

**1. 自ら治験を実施する者（治験責任医師）及び治験実施医療機関一覧**

No.	実施医療機関	診療科名	治験責任 医師名	職名	所在地	電話番号
1	千葉大学医学部附属 病院	神経内科	桑原 聡	教授	〒260-8677 千葉県千葉市中 中央区亥鼻 1-8-1	043-222-7171  (代表)

**2. 治験調整医師**

千葉大学医学部附属病院 神経内科 教授 桑原 聡 (代表)  
 千葉大学医学部附属病院 神経内科 助教 三澤 園子  
 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・診療教授 花岡 英紀  
 〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1 Tel : 043-222-7171

**3. 治験調整事務局**

千葉大学医学部附属病院 神経内科 助教 澁谷 和幹  
 千葉大学医学部附属病院 神経内科 医員 三津間 さつき  
 千葉大学医学部附属病院 神経内科 医員 岩井 雄太  
 千葉大学医学部附属病院 神経内科 医員 関口 縁  
 千葉大学医学部附属病院 神経内科 医員 渡辺 慶介  
 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 片山 加奈子  
 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 青柳 玲子  
 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 大久保 真春  
 〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1 Tel : 043-222-7171

**4. 治験薬提供者**

藤本製薬株式会社  
 〒580-0011 大阪府松原市西大塚 1-3-40  
 Tel: 072-332-5151 FAX: 072-334-0372

**5. 効果安全性評価委員会**

千葉大学医学部附属病院 輸血・細胞療法部 講師 井関 徹  
 千葉大学医学部附属病院 小児科 講師 藤井 克則

**6. 統計アドバイザー**

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 講師 佐藤 泰憲  
 〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1 Tel : 043-224-6507

## 7. 自己末梢血幹細胞移植療法専門家

千葉大学医学部附属病院 血液内科 講師 中世古 知昭  
千葉大学医学部附属病院 血液内科 助教 大和田 千佳子  
千葉大学医学部附属病院 輸血・細胞療法部 助教 清水 直美  
〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1 Tel : 043-222-7171

## 8. 業務支援機関

### 8.1.1 モニタリング

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 モニタリング室  
モニタリング責任者 藤居 靖久  
モニタリング担当者 上元純平、國信亜美  
〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1  
Tel : 043-222-7171

### 8.1.2 症例登録センター・データマネジメント

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 DM 室  
症例登録責任者及びデータマネジメント責任者 (未定)  
〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1  
Tel : 043-222-1206

### 8.1.3 統計解析

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 医療統計室  
統計解析責任者 (未定)  
〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1  
Tel : 043-222-7171

## 8.2 監査

藤本製薬株式会社 薬事法規部  
監査責任者 釣田 フミコ  
監査担当者 堀野 眞弓、田辺 亜弓  
〒580-0011 大阪府松原市西大塚 1-3-40  
Tel: 072-332-5151 FAX: 072-334-0372

### 8.3 検査実施機関 (血清・血漿 VEGF)

株式会社エスアールエルメディサーチ  
〒190-8567 東京都立川市曙町二丁目 41 番 19 号  
Tel: 042-526-7111 (大代表)

## 0. 概要

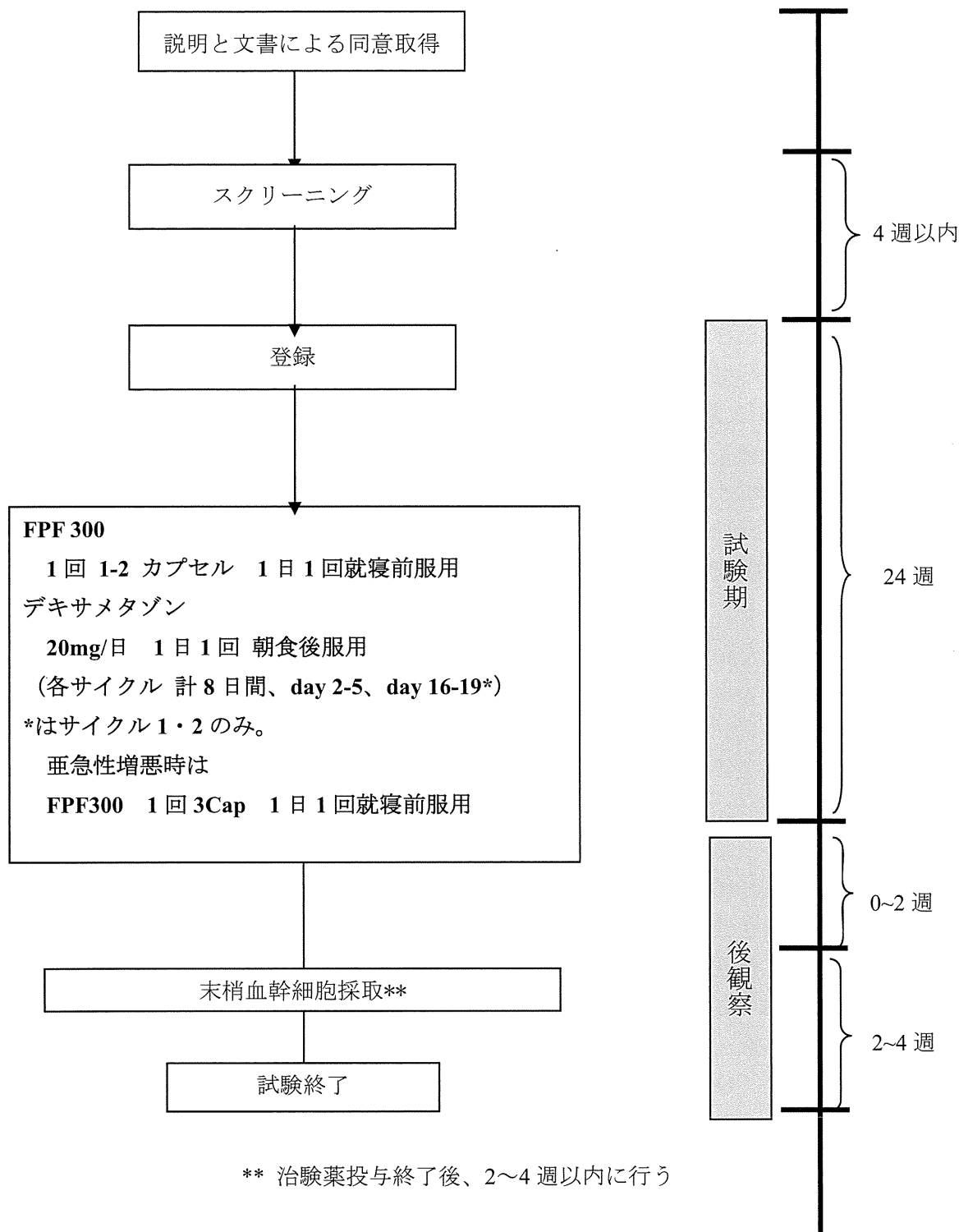
治験課題名	Crow-Fukase ( POEMS ) 症候群に対する自己末梢血幹細胞移植療法の前治療としての FPF300 の有効性・安全性に関する試験
治験の目的	Crow-Fukase ( POEMS ) 症候群に対する末梢血幹細胞移植療法の前治療としての FPF300 の有効性と安全性を明らかにする。
治験デザイン	単施設におけるオープン試験 (単群)
フェーズ	II 相
被験薬 FPF300	一般名：サリドマイド (コード番号：FPF 300) 剤型：サリドマイドを 100mg 含有する 2 号硬カプセル剤
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 診断基準の probable 以上を満たす POEMS 症候群患者。</li> <li>(2) 末梢血幹細胞移植を希望する患者。</li> <li>(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。</li> <li>(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。</li> <li>(5) 治験開始時に原則入院が可能な者。</li> <li>(6) 4 週ごとの外来通院が可能な者。</li> <li>(7) 心電図検査で、臨床的に問題となる異常所見がない者。</li> <li>(8) 患者本人または代諾者から文書による同意が得られている者。</li> <li>(9) FPF300 安全管理に関する同意書に同意が得られている者。</li> </ol>
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 同意取得前 4 週以内に、サリドマイド、レナリドミド、メルフェラン又はボルテゾミブを投与された患者。</li> <li>(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</li> <li>(3) 同意取得前 4 週以内に中等量を超えるのステロイド (プレドニゾンで 10 mg/日換算) の全身投与を受けた患者。</li> <li>(4) 治験期間中に急激な症状悪化が予測される患者。</li> <li>(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</li> <li>(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。</li> <li>(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。</li> <li>(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。</li> <li>(9) 重症の精神障害がある患者。</li> <li>(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。</li> </ol>

	<p>(11) 治験薬投与開始前 4 週以内に併用禁止薬の投与又は併用禁止療法を行った患者。</p> <p>(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相当と判断した者</p>
<b>評価項目</b>	<p>(1) 主要評価項目</p> <p><b>【有効性】</b></p> <p>24 週後の血清 VEGF 減少率</p> <p>(2) 副次評価項目</p> <p><b>【安全性】</b></p> <p>FPP300 投与中の有害事象</p> <p>幹細胞採取</p> <p><b>【有効性】</b></p> <p>血清 VEGF 値</p> <p>完全寛解達成率</p> <p>部分寛解達成率</p> <p>血清アルブミン値</p> <p>M 蛋白定性（血液・免疫固定法）</p> <p>運動機能（筋力・握力・ONLS）</p> <p>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）</p> <p>感覚神経伝導速度、感覚神経活動電位振幅（正中・腓腹神経）</p> <p>胸水量</p> <p>肺活量</p> <p>体重</p> <p>QOL（SF36）</p> <p>治療完遂率</p>
<b>治験方法</b>	<p>1. 治験薬の投与方法</p> <p>(1) 投与スケジュール</p> <p>① 治験薬投与開始日を day1 とし、以後各サイクル開始日を day1 とする。</p> <p>② 28 日（4 週）を 1 サイクルとして 6 サイクル（24 週）実施する。デキサメタゾン は day 2-5、day 16-19 に治験薬に併用して投与する。ただし、やむを得ない理由で服薬できない場合は後 2 日の範囲で投与可能とする。なお、Day 16-19 の投与に関しては、1-2 サイク</p>

	<p>ルのみ行う。</p> <p>③治験薬投与開始は入院とし、原則少なくとも2週間は入院とする</p> <p>(2) 投与量・投与方法</p> <p>① 治験薬 隔日で1日1回1カプセル就寝前に投与する。</p> <p>② 2週目以降は増量基準に従い増量する。</p> <p>③ デキサメタゾン は1サイクル中に計8日間（サイクル3-6は計4日間）、1日1回20mg/日を朝食後に投与する。</p> <p>《増量基準》</p> <p>2週目以降、Grade3以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象がないことが確認されれば、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。</p> <p>3週目以降、Grade3以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象がないことが確認されれば、治験薬を初回投与量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7日以上を目安とし原則28日以内に増量を終了するものとする。</p> <p>《用量維持後のサリドマイド増量基準》</p> <p>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。</p> <p>《用量維持基準》</p> <p>増量終了後は、Grade3以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球減少、血小板減少）の有害事象がなければ、治験薬2カプセル連日投与または原疾患の亜急性増悪をきたす場合、治験薬3カプセル連日投与する。</p> <p>《減量基準》</p> <p>Grade3以上の皮膚障害又は血液毒性（好中球数減少、血小板数減少）の有害事象が生じた際には、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の判断による。</p> <p>《再開・再増量基準》</p> <p>中断又は有害事象による休薬・減量後の再増量に関しては、前述の投与方法、増量基準、用量維持基準に従う。ただし、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日以上を目安とし、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中断に関しては、中断前の投与量で再開する。</p> <p>《中止基準》</p> <p>以下の基準に該当した場合、治験責任医師又は治験分担医師は治験を中</p>
--	---

	<p>止する。</p> <p>(1) 治験薬を最低段階まで減量しても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。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 患者からの中止の申し出があった場合。</p> <p>(4) 治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与が不相当と認めた場合。</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) 患者の妊娠が判明した場合。</p> <p>(7) その他、治験責任医師又は治験分担医師が患者の治験継続が不可能と判断した場合。</p> <p>(3) 以外は治験が中止された場合の「中止日」は、中止の理由となる事象が発現した日ではなく、治験責任医師又は治験分担医師が中止を判断した日とする。</p> <p>《原疾患の亜急性増悪の定義》</p> <p>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。</p> <p>(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</p> <p>*胸水量：座位または立位の胸部 X 線を用いて判定。適宜 CT を併用する。</p> <p>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</p> <p>(2) 体重 5kg/月の増加</p> <p>1 ヶ月以内に 5kg 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。</p> <p>2. 併用禁止薬</p> <p>(1) レナリドミド、メルファラン、ボルテゾミブ、アバスチン</p> <p>(2) 放射線療法</p> <p>(3) ステロイド療法（内服・注射）（ただし、プレドニゾン 10 mg/日換算までの投与は可能とする。プレドニゾン併用時は同意取得時より</p>
--	--

	試験終了時まで用量は変更しない。)
<b>目標被験者数</b>	5名
<b>治験実施期間</b>	治験実施期間：2013年7月1日—2015年8月31日
<b>倫理及びGCP</b>	本治験の実施に際しては「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」及びその他の関連する規制要件を遵守するものとする。
<b>治験審査委員会</b>	本治験の実施に先立ち、治験審査委員会は、本治験の倫理的、科学的及び医学的妥当性を審査する。本治験は、治験審査委員会の承認を得た後に実施する。治験審査委員会の審議結果が「修正の上で承認する」であった場合には、審議結果に基づいて実施計画書又は症例報告書、同意説明文書等を修正した後、本治験を実施する。また、治験審査委員会は少なくとも1年に1回以上の頻度で本治験が適切に実施されているか否かを継続的に審査する。





## I. 相談に至った経緯等

### 1. Crow-Fukase 症候群の治療の現状

Crow-Fukase (POEMS) 症候群は多発性骨髄腫の類縁疾患であり、形質細胞腫に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白 (monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。主要症状である polyneuropathy、organomegaly、endocrinopathy、monoclonal gammopathy、skin change の頭文字より POEMS 症候群とも呼ばれる。その多彩な臨床症状の病態機序にはまだ不明な点も多いが、形質細胞の増殖とそれに伴う vascular endothelial growth factor (VEGF) の過剰分泌が中心的な役割を担っていることが推定され、特に血清 VEGF 値は病勢ともよく相関するとされている。本症候群の患者数は非常に少なく、2003 年に行われた全国調査では本邦における有病者数は約 340 人と推定される。本症候群の生命予後は胸水・呼吸筋麻痺による呼吸不全や腎不全などをはじめとする多臓器不全により不良であることが知られている。また、末梢神経障害は進行性で四肢麻痺に至ることが多く、機能予後も不良である。

POEMS 症候群の国際的な治療指針は Cochrane Database Systematic Review に米国の Mayo Clinic、鹿児島大学、千葉大学の共同研究により発表されている<sup>1)</sup>。しかし稀少疾患であるがゆえ、ランダム化並行群間比較試験などはなく、症例報告又は少数例を対象とした研究に基づいた指針にとどまり、有効性の確立された標準的な治療は現時点で存在しないと言わざるをえない。これまで、ステロイド療法、メルファラン・プレドニン療法等が主に行われ、最近になり自己末梢血幹細胞移植 (auto-PBSCT) を伴う高用量化学療法、サリドマイド療法等が新規治療として行われるようになってきている。

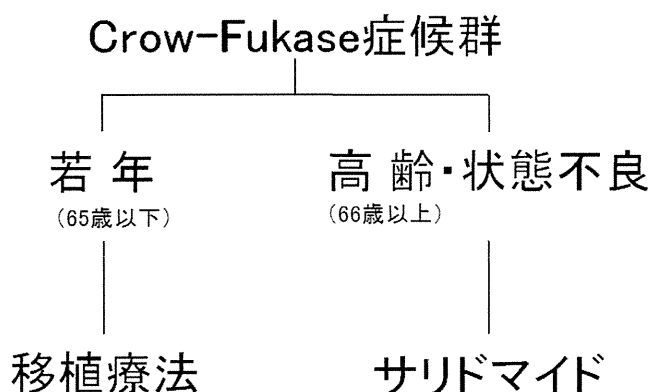
1980 年代には、本症候群が形質細胞の異常によるという認識がなかったため、ステロイドを中心とした治療が行われた。ステロイド療法は糖質コルチコイド受容体を介した VEGF 産生抑制作用により、一定の効果が短期的には認められるが、中～長期的には病勢の進行は抑制できず、同治療による平均生存期間は 28 か月と報告されている。その後、本症候群の病態が形質細胞の腫瘍性増殖であることが認識されるようになり、同じく形質細胞の腫瘍性疾患である多発性骨髄腫に準じ、メルファラン・プレドニゾン療法が選択されるようになった。メルファラン・プレドニゾン療法は比較的安全に施行でき、適応となる患者は多く、1990 年代以降、最も多く行われてきた治療である。この治療により生存期間中央値は 5 - 7 年へ延長し、一定の予後改善がみられた。しかし、メルファランの総投与量が 1,100mg を越えると骨髄異形成症候群などの二次的発癌のリスクが増えること、無効例の存在、5 年経過以降の再発などの問題点が提起されるようになった。

骨髄腫領域では auto-PBSCT を伴う高用量化学療法が 1980 年代より行われるようになり予後の劇的改善が得られた。Crow-Fukase 症候群でも骨髄腫治療の進歩に伴い、2000 年頃から移植療法の報告がなされるようになった。本症候群においても移植療法の効果は劇的で、1 年後血清 VEGF 正常化率 100%、2 年後寛解率 94 - 100% と予後は飛躍的に向上した<sup>1)</sup>。特筆すべきは末梢神経障害の改善であり、現状では移植療法は高度の四肢麻痺を歩行可能に

まで改善できる唯一の治療法である<sup>2,3)</sup>。一方、高齢もしくは重症のため移植適応のない本症候群患者においては、骨髄腫治療薬であるサリドマイド・レナリドミド・ボルテゾミブを用いた治療が試みられている。サリドマイドは本症候群の病態の中心である VEGF の抑制作用がレナリドミドより強く、高度の末梢神経障害の発現頻度現がボルテゾミブより低いことから、現時点では最も中心的に使用されている薬剤である<sup>4)</sup>。

以上より、千葉大学では高い有効性の観点から本症候群治療の第一選択を移植療法、高齢もしくは重症等の理由により移植が行えない症例においてはサリドマイドを第二選択としている（図 1）。しかし、サリドマイドには本症候群の適応はなく、薬害の歴史から適応外使用が厳格に制限されている。現時点でサリドマイドを本症候群に使用するには、「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」に基づいて医師が所属機関の治験審査委員会/倫理委員会への申請を行い、サリドマイド製剤を海外から個人輸入し、さらに「Safety Management system for Unapproved Drugs (SMUD)」へ登録するというステップが必要であり、医師個人への負担が非常に大きい。そのため、サリドマイドは本症候群に有効な可能性があるが全国的には普及せず、現状では医療機関により治療内容が大きく異なっている。また、外国製のサリドマイド製剤は品質が担保されているかの保証がなく、有効性・安全性の観点からの問題も存在しうる。そこで、2010年9月より、千葉大学医学部附属病院 神経内科・臨床試験部が治験調整事務局となり、移植適応のない患者を対象とした、サリドマイド長期投与の有効性・安全性を示すための医師主導治験（Crow-Fukase [POEMS] 症候群に対する FPF300 の多施設共同、ランダム化、プラセボ対象、二重盲検、並行群間比較試験及び長期安全性試験、以下 JPOST-10）を実施中である（2015年8月末まで）。

図 1. Crow-Fukase 症候群の治療方針（千葉大学）



## 2. Crow-Fukase 症候群における移植療法の問題点

若年の Crow-Fukase 症候群患者では、これまで移植療法を優先させてきたが、最近になり 2 つの新規の問題点が認識されつつある。第一に重症化のため移植関連の死亡率が通常より高いこと、第二に移植後の再発が少なくないことである。

本症候群の移植関連死のリスクは自験例で 4% と骨髄腫の 1-2% と比較して高い。それは恐らく、病勢の悪化に起因する多臓器合併症に基づく。また、移植 5 年時点での無進行生存率は 75% と報告され<sup>5)</sup>、自験例でも移植 5 年時点での無再発生存率は 60% であり、再発の抑制は今後の大きな課題である (図 2)。これらの問題点を解決する方法として、骨髄腫領域で一般的に行われているのは移植前の寛解導入療法である。本症候群でも移植前にサリドマイド療法等の寛解導入療法を行い、可能な限り腫瘍量を減じ病勢を低下させ、関連死・再発のリスクを減少させる戦略が考えられる。

当院における移植を行った 24 例を対象とした疫学研究においても、再発の無い群では、再発/関連死のあった群と比較し、移植前にサリドマイド療法を含めたなんらかの治療を行った割合が有意に多く、移植時の血清 VEGF 値も有意に低かった。(表 1)

図 2. 移植後の無再発生存期間 (n=24)

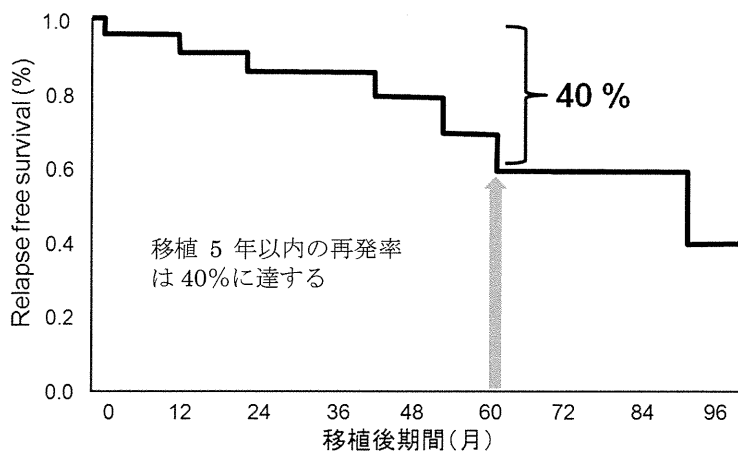


表 1. 関連死/再発に関与する因子 (n=24)

	死亡/再発群	安定群	P値
移植までの期間 (平均)	29ヶ月	39ヶ月	NS
神経症状(ONLS)	5	6	NS
前治療なし	29%	6%	0.027
VEGF値 (平均)	5243 pg/ml	1707 pg/ml	0.02
M蛋白(G:A)	6:1	4:11	0.02

### 3. 骨髄腫・Crow-Fukase 症候群における移植前寛解導入療法の位置づけ

骨髄腫領域では、サリドマイド、ボルテゾミブなどの新規薬剤を移植前に寛解導入療法として組み込むことで、移植前の寛解さらに移植奏効率の向上が期待されている<sup>6)</sup>。

Crow-Fukase 症候群においては、移植前寛解導入は標準的な治療として認識されていない。亜急性に進行する症例も少なくないため、前治療を行わずに移植が優先されることも多い。しかし、多臓器の合併症を有する本症候群では、移植前に病状を改善する試みは恐らく有用で、さらに再発を抑制できる可能性がある。骨髄腫での再発の抑制を目標とした治療戦略の変遷を見ても、本症候群における移植前治療は今後検討すべき課題である。

### 4. 治療薬の予想されるメリット

骨髄腫領域ではサリドマイド・ボルテゾミブの高い有効性が注目され、移植前寛解導入療法の基本治療の位置づけとなりつつある。しかし、ボルテゾミブはサリドマイドと比較し、末梢神経障害発現のリスクがより高く、多発ニューロパチーが前景にたつ Crow-Fukase 症候群への使用は慎重にならざるをえない。実際、Crow-Fukase 症候群へのボルテゾミブ使用の報告も少数にとどまり、臨床試験を企画する根拠は現時点では乏しい。

以上より、骨髄腫での実情と末梢神経障害を前景とする本症候群の特殊性の双方を鑑みると、寛解導入療法としてのサリドマイド療法は妥当な選択肢であると考えられる。本療法により、末梢神経障害の副作用のリスクを減じつつ、移植関連死・再発のリスクも低減できる可能性がある。特に、骨髄腫に比し多臓器合併症の頻繁な本症候群においては、移植前の状態改善は安全な移植療法の遂行に非常に有用な可能性がある。また、Crow-Fukase 症候群においては、移植に必要とされる十分な量の末梢血幹細胞採取が困難な症例が多く、病勢と関連する可能性も示唆される<sup>7)</sup>。移植前寛解導入は幹細胞採取効率を改善させる可能性もある。

一方で、移植前のサリドマイド使用に関する懸念もいくつか存在する。第一に末梢神経障害のリスクである。ボルテゾミブと比し末梢神経障害の発現リスクは少ないとされるが、移植の対象となるような中等症以上の症例に対する安全性に関する懸念である。第二に幹細胞採取に関するリスクである。前述のごとく、Crow-Fukase 症候群の状態悪化は幹細胞採取効率をも悪化させる可能性がある。しかし、骨髄腫領域ではサリドマイドそのものによる幹細胞採取効率低下も指摘されている。当院におけるこれまでの後方視的検討では、サリドマイドの使用と幹細胞採取効率低下の相関は示されていない<sup>7)</sup>。しかし、幹細胞採取は移植療法の成否に関わる重要な問題であり、前方視的検討が望まれる。第三は、本症候群における寛解導入療法そのものに対する懸念である。亜急性進行の経過をきたしうる本症候群において、寛解導入療法を移植に先行させる妥当性に関しては結論が出ていない。

## 5. 先行治験相談時の移植前サリドマイド療法の位置づけ

移植前のサリドマイド療法に関しては、先行する JPOST-10 開始時に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と以下の合意をすでに得ている。以下、相談内容の概略の抜粋を示す(薬機審長発第 0122002 号、平成 22 年 1 月 22 日付、p 25)。

本試験では末梢血幹細胞移植の適応とならない本症患者のみを対象としているが、本薬の効能・効果は特に制限を設けず『Crow-Fukase 症候群』とするのが適当であると考えられる。本治験による適応拡大により、最も恩恵をうけるのは、相談への経緯で述べたごとく移植療法の適応のない患者である。しかし、多発性骨髄腫領域においては、移植前処置、あるいは地固め療法としてのサリドマイドの有効性が海外では多数示されており、本症においても、移植前後の短期的な投与が有効である可能性がある、しかし、移植の適応のある患者が全試験期間 72 週の本治験に参加し、移植の時期が遅れることは倫理的に問題があると考えられる。本来であれば移植前又は後の短期投与の有効性について別の試験として検討すべきであるが、患者数が少ないため、非常に困難を伴う。そこで類縁疾患である多発性骨髄腫での状況を鑑み、効能効果は特に制限を設けず『Crow-Fukase 症候群』とすることが、本症患者にもたらされるメリットが大きく妥当であると判断する。

従って、移植前のサリドマイド療法の有効性・安全性を示すことを目的とした本試験の実施は、適応拡大の視点からは必須ではない。しかし、現状では実臨床の場でサリドマイドによる寛解導入療法を選択するための判断根拠が乏しい。少数例であっても、上記に述べた治験薬の予想されるメリット・懸念に関する臨床医の clinical question に答える客観的データを取得し、サリドマイドによる移植前寛解導入療法の妥当性を可能な範囲で示すことが、医師主導である本治験の最大の目的である。

## II. 相談事項

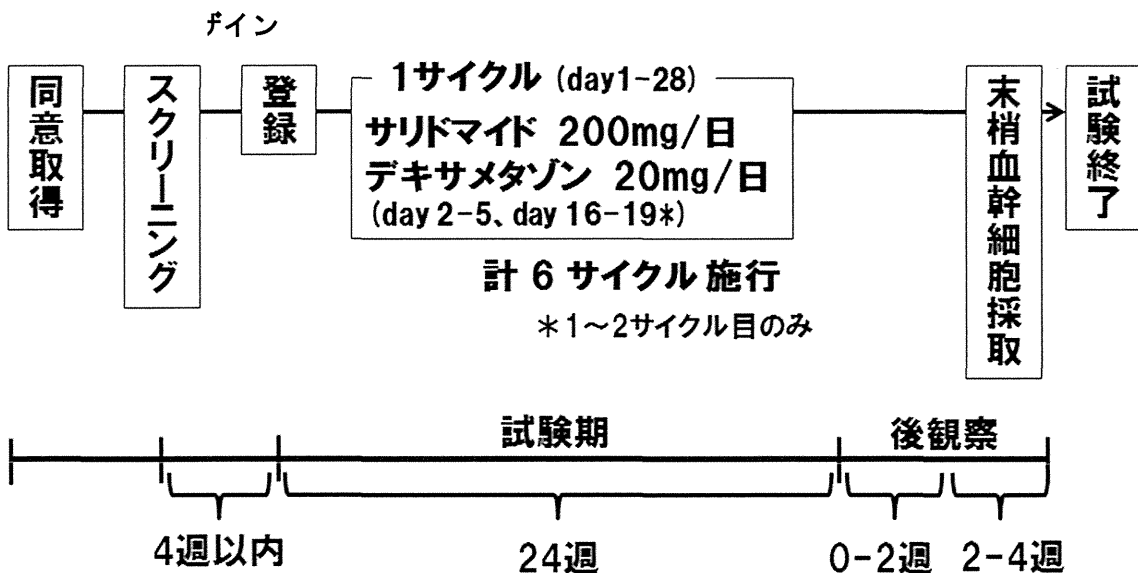
### 治験実施計画書の妥当性

#### 1. 試験デザインについて

本試験は単群・オープン試験として計画した（図3）。サリドマイドを24週投与し有効性と安全性を評価する。デキサメタゾン は骨髄腫及び本症候群のベース治療薬として一般的に用いられている薬剤であるため、JPOST-10と同様に併用薬として採用した。なお、実施施設は千葉大学医学部附属病院の単施設を予定している。

試験デザインを単群・オープン試験とした理由は、倫理的配慮である。統計学的にはランダム化された同時対照(プラセボ)をおいて比較することが望ましい。しかし、疫学研究結果（表1）から移植前治療を行わない場合の死亡・再発が多いことがわかっており、前治療なしに移植を実施するプラセボ群を設定することは、倫理的観点から望ましくないと判断した。

参加施設を単施設とした理由は、第一にPOEMS症候群が希少疾患であるため移植療法が行える施設が限定されるため、第二に厳密な管理下で試験の実施・データ取得を行うためである。本試験は、移植患者におけるサリドマイドの有効性・安全性を示し、JPOST-10とは異なる対象症例でのサリドマイドの効果の再現性を厳密に確認する。また、適切な長期予後調査を行い再発率について明らかにする。



## 治験実施計画書の妥当性

### 2. 評価項目について

#### 評価項目

##### (1) 主要評価項目

###### 【有効性】

24 週後の血清 VEGF 減少率

##### (2) 副次評価項目

###### 【安全性】

サリドマイド投与中の有害事象

幹細胞採取

###### 【有効性】

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（SF36）

治療完遂率

#### 設定根拠

##### (1) 主要評価項目

主要評価項目は本来であれば有効性の指標として、前治療による移植奏効率を評価できる無再発生存期間などを設定すべきである。しかし、5例の対象症例では有効性を明確に判定することは困難である。そこで、本治験の位置づけを、Crow-Fukase症候群に移植前治療を行う妥当性を判断するための予備的検討とし、評価項目を設定した。

移植に先行して、サリドマイド療法を行う妥当性の主要な判断根拠は、移植前治療によ

り移植が遅延し病勢の悪化により移植不能となる可能性の有無である。また副次的な要素として、①末梢神経障害などの副作用の頻度・程度、②移植の可否に関わる幹細胞採取効率への悪影響の有無、などが挙げられる。

Crow-Fukase症候群の病勢を短期間で客観的に評価する候補となりうる指標は、血清VEGF値または血清VEGF減少率である。本症候群患者における血清VEGF値の分布範囲は1000-30,000pg/mlと幅が広い。血清VEGF値は治療開始から約6ヶ月かけて減少し定常化する(図2)。しかし、前値が非常に高い症例では治療が奏功し十分に減少しても低値に至らない可能性がある。そのため、治療の奏功をよりの確に評価できる指標として、血清VEGF減少率を設定した。治療開始24週後の血清VEGF減少率に関しては、自験例での検討から、12ヶ月後の臨床症状・神経伝導検査所見・血液検査所見の改善の程度と相関することが示されており、代替評価項目として採用できる指標である(図3)。

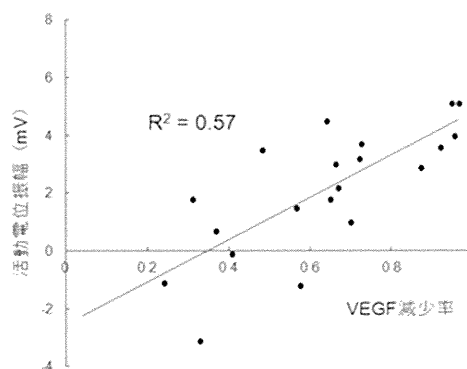
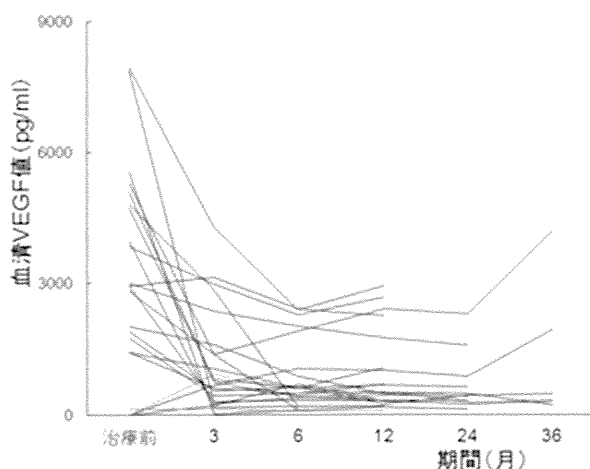
無治療では血清VEGF値は通常減少しない。サリドマイド療法により血清VEGFが減少することが示されれば、移植に先行して6ヶ月間の別治療を行っても少なくとも病勢の悪化は生じないこと、原疾患の改善の可能性が示唆される。

図 2. 治療開始後の VEGF の推移 (n=21)

図 3. VEGF 減少率と神経伝導検査の改善 (n=21)

治療開始 6 ヶ月後の VEGF 減少率は 12 ヶ月後の神経伝導検査値の改善と相関する

VEGF 値の減少は治療開始から、約 6 ヶ月で定常化する



## (2)副次評価項目

先行するJ-POST 10で採用した副次評価項目に加え、移植前サリドマイド療法の妥当性の判断材料となりうる、幹細胞採取を新規の副次評価項目とした。

自験例での後方視的検討では、サリドマイド投与による幹細胞採取効率低下ではなく、原疾患の病勢の悪化が幹細胞採取効率低下に関わる可能性が示唆されている<sup>7)</sup>。一方、骨髄腫領域ではサリドマイドの幹細胞採取効率への影響が懸念されている。そこで、今回の試験ではより厳密な評価を行うべきであると考え、幹細胞採取を副次評価項目として採用した。



完全/部分寛解達成率を設定した理由は、骨髄腫領域で「寛解導入療法」の位置づけである移植前治療の有効性を客観的に評価するためである。完全/部分寛解基準に関しては、国際的に合意が得られた基準がないため、Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対する FPF300 の継続投与試験 (J-POST10 終了後から適応追加承認取得までの継続投与試験) の計画時に設定したものと同様の基準を用いた。

## 治験実施計画書の妥当性

### 3. 目標症例数・試験期間について

目標症例数：5例

治験実施期間 2013年7月1日～2015年8月31日

症例登録期間：2013年7月1日～2015年1月31日

#### 設定根拠

##### (1) 実施可能性の観点から

POEMS症候群は希少疾病であり、2003年の全国調査による全国の推定有病者数は約340名であった。千葉大学医学部附属病院には全国から患者の紹介がある。しかし、2012年1月～12月の1年間における新患者数は7例であり、うち本試験の適格・除外基準を満たすのは3例であった。本試験の被験者登録期間は、最長でも2013年7月から2015年1月末までの約1年半である。以上より、実現可能な最大被験者登録見込みは5例と判断した。なお、本治験の実施期間について、先行するJPOST-10 (プラセボ対照二重盲検試験期 [24週]+ 長期オープン試験期 [48週間]) の結果と合わせ、POEMS症候群におけるサリドマイドの有効性・安全性のデータをより強固にすることが最善と判断した。そのため、先行するJPOST-10の治験終了時期と合わせ、2015年8月末までと設定した。

##### (2) 統計学の観点から

Crow-Fukase症候群は希少疾患であり、上記の実施可能性の観点からも本試験には最大で5例までしか登録することができない。前治療としてサリドマイドを投与した場合の24週後のVEGF減少率を0.55(SD=0.25)、帰無仮説のもとでのVEGF減少率を0.10と仮定し、有意水準両側5%、検出力80%の条件下で1標本t検定統計量を用いて計算すると必要症例数は5例となる。

## 参考文献

1. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13;6:CD006828.
2. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Kikkawa Y, Nishimura M, Nakaseko C, Cho RK, Hattori T. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology.* 2006 Jan 10;66(1):105-7.
3. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Suzuki Y, Kikkawa Y, Sawai S, Hattori T, Nishimura M, Nakaseko C. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology.* 2008 Nov 18;71(21):1691-5.
4. 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 Nov;79(11):1255-7.
5. D'Souza A, Lacy M, Gertz M, Kumar S, Buadi F, Hayman S, Dingli D, Zeldenrust S, Kyle R, Ansell S, Inwards D, Johnston P, Micallef I, Porrata L, Litzow M, Gastineau D, Hogan W, Dispenzieri A. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood.* 2012 Jul 5;120(1):56-62.
6. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, de Vivo A, Testoni N, Nicci C, Terragna C, Grafone T, Perrone G, Ceccolini M, Tura S, Baccarani M; Bologna 2002 study. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood.* 2005 Jul 1;106(1):35-9.
7. Shimizu N, Nakaseko C, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Yokote K, Iseki T, Kanai K, Misawa S, Kuwabara S. Factors associated with the efficiency of PBSC collection in POEMS syndrome patients undergoing autologous PBSC transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Jul;47(7):1010-2.

## 川崎病医師主導治験 経緯

・ 医師主導治験の打診	2011/8/
・ 治験薬提供者へ打診	2011/9/
・ 治験薬提供依頼	2011/12
・ 治験薬提供者からの照会事項	2012/4
・ 治験薬提供者と秘密保持契約締結	2012/4
・ 治験実施計画書 draft1.0 作成	2012/7
・ 治験薬提供者正式合意	2012/9
・ 治験実施計画書 draft2.0 作成	2012/10
・ 治験実施計画書 draft3.0 作成	2012/11
・ 薬事戦略相談事前面談申込	2013/1
・ 薬事戦略相談事前面談	2013/2
・ 薬事戦略相談対面助言申込	2013/3
・ 薬事戦略相談対面助言	2013/5
・ 医師会研究費 B 申請	2013/6
・ 医師会研究費 C 申請	2013/10
・ 契約 (SRL、NOVARTIS、CRO 等)	2013/11
・ IRB	2013/11-12
・ 治験計画届	2013/12
・ 治験開始	2014/11

## 治験実施計画書（案）

### 重症川崎病患児を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロ スポリン A 併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

#### 第Ⅲ相試験

版数 draft4.0

作成日 2013年3月 日

#### 改訂履歴

作成日	改訂番号
2012年 7月24日	draft1.0
2012年10月10日	draft2.0
2012年11月14日	draft3.0
2013年 3月 日	draft4.0

#### 機密情報に関する注意

本治験実施計画書は機密情報であり、本治験に参加する治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験実施医療機関、治験審査委員会（または治験審査委員会に該当する組織）、効果安全性評価委員会に対して提供されるものです。よって、被験者に説明する場合を除き、治験責任医師及び治験薬提供者であるノバルティスファーマ株式会社の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示し、または本治験の目的以外に利用することはできません。また、本治験の結果の一部または全部を学会、雑誌等外部に発表する場合には、治験責任医師及びノバルティスファーマ株式会社の承諾が必要となりますので、あらかじめ、治験調整医師までご連絡頂きますようお願いいたします。