はすべて未回復であった。

2) JPOST-13

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（発疹）で発現し、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。治験薬投与開始 47 日目に発疹が発現し、89 日目に治験薬による薬疹を疑い休薬した。発疹は 95 日目まで継続し、その後回復したが投与を再開することなく治験を中止した。

2.7.4.2.1.4.2　治験薬の減量を要する有害事象

1) JPOST-10

(1) ランダム期

治験薬の減量を要する有害事象はプラセボ投与群に 1 例（高カリウム血症）発現し、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。治験薬投与開始 19 日に高カリウム血症が発現し、治験薬の減量及びアーガメイト 20%ゼリー内服及びヒューマリン R 注投与で対応し、発現から 31 日後に回復した。

(2) 長期

治験薬の減量に至った有害事象は 7 例に 11 件発現した。PT 別では末梢性感覚ニューロパチーが 3 件、好中球減少が 2 件、プリンツメタル狭心症、洞停止、錯乱状態、失神、全血球数減少、神経痛がそれぞれ 1 件であった。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。有害事象の転帰は好中球減少 1 例、失神が回復であり、洞停止は軽快であった。その他の有害事象はすべて未回復であった。

2) JPOST-13

JPOST-13 では、治験薬の減量を要する有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では SOC 別に「血液およびリンパ系障害」、「心臓障害」、「耳および迷路障害」、「眼障害」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「免疫系障害」、「肝胆道系障害」、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「代謝および栄養障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「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）」、「神経系障害」、「精神障害」、「生殖系および乳房障害」、「腎および尿路障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「血管障害」について記載した。

なお、「心臓障害」については、洞性徐脈が全試験を通して発現割合が高く、重篤な不整脈関連事象も認められた。心臓障害は発現すると最悪死に至るものであり、適切な管理が必要となる。そのため、心血管イベントに対する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計画し、実施した。本研究の結果は、2.7.4.4.3 項で述べる。

2.7.4.2.1.5.1　血液およびリンパ系障害

1) JPOST-10

(1) ランダム期

血液およびリンパ系障害は FPF300 投与群において 1 例（7.7%）に 1 件発現した。PT は貧血であり、治験薬との因果関係は否定された。重症度は Grade 2 であった。

また、プラセボ投与群での発現は見られなかった。

(2) 長期

血液およびリンパ系障害は 3 例（13.0%）に 5 件発現した。その内訳は貧血 3 例（13.0%、3 件）、及び播種性血管内凝固 2 例（8.7%、2 件）であった。貧血 1 例、播種性血管内凝固は治験薬との因果関係は否定できないと判断された。Grade 3 以上の有害事象は貧血 2 例（Grade 3）であった。播種性血管内凝固は Grade 2、貧血 1 例は Grade 1 であった。

2) JPOST-13

血液およびリンパ系障害は 2 例（20.0%）に 2 件発現した。その内訳はともに貧血であり、治験薬との因果関係は否定された。重症度は Grade 1～2 であった。

2.7.4.2.1.5.2　心臓障害

1) JPOST-10

(1) ランダム期

心臓障害は FPF300 投与群において 7 例（53.8%）に 9 件発現した。その内訳は洞性徐脈 7 例（53.8%、7 件）、心停止 1 例（7.7%、1 件）、及び心不全 1 例（7.7%、1 件）であった。心臓障害は全例、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。Grade 3 以上の有害事象は、心停止（Grade 4）、心不全（Grade 3）であり、洞性徐脈はすべて Grade 1 であった。心停止及び心不全は重篤な有害事象であった。更に心停止は治験薬の投与中止に至った有害事象であった。

また、プラセボ投与群において 1 例（9.1%）に 1 件発現した。PT は動悸であり、治験薬

との因果関係は否定できないと判断された。重症度は Grade 1 であった。
洞性徐脈は、プラセボ投与群と比較して、FPF300 投与群で有意に発現割合が高かった（p=0.006）。

(2) 長期
心臓障害は 6 例（26.1%）に 7 件発現した。その内訳は洞性徐脈 4 例（17.4%、4 件）、心肺停止 1 例（4.3%、1 件）、プリンツメタル狭心症 1 例（4.3%、1 件）、及び洞停止 1 例（4.3%、1 件）であった。プリンツメタル狭心症、洞停止、洞性徐脈は治験薬との因果関係は否定できないと判断された。Grade 3 以上の有害事象は心肺停止（Grade 4）、洞停止（Grade 4）及びプリンツメタル狭心症（Grade 3）であった。洞性徐脈は、Grade 1～2 であった。心肺停止、プリンツメタル狭心症及び洞停止は重篤な有害事象であった。また、プリンツメタル狭心症及び洞停止は治験薬の減量に至った有害事象であった。

2) JPOST-13
心臓障害は 5 例（50.0%）に 5 件発現した。その内訳は 5 件とも洞性徐脈であり、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。重症度は Grade 1～2 であった。

2.7.4.2.1.5.3　耳および迷路障害
1) JPOST-10
(1) ランダム期
耳および迷路障害は FPF300 投与群において 1 例（7.7%）に 1 件発現した。PT は回転性めまいであり、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重症度は Grade 1 であった。
また、プラセボ投与群での発現は見られなかった。

(2) 長期
耳および迷路障害は 1 例（4.3%）に 1 件発現した。PT は中耳の炎症であり、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重症度は Grade 2 であった。

2) JPOST-13
耳および迷路障害の発現は見られなかった。

2.7.4.2.1.5.4　眼障害
1) JPOST-10
(1) ランダム期
FPF300 投与群、プラセボ投与群ともに眼障害の発現は見られなかった。

(2) 長期
眼障害は 1 例（4.3%）に 2 件発現した。PT は白内障、及び結膜出血であった。結膜出血は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、白内障は治験薬との因果関係は否

定された。Grade 3 以上の有害事象は白内障（Grade 3）であった。結膜出血は Grade 1 であった。また、白内障は重篤な有害事象であった。

2) JPOST-13

眼障害の発現は見られなかった。

2.7.4.2.1.5.5　胃腸障害

1) JPOST-10

(1) ランダム期

胃腸障害は FPF300 投与群において 10 例（76.9%）に 11 件発現した。その内訳は便秘 8 例（61.5%、8 件）、消化不良 1 例（7.7%、1 件）、胃食道逆流性疾患 1 例（7.7%、1 件）、及び嘔吐 1 例（7.7%、1 件）であった。便秘は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が､他の有害事象はいずれも否定された｡重症度はすべて Grade 1～2 であった。

また、プラセボ投与群において 6 例（54.5%）に 10 件発現した。その内訳は便秘 4 例（36.4%、5 件）、イレウス 1 例（9.1%、1 件）、鼠径ヘルニア 1 例（9.1%、1 件）、食道炎 1 例（9.1%、1 件）、上部消化管出血 1 例（9.1%、1 件）、及び嘔吐 1 例（9.1%、1 件）であった。すべての便秘及びイレウスは治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、他の有害事象はいずれも否定された。重症度はすべて Grade 1～2 であった。また、イレウスは重篤な有害事象であった。

(2) 長期

胃腸障害は 14 例（60.9%）に 18 件発現した。その内訳は便秘 8 例（34.8%、9 件）、下痢 3 例（13.0%、3 件）、イレウス 2 例※1（8.7%、2 件）、齲歯 1 例（4.3%、1 件）、鼠径ヘルニア 1 例（4.3%、1 件）、悪心 1 例（4.3%、1 件）、及び嘔吐 1 例（4.3%、1 件）であった。便秘 7 例、イレウス※1 は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、他の有害事象はいずれも否定された。Grade 3 以上の有害事象はイレウス 2 例※1（Grade 3 及び Grade 4）、便秘 1 例（Grade 3）、鼠径ヘルニア（Grade 3）であった。その他はすべて Grade 1～2 であった。また、イレウス※1、鼠径ヘルニアは重篤な有害事象であった。

※1 イレウス 2 例のうち 1 例（ 1* -12；Grade 4）は、2020 年現在の疾患概念では「腸閉塞」に読み替えることが妥当と考える

2) JPOST-13

胃腸障害は 9 例（90.0%）に 14 件発現した。その内訳は便秘 9 例（90.0%、10 件）、消化不良 2 例（20.0%、2 件）、下痢 1 例（10.0%、1 件）、及び痔核 1 例（10.0%、1 件）であった。便秘 9 例、消化不良 1 例、及び痔核は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、他の有害事象はいずれも否定された。重症度はすべて Grade 1～2 であった。

2.7.4.2.1.5.6　一般・全身障害および投与部位の状態

1) JPOST-10

(1) ランダム期

一般・全身障害および投与部位の状態は FPF300 投与群において 6 例（46.2%）に 6 件発現した。その内訳は発熱 3 例（23.1%、3 件）、胸部不快感 1 例（7.7%、1 件）、末梢性浮腫 1 例（7.7%、1 件）、及び非心臓性胸痛 1 例（7.7%、1 件）であった。胸部不快感及び発熱 2 例は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、他の有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。重症度はすべて Grade 1 であった。

また、プラセボ群において 4 例（36.4%）に 4 件発現した。4 件ともすべて発熱であり、そのうち 2 例は治験薬との因果関係は否定できないと判断された。発熱 1 例は重篤な有害事象であった。重症度はすべて Grade 1～2 であった。

(2) 長期

一般・全身障害および投与部位の状態は 4 例（17.4%）に 4 件発現した。その内訳は疼痛 2 例（8.7%、2 件）、末梢性浮腫 1 例（4.3%、1 件）、及び発熱 1 例（4.3%、1 件）であり、治験薬との因果関係はすべて否定された。Grade 3 以上の有害事象は末梢性浮腫（Grade 3）であった。その他はすべて Grade 1～2 であった。

2) JPOST-13

一般・全身障害および投与部位の状態は 2 例（20.0%）に 2 件発現した。その内訳は発熱 1 例（10.0%、1 件）、及び非心臓性胸痛 1 例（10.0%、1 件）であり、ともに治験薬との因果関係は否定された。重症度はすべて Grade 1～2 であった。

2.7.4.2.1.5.7　免疫系障害

1) JPOST-10

(1) ランダム期

FPF300 投与群、プラセボ投与群ともに免疫系障害の発現は見られなかった。

(2) 長期

免疫系障害は 1 例（4.3%）に 1 件発現した。PT はアナフィラキシー反応であり、治験薬との因果関係は否定された。重症度は Grade 3 であった。

2) JPOST-13

免疫系障害の発現は見られなかった。

2.7.4.2.1.5.8　肝胆道系障害

1) JPOST-10

(1) ランダム期

FPF300 投与群及びプラセボ投与群ともに肝胆道系障害の発現は見られなかった。

(2) 長期

肝胆道系障害の発現は見られなかった。

2) JPOST-13

肝胆道系障害は 1 例（10.0%）に 1 件発現した。PT は肝機能異常であり、治験薬との因果関係は否定された。重症度は Grade 3 であった。

2.7.4.2.1.5.9　感染症および寄生虫症

1) JPOST-10

(1) ランダム期

感染症および寄生虫症は FPF300 投与群において 4 例（30.8%）に 6 件発現した。その内訳は上気道感染 2 例（15.4%、3 件）、胃腸炎 1 例（7.7%、1 件）、尿路感染 1 例（7.7%、1 件）、及び肺感染 1 例（7.7%、1 件）であった。肺感染は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、他の有害事象はいずれも否定された。Grade 3 以上の有害事象は尿路感染（Grade 3）であり、他の有害事象はすべて Grade 1～2 であった。

また、プラセボ投与群において 2 例（18.2%）に 2 件発現した。その内訳は上気道感染 1 例（9.1%、1 件）、及び爪感染 1 例（9.1%、1 件）であった。爪感染は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、上気道感染は否定された。Grade 判定は Grade 1～2 であった。

(2) 長期

感染症および寄生虫症は 10 例（43.5%）に 13 件発現した。その内訳は上気道感染 3 例（13.0%、3 件）、肺感染 3 例（13.0%、3 件）、肺炎 2 例（8.7%、3 件）、気管支炎 1 例（4.3%、1 件）、爪の皮膚糸状菌症 1 例（4.3%、1 件）、鼻咽頭炎 1 例（4.3%、1 件）、及び尿路感染 1 例（4.3%、1 件）であった。爪の皮膚糸状菌症、肺炎、肺感染は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、他の有害事象はいずれも否定された。Grade 3 以上の有害事象は肺炎 2 例（Grade 3 及び Grade 4）、肺感染（Grade 3）、尿路感染（Grade 3）であった。他の有害事象はすべて Grade 1～2 であった。

肺炎、肺感染 1 例は重篤な有害事象であった。また、肺炎のうち 1 例は治験薬の投与中止に至った有害事象であった。

2) JPOST-13

感染症および寄生虫症は 2 例（20.0%）に 2 件発現した。その内訳は口腔カンジダ症 1 例（10.0%、1 件）、及び咽頭炎 1 例（10.0%、1 件）であり、ともに治験薬との因果関係は否定された。重症度はともに Grade 1 であった。

2.7.4.2.1.5.10　傷害、中毒および処置合併症

1) JPOST-10

(1) ランダム期

傷害、中毒および処置合併症は FPF300 投与群において 1 例（7.7%）に 1 件発現した。PT は挫傷であり、治験薬との因果関係は否定された。重症度は Grade 1 であった。

また、プラセボ投与群において 2 例（18.2%）に 4 件発現した。その内訳はすべて挫傷であり、治験薬との因果関係は否定された。重症度はすべて Grade 1 であった。

(2) 長期

傷害、中毒および処置合併症は 1 例（4.3%）に 1 件発現した。PT は挫傷であり、治験薬との因果関係は否定された。重症度は Grade 1 であった。

2) JPOST-13

傷害、中毒および処置合併症は 1 例（10.0%）に 1 件発現した。PT は転倒であり、治験薬との因果関係は否定された。重症度は Grade 1 であった。

2.7.4.2.1.5.11　臨床検査

1) JPOST-10

(1) ランダム期

臨床検査値異常は FPF300 投与群において 6 例（46.2%）に 11 件発現した。その内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 例（15.4%、2 件）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例（15.4%、2 件）、好酸球数増加 2 例（15.4%、2 件）、好中球数減少 2 例（15.4%、2 件）、白血球数減少 2 例（15.4%、2 件）、及び血中クレアチニン増加 1 例（7.7%、1 件）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 1 例、好酸球数増加、好中球数減少、及び白血球数減少は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、他の有害事象はいずれも否定された。重症度はすべて Grade 1～2 であった。

また、プラセボ投与群において 6 例（54.5%）に 10 件発現した。その内訳はγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例（9.1%、2 件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例（9.1%、1 件）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例（9.1%、1 件）、血中コレステロール増加 1 例（9.1%、1 件）、血中免疫グロブリン G 減少 1 例（9.1%、1 件）、リンパ球数減少 1 例（9.1%、1 件）、リンパ球数増加 1 例（9.1%、1 件）、好中球数減少 1 例（9.1%、1 件）、及び体重減少 1 例（9.1%、1 件）であった。体重減少は治験薬との因果関係は否定されたが、他の有害事象はいずれも否定できないと判断された。Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少（Grade 3）であり、他の有害事象は Grade 1～2 であった。

(2) 長期

臨床検査値異常は 7 例（30.4%）に 10 件発現した。その内訳は好中球数減少 3 例（13.0%、3 件）、好塩基球数増加 1 例（4.3%、1 件）、血中クレアチニン増加 1 例（4.3%、1 件）、血中免疫グロブリン G 減少 1 例（4.3%、1 件）、C-反応性蛋白増加 1 例（4.3%、1 件）、好酸球数増加 1 例（4.3%、1 件）、全血球数減少 1 例（4.3%、1 件）、及び単球数増加 1 例（4.3%、1 件）であった。好塩基球数増加、血中免疫グロブリン G 減少、好酸球数増加、全血球数減少、単球数増加、好中球数減少は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、その他は否定された。Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 2 例（Grade 4 及び Grade 3）、血中クレアチニン増加（Grade 3）であった。その他はすべて Grade 1～2 であった。

好中球数減少 1 例は重篤な有害事象であった。全血球数減少、好中球数減少 2 例は治験薬の減量に至った有害事象であった。

2) JPOST-13

臨床検査値異常は 4 例（40.0%）に 7 件発現した。その内訳は血中コレステロール増加 2 例（20.0%、2 件）、血中免疫グロブリン G 減少 2 例（20.0%、2 件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例（10.0%、1 件）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例（10.0%、1 件）、及び血中アルカリホスファターゼ増加 1 例（10.0%、1 件）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中免疫グロブリン G 減少 1 例、及び血中アルカリホスファターゼ増加は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、他の有害事象はいずれも否定された。Grade 3 以上の有害事象は血中免疫グロブリン G 減少 1 例（Grade 3）であり、他の有害事象は Grade 1～2 であった。

また、血中免疫グロブリン G 減少 1 例は重篤な有害事象であり、ベース治療薬として併用しているデキサメタゾンの投与中止の処置がなされた有害事象であった。

2.7.4.2.1.5.12　代謝および栄養障害

1) JPOST-10

(1) ランダム期

代謝および栄養障害は FPF300 投与群において 7 例（53.8%）に 12 件発現した。その内訳は高カリウム血症 3 例（23.1%、3 件）、高血糖 2 例（15.4%、5 件）、脱水 1 例（7.7%、1 件）、高尿酸血症 1 例（7.7%、1 件）、低カリウム血症 1 例（7.7%、1 件）、及び低ナトリウム血症 1 例（7.7%、1 件）であった。高カリウム血症は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、他の有害事象はいずれも否定された。Grade 3 以上の有害事象は高血糖（Grade 3）、低ナトリウム血症（Grade 3）であり、他の有害事象は Grade 1～2 であった。脱水は重篤な有害事象であった。

また、プラセボ投与群において 3 例（27.3%）に 3 件発現した。その内訳は糖尿病 1 例（9.1%、1 件）、高カリウム血症 1 例（9.1%、1 件）、及び高トリグリセリド血症 1 例（9.1%、1 件）であった。高カリウム血症は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、他の有害事象はいずれも否定された。Grade 3 以上の有害事象は高カリウム血症（Grade 3）及び高トリグリセリド血症（Grade 3）であり、糖尿病は Grade 1 であった。

(2) 長期

代謝および栄養障害は 5 例（21.7%）に 6 件発現した。その内訳は食欲減退 2 例（8.7%、2 件）、糖尿病 1 例（4.3%、1 件）、高血糖 1 例（4.3%、1 件）、高カリウム血症 1 例（4.3%、1 件）、及び低ナトリウム血症 1 例（4.3%、1 件）であった。高カリウム血症は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、他の有害事象はいずれも否定された。重症度はすべて Grade 1～2 であった。

2) JPOST-13

代謝および栄養障害は 5 例（50.0%）に 6 件発現した。その内訳は高トリグリセリド血症 2 例（20.0%、3 件）、高血糖 1 例（10.0%、1 件）、高カリウム血症 1 例（10.0%、1 件）、

及び低アルブミン血症 1 例（10.0%、1 件）であった。高トリグリセリド血症 1 例は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、他の有害事象はいずれも否定された。Grade 3 以上の有害事象は高トリグリセリド血症 2 例（Grade 3 及び Grade 4）であった。

2.7.4.2.1.5.13　筋骨格系および結合組織障害

1) JPOST-10

(1) ランダム期

FPF300 投与群及びプラセボ投与群ともに筋骨格系および結合組織障害の発現は見られなかった。

(2) 長期

筋骨格系および結合組織障害は 1 例（4.3%）に 1 件発現した。PT は関節痛であり、治験薬との因果関係は否定された。重症度は Grade 1 であった。

2) JPOST-13

筋骨格系および結合組織障害は 2 例（20.0%）に 2 件発現した。その内訳はともに背部痛であり、治験薬との因果関係は否定された。重症度はともに Grade 1 であった。

2.7.4.2.1.5.14　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) JPOST-10

(1) ランダム期

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）は FPF300 投与群において 1 例（7.7%）に 1 件発現した。PT は POEMS 症候群（原疾患の悪化）であり、治験薬との因果関係は否定された。重症度は Grade 3 であった。

また、プラセボ投与群において 2 例（18.2%）に 2 件発現した。その内訳はともに POEMS 症候群（原疾患の悪化）であり、治験薬との因果関係は否定された。重症度は 1 例が Grade 3、もう 1 例は Grade 2 であった。

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) 長期

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）は 9 例（39.1%）に 9 件発現した。その内訳は POEMS 症候群（原疾患の悪化）8 例（34.8%、8 件）、及び脂肪腫 1 例（4.3%、1 件）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。Grade 3 以上の有害事象は脂肪腫（Grade 3）、POEMS 症候群（原疾患の悪化）6 例（Grade 5 が 2 例、Grade 4 が 2 例、Grade 3 が 2 例）であった。POEMS 症候群（原疾患の悪化）2 例は Grade 1 であった。

また、脂肪腫、POEMS 症候群（原疾患の悪化）7 例は重篤な有害事象で、うち 2 例は死亡例であった。POEMS 症候群（原疾患の悪化）3 例は治験薬の投与中止に至った有害事象であった。

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) JPOST-13

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）の発現はみられなかった。

2.7.4.2.1.5.15　神経系障害

1) JPOST-10

(1) ランダム期

神経系障害はFPF300投与群において3例（23.1%）に4件発現した。その内訳は傾眠3例（23.1%、3件）、及び頭痛1例（7.7%、1件）であり、ともに治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重症度はすべてGrade 1であった。

また、プラセボ投与群において2例（18.2%）に4件発現した。その内訳は浮動性めまい1例（9.1%、1件）、頭痛1例（9.1%、1件）、末梢性ニューロパチー1例（9.1%、1件）、及び傾眠1例（9.1%、1件）であった。傾眠は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、他の有害事象は否定された。重症度はすべてGrade 1～2であった。

(2) 長期

神経系障害は9例（39.1%）に13件発現した。その内訳は末梢性感覚ニューロパチー5例（21.7%、5件）、脳梗塞2例（8.7%、2件）、脳虚血1例（4.3%、1件）、頭痛1例（4.3%、1件）、神経痛1例（4.3%、1件）、末梢性ニューロパチー1例（4.3%、1件）、傾眠1例（4.3%、1件）、及び失神1例（4.3%、1件）であった。脳梗塞、脳虚血、神経痛、末梢性感覚ニューロパチー、傾眠、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が、頭痛は否定された。Grade 3以上の有害事象は、脳梗塞（Grade 3）、末梢性ニューロパチー（Grade 3）及び失神（Grade 3）であり、他の有害事象はいずれもGrade 1～2であった。

脳梗塞、失神は重篤な有害事象であった。末梢性感覚ニューロパチー3 例、神経痛、失神は治験薬の減量に至った有害事象であった。また、末梢性感覚ニューロパチー2 例は治験薬の投与中止に至った有害事象であった。

2) JPOST-13

神経系障害は4例（40.0%）に4件発現した。その内訳は傾眠2例（20.0%、2件）、脳梗塞1例（10.0%、1件）、及び失神1例（10.0%、1件）であった。失神は治験薬との因果関係は否定されたが、他の有害事象はいずれも否定できないと判断された。Grade 3以上の有害事象は、脳梗塞（Grade 4）及び失神（Grade 3）であり、他の有害事象はいずれもGrade 1であった。

また、脳梗塞及び失神は重篤な有害事象であった。

2.7.4.2.1.5.16　精神障害

1) JPOST-10

(1) ランダム期

精神障害はFPF300投与群において2例（15.4%）に2件発現した。その内訳はともに不

眠症であり、そのうち 1 例は治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、もう 1 例は否定された。重症度はすべて Grade 1 であった。
　また、プラセボ投与群において精神障害の発現はみられなかった。

(2) 長期
　精神障害は 2 例（8.7%）に 4 件発現した。その内訳は錯乱状態 1 例（4.3%、2 件）、不安 1 例（4.3%、1 件）、及び不眠症 1 例（4.3%、1 件）であった。錯乱状態は治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、その他の有害事象は否定された。重症度はいずれも Grade 1～2 であった。
　錯乱状態は治験薬の減量に至った有害事象であった。

2) JPOST-13
　精神障害は 1 例（10.0%）に 1 件発現した。PT は不眠症であり、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重症度は Grade 1 であった。

2.7.4.2.1.5.17　生殖系および乳房障害
1) JPOST-10
(1) ランダム期
　FPF300 投与群及びプラセボ投与群ともに生殖系および乳房障害の発現は見られなかった。

(2) 長期
　生殖系および乳房障害は 1 例（4.3%）に 1 件発現した。PT は不規則月経であり、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重症度は Grade 2 であった。

2) JPOST-13
　生殖系および乳房障害の発現は見られなかった。

2.7.4.2.1.5.18　腎および尿路障害
1) JPOST-10
(1) ランダム期
　FPF300 投与群及びプラセボ投与群ともに腎および尿路障害の発現は見られなかった。

(2) 長期
　腎および尿路障害の発現は見られなかった。

2) JPOST-13
　腎および尿路障害は 1 例（10.0%）に 1 件発現した。PT は急性腎不全であり、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重症度は Grade 2 であった。
　また、急性腎不全は重篤な有害事象であった。

2.7.4.2.1.5.19　呼吸器、胸郭および縦隔障害

1) JPOST-10

(1) ランダム期

FPF300 投与群で呼吸器、胸郭および縦隔障害の発現は見られなかった。

プラセボ投与群において 2 例（18.2%）に 2 件発現した。その内訳は 2 件ともにしゃっくりであり、治験薬との因果関係は否定された。重症度は Grade 1～2 であった。

(2) 長期

呼吸器、胸郭および縦隔障害は 6 例（26.1%）に 7 件発現した。その内訳は肺臓炎 3 例（13.0%、3 件）、無気肺 1 例（4.3%、1 件）、咳嗽 1 例（4.3%、1 件）、胸水 1 例（4.3%、1 件）、及び口腔咽頭痛 1 例（4.3%、1 件）であった。肺臓炎 1 例で治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、その他は否定された。Grade 3 以上の有害事象は、胸水（Grade 3）、肺臓炎 1 例（Grade 3）であり、他の有害事象はいずれも Grade 1 であった。

胸水は重篤な有害事象であった。

2) JPOST-13

呼吸器、胸郭および縦隔障害は 2 例（20.0%）に 3 件発現した。その内訳は口腔咽頭痛 1 例（10.0%、2 件）、及び肺臓炎 1 例（10.0%、1 例）であった。肺臓炎は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、口腔咽頭痛は治験薬との因果関係は否定された。重症度はすべて Grade 1～2 であった。

2.7.4.2.1.5.20　皮膚および皮下組織障害

1) JPOST-10

(1) ランダム期

皮膚および皮下組織障害は FPF300 投与群において 9 例（69.2%）に 10 件発現した。その内訳は皮膚乾燥 4 例（30.8%、4 件）、蕁麻疹 2 例（15.4%、2 件）、ざ瘡様皮膚炎 1 例（7.7%、1 件）、接触性皮膚炎 1 例（7.7%、1 件）、斑状丘疹状皮疹 1 例（7.7%、1 件）、及び毛細血管拡張症 1 例（7.7%、1 件）であった。皮膚乾燥 2 例、毛細血管拡張症、及び蕁麻疹は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、他の有害事象はいずれも否定された。重症度は Grade 1～2 であった。

また、プラセボ投与群において 1 例（9.1%）に 1 件発現した。PT は発疹であり、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重症度は Grade 2 であった。

(2) 長期

皮膚および皮下組織障害は 8 例（34.8%）に 16 件発現した。その内訳は皮膚乾燥 5 例（21.7%、5 件）、そう痒症 2 例（8.7%、2 件）、斑状丘疹状皮疹 2 例（8.7%、2 件）、ざ瘡様皮膚炎 1 例（4.3%、1 件）、水疱性皮膚炎 1 例（4.3%、1 件）、皮下出血 1 例（4.3%、1 件）、紫斑 1 例（4.3%、1 件）、発疹 1 例（4.3%、1 件）、脂漏性皮膚炎 1 例（4.3%、1 件）、及び皮膚亀裂 1 例（4.3%、1 件）であった。そう痒症 1 例、紫斑、斑状丘疹状皮疹で治験薬と

の因果関係は否定できないと判断されたが、他の有害事象は否定された。Grade 3 以上の有害事象は、紫斑（Grade 3）であり、他の有害事象はいずれも Grade 1～2 であった。

2) JPOST-13

皮膚および皮下組織障害は 4 例（40.0%）に 6 件発現した。その内訳は接触性皮膚炎 1 例（10.0%、1 件）、皮膚乾燥 1 例（10.0%、1 件）、発疹 1 例（10.0%、1 件）、斑状丘疹状皮疹 1 例（10.0%、1 件）、蕁麻疹 1 例（10.0%、1 件）、及び中毒性皮疹 1 例（10.0%、1 件）であった。発疹、蕁麻疹、及び中毒性皮疹は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、他の有害事象はいずれも否定された。重症度はすべて Grade 1～2 であった。

また、発疹は治験薬の投与中止に至った有害事象であった。

2.7.4.2.1.5.21　血管障害

1) JPOST-10

(1) ランダム期

血管障害は FPF300 投与群において 2 例（15.4%）に 3 件発現した。その内訳は高血圧 2 例（15.4%、2 件）、及び静脈瘤 1 例（7.7%、1 件）であった。高血圧 1 例及び静脈瘤は治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、高血圧のもう 1 例は否定された。重症度はすべて Grade 1～2 であった。

また、プラセボ投与群での血管障害の発現は見られなかった。

(2) 長期

血管障害は 2 例（8.7%）に 2 件発現した。その内訳は血腫 1 例（4.3%、1 件）、及び高血圧 1 例（4.3%、1 件）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。重症度はいずれも Grade 1 であった。

2) JPOST-13

血管障害の発現は見られなかった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

JPOST-10、JPOST-13 における重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の個別の経過報告については「第 5 部　臨床試験報告書」に記載した。ここでは、特に重要と考えられる心停止（洞停止）について詳細を述べる。

1) 心停止（洞停止）

JPOST-10 ランダム期において FPF300 投与群に発現した心停止（洞停止）は治験薬の投与中止に至った有害事象であり、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。本有害事象に対し、事態を重視して新規症例の登録を一次中断した。治験続行の可否を審議するため、効果安全性評価委員会が開催された。

循環器内科専門医より、今回生じた心停止（洞停止）は、FPF300 による影響を否定できないが、原疾患による影響の可能性もあるとの見解が得られた。

以上を受け、効果安全性評価委員会で審議した結果、心停止（洞停止）と治験薬の因果関係は否定できないが、原疾患の併存症ないしは合併症の可能性もあるとの認識が、全会一致でなされた。その上で、「本疾患には適切な治療薬が現時点で存在しないことを考えると、本治験は重要であり、継続評価が妥当である。本事象は原疾患に併存したものである可能性も高いが、治験薬との因果関係は否定できないため、慎重なモニタリングを要すると考える。循環器の専門家を含めた治験計画書の変更が必要と考える」との勧告がなされ、治験実施計画書の変更を条件とした治験の継続が全会一致でなされた。

効果安全性評価委員会の勧告に基づき、治験実施計画書が改訂された。改訂内容は選択基準（8）に「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のない者」という文章を追加した。なお、本内容の変更に伴い、同意説明文書も改訂し、既に同意を取得した被験者に対して、改訂した同意説明文書を用いて再同意を得た。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

臨床検査値は各実施医療機関の施設基準値の正常範囲で評価した。

2.7.4.3.1　血液学的検査

血液学的検査は次の項目について検査を行った。

検査項目：赤血球、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球

ここでは、サリドマイドの重大な副作用として挙げられている骨髄機能抑制に着目し、JPOST-10 及び JPOST-13 ともに血小板数、白血球数、好中球、リンパ球について述べる。

1)　JPOST-10

(1) ランダム期

JPOST-10 ランダム期での血液学的検査の測定時期ごとの記述統計量を表 2.7.4-21 に示す。

その他の項目も含め、いずれの検査項目にも臨床的意義のある明らかな変動は見られなかった。

表 2.7.4-21　【JPOST-10 ランダム期】血液学的検査の測定時期ごとの記述統計量（SAF）

検査項目	薬剤群	記述統計量	時期		
			ベースライン	サイクル 3 終了時	ランダム期終了時
血小板数（$10^3/\mu L$）	FPF300 投与群	平均値±SD	293.5±88.43 (N=13)	309.8±140.42 (N=9)	290.4±91.82 (N=8)
	プラセボ投与群	平均値±SD	289.3±143.23 (N=11)	289.7±121.76 (N=9)	300.2±131.54 (N=5)
白血球数（$10^3/\mu L$）	FPF300 投与群	平均値±SD	5.77±1.338 (N=13)	6.01±1.676 (N=9)	5.29±2.101 (N=8)
	プラセボ投与群	平均値±SD	5.73±1.733 (N=11)	7.72±3.372 (N=9)	6.12±1.827 (N=5)
好中球（%）	FPF300 投与群	平均値±SD	62.41±9.890 (N=13)	50.42±11.657 (N=9)	44.63±9.494 (N=8)
	プラセボ投与群	平均値±SD	59.51±11.859 (N=11)	66.51±10.673 (N=9)	62.48±15.642 (N=5)
リンパ球（%）	FPF300 投与群	平均値±SD	28.32±7.945 (N=13)	32.93±8.728 (N=9)	34.81±6.095 (N=8)
	プラセボ投与群	平均値±SD	29.15±9.026 (N=11)	24.96±9.250 (N=9)	28.04±12.068 (N=5)

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 15.3-6」一部改変

(2) 長期

JPOST-10 長期での血液学的検査の測定時期ごとの記述統計量を表 2.7.4-22 に示す。

その他の項目も含め、いずれの検査項目にも臨床的意義のある明らかな変動は見られなかった。

表 2.7.4-22　【JPOST-10 長期】血液学的検査の測定時期ごとの記述統計量（SAF）

検査項目	記述統計量	時期		
		ベースライン	サイクル 6 終了時	終了時
血小板数（$10^3/\mu L$）	平均値±SD	276.4±120.55 (N=23)	234.1±71.22 (N=17)	261.3±67.52 (N=14)
白血球数（$10^3/\mu L$）	平均値±SD	6.05±2.064 (N=23)	6.48±1.736 (N=17)	6.38±1.513 (N=14)
好中球（%）	平均値±SD	57.19±15.318 (N=23)	53.92±13.152 (N=17)	50.25±9.735 (N=14)
リンパ球（%）	平均値±SD	29.84±10.681 (N=23)	32.73±10.371 (N=17)	36.17±9.179 (N=14)

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 15.3-6」一部改変

2) JPOST-13

JPOST-13 での血液学的検査の測定時期ごとの記述統計量を表 2.7.4-23 に示す。

その他の項目も含め、いずれの検査項目にも臨床的意義のある明らかな変動は見られなかった。

表 2.7.4-23　【JPOST-13】血液学的検査の測定時期ごとの記述統計量（SAF）

検査項目	記述統計量	時期		
		ベースライン	サイクル 4	終了又は中止時
血小板数（$10^3/\mu L$）	平均値±SD	391.3±91.7 (N=10)	362.2±113.1 (N=10)	352.2±116.1 (N=10)
白血球数（$10^3/\mu L$）	平均値±SD	7.60±2.87 (N=10)	8.18±2.27 (N=10)	6.73±1.93 (N=10)
好中球（%）	平均値±SD	71.87±11.39 (N=10)	62.11±13.79 (N=10)	60.18±11.57 (N=10)
リンパ球（%）	平均値±SD	21.22±9.68 (N=10)	23.72±9.59 (N=10)	27.09±10.16 (N=10)

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書 表 12.4-1」一部改変

2.7.4.3.2　生化学的検査

生化学的検査は次の項目について検査を行った。

検査項目：総蛋白、アルブミン、α_1-グロブリン、α_2-グロブリン、β-グロブリン、γ-グロブリン、BUN、血清クレアチニン、CPK、Ch-E、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP、CRP、Na、K、Cl、血糖、IgG、IgA、IgM

ここでは、疾患やサリドマイドに特異的で注意を要すると考えられる肝機能、腎機能、及び電解質等に着目し、JPOST-10 及び JPOST-13 ともにアルブミン、BUN、血清クレアチ

ニン、AST、ALT、Na、K、IgG について述べる。

1) JPOST-10

(1) ランダム期

JPOST-10 ランダム期での生化学的検査の測定時期ごとの記述統計量を表 2.7.4-24 に示す。

その他の項目も含め、いずれの検査項目にも臨床的意義のある明らかな変動は見られなかった。

表 2.7.4-24　【JPOST-10 ランダム期】生化学的検査の測定時期ごとの記述統計量（SAF）

検査項目	薬剤群	記述統計量	時期		
			ベースライン	サイクル 3 終了時	ランダム期終了時
アルブミン（g/dL）	FPF300 投与群	平均値±SD	3.62±0.478 (N=13)	3.68±0.429 (N=9)	3.75±0.239 (N=8)
	プラセボ投与群	平均値±SD	3.76±0.432 (N=11)	3.88±0.435 (N=9)	4.08±0.228 (N=5)
BUN（mg/dL）	FPF300 投与群	平均値±SD	17.2±6.26 (N=13)	16.4±4.80 (N=9)	16.1±5.36 (N=8)
	プラセボ投与群	平均値±SD	13.4±3.24 (N=11)	11.1±2.47 (N=9)	11.0±1.58 (N=5)
血清クレアチニン値（mg/dL)	FPF300 投与群	平均値±SD	0.842±0.2629 (N=13)	0.770±0.2076 (N=9)	0.814±0.2370 (N=8)
	プラセボ投与群	平均値±SD	0.732±0.1941 (N=11)	0.666±0.1672 (N=9)	0.692±0.1438 (N=5)
AST（U/L）	FPF300 投与群	平均値±SD	10.6±2.26 (N=13)	11.1±3.18 (N=9)	12.6±3.54 (N=8)
	プラセボ投与群	平均値±SD	15.5±8.31 (N=11)	12.8±5.21 (N=9)	18.6±10.55 (N=5)
ALT（U/L）	FPF300 投与群	平均値±SD	8.8±4.43 (N=13)	11.0±6.16 (N=9)	14.0±9.01 (N=8)
	プラセボ投与群	平均値±SD	13.1±11.19 (N=11)	12.2±10.16 (N=9)	23.2±24.61 (N=5)
Na（mmol/L）	FPF300 投与群	平均値±SD	140.0±1.96 (N=13)	140.9±2.57 (N=9)	140.8±1.67 (N=8)
	プラセボ投与群	平均値±SD	140.0±1.48 (N=11)	139.8±1.30 (N=9)	141.0±1.22 (N=5)
K（mmol/L）	FPF300 投与群	平均値±SD	4.42±0.258 (N=13)	4.54±0.456 (N=9)	4.43±0.324 (N=8)
	プラセボ投与群	平均値±SD	4.26±0.353 (N=11)	4.21±0.423 (N=9)	4.06±0.207 (N=5)
IgG（mg/dL)	FPF300 投与群	平均値±SD	1348.0±345.90 (N=13)	1164.8±537.01 (N=9)	1157.4±442.18 (N=8)
	プラセボ投与群	平均値±SD	1285.8±489.65 (N=11)	1038.2±268.85 (N=9)	1015.6±306.41 (N=5)

CTD5.3.5.1.1「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 15.3-8」一部改変

(2) 長期

JPOST-10 長期での生化学的検査の測定時期ごとの記述統計量を表 2.7.4-25 に示す。

その他の項目も含め、いずれの検査項目にも臨床的意義のある明らかな変動は見られなかった。

表 2.7.4-25　【JPOST-10 長期】生化学的検査の測定時期ごとの記述統計量（SAF）

検査項目	記述統計量	時期		
		ベースライン	サイクル 6 終了時	終了時
アルブミン（g/dL）	平均値±SD	3.54±0.532 (N=23)	3.86±0.491 (N=17)	4.04±0.330 (N=14)
BUN（mg/dL）	平均値±SD	18.0±14.34 (N=23)	15.5±5.65 (N=17)	16.0±4.40 (N=14)
血清クレアチニン値（mg/dL）	平均値±SD	0.841±0.3902 (N=23)	0.809±0.2103 (N=17)	0.795±0.2226 (N=14)
AST（U/L）	平均値±SD	13.5±6.56 (N=23)	16.1±5.80 (N=17)	14.8±2.94 (N=14)
ALT (U/L)	平均値±SD	15.1±14.03 (N=23)	19.4±9.54 (N=17)	16.7±3.95 (N=14)
Na (mmol/L)	平均値±SD	140.0±3.32 (N=23)	139.8±1.94 (N=17)	141.0±1.80 (N=14)
K (mmol/L)	平均値±SD	4.23±0.321 (N=23)	4.29±0.319 (N=17)	4.14±0.265 (N=14)
IgG (mg/dL)	平均値±SD	1028.6±354.68 (N=23)	1201.2±501.62 (N=17)	1181.9±386.70 (N=14)

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 15.3-7、表 15.3-8、表 15.3-9」
一部改変

2) JPOST-13

JPOST-13 での生化学的検査の測定時期ごとの記述統計量を表 2.7.4-26 に示す。

IgG はスクリーニング時と終了又は中止時を比較すると、大きく減少した。そのため、臨床的意義のある変動として、IgG の低下傾向を認めた。また、重篤な有害事象として血中免疫グロブリン G 減少（1 例）が見られた。

表 2.7.4-26　【JPOST-13】生化学的検査の測定時期ごとの記述統計量（SAF）

検査項目	記述統計量	時期		
		ベースライン	サイクル 4	終了又は中止時
アルブミン（g/dL）	平均値±SD	3.85±0.40 (N=10)	3.84±0.43 (N=10)	4.07±0.21 (N=10)
BUN（mg/dL）	平均値±SD	13.9±7.0 (N=10)	14.6±9.3 (N=10)	11.2±5.2 (N=10)
血清クレアチニン値（mg/dL）	平均値±SD	0.608±0.271 (N=10)	0.660±0.612 (N=10)	0.518±0.148 (N=10)
AST（U/L）	平均値±SD	10.0±2.4 (N=10)	17.0±7.5 (N=10)	18.6±10.9 (N=10)
ALT (U/L)	平均値±SD	7.9±2.4 (N=10)	25.6±19.1 (N=10)	23.9±19.9 (N=10)
Na (mmol/L)	平均値±SD	140.0±2.2 (N=10)	140.0±2.9 (N=10)	141.0±2.3 (N=10)
K (mmol/L)	平均値±SD	4.41±0.28 (N=10)	4.23±0.41 (N=10)	3.98±0.29 (N=10)
IgG (mg/dL)	平均値±SD	1237.8±367.6 (N=10)	690.7±193.7 (N=10)	697.6±198.4 (N=10)

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書 表 12.4-3」一部改変

2.7.4.3.3　凝固・線溶系機能検査

凝固・線溶系機能検査は次の項目について検査を行った。

検査項目：fibrinogen、FDP、APTT、PT、PT-INR

ここでは、サリドマイドの重大な副作用として挙げられている深部静脈血栓症、肺塞栓症に着目し、JPOST-10 及び JPOST-13 ともに FDP について述べる。

1) JPOST-10

(1) ランダム期

JPOST-10 ランダム期での FDP の測定時期ごとの記述統計量を表 2.7.4-27 に示す。

その他の項目を含め、いずれの検査項目にも臨床的意義のある明らかな変動は見られなかった。

表 2.7.4-27　【JPOST-10 ランダム期】FDP の測定時期ごとの記述統計量（SAF）

検査項目	薬剤群	記述統計量	時期		
			ベースライン	サイクル 3 終了時	ランダム期終了時
FDP（μg/mL）	FPF300 投与群	平均値±SD	6.24±6.753 (N=13)	2.74±0.673 (N=9)	3.04±0.472 (N=8)
	プラセボ投与群	平均値±SD	4.23±2.208 (N=11)	3.83±0.817 (N=9)	3.20±0.579 (N=5)

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 15.3-10」一部改変

(2) 長期

JPOST-10 長期での FDP の測定時期ごとの記述統計量を表 2.7.4-28 に示す。

その他の項目を含め、いずれの検査項目にも臨床的意義のある明らかな変動は見られなかった。

表 2.7.4-28　【JPOST-10 長期】FDP の測定時期ごとの記述統計量（SAF）

検査項目	記述統計量	時期		
		ベースライン	サイクル 6 終了時	終了時
FDP（μg/mL）	平均値±SD	4.83±5.209 (N=23)	3.28±1.174 (N=17)	3.19±1.751 (N=14)

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 15.3-10」一部改変

2) JPOST-13

JPOST-13 での FDP の測定時期ごとの記述統計量を表 2.7.4-29 に示す。

その他の項目を含め、いずれの検査項目にも臨床的意義のある明らかな変動は見られなかった。

表 2.7.4-29　【JPOST-13】FDP の測定時期ごとの記述統計量（SAF）

検査項目	記述統計量	時期		
		ベースライン	サイクル 4	終了又は中止時
FDP（μg/mL）	平均値±SD	3.54±1.82 (N=10)	2.83±0.98 (N=10)	2.14±0.58 (N=9)

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書 表 12.4-2」一部改変

2.7.4.3.4　尿検査

尿検査は次の項目について検査を行った。

検査項目：尿蛋白、尿糖

1) JPOST-10

(1) ランダム期

JPOST-10 ランダム期での測定時期ごとの尿検査を表 2.7.4-30 に示す。

いずれの検査項目にも臨床的意義のある明らかな変動は見られなかった。

表 2.7.4-30　【JPOST-10 ランダム期】測定時期ごとの尿検査（SAF）

検査項目	薬剤群		時期		
			ベースライン n (%)	サイクル 3 終了時 n (%)	ランダム期終了時 n (%)
尿蛋白	FPF300 投与群	（－）	5 (38.5%) (N=13)	5 (55.6%) (N=9)	5 (62.5%) (N=8)
		（±）	6 (46.2%) (N=13)	0 (0.0%) (N=9)	3 (37.5%) (N=8)
		（1＋）	2 (15.4%) (N=13)	4 (44.4%) (N=9)	0 (0.0%) (N=8)
		（2＋）	0 (0.0%) (N=13)	0 (0.0%) (N=9)	0 (0.0%) (N=8)
		（3＋）	0 (0.0%) (N=13)	0 (0.0%) (N=9)	0 (0.0%) (N=8)
	プラセボ 投与群	（－）	7 (63.6%) (N=11)	7 (77.8%) (N=9)	3 (60.0%) (N=5)
		（±）	4 (36.4%) (N=11)	0 (0.0%) (N=9)	2 (40.0%) (N=5)
		（1＋）	0 (0.0%) (N=11)	2 (22.2%) (N=9)	0 (0.0%) (N=5)
		（2＋）	0 (0.0%) (N=11)	0 (0.0%) (N=9)	0 (0.0%) (N=5)
		（3＋）	0 (0.0%) (N=11)	0 (0.0%) (N=9)	0 (0.0%) (N=5)
尿糖	FPF300 投与群	（－）	13 (100.0%) (N=13)	7 (77.8%) (N=9)	7 (87.5%) (N=8)
		（±）	0 (0.0%) (N=13)	1 (11.1%) (N=9)	0 (0.0%) (N=8)
		（1＋）	0 (0.0%) (N=13)	1 (11.1%) (N=9)	1 (12.5%) (N=8)
		（2＋）	0 (0.0%) (N=13)	0 (0.0%) (N=9)	0 (0.0%) (N=8)
		（3＋）	0 (0.0%) (N=13)	0 (0.0%) (N=9)	0 (0.0%) (N=8)
	プラセボ 投与群	（－）	11 (100.0%) (N=11)	9 (100.0%) (N=9)	5 (100.0%) (N=5)
		（±）	0 (0.0%) (N=11)	0 (0.0%) (N=9)	0 (0.0%) (N=5)
		（1＋）	0 (0.0%) (N=11)	0 (0.0%) (N=9)	0 (0.0%) (N=5)
		（2＋）	0 (0.0%) (N=11)	0 (0.0%) (N=9)	0 (0.0%) (N=5)
		（3＋）	0 (0.0%) (N=11)	0 (0.0%) (N=9)	0 (0.0%) (N=5)

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 15.3-14」一部改変

(2) 長期

JPOST-10 長期での測定時期ごとの尿検査を表 2.7.4-31 に示す。

いずれの検査項目にも臨床的意義のある明らかな変動は見られなかった。

表 2.7.4-31　【JPOST-10 長期】測定時期ごとの尿検査（SAF）

検査項目		時期		
		ベースライン n (%)	サイクル 6 終了時 n (%)	終了時 n (%)
尿蛋白	（－）	14 (60.9%) (N=23)	9 (52.9%) (N=17)	10 (71.4%) (N=14)
	（±）	7 (30.4%) (N=23)	4 (23.5%) (N=17)	1 (7.1%) (N=14)
	（1＋）	2 (8.7%) (N=23)	4 (23.5%) (N=17)	3 (21.4%) (N=14)
	（2＋）	0 (0.0%) (N=23)	0 (0.0%) (N=17)	0 (0.0%) (N=14)
尿糖	（－）	21 (91.3%) (N=23)	14 (82.4%) (N=17)	10 (71.4%) (N=14)
	（±）	1 (4.3%) (N=23)	2 (11.8%) (N=17)	1 (7.1%) (N=14)
	（1＋）	1 (4.3%) (N=23)	0 (0.0%) (N=17)	2 (14.3%) (N=14)
	（2＋）	0 (0.0%) (N=23)	0 (0.0%) (N=17)	1 (7.1%) (N=14)
	（3＋)	0 (0.0%) (N=23)	0 (0.0%) (N=17)	0 (0.0%) (N=14)
	（4＋）	0 (0.0%) (N=23)	1 (5.9%) (N=17)	0 (0.0%) (N=14)

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 15.3-12、表 15.3-13」
一部改変

2) JPOST-13

JPOST-13 での測定時期ごとの尿検査を表 2.7.4-32 に示す。

いずれの検査項目にも臨床的意義のある明らかな変動は見られなかった。

表 2.7.4-32　【JPOST-13】測定時期ごとの尿検査（SAF）（1/2）

検査項目		時期		
		ベースライン n (%)	サイクル 4 n (%)	終了又は中止時 n (%)
尿蛋白	（－）	2 (20.0%) (N=10)	5 (50.0%) (N=10)	4 (40.0%) (N=10)
	（±）	3 (30.0%) (N=10)	2 (20.0%) (N=10)	2 (20.0%) (N=10)
	（1＋）	3 (30.0%) (N=10)	1 (10.0%) (N=10)	2 (20.0%) (N=10)
	（2＋）	1 (10.0%) (N=10)	1 (10.0%) (N=10)	1 (10.0%) (N=10)
	（3＋)	0 (0.0%) (N=10)	1 (10.0%) (N=10)	1 (10.0%) (N=10)
	（4＋）	1 (10.0%) (N=10)	0 (0.0%) (N=10)	0 (0.0%) (N=10)

表 2.7.4-32　【JPOST-13】測定時期ごとの尿検査（SAF）（2/2）

検査項目		時期		
		ベースライン n (%)	サイクル 4 n (%)	終了又は中止時 n (%)
尿糖	（－）	9 (90.0%) (N=10)	8 (80.0%) (N=10)	7 (70.0%) (N=10)
	（±）	0 (0.0%) (N=10)	0 (0.0%) (N=10)	0 (0.0%) (N=10)
	（1＋）	1 (10.0%) (N=10)	0 (0.0%) (N=10)	0 (0.0%) (N=10)
	（2＋）	0 (0.0%) (N=10)	1 (10.0%) (N=10)	0 (0.0%) (N=10)
	（3＋)	0 (0.0%) (N=10)	1 (10.0%) (N=10)	0 (0.0%) (N=10)
	（4＋）	0 (0.0%) (N=10)	0 (0.0%) (N=10)	3 (30.0%) (N=10)

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書 表 12.4-4」一部改変

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

バイタルサインは次の項目について検査を行った。

項目：収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数

1) JPOST-10

(1) ランダム期

JPOST-10 ランダム期での収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数の推移をそれぞれ図 2.7.4-1 に示す。

投与期間中、FPF300 投与群ではサイクル 3 終了時からサイクル 5 終了時にかけて脈拍数が低下する傾向を示した。

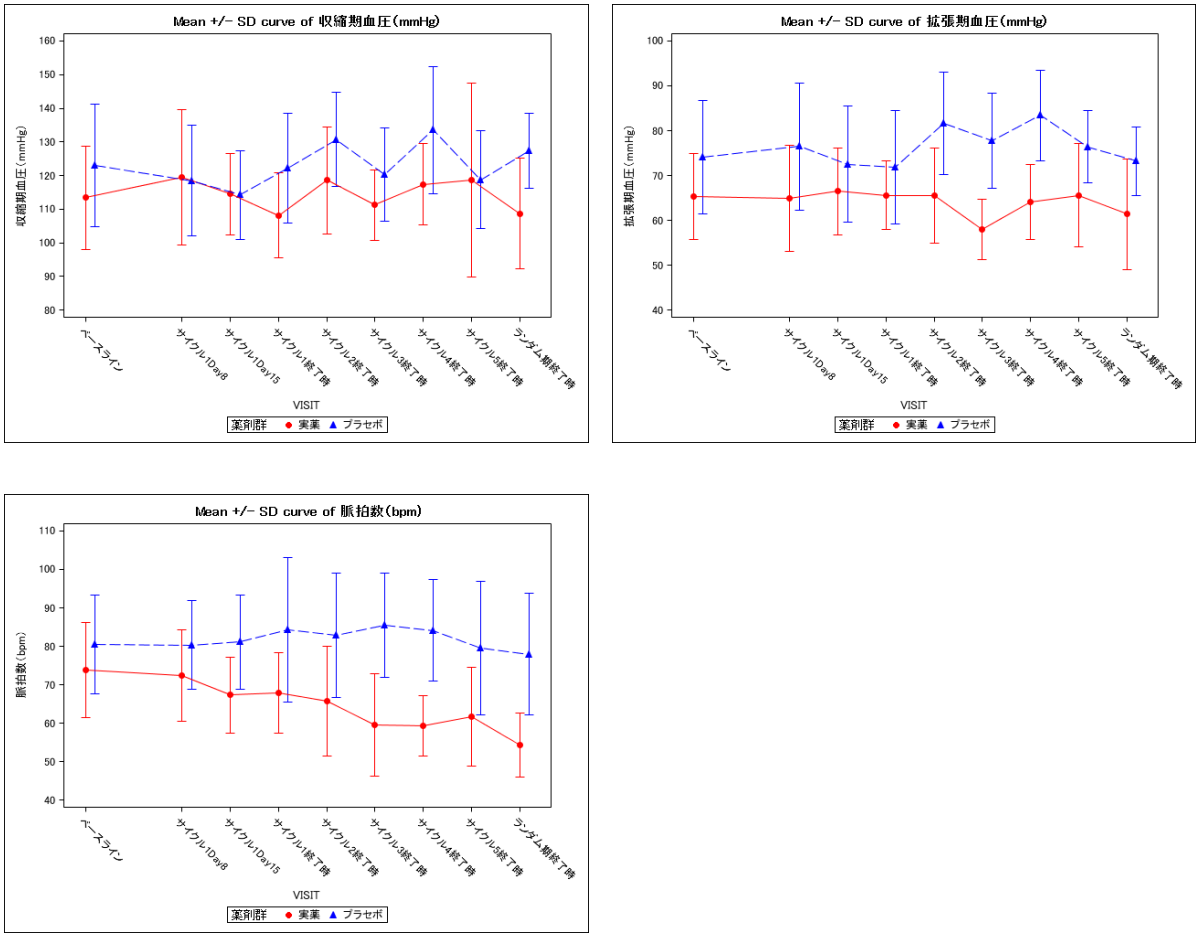


図 2.7.4-1　【JPOST-10 ランダム期】血圧及び脈拍数の推移（SAF）

（左上：収縮期血圧、右上：拡張期血圧、左下：脈拍数）

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 15.3-1、図 15.3-2、図 15.3-3」

(2) 長期

JPOST-10 長期での収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数の推移をそれぞれ図 2.7.4-2 に示す。
いずれの検査項目にも臨床的意義のある明らかな変動は見られなかった。

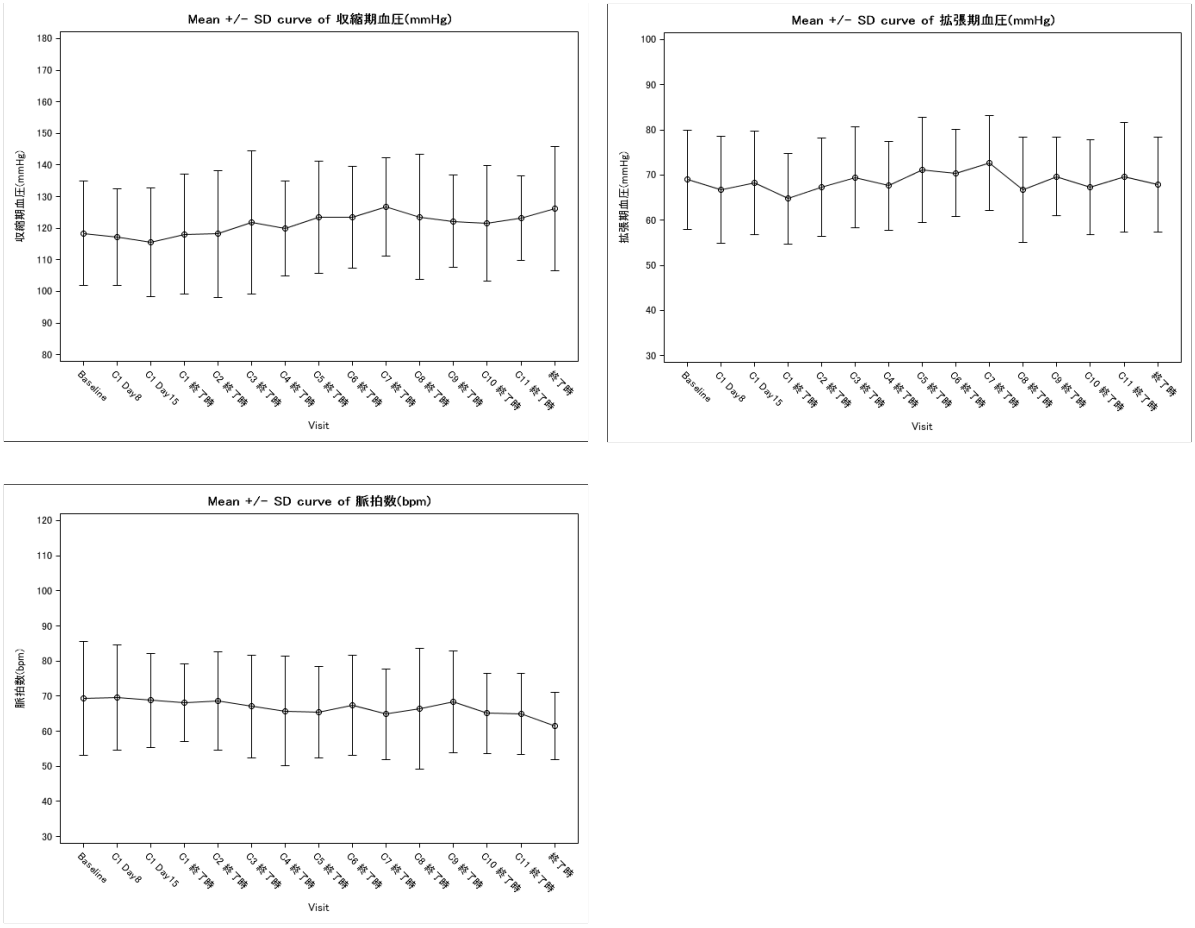


図 2.7.4-2　【JPOST-10 長期】血圧及び脈拍数の推移（SAF）

（左上：収縮期血圧、右上：拡張期血圧、左下：脈拍数）

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－
図 15.3-1、図 15.3-2、図 15.3-3」

2) JPOST-13

JPOST-13 での収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数の推移をそれぞれ図 2.7.4-3 に示す。

4 週（サイクル 2）に血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）が一過性に低下した以外、血圧、脈拍数に変動は見られなかった。

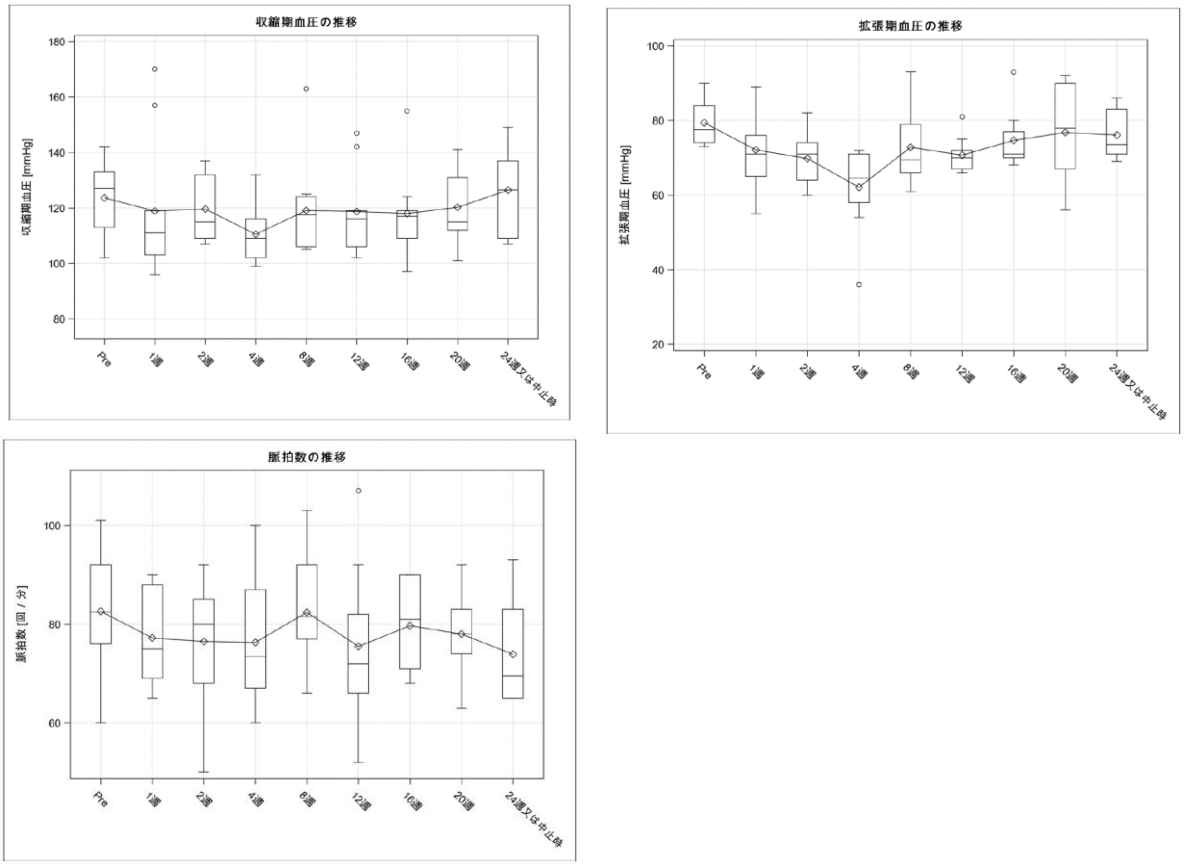


図 2.7.4-3　【JPOST-13】血圧及び脈拍数の推移（SAF）

（左上：収縮期血圧、右上：拡張期血圧、左下：脈拍数）

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書 図 14.3.4-39、図 14.3.4-40、図 14.3.4-41」
一部改変

2.7.4.4.2　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主要評価項目の一つとして評価した。

安全性対象集団では 7 例（70% ; 95%CI = 34.8-93.3）の被験者から 2.0×10^6/kg の CD34 陽性細胞数が採取可能であった（表 2.7.4-33）。7 例から採取した CD34 陽性細胞数は、2.97×10^6/kg、3.08×10^6/kg、3.11×10^6/kg、3.59×10^6/kg、3.93×10^6/kg、8.54×10^6/kg、9.92×10^6/kg であった。

目標量を達成し得なかった 3 例の内訳は、目標量を満たさない 1 例、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、有害事象が発現し治験中止となったことによる未採取 1 例であった。

表 2.7.4-33　【JPOST-13】幹細胞採取（SAF）

項目	例数	達成者数	割合(%)	95%CI
2.0×10^6/kg 以上の陽性細胞採取	10	7	70.0	34.8-93.3

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書 表 12.6-1」一部改変

2.7.4.4.3　不整脈発現のリスク因子の探索

「2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析」で述べたように、JPOST-10 ランダム期の FPF300 投与群で、プラセボ投与群と比較して洞性徐脈の発現頻度が有意に高かった。また、JPOST-10 長期では 23 例中 4 例に、JPOST-13 においても 10 例中 5 例に洞性徐脈が認められた。さらに、JPOST-10 ランダム期と JPOST-10 長期で合わせて心停止 1 例、心肺停止 1 例、洞停止 1 例が不整脈関連事象として発現した。よって、本症候群に対して FPF300 投与中に洞性徐脈も含め、徐脈性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　【J-POST_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。

※不整脈（イベント）の定義

イベント 1：重症度が最も高くリスク管理しなければならない事象
　　失神等の症状を伴うような程度の洞停止、倦怠感等の症状を伴う又は CTCAEv4.0 Grade 2 以上の高度徐脈、致死的な不整脈及び心停止、ペースメーカーの装着が必要であった事象

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

イベント 3：イベント 1 及びイベント 2 のそれぞれで最も早く発現した事象

2.7.4.4.3.1　主たる解析のための事前解析

イベント発現例の内訳は、イベント 1 が 17 例、イベント 2 が 2 例、イベント 3 が 18 例であった。イベント 2 発現例が 2 例と少なく解釈可能な解析結果が得られず、イベント 1 及びイベント 3 はほぼ同一集団となった。そこで以降はイベント 2 が含まれるイベント 3 の結果について述べる。

イベント発現例に対し、ベースライン時点からイベント 3 が発現するまでの日数の中央値〔範囲〕は、28〔4-506〕日であった（n=18）。また、ベースラインから 1 ヵ月以内にイベントが発現した症例は 18 例中 10 例、約半年で 18 例中 17 例であった。イベント発現例

のほとんどが約半年以内にイベントが発現した。

2.7.4.4.3.2　主たる解析のための単変量解析

初回イベント発現とサリドマイド投与の有無別又は各リスク因子の関係性について、単変量の条件付きロジスティックモデルによる解析を実施し、サンプリング集団におけるリスク因子に対するオッズ比を算出した。

イベント 3 に対するサンプリング集団で、p 値が 0.05 未満であったリスク因子及びオッズ比が 2.0 以上を示したリスク因子はそれぞれ表 2.7.4-34、2.7.4-35 のとおりであった。

表 2.7.4-34　p 値が 0.05 未満であったリスク因子

	オッズ比〔95%信頼区間〕	p 値
サリドマイド投与_有	12.678〔1.68-95.94〕	0.0139
QRS 幅≧0.10 秒	3.121〔1.16-8.42〕	0.0246
Na≦138 mmol/L	3.953〔1.49-10.51〕	0.0058
心疾患もしくは心電図異常*_有	5.83〔1.26-26.84〕	0.024

*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」と定義し、それ以外を「無」とした

表 2.7.4-35　オッズ比が 2.0 以上を示したリスク因子

	オッズ比〔95%信頼区間〕	p 値
甲状腺機能低下症治療薬投与_無	3.943〔0.52-29.72〕	0.183
胸痛_有	3.133〔0.70-14.01〕	0.135
弁膜症_有	2.045〔0.541-7.734〕	0.292
亜急性増悪_有	2.446〔0.695-8.615〕	0.164
洞性徐脈_有	2.677〔0.968-7.399〕	0.058

上記の結果をもとに循環器専門家等と解析モデルを検討した結果､「甲状腺機能低下症」、「亜急性増悪」、「洞性徐脈」及び「心疾患もしくは心電図異常」が選択され、単変量の結果によらず最終解析モデルに含めることになっていた基本因子である「性別」、「年齢」及び「ONLS」を加えた 7 つのリスク因子を多変量解析の解析モデルに含めることとした。

2.7.4.4.3.3　多変量解析

2.7.4.4.3.3.1　主たる解析

循環器専門家等により選択されたリスク因子（「甲状腺機能低下症」、「亜急性増悪」、「洞性徐脈」及び「心疾患もしくは心電図異常」）のうち、交互作用項を設定せずに算出した各リスク因子のオッズ比（Adjusted）を算出した。その結果、オッズ比の 95%CI の下限が 1.0 以上又はオッズ比が 2.0 以上であった「亜急性増悪」及び「心疾患もしくは心電図異常」を選択し、これに基本因子を加えた 5 因子を用いたモデルで最終解析を行った。最終解析

は初回イベント発生時のサリドマイド投与の有無をリスク因子として実施した。

イベント 3 に対するサンプリング集団での多変量解析において、サリドマイド投与時におけるリスク因子のオッズ比が 1.0 を超えたリスク因子は表 2.7.4-36 のとおりであった。

表 2.7.4-36　オッズ比が 1.0 を超えた因子【サリドマイド投与の有無】

	オッズ比〔95%信頼区間〕
性別_男	1.09〔0.33-3.57〕
年齢_65 歳以上	2.26〔0.76-6.76〕
亜急性増悪_有	3.68〔0.64-21.25〕
心疾患もしくは心電図異常_有	4.67〔0.90-24.40〕

CTD5.3.5.4.1「【JPOST_NCC】研究結果報告書 表 10.3-1」から一部改変

以上より、サリドマイド投与時の「性別_男」、「年齢_65 歳以上」、「亜急性増悪_有」及び「心疾患もしくは心電図異常_有」の 4 因子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。

2.7.4.4.3.3.2　副次的解析

副次的解析は、主たる解析と同様の解析モデルで、1）ベースライン時のサリドマイド投与の有無、2）初期治療の初回投与直後（4 週時）のサリドマイド投与の有無をリスク要因とした場合に分けて実施した。イベント 3 に対するサンプリング集団において、1）、2）共にサリドマイド投与時におけるリスク因子のオッズ比がいずれかの集団で 1.0 を超えたリスク因子は、95%CI の幅が広く統計的に破綻した因子を除くと、「性別_男」、「年齢_65 歳以上」及び「心疾患もしくは心電図異常_有」であった。以上より、ベースライン時及び 4 週時の「性別_男」、「年齢_65 歳以上」及び「心疾患もしくは心電図異常_有」の 3 因子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。

2.7.4.4.3.3.3　部分集団解析

さらに、サリドマイド投与有の集団での多変量解析による各因子のリスクを評価するため、登録日又は初回治療開始日以降にサリドマイドを服用した集団を部分集団とした解析を実施した。

部分集団解析での被験者数は、イベント発現群が 17 例、非イベント発現群が 41 例の計 58 例であった。そのうち、イベント 1 発現群は 16 例、イベント 2 発現群は 2 例であった。

主たる解析におけるイベント 3 に対するサンプリング集団での多変量解析では、オッズ比が 1.0 を超える因子は「性別_男」、「年齢_65 歳以上」、「亜急性増悪_有」及び「心疾患もしくは心電図異常_有」で、全体の解析対象集団と同じ結果であった。

2.7.4.4.3.3.4　感度解析

主たる解析、副次的解析及び部分集団解析に対し、欠測値を補完したデータセットを用いた感度解析を実施したところ、大きな変化は認められなかったことから、データの欠測

は各種解析結果に大きく影響していないと考えた。

以上の結果より、主たる解析で認められた 4 つのリスク因子（「性別_男」、「年齢_65 歳以上」、「亜急性増悪_有」、「心疾患もしくは心電図異常_有」）のいずれかを有する場合に不整脈発生リスクが増加する可能性があると考えた。ただし、「年齢」、「性別」については、基本因子として多変量解析に用いたが、単変量解析ではいずれもオッズ比が 2.0 未満であったこと、多変量解析においても、オッズ比が高くなかったことから、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と考える。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

JPOST-10 及び JPOST-13 では内因性要因の検討は実施しなかった。

2.7.4.5.2　外因性要因

JPOST-10 及び JPOST-13 では外因性要因の検討は実施しなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

2.7.4.5.3.1　薬物－薬物相互作用の安全性に与える影響

JPOST-10 及び JPOST-13 では新たな薬物－薬物相互作用の検討は実施しなかった。

サレドカプセルの添付文書（2019 年 2 月改訂, 第 10 版）では、【使用上の注意】の項には以下の情報が記載されている。

3.　相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 　バルビツール酸誘導体 　　バルビツール酸塩等 　フェノチアジン系薬剤 　　クロルプロマジン等 　モルヒネ誘導体 　ベンゾジアゼピン系薬剤 　　ジアゼパム等 　抗不安剤 　催眠剤 アルコール 抗うつ薬 交感神経遮断薬 　レセルピン等 ヒスタミン H_1 受容体遮断薬 バクロフェン	他の薬物の鎮静作用を増強する。	相互に作用を増強するおそれがある。
ザルシタビン ビンクリスチン硫酸塩 ジダノシン	末梢神経障害のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。
ドキソルビシン塩酸塩 デキサメタゾン 経口避妊薬	血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。
デキサメタゾン デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	海外において中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
ゾレドロン酸水和物	海外において腎機能不全が発現したとの報告がある。	相互に作用を増強する。

添付文書では併用注意として、デキサメタゾンが血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性があること、海外において Lyell 症候群が発現した報告があると記載されているが、JPOST-10 及び JPOST-13 では血栓症、血栓塞栓症、及び Lyell 症候群の報告はなかった。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

本剤はヒトにおいて催奇形性（サリドマイド胎芽病：無肢症、海豹肢症、奇肢症等の四肢奇形、心臓疾患、消化器系の閉塞等の内臓障害等）が確認されており、妊娠期間中の投与は重篤な胎児奇形又は流産、死産を起こす可能性があるため、妊娠時の使用は禁忌である。また、サリドマイドは乳汁中へ移行することが報告されているため、授乳時は使用するべきではない。

これらのことから、サレドカプセルの添付文書（2019 年 2 月改訂, 第 10 版）では、【禁忌】及び【使用上の注意】の項に以下の情報が記載されている。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【使用上の注意】

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［本剤にはヒトで催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）が認められている。］

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。なお、投与終了 4 週間後までは授乳を避けること。［乳汁中への移行が報告されている。］

本試験では、「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」を除外基準に設定しており、治験期間中もサリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）に準じた治験用の安全管理手順により妊娠回避の徹底を図った。

2.7.4.5.5　過量投与

JPOST-10 及び JPOST-13 においては 100 mg/隔日～300 mg/日の用量で試験を実施したため、過量投与の検討は実施しなかった。また、本試験では本剤の過量投与に該当する症例は存在しなかったため、過量投与による臨床症状、臨床検査所見、対症療法、解毒薬の使用データはない。

過量投与に関してサレドカプセルの添付文書（2019 年 2 月改訂, 第 10 版）では、【使用上の注意】の項には以下の情報が記載されている。

8. 過量投与

本邦においては、400 mg/日を超える用量での臨床試験を実施しておらず、400 mg/日を超える用量での安全性は確立されていない。

2.7.4.5.6　薬物乱用

JPOST-10 及び JPOST-13 において、ヒトにおける本剤の依存性は確認されなかった。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

JPOST-10 及び JPOST-13 において、離脱症状及び反跳現象、あるいはそれらが示唆されるようなデータは得られなかった。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

JPOST-10、JPOST-13 全体で、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害と考えられるものとして、洞性徐脈をはじめとする心臓障害、傾眠、失神や回転性めまいなどが発現した。

自動車運転及び機械操作に対する影響に関しては、サレドカプセルの添付文書（2019 年 2 月改訂，第 10 版）では、【使用上の注意】の項に以下の情報が記載されている。

2.　重要な基本的注意

（5）傾眠、眠気、めまい、徐脈、起立性低血圧が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

2.7.4.6　市販後データ

2.7.4.6.1　承認状況

サリドマイドは、日本、米国、EU をはじめとして世界各国（50 ヵ国以上）で承認されている。

日本において、サリドマイドは再発又は難治性の多発性骨髄腫を適応症としてサレドカプセル 100、50、及び 25（以下、本剤）がそれぞれ 2008 年 10 月 16 日、2009 年 6 月 17 日、及び 2014 年 2 月 6 日に承認されている。また、らい性結節性紅斑を適応症としてサレドカプセル 100 及び 50 が 2012 年 5 月 25 日に一部変更承認され、サレドカプセル 25 が 2014 年 2 月 6 日に承認されている。

2.7.4.6.2　使用患者数

本剤が投与される患者は、サリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）で管理されており、日本における販売開始から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの累積使用患者数は 11233 人である。また、適応症別及び投与量別の累積使用患者数を表 2.7.4-37 に示す。

表 2.7.4-37 適応症別及び投与量別の市販後累積使用患者数

適応症		投与量（mg/日）					
		<50	50	50<, <100	100	100<	その他
多発性骨髄腫	11198	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
らい性結節性紅斑	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
その他	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
全体	11233	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

CTD5.3.6 の「PBRER 添付資料 2 表 2-4」一部改変

2.7.4.6.3　市販後に報告された重篤な副作用

日本における市販後（販売開始から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）の重篤な副作用は 289 例 397 件であった。市販後の重篤副作用発現状況を、表 2.7.4-38 及び表 2.7.4-39 に示す。主な重篤な副作用は、肺炎（30 件）、白血球数減少（21 件）、深部静脈血栓症（19 件）、脳梗塞（14 件）、末梢性ニューロパチー（11 件）、間質性肺疾患（10 件）、及び血小板数減少（10 件）であった。副作用のコード化には、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.22.1 を使用した。

表 2.7.4-38 市販後の器官別大分類別重篤副作用発現状況

器官別大分類	症例数
感染症および寄生虫症	53
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）	10
血液およびリンパ系障害	26
内分泌障害	2
代謝および栄養障害	6
神経系障害	48
心臓障害	40
血管障害	26
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34
胃腸障害	16
肝胆道系障害	6
皮膚および皮下組織障害	12
腎および尿路障害	11
一般・全身障害および投与部位の状態	15
臨床検査	46
傷害、中毒および処置合併症	1
合計*	289

＊：重複症例あり

表 2.7.4-39 市販後の重篤副作用発現状況一覧

器官別大分類 基本語	件数	器官別大分類 基本語	件数
感染症および寄生虫症		血液およびリンパ系障害（つづき）	
気管支炎	1	白血球減少症	6
蜂巣炎	1	好中球減少症	4
B 型肝炎	1	汎血球減少症	4
帯状疱疹	2	免疫性血小板減少性紫斑病	1
易感染性亢進	5	内分泌障害	
リステリア症	1	甲状腺機能低下症	1
髄膜炎	1	抗利尿ホルモン不適合分泌	1
クリプトコッカス性髄膜炎	1	代謝および栄養障害	
咽頭炎	1	高アンモニア血症	1
肺炎	30	高カルシウム血症	1
サイトメガロウイルス性肺炎	1	高カリウム血症	1
大腸菌性肺炎	1	低血糖	1
肺炎球菌性肺炎	2	腫瘍崩壊症候群	1
肺真菌症	1	食欲減退	1
敗血症	5	神経系障害	
敗血症性ショック	1	意識変容状態	1
尿路感染	1	脱力発作	1
ブドウ球菌性敗血症	1	脳梗塞	14
細菌性肺炎	1	意識レベルの低下	2
播種性帯状疱疹	1	浮動性めまい	2
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）		体位性めまい	1
急性リンパ性白血病	3	ジスキネジア	1
急性骨髄性白血病	2	塞栓性脳卒中	1
結腸癌	2	てんかん	1
骨髄性白血病	1	出血性脳梗塞	2
食道癌	1	感覚鈍麻	6
膵癌	1	意識消失	2
小細胞肺癌	1	末梢性ニューロパチー	11
血液およびリンパ系障害		痙攣発作	3
無顆粒球症	1	傾眠	1
貧血	7	振戦	2
播種性血管内凝固	1	ラクナ梗塞	1
発熱性好中球減少症	4	血栓性脳梗塞	1

表 2.7.4-39 市販後の重篤副作用発現状況一覧（つづき）

器官別大分類 基本語	件数
心臓障害	
急性心筋梗塞	1
狭心症	4
不整脈	2
心房細動	1
房室ブロック	2
徐脈	5
心不全	9
急性心不全	3
慢性心不全	1
うっ血性心不全	9
QT 延長症候群	1
心筋梗塞	2
洞性徐脈	1
心室性期外収縮	1
心室細動	1
心室性頻脈	1
洞結節機能不全	1
血管障害	
ショック	2
血栓症	1
静脈血栓症	1
リンパ漏	1
深部静脈血栓症	19
末梢動脈閉塞	1
四肢静脈血栓症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
急性呼吸窮迫症候群	1
急性呼吸不全	2
呼吸困難	2
低酸素症	1
間質性肺疾患	10
胸水	3
肺胞出血	1

器官別大分類 基本語	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害（つづき）	
肺動脈血栓症	1
肺塞栓症	7
肺高血圧症	2
肺梗塞	1
肺水腫	2
肺血栓症	1
呼吸不全	2
気管軟化症	1
胃腸障害	
虚血性大腸炎	1
便秘	2
腸炎	2
胃腸出血	2
消化管穿孔	4
イレウス	1
麻痺性イレウス	1
腸管穿孔	1
大腸穿孔	3
直腸穿孔	1
肝胆道系障害	
黄疸	2
肝障害	4
門脈血栓症	1
皮膚および皮下組織障害	
水疱性皮膚炎	1
薬疹	2
多形紅斑	2
発疹	4
皮膚潰瘍	1
スティーヴンス・ジョンソン症候群	2
腎および尿路障害	
腎動脈血栓症	1
腎障害	1

表 2.7.4-39 市販後の重篤副作用発現状況一覧（つづき）

器官別大分類 基本語	件数	器官別大分類 基本語	件数
腎および尿路障害（つづき）		臨床検査（つづき）	
腎不全	1	血中乳酸脱水素酵素増加	1
腎梗塞	1	血圧低下	3
腎機能障害	5	C－反応性蛋白増加	7
急性腎障害	2	好酸球数増加	1
一般・全身障害および投与部位の状態		フィブリン D ダイマー増加	2
死亡	2	フィブリン分解産物増加	3
歩行障害	1	ヘマトクリット減少	1
全身性浮腫	1	ヘモグロビン減少	2
倦怠感	2	好中球数減少	9
浮腫	2	血小板数減少	10
発熱	6	赤血球数減少	1
突然死	1	白血球数減少	21
臨床検査		B 型肝炎ウイルス検査陽性	1
ALT 増加[注 1)]	1	傷害、中毒および処置合併症	
AST 増加[注 2)]	1	硬膜下出血	1
血中クレアチニン増加	2		

注 1）ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

注 2）AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

2.7.4.6.4　使用成績調査

本剤の使用成績調査には、販売開始（2009 年 2 月）から 2010 年 2 月を登録期間として全例調査方式で実施した使用成績調査（全例調査）と 2010 年 10 月から 2016 年 10 月を登録期間として連続調査方式で実施した使用成績調査 2 がある。使用成績調査（全例調査）の調査票収集症例は 1549 例、使用成績調査 2 の調査票収集症例は 129 例あり、使用成績調査としては、1678 例の調査票が収集された。本剤未投与の 1 例を除外した 1677 例を安全性の集計対象とした。

患者の平均年齢（平均値±SD）は 69.0 ± 10.1 歳であり、性別は男性が 847 例（50.5%）、女性が 830 例（49.5%）であった。

調査の結果、983 例（58.6%）に副作用が認められた。発現率が高い副作用は、便秘が 234 例（14.0%）、傾眠が 123 例（7.3%）、感覚鈍麻が 113 例（6.7%）、発疹が 112 例（6.7%）、白血球数減少が 108 例（6.4%）、浮動性めまいが 104 例（6.2%）、末梢性ニューロパチーが 92 例（5.5%）、血小板数減少が 78 例（4.7%）、C－反応性蛋白増加が 69 例（4.1%）、倦怠感が 53 例（3.2%）、貧血が 51 例（3.0%）、好中球数減少が 51 例（3.0%）、振戦が 47 例（2.8%）、末梢性感覚ニューロパチーが 45 例（2.7%）、及び悪心が 38 例（2.3%）であった。その他の

副作用は全て発現率が 2%未満であった。発現率が 1%以上の副作用を表 2.7.4-40 に示す。副作用のコード化には、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.21.1 を使用した。

表 2.7.4-40 副作用発現状況（1677 例）

器官別大分類 基本語	副作用（%）	重篤な副作用（%）
感染症および寄生虫症		
肺炎	26 (1.6)	14 (0.8)
血液およびリンパ系障害		
貧血	51 (3.0)	6 (0.4)
代謝および栄養障害		
食欲減退	23 (1.4)	1 (0.1)
神経系障害		
浮動性めまい	104 (6.2)	2 (0.1)
感覚鈍麻	113 (6.7)	2 (0.1)
末梢性ニューロパチー	92 (5.5)	6 (0.4)
末梢性運動ニューロパチー	19 (1.1)	—
末梢性感覚ニューロパチー	45 (2.7)	1 (0.1)
傾眠	123 (7.3)	1 (0.1)
振戦	47 (2.8)	1 (0.1)
胃腸障害		
便秘	234 (14.0)	2 (0.1)
悪心	38 (2.3)	—
肝胆道系障害		
肝機能異常	17 (1.0)	—
皮膚および皮下組織障害		
薬疹	21 (1.3)	1 (0.1)
発疹	112 (6.7)	1 (0.1)
腎および尿路障害		
腎機能障害	19 (1.1)	2 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	53 (3.2)	2 (0.1)
浮腫	20 (1.2)	2 (0.1)
発熱	20 (1.2)	3 (0.2)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (1.2)	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (1.0)	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	29 (1.7)	—
血中乳酸脱水素酵素増加	24 (1.4)	1 (0.1)

表 2.7.4-40 副作用発現状況（1677 例）（つづき）

器官別大分類 基本語	副作用（%）	重篤な副作用（%）
臨床検査（つづき）		
血中尿素増加	18 (1.1)	—
C－反応性蛋白増加	69 (4.1)	6 (0.4)
好酸球数増加	30 (1.8)	1 (0.1)
フィブリン D ダイマー増加	21 (1.3)	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	18 (1.1)	1 (0.1)
単球数増加	23 (1.4)	—
好中球数減少	51 (3.0)	7 (0.4)
血小板数減少	78 (4.7)	7 (0.4)
白血球数減少	108 (6.4)	16 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	25 (1.5)	—

CTD5.3.6 の「サレドカプセル 50・100（サリドマイド）使用成績調査 調査結果報告書 別冊 サレドカプセル 25・50・100（サリドマイド）使用成績調査 2 との併合結果報告書 表 4-2」一部改変

2.7.4.6.5　特別な背景を有する患者

1) 高齢者（65 歳以上）

使用成績調査 1677 例において、高齢者が 1128 例含まれていた。高齢者の副作用発現率は 58.2%（656/1128）で、非高齢者の副作用発現率 59.4%（314/529）と同程度であり、有意な差は認められなかった（p=0.6689）。

2) 腎機能障害を有する患者

使用成績調査 1677 例において、腎機能障害を有する患者が 336 例含まれていた。腎機能障害を有する患者での副作用発現率は、61.0%（205/336）であり、腎機能障害を有していない患者の副作用発現率 58.0%（778/1341）よりも高かったが、有意な差は認められなかった（p=0.3226）。

3) 肝機能障害を有する患者

使用成績調査 1677 例において、肝機能障害を有する患者が 94 例含まれていた。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 56.4%（53/94）で、肝機能障害を有していない患者の副作用発現率 58.7%（930/1583）と同程度であり、有意な差は認められなかった（p=0.6674）。

2.7.4.7　付録

該当資料なし

【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）

2.7.5　参考文献

目次

2.7.5　参考文献 2

2.7.5　参考文献

参考文献は、2.7.3、2.7.4 のセクションの末尾及び 2.7.6 のセクション中に記載した。

2.7.6　個々の試験のまとめ

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ.....5
2.7.6.1　日本国内において実施した臨床試験.....11
2.7.6.1.1　第 II/III 相臨床試験（JPOST-10）【評価資料】 ……11
2.7.6.1.1.1　ランダム化比較試験期 ……19
2.7.6.1.1.2　長期オープン試験期 ……84
2.7.6.1.2　第 II 相臨床試験（JPOST-13）【評価資料】 ……151
2.7.6.1.3　後ろ向きコホート研究（J-POST_NCC）【参考資料】 ……181
2.7.6.2　Crow-Fukase 症候群患者におけるサリドマイドの有用性を検討した臨床試験文献
.....242
2.7.6.3　Crow-Fukase 症候群患者に対してサリドマイドを使用した症例報告文献 254

略語一覧（臨床検査値を除く）

略語	英語表記	日本語表記
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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）
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
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）
BJP	Bence-Jones protein	ベンス・ジョーンズ蛋白
BMI	Body mass index	ボディマス指数（体格指数）
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BP	Bodily pain	体の痛み
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Ch-E	Chorine esterase	コリンエステラーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
CMAP	compound muscle action potential	複合筋活動電位
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスフォキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CS	Cortisol	コルチゾール
CT	Computed tomography scanning	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象 共通用語規準
EF	Ejection fraction	駆出率
eGFR	estimated glemerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	ELISA 法
E2	Estradiol	エストラジオール
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDP	Fibrin/fibrinogen degradation products	フィブリン/フィブリノーゲン分解産物
FLC	Free light chain	遊離軽鎖
FLK-1	Fetal liver kinase 1	VEGF 受容体の一種
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
FT3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
FT4	Free thyronine	遊離サイロキシン
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する基準
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GH	General health	全体的健康感
GH	Growth hormone	成長ホルモン

略語	英語表記	日本語表記
HD-CY	High-dose cyclophosphamide	大量シクロホスファミド療法
HGH	Human growth hormone	ヒト成長ホルモン
HR	Heart rate	心拍数
IFE	Immunofixation electrophoresis	免疫固定法
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LH	Luteinizing horumone	黄体形成ホルモン
LOCF	Last observation carried forward	LOCF 法
LSMEAN	Least squares mean	最小二乗平均
MCV	Motor nerve conduction velocity	運動神経伝導速度
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMT	Manual muscle test	徒手筋力テスト
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
MP	Melphalan, Prednisolone	メルファラン、プレドニゾロン
ONLS	Overall neuropathy limitation scale	ニューロパチー障害スケール
PBSC	Peripheral blood stem cell	末梢血幹細胞
PBSCH	Peripheral blood stem cell harvest	末梢血幹細胞採取
PBSCT	Peripheral blood stem cell transplantation	末梢血幹細胞移植
PF	Physical functioning	身体機能
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PS (ECOG)	Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group)	一般状態（ECOG）
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT	Preferred term	基本語
PTH	Parathyroid hormone	上皮小体ホルモン、副甲状腺ホルモン
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）
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SCT	Stem cell transplantation	造血幹細胞移植
SCV	Sensory nerve conduction velocity	感覚神経伝導速度
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SEP	Somatosensory evoked potential	体性感覚誘発電位
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

略語	英語表記	日本語表記
SOC	System organ class	器官別大分類
SPE	Serum protein electrophoresis	血清蛋白電気泳動
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
T3	Triiodothyronine	トリヨードサイロニン
T4	Thyroxin	サイロキシン
VC	Vital capacity	肺活量
VEGF	Vascular endotherial growth factor	血管内皮増殖因子
VT	Vitality	活力
WOCF	Worst observation carried forward	WOCF 法
γ-GTP	Gamma-glutamyltranspeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

2.7.6　個々の試験のまとめ

サリドマイド（FPF300）の「クロウ・深瀬（POEMS）症候群」の効能追加申請において、臨床データパッケージ上の評価資料及び参考資料となる臨床試験一覧をそれぞれ表 2.7.6-1、表 2.7.6-2 に示す。

また、これら臨床試験の結果を補足することを目的に、クロウ・深瀬症候群（以下、本症候群）に対するサリドマイドの有用性を検討した国内外の文献調査を行った。なお、本症候群は超希少疾患であり、臨床試験としての文献報告がほとんど存在しないため、少数例の症例報告を調査対象に含めることとした。

文献調査は、検索エンジンとして MEDLINE、EMBASE、医中誌を用いて、以下の条件で文献検索を行った。検索期間は指定せず、2019 年 10 月 5 日時点での検索を行い、その結果、471 報が得られた。今回の調査目的に合致しない（本症候群に関する報告でない、サリドマイドの類薬に関する報告である等）、情報量が不足している（学会抄録等）、重複している等の理由があるものは除外し、最終的に臨床試験文献 7 報、症例報告文献 27 報について調査した。

臨床試験文献一覧を表 2.7.6-3 に、症例報告文献一覧を表 2.7.6-4 に示す。

［検索条件］

MEDLINE、EMBASE “THALIDOMIDE”×（“POEMS”＋“CROW FUKASE”＋“TAKATSUKI DISEASE”）
医中誌 （“THALIDOMIDE”+“サリドマイド”）×（“POEMS”+（“CROW”+“クロウ”）×（“FUKASE”+“フカセ”+“深瀬”）＋（“TAKATSUKI”×“DISEASE”）＋“高月病”）

それぞれの試験計画や試験成績、文献の調査内容等については、2.7.6.1 以降で詳述する。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧（評価資料）

試験番号	試験の相	症例数	用法・用量	投与期間	試験施設数 施設名	試験期間	試験報告書 添付場所
JPOST-10	II/III	25 例	【ランダム化比較試験期】 サイクル 1 の 1 週目は治験薬（FPF300 100 mg 又はプラセボ）を隔日で 1 日 1 回 1 カプセル就寝前に投与し、2 週目以降は増量基準に従い増量。 デキサメタゾン（デカドロン錠 0.5 mg）を 1 日 1 回 12 mg/m^2（最大用量 20 mg/日）を、1 サイクル中 4 日間（Day 2-5）朝食後に投与。 【長期オープン試験期】 サイクル 1 の 1 週目は治験薬（FPF300 100 mg）を隔日で 1 日 1 回 1 カプセル就寝前に投与し、2 週目以降は増量基準に従い増量。 増量基準に従い治験薬 3 カプセルへ増量後も亜急性増悪をきたす場合、デキサメタゾン（剤型の指定なし）を 1 日 1 回 12 mg/m^2（最大用量 20 mg/日）4 日間朝食後内服又は静脈内投与。	【ランダム化比較試験期】 24 週間 【長期オープン試験期】 48 週間	12施設 千葉大学医学部附属病院他	2010 年 10 月 ～ 2015 年 6 月	5.3.5.1.1 5.3.5.1.2 5.3.5.1.3
JPOST-13	II	10 例	サイクル 1 の 1 週目は治験薬（FPF300 100 mg）を隔日で 1 日 1 回 1 カプセル就寝前に投与し、2 週目以降は増量基準に従い増量。デキサメタゾンを Day2 - Day5 、 Day16 - Day19 で治験薬に併用し、1 日 1 回 20 mg/日 1 サイクル中 8 日間を朝食後に投与。ただし、Day16 -Day 19 の投与は 1-2 サイクルのみ実施。	24 週間	1施設 千葉大学医学部附属病院	2013 年 8 月 ～ 2015 年 8 月	5.3.5.2.1

表 2.7.6-2　臨床試験一覧（参考資料）

試験番号	試験の相	症例数	用法・用量	投与期間	試験施設数 施設名	試験期間	試験報告書 添付場所
J-POST_NCC	後ろ向きコホート研究（観察研究）	79 例	―	―	[redacted]	20[redacted]年 6 月 ～ 20[redacted]年 3 月	5.3.5.4.1

表 2.7.6-3　臨床試験文献一覧

表番号	試験の相	症例数	用法・用量 T:ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ,D:ﾃﾞｷｻﾒﾀｿﾞﾝ	投与期間	報告国	報告年	文献 添付場所
2.7.6.2-1	後ろ向き観察研究	23 例	T：100 mg/d で開始 →300 mg/d まで増量 D：12 mg/m^2（4 日間/月）	6 ヵ月	日本	2020	5.4-57
2.7.6.2-2	後ろ向き観察研究	36 例 （T：25 例）	不明	不明 （自己造血幹細胞移植前に実施）	日本	2018	5.4-26
2.7.6.2-3	前向き研究	13 例	T：100 mg/d で開始 →300 mg/d まで増量 D：12 mg/m^2（4 日間/月）	6 ヵ月	日本	2017	5.4-58
2.7.6.2-4	後ろ向き観察的コホート研究	20 例 （T：8 例）	T：100～300 mg/d D：12 mg/m^2（Day1-4/28 日）	28 日を 1 サイクルとし、19～42 サイクル（中央値：32 サイクル）	日本	2015	5.4-31
2.7.6.2-5	後ろ向き研究	19 例 （T：9 例）	不明	不明 （自己造血幹細胞移植前に実施）	日本	2012	5.4-54
2.7.6.2-6	後ろ向き研究	27 例	T：200 mg/d（Day1-28） VAD 併用療法 〔ビンデシン：3 mg/(m^2・d)、Day1、 ピラルビシン：10 mg/d、Day1-4、 D：20-40 mg/d、Day1-4、9-12、17-20〕	28 日を 1 サイクルとし、3～6 サイクル	中国	2012	5.4-59
2.7.6.2-7	オープン試験	9 例	T：100 mg/d →200 or 300 mg/d に増量 D：20 mg/m^2（Day1-4/月）	8～23 ヵ月 （平均 15 ヵ月）	日本	2008	5.4-18

表 2.7.6-4　症例報告文献一覧

表番号	症例数	用法・用量 T:ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ， D:ﾃﾞｷｻﾒﾀｿﾞﾝ M:ﾒﾙﾌｧﾗﾝ， P:ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ R:ﾘﾂｷｼﾏﾌﾞ， B:ﾎﾞﾙﾃｿﾞﾐﾌﾞ	投与期間	報告国	報告年	文献 添付場所
2.7.6.3-1	1 例	T、D：用量不明	6 サイクル	マレーシア	2019	5.4-60
2.7.6.3-2	1 例	T：200 mg/d D：17 mg/d	不明	日本	2019	5.4-61
2.7.6.3-3	1 例	T：200 mg/d D：20 mg/d×4 日(d1-4)	5 サイクル（1 サイクル 28 日）	日本	2018	5.4-62
2.7.6.3-4	1 例	T：100 mg/d D：20 mg/d (d1-4, 8-11, 15-18)	5 サイクル（1 サイクル 28 日）	中国	2018	5.4-63
2.7.6.3-5	1 例	T：50 mg を 1 日 2 回（維持期は 100 mg/d） D：20 mg/d (d1-3) M：1 日に 2 mg を 3 回（d1-7） P：60 mg/d (d1-7) ベンダムスチン：100 mg/d	導入期： T、M、P→2 サイクル D、ベンダムスチン→7 サイクル 維持期： T のみ→4 年	中国	2017	5.4-64
2.7.6.3-6	1 例	T：100 mg/d→150 mg/d→200 mg/d D：20 mg/d (d1,8,15,22)	不明	中国	2017	5.4-65
2.7.6.3-7	1 例	T、D、M：用量不明	8 ヵ月	パキスタン	2017	5.4-66
2.7.6.3-8	2 例 （T：1 例）	導入療法① T：100 mg/d 導入療法② T：200 mg/d D：12 mg/m^2/d×4 日 導入療法後 T：100 mg/d→200 mg/d D：40 mg/d×4 日	導入療法①：不明 導入療法②：28 日/サイクル×3 回 導入療法後：不明	日本	2016	5.4-67
2.7.6.3-9	1 例	不明	不明	英国	2016	5.4-68
2.7.6.3-10	1 例	75mg/d	8 サイクル（1 サイクル 28 日）	中国	2016	5.4-69
2.7.6.3-11	1 例	T：100 mg/d→200 mg/d D：20 mg/m^2、連日、1 ヵ月毎	不明	日本	2015	5.4-70
2.7.6.3-12	1 例	T：200 mg/d	初発時：28 ヵ月 再発時：初発時投与 41 ヵ月後～	台湾	2014	5.4-71
2.7.6.3-13	1 例	T：100 mg/d D：5 mg/w	不明	日本	2014	5.4-72
2.7.6.3-14	1 例	T：不明 D：不明	不明	日本	2012	5.4-73
2.7.6.3-15	2 例	①T：300 mg/d→200 mg/d P：不明 ﾍﾞﾊﾞｼｽﾞﾏﾌﾞ：5 mg/kg ②T：300 mg/d P：不明	不明	日本	2012	5.4-74
2.7.6.3-16	1 例	不明	不明	日本	2011	5.4-75

表 2.7.6-4　症例報告文献一覧

表番号	症例数	用法・用量 T：ｻﾘﾄﾞﾏｲﾄﾞ，　D：ﾃﾞｷｻﾒﾀｿﾞﾝ M：ﾒﾙﾌｧﾗﾝ，　P:ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ R:ﾘﾂｷｼﾏﾌﾞ，　B:ﾎﾞﾙﾃｿﾞﾐﾌﾞ	投与期間	報告国	報告年	文献 添付場所
2.7.6.3-17	1 例	T：100 mg/d B：1.3 mg/m^2、21 日/サイクルで、1-3 サイクルは Day1,4,8,11、4 サイクル以後は Day1,8	T：6 ヵ月以上（6 サイクル目から） B：8 サイクル	日本	2011	5.4-76
2.7.6.3-18	1 例	T：50 mg/d R：375 mg/m^2、週 1 回	T・R 併用を 8 週間（T はその後 3 ヵ月投与）	日本	2010	5.4-77
2.7.6.3-19	1 例	T：100 mg/d →14 日後に 200 mg/d に増量 D：20 mg/d×4 日（10 日毎）	T：約 1.5 ヵ月（PBSCH 前）＋約 1 ヵ月（auto-PBSCT 前） D：5 サイクル	日本	2010	5.4-50
2.7.6.3-20	4 例（T：2 例）	①T：100 mg/d D：40 mg×4 日×5 ｱﾄﾞﾘｱﾏｲｼﾝ：12 mg×4 日 ﾌﾛｾﾐﾄﾞ：40 mg/d ②T：100 mg/d	①約 1 年半 ②約 1 ヵ月	日本	2010	5.4-78
2.7.6.3-21	1 例	T：100 mg/d	2 年(報告時点で投与継続中)	日本	2010	5.4-79
2.7.6.3-22	1 例	T：100 mg/d ﾍﾞﾊﾞｼｽﾞﾏﾌﾞ：5 mg/kg	不明	日本	2009	5.4-80
2.7.6.3-23	1 例	不明	不明	日本	2009	5.4-81
2.7.6.3-24	1 例	T：100 mg/12h	不明	台湾	2008	5.4-82
2.7.6.3-25	1 例	T：50 mg/d →200 mg/d まで漸増 P：60 mg/d →25 mg/d まで漸減	約 14 ヵ月（報告時点で投与継続中）	日本	2007	5.4-83
2.7.6.3-26	1 例	T：200 mg/d D：20 mg/m^2、Day1-4	T：12 ヵ月 D：8 ヵ月	韓国	2006	5.4-16
2.7.6.3-27	1 例	T：200 mg/d →300 mg/d	24 ヵ月以上	ﾌｨﾝﾗﾝﾄﾞ	2004	5.4-17

2.7.6.1　日本国内において実施した臨床試験

2.7.6.1.1　第 II/III 相臨床試験（JPOST-10）【評価資料】

試験の概要を表 2.7.6.1.1-1 に示す。

表 2.7.6.1.1-1　試験の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	Crow-Fukase 症候群に対してプラセボを対照として、サリドマイドの有効性及び安全性を評価する。さらに、サリドマイドの長期投与時の安全性及び有効性を評価する。
試験の種類	第 II/III 相
対象患者	以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を適格とする。 なお、長期オープン試験期の対象は、ランダム化比較試験期を終了した被験者又はランダム化比較試験期間中に原疾患の亜急性増悪が生じた被験者とする。 選択基準 1) 少なくとも以下の診断基準の probable 以上を満たす Crow-Fukase 症候群患者。 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（1000 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。 2) 同意時の年齢が 20 歳以上の患者。 3) ECOG Performance Status（PS）が 3 以下の患者。 4) ONLS の total score が 9 以下の患者。 5) スクリーニング検査において、肝機能及び腎機能が以下の基準を満たす患者。 －AST（GOT）≦4.0×施設内基準値上限・ALT（GPT）≦4.0×施設内基準値上限 －クレアチニン＜1.5×施設内基準値上限 6) ランダム化比較試験期及び長期オープン試験期開始時に原則入院が可能な患者。 7) 4 週間ごとの外来通院が可能な患者。 8) 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のない患者。 9) 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。 10) 治験期間中に末梢血幹細胞移植に伴う大量化学療法の適応のない患者。 11) FPF300 安全管理に関する同意書に同意が得られている患者。 除外基準 1) 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。 2) 治験期間中に急激な症状悪化が予測される患者。 3) 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。 4) 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。

	5) 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。 6) 他の悪性腫瘍を合併する患者。 7) 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。 8) 重症の精神障害がある患者。 9) 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。 10) 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。 11) 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。
目標症例数	24 例（各群 12 例）
使用薬剤	【ランダム化比較試験期】 被験薬及びロット番号 被験薬名（コード番号）：FPF300 ロット番号：1004 剤型：サリドマイドを 100 mg 含有する 2 号硬カプセル剤 対照薬及びロット番号 対照薬名：FPF300 プラセボ ロット番号：1004 剤型：サリドマイドを含有しない、外見上被験薬と識別不能なプラセボカプセル 【長期オープン試験期】 被験薬名（コード番号）：FPF300 ロット番号：1004、3104 剤型：サリドマイドを 100 mg 含有する 2 号硬カプセル剤
用法・用量	【ランダム化比較試験期】 投与スケジュールは、28 日（4 週）を 1 サイクルとして、6 サイクル（24 週）を実施する。 1 サイクル目の第 1 週は、治験薬（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経口投与し、2 週目以降は増量基準に従い、増量する。 ランダム化比較試験期終了例は、終了後 6 週間以内に長期オープン試験期に移行する。 ランダム化比較試験期間中に、原疾患の亜急性増悪※を生じた際は、ランダム化比較試験期を終了し、長期オープン試験期に早期移行する。 【長期オープン試験期】 投与スケジュールは、28 日（4 週）を 1 サイクルとして、12 サイクル（48 週）を実施する。1 サイクル目の第 1 週は、治験薬（FPF300 100 mg）は隔日で、1 日 1 回 1 カプセルを就寝前に経口投与し、2 週目以降は増量基準に従い増量する。 原疾患の亜急性増悪※をきたす場合、治験薬 3 カプセル連日投与へ増量する。 ※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、下記いずれかが認められ、かつ治験責任医師又は治験分担医師が亜急性増悪と判断した場合。 (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。規定来院に係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

	増量基準 1 週目に Grade 3 以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象がないことが確認されれば、2 週目以降、治験薬を初回投与量 1 カプセル隔日投与から 1 カプセル連日投与へ増量する。 2 週目に Grade 3 以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象がないことが確認されれば、3 週目以降、治験薬を 1 カプセル連日投与から 2 カプセル連日投与へ増量する。ただし、各用量での投与期間は最低でも 7 日以上とし、28 日以内に増量を終了する。 用量維持基準 増量終了（1 日 1 回 2 カプセル連日投与）後は、Grade 3 以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象がなければ、治験薬 2 カプセル連日投与を維持する。 減量基準 Grade 3 以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象が生じた際には 1 段階減量する。その他の有害事象による減量は治験責任医師又は治験分担医師が判断する。 再開・再増量基準 中断又は有害事象による減量後の再増量に関しては、前述の投与量・投与方法、増量基準、用量維持基準に従う。ただし、有害事象による減量後の再増量は、減量開始時の投与量までとする。各用量での投与期間は 7 日以上とし、増量を終了するまでの期間に関しては規定しない。また、中断に関しては、中断前の投与量で再開する。
投与期間	【ランダム化比較試験期】 28 日（4 週）を 1 サイクルとして 6 サイクル（24 週間） 【長期オープン試験期】 28 日（4 週）を 1 サイクルとして 12 サイクル（48 週間）
併用薬および併用療法	併用薬 【ランダム化比較試験期】 デキサメタゾン（デカドロン錠 0.5 mg）を 1 日 1 回 12 mg/m^2（最大用量 20 mg/日）を、1 サイクル中 4 日間（Day 2-5）朝食後に投与する。 【長期オープン試験期】 増量基準に従い治験薬 3 カプセルへ増量後も亜急性増悪をきたす場合、デキサメタゾン（剤型の指定なし）を 1 日 1 回 12 mg/m^2（最大用量 20 mg/日）4 日間朝食後内服又は静脈内投与する。 併用禁止薬及び併用禁止療法 以下の薬剤・療法を併用禁止薬及び併用禁止療法とする。 (1) 抗腫瘍治療 化学療法、ホルモン療法、免疫療法、抗体療法、放射線療法 (2) その他の抗腫瘍効果を目的とした治験薬・試験薬 (3) ステロイド療法（内服、注射）（ただし、ランダム化比較試験期、長期オープン試験期におけるデキサメタゾンは除く） (4) サリドマイド、メルファラン、ボルテゾミブ、レナリドミド (5) β 遮断薬
検査・観察項目および時期	検査・観察項目及び時期を表 2.7.6.1.1-2 に示す。
評価方法および評価基準	【ランダム化比較試験期】 主要評価項目 ［有効性］ 24 週後の血清 VEGF 減少率

	副次評価項目 ［有効性］ 血清VEGF値の経時推移、血清VEGF目標値（1000 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、胸水量、肺活量、体重、QOL（SF-36） ［安全性］ 有害事象 【長期オープン試験期】 主要評価項目 ［安全性］ 有害事象 副次評価項目 ［有効性］ 血清VEGF値の経時推移、血清VEGF目標値（1000 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、胸水量、肺活量、体重、QOL（SF-36） ※ランダム化比較試験期で主要評価項目として設定した「血清VEGF値のベースラインに対する減少率」についても、解析計画上の副次評価項目として追加した
解析方法	1）解析したデータセット 安全性解析対象集団は、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とする。有効性評価は、最大の解析対象集団（FAS）を主解析とし、治験実施計画書に合致した解析対象集団（PPS）の解析は参考とする。 2）有効性の解析 【ランダム化比較試験期】 主要評価項目：24 週後の血清 VEGF 減少率 本治験の主たる目的は、プラセボ投与群に対し FPF300 投与群が、主要評価項目である 24 週後の VEGF 減少率において有意に上昇するかどうかを検証することである。主たる解析における両群の VEGF 減少率が等しいという帰無仮説の検定は共分散分析により行う。その際の共変量は VEGF の治療前値及び胸水の有無とする。24 週後の血清 VEGF 値が欠測の場合、LOCF による補完を主解析とし、感度分析として WOCF による補完を行ったデータに対して解析を行う。また、別の感度解析として補完を行わないデータを用いた MMRM を行う。有意水準は両側 5%とし、信頼区間は両側 95%信頼区間を算出する。 副次評価項目：血清 VEGF 値の経時推移、血清 VEGF 目標値（1000 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、胸水量、肺活量、体重、QOL（SF-36） 本治験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で副次評価項目の解析を行う。副次評価項目の解析では多重性の調整は行わない。必要に応じて群間比較を行う。有意水準は両側 5%とし、信頼区間は両側 95%信頼区間を算出する。 【長期オープン試験期】 副次評価項目：血清 VEGF 値の経時推移、血清 VEGF 目標値（1000 pg/mL）の達成、血清 VEGF 値のベースラインに対する減少率、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） 長期オープン試験期の主要評価項目は安全性とし、有効性は副次評価項目とする。ランダム化比較試験期における有効性の評価項目の解析と同様の解析を行う。

	3）安全性の解析 【ランダム化比較試験期】 副次評価項目：有害事象 安全性の評価項目は、有害事象発生割合、白血球・血小板減少、深部静脈血栓症、徐脈、末梢神経障害等の治療と関連すると考えられる重篤な有害事象の発生割合であり、各評価項目について集計表を作成し、割合の区間推定には 2 項分布の正確な両側 95%信頼区間を群ごとに算出する。必要に応じて Fisher の直接確率計算法を用いて群間比較を行う。 【長期オープン試験期】 主要評価項目：有害事象 主要評価項目は、有害事象発生割合、白血球・血小板減少、深部静脈血栓症、徐脈、末梢神経障害等の治療と関連すると考えられる重篤な有害事象の発生割合であり、各評価項目について集計表を作成し、割合の区間推定には 2 項分布の正確な両側 95%信頼区間を算出する。
代表施設名および施設数	千葉大学医学部附属病院他、計 12 施設
治験期間	2010 年 10 月　～　2015 年 6 月
有効性	【ランダム化比較試験期】 主要評価項目である投与 24 週後の血清 VEGF 減少率（最小二乗平均値）は、FPF300 投与群が 0.388、プラセボ投与群が-0.021 であり、FPF300 投与群でベースラインから減少する一方、プラセボ投与群では減少は見られず、FPF300 投与群の減少率がプラセボ投与群に比し有意に高かった（両群の群間差 0.409、p=0.040）。従って、Crow-Fukase 症候群における、FPF300 のデキサメタゾンへ上乗せした有効性が主要評価項目により検証された。また、副次評価項目の一つである血清 VEGF 値の経時推移（血清 VEGF 減少率）では、FPF300 投与群・プラセボ投与群の両群で正の方向［VEGF 減少（改善）の方向］に推移するが、FPF300 投与群でプラセボ投与群より減少率は高く、その他の副次評価項目である血清 VEGF 目標値達成、臨床症状・検査値（運動機能、神経伝導）、並びに QOL の評価も主要評価項目の推移と矛盾しない方向にすべて推移した。これにより、FPF300 の有効性が副次評価項目の推移でも支持されたとともに、代替評価項目である血清 VEGF 減少率の主要評価項目としての妥当性も確認された。 【長期オープン試験期】 長期オープン試験期の血清 VEGF 値は低下、減少率は上昇、血清 VEGF 値の目標値（1000 pg/mL）達成割合は増加し、血清 VEGF 値に関する 3 つのパラメーターはいずれも改善した。神経伝導検査では複合筋活動電位振幅・運動神経伝導速度が上昇、F 波潜時が短縮し、神経伝導が改善した。M 蛋白が（-）の被験者の割合が増加し、胸水なしの被験者の割合は増加した。また、QOL（SF-36）では評価項目 8 項目の内、7 項目（PF、MH、RP、RE、GH、VT、SF）でスコアが上昇し、QOL が改善した。運動機能（徒手筋力試験、握力、ONLS）、肺活量は維持され、体重に大きな変動は見られなかった。これらの結果から、Crow-Fukase（POEMS）症候群に対し治験薬の長期投与による有効性が示された。

安全性	【ランダム化比較試験期】 ランダム化比較試験期で確認された有害事象は、すべてサリドマイド製剤の既知の事象であった。 Crow-Fukase 症候群において、FPF300 投与群、プラセボ投与群ともに有害事象の発現率は 100%であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象として、便秘・洞性徐脈・高カリウム血症・傾眠・好酸球数増加・好中球数減少・白血球数減少・皮膚乾燥・蕁麻疹が生じた（Grade 1-2）。中でも、洞性徐脈（7 例全例 Grade 1）の発現は、FPF300 投与群でプラセボ投与群と比較し、有意に高頻度に認められた（FPF300 投与群 53.8%、プラセボ投与群 0.0%、p=0.006）。いずれの事象も Grade 1-2 に留まり、減量等の適切な処置により必要に応じて対処できると考えられた。 因果関係の否定できない重篤な有害事象として、心（洞）停止 1 件、心不全 1 件が生じた。心停止に関しては、事態を重視し、効果安全性評価委員会を開催した。審議の結果、心停止は原疾患に併存したものである可能性も高いが、治験薬との因果関係は否定できないと結論され、治験実施計画書の改訂（選択基準の変更、循環器系のモニタリング強化、併用禁止薬の変更等）の条件の下で、治験を続行した。心不全に関しては、FPF300 による原疾患に基づく甲状腺機能低下症の改善に伴う頻脈に関連すると考察された。 以上より、Crow-Fukase 症候群に対する FPF300 投与に際しての副作用のプロファイルを明確にすることができた。また、本症候群では FPF300 投与に際し、心臓障害［高頻度の洞性徐脈（Grade 1）及び心停止］のリスクが存在する可能性が示された。 【長期オープン試験期】 長期オープン試験期において 20%以上の発現がみられた有害事象は便秘、POEMS 症候群が各 8 例（34.8%）、末梢性感覚ニューロパチー、皮膚乾燥が各 5 例（21.7%）であり、10%以上の発現が見られた副作用は、便秘（7 例、30.4%）、末梢性感覚ニューロパチー（5 例、21.7%）、洞性徐脈（4 例、17.4%）、好中球数減少（3 例、13.0%）であった。CTCAE の重症度分類で Grade 3 以上の有害事象は 12 例（35 件）に発現し、POEMS 症候群、洞停止、好中球数減少、心肺停止、イレウス※、肺炎、貧血、脳梗塞、肺感染、プリンツメタル狭心症、アナフィラキシー反応、尿路感染、血中クレアチニン増加、肺臓炎、白内障、鼡径ヘルニア、脂肪腫、好中球数減少、失神、便秘、胸水、紫斑、末梢性浮腫、末梢性ニューロパチーが認められた。 死亡例、その他の重篤な有害事象は 12 例に 24 件発現し、死亡例は 2 例で、ともに POEMS 症候群（原疾患の悪化）によるものであった。その他の重篤な有害事象では、洞停止、心肺停止、プリンツメタル狭心症、イレウス※、鼡径ヘルニア、POEMS 症候群（原疾患の悪化）、脂肪腫、脳梗塞、失神、好中球数減少、肺炎、肺感染、白内障及び胸水がみられた。 ※イレウス 2 例のうち 1 例（ 1* -12 ; Grade 4）は、2020 年現在の疾患概念では「腸閉塞」に読み替えることが妥当と考える 心臓障害に関しては、洞停止、心肺停止、プリンツメタル狭心症以外に重篤な有害事象ではないものの洞性徐脈が 4 例発現（いずれも Grade 1）した。 用量変更又は投与中止を必要とした有害事象の内、2 例以上の発現は POEMS 症候群（6 例）、末梢性感覚ニューロパチー（5 例）、好中球数減少（2 例）であった。 以上、本治験で発現した有害事象の内、FPF300 を長期投与する際に特に注意すべき事象は心臓障害（洞性徐脈、洞停止、心肺停止、プリンツメタル狭心症）及び末梢性感覚ニューロパチーである。心臓障害発現の予防的措置として定期的な心電図モニタリングの実施、及び末梢性感覚ニューロパチーの注意深い観察が重要である。

表 2.7.6.1.1-2　検査・観察スケジュール

項目	スクリーニング	ランダム化比較試験期					長期オープン試験期					後観察
時期	4週前	サイクル1		サイクル2	サイクル3以降	治験薬投与終了後（24週後又は早期移行時）又は中止時	サイクル1		サイクル2	サイクル3以降	治験薬投与終了後（48週間後）又は中止時	4週後
		Day1[1)] 基準日	Day8[1)] Day15	Day1 (4週)	Day1 (4週ごと)		Day1[1)] 基準日	Day8[1)] Day15	Day1 (4週)	Day1 (4週ごと)		
検査・観察の許容範囲	-28~0	-10～0	+3	-3	-10	±7	-7～0	+3	-3	-10	±7	
同意取得[12)]	●						●[2)]					
症例登録センターへFAX	● (症例登録票)						● (移行連絡票)					
患者背景の確認	●											
服薬状況の確認			●	●	●	●		●	●	●	●	
運動機能検査	●	●		●	●	●	●[9)]		●	●	●	
自他覚症状の確認	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
有害事象の観察	←					→	←				→	●
体重	●	●		●	●	●	●		●	●	●	
血圧・脈拍測定	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
内分泌検査（空腹時）		●					●					
血液・尿検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
血清VEGF(SRL)	●	●[13)]		●	●	●	●		●	●	●	
M蛋白定性(SRL→千葉)		●			●[8)]	●	●			●[10)]	●	
血清中遊離軽鎖(SRL→千葉)		●			●[8)]	●	●			●[10)]	●	
胸部X線[3)]	●	●		●	●	●	●[9)]		●	●	●	
心電図	●	●	●		●[8)]	●	●[9)]	●		●[10)]	●	
胸腹骨盤CT検査	●[5)]	●[7)]			●[8)]	●	●[9)]			●[10)]	●	
神経伝導検査		●			●[8)]	●	●[9)]			●[11)]	●	
呼吸機能検査(VC)		●				●	●[9)]			●[11)]	●	
妊娠検査[4)]	●[6)]	←				→	←				→	●
FPF300安全管理遵守状況確認[14)]		←				→	←				→	●
QOL調査(SF-36)		●				●	●[9)]			●[11)]	●	

・各期の投与開始日を 1 サイクル Day1 とし、1 サイクルは 28 日とする。ただし、ランダム化比較試験期の治験薬投与終了時（24 週）及び長期オープン試験期の治験薬投与終了時（48 週）は検査・観察の前日までの服薬とする。

1) 治験薬投与開始時は入院とし、原則 3 週間以上は入院とする。
2) 長期オープン試験期開始前までに長期オープン試験期の同意を取得する。
3) 胸部 X 線は、原則として試験期間中、スクリーニング検査時と同一条件で撮影する。
4) 妊娠する可能性のある女性患者へ処方日ごとに各実施医療機関において実施する。また、投与中は妊娠検査は許容に関わらず、前回の検査から 28 日以内に実施する。なお、ランダム化比較試験期の治験薬投与終了から長期オープン試験期への移行期間が 4 週間以上の場合、妊娠検査を実施する。
5) ランダム化比較試験期の治験薬投与開始前 4 週以内であれば通常診療の一環として同意前に実施された結果を利用可とする。
6) 同意取得前の 4 週間の間に性交渉を行ったことが確認された場合、治験薬服用開始 4 週前及び 2 週前に妊娠検査を実施する。
7) ランダム化比較試験期の初回投与からスクリーニング検査が 14 日以内であれば、サイクル 1 の Day1 の検査は実施不要とする。
8) ランダム化比較試験期のサイクル 4 の Day1 に実施。
9) ランダム化比較試験期の治験薬投与終了（24 週後又は早期移行時）から 2 週間以内（ただし胸腹骨盤部 CT 検査、神経伝導検査、呼吸機能検査、QOL 調査については 4 週間以内）に長期オープン試験期を開始する場合は実施不要とする。
10) 長期オープン試験期のサイクル 4、サイクル 7、サイクル 10 の Day1 に実施。
11) 長期オープン試験期のサイクル 7 の Day1 に実施。
12) ランダム化比較試験期開始に先立ち、治験の同意を取得するとともに、理解度確認の上 FPF300 の安全管理に関する同意を取得する。また、長期オープン試験期開始に先立ち、治験の同意を取得する。
13) VEGF 検査はサイクル 1Day1 がベースライン値となるため許容範囲内でも再度実施する。
14) 処方前に毎回 FPF300 安全管理遵守状況確認票を用いて患者の遵守状況等を確認し、問題がなかった場合は処方を行う。また、後観察 4 週後に患者の禁止項目の遵守状況を確認する。

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 9.5-1」

2.7.6.1.1.1　ランダム化比較試験期

1. 治験対象患者

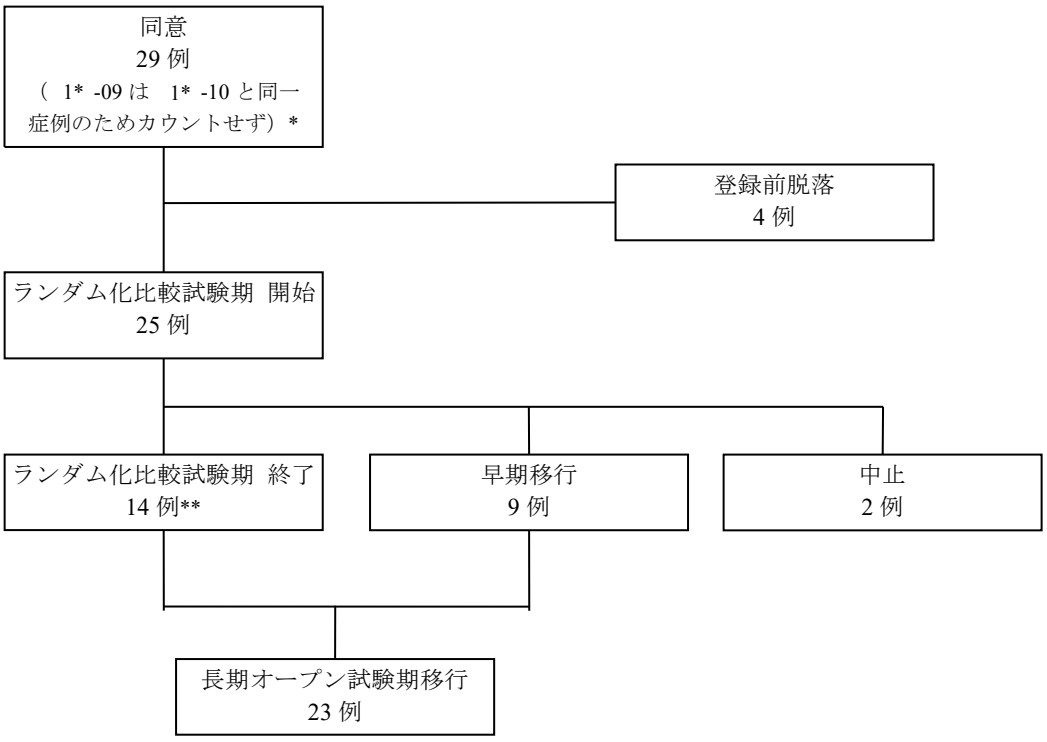
1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1.1.1-1 及び表 2.7.6.1.1.1-1 に示す。

本治験では 29 例の被験者（ 1* -09： 1* -10 と同一症例のためカウントせず）から文書同意を取得した。4 例（ 1* -06、 1* -11、 1* -23、 7* -01）はスクリーニング検査で選択基準を満たさず、登録前に脱落した。残る 25 例を登録し、ランダム化比較試験期の投与を開始した。登録前脱落の理由は、クレアチニン高値（選択基準 5）が 2 例、Crow-Fukase 症候群の診断基準 possible 以下（選択基準 1）が 2 例であった（表 2.7.6.1.1.1-2）。

ランダム化比較試験期に登録した 25 例中、14 例がランダム化比較試験期を終了、9 例が亜急性増悪により長期オープン試験期へ早期移行（表 2.7.6.1.1.1-3）、2 例が治験を中止した（表 2.7.6.1.1.1-4）。しかし、ランダム化比較試験期を終了した 14 例中 1 例は重大な GCP 違反（同意を得ていないデータによる登録）のため、安全性及び有効性の解析から除外された。

以上より、ランダム化比較試験期を終了した 13 例、亜急性増悪により長期オープン試験期へ早期移行した 9 例、中止例 2 例を合わせた計 24 例を安全性及び有効性（FAS、PPS）の解析対象例とした。



：同意取得例数は 30 例であったが、 1 -09 は 1* -10 と同一症例のため本図では 29 例とした。

**：うち 1 例は重大な GCP 違反（安全性及び有効性の解析から除外）

図 2.7.6.1.1.1-1　被験者の内訳

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 10.1-1」

表 2.7.6.1.1.1-1　被験者の内訳

項目	FPF300 投与群	プラセボ投与群	合計
無作為割付例数	13	12	25
治験薬未投与例数	0	0	0
安全性解析対象集団	13 (100.0%)	11 (91.7%)	24 (96.0%)
ランダム期終了例数	8 (61.5%)	5* (41.7%)	13 (52.0%)
中止例数	2 (15.4%)	0	2 (8.0%)
長期オープン試験期 早期移行例数	3 (23.1%)	6 (50.0%)	9 (36.0%)
FAS	13 (100.0%)	11 (91.7%)	24 (96.0%)
PPS	13 (100.0%)	11 (91.7%)	24 (96.0%)

*：FPF300 投与群の 8 例、プラセボ投与群の 6 例、計 14 例がランダム化比較試験期の治験を終了したが、プラセボ投与群の 1 例が重大な GCP 違反例であったため除外し､プラセボ投与群の終了例は 5 例であった。

%：無作為割付例数に対する%

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 10.1-1」

表 2.7.6.1.1.1-2　登録前脱落例

被験者識別コード	脱落理由	脱落理由の詳細	解析対象集団への採否		
			有効性(FAS)	有効性(PPS)	安全性
1* -06	選択基準(5)を満たさなかったため	スクリーニング検査にてクレアチニンが高値を示し、選択基準を満たさなかったため、登録前脱落となった。	×	×	×
7* -01	選択基準(5)を満たさなかったため	スクリーニング検査にてクレアチニンが高値を示し、選択基準を満たさなかったため、登録前脱落となった。	×	×	×
1* -11	選択基準(1)を満たさなかったため	Crow-Fukase 症候群の診断基準を満たしていなかったため、登録前脱落となった。	×	×	×
1* -23	選択基準(1)を満たさなかったため	Crow-Fukase 症候群の診断基準を満たしていなかったため、登録前脱落となった。	×	×	×

×：解析対象集団に採用せず

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 10.1-2」

表 2.7.6.1.1.1-3　早期移行例

被験者識別コード	早期移行理由	ランダム化比較試験期の投与終了時点	解析対象集団への採否		
			有効性(FAS)	有効性(PPS)	安全性
1* -03	ランダム化比較試験期投与開始時の検査と比較して胸水量の 1 段階以上の悪化	サイクル 5 Day26 にて治験薬投与終了。	○	○	○
1* -05	ランダム化比較試験期投与開始時の検査と比較して胸水量の 1 段階以上の悪化	サイクル 2 Day6 にて治験薬投与終了。	○	○	○
1* -07	ランダム化比較試験期投与開始時の検査と比較して胸水量の 1 段階以上の悪化	サイクル 1 Day23 にて治験薬投与終了。	○	○	○
1* -13	ランダム化比較試験期投与開始時の検査と比較して胸水量の 1 段階以上の悪化	サイクル 2 Day27 にて治験薬投与終了。	○	○	○
1* -17	ランダム化比較試験期投与開始時の検査と比較して胸水量の 1 段階以上の悪化	サイクル 5 Day8 にて治験薬投与終了。	○	○	○
1* -18	ランダム化比較試験期投与開始時の検査と比較して胸水量の 1 段階以上の悪化	サイクル 3 Day8 にて治験薬投与終了。	○	○	○
1* -24	ランダム化比較試験期投与開始時の検査と比較して胸水量の 1 段階以上の悪化	サイクル 4 Day7 にて治験薬投与終了。	○	○	○
2* -01	ONLS total score の 2 以上の悪化	サイクル 4 Day14 にて治験薬投与終了。	○	○	○
3* -01	ONLS total score の 2 以上の悪化	サイクル 4 Day18 にて治験薬投与終了。	○	○	○

○：解析対象集団に採用

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 10.1-3」

表 2.7.6.1.1.1-4　治験中止例

被験者識別コード	中止理由	解析対象集団への採否		
		有効性(FAS)	有効性(PPS)	安全性
1* -19	被験者からの中止の申し出があったため。	○	○	○
1* -20	治験薬の投与継続が困難な有害事象が発現し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と認めたため。	○	○	○

○：解析対象集団に採用

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 10.1-4」

2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱を投与群ごとに集計した（表 2.7.6.1.1.1-5）。

主な逸脱は本治験の併用療法に用いたベース治療薬（デキサメタゾンの用法/用量）に関する逸脱及び検査/観察項目の欠測であった。

表 2.7.6.1.1.1-5　逸脱症例

逸脱の分類	FPF300投与群 13例	プラセボ投与群 12例
選択基準違反	0	1 (8.3%)
治験薬の用法/用量	1 (7.7%)	1 (8.3%)
ベース治療薬の用法/用量	3 (23.1%)	1 (8.3%)
併用禁止薬剤の使用	0	1 (8.3%)
検査/観察項目の欠測	3 (23.1%)	3 (25.0%)
その他	0	2 (16.7%)

表示は例数、( )内は無作為化割付例数に対する%
分類間で同一症例の重複あり。

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 10.2-1」

2. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1.1.1-6～表 2.7.6.1.1.1-9 に示す。本治験では安全性解析対象集団と有効性解析対象集団（FAS、PPS）は同じ集団である。

一部の項目（Performance Status Score 及び M 蛋白定性等）において、群間の偏り（有意水準 10%）が認められているが、いずれも有効性・安全性の評価に影響するものではなく、その他の背景因子のバランスは取れており、無作為化は正しく機能し、群間の比較可能性が確保されていると考えられた。

表 2.7.6.1.1.1-6　人口統計学的特性（SAF/FAS/PPS）（1/2）

項目		FPF300 投与群	プラセボ 投与群	検定	
				統計量	p 値
被験者総数		13	11	-	-
性別	男性	9 (69.2%)	10 (90.9%)	-	0.327[2)]
	女性	4 (30.8%)	1 (9.1%)		
年齢(歳)	被験者数	13	11	z=-1.480	0.139[3)]
	平均値	60.0	54.2		
	標準偏差	12.25	9.43		
	最小値	36	36		
	中央値	62.0	54.0		
	最大値	75	68		
身長(cm)	被験者数	13	11	t=0.210	0.836[1)]
	平均値	165.5	164.8		
	標準偏差	8.58	9.33		
	最小値	154	151		
	中央値	163.5	163.0		
	最大値	182	180		
体重(kg)	被験者数	13	11	t=-0.570	0.575[1)]
	平均値	60.55	62.76		
	標準偏差	7.466	11.475		
	最小値	48.8	41.2		
	中央値	60.10	64.10		
	最大値	74.0	79.0		
PS	1	6 (46.2%)	9 (81.8%)	-	0.017[2)]
	2	1 (7.7%)	2 (18.2%)		
	3	6 (46.2%)	0		
アレルギー歴	なし	11 (84.6%)	7 (63.6%)	-	0.357[2)]
	あり	2 (15.4%)	4 (36.4%)		
	不明	0	0		
副作用歴	なし	13 (100.0%)	8 (72.7%)	-	0.082[2)]
	あり	0	3 (27.3%)		
	不明	0	0		
クロウ・深瀬症候群罹病期間(年)	被験者数	13	11	z=-0.527	0.598[3)]
	平均値	4.7	3.6		
	標準偏差	3.82	2.38		
	最小値	0	0		
	中央値	3.0	4.0		
	最大値	13	7		

表 2.7.6.1.1.1-6　人口統計学的特性（SAF/FAS/PPS）（2/2）

項目			FPF300 投与群	プラセボ 投与群	検定	
					統計量	p 値
被験者総数			13	11	-	-
既往症		なし	7 (53.8%)	6 (54.5%)	-	1.000[2)]
		あり	6 (46.2%)	5 (45.5%)		
合併症		なし	1 (7.7%)	0	-	1.000[2)]
		あり	12 (92.3%)	11 (100.0%)		
合併症	高血圧症	なし	7 (53.8%)	7 (63.6%)	-	0.697[2)]
		あり	6 (46.2%)	4 (36.4%)		
	糖尿病	なし	9 (69.2%)	7 (63.6%)	-	1.000[2)]
		あり	4 (30.8%)	4 (36.4%)		
	脂質代謝異常症	なし	9 (69.2%)	6 (54.5%)	-	0.675[2)]
		あり	4 (30.8%)	5 (45.5%)		
	高尿酸血症	なし	9 (69.2%)	9 (81.8%)	-	0.649[2)]
		あり	4 (30.8%)	2 (18.2%)		
前治療	ステロイド療法	なし	11 (84.6%)	7 (63.6%)	-	0.357[2)]
		あり	2 (15.4%)	4 (36.4%)		
	メルファラン・プレドニゾロン療法	なし	12 (92.3%)	10 (90.9%)	-	1.000[2)]
		あり	1 (7.7%)	1 (9.1%)		
	末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法	なし	11 (84.6%)	7 (63.6%)	-	0.357[2)]
		あり	2 (15.4%)	4 (36.4%)		
	放射線療法	なし	13 (100.0%)	10 (90.9%)	-	0.458[2)]
		あり	0	1 (9.1%)		
	その他	なし	9 (69.2%)	6 (54.5%)	-	0.675[2)]
		あり	4 (30.8%)	5 (45.5%)		

1) 2-sample t test、2) Fisher's exact test、3) Wilcoxon 2-sample test

数字は例数、() 内は被験者総数に対する%

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 11.2-1」

表2.7.6.1.1.1-7　基準値の特性:血清VEGF値・遊離軽鎖・M蛋白・自他覚症状(SAF/FAS/PPS)
(1/2)

項目		FPF300 投与群	プラセボ 投与群	検定	
				統計量	p値
被験者総数		13	11	-	-
血清 VEGF(pg/mL)	被験者数	13	11	t=0.196	0.847[1)]
	平均値	5037.7	4742.7		
	標準偏差	3296.68	4096.99		
	最小値	1310	1110		
	中央値	3900.0	3520.0		
	最大値	10400	12700		
血清遊離軽鎖(K)(mg/dL)	被験者数	13	11	t=2.367	0.034[1)]
	平均値	5.616	2.763		
	標準偏差	4.2509	0.8363		
	最小値	1.38	1.68		
	中央値	4.750	2.700		
	最大値	16.50	4.68		
血清遊離軽鎖(L)(mg/dL)	被験者数	13	11	t=2.016	0.056[1)]
	平均値	9.525	5.285		
	標準偏差	6.2103	3.4211		
	最小値	1.85	1.88		
	中央値	8.020	3.990		
	最大値	17.40	13.70		
血清遊離軽鎖 (K/L)	被験者数	13	11	t=-0.545	0.591[1)]
	平均値	0.642	0.716		
	標準偏差	0.2472	0.4164		
	最小値	0.37	0.14		
	中央値	0.590	0.530		
	最大値	1.01	1.40		
M蛋白定性	-	0	1 (9.1%)	z=-1.916	0.055[3)]
	±	0	2 (18.2%)		
	+	13 (100.0%)	8 (72.7%)		
M蛋白サブクラス	IgA-λ	6 (46.2%)	4 (36.4%)	-	0.924[2)]
	IgG-λ	5 (38.5%)	4 (36.4%)		
	陰性	0	1 (9.1%)		
	その他	2 (15.4%)	2 (18.2%)		

表 2.7.6.1.1.1-7　基準値の特性:血清 VEGF 値・遊離軽鎖・M 蛋白・自他覚症状(SAF/FAS/PPS)
(2/2)

項目		FPF300 投与群	プラセボ 投与群	検定	
				統計量	p 値
被験者総数		13	11	-	-
自他覚症状					
浮腫	なし	4 (30.8%)	4 (36.4%)	z=-0.158	0.874[3)]
	Grade 1	7 (53.8%)	5 (45.5%)		
	Grade 2	1 (7.7%)	2 (18.2%)		
	Grade 3	1 (7.7%)	0		
	Grade 4	0	0		
	Grade 5	0	0		
色素沈着	なし	3 (23.1%)	0	z=0.905	0.366[3)]
	Grade 1	6 (46.2%)	7 (63.6%)		
	Grade 2	4 (30.8%)	4 (36.4%)		
	Grade 3	0	0		
	Grade 4	0	0		
	Grade 5	0	0		

1) 2-sample t test、2) Fisher's exact test、3) Wilcoxon 2-sample test

数字は例数、() 内は被験者総数に対する%

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 11.2-2」

表 2.7.6.1.1.1-8　基準値の特性：握力・ONLS・胸部X線・心電図・胸・腹・骨盤部 CT 検査（SAF/FAS/PPS）（1/2）

項目		FPF300 投与群	プラセボ 投与群	検定	
				統計量	p 値
被験者総数		13	11	-	-
握力					
右 (kg)	被験者数	13	11	t=-1.848	0.078[1)]
	平均値	20.69	29.64		
	標準偏差	12.318	11.174		
	最小値	4.0	11.0		
	中央値	22.00	32.00		
	最大値	51.0	45.0		
左 (kg)	被験者数	13	11	t=-2.084	0.049[1)]
	平均値	19.15	27.91		
	標準偏差	10.423	10.054		
	最小値	5.0	12.0		
	中央値	20.00	31.00		
	最大値	46.0	44.0		
左右平均 (kg)	被験者数	13	11	t=-1.982	0.060[1)]
	平均値	19.92	28.77		
	標準偏差	11.197	10.537		
	最小値	4.5	11.5		
	中央値	21.50	32.00		
	最大値	48.5	44.5		
ONLS					
Arm Scale Score	0	3 (23.1%)	4 (36.4%)	z=-0.550	0.582[3)]
	1	5 (38.5%)	4 (36.4%)		
	2	5 (38.5%)	2 (18.2%)		
	3	0	1 (9.1%)		
	4	0	0		
	5	0	0		
Leg Scale Score	0	1 (7.7%)	3 (27.3%)	z=-1.069	0.285[3)]
	1	5 (38.5%)	3 (27.3%)		
	2	2 (15.4%)	2 (18.2%)		
	3	1 (7.7%)	2 (18.2%)		
	4	2 (15.4%)	1 (9.1%)		
	5	1 (7.7%)	0		
	6	1 (7.7%)	0		
	7	0	0		
Total Score	被験者数	13	11	z=-0.970	0.332[3)]
	最小値	1	0		
	25%点	2.0	1.0		
	中央値	2.0	2.0		
	75%点	5.0	4.0		
	最大値	8	6		

表 2.7.6.1.1.1-8　基準値の特性：握力・ONLS・胸部X線・心電図・胸・腹・骨盤部 CT 検査（SAF/FAS/PPS）（2/2）

項目		FPF300 投与群	プラセボ 投与群	検定	
				統計量	p 値
被験者総数		13	11	-	-
運動機能に影響する末梢神経疾患以外の疾患	なし	9 (69.2%)	10 (90.9%)	-	0.327[2)]
	あり	4 (30.8%)	1 (9.1%)		
胸部X線					
異常所見	なし	9 (69.2%)	8 (72.7%)	-	1.000[2)]
	あり	4 (30.8%)	3 (27.3%)		
胸水	なし	2 (15.4%)	0	z=1.118	0.264[3)]
	少量	2 (15.4%)	3 (27.3%)		
	中等量	0	0		
	大量	0	0		
心電図					
所見	正常範囲	10 (76.9%)	10 (90.9%)	z=-0.852	0.394[3)]
	異常/臨床的に問題なし	3 (23.1%)	1 (9.1%)		
	異常/臨床的に問題あり	0	0		
胸・腹・骨盤部 CT 検査					
胸水	なし	9 (69.2%)	8 (72.7%)	z=-0.253	0.800[3)]
	少量	2 (15.4%)	2 (18.2%)		
	中等量	1 (7.7%)	1 (9.1%)		
	大量	1 (7.7%)	0		
心嚢水	なし	7 (53.8%)	11 (100.0%)	z=-2.508	0.012[3)]
	少量	6 (46.2%)	0		
	中等量	0	0		
	大量	0	0		
腹水	なし	7 (53.8%)	9 (81.8%)	z=-1.501	0.133[3)]
	少量	4 (30.8%)	2 (18.2%)		
	中等量	2 (15.4%)	0		
	大量	0	0		

1) 2-sample t test、2) Fisher's exact test、3)Wilcoxon 2-sample test

数字は例数、() 内は被験者総数に対する%

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 11.2-3」

表 2.7.6.1.1.1-9　基準値の特性：神経伝導検査・呼吸機能検査（SAF/FAS/PPS）（1/3）

項目		FPF300 投与群	プラセボ投与群	2-sample t-test	
				統計量	p 値
被験者総数		13	11	-	-
神経伝導検査 正中神経(右)					
複合筋活動電位（CMAP）振幅 (mV)	被験者数	13	11	t=-1.233	0.231
	平均値	4.50	6.23		
	標準偏差	3.688	3.065		
	最小値	0.2	1.5		
	中央値	3.50	7.70		
	最大値	11.4	10.6		
運動神経伝導速度 (m/s)	被験者数	13	11	t=-1.611	0.122
	平均値	31.8	38.9		
	標準偏差	10.68	10.74		
	最小値	12	19		
	中央値	31.0	41.0		
	最大値	51	54		
F 波潜時 (ms)	被験者数	9	11	t=-0.079	0.938
	平均値	42.68	43.11		
	標準偏差	9.275	13.956		
	最小値	30.1	26.6		
	中央値	41.00	37.60		
	最大値	61.8	67.0		
神経伝導検査 正中神経(左)					
複合筋活動電位（CMAP）振幅 (mV)	被験者数	13	11	t=-0.367	0.717
	平均値	5.22	5.75		
	標準偏差	4.030	2.667		
	最小値	0.4	1.3		
	中央値	5.90	6.20		
	最大値	13.4	9.2		
運動神経伝導速度 (m/s)	被験者数	13	11	t=-1.190	0.247
	平均値	32.8	38.3		
	標準偏差	10.95	11.34		
	最小値	16	21		
	中央値	32.0	39.0		
	最大値	53	54		
F 波潜時 (ms)	被験者数	11	11	t=0.695	0.495
	平均値	45.66	41.98		
	標準偏差	13.281	11.498		
	最小値	30.0	26.4		
	中央値	42.60	40.80		
	最大値	79.1	65.0		

表 2.7.6.1.1.1-9　基準値の特性：神経伝導検査・呼吸機能検査（SAF/FAS/PPS）（2/3）

項目		FPF300 投与群	プラセボ投与群	2-sample t-test	
				統計量	p 値
被験者総数		13	11	-	-
神経伝導検査 尺骨神経(右)					
複合筋活動電位（CMAP）振幅 (mV)	被験者数	13	11	t=-1.415	0.171
	平均値	5.16	6.75		
	標準偏差	2.877	2.585		
	最小値	0.7	2.2		
	中央値	5.20	7.00		
	最大値	9.1	10.2		
運動神経伝導速度 (m/s)	被験者数	13	11	t=-1.136	0.268
	平均値	34.6	40.2		
	標準偏差	12.70	11.01		
	最小値	15	23		
	中央値	35.0	41.0		
	最大値	54	55		
F 波潜時 (ms)	被験者数	11	11	t=0.811	0.427
	平均値	46.20	41.83		
	標準偏差	14.015	11.097		
	最小値	30.4	26.9		
	中央値	43.80	40.80		
	最大値	79.7	59.7		
神経伝導検査 尺骨神経(左)					
複合筋活動電位（CMAP）振幅 (mV)	被験者数	13	11	t=-0.664	0.514
	平均値	5.70	6.55		
	標準偏差	3.669	2.364		
	最小値	0.2	3.4		
	中央値	5.10	6.60		
	最大値	12.9	10.5		
運動神経伝導速度 (m/s)	被験者数	13	11	t=-1.430	0.167
	平均値	33.9	40.5		
	標準偏差	12.13	10.22		
	最小値	19	24		
	中央値	34.0	40.0		
	最大値	54	55		
F 波潜時 (ms)	被験者数	10	11	t=0.437	0.667
	平均値	43.32	41.02		
	標準偏差	13.296	10.805		
	最小値	28.4	28.5		
	中央値	41.45	40.50		
	最大値	74.4	60.9		

表 2.7.6.1.1.1-9　基準値の特性：神経伝導検査・呼吸機能検査（SAF/FAS/PPS）（3/3）

項目		FPF300 投与群	プラセボ投与群	2-sample t-test	
				統計量	p 値
被験者総数		13	11	-	-
呼吸機能検査					
肺活量 (mL)	被験者数	13	11	t=-1.080	0.292
	平均値	2883.8	3251.8		
	標準偏差	896.34	747.37		
	最小値	1220	2360		
	中央値	2840.0	2900.0		
	最大値	4460	4500		
%VC (%)	被験者数	13	11	t=-0.498	0.623
	平均値	81.25	85.10		
	標準偏差	21.064	15.787		
	最小値	36.9	58.7		
	中央値	88.10	89.20		
	最大値	112.3	104.8		

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 11.2-4」

3. 有効性

1) 24 週後の血清 VEGF 減少率（主要評価項目）

FPF300 投与群及びプラセボ投与群の各測定時期の血清 VEGF の減少率の記述統計量を表 2.7.6.1.1.1-10 に、投与 24 週後の血清 VEGF の減少率の群間比較を表 2.7.6.1.1.1-11 に、推移図を図 2.7.6.1.1.1-2 に示す。

表 2.7.6.1.1.1-10　血清 VEGF 減少率の推移（LOCF）（FAS/PPS）

投与群	記述統計量	ベースライン	サイクル1終了時	サイクル2終了時	サイクル3終了時	サイクル4終了時	サイクル5終了時	ランダム期終了時
FPF300投与群	被験者数	13	11	10	9	8	8	13
	平均値	-	0.109	0.315	0.429	0.470	0.453	0.394
	標準偏差	-	0.2129	0.3661	0.2598	0.3299	0.2857	0.3381
	最小値	-	-0.18	-0.46	0.06	0.00	0.09	0.00
	中央値	-	0.084	0.347	0.455	0.607	0.507	0.336
	最大値	-	0.42	0.72	0.71	0.78	0.84	0.88
プラセボ投与群	被験者数	11	10	10	9	7	5	11
	平均値	-	0.041	0.138	0.144	0.011	0.297	-0.015
	標準偏差	-	0.3486	0.3677	0.4348	0.6763	0.3820	0.5370
	最小値	-	-0.27	-0.32	-0.38	-0.97	0.00	-0.97
	中央値	-	-0.042	0.092	0.133	0.111	0.193	0.000
	最大値	-	0.83	0.95	0.94	0.96	0.96	0.97

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 11.4-1」

表 2.7.6.1.1.1-11　投与 24 週後の血清 VEGF 減少率の群間比較（FAS/PPS）

	投与群	被験者数	ランダム期終了時			プラセボ投与群との群間差			
			LSMEAN	SE	95%CI	LSMEAN	SE	95%CI	p 値
LOCF	FPF300投与群	13	0.388	0.1351	0.1063 - 0.6701	0.409	0.1866	0.0202 - 0.7985	0.040
	プラセボ投与群	11	-0.021	0.1486	-0.3312 - 0.2888				
WOCF	FPF300投与群	13	0.316	0.1362	0.0323 - 0.6003	0.373	0.1880	-0.0192 - 0.7649	0.061
	プラセボ投与群	11	-0.057	0.1497	-0.3689 - 0.2558				
MMRM	FPF300投与群	11	0.541	0.1487	0.2271 - 0.8548	0.550	0.2086	0.1100 - 0.9902	0.017
	プラセボ投与群	10	-0.009	0.1567	-0.3397 - 0.3215				

ベースライン時の VEGF 値(3000 pg/mL 未満/以上)、胸水(有/無)を共変量とした。

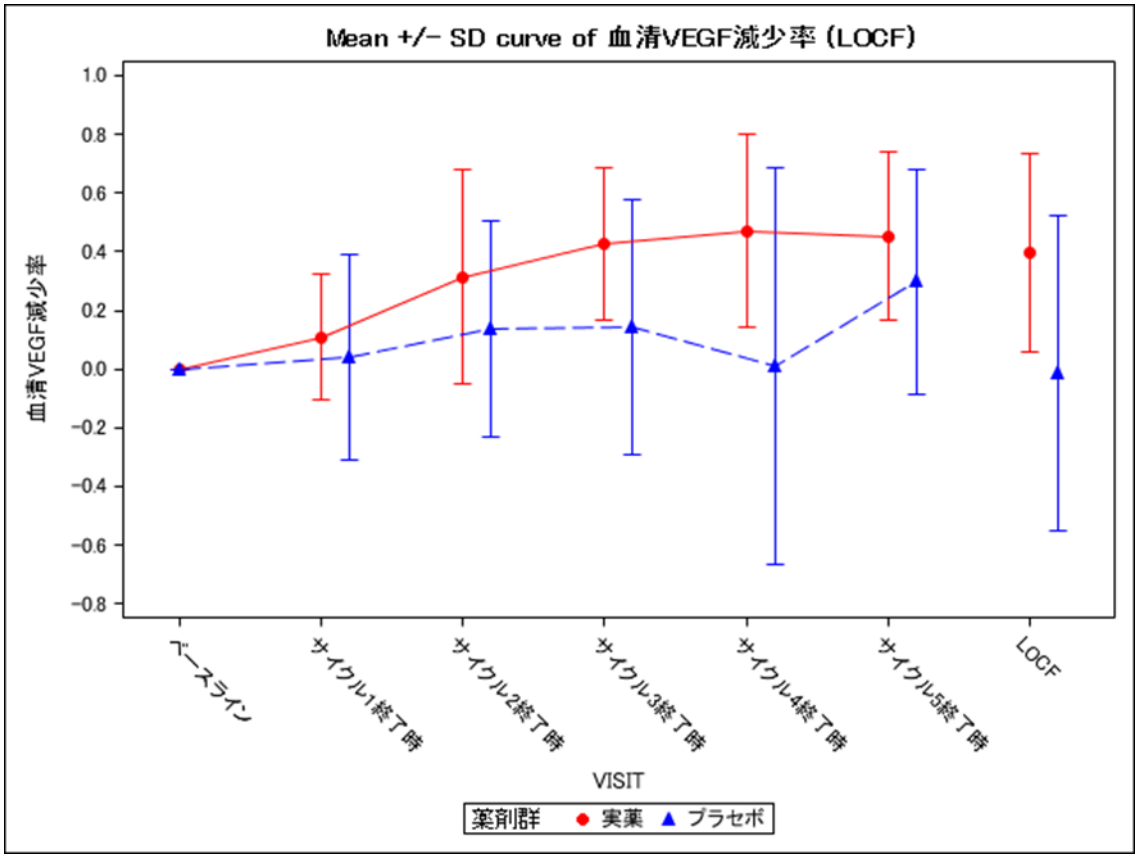
MMRM の相関構造は Unstructured を用いた。

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 11.4-2」

両群（FAS）のランダム化比較試験期終了時（以下、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、主解析として投与 24 週後の血清 VEGF 値の欠測を LOCF 補完した共分散分析（共変量：ベースライン時の VEGF 値が 3000 pg/mL 未満/以上、ベースライン時の胸水の有/無）により解析した結果、投与 24 週後の血清 VEGF の減少率の最小二乗平均値（95%信頼区間）は FPF300 投与群が 0.388（0.1063 – 0.6701）、プラセボ

投与群が-0.021（-0.3312 – 0.2888）で、群間差の点推定値（95%信頼区間）は 0.409（0.0202 – 0.7985）であり、両群間に有意差が認められた（p=0.040）。

欠測値の影響を考慮した感度分析を事前に計画し、WOCF 補完した解析では両群間に有意差は認められなかった（p=0.061）が、群間差の点推定値（95%信頼区間）は 0.373（-0.0192 – 0.7649）と主解析と同じ方向性であった。また、補完を行わない MMRM では FPF300 投与群の減少率が 0.541（0.2271 – 0.8548）、プラセボ投与群が-0.009（-0.3397 – 0.3215）で、群間差が 0.550（0.1100 – 0.9902）であり、両群間に有意差が認められた（p=0.017）。



各測定時期の例数は表 2.7.6.1.1.1-10 と同じ。

図 2.7.6.1.1.1-2　血清 VEGF 減少率の推移図（LOCF）（FAS/PPS）

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 11.4-1」

主解析として実施した投与 24 週後の血清 VEGF 値の欠測を LOCF 補完した共分散分析の共変量（ベースライン時の VEGF 値が 3000 pg/mL 未満/以上、胸水の有無）に PS（1、2、3）を加えた解析を追加解析として実施した。投与 24 週後の血清 VEGF 減少率の群間比較を表 2.7.6.1.1.1-12 に示す。

表 2.7.6.1.1.1-12　投与 24 週後の血清 VEGF 減少率の群間比較（FAS/PPS）

	投与群	被験者数	ランダム期終了時			プラセボ投与群との群間差			
			LSMEAN	SE	95%CI	LSMEAN	SE	95%CI	p 値
LOCF	FPF300投与群	13	0.340	0.1653	-0.0075 - 0.6872	0.404	0.2300	-0.0791 - 0.8875	p=0.096
	プラセボ投与群	11	-0.064	0.1894	-0.4623 - 0.3336				
WOCF	FPF300投与群	13	0.295	0.1681	-0.0577 - 0.6485	0.349	0.2338	-0.1423 - 0.8402	p=0.153
	プラセボ投与群	11	-0.054	0.1926	-0.4581 - 0.3510				
MMRM	FPF300投与群	11	0.526	0.1737	0.1792 - 0.8724	0.426	0.2233	-0.0198 - 0.8714	p=0.061
	プラセボ投与群	10	0.100	0.1821	-0.2633 - 0.4632				

ベースライン時の VEGF 値（3000 pg/mL 未満/以上）、胸水（有/無）、PS（1、2、3）を共変量とした。

MMRM の相関構造は Compound Symmetry を用いた。

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 11.4-3」

投与 24 週後の血清 VEGF の減少率の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、FPF300 投与群が 0.340（-0.0075 － 0.6872）、プラセボ投与群が-0.064（-0.4623 － 0.3336）、群間差の点推定値 0.404（-0.0791 － 0.8875）であり、両群間に有意差が認められなかった（p=0.096）。

WOCF 補完した解析では群間差の点推定値には有意差が認められず（p=0.153）、MMRM では FPF300 投与群が 0.526（0.1792 － 0.8724）、プラセボ投与群が 0.100（-0.2633 － 0.4632）であり、群間差の点推定値は 0.426（-0.0198 － 0.8714）と大きくなったが、群間に有意差は認められなかった（p=0.061）。

【LOCF 補完方法について（参考)】

・欠測値の補完方法変更に関する経緯

統計解析計画書 1.0（20■年 ■月 ■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。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おり、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ことを考慮し、早期移行時・中止時直前の規定ビジット値を採用するという理由から、前述のように判断した。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）及び総括報告書（案）をレビュー中、LOCF 補完がランダム期の最終評価時点（中止時又は早期移行時）であったことを発見した。そのため、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。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、データ固定後の手順について想定が及ばず、上記プロセスとなった。LOCF 補完方法について、統計アドバイザー・統計解析責任者間の解釈に相違があったことから、統計解析計画書の追補 1（20■年 ■月 ■■日）において、LOCF の定義を明文化した。

・欠測値の補完方法の変更前の解析結果

FPF300 投与群及びプラセボ投与群の各測定時期の血清 VEGF の減少率の記述統計量を表 2.7.6.1.1.1-13 に、投与 24 週後の血清 VEGF の減少率の群間比較を表 2.7.6.1.1.1-14 に、推移図を図 2.7.6.1.1.1-3 に示す。

投与 24 週後の血清 VEGF の減少率の最小二乗平均値（95%信頼区間）は FPF300 投与群が 0.341（0.08 – 0.60)、プラセボ投与群が 0.095（-0.19 – 0.38）で、群間差の点推定値（95%信頼区間）は 0.245（-0.12 – 0.61）であり、両群間に有意差は認められなかった（p=0.174）（表 2.7.6.1.1.1-14)。

本 LOCF 補完方法に準じ、WOCF 補完した解析でも群間差の点推定値（95%信頼区間）は 0.363 (-0.06 – 0.79) であり、両群間に有意差は認められなかった (p=0.091) (表 2.7.6.1.1.1-14)。

表 2.7.6.1.1.1-13　血清 VEGF 減少率の推移（LOCF）（FAS/PPS）【参考】

投与群	記述統計量	ベースライン	サイクル1終了時	サイクル2終了時	サイクル3終了時	サイクル4終了時	サイクル5終了時	ランダム期終了時
FPF300投与群	被験者数	13	11	10	9	8	8	13
	平均値	-	0.109	0.315	0.429	0.470	0.453	0.374
	標準偏差	-	0.2129	0.3661	0.2598	0.3299	0.2857	0.4424
	最小値	-	-0.18	-0.46	0.06	0.00	0.09	-0.38
	中央値	-	0.084	0.347	0.455	0.607	0.507	0.472
	最大値	-	0.42	0.72	0.71	0.78	0.84	0.88
プラセボ投与群	被験者数	11	10	10	9	7	5	11
	平均値	-	0.041	0.138	0.144	0.011	0.297	0.134
	標準偏差	-	0.3486	0.3677	0.4348	0.6763	0.3820	0.3876
	最小値	-	-0.27	-0.32	-0.38	-0.97	0.00	-0.47
	中央値	-	-0.042	0.092	0.133	0.111	0.193	0.071
	最大値	-	0.83	0.95	0.94	0.96	0.96	0.97

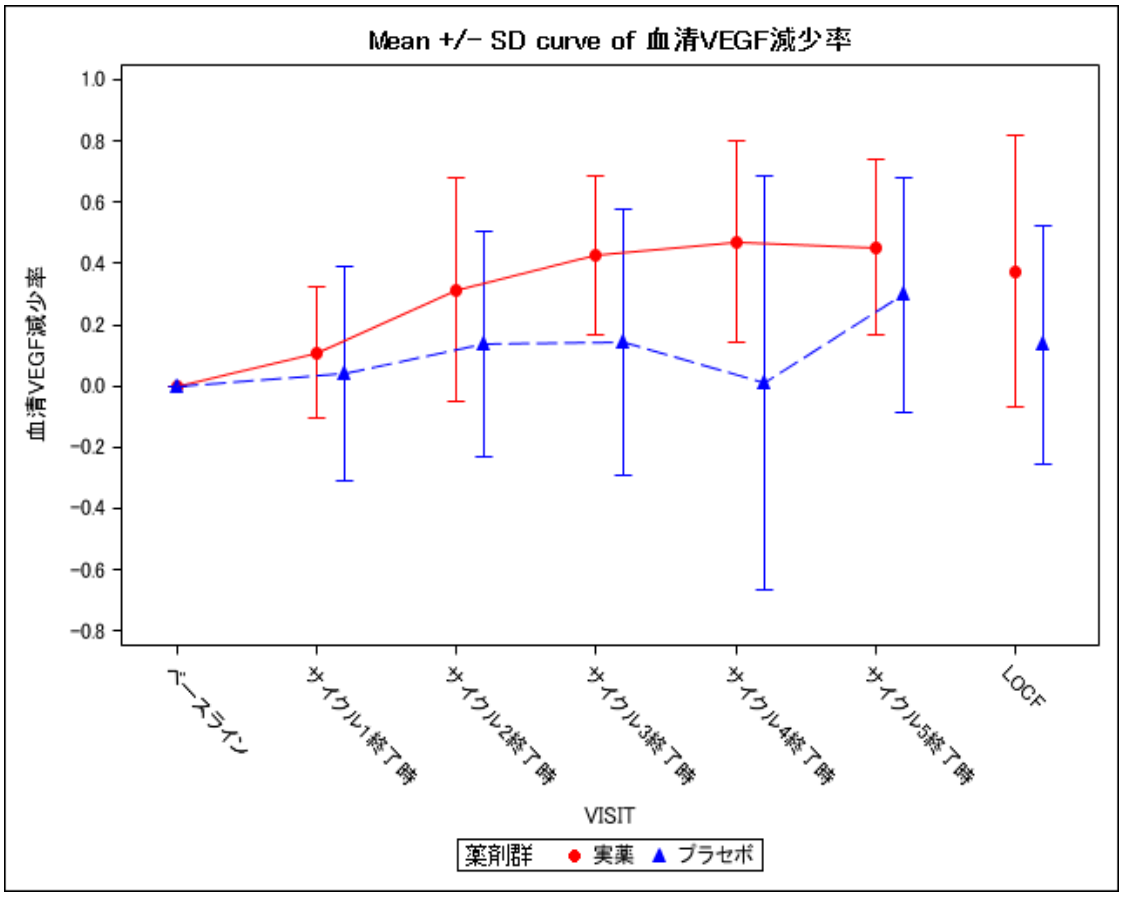
CTD5.3.5.1.1「【JPOST-10】治験総括報告書－ランダム化比較試験期－表 11.4-4」

表 2.7.6.1.1.1-14　投与 24 週後の血清 VEGF 減少率の群間比較（FAS/PPS）【参考】

	投与群	被験者数	ランダム期終了時			プラセボ投与群との群間差			
			LSMEAN	SE	95%CI	LSMEAN	SE	95%CI	p 値
LOCF	FPF300投与群	13	0.341	0.126	0.08 - 0.60	0.245	0.174	-0.12 - 0.61	p=0.174
	プラセボ投与群	11	0.095	0.139	-0.19 - 0.38				
WOCF	FPF300投与群	13	0.279	0.148	-0.03 - 0.59	0.363	0.204	-0.06 - 0.79	p=0.091
	プラセボ投与群	11	-0.083	0.163	-0.42 - 0.26				

ベースライン時の VEGF 値（3000 pg/mL 未満/以上）、胸水（有/無）を共変量とした。

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 11.4-5」



各測定時期の例数は表 2.7.6.1.1.1-13 と同じ。

図 2.7.6.1.1.1-3　血清 VEGF 減少率の推移図（LOCF）（FAS/PPS）【参考】

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 11.4-2」

・変更することによる評価への影響

「欠測値の補完方法変更に関する経緯」で示した通り、薬効評価の観点から治療中の最終値が最も補完に適していると考える。変更前の結果は、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、補完方法の変更前後ともに FPF300 投与群とプラセボ投与群間の変化の方向性は全て同一であり、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。以上より、補完法変更による評価への大きな影響はないと考える。

2) 有効性の副次評価項目

(1) 血清 VEGF 値の経時推移

FPF300 投与群及びプラセボ投与群の各測定時期の血清 VEGF 値の記述統計量を表 2.7.6.1.1.1-15 に示す。また、底を 10 とした対数変換を行った血清 VEGF 値の推移について、投与群、ベースラインの血清 VEGF 値（3000 pg/mL 未満／以上）、ベースラインの胸水の有無、測定時期、投与群と測定時期の交互作用を要因とした線形混合効果モデル（MMRM）による経時測定データ解析を行い、各測定時期における両群の血清 VEGF 値の最小二乗平均値の群間差を検定した。結果を表 2.7.6.1.1.1-16 に示す。

両群とも血清 VEGF 値は経時的に減少しており、いずれの測定時期においても両群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.1.1.1-15　血清 VEGF 値の推移（FAS/PPS）

投与群	記述統計量	ベースライン	サイクル1終了時	サイクル2終了時	サイクル3終了時	サイクル4終了時	サイクル5終了時	ランダム期終了時
FPF300投与群	被験者数	13	11	10	9	8	8	8
	平均値	5037.7	4923.6	4077.3	3030.4	2683.1	2768.4	2381.9
	標準偏差	3296.68	3232.47	3492.62	2430.82	2607.20	2620.25	2579.83
	最小値	1310	1010	743	828	664	861	678
	中央値	3900.0	5250.0	3565.0	2910.0	1760.0	1330.0	1098.0
	最大値	10400	9030	11400	7370	7650	7090	7600
プラセボ投与群	被験者数	11	10	10	9	7	5	5
	平均値	4742.7	4557.0	4166.3	4534.7	3826.6	3013.6	2602.0
	標準偏差	4096.99	4644.54	4287.56	5066.41	4357.55	3715.41	2822.92
	最小値	1110	1020	281	352	236	238	190
	中央値	3520.0	2670.0	2170.0	2230.0	2650.0	1020.0	1400.0
	最大値	12700	15300	11900	15800	12600	9280	7280

単位：pg/mL

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 11.4-6」

表 2.7.6.1.1.1-16　血清 VEGF 値の推移：各測定時期の血清 VEGF 値の FPF300 投与群とプラセボ投与群との最小二乗平均値の差（FAS/PPS）

時期	LSMEAN	p 値	SE	95%CI
サイクル1終了時	0.09497	0.370	0.103630	-0.121199 - 0.311137
サイクル2終了時	0.04448	0.775	0.153242	-0.275178 - 0.364136
サイクル3終了時	-0.05938	0.690	0.146801	-0.365600 - 0.246842
サイクル4終了時	-0.11501	0.523	0.176682	-0.483560 - 0.253545
サイクル5終了時	-0.13643	0.470	0.185380	-0.523126 - 0.250266
ランダム期終了時	-0.24003	0.256	0.205218	-0.668103 - 0.188051

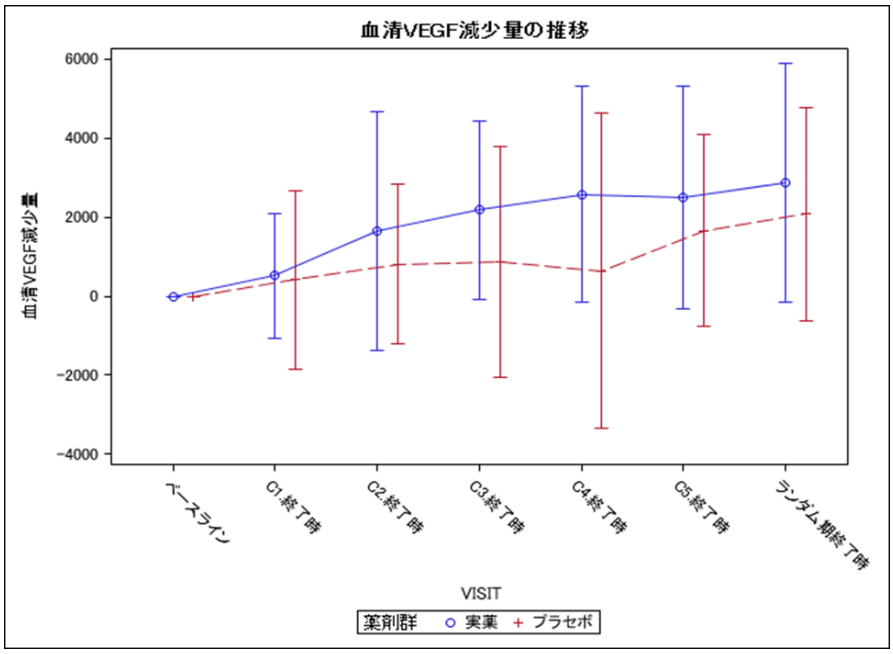
MMRM の相関構造は Unstructured を用いた。

単位：pg/mL

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 11.4-7」

追加解析として実施した血清 VEGF 値のベースラインに対する各測定時期の変化量・変化率の推移を、それぞれ図 2.7.6.1.1.1-4 及び図 2.7.6.1.1.1-5 に示す。

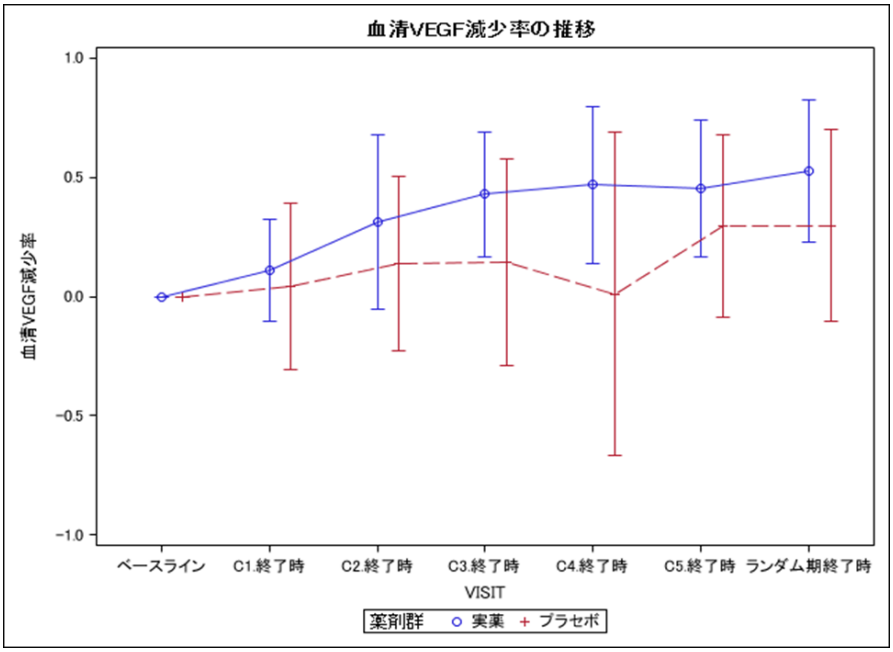
血清 VEGF 値のベースラインからの減少量・減少率は、いずれもサイクル 2 終了時からランダム期終了時まで、FPF300 投与群でプラセボ投与群より大きく、プラセボ投与群と比較し血清 VEGF 値をより減少させる方向に推移した。



単位：pg/mL
C1：サイクル 1 の略、他も同じ。
各測定時期の例数は表 2.7.6.1.1.1-15 と同じ。

図 2.7.6.1.1.1-4　血清 VEGF 変化量の推移（FAS/PPS）

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 11.4-3」



C1：サイクル 1 の略、他も同じ。
各測定時期の例数は表 2.7.6.1.1.1-15 と同じ。

図 2.7.6.1.1.1-5　血清 VEGF 変化率の推移（FAS/PPS）

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 11.4-6」

(2) 血清 VEGF 目標値（1000 pg/mL）の達成

血清 VEGF 目標値（1000 pg/mL）の達成被験者の割合及び 95%信頼区間を、各測定時期において算出した。また、投与 24 週後の血清 VEGF 目標値（1000 pg/mL）の達成被験者の割合を、血清 VEGF のベースライン値（3000 pg/mL 以上、3000 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てロジスティック回帰分析を行った。結果を表 2.7.6.1.1.1-17 に示す。

血清 VEGF 目標値の達成割合は、FPF300 又はプラセボ投与により増加しており、ランダム期終了時点において、両群間に有意差は認められなかった（p=0.305）。しかし、血清 VEGF 目標値を達成した被験者の割合は、サイクル 3 終了時からランダム期終了時まで、FPF300 投与群がプラセボ投与群より常に高く、ランダム期終了時点では FPF300 投与群 50.0%、プラセボ投与群 20.0%であった。さらに、FPF300 投与群の血清 VEGF 目標値達成のオッズ比の点推定値（95%信頼区間）は、プラセボ投与群に対し 5.047（0.23 － 111.57）であった。以上より、FPF300 投与群はプラセボ投与群と比較し、血清 VEGF 目標値をより達成しやすい可能性が示唆された。

なお、両群の各測定時期の血清 VEGF 目標値（1000 pg/mL）の達成割合について、投与群、血清 VEGF のベースライン値（3000 pg/mL 以上、3000 pg/mL 未満）、ベースライン時の胸水の有無、投与時期及び投与時期×投与群の交互作用を含めた一般化線形混合効果モデルによる経時測定データ解析を行ったが、収束値は得られなかった。

表 2.7.6.1.1.1-17　血清 VEGF 目標値（1000 pg/mL）の達成の推移（FAS/PPS）

投与群	項目	ベースライン	サイクル1終了時	サイクル2終了時	サイクル3終了時	サイクル4終了時	サイクル5終了時	ランダム期終了時	ランダム期終了時 Logistic 回帰分析			
									オッズ比		Waldχ^2	p 値
									点推定値	95%CI		
FPF300 投与群	被験者数	13	11	10	9	8	8	8	5.047	0.23 - 111.57	1.0503	0.305
	達成例数(%)	0	0	1 (10.0%)	4 (44.4%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	4 (50.0%)				
	95%CI	0 - 24.71	0 - 28.49	0.25 - 44.50	13.70 - 78.80	8.52 - 75.51	3.19 - 65.09	15.70 - 84.30				
プラセボ投与群	被験者数	11	10	10	9	7	5	5				
	達成例数(%)	0	0	2 (20.0%)	1 (11.1%)	1 (14.3%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)				
	95%CI	0 - 28.49	0 - 30.85	2.52 - 55.61	0.28 - 48.25	0.36 - 57.87	0.51 - 71.64	0.51 - 71.64				

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 11.4-8」

(3) 運動機能（徒手筋力試験、握力、ONLS）

(3.1) 徒手筋力試験

両群の徒手筋力試験のベースライン及びランダム期終了時の記述統計量及び群間比較（Wilcoxon の順位和検定）を表 2.7.6.1.1.1-18 に示す。

表 2.7.6.1.1.1-18　徒手筋力試験の推移（記述統計量）（FAS/PPS）

部位	時期	投与群	被験者数	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	wilcoxon 2 sample test	
									統計量	p 値
三角筋	ベースライン	FPF300 投与群	13	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0	z=-1.003	p=0.316
		プラセボ投与群	11	4.5	5.00	5.00	5.00	5.0		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0	z=0.000	p=1.000
		プラセボ投与群	5	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0		
上腕二頭筋	ベースライン	FPF300 投与群	13	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0	z=0.938	p=0.348
		プラセボ投与群	11	4.5	5.00	5.00	5.00	5.0		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0	z=0.000	p=1.000
		プラセボ投与群	5	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0		
手首伸展	ベースライン	FPF300 投与群	13	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0	z=-0.656	p=0.512
		プラセボ投与群	11	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	4.0	4.75	5.00	5.00	5.0	z=1.047	p=0.295
		プラセボ投与群	5	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0		
手指伸展	ベースライン	FPF300 投与群	13	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0	z=-0.662	p=0.508
		プラセボ投与群	11	4.0	4.00	5.00	5.00	5.0		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	4.0	4.25	5.00	5.00	5.0	z=0.451	p=0.652
		プラセボ投与群	5	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0		
腸腰筋	ベースライン	FPF300 投与群	13	4.0	4.00	5.00	5.00	5.0	z=1.861	p=0.063
		プラセボ投与群	11	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0	z=-0.234	p=0.815
		プラセボ投与群	5	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0		
大腿四頭筋	ベースライン	FPF300 投与群	13	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0	z=0.504	p=0.614
		プラセボ投与群	11	4.5	5.00	5.00	5.00	5.0		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0	z=0.632	p=0.527
		プラセボ投与群	5	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0		
大腿二頭筋	ベースライン	FPF300 投与群	13	3.0	4.00	5.00	5.00	5.0	z=1.017	p=0.309
		プラセボ投与群	11	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	4.0	4.75	5.00	5.00	5.0	z=0.000	p=1.000
		プラセボ投与群	5	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0		
前脛骨筋	ベースライン	FPF300 投与群	13	0.0	1.00	4.00	5.00	5.0	z=0.000	p=1.000
		プラセボ投与群	11	0.0	1.00	4.00	5.00	5.0		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	1.0	1.00	2.50	5.00	5.0	z=0.159	p=0.874
		プラセボ投与群	5	0.0	1.00	5.00	5.00	5.0		
腓腹筋	ベースライン	FPF300 投与群	13	0.0	4.00	5.00	5.00	5.0	z=0.253	p=0.800
		プラセボ投与群	11	0.0	4.00	5.00	5.00	5.0		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	1.0	3.00	5.00	5.00	5.0	z=0.000	p=1.000
		プラセボ投与群	5	0.0	5.00	5.00	5.00	5.0		

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 15.2-1」一部改変

各筋の徒手筋力試験のスコアは、両群間に有意差はなかった。

徒手筋力試験（三角筋・上腕二頭筋・手首伸展・手指伸展・腸腰筋・大腿四頭筋・大腿二頭筋・前脛骨筋・腓腹筋）の合計スコアについて、MMRM によりランダム期終了時の最小二乗平均の差を群間比較した。ベースラインに対する変化量、変化率についても同様に解析した（表 2.7.6.1.1.1-19～21）。

FPF300 投与群はプラセボ投与群と比較し、徒手筋力試験の合計スコアが有意に増加した。ランダム期終了時の合計スコア［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は、群間に有意差（p=0.048）が認められた。ランダム期終了時の合計スコアの変化量［最小二乗平均値（95%信頼区間］、変化率［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は、両群間に有意差は見られなかった。

表 2.7.6.1.1.1-19　徒手筋力試験の合計スコアの推移（実測値）及び MMRM によるランダム期終了時の推定値（FAS/PPS）

実測値	FPF300 投与群						プラセボ投与群						2-sample t-test	
	N	Mean	Std	Min	Median	Max	N	Mean	Std	Min	Median	Max	t 値	Pr > |t|
Baseline	13	81.6	10.15	56	84	90	11	83.5	7.85	64	84	90	t=-0.489	p=0.629
ランダム期 終了時	8	81.9	9.11	66	85	90	5	83.2	11.28	64	90	90	t=-0.234	p=0.820

MMRM によるランダム期 終了時の推定値							
最小 2 乗平均				最小 2 乗平均の差			
投与群	推定値	標準誤差	95%CI	推定値	標準誤差	95%CI	Pr > |t|
FPF300 投与群	84.1	0.95	82.25 - 86.01	3.0	1.50	0.03 - 5.99	p=0.048
プラセボ投与群	81.1	1.16	78.82 - 83.42				

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 15.2-5」一部改変

表 2.7.6.1.1.1-20　徒手筋力試験の合計スコアの推移（変化量）及び MMRM によるランダム期終了時の推定値（FAS/PPS）

変化量	FPF300 投与群						プラセボ投与群						2-sample t-test	
	N	Mean	Std	Min	Median	Max	N	Mean	Std	Min	Median	Max	t 値	Pr > |t|
Baseline	13	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	-	-
ランダム期 終了時	8	2.6	3.66	0	1	10	5	0	0	0	0	0	t= 2.027	p=0.082

MMRM によるランダム期 終了時の推定値							
最小 2 乗平均				最小 2 乗平均の差			
投与群	推定値	標準誤差	95%CI	推定値	標準誤差	95%CI	Pr > |t|
FPF300 投与群	2.1	1.13	-0.20 - 4.32	3.0	1.75	-0.45 - 6.54	p=0.087
プラセボ投与群	-1.0	1.32	-3.62 - 1.66				

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 15.2-5」一部改変

表 2.7.6.1.1.1-21　徒手筋力試験の合計スコアの推移（変化率）及び MMRM によるランダム期終了時の推定値（FAS/PPS）

変化率	FPF300 投与群						プラセボ投与群						2-sample t-test	
	N	Mean	Std	Min	Median	Max	N	Mean	Std	Min	Median	Max	t 値	Pr > |t|
Baseline	13	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	-	-
ランダム期 終了時	8	0.04	0.0619	0	0.013	0.18	5	0	0	0	0	0	t= 1.822	p=0.111

MMRM によるランダム期 終了時の推定値							
	最小 2 乗平均			最小 2 乗平均の差			
投与群	推定値	標準誤差	95%CI	推定値	標準誤差	95%CI	Pr > |t|
FPF300 投与群	0.0356	0.01552	0.00468 - 0.06659	0.0453	0.02444	-0.00348 - 0.09405	p=0.068
プラセボ投与群	-0.0096	0.01877	-0.04710 - 0.02780				

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 15.2-5」一部改変

(3.2) 握力

両群の握力（左右平均）の各測定時期における記述統計量及び群間比較（二標本 t 検定）を表 2.7.6.1.1.1-22 に示す。

表 2.7.6.1.1.1-22　握力（左右平均）の推移（記述統計量）（FAS/PPS）

時期	投与群	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	2-sample t test	
								統計量	p 値
ベースライン	FPF300 投与群	13	19.92	11.197	4.5	21.50	48.5	t=-1.982	p=0.060
	プラセボ投与群	11	28.77	10.537	11.5	32.00	44.5		
サイクル 1 終了時	FPF300 投与群	11	16.82	11.650	0.0	18.00	41.0	t=-2.752	p=0.013
	プラセボ投与群	10	29.65	9.469	15.5	32.25	41.0		
サイクル 2 終了時	FPF300 投与群	10	17.80	11.562	5.5	19.25	44.0	t=-2.291	p=0.034
	プラセボ投与群	10	28.80	9.844	12.5	31.25	41.0		
サイクル 3 終了時	FPF300 投与群	9	16.22	12.057	4.5	18.00	42.0	t=-1.984	p=0.065
	プラセボ投与群	9	27.17	11.341	8.0	26.50	42.5		
サイクル 4 終了時	FPF300 投与群	8	18.19	10.816	5.5	19.00	38.0	t=-2.608	p=0.022
	プラセボ投与群	7	31.07	7.802	20.5	34.50	39.0		
サイクル 5 終了時	FPF300 投与群	8	18.81	10.958	7.0	20.75	40.0	t=-2.307	p=0.042
	プラセボ投与群	5	32.10	8.399	20.0	36.00	40.5		
ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	20.25	10.610	8.5	21.50	41.0	t=-1.890	p=0.085
	プラセボ投与群	5	30.90	8.466	19.0	31.00	41.5		

単位：kg

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 15.2-4」一部改変

両群の握力（左・右・左右平均）について、ランダム期終了時の握力の最小二乗平均値の群間差を、ベースラインを共変量として LOCF 補完した解析により群間比較した。ベースラインに対する変化量及び変化率に関しても同様に解析した（表 2.7.6.1.1.1-23～25）。

両群ともに握力は左右ともサイクル 5 終了時まで大きな変化は見られず、ランダム期終了時にも両群間に有意差は認められなかった。握力の左右平均値についても同様であった。

表 2.7.6.1.1.1-23　握力（右・左・左右平均）の推移（実測値）及びベースライン値を共変量とした共分散分析（LOCF ANCOVA）（FAS/PPS）

実測値(kg)		FPF300 投与群						プラセボ投与群						2-sample t-test	
		N	Mean	Std	Min	Median	Max	N	Mean	Std	Min	Median	Max	t 値	Pr > |t|
右	Baseline	13	20.7	12.32	4	22	51	11	29.6	11.17	11	32	45	t=-1.848	p=0.078
	ランダム期 終了時	8	20.4	12.28	4	21.5	44	5	32.6	10.09	20	30	46	t=-1.859	p=0.090
左	Baseline	13	19.2	10.42	5	20	46	11	27.9	10.05	12	31	44	t=-2.084	p=0.049
	ランダム期 終了時	8	20.1	9.19	8	21.5	38	5	29.2	7.19	18	32	37	t=-1.869	p=0.088
左右平均	Baseline	13	19.9	11.2	5	21.5	49	11	28.8	10.54	12	32	45	t=-1.982	p=0.060
	ランダム期 終了時	8	20.3	10.61	9	21.5	41	5	30.9	8.47	19	31	42	t=-1.890	p=0.085

	ランダム期終了時：Baseline 値を共変量とした共分散分析（LOCF ANCOVA)							
	Lsmeans					標準誤差	t 値	Pr > |t|
	FPF300 投与群	プラセボ投与群	平均の差	差の 95%信頼限界				
右	23.7	22.5	1.2	-2.17	4.59	1.63	t=0.744	p=0.465
左	22.1	20	2.1	-1.29	5.49	1.63	t=1.290	p=0.211
左右平均	22.9	21.3	1.7	-1.59	4.91	1.56	t=1.063	p=0.300

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 15.2-2、表 15.2-3、表 15.2-4」一部抜粋

表 2.7.6.1.1.1-24　握力（右・左・左右平均）の推移（変化量）及びベースライン値を共変量とした共分散分析（LOCF ANCOVA）（FAS/PPS）

変化量(kg)		FPF300 投与群						プラセボ投与群						2-sample t-test	
		N	Mean	Std	Min	Median	Max	N	Mean	Std	Min	Median	Max	t 値	Pr > |t|
右	Baseline	13	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	-	-
	ランダム期 終了時	8	-0.6	4.75	-7	-0.5	6	5	-2.2	4.66	-9	-2	3	t= 0.586	p=0.570
左	Baseline	13	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	-	-
	ランダム期 終了時	8	0.3	4.4	-8	0	7	5	-3.4	4.72	-11	-1	0	t= 1.417	p=0.184
左右平均	Baseline	13	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	-	-
	ランダム期 終了時	8	-0.2	4.42	-8	0	7	5	-2.8	4.56	-10	-1	1	t= 1.025	p=0.327

	ランダム期終了時：Baseline 値を共変量とした共分散分析（LOCF ANCOVA)							
	Lsmeans					標準誤差	t 値	Pr > |t|
	FPF300 投与群	プラセボ投与群	平均の差	差の 95%信頼限界				
右	-1.1	-2.3	1.2	-2.17	4.59	1.63	t=0.744	p=0.465
左	-1	-3.1	2.1	-1.29	5.49	1.63	t=1.290	p=0.211
左右平均	-1.1	-2.7	1.7	-1.59	4.91	1.56	t=1.063	p=0.300

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 15.2-2、表 15.2-3、表 15.2-4」一部抜粋

表 2.7.6.1.1.1-25　握力（右・左・左右平均）の推移（変化率）及びベースライン値を共変量とした共分散分析（LOCF ANCOVA）（FAS/PPS）

変化率		FPF300 投与群						プラセボ投与群						2-sample t-test	
		N	Mean	Std	Min	Median	Max	N	Mean	Std	Min	Median	Max	t 値	Pr > |t|
右	Baseline	13	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	-	-
	ランダム期 終了時	8	0.071	0.5181	-0.64	-0.021	1.2	5	-0.08	0.1493	-0.31	-0.063	0.07	t= 0.777	p=0.458
左	Baseline	13	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	-	-
	ランダム期 終了時	8	0.139	0.4311	-0.17	0	1.17	5	-0.112	0.1627	-0.38	-0.026	0	t= 1.235	p=0.243
左右平均	Baseline	13	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	-	-
	ランダム期 終了時	8	0.109	0.4606	-0.35	0	1.18	5	-0.096	0.154	-0.34	-0.031	0.02	t= 0.945	p=0.365

	ランダム期終了時：Baseline 値を共変量とした共分散分析（LOCF ANCOVA)							
	Lsmeans					標準誤差	t 値	Pr > |t|
	FPF300 投与群	プラセボ投与群	平均の差	差の 95%信頼限界				
右	0.02	-0.08	0.1	-0.196	0.39	0.141	t=0.688	p=0.499
左	0.02	-0.13	0.15	-0.117	0.424	0.13	t=1.178	p=0.252
左右平均	0.02	-0.1	0.12	-0.146	0.391	0.129	t=0.949	p=0.353

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 15.2-2、表 15.2-3、表 15.2-4」一部抜粋

(3.3) ONLS

両群の ONLS のベースライン及びランダム期終了時の記述統計量及び群間比較（Wilcoxon の順位和検定）を表 2.7.6.1.1.1-26 に示す。

ONLS は、両群ともに、Total Score に大きな変化はなく、両群間に有意差も認めなかった。Total Score の下位スケールである Arm Scale Score、Leg Scale Score も同様の傾向であった。

表 2.7.6.1.1.1-26　ONLS の推移（記述統計量）（FAS/PPS）

スコア	時期	投与群	被験者数	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	wilcoxon 2 sample test	
									統計量	p 値
Arm Scale score	ベースライン	FPF300 投与群	13	0.0	1.00	1.00	2.00	2.0	z=-0.550	p=0.582
		プラセボ投与群	11	0.0	0.00	1.00	2.00	3.0		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	0.0	0.00	1.50	2.50	3.0	z=-0.153	p=0.879
		プラセボ投与群	5	0.0	0.00	1.00	2.00	3.0		
Leg Scale score	ベースライン	FPF300 投与群	13	0.0	1.00	2.00	4.00	6.0	z=-1.069	p=0.285
		プラセボ投与群	11	0.0	0.00	1.00	3.00	4.0		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	0.0	0.50	2.00	3.00	6.0	z=-0.752	p=0.452
		プラセボ投与群	5	0.0	0.00	1.00	2.00	3.0		
Total score	ベースライン	FPF300 投与群	13	1.0	2.00	2.00	5.00	8.0	z=-0.970	p=0.332
		プラセボ投与群	11	0.0	1.00	2.00	4.00	6.0		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	0.0	1.00	3.00	5.50	9.0	z=-0.598	p=0.550
		プラセボ投与群	5	0.0	1.00	1.00	5.00	5.0		

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 15.2-1」一部改変

(4) 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

FPF300 投与群及びプラセボ投与群の正中神経及び尺骨神経の運動神経伝導速度、複合筋活動電位振幅及び F 波潜時について、各測定時期における記述統計量を算出し、平均値の群間比較を二標本 t 検定により行った（表 2.7.6.1.1.1-27）。また、ランダム期終了時の正中神経及び尺骨神経の運動神経伝導速度、複合筋活動電位振幅及び F 波潜時について、FPF300 投与群とプラセボ投与群との差を年齢、性別を共変量とした MMRM により群間比較を行った（表 2.7.6.1.1.1-28）。

神経伝導検査の各パラメーターにおいて、FPF300 投与群とプラセボ投与群の群間の有意差は見られなかった。

表 2.7.6.1.1.1-27　正中神経・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（実測値）の推移（記述統計量）（FAS/PPS）（1/2）

時期			ベースライン				ランダム期終了時			
項目			FPF300 投与群	プラセボ 投与群	2-sample t test		FPF300 投与群	プラセボ 投与群	2-sample t test	
					統計量	p 値			統計量	p 値
被験者総数			13	11	-	-	8	5	-	-
正中神経(右)	CMAP 振幅 (mV)	被験者数	13	11	t=-1.233	p=0.231	8	5	t=-1.006	p=0.336
		平均値	4.50	6.23			4.00	5.88		
		標準偏差	3.688	3.065			3.355	3.142		
		最小値	0.2	1.5			0.2	0.4		
		中央値	3.50	7.70			3.85	6.80		
		最大値	11.4	10.6			9.3	8.2		
	運動神経伝導速度 (m/s)	被験者数	13	11	t=-1.611	p=0.122	8	5	t=-1.796	p=0.100
		平均値	31.8	38.9			35.5	44.4		
		標準偏差	10.68	10.74			8.18	9.53		
		最小値	12	19			24	32		
		中央値	31.0	41.0			35.0	46.0		
		最大値	51	54			51	56		
	F 波潜時 (ms)	被験者数	9	11	t=-0.079	p=0.938	6	5	t=1.380	p=0.201
		平均値	42.68	43.11			43.07	35.86		
		標準偏差	9.275	13.956			8.700	8.527		
		最小値	30.1	26.6			32.3	27.9		
		中央値	41.00	37.60			40.80	36.30		
		最大値	61.8	67.0			56.7	48.8		
正中神経(左)	CMAP 振幅 (mV)	被験者数	13	11	t=-0.367	p=0.717	8	5	t=-1.139	p=0.279
		平均値	5.22	5.75			4.84	6.88		
		標準偏差	4.030	2.667			3.358	2.736		
		最小値	0.4	1.3			0.8	2.3		
		中央値	5.90	6.20			5.45	7.80		
		最大値	13.4	9.2			8.3	9.4		
	運動神経伝導速度 (m/s)	被験者数	13	11	t=-1.190	p=0.247	8	5	t=-1.019	p=0.330
		平均値	32.8	38.3			36.4	41.8		
		標準偏差	10.95	11.34			8.33	10.87		
		最小値	16	21			26	25		
		中央値	32.0	39.0			36.0	44.0		
		最大値	53	54			51	52		
	F 波潜時 (ms)	被験者数	11	11	t=0.695	p=0.495	6	5	t=0.695	p=0.505
		平均値	45.66	41.98			41.03	36.66		
		標準偏差	13.281	11.498			9.795	11.093		
		最小値	30.0	26.4			25.9	27.0		
		中央値	42.60	40.80			40.25	36.90		
		最大値	79.1	65.0			55.8	54.5		

表 2.7.6.1.1.1-27　正中神経・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（実測値）の推移（記述統計量）（FAS/PPS）（2/2）

時期			ベースライン				ランダム期終了時			
項目			FPF300 投与群	プラセボ 投与群	2-sample t test		FPF300 投与群	プラセボ 投与群	2-sample t test	
					統計量	p 値			統計量	p 値
被験者総数			13	11	-	-	8	5	-	-
尺骨神経(右)	CMAP 振幅 (mV)	被験者数	13	11	t=-1.415	p=0.171	8	5	t=-1.458	p=0.173
		平均値	5.16	6.75			4.60	6.72		
		標準偏差	2.877	2.585			3.061	1.219		
		最小値	0.7	2.2			0.3	4.8		
		中央値	5.20	7.00			4.60	6.70		
		最大値	9.1	10.2			8.0	8.0		
	運動神経伝導速度 (m/s)	被験者数	13	11	t=-1.136	p=0.268	8	5	t=-1.119	p=0.287
		平均値	34.6	40.2			39.1	47.6		
		標準偏差	12.70	11.01			11.67	15.71		
		最小値	15	23			21	25		
		中央値	35.0	41.0			38.5	53.0		
		最大値	54	55			54	65		
	F 波潜時 (ms)	被験者数	11	11	t=0.811	p=0.427	7	5	t=0.688	p=0.507
		平均値	46.20	41.83			42.97	38.58		
		標準偏差	14.015	11.097			8.615	13.636		
		最小値	30.4	26.9			31.6	27.1		
		中央値	43.80	40.80			40.80	37.60		
		最大値	79.7	59.7			56.1	60.8		
尺骨神経(左)	CMAP 振幅 (mV)	被験者数	13	11	t=-0.664	p=0.514	8	5	t=-1.025	p=0.327
		平均値	5.70	6.55			5.35	7.14		
		標準偏差	3.669	2.364			3.641	1.613		
		最小値	0.2	3.4			0.2	5.0		
		中央値	5.10	6.60			5.10	6.70		
		最大値	12.9	10.5			9.6	8.9		
	運動神経伝導速度 (m/s)	被験者数	13	11	t=-1.430	p=0.167	8	5	t=-1.375	p=0.196
		平均値	33.9	40.5			38.3	46.8		
		標準偏差	12.13	10.22			10.31	11.88		
		最小値	19	24			24	29		
		中央値	34.0	40.0			38.0	47.0		
		最大値	54	55			53	59		
	F 波潜時 (ms)	被験者数	10	11	t=0.437	p=0.667	7	5	t=0.438	p=0.671
		平均値	43.32	41.02			40.34	37.94		
		標準偏差	13.296	10.805			6.273	12.670		
		最小値	28.4	28.5			32.5	27.2		
		中央値	41.45	40.50			39.90	37.80		
		最大値	74.4	60.9			49.8	58.3		

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 15.2-6」一部改変

表 2.7.6.1.1.1-28　ランダム期終了時の正中神経・尺骨神経の神経伝導検査結果の群間比較解析（FAS/PPS）

項目		投与群	被験者数	ランダム期終了時			プラセボ投与群との群間差*			
				LSMEAN	SE	95%CI	LSMEAN	SE	95%CI	p 値
正中神経(右)	CMAP 振幅(mV)	FPF300 投与群	8	3.59	1.013	1.477 - 5.705	-1.09	1.506	-4.235 - 2.046	0.476
		プラセボ投与群	5	4.69	1.270	2.037 - 7.334				
	運動神経伝導速度(m/s)	FPF300 投与群	8	34.4	2.90	28.34 - 40.45	-0.8	4.32	-9.82 - 8.20	0.854
		プラセボ投与群	5	35.2	3.67	27.56 - 42.85				
	F 波潜時(ms)	FPF300 投与群	6	44.05	3.532	36.627 - 51.467	0.41	5.040	-10.177 - 11.001	0.936
		プラセボ投与群	5	43.63	4.186	34.840 - 52.429				
正中神経(左)	CMAP 振幅(mV)	FPF300 投与群	8	5.23	1.065	3.014 - 7.455	-0.66	1.596	-3.989 - 2.669	0.684
		プラセボ投与群	5	5.89	1.349	3.080 - 8.708				
	運動神経伝導速度(m/s)	FPF300 投与群	8	34.6	2.80	28.80 - 40.47	0.2	4.27	-8.67 - 9.15	0.955
		プラセボ投与群	5	34.4	3.68	26.70 - 42.07				
	F 波潜時(ms)	FPF300 投与群	6	40.10	4.554	30.531 - 49.666	10.14	6.465	-3.440 - 23.725	0.134
		プラセボ投与群	5	29.96	5.005	19.441 - 40.471				
尺骨神経(右)	CMAP 振幅(mV)	FPF300 投与群	8	4.57	0.795	2.911 - 6.227	-0.84	1.195	-3.331 - 1.654	0.491
		プラセボ投与群	5	5.41	0.989	3.345 - 7.470				
	運動神経伝導速度(m/s)	FPF300 投与群	8	37.9	3.81	29.92 - 45.82	-2.6	5.73	-14.52 - 9.39	0.659
		プラセボ投与群	5	40.4	4.56	30.93 - 49.94				
	F 波潜時(ms)	FPF300 投与群	7	43.71	4.430	34.407 - 53.020	1.97	6.057	-10.757 - 14.695	0.749
		プラセボ投与群	5	41.74	4.918	31.413 - 52.076				
尺骨神経(左)	CMAP 振幅(mV)	FPF300 投与群	8	5.28	1.018	3.158 - 7.406	-0.63	1.496	-3.746 - 2.494	0.680
		プラセボ投与群	5	5.91	1.246	3.309 - 8.508				
	運動神経伝導速度(m/s)	FPF300 投与群	8	37.6	3.01	31.35 - 43.93	-0.2	4.49	-9.55 - 9.20	0.969
		プラセボ投与群	5	37.8	3.78	29.92 - 45.71				
	F 波潜時(ms)	FPF300 投与群	7	42.03	4.245	33.110 - 50.946	-3.64	6.136	-16.527 - 9.256	0.561
		プラセボ投与群	5	45.66	4.903	35.364 - 55.964				

*年齢及び性別を共変量、相関構造を Unstructured とした MMRM による推定値

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 11.4-9」

また、神経伝導検査（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）を各測定時期の記述統計量として算出し、ランダム期終了時の上記パラメーターについて共分散分析（共変量：年齢、性別、ベースライン値、LOCF 補完）及び時系列分散分析（共変量：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、MMRM）を行い、群間比較した（表 2.7.6.1.1.1-29）。なお、F 波潜時は身長による影響を受けるため、身長補正を行った。ベースラインに対する変化量・変化率についても同様に解析した（表 2.7.6.1.1.1-30～表 2.7.6.1.1.1-32）。

LOCF 補完したランダム期終了時の正中神経の運動神経伝導速度（実測値）の FPF300 投与群とプラセボ投与群との群間差［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は、左右ともに両群間に有意差は見られなかった（表 2.7.6.1.1.1-29）。また、正中神経の運動神経伝導速度のランダム期終了時のベースラインに対する変化量の群間差［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は、左右ともに両群間に有意差は見られなかった（表 2.7.6.1.1.1-30）。変化率については、右はプラセボ投与群と比較して有意に増加するも（p=0.034）、左では有意差が見られなかった（表 2.7.6.1.1.1-31）。

LOCF 補完したランダム期終了時の尺骨神経の運動神経伝導速度（実測値）の FPF300 投与群とプラセボ投与群との群間差［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は、左右ともに両群間に有意差は見られなかったが、いずれも群間差は正の値（それぞれ 2.5 m/s、3.0 m/s）であり、正中神経のそれと同様であった（表 2.7.6.1.1.1-29）。また、尺骨神経の運動神経伝導速度のランダム期終了時のベースラインに対する変化量、変化率の群間差［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は、いずれも左右ともに両群間に有意差は見られなかった（表 2.7.6.1.1.1-30、表 2.7.6.1.1.1-31）。正中神経、尺骨神経ともに、ベースラインと比較し、FPF300 投与群で運動神経伝導速度は増加（改善）する方向にあり、プラセボ投与群では低下（悪化）する方向にあった。

MMRM による解析では、ランダム期終了時の正中神経の運動神経伝導速度（ベースラインに対する変化率）の群間差［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は、左右ともに両群間に有意差は見られなかったが、群間差の大きさ及び方向（FPF300 投与群の運動神経伝導速度とプラセボ投与群の運動神経伝導速度の差が正又は負の値）は、LOCF 補完による共分散分析の結果と同様であった。尺骨神経でも同様であった（表 2.7.6.1.1.1-32）。

正中神経、尺骨神経の左右いずれも、LOCF 補完したランダム期終了時の複合筋活動電位振幅の最小二乗平均値の群間（FPF300 投与群とプラセボ投与群の差）には有意差が見られなかった（表 2.7.6.1.1.1-29）。ランダム期終了時のベースラインに対する変化量、変化率（いずれも LOCF 補完）においても、同様の結果であった（表 2.7.6.1.1.1-30、表 2.7.6.1.1.1-31）。しかし、ベースラインと比較し、FPF300 投与群で複合筋活動電位振幅は増加（改善）～軽度低下（悪化）する方向にあり、プラセボ投与群は低下（悪化）する方向にあった。

正中神経、尺骨神経の左右いずれも、LOCF 補完したランダム期終了時の F 波潜時の最小二乗平均値の群間（FPF300 投与群とプラセボ投与群の差）には有意差が見られなかった（表 2.7.6.1.1.1-29）。ランダム期終了時のベースラインに対する変化量、変化率（いずれも LOCF 補完）においても、同様の結果であった（表 2.7.6.1.1.1-30、表 2.7.6.1.1.1-31）。しかし、ベースラインと比較し、FPF300 投与群で F 波潜時は短縮（改善）する方向にあり、プラセボ投与群では延長（悪化）する方向にあった。

表 2.7.6.1.1.1-29　正中神経・尺骨神経の神経伝導検査結果（実測値）の LOCF 補完による群間比較解析（FAS/PPS）

項目*		投与群	被験者数	ランダム期終了時**			プラセボ投与群との群間差**			
				LSMEAN	SE	95%CI	LSMEAN	SE	95%CI	p 値
正中神経(右)	CMAP 振幅 (mV)	FPF300 投与群	13	4.94	0.228	4.467 - 5.423	0.37	0.329	-0.320 - 1.057	0.277
		プラセボ投与群	11	4.58	0.277	3.996 - 5.156				
	運動神経伝導速度 (m/s)	FPF300 投与群	13	37.6	1.03	35.41 - 39.73	2.7	1.45	-0.29 - 5.76	0.074
		プラセボ投与群	11	34.8	1.22	32.28 - 37.39				
	F 波潜時(ms)	FPF300 投与群	9	42.38	1.938	38.248 - 46.510	-2.21	2.331	-7.180 - 2.755	0.358
		プラセボ投与群	11	44.59	2.002	40.324 - 48.859				
正中神経(左)	CMAP 振幅 (mV)	FPF300 投与群	13	5.61	0.386	4.801 - 6.417	0.52	0.562	-0.655 - 1.696	0.366
		プラセボ投与群	11	5.09	0.480	4.084 - 6.092				
	運動神経伝導速度 (m/s)	FPF300 投与群	13	36.3	1.01	34.20 - 38.41	2.1	1.44	-0.94 - 5.09	0.165
		プラセボ投与群	11	34.2	1.23	31.66 - 36.79				
	F 波潜時 (ms)	FPF300 投与群	11	43.20	2.264	38.419 - 47.974	-1.43	3.044	-7.857 - 4.988	0.644
		プラセボ投与群	11	44.63	2.609	39.127 - 50.135				
尺骨神経(右)	CMAP 振幅 (mV)	FPF300 投与群	13	5.67	0.375	4.891 - 6.459	0.75	0.544	-0.384 - 1.892	0.182
		プラセボ投与群	11	4.92	0.451	3.977 - 5.865				
	運動神経伝導速度 (m/s)	FPF300 投与群	13	38.4	1.54	35.16 - 41.61	2.5	2.23	-2.16 - 7.19	0.275
		プラセボ投与群	11	35.9	1.90	31.89 - 39.85				
	F 波潜時 (ms)	FPF300 投与群	11	44.50	2.044	40.188 - 48.815	-2.77	2.758	-8.585 - 3.053	0.330
		プラセボ投与群	11	47.27	2.360	42.288 - 52.248				
尺骨神経(左)	CMAP 振幅 (mV)	FPF300 投与群	13	6.23	0.286	5.633 - 6.832	0.40	0.414	-0.468 - 1.265	0.348
		プラセボ投与群	11	5.83	0.353	5.096 - 6.574				
	運動神経伝導速度 (m/s)	FPF300 投与群	13	40.1	1.28	37.39 - 42.75	3.0	1.81	-0.75 - 6.85	0.109
		プラセボ投与群	11	37.0	1.53	33.81 - 40.23				
	F 波潜時 (ms)	FPF300 投与群	10	41.15	2.467	35.916 - 46.375	-3.32	2.910	-9.484 - 2.853	0.271
		プラセボ投与群	11	44.46	2.492	39.178 - 49.743				

*：F 波潜時は身長補正

**：性別、年齢、ベースライン値を共変量とした共分散分析による推定値

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 11.4-10」

表 2.7.6.1.1.1-30　正中神経・尺骨神経の神経伝導検査結果（変化量）の LOCF 補完による群間比較解析（FAS/PPS）

項目*		投与群	被験者数	ランダム期終了時**			プラセボ投与群との群間差**			
				LSMEAN	SE	95%CI	LSMEAN	SE	95%CI	p 値
正中神経(右)	CMAP 振幅 (mV)	FPF300 投与群	13	-0.35	0.228	-0.825 - 0.131	0.37	0.329	-0.320 - 1.057	0.277
		プラセボ投与群	11	-0.72	0.277	-1.295 - -0.135				
	運動神経伝導速度 (m/s)	FPF300 投与群	13	2.5	1.03	0.32 - 4.65	2.7	1.45	-0.29 - 5.76	0.074
		プラセボ投与群	11	-0.3	1.22	-2.81 - 2.31				
	F 波潜時(ms)	FPF300 投与群	9	-0.59	1.938	-4.717 - 3.545	-2.21	2.331	-7.180 - 2.755	0.358
		プラセボ投与群	11	1.63	2.002	-2.641 - 5.894				
正中神経(左)	CMAP 振幅 (mV)	FPF300 投与群	13	0.15	0.386	-0.662 - 0.954	0.52	0.562	-0.655 - 1.696	0.366
		プラセボ投与群	11	-0.37	0.480	-1.378 - 0.630				
	運動神経伝導速度 (m/s)	FPF300 投与群	13	1.0	1.01	-1.14 - 3.07	2.1	1.44	-0.94 - 5.09	0.165
		プラセボ投与群	11	-1.1	1.23	-3.68 - 1.45				
	F 波潜時 (ms)	FPF300 投与群	11	-0.64	2.264	-5.421 - 4.134	-1.43	3.044	-7.857 - 4.988	0.644
		プラセボ投与群	11	0.79	2.609	-4.713 - 6.295				
尺骨神経(右)	CMAP 振幅 (mV)	FPF300 投与群	13	-0.22	0.375	-1.001 - 0.567	0.75	0.544	-0.384 - 1.892	0.182
		プラセボ投与群	11	-0.97	0.451	-1.914 - -0.027				
	運動神経伝導速度 (m/s)	FPF300 投与群	13	1.2	1.54	-2.01 - 4.44	2.5	2.23	-2.16 - 7.19	0.275
		プラセボ投与群	11	-1.3	1.90	-5.27 - 2.69				
	F 波潜時 (ms)	FPF300 投与群	11	0.46	2.044	-3.855 - 4.772	-2.77	2.758	-8.585 - 3.053	0.330
		プラセボ投与群	11	3.22	2.360	-1.756 - 8.204				
尺骨神経(左)	CMAP 振幅 (mV)	FPF300 投与群	13	0.14	0.286	-0.458 - 0.741	0.40	0.414	-0.468 - 1.265	0.348
		プラセボ投与群	11	-0.26	0.353	-0.996 - 0.482				
	運動神経伝導速度 (m/s)	FPF300 投与群	13	3.1	1.28	0.44 - 5.79	3.0	1.81	-0.75 - 6.85	0.109
		プラセボ投与群	11	0.1	1.53	-3.15 - 3.28				
	F 波潜時 (ms)	FPF300 投与群	10	-0.98	2.467	-6.209 - 4.250	-3.32	2.910	-9.484 - 2.853	0.271
		プラセボ投与群	11	2.34	2.492	-2.947 - 7.619				

*：F 波潜時は身長補正

**：性別、年齢、ベースライン値を共変量とした共分散分析による推定値

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 11.4-11」

表 2.7.6.1.1.1-31　正中神経・尺骨神経の神経伝導検査結果（変化率）の LOCF 補完による群間比較解析（FAS/PPS）

項目*		投与群	被験者数	ランダム期終了時**			プラセボ投与群との群間差**			
				LSMEAN	SE	95%CI	LSMEAN	SE	95%CI	p 値
正中神経(右)	CMAP 振幅 (mV)	FPF300 投与群	13	-1.86	7.320	-17.178 - 13.464	12.33	10.548	-9.748 - 34.406	0.257
		プラセボ投与群	11	-14.19	8.882	-32.776 - 4.403				
	運動神経伝導速度 (m/s)	FPF300 投与群	13	9.20	2.975	2.970 - 15.425	9.53	4.165	0.810 - 18.243	0.034
		プラセボ投与群	11	-0.33	3.517	-7.690 - 7.032				
	F 波潜時(ms)	FPF300 投与群	9	-1.45	4.050	-10.082 - 7.184	-3.49	4.870	-13.868 - 6.894	0.485
		プラセボ投与群	11	2.04	4.184	-6.880 - 10.956				
正中神経(左)	CMAP 振幅 (mV)	FPF300 投与群	13	12.31	7.339	-3.054 - 27.667	15.01	10.677	-7.337 - 37.359	0.176
		プラセボ投与群	11	-2.70	9.118	-21.788 - 16.380				
	運動神経伝導速度 (m/s)	FPF300 投与群	13	4.32	3.552	-3.114 - 11.754	8.26	5.089	-2.395 - 18.909	0.121
		プラセボ投与群	11	-3.94	4.328	-12.995 - 5.121				
	F 波潜時 (ms)	FPF300 投与群	11	-1.96	4.751	-11.983 - 8.064	-2.95	6.387	-16.426 - 10.523	0.650
		プラセボ投与群	11	0.99	5.473	-10.556 - 12.539				
尺骨神経(右)	CMAP 振幅 (mV)	FPF300 投与群	13	0.36	7.391	-15.106 - 15.834	8.54	10.727	-13.912 - 30.993	0.436
		プラセボ投与群	11	-8.18	8.898	-26.801 - 10.447				
	運動神経伝導速度 (m/s)	FPF300 投与群	13	3.45	4.414	-5.792 - 12.684	9.96	6.395	-3.423 - 23.347	0.136
		プラセボ投与群	11	-6.52	5.445	-17.912 - 4.880				
	F 波潜時 (ms)	FPF300 投与群	11	1.40	4.197	-7.457 - 10.253	-3.94	5.662	-15.890 - 8.000	0.495
		プラセボ投与群	11	5.34	4.845	-4.880 - 15.566				
尺骨神経(左)	CMAP 振幅 (mV)	FPF300 投与群	13	78.65	29.088	17.773 - 139.534	57.50	42.045	-30.505 - 145.499	0.187
		プラセボ投与群	11	21.16	35.853	-53.884 - 96.197				
	運動神経伝導速度 (m/s)	FPF300 投与群	13	13.53	5.407	2.215 - 24.851	13.35	7.673	-2.711 - 29.410	0.098
		プラセボ投与群	11	0.18	6.490	-13.401 - 13.768				
	F 波潜時 (ms)	FPF300 投与群	10	-1.27	6.036	-14.068 - 11.522	-6.14	7.119	-21.229 - 8.955	0.401
		プラセボ投与群	11	4.86	6.097	-8.061 - 17.790				

*：F 波潜時は身長補正

**：性別、年齢、ベースライン値を共変量とした共分散分析による推定値

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 11.4-12」

表 2.7.6.1.1.1-32　正中神経・尺骨神経の神経伝導検査結果（変化率）の MMRM による群間比較解析（FAS/PPS）

項目		投与群	被験者数	ランダム期終了時*			プラセボ投与群との群間差*			
				LSMEAN	SE	95%CI	LSMEAN	SE	95%CI	p 値
正中神経(右)	CMAP 振幅 (mV)	FPF300 投与群	13	-4.41	8.883	-23.961 - 15.143	13.55	15.035	-19.543 - 46.640	0.387
		プラセボ投与群	11	-17.96	12.399	-45.249 - 9.333				
	運動神経伝導速度 (m/s)	FPF300 投与群	13	12.72	3.945	4.036 - 21.404	9.55	6.611	-5.004 - 24.098	0.177
		プラセボ投与群	11	3.17	5.395	-8.701 - 15.048				
	F 波潜時(ms)	FPF300 投与群	9	-3.35	5.302	-15.342 - 8.647	1.39	8.046	-16.811 - 19.590	0.867
		プラセボ投与群	11	-4.74	6.424	-19.268 - 9.794				
正中神経(左)	CMAP 振幅 (mV)	FPF300 投与群	13	19.89	9.094	-0.124 - 39.906	2.74	15.645	-31.695 - 37.173	0.864
		プラセボ投与群	11	17.15	12.994	-11.447 - 45.751				
	運動神経伝導速度 (m/s)	FPF300 投与群	13	8.91	4.092	-0.098 - 17.915	4.35	6.879	-10.795 - 19.485	0.540
		プラセボ投与群	11	4.56	5.738	-8.065 - 17.191				
	F 波潜時 (ms)	FPF300 投与群	11	-4.02	5.556	-16.586 - 8.549	8.92	8.883	-11.172 - 29.019	0.341
		プラセボ投与群	11	-12.94	6.890	-28.529 - 2.645				
尺骨神経(右)	CMAP 振幅 (mV)	FPF300 投与群	13	1.47	10.664	-22.001 - 24.943	10.21	18.147	-29.728 - 50.154	0.585
		プラセボ投与群	11	-8.74	14.327	-40.275 - 22.792				
	運動神経伝導速度 (m/s)	FPF300 投与群	13	8.48	5.015	-2.558 - 19.520	7.11	8.521	-11.647 - 25.861	0.422
		プラセボ投与群	11	1.37	7.102	-14.258 - 17.005				
	F 波潜時 (ms)	FPF300 投与群	11	-1.15	5.351	-13.072 - 10.774	-1.38	8.888	-21.179 - 18.427	0.880
		プラセボ投与群	11	0.23	7.229	-15.880 - 16.335				
尺骨神経(左)	CMAP 振幅 (mV)	FPF300 投与群	13	88.26	39.086	2.233 - 174.286	60.50	59.049	-69.466 - 190.468	0.328
		プラセボ投与群	11	27.76	44.779	-70.800 - 126.318				
	運動神経伝導速度 (m/s)	FPF300 投与群	13	17.91	10.622	-5.467 - 41.290	16.19	17.064	-21.365 - 53.751	0.363
		プラセボ投与群	11	1.72	13.727	-28.494 - 31.931				
	F 波潜時 (ms)	FPF300 投与群	10	-2.99	8.651	-22.937 - 16.961	-8.58	11.394	-34.852 - 17.699	0.473
		プラセボ投与群	11	5.59	8.681	-14.430 - 25.607				

*：年齢、性別、ベースライン値、投与群、測定時期、投与群×測定時期の交互作用を共変量とした MMRM による推定値

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 11.4-13」

(5) M 蛋白定性

FPF300 投与群及びプラセボ投与群の M 蛋白（定性測定）を測定時期ごとに評価カテゴリ別（－・±・＋）に被験者数及び割合を算出し、Wilcoxon の順位和検定による群間比較を行った。また、M 蛋白のサブクラス別に被験者数及び割合を算出し、Fisher の直接確率検定による群間比較を行った（表 2.7.6.1.1.1-33、表 2.7.6.1.1.1-34）。

いずれの測定時期においても両群間に有意差は認められなかった。FPF300 投与群、プラセボ投与群とも、ベースラインと比較しランダム期終了時に M 蛋白陽性例（評価カテゴリが＋の被験者）は減少した。

表 2.7.6.1.1.1-33　M 蛋白定性（評価カテゴリ別）（FAS/PPS）

時期	投与群	被験者数	評価カテゴリ			Wilcoxon 2-sample test	
			－	±	＋	統計量	p 値
ベースライン	FPF300 投与群	13	0	0	13 (100.0%)	z=-1.916	0.055
	プラセボ投与群	11	1 (9.1%)	2 (18.2%)	8 (72.7%)		
サイクル 3 終了時	FPF300 投与群	9	1 (11.1%)	0	8 (88.9%)	z=0.546	0.585
	プラセボ投与群	9	2 (22.2%)	0	7 (77.8%)		
ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	1 (12.5%)	0	7 (87.5%)	z=-1.000	0.317
	プラセボ投与群	5	2 (40.0%)	0	3 (60.0%)		

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 11.4-14」

表 2.7.6.1.1.1-34　M 蛋白定性（サブクラス別）（FAS/PPS）

時期	投与群	被験者数	サブクラス				Fisher's exact test
			IgA-λ	IgG-λ	陰性	その他	
ベースライン	FPF300 投与群	13	6 (46.2%)	5 (38.5%)	0	2 (15.4%)	p=0.924
	プラセボ投与群	11	4 (36.4%)	4 (36.4%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	
サイクル 3 終了時	FPF300 投与群	9	3 (33.3%)	3 (33.3%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	p=0.698
	プラセボ投与群	9	3 (33.3%)	4 (44.4%)	2 (22.2%)	0	
ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	3 (37.5%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	p=0.860
	プラセボ投与群	5	1 (20.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	0	

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 11.4-15」

(6) 胸水量

両群の胸水量を測定時期ごとに、評価カテゴリ別（なし・少量・中等量・大量）に被験者数及び割合を算出し、群間比較を行った。群間比較は Wilcoxon の順位和検定により行った（表 2.7.6.1.1.1-35）。また、個々の症例における血清 VEGF 値と胸水量の推移について、表 2.7.6.1.1.1-36 及び表 2.7.6.1.1.1-37 に示す。

いずれの測定時期においても、胸水量の変動に関して、両群間に有意差は認められなかった。しかし、個々の症例における胸水の推移からは、FPF300 投与群はプラセボ投与群と比較し、胸水量が減少した例が多く、胸水の増加を認める例が少なかった。ベースラインで胸水が存在し、治験期間中に胸水量が減少したのは、FPF300 投与群では 4 例中 2 例（50%）、プラセボ投与群では 3 例中 0 例（0%）であった。胸水量の増加を認めたのは、FPF300 投与群では、13 例中 2 例（15.4%）、プラセボ投与群においては、11 例中 4 例（36.4%）であった。

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 例全例で血清 VEGF 値の低下を認め、胸水量が増加した 6 例中 5 例で血清 VEGF 値上昇又は 10%未満の低下であり、両者の推移は大部分の症例で相関すると考えられた。

胸水量が増加する一方で血清 VEGF 値が著減した例（ 1* -18）においては、サイクル 3 終了時の評価で胸水の出現を認めたため、亜急性増悪の判断で、速やかに長期オープン試験期へ早期移行した。これは、臨床症状の改善が VEGF 値の減少に遅れて発現することから、サイクル 3 終了時の時点では胸水量と血清 VEGF 値の推移が相関しなかった可能性が考えられる。

表 2.7.6.1.1.1-35　胸水量（FAS/PPS）

時期	投与群	被験者数	評価カテゴリ				Wilcoxon 2-sample test	
			なし	少量	中等量	大量	統計量	p 値
ベースライン	FPF300投与群	13	9 (69.2%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	z=-0.253	0.800
	プラセボ投与群	11	8 (72.7%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)	0		
サイクル3終了時	FPF300投与群	9	6 (66.7%)	3 (33.3%)	0	0	z=1.041	0.298
	プラセボ投与群	9	8 (88.9%)	1 (11.1%)	0	0		
ランダム期終了時	FPF300投与群	8	8(100.0%)	0	0	0	z=1.107	0.268
	プラセボ投与群	5	4 (80.0%)	1 (20.0%)	0	0		

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 11.4-16」

表 2.7.6.1.1.1-36　被験者ごとの血清 VEGF 値と胸水量の推移（FPF300 投与群）

被験者識別コード	評価時期	胸水	血清 VEGF 値 (pg/mL)	血清 VEGF 減少率 (%)
4* -01	ベースライン	なし	10100	-
	サイクル3終了時	なし	2910	71.2
	ランダム期終了時	なし	1250	87.6
1* -01	ベースライン	なし	7830	-
	サイクル3終了時	なし	5830	25.5
	ランダム期終了時	なし	5200	33.6
1* -02	ベースライン	なし	2940	-
	サイクル3終了時	なし	872	70.3
	ランダム期終了時	なし	908	69.1
1* -05	ベースライン	大量	2460	-
	終了時【早期移行（サイクル2）】	大量	1050	57.3
1* -08	ベースライン	中等量	2890	-
	サイクル3終了時	少量	845	70.8
	ランダム期終了時	なし	678	76.5
1* -12	ベースライン	なし	7650	-
	サイクル3終了時	なし	3350	56.2
	ランダム期終了時	なし	1670	78.2
1* -14	ベースライン	少量	1310	-
	サイクル3終了時	少量	919	29.8
	ランダム期終了時	なし	946	27.8
1* -16	ベースライン	なし	1520	-
	サイクル3終了時	なし	828	45.5
	ランダム期終了時	なし	803	47.2
1* -18	ベースライン	なし	10400	-
	終了時【早期移行（サイクル3）】	少量	1580	84.8
1* -19	ベースライン	なし	3900	-
	終了時【中止（中止の申し出）】	なし	5370	-37.7
1* -20	ベースライン	少量	1800	-
	終了時【中止（有害事象）】	少量	2410	-33.9
1* -24	ベースライン	なし	4880	-
	サイクル3終了時	少量	4350	10.9
	終了時【早期移行（サイクル4）】	少量	5230	-7.2
5* -01	ベースライン	なし	7810	-
	サイクル3終了時	なし	7370	5.6
	ランダム期終了時	なし	7600	2.7

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 11.4-17」

表 2.7.6.1.1.1-37　被験者ごとの血清 VEGF 値と胸水量の推移（プラセボ投与群）

被験者識別コード	評価時期	胸水	血清 VEGF 値 (pg/mL)	血清 VEGF 減少率 (%)
1* -03	ベースライン	なし	6390	-
	サイクル3終了時	なし	8800	-37.7
	終了時【早期移行（サイクル5）】	中等量	5990	6.3
1* -04	ベースライン	なし	11500	-
	サイクル3終了時	なし	6680	41.9
	ランダム期終了時	なし	7280	36.7
1* -07	ベースライン	中等量	2410	-
	終了時【早期移行（サイクル1）】	大量	2240	7.1
1* -10	ベースライン	なし	1110	-
	サイクル3終了時	なし	1160	-4.5
	ランダム期終了時	なし	1030	7.2
1* -13	ベースライン	少量	1200	-
	終了時【早期移行（サイクル3）】	中等量	1760	-46.7
1* -15	ベースライン	少量	1350	-
	サイクル3終了時	少量	1170	13.3
	ランダム期終了時	少量	1400	-3.7
1* -17	ベースライン	なし	1490	-
	サイクル3終了時	なし	1970	-32.2
	終了時【早期移行（サイクル5）】	少量	1780	-19.5
1* -21	ベースライン	なし	5910	-
	サイクル3終了時	なし	352	94.0
	ランダム期終了時	なし	190	96.8
1* -22	ベースライン	なし	3520	-
	サイクル3終了時	なし	2230	36.6
	ランダム期終了時	なし	3110	11.6
2* -01	ベースライン	なし	4590	-
	サイクル3終了時	なし	2650	42.3
	終了時【早期移行（サイクル4）】	なし	1910	58.4
3* -01	ベースライン	なし	12700	-
	サイクル3終了時	なし	15800	-24.4
	終了時【早期移行（サイクル4）】	なし	13500	-6.3

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 11.4-18」

(7) 肺活量（VC）

FPF300 投与群及びプラセボ投与群の肺活量についてベースライン及びランダム期終了時の記述統計量を算出し、両群の平均値について群間比較を二標本 t 検定により行った（表 2.7.6.1.1.1-38）。

肺活量は、ベースライン時と比較しランダム期終了時において、肺活量の平均値・中央値は両群とも増加し、ベースライン及びランダム期終了時いずれにおいても両群間に有意差は認められなかった。しかし、両群とも、亜急性増悪により早期移行した症例が、ランダム期終了時点の集団からは除かれているため、LOCF 補完による追加解析を行った。

表 2.7.6.1.1.1-38　肺活量（FAS/PPS）

時期	投与群	肺活量(mL)						2-sample t-test	
		被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	統計量	p 値
ベースライン	FPF300 投与群	13	2883.8	896.34	1220	2840.0	4460	t=-1.080	0.292
	プラセボ投与群	11	3251.8	747.37	2360	2900.0	4500		
ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	3122.5	520.60	2350	3135.0	3870	t=-1.533	0.154
	プラセボ投与群	5	3700.0	852.32	2660	4000.0	4480		

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 11.4-19」

FPF300 投与群及びプラセボ投与群のベースライン及びランダム期終了時（LOCF 補完）の肺活量の記述統計量を表 2.7.6.1.1.1-39 に示し、両群の最小二乗平均値の差を、ベースラインを共変量とした共分散分析により群間比較した結果も併記した。また、肺活量のベースラインに対する変化量についても同様に解析した（表 2.7.6.1.1.1-40）。%肺活量についても同様の解析を行い、結果を表 2.7.6.1.1.1-41 及び表 2.7.6.1.1.1-42 に示す。

いずれの解析においても、肺活量はベースラインからの明確な低下は両群ともになく、群間に有意差は認められなかった。FPF300 投与群、プラセボ投与群とも、治験期間内において肺活量（呼吸筋力）は維持されたと考えられた。

表 2.7.6.1.1.1-39　FPF300 投与群及びプラセボ投与群のベースライン及びランダム期終了時の肺活量及び群間比較解析（LOCF）（FAS/PPS）

実測値(mL)	FPF300 投与群						プラセボ投与群						2-sample t-test	
	N	Mean	Std	Min	Median	Max	N	Mean	Std	Min	Median	Max	t 値	Pr > |t|
Baseline	13	2883.8	896.34	1220	2840	4460	11	3251.8	747.37	2360	2900	4500	t=-1.080	p=0.292
ランダム期終了時	13	2876.2	704.27	1220	2840	3870	11	3280	796.64	2360	2930	4480	t=-1.318	p=0.201

Baseline 値を共変量とした共分散分析							
Lsmeans					標準誤差	t 値	Pr > |t|
FPF300 投与群	プラセボ投与群	平均の差	差の 95%信頼限界				
3016.5	3114.1	-97.6	-350.18	154.95	121.45	t=-0.804	p=0.431

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 11.4-20」一部改変

表 2.7.6.1.1.1-40　肺活量のベースラインに対するランダム期終了時の変化量及び群間比較解析（LOCF）（FAS/PPS）

変化量(mL)	FPF300 投与群						プラセボ投与群						2-sample t-test	
	N	Mean	Std	Min	Median	Max	N	Mean	Std	Min	Median	Max	t 値	Pr > |t|
Baseline	13	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	-	-
ランダム期終了時	13	-7.7	407.54	-1060	0	740	11	28.2	137.25	-80	0	430	t=-0.298	p=0.770

Baseline 値を共変量とした共分散分析							
Lsmeans					標準誤差	t 値	Pr > |t|
FPF300 投与群	プラセボ投与群	平均の差	差の 95%信頼限界				
-36	61.6	-97.6	-350.18	154.95	121.45	t=-0.804	p=0.431

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 11.4-21」一部改変

表 2.7.6.1.1.1-41　FPF300 投与群及びプラセボ投与群のベースライン及びランダム期終了時の%肺活量及び群間比較解析（LOCF）（FAS/PPS）

実測値(%)	FPF300 投与群						プラセボ投与群						2-sample t-test	
	N	Mean	Std	Min	Median	Max	N	Mean	Std	Min	Median	Max	t 値	Pr > |t|
Baseline	13	81.25	21.064	36.9	88.10	112.3	11	85.10	15.787	58.7	89.20	104.8	t=-0.498	p=0.623
ランダム期終了時	13	81.55	19.092	36.9	85.70	109.9	11	85.91	16.114	58.7	93.10	104.8	t=-0.598	p=0.556

Baseline 値 を共変量とした共分散分析							
Lsmeans					標準誤差	t 値	Pr > |t|
FPF300 投与群	プラセボ投与群	平均の差	差の 95%信頼限界				
83.02	84.17	-1.16	-8.494	6.180	3.528	t=-0.328	p=0.746

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 11.4-22」一部改変

表 2.7.6.1.1.1-42　%肺活量のベースラインに対するランダム期終了時の変化量及び群間比較解析（LOCF）（FAS/PPS）

変化量(%)	FPF300 投与群						プラセボ投与群						2-sample t-test	
	N	Mean	Std	Min	Median	Max	N	Mean	Std	Min	Median	Max	t 値	Pr > |t|
Baseline	13	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	-	-
ランダム期終了時	13	0.29	11.818	-26.7	0	24.8	11	0.81	2.840	-1.3	0	8.9	t=-0.153	p=0.881

Baseline 値 を共変量とした共分散分析							
Lsmeans					標準誤差	t 値	Pr > |t|
FPF300 投与群	プラセボ投与群	平均の差	差 の 95%信頼限界				
0	1.16	-1.16	-8.494	6.180	3.528	t=-0.328	p=0.746

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 11.4-23」一部改変

(8) 体重

体重は、Crow-Fukase 症候群で特徴的である胸水・心嚢水・腹水・浮腫等を総合的に評価する指標として採用した副次評価項目である。

FPF300 投与群及びプラセボ投与群の各測定時期における体重の記述統計量を算出し、群間の平均値に対して群間比較を行った。群間比較は二標本 t 検定により行った（表 2.7.6.1.1.1-43）。

体重推移は、FPF300 投与群では明確な変動はなかったが、プラセボ投与群では増加していた。各測定時期での体重について、両群間に有意差は認められなかった。

FPF300 投与群では体重の変化がない一方で、プラセボ投与群で体重増加が認められたことは前述の水分貯留の悪化を総合的に表す可能性がある。

表 2.7.6.1.1.1-43　体重（FAS/PPS）

時期	投与群	体重(kg)						2-sample t-test	
		被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	統計量	p 値
ベースライン	FPF300 投与群	13	60.55	7.466	48.8	60.10	74.0	t=-0.570	0.575
	プラセボ投与群	11	62.76	11.475	41.2	64.10	79.0		
サイクル 1 終了時	FPF300 投与群	11	60.45	7.026	50.0	60.00	74.4	t=-0.612	0.548
	プラセボ投与群	10	62.84	10.701	38.2	63.75	76.2		
サイクル 2 終了時	FPF300 投与群	10	59.39	6.551	53.0	58.75	73.0	t=-0.825	0.420
	プラセボ投与群	10	62.59	10.370	39.1	64.30	76.6		
サイクル 3 終了時	FPF300 投与群	9	58.22	6.598	52.5	56.80	72.9	t=-0.742	0.469
	プラセボ投与群	9	61.19	10.023	39.2	62.10	75.4		
サイクル 4 終了時	FPF300 投与群	8	59.35	6.775	53.0	59.25	73.5	t=-1.852	0.087
	プラセボ投与群	7	65.96	7.025	57.8	65.80	79.0		
サイクル 5 終了時	FPF300 投与群	8	59.90	6.902	53.0	60.75	73.6	t=-1.439	0.178
	プラセボ投与群	5	64.94	4.518	59.4	67.00	70.0		
ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	60.66	7.968	51.2	61.15	75.8	t=-1.491	0.164
	プラセボ投与群	5	66.48	4.215	61.8	68.80	70.3		

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 11.4-24」

(9) QOL（SF-36）

QOL の指標とした SF-36 のスコアについて測定時期ごとに両群の記述統計量を算出し、Wilcoxon の順位和検定を行い、群間比較した（表 2.7.6.1.1.1-44）。

FPF300 投与群では 8 項目中 6 項目（MH・RE・BP・GH・VT・SF）において上昇（改善）又は維持であり、低下（悪化）した 2 項目（PF・RP）においても低下の幅は比較的小さかった。

一方、プラセボ投与群では、上昇又は維持を示したのは、8 項目中 3 項目（MH・RE・BP）に留まり、低下した 5 項目（PF・RP・GH・VT・SF）における低下幅も大きかった。

表 2.7.6.1.1.1-44　QOL（SF-36）（FAS/PPS）

QOL	時期	投与群	記述統計量						Wilcoxon 2-sample test	
			被験者数	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	統計量	p 値
PF	ベースライン	FPF300 投与群	13	-14.4	3.70	14.53	43.40	54.2	z=1.019	0.308
		プラセボ投与群	11	-7.1	10.92	29.77	54.23	54.2		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	-14.4	-5.33	12.72	36.18	54.2	z=0.954	0.340
		プラセボ投与群	5	7.3	10.92	18.13	54.23	57.8		
MH	ベースライン	FPF300 投与群	13	19.6	35.72	46.45	51.82	62.6	z=0.791	0.429
		プラセボ投与群	11	16.9	41.09	51.82	54.51	59.9		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	35.7	39.74	46.45	50.48	51.8	z=1.693	0.091
		プラセボ投与群	5	22.3	54.51	54.51	57.19	57.2		
RP	ベースライン	FPF300 投与群	13	2.6	12.52	22.49	45.75	55.7	z=0.728	0.467
		プラセボ投与群	11	2.6	15.84	39.11	49.07	55.7		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	2.6	9.20	20.83	40.77	49.1	z=0.222	0.824
		プラセボ投与群	5	2.6	12.52	15.84	55.72	55.7		
RE	ベースライン	FPF300 投与群	13	6.1	14.44	26.93	56.07	56.1	z=1.037	0.300
		プラセボ投与群	11	6.1	18.60	43.58	56.07	56.1		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	14.4	24.85	31.09	47.75	51.9	z=0.296	0.767
		プラセボ投与群	5	6.1	18.60	47.75	51.91	56.1		
BP	ベースライン	FPF300 投与群	13	22.4	35.37	41.17	48.32	61.7	z=-0.436	0.663
		プラセボ投与群	11	17.1	26.89	39.83	54.57	61.7		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	30.9	35.37	42.51	49.21	61.7	z=-1.035	0.301
		プラセボ投与群	5	17.1	30.90	39.83	39.83	49.2		
GH	ベースライン	FPF300 投与群	13	27.1	35.13	40.46	44.19	49.5	z=0.640	0.522
		プラセボ投与群	11	16.5	33.53	44.19	49.52	54.8		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	27.1	31.13	40.46	44.19	46.9	z=0.000	1.000
		プラセボ投与群	5	16.5	33.53	35.13	45.78	52.2		
VT	ベースライン	FPF300 投与群	13	20.9	33.78	43.41	49.83	59.5	z=2.079	0.038
		プラセボ投与群	11	24.1	49.83	56.25	56.25	59.5		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	33.8	40.20	45.01	51.44	56.3	z=0.074	0.941
		プラセボ投与群	5	20.9	46.62	46.62	49.83	59.5		
SF	ベースライン	FPF300 投与群	13	5.5	18.37	31.25	50.58	57.0	z=0.799	0.425
		プラセボ投与群	11	5.5	18.37	44.13	57.02	57.0		
	ランダム期終了時	FPF300 投与群	8	11.9	21.59	34.47	44.13	57.0	z=0.000	1.000
		プラセボ投与群	5	24.8	31.25	31.25	31.25	57.0		

ランダム期終了時：早期移行/中止を含まないランダム期終了時

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 11.4-25」

3) 有効性の結論

(1) 主要評価項目：投与 24 週後の血清 VEGF 減少率

FPF300 投与群とプラセボ投与群の投与 24 週後の血清 VEGF 減少率を LOCF 補完した共分散分析（共変量：ベースラインの VEGF 値が 3000 pg/mL 未満/以上、ベースラインの胸水の有/無）により群間比較した結果、FPF300 投与群はプラセボ投与群と比較し、群間差［最小二乗平均値（95%信頼区間)］が 0.409（0.0202 － 0.7985）であり、血清 VEGF 減少率は有意に高かった（p=0.040)。

また、欠測値を補完しない MMRM においても、FPF300 投与群ではプラセボ投与群と比較して血清 VEGF 減少率は有意に高かった（p=0.017)。

主解析とした 24 週後の血清 VEGF 値の欠測を LOCF 補完した共分散分析の共変量（ベースライン時の VEGF 値が 3000 pg/mL 未満/以上、胸水の有無）に PS（1、2、3）を加えた追加解析を行った結果、LOCF、WOCF、MMRM ともに両群の群間差に有意差が認められなかった。PS は血清 VEGF 減少率に関与しないため、割付調整自体が両群間の偏りを大きくしたことによると考えられる。主要評価項目である血清 VEGF 減少率に関して、ベース治療薬であるデキサメタゾン治療への FPF300 の上乗せ効果が検証された。

(2) 副次評価項目

(2.1) 血清 VEGF 値の経時推移

FPF300 投与群・プラセボ投与群の両群とも、ベースラインと比較しランダム期終了時までの各測定時期において、血清 VEGF 値は減少した。ベースラインに対する変化量・変化率の追加解析において、血清 VEGF 値の減少の程度は、いずれの測定時期においても、FPF300 投与群でプラセボ投与群より有意差はないものの大きかった。

(2.2) 血清 VEGF 目標値（1000 pg/mL）の達成

FPF300 投与群、プラセボ投与群のいずれにおいても、治験期間中に血清 VEGF 目標値を達成した被験者の割合は増加した。血清 VEGF 目標値（1000 pg/mL）を達成した被験者の割合をロジスティック回帰分析により解析した結果、両群間に有意差は認められなかった。しかし、ランダム期終了時の血清 VEGF 目標値達成被験者の割合は FPF300 投与群 50.0%、プラセボ投与群 20.0%であり、FPF300 投与群で高かった。また、プラセボ投与群に対する FPF300 投与群の目標値達成オッズ比（95%信頼区間）は 5.047（0.23 － 111.57）であり、FPF300 投与群は血清 VEGF 目標値をより達成しやすい可能性が示唆された。

(2.3) 運動機能（徒手筋力試験、握力、ONLS）

徒手筋力試験（各筋)、握力、ONLS とも、ベースラインからランダム期終了時まで、両群とも大きな変化は見られず、運動機能は維持された。

追加解析の徒手筋力試験（両側、9 筋）の合計スコア（実測値）では、FPF300 投与群でプラセボ投与群と比較し有意な増加を認め、FPF300 投与による運動機能の改善が示唆された。

(2.4) 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

予定した解析では、神経伝導検査の各パラメーターの推移において、FPF300 投与群、プラセボ投与群の群間の有意差は見られなかった。

追加解析（LOCF 補完）では、右側の正中神経の運動神経伝導速度変化率は、FPF300 投与群でプラセボ投与群と比較し、改善の程度は有意であるも、両側の実測値・変化量、左側の変化率は有意に至らなかったが、FPF300 投与群でより改善し、プラセボ投与群では悪化する方向にあった。その他のパラメーターである、尺骨神経の運動神経伝導速度、正中・尺骨神経の複合筋活動電位振幅並びに F 波潜時においても、有意差には至らないものの、FPF300 投与群でより改善し、プラセボ投与群では悪化する方向にあった。

複合筋活動電位振幅は、運動神経伝導速度・F 波潜時よりも、検査ごとの測定変動が一般的に出やすいことを考慮すると、神経伝導検査の各パラメーターは、FPF300 投与群では改善する方向に、プラセボ投与群では悪化する方向にあることが示された。

以上より、FPF300 投与群ではプラセボ投与群と比較し、運動神経の器質的改善が生じている可能性が示された。

(2.5) M 蛋白定性

FPF300 投与群、プラセボ投与群とも、M 蛋白陽性（評価カテゴリが+）の被験者の割合は減少し、Crow-Fukase 症候群の病態基盤である異常形質細胞の減少を示す所見と考えられた。

(2.6) 胸水量

個々の症例における胸水の推移から、FPF300 投与群はプラセボ投与群と比較し、胸水量が減少した例が多く（FPF300 投与群 50%、プラセボ投与群 0%）、胸水の増加を認める例が少なかった（FPF300 投与群 15.4%、プラセボ投与群 36.4%）。胸水量の推移と血清 VEGF 値の推移は大部分の症例で相関した。

胸水の改善又は抑制に関して、FPF300 投与は効果を有する可能性が示唆された。血清 VEGF 値の推移と胸水量の推移はほぼ相関し、代替評価項目である血清 VEGF 値の変動と臨床的変動が相関することを裏付ける所見と考えられた。

(2.7) 肺活量

肺活量のベースラインからの明確な低下は両群ともになく、群間に有意差は認められなかった。FPF300 投与群、プラセボ投与群とも、治験期間内において肺活量（呼吸筋力）は維持されたと考えられた。

(2.8) 体重

各測定時期での体重について、両群間に有意差は認められなかった。しかし、ベースラインとランダム期終了時までの比較において、FPF300 投与群では体重の変化がない一方で、プラセボ投与群では体重は増加の方向に推移した。体重増加は Crow-Fukase 症候群の特徴的所見である水分貯留（胸・腹・心嚢水、浮腫）の総合的な判断指標である。プラセボ投与群における水分貯留の悪化は、原疾患の悪化を総合的に表す可能性がある。

(2.9) QOL（SF-36）

FPF300 投与群では、SF-36 を構成する 8 項目中 6 項目（MH・RE・BP・GH・VT・SF）において上昇（改善）又は維持であり、低下（悪化）した 2 項目（PF・RP）においても低下の幅は比較的小さかった。一方、プラセボ投与群では、上昇又は維持を示したのは、8 項目中 3 項目（MH・RE・BP）に留まり、低下した 5 項目（PF・RP・GH・VT・SF）における低下幅も大きかった。

主要・副次評価項目には含まれていないが、亜急性増悪による早期移行は、FPF300 投与群が 3 例（23.1%）、プラセボ投与群が 6 例（50.0%）であったことも、FPF300 の疾患抑制効果を支持する所見である可能性が考えられた。

以上より、ベース治療薬であるデキサメタゾンの原疾患の抑制又は改善効果に上乗せした有効性を FPF300 が有することが、血清 VEGF 減少率（主要評価項目）から検証された。また、副次評価項目である運動機能・神経伝導検査パラメーター・M 蛋白・胸水量・肺活量・体重・QOL スコアの推移も、FPF300 のプラセボと比較した有効性を支持する方向にすべて一貫して推移していた。

4. 安全性

1) 治験薬が投与された症例数、期間及び用量

本治験では 29 例（ 1* -09： 1* -10 と同一症例のためカウントせず）が登録され、そのうち 4 例（ 1* -06、 1* -11、 1* -23、 7* -01）が投与前に中止（登録前脱落）、1 例（ 8* -01）が同意を得ていないデータによる登録のため重大な GCP 違反と判断されたためいずれも解析除外となり、安全性解析対象集団は 24 例であった。

安全性解析対象例の治験薬及びベース治療薬（デキサメタゾン）の総投与期間、総投与量をそれぞれ表 2.7.6.1.1.1-45、表 2.7.6.1.1.1-46 に示す。

表 2.7.6.1.1.1-45　治験薬の服薬状況（SAF）

項目		FPF300 投与群 N=13	プラセボ投与群 N=11
総服薬期間(日)	平均値	120.8	123.8
	標準偏差	63.75	51.28
	最小値	17	23
	中央値	166.0	132.0
	最大値	168	168
総服薬量(Cap)	平均値	223.69	227.36
	標準偏差	126.929	103.281
	最小値	17.0	29.0
	中央値	312.00	247.00
	最大値	319.0	319.0

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 11.3-1」一部改変

表 2.7.6.1.1.1-46　ベース治療薬（デキサメタゾン）の服薬状況（SAF）

項目		FPF300 投与群 N=13	プラセボ投与群 N=11
総服薬期間(日)	平均値	18.1	18.5
	標準偏差	9.39	6.99
	最小値	3	4
	中央値	24.0	20.0
	最大値	31	24
総服薬量(mg)	平均値	341.2	357.1
	標準偏差	179.86	145.44
	最小値	60	68
	中央値	432.0	400.0
	最大値	620	480

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 15.1-7」一部改変

2) 有害事象（副次評価項目）

有害事象は MedDRA/J Version 17.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に読み替えて集計した。

有害事象の Grade 判定には CTCAE Ver. 4.0 を用いた。

ランダム化比較試験期では、同意取得以降、治験薬投与開始までの間に発現した事象についても有害事象と定義した。

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。

有害事象は FPF300 投与群に 13/13 例（100%）78 件、プラセボ投与群に 11/11 例（100%）43 件、副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）は FPF300 投与群に 10/13 例（76.9%）45 件、プラセボ投与群に 8/11 例（72.7%）22 件発現した。

Grade 3 以上の有害事象は、FPF300 投与群に 5/13 例（38.5%）9 件、プラセボ投与群に 3/11 例（27.3%）4 件見られた。Grade 4 が FPF300 投与群に 1 例見られた以外はすべて Grade 3 であった。

重篤な有害事象は、FPF300 投与群では、3/13 例（心停止・心不全・脱水）に見られた。プラセボ投与群では、2/11 例（イレウス・発熱）に見られた。両群とも死亡はなかった。

用量変更や投与中止を必要とした有害事象は、FPF300 投与群では 1/13 例（心停止）、プラセボ投与群では 1/11 例（高カリウム血症）であった。

また、治験実施計画書作成段階では、骨髄腫に対するサリドマイド治療に伴い一般的に報告されることの多い、白血球・血小板減少・深部静脈血栓症・徐脈・末梢神経障害などの重篤な有害事象としての発現について想定した。しかし、本治験では上記有害事象の重篤な有害事象としての発現はなかった。

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.1.1.1-47 に示す。また、治験薬投与開始後に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.1.1.1-48 に示す。

表 2.7.6.1.1.1-47　有害事象の要約（SAF）

	FPF300投与群		プラセボ投与群	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数
被験者数	13	－	11	－
有害事象	13（100.0）	78	11（100.0）	43
副作用	10（76.9）	45	8（72.7）	22
Grade 3以上の有害事象	5（38.5）	9	3（27.3）	4
重篤な有害事象				
死亡	0	－	0	－
その他の重篤な有害事象	3（23.1）	3	2（18.2）	2
用量変更や投与中止を必要とした有害事象	1（7.7）	1	1（9.1）	1

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 12.2-2」

表 2.7.6.1.1.1-48　すべての有害事象（SAF）（1/2）

SOC／PT	FPF300 投与群 N=13		プラセボ投与群 N=11		Fisher's exact test
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	
全事象	13 (100.0%) [78]	75.3 - 100.0	11 (100.0%) [43]	71.5 - 100.0	―
血液およびリンパ系障害	1 (7.7%) [1]	0.2 - 36.0	0 (0.0%) [0]	0.0 - 28.5	p=1.000
貧血	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
心臓障害	7 (53.8%) [9]	25.1 - 80.8	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=0.033
心停止	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
心不全	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
動悸	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
洞性徐脈	7 (53.8%)	25.1 - 80.8	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.006
耳および迷路障害	1 (7.7%) [1]	0.2 - 36.0	0 (0.0%) [0]	0.0 - 28.5	p=1.000
回転性めまい	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
胃腸障害	10 (76.9%) [11]	46.2 - 95.0	6 (54.5%) [10]	23.4 - 83.3	p=0.390
便秘	8 (61.5%)	31.6 - 86.1	4 (36.4%)	10.9 - 69.2	p=0.414
消化不良	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
胃食道逆流性疾患	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
イレウス	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
鼠径ヘルニア	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
食道炎	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
上部消化管出血	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
嘔吐	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (46.2%) [6]	19.2 - 74.9	4 (36.4%) [4]	10.9 - 69.2	p=0.697
胸部不快感	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
末梢性浮腫	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
発熱	3 (23.1%)	5.0 - 53.8	4 (36.4%)	10.9 - 69.2	p=0.659
非心臓性胸痛	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
感染症および寄生虫症	4 (30.8%) [6]	9.1 - 61.4	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	p=0.649
胃腸炎	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
上気道感染	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
尿路感染	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
肺感染	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
爪感染	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.7%) [1]	0.2 - 36.0	2 (18.2%) [4]	2.3 - 51.8	p=0.576
挫傷	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	p=0.576
臨床検査	6 (46.2%) [11]	19.2 - 74.9	6 (54.5%) [10]	23.4 - 83.3	p=1.000
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
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 - 45.4	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
血中コレステロール増加	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
血中クレアチニン増加	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
血中免疫グロブリン G 減少	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
好酸球数増加	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
リンパ球数減少	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
リンパ球数増加	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
好中球数減少	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
体重減少	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
白血球数減少	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482

表 2.7.6.1.1.1-48　すべての有害事象（SAF）（2/2）

SOC／PT	FPF300 投与群 N=13		プラセボ投与群 N=11		Fisher's exact test
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	
代謝および栄養障害	7 (53.8%) [12]	25.1 - 80.8	3 (27.3%)) [3]	6.0 - 61.0	p=0.240
脱水	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
糖尿病	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
高血糖	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
高カリウム血症	3 (23.1%)	5.0 - 53.8	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.596
高トリグリセリド血症	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
高尿酸血症	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
低カリウム血症	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
低ナトリウム血症	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
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%) [1]	0.2 - 36.0	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	p=0.576
POEMS 症候群*	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	p=0.576
神経系障害	3 (23.1%) [4]	5.0 - 53.8	2 (18.2%) [4]	2.3 - 51.8	p=1.000
浮動性めまい	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
頭痛	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
末梢性ニューロパチー	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
傾眠	3 (23.1%)	5.0 - 53.8	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.596
精神障害	2 (15.4%) [2]	1.9 - 45.4	0 (0.0%) [0]	0.0 - 28.5	p=0.482
不眠症	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%) [0]	0.0 - 24.7	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	p=0.199
しゃっくり	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	p=0.199
皮膚および皮下組織障害	9 (69.2%) [10]	38.6 - 90.9	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=0.005
ざ瘡様皮膚炎	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
接触性皮膚炎	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
皮膚乾燥	4 (30.8%)	9.1 - 61.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.098
発疹	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
斑状丘疹状皮疹	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
毛細血管拡張症	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
蕁麻疹	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
血管障害	2 (15.4%) [3]	1.9 - 45.4	0 (0.0%) [0]	0.0 - 28.5	p=0.482
高血圧	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
静脈瘤	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000

発現例数(%)、[ ]は発現件数

*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」一部改変

(1) 頻度別有害事象

いずれかの投与群で 20%以上の発現が見られた有害事象を表 2.7.6.1.1.1-49 に示す。

器官別大分類（SOC）では心臓障害、皮膚および皮下組織障害の発現頻度に両群間に有意差が認められた（p=0.033、0.005）。

基本語（PT）では、洞性徐脈の発現頻度に両群間に有意差が認められた（p=0.006）。洞性徐脈の発現時期は治験薬投与開始 3～79 日であった。プラセボ投与群で FPF300 投与群より発現頻度が高かった有害事象は発熱のみであった。発熱の発現頻度に両群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.1.1.1-49　いずれかの投与群で 20%以上の発現が見られた有害事象（SAF）

SOC／PT	FPF300投与群 N=13		プラセボ投与群 N=11		Fisher's exact test
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	
全事象	13 (100.0%) [78]	75.3 - 100.0	11 (100.0%) [43]	71.5 - 100.0	-
心臓障害	7 (53.8%) [9]	25.1 - 80.8	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=0.033
洞性徐脈	7 (53.8%)	25.1 - 80.8	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.006
胃腸障害	10 (76.9%) [11]	46.2 - 95.0	6 (54.5%) [10]	23.4 - 83.3	p=0.390
便秘	8 (61.5%)	31.6 - 86.1	4 (36.4%)	10.9 - 69.2	p=0.414
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (46.2%) [6]	19.2 - 74.9	4 (36.4%) [4]	10.9 - 69.2	p=0.697
発熱	3 (23.1%)	5.0 - 53.8	4 (36.4%)	10.9 - 69.2	p=0.659
感染症および寄生虫症	4 (30.8%) [6]	9.1 - 61.4	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	p=0.649
臨床検査	6 (46.2%) [11]	19.2 - 74.9	6 (54.5%) [10]	23.4 - 83.3	p=1.000
代謝および栄養障害	7 (53.8%) [12]	25.1 - 80.8	3 (27.3%) [3]	6.0 - 61.0	p=0.240
高カリウム血症	3 (23.1%)	5.0 - 53.8	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.596
神経系障害	3 (23.1%) [4]	5.0 - 53.8	2 (18.2%) [4]	2.3 - 51.8	p=1.000
傾眠	3 (23.1%)	5.0 - 53.8	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.596
皮膚および皮下組織障害	9 (69.2%) [10]	38.6 - 90.9	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=0.005
皮膚乾燥	4 (30.8%)	9.1 - 61.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.098

発現例数(%)、[ ]は発現件数

CTD5.3.5.1.1「【JPOST-10】治験総括報告書－ランダム化比較試験期－表 12.2-3」一部改変

(2) 重症度別有害事象

CTCAE Ver. 4.0 による Grade 判定で、Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.6.1.1.1-50 に示す。

心停止が Grade 4 であった以外はすべて Grade 3 であった。治験薬との因果関係が否定できない事象は、FPF300 投与群の心不全・心停止、プラセボ投与群のリンパ球数減少・高カリウム血症であった。

なお、FPF300 投与群の 7 例（53.8%）に発現した洞性徐脈の重症度は全例 Grade 1 であった。

表 2.7.6.1.1.1-50　Grade 3 以上の有害事象（SAF）

SOC／PT	FPF300投与群 N=13		プラセボ投与群 N=11		Fisher's exact test
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	
全事象	5 (38.5%) [9]	13.9 - 68.4	3 (27.3%) [4]	6.0 - 61.0	p=0.679
心臓障害	2 (15.4%) [2]	1.9 - 45.4	0 (0.0%) [0]	0.0 - 28.5	p=0.482
心停止	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
心不全	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
感染症および寄生虫症	1 (7.7%) [1]	0.2 - 36.0	0 (0.0%) [0]	0.0 - 28.5	p=1.000
尿路感染	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
臨床検査	0 (0.0%) [0]	0.0 - 24.7	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=0.458
リンパ球数減少	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
代謝および栄養障害	3 (23.1%) [5]	5.0 - 53.8	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	p=1.000
高血糖	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
高カリウム血症	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
高トリグリセリド血症	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
低ナトリウム血症	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
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%) [1]	0.2 - 36.0	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=1.000
POEMS 症候群*	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000

発現例数(%)、[ ]は発現件数

*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 12.2-5」一部改変

(3) 副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）

副作用を表 2.7.6.1.1.1-51 に示す。

いずれかの投与群で 20%以上の発現が見られた副作用（SOC）は、胃腸障害（FPF300 投与群 61.5%、プラセボ投与群 36.4%）、心臓障害（FPF300 投与群 53.8%、プラセボ投与群 9.1%）、臨床検査（FPF300 投与群 38.5%、プラセボ投与群 45.5%）、皮膚および皮下組織障害（FPF300 投与群 38.5%、プラセボ投与群 9.1%）、一般・全身障害および投与部位の状態（FPF300 投与群 23.1%、プラセボ投与群 18.2%）、代謝および栄養障害（FPF300 投与群 23.1%、プラセボ投与群 9.1%）及び神経系障害（FPF300 投与群 23.1%、プラセボ投与群 9.1%）であった。心臓障害の発現頻度に両群間で有意差が認められた（p=0.033）。

いずれかの投与群で 10%以上の発現が見られた副作用（PT）は、便秘（FPF300 投与群 61.5%、プラセボ投与群 36.4%）、洞性徐脈（FPF300 投与群 53.8%、プラセボ投与群 0%）、高カリウム血症（FPF300 投与群 23.1%、プラセボ投与群 9.1%）、傾眠（FPF300 投与群 23.1%、プラセボ投与群 9.1%）、発熱（FPF300 投与群 15.4%、プラセボ投与群 18.2%）、好中球数減少（FPF300 投与群 15.4%、プラセボ投与群 9.1%）、好酸球数増加（FPF300 投与群 15.4%、プラセボ投与群 0%）、白血球数減少（FPF300 投与群 15.4%、プラセボ投与群 0%）、皮膚乾燥（FPF300 投与群 15.4%、プラセボ投与群 0%）、蕁麻疹（FPF300 投与群 15.4%、プラセボ投与群 0%）であった。洞性徐脈の発現頻度に両群間で有意差が認められた（p=0.006）。

表 2.7.6.1.1.1-51　副作用（SAF）（1/2）

SOC／PT	FPF300投与群 N=13		プラセボ投与群 N=11		Fisher's exact test
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	
全事象	10 (76.9%) [45]	46.2 - 95.0	8 (72.7%) [22]	39.0 - 94.0	p=1.000
心臓障害	7 (53.8%) [9]	25.1 - 80.8	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=0.033
心停止	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
心不全	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
動悸	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
洞性徐脈	7 (53.8%)	25.1 - 80.8	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.006
耳および迷路障害	1 (7.7%) [1]	0.2 - 36.0	0 (0.0%) [0]	0.0 - 28.5	p=1.000
回転性めまい	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
胃腸障害	8 (61.5%) [8]	31.6 - 86.1	4 (36.4%) [6]	10.9 - 69.2	p=0.414
便秘	8 (61.5%)	31.6 - 86.1	4 (36.4%)	10.9 - 69.2	p=0.414
イレウス	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (23.1%) [3]	5.0 - 53.8	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	p=1.000
胸部不快感	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
発熱	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	p=1.000
感染症および寄生虫症	1 (7.7%) [1]	0.2 - 36.0	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=1.000
肺感染	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
爪感染	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
臨床検査	5 (38.5%) [8]	13.9 - 68.4	5 (45.5%) [9]	16.7 - 76.6	p=1.000
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
血中コレステロール増加	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
血中免疫グロブリン G 減少	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
好酸球数増加	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
リンパ球数減少	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
リンパ球数増加	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
好中球数減少	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=1.000
白血球数減少	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
代謝および栄養障害	3 (23.1%) [3]	5.0 - 53.8	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=0.596
高カリウム血症	3 (23.1%)	5.0 - 53.8	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.596
神経系障害	3 (23.1%) [4]	5.0 - 53.8	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=0.596
頭痛	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
傾眠	3 (23.1%)	5.0 - 53.8	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.596
精神障害	1 (7.7%) [1]	0.2 - 36.0	0 (0.0%) [0]	0.0 - 28.5	p=1.000
不眠症	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000

表 2.7.6.1.1.1-51　副作用（SAF）（2/2）

SOC／PT	FPF300投与群 N=13		プラセボ投与群 N=11		Fisher's exact test
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	
皮膚および皮下組織障害	5 (38.5%) [5]	13.9 - 68.4	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	p=0.166
皮膚乾燥	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
発疹	0 (0.0%)	0.0 - 24.7	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	p=0.458
毛細血管拡張症	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
蕁麻疹	2 (15.4%)	1.9 - 45.4	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=0.482
血管障害	1 (7.7%) [2]	0.2 - 36.0	0 (0.0%) [0]	0.0 - 28.5	p=1.000
高血圧	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000
静脈瘤	1 (7.7%)	0.2 - 36.0	0 (0.0%)	0.0 - 28.5	p=1.000

発現例数(%)、[ ]は発現件数

CTD5.3.5.1.1「【JPOST-10】治験総括報告書－ランダム化比較試験期－表 12.2-4」一部改変

(4) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(4.1) 死亡

本治験では死亡例は見られなかった。

(4.2) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象が FPF300 投与群 3/13 例（23.1%）3 件、プラセボ投与群 2/11 例（18.2%）2 件見られた。両群間に有意差は認められなかった。有害事象の発現による死亡はなかった。

PT 別では、FPF300 投与群に心停止・心不全・脱水が各 1 例、プラセボ投与群にイレウス・発熱が各 1 例見られた。

CTCAE Grade は、心停止が Grade 4、心不全が Grade 3、イレウス・発熱が Grade 2、脱水が Grade 1 であった。

治験薬との因果関係が否定できない事象は、FPF300 投与群の心不全・心停止、プラセボ投与群のイレウス・発熱であった。

(4.3) 他の重要な有害事象

用量変更や投与中止を必要とした、重篤な有害事象以外の有害事象は、プラセボ投与群の 1 例に生じた高カリウム血症であった。治験薬投与開始 19 日に高カリウム血症が発現した。治験薬を減量し、発現から 31 日後に回復した。

(4.4) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

FPF300 と各々の重篤な有害事象の因果関係は、脱水では否定され、心不全・心停止では否定できないと判断された。しかし、心不全（ 1* -08）と FPF300 の因果関係については、Crow-Fukase 症候群に伴う甲状腺機能低下症の治験薬内服による改善に伴い、内服中のチラーヂンが相対的に過量となり生じた頻脈が心不全発現の誘因となったことが、重篤な有害事象に関する報告書の記載から考察できる。したがって、心不全の発現は FPF300 投与

による甲状腺機能低下症の改善と関連すると考えられた。

一方、心停止（ 1* -20）は、FPF300 との因果関係は否定できなかったため、事態を重視し、新規症例の登録を一次中断した。治験続行の可否を審議するため、直ちに効果安全性評価委員会が開催された。委員には当初のメンバーに加え、臨時委員として、循環器内科専門医が加えられた。

委員会では、治験調整医師より、治験の概要、 1* -20 に生じた心停止（洞停止）の臨床的経緯に加えて、参考症例として長期オープン試験期に洞停止を生じた 1* -03 の臨床的経緯が説明され、これらの有害事象発現を受けての治験実施計画書改訂案が提示された。また、治験調整事務局より、 1* -20 に関して、エマージェンシー・キーが開封され、FPF300 投与群であったことが報告された。さらに、循環器内科専門医より、 1* -20 に生じた洞停止は、FPF300 による影響を否定できないが、原疾患による影響の可能性もあり、 1* -03 に生じた洞停止は、原疾患に伴う炎症性サイトカインの上昇に基づく冠攣縮が誘因である可能性があると言う見解が述べられた。

以上を受け、効果安全性評価委員会で審議した結果、治験薬と洞停止の因果関係は否定できないが、原疾患の併存症ないしは合併症の可能性もあると言う認識が、全会一致でなされた。その上で、「本疾患には、適切な治療薬が現時点で存在しないことを考えると本治験は重要であり、継続評価が妥当である。本事象は原疾患に併存したものである可能性も高いが、治験薬との因果関係は否定できないため、慎重なモニタリングを要すると考える。循環器の専門家を含めた治験計画書の変更が必要と考える」旨の勧告がなされ、治験実施計画書の変更を条件とした治験の継続が全会一致でなされた。

効果安全性評価委員会の勧告に基づき、治験実施計画書が改訂された（2.5 版→3.0 版）。

なお、計画書の変更に伴い、同意説明文書も改訂し、既に同意を取得した被験者に対して、改訂した同意説明文書を用いて再同意を得た。

以上より、重篤な有害事象である心（洞）停止と FPF300 の因果関係が否定できず、また、重篤又は重要な有害事象ではないが、洞性徐脈と FPF300 の関連が強く示唆されることから、FPF300 の投与に際しては、予防的措置として心電図モニタリングを行う等、心臓障害の発現を注意深く監視する等の対応が必要であると考えられた。

3) 臨床検査値の評価

臨床検査値においては、いずれの検査項目にも一定の方向への明らかな変動は見られなかった。

CTCAE で Grade 3 と判定された臨床検査値異常はプラセボ投与群のリンパ球数減少であり、有害事象と判定された。

高カリウム血症がプラセボ投与群の 1 例に認められ、治験薬を減量し、薬剤による処置を行った。

4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

投与期間中、FPF300 投与群ではサイクル 3 終了時からサイクル 5 終了時にかけて脈拍数が低下する傾向を示した。

5) 安全性の結論

ランダム化比較試験期に発現した有害事象は FPF300 投与群に 13/13 例（100%）78 件、プラセボ投与群に 11/11 例（100%）43 件生じた。20%以上の発現が認められた有害事象は、FPF300 投与群では便秘（61.5%）・洞性徐脈（53.8%）・皮膚乾燥（30.8%）・発熱（23.1%）・高カリウム血症（23.1%）・傾眠（23.1%）、プラセボ投与群では便秘（36.4%）・発熱（36.4%）であった。両群間で発現頻度に有意差を認めた事象は、洞性徐脈であった（p=0.006）。

副作用は FPF300 投与群に 10/13 例（76.9%）45 件、プラセボ投与群に 8/11 例（72.7%）22 件生じた。10%以上の発現を認めた副作用は、FPF300 投与群では便秘（61.5%）・洞性徐脈（53.8%）・高カリウム血症（23.1%）・傾眠（23.1%）・発熱（15.4%）・好酸球数増加（15.4%）・好中球数減少（15.4%）・白血球数減少（15.4%）・皮膚乾燥（15.4%）・蕁麻疹（15.4%）、プラセボ投与群では便秘（36.4%）・発熱（18.2%）であった。

CTCAE による重症度別有害事象では、Grade 4 の有害事象として、FPF300 投与群に心停止（1 例）が見られた。Grade 3 の有害事象として、FPF300 投与群に高血糖（2 例）、心不全・尿路感染・低ナトリウム血症・POEMS 症候群（各 1 例）が見られ、プラセボ投与群にリンパ球数減少・高カリウム血症・高トリグリセリド血症・POEMS 症候群（各 1 例）が見られた。Grade 5 の有害事象はなかった。治験薬との因果関係が否定できないとされた事象は、FPF300 投与群に生じた心不全・心停止、プラセボ投与群に生じたリンパ球数減少・高カリウム血症であった。

重篤な有害事象は FPF300 投与群に 3/13 例（23.1%）3 件、プラセボ投与群に 2/11 例（18.2%）2 件生じた。有害事象の発現による死亡はなかった。FPF300 投与群に心停止・心不全・脱水が各 1 例、プラセボ投与群にイレウス・発熱が各 1 例見られた。治験薬との因果関係が否定できないとされた事象は、FPF300 投与群では心不全・心停止、プラセボ投与群ではイレウス・発熱であった。FPF300 投与群における心不全は、治験薬による原疾患を基盤とした甲状腺機能低下症の改善に伴う脈拍増大に起因する可能性が考えられた。心停止については、発生時に効果安全性評価委員会を開催し、治験薬との因果関係及び治験の続行可否を審議した。委員会から、心停止は原疾患に併存したものである可能性も高いが、治験薬との因果関係は否定できないと言う見解の下、治験実施計画書の変更を条件とした治験の継続の勧告がなされ、治験を続行した。

臨床検査値には一定の方向への明らかに有意な変動は見られなかった。

バイタルサインでは FPF300 投与群に脈拍数の低下傾向が見られた。

以上より、FPF300 投与との強い関連が推定される有害事象・副作用は洞性徐脈であると考えられた。重症度は 7 例全例で Grade 1 であった。また、FPF300 との因果関係が否定できない重篤な有害事象として心停止が生じた。したがって、FPF300 の投与の際には、心臓障害の発現を注意深く監視する等の対応が必要であると考えられた。

5. 薬物動態

ランダム化比較試験期では薬物動態の検討は行わなかった。

6. 結論

移植適応のない Crow-Fukase 症候群において、ベース治療薬であるデキサメタゾンへの FPF300（一般名：サリドマイド）の上乗せ効果を、ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間試験のデザインで検討した。

FPF300 は Crow-Fukase 症候群に対して有効であることが検証された。一方で、一般的な副作用に加え、心臓障害（洞性徐脈・心停止）発現のリスクが否定できないことも示された。しかし、生命予後が不良かつ他に治療選択肢のない移植非適応の本症候群患者において、現時点では本剤は唯一の治療薬である。本剤により得られる有効性のベネフィットとの比較の観点から、心臓障害の注意喚起と十分な監視下での本剤使用のリスクは許容できる範囲にあると考えられた。

さらに、本治験は、超稀少疾患である Crow-Fukase 症候群を対象とした、ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験であり、国際的に見ても初めての試みである。Crow-Fukase 症候群におけるランダム化比較試験の実現可能性並びに代替評価項目の有用性・妥当性を示したと言う観点からも、意義のある試験であると考える。

2.7.6.1.1.2　長期オープン試験期

1. 治験対象患者

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1.1.2-1 及び表 2.7.6.1.1.2-1 に示す。

ランダム化比較試験期に参加した被験者の内、長期オープン試験期の移行に文書同意した被験者は 23 例であった。23 例の内、ランダム化比較試験期において FPF300 投与群の被験者が 11 例、プラセボ投与群が 12 例であり、ランダム化比較試験期終了後に長期オープン試験期に移行した被験者が 14 例、原疾患の亜急性増悪発現のためランダム化比較試験期を中止し、長期オープン試験期に早期移行した被験者が 9 例であった。

長期オープン試験期移行例全例（23 例）が治験薬（FPF300）の投与を受け、14 例が長期オープン試験期を完了し、9 例が治験を中止した。

中止例 9 例の中止理由は、「治験薬の投与継続が困難な有害事象が発現し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と認めたため」が 4 例、「治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与中止を必要と認めたため」が 4 例、「治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与が不適当と認めたため」が 1 例であった（表 2.7.6.1.1.2-2）。

中止時期（長期オープン試験期の投与開始日から中止までの日数）は最短が 6 日、最長が 195 日で、中止までに 100 日以上を要した症例が 5 例であった。中止例の中止時の治験薬服薬量は、4 例が 1 Cap/日/隔日、3 例が 1 Cap/日/毎日、1 例が 2 Cap/日/毎日、1 例が 3 Cap/日/毎日であった（表 2.7.6.1.1.2-3）。

中止例の内、2 例が死亡例であり、死亡日まで追跡した。その他の中止例は後観察 4 週まで追跡した。

長期オープン試験期移行例 23 例は全例、安全性解析対象集団、FAS 及び PPS に採用した。

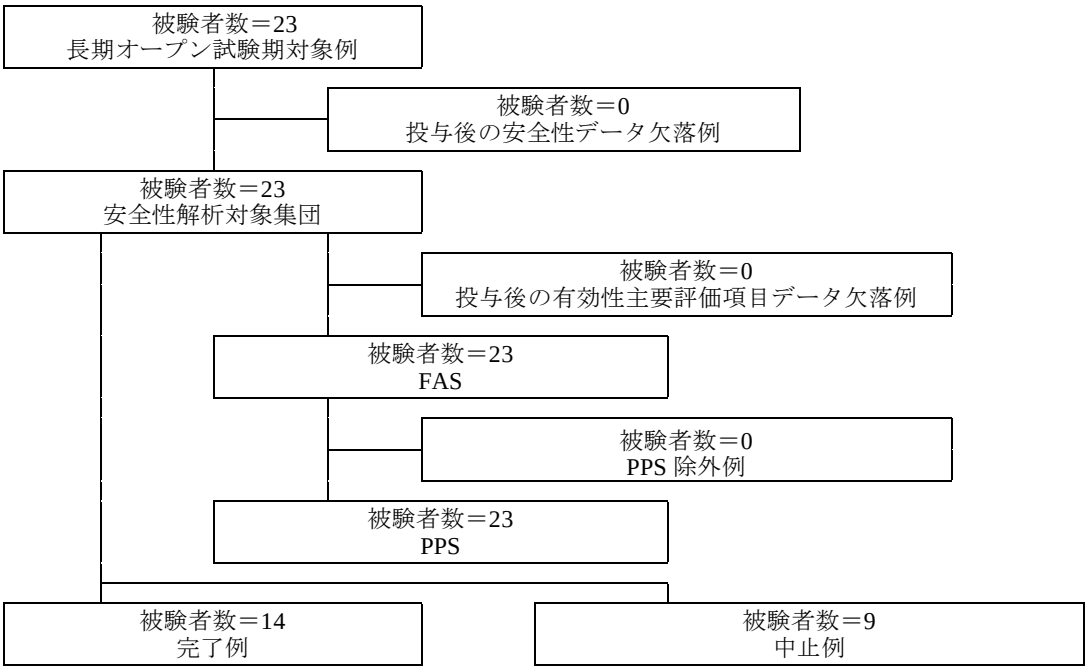


図 2.7.6.1.1.2-1　被験者の内訳

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－図 10.1-1」

表 2.7.6.1.1.2-1　被験者の内訳

項目	例数 (%)
長期オープン試験期対象例数	23 (100.0%)
長期オープン試験期完了例数	14 (60.9%)
中止例数	9 (39.1%)
安全性解析対象集団	23 (100.0%)
FAS	23 (100.0%)
PPS	23 (100.0%)

%は長期オープン試験期対象例数に対する%

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 10.1-1」

表 2.7.6.1.1.2-2　治験中止例

中止基準	例数 (%)
長期オープン試験期対象例数	23
治験薬を最低段階まで減量しても各々の減量基準に該当する有害事象が発現し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と認めた場合	0
治験薬の投与継続が困難な有害事象が発現し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と認めた場合	4 (17.4%)
患者からの中止の申し出があった場合	0
治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与が不適当と認めた場合	1 (4.3%)
治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与中止を必要と認めた場合	4 (17.4%)
患者の妊娠が判明した場合	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の治験継続が不可能と判断した場合	0

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 10.1-2」

表 2.7.6.1.1.2-3　治験中止例の中止時の投与量

被験者識別コード	中止時期：投与開始日から中止日までの日数	処方回数（回）（中止時）	投与量/投与日（中止時）
1*-03	121日後	15	1 Cap/日/毎日
1*-05	37日後	8	1 Cap/日/隔日
1*-07	6日後	1	1 Cap/日/隔日
1*-08	163日後	8	1 Cap/日/隔日
1*-14	79日後	5	1 Cap/日/毎日
1*-15	178日後	9	2 Cap/日/毎日
1*-17	175日後	12	1 Cap/日/毎日
1*-24	195日後	17	1 Cap/日/隔日
2*-01	98日後	6	3 Cap/日/毎日

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 10.1-3」

2) 治験実施計画書からの逸脱

長期オープン試験期移行後の治験実施計画書からの逸脱について、「治験薬の用法用量」、「デキサメタゾンの用法用量」、「併用禁止薬剤の使用」、「検査/観察項目の欠測」、「その他」の 5 項目に分類して集計した（表 2.7.6.1.1.2-4）。

23 例中 15 例に逸脱が見られた。主な逸脱は検査/観察項目の欠測（10 例）、デキサメタゾンの用法用量（5 例）、併用禁止薬剤の使用（5 例）であった。「その他」に区分された逸脱は、「CT 検査時、造影剤を使用」、「後観察を他の治験実施医療機関（千葉大）で実施」、「血中濃度採血日の変更（100 mg 反復投与後の採血）」（各 1 例）であった。

表 2.7.6.1.1.2-4　逸脱症例

逸脱区分	被験者数
長期オープン試験期対象例数	23
治験薬の用法用量	3 (13.0%)
デキサメタゾンの用法用量	5 (21.7%)
併用禁止薬剤の使用	5 (21.7%)
検査/観察項目の欠測	10 (43.5%)
その他	3 (13.0%)

表示は症例数、( )内は長期オープン試験期対象例数に対する%

区分間で同一症例の重複あり

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 10.2-1」

2. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.1.1.2-5、基準値の特性 1（血清 VEGF 値・遊離軽鎖・M 蛋白・自他覚症状）を表 2.7.6.1.1.2-6、基準値の特性 2（徒手筋力試験）を表 2.7.6.1.1.2-7、基準値の特性 3（握力・ONLS・胸部 X 線・心電図・胸腹骨盤部 CT 検査）を表 2.7.6.1.1.2-8、基準値の特性 4（神経伝導検査・呼吸機能検査・バイタルサイン）を表 2.7.6.1.1.2-9 にそれぞれ示す。なお、安全性解析対象集団、FAS 及び PPS は同じ解析集団（解析対象例数：23 例）であった。

ランダム化比較試験期の FPF300 投与群と比べて長期オープン試験期の人口統計学的及び他の基準値の特性（被験者背景）は PS（1,2,3）の分布、ベースラインの血清 VEGF 値にやや違いが見られた他は、ほぼ同じであった。長期オープン試験期のベースラインの血清 VEGF 値（3109.8±3137.85［中央値：1760.0］pg/mL）はランダム化比較試験期の FPF300 投与群のベースライン値（5037.7±3296.68［中央値：3900.0］pg/mL）より低値であった。長期オープン試験期のベースラインで、PS 1 の割合が 69.6%と高かった（ランダム化比較試験期 PS 1：46.2%）。

表 2.7.6.1.1.2-5　人口統計学的特性（SAF/FAS/PPS）（1/2）

項目		記述統計量
被験者総数		23
性別	男性	18 (78.3%)
	女性	5 (21.7%)
年齢(歳)	被験者数	23
	平均値	58.8
	標準偏差	11.50
	最小値	36
	中央値	58.0
	最大値	78
身長(cm)	被験者数	23
	平均値	164.2
	標準偏差	8.21
	最小値	151
	中央値	163.0
	最大値	180
体重(kg)	被験者数	23
	平均値	61.52
	標準偏差	10.104
	最小値	39.5
	中央値	62.00
	最大値	80.5
PS	1	16 (69.6%)
	2	2 (8.7%)
	3	5 (21.7%)
アレルギー歴	なし	17 (73.9%)
	あり	6 (26.1%)
副作用歴	なし	20 (87.0%)
	あり	3 (13.0%)
Crow-Fukase 症候群罹病期間(年)	被験者数	23
	平均値	4.3
	標準偏差	3.28
	最小値	0
	中央値	4.0
	最大値	13

表 2.7.6.1.1.2-5　人口統計学的特性（SAF/FAS/PPS）（2/2）

項目			記述統計量
被験者総数			23
既往症		なし	12 (52.2%)
		あり	11 (47.8%)
合併症		なし	1 (4.3%)
		あり	22 (95.7%)
合併症	高血圧症	なし	15 (65.2%)
		あり	8 (34.8%)
	糖尿病	なし	15 (65.2%)
		あり	8 (34.8%)
	脂質代謝異常症	なし	14 (60.9%)
		あり	9 (39.1%)
	高尿酸血症	なし	19 (82.6%)
		あり	4 (17.4%)
前治療	ステロイド療法	なし	16 (69.6%)
		あり	7 (30.4%)
	メルファラン・ プレドニゾロン療法	なし	21 (91.3%)
		あり	2 (8.7%)
	末梢血幹細胞移植を伴う 大量化学療法	なし	17 (73.9%)
		あり	6 (26.1%)
	放射線療法	なし	22 (95.7%)
		あり	1 (4.3%)
	その他	なし	14 (60.9%)
		あり	9 (39.1%)

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.2-1」

表 2.7.6.1.1.2-6　基準値の特性 1：血清 VEGF 値・遊離軽鎖・M 蛋白・自他覚症状（SAF/FAS/PPS）（1/2）

項目		記述統計量
被験者総数		23
血清 VEGF (pg/mL)	被験者数	23
	平均値	3109.8
	標準偏差	3137.85
	最小値	190
	中央値	1760.0
	最大値	13500
血清遊離軽鎖(K)(mg/dL)	被験者数	23
	平均値	3.360
	標準偏差	2.4089
	最小値	0.91
	中央値	2.570
	最大値	9.04
血清遊離軽鎖(L)(mg/dL)	被験者数	23
	平均値	6.375
	標準偏差	6.4407
	最小値	1.08
	中央値	3.940
	最大値	31.20
血清遊離軽鎖 (K/L)	被験者数	23
	平均値	0.729
	標準偏差	0.3526
	最小値	0.09
	中央値	0.800
	最大値	1.34
M 蛋白定性	-	3 (13.0%)
	±	1 (4.3%)
	+	19 (82.6%)
M 蛋白サブクラス	IgA-λ	7 (30.4%)
	IgG-λ	10 (43.5%)
	陰性	3 (13.0%)
	その他	3 (13.0%)

表 2.7.6.1.1.2-6　基準値の特性 1：血清 VEGF 値・遊離軽鎖・M 蛋白・自他覚症状（SAF/FAS/PPS）（2/2）

項目		記述統計量
被験者総数		23
自他覚症状		
浮腫	なし	8 (34.8%)
	Grade 1	10 (43.5%)
	Grade 2	4 (17.4%)
	Grade 3	1 (4.3%)
	Grade 4	0
	Grade 5	0
色素沈着	なし	4 (17.4%)
	Grade 1	13 (56.5%)
	Grade 2	6 (26.1%)
	Grade 3	0
	Grade 4	0
	Grade 5	0

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.2-2」

表 2.7.6.1.1.2-7　基準値の特性 2：徒手筋力試験（SAF/FAS/PPS）（1/5）

項目		記述統計量
被験者総数		23
徒手筋力試験(右)		
三角筋	0 (zero)	0
	1 (trace)	0
	2 (poor)	0
	3 (fair)	0
	4 (good)	4 (17.4%)
	5 (normal)	19 (82.6%)
上腕二頭筋	0 (zero)	0
	1 (trace)	0
	2 (poor)	0
	3 (fair)	0
	4 (good)	3 (13.0%)
	5 (normal)	20 (87.0%)
手首伸展	0 (zero)	0
	1 (trace)	0
	2 (poor)	0
	3 (fair)	0
	4 (good)	5 (21.7%)
	5 (normal)	18 (78.3%)
手指伸展	0 (zero)	0
	1 (trace)	0
	2 (poor)	0
	3 (fair)	0
	4 (good)	9 (39.1%)
	5 (normal)	14 (60.9%)
腸腰筋	0 (zero)	0
	1 (trace)	0
	2 (poor)	0
	3 (fair)	1 (4.3%)
	4 (good)	5 (21.7%)
	5 (normal)	17 (73.9%)
大腿四頭筋	0 (zero)	0
	1 (trace)	0
	2 (poor)	0
	3 (fair)	0
	4 (good)	2 (8.7%)
	5 (normal)	21 (91.3%)

表 2.7.6.1.1.2-7　基準値の特性 2：徒手筋力試験（SAF/FAS/PPS）（2/5）

項目		記述統計量
被験者総数		23
大腿二頭筋	0 (zero)	0
	1 (trace)	0
	2 (poor)	0
	3 (fair)	0
	4 (good)	7 (30.4%)
	5 (normal)	16 (69.6%)
前脛骨筋	0 (zero)	1 (4.3%)
	1 (trace)	9 (39.1%)
	2 (poor)	1 (4.3%)
	3 (fair)	2 (8.7%)
	4 (good)	1 (4.3%)
	5 (normal)	9 (39.1%)
腓腹筋	0 (zero)	1 (4.3%)
	1 (trace)	2 (8.7%)
	2 (poor)	0
	3 (fair)	1 (4.3%)
	4 (good)	2 (8.7%)
	5 (normal)	17 (73.9%)
徒手筋力試験(左)		
三角筋	0 (zero)	0
	1 (trace)	0
	2 (poor)	0
	3 (fair)	0
	4 (good)	5 (21.7%)
	5 (normal)	18 (78.3%)
上腕二頭筋	0 (zero)	0
	1 (trace)	0
	2 (poor)	0
	3 (fair)	0
	4 (good)	2 (8.7%)
	5 (normal)	21 (91.3%)
手首伸展	0 (zero)	0
	1 (trace)	0
	2 (poor)	0
	3 (fair)	0
	4 (good)	5 (21.7%)
	5 (normal)	18 (78.3%)

表 2.7.6.1.1.2-7　基準値の特性 2：徒手筋力試験（SAF/FAS/PPS）（3/5）

項目		記述統計量
被験者総数		23
手指伸展	0 (zero)	0
	1 (trace)	0
	2 (poor)	0
	3 (fair)	0
	4 (good)	8 (34.8%)
	5 (normal)	15 (65.2%)
腸腰筋	0 (zero)	0
	1 (trace)	0
	2 (poor)	0
	3 (fair)	1 (4.3%)
	4 (good)	5 (21.7%)
	5 (normal)	17 (73.9%)
大腿四頭筋	0 (zero)	0
	1 (trace)	0
	2 (poor)	0
	3 (fair)	0
	4 (good)	3 (13.0%)
	5 (normal)	20 (87.0%)
大腿二頭筋	0 (zero)	0
	1 (trace)	0
	2 (poor)	0
	3 (fair)	0
	4 (good)	8 (34.8%)
	5 (normal)	15 (65.2%)
前脛骨筋	0 (zero)	1 (4.3%)
	1 (trace)	9 (39.1%)
	2 (poor)	1 (4.3%)
	3 (fair)	2 (8.7%)
	4 (good)	1 (4.3%)
	5 (normal)	9 (39.1%)
腓腹筋	0 (zero)	1 (4.3%)
	1 (trace)	2 (8.7%)
	2 (poor)	0
	3 (fair)	1 (4.3%)
	4 (good)	2 (8.7%)
	5 (normal)	17 (73.9%)

表 2.7.6.1.1.2-7　基準値の特性 2：徒手筋力試験（SAF/FAS/PPS）（4/5）

項目		記述統計量
被験者総数		23
徒手筋力試験(左右平均)		
三角筋	被験者数	23
	最小値	4.0
	25%点	5.00
	中央値	5.00
	75%点	5.00
	最大値	5.0
上腕二頭筋	被験者数	23
	最小値	4.0
	25%点	5.00
	中央値	5.00
	75%点	5.00
	最大値	5.0
手首伸展	被験者数	23
	最小値	4.0
	25%点	4.50
	中央値	5.00
	75%点	5.00
	最大値	5.0
手指伸展	被験者数	23
	最小値	4.0
	25%点	4.00
	中央値	5.00
	75%点	5.00
	最大値	5.0
腸腰筋	被験者数	23
	最小値	3.0
	25%点	4.00
	中央値	5.00
	75%点	5.00
	最大値	5.0
大腿四頭筋	被験者数	23
	最小値	4.0
	25%点	5.00
	中央値	5.00
	75%点	5.00
	最大値	5.0
大腿二頭筋	被験者数	23
	最小値	4.0
	25%点	4.00
	中央値	5.00
	75%点	5.00
	最大値	5.0

表 2.7.6.1.1.2-7　基準値の特性 2：徒手筋力試験（SAF/FAS/PPS）（5/5）

項目		記述統計量
被験者総数		23
前脛骨筋	被験者数	23
	最小値	0
	25%点	1.00
	中央値	3.00
	75%点	5.00
	最大値	5.0
腓腹筋	被験者数	23
	最小値	0
	25%点	4.00
	中央値	5.00
	75%点	5.00
	最大値	5.0
MMT total score	被験者数	23
	平均値	81.0
	標準偏差	9.18
	最小値	64
	中央値	82.0
	最大値	90

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.2-3」

表 2.7.6.1.1.2-8　基準値の特性 3：握力・ONLS・胸部X線・心電図・胸・腹・骨盤部 CT 検査（SAF/FAS/PPS）（1/2）

項目		記述統計量
被験者総数		23
握力		
右 (kg)	被験者数	23
	平均値	21.96
	標準偏差	12.463
	最小値	4.0
	中央値	21.00
	最大値	46.0
左 (kg)	被験者数	23
	平均値	20.39
	標準偏差	10.157
	最小値	4.0
	中央値	19.00
	最大値	38.0
左右平均 (kg)	被験者数	23
	平均値	21.17
	標準偏差	11.170
	最小値	5.5
	中央値	21.50
	最大値	41.5
ONLS[*1]		
Arm Scale Score	0	7 (30.4%)
	1	5 (21.7%)
	2	5 (21.7%)
	3	6 (26.1%)
	4	0
	5	0
Leg Scale Score	0	5 (21.7%)
	1	3 (13.0%)
	2	5 (21.7%)
	3	5 (21.7%)
	4	3 (13.0%)
	5	0
	6	2 (8.7%)
	7	0
Total Score	被験者数	23
	最小値	0
	25%点	1.0
	中央値	4.0
	75%点	5.0
	最大値	9

表 2.7.6.1.1.2-8　基準値の特性 3：握力・ONLS・胸部X線・心電図・胸・腹・骨盤部 CT 検査（SAF/FAS/PPS）（2/2）

項目		記述統計量
被験者総数		23
運動機能に影響する末梢神経疾患以外の疾患	なし	18 (78.3%)
	あり	5 (21.7%)
胸部X線		
異常所見	なし	13 (56.5%)
	あり	10 (43.5%)
胸水	なし	2 (8.7%)
	少量	5 (21.7%)
	中等量	2 (8.7%)
	大量	1 (4.3%)
心電図		
所見	正常範囲	18 (78.3%)
	異常/臨床的に問題なし	5 (21.7%)
	異常/臨床的に問題あり	0
胸・腹・骨盤部 CT 検査		
胸水	なし	15 (65.2%)
	少量	4 (17.4%)
	中等量	2 (8.7%)
	大量	2 (8.7%)
心嚢水	なし	16 (69.6%)
	少量	7 (30.4%)
	中等量	0
	大量	0
腹水	なし	19 (82.6%)
	少量	3 (13.0%)
	中等量	0
	大量	1 (4.3%)

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.2-4」

表 2.7.6.1.1.2-9　基準値の特性 4：神経伝導検査・呼吸機能検査・バイタルサイン（SAF/FAS/PPS）（1/3）

項目		記述統計量
被験者総数		23
神経伝導検査 正中神経(右)		
CMAP 振幅 (mV)	被験者数	23
	平均値	4.21
	標準偏差	3.071
	最小値	0.2
	中央値	4.50
	最大値	9.3
運動神経伝導速度 (m/s)	被験者数	23
	平均値	34.7
	標準偏差	11.88
	最小値	11
	中央値	35.0
	最大値	56
F 波潜時 (ms)	被験者数	20
	平均値	44.99
	標準偏差	14.269
	最小値	26.8
	中央値	42.90
	最大値	81.6
神経伝導検査 正中神経(左)		
CMAP 振幅 (mV)	被験者数	23
	平均値	4.61
	標準偏差	3.029
	最小値	0.2
	中央値	4.10
	最大値	9.4
運動神経伝導速度 (m/s)	被験者数	23
	平均値	34.6
	標準偏差	11.18
	最小値	15
	中央値	34.0
	最大値	56
F 波潜時 (ms)	被験者数	19
	平均値	43.31
	標準偏差	13.934
	最小値	24.6
	中央値	41.90
	最大値	83.4

表 2.7.6.1.1.2-9　基準値の特性 4：神経伝導検査・呼吸機能検査・バイタルサイン（SAF/FAS/PPS）（2/3）

項目		記述統計量
被験者総数		23
神経伝導検査 尺骨神経(右)		
CMAP 振幅 (mV)	被験者数	23
	平均値	4.57
	標準偏差	2.657
	最小値	0.3
	中央値	4.80
	最大値	8.0
運動神経伝導速度 (m/s)	被験者数	23
	平均値	36.9
	標準偏差	14.45
	最小値	10
	中央値	36.0
	最大値	65
F 波潜時 (ms)	被験者数	20
	平均値	44.04
	標準偏差	12.439
	最小値	27.1
	中央値	42.85
	最大値	73.4
神経伝導検査 尺骨神経(左)		
CMAP 振幅 (mV)	被験者数	23
	平均値	5.04
	標準偏差	3.120
	最小値	0.2
	中央値	5.00
	最大値	9.6
運動神経伝導速度 (m/s)	被験者数	23
	平均値	37.0
	標準偏差	12.03
	最小値	17
	中央値	36.0
	最大値	59
F 波潜時 (ms)	被験者数	20
	平均値	43.72
	標準偏差	12.965
	最小値	26.8
	中央値	41.85
	最大値	77.0

表 2.7.6.1.1.2-9　基準値の特性 4：神経伝導検査・呼吸機能検査・バイタルサイン（SAF/FAS/PPS）（3/3）

項目		記述統計量
被験者総数		23
呼吸機能検査		
肺活量 (mL)	被験者数	23
	平均値	2990.9
	標準偏差	845.80
	最小値	880
	中央値	2930.0
	最大値	4480
%VC (%)	被験者数	23
	平均値	83.20
	標準偏差	18.784
	最小値	26.6
	中央値	87.80
	最大値	109.9
バイタルサイン		
収縮期血圧 (mmHg)	被験者数	23
	平均値	118.3
	標準偏差	16.52
	最小値	95
	中央値	112.0
	最大値	156
拡張期血圧 (mmHg)	被験者数	23
	平均値	69.0
	標準偏差	10.97
	最小値	38
	中央値	72.0
	最大値	89
脈拍数 (bpm)	被験者数	23
	平均値	69.3
	標準偏差	16.23
	最小値	44
	中央値	70.0
	最大値	103

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.2-5」

3. 有効性（副次評価項目）

1) 血清 VEGF 値の経時推移

長期オープン試験期の測定時期ごとの血清 VEGF 値の記述統計量を長期オープン試験期の総被験者、ランダム化比較試験期に FPF300 投与群であった被験者、ランダム化比較試験期にプラセボ投与群であった被験者別（以下、被験者集団別）に表 2.7.6.1.1.2-10 に示す。

表 2.7.6.1.1.2-10　血清 VEGF 値の推移（FAS/PPS）

時期	ランダム期の投与群	記述統計量					
		被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	FPF300投与群	11	2446.8	2388.95	678	1250.0	7600
	プラセボ投与群	12	3717.5	3696.15	190	2360.0	13500
	合計	23	3109.8	3137.85	190	1760.0	13500
サイクル1終了時	FPF300投与群	10	2474.1	2186.68	584	1365.0	6010
	プラセボ投与群	11	3133.8	3286.64	242	1860.0	11300
	合計	21	2819.7	2768.88	242	1860.0	11300
サイクル2終了時	FPF300投与群	10	2701.7	2548.10	687	1500.0	7310
	プラセボ投与群	11	3368.8	3215.57	285	2350.0	11900
	合計	21	3051.1	2865.01	285	2060.0	11900
サイクル3終了時	FPF300投与群	9	2513.6	2300.42	628	1510.0	6540
	プラセボ投与群	11	3150.8	2960.85	321	2490.0	10700
	合計	20	2864.1	2635.91	321	1710.0	10700
サイクル4終了時	FPF300投与群	9	2105.0	1845.33	484	1400.0	5480
	プラセボ投与群	10	2685.6	2189.79	263	2575.0	7810
	合計	19	2410.6	1999.93	263	2070.0	7810
サイクル5終了時	FPF300投与群	9	2101.1	1711.03	518	1280.0	5340
	プラセボ投与群	9	2166.2	1900.35	306	1810.0	6700
	合計	18	2133.7	1754.50	306	1615.0	6700
サイクル6終了時	FPF300投与群	8	2168.3	1885.35	359	1585.0	5840
	プラセボ投与群	9	2681.6	2974.58	219	1710.0	9690
	合計	17	2440.0	2459.46	219	1710.0	9690
サイクル7終了時	FPF300投与群	7	1968.9	1903.32	285	1130.0	5730
	プラセボ投与群	7	2458.3	2786.10	346	1610.0	8470
	合計	14	2213.6	2306.32	285	1510.0	8470
サイクル8終了時	FPF300投与群	7	1777.3	1695.50	236	1110.0	5300
	プラセボ投与群	7	2114.0	2837.84	189	1460.0	8430
	合計	14	1945.6	2252.61	189	1285.0	8430
サイクル9終了時	FPF300投与群	7	2031.7	2059.08	228	1400.0	6340
	プラセボ投与群	7	1877.9	1894.71	268	1440.0	5950
	合計	14	1954.8	1902.65	228	1420.0	6340
サイクル10終了時	FPF300投与群	7	1688.1	1667.26	184	1210.0	5270
	プラセボ投与群	7	1943.4	2268.74	304	1150.0	6900
	合計	14	1815.8	1917.32	184	1180.0	6900
サイクル11終了時	FPF300投与群	7	1725.1	1818.68	204	1250.0	5660
	プラセボ投与群	7	1930.4	1913.68	243	1620.0	5810
	合計	14	1827.8	1796.71	204	1360.0	5810
終了時	FPF300投与群	7	1564.4	1531.40	209	1110.0	4860
	プラセボ投与群	7	1816.6	1758.08	282	1650.0	5480
	合計	14	1690.5	1589.35	209	1320.0	5480

単位 : pg/mL　　CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.4-1」

以上、バラツキは見られたものの、いずれの被験者集団においても投与継続とともに血清 VEGF 値は減少した。

2) 血清 VEGF 値のベースラインに対する減少率

測定時期ごとの血清 VEGF 値のベースラインに対する減少率の記述統計量を被験者集団別に表 2.7.6.1.1.2-11 に示す。

表 2.7.6.1.1.2-11　血清 VEGF 値のベースラインに対する減少率の推移（FAS/PPS）

時期	ランダム期の投与群	記述統計量						平均値の95%信頼区間
		被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	
サイクル 1 終了時	FPF300 投与群	10	-0.09	23.119	-38.2	-2.49	35.8	-16.624, 16.452
	プラセボ投与群	11	8.50	31.269	-32.9	6.25	67.0	-12.508, 29.506
	合計	21	4.41	27.362	-38.2	-0.58	67.0	-8.044, 16.866
サイクル 2 終了時	FPF300 投与群	10	-7.80	30.280	-44.3	-8.27	43.0	-29.463, 13.858
	プラセボ投与群	11	-7.56	42.152	-59.6	0.33	77.3	-35.880, 20.756
	合計	21	-7.68	36.069	-59.6	-6.96	77.3	-24.095, 8.742
サイクル 3 終了時	FPF300 投与群	9	7.70	22.641	-25.8	4.43	49.8	-9.702, 25.105
	プラセボ投与群	11	-5.11	51.459	-77.9	8.51	84.6	-39.677, 29.465
	合計	20	0.66	40.648	-77.9	7.27	84.6	-18.367, 19.681
サイクル 4 終了時	FPF300 投与群	9	17.86	27.441	-24.0	11.39	61.3	-3.238, 38.948
	プラセボ投与群	10	-4.01	61.204	-103.9	16.24	88.7	-47.789, 39.776
	合計	19	6.35	48.305	-103.9	11.90	88.7	-16.934, 29.631
サイクル 5 終了時	FPF300 投与群	9	14.26	30.056	-34.7	13.82	58.6	-8.847, 37.359
	プラセボ投与群	9	1.61	58.187	-71.3	3.50	89.6	-43.117, 46.337
	合計	18	7.93	45.395	-71.3	8.66	89.6	-14.642, 30.507
サイクル 6 終了時	FPF300 投与群	8	22.60	37.791	-31.1	35.98	71.3	-8.993, 54.195
	プラセボ投与群	9	-8.89	81.904	-183.7	28.22	90.5	-71.846, 54.068
	合計	17	5.93	65.126	-183.7	31.05	90.5	-27.555, 39.415
サイクル 7 終了時	FPF300 投与群	7	21.70	38.854	-33.5	23.54	77.2	-14.234, 57.633
	プラセボ投与群	7	5.91	57.933	-82.1	8.52	91.0	-47.666, 59.492
	合計	14	13.81	48.092	-82.1	16.03	91.0	-13.961, 41.574
サイクル 8 終了時	FPF300 投与群	7	22.89	43.139	-27.5	25.90	81.1	-17.006, 62.787
	プラセボ投与群	7	34.06	30.988	0.5	34.27	92.4	5.404, 62.721
	合計	14	28.48	36.547	-27.5	27.83	92.4	7.375, 49.578
サイクル 9 終了時	FPF300 投与群	7	13.99	49.366	-53.9	11.39	81.8	-31.665, 59.647
	プラセボ投与群	7	25.00	45.302	-41.1	41.16	91.1	-16.901, 66.893
	合計	14	19.49	45.876	-53.9	14.35	91.1	-6.995, 45.981
サイクル 10 終了時	FPF300 投与群	7	26.27	38.429	-6.3	4.79	85.3	-9.267, 61.814
	プラセボ投与群	7	24.14	50.226	-60.0	39.55	93.5	-22.314, 70.588
	合計	14	25.21	42.978	-60.0	14.10	93.5	0.391, 50.020
サイクル 11 終了時	FPF300 投与群	7	25.09	40.833	-13.8	13.99	83.7	-12.679, 62.849
	プラセボ投与群	7	27.62	39.706	-27.9	29.13	92.4	-9.106, 64.338
	合計	14	26.35	38.716	-27.9	17.44	92.4	3.997, 48.704
終了時	FPF300 投与群	7	30.53	36.073	2.4	8.72	83.3	-2.828, 63.896
	プラセボ投与群	7	25.11	46.538	-48.4	33.47	93.7	-17.935, 68.146
	合計	14	27.82	40.101	-48.4	21.48	93.7	4.666, 50.974

単位：%

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.4-2」

以上、バラツキは見られたものの、いずれの被験者集団においても投与継続とともに血清 VEGF 減少率は上昇した。

3) 血清 VEGF 値の目標値（1000 pg/mL）達成割合

測定時期ごとの血清 VEGF 目標値（1000 pg/mL）達成被験者数及び達成割合を被験者集団別に表 2.7.6.1.1.2-12 に示す。

表 2.7.6.1.1.2-12　血清 VEGF 値の目標値（1000 pg/mL）達成の推移（FAS/PPS）

時期	ランダム期の投与群	記述統計量		
		被験者数	達成例数(%)	95%信頼区間
サイクル1終了時	FPF300投与群	10	4 (40.0%)	12.16 - 73.76
	プラセボ投与群	11	1 (9.1%)	0.23 - 41.28
	合計	21	5 (23.8%)	8.22 - 47.17
サイクル2終了時	FPF300投与群	10	4 (40.0%)	12.16 - 73.76
	プラセボ投与群	11	2 (18.2%)	2.28 - 51.78
	合計	21	6 (28.6%)	11.28 - 52.18
サイクル3終了時	FPF300投与群	9	4 (44.4%)	13.70 - 78.80
	プラセボ投与群	11	2 (18.2%)	2.28 - 51.78
	合計	20	6 (30.0%)	11.89 - 54.28
サイクル4終了時	FPF300投与群	9	4 (44.4%)	13.70 - 78.80
	プラセボ投与群	10	3 (30.0%)	6.67 - 65.25
	合計	19	7 (36.8%)	16.29 - 61.64
サイクル5終了時	FPF300投与群	9	4 (44.4%)	13.70 - 78.80
	プラセボ投与群	9	3 (33.3%)	7.49 - 70.07
	合計	18	7 (38.9%)	17.30 - 64.25
サイクル6終了時	FPF300投与群	8	3 (37.5%)	8.52 - 75.51
	プラセボ投与群	9	3 (33.3%)	7.49 - 70.07
	合計	17	6 (35.3%)	14.21 - 61.67
サイクル7終了時	FPF300投与群	7	3 (42.9%)	9.90 - 81.59
	プラセボ投与群	7	2 (28.6%)	3.67 - 70.96
	合計	14	5 (35.7%)	12.76 - 64.86
サイクル8終了時	FPF300投与群	7	2 (28.6%)	3.67 - 70.96
	プラセボ投与群	7	3 (42.9%)	9.90 - 81.59
	合計	14	5 (35.7%)	12.76 - 64.86
サイクル9 終了時	FPF300投与群	7	2 (28.6%)	3.67 - 70.96
	プラセボ投与群	7	2 (28.6%)	3.67 - 70.96
	合計	14	4 (28.6%)	8.39 - 58.10
サイクル10終了時	FPF300投与群	7	3 (42.9%)	9.90 - 81.59
	プラセボ投与群	7	2 (28.6%)	3.67 - 70.96
	合計	14	5 (35.7%)	12.76 - 64.86
サイクル11終了時	FPF300投与群	7	3 (42.9%)	9.90 - 81.59
	プラセボ投与群	7	3 (42.9%)	9.90 - 81.59
	合計	14	6 (42.9%)	17.66 - 71.14
終了時	FPF300投与群	7	3 (42.9%)	9.90 - 81.59
	プラセボ投与群	7	3 (42.9%)	9.90 - 81.59
	合計	14	6 (42.9%)	17.66 - 71.14

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.4-3」

以上、いずれの被験者集団においても投与継続とともに血清 VEGF 目標値（1000 pg/mL）

を達成する被験者の割合は上昇した。

4) 運動機能検査（徒手筋力試験、握力、ONLS）

(1) 徒手筋力試験

徒手筋力試験を 9 筋（三角筋、上腕二頭筋、手首伸展、手指伸展、腸腰筋、大腿四頭筋、大腿二頭筋、前脛骨筋、腓腹筋）に対して実施し、各筋の左右筋力の平均スコア及び 9 筋の Total score のベースライン及び終了時の記述統計量を被験者集団別に表 2.7.6.1.1.2-13 に示す。

表 2.7.6.1.1.2-13　徒手筋力試験の平均スコア及び合計スコアの推移（記述統計量）（FAS/PPS）（1/2）

部位	時期	ランダム期の投与群	記述統計量					
			被験者数	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
三角筋(左右平均)	Baseline	FPF300 投与群	11	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	12	4.0	4.25	5.00	5.00	5.0
		合計	23	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0
	終了時	FPF300 投与群	7	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	7	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		合計	14	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
上腕二頭筋(左右平均)	Baseline	FPF300 投与群	11	4.5	5.00	5.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	12	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		合計	23	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0
	終了時	FPF300 投与群	7	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	7	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		合計	14	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
手首伸展(左右平均)	Baseline	FPF300 投与群	11	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	12	4.0	4.25	5.00	5.00	5.0
		合計	23	4.0	4.50	5.00	5.00	5.0
	終了時	FPF300 投与群	7	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	7	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		合計	14	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
手指伸展(左右平均)	Baseline	FPF300 投与群	11	4.0	4.00	5.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	12	4.0	4.00	5.00	5.00	5.0
		合計	23	4.0	4.00	5.00	5.00	5.0
	終了時	FPF300 投与群	7	4.5	5.00	5.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	7	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		合計	14	4.5	5.00	5.00	5.00	5.0
腸腰筋(左右平均)	Baseline	FPF300 投与群	11	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	12	3.0	4.00	5.00	5.00	5.0
		合計	23	3.0	4.00	5.00	5.00	5.0
	終了時	FPF300 投与群	7	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	7	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		合計	14	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0

表 2.7.6.1.1.2-13　徒手筋力試験の平均スコア及び合計スコアの推移（記述統計量）（FAS/PPS）（2/2）

部位	時期	ランダム期の投与群	記述統計量					
			被験者数	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
大腿四頭筋(左右平均)	Baseline	FPF300 投与群	11	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	12	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		合計	23	4.0	5.00	5.00	5.00	5.0
	終了時	FPF300 投与群	7	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	7	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		合計	14	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
大腿二頭筋(左右平均)	Baseline	FPF300 投与群	11	4.0	4.50	5.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	12	4.0	4.00	5.00	5.00	5.0
		合計	23	4.0	4.00	5.00	5.00	5.0
	終了時	FPF300 投与群	7	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	7	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
		合計	14	5.0	5.00	5.00	5.00	5.0
前脛骨筋(左右平均)	Baseline	FPF300 投与群	11	1.0	1.00	1.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	12	0	1.00	3.00	5.00	5.0
		合計	23	0	1.00	3.00	5.00	5.0
	終了時	FPF300 投与群	7	1.0	1.00	2.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	7	1.0	2.00	5.00	5.00	5.0
		合計	14	1.0	1.00	4.50	5.00	5.0
腓腹筋(左右平均)	Baseline	FPF300 投与群	11	1.0	3.00	5.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	12	0	4.50	5.00	5.00	5.0
		合計	23	0	4.00	5.00	5.00	5.0
	終了時	FPF300 投与群	7	2.0	3.50	5.00	5.00	5.0
		プラセボ投与群	7	0	3.50	5.00	5.00	5.0
		合計	14	0	3.50	5.00	5.00	5.0
Total score	Baseline	FPF300 投与群	11	66	71.0	82.0	90.0	90
		プラセボ投与群	12	64	72.0	82.0	90.0	90
		合計	23	64	72.0	82.0	90.0	90
	終了時	FPF300 投与群	7	78	78.0	82.0	88.0	90
		プラセボ投与群	7	72	81.0	90.0	90.0	90
		合計	14	72	81.0	88.0	90.0	90

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 15.2-1」一部改変

長期オープン試験期の被験者では、前脛骨筋以外の筋力はベースラインから終了時まで、スコア（中央値）は 5.00 で推移した。ランダム化比較試験期に FPF300 投与群であった被験者、ランダム化比較試験期にプラセボ投与群であった被験者のいずれの群も同様の傾向であった。

前脛骨筋では､いずれの被験者集団でも､ベースラインのスコアに対して終了時には 1.00～2.00（中央値）上昇した。

Total score では、長期オープン試験期の被験者のベースラインのスコア（中央値）が 82.0 で、サイクル 1 終了時から終了時まで 82.0～88.0 で推移した。

ランダム化比較試験期に FPF300 投与群であった被験者では、ベースラインが 82.0、サイクル 1 終了時から終了時まで 82.0～88.0 で推移し、ランダム化比較試験期にプラセボ投与群であった被験者ではベースラインが 82.0、サイクル 1 終了時から終了時まで 82.0～

90.0 で推移した。

以上、徒手筋力試験では Total score はベースラインから終了時まで維持された。各筋における傾向を見ると、ベースラインで低下のない筋の筋力は維持、ベースラインで低下を認めた前脛骨筋の筋力は改善した。

(2) 握力

握力（左右平均値）のベースライン及び終了時の記述統計量を被験者集団別に表 2.7.6.1.1.2-14 に示す。

表 2.7.6.1.1.2-14　握力（左右平均値）の推移（記述統計量）（FAS/PPS）

時期	ランダム期の投与群	記述統計量					
		被験者数	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
Baseline	FPF300 投与群	11	5.5	9.50	21.50	25.00	41.0
	プラセボ投与群	12	7.0	12.75	23.50	34.00	41.5
	合計	23	5.5	10.00	21.50	31.00	41.5
終了時	FPF300 投与群	7	12.0	14.00	21.00	27.50	28.0
	プラセボ投与群	7	8.0	22.50	27.50	37.50	39.5
	合計	14	8.0	20.00	24.25	28.00	39.5

単位：kg

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 15.2-1」一部改変

長期オープン試験期の被験者のベースラインの握力（中央値）は 21.50 kg であったが、治験薬投与開始後の握力はサイクル 1 終了時から終了時まで 22.00 kg～26.25 kg で推移した。

ランダム化比較試験期に FPF300 投与群であった被験者の握力は、ベースラインが 21.50 kg で、サイクル 1 終了時から終了時まで 20.50 kg～22.25 kg で推移し、ランダム化比較試験期にプラセボ投与群であった被験者では、ベースラインが 23.50 kg で、サイクル 1 終了時から終了時まで 25.00 kg～29.00 kg で推移した。

(3) ONLS

ONLS の Arm Scale score、Leg Scale score 及び Total score についてベースライン及び終了時の記述統計量を被験者集団別に表 2.7.6.1.1.2-15 に示す。

表 2.7.6.1.1.2-15　ONLS の推移（記述統計量）（FAS/PPS）（1/2）

スコア	時期	ランダム期の投与群	記述統計量					
			被験者数	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
Arm Scale score	Baseline	FPF300 投与群	11	0	0	2.0	3.0	3
		プラセボ投与群	12	0	0.5	1.0	2.0	3
		合計	23	0	0	1.0	3.0	3
	終了時	FPF300 投与群	7	0	0	2.0	2.0	3
		プラセボ投与群	7	0	0	1.0	1.0	2
		合計	14	0	0	1.0	2.0	3
Leg Scale score	Baseline	FPF300 投与群	11	0	1.0	2.0	4.0	6
		プラセボ投与群	12	0	0.5	2.0	3.0	4
		合計	23	0	1.0	2.0	3.0	6
	終了時	FPF300 投与群	7	1	1.0	2.0	3.0	5
		プラセボ投与群	7	0	0	1.0	2.0	3
		合計	14	0	1.0	1.5	2.0	5

表 2.7.6.1.1.2-15　ONLS の推移（記述統計量）（FAS/PPS）（2/2）

スコア	時期	ランダム期の投与群	記述統計量					
			被験者数	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
Total score	Baseline	FPF300 投与群	11	0	1.0	4.0	7.0	9
		プラセボ投与群	12	0	1.0	4.0	5.0	7
		合計	23	0	1.0	4.0	5.0	9
	終了時	FPF300 投与群	7	1	2.0	4.0	6.0	7
		プラセボ投与群	7	0	0	2.0	4.0	4
		合計	14	0	1.0	2.0	4.0	7

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 15.2-1」一部改変

Arm Scale score では、長期オープン試験期の被験者のベースラインのスコアの中央値（最小値、最大値）は 1.0、（0、3）で、中央値、最小値、最大値はいずれもサイクル 1 終了時から終了時まで変化はなかった。

ランダム化比較試験期に FPF300 投与群であった被験者では、ベースラインが 2.0（0、3）で、中央値がサイクル 1 終了時及びサイクル 2 終了時が 1.5 に変化した以外、終了時まで変化はなかった。最小値、最大値はいずれもサイクル 1 終了時から終了時まで変化はなかった。ランダム化比較試験期にプラセボ投与群であった被験者では、ベースラインが 1.0（0、3）で、中央値と最小値にはサイクル 1 終了時から終了時まで変化はなく、最大値はサイクル 7 終了時から終了時まで 2 で推移した。

Leg Scale score では、長期オープン試験期の被験者のベースラインのスコアの中央値（最小値、最大値）は 2.0（0、6）で、中央値はサイクル 7 終了時から終了時まで 1.5 で推移した。最大値はサイクル 4 終了時から終了時まで 5 で推移した。最小値はベースラインから終了時まで 0 で推移した。

ランダム化比較試験期に FPF300 投与群であった被験者では、ベースラインが 2.0（0、6）で、中央値が終了時まで変化なく、最小値はサイクル 4 終了時から終了時まで 1 で推移し、最大値はサイクル 1 終了時から終了時まで 5 で推移した。ランダム化比較試験期にプラセボ投与群であった被験者では、ベースラインが 2.0（0、4）で、中央値がサイクル 2 終了時からサイクル 3 終了時まで 1.5、それ以降終了時まで 1.0 で推移し、最大値はサイクル 4 終了時以降終了時まで 3 に低下した。

Total score では、長期オープン試験期の被験者のベースラインのスコアの中央値（最小値、最大値）は 4.0（0、9）で、中央値はサイクル 7 終了時から終了時まで 2.0 で推移し、最大値はサイクル 3 終了時を除きサイクル 1 終了時から終了時まで 7 で推移した。最小値はベースラインから終了時まで 0 で推移した。

ランダム化比較試験期に FPF300 投与群であった被験者では、ベースラインが 4.0（0、9）で、中央値はサイクル 1 終了時及びサイクル 2 終了時に 3.0 になった以外終了時まで 4.0 で変化はなく、最小値はサイクル 2 終了時から終了時まで 1 で推移し、最大値はサイクル 1 終了時から終了時まで 7 で推移した。ランダム化比較試験期にプラセボ投与群であった被験者では、ベースラインが 4.0（0、7）で、中央値はサイクル 1 終了時から終了時まで、サイクル 7 終了時からサイクル 9 終了時を除き、2.0～2.5 で推移した。サイクル 7 終了時からサイクル 9 終了時は 1.0 で推移した。最大値はサイクル 4 終了時～サイクル 6 終

了時まで 5、それ以降終了時まで 4 で推移した。最小値には変化はなかった。

5) 神経伝導検査

神経伝導検査（正中・尺骨神経の複合筋活動電位振幅・運動神経伝導速度・F 波潜時）をベースライン時、サイクル 6 終了時及び終了時に実施し、実測値の集計、サイクル 6 終了時及び終了時のベースラインに対する変化量、変化率の算出を行った。

測定時期ごとの神経伝導検査の実測値の記述統計量を被験者集団別に表 2.7.6.1.1.2-16 に示す。また、ベースラインに対する変化量、変化率の記述統計量を被験者集団別に表 2.7.6.1.1.2-17、2.7.6.1.1.2-18 に示す。

治験薬の長期投与により複合筋活動電位振幅は増加、運動神経伝導速度は上昇、F 波潜時は短縮し、いずれも改善した。

表 2.7.6.1.1.2-16　正中神経・尺骨神経の神経伝導検査（実測値）（記述統計量）（FAS/PPS）（1/4）

項目		時期	ランダム期の投与群	記述統計量					
				被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
正中神経(右)	CMAP 振幅(mV)	Baseline	FPF300投与群	11	3.46	3.112	0.2	1.80	9.3
			プラセボ投与群	12	4.90	2.996	0.4	5.95	9.2
			合計	23	4.21	3.071	0.2	4.50	9.3
		サイクル6終了時	FPF300投与群	8	3.35	3.139	0.3	2.75	9.0
			プラセボ投与群	9	5.06	3.112	0.4	6.20	8.3
			合計	17	4.25	3.150	0.3	4.00	9.0
		終了時	FPF300投与群	7	3.90	3.144	0.3	4.20	9.6
			プラセボ投与群	7	5.21	3.109	0.8	6.50	7.9
			合計	14	4.56	3.080	0.3	4.90	9.6
	運動神経伝導速度(m/s)	Baseline	FPF300投与群	11	32.3	11.21	11	35.0	51
			プラセボ投与群	12	36.9	12.52	16	36.0	56
			合計	23	34.7	11.88	11	35.0	56
		サイクル6終了時	FPF300投与群	8	33.3	9.56	11	35.5	41
			プラセボ投与群	9	37.3	13.14	18	37.0	54
			合計	17	35.4	11.43	11	36.0	54
		終了時	FPF300投与群	7	36.3	8.56	19	38.0	46
			プラセボ投与群	7	40.7	14.04	17	46.0	54
			合計	14	38.5	11.41	17	38.5	54
	F 波潜時(ms)	Baseline	FPF300投与群	8	46.56	11.081	30.6	43.10	66.6
			プラセボ投与群	12	43.94	16.448	26.8	41.05	81.6
			合計	20	44.99	14.269	26.8	42.90	81.6
		サイクル6終了時	FPF300投与群	6	43.05	5.589	38.3	40.95	53.8
			プラセボ投与群	5	33.60	10.347	27.7	28.90	51.9
			合計	11	38.75	9.099	27.7	40.20	53.8
		終了時	FPF300投与群	7	40.74	5.995	32.5	38.90	51.0
			プラセボ投与群	5	32.20	6.417	27.6	30.10	43.1
			合計	12	37.18	7.343	27.6	37.75	51.0

表 2.7.6.1.1.2-16　正中神経・尺骨神経の神経伝導検査（実測値）（記述統計量）（FAS/PPS）（2/4）

項目		時期	ランダム期の投与群	記述統計量					
				被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
正中神経(左)	CMAP 振幅(mV)	Baseline	FPF300投与群	11	4.01	3.319	0.2	3.80	8.3
			プラセボ投与群	12	5.17	2.764	1.0	5.40	9.4
			合計	23	4.61	3.029	0.2	4.10	9.4
		サイクル6終了時	FPF300投与群	8	4.28	3.791	0.1	3.05	10.4
			プラセボ投与群	9	4.79	2.421	1.5	4.30	8.9
			合計	17	4.55	3.048	0.1	4.30	10.4
		終了時	FPF300投与群	7	4.20	2.321	0.8	5.40	6.6
			プラセボ投与群	6	6.00	2.747	2.6	6.70	9.2
			合計	13	5.03	2.590	0.8	5.80	9.2
	運動神経伝導速度(m/s)	Baseline	FPF300投与群	11	33.2	10.34	15	34.0	51
			プラセボ投与群	12	35.9	12.21	17	33.0	56
			合計	23	34.6	11.18	15	34.0	56
		サイクル6終了時	FPF300投与群	8	31.5	8.09	15	32.0	41
			プラセボ投与群	9	38.0	11.52	22	37.0	54
			合計	17	34.9	10.30	15	33.0	54
		終了時	FPF300投与群	7	38.1	6.39	28	38.0	49
			プラセボ投与群	6	42.5	13.44	24	47.0	56
			合計	13	40.2	10.04	24	38.0	56
	F 波潜時(ms)	Baseline	FPF300投与群	7	40.99	9.213	24.6	41.20	55.5
			プラセボ投与群	12	44.67	16.309	26.4	42.15	83.4
			合計	19	43.31	13.934	24.6	41.90	83.4
		サイクル6終了時	FPF300投与群	6	40.87	4.604	33.9	42.65	45.6
			プラセボ投与群	8	38.99	12.093	26.0	35.60	58.6
			合計	14	39.79	9.372	26.0	39.90	58.6
		終了時	FPF300投与群	7	41.60	7.671	32.1	39.20	56.4
			プラセボ投与群	5	36.20	15.226	26.8	29.90	62.9
			合計	12	39.35	11.142	26.8	38.05	62.9

表 2.7.6.1.1.2-16　正中神経・尺骨神経の神経伝導検査（実測値）（記述統計量）（FAS/PPS）（3/4）

項目		時期	ランダム期の投与群	記述統計量					
				被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
尺骨神経(右)	CMAP 振幅(mV)	Baseline	FPF300投与群	11	4.10	2.982	0.3	2.70	8.0
			プラセボ投与群	12	5.01	2.367	1.8	5.15	8.0
			合計	23	4.57	2.657	0.3	4.80	8.0
		サイクル6終了時	FPF300投与群	8	4.38	3.118	0.2	4.20	8.7
			プラセボ投与群	9	5.80	2.751	0.5	5.80	9.8
			合計	17	5.13	2.928	0.2	5.80	9.8
		終了時	FPF300投与群	7	4.99	2.961	1.5	6.10	9.5
			プラセボ投与群	7	5.86	2.426	1.0	6.00	8.4
			合計	14	5.42	2.640	1.0	6.05	9.5
	運動神経伝導速度(m/s)	Baseline	FPF300投与群	11	35.2	13.90	10	38.0	54
			プラセボ投与群	12	38.4	15.38	18	33.0	65
			合計	23	36.9	14.45	10	36.0	65
		サイクル6終了時	FPF300投与群	8	37.0	13.36	11	40.0	56
			プラセボ投与群	9	39.9	12.31	21	40.0	54
			合計	17	38.5	12.50	11	40.0	56
		終了時	FPF300投与群	7	44.3	11.25	31	44.0	65
			プラセボ投与群	7	41.3	14.00	23	46.0	56
			合計	14	42.8	12.30	23	45.0	65
	F 波潜時(ms)	Baseline	FPF300投与群	8	43.60	8.206	30.0	42.85	56.8
			プラセボ投与群	12	44.33	14.973	27.1	41.10	73.4
			合計	20	44.04	12.439	27.1	42.85	73.4
		サイクル6終了時	FPF300投与群	7	44.09	4.920	37.5	45.30	51.5
			プラセボ投与群	7	37.47	10.822	26.8	32.50	54.1
			合計	14	40.78	8.775	26.8	40.50	54.1
		終了時	FPF300投与群	7	40.03	4.861	32.9	39.70	46.9
			プラセボ投与群	6	36.57	11.002	26.4	32.00	51.7
			合計	13	38.43	8.092	26.4	38.00	51.7

表 2.7.6.1.1.2-16　正中神経・尺骨神経の神経伝導検査（実測値）（記述統計量）（FAS/PPS）（4/4）

項目		時期	ランダム期の投与群	記述統計量					
				被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
尺骨神経(左)	CMAP 振幅(mV)	Baseline	FPF300投与群	11	4.53	3.579	0.2	5.00	9.6
			プラセボ投与群	12	5.52	2.703	1.7	5.70	9.5
			合計	23	5.04	3.120	0.2	5.00	9.6
		サイクル6終了時	FPF300投与群	8	4.16	3.566	0.3	3.90	10.7
			プラセボ投与群	8	5.11	2.440	0.6	5.80	7.9
			合計	16	4.64	2.993	0.3	4.70	10.7
		終了時	FPF300投与群	7	4.86	3.063	1.7	4.30	10.4
			プラセボ投与群	6	5.92	2.203	1.6	6.55	7.7
			合計	13	5.35	2.648	1.6	6.30	10.4
	運動神経伝導速度(m/s)	Baseline	FPF300投与群	11	35.2	11.39	17	37.0	53
			プラセボ投与群	12	38.6	12.87	19	33.5	59
			合計	23	37.0	12.03	17	36.0	59
		サイクル6終了時	FPF300投与群	8	38.6	11.70	15	42.0	50
			プラセボ投与群	8	42.1	13.22	24	44.5	60
			合計	16	40.4	12.19	15	42.5	60
		終了時	FPF300投与群	6	42.5	6.35	33	45.5	48
			プラセボ投与群	6	43.2	14.25	22	48.5	56
			合計	12	42.8	10.52	22	46.5	56
	F 波潜時(ms)	Baseline	FPF300投与群	8	40.94	6.351	30.8	40.95	49.1
			プラセボ投与群	12	45.58	15.978	26.8	44.55	77.0
			合計	20	43.72	12.965	26.8	41.85	77.0
		サイクル6終了時	FPF300投与群	6	40.57	3.957	37.1	38.90	46.1
			プラセボ投与群	7	37.50	10.748	26.6	34.20	54.5
			合計	13	38.92	8.174	26.6	37.60	54.5
		終了時	FPF300投与群	7	39.83	3.961	35.0	39.20	44.8
			プラセボ投与群	6	40.33	17.036	26.6	32.30	68.8
			合計	13	40.06	11.351	26.6	37.20	68.8

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.4-4」

表 2.7.6.1.1.2-17　正中神経･尺骨神経の神経伝導検査結果（変化量）（記述統計量）（FAS/PPS）（1/2）

項目		時期	ランダム期の投与群	記述統計量						平均値の95%信頼区間
				被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	
正中神経(右)	CMAP 振幅(mV)	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	0.65	0.984	-0.5	0.30	2.3	-0.173, 1.473
			プラセボ投与群	9	-0.34	1.172	-2.0	-0.20	1.5	-1.245, 0.556
			合計	17	0.12	1.171	-2.0	0	2.3	-0.479, 0.726
		終了時	FPF300投与群	7	0.86	1.849	-1.6	0.20	3.7	-0.853, 2.567
			プラセボ投与群	7	0.26	1.382	-1.3	-0.30	2.7	-1.021, 1.535
			合計	14	0.56	1.599	-1.6	0.15	3.7	-0.366, 1.480
	運動神経伝導速度(m/s)	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	2.0	4.17	-2	0	10	-1.49, 5.49
			プラセボ投与群	9	-4.1	3.41	-10	-3.0	-1	-6.73, -1.49
			合計	17	-1.2	4.83	-10	-1.0	10	-3.72, 1.25
		終了時	FPF300投与群	7	2.1	7.95	-12	3.0	14	-5.21, 9.49
			プラセボ投与群	7	-1.9	3.02	-8	-1.0	1	-4.65, 0.94
			合計	14	0.1	6.14	-12	0	14	-3.40, 3.69
	F 波潜時(ms)	サイクル6終了時	FPF300投与群	4	-4.88	5.949	-13.3	-2.95	-0.3	-14.341, 4.591
			プラセボ投与群	5	1.50	4.436	-1.7	0	9.2	-4.008, 7.008
			合計	9	-1.33	5.865	-13.3	-1.10	9.2	-5.842, 3.175
		終了時	FPF300投与群	5	-7.38	5.260	-15.1	-4.10	-3.0	-13.911, -0.849
			プラセボ投与群	5	0.76	1.752	-0.8	0.10	3.7	-1.415, 2.935
			合計	10	-3.31	5.663	-15.1	-1.90	3.7	-7.361, 0.741
正中神経(左)	CMAP 振幅(mV)	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	0.89	1.257	-0.2	0.55	3.3	-0.164, 1.939
			プラセボ投与群	9	-1.01	1.479	-3.9	-0.50	0.7	-2.148, 0.125
			合計	17	-0.12	1.655	-3.9	0	3.3	-0.969, 0.733
		終了時	FPF300投与群	7	0.36	1.489	-2.0	0.80	2.1	-1.020, 1.734
			プラセボ投与群	6	-0.25	0.750	-1.5	-0.20	0.5	-1.037, 0.537
			合計	13	0.08	1.201	-2.0	-0.20	2.1	-0.649, 0.803
	運動神経伝導速度(m/s)	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	-0.4	4.37	-10	0	5	-4.03, 3.28
			プラセボ投与群	9	-1.8	1.86	-5	-2.0	1	-3.20, -0.35
			合計	17	-1.1	3.26	-10	-1.0	5	-2.79, 0.56
		終了時	FPF300投与群	7	3.9	5.76	-5	2.0	11	-1.47, 9.18
			プラセボ投与群	6	0.2	2.93	-3	0	4	-2.90, 3.24
			合計	13	2.2	4.88	-5	2.0	11	-0.79, 5.10
	F 波潜時(ms)	サイクル6終了時	FPF300投与群	4	-1.23	3.464	-4.7	-1.45	2.7	-6.736, 4.286
			プラセボ投与群	8	0.70	1.872	-2.0	0.65	4.1	-0.865, 2.265
			合計	12	0.06	2.530	-4.7	0.60	4.1	-1.549, 1.666
		終了時	FPF300投与群	5	-1.16	2.756	-5.3	0	1.2	-4.581, 2.261
			プラセボ投与群	5	0.72	1.721	-1.2	0.50	3.5	-1.417, 2.857
			合計	10	-0.22	2.382	-5.3	0.30	3.5	-1.924, 1.484

表 2.7.6.1.1.2-17　正中神経･尺骨神経の神経伝導検査結果（変化量）（記述統計量）（FAS/PPS）（2/2）

項目		時期	ランダム期の投与群	記述統計量						平均値の95%信頼区間
				被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	
尺骨神経(右)	CMAP 振幅(mV)	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	0.85	1.110	-0.2	0.45	3.1	-0.078, 1.778
			プラセボ投与群	9	0.04	1.138	-1.4	0.20	2.0	-0.830, 0.919
			合計	17	0.42	1.165	-1.4	0.20	3.1	-0.176, 1.023
		終了時	FPF300投与群	7	1.01	1.659	-1.1	0.40	3.9	-0.520, 2.548
			プラセボ投与群	7	0.20	1.533	-1.8	0.30	2.2	-1.218, 1.618
			合計	14	0.61	1.592	-1.8	0.35	3.9	-0.312, 1.526
	運動神経伝導速度(m/s)	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	2.9	3.94	-4	3.0	8	-0.42, 6.17
			プラセボ投与群	9	-2.6	5.68	-12	-2.0	6	-6.92, 1.81
			合計	17	0	5.55	-12	1.0	8	-2.85, 2.85
		終了時	FPF300投与群	7	6.7	4.68	0	5.0	13	2.39, 11.04
			プラセボ投与群	7	-3.0	5.72	-10	-5.0	7	-8.29, 2.29
			合計	14	1.9	7.11	-10	2.0	13	-2.25, 5.96
	F 波潜時(ms)	サイクル6終了時	FPF300投与群	6	-3.37	4.563	-11.3	-2.45	0.7	-8.155, 1.422
			プラセボ投与群	7	0.49	3.271	-3.6	-0.20	6.1	-2.540, 3.511
			合計	13	-1.29	4.245	-11.3	-0.30	6.1	-3.858, 1.273
		終了時	FPF300投与群	6	-7.33	5.134	-11.8	-8.70	1.6	-12.722, -1.945
			プラセボ投与群	6	1.25	6.486	-6.0	0	13.5	-5.557, 8.057
			合計	12	-3.04	7.155	-11.8	-2.95	13.5	-7.588, 1.505
尺骨神経(左)	CMAP 振幅(mV)	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	0.36	0.969	-1.5	0.50	1.6	-0.448, 1.173
			プラセボ投与群	8	-1.55	1.568	-4.3	-0.95	0.1	-2.860, -0.240
			合計	16	-0.59	1.600	-4.3	-0.30	1.6	-1.446, 0.259
		終了時	FPF300投与群	7	0.56	1.574	-2.7	0.80	2.3	-0.898, 2.012
			プラセボ投与群	6	-1.07	1.700	-3.6	-0.90	1.0	-2.851, 0.718
			合計	13	-0.19	1.776	-3.6	0.20	2.3	-1.265, 0.881
	運動神経伝導速度(m/s)	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	4.6	4.93	-3	5.5	11	0.51, 8.74
			プラセボ投与群	8	-2.3	3.01	-8	-1.5	1	-4.77, 0.27
			合計	16	1.2	5.31	-8	0	11	-1.64, 4.02
		終了時	FPF300投与群	6	8.8	1.94	7	8.5	12	6.80, 10.87
			プラセボ投与群	6	-3.0	3.79	-10	-2.0	0	-6.98, 0.98
			合計	12	2.9	6.82	-10	3.5	12	-1.41, 7.25
	F 波潜時(ms)	サイクル6終了時	FPF300投与群	6	-2.12	5.394	-11.3	-1.55	3.5	-7.777, 3.544
			プラセボ投与群	7	0.87	2.133	-1.6	0.20	4.7	-1.101, 2.844
			合計	13	-0.51	4.099	-11.3	-0.10	4.7	-2.985, 1.969
		終了時	FPF300投与群	6	-3.22	5.869	-12.7	-2.70	3.1	-9.375, 2.942
			プラセボ投与群	6	-0.47	0.885	-2.1	-0.30	0.5	-1.395, 0.462
			合計	12	-1.84	4.251	-12.7	-0.50	3.1	-4.543, 0.859

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.4-5」

表 2.7.6.1.1.2-18　正中神経･尺骨神経の神経伝導検査結果（変化率）（記述統計量）（FAS/PPS）
（1/2）

項目		時期	ランダム期の投与群	記述統計量						平均値の95%信頼区間
				被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	
正中神経(右)	CMAP 振幅(mV)	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	38.53	56.026	-38.5	20.55	105.6	-8.313, 85.364
			プラセボ投与群	9	-8.28	28.162	-64.7	-2.63	23.4	-29.928, 13.366
			合計	17	13.75	48.474	-64.7	0	105.6	-11.177, 38.669
		終了時	FPF300投与群	7	54.35	87.800	-46.2	50.00	200.0	-26.851, 135.552
			プラセボ投与群	7	22.31	58.062	-47.1	-3.95	103.8	-31.388, 76.009
			合計	14	38.33	73.418	-47.1	13.16	200.0	-4.060, 80.721
	運動神経伝導速度(m/s)	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	7.92	16.250	-5.0	0	41.7	-5.664, 21.506
			プラセボ投与群	9	-12.04	11.715	-28.6	-5.56	-2.0	-21.040, -3.030
			合計	17	-2.64	17.016	-28.6	-2.17	41.7	-11.393, 6.105
		終了時	FPF300投与群	7	8.24	29.063	-38.7	7.69	58.3	-18.636, 35.121
			プラセボ投与群	7	-6.35	11.701	-32.0	-2.86	2.0	-17.174, 4.470
			合計	14	0.95	22.591	-38.7	0	58.3	-12.098, 13.989
	F 波潜時(ms)	サイクル6終了時	FPF300投与群	4	-9.42	10.219	-23.2	-6.90	-0.7	-25.685, 6.836
			プラセボ投与群	5	3.38	10.766	-5.1	0	21.5	-9.992, 16.743
			合計	9	-2.31	11.942	-23.2	-2.66	21.5	-11.493, 6.867
		終了時	FPF300投与群	5	-15.29	9.345	-26.3	-9.93	-7.3	-26.891, -3.686
			プラセボ投与群	5	2.06	4.588	-2.4	0.33	9.4	-3.632, 7.760
			合計	10	-6.61	11.480	-26.3	-4.83	9.4	-14.825, 1.600
正中神経(左)	CMAP 振幅(mV)	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	21.87	39.899	-50.0	27.61	63.6	-11.488, 55.225
			プラセボ投与群	9	-15.11	27.683	-63.4	-5.97	24.1	-36.387, 6.171
			合計	17	2.29	37.968	-63.4	0	63.6	-17.229, 21.814
		終了時	FPF300投与群	7	39.98	82.704	-50.0	28.89	190.9	-36.508, 116.468
			プラセボ投与群	6	-3.50	19.402	-36.6	-2.28	21.7	-23.864, 16.859
			合計	13	19.91	63.921	-50.0	-2.13	190.9	-18.716, 58.538
	運動神経伝導速度(m/s)	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	0.08	11.852	-23.3	0	19.2	-9.828, 9.989
			プラセボ投与群	9	-4.89	6.700	-18.5	-3.57	4.0	-10.040, 0.260
			合計	17	-2.55	9.510	-23.3	-2.63	19.2	-7.441, 2.339
		終了時	FPF300投与群	7	12.75	17.721	-11.6	5.88	38.5	-3.640, 29.138
			プラセボ投与群	6	0.54	8.409	-11.1	0	12.0	-8.288, 9.362
			合計	13	7.11	15.054	-11.6	5.00	38.5	-1.984, 16.210
	F 波潜時(ms)	サイクル6終了時	FPF300投与群	4	-3.22	8.582	-11.4	-4.01	6.6	-16.876, 10.436
			プラセボ投与群	8	1.75	5.133	-7.1	1.68	9.8	-2.542, 6.040
			合計	12	0.09	6.545	-11.4	1.34	9.8	-4.066, 4.252
		終了時	FPF300投与群	5	-3.19	7.087	-14.2	0	2.9	-11.989, 5.610
			プラセボ投与群	5	1.21	3.710	-4.3	1.48	5.9	-3.391, 5.821
			合計	10	-0.99	5.816	-14.2	0.91	5.9	-5.148, 3.173

表 2.7.6.1.1.2-18　正中神経･尺骨神経の神経伝導検査結果(変化率)(記述統計量)(FAS/PPS)
(2/2)

項目		時期	ランダム期の投与群	記述統計量						平均値の95%信頼区間
				被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	
尺骨神経(右)	CMAP 振幅(mV)	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	75.74	177.470	-50.0	7.15	500.0	-72.628, 224.109
			プラセボ投与群	9	-3.95	31.330	-72.2	3.03	32.3	-28.028, 20.136
			合計	17	33.55	126.297	-72.2	5.56	500.0	-31.382, 98.490
		終了時	FPF300投与群	7	125.69	274.075	-42.3	18.75	733.3	-127.787, 379.167
			プラセボ投与群	7	5.86	39.767	-44.4	4.00	71.0	-30.914, 42.641
			合計	14	65.78	198.154	-44.4	4.50	733.3	-48.634, 180.188
	運動神経伝導速度(m/s)	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	11.29	14.229	-9.1	10.56	38.1	-0.610, 23.181
			プラセボ投与群	9	-3.59	15.178	-25.0	-3.57	24.0	-15.258, 8.076
			合計	17	3.41	16.197	-25.0	2.56	38.1	-4.918, 11.738
		終了時	FPF300投与群	7	20.82	19.810	0	14.82	61.9	2.499, 39.143
			プラセボ投与群	7	-4.14	15.837	-17.9	-10.53	28.0	-18.786, 10.507
			合計	14	8.34	21.555	-17.9	5.56	61.9	-4.105, 20.786
	F 波潜時(ms)	サイクル6終了時	FPF300投与群	6	-6.46	8.335	-19.9	-4.91	1.6	-15.209, 2.286
			プラセボ投与群	7	1.64	7.947	-6.2	-0.71	13.7	-5.705, 8.994
			合計	13	-2.10	8.844	-19.9	-1.11	13.7	-7.441, 3.248
		終了時	FPF300投与群	6	-15.00	10.480	-25.4	-17.76	4.2	-25.998, -4.002
			プラセボ投与群	6	4.57	17.148	-10.4	0.02	38.4	-13.421, 22.571
			合計	12	-5.21	16.973	-25.4	-6.49	38.4	-15.997, 5.572
尺骨神経(左)	CMAP 振幅(mV)	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	29.72	72.190	-28.8	11.18	200.0	-30.630, 90.075
			プラセボ投与群	8	-26.50	24.969	-64.7	-18.11	1.5	-47.370, -5.621
			合計	16	1.61	59.713	-64.7	-6.31	200.0	-30.205, 33.433
		終了時	FPF300投与群	7	171.29	432.523	-51.9	14.55	1150.0	-228.732, 571.303
			プラセボ投与群	6	-11.81	19.082	-37.9	-12.49	14.9	-31.831, 8.220
			合計	13	86.78	320.492	-51.9	8.33	1150.0	-106.890, 280.453
	運動神経伝導速度(m/s)	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	14.26	16.597	-11.8	15.97	37.5	0.388, 28.140
			プラセボ投与群	8	-6.25	8.629	-25.0	-4.61	1.7	-13.467, 0.960
			合計	16	4.01	16.600	-25.0	0	37.5	-4.840, 12.851
		終了時	FPF300投与群	6	27.82	11.488	17.9	25.96	50.0	15.760, 39.873
			プラセボ投与群	6	-7.59	11.958	-31.3	-3.44	0	-20.137, 4.961
			合計	12	10.11	21.607	-31.3	8.97	50.0	-3.614, 23.843
	F 波潜時(ms)	サイクル6終了時	FPF300投与群	6	-3.95	11.987	-23.1	-3.18	10.3	-16.532, 8.628
			プラセボ投与群	7	2.33	5.250	-4.5	0.71	10.4	-2.524, 7.187
			合計	13	-0.57	9.181	-23.1	-0.25	10.4	-6.116, 4.979
		終了時	FPF300投与群	6	-6.48	12.992	-26.0	-5.74	9.1	-20.118, 7.150
			プラセボ投与群	6	-0.84	1.819	-3.8	-0.81	1.8	-2.744, 1.073
			合計	12	-3.66	9.324	-26.0	-1.12	9.1	-9.584, 2.264

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.4-6」

6) M 蛋白定性

測定時期ごとの M 蛋白（定性測定）を評価カテゴリ別（－、±、＋）及び被験者集団別に表 2.7.6.1.1.2-19 に示す。

表 2.7.6.1.1.2-19　M 蛋白定性（評価カテゴリ別）（FAS/PPS）

時期	ランダム期の投与群	被験者数	記述統計量		
			－	±	＋
Baseline	FPF300投与群	11	1 (9.1%)	0	10 (90.9%)
	プラセボ投与群	12	2 (16.7%)	1 (8.3%)	9 (75.0%)
	合計	23	3 (13.0%)	1 (4.3%)	19 (82.6%)
サイクル3終了時	FPF300投与群	9	2 (22.2%)	0	7 (77.8%)
	プラセボ投与群	11	3 (27.3%)	0	8 (72.7%)
	合計	20	5 (25.0%)	0	15 (75.0%)
サイクル6終了時	FPF300投与群	8	2 (25.0%)	0	6 (75.0%)
	プラセボ投与群	9	3 (33.3%)	0	6 (66.7%)
	合計	17	5 (29.4%)	0	12 (70.6%)
サイクル9終了時	FPF300投与群	7	2 (28.6%)	0	5 (71.4%)
	プラセボ投与群	7	2 (28.6%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)
	合計	14	4 (28.6%)	1 (7.1%)	9 (64.3%)
終了時	FPF300投与群	7	2 (28.6%)	0	5 (71.4%)
	プラセボ投与群	7	2 (28.6%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)
	合計	14	4 (28.6%)	1 (7.1%)	9 (64.3%)

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.4-7」

長期オープン試験期の被験者の M 蛋白が（＋）の被験者の割合はベースラインが 82.6%（19/23 例）であったが、サイクル 3 終了時からサイクル 9 終了時の割合は 75.0%（15/20 例）から 64.3%（9/14 例）に減少し、終了時の割合はサイクル 9 終了時と同じ 64.3%（9/14 例）であった。（±）の被験者の割合に大きな変化はなく、（－）の割合はベースラインの 13.0%（3/23 例）から増加し、終了時は 28.6%（4/14 例）になった。

ランダム化比較試験期に FPF300 投与群であった被験者、ランダム化比較試験期にプラセボ投与群であった被験者においても同様の結果であった。

以上、M 蛋白（＋）の被験者の割合が治験薬の投与に従い減少（改善）した。

7) 胸水量

測定時期ごとの胸腹骨盤部 CT 検査から得た胸水量を評価カテゴリ別（なし、少量、中等量、大量）及び被験者集団別に表 2.7.6.1.1.2-20 に示す。

長期オープン試験期の被験者のベースラインの胸水量の評価カテゴリ別割合は、なし 65.2%（15/23 例）、少量 17.4%（4/23 例）、中等量 8.7%（2/23 例）、大量 8.7%（2/23 例）であったが、サイクル 3 終了時は、なし 73.7%（14/19 例）、少量 10.5%（2/19 例）、中等量 10.5%（2/19 例）、大量 5.3%（1/19 例）、サイクル 6 終了時はそれぞれ 82.4%（14/17 例）、5.9%（1/17 例）、11.8%（2/17 例）、0%となしの割合が増加し、終了時には、なしが 92.9%（13/14 例）、中等量が 7.1%（1/14 例）で、少量と大量は 0%であった。

ベースラインから終了時までの胸水量の評価カテゴリ別割合は、「なし」が増加（改善）した。ランダム化比較試験期に FPF300 投与群であった被験者、ランダム化比較試験期に

プラセボ投与群であった被験者のいずれの群でも同様の傾向であった。

表 2.7.6.1.1.2-20　胸水量（FAS/PPS）

時期	ランダム期の投与群	被験者数	記述統計量			
			なし	少量	中等量	大量
Baseline	FPF300投与群	11	8 (72.7%)	2 (18.2%)	0	1 (9.1%)
	プラセボ投与群	12	7 (58.3%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)
	合計	23	15 (65.2%)	4 (17.4%)	2 (8.7%)	2 (8.7%)
サイクル3終了時	FPF300投与群	8	7 (87.5%)	0	0	1 (12.5%)
	プラセボ投与群	11	7 (63.6%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	0
	合計	19	14 (73.7%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)
サイクル6終了時	FPF300投与群	8	7 (87.5%)	0	1 (12.5%)	0
	プラセボ投与群	9	7 (77.8%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
	合計	17	14 (82.4%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)	0
サイクル9終了時	FPF300投与群	6	6 (100.0%)	0	0	0
	プラセボ投与群	7	6 (85.7%)	0	1 (14.3%)	0
	合計	13	12 (92.3%)	0	1 (7.7%)	0
終了時	FPF300投与群	7	7 (100.0%)	0	0	0
	プラセボ投与群	7	6 (85.7%)	0	1 (14.3%)	0
	合計	14	13 (92.9%)	0	1 (7.1%)	0

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.4-8」

8) 肺活量（VC）

測定時期ごとの肺活量及び%VC を被験者集団別に表 2.7.6.1.1.2-21 に示す。

表 2.7.6.1.1.2-21　肺活量（FAS/PPS）

項目	時期	ランダム期の投与群	記述統計量					
			被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
肺活量(mL)	Baseline	FPF300投与群	11	2820.0	827.30	880	2990.0	3870
		プラセボ投与群	12	3147.5	867.53	2050	2855.0	4480
		合計	23	2990.9	845.80	880	2930.0	4480
	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	3010.0	911.70	1300	3205.0	3940
		プラセボ投与群	9	3278.9	1010.08	2090	2790.0	4620
		合計	17	3152.4	944.94	1300	2910.0	4620
	終了時	FPF300投与群	7	3191.4	667.87	2050	3170.0	3960
		プラセボ投与群	7	3150.0	1112.94	1790	3100.0	4410
		合計	14	3170.7	882.05	1790	3135.0	4410
VC%	Baseline	FPF300投与群	11	82.71	21.528	26.6	85.70	109.9
		プラセボ投与群	12	83.64	16.851	56.5	90.90	101.2
		合計	23	83.20	18.784	26.6	87.80	109.9
	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	88.78	17.296	49.1	90.20	105.1
		プラセボ投与群	9	85.59	17.133	53.6	88.60	103.8
		合計	17	87.09	16.743	49.1	89.20	105.1
	終了時	FPF300投与群	7	91.27	7.905	78.5	90.70	103.1
		プラセボ投与群	7	84.14	20.093	45.9	91.00	100.4
		合計	14	87.71	15.128	45.9	90.85	103.1

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.4-9」

長期オープン試験期の被験者のベースラインの肺活量（平均値±標準偏差）は 2990.9±845.80 mL、サイクル 6 終了時が 3152.4±944.94 mL、終了時が 3170.7±882.05 mL、%VC はそれぞれ 83.20±18.784%、87.09±16.743%、87.71±15.128%であった。

ランダム化比較試験期に FPF300 投与群であった被験者は増加傾向に、ランダム化比較試験期にプラセボ投与群であった被験者はサイクル 6 終了時は増加するも、終了時はベースライン値まで減少する傾向であった。

9) 体重

ベースライン及び終了時の体重の記述統計量を被験者集団別に表 2.7.6.1.1.2-22 に示す。

表 2.7.6.1.1.2-22　体重（FAS/PPS）

時期	ランダム期の投与群	記述統計量					
		被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	FPF300投与群	11	61.25	7.581	51.2	62.40	75.8
	プラセボ投与群	12	61.77	12.320	39.5	61.90	80.5
	合計	23	61.52	10.104	39.5	62.00	80.5
終了時	FPF300投与群	7	62.67	9.465	49.5	63.90	74.3
	プラセボ投与群	7	66.33	14.484	38.9	70.70	81.6
	合計	14	64.50	11.906	38.9	65.20	81.6

単位 : kg　　CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.4-10」一部改変

長期オープン試験期の被験者のベースラインの体重（平均値±標準偏差［中央値］）は 61.52±10.104［62.00］kg で、サイクル 6 終了時以降 63 kg～64 kg で推移し、終了時は 64.50±11.906［65.20］kg であった。

ランダム化比較試験期に FPF300 投与群であった被験者では、ベースラインが 61.25±7.581［62.40］kg で、サイクル 7 終了時以降 63 kg 程度で推移し、終了時は 62.67±9.465［63.90］kg であった。

ランダム化比較試験期にプラセボ投与群であった被験者では、ベースラインが 61.77±12.320［61.90］kg で、サイクル 5 終了時以降 63 kg～66 kg で推移し、終了時は 66.33±14.484［70.70］kg であった。

10) QOL（SF-36）

SF-36 の 8 項目について、項目ごとのスコア及び 8 項目の合計スコアを測定時期ごとに評価し、記述統計量を算出した。結果は表 2.7.6.1.1.2-23 に示した。

長期オープン試験期の被験者のスコア（中央値）が上昇（改善）した項目は、PF、MH、RP、RE、GH、VT、SF 及び Total score で、低下ないし変化ない項目は BP のみであった。特に PF、RP、RE、GH、Total score で上昇幅が大きかった。

ランダム化比較試験期に FPF300 投与群であった被験者では、PF、MH、RP、RE、GH 及び Total score で上昇（改善）し、特に、PF、RP、RE で大きく上昇した。低下（悪化）した項目は BP と VT で、SF では変動はなかった。

ランダム化比較試験期にプラセボ投与群であった被験者では、Total score を含む全項目で上昇（改善）し、特に、PF、RP、RE、GH、VT、SF で大きく上昇した。

表 2.7.6.1.1.2-23　QOL（SF-36）（FAS/PPS）（1/2）

QOL	時期	ランダム期の投与群	記述統計量					
			被験者数	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
PF	Baseline	FPF300投与群	11	-14.4	-7.13	10.92	43.40	54.2
		プラセボ投与群	12	-14.4	-8.74	14.53	43.40	57.8
		合計	23	-14.4	-7.13	10.92	43.40	57.8
	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	-14.4	-3.52	7.31	32.57	47.0
		プラセボ投与群	9	1.7	7.31	10.92	50.62	54.2
		合計	17	-14.4	1.69	10.92	39.79	54.2
	終了時	FPF300投与群	7	-10.7	0.09	18.13	47.01	54.2
		プラセボ投与群	6	7.3	18.13	39.79	54.23	57.8
		合計	13	-10.7	7.31	25.35	54.23	57.8
MH	Baseline	FPF300投与群	11	35.7	38.40	49.14	51.82	51.8
		プラセボ投与群	12	11.6	39.74	43.77	54.51	57.2
		合計	23	11.6	38.40	46.45	51.82	57.2
	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	41.1	46.45	54.51	59.87	62.6
		プラセボ投与群	9	30.4	38.40	51.82	51.82	59.9
		合計	17	30.4	43.77	51.82	59.87	62.6
	終了時	FPF300投与群	7	41.1	49.14	51.82	62.56	65.2
		プラセボ投与群	6	41.1	49.14	50.48	54.51	62.6
		合計	13	41.1	49.14	51.82	57.19	65.2
RP	Baseline	FPF300投与群	11	2.6	2.55	15.84	45.75	49.1
		プラセボ投与群	12	2.6	5.87	14.18	35.78	55.7
		合計	23	2.6	5.87	15.84	45.75	55.7
	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	2.6	4.21	22.49	49.07	52.4
		プラセボ投与群	9	2.6	15.84	25.81	49.07	55.7
		合計	17	2.6	5.87	25.81	49.07	55.7
	終了時	FPF300投与群	7	2.6	15.84	25.81	45.75	49.1
		プラセボ投与群	6	15.8	29.14	29.14	45.75	55.7
		合計	13	2.6	15.84	29.14	45.75	55.7
RE	Baseline	FPF300投与群	11	14.4	18.60	31.09	51.91	51.9
		プラセボ投与群	12	6.1	12.36	29.01	49.83	56.1
		合計	23	6.1	18.60	31.09	51.91	56.1
	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	18.6	29.01	47.75	56.07	56.1
		プラセボ投与群	9	6.1	18.60	39.42	56.07	56.1
		合計	17	6.1	18.60	43.58	56.07	56.1
	終了時	FPF300投与群	7	31.1	35.25	56.07	56.07	56.1
		プラセボ投与群	6	22.8	31.09	49.83	56.07	56.1
		合計	13	22.8	35.25	56.07	56.07	56.1
BP	Baseline	FPF300投与群	11	30.9	35.37	44.74	54.57	61.7
		プラセボ投与群	12	17.1	26.89	37.60	43.41	61.7
		合計	23	17.1	30.90	40.28	49.21	61.7
	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	35.4	35.37	40.06	55.46	61.7
		プラセボ投与群	9	21.5	26.89	31.35	44.30	61.7
		合計	17	21.5	31.35	35.37	49.21	61.7
	終了時	FPF300投与群	7	17.1	35.37	40.28	61.71	61.7
		プラセボ投与群	6	35.8	39.83	40.06	50.10	61.7
		合計	13	17.1	39.83	40.28	50.10	61.7

表 2.7.6.1.1.2-23　QOL（SF-36）（FAS/PPS）（2/2）

QOL	時期	ランダム期の投与群	記述統計量					
			被験者数	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
GH	Baseline	FPF300投与群	11	27.1	32.46	40.46	44.19	46.9
		プラセボ投与群	12	16.5	31.13	35.13	42.32	52.2
		合計	23	16.5	32.46	37.79	44.19	52.2
	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	29.8	33.79	44.19	49.52	49.5
		プラセボ投与群	9	16.5	27.13	40.46	46.85	56.4
		合計	17	16.5	29.80	41.52	49.52	56.4
	終了時	FPF300投与群	7	24.5	32.46	44.19	49.52	49.5
		プラセボ投与群	6	40.5	46.85	46.85	49.52	52.2
		合計	13	24.5	40.46	46.85	49.52	52.2
VT	Baseline	FPF300投与群	11	33.8	40.20	49.83	53.04	56.3
		プラセボ投与群	12	17.7	27.35	43.41	48.23	59.5
		合計	23	17.7	33.78	46.62	53.04	59.5
	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	37.0	38.59	49.83	54.65	59.5
		プラセボ投与群	9	24.1	40.20	43.41	46.62	56.3
		合計	17	24.1	40.20	43.41	53.04	59.5
	終了時	FPF300投与群	7	40.2	43.41	46.62	53.04	59.5
		プラセボ投与群	6	37.0	53.04	56.25	56.25	56.3
		合計	13	37.0	46.62	53.04	56.25	59.5
SF	Baseline	FPF300投与群	11	11.9	18.37	37.69	50.58	57.0
		プラセボ投与群	12	5.5	21.59	31.25	34.47	57.0
		合計	23	5.5	18.37	31.25	44.13	57.0
	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	5.5	21.59	40.91	57.02	57.0
		プラセボ投与群	9	5.5	18.37	24.81	57.02	57.0
		合計	17	5.5	18.37	31.25	57.02	57.0
	終了時	FPF300投与群	7	5.5	24.81	37.69	57.02	57.0
		プラセボ投与群	6	31.2	31.25	40.91	57.02	57.0
		合計	13	5.5	31.25	37.69	57.02	57.0
Total	Baseline	FPF300投与群	11	198.6	212.79	261.93	343.78	408.8
		プラセボ投与群	12	150.9	159.44	224.85	347.03	425.3
		合計	23	150.9	198.57	240.84	343.78	425.3
	サイクル6終了時	FPF300投与群	8	212.0	234.08	267.26	404.63	430.9
		プラセボ投与群	9	142.6	200.08	267.17	421.84	435.8
		合計	17	142.6	228.56	267.17	420.73	435.8
	終了時	FPF300投与群	7	216.4	224.55	299.80	398.89	420.9
		プラセボ投与群	6	269.6	287.74	351.51	421.31	437.7
		合計	13	216.4	287.74	339.55	398.89	437.7

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.4-11」

11) 有効性の結論

(1) 血清 VEGF 値の経時推移及び減少率並びに血清 VEGF 値の目標値達成割合

長期オープン試験期に移行した被験者のベースラインの血清 VEGF 値（平均値±標準偏差［中央値］）は 3109.8±3137.85［1760.0］ pg/mL で、サイクル 3 終了時には 2864.1±2635.91［1710.0］ pg/mL となり、4 週間を 1 サイクルとした 48 週間（12 サイクル）の投与継続とともに血清 VEGF 値は低下し、終了時には 1690.5±1589.35［1320.0］ pg/mL となった。

各サイクルの VEGF 値のベースラインに対する変化率（減少率）（平均値±標準偏差［95%信頼区間］）はサイクル 1 終了時が 4.41±27.362［-8.044、16.866］%で、サイクル 3 終了時には 0.66±40.648［-18.367、19.681］%であったが、サイクル 4 終了時は 6.35±48.305［-16.934、29.631］%、サイクル 8 終了時は 28.48±36.547［7.375、49.578］%と減少率は上昇した。その後、投与継続とともに減少率は上昇し、終了時の減少率は 27.82±40.101［4.666、50.974］%であった。

血清 VEGF 値の目標値（1000 pg/mL）達成被験者の割合［95%信頼区間］はサイクル 1 終了時が 23.8［8.22、47.17］%、サイクル 4 終了時は 36.8［16.29、61.64］%、終了時の達成割合は 42.9［17.66、71.14］%であった。

以上、治験薬の長期投与により、血清 VEGF 値は低下、減少率は上昇、目標値（1000 pg/mL）を達成する被験者の割合は上昇したことから、治験薬を長期投与することによる血清 VEGF の改善が確認された。

(2) 運動機能（徒手筋力試験、握力、ONLS）

長期オープン試験期に移行した被験者の運動機能に関して、9 筋（三角筋、上腕二頭筋、手首伸展、手指伸展、腸腰筋、大腿四頭筋、大腿二頭筋、前脛骨筋、腓腹筋）を対象とした徒手筋力試験では、9 筋のスコアを合計した Total score はベースラインから終了時まで維持された。各筋における傾向を見ると、ベースラインで低下のない筋の筋力は維持、ベースラインで低下を認めた前脛骨筋の筋力は改善した。

握力（左右平均）はベースラインが 21.50 kg、サイクル 1 終了時から終了時まで 22.00 kg～26.25 kg で推移し、握力は維持された。

ONLS の Arm Scale score はベースラインのスコアの中央値（最小値、最大値）は 1.0、（0、3）で、中央値、最小値、最大値はいずれもサイクル 1 終了時から終了時まで変化はなかった。Leg Scale score はベースラインのスコア（中央値 2.0、最小値 0、最大値 6）に対して中央値はサイクル 7 終了時から終了時まで 1.5 で推移し、最大値がサイクル 4 終了時から終了時まで 5 で推移した。最小値はベースラインから終了時まで 0 で推移した。

Total score はベースラインのスコア（中央値 4.0、最小値 0、最大値 9）に対して、中央値はサイクル 7 終了時から終了時まで 2.0 で推移し、最大値がサイクル 3 終了時を除きサイクル 1 終了時から終了時まで 7 で推移した。最小値はベースラインから終了時まで 0 で推移した。

ONLS に増加は見られず、上肢の動作や歩行の状態が維持された。

以上、治験薬の長期投与において、徒手筋力試験（各筋）、握力、ONLS により評価した運動機能は維持された。

(3) 正中・尺骨神経の複合筋活動電位振幅・運動神経伝導速度・F 波潜時

長期オープン試験期の被験者の複合筋活動電位振幅では、正中神経（右）の実測値（平均値）はベースラインが 4.21 mV、終了時が 4.56 mV で、ベースラインに対する変化量（平均値［95%信頼区間］）はサイクル 6 終了時 0.12［-0.479、0.726］ mV、終了時 0.56［-0.366、1.480］ mV、変化率はそれぞれ 13.75［-11.177、38.669］%、38.33［-4.060、80.721］%で、バラツキは大きいものの振幅が上昇する方向に変化した。正中神経（左）でも同様の結果であった。また、尺骨神経（右）、尺骨神経（左）の複合筋活動電位振幅にもバラツキは大きいものの同様の変化が見られた。

治験薬の長期投与により複合筋活動電位振幅は増加（改善）した。

運動神経伝導速度では、 正中神経（右）の実測値（平均値）はベースラインが 34.7 m/s、終了時が 38.5 m/s、（左）はそれぞれ 34.6 m/s、40.2 m/s で、ベースラインに対する変化量（平均値［95%信頼区間］）は（右）がサイクル 6 終了時-1.2［-3.72、1.25］ m/s、終了時 0.1［-3.40、3.69］ m/s、（左）が-1.1［-2.79、0.56］ m/s、2.2［-0.79、5.10］ m/s、変化率は（右）がそれぞれ-2.64［-11.393、6.105］%、0.95［-12.098、13.989］%、（左）が-2.55［-7.441、2.339］%、7.11［-1.984、16.210］%で、バラツキは大きいものの伝導速度が上昇する方向に変化した。また、尺骨神経（右）、尺骨神経（左）の運動神経伝導速度にもバラツキは大きいものの同様の変化が見られた。

治験薬の長期投与により運動神経伝導速度は上昇（改善）した。

F 波潜時では、正中神経（右）の実測値（平均値）はベースラインが 44.99 ms、終了時が 37.18 ms で、ベースラインに対する変化量（平均値［95%信頼区間］）はサイクル 6 終了時-1.33［-5.842、3.175］ ms、終了時-3.31［-7.361、0.741］ ms、変化率はそれぞれ-2.31［-11.493、6.867］%、-6.61［-14.825、1.600］%で、バラツキは大きいものの F 波潜時が短縮する方向に変化した。正中神経（左）でも同様であった。また、尺骨神経（右）、尺骨神経（左）の F 波潜時にもバラツキは大きいものの同様の変化が見られた。

治験薬の長期投与により F 波潜時は短縮（改善）した。

以上、治験薬の長期投与により、正中神経・尺骨神経の複合筋活動電位振幅及び運動神経伝導速度は増加、F 波潜時は短縮し、神経伝導に改善が確認された。

(4) M 蛋白

長期オープン試験期の被験者の M 蛋白が（＋）であった被験者の割合はベースラインが 82.6%（19/23 例）であったが、サイクル 3 終了時からサイクル 9 終了時の割合は 75.0%（15/20 例）から 64.3%（9/14 例）に減少し、終了時の割合はサイクル 9 終了時と同じ 64.3%（9/14 例）であった。（±）の被験者の割合に大きな変化はなく、（－）の割合はベースラインの 13.0%（3/23 例）から増加し、終了時は 28.6%（4/14 例）になり、M 蛋白（－）の被験者の割合が高くなった。したがって、治験薬の長期投与により M 蛋白が消失すると考えられた。

(5) 胸水量

長期オープン試験期の被験者のベースラインの胸水量の評価カテゴリ別割合は、なし 65.2%（15/23 例）、少量 17.4%（4/23 例）、中等量 8.7%（2/23 例）、大量 8.7%（2/23 例）で

あったが、サイクル 3 終了時は、なし 73.7%（14/19 例）、少量 10.5%（2/19 例）、中等量 10.5%（2/19 例）、大量 5.3%（1/19 例）、サイクル 6 終了時はそれぞれ 82.4%（14/17 例）、5.9%（1/17 例）、11.8%（2/17 例）、0%となしの割合が増加し、終了時には、なしが 92.9%（13/14 例）、中等量が 7.1%（1/14 例）で、少量と大量は 0%であった。

ベースラインから終了時までの胸水量の評価カテゴリ別割合は、「なし」が増加した。すなわち、治験薬の長期投与により胸水は減少することが確認された。

(6) 肺活量

長期オープン試験期の被験者のベースラインの肺活量（平均値±標準偏差）は 2990.9±845.80 mL、サイクル 6 終了時が 3152.4±944.94 mL、終了時が 3170.7±882.05 mL、%VC はそれぞれ 83.20±18.784%、87.09±16.743%、87.71±15.128%であり、治験薬の長期投与において肺活量（呼吸筋力）は維持されたと考えられた。

(7) 体重

長期オープン試験期の被験者のベースラインの体重（平均値±標準偏差［中央値］）は 61.52±10.104［62.00］ kg で、サイクル 6 終了時以降 63 kg～64 kg で推移し、終了時は 64.50±11.906［65.20］ kg であり、治験薬の長期投与において体重に大きな変動はなかった。

(8) QOL（SF-36）

長期オープン試験期の被験者のスコア（中央値）が終了時に上昇（改善）した項目は、PF、MH、RP、RE、GH、VT、SF 及び Total score、低下（悪化）ないし変化のない項目は BP のみで、特に PF（ベースライン 10.92→終了時 25.35）、RP（ベースライン 15.84→終了時 29.14）、RE（ベースライン 31.09→終了時 56.07）、GH（ベースライン 37.79→終了時 46.85）、Total score（ベースライン 240.84→終了時 339.55）で上昇幅は大きく、治験薬の長期投与により QOL（SF-36）が改善した。

以上、長期オープン試験期の血清 VEGF 値は低下、減少率は上昇、血清 VEGF 値の目標値（1000 pg/mL）達成割合は増加し、血清 VEGF 値に関する 3 つのパラメーターはいずれも改善した。神経伝導検査では複合筋活動電位振幅・運動神経伝導速度が上昇、F 波潜時が短縮し、神経伝導が改善した。M 蛋白が（－）の被験者の割合が増加し、胸水なしの被験者の割合は増加した。また、QOL（SF-36）では評価項目 8 項目の内、7 項目（PF、MH、RP、RE、GH、VT、SF）でスコアが上昇し、QOL が改善した。運動機能（徒手筋力試験、握力、ONLS）、肺活量は維持され、体重に大きな変動は見られなかった。

これらの結果から、Crow-Fukase（POEMS）症候群に対し治験薬の長期投与による有効性が示された。

4. 安全性（主要評価項目）

1) 治験薬が投与された症例数、期間及び用量

長期オープン試験期の移行に文書同意した被験者 23 例の内、治験薬を投与した被験者は 23 例であり、全例を安全性解析対象集団に採用した。

安全性解析対象集団の治験薬の総服薬期間、総服薬量を表 2.7.6.1.1.2-24 に示す。なお、原疾患の亜急性増悪又は有害事象によりステロイド剤を併用した症例は 10 例であった。亜 急性増悪をきたしたためにデキサメタゾンを併用した被験者は 5 例で、内、2 例は有害事象のため全身投与ステロイドの併用投与も受けた。有害事象発現のため全身投与ステロイドの併用投与を受けた被験者は 5 例であった。

表 2.7.6.1.1.2-24　治験薬の服薬状況（SAF/FAS/PPS）

項目		記述統計量
総服薬期間(日)	被験者数	23
	平均値	249.1
	標準偏差	116.90
	最小値	5
	中央値	333.0
	最大値	337
総服薬量(Cap)	被験者数	23
	平均値	468.65
	標準偏差	282.715
	最小値	3.0
	中央値	501.00
	最大値	966.0

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 11.3-1」一部改変

2) 有害事象

有害事象は MedDRA/J version18.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に読み替えて集計した。

有害事象の Grade 判定には CTCAE Ver. 4.0 を用いた。

長期オープン試験期における有害事象の集計対象は、長期オープン試験期移行例の治験薬投与開始後に発現した事象とした。また、ランダム化比較試験期に発現した有害事象が長期オープン試験期まで継続した事象の内､重症度が悪化方向に変化した事象については、有害事象とした。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。

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.1.1.2-25 に示す。また、長期オープン試験期に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.1.1.2-26 に示す。なお、 1* -03 及び 1* -12 の 2 例で発現した「イレウス（PT)」は、いずれも長期オープン期において有害事象名「腸閉塞」として収集された。当時は「イレウス」と「腸閉塞」を分類する概念が定着していなかったため、本事象は同義として「イレウス」で統一されていたが、その後、急性腹症診療ガイドライン（2015 年）で提唱された現在の概念に当てはめると、以下に示す「各症例の経過」から、1* -03 は「イレウス」、 1* -12 は「腸閉塞」と読み替えることが妥当と考えられる。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 2.7.6.1.1.2-27 として併せて示す。

＜各症例の経過＞

1* -03

・ Day1*　：ランダム期開始（プラセボ投与群）
・ Day133*:「イレウス（Grade 2)」発現
・ Day140*: 長期オープン期へ早期移行（実薬投与開始）
・ Day251*　:（ランダム期からの継続事象として）「腸閉塞（Grade 3)」発現
・ Day276*:「腸閉塞」の転帰未回復のまま、原疾患の悪化により死去

1* -12

・ Day1*　：ランダム期開始（FPF300 投与群）
・ Day169*: 長期オープン期へ移行
・ Day423*:「腸閉塞（Grade 4)」発現（絞扼性腸閉塞の診断で緊急開腹小腸切除術施行）
・ Day449*：転帰回復

長期オープン試験期の 23 例では、有害事象が 21 例（91.3%）に 121 件発現した。この内、ランダム化比較試験期に FPF300 投与群であった 11 例では 9 例（81.8%)、ランダム化比較試験期にプラセボ投与群であった 12 例では 12 例（100%）に発現した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、長期オープン試験期の 23 例では 18 例（78.3%）53 件、ランダム化比較試験期に FPF300 投与群であった 11 例では 8 例（72.7%）17 件、ランダム化比較試験期にプラセボ投与群であった 12 例では 10 例（83.3%）36 件であった。

死亡、その他の重篤な有害事象は長期オープン試験期の 23 例では 12 例（52.2%）24 件、ランダム化比較試験期に FPF300 投与群であった 11 例では 3 例（27.3%）6 件、ランダム化比較試験期にプラセボ投与群であった 12 例では 9 例（75.0%）18 件、重要な有害事象はそれぞれ 12 例（52.2%）13 件、5 例（45.5%）5 件、7 例（58.3%）8 件であった。24 週以降に新たに発現した有害事象は 7 例（30.4%）11 件、3 例（27.3%）3 件、4 例（33.3%）8 件であった。

表 2.7.6.1.1.2-25　有害事象の簡潔な要約（SAF）

	長期オープン試験期	ランダム化比較試験期の投与群	
		FPF300投与群	プラセボ投与群
総被験者数	23	11	12
有害事象発現例数/件数	21（91.3）/121	9（81.8）/35	12（100.0）/86
副作用（例数/件数）*	18（78.3）/53	8（72.7）/17	10（83.3）/36
Grade 3以上の有害事象例数/件数	12（52.2）/35	4（36.4）/11	8（66.7）/24
用量変更/投与中止を必要とした有害事象発現例数/件数	12（52.2）/23	5（45.5）/8	7（58.3）/15
死亡、その他の重篤な有害事象発現例数	12（52.2）/24	3（27.3）/6	9（75.0）/18
治療に関連すると考えられる重篤な有害事象	4（17.4）/6	1（9.1）/1	3（25.0）/5
重要な有害事象例数/件数※	12（52.2）/13	5（45.5）/5	7（58.3）/8
24週以降に新たに発現した有害事象発現例数/件数	7（30.4）/11	3（27.3）/3	4（33.3）/8

（）：%

*：治験薬との因果関係が否定できない有害事象

※：心臓障害の内心停止、心不全、心肺停止、動悸、プリンツメタル狭心症、洞停止、洞性徐脈、神経系障害の内末梢性ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチーを「重要な有害事象」とした。

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 12.2-2」

表 2.7.6.1.1.2-26　すべての有害事象（SAF）（1/3）

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11	ランダム期 プラセボ投与群 N=12	合計 N=23
全事象	9 (81.8%)　[35]	12 (100.0%)　[86]	21 (91.3%)　[121]
血液およびリンパ系障害	2 (18.2%)　[3]	1 (8.3%)　[2]	3 (13.0%)　[5]
貧血	2 (18.2%)	1 (8.3%)	3 (13.0%)
播種性血管内凝固	1 (9.1%)	1 (8.3%)	2 (8.7%)
心臓障害	2 (18.2%)　[2]	4 (33.3%)　[5]	6 (26.1%)　[7]
心肺停止	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
プリンツメタル狭心症	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
洞停止	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
洞性徐脈	2 (18.2%)	2 (16.7%)	4 (17.4%)
耳および迷路障害	1 (9.1%)　[1]	-	1 (4.3%)　[1]
中耳の炎症	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
眼障害	-	1 (8.3%)　[2]	1 (4.3%)　[2]
白内障	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
結膜出血	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
胃腸障害	6 (54.5%)　[6]	8 (66.7%)　[12]	14 (60.9%)　[18]
便秘	2 (18.2%)	6 (50.0%)	8 (34.8%)
齲歯	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
下痢	2 (18.2%)	1 (8.3%)	3 (13.0%)
イレウス	1 (9.1%)	1 (8.3%)	2 (8.7%)
鼠径ヘルニア	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
悪心	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
嘔吐	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1%)　[1]	3 (25.0%)　[3]	4 (17.4%)　[4]
末梢性浮腫	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
疼痛	1 (9.1%)	1 (8.3%)	2 (8.7%)
発熱	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
免疫系障害	-	1 (8.3%)　[1]	1 (4.3%)　[1]
アナフィラキシー反応	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
感染症および寄生虫症	4 (36.4%)　[4]	6 (50.0%)　[9]	10 (43.5%)　[13]
気管支炎	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
爪の皮膚糸状菌症	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
鼻咽頭炎	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
肺炎	-	2 (16.7%)	2 (8.7%)
上気道感染	1 (9.1%)	2 (16.7%)	3 (13.0%)
尿路感染	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
肺感染	1 (9.1%)	2 (16.7%)	3 (13.0%)
傷害、中毒および処置合併症	-	1 (8.3%)　[1]	1 (4.3%)　[1]
挫傷	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)

表 2.7.6.1.1.2-26　すべての有害事象（SAF）(2/3)

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11	ランダム期 プラセボ投与群 N=12	合計 N=23
臨床検査	3 (27.3%)　[5]	4 (33.3%)　[5]	7 (30.4%)　[10]
好塩基球数増加	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
血中クレアチニン増加	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
血中免疫グロブリン G 減少	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
C－反応性蛋白増加	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
好酸球数増加	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
全血球数減少	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
単球数増加	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
好中球数減少	2 (18.2%)	1 (8.3%)	3 (13.0%)
代謝および栄養障害	-	5 (41.7%)　[6]	5 (21.7%)　[6]
糖尿病	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
高血糖	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
高カリウム血症	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
低ナトリウム血症	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
食欲減退	-	2 (16.7%)	2 (8.7%)
筋骨格系および結合組織障害	-	1 (8.3%)　[1]	1 (4.3%)　[1]
関節痛	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
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）	2 (18.2%)　[2]	7 (58.3%)　[7]	9 (39.1%)　[9]
脂肪腫	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
POEMS 症候群	2 (18.2%)	6 (50.0%)	8 (34.8%)
神経系障害	3 (27.3%)　[4]	6 (50.0%)　[9]	9 (39.1%)　[13]
脳梗塞	-	2 (16.7%)	2 (8.7%)
脳虚血	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
頭痛	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
神経痛	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
末梢性ニューロパチー	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (27.3%)	2 (16.7%)	5 (21.7%)
傾眠	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
失神	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
精神障害	-	2 (16.7%)　[4]	2 (8.7%)　[4]
不安	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
錯乱状態	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
不眠症	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
生殖系および乳房障害	1 (9.1%)　[1]	-	1 (4.3%)　[1]
不規則月経	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (18.2%)　[3]	4 (33.3%)　[4]	6 (26.1%)　[7]
無気肺	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
咳嗽	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
胸水	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
肺臓炎	-	3 (25.0%)	3 (13.0%)
口腔咽頭痛	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)

表 2.7.6.1.1.2-26　すべての有害事象（SAF）（3/3）

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11	ランダム期 プラセボ投与群 N=12	合計 N=23
皮膚および皮下組織障害	1 (9.1%)　[1]	7 (58.3%)　[15]	8 (34.8%)　[16]
ざ瘡様皮膚炎	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
水疱性皮膚炎	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
皮膚乾燥	-	5 (41.7%)	5 (21.7%)
皮下出血	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
そう痒症	-	2 (16.7%)	2 (8.7%)
紫斑	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
発疹	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
斑状丘疹状皮疹	-	2 (16.7%)	2 (8.7%)
脂漏性皮膚炎	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
皮膚亀裂	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
血管障害	2 (18.2%)　[2]	-	2 (8.7%)　[2]
血腫	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
高血圧	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)

発現例数(%)、[ ]は発現件数

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」一部改変

表 2.7.6.1.1.2-27　すべての有害事象（SAF）【再集計】（1/3）

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11	ランダム期 プラセボ投与群 N=12	合計 N=23
全事象	9 (81.8%)　[35]	12 (100.0%)　[86]	21 (91.3%)　[121]
血液およびリンパ系障害	2 (18.2%)　[3]	1 (8.3%)　[2]	3 (13.0%)　[5]
貧血	2 (18.2%)	1 (8.3%)	3 (13.0%)
播種性血管内凝固	1 (9.1%)	1 (8.3%)	2 (8.7%)
心臓障害	2 (18.2%)　[2]	4 (33.3%)　[5]	6 (26.1%)　[7]
心肺停止	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
プリンツメタル狭心症	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
洞停止	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
洞性徐脈	2 (18.2%)	2 (16.7%)	4 (17.4%)
耳および迷路障害	1 (9.1%)　[1]	-	1 (4.3%)　[1]
中耳の炎症	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
眼障害	-	1 (8.3%)　[2]	1 (4.3%)　[2]
白内障	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
結膜出血	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
胃腸障害	6 (54.5%)　[6]	8 (66.7%)　[12]	14 (60.9%)　[18]
便秘	2 (18.2%)	6 (50.0%)	8 (34.8%)
齲歯	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
下痢	2 (18.2%)	1 (8.3%)	3 (13.0%)
イレウス	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
鼠径ヘルニア	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
腸閉塞	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
悪心	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
嘔吐	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)

表 2.7.6.1.1.2-27　すべての有害事象（SAF）【再集計】（2/3）

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11	ランダム期 プラセボ投与群 N=12	合計 N=23
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1%)　[1]	3 (25.0%)　[3]	4 (17.4%)　[4]
末梢性浮腫	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
疼痛	1 (9.1%)	1 (8.3%)	2 (8.7%)
発熱	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
免疫系障害	-	1 (8.3%)　[1]	1 (4.3%)　[1]
アナフィラキシー反応	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
感染症および寄生虫症	4 (36.4%)　[4]	6 (50.0%)　[9]	10 (43.5%)　[13]
気管支炎	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
爪の皮膚糸状菌症	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
鼻咽頭炎	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
肺炎	-	2 (16.7%)	2 (8.7%)
上気道感染	1 (9.1%)	2 (16.7%)	3 (13.0%)
尿路感染	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
肺感染	1 (9.1%)	2 (16.7%)	3 (13.0%)
傷害、中毒および処置合併症	-	1 (8.3%)　[1]	1 (4.3%)　[1]
挫傷	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
臨床検査	3 (27.3%)　[5]	4 (33.3%)　[5]	7 (30.4%)　[10]
好塩基球数増加	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
血中クレアチニン増加	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
血中免疫グロブリン G 減少	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
C－反応性蛋白増加	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
好酸球数増加	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
全血球数減少	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
単球数増加	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
好中球数減少	2 (18.2%)	1 (8.3%)	3 (13.0%)
代謝および栄養障害	-	5 (41.7%)　[6]	5 (21.7%)　[6]
糖尿病	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
高血糖	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
高カリウム血症	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
低ナトリウム血症	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
食欲減退	-	2 (16.7%)	2 (8.7%)
筋骨格系および結合組織障害	-	1 (8.3%)　[1]	1 (4.3%)　[1]
関節痛	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
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）	2 (18.2%)　[2]	7 (58.3%)　[7]	9 (39.1%)　[9]
脂肪腫	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
POEMS 症候群	2 (18.2%)	6 (50.0%)	8 (34.8%)
神経系障害	3 (27.3%)　[4]	6 (50.0%)　[9]	9 (39.1%)　[13]
脳梗塞	-	2 (16.7%)	2 (8.7%)
脳虚血	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
頭痛	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
神経痛	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
末梢性ニューロパチー	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (27.3%)	2 (16.7%)	5 (21.7%)
傾眠	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
失神	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)

表 2.7.6.1.1.2-27　すべての有害事象（SAF）【再集計】（3/3）

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11	ランダム期 プラセボ投与群 N=12	合計 N=23
精神障害	-	2 (16.7%)　[4]	2 (8.7%)　[4]
不安	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
錯乱状態	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
不眠症	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
生殖系および乳房障害	1 (9.1%)　[1]	-	1 (4.3%)　[1]
不規則月経	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (18.2%)　[3]	4 (33.3%)　[4]	6 (26.1%)　[7]
無気肺	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
咳嗽	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
胸水	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
肺臓炎	-	3 (25.0%)	3 (13.0%)
口腔咽頭痛	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (9.1%)　[1]	7 (58.3%)　[15]	8 (34.8%)　[16]
ざ瘡様皮膚炎	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
水疱性皮膚炎	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
皮膚乾燥	-	5 (41.7%)	5 (21.7%)
皮下出血	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
そう痒症	-	2 (16.7%)	2 (8.7%)
紫斑	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
発疹	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
斑状丘疹状皮疹	-	2 (16.7%)	2 (8.7%)
脂漏性皮膚炎	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
皮膚亀裂	-	1 (8.3%)	1 (4.3%)
血管障害	2 (18.2%)　[2]	-	2 (8.7%)　[2]
血腫	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)
高血圧	1 (9.1%)	-	1 (4.3%)

発現例数(%)、[ ]は発現件数

(1) 頻度別有害事象

PT 別に 20%以上の発現が見られた有害事象を表 2.7.6.1.1.2-28 に示す。

長期オープン試験期の 23 例に見られた有害事象の内、20%以上見られた有害事象（PT）は、便秘 8 例（34.8%）（ランダム化比較試験期 FPF300 投与群 2 例、プラセボ投与群 6 例）、POEMS 症候群が 8 例（34.8%）（ランダム化比較試験期 FPF300 投与群 2 例、プラセボ投与群 6 例）、末梢性感覚ニューロパチー5 例（21.7%）（ランダム化比較試験期 FPF300 投与群 3 例、プラセボ投与群 2 例）、皮膚乾燥 5 例（21.7%）（ランダム化比較試験期 FPF300 投与群 0 例、プラセボ投与群 5 例）であった。

表 2.7.6.1.1.2-28　20%以上の発現が見られた有害事象（SAF）

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11		ランダム期 プラセボ投与群 N=12		合計 N=23	
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
全事象	5 (45.5%) [7]	16.7 - 76.6	10(83.3%) [20]	51.6 - 97.9	15 (65.2%) [27]	42.7 - 83.6
胃腸障害	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	6 (50.0%) [7]	21.1 - 78.9	8 (34.8%) [9]	16.4 - 57.3
便秘	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	6 (50.0%)	21.1 - 78.9	8 (34.8%)	16.4 - 57.3
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）	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	6 (50.0%) [6]	21.1 - 78.9	8 (34.8%) [8]	16.4 - 57.3
POEMS 症候群	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	6 (50.0%)	21.1 - 78.9	8 (34.8%)	16.4 - 57.3
神経系障害	3 (27.3%) [3]	6.0 - 61.0	2 (16.7%) [2]	2.1 - 48.4	5 (21.7%) [5]	7.5 - 43.7
末梢性感覚ニューロパチー	3 (27.3%)	6.0 - 61.0	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	5 (21.7%)	7.5 - 43.7
皮膚および皮下組織障害	-	-	5 (41.7%) [5]	15.2 - 72.3	5 (21.7%) [5]	7.5 - 43.7
皮膚乾燥	-	-	5 (41.7%)	15.2 - 72.3	5 (21.7%)	7.5 - 43.7

発現例数(%)、[ ]は発現件数

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 12.2-3」一部改変

(2) 重症度別有害事象

CTCAE Ver. 4.0 による Grade 判定で、Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.6.1.1.2-29 に示す。

長期オープン試験期の 23 例に見られた Grade 3 以上の有害事象（PT）は 12 例（52.2%）35 件で、Grade 5 が 2 件、Grade 4 が 7 件、Grade 3 が 26 件であった。

Grade 5 の有害事象は死亡例の 1* -03 及び 1* -07 に発現した POEMS 症候群（原疾患の悪化）で、Grade 4 は POEMS 症候群 2 件、洞停止、好中球数減少、心肺停止、イレウス※、肺炎の各 1 件であった。

※2020 年現在の疾患概念では「腸閉塞」に読み替えることが妥当と考える

また、 1* -12 の「イレウス」を「腸閉塞」に読み替え再集計した結果を表 2.7.6.1.1.2-30 に示す。

表 2.7.6.1.1.2-29　Grade 3 以上の有害事象（SAF）

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11		ランダム期 プラセボ投与群 N=12		合計 N=23	
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
全事象	4 (36.4%) [11]	10.9 - 69.2	8 (66.7%) [24]	34.9 - 90.1	12 (52.2%) [35]	30.6 - 73.2
血液およびリンパ系障害	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	2 (8.7%) [2]	1.1 - 28.0
貧血	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
心臓障害	-	-	2 (16.7%) [3]	2.1 - 48.4	2 (8.7%) [3]	1.1 - 28.0
心肺停止	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
プリンツメタル狭心症	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞停止	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
眼障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
白内障	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
胃腸障害	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	2 (16.7%) [2]	2.1 - 48.4	4 (17.4%) [4]	5.0 - 38.8
便秘	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
イレウス	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
鼠径ヘルニア	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
末梢性浮腫	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
免疫系障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
アナフィラキシー反応	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
感染症および寄生虫症	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	2 (16.7%) [4]	2.1 - 48.4	4 (17.4%) [6]	5.0 - 38.8
肺炎	-	-	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
尿路感染	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
肺感染	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
臨床検査	2 (18.2%) [3]	2.3 - 51.8	-	-	2 (8.7%) [3]	1.1 - 28.0
血中クレアチニン増加	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
好中球数減少	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	-	-	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
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）	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	5 (41.7%) [5]	15.2 - 72.3	7 (30.4%) [7]	13.2 - 52.9
脂肪腫	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
POEMS 症候群	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	4 (33.3%)	9.9 - 65.1	6 (26.1%)	10.2 - 48.4
神経系障害	-	-	4 (33.3%) [4]	9.9 - 65.1	4 (17.4%) [4]	5.0 - 38.8
脳梗塞	-	-	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
末梢性ニューロパチー	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
失神	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	2 (8.7%) [2]	1.1 - 28.0
胸水	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
肺臓炎	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
皮膚および皮下組織障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
紫斑	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9

発現例数(%)、[ ]は発現件数

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 12.2-5」一部改変

表 2.7.6.1.1.2-30　Grade 3 以上の有害事象【再集計】（SAF）

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11		ランダム期 プラセボ投与群 N=12		合計 N=23	
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
全事象	4 (36.4%) [11]	10.9 - 69.2	8 (66.7%) [24]	34.9 - 90.1	12 (52.2%) [35]	30.6 - 73.2
血液およびリンパ系障害	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	2 (8.7%) [2]	1.1 - 28.0
貧血	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
心臓障害	-	-	2 (16.7%) [3]	2.1 - 48.4	2 (8.7%) [3]	1.1 - 28.0
心肺停止	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
プリンツメタル狭心症	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞停止	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
眼障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
白内障	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
胃腸障害	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	2 (16.7%) [2]	2.1 - 48.4	4 (17.4%) [4]	5.0 - 38.8
便秘	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
イレウス	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
鼠径ヘルニア	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
腸閉塞	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
末梢性浮腫	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
免疫系障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
アナフィラキシー反応	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
感染症および寄生虫症	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	2 (16.7%) [4]	2.1 - 48.4	4 (17.4%) [6]	5.0 - 38.8
肺炎	-	-	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
尿路感染	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
肺感染	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
臨床検査	2 (18.2%) [3]	2.3 - 51.8	-	-	2 (8.7%) [3]	1.1 - 28.0
血中クレアチニン増加	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
好中球数減少	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	-	-	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
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）	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	5 (41.7%) [5]	15.2 - 72.3	7 (30.4%) [7]	13.2 - 52.9
脂肪腫	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
POEMS 症候群	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	4 (33.3%)	9.9 - 65.1	6 (26.1%)	10.2 - 48.4
神経系障害	-	-	4 (33.3%) [4]	9.9 - 65.1	4 (17.4%) [4]	5.0 - 38.8
脳梗塞	-	-	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
末梢性ニューロパチー	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
失神	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	2 (8.7%) [2]	1.1 - 28.0
胸水	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
肺臓炎	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
皮膚および皮下組織障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
紫斑	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9

発現例数(%)、[ ]は発現件数

(3) 副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）

長期オープン試験期に発現したすべての副作用を表 2.7.6.1.1.2-31 に示す。

長期オープン試験期の 23 例に見られた副作用の内、PT 別に 10%以上の発現が見られた

副作用は、便秘 7 例（30.4%）（ランダム化比較試験期 FPF300 投与群 2 例、プラセボ投与群 5 例）、末梢性感覚ニューロパチー5 例（21.7%）（ランダム化比較試験期 FPF300 投与群 3 例、プラセボ投与群 2 例）、洞性徐脈 4 例（17.4%）（ランダム化比較試験期 FPF300 投与群 2 例、プラセボ投与群 2 例）、好中球数減少 3 例（13.0%）（ランダム化比較試験期 FPF300 投与群 2 例、プラセボ投与群 1 例）であった。

また、 1* -12 の「イレウス」を「腸閉塞」に読み替え再集計した結果を表 2.7.6.1.1.2-32 に示す。

表 2.7.6.1.1.2-31　副作用（SAF）（1/2）

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11		ランダム期 プラセボ投与群 N=12		合計 N=23	
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
全事象	8 (72.7%) [17]	39.0 - 94.0	10 (83.3%) [36]	51.6 - 97.9	18 (78.3%) [53]	56.3 - 92.5
血液およびリンパ系障害	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	1 (8.3%) 1	0.2 - 38.5	3 (13.0%) [3]	2.8 - 33.6
貧血	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
播種性血管内凝固	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
心臓障害	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	3 (25.0%) [4]	5.5 - 57.2	5 (21.7%) [6]	7.5 - 43.7
プリンツメタル狭心症	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞停止	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞性徐脈	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	4 (17.4%)	5.0 - 38.8
耳および迷路障害	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
中耳の炎症	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
眼障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
結膜出血	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
胃腸障害	3 (27.3%) [3]	6.0 - 61.0	6 (50.0%) [7]	21.1 - 78.9	9 (39.1%) [10]	19.7 - 61.5
便秘	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	5 (41.7%)	15.2 - 72.3	7 (30.4%)	13.2 - 52.9
イレウス	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
感染症および寄生虫症	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	3 (25.0%) [4]	5.5 - 57.2	4 (17.4%) [5]	5.0 - 38.8
爪の皮膚糸状菌症	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
肺炎	-	-	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
肺感染	-	-	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
臨床検査	3 (27.3%) [4]	6.0 - 61.0	3 (25.0%) [4]	5.5 - 57.2	6 (26.1%) [8]	10.2 - 48.4
好塩基球数増加	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
血中免疫グロブリン G 減少	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
好酸球数増加	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
全血球数減少	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
単球数増加	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
好中球数減少	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	3 (13.0%)	2.8 - 33.6
代謝および栄養障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
高カリウム血症	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9

表 2.7.6.1.1.2-31　副作用（SAF）（2/2）

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11		ランダム期 プラセボ投与群 N=12		合計 N=23	
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
神経系障害	3 (27.3%) [3]	6.0 - 61.0	5 (41.7%) [8]	15.2 - 72.3	8 (34.8%) [11]	16.4 - 57.3
脳梗塞	-	-	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
脳虚血	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
神経痛	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
末梢性感覚ニューロパチー	3 (27.3%)	6.0 - 61.0	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	5 (21.7%)	7.5 - 43.7
傾眠	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
失神	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
精神障害	-	-	1 (8.3%) [2]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [2]	0.1 - 21.9
錯乱状態	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
生殖系および乳房障害	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
不規則月経	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
肺臓炎	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
皮膚および皮下組織障害	-	-	2 (16.7%) [3]	2.1 - 48.4	2 (8.7%) [3]	1.1 - 28.0
そう痒症	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
紫斑	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
斑状丘疹状皮疹	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9

発現例数(%)、[ ]は発現件数

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 12.2-4」一部改変

表 2.7.6.1.1.2-32　副作用（SAF）【再集計】（1/2）

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11		ランダム期 プラセボ投与群 N=12		合計 N=23	
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
全事象	8 (72.7%) [17]	39.0 - 94.0	10 (83.3%) [36]	51.6 - 97.9	18 (78.3%) [53]	56.3 - 92.5
血液およびリンパ系障害	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	1 (8.3%) 1	0.2 - 38.5	3 (13.0%) [3]	2.8 - 33.6
貧血	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
播種性血管内凝固	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
心臓障害	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	3 (25.0%) [4]	5.5 - 57.2	5 (21.7%) [6]	7.5 - 43.7
プリンツメタル狭心症	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞停止	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞性徐脈	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	4 (17.4%)	5.0 - 38.8
耳および迷路障害	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
中耳の炎症	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
眼障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
結膜出血	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
胃腸障害	3 (27.3%) [3]	6.0 - 61.0	6 (50.0%) [7]	21.1 - 78.9	9 (39.1%) [10]	19.7 - 61.5
便秘	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	5 (41.7%)	15.2 - 72.3	7 (30.4%)	13.2 - 52.9
イレウス	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
腸閉塞	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9

表 2.7.6.1.1.2-32　副作用（SAF）【再集計】（2/2）

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11		ランダム期 プラセボ投与群 N=12		合計 N=23	
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
感染症および寄生虫症	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	3 (25.0%) [4]	5.5 - 57.2	4 (17.4%) [5]	5.0 - 38.8
爪の皮膚糸状菌症	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
肺炎	-	-	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
肺感染	-	-	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
臨床検査	3 (27.3%) [4]	6.0 - 61.0	3 (25.0%) [4]	5.5 - 57.2	6 (26.1%) [8]	10.2 - 48.4
好塩基球数増加	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
血中免疫グロブリン G 減少	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
好酸球数増加	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
全血球数減少	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
単球数増加	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
好中球数減少	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	3 (13.0%)	2.8 - 33.6
代謝および栄養障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
高カリウム血症	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
神経系障害	3 (27.3%) [3]	6.0 - 61.0	5 (41.7%) [8]	15.2 - 72.3	8 (34.8%) [11]	16.4 - 57.3
脳梗塞	-	-	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
脳虚血	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
神経痛	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
末梢性感覚ニューロパチー	3 (27.3%)	6.0 - 61.0	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	5 (21.7%)	7.5 - 43.7
傾眠	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
失神	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
精神障害	-	-	1 (8.3%) [2]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [2]	0.1 - 21.9
錯乱状態	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
生殖系および乳房障害	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
不規則月経	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
肺臓炎	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
皮膚および皮下組織障害	-	-	2 (16.7%) [3]	2.1 - 48.4	2 (8.7%) [3]	1.1 - 28.0
そう痒症	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
紫斑	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
斑状丘疹状皮疹	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9

発現例数(%)、[ ]は発現件数

(4) 投与期間別有害事象（24 週以降に新たに発現した有害事象）

長期オープン試験期に移行後、24 週以降に新たに発現した有害事象を表 2.7.6.1.1.2-33 に示す。

長期オープン試験期の 23 例中 7 例（30.4%）11 件に 24 週以降に新たに有害事象が発現した。有害事象は、心肺停止、結膜出血、齲歯、悪心、気管支炎、爪の皮膚糸状菌症、C-反応性蛋白増加、全血球数減少、関節痛、脂肪腫、皮膚亀裂各 1 例（4.3%）であった。この内、治験薬との因果関係が否定できないとされた事象は結膜出血、爪の皮膚糸状菌症、全血球数減少で、未回復の事象は爪の皮膚糸状菌症、全血球数減少であった。24 週以降に新たに発現した有害事象の内、Grade 3 以上は心肺停止（Grade 4）及び脂肪腫（Grade 3）であった。

表 2.7.6.1.1.2-33　24 週以降に新たに発現した有害事象（SAF）

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11		ランダム期 プラセボ投与群 N=12		合計 N=23	
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
全事象	3 (27.3%) [3]	6.0 - 61.0	4 (33.3%) [8]	9.9 - 65.1	7 (30.4%) [11]	13.2 - 52.9
心臓障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
心肺停止	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
眼障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
結膜出血	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
胃腸障害	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	2 (8.7%) [2]	1.1 - 28.0
齲歯	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
悪心	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
感染症および寄生虫症	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	2 (8.7%) [2]	1.1 - 28.0
気管支炎	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
爪の皮膚糸状菌症	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
臨床検査	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	2 (8.7%) [2]	1.1 - 28.0
C－反応性蛋白増加	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
全血球数減少	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
筋骨格系および結合組織障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
関節痛	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
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 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
脂肪腫	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
皮膚および皮下組織障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
皮膚亀裂	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9

発現例数(%)、[ ]は発現件数

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 12.2-7」一部改変

(5) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(5.1) 死亡

長期オープン試験期に 2 例（被験者識別コード： 1* -03、 1* -07）の死亡例が発現した。2 例はいずれも POEMS 症候群（原疾患の悪化）による死亡であった。

被験者識別コード： 1* -03 の被験者ではその他の重篤な有害事象としてプリンツメタル狭心症、イレウス、洞停止、脳梗塞も発現した。

(5.2) その他の重篤な有害事象

長期オープン試験期に発現した死亡､その他の重篤な有害事象を表 2.7.6.1.1.2-34 に示す。

この内､治療に関連すると考えられる重篤な有害事象はプリンツメタル狭心症､洞停止､好中球数減少、失神（各 1 例)、脳梗塞（2 例）であった。

また、 1* -12 の「イレウス」を「腸閉塞」に読み替え再集計した結果を表 2.7.6.1.1.2-35 に示す。

表 2.7.6.1.1.2-34　死亡、その他の重篤な有害事象（SAF）

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11		ランダム期 プラセボ投与群 N=12		合計 N=23	
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
全事象	3 (27.3%) [6]	6.0 - 61.0	9 (75.0%) [18]	42.8 - 94.5	12 (52.2%) [24]	30.6 - 73.2
心臓障害	-	-	2 (16.7%) [3]	2.1 - 48.4	2 (8.7%) [3]	1.1 - 28.0
心肺停止	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
プリンツメタル狭心症	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞停止	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
眼障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
白内障	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
胃腸障害	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	2 (16.7%) [2]	2.1 - 48.4	3 (13.0%) [3]	2.8 - 33.6
イレウス	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
鼡径ヘルニア	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
感染症および寄生虫症	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	2 (16.7%) [3]	2.1 - 48.4	3 (13.0%) [4]	2.8 - 33.6
肺炎	-	-	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
肺感染	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
臨床検査	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
好中球数減少	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
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)	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	6 (50.0%) [6]	21.1 - 78.9	8 (34.8%) [8]	16.4 - 57.3
脂肪腫	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
POEMS 症候群	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	5 (41.7%)	15.2 - 72.3	7 (30.4%)	13.2 - 52.9
神経系障害	-	-	3 (25.0%) [3]	5.5 - 57.2	3 (13.0%) [3]	2.8 - 33.6
脳梗塞	-	-	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
失神	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
胸水	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9

発現例数(%)、[ ]は発現件数

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 15.3-2」一部改変

表 2.7.6.1.1.2-35　死亡、その他の重篤な有害事象（SAF）【再集計】

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11		ランダム期 プラセボ投与群 N=12		合計 N=23	
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
全事象	3 (27.3%) [6]	6.0 - 61.0	9 (75.0%) [18]	42.8 - 94.5	12 (52.2%) [24]	30.6 - 73.2
心臓障害	-	-	2 (16.7%) [3]	2.1 - 48.4	2 (8.7%) [3]	1.1 - 28.0
心肺停止	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
プリンツメタル狭心症	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞停止	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
眼障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
白内障	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
胃腸障害	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	2 (16.7%) [2]	2.1 - 48.4	3 (13.0%) [3]	2.8 - 33.6
イレウス	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
臍径ヘルニア	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
腸閉塞	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
感染症および寄生虫症	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	2 (16.7%) [3]	2.1 - 48.4	3 (13.0%) [4]	2.8 - 33.6
肺炎	-	-	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
肺感染	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
臨床検査	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
好中球数減少	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
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）	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	6 (50.0%) [6]	21.1 - 78.9	8 (34.8%) [8]	16.4 - 57.3
脂肪腫	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
POEMS 症候群	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	5 (41.7%)	15.2 - 72.3	7 (30.4%)	13.2 - 52.9
神経系障害	-	-	3 (25.0%) [3]	5.5 - 57.2	3 (13.0%) [3]	2.8 - 33.6
脳梗塞	-	-	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
失神	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
胸水	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9

発現例数(%)、[ ]は発現件数

(5.3) 他の重要な有害事象

長期オープン試験期では、心臓障害の内、心停止、心不全、心肺停止、動悸、プリンツメタル狭心症、洞停止、洞性徐脈、神経系障害の内、末梢性ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチーを重要な有害事象とした。長期オープン試験期で発現した重要な有害事象を表 2.7.6.1.1.2-36 に示す。

プリンツメタル狭心症と洞停止は同一被験者（被験者識別コード:　1* -03）に発現した。

なお、プリンツメタル狭心症（被験者識別コード：　1* -03）、洞停止（被験者識別コード：　1* -03）、心肺停止（被験者識別コード：　1* -10）は重篤な有害事象であった。

また、長期オープン試験期に発現した用量変更又は投与中止を必要とした有害事象を表 2.7.6.1.1.2-37 に示す。

長期オープン試験期の 12 例（52.2%）23 件に見られた用量変更又は投与中止を必要とした有害事象の内、2 例以上見られた事象は、POEMS 症候群 6 例（26.1%）、末梢性感覚ニューロパチー5 例（21.7%）、好中球数減少 2 例（8.7%）であった。また、治験薬の減量がな

された有害事象は好中球数減少 2 例（8.7%）、全血球減少 1 例（4.3%）であった。

表 2.7.6.1.1.2-36　重要な有害事象 (SAF)

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11		ランダム期 プラセボ投与群 N=12		合計 N=23	
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
全事象	5 (45.5%) [5]	16.7 - 76.6	7 (58.3%) [8]	27.7 - 84.8	12 (52.2%) [13]	30.6 - 73.2
心臓障害	2 (18.2%) [2]	2.3 - 51.8	4 (33.3%) [5]	9.9 - 65.1	6 (26.1%) [7]	10.2 - 48.4
心肺停止	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
プリンツメタル狭心症	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞停止	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞性徐脈	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	4 (17.4%)	5.0 - 38.8
神経系障害	3 (27.3%) [3]	6.0 - 61.0	3 (25.0%) [3]	5.5 - 57.2	6 (26.1%) [6]	10.2 - 48.4
末梢性ニューロパチー	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
末梢性感覚ニューロパチー	3 (27.3%)	6.0 - 61.0	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	5 (21.7%)	7.5 - 43.7

発現例数(%)、[ ]は発現件数

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 15.3-4」一部改変

表 2.7.6.1.1.2-37　用量変更又は投与中止を必要とした有害事象（SAF）

SOC／PT	ランダム期 FPF300 投与群 N=11		ランダム期 プラセボ投与群 N=12		合計 N=23	
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
全事象	5 (45.5%) [8]	16.7 - 76.6	7 (58.3%) [15]	27.7 - 84.8	12 (52.2%) [23]	30.6 - 73.2
心臓障害	-	-	1 (8.3%) [2]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [2]	0.1 - 21.9
プリンツメタル狭心症	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
洞停止	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
末梢性浮腫	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
感染症および寄生虫症	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
肺炎	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
臨床検査	3 (27.3%) [3]	6.0 - 61.0	-	-	3 (13.0%) [3]	2.8 - 33.6
全血球数減少	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
好中球数減少	2 (18.2%)	2.3 - 51.8	-	-	2 (8.7%)	1.1 - 28.0
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 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	5 (41.7%) [5]	15.2 - 72.3	6 (26.1%) [6]	10.2 - 48.4
POEMS 症候群	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	5 (41.7%)	15.2 - 72.3	6 (26.1%)	10.2 - 48.4
神経系障害	3 (27.3%) [3]	6.0 - 61.0	4 (33.3%) [5]	9.9 - 65.1	7 (30.4%) [8]	13.2 - 52.9
神経痛	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
末梢性ニューロパチー	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
末梢性感覚ニューロパチー	3 (27.3%)	6.0 - 61.0	2 (16.7%)	2.1 - 48.4	5 (21.7%)	7.5 - 43.7
失神	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
精神障害	-	-	1 (8.3%) [1]	0.2 - 38.5	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
錯乱状態	-	-	1 (8.3%)	0.2 - 38.5	1 (4.3%)	0.1 - 21.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1%) [1]	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%) [1]	0.1 - 21.9
胸水	1 (9.1%)	0.2 - 41.3	-	-	1 (4.3%)	0.1 - 21.9

発現例数(%)、[ ]は発現件数

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 12.2-6」一部改変

(5.4) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

死亡例は 2 例（被験者識別コード： 1* -03、 1* -07）で、いずれも POEMS 症候群（原疾患の悪化）によるもので、本疾患の自然経過ないし原疾患の亜急性増悪の進行を抑制できず、死亡に至ったと考えられ、治験薬との因果関係はないと判断した。

その他の重篤な有害事象は心臓障害（洞停止、心肺停止、プリンツメタル狭心症各 1 例）、胃腸障害（イレウス 2 例※、鼠径ヘルニア 1 例）、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）（POEMS 症候群［原疾患の悪化］7 例、脂肪腫 1 例）、神経系障害（脳梗塞 2 例、失神 1 例）、臨床検査（好中球数減少 1 例）、感染症および寄生虫症（肺炎 2 例 3 件、肺感染 1 例）、眼障害（白内障 1 例）及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（胸水 1 例）が発現した。肺炎 3 件の内、2 件は同一被験者（被験者識別コード： 8* -01）であった。

※イレウス 2 例のうち 1 例は、2020 年現在の疾患概念では「腸閉塞」に読み替えることが妥当と考える

心臓障害（プリンツメタル狭心症(　1* -03)、洞停止(　1* -03)、心肺停止(　1* -10)）に関しては、ランダム化比較試験期において重篤な有害事象である心（洞）停止と FPF300 との因果関係が否定できず、洞性徐脈の発現頻度が FPF300 投与群で高かったことを考慮すると FPF300 の長期投与の際には心電図モニタリングを行う等の対応が必要と考えられた。一方で、ランダム化比較試験期に発現した洞停止（　1* -20）も含め、心臓障害発現の特徴として、①亜急性増悪後 2 カ月以内に発現が認められたこと（　1* -03、20）、②冠動脈の攣縮による洞結節又は房室結節の虚血が考えられること（　1* -03、10）、③治験薬中止後も洞停止と冠攣縮が継続したこと（　1* -03）から、治験薬以外に原疾患増悪の影響が示唆された。本症候群では、VEGF 以外に、TNF-α、IL-1βをはじめとする炎症性サイトカインが上昇することが知られており、TNF-α、IL-1βには冠攣縮・狭窄を促進する作用があることから、サリドマイドとの因果関係は否定できないものの、原疾患の増悪、原疾患に併存する冠動脈の高度攣縮の可能性も考えられる。本症候群の亜急性増悪時は、大量の胸水、神経症状の悪化等により、通常数ヶ月間（1 ヶ月～時に 12 ヶ月以上）の入院管理が必要となる。亜急性増悪から重篤不整脈発現までの期間は、55-57 日であり、亜急性増悪時には入院による厳重な心電図モニタリング下で治療を行うことは実際の臨床現場への適応を考えても、十分実施可能な範囲である。

イレウス（腸閉塞）は治験薬による便秘に起因する可能性が考えられ、便秘は FPF300（サリドマイド）の既知の副作用の一つとして知られている（サレドカプセル添付文書：便秘（頻度：5%以上））。脳梗塞、失神の神経系障害に関しては、脳梗塞が FPF300（サリドマイド）の既知の副作用の一つとして知られている他、深部静脈血栓症・肺塞栓症を引き起こすおそれや傾眠・眠気・めまい・徐脈・起立性低血圧の発現が FPF300（サリドマイド）の〔警告〕欄あるいは〔使用上の注意〕欄に記載されている（サレドカプセル添付文書参照）。なお、失神は、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、便秘の管理も重要である。

肺炎等の発現に関しては、〔使用上の注意〕欄に重大な副作用として、「肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載されている。

臨床検査値に関連する重篤な有害事象として好中球数減少が 1 例に発現した。サレドカプセルの添付文書の重大な副作用の項に「好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少等があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」と記載されている。

以上、FPF300 の Crow-Fukase（POEMS）症候群に対して長期投与により発現した重篤な有害事象の内、心臓障害に関する事象以外で因果関係が否定できない事象はサリドマイドの既承認適応症の添付文書（サレドカプセルの添付文書）に記載されている事象であり、注意喚起がなされている。

本治験において重要な有害事象とした事象の内、重篤な有害事象以外の事象は、心臓障害（洞性徐脈）と神経系障害（末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー）であった。末梢性ニューロパチーは原疾患の臨床症状であり、末梢性感覚ニューロパチーは

FPF300 投与による可能性が高い。

洞性徐脈の発現は、ランダム化比較試験期において、実薬群でプラセボ群と比較し有意に高く（実薬群 53.8%、プラセボ群 0% ; P=0.006）、治験薬に由来する可能性が高い。ランダム化比較試験期、長期オープン試験期を通じて、90.9%（10/11 例）で Grade 1、残り 9.1%（1/11 例）で Grade 2 に留まり、いずれも治験薬の投与量変更はなかった。また、徐脈の発現時期は、45.5%（5/11 例）で投与開始から 3 週以内であり、Grade 2 の徐脈が発現した時期は、14 日であった。Grade2 の症例については、内服中だったアスピリンをシロスタゾールへ変更し徐脈の改善が得られた。シロスタゾールは「不整脈薬物治療に関するガイドライン」の洞性徐脈性不整脈の選択肢であること、またサリドマイドで生ずる深部静脈血栓症の予防効果があることから、本剤併用が妥当と考える。以上より、治験実施計画書で規定した投与開始から原則 3 週間の入院により、洞性徐脈の発現の約半数でモニタリング可能であり、また内科的治療を要する洞性徐脈の発現もカバーできると考える。

鼡径ヘルニア、脂肪腫、白内障（ 1* -10）はいずれも未知の事象である。しかし、鼡径ヘルニアは性別、年齢、症状から考えて典型的な事象、脂肪腫及び白内障は治験開始前より継続した事象であり、治験薬投与に伴う増悪はなく因果関係はないと判断した。

胸水（ 1* -24）は原疾患の悪化に伴う典型的な事象であり、因果関係はないと判断した。

肺炎（ 1* -24、 8* -01）は抗生剤投与により改善し治験薬投与再開後の再燃なく、因果関係はないと判断した。

用量変更又は投与中止した有害事象の内、POEMS 症候群（原疾患の悪化）は 8 例に発現し、重篤とされたのが 7 例（ランダム化比較試験期 FPF300 投与群 2 例、プラセボ投与群 5 例）、非重篤が 1 例（プラセボ投与群 1 例）であった。以上より、一部に原疾患の進行が著しい症例が存在することが示唆された。特にプラセボ投与群で原疾患の悪化を生じた例が多かった。

末梢性感覚ニューロパチーの発現と総服薬量に相関はなかった。投与量・期間に関わらず注意深い観察が必要であると考えられた。

好中球数減少は長期オープン試験期開始 2 ヵ月以内に発現しており規定に従い減量の対応とした。

3) 臨床検査値の評価

血算として好中球数、生化学検査としてα1-グロブリン、Ig-M がやや減少する方向に、CPK がやや増加する方向に変動したが、明らかな変動は見られなかった。

その他、いずれの検査項目にも一定の方向への明らかな変動は見られなかった。

なお、個々の臨床的に重要な異常について、CTCAE で Grade 4 と判定された臨床検査値に関する有害事象は好中球数減少（被験者識別コード： 1* -05）、Grade 3 と判定された臨床検査値異常は血中クレアチニン増加（被験者識別コード： 1* -05）、好中球数減少（被験者識別コード： 1* -16）であった。

4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）に関し、いずれの検査項目にも一定の方向への明らかな変動は見られなかった。

5) 安全性の結論

(1) 長期オープン試験期に有害事象が 23 例中 21 例（91.3%）に 121 件発現した。
この内、副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）は 18 例（78.3%）、53 件であった。
死亡例、その他の重篤な有害事象が 12 例（24 件）に発現した。内、2 例が死亡例であり、原疾患の悪化が原因であった。
Grade 3 以上の有害事象が 12 例（35 件）に発現し、24 週以上に新たに発現した有害事象が 7 例（11 件）に発現した。
用量変更又は投与中止を必要とした有害事象が 12 例（23 件）に発現した。

(2) 20%以上の発現が見られた有害事象は便秘、POEMS 症候群が各 8 例（34.8%）、末梢性感覚ニューロパチー、皮膚乾燥が各 5 例（21.7%）であった。
10%以上の発現が見られた副作用は、便秘（7 例、30.4%）、末梢性感覚ニューロパチー（5 例、21.7%）、洞性徐脈（4 例、17.4%）、好中球数減少（3 例、13.0%）であった。

(3) 重症度別有害事象は、Grade 5 が 2 件、Grade 4 が 7 件、Grade 3 が 26 件で、Grade 5 は死亡例に発現した POEMS 症候群であった。
Grade 4 は POEMS 症候群 2 件、洞停止、好中球数減少、心肺停止、イレウス※、肺炎の各 1 件であった。Grade 3 の事象は貧血、脳梗塞、肺感染、POEMS 症候群、肺炎各 2 件、プリンツメタル狭心症、アナフィラキシー反応、尿路感染、血中クレアチニン増加、肺臓炎、白内障、鼡径ヘルニア、脂肪腫、好中球数減少、失神、便秘、胸水、紫斑、末梢性浮腫、末梢性ニューロパチー、イレウス各 1 件であった。なお、失神は、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、便秘の管理も重要である。
※2020 年現在の疾患概念では「腸閉塞」に読み替えることが妥当と考える

(4) 用量変更又は投与中止を必要とした有害事象の内、2 例以上の事象は POEMS 症候群 6 例（26.1%）、末梢性感覚ニューロパチー5 例（21.7%）、好中球数減少 2 例（8.7%）で、24 週以降に新たに発現した有害事象は心肺停止、結膜出血、齲歯、悪心、気管支炎、爪の皮膚糸状菌症、C-反応性蛋白増加、全血球数減少、関節痛、脂肪腫、皮膚亀裂各 1 例（4.3%）であった。

(5) 2 例の死亡例はいずれも POEMS 症候群（原疾患の悪化）によるものであった。
死亡以外の重篤な有害事象（その他の重篤な有害事象）は心臓障害（洞停止、心肺停止、プリンツメタル狭心症）、胃腸障害（イレウス※、鼡径ヘルニア）、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）（POEMS 症候群［原疾患の悪化］、脂肪腫）、神経系障害（脳梗塞、失神）、臨床検査（好中球数減少）、感染症および寄生虫症（肺炎、肺感染）、眼障害（白内障）及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（胸水）であった。この内、治験薬（FPF300）の既承認適応症の添付文書に記載されていない事象は洞停止、心肺停止、プリンツメタル狭心症であった。治験薬との因果関係は否定できないが、原疾患の増悪や併存した冠動脈の高度攣縮の可能性も示唆された。ランダム化比較試験期において重篤な有害事象である心（洞）停止、洞性徐脈の発現頻度が FPF300 投与群で高かったことを考慮すると FPF300 の長期投与においても、原則入

院下での治験薬導入、その後外来での定期確認の上、亜急性増悪時入院下による心電図モニタリング等の対応が必要と考えられた。
※イレウス 2 例のうち 1 例（ 1* -12；Grade 4）は、2020 年現在の疾患概念では「腸閉塞」に読み替えることが妥当と考える

(6) 臨床検査に関する有害事象の内、Grade3 以上の事象は好中球数減少及び血中クレアチニン増加であった。

(7) 臨床検査値には一定の方向への明らかな変動はなく、バイタルサインではいずれの検査項目にも一定の方向への明らかな変動は見られなかった。

以上、治験薬の長期投与により発現した有害事象の内、留意すべき事象は洞停止、心肺停止、プリンツメタル狭心症であり、重篤な有害事象ではないものの長期オープン試験期では洞性徐脈が 4 例発現していることを考慮すると心臓障害の発現を早期に検出するための定期的な心電図モニタリングの実施等が必要であると考えられた。また、死亡例 2 例はいずれも POEMS 症候群（原疾患の悪化）によるもので、本疾患の自然経過ないし原疾患の亜急性増悪の進行を抑制できず、死亡に至ったと考えられた。なお、末梢性感覚ニューロパチーの発現と総服薬量に相関はなかったものの、投与量・期間に関わらず注意深い観察が必要であると考えられた。

5. 薬物動態

薬物動態検討のため、特定の実施医療機関において以下のポイントで採血した。なお、採血量は 1 回約 5 mL、合計約 15 mL とし、採血日時を正確に記載した。検体検査機関は、実施医療機関から回収された検体の血漿中サリドマイド濃度を UV-HPLC 法にて測定した。なお、定量下限値は 0.05 μg/mL とした。

結果を表 2.7.6.1.1.2-38 に示す。

1) 100 mg 単回投与：長期オープン試験期サイクル 1 Day2 前日服薬 24 時間後±1 時間
2) 100 mg 反復投与：長期オープン試験期サイクル 1 Day15 前日服薬 24 時間後±1 時間かつ投与直前
   ただし、長期オープン試験期 サイクル 1 Day15 が 100 mg 投与最終日でない場合、100 mg 投与最終日に測定する。
3) 200 mg 又は 300 mg 反復投与：長期オープン試験期 48 週後（最終日）又は中止時
   前日服薬 24 時間後±1 時間

100 mg 単回投与後の血中 FPF300 濃度（平均値±標準偏差）は 0.08661±0.046129 μg/mL、100 mg を反復投与後は 0.10716±0.059640 μg/mL であり、反復投与後に大きな血中濃度の上昇は見られなかった。

表 2.7.6.1.1.2-38　血中 FPF300 濃度（SAF）

	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
100 mg 単回投与 血中濃度測定値	16	0.08661	0.046129	0	0.09510	0.1902
100 mg 反復投与 血中濃度測定値	17	0.10716	0.059640	0	0.10310	0.2219
200 mg 反復投与 血中濃度測定値	5	0.24490	0.072886	0.1508	0.24340	0.3541
300 mg 反復投与 血中濃度測定値	2	0.33565	0.172039	0.2140	0.33565	0.4573

単位：μg/mL

CTD5.3.5.1.2「【JPOST-10】治験総括報告書－長期オープン試験期－表 13.1-1」

6. 結論

Crow-Fukase 症候群に対して、FPF300 を 48 週間（1 サイクル 4 週間、計 12 サイクル）経口投与し、安全性及び有効性を評価した。FPF300 の投与期間中に亜急性増悪をきたした場合、デキサメタゾンを併用投与した。

FPF300 の投与量は、サイクル 1 の治験薬投与開始時に 100 mg/日を 1～4 回隔日投与した後、増量基準に従い 100 mg/日の連日投与、200 mg/日の連日投与に増量し、その後は、増量基準・減量基準に従い投与量を調整した。最大投与量は 300 mg/日とした。

長期投与により発現した有害事象の内、安全性に特に留意する必要があると考えられる事象は心臓障害（洞性徐脈、洞停止、心肺停止、プリンツメタル狭心症）及び末梢性感覚ニューロパチーであった。

有効性に関しては、血清 VEGF 値の減少、神経伝導速度の改善、胸水量の減少、QOL（SF-36）の改善などの効果を認めた。

本治験において、ランダム化比較試験期、長期オープン試験期の両試験期を通じて発現した副作用である便秘、洞性徐脈、好中球数減少、また、重篤な有害事象である心臓障害（洞停止、心肺停止、心停止）、重要な有害事象である末梢性感覚ニューロパチーが、FPF300 投与のリスクとして明らかとなった。

本剤の有効性のベネフィットと安全性のリスクの比較の観点から、FPF300 の長期投与では上記リスクはあるものの、心臓障害及び末梢性感覚ニューロパチーの注意喚起と十分な監視下での使用により FPF300 投与のリスクは許容範囲にあると考えられた。

以上、本治験結果から FPF300 は Crow-Fukase（POEMS）症候群に対する血清 VEGF の減少をはじめとした有効性が確認され、心臓障害及び末梢性感覚ニューロパチーに対する注意喚起のリスク軽減をはかることによる安全性が確認された。FPF300 は、生命予後が不良かつ本邦において他の治療選択肢がない移植非適応の本症候群患者に対する治療薬の選択肢となりうると考える。

2.7.6.1.2　第 II 相臨床試験（JPOST-13）【評価資料】

試験の概要を表 2.7.6.1.2-1 に示す。

表 2.7.6.1.2-1　試験の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	Crow-Fukase（POEMS）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。
試験の種類	第 II 相
対象患者	以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を適格とする。 選択基準 1) 以下の診断基準の probable 以上を満たす POEMS 症候群患者。 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（1000 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。 2) 末梢血幹細胞移植を希望する患者。 3) 同意時の年齢が 20 歳以上及び末梢血幹細胞移植時に 65 歳以下の者。 4) スクリーニング検査において、重篤な肝機能及び腎機能障害のない者。 5) 治験開始時に原則入院が可能な者。 6) 4 週ごとの外来通院が可能な者。 7) 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のない者。 8) 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。 9) FPF300 安全管理に関する同意書に同意が得られている患者。 除外基準 1) 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。 2) 同意取得前 12 週以内にベバシズマブを投与された患者。 3) 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。 4) 治験期間中に急激な症状悪化が予測される患者。 5) 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。 6) 重篤な合併症（心不全、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、コントロール不良な糖尿病など）を有する患者。 7) 多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症を含む他の悪性腫瘍を合併する患者。 8) 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。 9) 重症の精神障害がある患者。 10) 治験薬の投与開始前 12 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者。

	11) 治験薬投与開始前 4 週以内に併用禁止薬（ただしβ遮断薬は除く）の投与又は併用禁止療法を行った患者。 12) 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者。
目標症例数	5～10 例
使用薬剤	被験薬及びロット番号 被験薬名（コード番号）：FPF300 ロット番号：3104 剤型：サリドマイドを 100 mg 含有する 2 号硬カプセル剤
用法・用量	投与スケジュールは、28 日（4 週）を 1 サイクルとして 6 サイクル（24 週）実施する。 サイクル 1 の 1 週目は治験薬（FPF300 100 mg）を隔日で 1 日 1 回 1 カプセル就寝前に投与し、2 週目以降は増量基準に従い増量する。 原疾患の亜急性増悪※をきたす場合、治験薬 3 カプセル連日投与へ増量する。 ※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、下記いずれかが認められ、かつ治験責任医師又は治験分担医師が亜急性増悪と判断した場合。 (1) 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。規定来院に係わらず治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に随時測定する。 *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 増量基準 1 週目に Grade 3 以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象がないことが確認されれば、2 週目以降、治験薬を初回投与量 1 カプセル隔日投与から 1 カプセル連日投与へ増量する。 2 週目に Grade 3 以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象がないことが確認されれば、3 週目以降、治験薬を 1 カプセル連日投与から 2 カプセル連日投与へ増量する。ただし、各用量での投与期間は最低でも 7 日以上とし、28 日以内に増量を終了する。 用量維持基準 増量終了（1 日 1 回 2 カプセル連日投与）後は、Grade 3 以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象がなければ、治験薬 2 カプセル連日投与を維持する。なお、原疾患の亜急性増悪を来す場合は治験薬 3 カプセルを維持した。 減量基準 Grade 3 以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象が生じた際には 1 段階減量する。その他の有害事象による減量は治験責任医師又は治験分担医師が判断する。 再開・再増量基準 有害事象による休薬・減量後の再増量に関しては、前述の投与量・投与方法、増量基準、用量維持基準に従う。ただし、有害事象による休薬・減量後の再増量は、休薬・減量開始時の投与量までとする。各用量での投与期間は 7 日以上とし、増量を終了する期間に関しては規定しない。また、有害事象以外による休薬に関しては、休薬前の

	投与量で再開する。
投与期間	28 日（4 週）を 1 サイクルとして 6 サイクル（24 週間）
併用薬および併用療法	併用薬 デキサメタゾンを Day2 - Day5、Day16 - Day19 で治験薬に併用して、1 日 1 回 20mg/日 1 サイクル中 8 日間を朝食後に投与する。ただし、Day16 -Day 19 の投与は 1-2 サイクルのみ実施する。 併用禁止薬及び併用禁止療法 以下の薬剤・療法を併用禁止薬とする。なお、併用禁止期間は、FPF300 の投与開始から投与終了までとする。 1) レナリドミド、メルファラン、ボルテゾミブ、ベバシズマブ 2) 放射線療法 3) ステロイド療法（内服・注射）（ただし、プレドニゾロン 10 mg/日換算までの投与は可能とする。プレドニゾロン併用時は同意取得時より FPF300 の投与終了時まで用量は変更しない。） 4) β遮断薬
検査・観察項目および時期	検査・観察項目及び時期を表 2.7.6.1.2-2 に示す。
評価方法および評価基準	主要評価項目 ［安全性］ FPF300投与中の有害事象（白血球・血小板減少、深部静脈血栓症、徐脈、末梢神経障害などの治療と関連すると考えられる重篤な有害事象）の発生割合、幹細胞採取 副次評価項目 ［有効性］ 24週後の血清VEGF減少率、血清VEGF値、完全寛解達成率、部分寛解達成率、血清アルブミン値、M蛋白定性（血液・免疫固定法）、運動機能（筋力・握力・ONLS）、運動神経伝導速度・複合筋活動電位振幅・F波潜時（正中神経）、感覚神経伝導速度、感覚神経活動電位振幅（正中・腓腹神経）、胸水量、肺活量、体重、QOL（SF-36）、治療完遂率
解析方法	1）解析したデータセット 安全性解析対象集団は、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とする。有効性評価は、最大の解析対象集団（FAS）を主解析とし、治験実施計画書に合致した解析対象集団（PPS）の解析は参考とする。 2）有効性の解析 副次評価項目：24 週後の血清 VEGF 減少率、血清 VEGF 値、完全寛解達成率、部分寛解達成率、血清アルブミン値、M 蛋白定性（血液・免疫固定法）、運動機能（筋力・握力・ONLS）、運動神経伝導速度・複合筋活動電位振幅・F 波潜時（正中神経）、感覚神経伝導速度、感覚神経活動電位振幅（正中・腓腹神経）、胸水量、肺活量、体重、QOL（SF-36）、治療完遂率 本治験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で副次評価項目の解析を行う。副次評価項目の解析では多重性の調整は行わない。信頼区間は両側 90%信頼区間を算出する。 3）安全性の解析 主要評価項目：FPF300 投与中の有害事象、幹細胞採取 主要評価項目として FPF300 投与中の有害事象及び幹細胞採取の 2 つの評価を行う。前者は、白血球・血小板減少、深部静脈血栓症、徐脈、末梢神経障害などの治療と関連すると考えられる重篤な有害事象の発生割合であり、各事象について集計表を作成し、割合の区間推定には 2 項分布の正確な両側 95%信頼区間を算出する。後者は幹細胞採取であり、生着に必要とされる末梢血幹細胞数（2.0×10^6/kg の CD34 陽性細胞）を採取できた患者の割合及び 95%信頼区間を算出する。

代表施設名および施設数	千葉大学医学部附属病院、1 施設
治験期間	2013 年 8 月 ～ 2015 年 8 月
有効性	有効性の解析対象集団（FAS）において、24 週後の血清 VEGF 減少率（24 週後の血清 VEGF 値のベースラインに対する減少量のベースラインの血清 VEGF 値に対する割合）は 0.69±0.33 であった。サイクル 1 の血清 VEGF 値（平均±SD）は 8296.0±3607.9 pg/mL から、終了又は中止時に 2453.3±2882.2 pg/mL へ減少した。また、寛解達成率は、完全寛解が 20%（2 例）、部分寛解が 30%（3 例）であった。さらに、治療完遂率は 90%であり、24 週間の服薬が可能であった。 臨床症状・検査値を評価する項目である、血清アルブミン値、M 蛋白定性、運動機能（筋力、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、正中及び腓腹神経の感覚神経伝導速度・活動電位振幅、胸水量、肺活量、体重、QOL は総じて、維持から改善の方向へ推移した。 血清 VEGF の減少及び M 蛋白の消失は、本症候群の基盤と考えられる VEGF 産生異常の改善及び異常形質細胞の減少を示す所見である。これらのサロゲートマーカーの変動と並行して、各種臨床症状の明確な改善傾向を認めた。以上より、少数例の検討ではあるものの、治験薬により本症候群の病態の改善並びに臨床症状の改善が示された。
安全性	有害事象は安全性解析対象例 10 例全例（100%）57 件、因果関係の否定できない有害事象は 10 例全例（100%）31 件発現した。死亡例はなく、重篤な有害事象は 3/10 例（30%）4 件（脳梗塞・急性腎不全・血中免疫グロブリン G 減少、失神）発現した。また、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 2/10 例（20%）2 件（脳梗塞・急性腎不全）であった。投与中止に至った有害事象は 1 例（10%）1 件（発疹）であった。治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の重要な変化（臨床検査値異常変動）として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中免疫グロブリン G 減少、血中アルカリホスファターゼ増加、高トリグリセリド血症が認められた。 治験薬による末梢血幹細胞移植効率低下が生じないことの確認を目的として、単回の移植の実施に十分量と考えられる CD34 陽性細胞目標量（2.0×10^6/kg）の採取可能な被験者の割合に関しても、有害事象と合わせ主要評価項目として設定した。その結果、目標量達成割合は 70%（7 例）であった。なお、目標量を達成し得なかった理由として、3 例中 2 例は、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（ 6*-06）及び有害事象が発現し治験中止となったことによる未採取（ 6*-10）であった。 また、先行する JPOST-10 試験同様、洞性徐脈が高頻度に認められた。洞性徐脈の発現時期は投与開始後 6～31 日と投与後約 1 ヵ月以内であることから、投与初期の心電図モニタリングとともに患者毎の至適投与量の選択が重要であることが確認された。

表 2.7.6.1.2-2　検査・観察スケジュール

時　期	スクリーニング（前観察）	試験期						後観察	
		サイクル 1		サイクル 2	サイクル 3, 4, 5, 6	治験薬増量時	治験薬投与終了時（24 週後）または中止時	投与終了 2～4 週後	投与終了 4 週後
		Day 1[5] 基準日	Day 8 Day15	Day 1（4 週後）	Day 1（4 週毎）				
検査・観察の許容範囲（日）	-28～0	-10～0 (投与前)	+3	-3	-10	-1	±7	※[9]	※[10]
同意取得[1]	●								
FPF300 安全管理に関する同意取得[1]	●								
登録	●								
患者背景の確認	●								
服薬状況の確認			●	●	●	●	●		
運動機能検査	●	●		●	●		●		
自他覚症状の確認		●	●	●	●		●		
有害事象の観察	←	—	—	—	—	—	—	—	→
身長[2]・体重	●[2]	●	●	●	●		●		
血圧・脈拍測定	●	●	●	●	●		●		
血液・尿検査	●	●	●[8]	●	●	●[8]	●		
血清・血漿 VEGF	●[4]	●		●	●		●		
M 蛋白定性	●	●		●	●		●		
胸部 X 線	●	●		●	●		●		
心電図	●	●		●	●		●		
心臓超音波検査		●[6]					●[11]		
胸腹骨盤 CT 検査	●[4]	●[4][6]			●[7]		●		
神経伝導検査・神経超音波		●			●[7]		●		
SF-36		●					●		
肺活量		●					●		
妊娠検査[3]	←	—	—	—	—	→	●		●
FPF300 安全管理遵守状況確認		FPF300 の処方の都度、処方当日に実施す					●		●
末梢血幹細胞採取								●	
寛解							●		

1) 本治験に関する同意、FPF300 理解度確認、FPF300 安全管理に関する同意の順で実施する。
2) スクリーニング検査時にのみ身長も測定する。
3) 妊娠の可能性のある女性患者は、以下の時期に妊娠検査を実施する。妊娠検査は 4 週間を超えない期間にて実施する。
   ①治験薬服用開始 4 週間前
   ②治験薬服用開始 2 週間前　} 同意日の 4 週間前から性交渉をしていないことが確認された場合不要
   ③治験薬処方前 24 時間以内（処方毎）＊
   ④治験薬服用終了、中止時
   ⑤治験薬服用終了、中止 4 週後
   ＊妊娠検査は 4 週間を超えない期間にて実施するものとし、入院期間中は性交渉をしていないことが確認された場合は不要。
4) 許容範囲内であれば、通常診療の一環として同意前に実施された結果を利用してよい。
5) 許容範囲内であれば、スクリーニング検査をサイクル 1 Day1 のデータとしてよい。ただし血清・血漿 VEGF 検査は許容範囲内でも再度実施する。
6) 許容範囲を-14 日とする。
7) サイクル 4 で実施する。
8) 血液検査のみ実施する。
9) できる限り、治験薬投与終了から 2～4 週後に実施する。
10) 治験薬投与終了後 4 週以降早めに実施する。
11) 許容範囲を-7 日～幹細胞採取日とする。

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 9.5-2」

1. 治験対象患者

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.2-3、図 2.7.6.1.2-1 に示す。

本治験では 11 例の被験者から同意を取得した。うち 1 例（ 6*-04）は、腎機能・神経症状の悪化を認め、治験期間中に急激な増悪が予測され治験責任医師が治験継続困難と判断し登録前に脱落した（除外基準 12 に抵触）。

登録された 10 例のうち、9 例（6*-01、6*-02、6*-03、6*-05、6*-06、6*-07、6*-08、6*-09、 6*-11）は投与を完了し、1 例（ 6*-10）は、治験薬の投与継続が困難な有害事象が発現し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が中止を必要と認めたため、登録から 136 日目に治験を中止した。なお、中止後の追跡は実施しなかった。

表 2.7.6.1.2-3　被験者の内訳

項目	例数	%
登録例	10	100.0
安全性解析対象集団	10	100.0
FAS	10	100.0
PPS	8	80.0
併用禁止薬違反	1	10.0
検査・測定の未実施	1	10.0
中止例	1	10.0

表示は、例数および例数に対する%

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 10.1-1」

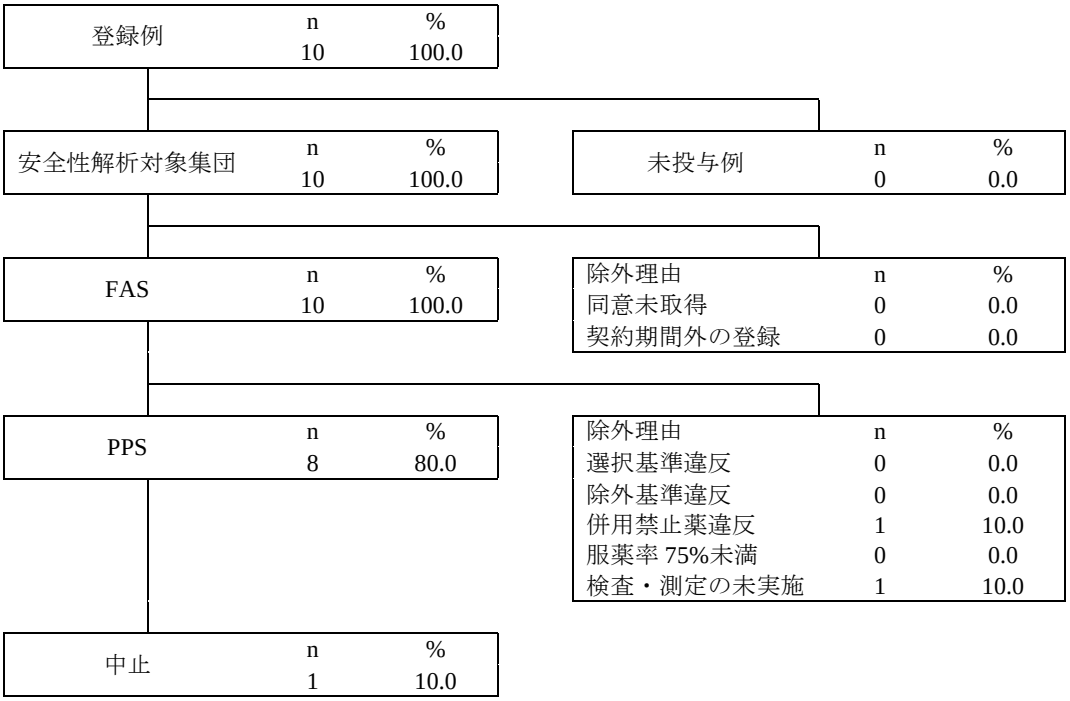


図 2.7.6.1.2-1　被験者の内訳

表示は、例数および例数に対する%　　CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　図 10.1-1」

2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱を表 2.7.6.1.2-4 に示す。

適格基準・除外基準違反の症例、及び中止基準該当にもかかわらず中止されなかった症例はいなかった。治療方法・用量不適切は 3 例（ 6*-09、 6*-10、 6*-11）、併用禁止薬違反は 1 例（ 6*-10）であった。

表 2.7.6.1.2-4　治験実施計画書からの逸脱

項目	例数	%
登録例	10	100.0
併用薬処方違反	2	20.0
規定外データによる登録	1	10.0
検査・測定の未実施	4	40.0
治療方法・用量不適切	3	30.0
併用禁止薬違反	1	10.0
その他	1	10.0

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 10.2-1」

2. 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団及び FAS の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.6.1.2-5、表 2.7.6.1.2-6、表 2.7.6.1.2-7、表 2.7.6.1.2-8、表 2.7.6.1.2-9 に示す。

表 2.7.6.1.2-5　人口統計学的特性：性別・PS・合併症・既往歴・前治療（SAF/FAS）

項目			度数	割合(%)
性別	男		5	50.0
	女		5	50.0
PS	0		0	0.0
	1		2	20.0
	2		1	10.0
	3		7	70.0
	4		0	0.0
合併症	なし		1	10.0
	あり		9	90.0
既往歴	なし		4	40.0
	あり		6	60.0
前治療	ステロイド療法	なし	5	50.0
		あり	5	50.0
	メルファラン・プレドニゾロン療法	なし	10	100.0
		あり	0	0.0
	末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法	なし	10	100.0
		あり	0	0.0
	放射線療法	なし	10	100.0
		あり	0	0.0
	その他	なし	8	80.0
		あり	2	20.0

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.2-1」一部改変

表 2.7.6.1.2-6　人口統計学的特性：年齢、罹病期間（SAF/FAS）

項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
年齢	10	45.4	11.7	34	41.0	64
クロウ・深瀬症候群罹病期間（月）	10	14.2	11.9	1	10.0	34

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.2-2」

表 2.7.6.1.2-7　人口統計学的特性:身長、体重、バイタルサイン、血清/血漿 VEGF（SAF/FAS）

項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
身長（cm）	10	162.41	7.05	149.4	163.50	173.0
体重（kg）	10	54.25	11.99	41.2	52.90	84.5
収縮期血圧（mmHg）	10	123.6	12.5	102	127.0	142
拡張期血圧（mmHg）	10	79.4	6.2	73	77.5	90
脈拍（bpm）	10	82.6	12.9	60	82.5	101
血清 VEGF（pg/mL）	10	8296.0	3607.9	4040	7690.0	16400
血漿 VEGF（pg/mL）	10	1835.3	1252.0	593	1335.0	4240

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.2-3」

表 2.7.6.1.2-8　人口統計学的特性：胸部 CT 検査、M 蛋白、心電図（SAF/FAS）

項目	度数	割合(%)
胸腹骨盤 CT 検査 胸水		
なし	5	50.0
少量	5	50.0
中等量	0	0.0
大量	0	0.0
M 蛋白定性		
－	1	10.0
±	0	0.0
＋	9	90.0
心電図 判定結果		
異常なし	8	80.0
異常あり*	2	20.0

*2 例ともに、臨床的に問題となる異常所見は認められなかった

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.2-4」一部改変

表 2.7.6.1.2-9　人口統計学的特性：徒手筋力試験（左右平均）・握力・ONLS Total Score（SAF/FAS）

項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
三角筋　左右平均	10	4.90	0.32	4.0	5.00	5.0
上腕二頭筋　左右平均	10	4.80	0.42	4.0	5.00	5.0
手首伸展　左右平均	10	4.80	0.42	4.0	5.00	5.0
手指伸展　左右平均	10	4.65	0.47	4.0	5.00	5.0
腸腰筋　左右平均	10	3.80	1.40	1.0	4.00	5.0
大腿四頭筋　左右平均	10	3.95	1.64	1.0	5.00	5.0
大腿二頭筋　左右平均	10	3.40	1.60	1.0	3.75	5.0
前脛骨筋　左右平均	10	1.85	2.03	0.0	1.00	5.0
腓腹筋　左右平均	10	2.25	2.23	0.0	1.25	5.0
握力　右	10	16.4	11.0	0	17.0	32
握力　左	10	15.0	8.9	0	15.5	27
ONLS Total Score	10	5.9	2.4	3	5.5	10

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.2-5」

3. 有効性（副次評価項目）

1) 有効性の解析

有効性の副次評価として、24 週後の血清 VEGF 減少率、血清 VEGF 値、完全寛解達成率、部分寛解達成率、血清アルブミン値、M 蛋白定性、運動機能（筋力・握力・ONLS）、運動神経伝導速度・複合筋活動電位振幅・F 波潜時（正中神経）、感覚神経伝導速度、感覚神経活動電位振幅（正中・腓腹神経）、胸水量、肺活量、体重、QOL（SF-36）、治療完遂率を評価項目とした。有効性の評価は FAS を対象とした解析を主解析とし、参考として PPS を対象とした解析を行った。

FAS を対象とした解析結果を以下に示す。なお、FAS と PPS で有効性の結果に大きな違いはなかった。

(1) 24 週後の血清 VEGF 減少率

24 週後の血清 VEGF 減少率（平均値±SD）は、0.69±0.33 であった。血清 VEGF 減少率の中央値は 0.85 で、最大値は 1.0、最小値は 0.0 であった（表 2.7.6.1.2-10）。

表 2.7.6.1.2-10　24 週後の血清 VEGF 減少率（FAS）

例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
10	0.69	0.33	0.0	0.85	1.0

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-1」一部改変

(2) 血清 VEGF 値

血清 VEGF 値の各測定時点における要約統計量を表 2.7.6.1.2-11 に示す。

サイクル 1（Day1）の平均値±SD（中央値）は、8296.0±3607.9（7690.0）pg/mL で、終了又は中止時では 2453.3±2882.2 （1440.0）pg/mL であった。

表 2.7.6.1.2-11　血清 VEGF 値の各測定時点の要約統計量（FAS）

時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
スクリーニング	10	8465.0	2974.3	4510	8435.0	12900
サイクル 1(Day1)	10	8296.0	3607.9	4040	7690.0	16400
サイクル 2	10	4400.3	4101.3	373	3745.0	14500
サイクル 3	10	3458.2	3406.2	305	1780.0	10500
サイクル 4	10	3668.1	4072.4	275	1840.0	11100
サイクル 5	9	2445.9	2553.8	318	1140.0	7940
サイクル 6	9	2361.7	2671.4	201	1360.0	8470
終了又は中止時	10	2453.3	2882.2	213	1440.0	9080

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-2」一部改変

(3) 完全寛解達成率・部分寛解達成率・治療完遂率

24 週後の完全寛解達成率、24 週後の部分寛解達成率及び治療完遂率を表 2.7.6.1.2-12 に示す。

24 週後の完全寛解達成率は 20.0%（90%CI 3.7-50.7）、24 週後の部分寛解達成率は 30.0%（90%CI 8.7-60.7）であった。

表 2.7.6.1.2-12　24 週後の寛解達成率・治療完遂率（FAS）

項目	例数	度数	割合(%)	90%信頼区間
24 週後の部分寛解達成率	10	3	30.0	(8.7-60.7)
24 週後の完全寛解達成率	10	2	20.0	(3.7-50.7)
治療完遂率	10	9	90.0	(60.6-99.5)

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-3」

(4) 血清アルブミン値

血清アルブミン値の各測定時点における要約統計量を表 2.7.6.1.2-13 に示す。

スクリーニング時［平均値±SD（中央値）］は 3.85±0.40（4.05）g/dL で、サイクル 3 以降増加し、終了又は中止時では 4.07±0.21（4.05）g/dL であった。

表 2.7.6.1.2-13　血清アルブミン値の各測定時点の要約統計量（FAS）

時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
スクリーニング	10	3.85	0.40	3.1	4.05	4.3
サイクル 1(Day8)	10	3.42	0.42	2.5	3.50	4.0
サイクル 1(Day15)	10	3.54	0.38	2.6	3.65	4.0
サイクル 2	10	3.47	0.30	2.8	3.50	4.0
サイクル 3	10	3.77	0.35	3.2	3.80	4.2
サイクル 4	10	3.84	0.43	2.8	4.00	4.2
サイクル 5	9	3.96	0.36	3.3	3.90	4.4
サイクル 6	9	4.02	0.30	3.5	4.00	4.6
終了又は中止時	10	4.07	0.21	3.7	4.05	4.3

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-4」一部改変

(5) 運動機能（筋力、握力、ONLS）

(5.1) 徒手筋力試験

徒手筋力試験の各測定時点における要約統計量を表 2.7.6.1.2-14 に示す。

表 2.7.6.1.2-14　徒手筋力試験の各測定時点の要約統計量（FAS）（1/2）

項目	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
三角筋 左右平均	スクリーニング	10	4.90	0.32	4.0	5.00	5.0
	サイクル 2	10	4.95	0.16	4.5	5.00	5.0
	サイクル 3	10	5.00	0.00	5.0	5.00	5.0
	サイクル 4	10	5.00	0.00	5.0	5.00	5.0
	サイクル 5	9	5.00	0.00	5.0	5.00	5.0
	サイクル 6	9	5.00	0.00	5.0	5.00	5.0
	終了又は中止時	10	5.00	0.00	5.0	5.00	5.0
上腕二頭筋 左右平均	スクリーニング	10	4.80	0.42	4.0	5.00	5.0
	サイクル 2	10	4.85	0.34	4.0	5.00	5.0
	サイクル 3	10	4.90	0.32	4.0	5.00	5.0
	サイクル 4	10	5.00	0.00	5.0	5.00	5.0
	サイクル 5	9	5.00	0.00	5.0	5.00	5.0
	サイクル 6	9	5.00	0.00	5.0	5.00	5.0
	終了又は中止時	10	5.00	0.00	5.0	5.00	5.0
手首伸展 左右平均	スクリーニング	10	4.80	0.42	4.0	5.00	5.0
	サイクル 2	10	4.80	0.42	4.0	5.00	5.0
	サイクル 3	10	4.85	0.34	4.0	5.00	5.0
	サイクル 4	10	5.00	0.00	5.0	5.00	5.0
	サイクル 5	9	5.00	0.00	5.0	5.00	5.0
	サイクル 6	9	5.00	0.00	5.0	5.00	5.0
	終了又は中止時	10	5.00	0.00	5.0	5.00	5.0
手指伸展 左右平均	スクリーニング	10	4.65	0.47	4.0	5.00	5.0
	サイクル 2	10	4.55	0.55	3.5	4.75	5.0
	サイクル 3	10	4.55	0.44	4.0	4.50	5.0
	サイクル 4	10	4.65	0.41	4.0	4.75	5.0
	サイクル 5	9	4.78	0.36	4.0	5.00	5.0
	サイクル 6	9	4.83	0.35	4.0	5.00	5.0
	終了又は中止時	10	4.95	0.16	4.5	5.00	5.0
腸腰筋 左右平均	スクリーニング	10	3.80	1.40	1.0	4.00	5.0
	サイクル 2	10	4.25	1.09	2.0	5.00	5.0
	サイクル 3	10	4.50	0.71	3.0	5.00	5.0
	サイクル 4	10	4.45	0.60	3.5	4.50	5.0
	サイクル 5	9	4.61	0.49	4.0	5.00	5.0
	サイクル 6	9	4.67	0.50	4.0	5.00	5.0
	終了又は中止時	10	4.75	0.42	4.0	5.00	5.0
大腿四頭筋 左右平均	スクリーニング	10	3.95	1.64	1.0	5.00	5.0
	サイクル 2	10	4.40	1.15	2.0	5.00	5.0
	サイクル 3	10	4.50	1.08	2.0	5.00	5.0
	サイクル 4	10	4.45	1.21	1.5	5.00	5.0
	サイクル 5	9	4.61	1.17	1.5	5.00	5.0
	サイクル 6	9	4.67	1.00	2.0	5.00	5.0
	終了又は中止時	10	4.75	0.79	2.5	5.00	5.0
大腿二頭筋 左右平均	スクリーニング	10	3.40	1.60	1.0	3.75	5.0
	サイクル 2	10	3.65	1.23	2.0	3.75	5.0
	サイクル 3	10	3.85	1.25	2.0	4.25	5.0
	サイクル 4	10	3.80	1.34	1.5	4.25	5.0
	サイクル 5	9	4.06	1.47	1.5	5.00	5.0
	サイクル 6	9	4.17	1.41	1.5	5.00	5.0
	終了又は中止時	10	4.15	1.33	1.5	5.00	5.0

表 2.7.6.1.2-14　徒手筋力試験の各測定時点の要約統計量（FAS）（2/2）

項目	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
前脛骨筋 左右平均	スクリーニング	10	1.85	2.03	0.0	1.00	5.0
	サイクル 2	10	1.90	2.18	0.0	1.00	5.0
	サイクル 3	10	2.00	2.04	0.0	1.00	5.0
	サイクル 4	10	2.10	2.09	0.0	1.25	5.0
	サイクル 5	9	1.72	1.99	0.0	1.00	5.0
	サイクル 6	9	1.83	1.90	0.0	1.00	5.0
	終了又は中止時	10	2.30	2.02	0.0	1.75	5.0
腓腹筋 左右平均	スクリーニング	10	2.25	2.23	0.0	1.25	5.0
	サイクル 2	10	2.45	2.29	0.0	1.75	5.0
	サイクル 3	10	2.50	2.29	0.0	2.00	5.0
	サイクル 4	10	2.55	2.29	0.0	2.25	5.0
	サイクル 5	9	2.39	2.32	0.0	1.50	5.0
	サイクル 6	9	2.50	2.21	0.0	1.50	5.0
	終了又は中止時	10	3.00	2.22	0.0	3.75	5.0

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-5」一部改変

(5.1.1) 三角筋

三角筋の左右の平均値として、スクリーニング時［平均値±SD（中央値)］の筋力は 4.90±0.32（5.00）で、サイクル 2 から増加し、サイクル 3 以降終了まで 5.00±0.00（5.00）であった。左右の筋力に違いはなかった。

(5.1.2) 上腕二頭筋

上腕二頭筋の左右の平均値として、スクリーニング時［平均値±SD（中央値)］の筋力は 4.80±0.42（5.00）で、サイクル 2 から増加し、サイクル 4 以降投与終了又は中止時まで 5.00±0.00（5.00）であった。左右の筋力に違いはなかった。

(5.1.3) 手首伸展

手首伸展の左右の平均値として、スクリーニング時［平均値±SD（中央値)］の筋力は 4.80±0.42（5.00）で、サイクル 3 から増加し、サイクル 4 以降終了又は中止時まで 5.00±0.00（5.00）であった。左右の筋力に違いはなかった。

(5.1.4) 手指伸展

手指伸展の左右の平均値として、スクリーニング時［平均値±SD（中央値)］の筋力は 4.65±0.47（5.00）で、サイクル 5 から増加し、終了又は中止時では 4.95±0.16（5.00）であった。2 例を除き左右の筋力に違いはなかった。

(5.1.5) 腸腰筋

腸腰筋の左右の平均値として、スクリーニング［平均値±SD（中央値)］の筋力は 3.80±1.40（4.00）で、サイクル 5 から増加し、終了又は中止時では 4.75±0.42（5.00）まで増加した。左右の筋力に違いはなかった。

(5.1.6) 大腿四頭筋

大腿四頭筋の左右の平均値として、スクリーニング時［平均値±SD（中央値)］の筋力は3.95±1.64（5.00）で、サイクル 5 から増加し、終了又は中止時では 4.75±0.79（5.00）まで増加した。左右の筋力に違いはなかった。

(5.1.7) 大腿二頭筋

大腿二頭筋の左右の平均値として、スクリーニング時［平均値±SD（中央値)］の筋力は3.40±1.60（3.75）で、サイクル 2 からやや増加し、終了又は中止時では 4.15±1.33（5.00）まで増加した。左右の筋力に違いはなかった。

(5.1.8) 前脛骨筋

前脛骨筋の左右の平均値として、スクリーニング時［平均値±SD（中央値)］の筋力は1.85±2.03（1.00）で、サイクル 2 からやや増加し、終了又は中止時では 2.30±2.02（1.75）であった。左右の筋力に違いはなかった。

(5.1.9) 腓腹筋

腓腹筋の左右の平均値として、スクリーニング時［平均値±SD（中央値)］の筋力は 2.25±2.23（1.25）で、サイクル 2 からやや増加し、終了又は中止時では 3.00±2.22（3.75）であった。左右の筋力に違いはなかった。

(5.2) 握力

握力の各測定時点における要約統計量を表 2.7.6.1.2-15 に示す。

表 2.7.6.1.2-15　握力の各測定時点の要約統計量（FAS）

項目	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
握力 右（kg）	スクリーニング	10	16.4	11.0	0	17.0	32
	サイクル 2	10	15.5	10.4	0	17.5	30
	サイクル 3	10	15.8	8.8	3	17.5	28
	サイクル 4	10	17.4	8.0	5	19.5	28
	サイクル 5	9	18.0	8.5	5	21.0	29
	サイクル 6	9	18.4	8.0	5	23.0	27
	終了又は中止時	10	19.3	8.6	6	20.5	30
握力 左（kg）	スクリーニング	10	15.0	8.9	0	15.5	27
	サイクル 2	10	14.4	8.8	2	14.5	29
	サイクル 3	10	14.2	6.9	5	13.5	26
	サイクル 4	10	15.9	7.5	6	16.0	28
	サイクル 5	9	17.3	7.5	6	18.0	29
	サイクル 6	9	18.2	7.7	7	19.0	29
	終了又は中止時	10	18.1	7.3	9	18.5	28

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-5」一部改変

右の握力の平均値は、スクリーニング時［平均値±SD（中央値)］が 16.4±11.0（17.0）kg で、サイクル 3 以降増加し、終了又は中止時は 19.3±8.6（20.5） kg に増加した。左の握力の平均値は、スクリーニング時［平均値±SD（中央値)］が 15.0±8.9（15.5）kg で、サイクル 4 以降増加し、終了又は中止時は 18.1±7.3（18.5）kg に増加した。左右の違いはなかった。

(5.3) ONLS

ONLS Total Score の各測定時点における要約統計量を表 2.7.6.1.2-16 に示す。

表 2.7.6.1.2-16　ONLS Total Score の各測定時点の要約統計量（FAS）

時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
スクリーニング	10	5.9	2.4	3	5.5	10
サイクル 2	10	5.6	2.3	3	5.5	9
サイクル 3	10	5.4	2.2	3	5.0	9
サイクル 4	10	5.0	1.9	3	5.0	8
サイクル 5	9	4.7	1.7	3	4.0	8
サイクル 6	9	4.6	1.7	3	4.0	8
終了又は中止時	10	4.2	1.8	2	4.0	8

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-5」一部改変

Total Score の平均値として、スクリーニング時［平均値±SD（中央値)］が 5.9±2.4（5.50）で、サイクル 2 から減少し、終了又は中止時では 4.2±1.8（4.00）に低下した。

(6) 運動神経伝導速度、複合筋活動電位振幅、F 波潜時（正中神経）

運動神経伝導速度・複合筋活動電位（CMAP）振幅・F 波潜時（正中神経）の各測定時点における要約統計量を表 2.7.6.1.2-17 に示す。

表 2.7.6.1.2-17　運動神経伝導速度・複合筋活動電位振幅・F 波潜時（正中神経）の各測定時点の要約統計量（FAS）

項目	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
正中神経運動神経伝導速度（m/s）	サイクル 1	10	31.8	6.1	19	32.5	39
	サイクル 4	10	34.3	6.5	20	35.5	42
	終了又は中止時	10	36.5	9.5	22	40.0	52
正中神経 CMAP 振幅（mV）	サイクル 1	10	4.85	2.66	1.1	4.70	9.0
	サイクル 4	10	4.92	3.16	1.1	4.00	9.7
	終了又は中止時	10	5.48	3.11	1.0	5.30	10.6
正中神経 F 波潜時（ms）	サイクル 1	9	51.07	10.15	38.7	48.00	68.4
	サイクル 4	10	47.71	10.01	33.0	48.00	64.9
	終了又は中止時	8	39.29	6.73	30.0	39.35	48.4

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-6」

正中神経の運動神経伝導速度［平均値±SD（中央値）］はサイクル 1 が 31.8±6.1（32.5）m/s で、サイクル 4 では上昇し、終了又は中止時はさらに上昇した［36.5±9.5（40.0）］。CMAP 振幅は、サイクル 1 が 4.85±2.66（4.70）mV で、終了又は中止時はさらに上昇した［5.48±3.11（5.30）mV］。F 波潜時は、サイクル 1 が 51.07±10.15（48.00）ms で、終了又は中止時に短縮した［39.29±6.73（39.35）ms］。

(7) 感覚神経伝導速度、感覚神経活動電位振幅（正中神経、腓腹神経）

正中神経及び腓腹神経の感覚神経伝導速度及び感覚神経活動電位振幅の各測定時点における要約統計量を表 2.7.6.1.2-18 に示す。

正中神経の感覚神経伝導速度［平均値±SD（中央値）］はサイクル 1 が 36.0±6.1（35.5）m/s で、サイクル 4 では上昇し、終了又は中止時は 42.4±8.3（41.5）m/s に増加した。また、感覚神経活動電位（SNAP）振幅は、サイクル 1 が 10.5±7.0（10.0）μV で、終了又は中止時は 15.4±10.8（11.0）μV に増加した。

腓腹神経の感覚神経伝導速度、感覚神経活動電位振幅の全ての検査時期に検査できた被験者は 2 例のみであり、感覚神経伝導速度は上昇、感覚神経活動電位振幅は低下及びほぼ不変を示した。

表 2.7.6.1.2-18　感覚神経伝導速度・感覚神経活動電位振幅（正中神経、腓腹神経）の各測定時点の要約統計量（FAS）

項目	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
正中神経	サイクル 1	10	36.0	6.1	27	35.5	47
感覚神経伝導	サイクル 4	10	41.4	7.1	32	40.5	54
速度（m/s）	終了又は中止時	10	42.4	8.3	30	41.5	55
正中神経	サイクル 1	10	10.5	7.0	3	10.0	22
感覚神経 SNAP	サイクル 4	10	13.1	7.3	4	12.5	22
振幅（μV）	終了又は中止時	10	15.4	10.8	4	11.0	36
腓腹神経	サイクル 1	4	36.5	6.0	28	38.0	42
感覚神経伝導	サイクル 4	2	43.5	6.4	39	43.5	48
速度（m/s）	終了又は中止時	4	39.0	6.7	31	40.0	45
腓腹神経	サイクル 1	4	9.3	7.3	2	9.5	16
感覚神経 SNAP	サイクル 4	2	8.5	6.4	4	8.5	13
振幅（μV）	終了又は中止時	4	5.8	4.3	2	4.5	12

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-7」

(8) 肺活量

肺活量の各測定時点における要約統計量を表 2.7.6.1.2-19 に示す。

サイクル 1 の肺活量［平均値±SD（中央値）］が 2891.0±816.1（2980.0）mL で、終了又は中止時は 2983.0±783.4（3170.0）mL になり増加した。

また、サイクル 1 の%VC［平均値±SD（中央値）］は 80.30±18.48（81.40）%で、終了

又は中止時は 82.63±15.56（83.00）%となり、増加した。

表 2.7.6.1.2-19　肺活量の各測定時点における要約統計量（FAS）

項目	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
肺活量（mL）	サイクル 1	10	2891.0	816.1	1450	2980.0	4050
	終了又は中止時	10	2983.0	783.4	1870	3170.0	3920
%VC（%）	サイクル 1	10	80.30	18.48	45.3	81.40	117.4
	終了又は中止時	10	82.63	15.56	57.7	83.00	112.5

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-8」

(9) 体重

体重の各測定時点における要約統計量を表 2.7.6.1.2-20 に示す。

スクリーニング時の体重［平均値±SD（中央値）］は 54.25±11.99（52.90）kg で、サイクル 3（8 週）にかけて 50.59 kg まで減少するもその後増加し、終了又は中止時は 54.17±5.76（54.75）kg であった。

表 2.7.6.1.2-20　体重の各測定時点における要約統計量（FAS）

時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
スクリーニング	10	54.25	11.99	41.2	52.90	84.5
サイクル 1(Day8)	10	54.67	12.46	43.1	52.35	87.9
サイクル 1(Day15)	10	52.64	11.11	42.1	49.75	82.1
サイクル 2	10	51.18	8.62	40.7	50.25	72.2
サイクル 3	10	50.59	5.92	40.5	51.05	59.8
サイクル 4	10	50.89	5.00	44.0	51.00	59.0
サイクル 5	9	53.18	4.84	45.0	53.00	60.2
サイクル 6	9	53.77	4.06	48.0	54.00	59.9
終了又は中止時	10	54.17	5.76	40.0	54.75	61.3

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-9」一部改変

(10) QOL（SF-36）

QOL を指標とした SF-36 のスコアについて、測定時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.1.2-21 に示す。

PF は、サイクル 1 が 20.5±25.8（10.0）で、終了又は中止時は 48.5±34.5（50.0）と顕著に増加した。RP は、サイクル 1 が 13.1±18.7（0.0）で、終了又は中止時は 40.0±32.8（46.9）と顕著に増加した。BP は、サイクル 1 が 37.3±25.5（45.0）で、終了又は中止時は 74.3±26.7（83.8）と顕著に増加した。GH は、サイクル 1 が 42.2±15.0（45.0）で、終了又は中止時は 53.0±16.2（52.5）と顕著に増加した。VT は、サイクル 1 が 36.1±13.2（37.5）で、終了又は中止時は 52.5±11.1（53.1）と顕著に増加した。SF は、サイクル 1 が 28.8±32.8（18.8）で、終了又は中止時は 42.5±31.3（50.0）と顕著に増加した。RE は、サイクル 1 が 47.5±40.6（50.0）で、終了又は中止時は 58.3±37.1（62.5）と顕著に増加した。MH は、サイク

ル 1 が 54.4±23.8（55.0）で、終了又は中止時は 66.0±12.2（62.5）に増加した。

従って、SF-36 を構成する 8 項目すべてにおいて、終了又は中止時の平均値及び中央値が、サイクル 1 よりも顕著に上昇し、QOL が改善した。

表 2.7.6.1.2-21　SF-36 のスコアの測定時点ごとの要約統計量（FAS）

項目	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
PF	サイクル 1	10	20.5	25.8	0	10.0	80
	終了又は中止時	10	48.5	34.5	0	50.0	95
RP	サイクル 1	10	13.1	18.7	0	0.0	50
	終了又は中止時	10	40.0	32.8	0	46.9	100
BP	サイクル 1	10	37.3	25.5	0	45.0	68
	終了又は中止時	10	74.3	26.7	20	83.8	100
GH	サイクル 1	9	42.2	15.0	10	45.0	60
	終了又は中止時	10	53.0	16.2	25	52.5	80
VT	サイクル 1	9	36.1	13.2	19	37.5	50
	終了又は中止時	10	52.5	11.1	38	53.1	75
SF	サイクル 1	10	28.8	32.8	0	18.8	88
	終了又は中止時	10	42.5	31.3	0	50.0	88
RE	サイクル 1	10	47.5	40.6	0	50.0	100
	終了又は中止時	10	58.3	37.1	0	62.5	100
MH	サイクル 1	9	54.4	23.8	15	55.0	90
	終了又は中止時	10	66.0	12.2	45	62.5	80

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-10」

(11) M 蛋白定性

M 蛋白の各測定時点における定性値の被験者数を表 2.7.6.1.2-22 に示す。

スクリーニング時は（－）が 1 例（10%）、（＋）が 9 例（90%）、サイクル 2 は（－）が 1 例（11.1%）、（＋）が 8 例（88.9%）、サイクル 3 及びサイクル 4 は（－）が 2 例（20%）、（＋）が 8 例（80%）、サイクル 5 及びサイクル 6 は（－）が 3 例（33.3%）、（＋）が 6 例（66.7%）、終了又は中止時は（－）3 例（30%）、（＋）7 例（70%）であった。2 例で M 蛋白の消失が認められた。

表 2.7.6.1.2-22　M 蛋白の各測定時点の定性値の被験者数（FAS）

時点	評価カテゴリ	度数	割合(%)
スクリーニング	－	1	10.0
	±	0	0.0
	＋	9	90.0
サイクル 2	－	1	11.1
	±	0	0.0
	＋	8	88.9
サイクル 3	－	2	20.0
	±	0	0.0
	＋	8	80.0
サイクル 4	－	2	20.0
	±	0	0.0
	＋	8	80.0
サイクル 5	－	3	33.3
	±	0	0.0
	＋	6	66.7
サイクル 6	－	3	33.3
	±	0	0.0
	＋	6	66.7
終了又は中止時	－	3	30.0
	±	0	0.0
	＋	7	70.0

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-11」一部改変

(12) 胸水量

各測定時点における CT 及び X 線による胸水量を表 2.7.6.1.2-23 に示す。

胸水量は主として CT 検査（左最大径レベル）により評価し、X 線は原疾患の亜急性増悪の判断に用いた。X 線は判定結果が「異常あり」であった例数及び割合（%）を集計した。

X 線では、スクリーニング時は少量 4 例、サイクル 2 は少量 1 例・中等量 1 例、サイクル 3 は少量 2 例、サイクル 4 は少量 1 例・中等量 1 例、サイクル 5 以降から終了又は中止時までは全例に胸水は認められなかった。また、CT ではスクリーニング時には少量 5 例に認められたが、サイクル 4 では少量 1 例・中等量 1 例、終了又は中止時には少量 1 例と、

胸水量の減少が認められた。

表 2.7.6.1.2-23　CT 及び X 線による各測定時点の胸水量（FAS）

項目	時点	評価カテゴリ	度数	割合（%）
胸水量（X 線）	スクリーニング	なし	0	0.0
		少量	4	100.0
		中等量	0	0.0
		大量	0	0.0
	サイクル 2	なし	0	0.0
		少量	1	50.0
		中等量	1	50.0
		大量	0	0.0
	サイクル 3	なし	0	0.0
		少量	2	100.0
		中等量	0	0.0
		大量	0	0.0
	サイクル 4	なし	0	0.0
		少量	1	50.0
		中等量	1	50.0
		大量	0	0.0
	サイクル 5	なし	0	0.0
		少量	0	0.0
		中等量	0	0.0
		大量	0	0.0
	サイクル 6	なし	0	0.0
		少量	0	0.0
		中等量	0	0.0
		大量	0	0.0
	終了又は中止時	なし	0	0.0
		少量	0	0.0
		中等量	0	0.0
		大量	0	0.0
胸水量（CT）	スクリーニング	なし	5	50.0
		少量	5	50.0
		中等量	0	0.0
		大量	0	0.0
	サイクル 4(Day1)	なし	8	80.0
		少量	1	10.0
		中等量	1	10.0
		大量	0	0.0
	終了又は中止時	なし	9	90.0
		少量	1	10.0
		中等量	0	0.0
		大量	0	0.0

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.4-12」一部改変

2) 有効性の結論

(1) 24 週後の血清 VEGF 減少率

24 週後の血清 VEGF 減少率（平均±SD）は、0.69±0.33、中央値（範囲）は 0.85（0.0-1.0）であり、血清 VEGF は顕著に減少した。

(2) 血清 VEGF 値

血清 VEGF 値（平均±SD）はサイクル 1（8296.0±3607.9 pg/mL）と比較し、終了又は中止時（2453.3±2882.2 pg/mL）に低下した。

(3) 24 週後の完全寛解達成率、24 週後の部分寛解達成率及び治療完遂率

24 週後の完全寛解達成率は 20.0%（90%CI 3.7-50.7）、24 週後の部分寛解達成率は 30.0%（90% CI 8.7-60.7）であった。

治療完遂率は 90.0%（90% CI 60.6-99.5）であった。

(4) 血清アルブミン値

血清アルブミン値（平均±SD）はスクリーニング時（3.85±0.40 g/dL）と比較し、終了又は中止時（4.07±0.21 g/dL）に上昇した。

(5) 運動機能（筋力、握力、ONLS）

運動機能を評価する筋力（徒手筋力試験）・握力・ONLS は、スクリーニング時と比較し、終了時または中止時に、いずれも改善傾向を認めた。

筋力は、上肢・下肢とも全ての筋において、スクリーニング時と比較し、終了又は中止時に増加する傾向を認めた。ONLS Total Score もスクリーニング時（平均±SD、5.9±2.4）と比較し、終了又は中止時（4.2±1.8）に減少する傾向を認めた。握力も、左右ともスクリーニング時（平均±SD、左 15.0±8.9 kg；右 16.4±11.0 kg）と比較し、終了時または中止時（左 18.1±7.3 kg；右 19.3±8.6 kg）に増加する傾向を認めた。

(6) 運動神経伝導速度・複合筋活動電位振幅・F 波潜時（正中神経）

運動神経伝導検査のパラメーターも、サイクル 1 と比較し、終了又は中止時に、いずれも改善の傾向を認めた。

正中運動神経伝導速度（平均±SD）は、サイクル 1（31.8±6.1 m/s）と比較し、終了時又は中止時（36.5±9.5 m/s）に上昇した。CMAP 振幅（平均±SD）も、サイクル 1（4.85±2.66 mV）と比較し、終了又は中止時（5.48±3.11 mV）に上昇した。F 波潜時（平均±SD）も、サイクル 1（51.07±10.15 ms）と比較し、終了又は中止時（39.29±6.73 ms）に短縮した。

(7) 感覚神経伝導速度、感覚神経活動電位振幅（正中・腓腹神経）

上肢の感覚神経伝導検査のパラメーターも、サイクル 1 と比較し、終了時または中止時に、いずれも改善の傾向を認めた。下肢は原疾患による高度の神経障害のため、有効な検査が実施できたのは 2 名のみであり、一定の傾向を解釈できなかった。

正中神経感覚神経伝導速度（平均±SD）は、サイクル 1（36.0±6.1 m/s）と比較し、終了

時又は中止時（42.4±8.3 m/s）に上昇した。SNAP 振幅（平均±SD）は、サイクル 1（10.5±7.0 μV）と比較し、終了時又は中止時（15.4±10.8 μV）に上昇した。

(8) 肺活量

肺活量（平均±SD）はサイクル 1（2891.0±816.1 mL）と比較し、終了又は中止時（2983.0±783.4 mL）に増加した。

(9) 体重

体重（平均±SD）はスクリーニング時（54.25±11.99 kg）から終了又は中止時（54.17±5.76 kg）まで不変であった。

(10)　QOL（SF-36）

QOL（SF-36）は、PF・RP・BP・GH・VT・RE・MH の 8 項目全てにおいて増加しており、QOL の全般的な改善が示唆された。

(11)　M 蛋白定性

M 蛋白は、スクリーニング時に陽性であった 9 例中 2 例が消失した。

(12) 胸水量

CT 検査では、スクリーニング時に 5 例（50%）に胸水を認めたが、終了又は中止時には 1 例（10%）のみとなり、胸水の減少効果が示唆された。

4. 安全性（主要評価項目）

1) 治験薬が投与された症例数、期間及び用量

本治験では 10 例が登録後、全例に投与され、9 例が投与完了、1 例が投与中止に至った。10 例全例を安全性解析対象集団に採用した。

服薬期間（平均値±SD）は 161.8±18.9 日、服薬量（平均値±SD）は 284.9±64.9 Cap であった（表 2.7.6.1.2-24）。また、併用薬であるデキサメタゾンの服薬期間（平均値±SD）は 29.2±6.3 日であった（表 2.7.6.1.2-25）。

表 2.7.6.1.2-24　服薬期間、服薬量（SAF）

項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
服薬期間（日）	10	161.8	18.9	108	168.0	168
服薬量（Cap）	10	284.9	64.9	159	315.0	321

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.3-1」

表 2.7.6.1.2-25　デキサメタゾンの服薬期間（SAF）

項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
服薬期間（日）	10	29.2	6.3	12	32.0	32

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 11.3-3」

2) 有害事象

有害事象名は 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。

有害事象の Grade 判定には CTCAE Ver. 4.0 を用いた。

本治験では、同意取得以降、治験薬投与開始までの間に発現した事象についても有害事象と定義した。

有害事象は安全性解析対象例 10 例全例（100%）57 件、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 10 例全例（100%）31 件発現した。

死亡例はなく、重篤な有害事象は 3/10 例（30%）4 件（脳梗塞・急性腎不全・血中免疫グロブリン G 減少・失神）発現した。また、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 2/10 例（20%）2 件（脳梗塞・急性腎不全）であった。投与中止に至った有害事象は 1 例（10%）1 件（発疹）であった。

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.1.2-26 に示す。また、本治験で発現した有害事象を表 2.7.6.1.2-27 に示す。

表 2.7.6.1.2-26　有害事象の要約（SAF）

	例数（%）	件数（件）
被験者数	10	―
有害事象発現例数	10（100）	57
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	10（100）	31
重篤な有害事象	3（30）	4
死亡例	0（0）	0
その他の重篤な有害事象	3（30）	4
うち、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	2（20）	2
投与中止に至った有害事象	1（10）	1

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 12.2-2」一部改変

表 2.7.6.1.2-27　有害事象（SAF）（1/2）

SOC／PT	発現件数	発現例数 (n = 10)	発現割合 (%)	発現割合の 95%信頼区間
全有害事象	57	10	100.0	(69.2-100.0)
血液およびリンパ系障害	2	2	20.0	(2.5-55.6)
貧血	2	2	20.0	(2.5-55.6)
心臓障害	5	5	50.0	(18.7-81.3)
洞性徐脈	5	5	50.0	(18.7-81.3)
胃腸障害	14	9	90.0	(55.5-99.7)
便秘	10	9	90.0	(55.5-99.7)
下痢	1	1	10.0	(0.3-44.5)
消化不良	2	2	20.0	(2.5-55.6)
痔核	1	1	10.0	(0.3-44.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	20.0	(2.5-55.6)
発熱	1	1	10.0	(0.3-44.5)
非心臓性胸痛	1	1	10.0	(0.3-44.5)
肝胆道系障害	1	1	10.0	(0.3-44.5)
肝機能異常	1	1	10.0	(0.3-44.5)
感染症および寄生虫症	2	2	20.0	(2.5-55.6)
口腔カンジダ症	1	1	10.0	(0.3-44.5)
咽頭炎	1	1	10.0	(0.3-44.5)
傷害、中毒および処置合併症	1	1	10.0	(0.3-44.5)
転倒	1	1	10.0	(0.3-44.5)
臨床検査	7	4	40.0	(12.2-73.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	10.0	(0.3-44.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	10.0	(0.3-44.5)
血中コレステロール増加	2	2	20.0	(2.5-55.6)
血中免疫グロブリン G 減少	2	2	20.0	(2.5-55.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	10.0	(0.3-44.5)

表 2.7.6.1.2-27　有害事象（SAF）（2/2）

SOC／PT	発現件数	発現例数 (n = 10)	発現割合 (%)	発現割合の 95%信頼区間
代謝および栄養障害	6	5	50.0	(18.7-81.3)
高血糖	1	1	10.0	(0.3-44.5)
高カリウム血症	1	1	10.0	(0.3-44.5)
高トリグリセリド血症	3	2	20.0	(2.5-55.6)
低アルブミン血症	1	1	10.0	(0.3-44.5)
筋骨格系および結合組織障害	2	2	20.0	(2.5-55.6)
背部痛	2	2	20.0	(2.5-55.6)
神経系障害	4	4	40.0	(12.2-73.8)
脳梗塞	1	1	10.0	(0.3-44.5)
傾眠	2	2	20.0	(2.5-55.6)
失神	1	1	10.0	(0.3-44.5)
精神障害	1	1	10.0	(0.3-44.5)
不眠症	1	1	10.0	(0.3-44.5)
腎および尿路障害	1	1	10.0	(0.3-44.5)
急性腎不全	1	1	10.0	(0.3-44.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	2	20.0	(2.5-55.6)
肺臓炎	1	1	10.0	(0.3-44.5)
口腔咽頭痛	2	1	10.0	(0.3-44.5)
皮膚および皮下組織障害	6	4	40.0	(12.2-73.8)
接触性皮膚炎	1	1	10.0	(0.3-44.5)
皮膚乾燥	1	1	10.0	(0.3-44.5)
発疹	1	1	10.0	(0.3-44.5)
斑状丘疹状皮疹	1	1	10.0	(0.3-44.5)
蕁麻疹	1	1	10.0	(0.3-44.5)
中毒性皮疹	1	1	10.0	(0.3-44.5)

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 12.2-3」一部改変

(1) 頻度別有害事象

主な有害事象は、器官別大分類（SOC）では、胃腸障害 9 例（90%）11 件、心臓障害 5 例（50%）5 件、代謝および栄養障害 5 例（50%）6 件、臨床検査 4 例（40%）7 件、神経系障害 4 例（40%）4 件、皮膚及び皮下組織障害 4 例（40%）6 件であった。

基本語（PT）では便秘 9 例（90%）10 件、洞性徐脈 5 例（50%）5 件であった。なお、洞性徐脈の発現時期は治験薬投与開始から 6～31 日であり、重症度は Grade1～2 であった。

(2) 重症度別有害事象

CTCAE Ver.4.0 による Grade 判定で、Grade 3 以上の有害事象は 6 例（60%）7 件であった〔高トリグリセリド血症（2 例 3 件）、脳梗塞（1 例 1 件）、失神（1 例 1 件）、肝機能異常（1 例 1 件）、血中免疫グロブリン G 減少（1 例 1 件）〕。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脳梗塞及び高トリグリセリド血症であった。

(3) 副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.1.2-28 に示す。

主な事象は、器官別大分類（SOC）では、胃腸障害 9 例（90%）14 件、心臓障害 5 例（50%）5 件、神経系障害 3 例（30%）3 件、皮膚及び皮下組織障害 3 例（30%）3 件であった。

PT では便秘（9 例）、洞性徐脈（5 例）であった。

表 2.7.6.1.2-28　因果関係が否定できない有害事象（SAF）

SOC／PT	発現件数	発現例数 (n = 10)	発現割合 (%)	発現割合の 95%信頼区間
全有害事象	31	10	100.0	(69.2-100.0)
心臓障害	5	5	50.0	(18.7-81.3)
洞性徐脈	5	5	50.0	(18.7-81.3)
胃腸障害	11	9	90.0	(55.5-99.7)
便秘	9	9	90.0	(55.5-99.7)
消化不良	1	1	10.0	(0.3-44.5)
痔核	1	1	10.0	(0.3-44.5)
臨床検査	4	2	20.0	(2.5-55.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	10.0	(0.3-44.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	10.0	(0.3-44.5)
血中免疫グロブリンG減少	1	1	10.0	(0.3-44.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	10.0	(0.3-44.5)
代謝および栄養障害	2	1	10.0	(0.3-44.5)
高トリグリセリド血症	2	1	10.0	(0.3-44.5)
神経系障害	3	3	30.0	(6.7-65.2)
脳梗塞	1	1	10.0	(0.3-44.5)
傾眠	2	2	20.0	(2.5-55.6)
精神障害	1	1	10.0	(0.3-44.5)
不眠症	1	1	10.0	(0.3-44.5)
腎および尿路障害	1	1	10.0	(0.3-44.5)
急性腎不全	1	1	10.0	(0.3-44.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	10.0	(0.3-44.5)
肺臓炎	1	1	10.0	(0.3-44.5)
皮膚および皮下組織障害	3	3	30.0	(6.7-65.2)
発疹	1	1	10.0	(0.3-44.5)
蕁麻疹	1	1	10.0	(0.3-44.5)
中毒性皮疹	1	1	10.0	(0.3-44.5)

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 12.2-4」一部改変

(4) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(4.1) 死亡

本治験では死亡例はなかった。

(4.2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象として 3 例（30%）4 件（血中免疫グロブリン G 減少、脳梗塞、失神、急性腎不全）発現した（表 2.7.6.1.2-29）。

また、重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 2 例（20%）に 2 件発現し、脳梗塞及び急性腎不全であった。

表 2.7.6.1.2-29　重篤な有害事象（SAF）

SOC／PT	発現件数	発現例数 (n = 10)	発現割合 (%)	発現割合の 95%信頼区間
全有害事象	4	3	30.0	(6.7-65.2)
臨床検査	1	1	10.0	(0.3-44.5)
血中免疫グロブリン G 減少	1	1	10.0	(0.3-44.5)
神経系障害	2	2	20.0	(2.5-55.6)
脳梗塞	1	1	10.0	(0.3-44.5)
失神	1	1	10.0	(0.3-44.5)
腎および尿路障害	1	1	10.0	(0.3-44.5)
急性腎不全	1	1	10.0	(0.3-44.5)

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 12.3-1」一部改変

(4.3) 他の重要な有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象は 1 例（10%）1 件（発疹）、ベース治療薬として併用しているデキサメタゾンの投与中止の処置がなされた有害事象は 1 例（10%）1 件（血中免疫グロブリン G 減少）であった。なお、発疹は、投与開始後 47 日目から 95 日目まで継続した後回復し、重症度は Grade2 であった。

また、本治験ではあらかじめ重要な有害事象を定義しなかったが、前述の JPOST-10 試験においては、洞性徐脈の発現（発現例数 7/13 例、発現割合 53.8%）にプラセボ投与群・FPF300 投与群間で有意差が認められている。本治験では、5 例で洞性徐脈が生じており、いずれも投与後 6～31 日目と投与初期で発現した。Grade は 1～2 を推移し、うち 4 例は 109～196 日目で回復に至るも、1 例は未回復であった。発現率は 5 例（50%）であり、治験薬投与量の変更は行わなかった。

(4.4) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

本治験で発現した重篤な有害事象はいずれも既知事象である。なお、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、サレドカプセル添付文書に記載されている「重大な副作用」であること、若しくは同文書「禁忌」に記載のある「過敏症の既往歴」につながる恐れのある事象であることから、脳梗塞及び急性腎不全とした。なお、本事象は JPOST-10 試験では認められていない。

脳梗塞は、治験開始前から原疾患によると推定される内頚動脈の高度狭窄に起因すると考えられた。しかし、治験薬の副作用として「血栓傾向」があることから、治験薬と本事象との因果関係は否定できないと判断した。

急性腎不全では、発疹を伴い、治験薬休薬後に腎不全及び発疹とも改善した。以上より、治験薬による急性間質性腎炎並びに薬疹と推察され、治験薬と本事象との因果関係は否定できないと判断した。

失神においては、反射性失神の可能性が高いと判断されたこと、治験薬の投与を継続しても事象が再現されなかったことから、治験薬と本事象との因果関係は否定できると判断した。

血中免疫グロブリン G 減少は、デキサメタゾン投与の中止により回復した。そのため、本事象はデキサメタゾンによる免疫抑制に起因するものと考えられ、治験薬と本事象との因果関係は否定できると判断した。

発疹は、Grade3 以上の皮膚障害はなく増量を終了（200 mg/日）した後の発現であった。しかし、治験薬休薬後に回復したことから治験薬に起因する薬疹の可能性が疑われた。JPOST-10 試験においては、発疹は FPF300 投与群では発現せず、プラセボ投与群に 1/11 例（9.1%）認められた。

洞性徐脈は、投与後 6～31 日目と投与初期でいずれも発現した。Grade は 1～2 を推移し、うち 4 例は 109～196 日目で回復に至るも、1 例は未回復であった。発現率は 5 例（50%）であり、JPOST-10 試験と同程度であった。重症度も Grade 2 までに留まり、JPOST-10 と同様、Grade 3 に至る例はなかった。JPOST-10 試験における徐脈の発現時期は、投与後 3～32 日目と投与初期が 5 例、投与後 62～79 日が 2 例であった。本症候群における治験薬投与に起因すると考えられる徐脈の発現時期は、投与開始から 1 ヵ月前後の頻度が高い可能性が示唆された。

3) 臨床検査値の評価

血算に関し、投与基準で設定した好中球減少及び血小板減少、また末梢血幹細胞採取量への影響が懸念される骨髄抑制の指標となる白血球減少は認められず、いずれの検査項目にも、臨床的意義のある明らかな変動は見られなかった。

凝固系検査では、血栓傾向は認められず、いずれの検査項目にも臨床的意義のある明らかな変動は見られなかった。

生化学検査において、IgG はサイクル 2 以降基準値を下回り、臨床的意義のある変動として、IgG の低下傾向を認めた。

尿検査については、臨床的意義のある明らかな変動は見られなかった。

有害事象として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例、血中コレステロール増加 2 例、血中免疫グロブリン G 減少 2 例、血中アルカリホスファターゼ増加 1 例、高血糖 1 例、高カリウム血症 1 例、高トリグリセリド血症 2 例、低アルブミン血症 1 例が発現した。

そのうち、因果関係が否定できない有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例、血中免疫グロブリン G 減少 1 例、血中アルカリホスファターゼ増加 1 例、高トリグリセリド血症 1 例であった。高ト

リグリセリド血症は 56 日目に発現し、Grade 4 であったため、リピディルを併用し 140 日目に回復するも、169 日目に再度発現し（Grade 3）、その後 191 日目に回復した。
　また、重篤な有害事象は血中免疫グロブリン血症 1 例であった。

4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目
　サイクル 2 に血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）が一過性に低下した以外、血圧、脈拍数に変動はみられなかった。

5) 幹細胞採取
　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主要評価項目の一つとして評価した。
　安全性対象集団では 7 例（70% ; 95%CI = 34.8‐93.3）の被験者から 2.0×10^6/kg の CD34 陽性細胞数が採取可能であった（表 2.7.6.1.2-30）。
　CD34 陽性細胞の目標量を採取した 7 例の内訳は、6*-01　3.11×10^6/kg、6*-03　9.92×10^6/kg、6*-05　3.93×10^6/kg 3、6*-07　8.54×10^6/kg、6*-08　3.08×10^6/kg、6*-09　3.59×10^6/kg、6*-11　2.97×10^6/kg であった。
　目標量を達成し得なかった 3 例の内訳は、目標量を満たさない 1 例、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、有害事象が発現し治験中止となったことによる未採取 1 例であった。

表 2.7.6.1.2-30　幹細胞採取（SAF）

項目	例数	度数	割合(%)	95%信頼区間
2.0×10^6/kg 以上の陽性細胞採取	10	7	70.0	(34.8-93.3)

CTD5.3.5.2.1「【JPOST-13】治験総括報告書　表 12.6-1」

6) 安全性の結論
(1) 安全性解析対象集団において、10 例（100%）31 件に因果関係の否定できない有害事象が認められた。主として便秘、洞性徐脈であった。なお、洞性徐脈は投与開始から約 1 ヵ月以内での発現だった。懸念されていた末梢神経障害は認められなかった。
(2) 主要評価項目の一つとした、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、脳梗塞 1 例（10%）1 件、急性腎不全 1 例（10%）1 件の合計 2 例（20%）2 件であった。なお、脳梗塞を呈した 1 例では、治験薬の投与は継続されたが、脳梗塞の再発はなかった。
(3) 主要評価項目の一つとした単回の移植の実施に十分量と考えられる（2.0×10^6/kg 以上）CD34 陽性細胞が採取された被験者の割合は、70%（7 例）であった。なお、目標量を達成し得なかった 3 例中 2 例は、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及び有害事象が発現し治験中止となったことによる未採取であった。
(4) 死亡例はなかった。

(5) 重篤な有害事象は、脳梗塞 1 例（10%）1 件、失神 1 例（10%）1 件、血中免疫グロブリン G 減少 1 例（10%）1 件、急性腎不全 1 例（10%）1 件の合計 3 例（30%）4 件であった。
(6) 治験薬の投与中止に至った有害事象は発疹 1 例（10%）1 件であった。
(7) 治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の重要な変化（臨床検査値異常変動）として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中免疫グロブリン G 減少、血中アルカリホスファターゼ増加、高トリグリセリド血症であった。また、臨床的意義のある変動として IgG の低下傾向を認めた。
(8) 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数において臨床的に異常な推移は示さなかった。

5. 薬物動態

本治験では薬物動態の検討は行わなかった。

6. 結論

移植適応を有する Crow-Fukase（POEMS）症候群において、治験薬投与に伴い、既知の有害事象である脳梗塞及び急性腎不全の発現が認められた。しかし、脳梗塞の症例では治験薬投与により原疾患が著明改善したため、移植非適応となり、腎不全の症例では有害事象発生による治験中止時点で原疾患の改善は得られていたため速やかに幹細胞採取に移行し、移植を実施できた。前述の JPOST-10 試験において認められた洞性徐脈も同様に高頻度で認められたが、Grade 2 までの重症度に留まった。また、治験薬を投与することによる自己末梢血幹細胞採取効率を著しく減少させる結果は得られなかった。なお、副次評価とした有効性の結果からは、臨床症状の改善を支持するものであった。

以上より、移植適応の本症候群患者において、治験薬を投与することで、寛解導入までには必ずしも至らないが、臨床症状は改善し、治験薬投与による自己末梢血幹細胞採取効率の明確な悪化は無かった。亜急性増悪することもある本症候群では、臨床症状の改善は、より安全な移植の実施が可能になることを意味する。有害事象の発現はあるが、移植前に本治験薬による 24 週の投与により、移植可否に影響を及ぼす重大な事項はなく、本剤により得られる有効性のベネフィットとの比較の観点から、重篤な有害事象の注意喚起と十分な監視下での本剤使用のリスクは許容できる範囲にあると考えられる。

2.7.6.1.3　後ろ向きコホート研究（J-POST_NCC）【参考資料】

研究の概要を表 2.7.6.1.3-1 に示す。

表 2.7.6.1.3-1　研究の概要

項　　目	内　　容
研究の目的	クロウ・深瀬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。
研究デザイン	20[redacted]年 12 月を起点とし、20[redacted]年 1 月まで遡り調査する後ろ向きコホート内ケースコントロール研究
研究方法	不整脈（イベント）のリスクに影響する因子として、イベント発現例に対するコントロールのベースライン時、4 週時、イベント発現直前の被験者背景を比較する。また、イベント発現例の臨床経過及び治療経過を調査し、個々の症例の臨床経過等も含めたリスク評価を行う。
対象患者	以下の適格基準を満たす者を全例対象とする。 1) 診断基準に基づきクロウ・深瀬症候群と診断された者 2) J-POST10・12・13 試験に参加した者（[redacted]の治験例）又は 20[redacted]年 1 月から 20[redacted]年 12 月の間に診療を開始した者及び J-POST15 試験に参加した者（自験例） 3) 研究参加に同意が得られた者又は拒否しなかった者
目標症例数	最大で 81 例（治験例 30 例、自験例 51 例）
評価方法および評価基準	主要評価項目を以下の不整脈とした。 1) 重症度が最も高くリスク管理しなければならない事象 失神等の症状を伴うような程度の洞停止、倦怠感等の症状を伴う又は有害事象共通用語規準 CTCAEv4.0 Grade 2 以上の高度徐脈、致死的な不整脈及び心停止、ペースメーカーの装着が必要であった事象 2) 房室ブロック、内科的治療又は入院を要する起立性低血圧、治療介入（ペースメーカー装着を除く）又は治験薬中止に至った不整脈関連事象 本研究では不整脈の客観性を担保するため、本研究とは独立した立場にある循環器専門家が、上記 1)及び 2)に該当するすべての事象から不整脈を判定する。そのうち、1)及び 2)それぞれで最も早く発現した事象を不整脈とする。
検査・観察項目および時期	観察・検査・評価項目を表 2.7.6.1.3-2 に示す。下記のリスク因子のベースライン、4 週時、イベント発現直前のデータを収集する。また、その他調査項目として、以下のデータを収集する。 リスク因子 1) 被験者背景 (1) 性別 (2) 年齢（生年月日） (3) BMI（身長・体重） (4) PS (5) 神経学的重症度（ONLS） (6) 罹病期間 (7) 突然死家族歴の有無 (8) 胸水の有無 (9) 甲状腺機能低下症の有無 ① 甲状腺機能低下症の有無 ② 甲状腺機能低下症治療薬投与の有無 ③ 甲状腺機能（TSH、FT4、FT3 値） 2) 合併症の有無 (1) 高血圧合併の有無 (2) 脂質異常症合併の有無 (3) 糖尿病合併の有無

	(4) 虚血性心疾患の有無 ① 胸痛の既往の有無 ② ST-T 異常の有無 ③ 異常 Q 波の有無 (5) その他の心臓合併症の有無 3) 心エコー検査 (1) 左室収縮能（EF） (2) 弁膜症の有無 (3) 心嚢水の有無 (4) 肺高血圧症の有無 (5) 左室肥大の有無 4) 心電図検査 (1) HR (2) PQ 時間 (3) QRS 幅 (4) QTc 時間 5) 臨床検査 (1) 血清クレアチニン値 (2) eGFR (3) アルブミン値 (4) ヘモグロビン値 (5) 脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP） (6) 電解質（Na、K、Cl 値） (7) 血清 VEGF 値 6) 亜急性増悪※の有無 ※亜急性増悪の定義 (ア) 神経症状の明らかな悪化 (イ) 胸水、腹水又は浮腫の増悪 (ウ) 上記に準じた悪化 7) 併用薬の有無 (1) Ca 拮抗薬 (2) β 遮断薬 (3) QT 延長を起こしうる薬剤 8) 洞性徐脈の有無 9) 起立性低血圧の有無 その他の調査項目 1) ベースラインにおける被験者背景情報 2) クロウ・深瀬症候群の治療の有無 3) 不整脈以外の不整脈関連有害事象 4) 最終観察日 5) イベント発現例に関する臨床経過及び治療経過
解析方法	1) 主たる解析のための事前解析 (1) 解析対象集団におけるベースライン時の被験者背景 ベースライン時の被験者背景情報及びサリドマイド投与の有無についてイベント発現群・非イベント発現群別に集計する。 (2) 不整脈及び不整脈に関連する有害事象発現率 ベースライン時の各リスク因子で層別化した際のサリドマイド投与群及び非投与群に対し、不整脈及び不整脈に関連する有害事象発現率について示す。さらに動悸、失神等を含む個々の心血管関連有害事象の PT ごとに発現人数を集計し、合計人数の上位 20 事象についても層別化した際の発現率を示す。 (3) イベント発現例における臨床経過 イベント発現例に対し、観察開始からイベント発現までの期間収集した臨床経過及び治療経過について以下の推移をまとめる。

	① サリドマイド投与量及び原疾患の治療に関連する併用薬の種類と投与量 ② 血圧、心拍数及び病勢に関する指標 ③ 有害事象の発現状況（イベント発現日±12 週） (4) イベント発現例におけるベースライン時点からイベント発現時点までの日数 イベント発現例に対し、ベースライン時点から不整脈が発現するまでの日数について、その要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を示す。 2) 被験者背景の解析 リスク因子のベースライン時のデータを被験者背景としてイベント発現有無別に集計する。3 値以上のカテゴリー変数及び連続変数は適当な 2 値のカテゴリー変数に変換し、個々のカテゴリーの被験者数及びその割合を示す。また、連続値変数は要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）も示す。 (1) 解析対象集団におけるリスク因子の集計 解析対象集団に対し、ベースライン時、4 週時及び初回イベント発現直前（イベント発現群のみ）の各リスク因子のデータ及びサリドマイド投与の有無について集計する。 (2) サンプリング集団に対するリスク因子の集計 サンプリング集団に対し、ベースライン時及び初回イベント発現直前の各リスク因子のデータ及びサリドマイド投与の有無について集計する。 3) 主たる解析のための単変量解析 起点は登録日又は初回治療日とし、重症度が最も高くリスク管理しなければならない事象及び房室ブロック、起立性低血圧、治療介入又は治験薬中止に至った不整脈関連事象をイベントとする。 イベント発現例は解析対象集団の中で期間中にイベントを発現した被験者とし、コントロールは各イベント発現例のイベントが発生した時期において観察期間中のものをリスク集団として、その集団からリスクセットサンプリングを行う。サンプリングはケースごとに可能な限り選択する。なお、選択したコントロールの中に、その後にイベントを発現するものや再びコントロールとして選択するものが含まれているが除外しない。 4) 主たる解析 多変量解析モデルに含めるリスク因子は、主たる解析のための事前解析及び主たる解析のための単変量解析の結果を基に循環器専門家等が判断する。 主たる解析は、「サリドマイド投与の有無」、「サリドマイド投与量」、「サリドマイド投与期間」それぞれ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する。それぞれの検討では、結果変数に初回イベント発現の有無を設定した条件付きロジスティックモデルにより解析する。 なお、「サリドマイド投与の有無」をリスク要因とした解析において、循環器専門家等により選択された因子のうち、交互作用項を設定せずに算出した各因子のオッズ比を基に、最終解析モデルで使用する因子を決定する。ただし、「年齢」、「性別」及び「ONLS」は基本因子とし、検討結果によらず最終解析モデルに含める。ここで決定した最終解析モデルを用いて、以降の多変量解析を行う。 5) 副次的解析 ベースライン時又は初期治療の初回投与直後（4 週時）のデータを用いて、それぞれの時点でのリスク因子を検討する。4 週時の検討では、主たる解析と同様、「サリドマイド投与の有無」、「サリドマイド投与量」、「サリドマイド投与期間」それぞれをリスク要因として、リスク因子を検討する。 6) 部分集団解析 登録日又は初回治療開始日以降にサリドマイドを服用した集団を部分集団として、主たる解析、副次的解析等を実施する。 7) 感度解析 主たる解析、副次的解析及び部分集団解析において実施した解析を、欠測値を補完したデータセットを用いて解析を行う。
代表施設名および施設数	[redacted]

研究期間	20■年 6 月 1 日～20■年 3 月 31 日
研究の結果	研究参加に対する同意が得られた 79 例（治験例 : 30 例、自験例 49 例）のうち、6 例は組入れ基準を満たさないため解析対象集団から除外し、残る 73 例を解析対象集団とした。解析対象集団 73 例のうち、イベント発現例は 18 例、非イベント発現例は 55 例であった。解析対象集団 73 例について以下の解析を行った。なお、1 例 1 件（J-POST_　9* _029）の「ベースライン時のデータが許容範囲外」の逸脱が起こったが、本症例はベースラインに許容範囲内のデータが少なく、許容範囲外のデータも解析データとして使用した。 1) 主たる解析 主たる解析のための事前解析及び主たる解析のための単変量解析の結果を基に、解析モデルに含めるリスク因子として「甲状腺機能低下症」、「亜急性増悪」、「洞性徐脈」及び「心疾患もしくは心電図異常」が循環器専門家等の協議により選択された。さらに、基本因子である「性別」、「年齢」及び「ONLS」を加えて多変量解析を行った。多変量解析において、交互作用項を設定せずに算出した各リスク因子のオッズ比が低かった「甲状腺機能低下症」及び「洞性徐脈」は最終解析モデルから除外し、「亜急性増悪」、「心疾患もしくは心電図異常」及び基本因子を加えた 5 因子を最終解析モデルに用いた。 その結果、初回イベントに対するリスク因子として、サリドマイド投与時の「性別_男」、「年齢_65 歳以上」、「亜急性増悪_有」及び「心疾患もしくは心電図異常_有」の 4 因子が、不整脈発生のリスク因子になる可能性がある。また、サリドマイド高用量、長期間の条件では、「年齢_65 歳以上」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。 2) 副次的解析 ベースライン時及び 4 週時のそれぞれの時点でのリスク因子を検討した。その結果、ベースライン時及び 4 週時共に、「性別_男」、「年齢_65 歳以上」及び「心疾患もしくは心電図異常_有」の 3 因子が、不整脈発生のリスク因子になる可能性がある。また、サリドマイド高用量、長期間の条件で、不整脈発生のリスク因子になる可能性がある因子はなかった。 3) 部分集団解析 本研究対象者のうちサリドマイド投与例を部分集団と定義し、部分集団に対して主たる解析及び副次的解析を実施したところ、いずれも全体の解析対象集団と同様の結果であった。 4) 感度解析 主たる解析、副次的解析及び部分集団解析に対して感度解析を行った結果、それぞれの解析結果を支持する結果であった。

表 2.7.6.1.3-2　観察スケジュール（1/2）

基準日	ベースライン	初期治療の初回投与直後　4 週	イベント発現直前 2)	イベント発現日
許容範囲 1)	-4 週～0 日	±1 週	-12 週～-1 日	－
被験者背景				
性別*1	●			
年齢（生年月日）*1	●	●	●	
BMI（身長・体重）*1	●	●	●	
PS *1	●	●	●	
PS *2	←	—	—	→
ONLS*1	●	●	●	
罹病期間*1	●	●	●	
突然死家族歴	●			
胸水	●	●	●	
甲状腺機能低下症	●	●	●	
アレルギー歴*1	●			
副作用歴*1	●			
既往症*1	●			
前治療*1	●			
自他覚症状*1	●			
握力*1	●			
合併症				
高血圧*1	●	●	●	
脂質異常症*1	●	●	●	
糖尿病*1	●	●	●	
高尿酸血症*1	●			
虚血性心疾患	●	●	●	
その他の心臓合併症	●	●	●	
血圧・脈拍数*1	●			
血圧・心拍数*2	←	—	—	→
心エコー検査	●	●	●	
心電図検査*1	●	●	●	
臨床検査				
血清クレアチニン値	●	●	●	
eGFR	●	●	●	
アルブミン値	●	●	●	
ヘモグロビン値	●	●	●	
脳性ナトリウム利尿ペプチド	●	●	●	
電解質（Na、K、Cl）	●	●	●	
血清 VEGF 値*1	●	●	●	
血清 VEGF 値*2	←	—	—	→
血清遊離軽鎖*1	●			
血清遊離軽鎖*2	←	—	—	→
M 蛋白*1	●			
骨髄中形質細胞*2	←	—	—	→
亜急性増悪	●	●	●	
亜急性増悪*2	←	—	—	→
治療薬・併用薬*2	←	—	—	→
洞性徐脈	●	●	●	
起立性低血圧	●	●	●	

表 2.7.6.1.3-2　観察スケジュール（2/2）

基準日	ベースライン	初期治療の初回投与直後 4 週	イベント発現直前 2)	イベント発現日
許容範囲 1)	-4 週～0 日	±1 週	-12 週～-1 日	―
徒手筋力試験*1	●			
胸部 X 線*1	●			
胸・腹・骨盤部 CT*1	●			
神経伝導検査*1	●			
呼吸機能検査*1	●			
血液学的検査(8.3.3.1)*1	●			
凝固系検査(8.3.3.1)*1	●			
血液生化学的検査(8.3.3.1)*1	●			
尿検査(8.3.3.1)*1	●			
内分泌検査(8.3.3.1)*1	●			
有害事象*2*3	◀	―	―	▶

1）基準日の直近かつデータが最大限取得できる日を特定する。

2）イベント発現例についてはイベント発生時点で打ち切りとする。

*1：ベースライン時の被験者背景の集計のため必要な項目

*2：イベント発現例における臨床経過及び治療経過を示すため必要な項目

*3：イベント発現日±12 週の有害事象を収集する。

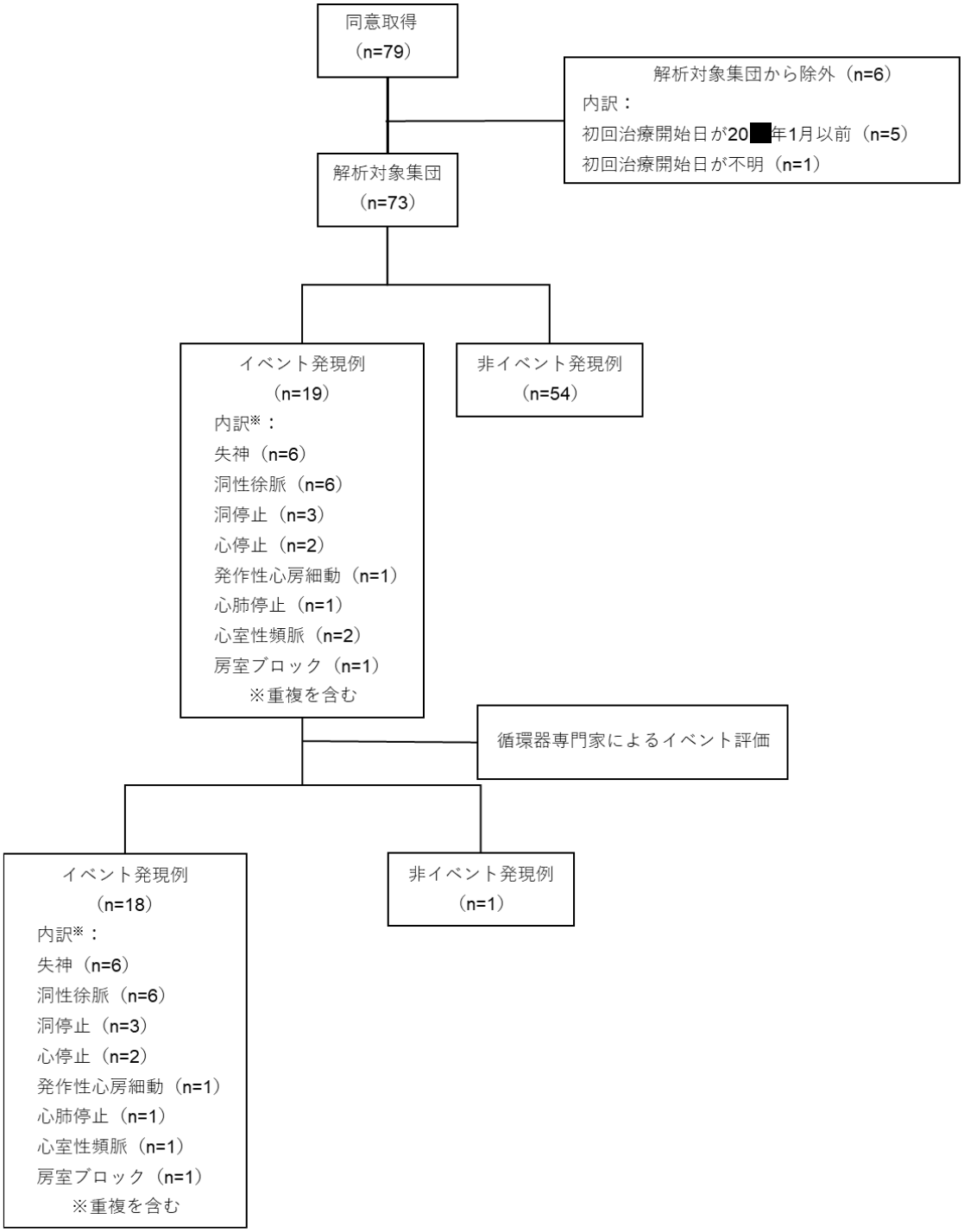
CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 8.3-1」

1. 研究対象者

1) 研究対象者の内訳

研究対象者の内訳を図 2.7.6.1.3-1 に示す。

研究参加に対する同意を取得できた治験例 30 例、自験例 49 例の計 79 例のうち、6 例は組み入れ基準を満たさないため解析対象集団から除外し、残る 73 例を解析対象集団とした。除外理由は、初回治療開始日が 20[redacted]年 1 月以前（n=5）、初回治療日が不明（n=1）であった。データ収集後、73 例のうちイベント発現例は 19 例、非イベント発現例は 54 例であった。その後、イベント発現例に対し、循環器専門家による不整脈の評価判定を実施した。評価判定の結果、心室性頻脈が発現した 2 例のうち 1 例（J-POST_ 9* _018）は、発現状況及びその後の臨床経過から不整脈に合致しないため、イベント発現例ではないと判断された。そのため最終的にイベント発現例は 18 例、非イベント発現例は 1 例を加えて 55 例となった。イベント発現例におけるイベントの内訳は、失神 6 例（7 件）、洞性徐脈 6 例（6 件）、洞停止 3 例（3 件）、心停止 2 例（2 件）、発作性心房細動 1 例（1 件）、心肺停止 1 例（1 件）、心室性頻脈 1 例（1 件）、房室ブロック 1 例（1 件）であった。



CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書図 9.1-1」

図 2.7.6.1.3-1　被験者の内訳

2) 研究実施計画書からの逸脱

逸脱は 1 例 1 件（J-POST_ 9* _029）で、内容は「ベースライン時のデータが許容範囲外」であった。しかし、本症例はベースラインに許容範囲内のデータが少なく、許容範囲外のデータも解析データとして使用した。

2. 研究の結果

1) 主たる解析のための事前解析

(1) 解析対象集団におけるベースライン時の被験者背景

ベースライン時の被験者背景について、イベント発現群（n=18）、非イベント発現群（n=55）別に集計した。

被験者背景の項目のうち、連続値変数の中央値が両群間で相対的に 20%以上の差を示した項目を以下に列挙した（臨床検査の中央値が施設基準値内のものは、臨床的に意義のある差ではないと考え、除いた）。また、カテゴリー変数（PS、アレルギー歴、副作用歴、既往歴、合併症、前治療、M 蛋白定性、M 蛋白サブクラス、自他覚症状、CT 検査、臨床検査（尿検査））において、両群間で 20%以上の差を示した項目はなかった。

① イベント発現群で相対的に高かった項目（イベント発現群 vs 非イベント発現群）
「血清 VEGF」（中央値 6,030 pg/mL〔範囲 1,110-16,400〕vs 4,880 pg/mL〔726-19,800〕）、
「徒手筋力試験_腸腰筋_左」（5〔1-5〕vs 4〔1-4〕）、
「徒手筋力試験_前脛骨筋_右」（4〔0-5〕vs 2〔0-5〕）、
「徒手筋力試験_前脛骨筋_左右平均」（4〔0-5〕vs 2.75〔0-5〕）、
「握力_右」（23 kg〔0-44〕vs 15 kg〔0-51〕）、
「握力_左」（24 kg〔0-45〕vs 16 kg〔0-46〕）、
「握力_左右平均」（23 kg〔0-44.5〕vs 16 kg〔0-48.5〕）、
「神経伝導検査_正中神経 : CMAP 振幅_右」（5.3 mV〔2-10.6〕vs 4.255 mV〔0.2-25.66〕）、
「神経伝導検査_正中神経 : 運動神経伝導速度_左」（41 m/s〔18-54〕vs 32.5 m/s〔16-57〕）、
「神経伝導検査_尺骨神経 : CMAP 振幅_左」（7.17 mV〔0.18-12.9〕vs 5.6 mV〔0.22-10.5〕）、
「神経伝導検査_尺骨神経 : 運動神経伝導速度_左」（40 m/s〔11-55〕vs 33 m/s〔19-55〕）、
「肺活量（3,160 mL〔1,950-4,500〕vs 2,630 mL〔610-4,460〕）、
「ACTH」（72.75 pg/mL〔16.3-203〕vs 53.25 pg/mL〔11.5-163〕）
② イベント発現群で相対的に低かった項目（イベント発現群 vs 非イベント発現群）
「ONLS」（2〔0-5〕vs 4〔0-10〕）

上記項目において、徒手筋力試験や握力、神経伝導検査等のクロウ・深瀬症候群の臨床症状に関連する項目は、20%以上の差が見られなかった項目もあり、臨床症状の変動に一貫した傾向は得られなかった。また、「ACTH」は施設基準値（7.2～63.3 pg/mL）から大きく逸脱しているわけではなく、日内変動が大きいことが知られていることから、臨床的意義のある差ではないと考えた。さらに、「ONLS」はイベント発現群の方で良好な状態のため、リスク因子にならないと考えた。そのため、「血清 VEGF」のみがデータを収集するリスク因子の候補になるが、事前にリスク因子として設定しているため、本結果からは新たにデータを収集すべきリスク因子候補はないと考えた。また、「血清 VEGF」は臨床的に意義のある差であり、多変量解析の解析モデルに含める候補になると考えた。

(2) 不整脈及び不整脈に関連する有害事象発現率

ベースライン時の各リスク因子を 2 値のカテゴリーに層別化し、サリドマイド投与群（n=35）及び非投与群（n=38）別に、試験期間中のイベント発現率を集計した。なお、サリドマイド投与群、非投与群は、ベースライン時点で分類した。

サリドマイド投与群と非投与群との比較で、イベント発現率の差が 20%以上を示したリスク因子を以下に列挙した。なお、20%以上の差が認められても発現例数が 1 例以下の項目は、リスク因子としての臨床的意義は低いと考え、除いた。

① サリドマイド投与群で高い発現率を示したリスク因子（サリドマイド投与群 vs 非投与群）
「FT4≦0.70 ng/dL」（33.3% vs 0%）、
「脂質異常症_有」（50.0% vs 14.3%）、
「K≧4.8 mmol/L」（50.0% vs 27.3%）
② サリドマイド投与群で低い発現率を示したリスク因子（サリドマイド投与群 vs 非投与群）
「ONLS_3 未満」（22.2% vs 45.5%）、
「脂質異常症_無」（14.8% vs 34.8%）、
「糖尿病_有」（0% vs 40.0%）、
「肺高血圧症_無」（17.6% vs 42.9%）、
「Ca 拮抗薬併用_有」（0% vs 37.5%）

以上の結果より、①及び②で共に認められたリスク因子は、「脂質異常症」のみであった。①及び②で共に認められたリスク因子は、サリドマイド投与の影響を如実に表していると考えたため、「脂質異常症」が多変量解析の解析モデルに含める候補になると考えた。

さらに、試験期間中に発現した動悸、失神等を含む個々の不整脈及び不整脈に関連する有害事象の発現率を、サリドマイド投与群（n=35）及び非投与群（n=38）別に集計した。

集計した事象は、洞性徐脈（11 例）、失神（6 例）、動悸（4 例）、洞停止（3 例）、心停止（2 例）、プリンツメタル狭心症（1 例）、血圧上昇（1 例）、心室性頻脈（1 例）、心肺停止（1 例）、心房細動（1 例）、低血圧（1 例）、房室ブロック（1 例）、末梢冷感（1 例）の 13 事象であった。事象ごとのサリドマイド投与群と非投与群との比較で、20%以上の発現率の差を示したリスク因子を表 2.7.6.1.3-3 に示す。このうち、有害事象の発現例数が両群でそれぞれ 1 例以下の場合、比較する症例が少ないためリスク因子として臨床的意義は低いと考えた。

試験期間中に発現した不整脈及び不整脈に関連する有害事象が、サリドマイド投与群、非投与群のどちらかの群のみで、2 事象以上発現したリスク因子は「脂質異常症_有」であったため、「脂質異常症」が多変量解析の解析モデルに含める候補になると考えた。

表 2.7.6.1.3-3　投与群間で 20%以上の発現率の差が認められた事象とリスク因子

リスク因子	洞性徐脈	失神	動悸	洞停止	心停止	心肺停止	心房細動	低血圧	房室ブロック
年齢≧65 歳	○	●							
PS_2-4					○※				
突然死の家族歴_無		●※	●※						
FT3≦1.71 pg/mL				○					
脂質異常症_有	●	●							
糖尿病_有	○※			○※		○※			
ST-T 変化_有	●※		●※		●※				
その他心疾患_有	○※		●※	○※					
弁膜症_無	●			○※					
心嚢水_無		●							○※
肺高血圧症_有	●※				●※				
左室肥大_有	○※		●※		○※				
PQ 時間≧0.20 秒		●※							
QRS 幅≧0.10 秒	●			○					
QTc 時間≧0.44 秒			●						
eGFR_G3a~G5	○	●※	●※					●※	
BNP≧18.4 pg/mL				○					
K≧4.8 mmol/L		●							
亜急性増悪_有		○※		○※			●※		○※
Ca 拮抗薬併用_有	○								
β遮断薬_有	○※			○※					
QT 延長を起こしうる薬剤_有			●						
起立性低血圧_無		●※							○※

注）「●」：サリドマイド投与群で有害事象の発現率が 20%以上高いリスク因子
「○」：サリドマイド非投与群で有害事象の発現率が 20%以上高いリスク因子
※：有害事象の発現が両群でそれぞれ 1 例以下

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 10.1-1」

(3) イベント発現例における臨床経過

個々のイベント発現例の被験者背景やイベント発現までの主な経過から以下の傾向が示された。

- 観察期間中にサリドマイド服用歴のあった症例は 17 例であった。
- ベースライン時の合併症として生活習慣病を有する被験者が多く、特に高血圧は 10 例で認められた。
- 降圧剤は観察期間中に 11 例で使用され、うち Ca 拮抗薬の使用例は 7 例であった。7 例中 4 例でイベント発現前に Ca 拮抗薬が中断された。
- 循環器治療薬は 10 例で使用され、その多くは降圧剤であったが、そのうちフロセミドは 6 例に使用されており、胸水や腹水の増悪に対する治療目的で用いられたと考えられる。
- クロウ・深瀬症候群の症状の一つである甲状腺機能低下症の合併例（ベースライン時）は 7 例であったが、甲状腺機能低下症治療薬を併用していたのは 1 例だけであった。
- 6 例でイベント発生前の心拍数は 60 回/分未満であった。
- 亜急性増悪発現例は 7 例、うち「胸水、腹水または浮腫の増悪」が 5 例、「神経症状の明らかな悪化」が 2 例であった。亜急性増悪発現日からイベント発現日までの日数は中央値で 39 日（7~55 日）であった。
- 失神 6 例中 5 例はイベント発現前に便秘を発現しており、これら 5 例は迷走神経反射による失神の可能性が高いと考えられた。
- 9* _038 の心停止は、発現直前に徐脈傾向は認められず、当該症例の経過の叙述から敗血症性ショックに伴う心停止の可能性が高いと考えられた。
- PS のデータを 2 点以上収集できたのは 1 例のみであり、イベント発現と PS の関連性を見ることはできなかった。

以上より、「高血圧」、「Ca 拮抗薬併用」、「Ca 拮抗薬中断」、「甲状腺機能低下症」、「甲状腺機能低下症治療薬投与」、「洞性徐脈」、「亜急性増悪」については、多変量解析の解析モデルに含める候補になると考えた。

(4) イベント発現例におけるベースライン時点からイベント発生時点までの日数

イベント発現例に対し、ベースライン時点からイベントが発現するまでの日数について、その要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を表 2.7.6.1.3-4 に示す。また、イベントが発現した個々の症例の事象名及び発現までの日数を表 2.7.6.1.3-5 に示す。なお、以降のイベント定義は以下の通りとする。

イベント 1：重症度が最も高くリスク管理しなければならない事象
イベント 2：房室ブロック、内科的治療又は入院を要する起立性低血圧、治療介入又は治験薬中止に至った不整脈関連事象
イベント 3：各症例でイベント 1 及びイベント 2 の事象の中で最も早く発現した事象

イベント 1 が発現するまでの時間の中央値〔範囲〕は 28〔4-506〕日であった（n=17）。イベント 2 が発現するまでの時間の中央値〔範囲〕は 54〔52-56〕日であった（n=2）。また、イベント 3 が発現するまでの時間の中央値〔範囲〕は、28〔4-506〕日であった（n=18）。

表 2.7.6.1.3-5 より、ベースラインから 1 ヵ月以内にイベントが発現した症例は 18 例中 10 例、約半年で 18 例中 17 例であり、ほとんどの症例は約半年以内にイベントが発現していた。

表 2.7.6.1.3-4　イベント発生時点までの日数

	単位	項目	イベント発現群（n=18）
(1) 重症度が最も高くリスク管理しなければいけない事象	日	例数	17
		平均値	79.8
		SD	127.1
		最小値	4
		中央値	28
		最大値	506
(2) 房室ブロック、内科的治療又は入院を要する起立性低血圧、治療介入（ペースメーカー装着を除く）又は治験薬中止に至った不整脈関連事象	日	例数	2
		平均値	54
		SD	2.8
		最小値	52
		中央値	54
		最大値	56
(3) (1)又は(2)の事象の内、いずれか早い事象	日	例数	18
		平均値	78.4
		SD	123.5
		最小値	4
		中央値	28
		最大値	506

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.1-5」

表 2.7.6.1.3-5　イベント発現例の事象名及び発現日数

被験者 識別コード	JPOST 試験 被験者 識別コード	性別	年齢	事象名	イベント 区分	発現までの 日数
J-POST_ 9* _001	1* -03	男性	4[redacted]	洞停止	1	189
J-POST_ 9* _002	—	女性	6[redacted]	洞性徐脈	1	5
J-POST_ 9* _004	1* -17	男性	6[redacted]	失神	1	174
J-POST_ 9* _019	—	男性	6[redacted]	洞性徐脈	1	4
				発作性心房細動	1	4
J-POST_ 9* _021	1* -10	男性	6[redacted]	心肺停止	1	506
J-POST_ 9* _022	—	女性	6[redacted]	洞停止	1	17
J-POST_ 9* _029	—	女性	4[redacted]	洞停止	1	38
J-POST_ 9* _034	1* -20	男性	3[redacted]	心停止	1	28
J-POST_ 9* _035	1* -21	男性	3[redacted]	洞性徐脈	1	182
J-POST_ 9* _038	6*-02	男性	6[redacted]	洞性徐脈	1	16 a)
				心停止	1	263
J-POST_ 9* _047	6*-08	男性	3[redacted]	失神	1	11
J-POST_ 9* _050	—	女性	6[redacted]	失神	1	68
J-POST_ 9* _056	—	男性	5[redacted]	失神	1	11 a)
				失神	1	28
J-POST_ 9* _059	—	女性	7[redacted]	心室性頻脈	2	56
J-POST_ 9* _060	—	男性	6[redacted]	洞性徐脈	1	52
				房室ブロック	2	52
J-POST_ 9* _063	—	男性	1[redacted]	失神	1	22
J-POST_ 9* _067	—	男性	3[redacted]	洞性徐脈	1	5
J-POST_ 9* _072	—	女性	7[redacted]	失神	1	28

a) イベント 1、イベント 3 の集計で採用

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 10.1-2」

2) 被験者背景の解析

リスク因子のベースライン時のデータを被験者背景としてイベント発現有無別に集計した。3 値以上のカテゴリー変数及び連続変数は適当な 2 値のカテゴリー変数に変換し、個々のカテゴリーの被験者数及びその割合を示した。また、連続値変数は要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を示した。なお、イベント 2 発現群は解析対象数が 2 例と少ないため、傾向はつかめないと判断し、評価から除いた。

(1) 解析対象集団におけるリスク因子の集計

解析対象集団（イベント発現群及び非イベント発現群）に対し、ベースライン時、4 週時、及び初回イベント発現時（イベント発現群のみ）の各リスク因子及びサリドマイド投与の有無について集計した。イベント発現群のイベント発現時のデータは、イベント発現時点から-12 週の許容範囲内でイベント発現から最も近い日のデータを採用した。

(1.1) イベント発現群におけるベースライン時とイベント発現時の比較（カテゴリー変数）

イベント 3 発現群でベースライン時と比較してイベント発現時に 20%以上割合が増加又は減少したリスク因子を以下に列挙した。ただし、ベースラインと比較してイベント発現時にデータ欠測（「不明」、「未実施」）の割合が 20%以上増加しているリスク因子は、ベースラインからイベント発現までの変化を正確に捉えることができないと考え、評価から除いた。

① イベント 3 発現時に割合が増加したリスク因子（ベースライン時 vs イベント発現時）
「サリドマイド投与_有」（44.4% vs 94.4%）
「Na≦138 mmol/L」（16.7% vs 50.0%）
「Ca 拮抗薬併用_有」（16.7% vs 38.9%）
「洞性徐脈_有」（0% vs 33.3%）
② イベント 3 発現時に割合が減少したリスク因子（ベースライン時 vs イベント発現時）
「サリドマイド投与_無」（55.6% vs 5.6%）
「Na>138 mmol/L」（83.3% vs 44.4%）
「Ca 拮抗薬併用_無」（83.3% vs 61.1%）
「洞性徐脈_無」（88.9% vs 55.6%）

イベント 1 発現群でベースライン時と比較してイベント発現時に 20%以上割合が増加又は減少したリスク因子は、イベント 3 発現群で認められたリスク因子と同じであった。

以上の結果から、①及び②で共に認められたリスク因子は、「サリドマイド投与」、「Na」、「Ca 拮抗薬併用」、「洞性徐脈」であった。

(1.2) イベント発現群におけるベースライン時とイベント発現時の比較（連続値変数）

イベント 3 発現群でベースライン時と比較して、イベント発現時に中央値が相対的に20%以上増加又は減少したリスク因子を以下に列挙した。なお、ベースライン時の解析対象例数がイベント 3 発現群全体の半数以下、又はイベント発現時の解析対象例数がベースライン時から半数以下に減少したリスク因子は、ベースラインからイベント発現までの変化を正確に捉えられないと考え、除いた。

イベント発現時に 20%以上減少したリスク因子は、「血清 VEGF」（ベースライン時 6,030 pg/mL〔1,110-16,400〕vs イベント発生時 4,660 pg/mL〔190-13,400〕）のみであった。一方、相対的に 20%以上増加した因子は見いだされなかった。

イベント 1 発現群では、イベント 3 発現群と同様に「血清 VEGF」がイベント発現時に20%以上減少した。一方、増加したリスク因子は見いだされなかった。「血清 VEGF」の減少は原疾患治療による効果が表れた結果であると考えた。

(1.3) イベント発現群及び非イベント発現群における治療開始 4 週後の比較（カテゴリー変数）

イベント 3 発現群と非イベント発現群の 4 週後の割合を比較し、非イベント発現群に比べ、イベント発現群で 20%以上高かった又は低かったリスク因子を列挙した。なお、ベースラインから 27 日以内にイベントが発現したイベント発現例の 4 週後のデータは含まれていない。また、データ欠測（「不明」又は「未実施」）の割合が、それぞれの群の解析対象例数が半数以下の項目は、データの差の解釈が困難と考え、評価から除いた。

① イベント 3 発現群で割合が高かったリスク因子（イベント発現群 vs 非イベント発現群）
「年齢≧65 歳」（50.0% vs 24.5%）、
「ONLS<3」（50.0% vs 22.4%）、
「胸水_無」（70.0% vs 46.9%）、
「甲状腺機能低下症_無」（80.0% vs 55.1%）、
「甲状腺機能低下症治療薬投与_無」（100% vs 77.6%）、
「高血圧_有」（70.0% vs 36.7%）、
「CRE_男性<1.07 mg/dL、女性<0.79 mg/dL」（90.0% vs 69.4%）、
「アルブミン>4.1g/dL」（30.0% vs 6.1%）

② イベント 3 発現群で割合が低かったリスク因子（イベント発現群 vs 非イベント発現群）
「年齢<65 歳」（50.0% vs 75.5%）、
「ONLS≧3」（10.0% vs 49.0%）、
「胸水_有」（20.0% vs 44.9%）、
「甲状腺機能低下症治療薬投与_有」（0% vs 22.4%）、
「高血圧_無」（30.0% vs 61.2%）、
「CRE_男性≧1.07 mg/dL、女性≧0.79 mg/dL」（0% vs 28.6%）、
「アルブミン≦4.1g/dL」（60.0% vs 89.8%）、
「血清 VEGF>1,000 pg/mL」（50.0% vs 73.5%）

イベント 1 発現群では、イベント 3 発現群の時と同様の挙動を示したが、イベント発現

群で 20%以上低かったリスク因子として、「Na>138 mmol/L」（44.4% vs 68.0%）が加わった。また、「年齢」は 20%以上の差が認められなかった。

以上の結果から、イベント 3 発現群の①及び②で共に認められたリスク因子は、「年齢」、「ONLS」、「胸水」、「甲状腺機能低下症治療薬投与」、「高血圧」、「CRE」、「アルブミン」であった。

(1.4) イベント発現群及び非イベント発現群における治療開始 4 週後の比較（連続値変数）

イベント 3 発現群と非イベント発現群の 4 週後の値を比較し、イベント 3 発現群で相対的に中央値が 20%以上高かった又は低かったリスク因子を列挙した。なお、4 週時のそれぞれの群の解析対象例数が半数以下の項目は、データの差の解釈が困難と考え、評価から除いた。

① イベント 3 発現群で相対的に高かったリスク因子（イベント発現群 vs 非イベント発現群）
「罹病期間」（600.5 日〔201-2,323〕vs 446 日〔50-4,634〕）
② イベント 3 発現群で相対的に低かったリスク因子（イベント発現群 vs 非イベント発現群）
「ONLS」（2〔0-3〕vs 4〔0-9〕）、
「血清 VEGF」（1,625 pg/mL〔773-8,120〕vs 2,220 pg/mL〔373-22,000〕）

イベント 1 発現群では、イベント 3 発現群と同じリスク因子で 20%以上の差が認められた。

以上の結果から、連続値変数で①及び②で共に認められたリスク因子はなかった。

(2) サンプリング集団に対するリスク因子の集計

サンプリング集団に対し、ベースライン時及び初回イベント発現直前の各リスク因子及びサリドマイド投与の有無について集計した。イベント 1～3 に対するサンプリング集団をそれぞれサンプリング集団 1～3 とする。ここで示すコントロールの例数は、個々のイベントに対しその時点でマッチング可能な症例を積算した値である。また、「サリドマイド投与量」、「サリドマイド投与期間」のカテゴリーは以下のように定義した。

サリドマイド投与量　：個々のイベントまでの総投与量（0 を除く）の中央値を超過する場合は「高用量」、中央値以下の場合は「低用量」
サリドマイド投与期間：個々のイベントまでの総投与期間（0 を除く）の中央値より期間を超過する場合は「長期間」、中央値の期間以下の場合は「短期間」

イベント 3 発現時のイベント発現群とマッチングしたコントロールを比較し、イベント発現群で 20%以上割合が高い又は低いリスク因子を列挙した。

① イベント 3 発現群で高かったリスク因子（イベント発現群 vs コントロール）
「サリドマイド投与_有」（94.4% vs 56.8%）、
「サリドマイド投与量_高用量」（61.1% vs 14.1%）、
「サリドマイド投与期間_長期間」（50.0% vs 12.2%）、
「胸水_無」（77.8% vs 50.8%）、
「QRS 幅≧0.10 秒」（38.9% vs 15.8%）、
「Na≦138 mmol/L」（55.6% vs 26.0%）、
「洞性徐脈_有」（38.9% vs 18.2%）
② イベント 3 発現群で低かったリスク因子（イベント発現群 vs コントロール）
「サリドマイド投与_無」（5.6% vs 43.2%）、
「胸水_有」（22.2% vs 42.6%）、
「Na>138 mmol/L」（44.4% vs 71.5%）

イベント 1 発現群では、「洞性徐脈_有」で差が認められなかった以外は、イベント発現群 3 と同じ結果であった。

イベント 3 発現群とコントロールを比較し、中央値が相対的にイベント発現群で 20%以上高い又は低いリスク因子を列挙した。なお、それぞれの群の解析対象例数が半数以下の項目は、イベント発現群とコントロールの差の解釈が困難と考え、評価から除いた。

③ イベント 3 発現群で高かったリスク因子（イベント発現群 vs コントロール）
「サリドマイド投与量」（1,400〔0-65,700〕vs 100〔0-128,700〕）、
「サリドマイド投与期間」（14.5〔0-337〕vs 1〔0-503〕）、
「PS」（1.5〔1-3〕vs 1〔0-3〕）、「血清 VEGF」（4,940〔190-13,400〕vs 2,600〔76-22,000〕）

④ イベント 3 発現群で低かったリスク因子（イベント発現群 vs コントロール）
「ONLS」（2〔0-10〕vs 3〔0-10〕）

イベント 1 発現群で、差が認められたリスク因子はイベント 3 発現群と同じであった。イベント発現群で高かった「PS」の中央値で「1.5」と「1.0」の差は臨床的に意義のない差だと考えた。また、イベント発現群で低かったリスク因子は、不整脈発現のリスクになる可能性は低いと考えた。加えて、JPOST 試験では、「ONLS」の total score が「2」上昇した場合、亜急性増悪であると判断されていたため、本結果の「2」と「3」の「1」という差は臨床的に意義のない差だと考えた。

以上の結果から、①及び②共に認められたリスク因子は「サリドマイド投与」、「胸水」、「Na」であった。また、連続値変数で差が認められたリスク因子は「血清 VEGF」であった。

3) 主たる解析のための単変量解析

初回イベント発現とサリドマイドの投与の有無又はリスク因子の関係性について、単変量の条件付きロジスティックモデルによる解析を実施した。サンプリング集団別に、サリドマイド投与及び各リスク因子の Forestplot 図を図 2.7.6.1.3-2～図 2.7.6.1.3-4 に示す。

サンプリング集団 3 における単変量解析で、p 値が 0.05 未満であったリスク因子は、「サリドマイド投与_有」（オッズ比：12.678〔95%CI: 1.675-95.941〕、p 値：0.0139）、「QRS 幅≧0.10 秒」（3.121〔1.157-8.417〕、0.0246）、「Na≦138 mmol/L」（3.953〔1.487-10.508〕、0.0058）であった。また、統計的な有意差はなかったが、オッズ比が 3.0 以上を示したリスク因子は、「甲状腺機能低下症治療薬投与_無」（オッズ比：3.943〔95%CI: 0.523-29.723〕）、「胸痛_有」（3.133〔0.700-14.012〕）であった。さらにオッズ比が 2.0 以上を示したリスク因子は、「弁膜症_有」（オッズ比：2.045〔95%CI: 0.541-7.734〕）、「亜急性増悪_有」（2.446〔0.695-8.615〕）、「洞性徐脈_有」（2.677〔0.968-7.399〕）であった（図 2.7.6.1.3-4）。

サンプリング集団 1 で p 値が 0.05 未満であったリスク因子は、「サリドマイド投与_有」（オッズ比：11.910〔95%CI: 1.567-90.529〕、p 値：0.0167）、「胸水_有」（0.257〔0.072-0.909〕、0.0350）、「QRS 幅≧0.10 秒」（3.480〔1.256-9.641〕、0.0165）、「Na≦138 mmol/L」（4.682〔1.691-12.967〕、0.0030）であった。また、統計的な有意差はなかったが、オッズ比が 3.0 以上を示したリスク因子は、「甲状腺機能低下症治療薬投与_無」（オッズ比：3.693〔95%CI: 0.488-27.950〕）、「胸痛_有」（3.421〔0.758-15.444〕）であった。さらにオッズ比が 2.0 以上を示したリスク因子は、「弁膜症_有」（オッズ比：2.045〔95%CI: 0.541-7.734〕）、「PQ (PR)時間≧0.20 秒」（2.052〔0.268-15.726〕）、「亜急性増悪_有」（2.612〔0.735-9.287〕）、「洞性徐脈_有」（2.320〔0.801-6.719〕）であった（図 2.7.6.1.3-2）。

サンプリング集団 2 で p 値が 0.05 未満であったリスク因子は、「サリドマイド投与後に Ca 拮抗薬の中断_有」（オッズ比：28.577〔95%CI: 1.762-463.439〕、p 値：0.0183）であった。しかし、サンプリング対象となるイベント発現例が 2 例と少ないため、傾向はつかめなかった（図 2.7.6.1.3-3）。

以上の単変量解析の結果から、統計解析計画書に従い、多変量解析の解析モデルに含める因子は、統計的な有意差のあった「サリドマイド投与」、「QRS 幅」、「Na」、「胸水」となった。

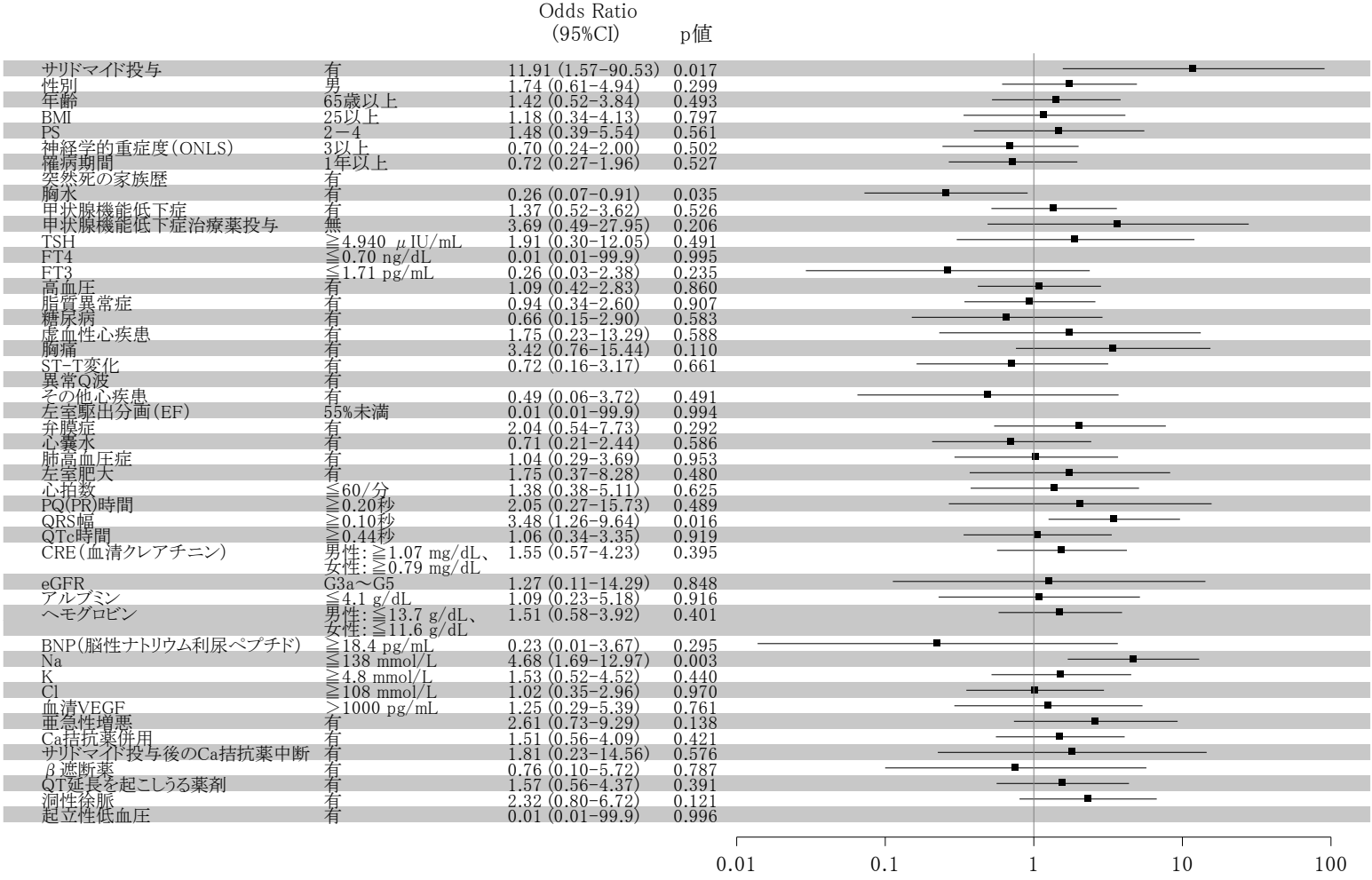


図 2.7.6.1.3-2　主たる解析 単変量解析 ForestPlot（サンプリング集団 1）

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書図 12.3-1」

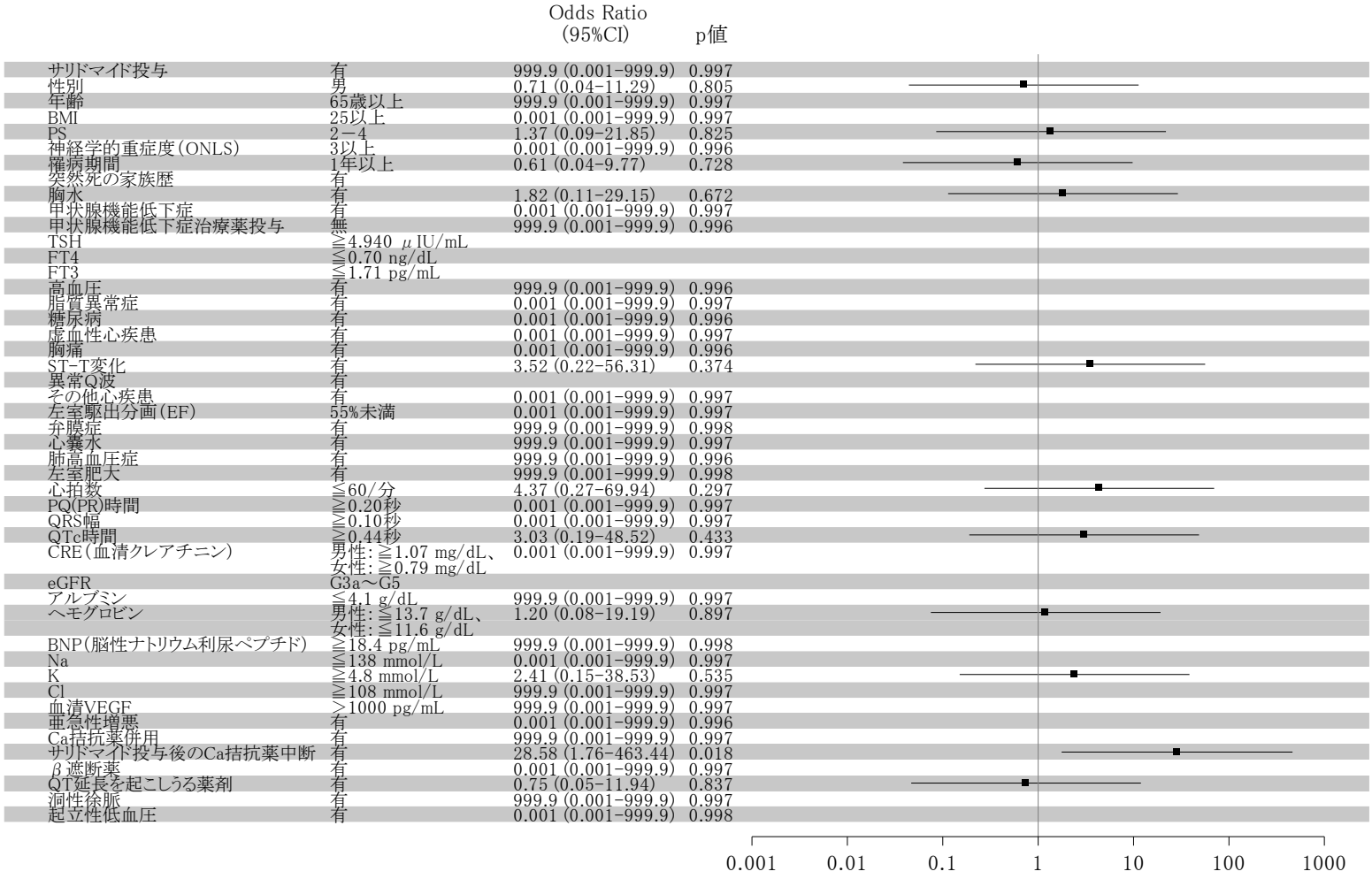


図 2.7.6.1.3-3　主たる解析 単変量解析 ForestPlot（サンプリング集団 2）

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書図 12.3-2」

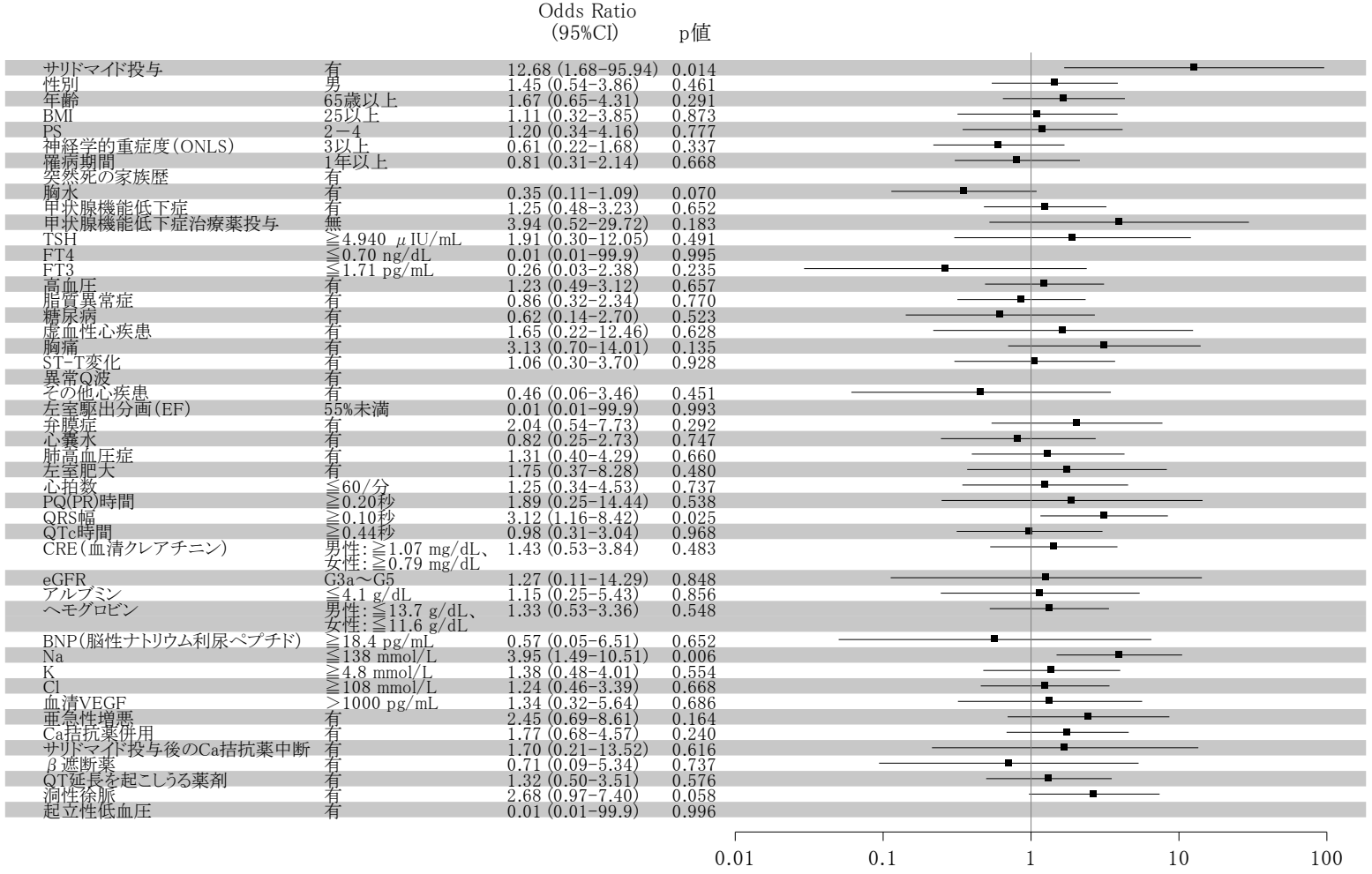


図 2.7.6.1.3-4　主たる解析 単変量解析 ForestPlot（サンプリング集団 3）

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書図 12.3-3」

4) 解析モデルの検討

主たる解析に先立ち、「1) 主たる解析のための事前解析」及び「3) 主たる解析のための単変量解析」の結果をもとに、循環器専門家等と解析モデルの検討を実施した。

当初、多変量解析の解析モデルに含めるリスク因子として、単変量解析の結果から、統計的有意差のあった「QRS 幅」、「Na」、「胸水」を考えていた。しかし、「Na」及び「胸水」は不整脈発生との関連性に臨床的な意義はないとの循環器専門家等の意見に従い、解析モデルに含めないこととした。

また、循環器専門家等との検討の結果、①統計的な有意差はないもののオッズ比が 3.0 以上であった因子（「甲状腺機能低下症治療薬投与」、「胸痛」）、及び②オッズ比が 2.0 以上、かつ事前解析でも共通して検出された因子（「亜急性増悪」、「洞性徐脈」）も解析モデルに含めることとした。ただし、オッズ比が 3.0 以上であった「甲状腺機能低下症治療薬投与」は不整脈発生との関連性に臨床的な意義はないとの循環器専門家の意見を踏まえ、代わりに「甲状腺機能低下症」を解析モデルに含めることとした。

さらに「QRS 幅」（$p<0.05$）、及び「胸痛」（オッズ比 3.0 以上）については、循環器専門家等との協議を受け単変量解析後に新たにリスク因子として設定した「心疾患もしくは心電図異常」に統合して、多変量解析で評価することとした。「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。本因子を含めた主たる解析の単変量解析の結果は図 2.7.6.1.3-5～図 2.7.6.1.3-7 に示した。

以上より、単変量解析の結果によらず最終解析モデルに含めることになっていた因子として「性別」、「年齢」及び「ONLS」を基本因子に、循環器専門家等との協議の結果選択されたリスク因子として「甲状腺機能低下症」、「亜急性増悪」、「洞性徐脈」及び「心疾患もしくは心電図異常」を加えた 7 つのリスク因子を多変量解析の解析モデルに含めることとした。

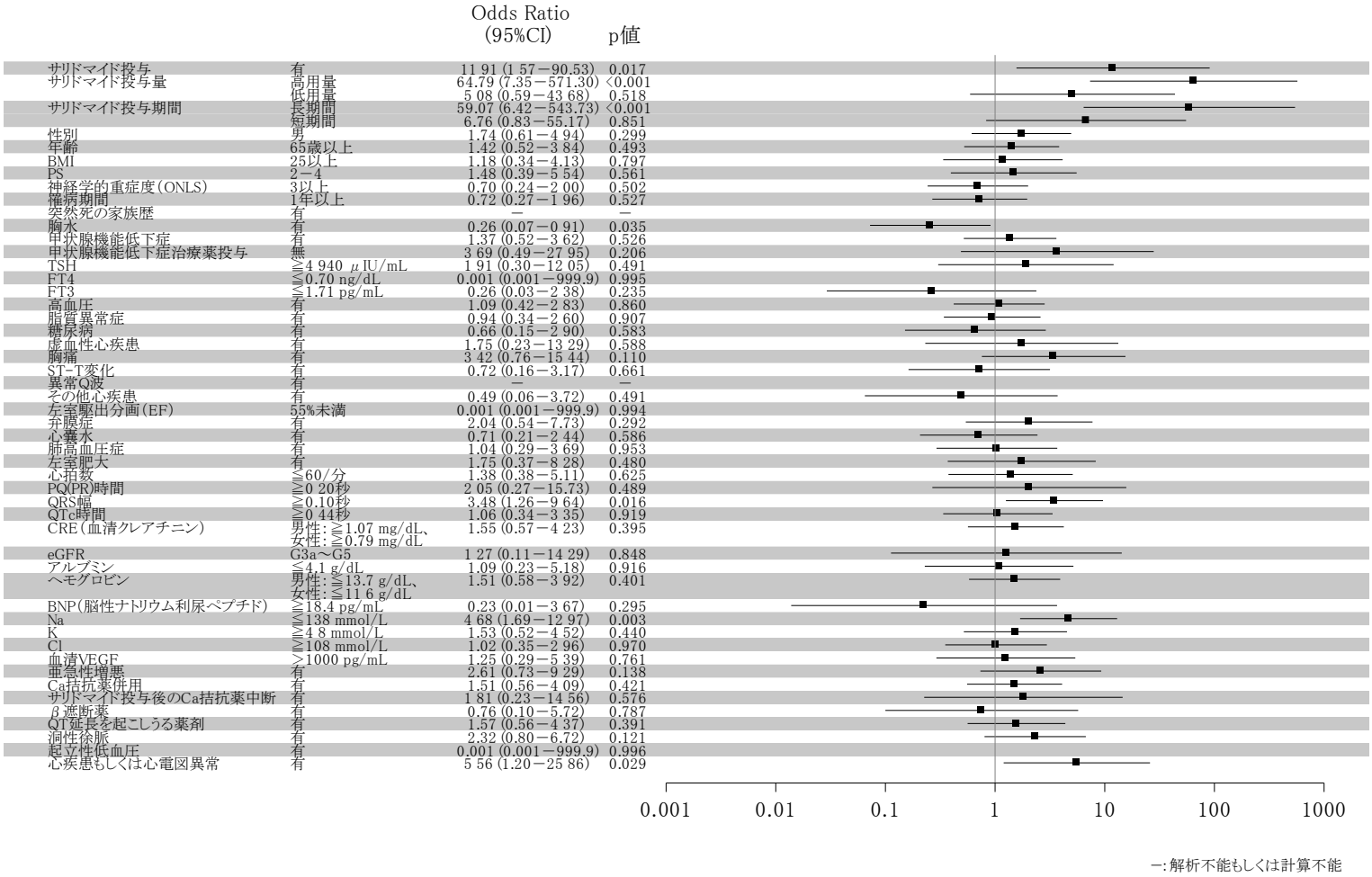


図 2.7.6.1.3-5　主たる解析 単変量解析 ForestPlot（サンプリング集団 1）（最終版）

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書図 12.3-4」

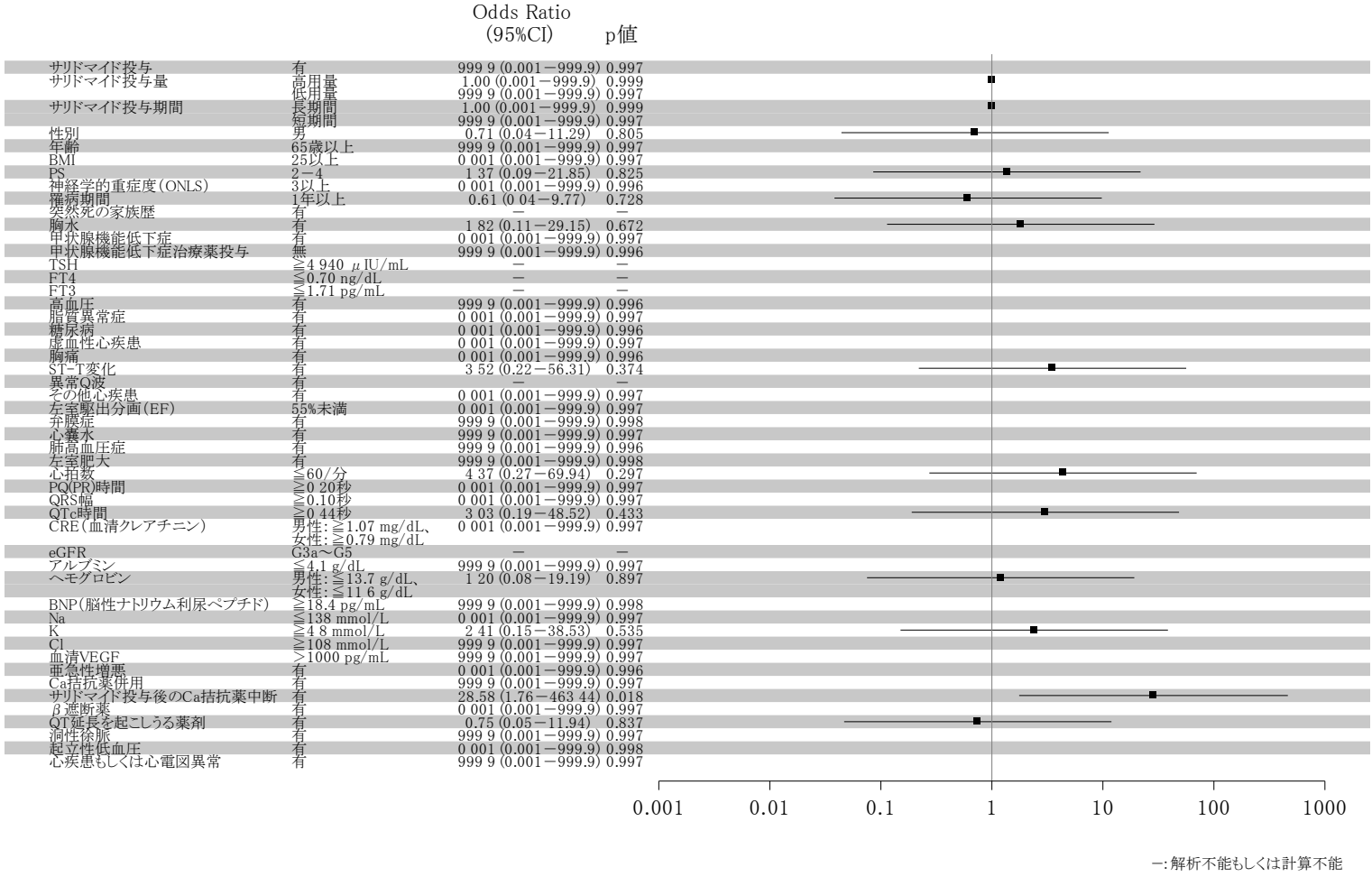


図 2.7.6.1.3-6　主たる解析 単変量解析 ForestPlot（サンプリング集団 2）（最終版）

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書図 12.3-5」

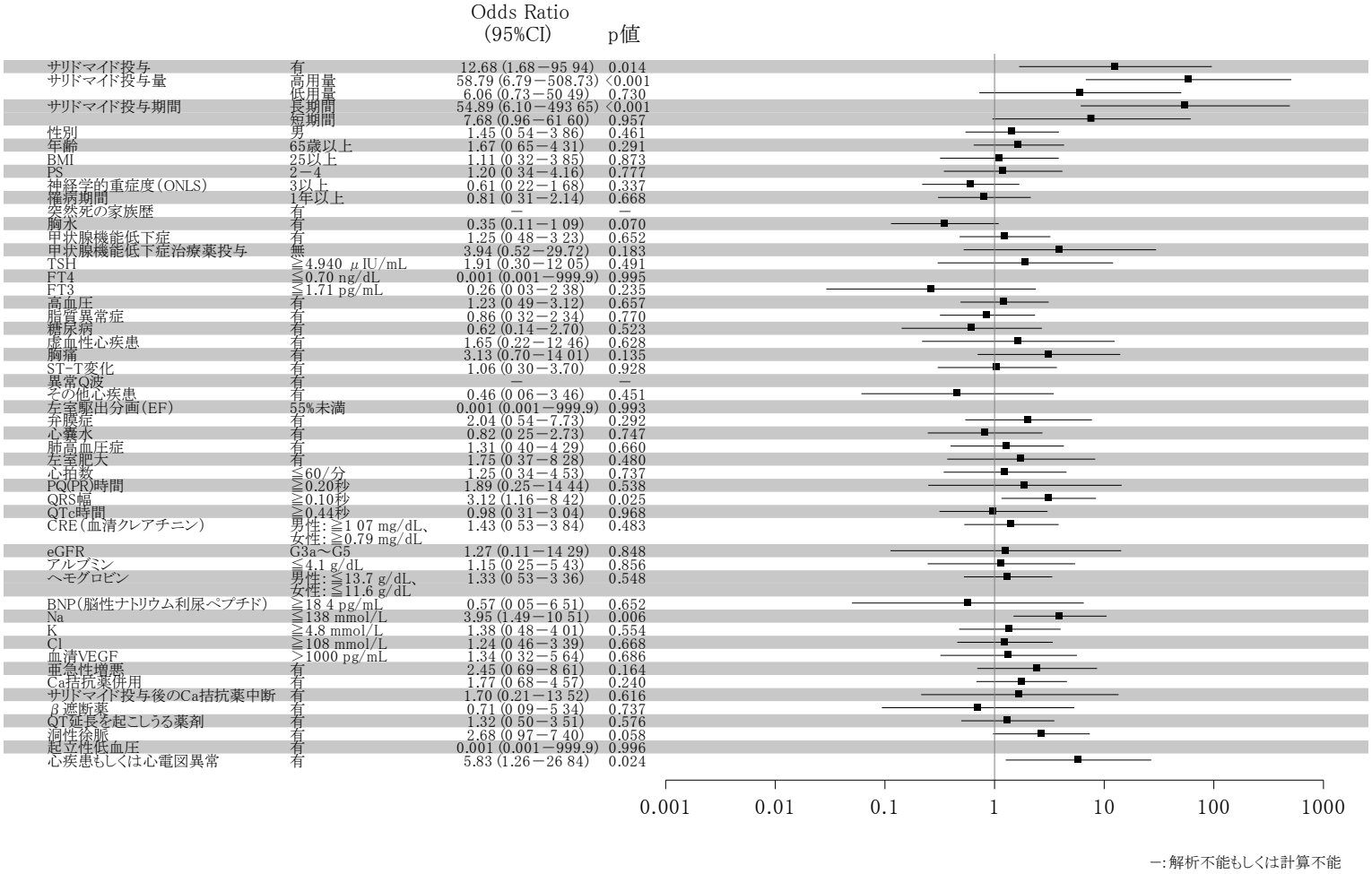


図 2.7.6.1.3-7　主たる解析 単変量解析 ForestPlot（サンプリング集団 3）（最終版）

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書図 12.3-6」

5) 主たる解析

「4) 解析モデルの検討」で選択したリスク因子を用いて、多変量解析を行った。循環器専門家等により選択されたリスク因子（「甲状腺機能低下症」、「亜急性増悪」、「洞性徐脈」及び「心疾患もしくは心電図異常」）のうち、交互作用項を設定せずに算出した各リスク因子のオッズ比（「Adjusted」）をもとに、オッズ比の 95%CI の下限が 1.0 以上又はオッズ比が 2.0 以上であった「亜急性増悪」及び「心疾患もしくは心電図異常」を選択し、基本因子にこれらの因子を加えた 5 因子を用いたモデルで最終解析を行った。最終解析は、初回イベント発生時の（1）サリドマイド投与の有無、（2）サリドマイド投与量、（3）サリドマイド投与期間をリスク要因とした場合に分けて実施した（表 2.7.6.1.3-6～表 2.7.6.1.3-14）。主たる解析における最終解析モデルの評価は表 2.7.6.1.3-15 に示した。

表 2.7.6.1.3-6　主たる解析 多変量解析（サリドマイド投与の有無） オッズ比（サンプリング集団 1）

		Crude	Adjusted #3	Fully-Adjusted #4,*	Adjusted interaction term #4,*	Adjusted effect for drug combination #4
サリドマイド投与 #1	無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
サリドマイド投与 #1	有	11.91 (1.57－90.53)	99.9 (0.01－99.9)	8.26 (-3533.14－3549.67)	－	－
性別 #1	男	1.74 (0.61－4.94)	2.32 (0.72－7.44)	0.10 (-1942.64－1942.85)	0.09 (-1942.66－1942.84)	1.48 (0.42－5.22)
年齢 #1	65歳以上	1.42 (0.52－3.84)	1.60 (0.53－4.81)	0.16 (-1767.22－1767.54)	0.15 (-1767.23－1767.53)	1.84 (0.59－5.81)
神経学的重症度（ONLS） #1	3以上	0.70 (0.24－2.00)	0.57 (0.19－1.66)	-0.18 (-1454.84－1454.47)	-0.19 (-1454.84－1454.47)	0.48 (0.15－1.48)
甲状腺機能低下症 #2	有	1.37 (0.52－3.62)	0.78 (0.23－2.62)			
亜急性増悪 #2	有	2.61 (0.73－9.29)	3.15 (0.55－17.90)	0.30 (-3483.04－3483.64)	0.32 (-3483.02－3483.66)	3.47 (0.60－20.11)
洞性徐脈 #2	有	2.32 (0.80－6.72)	1.37 (0.42－4.51)			
心疾患もしくは心電図異常 #2	有	5.56 (1.20－25.86)	3.74 (0.72－19.44)	0.35 (-1441.54－1442.23)	0.34 (-1441.55－1442.23)	3.94 (0.75－20.59)

#1：調整因子とした因子
#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析
#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能
空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.3-4」

表 2.7.6.1.3-7　主たる解析 多変量解析（サリドマイド投与の有無） オッズ比（サンプリング集団 2）

		Crude	Adjusted #3	Fully-Adjusted #4,*	Adjusted interaction term #4,*	Adjusted effect for drug combination #4
サリドマイド投与 #1	無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
サリドマイド投与 #1	有	99.9 (0.01－99.9)	99.9 (0.01－99.9)	-2.14 (-65685.32－65681.04)	－	－
性別 #1	男	0.71 (0.04－11.29)	0.82 (0.05－13.24)	-0.25 (-30502.24－30501.75)	-0.20 (-30502.20－30501.80)	0.41 (0.03－6.62)
年齢 #1	65歳以上	99.9 (0.01－99.9)	99.9 (0.01－99.9)	4.63 (-25303.13－25312.40)	4.65 (-25222.38－25231.69)	99.9 (0.01－99.9)
神経学的重症度（ONLS） #1	3以上	0.01 (0.01－99.9)	0.01 (0.01－99.9)	-4.56 (-23418.43－23409.30)	-4.55 (-23483.73－23474.63)	0.01 (0.01－99.9)
甲状腺機能低下症 #2	有	0.01 (0.01－99.9)	0.01 (0.01－99.9)			
亜急性増悪 #2	有	0.01 (0.01－99.9)	0.63 (0.01－99.9)	0.08 (-60682.50－60682.66)	0.06 (-61110.12－61110.24)	1.31 (0.01－99.9)
洞性徐脈 #2	有	99.9 (0.01－99.9)	99.9 (0.01－99.9)			
心疾患もしくは心電図異常 #2	有	99.9 (0.01－99.9)	99.9 (0.01－99.9)	3.96 (-24392.19－24400.11)	3.99 (-24356.84－24364.82)	99.9 (0.01－99.9)

#1：調整因子とした因子
#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析
#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能
空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.3-5」

表 2.7.6.1.3-8　主たる解析 多変量解析（サリドマイド投与の有無） オッズ比（サンプリング集団 3）

		Crude	Adjusted [#3]	Fully-Adjusted [#4,*]	Adjusted interaction term [#4,*]	Adjusted effect for drug combination [#4]
サリドマイド投与 [#1]	無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
サリドマイド投与 [#1]	有	12.68 (1.68－95.94)	99.9 (0.01－99.9)	8.30 (-3442.76－3459.36)	－	－
性別 [#1]	男	1.45 (0.54－3.86)	1.82 (0.62－5.36)	0.02 (-1899.39－1899.44)	0.02 (-1899.40－1899.44)	1.09 (0.33－3.57)
年齢 [#1]	65歳以上	1.67 (0.65－4.31)	1.89 (0.67－5.38)	0.21 (-1721.99－1722.40)	0.20 (-1721.99－1722.39)	2.26 (0.76－6.76)
神経学的重症度（ONLS） [#1]	3以上	0.61 (0.22－1.68)	0.48 (0.17－1.37)	-0.24 (-1419.52－1419.05)	-0.24 (-1419.52－1419.05)	0.39 (0.13－1.18)
甲状腺機能低下症 [#2]	有	1.25 (0.48－3.23)	0.70 (0.22－2.29)			
亜急性増悪 [#2]	有	2.45 (0.69－8.61)	3.21 (0.57－18.00)	0.31 (-3387.14－3387.77)	0.34 (-3387.12－3387.80)	3.68 (0.64－21.25)
洞性徐脈 [#2]	有	2.68 (0.97－7.40)	1.63 (0.52－5.07)			
心疾患もしくは心電図異常 [#2]	有	5.83 (1.26－26.84)	4.40 (0.85－22.76)	0.39 (-1425.62－1426.40)	0.38 (-1425.63－1426.39)	4.67 (0.90－24.40)

#1：調整因子とした因子
#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析
#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能
空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.3-6」

表 2.7.6.1.3-9　主たる解析 多変量解析（サリドマイド投与量） オッズ比（サンプリング集団 1）

		サリドマイド投与量	Crude	Adjusted [#3]	Fully-Adjusted [#4,*]	Adjusted interaction term [#4,*]	Adjusted effect for drug combination [#4]
サリドマイド投与量 [#1]		無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
サリドマイド投与量 [#1]		高用量	64.79 (7.35－571.30)	99.9 (0.01－99.9)	5.51 (-55446.62－55457.64)	－	－
サリドマイド投与量 [#1]		低用量	5.08 (0.59－43.68)	99.9 (0.01－99.9)	-1.39 (-28290.14－28287.35)	－	－
性別 [#1]	男	高用量	1.74 (0.61－4.94)	2.47 (0.75－8.13)	2.66 (-3926.95－3932.26)	-2.67 (-3932.27－3926.94)	0.99 (0.23－4.30)
性別 [#1]		低用量				5.51 (-4170.76－4181.78)	999.9 (0.001－999.9)
年齢 [#1]	65歳以上	高用量	1.42 (0.52－3.84)	1.68 (0.54－5.23)	0.14 (-3361.57－3361.85)	0.32 (-3361.40－3362.03)	2.48 (0.60－10.35)
年齢 [#1]		低用量				-0.17 (-3361.88－3361.54)	0.94 (0.09－9.86)
神経学的重症度（ONLS） [#1]	3以上	高用量	0.70 (0.24－2.00)	0.50 (0.17－1.48)	-0.45 (-2676.92－2676.03)	0.22 (-2676.26－2676.70)	0.63 (0.15－2.72)
神経学的重症度（ONLS） [#1]		低用量				-0.61 (-2677.09－2675.86)	0.12 (0.01－1.12)
甲状腺機能低下症 [#2]	有	高用量	1.37 (0.52－3.62)	0.72 (0.21－2.46)			
亜急性増悪 [#2]	有	高用量	2.61 (0.73－9.29)	8.89 (1.30－60.90)	-2.96 (-28153.50－28147.59)	-7.48 (-55447.78－55432.83)	0.001 (0.001－999.9)
亜急性増悪 [#2]		低用量				4.56 (-28145.99－28155.10)	24.65 (2.11－287.86)
洞性徐脈 [#2]	有	高用量	2.32 (0.80－6.72)	1.12 (0.33－3.82)			
心疾患もしくは心電図異常 [#2]	有	高用量	5.56 (1.20－25.86)	3.36 (0.65－17.29)	2.94 (-3030.48－3036.35)	-2.45 (-3035.86－3030.97)	2.65 (0.44－16.01)
心疾患もしくは心電図異常 [#2]		低用量				5.53 (-3694.45－3705.50)	999.9 (0.001－999.9)

#1：調整因子とした因子　#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析　#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能　空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.3-7」

表 2.7.6.1.3-10　主たる解析 多変量解析（サリドマイド投与量） オッズ比（サンプリング集団 2）

		サリドマイド投与量	Crude	Adjusted [#3]	Fully-Adjusted [#4,*]	Adjusted interaction term [#4,*]	Adjusted effect for drug combination [#4]
サリドマイド投与量 [#1]		無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
	サリドマイド投与量 [#1]	高用量	1.00 (0.01－99.9)	－	－	－	－
	サリドマイド投与量 [#1]	低用量	99.9 (0.01－99.9)	－	－	－	－
性別 [#1]	男	高用量	0.71 (0.04－11.29)	0.83 (0.05－13.20)	－	－	－
	性別 [#1]	低用量				－	－
年齢 [#1]	65歳以上	高用量	99.9 (0.01－99.9)	－	－	－	－
	年齢 [#1]	低用量				－	－
神経学的重症度（ONLS） [#1]	3以上	高用量	0.01 (0.01－99.9)	－	－	－	－
	神経学的重症度（ONLS） [#1]	低用量				－	－
甲状腺機能低下症 [#2]	有	高用量	0.01 (0.01－99.9)	－			
亜急性増悪 [#2]	有	高用量	0.01 (0.01－99.9)	－	－	－	－
	亜急性増悪 [#2]	低用量				－	－
洞性徐脈 [#2]	有	高用量	99.9 (0.01－99.9)	99.9 (0.01－99.9)			
心疾患もしくは心電図異常 [#2]	有	高用量	99.9 (0.01－99.9)	－	－	－	－
	心疾患もしくは心電図異常 [#2]	低用量				－	－

#1：調整因子とした因子　#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析　#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能　空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表12.3-8」

表 2.7.6.1.3-11　主たる解析 多変量解析（サリドマイド投与量） オッズ比（サンプリング集団 3）

		サリドマイド投与量	Crude	Adjusted [#3]	Fully-Adjusted [#4,*]	Adjusted interaction term [#4,*]	Adjusted effect for drug combination [#4]
サリドマイド投与量 [#1]		無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
		高用量	58.79 (6.79－508.73)	99.9 (0.01－99.9)	2.65 (-47014.89－47020.18)	－	－
		低用量	6.06 (0.73－50.49)	99.9 (0.01－99.9)	3.72 (-23887.08－23894.53)	－	－
性別 [#1]	男	高用量	1.45 (0.54－3.86)	1.88 (0.63－5.65)	0.03 (-2466.95－2467.02)	-0.06 (-2467.04－2466.93)	0.95 (0.22－4.05)
		低用量				0.16 (-2466.82－2467.15)	1.48 (0.14－16.30)
年齢 [#1]	65歳以上	高用量	1.67 (0.65－4.31)	1.85 (0.63－5.43)	0.27 (-2138.24－2138.77)	0.12 (-2138.38－2138.63)	2.18 (0.53－8.94)
		低用量				0.16 (-2138.35－2138.66)	2.33 (0.34－15.81)
神経学的重症度（ONLS） [#1]	3以上	高用量	0.61 (0.22－1.68)	0.42 (0.15－1.21)	-0.51 (-1708.50－1707.48)	0.27 (-1707.72－1708.26)	0.62 (0.15－2.59)
		低用量				-0.76 (-1708.75－1707.22)	0.08 (0.01－0.67)
甲状腺機能低下症 [#2]	有	高用量	1.25 (0.48－3.23)	0.70 (0.21－2.28)			
亜急性増悪 [#2]	有	高用量	2.45 (0.69－8.61)	8.09 (1.23－53.24)	-2.89 (-23811.46－23805.68)	-7.32 (-47012.23－46997.58)	0.001 (0.001－999.9)
		低用量				4.66 (-23803.91－23813.23)	34.50 (2.70－441.03)
洞性徐脈 [#2]	有	高用量	2.68 (0.97－7.40)	1.41 (0.44－4.50)			
心疾患もしくは心電図異常 [#2]	有	高用量	5.83 (1.26－26.84)	3.81 (0.75－19.42)	2.97 (-2032.04－2037.99)	-2.50 (-2037.51－2032.51)	2.57 (0.43－15.43)
		低用量				5.54 (-2616.76－2627.85)	999.9 (0.001－999.9)

#1：調整因子とした因子　#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析　#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能　空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.3-9」

表 2.7.6.1.3-12　主たる解析 多変量解析（サリドマイド投与期間） オッズ比（サンプリング集団 1）

		サリドマイド投与期間	Crude	Adjusted [#3]	Fully-Adjusted [#4,*]	Adjusted interaction term [#4,*]	Adjusted effect for drug combination [#4]
サリドマイド投与期間 [#1]		無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
		長期間	59.07 (6.42－543.73)	99.9 (0.01－99.9)	3.00 (-29375.90－29381.90)	－	－
		短期間	6.76 (0.83－55.17)	99.9 (0.01－99.9)	3.20 (-15172.79－15179.19)	－	－
性別 [#1]	男	長期間	1.74 (0.61－4.94)	2.44 (0.74－7.98)	0.17 (-2861.63－2861.97)	0.02 (-2861.78－2861.82)	1.47 (0.30－7.17)
		短期間				0.23 (-2861.57－2862.03)	2.20 (0.22－22.42)
年齢 [#1]	65歳以上	長期間	1.42 (0.52－3.84)	1.51 (0.49－4.67)	0.11 (-2553.95－2554.18)	0.33 (-2553.73－2554.40)	2.45 (0.56－10.65)
		短期間				-0.23 (-2554.29－2553.84)	0.80 (0.08－7.67)
神経学的重症度（ONLS） [#1]	3以上	長期間	0.70 (0.24－2.00)	0.58 (0.20－1.73)	-0.31 (-2033.25－2032.62)	0.14 (-2032.79－2033.07)	0.70 (0.15－3.30)
		短期間				-0.42 (-2033.35－2032.52)	0.23 (0.04－1.44)
甲状腺機能低下症 [#2]	有	長期間	1.37 (0.52－3.62)	0.81 (0.24－2.76)			
亜急性増悪 [#2]	有	長期間	2.61 (0.73－9.29)	6.80 (1.08－42.88)	-2.76 (-14988.54－14983.02)	-7.10 (-29361.23－29347.02)	0.001 (0.001－999.9)
		短期間				4.11 (-14981.68－14989.89)	14.77 (1.61－135.17)
洞性徐脈 [#2]	有	長期間	2.32 (0.80－6.72)	1.04 (0.30－3.57)			
心疾患もしくは心電図異常 [#2]	有	長期間	5.56 (1.20－25.86)	3.28 (0.65－16.44)	2.96 (-2347.12－2353.05)	-2.63 (-2352.71－2347.45)	1.97 (0.32－12.08)
		短期間				5.68 (-3125.60－3136.97)	999.9 (0.001－999.9)

#1：調整因子とした因子　#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析　#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能　空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.3-10」

表 2.7.6.1.3-13　主たる解析 多変量解析（サリドマイド投与期間） オッズ比（サンプリング集団 2）

		サリドマイド投与期間	Crude	Adjusted [#3]	Fully-Adjusted [#4,*]	Adjusted interaction term [#4,*]	Adjusted effect for drug combination [#4]
サリドマイド投与期間 [#1]		無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
サリドマイド投与期間 [#1]		長期間	1.00 (0.01－99.9)	－	－	－	－
サリドマイド投与期間 [#1]		短期間	99.9 (0.01－99.9)	－	－	－	－
性別 [#1]	男	長期間	0.71 (0.04－11.29)	0.83 (0.05－13.20)	－	－	－
性別 [#1]		短期間				－	－
年齢 [#1]	65歳以上	長期間	99.9 (0.01－99.9)	－	－	－	－
年齢 [#1]		短期間				－	－
神経学的重症度（ONLS） [#1]	3以上	長期間	0.01 (0.01－99.9)	－	－	－	－
神経学的重症度（ONLS） [#1]		短期間				－	－
甲状腺機能低下症 [#2]	有	長期間	0.01 (0.01－99.9)	－			
亜急性増悪 [#2]	有	長期間	0.01 (0.01－99.9)	－	－	－	－
亜急性増悪 [#2]		短期間				－	－
洞性徐脈 [#2]	有	長期間	99.9 (0.01－99.9)	99.9 (0.01－99.9)			
心疾患もしくは心電図異常 [#2]	有	長期間	99.9 (0.01－99.9)	75.09 (0.01－99.9)	－	－	－
心疾患もしくは心電図異常 [#2]		短期間				－	－

#1：調整因子とした因子　#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析　#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能　空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.3-11」

表 2.7.6.1.3-14　主たる解析 多変量解析（サリドマイド投与期間） オッズ比（サンプリング集団 3）

		サリドマイド投与期間	Crude	Adjusted [#3]	Fully-Adjusted [#4,*]	Adjusted interaction term [#4,*]	Adjusted effect for drug combination [#4]
サリドマイド投与期間 [#1]		無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
サリドマイド投与期間 [#1]		長期間	54.89 (6.10－493.65)	99.9 (0.01－99.9)	2.42 (-45467.26－45472.09)	－	－
サリドマイド投与期間 [#1]		短期間	7.68 (0.96－61.60)	99.9 (0.01－99.9)	3.77 (-23051.46－23059.00)	－	－
性別 [#1]	男	長期間	1.45 (0.54－3.86)	1.85 (0.62－5.55)	0.05 (-2281.01－2281.11)	0.12 (-2280.94－2281.18)	1.41 (0.29－6.76)
性別 [#1]		短期間				-0.12 (-2281.17－2280.94)	0.88 (0.13－5.81)
年齢 [#1]	65歳以上	長期間	1.67 (0.65－4.31)	1.71 (0.59－5.00)	0.24 (-1980.60－1981.08)	0.15 (-1980.69－1980.99)	2.17 (0.50－9.47)
年齢 [#1]		短期間				0.07 (-1980.77－1980.91)	1.84 (0.31－11.02)
神経学的重症度（ONLS） [#1]	3以上	長期間	0.61 (0.22－1.68)	0.48 (0.17－1.38)	-0.37 (-1597.97－1597.23)	0.18 (-1597.42－1597.78)	0.69 (0.15－3.17)
神経学的重症度（ONLS） [#1]		短期間				-0.56 (-1598.16－1597.04)	0.16 (0.03－0.89)
甲状腺機能低下症 [#2]	有	長期間	1.25 (0.48－3.23)	0.75 (0.23－2.45)			
亜急性増悪 [#2]	有	長期間	2.45 (0.69－8.61)	6.30 (1.02－39.02)	-2.97 (-22963.77－22957.84)	-7.28 (-45459.04－45444.49)	0.001 (0.001－999.9)
亜急性増悪 [#2]		短期間				4.44 (-22956.37－22965.24)	18.92 (1.94－184.47)
洞性徐脈 [#2]	有	長期間	2.68 (0.97－7.40)	1.34 (0.42－4.31)			
心疾患もしくは心電図異常 [#2]	有	長期間	5.83 (1.26－26.84)	3.68 (0.74－18.34)	3.00 (-1909.79－1915.78)	-2.67 (-1915.45－1910.12)	1.94 (0.31－11.92)
心疾患もしくは心電図異常 [#2]		短期間				5.66 (-2519.42－2530.75)	999.9 (0.001－999.9)

#1：調整因子とした因子　#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析　#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能　空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.3-12」

表 2.7.6.1.3-15　主たる解析 副次的解析 モデルの評価（1/3）

評価項目		イベント定義	deviance
主たる解析	（1）初回イベントに対するリスク因子の検討	1）重症度が最も高くリスク管理しなければいけない事象	91.37
主たる解析	（1）初回イベントに対するリスク因子の検討	2）房室ブロック、内科的治療又は入院を要する起立性低血圧、治療介入（ペースメーカー装着を除く）又は治験薬中止に至った不整脈関連事象	4.58
主たる解析	（1）初回イベントに対するリスク因子の検討	3）1）及び2）の事象の中で最も早く発現した事象	96.53
主たる解析	（2）初回イベントに対するリスク因子の検討（サリドマイド投与量をリスク要因とした場合）	1）重症度が最も高くリスク管理しなければいけない事象	67.92
主たる解析	（2）初回イベントに対するリスク因子の検討（サリドマイド投与量をリスク要因とした場合）	2）房室ブロック、内科的治療又は入院を要する起立性低血圧、治療介入（ペースメーカー装着を除く）又は治験薬中止に至った不整脈関連事象	－
主たる解析	（2）初回イベントに対するリスク因子の検討（サリドマイド投与量をリスク要因とした場合）	3）1）及び2）の事象の中で最も早く発現した事象	77.58
主たる解析	（3）初回イベントに対するリスク因子の検討（サリドマイド投与期間をリスク要因とした場合）	1）重症度が最も高くリスク管理しなければいけない事象	75.61
主たる解析	（3）初回イベントに対するリスク因子の検討（サリドマイド投与期間をリスク要因とした場合）	2）房室ブロック、内科的治療又は入院を要する起立性低血圧、治療介入（ペースメーカー装着を除く）又は治験薬中止に至った不整脈関連事象	－
主たる解析	（3）初回イベントに対するリスク因子の検討（サリドマイド投与期間をリスク要因とした場合）	3）1）及び2）の事象の中で最も早く発現した事象	82.89

表 2.7.6.1.3-15　主たる解析 副次的解析 モデルの評価（2/3）

評価項目		イベント定義	deviance
副次的解析	（1）ベースライン時のリスク因子に関する検討	1）重症度が最も高くリスク管理しなければいけない事象	75.04
副次的解析	（1）ベースライン時のリスク因子に関する検討	2）房室ブロック、内科的治療又は入院を要する起立性低血圧、治療介入（ペースメーカー装着を除く）又は治験薬中止に至った不整脈関連事象	－
副次的解析	（1）ベースライン時のリスク因子に関する検討	3）1）及び2）の事象の中で最も早く発現した事象	75.04
副次的解析	（2）初期治療の初回投与直後のリスク因子に関する検討	1）重症度が最も高くリスク管理しなければいけない事象	98.85
副次的解析	（2）初期治療の初回投与直後のリスク因子に関する検討	2）房室ブロック、内科的治療又は入院を要する起立性低血圧、治療介入（ペースメーカー装着を除く）又は治験薬中止に至った不整脈関連事象	1.39
副次的解析	（2）初期治療の初回投与直後のリスク因子に関する検討	3）1）及び2）の事象の中で最も早く発現した事象	98.85
副次的解析	（3）初期治療の初回投与直後のリスク因子に関する検討（サリドマイド投与量をリスク要因とした場合）	1）重症度が最も高くリスク管理しなければいけない事象	81.41
副次的解析	（3）初期治療の初回投与直後のリスク因子に関する検討（サリドマイド投与量をリスク要因とした場合）	2）房室ブロック、内科的治療又は入院を要する起立性低血圧、治療介入（ペースメーカー装着を除く）又は治験薬中止に至った不整脈関連事象	－
副次的解析	（3）初期治療の初回投与直後のリスク因子に関する検討（サリドマイド投与量をリスク要因とした場合）	3）1）及び2）の事象の中で最も早く発現した事象	81.41

表 2.7.6.1.3-15　主たる解析 副次的解析 モデルの評価（3/3）

評価項目		イベント定義	deviance
副次的解析	（4）初期治療の初回投与直後のリスク因子に関する検討（サリドマイド投与期間をリスク要因とした場合）	1）重症度が最も高くリスク管理しなければいけない事象	80.34
副次的解析	（4）初期治療の初回投与直後のリスク因子に関する検討（サリドマイド投与期間をリスク要因とした場合）	2）房室ブロック、内科的治療又は入院を要する起立性低血圧、治療介入（ペースメーカー装着を除く）又は治験薬中止に至った不整脈関連事象	－
副次的解析	（4）初期治療の初回投与直後のリスク因子に関する検討（サリドマイド投与期間をリスク要因とした場合）	3）1）及び2）の事象の中で最も早く発現した事象	80.34

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.5-1」

イベント 1 及びイベント 3 に対するサンプリング集団での多変量解析（1）～（3）において、サリドマイド投与時におけるリスク因子のオッズ比（「Adjusted effect for drug combination」）がいずれかの集団で 1.0 を超えたリスク因子を以下の表 2.7.6.1.3-16～表 2.7.6.1.3-18 にまとめた。なお、イベント 2 に対するサンプリング集団での多変量解析では、サンプリング対象となるイベント発現例が 2 例と少なかったため、解釈可能な解析結果は得られなかった。

(1) サリドマイド投与の有無をリスク要因とした場合

表 2.7.6.1.3-16　イベント 1、イベント 3 のいずれかでオッズ比が 1.0 を超えた因子【サリドマイド投与の有無】

	イベント 1	イベント 3
性別_男	1.48〔0.42-5.22〕	1.09〔0.33-3.57〕
年齢_65 歳以上	1.84〔0.59-5.81〕	2.26〔0.76-6.76〕
亜急性増悪_有	3.47〔0.60-20.11〕	3.68〔0.64-21.25〕
心疾患もしくは心電図異常_有	3.94〔0.75-20.59〕	4.67〔0.90-24.40〕

（オッズ比〔95%信頼区間〕）

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 10.3-1」

(2) サリドマイド投与量をリスク要因とした場合

表 2.7.6.1.3-17　イベント 1、イベント 3 のいずれかでオッズ比が 1.0 を超えた因子【サリドマイド投与量】

	イベント 1	イベント 3
性別_男（サリドマイド低用量）	999.9*〔0.001-999.9〕	1.48〔0.14-16.30〕
年齢_65 歳以上（サリドマイド高用量）	2.48〔0.60-10.35〕	2.18〔0.53-8.94〕
年齢_65 歳以上（サリドマイド低用量）	0.94〔0.09-9.86〕	2.33〔0.34-15.81〕
亜急性増悪_有（サリドマイド低用量）	24.65〔2.11-287.86〕	34.50〔2.70-441.03〕
心疾患もしくは心電図異常_有（サリドマイド高用量）	2.65〔0.44-16.01〕	2.57〔0.43-15.43〕
心疾患もしくは心電図異常_有（サリドマイド低用量）	999.9*〔0.001-999.9〕	999.9*〔0.001-999.9〕

（オッズ比〔95%信頼区間〕）

*統計学的に破綻したデータ

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 10.3-2」

(3) サリドマイド投与期間をリスク要因とした場合

表 2.7.6.1.3-18　イベント 1、イベント 3 のいずれかでオッズ比が 1.0 を超えた因子【サリドマイド投与期間】

	イベント 1	イベント 3
性別_男（サリドマイド長期間）	1.47〔0.30-7.17〕	1.41〔0.29-6.76〕
性別_男（サリドマイド短期間）	2.20〔0.22-22.42〕	0.88〔0.13-5.81〕
年齢_65 歳以上（サリドマイド長期間）	2.45〔0.56-10.65〕	2.17〔0.50-9.47〕
年齢_65 歳以上（サリドマイド短期間）	0.80〔0.08-7.67〕	1.84〔0.31-11.02〕
亜急性増悪_有（サリドマイド短期間）	14.77〔1.61-135.17〕	18.92〔1.94-184.47〕
心疾患もしくは心電図異常_有（サリドマイド長期間）	1.97〔0.32-12.08〕	1.94〔0.31-11.92〕
心疾患もしくは心電図異常_有（サリドマイド短期間）	999.9*〔0.001-999.9〕	999.9*〔0.001-999.9〕

（オッズ比〔95%信頼区間〕）

*統計学的に破綻したデータ

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 10.3-3」

イベント 3 に対するサンプリング集団において、多変量解析（1）では、「性別_男」、「年齢_65 歳以上」、「亜急性増悪_有」及び「心疾患もしくは心電図異常_有」の 4 因子が、1.0 を超えるオッズ比を示した。また、（2）及び（3）では、95%信頼区間の幅が広く、統計学的に破綻した因子を除いた以下の表 2.7.6.1.3-19 に示す因子が高いオッズ比を示した。

表 2.7.6.1.3-19　サリドマイド投与量及びサリドマイド投与期間のオッズ比が 1.0 を超えた因子（イベント 3）

	長期間	短期間
高用量	年齢_65 歳以上 心疾患もしくは心電図異常_有	－
低用量	性別_男	年齢_65 歳以上 亜急性増悪_有

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 10.3-4」

イベント 1 に対するサンプリング集団での多変量解析（1）においても、イベント 3 に対するサンプリング集団での多変量解析の結果と同じ、4 因子のオッズ比が高値を示した。また、（2）及び（3）では、95%信頼区間の幅が広く、統計学的に破綻した因子を除いた以下の表 2.7.6.1.3-20 に示す因子が高いオッズ比を示した。

表 2.7.6.1.3-20　サリドマイド投与量及びサリドマイド投与期間のオッズ比が 1.0 を超えた因子（イベント 1）

	長期間	短期間
高用量	年齢_65 歳以上 心疾患もしくは心電図異常_有	－
低用量	－	亜急性増悪_有

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 10.3-5」

サリドマイド高用量、長期間投与の条件で、イベント 1 及びイベント 3 で共通してオッズ比が高値を示した因子は、「年齢_65 歳以上」及び「心疾患もしくは心電図異常_有」であった。

以上より、サリドマイド投与時の「性別_男」、「年齢_65 歳以上」、「亜急性増悪_有」及び「心疾患もしくは心電図異常_有」の 4 因子が、不整脈発生のリスク因子になる可能性がある。また、サリドマイド高用量、長期間投与の条件では、「年齢_65 歳以上」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。

6) 副次的解析

副次的解析の多変量解析は、「4) 解析モデルの検討」で選択したリスク因子を用いて行った。最終解析は、「5) 主たる解析」で決定した、基本因子に「亜急性増悪」及び「心疾患もしくは心電図異常」を加えたモデルで行い、(1) ベースライン時のサリドマイド投与の有無、(2) 初期治療の初回投与直後（4 週時）のサリドマイド投与の有無、(3) 4 週時のサリドマイド投与量、(4) 4 週時のサリドマイド投与期間をリスク要因とした場合に分けて実施した（表 2.7.6.1.3-21～表 2.7.6.1.3-32）。副次的解析における最終解析モデルの評価は表 2.7.6.1.3-20 に示した。

イベント 3 に対するサンプリング集団での多変量解析（1）～（4）において、サリドマイド投与時におけるリスク因子のオッズ比（「Adjusted effect for drug combination」）がいずれかの集団で 1.0 を超えたリスク因子を以下に示す。イベント 1 に対するサンプリング集団は、イベント 3 に対するサンプリング集団との差が僅かであり、多変量解析の結果は全て同一であった。なお、イベント 2 に対するサンプリング集団での多変量解析では、サンプリング対象となるイベント発現例が 2 例と少なかったため、解釈可能な解析結果は得られなかった。

（1） ベースライン時のサリドマイド投与の有無
「性別_男」（オッズ比：2.42〔95%CI:0.41-14.29〕）
「年齢_65 歳以上」（1.31〔0.22-7.90〕）
「亜急性増悪_有」（2.31〔0.01-99.9〕）
「心疾患もしくは心電図異常_有」（2.68〔0.30-23.89〕）

（2） 4 週時のサリドマイド投与の有無
「性別_男」（1.17〔0.30-4.59〕）
「年齢_65 歳以上」（2.11〔0.57-7.83〕）
「心疾患もしくは心電図異常_有」（3.61〔0.42-31.09〕）

（3） 4 週時のサリドマイド投与量
「性別_男」（サリドマイド高用量）（1.01〔0.01-99.9〕）
「年齢_65 歳以上」（サリドマイド低用量）（2.06〔0.51-8.22〕）
「亜急性増悪_有」（サリドマイド高用量）（1.02〔0.01-99.9〕）
「心疾患もしくは心電図異常_有」（サリドマイド低用量）（2.97〔0.33-26.42〕）

（4） 4 週時のサリドマイド投与期間
「性別_男」（サリドマイド長期間）（1.01〔0.01-99.9〕）
「年齢_65 歳以上」（サリドマイド短期間）（2.17〔0.54-8.64〕）
「心疾患もしくは心電図異常_有」（サリドマイド短期間）（1.51〔0.13-17.25〕）

イベント 1 及びイベント 3 に対するサンプリング集団において、多変量解析(1)及び(2)では、95%信頼区間の幅が広く統計学的に破綻した因子を除くと、「性別_男」、「年齢_65 歳以上」及び「心疾患もしくは心電図異常_有」の 3 因子が、1.0 を超えるオッズ比を示した。また、(3)及び(4)では、95%信頼区間の幅が広く統計学的に破綻した因子を除くと、サリドマイド低用量及び短期間投与の条件で、「年齢_65 歳以上」及び「心疾患もしくは心電図異

常_有」の 2 因子が、1.0 を超えるオッズ比を示した。

以上より、ベースライン時及び 4 週時の「性別_男」、「年齢_65 歳以上」及び「心疾患もしくは心電図異常_有」の 3 因子が、不整脈発生のリスク因子になる可能性がある。また、サリドマイド高用量、長期間投与の条件で、不整脈発生のリスク因子になる可能性がある因子はなかった。

表 2.7.6.1.3-21　副次的解析 多変量解析（ベースライン時：サリドマイド投与の有無） オッズ比（サンプリング集団 1）

		Crude	Adjusted [#3]	Fully-Adjusted [#4,*]	Adjusted interaction term [#4,*]	Adjusted effect for drug combination [#4]
サリドマイド投与 [#1]	無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
サリドマイド投与 [#1]	有	1.04 (0.40－2.71)	1.59 (0.44－5.76)	7.61 (-1743.52－1758.73)	－	－
性別 [#1]	男	1.74 (0.61－4.94)	3.73 (0.76－18.36)	4.30 (-1258.59－1267.19)	-3.86 (-1266.75－1259.03)	2.42 (0.41－14.29)
年齢 [#1]	65歳以上	1.50 (0.56－4.08)	1.22 (0.32－4.70)	0.33 (-0.50－1.16)	-0.19 (-1.02－0.64)	1.31 (0.22－7.90)
神経学的重症度（ONLS） [#1]	3以上	0.35 (0.10－1.21)	0.37 (0.10－1.34)	-4.31 (-1217.39－1208.76)	4.17 (-1208.90－1217.24)	0.75 (0.13－4.21)
甲状腺機能低下症 [#2]	有	1.27 (0.48－3.34)	0.62 (0.13－2.90)			
亜急性増悪 [#2]	有	3.95 (1.26－12.35)	0.01 (0.01－99.9)	0.42 (-5331.39－5332.23)	－	2.31 (0.01－99.9)
洞性徐脈 [#2]	有	－	－			
心疾患もしくは心電図異常 [#2]	有	2.01 (0.65－6.17)	1.98 (0.51－7.67)	0.43 (-0.36－1.22)	0.06 (-0.73－0.85)	2.68 (0.30－23.89)

#1：調整因子とした因子
#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析
#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能
空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.4-1」

表 2.7.6.1.3-22　副次的解析 多変量解析（ベースライン時：サリドマイド投与の有無） オッズ比（サンプリング集団 2）

		Crude	Adjusted [#3]	Fully-Adjusted [#4,*]	Adjusted interaction term [#4,*]	Adjusted effect for drug combination [#4]
サリドマイド投与 [#1]	無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
サリドマイド投与 [#1]	有	0.001 (0.001－999.9)	－	－	－	－
性別 [#1]	男	0.71 (0.04－11.29)	－	－	－	－
年齢 [#1]	65歳以上	999.9 (0.001－999.9)	－	－	－	－
神経学的重症度（ONLS） [#1]	3以上	－	－	－	－	－
甲状腺機能低下症 [#2]	有	1.74 (0.11－27.76)	－			
亜急性増悪 [#2]	有	9.10 (0.57－145.85)	－	－	－	－
洞性徐脈 [#2]	有	－	－			
心疾患もしくは心電図異常 [#2]	有	0.56 (0.03－8.94)	－	－	－	－

#1：調整因子とした因子
#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析
#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能
空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.4-2」

表 2.7.6.1.3-23　副次的解析 多変量解析（ベースライン時：サリドマイド投与の有無） オッズ比（サンプリング集団 3）

		Crude	Adjusted [#3]	Fully-Adjusted [#4,*]	Adjusted interaction term [#4,*]	Adjusted effect for drug combination [#4]
サリドマイド投与 [#1]	無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
サリドマイド投与 [#1]	有	0.94 (0.37－2.38)	1.59 (0.44－5.76)	7.61 (-1743.52－1758.73)	－	－
性別 [#1]	男	1.45 (0.54－3.86)	3.73 (0.76－18.36)	4.30 (-1258.59－1267.19)	-3.86 (-1266.75－1259.03)	2.42 (0.41－14.29)
年齢 [#1]	65歳以上	1.76 (0.68－4.56)	1.22 (0.32－4.70)	0.33 (-0.50－1.16)	-0.19 (-1.02－0.64)	1.31 (0.22－7.90)
神経学的重症度（ONLS） [#1]	3以上	0.35 (0.10－1.21)	0.37 (0.10－1.34)	-4.31 (-1217.39－1208.76)	4.17 (-1208.90－1217.24)	0.75 (0.13－4.21)
甲状腺機能低下症 [#2]	有	1.16 (0.45－3.00)	0.62 (0.13－2.90)			
亜急性増悪 [#2]	有	3.71 (1.20－11.47)	0.01 (0.01－99.9)	0.42 (-5331.39－5332.23)	－	2.31 (0.01－99.9)
洞性徐脈 [#2]	有	－	－			
心疾患もしくは心電図異常 [#2]	有	1.61 (0.57－4.51)	1.98 (0.51－7.67)	0.43 (-0.36－1.22)	0.06 (-0.73－0.85)	2.68 (0.30－23.89)

#1：調整因子とした因子
#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析
#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能
空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.4-3」

表 2.7.6.1.3-24　副次的解析 多変量解析（4 週時：サリドマイド投与の有無） オッズ比（サンプリング集団 1）

		Crude	Adjusted #3	Fully-Adjusted #4,*	Adjusted interaction term #4,*	Adjusted effect for drug combination #4
サリドマイド投与 #1	無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
サリドマイド投与 #1	有	1.70 (0.60－4.84)	1.61 (0.48－5.39)	7.43 (-1507.91－1522.76)	－	－
性別 #1	男	1.74 (0.61－4.94)	2.01 (0.62－6.53)	4.01 (-1088.38－1096.41)	-3.93 (-1096.33－1088.46)	1.17 (0.30－4.59)
年齢 #1	65歳以上	1.50 (0.56－4.08)	1.58 (0.52－4.75)	0.34 (-0.43－1.11)	0.04 (-0.73－0.81)	2.11 (0.57－7.83)
神経学的重症度（ONLS） #1	3以上	0.43 (0.15－1.25)	0.44 (0.15－1.34)	-4.05 (-1054.25－1046.16)	3.85 (-1046.35－1054.05)	0.68 (0.18－2.48)
甲状腺機能低下症 #2	有	1.04 (0.38－2.80)	0.62 (0.18－2.18)			
亜急性増悪 #2	有	1.39 (0.18－10.55)	0.01 (0.01－99.9)	-8.20 (-3603.02－3586.62)	－	0.01 (0.01－99.9)
洞性徐脈 #2	有	1.34 (0.50－3.64)	1.31 (0.39－4.40)			
心疾患もしくは心電図異常 #2	有	2.23 (0.64－7.78)	1.66 (0.45－6.12)	0.33 (-0.48－1.14)	0.31 (-0.49－1.12)	3.61 (0.42－31.09)

#1：調整因子とした因子
#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析
#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能
空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.4-4」

表 2.7.6.1.3-25　副次的解析 多変量解析（4 週時：サリドマイド投与の有無） オッズ比（サンプリング集団 2）

		Crude	Adjusted #3	Fully-Adjusted #4,*	Adjusted interaction term #4,*	Adjusted effect for drug combination #4
サリドマイド投与 #1	無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
サリドマイド投与 #1	有	0.63 (0.04－10.06)	99.9 (0.01－99.9)	5.56 (-34225.20－34236.32)	－	－
性別 #1	男	0.71 (0.04－11.29)	99.9 (0.01－99.9)	5.24 (-34225.57－34236.06)	-3.62 (-72950.12－72942.88)	25.77 (0.01－99.9)
年齢 #1	65歳以上	99.9 (0.01－99.9)	99.9 (0.01－99.9)	10.51 (-22415.05－22436.08)	－	99.9 (0.01－99.9)
神経学的重症度（ONLS） #1	3以上	0.01 (0.01－99.9)	0.01 (0.01－99.9)	-9.87 (-15121.90－15102.17)	－	0.01 (0.01－99.9)
甲状腺機能低下症 #2	有	0.01 (0.01－99.9)	0.01 (0.01－99.9)			
亜急性増悪 #2	有	0.01 (0.01－99.9)	－	－	－	1.00 (1.00－1.00)
洞性徐脈 #2	有	0.01 (0.01－99.9)	0.01 (0.01－99.9)			
心疾患もしくは心電図異常 #2	有	0.44 (0.03－6.97)	99.9 (0.01－99.9)	8.35 (-71489.49－71506.18)	－	99.9 (0.01－99.9)

#1：調整因子とした因子
#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析
#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能
空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.4-5」

表 2.7.6.1.3-26　副次的解析 多変量解析（4 週時：サリドマイド投与の有無） オッズ比（サンプリング集団 3）

		Crude	Adjusted [#3]	Fully-Adjusted [#4,*]	Adjusted interaction term [#4,*]	Adjusted effect for drug combination [#4]
サリドマイド投与 [#1]	無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
サリドマイド投与 [#1]	有	1.42 (0.53－3.80)	1.61 (0.48－5.39)	7.43 (-1507.91－1522.76)	－	－
性別 [#1]	男	1.45 (0.54－3.86)	2.01 (0.62－6.53)	4.01 (-1088.38－1096.41)	-3.93 (-1096.33－1088.46)	1.17 (0.30－4.59)
年齢 [#1]	65歳以上	1.76 (0.68－4.56)	1.58 (0.52－4.75)	0.34 (-0.43－1.11)	0.04 (-0.73－0.81)	2.11 (0.57－7.83)
神経学的重症度（ONLS） [#1]	3以上	0.43 (0.15－1.25)	0.44 (0.15－1.34)	-4.05 (-1054.25－1046.16)	3.85 (-1046.35－1054.05)	0.68 (0.18－2.48)
甲状腺機能低下症 [#2]	有	0.95 (0.36－2.54)	0.62 (0.18－2.18)			
亜急性増悪 [#2]	有	1.29 (0.17－9.77)	0.01 (0.01－99.9)	-8.20 (-3603.02－3586.62)	－	0.01 (0.01－99.9)
洞性徐脈 [#2]	有	1.23 (0.46－3.29)	1.31 (0.39－4.40)			
心疾患もしくは心電図異常 [#2]	有	1.68 (0.55－5.10)	1.66 (0.45－6.12)	0.33 (-0.48－1.14)	0.31 (-0.49－1.12)	3.61 (0.42－31.09)

#1：調整因子とした因子
#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析
#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能
空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.4-6」

表 2.7.6.1.3-27　副次的解析 多変量解析（4 週時：サリドマイド投与量） オッズ比（サンプリング集団 1）

		サリドマイド投与量	Crude	Adjusted [#3]	Fully-Adjusted [#4,*]	Adjusted interaction term [#4,*]	Adjusted effect for drug combination [#4]
サリドマイド投与量 [#1]		無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
	サリドマイド投与量 [#1]	高用量	0.01 (0.01－99.9)	0.01 (0.01－99.9)	1.91 (-18507.42－18511.25)	－	－
	サリドマイド投与量 [#1]	低用量	4.04 (1.41－11.54)	4.15 (1.21－14.21)	11.61 (-2537.89－2561.11)	－	－
性別 [#1]	男	高用量	1.74 (0.61－4.94)	1.38 (0.41－4.59)	2.68 (-2098.24－2103.60)	-2.68 (-3866.37－3861.02)	1.01 (0.01－99.9)
	性別 [#1]	低用量				-2.82 (-2103.74－2098.10)	0.75 (0.21－2.74)
年齢 [#1]	65歳以上	高用量	1.50 (0.56－4.08)	2.09 (0.67－6.49)	0.21 (-2009.75－2010.18)	-0.21 (-4020.14－4019.72)	1.00 (0.01－99.9)
	年齢 [#1]	低用量				0.15 (-2009.82－2010.11)	2.06 (0.51－8.22)
神経学的重症度（ONLS） [#1]	3以上	高用量	0.43 (0.15－1.25)	0.42 (0.13－1.30)	-2.83 (-2162.75－2157.10)	2.82 (-3980.54－3986.19)	1.00 (0.01－99.9)
	神経学的重症度（ONLS） [#1]	低用量				2.57 (-2157.35－2162.49)	0.60 (0.16－2.28)
甲状腺機能低下症 [#2]	有	高用量	1.04 (0.38－2.80)	0.80 (0.21－3.06)			
亜急性増悪 [#2]	有	高用量	1.39 (0.18－10.55)	0.01 (0.01－99.9)	-8.66 (-15983.30－15965.98)	8.67 (-18510.92－18528.26)	1.02 (0.01－99.9)
	亜急性増悪 [#2]	低用量				－	0.01 (0.01－99.9)
洞性徐脈 [#2]	有	高用量	1.34 (0.50－3.64)	1.99 (0.42－9.48)			
心疾患もしくは心電図異常 [#2]	有	高用量	2.23 (0.64－7.78)	1.63 (0.43－6.25)	0.19 (-1999.95－2000.32)	-0.19 (-4000.47－4000.09)	0.99 (0.01－99.9)
	心疾患もしくは心電図異常 [#2]	低用量				0.36 (-1999.78－2000.50)	2.97 (0.33－26.42)

#1：調整因子とした因子　#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析　#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能　空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.4-7」

表 2.7.6.1.3-28　副次的解析 多変量解析（4 週時：サリドマイド投与量） オッズ比（サンプリング集団 2）

		サリドマイド投与量	Crude	Adjusted [#3]	Fully-Adjusted [#4,*]	Adjusted interaction term [#4,*]	Adjusted effect for drug combination [#4]
サリドマイド投与量 [#1]		無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
サリドマイド投与量 [#1]		高用量	0.01 (0.01－99.9)	－	－	－	－
サリドマイド投与量 [#1]		低用量	1.19 (0.07－19.06)	－	－	－	－
性別 [#1]	男	高用量	0.71 (0.04－11.29)	－	－	－	－
性別 [#1]		低用量				－	－
年齢 [#1]	65歳以上	高用量	99.9 (0.01－99.9)	99.9 (0.01－99.9)	－	－	－
年齢 [#1]		低用量				－	－
神経学的重症度（ONLS） [#1]	3以上	高用量	0.01 (0.01－99.9)	0.01 (0.01－99.9)	－	－	－
神経学的重症度（ONLS） [#1]		低用量				－	－
甲状腺機能低下症 [#2]	有	高用量	0.01 (0.01－99.9)	－			
亜急性増悪 [#2]	有	高用量	0.01 (0.01－99.9)	－	－	－	－
亜急性増悪 [#2]		低用量				－	－
洞性徐脈 [#2]	有	高用量	0.01 (0.01－99.9)	－			
心疾患もしくは心電図異常 [#2]	有	高用量	0.44 (0.03－6.97)	－	－	－	－
心疾患もしくは心電図異常 [#2]		低用量				－	－

#1：調整因子とした因子　#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析　#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能　空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.4-8」

表 2.7.6.1.3-29　副次的解析 多変量解析（4 週時：サリドマイド投与量） オッズ比（サンプリング集団 3）

		サリドマイド投与量	Crude	Adjusted [#3]	Fully-Adjusted [#4,*]	Adjusted interaction term [#4,*]	Adjusted effect for drug combination [#4]
サリドマイド投与量 [#1]		無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
サリドマイド投与量 [#1]		高用量	0.01 (0.01－99.9)	0.01 (0.01－99.9)	1.91 (-18507.42－18511.25)	－	－
サリドマイド投与量 [#1]		低用量	3.39 (1.27－9.10)	4.15 (1.21－14.21)	11.61 (-2537.89－2561.11)	－	－
性別 [#1]	男	高用量	1.45 (0.54－3.86)	1.38 (0.41－4.59)	2.68 (-2098.24－2103.60)	-2.68 (-3866.37－3861.02)	1.01 (0.01－99.9)
性別 [#1]		低用量				-2.82 (-2103.74－2098.10)	0.75 (0.21－2.74)
年齢 [#1]	65歳以上	高用量	1.76 (0.68－4.56)	2.09 (0.67－6.49)	0.21 (-2009.75－2010.18)	-0.21 (-4020.14－4019.72)	1.00 (0.01－99.9)
年齢 [#1]		低用量				0.15 (-2009.82－2010.11)	2.06 (0.51－8.22)
神経学的重症度（ONLS） [#1]	3以上	高用量	0.43 (0.15－1.25)	0.42 (0.13－1.30)	-2.83 (-2162.75－2157.10)	2.82 (-3980.54－3986.19)	1.00 (0.01－99.9)
神経学的重症度（ONLS） [#1]		低用量				2.57 (-2157.35－2162.49)	0.60 (0.16－2.28)
甲状腺機能低下症 [#2]	有	高用量	0.95 (0.36－2.54)	0.80 (0.21－3.06)			
亜急性増悪 [#2]	有	高用量	1.29 (0.17－9.77)	0.01 (0.01－99.9)	-8.66 (-15983.30－15965.98)	8.67 (-18510.92－18528.26)	1.02 (0.01－99.9)
亜急性増悪 [#2]		低用量				－	0.01 (0.01－99.9)
洞性徐脈 [#2]	有	高用量	1.23 (0.46－3.29)	1.99 (0.42－9.48)			
心疾患もしくは心電図異常 [#2]	有	高用量	1.68 (0.55－5.10)	1.63 (0.43－6.25)	0.19 (-1999.95－2000.32)	-0.19 (-4000.47－4000.09)	0.99 (0.01－99.9)
心疾患もしくは心電図異常 [#2]		低用量				0.36 (-1999.78－2000.50)	2.97 (0.33－26.42)

#1：調整因子とした因子　#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析　#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能　空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.4-9」

表 2.7.6.1.3-30　副次的解析 多変量解析（4 週時：サリドマイド投与期間） オッズ比（サンプリング集団 1）

		サリドマイド投与期間	Crude	Adjusted [#3]	Fully-Adjusted [#4,*]	Adjusted interaction term [#4,*]	Adjusted effect for drug combination [#4]
サリドマイド投与期間 [#1]		無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
	サリドマイド投与期間 [#1]	長期間	0.01 (0.01－99.9)	0.01 (0.01－99.9)	1.93 (-17770.06－17773.92)	－	－
	サリドマイド投与期間 [#1]	短期間	4.07 (1.43－11.62)	5.20 (1.47－18.44)	12.05 (-2928.26－2952.37)	－	－
性別 [#1]	男	長期間	1.74 (0.61－4.94)	1.45 (0.45－4.71)	2.75 (-2377.19－2382.70)	-2.75 (-4375.63－4370.14)	1.01 (0.01－99.9)
	性別 [#1]	短期間				-2.80 (-2382.75－2377.14)	0.90 (0.23－3.56)
年齢 [#1]	65歳以上	長期間	1.50 (0.56－4.08)	1.93 (0.63－5.92)	0.22 (-2493.24－2493.68)	-0.22 (-4987.14－4986.70)	1.00 (0.01－99.9)
	年齢 [#1]	短期間				0.16 (-2493.30－2493.62)	2.17 (0.54－8.64)
神経学的重症度（ONLS） [#1]	3以上	長期間	0.43 (0.15－1.25)	0.30 (0.09－0.93)	-2.91 (-2517.66－2511.84)	2.90 (-4637.87－4643.68)	1.00 (0.01－99.9)
	神経学的重症度（ONLS） [#1]	短期間				2.56 (-2512.19－2517.31)	0.50 (0.12－1.98)
甲状腺機能低下症 [#2]	有	長期間	1.04 (0.38－2.80)	0.86 (0.23－3.26)			
亜急性増悪 [#2]	有	長期間	1.39 (0.18－10.55)	0.01 (0.01－99.9)	-8.96 (-8688.21－8670.30)	8.96 (-18352.31－18370.23)	1.00 (0.01－99.9)
	亜急性増悪 [#2]	短期間				－	0.01 (0.01－99.9)
洞性徐脈 [#2]	有	長期間	1.34 (0.50－3.64)	1.18 (0.24－5.72)			
心疾患もしくは心電図異常 [#2]	有	長期間	2.23 (0.64－7.78)	0.91 (0.22－3.76)	0.07 (-2243.75－2243.90)	-0.08 (-4487.73－4487.57)	0.99 (0.01－99.9)
	心疾患もしくは心電図異常 [#2]	短期間				0.13 (-2243.69－2243.96)	1.51 (0.13－17.25)

#1：調整因子とした因子　#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析　#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能　空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.4-10」

表 2.7.6.1.3-31　副次的解析 多変量解析（4 週時：サリドマイド投与期間） オッズ比（サンプリング集団 2）

		サリドマイド投与期間	Crude	Adjusted [#3]	Fully-Adjusted [#4,*]	Adjusted interaction term [#4,*]	Adjusted effect for drug combination [#4]
サリドマイド投与期間 [#1]		無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
サリドマイド投与期間 [#1]		長期間	0.01 (0.01－99.9)	－	－	－	－
サリドマイド投与期間 [#1]		短期間	1.24 (0.08－19.90)	－	－	－	－
性別 [#1]	男	長期間	0.71 (0.04－11.29)	－	－	－	－
性別 [#1]		短期間				－	－
年齢 [#1]	65歳以上	長期間	99.9 (0.01－99.9)	99.9 (0.01－99.9)	－	－	－
年齢 [#1]		短期間				－	－
神経学的重症度（ONLS） [#1]	3以上	長期間	0.01 (0.01－99.9)	0.01 (0.01－99.9)	－	－	－
神経学的重症度（ONLS） [#1]		短期間				－	－
甲状腺機能低下症 [#2]	有	長期間	0.01 (0.01－99.9)	－			
亜急性増悪 [#2]	有	長期間	0.01 (0.01－99.9)	－	－	－	－
亜急性増悪 [#2]		短期間				－	－
洞性徐脈 [#2]	有	長期間	0.01 (0.01－99.9)	－			
心疾患もしくは心電図異常 [#2]	有	長期間	0.44 (0.03－6.97)	－	－	－	－
心疾患もしくは心電図異常 [#2]		短期間				－	－

#1：調整因子とした因子　#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析　#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能　空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.4-11」

表 2.7.6.1.3-32　副次的解析 多変量解析（4 週時：サリドマイド投与期間） オッズ比（サンプリング集団 3）

		サリドマイド投与期間	Crude	Adjusted #3	Fully-Adjusted #4,*	Adjusted interaction term #4,*	Adjusted effect for drug combination #4
サリドマイド投与期間 #1		無	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
サリドマイド投与期間 #1		長期間	0.01 (0.01－99.9)	0.01 (0.01－99.9)	1.93 (-17770.06－17773.92)	－	－
サリドマイド投与期間 #1		短期間	3.42 (1.27－9.16)	5.20 (1.47－18.44)	12.05 (-2928.26－2952.37)	－	－
性別 #1	男	長期間	1.45 (0.54－3.86)	1.45 (0.45－4.71)	2.75 (-2377.19－2382.70)	-2.75 (-4375.63－4370.14)	1.01 (0.01－99.9)
性別 #1		短期間				-2.80 (-2382.75－2377.14)	0.90 (0.23－3.56)
年齢 #1	65歳以上	長期間	1.76 (0.68－4.56)	1.93 (0.63－5.92)	0.22 (-2493.24－2493.68)	-0.22 (-4987.14－4986.70)	1.00 (0.01－99.9)
年齢 #1		短期間				0.16 (-2493.30－2493.62)	2.17 (0.54－8.64)
神経学的重症度（ONLS） #1	3以上	長期間	0.43 (0.15－1.25)	0.30 (0.09－0.93)	-2.91 (-2517.66－2511.84)	2.90 (-4637.87－4643.68)	1.00 (0.01－99.9)
神経学的重症度（ONLS） #1		短期間				2.56 (-2512.19－2517.31)	0.50 (0.12－1.98)
甲状腺機能低下症 #2	有	長期間	0.95 (0.36－2.54)	0.86 (0.23－3.26)			
亜急性増悪 #2	有	長期間	1.29 (0.17－9.77)	0.01 (0.01－99.9)	-8.96 (-8688.21－8670.30)	8.96 (-18352.31－18370.23)	1.00 (0.01－99.9)
亜急性増悪 #2		短期間				－	0.01 (0.01－99.9)
洞性徐脈 #2	有	長期間	1.23 (0.46－3.29)	1.18 (0.24－5.72)			
心疾患もしくは心電図異常 #2	有	長期間	1.68 (0.55－5.10)	0.91 (0.22－3.76)	0.07 (-2243.75－2243.90)	-0.08 (-4487.73－4487.57)	0.99 (0.01－99.9)
心疾患もしくは心電図異常 #2		短期間				0.13 (-2243.69－2243.96)	1.51 (0.13－17.25)

#1：調整因子とした因子　#2：リスク因子とした因子
#3：調整因子はリスク因子を含めないモデルで解析　#4：交互作用項を含む最終モデルで解析
－：解析不能もしくは計算不能　空欄：最終モデルに含めなかった因子
＊：対数値で表示

CTD5.3.5.4.1「【J-POST-NCC】研究結果報告書表 12.4-12」

7) 部分集団解析

観察期間中にイベントが発現した 18 例のうち、イベント発現時にサリドマイドが投与されていなかった被験者は 1 例のみであった。そこで「サリドマイド投与の有無」を独立変数に含めた多変量解析だけでなく、サリドマイド投与有の集団での多変量解析による各因子のリスクを評価するため、登録日又は初回治療開始日以降にサリドマイドを服用した集団を部分集団とした解析を実施した。解析は、部分集団における事前解析の一部、主たる解析及び副次的解析を実施した。

部分集団解析での被験者数は、イベント発現群が 17 例、非イベント発現群が 41 例の計 58 例であった。そのうち、イベント 1 発現群は 16 例、イベント 2 発現群は 2 例であった。

部分集団解析における主たる解析及び副次的解析の多変量解析では、「5) 主たる解析」で決定した最終解析モデルを用いた。本項では主たる解析及び副次的解析について、全体の解析対象集団と部分集団を比較した結果を述べる。なお、部分集団解析の副次的解析におけるイベント 2 に対するサンプリング集団での多変量解析で、ベースライン時は解析不能であったため、解析結果はない。

主たる解析におけるイベント 3 に対するサンプリング集団での多変量解析では、全体の解析対象集団と部分集団でオッズ比が 1.0 を超える因子は「性別_男」、「年齢_65 歳以上」、「亜急性増悪_有」及び「心疾患もしくは心電図異常_有」で同じ結果であった。また、サリドマイド投与量、投与期間をリスク要因とした場合でも全体の解析対象集団と部分集団でオッズ比が 1.0 を超える因子は同じであった。イベント 1 に対するサンプリング集団でもイベント 3 に対するサンプリング集団と同様に、全体の解析対象集団と部分集団で同じ因子がオッズ比 1.0 を超えていた。なお、イベント 2 に対するサンプリング集団での多変量解析では、サンプリング対象となるイベント発現例が 2 例と少なかったため、解釈可能な解析結果は得られなかった。

副次的解析において、全体の解析対象集団でオッズ比が 1.0 を超えていた因子が部分集団で 1.0 以下になる因子も見られたが、95%信頼区間が破綻している結果であり解釈可能な結果ではないと考えた。

以上の結果から部分集団解析でオッズ比が 1.0 を超える因子は全体の解析対象集団における解析結果と同じであることが示された。

8) 感度解析

主たる解析、副次的解析及び部分集団解析に対し、欠測値を補完したデータセットを用いた感度解析を実施した。解析モデルは、それぞれの解析で使用したモデルを用いて行った。

基本因子以外で最終解析モデルに選択された因子「亜急性増悪_有」及び「心疾患もしくは心電図異常_有」では、感度解析との比較でオッズ比が 1.0 を超える値から 1.0 以下、又は 1.0 以下から 1.0 を超える値になるような変化は見られなかった。一方、基本因子（「性別_男」、「年齢_65 歳以上」、「ONLS_3 以上」）のうち性別、年齢については、一部の解析でオッズ比が 1.0 を超える値から 1.0 以下、又は 1.0 以下から 1.0 を超える値に変化する因子が認められた。しかし、このような変化が見られた因子では主たる解析、副次的解析及び部分集団解析において算出されたオッズ比が 1.0 付近の値であり、絶対値としてわずかな差であったと考える。

以上の結果から、データの欠測は各種解析結果に大きく影響していないと考えた。

3. 結論

主たる解析及び副次的解析の結果から、初回イベントに対するリスク因子として、サリドマイド投与時の「性別_男」、「年齢_65 歳以上」、「亜急性増悪_有」及び「心疾患もしくは心電図異常_有」の 4 因子が、ベースライン時及び 4 週時のリスク因子としては、「性別_男」、「年齢_65 歳以上」及び「心疾患もしくは心電図異常_有」の 3 因子が、不整脈発生のリスク因子になる可能性がある。なお、サリドマイド投与例を部分集団とした部分集団解析の結果、全体の解析対象集団と同様の結果であった。ただし、「性別」、「年齢」については、基本因子として多変量解析に用いたが、単変量解析ではいずれもオッズ比が 2.0 未満であったこと、多変量解析においてもオッズ比が高くなかったことから、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。

本解析結果から導き出されたリスク因子（亜急性増悪_有、心疾患もしくは心電図異常_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。

- クロウ・深瀬症候群患者に対し、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。

ただし、本研究で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数存在する。そのため、不整脈が発現するリスク因子の同定には制限があったため、製造販売承認取得後も継続的にリスク因子の妥当性を検証していく必要がある。特に、複数のリスク因子で構成される「心疾患もしくは心電図異常」については、多変量解析では個々の因子の評価を行っていないため、市販後調査等において個別評価が必要と考える。また、本研究では多変量解析における交互作用項の除外により、「甲状腺機能低下症」、「洞性徐脈」は最終解析モデルに含めなかったが、サリドマイド投与時のリスク因子となるか否か、引き続き検討の余地があると考える。

2.7.6.2　Crow-Fukase 症候群患者におけるサリドマイドの有用性を検討した臨床試験文献

表 2.7.6.2-1　臨床試験文献

項　　目	内　　容
タイトル	Correlation of changes in serum level of VEGF and peripapillary retinal thickness in patients with POEMS syndrome.
著者	Yokouchi H, Baba T, Misawa S, Oshitari T, Kuwabara S, Yamamoto S.
文献	Br J Ophthalmol. 2020; 104(1): 33-8.
試験の目的	ODE（視神経乳頭浮腫）を合併している POEMS 患者におけるサリドマイド治療後の血清 VEGF 値の変化と qRT（乳頭周囲の網膜の厚さ）の変化の相関を検討する
試験の種類	後ろ向き観察研究
対象患者	未治療の日本人 POEMS 症候群患者 ＜除外基準＞ ・眼軸長が 21.0 mm 以下または 26.5 mm 以上 ・眼圧が 21 mmHg 以下 ・網膜の外科手術歴、脈絡膜の血管障害、ぶどう膜炎、緑内障の既往がある ・腰椎穿刺圧が 200 mmH_2O 以上
症例数	23 例【男性 15 例、女性 8 例】 平均年齢：55.6±11.3 歳（範囲 36-74） ＜ODE の Grade による内訳＞ Grade 1：2 例（8.7%） Grade 2：6 例（26.1%） Grade 3：8 例（34.8%） Grade 4：4 例（17.4%） Grade 5：3 例（13.0%）
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	100 mg/日で投与開始し、300 mg/日まで増量
投与期間	6 ヵ月
併用薬及び併用療法	デキサメタゾン（12 mg/m^2 を 1 ヵ月につき 4 日間）
検査・観察項目及び時期	ベースライン時とサリドマイド投与 6 ヵ月後に ODE Grade、qRT、網膜中心窩の厚さ（FT）、血清 VEGF を測定した。
評価方法及び評価基準	＜ODE の Grade＞ Frisén Scale（改変）に従った。 Grade 1：視神経乳頭境界の領域での RNFL（網膜神経線維層）の不透明化の C 型ハローあり Grade 2：半透明性が低下した円周ハローあり Grade 3：視神経乳頭周縁部を通る少なくとも 1 つの主要な血管の不連続または欠如 Grade 4：すべてではないが少なくとも 1 つ以上の視神経乳頭周縁部の主要な血管が不透明化のため不連続 Grade 5：視神経乳頭上のすべての主要な血管が消失 ＜ODE の寛解＞ 部分寛解：ベースライン時の Grade と比較して 1Grade 以上の改善 完全寛解：治療後に Grade 0 まで改善
解析方法	・治療前と治療開始 6 ヵ月後の血清 VEGF 値の変化と pRT 及び FT の変化の相関は Spearman’s rank 相関係数で決定した。 ・血清 VEGF 値、pRT 及び FT の有意差は、Wilcoxon signed-rank 検定または Mann-Whitney U 検定を用いた。統計的有意差は $p<0.05$ とした。
施設名	千葉大学医学部附属病院
試験期間	2013 年 1 月～2017 年 2 月
有効性	＜ODE の寛解＞

	・部分寛解以上：20 例（86.9%） ・完全寛解：12 例（52.1%） ＜観察項目の変化＞ ・血清 VEGF 値 ベースライン：7153±4214 pg/mL（範囲 1330–16800 pg/m） 6 ヵ月後：1067±769 pg/mL（範囲 327–3440 pg/mL） 有意に減少した（p<0.001） ・pRT ベースライン：471.2±203 μm（範囲 321–1143 μm） 6 ヵ月後：318.1±53.9 μm（範囲 253–506 μm） 有意に減少した（p<0.001） ・FT は治療前後で有意な変化は認められなかった（p=0.94） ＜qRT、FT の変化と血清 VEGF 値の変化の相関＞ ・治療 6 ヵ月後の qRT と血清 VEGF 値の変化は線形に相関していた（r=0.67、p=0.00039） ・治療 6 ヵ月後の FT と血清 VEGF 値の変化に相関は認められなかった（p>0.05）
安全性	・重篤な有害事象は発現しなかった ・便秘及び傾眠を訴える患者が見られた ・サリドマイド投与による神経障害の悪化は見られなかった

表 2.7.6.2-2　臨床試験文献

項　　目	内　　容
タイトル	Long-term evaluation of physical improvement and survival of autologous stem cell transplantation in POEMS syndrome
著者	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.
.文献	Blood. 2018; 131(19): 2173-6.
試験の目的	POEMS 症候群における ASCT の長期予後を検討する
試験の種類	後ろ向き観察研究
対象患者	2004 年 1 月～2016 年 9 月に ASCT を実施し、定期的に来院した POEMS 症候群患者
症例数	36 例【男性 22 例、女性 14 例】 年齢中央値：49 歳（範囲 16-65）
使用薬剤	寛解導入療法としてサリドマイド（25 例、70%）、レナリドミド（5 例、14%）、ボルテゾミブ（5 例、14%）
用法・用量	不明
投与期間	不明
併用薬及び併用療法	・メルファラン 200 mg/ m^2（PS が悪い患者 3 例で 140 mg/ m^2 の減量投与） ・自己末梢血幹細胞移植
検査・観察項目及び時期	記載なし
評価方法及び評価基準	記載なし
解析方法	記載なし
施設名	千葉大学医学部附属病院
試験期間	2004 年 1 月～2016 年 9 月
有効性	・免疫固定法で M 蛋白陰性の割合：ASCT 前 12%（4 例）、ASCT 後 64%（21 例） ・血清 VEGF 値 : ASCT 前 1490 pg/mL (26-7870 pg/mL)、ASCT 後 6 ヶ月 395 pg/mL（56-3290 pg/mL）、ASCT 後 12 ヶ月 385pg/mL (60-3310 pg/mL) ・血清 VEGF 値 1000 pg/mL 未満達成割合：ASCT 前 36%、ASCT 後 6 ヶ月 85%、ASCT 後 12 ヶ月 90% ・神経学的評価（21 例）: 正中神経の複合運動活動電位振幅および運動伝導速度は 6 ヶ月で改善し始め、ASCT 後 36 ヶ月まで継続して改善 ・ONLS leg scale（17 例）：徐々に改善を示し、ASCT 後 12 ヶ月で統計的に有意になるまで改善。 ・自力で歩くことができる患者の割合（スコア<3）: ASCT 前 25%、ASCT 後 24 ヶ月までに 50%まで有意に増加。 ・5 年 OS 90.1% (95%CI: 71.6-96.8%)、5 年 PFS 63.2%　(95%CI: 41.4-78.8%) ・ASCT 前に血清 VEGF 値 1000 pg/mL 未満を達成した患者は、5 年臨床 PFS が有意に改善し（90.9% vs 47.4%）、5 年全生存率が改善する傾向あり（100% vs 84.8%）。
安全性	・Grade 3～4 の非血液学的毒性 生着症候群（n=7[19.4%]） 感染（n=4[11.1%]） ・より高齢の患者で生着症候群が観測された。 ・ASCT 前の血清 VEGF レベルや血液学的奏効達成率の違いによる生着症候群発現率に違いは見られなかった。 ・重症敗血症により 1 人が早期死亡 ・ASCT 後 70 ヶ月で再発した症例のうち、4 例が死亡（脳梗塞：2 例、原疾患の悪化：2 例）

表 2.7.6.2-3　臨床試験文献

項　　目	内　　容
タイトル	Changes in subfoveal choroidal thickness and reduction of serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with POEMS syndrome
著者	Yokouchi H, Baba T, Misawa S, Kitahashi M, Oshitari T, Kuwabara S, Yamamoto S
文献	Br J Ophthalmol. 2017;101(6): 786-90.
試験の目的	POEMS 症候群患者におけるサリドマイド投与後の中心窩下の脈絡膜の厚さ(CT)、中心窩の厚さ（FT)、及び血清 VEGF 値の変化を測定し、中心窩下 CT、FT の変化と血清 VEGF 値の変化の相関性を評価する。
試験の種類	前向き研究
対象患者	未治療 POEMS 症候群患者
症例数	13 例【男性 9、女性 4】
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	100 mg/日で投与を開始し、300 mg/日まで増量
投与期間	6 ヵ月間
併用薬および併用療法	デキサメタゾン（12 mg/m^2,を 1 ヵ月のうち 4 日間投与）
検査・観察項目および時期	ベースライン時とサリドマイド投与 6 ヵ月後に SD-OCT（スペクトルドメイン OCT）及び中心窩下 CT、FT 及び血清 VEGF 値を測定
評価方法および評価基準	不明
解析方法	・血清 VEGF 値の変化と中心窩下 CT 及び FT の変化の相関は Spearman’s rank 相関係数で決定した。 ・血清 VEGF 値、中心窩下 CT 及び FT の中央値の有意差は、Wilcoxon signed-rank 検定で決定した。
施設名	千葉大学医学部附属病院
試験期間	2013 年 1 月～2015 年 9 月

<table>
<tr><td>有効性</td><td>・サリドマイド治療後の CT、FT 及び VEGF 値の変化
<table>
<tr><th rowspan="2">患者</th><th colspan="3">ベースライン時</th><th colspan="3">サリドマイド治療後</th></tr>
<tr><th>FT
(μm)</th><th>SCT
(μm)</th><th>VEGF
(pg/mL)</th><th>FT
(μm)</th><th>SCT
(μm)</th><th>VEGF
(pg/mL)</th></tr>
<tr><td>1</td><td>182</td><td>376</td><td>5590</td><td>206</td><td>219</td><td>421</td></tr>
<tr><td>2</td><td>282</td><td>448</td><td>8430</td><td>276</td><td>260</td><td>1060</td></tr>
<tr><td>3</td><td>249</td><td>465</td><td>10200</td><td>239</td><td>264</td><td>659</td></tr>
<tr><td>4</td><td>239</td><td>484</td><td>11200</td><td>254</td><td>385</td><td>3470</td></tr>
<tr><td>5</td><td>256</td><td>416</td><td>16400</td><td>263</td><td>166</td><td>1750</td></tr>
<tr><td>6</td><td>249</td><td>574</td><td>6420</td><td>254</td><td>383</td><td>693</td></tr>
<tr><td>7</td><td>198</td><td>378</td><td>4460</td><td>180</td><td>251</td><td>74</td></tr>
<tr><td>8</td><td>228</td><td>529</td><td>9060</td><td>252</td><td>407</td><td>5760</td></tr>
<tr><td>9</td><td>290</td><td>413</td><td>4420</td><td>166</td><td>364</td><td>333</td></tr>
<tr><td>10</td><td>216</td><td>482</td><td>8170</td><td>201</td><td>360</td><td>327</td></tr>
<tr><td>11</td><td>209</td><td>426</td><td>4830</td><td>213</td><td>366</td><td>2570</td></tr>
<tr><td>12</td><td>236</td><td>371</td><td>7250</td><td>234</td><td>262</td><td>414</td></tr>
<tr><td>13</td><td>240</td><td>347</td><td>5120</td><td>228</td><td>307</td><td>3380</td></tr>
<tr><td>Mean</td><td>236.4</td><td>439.1</td><td>7811</td><td>228.1</td><td>307.2</td><td>1608</td></tr>
<tr><td>SD</td><td>30.7</td><td>66.5</td><td>3404</td><td>33.1</td><td>75.4</td><td>1714</td></tr>
</table>
・治療後 6 ヵ月における血清 VEGF 値はベースラインから有意に減少した（p=0.001）。
・治療後 6 ヵ月における中心窩下 CT はベースラインから有意に減少した（p=0.001）。
・ベースライン時からの中心窩下 CT の変化と血清 VEFG 値の変化には、直線性の相関が見られた（r=0.67, p=0.011）。
・FT は治療前後で有意な変化は認められなかった（p=0.79）。また、血清 VEGF 値の変化との相関も見られなかった（r=0.06, p>0.05）。</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>・重篤な副作用は認められなかったが、便秘や軽度の傾眠を訴える患者は見られた。
・サリドマイドによる神経障害の悪化は見られなかった。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-4　臨床試験文献

項　　目	内　　容
タイトル	Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study
著者	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
文献	BMJ Open. 2015; 5 (11): e009157.
試験の目的	POEMS 症候群における血清 VEGF 値の予見的な有効性を検討する
試験の種類	後ろ向き観察的コホート研究
対象患者	POEMS 症候群患者 ＜治療歴＞ 低～中等用量ステロイド（7 例）、免疫グロブリン（1 例）
症例数	20 例【男性 14、女性 6】 うち、サリドマイド投与群 8 例【男性 5、女性 3】、 残りは、自家末梢血幹細胞移植群 12 例【男性 9、女性 3】
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	100～300 mg/日
投与期間	19～42 サイクル（中央値：32 サイクル）
併用薬および併用療法	デキサメタゾン（1 サイクル 28 日のうち、1～4 日目に 12 mg/m^2 投与）
検査・観察項目および時期	・3～6 ヵ月毎に ELISA 法による VEGF の測定と神経伝導度測定 ・来院毎に臨床症状（PS、ONLS、握力）と血液検査
評価方法および評価基準	・完全寛解の判定は IMWG の基準に従った。
解析方法	単変量解析は連続変数に対しては t-検定あるいは Mann-Whitney U 検定、カテゴリー変数に対しては Fisher の直接確率計算法を行った。
施設名	千葉大学医学部附属病院
試験期間	1999 年～2015 年（観察期間 87 ヵ月）

<table>
<tr><td>有効性</td><td>
・サリドマイド治療群の治療後の血清 VEGF 値の変化は、3273±2244 pg/mL（ベースライン）→1770±1352 pg/mL（3 ヵ月）→1223±857 pg/mL（6 ヵ月）→1350±993 pg/mL（12 ヵ月）であった。
・完全寛解率は、自家末梢血幹細胞移植群とサリドマイド投与群で有意差はなかった。
・治療後 6 ヵ月の血清 VEGF 値が 1040 pg/mL 以上の場合、すべての患者で再発が見られた（再発期間中央値：36 ヵ月）。
・再発した 7 例は、サリドマイドで治療を受けた。
・治療後 6 ヵ月で血清 VEGF 値が 1040 pg/mL 未満の場合には、3 年 relapse-free survival は 93%であり、血清 VEGF 値が 1040 pg/mL 以上の場合には 40%であった。
・治療後 6 ヵ月では臨床所見や検査所見での有意な改善は見られなかったが、治療後 12 ヵ月では複数の項目で有意に改善した。
・治療後 6 ヵ月で血清 VEGF 値が 1040 pg/mL 以上の場合に比べ、1040 pg/mL 未満の場合では握力、血清アルブミン、正中神経の CMAP 振幅が有意に大きく改善した。

治療後の臨床および検査項目の変化（n=20）
<table>
<tr><td></td><td>A
ベースライン</td><td>B
6 ヵ月</td><td>C
12 ヵ月</td><td colspan="2">p 値</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>A vs B</td><td>A vs C</td></tr>
<tr><td>PS</td><td>1.5 (1-4)</td><td>1 (1-4)</td><td>1 (1-4)</td><td>1.0</td><td>0.19</td></tr>
<tr><td colspan="6">ONLS</td></tr>
<tr><td>Arm scale</td><td>2 (0-4)</td><td>2 (0-4)</td><td>1 (0-4)</td><td>0.069</td><td>0.0016</td></tr>
<tr><td>Leg scale</td><td>3 (1-7)</td><td>3 (1-7)</td><td>2.5 (0-7)</td><td>0.15</td><td>0.025</td></tr>
<tr><td>握力</td><td>28 (6-85)</td><td>32 (0-93)</td><td>40 (0-107)</td><td>0.052</td><td>0.014</td></tr>
<tr><td colspan="6">検査データ</td></tr>
<tr><td>アルブミン（g/dL）</td><td>3.8 (2.7-4.5)</td><td>3.55 (2.7-4.8)</td><td>4.3 (2.7-5.1)</td><td>0.056</td><td>0.013</td></tr>
<tr><td>クレアチニン（mg/dL）</td><td>0.77 (0.42-2.02)</td><td>0.77 (0.37-1.13)</td><td>0.84 (0.38-1.63)</td><td>0.13</td><td>0.44</td></tr>
<tr><td colspan="6">神経伝導速度検査（正中神経）</td></tr>
<tr><td>CMAP 振幅（mV）</td><td>5.3 (0-12.8)</td><td>6.2 (0-14.1)</td><td>8.2 (0-4.6)</td><td>0.31</td><td>0.0005</td></tr>
<tr><td>運動伝導速度（m/s）</td><td>32 (17-48)</td><td>39 (20-50)</td><td>39 (20-50)</td><td>0.19</td><td>0.008</td></tr>
</table>
データは中央値（範囲）
p<0.05 のとき、有意差あり
</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>記載なし</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-5　臨床試験文献

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>タイトル</td><td>Factors associated with the efficiency of PBSC collection in POEMS syndrome patients undergoing autologous PBSC transplantation</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>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</td></tr>
<tr><td>文献</td><td>Bone Marrow Transplant. 2012; 47(7): 1010-2</td></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>POEMS 患者における末梢血幹細胞の採取率及び生着率に影響を与える因子を分析する</td></tr>
<tr><td>試験の種類</td><td>後ろ向き研究</td></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>65 歳未満で、重度の臓器不全あるいは活動性感染症がない PBSC 採取を実施した POEMS 患者</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>19 例（サリドマイドを用いたのは 9 例）
【男性 13、女性 6、年齢中央値 52 歳（34-64 歳）】</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>サリドマイド</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>不明（自己造血幹細胞移植前に実施）</td></tr>
<tr><td>併用薬および
併用療法</td><td>No.9, 13, 18：Thal+DEX
No.10：VAD、EDX、MPAnti-VEGF Ab、Thal
No.11：PSL、Thal+DEXCHOP
No.14：IVIG、PSL、Thal
No.16：IVIG、Thal+DEX
No.17：PSL、Thal+DEXAnti-VEGF Ab
No.19：MP、Thal</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目
および時期</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>評価方法および
評価基準</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>施設名</td><td>千葉大学医学部附属病院</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>2003 年 12 月～2009 年 11 月</td></tr>
<tr><td>有効性</td><td>No.9 は、Thal、DEX 投与により、脾腫大が改善した。
<table>
<tr><th rowspan="2">患者
No.</th><th colspan="2">血清 VEGF
（pg/mL）</th><th rowspan="2">ハーベスト
レジメン</th><th colspan="2">CD34⁺細胞数</th></tr>
<tr><th>診断時</th><th>PBSC
採取前</th><th>総数
（×10⁶/kg）</th><th>初日
（×10⁶/kg/100
mL）</th></tr>
<tr><td>9</td><td>5110</td><td>1010
751
ND</td><td>G-CSF
HD-CY
G-CSF</td><td>2.2</td><td>0.1
0.17
0.32</td></tr>
<tr><td>10</td><td>4480</td><td>4480</td><td>G-CSF</td><td>2.29</td><td>0.73</td></tr>
<tr><td>11</td><td>2130</td><td>759</td><td>HD-CY</td><td>4.47</td><td>2.47</td></tr>
<tr><td>13</td><td>2950</td><td>2950</td><td>HD-CY</td><td>4.64</td><td>2.56</td></tr>
<tr><td>14</td><td>3990</td><td>ND</td><td>HD-CY</td><td>8.74</td><td>5.05</td></tr>
<tr><td>16</td><td>4810</td><td>ND</td><td>G-CSF</td><td>4.32</td><td>1.28</td></tr>
<tr><td>17</td><td>23000</td><td>25</td><td>G-CSF</td><td>5.2</td><td>1.53</td></tr>
<tr><td>18</td><td>9950</td><td>1340</td><td>G-CSF</td><td>5.0</td><td>2.1</td></tr>
<tr><td>19</td><td>2540</td><td>883</td><td>G-CSF</td><td>0.29</td><td>0.16</td></tr>
</table>
ND：not done</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>不明</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-6　臨床試験文献

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>タイトル</td><td>Clinical observation of thalidomide combined with VAD regimen for treatment of osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome)</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>Zhou JW, Sun H, Gan SL, Liu YF, Sun L, Wan DM, Meng XL.</td></tr>
<tr><td>文献</td><td>J Exp Hematol. 2012; 20(2): 348-51</td></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>POEMS 症候群治療におけるサリドマイド/VAD 併用療法の効果を評価する</td></tr>
<tr><td>試験の種類</td><td>後ろ向き研究</td></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>POEMS 患者
＜背景＞
多発性末梢神経障害（27/27）、肝脾リンパ節腫大（15/27）、内分泌障害（24/27）、皮膚障害（22/27）等の典型的な臨床症状および M 蛋白陽性（23/27）が認められた。また、末梢性浮腫、漿液貯留、乳頭水腫、骨硬化症等もあった。</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>27 例【男性 19、女性 8、年齢中央値 43 歳（35-67 歳）】</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>サリドマイド</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>200 mg/日：1～28 日目</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>28 日を 1 サイクルとし、3～6 サイクル</td></tr>
<tr><td>併用薬および併用療法</td><td>VAD 併用療法〔ビンデシン 3 mg/(m^2·d) ：1 日目、ピラルビシン 10 mg/d：1～4 日目、デキサメタゾン 20～40 mg/d：1～4 日目、9～12 日目、17 ～20 日目〕
神経への栄養補給、利尿、制吐、胃粘膜保護、ビスフォスフォネート適用等の対症療法も行った。</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目および時期</td><td>血液学系：SPE、IFE、免疫グロブリン定量、骨髄穿刺・生検、肝・脾・リンパ超音波検査、骨格 X 線検査
神経系：Overall disability sum score（ODSS）基準および筋電図による評価
内分泌障害：各腺のホルモン分泌量測定
その他：脳脊髄液検査、眼底検査</td></tr>
<tr><td>評価方法および評価基準</td><td>評価基準は中国における POEMS 症候群効果基準を参考とした。</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>対応のある t 検定</td></tr>
<tr><td>施設名</td><td>鄭州大学第一附属医院</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>2006 年 6 月～2011 年 7 月</td></tr>
<tr><td>有効性</td><td>臓器腫大、浮腫、皮膚および内分泌障害に対して一定の寛解率を有した。

<table>
<tr><td>臨床症状</td><td>投与前
(n)</td><td>投与後
(n)</td><td>奏効率
(%)</td></tr>
<tr><td>浮腫</td><td>24</td><td>14</td><td>58.3</td></tr>
<tr><td>臓器腫大</td><td>15</td><td>9</td><td>60.0</td></tr>
<tr><td>内分泌障害</td><td>24</td><td>11</td><td>45.8</td></tr>
<tr><td>皮膚障害</td><td>22</td><td>9</td><td>41.0</td></tr>
</table>

IgG-λ型、IgA-λ型患者の M 蛋白は著明に低下し、治療前と比較して統計学的な有意差があった。

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2">血清 M 蛋白（g/L）</td></tr>
<tr><td>病型</td><td>n</td><td>投与前</td><td>投与後</td></tr>
<tr><td>IgG-λ</td><td>16</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>IgG</td><td></td><td>26.4±5.1</td><td>16.1±2.11**</td></tr>
<tr><td>λ</td><td></td><td>8.9±2.6</td><td>6.5±2.4*</td></tr>
<tr><td>IgA-λ</td><td>7</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>IgA</td><td></td><td>8.1±3.3</td><td>3.5±1.6*</td></tr>
<tr><td>λ</td><td></td><td>8.8±1.7</td><td>4.5±1.2**</td></tr>
</table>
*P＜0.05、**P＜0.01</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>M 蛋白検出群と M 蛋白非検出群の神経系 ODSS 値はいずれも低下し、治療前と比較し統計学的な有意差があった。
初診時に四肢の麻痺のあった 2 例が 4 サイクルの治療後に独歩可能となった。

<table>
<tr><th></th><th></th><th colspan="2">ODSS</th></tr>
<tr><th>群</th><th>n</th><th>投与前</th><th>投与後</th></tr>
<tr><td>M 蛋白検出群</td><td>23</td><td>5.4±1.1</td><td>2.6±2.2**</td></tr>
<tr><td>M 蛋白非検出群</td><td>4</td><td>5.8±0.9</td><td>2.0±0.8**</td></tr>
</table>
**P＜0.01

2011 年 7 月現在、平均フォローアップ期間は 28 ヵ月で、発症してからフォローアップ終了日までの生存期間中央値は 30 ヵ月、最長 54 ヵ月で現在も生存している。</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>アミノトランスフェラーゼ増加（4 例）、骨髄抑制（2 例）、めまい、脱力感、嗜眠、食欲不振、便秘、口乾（例数不明）
いずれも認容できるものであった。
4 例（14.8%）が死亡し、そのうちの 3 例の死因は次第に重篤となった末梢神経障害と臓器の機能不全であり、1 例が二次感染によるものであった。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-7　臨床試験文献

項　　目	内　　容
タイトル	Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome
著者	Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Sawai S, Hattori T, Nishimura M, Nakaseko C.
文献	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79(11): 1255-7
試験の目的	POEMS 症候群に対するサリドマイドの効果を検討する
試験の種類	オープン試験
対象患者	末梢血幹細胞移植非適応の POEMS 症候群患者 ＜治療歴＞ メルファラン（3 例：No.1, 8, 9）
症例数	9 例【男性 7、女性 2、年齢中央値 65 歳（42-85 歳）】
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	100 mg/日 後に、200 又は 300 mg に増量 ＜維持用量＞ 300 mg：No.5、200 mg：No.2, 7、100 mg：それ以外の患者
投与期間	8～23 ヵ月（平均 15 ヵ月）
併用薬および併用療法	デキサメタゾン（1 ヵ月のうち、1-4 日目に 20 mg/m^2 投与）
検査・観察項目および時期	・Hughes の運動機能尺度による神経障害評価 ・1 ヵ月毎の ELISA による血清 VEGF 濃度測定 ・3 ヵ月毎の胸腹部 CT による心嚢水、胸水、腹水検査 ・4 ヵ月毎の正中神経及び尺骨神経での神経伝導検査
評価方法および評価基準	・Hughes の運動機能尺度の改善 ・血清 VEGF 濃度の減少 ・胸水、腹水量の減少 ・運動神経伝導速度の改善
解析方法	Wilcoxon’s test
施設名	千葉大学医学部附属病院
試験期間	2003 年～2007 年
有効性	＜臨床所見＞ ・非神経症状（末梢性浮腫、胸水、腹水）が 2 ヵ月以内に改善し始めた。 ・3 例（No.1, 3, 8）は神経障害が急速に改善し（介助なしで歩けなかったのが、6 ヵ月後には独歩可能となった）、残りの 6 例はフォローアップ終了まで徐々に改善（4 例）もしくは症状は安定（2 例：No.5, 7）していた。 ・No.5 は浮腫、胸水、腹水が改善したが、神経障害の改善はみられなかった。 ・1 例で M 蛋白の消失を認めた（No.7）。 ＜検査所見＞ ・7 例の運動神経伝導速度（MCV）が徐々に増加した。 ・2 例の複合筋活動電位振幅が 50％増加した（No.3, 4）。 ・9 例全例の VEGF 値が低下し、5 例が正常値（＜680 pg/mL）となった。

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">Hughes grade*</td><td colspan="2">MCV 中央値
（m/s）</td><td colspan="2">VEGF 値
（pg/mL）</td></tr>
<tr><td>患者 No.</td><td>投与前</td><td>投与後</td><td>投与前</td><td>投与後</td><td>投与前</td><td>投与後</td></tr>
<tr><td>1</td><td>3</td><td>2</td><td>26</td><td>24</td><td>1430</td><td>625</td></tr>
<tr><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>34</td><td>38</td><td>2020</td><td>427</td></tr>
<tr><td>3</td><td>2</td><td>2</td><td>14</td><td>32</td><td>1750</td><td>492</td></tr>
<tr><td>4</td><td>3</td><td>2</td><td>25</td><td>34</td><td>4720</td><td>651</td></tr>
<tr><td>5</td><td>4</td><td>4</td><td>NR</td><td>NR</td><td>3850</td><td>1330</td></tr>
<tr><td>6</td><td>2</td><td>1</td><td>33</td><td>38</td><td>9540</td><td>2300</td></tr>
<tr><td>7</td><td>2</td><td>2</td><td>38</td><td>41</td><td>2130</td><td>1260</td></tr>
<tr><td>8</td><td>3</td><td>2</td><td>26</td><td>28</td><td>3020</td><td>2030</td></tr>
<tr><td>9</td><td>2</td><td>2</td><td>32</td><td>34</td><td>751</td><td>413</td></tr>
<tr><td>中央値</td><td>2.0</td><td>2.0</td><td>24.0</td><td>34.0</td><td>2130</td><td>651</td></tr>
<tr><td>p 値</td><td colspan="2">0.04</td><td colspan="2">0.02</td><td colspan="2">0.009</td></tr>
</table>
*Grade 2：独歩可能、Grade 3：介助ありで歩行可能、Grade 4：車いす要
NR：not recordable
</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>重篤な有害事象はなく、サリドマイドによる神経症状の悪化も認められなかった。
薬剤性皮疹：3 例【発現時用量：200 mg（No.6, 8）あるいは 300 mg（No.7）】
便秘：4 例
軽度の傾眠：3 例</td></tr>
</table>

2.7.6.3　Crow-Fukase 症候群患者に対してサリドマイドを使用した症例報告文献

表 2.7.6.3-1　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	POEMS syndrome: A rare paraneoplastic presentation of spinal plasmacytoma
著者	Low JM, Basiam S, Ahlam Nalia K.
文献	Med J Malaysia. 2019; 74(4): 335-7.
試験の目的	脊髄の形質細胞腫の発現により麻痺を合併した POEMS 症候群患者の報告
対象患者	32 歳男性 ＜症状＞ ・進行性の両下肢の筋力低下が 5 ヵ月間継続 ・徐々に進行する無痛性の腹部膨張も併発。下肢のむくみはなし。 ・性欲減退に伴う勃起不全 ・寝たきり、色素沈着、ばち指、顔面脂肪萎縮症 ・両上下肢の感覚運動末梢神経障害 ・頸部と腋窩のリンパ節は触知可能 ＜検査＞ ・腹部エコー 腹水と脾腫が発現あり。門脈系高血圧の兆候はなし。 ・肺野検査 両側に胸水あり ・神経伝導検査 対称性の脱髄性感覚運動神経障害 ・筋電図検査 神経障害性変化 ・免疫固定法 モノクローナルな微量の血清遊離軽鎖λが検出 ・CT 検査 L2-L4 の脊椎腫瘤及び L3 の骨硬化性病変の検出 ・骨髄穿刺 形質細胞が 6%存在していたが、形態異常は認められなかった。また、形質細胞の 0.6%はκとλの両方の軽鎖を産生していた。
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	不明
投与期間	6 サイクル
併用薬および併用療法	デキサメタゾン（用量不明） 放射線治療（20 Grays） ガバペンチン（Follow-up 期間中、用量不明）
施設名	Tengku Ampuan Afzan Hospital
有効性	・臨床上主要な病態パラメーターの改善が認められた。 ・胸水、腹水の消失及び脾腫の縮小（触知できない） ・寝たきりではなくなり、自力で歩行可能となった。 ・18 ヵ月後に実施した神経伝導検査でも改善が認められた（サリドマイドによる神経障害の誘発、悪化はなかった）。
安全性	記載なし

表 2.7.6.3-2　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	Effectiveness of pulmonary vasodilators on pulmonary hypertension associated with POEMS syndrome
著者	Ohashi K, Nishimura R, Sugimoto S, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K.
文献	Respirol Case Rep. 2019; 7(4): e00411
試験の目的	肺高血圧症を合併した POEMS 症候群患者の報告
対象患者	51 歳女性 ＜症状＞ ・下垂足 ・知覚神経異常 ・多発単神経炎 ・単クローン性ガンマグロブリン血症 ・脾臓の肥大化 ・血小板減少症 ・膜性増殖性糸球体腎炎 ＜検査＞ ・心エコー検査 収縮期肺動脈圧（sPAP）56 mmHg。左側の心機能は正常であった。 ・血漿 VEGF 値: 9950 pg/dL
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	200 mg 連日
投与期間	不明
併用薬および併用療法	・デキサメタゾン（17 mg/日、4 日間）を 3 回 ・自己末梢血幹細胞移植 ・シルデナフィル（20 mg/日から投与開始し、60 mg/日まで増量） ・マシテンタン（10 mg/日）
施設名	千葉大医学部附属病院
有効性	・サリドマイド、デキサメタゾンを投与後、血漿 VEGF 値が 9950 pg/mL から 1290 pg/mL まで減少したが、sPAP 値の改善は見られなかった。 ・その後、自己末梢血幹細胞移植を実施したところ、血漿 VEGF 値は 641 pg/mL まで減少し、sPAP は 37 mmHg まで減少した。 ・4 年後、患者から労作時の息切れがあるとの訴えがあったため、検査入院した。検査の結果、血漿 VEGF 値は 731 pg/mL、sPAP は 81 mmHg、BNP 値は 901 pg/mL と悪化していた。 ・肺高血圧症治療のため、シルデナフィルを投与した結果、投与 1 ヵ月後に BNP 値が減少した。 ・シルデナフィル投与 17 ヶ月後、血漿 VEGF 値 616 pg/mL、BNP 値 65.5 pg/mL まで減少した。 ・追跡調査で、肺高血圧症の改善が認められたが、平均肺動脈圧（mPAP）は高値であったため（mPAP：50 mmHg（98/27））、マシテンタンを追加した。 ・マシテンタン投与 7 ヶ月後、血漿 VEGF 値は 555 pg/mL に改善した。 ・WHO 機能分類は 3 から 2 へ改善し、ガス拡散能（60%）と腎機能の悪化は見られなかった。 ・右心臓カテーテル検査の結果、マシテンタン投与前と比較して、肺血行動態はより改善した（mPAP：47 mmHg（86/20））。
安全性	記載なし

表 2.7.6.3-3　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	Reversal of pulmonary arterial hypertension in POEMS syndrome with thalidomide: a case report
著者	Tanaka TD, Misawa S, Yoshimura M, Kuwabara S.
文献	Eur Heart J Case Rep. 2018; 2(2):yty051
試験の目的	肺動脈性肺高血圧症（PAH）を合併した POEMS 症候群患者の報告
対象患者	45 歳女性 ＜症状＞ ・受診の 3 ヵ月前から労作時の息切れあり ・頸部と腋窩に触知可能なリンパ節あり ・首回り、胸部及び背部の色素沈着 ・下肢の末梢浮腫 ・両手のばち指 ＜検査＞ ・心電図検査 右軸偏位、II、V1R 誘導の肺性 P 波、V1-3 誘導のひずみパターンが示された ・胸部 X 線 心肥大が示された ・肺機能検査 一酸化炭素肺拡散能（DLCO）の低値（30.4%）を除き正常 ・経胸壁心エコー検査 肺動脈収縮期圧 80-85 mmHg の重度の肺高血圧症。右心房、右心室の拡大。三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE）10.2 mm の右心室異常。 ・心 MRI 右室駆出分画 47%（正常値：50-65%）と軽度の異常。中等度の心嚢水貯溜。 ・造影 CT 検査 両側胸水、心嚢水及び腹水の検出。肝脾腫及び両側頸部、腋窩、縦隔、大動脈周囲のリンパ節腫脹の検出 ・右心カテーテル検査 PAH の所見 ・臨床検査 軽度の血小板増多症（388×10^3 cells/μL）。TSH 高値、FT3 及び FT4 低値より甲状腺機能低下症が示唆される 血清免疫グロブリンは正常で、BJP は陰性であったが FLC は高値（κ : 55.0 mg/L、λ : 33.2 mg/L）を示した 血清 VEGF 値は上昇（4080 pg/mL） ・単純 CT 骨盤、椎体、肋骨、胸骨に斑状の骨硬化性病変あり 両側の乳頭浮腫あり ・神経伝導検査 感覚電位の振幅と速度低下及び振幅の 50%以上の減少に伴う明らかな運動神経の速度低下を認め、末梢性ポリニューロパチーの所見であった
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	200 mg 連日
投与期間	1 サイクルを 28 日とし、5 サイクル投与
併用薬および併用療法	タダラフィル（40 mg） デキサメタゾン（20 mg, day1-4, 5 サイクル）
施設名	東京慈恵会医科大学附属病院
有効性	・PAH の治療としてタダラフィルを投与しても症状の改善が見られなかった。 ・初回受診 1 年後、サリドマイド、デキサメタゾンの投与により、呼吸困難はなくなり、心嚢水、胸腹水は完全消失し、右心室機能も改善した。

	・呼吸機能検査では DALCO が改善した（66.6%）。 ・右心カテーテル検査では PAH の所見はなし ・血清 VEGF 値（4080 pg/mL）が 240 pg/mL に減少
安全性	記載なし

表 2.7.6.3-4　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	A case report of POEMS syndrome with renal involvement as immunotactoid glomerulopathy
著者	Wang Y, Yan Y, Sui Z, Dong B, Zuo L
文献	Medicine (Baltimore). 2018; 97(9): e9920
試験の目的	イムノタクトイド糸球体症を合併する POEMS 症候群患者の報告
対象患者	63 歳男性（中国人） ・両側鼠径部リンパ節腫脹、脾腫、両側下肢浮腫 ・局所的な皮膚色素沈着 ＜検査＞ ・神経学的検査 両膝下に著しい痛覚過敏 温度覚過敏 四肢感覚異常 振動覚低下 膝蓋腱反射は両側とも消失 ・臨床検査 血清クレアチニン値：13.3mg/dL 24 時間尿蛋白：2.87d/d（尿量 850mL） ヘモグロビン値：56g/dL 血清 IgA 値：5.39g/L 免疫固定項法は血清中、尿中の M 蛋白は見られなかったが、血清遊離軽鎖は上昇していた。 k 鎖：902.5mg/L(正常範囲 3.3–19.4 mg/L) λ鎖：422.5mg/L(正常範囲 5.7–26.3 mg/L), k / λ比：2.136 (正常範囲 0.26–1.65) LH：9.54U/L↑ プロラクチン：107.14ng/mL↑ 血清 IL-6：140.4pg/mL↑ 血清 VEGF 値は正常 ・胸部、腹部、骨盤の CT：骨硬化症は見られなかった。 ・神経伝導検査：遠位運動潜時の延長、神経伝導速度の減少、複合筋活動電位幅の低下が見られた。 ・骨髄生検：4%の正常な形質細胞が見られた。 ・鼠径リンパ節生検：形質細胞増加症が見られた。 ・腎生検：糸球体間質の増殖、限局的な尿細管刷子縁の脱落、尿細管委縮、管腔の拡張を認め尿細管間質性腎症を伴うイムノタクトイド糸球体症と診断
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	100 mg/日
投与期間	28 日×5 サイクル
併用薬及び併用療法	・デキサメタゾン（20 mg/day を 28 日サイクルの day1~4、8~11、15~18 に投与） ・人工透析 ・エリスロポエチン ・鉄サプリメント ・降圧剤
施設名	北京大学人民医院（Peking University People’s Hospital）
有効性	・感覚異常は軽減した。 ・体重は 5kg 増加した。 ・CT 検査により、リンパ節がわずかに縮小した。 ・色素沈着過剰の明らかな改善を見られなかった。 ・尿量は 1000mL/day を超えるようになり、24 時間尿蛋白は 1.54g/d に、血清クレ

	アチニンは 5.47mg/dL に減少した。
安全性	記載なし

表 2.7.6.3-5　症例報告文献

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>タイトル</td><td>Chemotherapy sequenced by thalidomide in treatment of POEMS syndrome: report of one case and review of literature</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>Qing Z, Xuekui G, Anping L, Hai L, Man L, Peng C</td></tr>
<tr><td>文献</td><td>Journal of Leukemia & Lymphoma. 2017; 26(3): 188-90</td></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>サリドマイドによる導入療法、維持療法施行後に神経障害の改善を認めた POEMS 症候群患者の症例報告</td></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>56 歳男性
＜経緯＞
・2008 年に他院で慢性ギランバレー症候群と診断され、糖質コルチコイド、血漿置換などの治療をした後に症状が繰り返された。
・進行性の両下肢のしびれと倦怠感を 3 年以上有し、重症化し、歩行困難となった。2011 年 9 月に当該施設に入院。
＜症状＞
・胸前部皮膚の色素沈着、四肢皮膚の発赤
・左下顎に約 2 cm×1 cm のリンパ節腫大
・四肢の近位筋力は Grade 5、遠位筋力は Grade 4、両手握力は Grade 3
・四肢末端の浅部感覚減退
・肝臓脾臓に異常なし
・鼠径部にリンパ節腫大
＜検査＞
・筋電図検査
<table><tr><th></th><th>潜時（s）</th><th>振幅（mV）</th><th>伝導速度（m/s）</th></tr><tr><td>右側尺骨神経</td><td>10.3</td><td>0.4</td><td>14</td></tr><tr><td>左側尺骨神経</td><td>7.4</td><td>0.8</td><td>11</td></tr><tr><td>右側正中神経</td><td>8.2</td><td>0.1</td><td>—</td></tr><tr><td>左側正中神経</td><td>9.5</td><td>0.1</td><td>19</td></tr><tr><td>左側橈骨神経</td><td>7.8</td><td>0.4</td><td>10</td></tr><tr><td>左側筋皮神経</td><td>13.2</td><td>0.8</td><td>19</td></tr></table>※両下肢脛骨/総腓骨神経の活動電位は認められなかった
・血液検査
血小板増多（最高値 712×10^9 /L）。
・血清免疫固定タンパク電気泳動
IgG-λ型 M 蛋白陽性。
・ホルモン検査
性ホルモン 6 項目及び甲状腺機能 5 項目で軽度の異常を示した。
・ONLS
11 点（上肢 4 点、下肢 7 点）
＜既往歴＞
・高血圧（10 年以上、1 日 2 回メトプロロール 25 mg 服用）
・糖尿病（4 年以上、インスリン皮下注）
・冠状動脈性心疾患（ステント移植手術後、クロピドグレル硫酸塩錠服用）</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>1 例</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>サリドマイド</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>導入期：50 mg を 1 日 2 回投与
維持期：100 mg/日</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>導入期：2 サイクル、維持期：4 年</td></tr>
<tr><td>併用薬および併用療法</td><td>導入期のみ
メルファラン：2 mg を 1 日 3 回投与（1～7 日目、2 サイクル）
プレドニゾン：60 mg/日（1～7 日目、2 サイクル）
ベンダムスチン：100 mg（1～2 日目、7 サイクル）
デキサメタゾン：20 mg（1～3 日目、7 サイクル）</td></tr>
</table>

施設名	広州中医薬大学第一附属医院
有効性	・四肢筋力が改善し、片足支持で歩行可能となった。 ・免疫固定タンパク電気泳動による血清 M 蛋白の陰性化。 ・各神経の筋電図パラメータの改善及び両下肢の脛骨/左総腓腹神経の活動電位の検出 筋電図検査 右側尺骨神経：潜時 4.8s 短縮、振幅 1.2 mV 上昇、伝導速度 9 m/s 上昇 左側尺骨神経：潜時 2.8s 短縮、振幅 2.5 mV 上昇、伝導速度 9 m/s 上昇 右側正中神経：潜時 1.8s 短縮、振幅 0.8 mV 上昇 左側正中神経：潜時 2.2s 短縮、振幅 0.7 mV 上昇、伝導速度 17 m/s 上昇 左側橈骨神経：潜時 3.0s 短縮、振幅 1.2 mV 上昇、伝導速度 13 m/s 上昇 左側筋皮神経：潜時 5.3s 短縮、振幅 2.4 mV 上昇、伝導速度 13 m/s 上昇 ・ONLS の改善（6 点（上肢 3 点、下肢 3 点)）
安全性	記載なし

表 2.7.6.3-6　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	Ischemic stroke in patients with POEMS syndrome: a case report and comprehensive analysis of literature
著者	Fu FW, Rao J, Zheng YY, Wang HL, Yang JG, Zheng GQ
文献	Oncotarget. 2017; 8(51): 89406-24
試験の目的	虚血性脳梗塞、脳血管炎を併発した POEMS 症候群患者の症例報告
対象患者	65 歳女性（中国人） ＜経緯＞ ・胸部絞扼感、咳、疲労、下肢の浮腫を認め、地方の病院で漿液性心膜炎、多発性リンパ節腫脹、気管支拡張症、無症候性のラクナ梗塞と診断され、退院後はアスピリン、フロセミド、スピロノラクトンを服用中 ・2 年ほど遠位下肢にしびれと軽度の筋力低下が認められたため当科に入院。 ・入院時の神経伝導度検査、神経検査の結果、両側遠位感覚運動ニューロパチーと診断され、アスピリン、アトルバスタチン、メコバラミンでの初期治療を開始。 ・過去 2 年間で体重の減少（12 kg）、頸部、胸部、背部、手足の皮膚に色素沈着 ・入院 3 日目に呼吸器系の感染症を発症し、ペニシリンやレボフロキサシンを含む抗生物質で治療された。 ・入院 7 日目の夜に構音障害と右半身の麻痺が生じた。 ・消耗症、脾腫、ばち指、両下肢の圧痕性浮腫、両側の乳頭浮腫、頸部、胸部および手足の色素沈着 ・腋窩、鼠径部、頸部および左耳後部の非圧痛性のリンパ節腫脹 ＜病歴＞ ・関連するような家族歴や糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、アルコール摂取、喫煙、薬物乱用の病歴はなし。 ＜検査＞ ・神経学的検査 構音障害、Grade 3 の右半身麻痺、腱反射の消失、四肢の両側遠位感覚運動ニューロパチーの兆候 ・臨床検査 中程度の貧血（赤血球数：3.24×10^{12}/L、ヘモグロビン：85 g/L）、血小板増加（血小板数：512×10^{9}/L）、高ホモシステイン血症（21.3 umol/L）、低アルブミン血症（35 g/L）、高尿酸血症（525 umol/L）、高フィブリノゲン血症（5.96 g/L）、血中 BUN 値上昇（12.24 mg/L）、高感度 CRP のわずかな上昇（15.82 mg/L） ・ホルモン検査 甲状腺機能低下症（FT3：1.73 pg/ml、FT4：0.78 ng/dl、TSH：8.3 mIU/L）、副腎皮質刺激ホルモンの上昇（ACTH：150.00 pg/ml）、24 時間尿中遊離コルチゾールの減少（81.2 nmol/24h） ・脳脊髄液検査 蛋白レベルの上昇（1.95 g/L）、IgG レベルの上昇（29.0 mg/dl） ・神経伝導検査および筋電図 軸索型および脱髄型を含むびまん性遠位感覚運動ニューロパチー ・超音波検査 脾腫、リンパ節腫脹、中程度の腹水 ・CT 検査 多発性の縦隔リンパ節腫脹、右側胸水、右中葉および左上葉の気管支拡張症 ・血清 VEGF の上昇（7,712 pg/mL） ・免疫固定電気泳動 血清：IgG と遊離 κ 軽鎖の上昇を伴う IgGκ 型 M 蛋白の検出 尿中：わずかな IgGκ 型 M 蛋白の検出 ・MRI 検査（梗塞発症 3 日後） 左大脳半球の動脈境界域の辺縁部に多発性急性梗塞病変 ・エコー検査

	中程度の肺動脈高血圧（収縮期血圧 53 mmHg、心膜肥厚（4 mm）による軽度の心膜液貯留、心臓弁の異常なし、LVEF 低下なし） ・頸部リンパ節生検 多中心性形質細胞変異型のキャッスルマン病 ・骨髄生検 形質細胞のわずかな上昇（約 4%）
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	1 週目：100 mg/day 2 週目：150 mg/day 3 週目以降：200 mg/day
投与期間	不明
併用薬および併用療法	アスピリン 100 mg/day およびクロピドグレル 75 mg/day を 14 日間投与後、アスピリン 100 mg/day に変更。 メコバラミン 1,000 ug/day、デキサメタゾン 20 mg/day（1, 8, 15, 22 日目/28 日サイクル）
施設名	温州医科大学附属育英児童医院
有効性	・構音障害と右半身麻痺は副作用等なく 1 週間で改善した ・6 ヵ月のフォローアップでしびれ、筋力低下、浮腫の臨床的改善が見られた ・梗塞の再発は見られなかった ・血清 VEGF が減少した（1,324 pg/L）
安全性	記載なし

表 2.7.6.3-7　症例報告文献

<table>
<tr><td>項　　目</td><td>内　　容</td></tr>
<tr><td>タイトル</td><td>An Adult with Polyneuropathy and Hypogonadism due to Poems Syndrome</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>Zaidi S, Sattar S, Asumal KB</td></tr>
<tr><td>文献</td><td>J Coll Physicians Surg Pak. 2017;27(10):651-3</td></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>感覚運動性ポリニューロパチーを呈する POEMS 症候群患者の症例報告</td></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>38 歳女性
＜症状＞
・3 年に渡り、下肢脱力を伴う足底のしびれと刺痛がみられ、その後上肢にも症状が広がった。
・吐き気、皮膚の黒ずみ、無月経
・高色素沈着
・皺のよった皮膚
・両側下肢の圧痕性浮腫
＜検査値＞
<table>
<tr><td>検査</td><td>検査結果</td></tr>
<tr><td>腹腔検査</td><td>・腹腔の液体振戦</td></tr>
<tr><td>神経学的検査</td><td>・会話中、頭の位置を保てない
・眼外性運動正常、顔面や口蓋の筋力低下なし</td></tr>
<tr><td>運動検査</td><td>・全筋肉の消耗
・線維束攣縮を伴う両手の鉤爪状の変形
・両足下垂足
・四肢の衰弱
<table>
<tr><td></td><td>上肢近位</td><td>上肢遠位</td><td>下肢近位</td><td>下肢遠位</td></tr>
<tr><td>Grade</td><td>3/5</td><td>1/5</td><td>3/5</td><td>0/5</td></tr>
</table>
・反射は全体的にみられず、強化誘導の見込みなし
・足裏の両側屈筋反射あり</td></tr>
<tr><td>感覚検査</td><td>・手袋靴下型の痛覚及び温度感覚の減退
・四肢の関節位置及び振動感覚の喪失</td></tr>
<tr><td>臨床検査
画像検査</td><td>・血小板数：786,000 /mm^3
・ESR：53 mm（最初の 1 時間後）
・血清アルブミン値：2.5 g/dl
・SAAG〔血清アルブミンー腹水アルブミン〕：1.1 未満（門脈圧亢進によらない腹水）
・結核菌：陰性
・細胞診：陰性
・λ軽鎖の偏りを伴う血清 IgA レベル上昇（9.32 gm/l）
・単クローン性免疫グロブリン血症疑い（血清タンパク電気泳動）
・形質細胞異常（骨髄生検）
・重篤な感覚運動神経軸索型ポリニューロパチー
・中等度腹水（CT 画像診断）
・パッチ状骨髄浸潤（頸椎 MRI）
・低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（FSH=4.2-4.7 mUI/ml、LH=0.10-2.4 mUI/ml、エストラジオール=16 pg/ml）
・血清 TSH：正常（甲状腺機能低下症の所見なし）
・血清コルチゾール：正常（低コルチゾール症の所見なし）
・随時血糖値：正常（糖尿病の所見なし）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>1 例</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>サリドマイド</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>8 ヵ月</td></tr>
<tr><td>併用薬および</td><td>メルファラン、デキサメタゾン</td></tr>
</table>

併用療法	
施設名	Age Khan University Hospital, Pakistan
有効性	・感覚異常の減少 ・筋力の増大（回復） ・浮腫、腹水の減少
安全性	不明

表 2.7.6.3-8　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	Acutely deteriorated extravascular volume overload during peripheral blood stem cell mobilization in POEMS syndrome: A case series with cytokine analysis
著者	Muto T, Ohwada C, Sawai S, Beppu M, Tsukamoto S, Takeda Y, Mimura N, Takeuchi M, Sakaida E, Sogawa K, Misawa S, Shimizu N, Iseki T, Nomura F, Kuwabara S, Nakaseko C.
文献	Transfus Apher Sci. 2016; 54(2): 276-81.
試験の目的	末梢血幹細胞動員のための HD-CY,G-CSF 投与後に、VEGF の高値を示すことなく、血管外体液漏出の急激な悪化を認めた 2 例の POEMS 患者の症例報告
対象患者	64 歳女性 ＜症状＞ ・M 蛋白（IgG-λ） ・ポリニューロパチー（PS3） ・全身浮腫、左胸水、心嚢液貯留 ・血清 VEGF 値：1360 pg/mL（Day-163※） ※Day0：2 回目の末梢血幹細胞採取のための G-CSF 投与開始日 ＜治療歴＞ ・ステロイドパルス療法 2 コース ・MP 療法（M：4 mg/day×4 日間、プレドニゾロン：20 mg/day×4 日間）
症例数	2 例（うち 1 症例がサリドマイドを使用）
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	導入療法（1 回目）　100 mg/day 導入療法（2 回目：Day-70）　200 mg/day 2 回目の導入療法後（Day5）　100 mg/day で投与開始後 200 mg/day に増量
投与期間	1 回目：不明、2 回目：28 日/サイクル×3、導入後：不明
併用薬および併用療法	1 回目：なし 2 回目：デキサメタゾン（12 mg/m^2 /日×4 日間） 導入後：デキサメタゾン（40 mg/day；4 日間のみ〔Days5-8〕）
施設名	千葉大学医学部附属病院
有効性	＜導入 1 回目＞ ・浮腫のわずかな改善 ・VEGF：883 pg/mL（Day-122） ・G-CSF 単独で PBSC 採取試みるも失敗（Day-94） ・1 回目採取後、VEGF：2540 pg/mL（Day-70） ＜導入 2 回目：Day-70＞ ・血清 VEGF 値：1850 pg/mL（Day-30） ・PBSC 採取のため、シクロフォスファミド（2 g/m^2 : Day-11,-10）、G-CSF（10 μg/kg、Day0-2）を投与するも、胸水、心嚢膜貯留の悪化を認め、断念。 ・血清 VEGF 値：117 pg/mL、IL-6：63.0 pg/mL（Day3） ＜導入後：Day5＞ ・呼吸困難、急性腎不全の改善（Day11） ・胸椎、心嚢膜貯留は変わらず（Day33） ・血清 VEGF 値：453 pg/mL、IL-6：51.2 pg/mL
安全性	＜導入療法（1 回目）＞ 記載なし ＜導入療法（2 回目）＞ ・発熱、低酸素症、急性腎不全、高血圧（Day3）

表 2.7.6.3-9　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	A case of POEMS mimicking a ”Gulliain-Barre like” syndrome
著者	Abbas A, Cook M, Hiew FL, Lewthwaite A, Shirley C, Rajabally YA
文献	J Neurol Sci. 2016; 369: 268-70
試験の目的	ギラン・バレー症候群様の神経障害を有した POEMS 患者の症例報告
対象患者	51 歳男性 ＜症状＞ ・右下肢のしびれ及び下垂足が徐々に悪化した後、左下肢にも進展し、歩行困難となった。 ・勃起不全 ・対称性の下肢筋力低下 ・無反射性及び下肢の振動性、自己受容性の消失。 ・紅斑を伴った皮膚乾燥 ・足首浮腫 ・軽度の両側乳頭浮腫 ・IgAλ型の M 蛋白検出 ・プロラクチン高値、テストステロン低値 ・血清 VEGF の上昇（4589.67 pg/ml） ・ギラン・バレー症候群様の急速な神経障害 ＜電気診断＞ ・下肢の感覚振幅の減少と運動感覚の消失 ・F 波潜時の延長を伴った前腕での正中及び尺骨運動神経の反応低下 ＜針筋電図検査＞ ・前脛骨筋における活動性の脱神経 ＜CT 検査＞ ・脾腫 ・腹骨盤における顕著なリンパ節腫脹 ＜骨髄生検＞ ・巨核球の過形成 ・リンパ周辺の形質細胞の集積 ・有核細胞の 7-8%を占める腫瘍性形質細胞 ＜治療歴＞ ・免疫グロブリン静注
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	不明
投与期間	不明
併用薬および併用療法	・シクロホスファミド、デキサメタゾン
施設名	Queen Elizabeth hospital, University hospitaol of Birmingham
有効性	・免疫グロブリン静注により、臨床的な改善は見られたが、下肢筋の改善は見られなかった。 ・免疫グロブリン静注 3 ヵ月後、CTD 治療（シクロホスファミド、サリドマイド、デキサメタゾン）の 3 サイクル中に徐々に神経症状の改善が見られ、一定の時間で 50 ヤードの距離を歩行できるようになった。
安全性	不明

表 2.7.6.3-10　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	A special subtype of POEMS syndrome: IgG4 subtype
著者	Zheng M, Zhou P, Zheng K, Meng L, Liu X, Chu M, Lu J, Dong L
文献	Am J Transl Res. 2016; 8(2): 588-96
試験の目的	IgG4 型 POEMS 患者の症例報告
対象患者	33 歳女性 ＜病歴＞ ・2011 年に甲状腺機能亢進症と診断（^{131}I 治療後にサイロキシン錠を投与） ＜症状＞ ・2012 年 4 月から原因不明の眼瞼及び下肢の浮腫を発症し、2014 年 3 月に全身浮腫のため入院。日常生活中の尿量は減少（利尿剤を投与）。徐々に胸の窮迫、腹部膨満が症状として現れる ・腹部の超音波検査及び CT で胸水、腹腔蓄膿、骨盤浸出液と判明 ・明らかな色素沈着と皮膚の肥厚に似た変化 ・脾臓の腫大（臍の上部で触知可能） ・Shifiting dullness は陽性 ・四肢にばち指と浮腫が発現 ・両心房拡張、肺動脈高血圧症及び心臓浸出液 ・左肝葉に腫瘍性病変 ・胸椎、腰椎、骨盤に転移性腫瘍と疑われる病巣あり ・血中及び尿中に IgG-κ 型 M 蛋白を検出（32.9%）、血清中に IgA-λ 型 M 蛋白も検出 ・うっ血乳頭 ・性ホルモン異常、コルチコステロイドの低下 ・血中 IgG4 レベル：4.7 g/L（正常：<1.35 g/L） ＜血液検査＞ ・白血球数：3.42×10^9/L、ヘモグロビン濃度：112 g/L、血小板数：203×10^9/L、血中アルブミン：28.3 g/L、血中グロブリン：46.2 g/L、T3：1.50 pg/mL ＜骨髄検査＞ ・全有核細胞中の形質細胞の割合は 2.5%であった。未成熟の形質細胞が時々観測され、二核性の形質細胞も観測された。 ＜筋電図＞ ・両側正中神経、肘神経及び腓骨神経の損傷 ＜PET-CT＞ ・首の両側、縦隔、両側の肺の肺門、心横隔膜、両側の腋の下、肝門部、肝臓と胃の空間、脾臓と胃の空間、腸間膜底部、腹膜、後腹膜、骨盤の両側及び鼠径のリンパ節腫大及び増加 ・骨硬化性病変の拡大
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	75 mg/日
投与期間	8 サイクル（1 サイクル 28 日）
併用薬および併用療法	・メルファラン（4 mg/m^2・日）及びプレドニゾン（25 mg/日）を各サイクル 7 日間 ・抗生物質と G-CSF 療法（歯肉感染のため）
施設名	Tongji Hospital, China

有効性	・利尿剤を用いることで浮腫は改善したが、しばしば再発した。 ・MPT 投与の 4 サイクル後、全身浮腫、胸の窮迫、腹部膨満及び四肢の倦怠感は改善した。 ・治療後も IgG-κ型 M 蛋白は検出されたが、25.3%に減少した。IgA-λ型 M 蛋白はわずかに検出されただけで、尿中に M 蛋白は検出されなかった。 ・骨髄中で好中球の成熟抑制がみられたが、形質細胞は全有核細胞の 0.5%であり、全ての形質細胞は成熟しており、奇形は見られなかった。 ・胸水、腹腔蓄膿、骨盤浸出液が消失 ・脾臓のサイズが縮小 ・左肝葉の低密度影と椎骨の高密度影にわずかな変化があった。
安全性	・サリドマイド 100 mg/日では神経毒性が発現し、耐えられなかった。 ・MPT 投与の 8 サイクル後、2014 年 11 月に発熱、歯肉の腫脹及び疼痛のため、再入院（発熱は歯肉感染によるものと思われる）。

表 2.7.6.3-11　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	Thalidomide reduces choroidal thickness and optic disc edema in a patient with POEMS syndrome
著者	Yokouchi H, Oshitari T, Baba T, Yamamoto S
文献	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015; 253(7): 1195-8
試験の目的	サリドマイド治療が奏効した POEMS 症候群患者に関する症例報告
対象患者	57 歳女性 ＜症状＞ ・両眼のマリオット盲点の拡大（最良矯正視力（BCVA）：右眼 0.8，左眼 0.8） ・両眼の脈絡膜の肥厚（右眼 419 μm，左眼 377 μm） ・視神経乳頭浮腫、両眼の視神経乳頭および脈絡膜血管の透過性亢進
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	100 mg/日で投与開始後、200 mg/日に増量
投与期間	不明
併用薬および併用療法	デキサメタゾン（20 mg/m^2 連日投与、1 ヵ月毎）
施設名	千葉大学医学部附属病院
有効性	T 投与開始 6 ヵ月後 ・血清 VEGF 値の減少（T 投与前 6420 pg/mL→T 投与後 693 pg/mL） ・視神経乳頭浮腫の消失 ・BCVA の改善（両眼 1.2） ・脈絡膜の厚さの減少（右眼 295 μm，左眼 277 μm） ・T 投与開始 12 ヵ月後、視神経乳頭浮腫の再発なし
安全性	不明

表 2.7.6.3-12　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	Intractable ascites, changes in serum vascular endothelial growth factor levels and thalidomide treatment in POEMS syndrome
著者	Wu KL, Chen HW, Lin SH, Chen JS
文献	Am J Med Sci. 2014; 347(6): 510-2
試験の目的	難治性腹水を併発した POEMS 患者の報告
対象患者	40 歳女性（台湾人） ＜症状（初発時）＞ ・貧血、難治性の腹水 ・対称性の痛みを伴う四肢のしびれ ・全身性の褐色色素沈着、脾腫大、倦怠感 ・腱反射の完全欠損、両脚の振動覚の消失 ・感覚運動性多発神経炎 ・腹部及び骨盤における大量の腹水、両側性の視神経乳頭浮腫及び類嚢胞黄斑浮腫 ・甲状腺機能低下症、性腺機能低下 ・尿中よりλ軽鎖（64.6 mg/dL）の検出 ・骨髄中に巨核球及び 10%のモノクローナルな形質細胞の検出 ・血清 VEGF 値：1527 pg/mL ＜治療歴＞ フロセミド 80 mg/日、スピロノラクトン 50 mg/日（1 年間） ＜症状（再発時）＞ ・難治性腹水の再発
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	200 mg/日
投与期間	初発：28 ヵ月 再発：初回投与 41 ヵ月後～
併用薬および併用療法	なし
施設名	Tri-service General Hospital

<table>
<tr><td>有効性</td><td>・8 ヵ月後、臨床症状は劇的に改善した。
・神経症状であるしびれが改善した。
・12 ヵ月後、腹水が消失した。
・再発後、新たなサリドマイド投与により、速やかに改善した。

＜サリドマイド治療開始 8 ヵ月後の検査値＞
<table><tr><th></th><th>治療前</th><th>治療後</th></tr><tr><td>＜身体所見＞</td><td></td><td></td></tr><tr><td>皮膚症状</td><td>色素増加症</td><td>消失</td></tr><tr><td></td><td>多毛症</td><td>消失</td></tr><tr><td>眼症状</td><td>視神経乳頭浮腫（両眼）</td><td>消失</td></tr><tr><td>＜内分泌＞</td><td></td><td></td></tr><tr><td>FSH（mIU/mL）</td><td>1.41</td><td>56.64</td></tr><tr><td>LH（mIU/mL）</td><td>0.24</td><td>67.02</td></tr><tr><td>プロゲステロン（ng/MI）</td><td>0.83</td><td>1.41</td></tr><tr><td>テストステロン（ng/dL）</td><td>17</td><td>36</td></tr><tr><td>TSH（μIU/mL）</td><td>11.3</td><td>7.83</td></tr><tr><td>遊離 T4（ng/dL）</td><td>0.52</td><td>0.84</td></tr><tr><td>T3（ng/dL）</td><td>35.68</td><td>57.59</td></tr><tr><td>プロラクチン（ng/mL）</td><td>168.5</td><td>0.5</td></tr><tr><td>＜画像所見＞</td><td></td><td></td></tr><tr><td>胸部 X 線</td><td>胸水貯留</td><td>消失</td></tr><tr><td>腹部超音波画像</td><td>脾腫大（13.5 cm）</td><td>9.5 cm</td></tr><tr><td></td><td>腹水貯留</td><td>消失</td></tr><tr><td>神経伝導速度検査</td><td>多発神経炎</td><td>改善</td></tr></table>＜VEGF 値の推移＞
（pg/mL）
1527（治療開始前）→1576→691（12 ヵ月後）→870（再発時）→540→410→113→31</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>初回投与時、再発投与時ともに、機能障害性の副作用や末梢神経障害は認められなかった。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-13　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	POEMS syndrome in a 20-year-old patient diagnosed following a complaint of reduced visual acuity
著者	Doi S, Kimura S, Morizane Y, Hosogi M, Hosokawa M, Shiode Y, Kawata T, Kondo E, Shiraga F
文献	Acta Med Okayama. 2014; 68(6): 379-83
試験の目的	視力の低下を伴う POEMS 患者の報告
対象患者	20 歳男性 ＜症状＞ ・かすみ目、頭痛、悪心、四肢のしびれ ・視神経乳頭浮腫 ・視力：右眼 20/40／左眼 20/20、眼圧：右眼 10 mmHg／左眼 15 mmHg ・視神経から黄斑にかけて広がっている網膜下液を伴い、両眼の基底部に腫脹と視神経の不明瞭な境界を認める ・血清中に M 蛋白（IgG-λ）検出 ・血清 VEGF 値：5310 pg/mL ・仙骨に直径 3 cm 以上の溶骨性病変、他の部位に小さな骨硬化性病変が見られる ・肝脾腫があり、骨病変の生検にて異常な形質細胞が検出される ・キャッスルマン病、内分泌異常、皮膚異常は認められなかった ＜治療歴＞ デキサメタゾン（40 mg/日×4 日間）により、頭痛、悪心が改善し、VEGF 値が 873 pg/mL まで減少したが、眼症状に変化はなかった
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	100 mg/日
投与期間	不明
併用薬および併用療法	デキサメタゾン（5 mg/週） 放射線治療（仙骨）
施設名	岡山大学病院
有効性	・網膜下液の消失 ・視力の回復（右眼 20/25、左眼 20/20） ・サリドマイド治療後、大量メルファラン療法を伴う自己末梢血幹細胞移植を施行し、VEGF 値が 64.9 pg/mL まで減少
安全性	不明

表 2.7.6.3-14　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	M 蛋白血症を伴わなかった POEMS 症候群の 1 例
著者	野中 俊章, 藤本 武士, 福田 安雄, 澤山 靖, 江口 勝美
文献	佐世保市立総合病院紀要 2012; 38: 9-11
試験の目的	M 蛋白血症を認めなかった POEMS 症候群の 1 例の報告
対象患者	59 歳男性 ＜症状＞ ・両下腿浮腫の悪化と両下肢筋力低下による歩行障害の進行、蛋白尿の増加 ・血清 M 蛋白は陰性であったが、尿中 M 蛋白は陽性（BJP 及び IgA-λ） ・全身皮膚に軽度の色素沈着、四肢に剛毛、両下腿、足背に浮腫 ・両下肢遠位優位の筋力低下、鶏歩様歩行で、つぎ足歩行は軽度の動揺あり。明らかな筋委縮なし。ロンベルグ徴候陰性。 ・両足で中等度の痛みを伴う異常感覚、全感覚鈍麻あり。自律神経障害なし。協調運動障害なし。深部腱反射は下顎反射±以外は全般性に消失。 ・骨髄中に形質細胞 5.4%と軽度細胞増多がみられた ・肝臓、脾臓の軽度腫大と少量の心嚢水、両側胸水を認めた ・前脛骨筋記録で振幅低下ならびに運動神経伝導速度低下の進行がみられた ・血清 VEGF は 666 pg/mL
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	不明
投与期間	不明（2012 年 3 月から）
併用薬および併用療法	デキサメタゾン
施設名	佐世保市立総合病院
有効性	・両下腿の異常感覚、浮腫が軽度改善 ・血清 VEGF が 122 pg/mL に低下（2012 年 4 月） ・歩行障害（鶏歩）は変わらなかった
安全性	不明

表 2.7.6.3-15　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	Mobilization of PBSCs in poor mobilizers with POEMS syndrome using G-CSF with plerixafor
著者	Shimizu N, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Sugita Y, Yokote K, Iseki T, Isose S, Kanai K, Misawa S, Kuwabara S, Nakaseko C
文献	Bone Marrow Transplant. 2012; 47(12): 1587-8
試験の目的	PBSC 動員不良の POEMS 患者において、G-CSF、plerixafor を使用し採取に成功した症例の報告
対象患者	①43 歳男性（IgA-λ型、PS4） ＜症状＞ ・重度の腹水、胸水、ニューロパチー ・全身性浮腫 ・脾腫大 ②55 歳男性（IgG-λ型、PS4） ＜症状＞ ・腹水、胸水、筋力低下、ニューロパチー ・全身性浮腫
症例数	2 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	①1 回目：300 mg/日、2・3 回目：200 mg/日 ②300 mg/日
投与期間	不明
併用薬および併用療法	①プレドニゾロン、ベバシズマブ（5 mg/kg） ②プレドニゾロン
施設名	千葉大学医学部附属病院
有効性	① 【採取 1 回目】 ・全身性浮腫が改善 ・G-CSF 単独（10 μg/kg、5 日間）で PBSC 採取試みるも失敗 【採取 2 回目】 ・サリドマイド減量後、G-CSF 単独（10 μg/kg、5 日間）で再度 PBSC 採取試みるも失敗 【採取 3 回目】 ・plerixafor（240 μg/kg）を追加し、PBSC 採取成功（$CD34^+$細胞：3.31×10^6/kg） ② 【採取 1 回目】 ・全身性浮腫、体液貯留が改善 ・G-CSF 単独（10 μg/kg、5 日間）で PBSC 採取試みるも失敗 【採取 2 回目】 ・G-CSF（5 μg/kg、5 日間）に plerixafor（240 μg/kg）を追加し、PBSC 採取成功（$CD34^+$細胞：5.05×10^6/kg）
安全性	有害事象は見られなかった

表 2.7.6.3-16　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	POEMS syndrome with a giant pancreas cyst
著者	Miki Y, Tomiyama M, Ueno T, Haga R, Nishijima H, Arai A, Suzuki C, Kaimori M, Baba M
文献	Neurol Sci. 2011; 32(5): 987-8
試験の目的	膵臓に嚢胞を有する POEMS 患者の症例報告
対象患者	53 歳女性 ＜症状＞ ・四肢のしびれ ・下肢の浮腫、胸水、顔面血管腫、肝脾腫 ・血漿 IgG-λを検出 ・骨硬化性病変（胸椎） ・骨髄に未成熟な形質細胞を認めた ・血漿 VEGF 値：292 pg/mL ・膵臓に嚢胞が観察され、8 年で腹壁まで達し（嚢胞液中 VEGF 値：6640 pg/mL）、その後ドレナージが 2 ヵ月ごとに必要な状態となった ＜治療歴＞ ・骨硬化病変に対する放射線治療 ・ステロイド、メルファラン
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	不明
投与期間	不明
併用薬および併用療法	ドレナージ
施設名	青森県立中央病院
有効性	・T 投与後に血漿 VEGF 値が正常値まで低下 ・血管腫、脛骨前の浮腫が消失 ・膵臓嚢胞の再増殖を遅延
安全性	T 投与 2 ヵ月後に急激な胸水増加及び全身性浮腫により死亡

表 2.7.6.3-17　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome
著者	Ohguchi H, Ohba R, Onishi Y, Fukuhara N, Okitsu Y, Yamamoto J, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H
文献	Ann Hematol. 2011; 90(9): 1113-4
試験の目的	POEMS 症候群の患者にボルテゾミブ、サリドマイドを治療に用いた症例報告
対象患者	60 歳女性 ＜症状＞ ・頸部、腋窩部、鼠蹊部にリンパ節腫脹、下肢の浮腫 ・皮膚異常（色素沈着、多毛症） ・遠位筋力低下、四肢の知覚異常、歩行不可能 ・骨硬化性病変（肋骨、胸椎、腸骨、仙骨） ・大量の胸水、腹水を伴う軽度の脾腫 ・免疫グロブリン値は正常だが、血清 IgG-λ 蛋白を検出 ・血清 VEGF 値：378 pg/mL ・内分泌異常（甲状腺機能低下症、高プロラクチン血症） ・重度の感覚運動性ポリニューロパチー ＜治療歴＞ ・高用量デキサメタゾン ・メルファラン、プレドニゾロン
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	100 mg/日
投与期間	6 サイクル目から 6 ヵ月以上
併用薬および併用療法	ボルテゾミブ（1 サイクル 21 日を 8 サイクル、1～3 サイクルの 1, 4, 8, 11 日目、4 サイクル以後の 1, 8 日目に 1.3 mg/m^2 投与）
施設名	東北大学病院
有効性	・2 サイクル終了時点で血清 VEGF 値が減少（54 pg/mL） ・4 サイクル以降（T 投与前）、VEGF 値が 41 pg/mL に減少。体液貯留、血清 M 蛋白は消失せず。 ・T 追加により、体液貯留が完全に消失 ・血清 M 蛋白も検出されなかった ・ポリニューロパチーは徐々に改善 ・装具ありでの歩行が可能になった ・完全寛解を 6 ヵ月以上維持した
安全性	・サリドマイドの安全性に関する記載なし ・ボルテゾミブ、サリドマイド共通の副作用として末梢神経障害があるが、ポリニューロパチーは徐々に改善したことから、これらの薬剤は神経毒性のリスクを上回るベネフィットがあることが示唆される

表 2.7.6.3-18　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	Successful treatment with rituximab and thalidomide of POEMS syndrome associated with Waldenstrom macroglobulinemia
著者	Kawano Y, Nakama T, Hata H, Kimura E, Maruyoshi N, Uchino M, Mitsuya H
文献	J Neurol Sci. 2010; 297(1-2): 101-4
試験の目的	ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症を伴う POEMS 患者に対し、リツキシマブとサリドマイドを用いた症例報告
対象患者	55 歳女性 ＜症状＞ ・強い全身性疲労、感覚異常、歩行障害 ・貧血、頸部リンパ節肥大、肝脾腫大、脚の圧痕性浮腫、皮膚の色素沈着、膝関節部分に多毛症 ・握力低下（右：2.5 kg、左：2.0 kg）、深部腱反射の低下 ・血清 IgM の上昇、血清 IgA、IgG 低値、血清中に M 蛋白を検出 ・内分泌異常なし ・骨髄中にリンパ形質細胞の浸潤及び IgM、λ型軽鎖を認めた ・モノクローナルなリンパ球の割合が 44.1％（$CD19^{+}$、$CD20^{+}$、SmIg-λ^{+}、$CD5^{-}$、$CD10^{-}$） ・尺骨神経での CMAP 振幅の低下、運動神経伝導速度の低下、SNAP の消失 ・脛骨神経での SNAP、CMAP の消失 ＜治療歴＞ ・血小板輸血、デキサメタゾン（24 mg）
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	50 mg/日
投与期間	8 週間（リツキシマブ併用）＋3 ヵ月（T 単独）
併用薬および併用療法	リツキシマブ（375 mg/m^2）を週 1 回投与
施設名	熊本大学病院
有効性	・2 回目のリツキシマブ投与後すぐに、しびれが改善し始めた ・治療開始 4 週間後、補助付きでの歩行が可能になり、握力も回復（右：10.0 kg、左：11.0 kg） ・治療開始半年後神経伝導検査を行った結果、ほぼ正常値まで回復していた ・モノクローナルなリンパ球の割合が 0.1％まで減少 ・肝脾腫大の改善 ・最終的に、補助なしでの歩行が可能になり、しびれもなくなった
安全性	不明

		pre	4 週後	8 週＋6 ヵ月後
Hb (g/dL)		6.5	12.1	13.5
Plt (10^4/μL)		1.1	18.2	19.4
VEGF (pg/mL)（血漿）		265	63	NT
IgM (mg/dL)		4061	3606	1270
FLC-λ (mg/L)		78.7	53.1	NT
κ / λ		0.08	0.11	NT
尺骨神経	CMAP (mV)	2.5	4.3	7.43
	MCV (m/s)	13.1	48.3	64.4
	SNAP (μV)	NR	0.9	10.60
	SCV (m/s)	NR	45.3	55.6
脛骨神経	CMAP (mV)	NR	1.3	5.19
	MCV (m/s)	NR	29.8	39.4
		NR：not recordable、NT：not tested		

表 2.7.6.3-19　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	Successful treatment of POEMS syndrome complicated by severe congestive heart failure with thalidomide
著者	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
文献	Intern Med. 2010; 49(5): 461-6
試験の目的	重度のうっ血性心不全（CHF）を合併した POEMS 患者においてサリドマイド治療後、auto-PBSCT を伴う大量化学療法を施行した報告
対象患者	55 歳女性 ＜症状＞ ・肝脾腫大、ばち状指、皮膚異常（多発性血管腫、多毛症） ・血清 VEGF 高値（16300 pg/mL） ・両脚の顕著な圧痕浮腫、腹水 ・大量の胸水、心膜液 ・軽度の多発性神経障害（M 波の振幅低下、F 波の消失、両下肢の神経伝導遅延） ・骨髄における成熟形質細胞のわずかな増加（全有核細胞の 5%） ・血清 M 蛋白は未検出 ・BNP：1165 pg/mL ・びまん性の重度左心室運動機能低下（駆出率 28%） ・右心室の軽度な肥大、空胞化、筋細胞の奇妙なパターン、異常核が認められた ・アミロイドの沈着はなく、VEGF 受容体（FLK-1）染色の結果は陰性であった ・内分泌異常：ACTH↑、HGH↑、intact PTH↑、FT3↓、LH↓、FSH↓
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	100 mg/日（14 日後に 200 mg/日に増量）
投与期間	約 1.5 ヵ月（PBSCH 前）＋約 1 ヵ月（auto-PBSCT 前）
併用薬および併用療法	デキサメタゾン静脈投与（10 日毎に 20mg/日を 4 日間連続×5 サイクル）
施設名	神戸市立医療センター中央市民病院
有効性	・急速に CHF が改善し、すべての心機能マーカー（体重、左室駆出率(28%→50%)、BNP）で 1 ヵ月以内に著しい改善がみられた ・CHF の改善とともに、血清 VEGF 値が急激に低下した ・神経伝導障害及び内分泌異常が顕著に改善した ・左脚前枝ブロックを伴う不特定の心筋損傷、V_2 及び V_3 誘導における R 波増高不良、V_4 及び V_6 誘導における陰性 T 波が解消された ・T 治療により、$CD34^+$細胞（3.4×10^6 /kg）を採取し、auto-PBSCT を伴うメルファラン大量化学療法（200 mg/m^2）施行に成功した
安全性	便秘を除いては良好な忍容性を示していた

表 2.7.6.3-20　症例報告文献

<table>
<tr><td>項　　目</td><td>内　　容</td></tr>
<tr><td>タイトル</td><td>自己末梢血幹細胞移植を行った POEMS 症候群 4 例の臨床的検討</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>下平 智子, 今井 昇, 八木 宣泰, 黒田 龍, 小西 高志, 芹澤 正博, 小張 昌宏, 田口 淳</td></tr>
<tr><td>文献</td><td>静岡赤十字病院研究報. 2010; 30 (1): 1-7</td></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>自己末梢血幹細胞移植後の再燃に対し、サリドマイド等による治療を行なった症例報告</td></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>症例 1</td><td>症例 2</td></tr>
<tr><td>年齢・性別</td><td>53 歳女性</td><td>41 歳男性</td></tr>
<tr><td>多発神経炎</td><td>右正中・尺骨・脛骨・腓腹神経
導出不能
両下肢にしびれ・筋力低下・寝たきり</td><td>正中神経 MCV　21.5 m/sec
尺骨神経 MCV　33.0 m/sec
感覚障害、運動障害、
両下肢にしびれ・筋力低下・鶏歩</td></tr>
<tr><td>臓器腫大</td><td>肝脾腫</td><td>肝脾腫</td></tr>
<tr><td>内分泌異常</td><td>ACTH　185↑
Cortizol　221↑</td><td>ACTH　245↑</td></tr>
<tr><td>M 蛋白血症</td><td>IgG-λ型</td><td>IgG-λ型</td></tr>
<tr><td>皮膚病変</td><td>剛毛（＋）</td><td>両手に皮膚硬化（＋）</td></tr>
<tr><td>浮腫</td><td>両下肢（＋）</td><td>両下肢（＋）
腹水（＋）
心嚢液（＋）</td></tr>
<tr><td>骨病変の有無</td><td>無</td><td>無</td></tr>
<tr><td>骨髄中の形質細胞</td><td>2.3%</td><td>未実施</td></tr>
<tr><td>初診時血清 VEGF</td><td>1750 pg/mL</td><td>4340 pg/mL</td></tr>
<tr><td>治療歴</td><td>γ-グロブリン大量療法
自己末梢血幹細胞移植</td><td>プレドニゾロン（60 mg/日）
デキサメタゾン大量療法
自己末梢血幹細胞移植</td></tr>
<tr><td>PBSCT 後再燃時の症状</td><td>両下腿浮腫、胸水、腹水、心嚢液貯留</td><td>下腿浮腫、腹部膨満感、VEGF 再上昇、IgG-λ検出</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>4 例（そのうちサリドマイド使用例は 2 例）</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>サリドマイド</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>100 mg/日</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>（症例 1）約 1 年半
（症例 2）約 1 ヵ月</td></tr>
<tr><td>併用薬および併用療法</td><td>（症例 1）デキサメタゾン（40 mg×4 日間×5)、アドリアマイシン（12 mg×4 日間)、フロセミド（40 mg/日）
（症例 2）なし</td></tr>
<tr><td>施設名</td><td>静岡赤十字病院</td></tr>
<tr><td>有効性</td><td>（症例 1）浮腫の消失、VEGF 値の低下（T 投与前 : 604 pg/mL→T 投与後 : 76 pg/mL））
T 投与中止後も寛解を維持
（症例 2）浮腫が改善</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>（症例 1）不明
（症例 2）眠気、耳鳴り、手指のしびれ等の症状が強く発現→投与中止</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-21　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	Thalidomide 単独投与が奏効し、血中 M 蛋白が消失した POEMS 症候群の 55 歳男性例
著者	柏村 陽子, 川井 元晴, 小笠原 淳一, 古賀 道明, 根来 清, 神田 隆
文献	神経治療. 2010; 27(4): 585-90
試験の目的	MP 療法で長期治療ののち再燃した POEMS 症候群に対しサリドマイド単独投与を行った症例報告
対象患者	55 歳男性 ＜症状＞ ・多発性神経炎 ・顔面、体幹、四肢に色素沈着 ・径 5 mm 大の血管腫が多発 ・剛毛、女性化乳房、両下腿浮腫 ・上肢遠位筋に MMT4 程度の筋力低下 ・下肢近位筋は MMT4 程度であったが、遠位筋は 0 であり起立が不可能 ・腱反射が両上肢で低下、両下肢で消失。 ・四肢遠位優位の触覚低下と痛覚過敏があり、振動覚は高度に低下 ・正球性正色素性貧血 ・腎機能障害あり ・血清 IL-6 27.2 pg/mL、血清 VEGF 3770 pg/mL、IgG-λ検出。 ・両側正中・尺骨神経でブロックを伴わない運動神経伝導速度の一様な遅延と活動電位の低下 ・両側脛骨・腓骨神経と腓腹神経では、いずれも活動電位は導出できなかった ・両側胸水と肝脾腫、仙骨右側に溶骨性変化と一部硬化性変化を認めた ・骨髄における形質細胞の軽度増加（2.4%） ＜治療歴＞ ・メチルプレドニゾロンパルス療法、単純血漿交換療法 ・プレドニゾロン治療（60 mg/日） ・MP 療法（メルファラン 12 mg/日×4 日、プレドニゾロン 60 mg/日×7 日）を 11 サイクル ・自己末梢血幹細胞移植を試みるも採取された $CD34^{+}$細胞が必要量に満たず断念
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	100 mg/日
投与期間	2 年（報告時点で投与継続中）
併用薬および併用療法	なし（脳梗塞の既往があるため dexamethasone 使用せず）
施設名	山口大学医学部附属病院
有効性	・T 開始 1 週間で血管腫と両下腿浮腫は軽減しはじめ、血清 IL-6 値も改善（1.8 pg/mL） ・貧血と腎機能障害、胸水が次第に軽減し、血清 VEGF 値も徐々に改善（138 pg/mL） ・仙骨部の硬化性変化は残存 ・四肢遠位優位の自覚的じんじん感や下肢筋力は軽快せず ・T 開始 1 年後には血中 M 蛋白は消失
安全性	・眠気は発現したが、感覚障害や神経伝導検査所見の悪化はみられず ・投与 2 年時点で重篤な副作用の出現なし

表 2.7.6.3-22　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	Successful combination treatment with bevacizumab, thalidomide and autologous PBSC for severe POEMS syndrome
著者	Ohwada C, Nakaseko C, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Takeuchi M, Sakaida E, Masuda S, Shimizu N, Cho R, Nishimura M, Kanai K, Misawa S, Kuwabara S
文献	Bone Marrow Transplant. 2009; 43(9): 739-40
試験の目的	ベバシズマブ、サリドマイド併用治療後に Auto-SCT を実施した重度の POEMS 患者の症例報告
対象患者	49 歳男性 ＜症状＞ ・感覚運動性多発性神経障害、末梢浮腫、女性化乳房、皮膚血管腫、皮膚色素沈着 ・肝脾腫大 ・少量の M 蛋白（IgA-λ）の検出、骨髄における形質細胞（1.6%）の検出 ・甲状腺機能低下症、高プロラクチン血症 ・四肢麻痺 ・血清 VEGF：1640 pg/mL ・運動及び感覚神経線維における重度な軸索喪失 ・大量の胸水や心膜液、腹水による呼吸困難及び心臓障害 ＜治療歴＞ ・ビンクリスチン＋ドキソルビシン＋デキサメタゾン ・大量シクロホスファミド＋デキサメタゾン
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	100 mg/日
投与期間	不明
併用薬および併用療法	ベバシズマブ（5 mg/kg）
施設名	千葉大学医学部附属病院
有効性	・心肺機能は有意に改善 ・神経機能は変わらず ・ベバシズマブ投与により 46 pg/mL まで低下した血清 VEGF 値を低値に維持し、さらなる臨床症状の改善をもたらしたが、4 ヵ月後には血清 VEGF 値が再上昇した（4480 pg/mL） ・短期間のサリドマイド曝露は PBSC 獲得を妨げるものではなく、十分量（2.3×10^6/kg）の $CD34^+$細胞の採取が可能であった
安全性	・重度の血液毒性を発現することはなかった

表 2.7.6.3-23　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	重度の心機能障害を合併し末梢神経障害が軽微であった POEMS 症候群の 1 例
著者	別府 美奈子, 川本 未知, 井上 大地, 田端 淑恵, 山上 宏, 山本 司郎, 荒木 学, 藤堂 謙一, 吉田 亘佑, 菅生 教文, 幸原 伸夫
文献	Peripheral Nerve. 2009; 20(2): 249 -50
試験の目的	重度の心機能障害を合併する POEMS 症候群患者の報告
対象患者	54 歳女性 ＜症状＞ ・眼瞼・顔面・下腿の浮腫、呼吸困難 ・血清 VEGF：16300 pg/mL ・腹部膨満、頸部から前胸部を中心に glomeruloid hemangioma ・背部及び下腿が多毛 ・M 蛋白陰性 ・ACTH：106.7 pg/mL、コルチゾール：24.9 pg/mL、GH：12.99 ng/mL ・尺骨神経の CMAP の振幅低下、正中神経・尺骨神経で F 波の出現頻度が低下、脛骨神経で F 波の潜時延長・A 波の出現。脛骨神経 SEP は波形の出現不良で P37 の軽度延長あり。 ・骨髄において、plasma cell が目立つが異常なし ・胸腹水・肺野気腫性変化・肝脾腫あり ・EF28％ ・骨硬化性病変なし
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	不明
投与期間	不明
併用薬および併用療法	不明
施設名	神戸市立医療センター中央市民病院
有効性	・呼吸困難、胸腹水が著明に減少。 ・心機能改善 ・VEGF 値減少 ・その後、無事に自己血幹細胞移植を行い、現在に至るまで症状の増悪や再発の兆候はみられない
安全性	不明

表 2.7.6.3-24　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	POEMS syndrome presenting as long-term refractory ascites
著者	Chen JF, Chen YC, Lee HS, Chiang CP
文献	J Med Sci. 2008; 28(4): 169-74
試験の目的	難治性腹水及び神経障害を伴う POEMS 患者の症例報告
対象患者	51 歳女性 ＜症状＞ ・四肢末端の脱力感、しびれ ・難治性腹水、胸水 ・サラセミア ・腹水過多による軽度の呼吸困難 ・頻脈、腹部膨張、感覚鈍麻 ・皮膚硬化、色素沈着を伴う広範性の皮膚肥厚（四肢、腹部）、両手の機能制限 ・四肢の多毛症、手足指の爪の白色化 ・四肢の遠位筋力低下と錯感覚 ・乳頭浮腫 ・原発性甲状腺機能低下症（遊離 T4：0.52 ng/dL、TSH：11.30 UIU/mL） ・腎機能障害（BUN：57 mg/dL、クレアチニン：3.2 mg/dL） ・両肋骨横隔膜角への胸水滲出、大量の腹水、大動脈周囲リンパ節の肥大、脾腫 ・骨髄におけるモノクローナルなλ鎖を有する異型形質細胞の増殖 ・アミロイドの沈着や悪性腫瘍の所見は認めず
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	100 mg/12h
投与期間	不明
併用薬および 併用療法	腹腔穿刺 甲状腺ホルモン投与
施設名	Tri-Service General Hospital、National Defense Medical Center
有効性	・臨床検査値に著明な改善みられず ・腹腔穿刺の頻度が減少 ・腹水、胸水過多による断続的な呼吸困難は次第に改善 ・四肢末端のしびれは次第に軽快 ・乳頭浮腫による視力低下も改善
安全性	投与開始後 2 週間で便秘、眠気、皮膚掻痒が発現（4 週後には消失）

表 2.7.6.3-25　症例報告文献

項　　目	内　　容
タイトル	Thalidomide 投与が奏効した Crow-Fukase 症候群の 1 例
著者	黒田 龍, 小尾 智一, 山崎 公也, 寺田 達弘, 溝口 功一
文献	神経治療. 2007; 24(4): 487-91
試験の目的	ステロイドとメルファランに抵抗性の POEMS 症候群患者に対しサリドマイドの投与を行った症例報告
対象患者	43 歳女性 ＜症状＞ ・全身浮腫、感覚鈍麻 ・全身皮膚の色素沈着 ・四肢遠位優位の筋委縮及び MMT が上肢で 4/5、下肢で 2/5 の中等度筋力低下を認め、四肢腱反射は消失。四肢遠位優位の表在覚と深部覚の低下。 ・低蛋白血症及び低アルブミン血症 ・IgA-λ型 M 蛋白陽性（IgA：556 mg/dL） ・血漿 VEGF 値：455 pg/mL ・両側に大量の胸腹水貯留 ・上肢の MCV が著明に低下、CMAP は中等度に低下、遠位潜時も延長 ・下肢では CMAP は導出されず、SNAP は四肢のいずれの末梢神経でも導出されなかった ＜治療歴＞ ・プレドニゾロン（10～60 mg/日） ・メチルプレドニゾロンパルス療法（1 g/日×3 日を 4 クール） ・プレドニゾロン（55～60 mg/日、3 ヵ月以上） ・フロセミド、スピロノラクトン ・メルファラン（12 mg/日×4 日間）
症例数	1 例
使用薬剤	サリドマイド
用法・用量	50 mg/日で投与開始し漸増後、200 mg/日に維持
投与期間	約 14 ヵ月（報告時点で投与継続中）
併用薬および併用療法	プレドニゾロン（60 mg/日→25 mg/日まで漸減）
施設名	独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター
有効性	・胸腹水及び体重の減少 ・アルブミン値上昇 ・IgA：392 mg/dL、血漿 VEGF：119 pg/mL に低下 ・筋力低下、深部感覚障害が改善傾向となり、下肢の MMT が 3～4/5 となった ・プレドニゾロンを減量しても筋力低下と感覚障害の改善は持続し、胸腹水も完全に消失 ・退院後も、自宅内の日常生活動作は自立しており、血漿 VEGF は 63 pg/mL、IgA は 274 mg/dL と改善傾向が続いている
安全性	眠気（日中の日常生活には支障なし）

表 2.7.6.3-26　症例報告文献

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>タイトル</td><td>Thalidomide for POEMS syndrome</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>Kim SY, Lee SA, Ryoo HM, Lee KH, Hyun MS, Bae SH</td></tr>
<tr><td>文献</td><td>Ann Hematol. 2006; 85(8): 545-6</td></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>化学療法抵抗性の POEMS 症候群患者に対しサリドマイド療法が奏効した症例報告</td></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>43 歳女性（韓国人）
＜症状＞
・皮膚色素沈着、呼吸困難、手足の脱力感及び痺れがあり、介助なし歩行が困難
・首、腋の多発性リンパ節腫大、肝脾腫大、ばち状指
・圧痕浮腫
・甲状腺機能低下（TSH：13.02 IU/mL、T3：0.637 ng/mL、T4：0.602 ng/mL）
・血清 IgA-λ検出
・骨髄中に 18.3%の形質細胞を検出
・ヒアリン血管型キャッスルマン病
・末梢感覚運動性ポリニューロパチー
・椎骨 T1、T9 及び胸骨における骨硬化性病変
・心嚢液貯留、肺高血圧
・全身性浮腫、難治性腹水、胸水
＜治療歴＞
・シクロホスファミド、アドリアマイシン、デキサメタゾン併用療法</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>1 例</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>サリドマイド</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>200 mg/日</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>20 ヵ月以上</td></tr>
<tr><td>併用薬および
併用療法</td><td>デキサメタゾン（20 mg/m^2　1～4 日目/月×8 ヵ月）
ドレナージ（3～4 日毎）</td></tr>
<tr><td>施設名</td><td>Department of Internal Medicine Daegu Catholic University</td></tr>
<tr><td>有効性</td><td>・腹水ドレナージは不要になり、呼吸困難が回復
・下半身のしびれは改善し、介助なしで歩けるようになった
・腎機能が正常化
・血清 IL-6 値が正常化
・胸水、腹水貯留は消失
・肝臓、脾臓及び多発性リンパ節腫大は縮小
・肺高血圧と心嚢液貯留は認められない

＜検査値の推移＞
<table><tr><th></th><th>T 治療前</th><th>T 治療後 8 ヵ月</th></tr><tr><td>白血球数（×10^9/L）</td><td>3.5</td><td>4.6</td></tr><tr><td>ヘモグロビン（g/dL）</td><td>7.9</td><td>10.6</td></tr><tr><td>血小板数（×10^9/L）</td><td>53</td><td>345</td></tr><tr><td>血清クレアチニン（mg/L）</td><td>5.9</td><td>1.5</td></tr><tr><td>血清 IgA（mg/dL）</td><td>1173</td><td>421.2</td></tr><tr><td>血清 IgG（mg/dL）</td><td>541</td><td>1130.5</td></tr><tr><td>血清 IL6（pg/mL）</td><td>41.7</td><td>5.59</td></tr></table>・T 投与開始 20 ヵ月後も経過は良好</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>不明</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-27　症例報告文献

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>タイトル</td><td>Thalidomide in POEMS syndrome: case report</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J, Wirta O</td></tr>
<tr><td>文献</td><td>Am J Hematol. 2004; 76(1): 66-8</td></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>サリドマイド治療が奏効した POEMS 症候群患者に関する症例報告</td></tr>
<tr><td>対象患者</td><td>62 歳女性
＜症状＞
・腹水貯留
・栄養障害のため、2 年間で体重が 25 kg 減少
・血清 IgG-κ （5 g/L）、IgA-λ （2 g/L）を検出
・脾臓の肥大（長さ 19 cm）
・骨髄中の形質細胞は 10%未満
・尿中に微量（0.014 g）のλ鎖 M 蛋白を認める
・メサンギウム毛細管様の糸球体腎炎
・重度の肺高血圧（右心室肥大、三尖弁不全、肺動脈血上昇）
・肺動脈収縮期血圧：81 mmHg、拡張期血圧：27 mmHg、楔入圧：15 mmHg
・両下肢における対称性神経因性疼痛
・振動覚低下を伴う腱反射の完全欠損、触診や針刺激に対する感覚異常、両脚の静的アロディニア
・感覚運動性ポリニューロパチー
・乳頭浮腫
・アミロイドーシス、血管炎、悪性腫瘍の所見は認めず
＜治療歴＞
・MP 療法</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>1 例</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>サリドマイド</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>200 mg/日で投与開始後、300 mg/日に増量</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>24 ヵ月以上</td></tr>
<tr><td>併用薬および
併用療法</td><td>ドレナージ（2 週毎）</td></tr>
<tr><td>施設名</td><td>Tampere University Hospital</td></tr>
<tr><td>有効性</td><td>・腹水貯留が消失し、ドレナージ不要となった
・食欲は回復し、体重が増加
・T 使用後 24 ヵ月で全身状態が劇的に改善
・肺高血圧、ポリニューロパチー、糸球体腎炎は臨床的に安定
・脾腫の進行を抑制

＜検査値の推移＞
<table>
<tr><th></th><th>治療前</th><th>治療後
12 ヵ月</th><th>治療後
24 ヵ月</th></tr>
<tr><td>ヘモグロビン（g/dL）</td><td>8.6</td><td>12.1</td><td>11.6</td></tr>
<tr><td>白血球数（×10^9/L）</td><td>1.3</td><td>12.1</td><td>3.3</td></tr>
<tr><td>血小板数（×10^9/L）</td><td>80</td><td>280</td><td>191</td></tr>
<tr><td>S-C-反応性タンパク（mg/L）</td><td>104.1</td><td>26.8</td><td>34</td></tr>
<tr><td>赤血球沈降速度（mm）</td><td>120</td><td>39</td><td>58</td></tr>
<tr><td>S-アルブミン（g/L）</td><td>26</td><td>36</td><td>36</td></tr>
<tr><td>S-クレアチニン（mg/dL）</td><td>1.19</td><td>1.29</td><td>1.06</td></tr>
<tr><td>S-アルカリホスファターゼ（IU/mL）</td><td>780</td><td>357</td><td>329</td></tr>
<tr><td>S-免疫グロブリン G（g/L）</td><td>5</td><td>3.90</td><td>3.94</td></tr>
<tr><td>24 時間尿中タンパク（g）</td><td>0.7</td><td>?</td><td>0.8</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>サリドマイド 300 mg/日に増量後、重度の紅斑性皮疹を発症
治療 8 ヵ月後に一過性脳虚血発作の発現</td></tr>
</table>