

## 非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞療法

プロジェクト責任者/本橋新一郎 千葉大学医学研究院 免疫細胞医学 教授

開発試験物	$\alpha$ -Galactosylceramide ( $\alpha$ GalCer)パルス樹状細胞
対象疾患	非小細胞肺癌
開発の最終目標	薬事承認
プロジェクトの出口	先進医療Bの終了
現時点での到達点	症例登録中 16/35例
作用機序	NKT細胞活性化による直接の抗腫瘍効果 活性化NKT細胞によるインターフェロン $\gamma$ 産生
市場での位置づけ	進行・再発非小細胞肺癌に対する二次治療剤

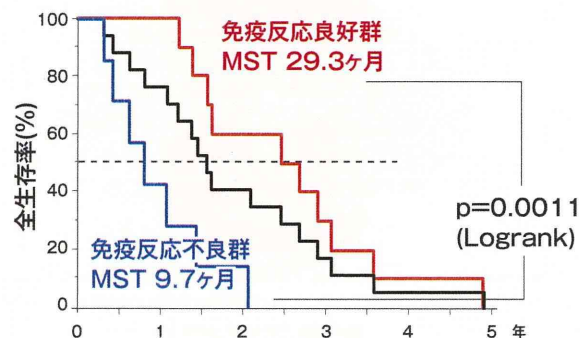
## 切除不能進行期または再発非小細胞肺癌の二次治療方針

75歳未満、パフォーマンス・ステータス良好(0, 1)、扁平上皮癌もしくは非扁平上皮癌でEGFR遺伝子変異陰性もしくはALK遺伝子転座陰性症例の場合、非プラチナ製剤単剤療法(ドセタキセル、ペメトレキセド、エルロチニブ)が推奨される。

## 先行臨床研究データ

標準治療終了後の進行・再発非小細胞肺癌に対する  
 $\alpha$ GalCerパルス樹状細胞投与の臨床研究

- 細胞投与に関連する重篤な有害事象を認めず
- 全生存期間中央値(MST):17.4ヶ月



## 治療計画

成分採血にて末梢血単核球を採取し、樹状細胞を培養誘導する。  
投与前日に $\alpha$ GalCerを添加し、培養1週目と2週目に点滴投与する。  
これを1コースとして、計2コース施行する。  
治療期間終了後、2年間の追跡調査を行う。

※DC:  $\alpha$ GalCerパルス樹状細胞



## 急性冠症候群(ACS: Acute Coronary Syndrome)に対する新規作用機序による薬物治療

プロジェクト責任者/花岡英紀 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 教授

開発試験物	新規作用機序を有する薬物
対象疾患	急性冠症候群(ACS)
海外での開発状況 国内での開発状況	海外で第Ⅱ相試験が実施中 日本人初の投与として安全性を確認しながら進める。
開発の最終目標	新薬の世界同時承認
プロジェクトの出口	日本人初の投与として安全性を確認するとともに、 国際共同第Ⅲ相試験に合流するために必要なデータを収集する。
現時点での実績	<ul style="list-style-type: none"> <li>・海外開発企業と日本における開発計画についての討議</li> <li>・Key Opinion Leader (KOL) の選定及びKOL会議の開催</li> <li>・海外開発企業の監査受託</li> <li>・PMDA相談事項の検討</li> </ul>
市場での位置づけ	<p>ACSは冠動脈粥腫破綻、血栓形成を共通基盤として急性心筋虚血を呈する臨床症候群であり、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心臓性突然死までを包括する疾患概念である。</p> <p>我が国の2008年度の虚血性心疾患の患者総数は80万人以上であり、心疾患により年間18万人が死亡している。</p> <p>日本人における虚血性心疾患の発症率、死亡率は諸外国と比べて低値であることが報告されているが、近年脂質異常症や糖尿病の増加に伴い、虚血性心疾患の増加が懸念されている。</p> <p>本研究は新規作用機序を有する薬物であり、わが国においても急性冠症候群に対する新たな治療薬として期待される。</p>



American Heart Association - Watch, Learn and Live: Interactive Cardiovascular Library

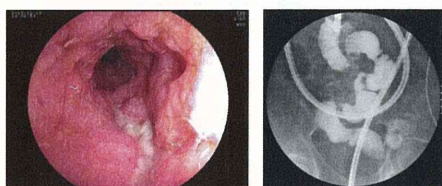


# クローン病患者を対象としたEP4拮抗薬の安全性および有効性に関するPOC試験

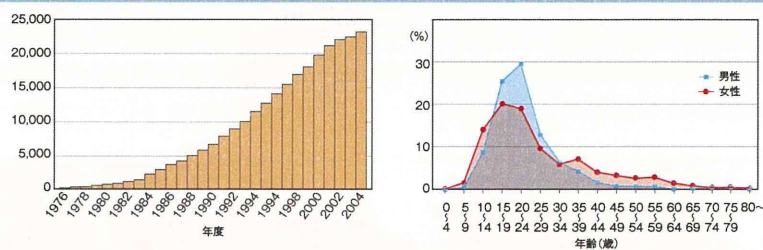
プロジェクト責任者/横須賀収 千葉大学医学部附属病院 消化器・腎臓内科学 教授

開発試験物	EP4拮抗薬(ベンチャー企業)
対象疾患	クローン病
研究目的	クローン病患者に対するEP4拮抗剤の開発を目指して、日本人における早期探索臨床試験(POC試験)を実施する。
プロジェクトの出口	POC達成後、後期開発を担当する企業と連携して承認申請を目指す。
実施状況	第I相試験、POC試験の骨子立案 ヒト血清中EP4拮抗薬の濃度測定法バリデーション試験完了
作用機序	EP4拮抗薬は、プロスタグランジンE2(PGE2)の受容体であるEP4受容体を選択的に阻害し、自己免疫疾患の原因物質であるインターロイキンの産生を抑制する。
市場での位置づけ	クローン病は原因に諸説があり、治療方法が未確立な分野である。使用できる薬剤も限られており、近年使用されている生物学的製剤も維持投与中に効果が減弱する二次無効症例が報告されている。海外での試験で安全性が確認されている当該試験薬は罹病期間が長期に渡るクローン病において新たな治療薬の選択肢となり得る。

## クローン病患者の内視鏡検査及び消化管造影検査



## クローン病医療受給証交付件数と推定発病年齢

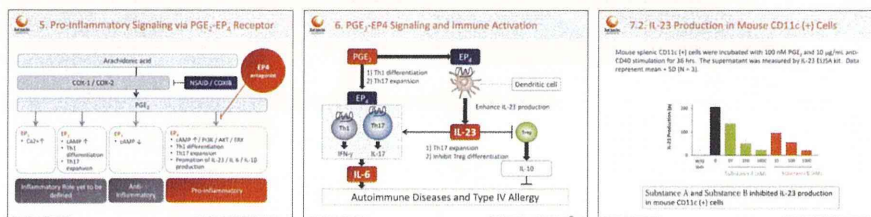


難病情報センター 病気の解説 クローン病

## クローン病の治療



## EP4拮抗剤の免疫機能における作用機序及び非臨床データ





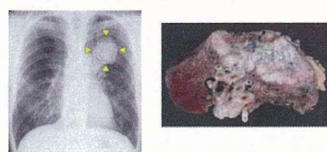
## 非小細胞肺がんに対するEP4拮抗薬のPOC試験

プロジェクト責任者/本橋新一郎 千葉大学医学部附属病院 免疫細胞医学 教授

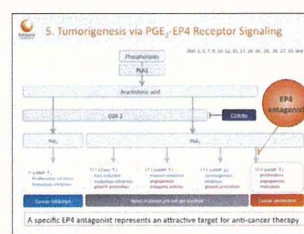
開発試験物	EP4拮抗薬(ベンチャー企業)
対象疾患	非小細胞肺がん(Non Small Cell Lung Cancer : NSCLC)
研究目的	NSCLC患者に対するEP4拮抗剤の開発を目指して、日本人におけるEP4拮抗薬のPOCを達成する。
プロジェクトの出口	POCを達成後、後期開発を担当する企業と連携して承認申請を目指す。
実施状況	NSCLC対象の開発戦略計画についてベンチャー企業と検討中である。
作用機序	EP4拮抗薬は、プロスタグランジンE2 (PGE2) の受容体であるEP4受容体を選択的に阻害し、がんの発生、増殖におけるシグナル伝達を阻害する。
市場での位置づけ	肺がんは日本における全悪性腫瘍死の第1位を占めており、特にNSCLCは全原発性肺がんの約80%を占める。またNSCLCは化学療法や放射線療法に対する反応性が乏しく、外科的切除が主体となっている。しかし、切除不能進行・再発NSCLCに対する薬物治療は選択肢が限られているのが現状である。化学療法に対して副作用の少ない経口の薬剤開発は肺がんの分野において急務かつ重要である。

## 原発性肺がんの病態

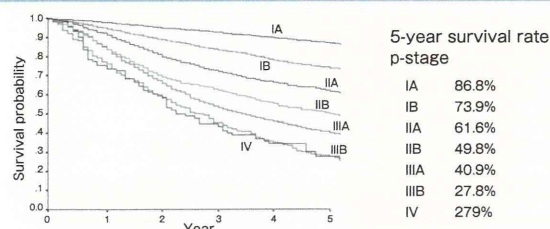
Leading cause of cancer death : 70,293 people died in 2011 (Japan)  
 Five year survival rate of all cases: ~38% in 2011 (Japan)  
 Median survival time of unresectable lung cancer: 11~14 months  
 Median survival time after 2<sup>nd</sup> line chemotherapy: 5~8 months



## EP4拮抗剤の抗腫瘍効果における作用機序と非臨床データ



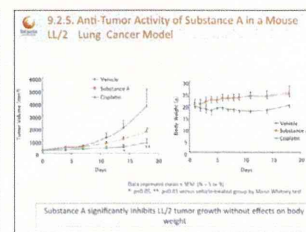
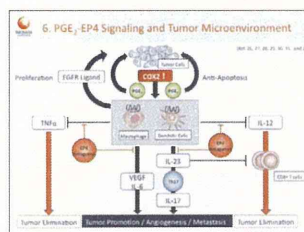
## 原発性肺がんの外科切除後生存曲線



## 5-year survival rate of all resected cases

1996年	51.9%
1999年	61.6%
2004年	69.6%

2011, 日呼外会誌





# 網膜色素変性症・裂孔原性網膜剥離に対するウノプロストンの有効性及び安全性に関する試験

プロジェクト責任者/山本修一 千葉大学医学部附属病院 眼科 教授

開発試験物	0.15% UF-021 (レスキュラ® (株)アールテックウエノ)
対象疾患	網膜色素変性症、裂孔原性網膜剥離
開発の最終目標	製造販売承認(適応拡大)
プロジェクトの出口	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 網膜色素変性症: 製造販売承認(適応拡大) ((株)アールテックウエノ)</li> <li>● 裂孔原性網膜剥離: POC情報取得</li> </ul>
現時点での到達点	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 網膜色素変性症: 180/180例 登録満了</li> <li>● 裂孔原性網膜剥離: 試験デザイン検討中</li> </ul>
作用機序	BK-channel (maxi-k) 開口による神経保護作用 (裂孔原性網膜剥離の作用機序の詳細不明)
市場での位置づけ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 網膜色素変性症: 中心部網膜感度改善による視力悪化遅延</li> <li>● 術後網膜剥離: 視力回復の補助、促進</li> </ul>

## 網膜色素変性症、裂孔原性網膜剥離

**網膜色素変性**

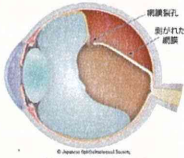
遺伝子異常による  
杆体細胞障害  
原因遺伝子60種程  
報告されている

錐体細胞の  
二次障害  
・血中エンドセリン増加  
・網膜厚薄低下

▲ 図1. 網膜色素変性後期の眼底写真  
引用: 日本眼科学会  
[http://www.nichigan.or.jp/public/disease/momaku\\_hakuri.jsp](http://www.nichigan.or.jp/public/disease/momaku_hakuri.jsp)

**裂孔原性網膜剥離**

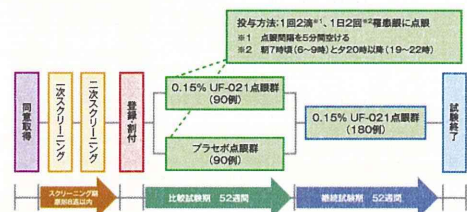
液化硝子体が網膜に開いた孔を通り網膜下に入り込むことで発生



▲ 図2. 裂孔原性網膜剥離のイメージ 引用: 日本眼科学会  
[http://www.nichigan.or.jp/public/disease/momaku\\_hakuri.jsp](http://www.nichigan.or.jp/public/disease/momaku_hakuri.jsp)

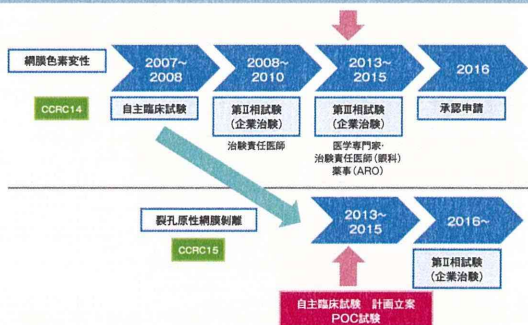
項目	詳細	項目	詳細
症状	求心性視野狭窄、夜盲、視力低下	症状	飛蚊症、光視症、視野欠損、視力低下
発症頻度(本邦)	約18.7人/10万人	発症頻度(本邦)	約1人/1万人
治療法	ビタミンA療法、循環改善薬等の 対症療法のみ	治療法	外科的手術のみ (硝子体手術、強膜バックリク)

## UF-021の網膜色素変性症を対象とした第Ⅲ相臨床試験 治験依頼者: (株)アールテックウエノ

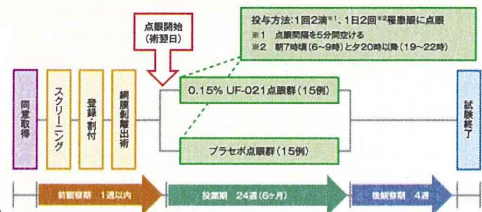


- 【選択基準】**
- (1) 同意取得時年齢が20歳以上70歳以下で、治験実施計画書に則った外来診察・検査等が可能。
  - (2) ゴールドマン視野検査で中心30度以内に及ぶ求心性視野狭窄(輪状盲点も含む)を示す。
  - (3) 31日以内に施行した、2回のHFA(10-2)中心4点の平均網膜感度の差が3dB以内かつ両値30dB未満。
- ※ 2回の検査で(3)の基準を満たさない場合、2回目の検査から31日以内に3回目の測定を行う。3回目の測定値と1回目/2回目の測定値と比較し、中心4点の平均網膜感度の差が3dB以内かつ両値30dB未満であれば、(3)の条件を満たすこととする。

## 開発スケジュール(ロードマップ)



## UF-021の術後裂孔原性網膜剥離を対象とした自主臨床試験 試験実施施設: 千葉大学医学部附属病院 眼科



- 【選択基準】**
- (1) 術前矯正視力が0.3以下、50歳以上80歳未満の中心窩剥離を伴う裂孔原性網膜剥離
  - (2) 推定黄斑剥離期間が1週間以内
  - (3) 初回硝子体手術で網膜修復(再手術症例は試験中止)
  - (4) 白内障同時手術を行った/過去に白内障手術を行った
  - (5) 文書での参加同意を取得し、診察受診に対応可能



## 本研究の計画・立案の経緯

2014/3 現在

日付	事項
2012/1/16	<p>院内の先端医療開発推進経費（制度）採択</p> <p>「POEMS（Crow-Fukase）症候群に対するサリドマイド（FPF300）併用自己末梢血幹細胞移植療法の有効性に関する自主臨床試験」</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 65歳以下の移植可能な症例に対するサリドマイドの有効性・安全性データを取得する目的</li> <li>● 先行するランダム化試験の結果と合わせ、申請資料として追加</li> </ul>
2012/5/18	<p>自主臨床試験（高度医療） IRB 事前ヒアリング</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● サリドマイド使用により浮腫、胸腹水を減らすことで移植関連死が低下</li> <li>● 高度医療の場合、者自己負担について懸念がある。</li> <li>● 主要評価項目：24週後の血清 VEGF 値について、サリドマイドを使用することで安全に移植ができることを評価するならば、「移植移行の成功率」としてはどうか。</li> <li>● <u>移植可能の基準を設定することは可能かどうか。</u></li> <li>● 症例数5例のうち、1例でも移行できなかった場合、有効性に影響を及ぼす可能性はあるか。</li> </ul>
2012/8/10	<p>神経内科・臨床試験部 プロトコール打ち合わせ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 移植前治療としてのミッションは病勢を落ち着かせることである</li> <li>● 移植直前の VEGF 値高値の場合、再発率が高い</li> <li>● 状態が悪くても移植するケースはある</li> <li>● <u>移植移行の定義を設定する必要がある</u></li> </ul>
2012/10/12	<p>藤本製薬との打ち合わせ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 治験薬の提供の内諾を得た</li> <li>● 医師主導治験として計画することとした</li> </ul>
2012/11/2	血液内科・神経内科・臨床試験部 プロトコール打ち合わせ
2012/12/7	神経内科・臨床試験部 治験実施計画書（案）打ち合わせ
2013/1/4	<p>神経内科・臨床試験部 治験実施計画書（案）</p> <p>事前相談 相談事項 打ち合わせ</p>
2013/1/25	薬事戦略相談 事前面談
2013/3/1	薬事戦略相談 対面助言申込
2013/3/18	資料搬入
2013/4/23	薬事戦略相談 対面助言
2013/5/31	治験実施計画書 初版作成

日付	事項
2013/6/17	IRB 承認
2013/7/4	治験計画届書 提出
2013/8/7	第 1 例目 登録
2013/9/26	第 2 例目 登録
2013/11/27	第 3 例目 登録
2014/1/8	第 4 例目 登録
2014/1/22	第 5 例目 登録

受付日・番号：平成 25 年 3 月 1 日・#戦 P50

治験成分記号：FPF300

相談区分：医薬品戦略相談（別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業）

（案 ver. 3）

薬機審長発第 号  
平成 年 月 日

千葉大学医学部附属病院神経内科  
教授 桑原 聡 殿

貴殿から平成 25 年 3 月 1 日付けで相談申込のあった FPF300 の医薬品戦略相談（別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業）については、以下のとおりであったことを確認する。なお、本記録に示された判断等については、提出された資料に基づき、対面助言実施時点における科学水準で行われたものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により、その妥当性についての解釈は変わりうることについて留意されたい。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
審査センター長 矢守 隆夫

1. 上記の相談に対しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第三部（第 3 分野の 1）と薬事戦略相談室が担当した。
2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談申込者との対面助言は、平成 25 年 4 月 23 日（火）に実施された。  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者として、染谷意、矢花直幸、伊藤浩介、大脇和浩、諧肇、古関竹直、佐久嶋研、菅原岳史、高木和則、中林哲夫、中村治雅、原綾子、東利則（以上、新薬審査第三部）、宇山佳明、阿部喜穂、福西克弘（以上、薬事戦略相談室）が出席した。  
相談申込者である千葉大学医学部附属病院側の担当者として、桑原聡、三澤園子、花岡英紀、佐藤泰憲、佐藤喬俊、藤居靖久、青柳玲子、大久保真春、片山加奈子（以上、千葉大学医学部附属病院）、長谷雅史、山下治夫、中西正人、中尾智佳子、釣田フミコ、栃川宜永（以上、藤本製薬株式会社）が出席した。
3. 相談申込者からの相談事項は 1 項目あり、詳細は別紙のとおりである。



#### 4. 対面助言記録

以下の記録においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者を「機構」と言い、相談申込者である千葉大学医学部附属病院側の担当者を「相談者」と言う。

##### (1) 治験薬の概要等

FPF300（成分名：サリドマイド、以下「本剤」と言う。）の概要、相談に至った経緯等は、別紙のとおりである。

##### (2) 本相談の経緯

本相談においては、提示された相談事項に対し、平成24年3月27日付照会事項において、別添の機構の見解を提示した。

その結果、相談者より、本試験の実施の有無にかかわらず「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に「移植適応を有する Crow-Fukase 症候群に対する投与経験は乏しく、本剤の有効性及び安全性は確立していない」と記載されるのであれば、本試験の実施意義に対する機構の考えを十分に理解できず、どのような試験デザインであれば、効能・効果に特に制限を設けず「Crow-Fukase 症候群」とすることが可能か議論したいとの見解が提示された。

このため本対面助言においては、移植前の Crow-Fukase 症候群に対する適応の考え方を中心として議論を行い、その後、相談事項として提示されている第Ⅱ相試験（JPOST-13 試験）の実施計画について議論することとした。

##### (3) 相談事項： 治験実施計画書の妥当性について

#### 1) 相談事項に対する機構の意見

<移植前の Crow-Fukase 症候群に対する本剤の適応について>

- ① Crow-Fukase 症候群に対する第一選択は移植療法とされていること、現時点で移植適応のない Crow-Fukase 症候群患者への本剤投与時の血清 VEGF 低下の臨床的意義、安全性の情報は不明であることを踏まえると、移植療法前の Crow-Fukase 症候群に対する本剤投与の是非を議論することは時期尚早と考える。また、移植適応のない Crow-Fukase 症候群患者への本剤投与による血清 VEGF 低下の臨床的意義については、JPOST-10 の試験成績、承認後に予定される全例調査での長期的予後の調査結果に基づき結論されるべきと考える。しかしながら、本対面助言において、提示されている JPOST-13 試験の計画について現時点で一定の議論が必要と考えるため、本剤の Crow-Fukase 症候群に対する適応についての現時点での機構の意見を以下に提示する。
- ② 相談資料においては、Crow-Fukase 症候群の移植前の寛解導入が移植関連死・再発リスクを低減させる旨が説明されているが、現在提示されている本剤の開発計画において明確なエビデンスを示すことは困難と考えられ、



移植前の Crow-Fukase 症候群に対する本剤投与を推奨する直接的根拠とはなり得ないものとする。従って、現時点で移植前の Crow-Fukase 症候群に対して本剤を開発するのであれば、i) 移植前の Crow-Fukase 症候群に対する本剤投与の臨床的意義が、臨床症状の改善、QOL の改善等から十分説明可能であること、ii) 本剤投与が安全性の観点から移植療法を妨げるものではないことが説明される必要があり、このようなリスクベネフィットバランスについて移植前の患者において適切に検討されるべきと考える。

- ③ 上記②の検討については、JPOST-10 試験成績に基づく移植適応のない Crow-Fukase 症候群に係る承認申請スケジュールのみを考慮して開発が計画されるべきではなく、少なくとも移植前の Crow-Fukase 症候群に対する安全性について適切に検討が行われることが必要であり、可能な限り多くの移植前の Crow-Fukase 症候群患者での検討内容に基づき、リスクベネフィットバランスについて判断されるべきと考える。
- ④ JPOST-10 の試験成績に基づく本剤の効能・効果については承認審査時に改めて議論したいと考えるが、仮に「Crow-Fukase 症候群」のような効能・効果とする場合にも、本剤の臨床的位置付けは移植適応の有無で異なることから、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項等において、i) Crow-Fukase 症候群に対する治療計画の立案に際しては、まず、第一選択である移植を考慮すべきこと、ii) 高齢又は重症のため移植適応のない Crow-Fukase 症候群に対し、本剤は第一選択であること、iii) 本剤の Crow-Fukase 症候群における再発防止に係る有効性は示されていないこと等を添付文書に記載することを前提として、医療現場に提供されるべきと考える。また、当該承認申請時には、JPOST-13 試験のカットオフデータを提出した上で、iv) 移植適応を有する Crow-Fukase 症候群に対する投与経験は乏しく、本剤の有効性及び安全性は確立していないといった注意喚起等を記載することが適切と考える。なお、具体的な注意喚起の記載については、承認審査時に改めて議論したいと考える。
- ⑤ 上記②の検討において、本剤の良好なリスクベネフィットバランスが示された場合には、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項の改訂について議論は可能と考えるが、その場合にも機構の意見④の iv) について、移植前の Crow-Fukase 症候群に対する本剤の安全性は最長 6 ヶ月までの検討しか行われていないこと、移植前の Crow-Fukase 症候群に対する本剤の投与は対症療法であり、速やかな移植の実施を考慮すべきことに関する注意喚起に変更する対応が適切と考える。なお、具体的な注意喚起の記載については、試験成績等を踏まえて、改めて議論したいと考える。
- ⑥ 上記②の移植前の Crow-Fukase 症候群患者での検討内容については、以下の要件が満たされる必要があると考える。
  - i) JPOST-10 の実薬群との比較の観点から少なくとも 10 例以上の移植前の Crow-Fukase 症候群患者の安全性、有効性、幹細胞採取率に係る臨床試験成績を多施設で取得することが必要と考える。なお、



JPOST-13 試験として実施されることが望ましいと考えるが、医師主導治験としての実施が困難であれば、企業治験としての実施も考慮すべきと考える。

- ii) 上記 i) の全症例について、移植実施に関する情報（移植が困難と判断された場合には、その理由及び本剤との関連性についての情報を含む）を、長期予後調査のカットオフデータに含める必要があると考える。また、移植後の一定期間の有害事象ベースでの安全性データも含める必要があると考える。
- iii) 長期予後調査については、添付文書改訂の根拠資料となることから、GPSP 下で実施されるべきと考える。
- iv) 上記 ii) については、本剤の投与が移植の可否に影響を与えないことについて、他の臨床研究等との比較に基づき、適切に考察される必要がある。
- v) 移植前の Crow-Fukase 症候群患者に対する本剤投与時の有効性について、JPOST-10 との比較等に基づき、その臨床的意義が適切に説明される必要がある。
- vi) なお、上記③の直接的根拠とはならないものの、移植適応のない Crow-Fukase 症候群患者における全例調査のカットオフデータも併せて提出し、安全性に大きな問題が生じていないことについても併せて説明すること。

<治験実施計画書の妥当性について>

- ⑦ 安全性及び有効性の評価項目については、提出された相談資料及び安全性を主要評価項目とする照会事項回答（平成 25 年 3 月 27 日付照会事項 1 回答）に異論はないが、上記の機構の意見⑥に基づき目標症例数及び実施施設については再検討し、治験実施計画書を改訂する必要があると考える。
- ⑧ 一部の患者において VEGF 値の減少に本剤の 24 週間の投与が必要であることは理解するが、VEGF 値の低下した移植前の Crow-Fukase 症候群患者に対して本剤の投与を継続する意義は現時点で明確に説明されていないと考える。移植療法に移行可能と判断される場合には速やかに本剤の投与を中止し、末梢血幹細胞採取及び移植療法に移行する試験デザインとすることも一案と考えるため、検討すること。

## 2) 機構の意見に対する相談者の回答

機構の意見①～⑥について、対面助言の当日に議論したい。なお、機構の意見においては本剤が移植前の対症療法と位置付けられているが、本剤は抗腫瘍効果を有しており、移植前治療の目的は、本剤により腫瘍量を減少させ、移植時までには寛解へ導入することで関連死・再発を減少させることである。すなわち、移植前の一定期間に本剤を使用して治療を行うことで、前治療を行わずに移植を行うよりも、「より深い寛解」を目指す目的がある。



機構の意見⑦について、目標症例数の引き上げ及び多施設共同試験への変更について再度十分な検討を行ったが、JPOST-10 の実績を踏まえると 5-10 例が最大限であると考ええる。なお、多施設共同試験とすることについては検討中である。

機構の意見⑧について、以下 i) 及び ii) に示す理由から 24 週の投与期間を設定することに特段の問題はないと考えるが、機構の指摘を踏まえ、次に示す早期移行基準に基づいて移植へ移行できると判断される場合には、早期に移植療法へ移行する計画へと変更する。

早期移行基準: 血清 VEGF 値が 1000 pg/mL 未満かつ胸腹水の消失が確認され、試験責任医師又は分担医師が早期に本剤を中止し、幹細胞採取・移植へ移行可能と判断する場合。

- i) 本剤の幹細胞採取効率への懸念はサリドマイド誘導体であるレナリドミドの試験成績に基づくものであり、本剤の 9-24 週間の投与においては、幹細胞採取効率への懸念は認められていないこと。
- ii) 機構の意見⑥に基づく JPOST-10 との比較的观点。

### 3) 対面助言時の検討内容、今後の検討課題等

#### ① 移植前の Crow-Fukase 症候群に対する本剤の投与について

機構は、これまでの機構の事前見解に対する相談者の見解からは、移植前の Crow-Fukase 症候群に対する本剤の投与に関して、機構との見解の相違が見受けられるため、まず、この点を整理したいと述べ、JPOST-10 試験及び JPOST-13 試験に基づく臨床データパッケージについて、以下のように述べた。

- i) Crow-Fukase 症候群は稀少疾患であり、さらなる開発は困難と考えられることを踏まえると、JPOST-10 試験を主要な検証的試験として承認申請した場合に、効能・効果を移植適応のない Crow-Fukase 症候群に限定せず、本剤を必要とする患者に対し使用可能な形で承認することが望ましいとの相談者の見解に異論はない。
- ii) 相談者からは、移植前寛解導入療法の臨床的意義が説明されているが、現在までの開発計画等を踏まえると、JPOST-13 試験又は今後の本邦での開発で Crow-Fukase 症候群の移植前療法における長期的予後の改善に関するエビデンスを構築することは困難と認識しており、本剤の Crow-Fukase 症候群に係る承認取得においては、相談者の説明する移植後の「より深い寛解」を目指した移植前寛解導入療法を積極的に推奨することは受け入れられない。また、Crow-Fukase 症候群患者が本剤を使用できるよう薬事承認を取得することが当初の開発目的であったことを踏まえると、移植前寛解導入療法のエビデンス構築とは別途切り離して議論が行われるべきと考える。
- iii) 効能・効果を「Crow-Fukase 症候群」とする場合にも、JPOST-10 試験でエビデンスが得られている本剤の投与対象は移植不適の患者であることについて、適切に添付文書において情報提供されるべきと考える。添付文書における情報提供の一案として、平成 24 年 3 月 27 日付照会事項等で提示し

た「移植適応を有する Crow-Fukase 症候群に対する投与経験は乏しく、本剤投与の有効性及び安全性は確立していない」との文言、相談事項に対する機構の意見④で提示した文言を提示したが、現時点で確定的な文言とは考えておらず、承認審査時に改めて議論する必要があると考える。

- iv) 審査時には、移植前の Crow-Fukase 症候群に対する本剤投与の必要性、JPOST-10 試験成績から期待できる移植前の Crow-Fukase 症候群に対する本剤の有効性、移植前及び移植不適それぞれの患者における本剤のリスク等に基づき、どのような情報提供が適切か議論する必要があると考える。また相談者においても、移植適応の有無による本剤の投与対象・使用方法及び臨床的な位置付けの違いなどについての情報提供の方法、注意喚起の文言、製造販売後の安全対策の体制について、承認申請時に得られることが想定されるエビデンスに基づき、現時点から十分に検討すること。

相談者は、以下のように述べた。

- i) 骨髄腫の移植前寛解導入療法において再発までの期間延長等の長期的な予後のエビデンスが集積した場合には、Crow-Fukase 症候群における移植前寛解導入療法の臨床的意義を説明できる可能性があり、本剤の移植前投与により移植関連死及び再発リスクの低下が期待できると考える。しかしながら、JPOST-13 試験から Crow-Fukase 症候群の長期的な予後に関するエビデンスを構築することができないことは理解しており、移植前寛解導入療法に係る機構の見解については了解した。
- ii) Crow-Fukase 症候群においては亜急性増悪により移植が困難な症例が存在し、移植前の臨床症状の改善を目的として本剤が投与されることも考えられる。このような症例も含め、移植前の患者に対する本剤投与の必要性、適切性については、承認申請時まで十分に説明できるようにしたい。
- iii) 添付文書における情報提供の必要性については理解し、引き続き検討したい。

機構は、移植前の Crow-Fukase 症候群に対する本剤投与の位置付けについて、相談者及び機構の合意が得られたと考えるため、本対面助言では、改めて以下の点を前提として、J-POST13 試験について議論したいと述べた。

- i) JPOST-13 試験は移植移行に係る安全性を検討するための探索的な試験として位置付けて実施すること。
- i) JPOST-13 試験については、実施可能性、試験デザイン等の限界があると考えられるため、承認後に長期予後調査の結果を確認する必要があるものの、当該調査結果に基づく新たなリスクベネフィットの評価は困難であることから、添付文書の改訂等を行わないこと。
- ii) 移植前の Crow-Fukase 症候群に対する本剤の投与に関する添付文書での記載については、JPOST-10 試験のエビデンス及び JPOST-13 試験のカットオフデータに基づき承認申請時に議論することとし、JPOST-13 試験から議論可能な安全性、移植前の Crow-Fukase 症候群に対する本剤投与の必要性、



適切性を勘案して、その内容を検討すること。  
相談者は、了解した。

## ② 治験実施計画書の妥当性について

### <目標症例数について>

機構は、JPOST-13 試験が、本剤の移植移行に係る安全性を検討する位置づけの試験であることを踏まえると、5-10 例の目標症例数とすることに特に異論はないと述べた。

相談者は、了解した。

### <本剤の投与期間について>

機構は、以下のように述べた。

JPOST-13 試験においては、移植療法への移行判断等を議論することはできないと考えられること、本剤の承認申請時には、可能な限り本剤を長期にわたり投与した安全性データの取得が望ましいと考えられること、本試験は移植移行に係る安全性を検討する臨床試験と位置づけられることを勘案すると、投与期間を一律に 24 週間と設定することは受け入れ可能と考える。ただし、以下の点から被験者の安全性担保の適切性について説明される必要があると考える。

- i) 多発性骨髄腫における移植前寛解導入療法の臨床研究などから、本剤の投与期間として 16 週以上の投与が一般的であることが説明されること。
- ii) 現時点での医療現場における移植療法の実態に基づき、移植療法前の Crow-Fuakse 症候群患者に対する 24 週間の本剤投与により移植が遅れることが、治療上の不利益とならないことが説明されること。

なお、移植前の Crow-Fuakse 症候群患者に対し本剤が漫然と投与されることは望ましくないと考えることから、JPOST-13 試験の投与期間に基づき、添付文書においては、たとえば「6 ヶ月を超えて本剤を投与したときの末梢血幹細胞採取に対する安全性は検討されていない」といった注意喚起を記載する必要があると考えるが、JPOST-13 試験のカットオフデータに基づいて審査時に改めて議論したいと考える。

相談者は、了解した。

以上

## 相談事項

### 治験実施計画書の妥当性

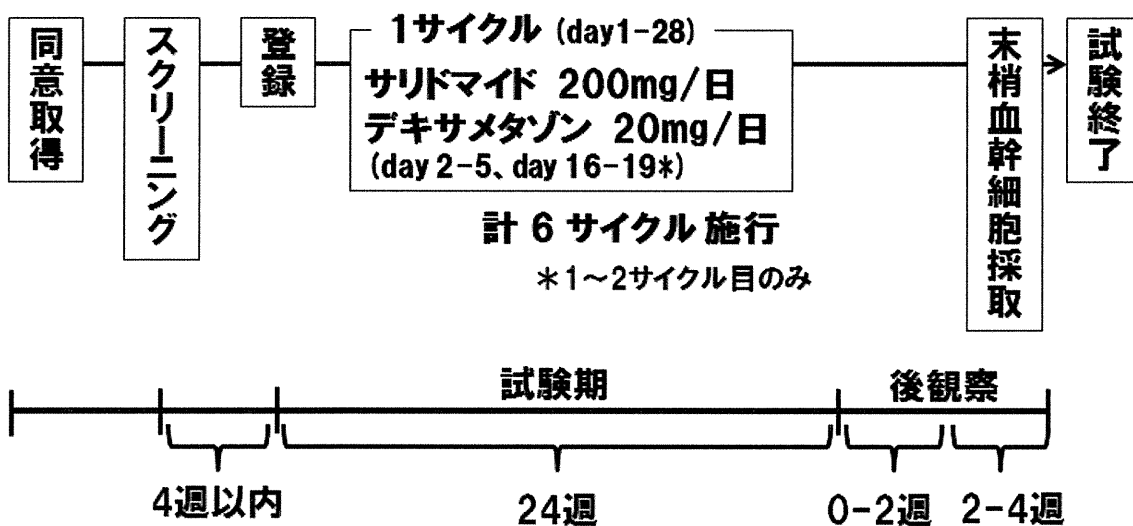
#### 1. 試験デザインについて

本試験は単群・オープン試験として計画した(図1)。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。

図 1. 試験デザイン





## 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（SF-36）

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10

00-30,000pg/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)

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

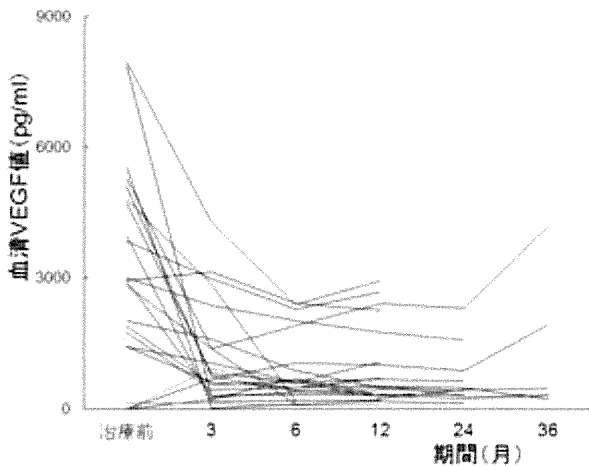
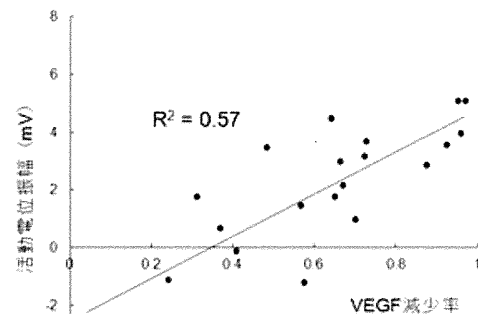


図 3. VEGF 減少率と神経伝導検査の改善

(n=21)

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。

(別添)

<自己末梢血幹細胞移植療法前の Crow-Fukase 症候群に対する臨床試験に係る機構の見解>

JPOST-13 試験（以下、本試験と言う）について、機構は以下のように考える。

1. 自己末梢血幹細胞移植療法前の患者に対する安全性を検討する探索的Ⅱ相試験として、本試験を実施する意義については同意する。
2. 対面助言 P1586 においては、本剤の投与対象は移植適応のない Crow-Fukase 症候群を対象として開発が進められており、移植適応を有する Crow-Fukase 症候群患者に対しそのリスクベネフィットバランスを外挿することはできないことに留意する必要があると考える。仮に本試験において血清 VEGF の有意な減少が認められ、安全性に問題が認められない場合にも、少なくとも添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意の項」においては、「移植適応を有する Crow-Fukase 症候群に対する投与経験は乏しく、本剤の有効性及び安全性は確立していない」といった注意喚起等を記載し、本剤の適切な適用対象が移植適応のない Crow-Fukase 症候群であることを明示する必要があると考える。
3. 本試験からは探索的な結論しか導くことができないことを踏まえると、i) 目標症例数は実施可能性に基づき設定すること、ii) 主要評価項目を安全性とすること（移植後生着に必要な末梢血幹細胞数が採取可能であることを確認すること）、iii) 有効性については本剤投与後の血清 VEGF の減少を副次評価項目として設定し探索的に検討することが適切と考える。
4. なお、上記②及び③から本試験を臨床データパッケージに含める必要性は高くないと考えられることを踏まえると、本試験の目標症例数の設定に際しては JPOST-10 試験終了時期、申請時期を考慮する必要性は低く、JPOST-10 試験に基づく承認審査期間中に適切なカットオフデータを提出するといった考え方も可能と考える。

以上



## 大学病院臨床試験アライアンス共通

## 安全性情報伝達システム利用手順書と補足

## 目次

第一章 総則 .....	2
第1条 .....	2
第2条 .....	4
第3条 .....	6
第4条 .....	7
第二章 業務の記述 .....	7
第5条 .....	7
第6条 .....	7
第7条 .....	9
第8条 .....	9
第9条 .....	10
第10条 .....	10

版	作成／改訂 年月日
1.0	2013年 2月 13日
1.1	2013年 7月 10日