ポマリストカプセル 1mg
ポマリストカプセル 2mg
ポマリストカプセル 3mg
ポマリストカプセル 4mg

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.2 緒言

セルジーン株式会社

目次

2.2	緒言	3
-----	----------	---

2.2 緒言

ポマリドミドは米国 Celgene 社が創製した新規の免疫調節薬である。構造はサリドマイドと類似し、化学合成により製造され、カプセル剤として経口投与される。その薬理作用は多岐にわたっており、腫瘍細胞への直接的増殖阻害作用、T 細胞及びナチュラルキラー細胞性免疫に対する直接的な免疫調節作用に加え、血管新生阻害作用も有する。さらに、ポマリドミドはレナリドミドに対して耐性を獲得した骨髄腫細胞にも抗腫瘍効果を示し、その活性はデキサメタゾンとの併用で相乗的に増強することが明らかとなっている。これらの薬理学的特性から、ポマリドミドは多発性骨髄腫 (Multiple myeloma, MM) の治療に有用であることが期待され、海外で MM に対する臨床開発が進められた。

海外では MM に対するポマリドミドの主な臨床試験として、第 I/II 試験の CC-4047-MM-002 試験 (MM-002 試験) と第 III 相試験の CC-4047-MM-003 試験 (MM-003 試験) が実施された。

MM-002 試験では、再発難治性の MM 患者のうち、レナリドミド及びボルテゾミブの治療歴があり、かつ直近の治療中又は治療後 60 日以内に病勢進行した患者を対象に、ポマリドミドの単独療法 (Pom 単独群) 及びデキサメタゾンとの併用療法 (Pom+LD-dex 群) の有効性及び安全性を評価した。その結果、ポマリドミドの単独療法でも有効性が認められ、その効果はデキサメタゾンとの併用療法で増強された。また、いずれの療法の安全性も忍容可能であった。当該成績に基づき、米国で「レナリドミド及びボルテゾミブを含む 2 種類以上の治療歴があり、直近の治療中又は治療後 60 日以内に病勢進行した多発性骨髄腫」を効能・効果として、2013 年 2 月 8 日に米国食品医薬品局から迅速承認を取得した。

MM-003 試験では、難治性又は再発難治性の MM 患者のうち、レナリドミド及びボルテゾミブによる治療が不良で、かつ直近の治療中又は治療後 60 日以内に病勢進行した患者を対象に、高用量デキサメタゾン単独療法 (HD-dex 群) に対する Pom+LD-dex 群の有効性及び安全性を評価した。その結果、Pom+LD-dex 群での無増悪生存期間及び全生存期間は HD-dex 群と比べて有意に延長し、安全性も忍容可能であった。当該試験で、ポマリドミドの有用性が検証されたことを受け、欧州で「レナリドミド及びボルテゾミブを含む 2 種類以上の治療歴があり、直近の治療中に病勢進行した多発性骨髄腫」を効能・効果として 2013 年 8 月 5 日に欧州医薬品庁から販売承認を取得した。

これらの臨床試験の結果に基づき、国際的な治療ガイドラインである National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Version 2, 2014) で、ポマリドミド (デキサメタゾンとの併用) はサルベージ療法 (再発又は難治性の治療) の 1 つとして推奨されている。

国内では、2006 年 12 月からボルテゾミブ、2010 年 7 月からレナリドミドが再発又は難治性の MM の治療薬として販売開始されたが、販売から数年が経過し、医療現場では、実際にこれらの治療を受けた後に病勢進行した MM 患者に対する治療法がないという現状が問題となっている。上述した海外臨床試験成績を踏まえて、国内でも海外と同様に MM に対するポマリドミドの臨床的存在意義は大きいと考え、2011 年よりレナリドミド及びボルテゾミブの治療歴がある難治性又は再発難治性の日本人 MM 患者を対象としたポマリドミドの国内第 I 相試験 (CC-4047-MM-004 試験) を開始した。その結果、海外承認用量であるポマリドミドの 4 mg は日本人 MM 患者でも忍容であり、薬物動態プロファイルは日本人と外国人との間でほぼ同様であった。また、安全性

で日本人に特有と考えられるような問題は認められず、有効性も良好であった。さらに2013年からは、再発難治性の日本人MM患者を対象に、ポマリドミドとデキサメタゾンとの併用療法の有効性及び安全性を評価する国内第II相試験（CC-4047-MM-011試験）を実施中である。

加えて、ポマリドミドは、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（第III回要望）のなかで優先的に取り扱う品目として挙げられているとともに、2014年6月には希少疾病用医薬品に指定された〔指定番号：（26薬）第342号〕。

なお、日本骨髄腫患者の会から厚生労働省に対し、ポマリドミドをはじめとする新規薬剤の早期開発・承認の要望書が提出されている。

以上の背景を踏まえ、国内で、ポマリドミドはレナリドミド及びボルテゾミブの治療歴があるMMに対して有用な治療薬となることが期待されることから、以下の効能・効果及び用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。

効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫
用法・用量	デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。