

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）

2.5 臨床に関する概括評価

セルジーン株式会社

表 2.5 - 1 略号の定義一覧

略号	定義	
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
CL/F	Oral clearance 経口クリアランス	
C _{max}	Maximal plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	
CR	Complete response 完全奏効	
CTC	Common toxicity criteria 共通毒性基準	
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450 チトクローム P450	
dex	dexamethasone デキサメタゾン	
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation 欧州血液骨髄移植グループ	
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group 米国東海岸癌臨床試験グループ	
EMA	European Medicines Agency 欧州医薬品庁	
FDA	Food and Drug Administration 米国食品医薬品局	
HD	High dose 高用量	
hERG	human ether-a-go-go related gene ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル関連遺伝子	
IL	Interleukin インターロイキン	
IMIDs	A proprietary series of drugs with immunomodulatory and other properties 免疫調節薬	
IMWG	International Myeloma Working Group 国際骨髄腫ワーキンググループ	
IRAC	Independent response adjudication committee 独立効果判定委員会	
ISS	International staging system 国際病期分類	
ITT	intent-to-treat	
JAN	Japanese Article Number	
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry 液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析	
LD	Low dose 低用量	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集	
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese ICH 国際医薬用語集日本語版	
MF	Myelofibrosis 骨髓線維症	
MM	Multiple myeloma 多発性骨髄腫	
MR	Minimal response 最小奏効	
MTD	Maximum tolerated dose 最大耐量	
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCI	National Cancer Institute 米国国立がん研究所	
NE	Not estimable 推定不可	
NE	Not evaluable 評価不能	
OS	Overall survival 全生存期間	
PD	Progressive disease 病勢進行	
PFS	Progression-free survival 無増悪生存期間	
PK	Pharmacokinetics 薬物動態学	
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人医薬品医療機器総合機構	
Pom	Pomalidomide ポマリドミド	
PR	Partial response 部分奏効	
PSUR	Periodic safety update report 定期的安全性最新報告	
PT	Preferred term MedDRA の基本語	
PS	Performance status 一般状態	
SCR	Stringent complete response 厳密な完全奏効	
SD	Stable disease 病勢安定	
SMQ	Standardised MedDRA Queries MedDRA 標準検索式	
SEER	Surveillance epidemiology and end results	
SOC	System organ class MedDRA の器官別大分類	
t _{1/2}	Terminal half life 消失半減期	
t _{max}	Time of maximal concentration 最高血漿中濃度到達時間	
TNF- α	Tumor necrosis factor-alpha 肿瘍壊死因子- α	
tQT	through QT	
TTP	Time to progression 無増悪期間	
VGPR	Very good partial response 非常に良い部分奏効	
V _z /F	Apparent volume of distribution みかけの分布容積	

目次

2.5 臨床に関する概括評価	5
2.5.1 製品開発の根拠.....	5
2.5.1.1 ポマリドミドの薬理学的分類	5
2.5.1.2 多発性骨髓腫の臨床的・病態生理学的側面	5
2.5.1.3 多発性骨髓腫に対する既存の治療法と新規治療薬の医療上の必要性	5
2.5.1.4 多発性骨髓腫を適応症として開発に着手した背景	6
2.5.1.5 臨床開発計画と申請時期	7
2.5.1.5.1 海外での臨床開発の経緯.....	7
2.5.1.5.2 国内での臨床開発の経緯.....	7
2.5.1.5.3 規制当局の助言	8
2.5.1.5.4 本申請で使用した臨床試験	9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	15
2.5.3.1 ポマリドミドの薬物動態特性の要約	15
2.5.3.1.1 吸収.....	15
2.5.3.1.2 分布.....	15
2.5.3.1.3 代謝.....	15
2.5.3.1.4 排泄.....	15
2.5.3.1.5 内因性因子の影響.....	16
2.5.3.1.6 人種の影響.....	16
2.5.3.1.7 腎機能の影響	16
2.5.3.1.8 肝機能の影響	16
2.5.3.1.9 薬物相互作用	16
2.5.3.1.10 心血管系への影響	17
2.5.4 有効性の概括評価	18
2.5.4.1 有効性の臨床データパッケージ	18
2.5.4.2 試験デザイン	19
2.5.4.2.1 海外第 III 相試験（MM-003 試験）	19
2.5.4.2.2 海外第 I/II 相試験（MM-002 試験）	19
2.5.4.2.3 国内第 I 相試験（MM-004 試験）	20
2.5.4.2.4 国内第 II 相試験（MM-011 試験）	20

2.5.4.2.5 医師主導型の海外第Ⅱ相試験（IFM2009-002 試験）（参考資料）	21
2.5.4.3 有効性の結果の概括	21
2.5.4.3.1 試験対象集団	21
2.5.4.3.2 抗骨髓腫治療歴	21
2.5.4.3.3 無増悪生存期間（PFS）	22
2.5.4.3.4 全生存期間（OS）	25
2.5.4.3.5 骨髓腫に対する奏効反応	26
2.5.4.3.6 骨髓腫に対する奏効までの期間	29
2.5.4.3.7 骨髓腫に対する奏効持続期間	29
2.5.4.4 有効性評価の結論	30
2.5.5 安全性の概括評価	30
2.5.5.1 背景及び概要	30
2.5.5.2 臨床試験での対象被験者集団の特徴及び曝露状況	33
2.5.5.2.1 曝露状況	33
2.5.5.2.2 有害事象の分析	33
2.5.5.2.3 臨床検査、バイタルサイン、心電図	39
2.5.5.3 市販後の安全性情報	39
2.5.5.4 安全性の結論	39
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	40
2.5.6.1 現在の治療と Unmet Medical Needs	40
2.5.6.2 ベネフィット	41
2.5.6.3 リスク	42
2.5.6.4 結論	43
2.5.7 参考文献	43

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 ポマリドミドの薬理学的分類

ポマリドミドは、米国 Celgene 社が創製した新規の免疫調節薬（IMiDs[®]）であり、免疫機能に対して免疫応答の誘導、免疫細胞活性の増強、炎症性及び抗炎症性サイトカイン誘導の変化や調節、炎症の抑制など様々な機序で作用するとともに、腫瘍細胞に対する直接的な増殖抑制作用や血管新生抑制作用も有する抗悪性腫瘍剤である。

2.5.1.2 多発性骨髓腫の臨床的・病態生理学的側面

多発性骨髓腫（multiple myeloma, MM）は、B リンパ球から分化した形質細胞の腫瘍で、その産物である单クローニ性免疫グロブリン（M タンパク）の產生や、貧血を主とする造血障害、易感染性、腎障害、溶骨性変化などの多彩な臨床症状を呈する疾患である¹⁾。

MM の臨床症状は個々の患者で大きく異なる。最も多い症状は溶骨性変化による骨痛であり、進行すると、長管骨病的骨折や椎骨圧迫骨折などを生じ、疼痛や運動機能障害を引き起こす。また、赤血球产生低下による貧血のため、動悸、息切れ、めまい、全身倦怠感等が多くみられる。加えて、正常免疫グロブリンの低下により易感染性になることから、感染症の発現を繰り返す。その他、溶骨性変化に伴う高カルシウム血症、M タンパクが関与する過粘稠度症候群、アミロイドーシス、腎障害等がみられる。そして、MM は上述した症状を繰り返しながら進行し、最終的には治癒することなく死亡するという経過をたどる。

MM の病期分類としては、Durie & Salmon の病期分類又は国際病期分類（International Staging System, ISS）が広く用いられており^{2,3)}、予後不良因子としては、ISS の病期分類の病期 III（血中 β_2 ミクログロブリン値 $\geq 5.5 \text{ mg/L}$ ）、細胞遺伝学的異常（17p 欠損、t[4:14]、t[14:16]）、IgA 型 MM 等が知られている^{4,5,6,7,8)}。

国内での MM の総患者数は 2011 年 10 月時点で約 14,000 人と推計されている⁹⁾。2008 年の人口 10 万人あたりの年齢調整罹患率（10 万人あたり新たに診断される患者数）は 2.3 人で¹⁰⁾、女性に比べ男性でやや多く、診断時の年齢（中央値）は 66 歳である¹⁾。MM は予後不良の疾患であり、2012 年の国内での MM による死亡患者数は 4607 人に上った¹⁰⁾。

2.5.1.3 多発性骨髓腫に対する既存の治療法と新規治療薬の医療上の必要性

MM の治療は、年齢や全身状態等から自家造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応患者か非適応患者であるかで大別され、さらに段階に応じて大きく初期治療、維持療法、再発又は難治性の治療（サルベージ治療）に分けられる。それぞれの段階での具体的な治療方針は、患者の年齢、全身状態、症状、病期、合併症の有無、前治療などを勘案して決定される。

未治療の MM に対する初期治療としては、従来、MP 療法（メルファラン+プレドニゾロン療法）や VAD 療法（ビンクリスチン+ドキソルビシン+デキサメタゾン療法）などのアルキル化剤

を中心とした多剤併用化学療法やHDD療法（大量デキサメタゾン療法、以降に記載する臨床試験ではHD-dexと表記）などが実施され、移植適応患者では自家造血幹細胞移植を伴う大量化学療法が実施されてきた。

2011年に国内でボルテゾミブが未治療のMMを含む「多発性骨髄腫」の治療薬として承認されて以降、多剤併用化学療法に代わり、ボルテゾミブを含むレジメンが初期治療として広く用いられるようになった。特に、MPB療法（MP+ボルテゾミブ療法）は、MP療法に比べて、PFS及びOSを有意に延長することが報告されており¹¹⁾、現時点ではMMの初期治療として推奨されている。しかし、初期治療として有効性が高いボルテゾミブを含む治療法でも、MMが治癒することではなく、いずれ再発に至る。

初期治療後に再発した場合の治療法として、従来は様々な多剤併用療法が使用されていたが、レナリドミド及びサリドマイドが再発又は難治性のMMに対する治療薬として承認されて以降、これらの薬剤がMMのサルベージ治療の標準的治療として用いられるようになった。

このように、MM治療では、近年開発してきた新規薬剤（ボルテゾミブ、レナリドミド、サリドマイド）を早期に導入し、順番に使うことで、より長期の疾患コントロールを目指す治療が確立されつつある。しかし、これら新規薬剤のいずれの治療でもMMは治癒することなく再発に至る。再発までの期間が短く、再発前の治療法が有効でない場合は治療法を変更する必要がある。さらに、再発後の治療を繰り返すごとに奏効持続期間が短くなり、遂にはどの治療法も有効でなくなる難治性（治療抵抗性）の状態に移行し、最終的に死に至る。しかし、ボルテゾミブ、レナリドミド又はサリドマイドの治療後に病勢進行したMMに対して有効であることが検証された承認薬は国内では存在していない。

したがって、このような治療抵抗性の状態に移行したMMの予後を改善し、より長期的にMMをコントロールできる新たな治療薬の開発が強く望まれている。

2.5.1.4 多発性骨髄腫を適応症として開発に着手した背景

ポマリドミドは、他の免疫調節薬であるレナリドミドやサリドマイドと類似の化学構造を有するが、*in vitro* 試験の結果から、骨髄腫細胞に対する増殖抑制作用、免疫調節作用、抗炎症作用はサリドマイドよりも強いことが示された（表2.5-2）。また、非臨床試験の結果、ポマリドミドはレナリドミドに対し耐性を獲得した細胞に対しても増殖阻害活性を有し、デキサメタゾンとの併用による相乗効果も認められた。

これらのことから、ポマリドミドがMMの治療薬として有用性が高いことが期待され、当該疾患を適応症として開発するに至った。

表2.5-2 ポマリドミド、サリドマイド及びレナリドミドの薬理活性（EC₅₀（μM））

	ポマリドミド	サリドマイド	レナリドミド
細胞増殖阻害活性（MM1.S細胞）	0.01-0.1	>100	0.1-1
免疫調節作用（T細胞、IL-2産生促進）	0.01	>100	0.15
抗炎症作用（PBMC、TNF-α産生抑制）	0.01	60	0.03
血管新生阻害作用	0.33	0.17	1.8

IL-2=interleukin-2; TNF-α=tumor necrosis factor alpha

Source: Corral, 1999¹²⁾; Hidemitsu, 2000¹³⁾; Lu, 2009¹⁴⁾; Celgene Report PD 365¹⁵⁾

2.5.1.5 臨床開発計画と申請時期

2.5.1.5.1 海外での臨床開発の経緯

海外では、まず、第I相試験 CC-4047-MM-001 試験（MM-001 試験）及び複数の医師主導型試験が実施され、MMに対するポマリドミドの有効性が示唆された。これらの結果を受けて、2009年12月より第I/II相試験としてCC-4047-MM-002 試験（MM-002 試験）の第II相期が実施された。

MM-002 試験（第II相期）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多施設共同ランダム化オープンラベルデザインを用いて、ポマリドミドの単独療法及び低用量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した。その結果、ポマリドミドの単独療法と比べてポマリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法は有効性が高いことが示され、安全性も忍容可能な範囲と考えられた。

当該成績に基づき、ポマリドミドは、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」の効能・効果にて、2013年2月に米国食品医薬品局（FDA）から accelerated approval（迅速承認）を得た。

また、有効性の検証試験として、2011年3月より第III相試験 CC-4047-MM-003 試験（MM-003 試験）が実施され、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、多施設共同ランダム化オープンラベルデザインを用いて、高用量デキサメタゾン単独療法（HD-dex 単独群）に対するポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法（Pom+LD-dex 群）の有効性及び安全性を比較した。その結果、Pom+LD-dex 群での無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、MM の奏効率等が HD+dex 群と比べて改善し（2.5.4 項）、また、安全性プロファイルも忍容可能な範囲内と考えられ（2.5.5 項）、難治性又は再発難治性の MM 患者に対するポマリドミドの有用性が検証された。

当該成績に基づき、ポマリドミドは、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再発難治性の多発性骨髄腫」の効能・効果にて2013年8月に欧州医薬品庁（EMA）から販売承認を取得した。

さらに、ポマリドミドは、MM の国際的な標準治療ガイドラインである National Comprehensive Cancer Network（NCCN）の治療ガイドライン（version 2, 2014）の中で、サルベージ療法の1つ（カテゴリー2A）として推奨されている^⑨。

2.5.1.5.2 国内での臨床開発の経緯

国内ではボルテゾミブやレナリドミドといった薬剤が承認され、これらの薬剤による治療が可能となっている。しかし、承認以降、これらの薬剤による治療にもかかわらず、再発・進行した難治性の MM 患者が一定数認められ始めたことから、セルジーン株式会社は、その後の有用な治療法がないことは海外同様に国内に存在する MM 疾患領域の Unmet medical needs と判断し、国内でポマリドミドの開発に着手した。

国内第I相試験 CC-4047-MM-004 試験（MM-004 試験）を 2012 年 4 月より開始し、日本人の難治性又は再発難治性の MM 患者での耐量、薬物動態、安全性、有効性を評価した。その結果、有効性の検証試験である MM-003 試験と同じ用法・用量（1 日 1 回 4 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬。これを 1 サイクルとして繰り返す）が日本人 MM 患者でも忍容可能であること、安全性プロファイルに顕著な国内外差はないことが示された。また、外国人 MM 患者での結果と同様に、薬物動態は線形性を示し、薬物動態学的パラメータも類似していた。有効性も、全投与患者 12 名中 3 名で奏効がみられた。

さらに、再発難治性の MM 患者を対象に申請用法・用量でポマリドミド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（MM-011 試験）を 2013 年 12 月より開始し、2015 年 10 月 2 日データカットオフ時点で 6 名中 1 名、2016 年 10 月 2 日データカットオフ時点で 36 名中 9 名で奏効がみられた。

これらのことから、日本人 MM 患者に対する一定の有効性が期待できると考えられた。

承認申請に先立ち、本剤は再発又は難治性の MM に対して、2014 年 6 月 11 日に希少疾病用医薬品の指定を受けた「指定番号：(26 薬) 第 342 号】。

なお、上述した海外での承認取得状況や良好な海外臨床試験成績等を踏まえて、日本骨髓腫患者の会からは厚生労働省に対しボマリドミドをはじめとする薬剤の早期開発・承認の要望書が提出された。

2.5.1.5.3 規制当局の助言

相談事項

PMDA の見解及び相談者の意見

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

当該見解を踏まえ、[REDACTED] 承認申請を行うものである。

2.5.1.5.4 本申請で使用した臨床試験

本申請で使用した臨床試験の一覧を表2.5-3, 表2.5-4 及び表2.5-5 に示す。

まず、生物薬剤学試験として、ポマリドミドの薬物動態に及ぼす食事の影響は健康人を対象に海外第I相試験 CC-4047-CP-005 試験（CP-005 試験）で評価した。また、ポマリドミド 2 mg の新製剤及び旧製剤の生物学的同等性（CP-005 試験）並びに 3, 4 mg 製剤及び 1, 2 mg 製剤の生物学的同等性（CC-4047-CP-007 試験、以下 CP-007 試験）を評価した。

臨床薬理試験では、健康人を対象に、ポマリドミドの単回投与時及び反復投与時の薬物動態をそれぞれ海外第I相試験 1398/132 試験及び CC-4047-CP-006 試験（CP-006 試験）で評価し、マスバランスを CC-4047-CP-004 試験（CP-004 試験）で評価した。また、MM 患者でのポマリドミドの薬物動態を国内第I相試験 MM-004 試験、海外第I相試験 MM-001 試験、CC-4047-MM-005 試験（MM-005 試験）、CC-4047-MM-008 試験（MM-008 試験）、海外第I/I相試験 MM-002 試験で評価した。さらに、健康人を対象に CYP450 及び P 糖タンパクの阻害薬又は誘導薬との薬物相互作用を海外第I相試験 CC-4047-CP-008 試験（CP-008 試験）で評価した。加えて、ポピュレーション薬物動態及び用量反応性を CC-4047-MPK-001 試験（MPK-001 試験）で評価した。

再発又は難治性の MM 患者に対するポマリドミドの有効性及び安全性は、海外第III相試験 MM-003 試験、海外第I/I相試験 MM-002 試験、国内第I相試験 MM-004 試験、海外第I相試験 MM-001 試験で評価し、医師主導型の海外第II相試験 IFM 2009-02 試験も参考資料とした。

さらに、前述のとおり、PMDA からの助言を踏まえ、ポマリドミドの QT/QTc に対する影響を評価した CP-010 試験、国内第II相試験 MM-011 試験の成績も本申請パッケージに含めた。また、ポマリドミドは骨髄増殖性腫瘍関連の骨髄線維症（MF）治療薬としての開発も実施されており、MF 患者を対象とした国際共同第III相試験 CC-4047-MF-002 試験（MF-002 試験）で、日本人患者にポマリドミド 0.5 mg を 1 日 1 回連日投与した時の有効性、安全性、薬物動態を評価していることから、参考資料として当該試験成績も含めた。

表 2.5 - 3 生物薬剤学試験の一覧

対象	実施地域	開発相	試験番号	試験課題名	試験内容	登録被験者数
健康人	海外	第I相	CC-4047-CP-005	健康成人男性を対象に、ポマリドミドの対照製剤に対する試験製剤の生物学的同等性を評価する第I相ランダム化2群3期クロスオーバーオープンラベル試験	ポマリドミド 2 mg を新規製剤（試験製剤）又は従来製剤（対照製剤）で単回経口投与し、生物学的同等性及び食事の影響を評価	28名
健康人	海外	第I相	CC-4047-CP-007	健康成人男性を対象に、ポマリドミドカプセルの生物学的同等性を評価する第I相ランダム化2群2期クロスオーバーオープンラベル試験	ポマリドミド 3, 4 mg 含有の被験製剤と 1, 2 mg 含有の対照製剤を単回経口投与	72名

表 2.5 - 4 臨床薬理試験の一覧

対象	実施地域	開発相	試験番号	試験課題名	試験内容	登録被験者数
健康人	海外	第I相	1398/132	健康成人男性を対象に、ポマリドミド単回経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用を評価する第I相プラセボ対照単盲検用量漸増試験	ポマリドミド 1, 5, 10, 25, 50 mg 又はプラセボを単回経口投与	30名
健康人	海外	第I相	CC-4047-CP-006	健康成人男性を対象に、ポマリドミド反復経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態を評価する第I相ランダム化プラセボ対照二重盲検試験	ポマリドミド 0.5, 1, 2 mg 又はプラセボを 5 日間経口投与	33名
健康人	海外	第I相	CC-4047-CP-004	健康成人男性を対象に、100μCi 含有 [¹⁴ C]-ポマリドミド (2 mg) の単回経口投与時の吸収、代謝、排泄を評価する第I相オープンラベル試験	[¹⁴ C]-ポマリドミド 2 mg を単回経口投与	8名
健康人	海外	第I相	CC-4047-CP-008	健康成人男性を対象に、CYP450 及び P 糖タンパクの阻害薬又は誘導薬がポマリドミドの薬物動態に与える影響を評価する第I相オープンラベル試験	CYP450 及び P 糖タンパクの阻害薬又は誘導薬とともにポマリドミド 4 mg を単回経口投与したときの薬物動態を評価	32名
健康人	海外	第I相	CC-4047-CP-010	健康成人男性を対象に、ポマリドミドの QT/QTc 間隔に対する影響を評価する第I相 4 期二重盲検クロスオーバー試験	ポマリドミド 4, 20 mg, プラセボ, モキシフロキサンを単回経口投与し QT/QTc 間隔を評価	72名
MM 患者	海外	第I相	CC-4047-MM-001	再発 MM 患者を対象に、ポマリドミドの有効性及び安全性を評価するオープンラベル試験	ポマリドミド 1, 2, 5, 10 mg を 4 週間反復経口投与（毎日又は隔日）し、最大耐量、有効性、安全性、薬力学的作用、薬物動態を評価	45名 (PK 測定 : 28名)

表 2.5 - 4 臨床薬理試験の一覧（続き）

対象	実施地域	開発相	試験番号	試験課題名	試験内容	登録被験者数
MM 患者	海外	第 I/II 相	CC-4047-MM-002	レナリドミド及びボルテゾミブの治療歴を有する再発難治性の MM 患者に対するポマリドミドの単独療法又は低用量デキサメタゾンとの併用療法での最大耐量、安全性、有効性を評価する第 I/II 相多施設共同ランダム化用量漸増オープンラベル試験	第 II 相期： 【ポマリドミド単独療法】：28 日サイクルで、ポマリドミドの最大耐量（4 mg）を各サイクルの 1～21 日目に投与 【ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法】：28 日サイクルで、ポマリドミドの最大耐量（4 mg）を各サイクルの 1～21 日目に投与し、デキサメタゾン 40 mg（75 歳を超える被験者には 20 mg）を 1, 8, 15, 22 日目に投与	第 II 相期 PK 測定 ：14 名
MM 患者	国内	第 I 相	CC-4047-MM-004	難治性又は再発難治性の MM 患者を対象としたポマリドミドの第 I 相多施設共同オープンラベル用量漸増試験	ポマリドミド 2, 4 mg を単独、又はデキサメタゾンとの併用で 28 日サイクルの 1～21 日目に経口投与し、耐量、薬物動態、安全性、有効性を評価	12 名
健康人/MM 患者	海外	—	CC-4047-MPK-001	ポマリドミドのポピュレーション薬物動態及び用量反応性	ポマリドミドの母集団薬物動態及び用量反応性の評価	236 名

†：薬物動態評価が完了したコホートの薬物動態報告書を本申請資料に含めた。

表 2.5 - 5 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

対象	実施地域	開発相	試験番号	試験課題名	試験内容	登録被験者数
MM 患者	国内	第 I 相	CC-4047-MM-004	難治性又は再発難治性の MM 患者を対象としたポマリドミドの第 I 相多施設共同オープンラベル用量漸増試験	ポマリドミド 2, 4 mg を単独、又はデキサメタゾンとの併用で 28 日サイクルの 1~21 日目に経口投与し、耐量、薬物動態、安全性、有効性を評価	12 名
		第 II 相	CC-4047-MM-011	再発難治性の MM 患者を対象としたポマリドミドの第 II 相多施設共同オープンラベル試験	ポマリドミド 4 mg をデキサメタゾンとの併用で 28 日サイクルの 1~21 日目に経口投与し、有効性及び安全性を評価	9 名 ^a 36 名 ^b
	海外	第 I 相	CC-4047-MM-001	再発 MM 患者を対象に、ポマリドミドの有効性及び安全性を評価するオープンラベル試験	ポマリドミド 1, 2, 5, 10 mg を 4 週間反復経口投与（毎日又は隔日）し、最大耐量、有効性、安全性を評価	45 名
		第 I/II 相	CC-4047-MM-002	レナリドミド及びボルテゾミブの治療歴を有する再発難治性の MM 患者に対するポマリドミドの単独療法又は低用量デキサメタゾンとの併用療法での最大耐量、安全性、有効性を評価する第 I/II 相多施設共同ランダム化用量漸増オープンラベル試験	第 I 相期： ポマリドミドを 28 日サイクルの 1~21 日目に経口投与し、最大耐量を決定。 第 II 相期： 【ポマリドミド単独療法】：28日サイクルで、ポマリドミドの最大耐量（4 mg）を各サイクルの1~21日目に投与 【ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法】：28日サイクルで、ポマリドミドの最大耐量（4 mg）を各サイクルの1~21日目に投与し、デキサメタゾン40 mg（75歳を超える被験者には20 mg）を1, 8, 15, 22日目に投与	38 名 221名
		第 III 相	CC-4047-MM-003	難治性又は再発難治性の MM 患者を対象としたポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法の高用量デキサメタゾン単独療法対照での第 III 相多施設共同ランダム化オープンラベル比較試験	【ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法】：28日サイクルで、ポマリドミド4 mgを各サイクルの1~21日目に投与し、デキサメタゾンの40 mg（75歳を超える被験者には20 mg）を1, 8, 15, 22日目に投与 【高用量デキサメタゾン単独療法】：28日サイクルで、デキサメタゾンの40 mg（75歳を超える被験者には20 mg）を各サイクル1~4, 9~12, 17~20日目に投与	455名
		第 II 相	IFM 2009-02 (参考資料)	ボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療で PR 以上の奏効を獲得できなかった再発難治性の MM 患者を対象としたポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法の第 II 相多施設共同ランダム化オープンラベル試験	28日サイクルで、ポマリドミド4 mgを各サイクルの1~21日目又は1~28日目に経口投与し、デキサメタゾン40 mg（75歳を超える被験者には20 mg）を各サイクルの1, 8, 15, 22日目に経口投与したときの有効性、安全性を評価	84名
MF 患者	国際共同	第 III 相	CC-4047-MF-002 (参考資料)	赤血球輸血依存性の貧血を有する骨髄増殖性腫瘍関連の骨髄線維症患者を対象としたポマリドミドの有効性及び安全性を比較する国際共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較第 III 相試験	ポマリドミド0.5 mg又プラセボを1日1回連日投与し、有効性、安全性、薬物動態を評価	252名

a.20██年██月██日データカットオフ時点
b.20██年██月██日データカットオフ時点

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ポマリドミドは一般名（JAN）がポマリドミド、Pomalidomide、化学名（JAN）が4-アミノ-2-[（3RS）-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2H-イソインドール-1,3-ジオン、4-Amino-2-[（3RS）-2,6-dioxopiperidin-3-yl]-2H-isoindole-1,3-dioneのIMiDs化合物に属する免疫調節薬である。ポマリドミドはS体エナンチオマー（CC-5083）とR体エナンチオマー（CC-6016）とのラセミ体であり、旋光度0を示す。ポマリドミドは溶解性、膜透過性ともに低く、生物薬剤学分類システムでクラス4に分類される。

臨床試験では、ポマリドミドは、含量違いのカプセル剤として0.5, 1, 2, 3, 4, 5mg製剤が用いられた。このうち、国内試験では0.5, 1, 2, 3, 4mg製剤が用いられた。■mg ■, ■, ■, ■mg ■, ■, ■ (2.7.1.1.2項)。

製剤の生物学的同等性を評価した試験としては、2試験（CP-005試験及びCP-007試験）が実施されている。CP-005試験では、開発中であった新規2mg製剤と従来2mg製剤の生物学的同等性を評価したが、両製剤の同等性は検証されず、以降の臨床試験で新規2mg製剤は使用していない。CP-007試験では、「4mgカプセル×1」と「2mgカプセル×2」との生物学的同等性、及び「3mgカプセル×1」と「2mgカプセル×1+1mgカプセル×1」との生物学的同等性を評価し、それぞれの同等性が検証されている。

国内でのポマリドミドの市販予定製剤は、1mgカプセル、2mgカプセル、3mgカプセル、4mgカプセルである。■, ■, ■。■, ■製剤間の同等性への影響はないと考え、臨床試験製剤と市販予定製剤との同等性の評価は不要と判断した。

ポマリドミドの薬物動態に対する食事の影響はCP-005試験で評価した。高脂肪・高カロリー食摂取後にポマリドミドを投与したとき、絶食下投与と比べて吸収速度が遅延し（ t_{max} は絶食下投与で3時間、食後投与で6時間）、 C_{max} が約25%減少した。しかし、AUCは絶食下投与と食後投与で大きな違いはなく（食後投与で約8%減少）、ポマリドミドは食事の影響を考慮せず投与できると判断された（2.7.1.2.1項）。

なお、ポマリドミドの血漿中濃度及び尿中濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定した。分析法はすべてバリデートされ、測定に適した方法であることが確認されている。マスバランス試験ではバリデートされたアキラル用LC-MS/MS法（DMPK-036試験）を用いて各エナンチオマー濃度を測定したが、その他の試験ではポマリドミドのラセミ体濃度を測定した（2.7.1.1.4項）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ポマリドミドの薬物動態特性の要約

2.5.3.1.1 吸収

ポマリドミドの吸収は速やかであり、健康人にポマリドミド 0.5～25 mg を絶食下で単回経口投与したときの t_{max} （中央値）は 2～3 時間後であった（1398/132 試験、CP-006 試験）。マスバランス試験での吸収率は 73%以上であり、経口吸収は良好であった（CP-004 試験）。単回投与時の AUC 及び C_{max} は臨床用量（0.5～5 mg）で概ね用量に比例して増加し、反復投与時の AUC 及び C_{max} も 0.5～2 mg の範囲で概ね用量に比例して増加した。また、血漿中ポマリドミド濃度は投与 3 日目までに定常状態に到達し、反復投与による蓄積性もほとんどなかった（1398/132 試験、CP-006 試験）。さらに、MM 患者での CL/F 及び V_z/F も健康人での薬物動態と大きな違いはなかった（MM-001 試験、MM-005 試験、MM-008 試験）。

2.5.3.1.2 分布

ポマリドミド 1.0～10 mg を単回経口投与したときの V_z/F の幾何平均（%CV）は、外国人健康成人男性で 62.2 L（15%）～138 L（30%）、外国人 MM 患者で 41.6 L（42%）～97 L（23%）であった。また、ポマリドミドは精液へ移行し、ポマリドミド（2 mg）投与 4 日目の投与 4 時間後の精液中のポマリドミド濃度は血漿中ポマリドミド濃度の約 67%に相当した（CP-006 試験）。ヒト血漿中でのポマリドミドの平均血漿タンパク結合率は 12%～44%であり、軽度から中等度のタンパク結合が認められた（DMPK-015 試験）。

2.5.3.1.3 代謝

マスバランス試験（CP-004 試験）で健康成人男性に [¹⁴C]-ポマリドミド 2 mg を単回経口投与したとき、循環血中の放射活性物質の約 70%はポマリドミド未変化体に由來した。血漿中からは 8 種類のポマリドミドの代謝物が検出されたが、ポマリドミド未変化体又は放射活性の 10%を超える代謝物はなかった。

ポマリドミドは尿中排泄前に水酸化や加水分解など複数の経路を介してほとんど代謝され、尿中のポマリドミド未変化体は投与量の 3%以下と微量であった。排泄物中の未変化体及び代謝物を合計すると、CYP 介在性の代謝物が放射活性の約 43%を占めたのに対し、CYP 非介在性の加水分解代謝物は 25%で、未変化体として排泄されたのは 10%であった。ポマリドミドの代謝経路はヒト、ラット、サルで類似しており、ヒトに特有の代謝物やヒトで特に多くみられた代謝物はなかった（[2.7.2.3.1.3 項](#)）。

各代謝物の抗増殖活性及び免疫調節活性は未変化体の 32 分の 1 以下であり、ポマリドミドの薬理作用は主に未変化体によるものと判断された（[2.6.2.2.1.9 項](#)）。

2.5.3.1.4 排泄

健康人のポマリドミドの $t_{1/2}$ （中央値）は用量や投与期間にかかわらず、約 7.5 時間、CL/F は 6.5～10.8 L/hr であった。ポマリドミドの血漿中濃度は投与 3 日目には定常状態に到達した。

ポマリドミドの代謝物は主に腎排泄されたが（投与量の 72.8%），ポマリドミド未変化体の尿中排泄率は投与量の 5%以下と微量であった（[2.7.2.3.1.4 項](#)）。

ポピュレーション薬物動態解析の結果から，健康人及び MM 患者での蓄積は軽微であることが示された（MPK-001 試験）。

2.5.3.1.5 内因性因子の影響

MPK-001 試験の結果から，ポマリドミドの曝露量／クリアランスは評価したいずれの内因性要因にも一貫して影響されないことが示唆された（[2.7.2.3.2.1 項](#)）。

また，18 歳未満の小児及び若年者に対するポマリドミドの臨床試験は実施していない。

2.5.3.1.6 人種の影響

ポマリドミドの人種への影響を評価するため，日本人 MM 患者を対象とした MM-004 試験，非日本人 MM 患者を対象とした MM-005 試験及び MM-008 試験で，ポマリドミド 4 mg を投与したときの薬物動態パラメータを比較した（[2.7.2.3.2.2.1 項](#)）。

ポマリドミド 4 mg 投与時の薬物動態パラメータは，単回投与時，反復投与時とともに，日本人 MM 患者と外国人 MM 患者で顕著な違いは認められず，ポマリドミドの薬物動態に対して人種差はないと判断された。

2.5.3.1.7 腎機能の影響

腎機能障害を有する MM 患者を対象に LD-dex 併用でポマリドミドを投与したときの薬物動態及び安全性を評価する MM-008 試験が実施中である。

2.5.3.1.8 肝機能の影響

肝機能障害を有する患者を対象としたポマリドミドの薬物動態のデータはまだ得られていない。肝トランスアミナーゼ値の高い（正常値上限の 3 倍超）被験者は他の臨床試験では除外されたため，本申請資料作成時点では肝障害を有する患者の曝露量に関する利用可能なデータはない。MM-002 及び MM-003 試験では，肝トランスアミナーゼ値を測定したが，明らかな傾向や問題は認められなかった。

2.5.3.1.9 薬物相互作用

ポマリドミドは CYP の阻害薬でも誘導薬でもなかった。また，ポマリドミドは臨床用量で P 糖タンパク及び各種トランスポーター（BCRP，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT2）の輸送活性を阻害することもなかった（[2.7.2.2.1 項](#)）。

一方，*in vitro* 試験で，ポマリドミドは CYP3A4/5 及び CYP1A2 の代謝を受けること（DMPK-022 試験），及び P 糖タンパクの基質であることが示されている（[2.7.2.2.1 項](#)）。

ポマリドミドの一部は CYP1A2 及び CYP3A4 によって代謝され、わずかに CYP2C19 及び CYP2D6 によっても代謝された。ポマリドミドは *in vitro* で P 糖タンパクの基質であるが、ヒトでの吸収は良好であった。CYP3A4 の強力な阻害薬又は誘導薬、あるいは P 糖タンパク阻害薬とのポマリドミド併用がポマリドミド平均曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼすことはなく、用量調節の必要はないと考えられた。一方、強力な CYP3A4 阻害薬の存在下でポマリドミドと強力な CYP1A2 阻害薬とを併用投与したとき、ポマリドミド平均曝露量はほぼ倍増した。このことから、強力な CYP3A4 阻害薬の存在下でポマリドミドと強力な CYP1A2 阻害薬とを併用するときは患者の状態を十分に観察するなど注意しなければならないと考えられる。ポマリドミドは他の酵素又はトランスポーターの重要な基質ではないと考えられる。ポマリドミドを他の薬剤と併用したときに臨床的意義のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた (2.7.2.3.3.1 項)。

2.5.3.1.10 心血管系への影響

ポマリドミドの QT/QTc 評価試験 (CP-010 試験) では、健康人にポマリドミド 4 及び 20 mg を単回経口投与したとき、QT 延長を引き起こさなかったことから、ポマリドミドは thorough QT (tQT) /QTc に陰性であることが示された。

この tQT 試験の結果は、ポマリドミドによる潜在的 QTc 延長の明らかなシグナルの証拠が示されなかつた非臨床データによっても支持される (2.6.2 項)。ポマリドミドの心血管への作用を *in vitro* 及び *in vivo* で評価した結果から、ポマリドミドが *in vitro* でヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) チャネルを遮断しないことが示された。また、麻酔イヌ又は覚醒サルを用いた *in vivo* 試験でもポマリドミドに関連する QTc への影響は認められなかつた。

健康成人を対象とした臨床薬理試験では、最大 50 mg を投与し QTc を評価したが、QTc 延長を示唆する所見は認められなかつた (1398/132 試験)。さらに、MM 患者を対象とした臨床試験では、QTc 延長の閾値を「> 500 ms 又はベースラインから > 60 ms の延長」と定義し、QTc をモニタリングした。その結果、重篤な有害事象 2 名を含む QTc 延長が報告されたが、報告された QTc の値は様々で一貫性はなく、QTc 延長の閾値を越えることは稀であり、ポマリドミドが QTc 延長を引き起こすことを示唆する傾向は認められなかつた (2.7.2.3.4.3 項)。

これらの結果から、ポマリドミドが QTc 延長を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の臨床データパッケージ

本申請でのポマリドミドの効能・効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」であり、当該効能・効果に対するポマリドミドの用法・用法は、「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。」である。

当該効能・効果に対し、ポマリドミドと低用量デキサメタゾンとの併用療法での有効性は、海外で実施した第III相試験（MM-003試験）及び第I/II相試験（MM-002試験）、国内で実施した第I相試験（MM-004試験）及び第II相試験（MM-011試験）の計4試験の成績を評価した（評価資料）。また、医師主導型第II相試験（IFM2009-002試験）の成績を参考資料とした（表2.5-6）。

MM-003試験は、MM患者に対してポマリドミドの有効性、安全性を検証した唯一の実薬対照比較試験である。MM-003試験はポマリドミドが欧州で承認された際にピボタル試験として審査された。本申請パッケージでは、MM-003試験を検証的試験と位置づけ、MM-003試験成績を中心に、MM-002試験の第II相期の結果からポマリドミドの有効性を評価し、さらに日本人MM患者での有効性をMM-004試験及びMM-011試験の結果から評価した。

表2.5-6 ポマリドミドの有効性の臨床データパッケージ

試験	開発相	実施地域 ：施設数	試験デザイン	対象疾患	試験期間	被験者数 (登録/目標)	総括報告書 添付場所
評価資料							
MM-003	III	欧州、オーストラリア、カナダ、ロシア、米国：93	多施設共同、ランダム化、実薬対照、オープンラベル、並行群間比較	難治性又は再発難治性のMM	2011年3月18日～継続中（2013年3月1日データカットオフ）	455／426	5.3.5.1.1
MM-002 [†]	II	米国、カナダ：18	多施設共同、ランダム化、オープンラベル	再発難治性のMM	2009年12月1日～継続中（2011年4月1日データカットオフ）	221／192	5.3.5.2.3
MM-004	I	日本：8	多施設共同、オープンラベル、用量漸増試験	難治性又は再発難治性のMM	2012年4月1日～継続中（2013年11月19日データカットオフ）	12／12	5.3.5.2.2
MM-011	II	日本：13 [‡]	多施設共同、オープンラベル	再発難治性のMM	2013年12月5日～継続中（20■年■月■日データカットオフ）	9, 36 [§] ／37	5.3.5.2.1
参考資料							
IFM2009-02（医師主導）	II	フランス：22	多施設共同、ランダム化、オープンラベル	再発難治性のMM	2009年1月7日～継続中（2011年3月1日データカットオフ）	84／84	5.3.5.2.4

†：MM-002試験は第I/II相試験であるが、第II相期を有効性評価対象と位置づけた。本表も第II相期のデータを示す。

‡：20■年■月■日データカットオフ時点では13施設、20■年■月■日データカットオフ時点では14施設

§：20■年■月■日データカットオフ時点では9名、20■年■月■日データカットオフ時点では36名

2.5.4.2 試験デザイン

2.5.4.2.1 海外第 III 相試験（MM-003 試験）

MM-003 試験は、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終了後 60 日以内に病勢進行した難治性又は再発難治性の MM 患者を対象とした海外第 III 相試験である。本試験では、多施設共同ランダム化オーブンラベルデザインを用いて、HD-dex 単独群に対する Pom+LD-dex 群の有効性及び安全性を評価した。Pom+LD-dex 群では 1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルでポマリドミド 4 mg を 1~21 日目に、デキサメタゾン 40 mg (75 歳を超える被験者には 20 mg) を 1, 8, 15, 22 日目に 1 日 1 回経口投与した。また、HD-dex 単独群では 1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルでデキサメタゾン 40 mg (75 歳を超える被験者には 20 mg) を 1~4, 9~12, 17~20 日目に 1 日 1 回経口投与した。いずれの群でも治験薬の投与は病勢進行又はその他の理由により投与中止となるまで継続した。なお、HD-dex 単独群の被験者では病勢進行により MM-003 試験を中止した場合、ポマリドミドの単独投与を受けることができる MM-003C 試験に参加することができた。有効性の主要評価項目は国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) の効果判定基準に基づく PFS とし、副次評価項目として OS、無増悪期間 (TTP)、奏効率、奏効持続期間等を評価した。本試験の骨髄腫の奏効反応は独立効果判定委員会 (IRAC) が盲検下で評価した。

本試験は 2011 年 3 月 8 日に開始され、予め規定された PFS のイベント数（全体で 242 名が病勢進行又は死亡）に到達した時点（2012 年 9 月 7 日データカットオフ）で PFS の最終解析及び OS の中間解析を実施した。その結果、PFS 及び OS ともに Pom+LD-dex 群の優越性が検証されたことから、独立データモニタリング委員会は HD-dex 単独群の患者にポマリドミド投与の機会を提供するよう勧告し、病勢進行の有無を問わず、HD-dex 単独群から Pom+LD-dex 群へのクロスオーバーが開始された。その後、予め規定された OS のイベント数（全体で 106 名が死亡）に到達した時点（2013 年 3 月 1 日データカットオフ）で、OS の最終解析を実施した。

本申請では PFS の主解析に用いた 2012 年 9 月 7 日データカットオフ時点での試験成績を中心に有効性を評価し、長期の有効性評価として 2013 年 3 月 1 日データカットオフ時点での試験成績も提示した。なお、OS の主解析は中間解析（2012 年 9 月 7 日データカットオフ）とした。

2.5.4.2.2 海外第 I/II 相試験（MM-002 試験）

MM-002 試験は、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終了後 60 日以内に病勢進行した再発難治性の MM 患者を対象とした海外第 I/II 相試験である。本試験では、多施設共同ランダム化オーブンラベルデザインを用いて、第 I 相期では用量漸増によるポマリドミドの MTD を検討し、第 II 相期ではポマリドミド単独療法（Pom 単独群）及びポマリドミドとデキサメタゾンとの併用療法（Pom+LD-dex 群）での有効性、安全性、薬物動態を評価した。

第 I 相期では、ポマリドミド 2 mg を開始用量として 3 + 3 デザインを用いて MTD を検討した。その結果、1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1~21 日目に 1 日 1 回投与する用法での MTD は 4 mg と判断されたことから、当該用量を第 II 相期の開始用量とした。第 II 相期では、被験者を Pom+LD-dex 群及び Pom 単独群に 1 : 1 の割合でランダムに割付けた。用法用量としては、両

群とともにポマリドミド 4 mg を 1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与した。Pom+LD-dex 群ではさらにデキサメタゾン 40 mg (75 歳を超える被験者には 20 mg) を各サイクルの 1, 8, 15, 22 日目に 1 日 1 回経口投与した。治験薬の投与は病勢進行又はその他の理由により試験中止となるまで継続可能であった。なお、Pom 単独群で病勢進行した患者では、デキサメタゾンの併用を開始できることとし、再度病勢進行が認められるまで投与継続可能であった。

本試験の第 II 相期は 2009 年 12 月 1 日に開始し、継続中である。主要評価項目は PFS としたが、本試験は第 II 相試験であり、奏効率も臨床的に重要な評価項目であると判断し、奏効反応の評価に十分な期間として試験継続中のすべての被験者が 6 カ月投与を完了した時点（2011 年 4 月 1 日データカットオフ）で最終解析を実施した。本項では当該カットオフデータに基づく試験成績を記述した。なお、MM-002 試験（第 II 相期）の効果判定は欧州血液骨髄移植グループ（EBMT）基準を主要評価としたが、本 CTD では、他の試験と合わせて IMWG 基準での結果を記載した。また、骨髓腫の奏効反応は IRAC が盲検下で評価した。

2.5.4.2.3 国内第 I 相試験（MM-004 試験）

MM-004 試験は、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終了後 60 日以内に病勢進行した日本人の難治性又は再発難治性の MM 患者を対象とした国内第 I 相試験である。本試験では、オープンラベル用量漸増デザインを用いて、日本人患者での耐量を決定するとともに、薬物動態、安全性、有効性を評価した。

本試験は耐量決定期と治療期の 2 期で構成された。耐量決定期では、ポマリドミド(2 又は 4 mg)を単独で 1 日目及び 3～21 日目に 1 日 1 回経口投与し、28 日間（1 サイクル）での安全性データに基づき耐量を決定した。治療期では耐量決定期を完了した被験者に対して、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルで、ポマリドミドを 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与し、デキサメタゾン 40 mg (75 歳を超える被験者には 20 mg) を 1, 8, 15, 22 日目に 1 日 1 回経口投与した（Pom+LD-dex）。治験薬の投与は病勢進行又はその他の理由により試験中止となるまで継続可能であった。有効性は副次目的として評価した。評価項目は、IMWG 基準に基づく奏効率、奏効持続期間、PFS 等であった。本試験での効果判定は、治験責任医師による判定を外部判定委員会が確認した。

本試験は 2012 年 4 月 1 日に開始し、継続中である。本項には、すべての被験者が治験薬投与開始後 24 週までの評価が終了（24 週を経過又は 24 週経過前に中止）以降にカットオフした試験成績（2013 年 11 月 19 日データカットオフ）を記述した。

2.5.4.2.4 国内第 II 相試験（MM-011 試験）

MM-011 試験は、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終了後 60 日以内に病勢進行した日本人の再発難治性の MM 患者を対象とした国内第 II 相試験である。本試験では、単群、オープンラベルデザインを用いて、日本人患者での有効性、安全性を評価した。

治験薬の用法用量として、1 サイクルを 28 日間として、各サイクルでポマリドミド 4 mg を 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与し、デキサメタゾン 40 mg (75 歳を超える被験者には 20 mg) を 1, 8,

15, 22 日目に 1 日 1 回経口投与した。治験薬の投与は病勢進行又はその他の理由により試験中止となるまで継続可能とした。有効性の主要評価項目として IMWG 基準に基づく奏効率、副次評価項目として奏効までの期間、奏効持続期間、PFS 等を評価する。本試験での効果判定は、治験責任医師による判定を外部判定委員会が確認した。

本試験は 2013 年 12 月 5 日に開始し、継続中である。本項には 20■ 年 ■ 月 ■ 日及び 20■ 年 ■ 月 ■ 日カットオフデータに基づく試験成績を記述した。

2.5.4.2.5 医師主導型の海外第 II 相試験（IFM2009-002 試験）（参考資料）

IFM2009-002 試験はレナリドミド及びボルテゾミブの治療歴があり、かつ治験開始時に病勢進行を認めている再発難治性の MM 患者を対象に、フランスの CHRU de Lille のグループが実施した医師主導型の第 II 相試験である。本試験では、ランダム化オープンラベルデザインを用いて、ポマリドミドとデキサメタゾンとの併用療法の 2 つの用法の有効性及び安全性を評価した。

本試験では 1 サイクルを 28 日間として、ポマリドミド 4 mg を各サイクルの 1~21 日目に 1 日 1 回経口投与する用法と各サイクルの 1~28 日目に 1 日 1 回経口投与する用法の 2 つの用法を比較した。また、両群ともにデキサメタゾンを 1 サイクルを 28 日間として各サイクルの 1, 8, 15, 22 日目に 40 mg (75 歳を超える被験者には 20 mg) を 1 日 1 回経口投与した (Pom+LD-dex)。治験薬の投与は病勢進行又はその他の理由により試験中止となるまで継続可能とした。有効性の主要評価項目は IMWG 基準に基づく奏効率、副次評価項目は PFS, OS, TTP, 奏効持続期間等であった。本試験の骨髄腫の奏効反応は独立評価委員会が盲検下で評価した。

本試験は 2009 年 1 月 7 日に開始し、継続中である。本項では、2011 年 3 月 1 日データカットオフ時点での試験成績を記述した。

2.5.4.3 有効性の結果の概括

2.5.4.3.1 試験対象集団

各試験での主な患者背景及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3.-11 に示す。

全般として、MM-003 試験、MM-002 試験（第 II 相期）、MM-004 試験及び MM-011 試験での患者背景は人種を除き、概ね類似した。平均年齢はいずれの試験でも約 65 歳であった。性別はすべての試験で 53%~60% が男性であり、男性の割合が若干高かった。MM の罹病期間の中央値はいずれの試験でも 4~6 年であり、MM 病期はすべての試験で半数以上が III であった。ECOG PS はすべての試験で 80% 以上が 0 又は 1 であった。MM の型はいずれの試験でも IgG 型が最も多かつたが、MM-002 試験（第 II 相期）では軽鎖型の MM 患者が約 35% と比較的多かつた。

また、全般として、MM-003 試験、MM-002 試験（第 II 相期）、MM-004 試験及び MM-011 試験での患者群は一般的な再発又は難治性の MM 患者集団を反映しているものと考えられた。

2.5.4.3.2 抗骨髄腫治療歴

MM-003 試験及び MM-002 試験（第 II 相期）での抗骨髄腫治療レジメンを表 2.7.3-12 に、MM-004 試験及び MM-011 試験での抗骨髄腫治療レジメンをそれぞれ表 2.7.3-13 及び表 2.7.3-14 に示す。

抗骨髄腫治療レジメン数の中央値は MM-003 試験では 5, MM-002 試験（第 II 相期）では 5, MM-004 試験では 6, MM-011 試験では 6 であり、各試験で概ね類似した。

MM-003 試験, MM-002 試験（第 II 相期）, MM-004 試験及び MM-011 試験ではほぼすべての被験者がレナリドミド及びボルテゾミブやステロイドなどの既存療法による治療を受けていた。

なお、自家造血幹細胞移植歴は、MM-003 試験で約 70%, MM-002 試験で約 75%, MM-004 試験で約 40%, MM-011 試験で約 67% (20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点では約 53%) の被験者が有していた（表 2.7.3-11 及び表 2.7.3-37）。

過去のレナリドミド及びボルテゾミブ治療に対する反応性を表 2.7.3-15 (MM-003 試験及び MM-002 試験第 II 相期) 並びに表 2.7.3-16 (MM-004 試験及び MM-011 試験) に示す。

MM-003 試験では、両群ともに被験者の 90%以上がレナリドミドに難治性（治療中又は治療終了後 60 日以内に病勢進行），75%以上がボルテゾミブに難治性，70%以上がレナリドミド及びボルテゾミブの両方に難治性を示した。MM-002 試験では、被験者の約 80%がレナリドミドに難治性（治療中又は治療終了後 60 日以内に病勢進行），約 70%がボルテゾミブに難治性，約 60%がレナリドミド及びボルテゾミブの両方に難治性を示した。

MM-004 試験及び MM-011 試験では、それぞれ過去の抗骨髄腫治療薬による治療で病勢進行のために中止、治療中又は治療後 60 日以内に病勢進行したとき、当該治療薬に対して難治性であると定義した。MM-004 試験では全員がレナリドミドに難治性で、12 名中 10 名がボルテゾミブに難治性であった。MM-011 試験の 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点では、9 名中 8 名がレナリドミドに難治性で、9 名中 7 名がボルテゾミブに難治性であった。20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点では、36 名中 35 名 (97.2%) がレナリドミドに難治性、21 名 (58.3%) がボルテゾミブに難治性、36 名中 21 名 (58.3%) がレナリドミド及びボルテゾミブの両方に難治性であった。

2.5.4.3.3 無増悪生存期間 (PFS)

MM-003 試験, MM-002 試験（第 II 相期）, MM-004 試験及び MM-011 試験での PFS の結果をそれぞれ表 2.5-7, 表 2.5-8, 表 2.5-9 及び表 2.5-10 に示す。また、MM-003 試験での PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-1 及び図 2.7.3-2 に示す。

MM-003 試験の 2012 年 9 月 7 日データカットオフ時点での Kaplan-Meier 法による PFS (IMWG 基準に基づく IRAC 評価) の中央値（両側 95% 信頼区間）は、Pom+LD-dex 群で 15.7 週 (13.0, 20.1 週), HD-dex 単独群で 8.0 週 (7.0, 9.0 週) であった。Kaplan-Meier 曲線に対する stratified log-rank 検定の結果、両群間に有意差が認められたことから ($p < 0.001$)、Pom+LD-dex 群での PFS は HD-dex 単独群と比べて有意に延長したことが示された。また、Cox 比例ハザードモデルを用いた両群のイベント発生のハザード比（両側 95% 信頼区間）は 0.45 (0.35, 0.59) (計画時 : 0.67) であった。

また、2013 年 3 月 1 日データカットオフ時点での Kaplan-Meier 法による PFS の中央値（両側 95% 信頼区間）は、Pom+LD-dex 群で 16.0 週 (13.0, 19.6 週), HD-dex 単独群で 8.1 週 (7.1, 9.4 週) であり、主解析時と同様、Pom+LD-dex 群では HD-dex 単独群と比べて PFS が有意に延長したことが示された ($p < 0.001$)。また、Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では、ハザード比（両側 95% 信頼区間）は 0.49 (0.39, 0.61) であった。

MM-003 試験の主解析時の PFS の Kaplan-Meier 曲線は, Pom+LD-dex 群と HD-dex 単独群で治療早期に分離し, その後も維持された。26 週時の無増悪生存率±標準誤差は, Pom+LD-dex 群で $35.99\% \pm 3.46\%$, HD-dex 単独群で $12.15\% \pm 3.63\%$ であった。

MM-002 試験（第 II 相期）での Kaplan-Meier 法による PFS（IMWG 基準に基づく IRAC 評価）の中央値（両側 95% 信頼区間）は, Pom+LD-dex 群で 16.6 週（14.1, 21.1 週）, Pom 単独群で 10.7 週（8.3, 16.1 週）であった。

MM-004 試験での Kaplan-Meier 法による PFS（IMWG 基準に基づく評価）の中央値（両側 95% 信頼区間）は, 全体では 23.85 週（16.1 週, NE）であり, 4 mg で投与開始した群では未到達であった。

MM-004 試験での 26 週時の無増悪生存率±標準誤差は 2 mg で投与開始した群で $16.67\% \pm 15.21\%$, 4 mg で投与開始した群で $66.67\% \pm 19.25\%$, 全体で $41.67\% \pm 14.23\%$ であった。

MM-011 試験の 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点での Kaplan-Meier 法による PFS の中央値（両側 95% 信頼区間）は 19.00 週（8.100 週, NE）であった。

表 2.5 - 7 PFS の結果（IMWG 基準に基づく IRAC 評価, ITT 集団）[MM-003 試験]

		MM-003			
		主解析 (2012 年 9 月 7 日カットオフ)		追跡調査 (2013 年 3 月 1 日カットオフ)	
		Pom+LD-dex	HD-dex	Pom+LD-dex	HD-dex
PFS	評価被験者数	302	153	302	153
打ち切り	該当被験者数 (%)	138 (45.7)	50 (32.7)	68 (22.5)	23 (15.0)
イベント	該当被験者数 (%)	164 (54.3)	103 (67.3)	234 (77.5)	130 (85.0)
PFS (週)	中央値 †	15.7	8.0	16.0	8.1
	両側 95% 信頼区間‡	13.0, 20.1	7.0, 9.0	13.0, 19.6	7.1, 9.4
ハザード比（両側 95% 信頼区間）§		0.45 (0.35, 0.59)		0.49 (0.39, 0.61)	
Stratified log-rank 検定での両側 p 値¶		<0.001		<0.001	

† : 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値, ‡ : 中央値の 95% 信頼区間

§ : Cox 比例ハザードモデルに基づく HD-dex 単独群に対する Pom+LD-dex 群のハザードの比。年齢 (75 歳以下 vs. 75 歳超), 過去の治療反応性 (レナリドミド及びボルテゾミブに難治性 vs. 両方には難治性でない), 抗骨髄腫治療レジメン数 (2 以下 vs. 3 以上) による層別化

¶ : Stratified Log-rank 検定, Cox モデルと同様の層別化

Source : 5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1a, Table 14.2.1.1.1a UM

表 2.5 - 8 PFS の結果（IMWG 基準に基づく IRAC 評価, ITT 集団）
[MM-002 試験（第 II 相期）]

		MM-002	
		Pom+LD-dex	Pom
PFS	評価被験者数	113	108
打ち切り	該当被験者数 (%)	27 (23.9)	27 (25.0)
イベント	該当被験者数 (%)	86 (76.1)	81 (75.0)
PFS (週)	中央値 †	16.6	10.7
	両側 95% 信頼区間‡	(14.1, 21.1)	(8.3, 16.1)

EBMT 基準に基づく PFS の結果も IMWG 基準に基づく結果と同一

† : 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値, ‡ : 中央値の 95% 信頼区間

データカットオフ日 : 2011 年 4 月 1 日

Source : 5.3.5.2.3 項 MM-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.3

表 2.5 - 9 PFS の結果 (IMWG 基準, 有効性評価集団) [MM-004 試験]

		MM-004		
		Pom+LD-dex		
		コホート 1 (2 mg)	コホート 2 (4 mg)	全体
PFS	評価被験者数	6	6	12
打ち切り	該当被験者数 (%)	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (41.7)
イベント	該当被験者数 (%)	5 (83.3)	2 (33.3)	7 (58.3)
PFS (週)	中央値 [†]	22.35	NE	23.85
	両側 95%信頼区間 [‡]	(16.400, NE)	(4.100, NE)	(16.100, NE)

効果判定は治験責任医師による判定結果を外部委員が確認した。

† : 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値, ‡ : 中央値の 95%信頼区間

データカットオフ日 : 2013 年 11 月 19 日

Source : 5.3.5.2.2 項 MM-004 治験総括報告書 Table 14.2.7

表 2.5 - 10 PFS の結果 (IMWG 基準, 有効性評価集団) [MM-011 試験]

		MM-011	
		Pom+LD-dex 20■年■月■日カットオフ	
PFS	評価被験者数	36	
打ち切り	該当被験者数 (%)	22 (61.1)	
イベント	該当被験者数 (%)	14 (38.9)	
PFS (週)	中央値 [†]	19.00	
	両側 95%信頼区間 [‡]	(8.100, NE)	

† : 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値, ‡ : 中央値の 95%信頼区間

データカットオフ日 : 20■年■月■日

Source : 5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.2.5.1 U

MM-003 試験では、PFS に関して、性別（男性／女性）、人種（白人／白人以外）、年齢（65 歳以下／65 歳超、75 歳以下／75 歳超）、ECOG PS（0／1 以上）、過去の治療反応（難治性／再発難治性／不溶性）、抗骨髓腫治療レジメン数（2 以下／3 以上）、細胞遺伝学的異常（高リスク／非高リスク／変化高リスク）、腎機能（クリアチニンクリアランスが 45 mL/min 未満／45 mL/min 以上 60 mL/min 未満／60 mL/min 以上）、アルブミン濃度（3.5 g/dL 未満／3.5 g/dL 以上）、 β_2 -ミクログロブリン濃度（3.5 mg/L 未満／3.5 mg/L 以上 5.5 mg/L 未満／5.5 mg/L 以上）、レナリドミド、ボルテゾミブ、サリドマイドに対する治療抵抗性によるサブグループ解析を実施した。

その結果、Pom+LD-dex 群と HD-dex 単独群の評価被験者数がともに 50 名以上であったサブグループでは、いずれも Pom+LD-dex 群の PFS の中央値は HD-dex 単独群と比べて長く、Kaplan-Meier 曲線に対する unstratified log-rank 検定で両群間に有意差が認められた。

サブグループ別の PFS のハザード比（HD-dex 単独群に対する Pom+LD-dex 群のハザード比）は、評価患者数が少ないサブグループを除き、ITT 集団全体と概ね同様であり、患者背景や前治療に対する抵抗性の有無によらず、Pom+LD-dex 群の PFS は HD-dex 単独群に比べて良好であることが示された（図 2.7.3-5）。

2.5.4.3.4 全生存期間（OS）

MM-003 試験及び MM-002 試験（第 II 相期）での OS の結果を表 2.5 - 11 及び表 2.5 - 12 に示す。また、MM-003 試験での OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-3 及び図 2.7.3-4 に示す。なお、MM-004 試験及び MM-011 試験では OS は評価項目として設定しなかった。

MM-003 試験の 2012 年 9 月 7 日データカットオフ時点で、OS の調査期間の中央値（範囲）は Pom+LD-dex 群で 16.1 週（0.6～70.0 週）、HD-dex 単独群で 13.6 週（0.3～60.6 週）であった。死亡した被験者は、Pom+LD-dex 群では 76 名（25.2%）、HD-dex 単独群では 58 名（37.9%）であった。Kaplan-Meier 法による OS の中央値（両側 95% 信頼区間）は、Pom+LD-dex 群では NE（48.1 週、NE）でまだ得られておらず、HD-dex 単独群では 34 週（23.4, 39.9 週）であった。MM-003 試験の主解析時の OS の Kaplan-Meier 曲線は、Pom+LD-dex 群と HD-dex 単独群で治療早期に分離し、その後も維持された。1 年生存率±標準誤差は、Pom+LD-dex 群で $52.6\% \pm 5.72\%$ 、HD-dex 単独群で $28.4\% \pm 7.51\%$ であった。

Kaplan-Meier 曲線に対する unstratified log-rank 検定の結果、p 値は O'Brien-Fleming 法による有意水準（ $p=0.0031$ ）を下回り、Pom+LD-dex 群の OS は HD-dex 単独群に比べて有意に延長したことが示された（ $p < 0.001$ ）。また、Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では、ハザード比（両側 95% 信頼区間）0.53（0.37, 0.74）であった。なお、本カットオフ時点で、HD-dex 単独群の 29.4% の被験者が次治療としてポマリドミドの単独療法を受けていた。

また、2013 年 3 月 1 日データカットオフ時点では、OS の調査期間の中央値（範囲）は Pom+LD-dex 群で 33.1 週（0.6～92.6 週）、HD-dex 単独群で 29.3 週（0.3～86.6 週）であった。死亡した被験者は、Pom+LD-dex 群で 147 名（48.7%）、HD-dex 単独群で 86 名（56.2%）であった。Kaplan-Meier 法による OS の中央値（両側 95% 信頼区間）は、Pom+LD-dex 群では 54.0 週（45.3, 66.4 週）、HD-dex 単独群では 34.9 週（29.9, 39.1 週）であり、2012 年 9 月 7 日データカットオフ時点と同様に、Pom+LD-dex 群の OS は HD-dex 単独群に比べて有意に延長した（ $p = 0.009$ ）。また、Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では、ハザード比（両側 95% 信頼区間）は 0.70（0.54, 0.92）であった。なお、本カットオフ時点で HD-dex 単独群では 52.9% の患者が次治療としてポマリドミドの投与を受けていた。

MM-002 試験（第 II 相期）では、データカットオフ時点での OS の調査期間の中央値（範囲）は Pom+LD-dex 群で 41.6 週（3.0～70.4 週）、Pom 単独群で 40.0 週（0.7～69.4 週）であった。Kaplan-Meier 法による OS 中央値（両側 95% 信頼区間）は、Pom+LD-dex 群で 62.6 週（53.6 週、NE）、Pom 単独群で 59.3 週（41.6 週、NE）であった。

表 2.5 - 11 OS の結果 (ITT 集団) [MM-003 試験]

		MM-003			
		主解析 (2012 年 9 月 7 日カットオフ)		追跡調査 (2013 年 3 月 1 日カットオフ)	
		Pom+LD-dex	HD-dex	Pom+LD-dex	HD-dex
OS	評価患者数	302	153	302	153
打ち切り	該当患者数 (%)	226 (74.8)	95 (62.1)	155 (51.3)	67 (43.8)
死亡	該当患者数 (%)	76 (25.2)	58 (37.9)	147 (48.7)	86 (56.2)
OS (週)	中央値 †	NE	34.0	54.0	34.9
	両側 95%信頼区間‡	48.1, NE	23.4, 39.9	45.3, 66.4	29.9, 39.1
ハザード比 (両側 95%信頼区間) §		0.53 (0.37, 0.74)		0.70 (0.54, 0.92)	
Unstratified log-rank 検定での両側 p 値		< 0.001		0.009	

NE : Not estimable (推定不可)

† : 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値, ‡ : 中央値の 95%信頼区間, § : Cox 比例ハザードモデルに基づく HD-dex 単独群に対する Pom+LD-dex 群のハザード比

Source : 5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.1.1 UM

表 2.5 - 12 OS の結果 (ITT 集団) [MM-002 試験 (第 II 相期)]

		MM-002	
		Pom+LD-dex	Pom
OS	評価被験者数	113	108
打ち切り	該当被験者数 (%)	69 (61.1)	61 (56.5)
死亡	該当被験者数 (%)	44 (38.9)	47 (43.5)
OS (週)	中央値 †	62.6	59.3
	両側 95%信頼区間‡	53.6, NE	41.6, NE

NE : Not estimable (推定不可)

† : 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値, ‡ : 中央値の 95%信頼区間

Source : 5.3.5.2.3 項 MM-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.1

2.5.4.3.5 骨髄腫に対する奏効反応

MM-003 試験, MM-002 試験 (第 II 相期), MM-004 試験及び MM-011 試験での骨髄腫に対する最良奏効反応の結果を表 2.5 - 13, 表 2.5 - 14, 表 2.5 - 15 及び表 2.5 - 16 に示す。奏効率は, PR 以上の奏効を示した被験者の割合とした。

MM-003 試験の 2012 年 9 月 7 日データカットオフ時点での IMWG 基準に基づく奏効率 (IRAC 評価) は, Pom+LD-dex 群で 16.6% (50/302 名), HD-dex 単独群で 3.9% (6/153 名) であり, Pom+LD-dex 群での奏効反応は HD-dex 単独群と比べて良好であった。

また, 2013 年 3 月 1 日データカットオフ時点での IMWG 基準に基づく奏効率 (IRAC 評価) は, Pom+LD-dex 群で 23.5% (71/302 名), HD-dex 単独群で 3.9% (6/153 名) であり, 2012 年 9 月 7 日データカットオフ時点と同様, Pom+LD-dex 群の奏効率は HD-dex 単独群に比べて高かった。

MM-002 試験 (第 II 相期) での IMWG 基準に基づく奏効率 (IRAC 評価) は, Pom+LD-dex 群で 30.1% (34/113 名), Pom 単独群で 9.3% (10/108 名) であり, Pom+LD-dex 群では CR が 1 名, VGPR が 9 名に認められた。EBMT 基準に基づく奏効率も両群ともに IMWG 基準に基づく奏効率と同一であった。

MM-004 試験では, IMWG 基準に基づく PR 以上の奏効を示した被験者は, 全体で 12 名中 3 名 (25.0%) であった。4 mg で投与開始した群では 6 名中 2 名 (33.3%), 2 mg で投与開始した群で

は6名中1名(16.7%)が奏効した。2mgで投与開始した被験者2名は、耐量が4mgに決定した後に用量を3又は4mgに增量され、そのうちの1名は3mgに增量後に奏効を示した。

MM-011試験では、20██年██月██日データカットオフ時点で6名中1名がIMWG基準に基づくPRを示した。20██年██月██日データカットオフ時点までに奏効(PR以上)を示した被験者は、36名中9名(25.0%)であった。

表2.5-13 骨髄腫に対する最良奏効反応 (IRAC評価, ITT集団) [MM-003試験]

		MM-003			
		2012年9月7日カットオフ		2013年3月1日カットオフ	
		Pom+LD-dex	HD-dex	Pom+LD-dex	HD-dex
評価被験者数		302	153	302	153
IMWG基準での奏効反応の分布 [n (%)]	sCR	0	0	0	0
	CR	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
	VGPR	4 (1.3)	1 (0.7)	8 (2.6)	1 (0.7)
	PR	45 (14.9)	5 (3.3)	62 (20.5)	5 (3.3)
	SD	186 (61.6)	81 (52.9)	173 (57.3)	87 (56.9)
	PD	35 (11.6)	41 (26.8)	36 (11.9)	42 (27.5)
	NE [‡]	31 (10.3)	25 (16.3)	22 (7.3)	18 (11.8)
Wilcoxon順位和検定によるp値		<0.001		<0.001	
奏効反応の分布の要約 [n (%)]	sCR, CR, VGPR又はPR	50 (16.6)	6 (3.9)	71 (23.5)	6 (3.9)
	SD, PD又はNE	252 (83.4)	147 (96.1)	231 (76.5)	147 (96.1)
Fisherの正確検定によるp値		<0.001		<0.001	
オッズ比(95%信頼区間) [§]		4.86 (2.03, 11.61)		7.53 (3.19, 17.77)	
CMH検定によるp値 [¶]		<0.001		<0.001	

‡: 効果判定の評価データがない者やデータが評価不能の者。Wilcoxon順位和検定の対象からは除外

§: Pom+LD-dex群とHD-dex単独群とのオッズ比

¶: 年齢(75歳以下 vs. 75歳超), 過去の治療反応性(レナリドミド及びボルテゾミブに難治性 vs. 両方には難治性でない), 抗骨髄腫治療レジメン数(2以下 vs. 3以上)による層別化

Source: 5.3.5.1.1項MM-003治験総括報告書Table 14.2.3.1.1a, Table 14.2.3.1.1b, Table 14.2.3.1.1a UM, Table 14.2.3.1.1b UM

表 2.5 - 14 骨髄腫の最良奏効反応 (IRAC 評価, ITT 集団) [MM-002 試験 (第 II 相期)]

		MM-002 (第 II 相期)	
		Pom+LD-dex	Pom
ITT 集団		113	108
IMWG 基準での奏効反応の分布 [n (%)]	sCR	0	0
	CR	1 (0.9)	0
	VGPR	9 (8.0)	3 (2.8)
	PR	24 (21.2)	7 (6.5)
	SD	57 (50.4)	67 (62.0)
	PD	7 (6.2)	17 (15.7)
	NE [§]	15 (13.3)	14 (13.0)
奏効反応の分布の要約 [n (%)]	sCR, CR, VGPR 又は PR	34 (30.1)	10 (9.3)
	SD, PD 又は NE	79 (69.9)	98 (90.7)
EBMT 基準での奏効反応の分布 [n (%)]	CR	1 (0.9)	0
	PR	33 (29.2)	10 (9.3)
	未確定の CR [‡]	1 (0.9)	1 (0.9)
	MR	17 (15.0)	17 (15.7)
	SD	40 (35.4)	50 (46.3)
	PD	7 (6.2)	17 (15.7)
	NE [§]	15 (13.3)	14 (13.0)
奏効反応の分布の要約 [n (%)]	CR 又は PR	34 (30.1)	10 (9.3)
	MR, SD, PD 又は NE	79 (69.9)	98 (90.7)

‡ : 免疫固定法では M タンパクが検出されなかったが、骨髄反応が未確認

§ : 効果判定の評価データがない者やデータが評価不能の者

データカットオフ日 : 2011 年 4 月 1 日

Source : 5.3.5.2.3 項 MM-002 治験総括報告書 Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.1.2

表 2.5 - 15 骨髄腫の最良奏効反応 (有効性評価集団) [MM-004 試験]

		MM-004		
		コホート 1 (2 mg)	コホート 2 (4 mg)	全体
評価被験者数		6	6	12
IMWG 基準での奏効反応の分布 [n (%)]	sCR	0	0	0
	CR	0	0	0
	VGPR	0	0	0
	PR	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
	SD	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)
	PD	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
	評価不能 (NE) [‡]	0	0	0
奏効反応の分布の要約 [n (%)]	sCR, CR, VGPR 又は PR	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
	SD, PD 又は NE	5 (83.3)	4 (66.7)	9 (75.0)

効果判定は治験責任医師による判定結果を外部委員が確認した。

‡ : 効果判定の評価データがない者やデータが評価不能の者

データカットオフ日 : 2013 年 11 月 19 日。データカットオフ後にコホート 2 の 1 名に VGPR が認められたが、本表には含まない。

Source : 5.3.5.2.2 項 MM-004 治験総括報告書 Table 14.2.1, Table 14.2.2

表 2.5 - 16 骨髄腫の最良奏効反応（有効性評価集団）[MM-011 試験]

項目	20■年■月■日カットオフ
有効性評価集団	N=36
IMWG 基準での奏効反応の分布	厳密完全奏効 (sCR) 0 (0.0)
	完全奏効 (CR) 1 (2.8)
	最良部分奏効 (VGPR) 0 (0.0)
	部分奏効 (PR) 8 (22.2)
	病勢安定 (SD) 22 (61.1)
	病勢進行 (PD) 5 (13.9)
	評価不能 (NE) † 0 (0.0)
奏効反応の分布の要約	sCR, CR, VGPR 又は PR 9 (25.0) SD, PD 又は NE 27 (75.0)

効果判定は治験責任医師による判定結果を外部委員が確認した。

n (%)

† : 効果判定の評価データがない者やデータが評価不能の者

データカットオフ日：20■年■月■日

Source : 5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.2.1.1 U

2.5.4.3.6 骨髄腫に対する奏効までの期間

MM-003 試験、MM-002 試験（第 II 相期）、MM-004 試験及び MM-011 試験で奏効を示した被験者でのランダム化（MM-004 試験及び MM-011 試験では治験薬投与開始）から奏効までの期間を表 2.7.3- 27、表 2.7.3- 28、表 2.7.3- 29 及び表 2.7.3- 30 に示す。

MM-003 試験の 2012 年 9 月 7 日データカットオフ時点でのランダム化から奏効（IMWG 基準に基づく IRAC 評価）までの期間の中央値（範囲）は、Pom+LD-dex 群で 8.1 週（4.0～24.4 週）、HD-dex 単独群で 7.9 週（4.1～24.1 週）であった。また、2013 年 3 月 1 日データカットオフ時点でのランダム化から奏効（IMWG 基準に基づく IRAC 評価）までの期間の中央値（範囲）は、Pom+LD-dex 群で 8.1 週（4.0～48.0 週）、HD-dex 単独群で 10.5 週（4.1～42.1 週）であった。

MM-002 試験（第 II 相期）でのランダム化から奏効（EBMT 基準に基づく IRAC 評価）までの期間の中央値（範囲）は、Pom+LD-dex 群で 8.1 週（3.7～45.1 週）、Pom 単独群で 8.9 週（4.1～49.6 週）であった。

MM-004 試験で奏効を示した被験者 3 名での治験薬投与開始から奏効までの期間の中央値（範囲）は、28.0 週（8.3～39.3 週）であった。ポマリドミド 4 mg で奏効した 2 名での奏効までの期間はそれぞれ 8.3 週、28.0 週であった。ポマリドミド 2 mg で投与開始した 1 名はポマリドミドの用量を 3 mg に增量後に奏効を示した。

MM-011 試験の 20■年■月■日データカットオフ時点までに奏効（PR 以上）を示した被験者 9 名での奏効までの期間の中央値（範囲）は 4.10 週（4.1～24.1 週）であった。

2.5.4.3.7 骨髄腫に対する奏効持続期間

MM-003 試験、MM-002 試験（第 II 相期）及び MM-004 試験で奏効を示した被験者での Kaplan-Meier 法による奏効持続期間を表 2.7.3- 28、表 2.7.3- 29 及び表 2.7.3- 30 に示す。

MM-003 試験の 2012 年 9 月 7 日データカットオフ時点での奏効持続期間（IMWG 基準に基づく IRAC 評価）の中央値（両側 95% 信頼区間）は、Pom+LD-dex 群で 32.0 週（24.1 週、NE）、HD-dex 単独群で 28.6 週（20.1、37.1 週）であった。また、2013 年 3 月 1 日データカットオフ時点での奏

効持続期間（IMWG 基準に基づく IRAC 評価）の中央値（両側 95%信頼区間）は、Pom+LD-dex 群で 35.1 週（28.4, 52.9 週），HD-dex 単独群で 28.1 週（20.1, 37.1 週）であった。

MM-002 試験（第 II 相期）での奏効持続期間（EBMT 基準に基づく IRAC 評価）の中央値（両側 95%信頼区間）は、Pom+LD-dex 群で 32.1 週（22.1, 39.9 週）であり，Pom 単独群ではまだ得られていないかった。

MM-004 試験で奏効を示した被験者 3 名はいずれもデータカットオフ時点での奏効を持続していた [データカットオフ時点の奏効持続期間の中央値は 9.6 週（範囲 4.1～16.6 週）]。

MM-011 試験でも，20■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ時点での奏効を示した被験者 1 名はデータカットオフ時点での奏効を持続していた（データカットオフ時点の奏効持続期間は 4.0 週）。20■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ時点では奏効持続期間を集計していない。

2.5.4.4 有効性評価の結論

有効性の主要評価試験である MM-003 試験では，Pom+LD-dex 群は HD-dex 単独群と比べて，PFS 及び OS が有意に延長し，IMWG 基準による奏効率が高かった。また，サブグループ解析の結果，Pom+LD-dex 群と HD-dex 単独群の評価被験者数がともに 50 名以上であったサブグループで，いずれも Pom+LD-dex 群の PFS の中央値は HD-dex 単独群と比べて長く，両群間に有意差が認められた。

海外 MM-003 試験の結果から，難治性又は再発難治性の MM 患者に対して，ポマリドミドのベネフィットが認められた。

国内 MM-004 試験でも，難治性又は再発難治性の日本人 MM 患者にポマリドミド（2 又は 4 mg で投与開始）と低用量デキサメタゾンを併用投与した時に，データカットオフ時点での奏効を示す者が 12 名中 3 名が認められ，国内 MM-011 試験でも治験開始早期に 6 名中 1 名が奏効を示し，20■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ時点での奏効を示す者が 36 名中 9 名が認められたことから，日本人 MM 患者に対するポマリドミドのベネフィットが認められたと考えられた。また，MM-004 試験の 4 mg で投与開始した群で奏効を示すまでの期間は，8.3 及び 28.0 週，MM-011 試験で奏効を示すまでの期間は 4.10 週であり，MM-003 試験での奏効までの期間（中央値）8 週間と比較可能であった。さらに，これまでに実施した海外 MM-002 試験（第 II 相期）及び医師主導型試験 IFM2009-02 試験の結果からもポマリドミドと低用量デキサメタゾンの併用投与による有効性が支持された。

以上のように，ボルテゾミブやレナリドミドによる治療後に再発又は難治性に移行した病態の悪い患者（又は MM 疾患のより重篤なステージに移行した患者）にとって，国内外を問わず，ポマリドミドが有効であると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 背景及び概要

本申請でのポマリドミドの効能・効果は，「再発又は難治性の多発性骨髄腫」であり，当該効能・効果に対する用法・用量は，副腎皮質ホルモン製剤であるデキサメタゾンとの併用療法である。

当該効能・効果に対し，ポマリドミドの安全性（デキサメタゾンとの併用も含む）を評価するために実施した臨床試験（安全性評価対象試験）は，海外で実施した第 III 相試験[CC-4047-MM-003

試験（MM-003 試験），第 I/II 相試験 [CC-4047-MM-002 試験（MM-002 試験）]，第 I 相試験 [CC-4047-MM-001 試験（MM-001 試験）] の 3 試験，及び国内で実施した第 I 相試験 [CC-4047-MM-004 試験（MM-004 試験）]，第 II 相試験 [CC-4047-MM-011 試験（MM-011 試験）] の 2 試験の計 5 試験である。また，参考資料として海外で実施された医師主導型第 II 相試験 [IFM2009-02 試験] の成績を含めた。さらに，効能・効果は異なるが，骨髓増殖性腫瘍関連の骨髓線維症患者を対象とした日本人を含む国際共同第 III 相試験 [CC-4047-MF-002 (MF-002) 試験] の安全性情報も含めた。

ポマリドミドの開始用量は，MM-003 試験，MM-002 試験（第 II 相期），MM-011 試験，IFM2009-02 試験で 4 mg，MM-004 試験で 2 mg 又は 4 mg であった。これらの試験で用いた治験薬の用法・用量は表 2.5 - 17 に示した。

海外 MM-003 試験は，その被験者数や比較試験デザインから判断して，当該効能・効果に対しデキサメタゾンと併用投与したポマリドミドの安全性を評価する上で最も重要な試験に位置付けられる。海外 MM-002 試験の第 II 相期でも当該効能・効果に対しデキサメタゾンと併用投与したポマリドミドの安全性を評価しており，MM-003 試験の結果を支持する臨床試験の位置付けとした。国内 MM-004 試験及び MM-011 試験は，日本人の MM 患者を対象に実施した臨床試験であり，日本人 MM 患者に対するポマリドミドの安全性を評価する上で重要な試験と考えられる。

表 2.5 - 17 安全性評価に用いた試験の治験薬の用法・用量

試験	投与群	治験薬	安全性解析 対象集団	用法・用量
MM-003	Pom+LD-dex 群	Pom+LD-dex	300 名	1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1~21 日目にポマリドミド 4 mg を 1 日 1 回経口投与した。各サイクルの 1, 8, 15, 22 日目にデキサメタゾン 40 mg (75 歳を超える被験者には 20 mg) を 1 日 1 回経口投与した。
	HD-dex 単独群	HD-dex	150 名	1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1~4 日目, 9~12 日目, 17~20 日目に 40 mg (75 歳を超える被験者には 20 mg) を 1 日 1 回経口投与した。
MM-002 (第 II 相期)	Pom+LD-dex 群	Pom+LD-dex	112 名	1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1~21 日目にポマリドミド 4 mg を 1 日 1 回経口投与した。各サイクルの 1, 8, 15, 22 日目にデキサメタゾン 40 mg (75 歳を超える被験者には 20 mg) を 1 日 1 回経口投与した。
	Pom 単独群	Pom	107 名	1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1~21 日目にポマリドミド 4 mg を 1 日 1 回経口投与した。 ポマリドミド単独投与中に病勢進行と判定された時点から、Pom+LD-dex 群と同じ用法・用量でデキサメタゾンを併用可能とした。
MM-004	コホート 1 (Pom 2 mg)	Pom+LD-dex	6 名	1 サイクルを 28 日間とし、サイクル 1 の 1~7 日目にポマリドミド 0.5 mg を 1 回投与し、サイクル 1 は 1, 3~21 日目に 2 mg を 1 日 1 回投与した。サイクル 2 以降は各サイクルの 1~21 日目にポマリドミド 2 mg を 1 日 1 回経口投与した。日本人での MTD が 4 mg に決定した後、次のサイクルから 4 mg まで增量可能とした。ポマリドミドの投与開始後 2 サイクル目から各サイクルの 1, 8, 15, 22 日目にデキサメタゾン 40 mg (75 歳を超える被験者には 20 mg) を 1 日 1 回経口投与した。
	コホート 2 (Pom 4 mg)	Pom+LD-dex	6 名	1 サイクルを 28 日間とし、サイクル 1 の 1, 3~21 日目にポマリドミド 4 mg を 1 日 1 回投与した。サイクル 2 以降は各サイクルの 1~21 日目にポマリドミド 4 mg を 1 日 1 回経口投与した。ポマリドミドの投与開始後 2 サイクル目から各サイクルの 1, 8, 15, 22 日目にデキサメタゾン 40 mg (75 歳を超える被験者には 20 mg) を 1 日 1 回経口投与した。
MM-011	—	Pom+LD-dex	9 名 [†] 36 名 [†]	1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1~21 日目にポマリドミド 4 mg を 1 日 1 回経口投与した。各サイクルの 1, 8, 15, 22 日目にデキサメタゾン 40 mg (75 歳を超える被験者には 20 mg) を 1 日 1 回経口投与した。
IFM2009-02	21/28 日群	Pom+LD-dex	43 名	1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1~21 日目に 4 mg を 1 日 1 回経口投与し、22~28 日目は休薬した。各サイクルの 1, 8, 15, 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を 1 日 1 回経口投与した。
	28/28 日群	Pom+LD-dex	41 名	1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1~28 日目に 4 mg を 1 日 1 回経口投与した。各サイクルの 1, 8, 15, 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を 1 日 1 回経口投与した。

略号 : dex=デキサメタゾン, HD=高用量, LD=低用量, Pom=ポマリドミド

† : 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点では 9 名, 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点では 36 名

データカットオフ日 : MM-003 試験 2013 年 3 月 1 日, MM-002 試験 (第 II 相期) 2011 年 4 月 1 日, MM-004 試験 2013 年 11 月 19 日, MM-011 試験 20 [] 年 [] 月 [] 日, IFM2009-02 試験 2011 年 3 月 1 日

Source : CTD 表 2.7.4-1, 表 2.7.4-4

2.5.5.2 臨床試験での対象被験者集団の特徴及び曝露状況

2.5.5.2.1 曝露状況

MM-003 試験での治験薬投与期間の中央値は、Pom+LD-dex 群で 18.2 週、HD-dex 単独群では 8.0 週であった。HD-dex 単独群では、12 週間以上治験に参加した被験者の割合（36%）が Pom+LD-dex 群（68.7%）より少なかった。MM-002 試験（第 II 相期）での治験薬投与期間の中央値は、Pom+LD-dex 群で 21.8 週、Pom 単独群で 20.6 週、全体で 21.6 週であった。Pom 単独群のうち 61 名の被験者で治験期間中にデキサメタゾンの投与が追加された。MM-004 試験での治験薬の投与期間の中央値は、全体（12 名）で 25.3 週 [2 mg 群（6 名）: 26.5 週、4 mg 群（6 名）: 24.3 週] であった。MM-011 試験の 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点では、[]

[]，9 名での治験薬の投与期間の中央値は 4 週（範囲：1.3～8 週）であった 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点では 36 名の治験薬投与期間の中央値は 10.95 週（範囲：1.3～36.0 週）であった。IFM2009-02 試験での治験薬投与期間の中央値は、Pom+LD-dex（21/28 日）群で 7.2 カ月、Pom+LD-dex（28/28 日）群で 5.2 カ月、全体で 5.5 カ月であった。投与期間の詳細は、[2.7.4.1.2.1 項](#)に示した。

MM-003 試験、MM-002 試験（第 II 相期）では、ポマリドミドを 4 mg で投与開始したときのポマリドミドの 1 日平均投与量の中央値は 4.0 mg、MM-004 試験では 3.75 mg であった。また、ポマリドミド 4 mg と併用するデキサメタゾンの 1 日平均投与量の中央値は、いずれの試験でも 40.0 mg であった。IFM2009-02 試験ではポマリドミド及びデキサメタゾンの 1 日平均投与量は算出していないが、相対用量強度の中央値はポマリドミドが 88%、デキサメタゾンが 81% であり多くの被験者は治験実施計画書で規定された用量で治験薬の投与が行われた。曝露量の詳細は、[2.7.4.1.2.2 項](#)に示した。

2.5.5.2.2 有害事象の分析

有害事象名は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）version 5.0～16.1 を用いてコーディングした。それぞれの試験で用いた MedDRA version は表 [2.7.4-2](#) に記載した。有害事象の発現状況は、MedDRA 日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類（System Organ Class, SOC），基本語（Preferred term, PT）ごとに示した。有害事象のグレードは、MM-003 試験、MM-004 試験及び MM-011 試験では米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0、MM-002 試験では CTCAE version 3.0 に従って判定した。

有害事象と治験薬との関連性は、MM-003 試験、MM-004 試験、MM-011 試験、MM-002 試験、のいずれも「関連の疑いなし」、「関連の疑いあり」の 2 分類で判定した。海外 IFM2009-02 試験でも同じ 2 分類であった。有害事象の判定及び取り扱いの詳細は、[2.7.4.1.1.2 項](#)に示した。

有害事象は MM-003 試験、MM-002 試験（第 II 相期）、MM-004 試験、MM-011 試験、IFM2009-02 試験で治験薬投与を受けたほぼすべての被験者に発現した。治験薬との関連性が否定できない有害事象は、MM-003 試験の Pom+LD-dex 群で 89.7%，HD-dex 単独群で 76.7%，MM-002 試験の Pom+LD-dex 群で 93.8%，Pom 単独群で 89.7%，MM-004 試験では 12 名全員、MM-011 試験の 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点では 6/9 名に、20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点では 33/36

名 (91.7%) に認められた。グレード 3 又は 4 の有害事象は、MM-003 試験の Pom+LD-dex 群で 86.3%, HD-dex 単独群で 84.7%, MM-002 試験の Pom+LD-dex 群で 88.4%, Pom 単独群で 89.7%, MM-004 試験では 11/12 名, MM-011 試験の 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点では 4/9 名に, 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点では 28/36 名に認められた。重篤な有害事象は、MM-003 試験の Pom+LD-dex 群で 61.0%, HD-dex 単独群で 53.3%, MM-002 試験の Pom+LD-dex 群で 61.6%, Pom 単独群で 67.3%, MM-004 試験では 5/12 名, MM-011 試験の 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点では 1/9 名に, 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点では 11/36 名 (30.6%) に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、MM-003 試験の Pom+LD-dex 群で 10.3%, HD-dex 単独群で 10.7%, MM-002 試験の Pom+LD-dex 群で 8.0%, Pom 単独群で 12.1%, MM-011 試験の 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点で 3/36 名 (8.3%) に認められた。治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は、MM-003 試験の Pom+LD-dex 群で 14.7%, HD-dex 単独群で 14.7%, MM-002 試験の Pom+LD-dex 群で 17.9%, Pom 単独群で 19.6%, MM-011 試験の 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点で 3/36 名であった。有害事象の発現状況の詳細は、[2.7.4.2.1 項](#)に示した。

2.5.5.2.2.1 比較的よくみられる有害事象

MM-003 試験、MM-002 試験（第 II 相期）、MM-004 試験、MM-011 試験、IFM2009-02 試験で多く発現した有害事象は SOC 別で血液およびリンパ系障害、一般・全身障害および投与部位の状態、感染症および寄生虫症、胃腸障害であった。

MM-003 試験の Pom+LD-dex 群で 20%以上に発現した有害事象（PT）は、貧血 (52.0%), 好中球減少症 (51.3%), 疲労 (33.7%), 血小板減少症 (29.7%), 発熱 (26.7%), 下痢 (22.0%), 便秘 (21.7%), 咳嗽 (20.0%) であった。

MM-002 試験（第 II 相期）全体で 20%以上に発現した有害事象は、疲労 (53.0%), 好中球減少症 (49.8%), 貧血 (38.8%), 便秘 (35.2%), 下痢 (33.3%), 背部痛 (31.1%), 呼吸困難 (29.7%), 悪心 (28.8%), 発熱 (24.7%), 血小板減少症 (24.2%), 肺炎 (22.8%), 上気道感染 (22.8%), 筋骨格系胸痛 (20.5%) であった。

MM-004 試験全体で 5 名以上に発現した有害事象は好中球減少症 (12/12 名), 血小板減少症 (8/12 名), 貧血 (7/12 名), 白血球減少症 (7/12 名), 末梢性浮腫 (7/12 名), リンパ球減少症 (6/12 名) であった。

MM-011 試験の 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点で 2 名以上に発現した有害事象は、好中球減少症 (4/9 名), 貧血 (2/9 名), 血小板減少症 (2/9 名) であった。20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点で 20%以上に発現した有害事象は、好中球減少症 (25/36 名, 69.4%), 血小板減少症 (17/36 名, 47.2%), 貧血 (16/36 名, 44.4%), 発熱 (9/36 名, 25.0%) であった。

比較的よくみられる有害事象の詳細は [2.7.4.2.1.1.1 項](#)に示した。

いずれの試験でも、ポマリドミド投与後に多く発現した有害事象は、好中球減少症、貧血、血小板減少症であった。

2.5.5.2.2.2 治験薬との関連性が否定できない有害事象

MM-003 試験の Pom+LD-dex 群で 10%以上に発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象（PT）は、好中球減少症（43.0%）、貧血（24.7%）、疲労（21.0%）、血小板減少症（19.3%）、白血球減少症（10.7%）であった。

MM-002 試験（第 II 相期）全体で 10%以上に発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象は、好中球減少症（46.6%）、疲労（37.0%）、貧血（21.9%）、血小板減少症（20.5%）、便秘（19.6%）、下痢（17.8%）、筋痙攣（13.7%）、白血球減少症（12.3%）、発疹（11.9%）、恶心（10.5%）、肺炎（10.5%）であった。

MM-004 試験全体で 5 名以上に発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象は、好中球減少症（12/12 名）、血小板減少症（8/12 名）、白血球減少症（6/12 名）であった。

MM-011 試験の 20■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ時点で 2 名以上に発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象は、好中球減少症（4/9 名）、血小板減少症（2/9 名）であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ時点で 10%以上に発現した治験薬との関連性が否定できない有害事象は、好中球減少症（25/36 名、69.4%）、血小板減少症（12/36 名、33.3%）、発疹（6/36 名、16.7%）、白血球減少症（5/36 名、13.9%）、発熱（5/36 名、13.9%）、貧血（4/36 名、11.1%）、リンパ球減少症（4/36 名、11.1%）、末梢性浮腫（4/36 名、11.1%）、便秘（4/36 名、11.1%）、不眠症（4/36 名、11.1%）であった。

治験薬との関連性が否定できない有害事象の詳細は [2.7.4.2.1.1.2 項](#) に示した。

いずれの試験でも、ポマリドミド投与後に多く発現した好中球減少症、貧血、血小板減少症は治験薬との関連性が否定されない有害事象であった。

2.5.5.2.2.3 グレード 3 以上の有害事象

MM-003 試験の Pom+LD-dex 群で 5%以上に発現したグレード 3 又は 4 の有害事象は、好中球減少症（48.3%）、貧血（32.7%）、血小板減少症（22.0%）、肺炎（12.7%）、発熱性好中球減少症（9.3%）、白血球減少症（9.0%）、全身健康状態低下（8.0%）、骨痛（7.3%）、疲労（5.3%）、背部痛（5.0%）、呼吸困難（5.0%）であった。

MM-002 試験（第 II 相期）全体で 5%以上に発現したグレード 3 又は 4 の有害事象は、好中球減少症（42.5%）、貧血（21.5%）、血小板減少症（20.5%）、肺炎（16.4%）、背部痛（10.5%）、疲労（10.0%）、呼吸困難（9.6%）、白血球減少症（7.8%）、急性腎不全（5.9%）、尿路感染（5.0%）、高カルシウム血症（5.0%）であった。

MM-004 試験で 3 名以上に発現したグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（8/12 名）、貧血（3/12 名）、リンパ球減少症（3/12 名）、肺炎（3/12 名）であった。

MM-011 試験の 20■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ時点で 2 名以上に発現したグレード 3 以上の有害事象は、貧血（2/9 名）、好中球減少症（2/9 名）、血小板減少症（2/9 名）であった。20■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ時点で 10%以上に発現したグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（22/36 名、61.1%）、貧血（14/36 名、38.9%）、血小板減少症（11/36 名、30.6%）、リンパ球減少症（6/36 名、16.7%）、白血球減少症（4/36 名、11.1%）であった。

グレード 3 以上の有害事象の詳細は [2.7.4.2.1.1.3 項](#) に示した。

全般的に、発現割合の高かった好中球減少症、貧血、血小板減少症の多くは、重症度グレードが3以上の有害事象であった。

2.5.5.2.2.4 死亡

MM-003 試験で治験薬の投与開始から最終投与後30日以内に死亡した被験者はPom+LD-dex群300名中44名(14.7%)、HD-dex単独群150名中22名(14.7%)であった。最も多かった死因(Pom+LD-dex群及びHD-dex単独群)は、多発性骨髄腫24名(8.0%)及び8名(5.3%)、全身健康状態低下4名(1.3%)及び2名(1.3%)、肺炎3名(1.0%)及び2名(1.3%)、下気道感染2名(0.7%)及び2名(1.3%)であった。

MM-002 試験(第II相期)で治験薬の投与開始から最終投与後30日以内に死亡した被験者は全体で219名中41名(18.7%)、Pom+LD-dex群112名中20名(17.9%)、Pom単独群107名中21名(19.6%)であった。最も多かった死因は多発性骨髄腫17名(7.8%)、疾患進行6名(2.7%)と、病勢進行によるものであった。

MM-004 試験では、治験薬の投与開始から最終投与後28日以内の死亡例はなかった。

MM-011 試験の20■年■月■日データカットオフ時点では死亡例はなかった。20■年■月■日データカットオフ時点で治験薬の投与開始から最終投与後28日以内に死亡した被験者は36名中3名だった。死因は1名が有害事象(喘息悪化)であった他はいずれもMMの病勢進行に伴うものであった。

死亡の詳細は2.7.4.2.1.2項に示した。

2.5.5.2.2.5 重篤な有害事象

MM-003 試験のPom+LD-dex群で5%以上に発現した重篤な有害事象(PT)は、肺炎(13.0%)、全身健康状態低下(8.7%)、発熱(7.7%)、発熱性好中球減少症(5.7%)であった。

MM-002 試験(第II相期)全体で5%以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎(16.4%)、多発性骨髄腫(8.2%)、急性腎不全(5.9%)、呼吸困難(5.5%)であった。

MM-004 試験で発現した重篤な有害事象は、肺炎(2/12名)、肺感染、単径ヘルニア、腸骨骨折及び背部痛(各1名)であった。

MM-011 試験の20■年■月■日データカットオフ時点で発現した重篤な有害事象は、貧血(1/9名)であった。20■年■月■日データカットオフ時点で5%以上に発現したグレード3以上の有害事象は、貧血(4/36名、11.1%)、肺炎(3/36名、8.3%)、好中球減少症(2/36名、5.6%)、癌疼痛(2/36名、5.6%)であった。

重篤な有害事象の詳細は2.7.4.2.1.3項に示した。

2.5.5.2.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

MM-003 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象はPom+LD-dex群で10.3%、HD-dex単独群で10.7%に発現した。ポマリドミドの投与中止は8.0%であった。デキサメタゾンの投与中止は、Pom+LD-dex群で9.3%、HD-dex単独群で10.7%であった。ポマリドミドの投与中止に至った主な

有害事象は血小板減少症（1.0%）であった。デキサメタゾンの中止に至った主な有害事象は、Pom+LD-dex 群で血小板減少症（1.0%），HD-dex 単独群で下気道感染（1.3%）であった。

MM-002 試験（第 II 相期）の全体で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 10.0% であった。中止に至った個々の事象の発現割合はいずれも 2.0% 以下と低く、その中でも最も多かったのは急性腎不全（1.4%）であった。

MM-004 では、有害事象により治験薬の投与中止した被験者はいなかった。

MM-011 試験の 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点での有害事象により治験薬の投与中止した被験者はいなかった。20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点での治験薬の投与中止に至った有害事象は 3/36 名に発現した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細は [2.7.4.2.1.4.1 項](#) に示した。

2.5.5.2.2.7 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象

MM-003 試験で治験薬の減量に至った有害事象は Pom+LD-dex 群で 37.7%， HD-dex 単独群で 31.3% に発現した。ポマリドミドの減量に至った有害事象は 26.7% に発現した。デキサメタゾンの減量に至った有害事象は Pom+LD-dex 群で 21.0%， HD-dex 単独群で 31.3% に発現した。

MM-002 試験（第 II 相期）全体で治験薬の減量に至った有害事象は 25.1% に発現した。

MM-004 試験で、治験薬の減量に至った有害事象は 5/12 名に発現した。

MM-011 試験の 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点での治験薬の減量に至った有害事象はなかった。20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点での治験薬の減量に至った有害事象は 9/36 名（25.0%）に発現した。

治験薬の減量に至った有害事象の詳細は [2.7.4.2.1.4.2 項](#) に示した。

治験薬の減量に至った有害事象の多くは、全体での発現割合が高い事象と一致した。

MM-003 試験で治験薬の休薬に至った有害事象は Pom+LD-dex 群で 68.7%， HD-dex 単独群で 48.7% に発現した。ポマリドミドの休薬に至った有害事象は 66.0% に発現した。デキサメタゾンの休薬に至った有害事象は Pom+LD-dex 群で 57.3%， HD-dex 単独群で 48.7% に発現した。

MM-002 試験（第 II 相期）全体で治験薬の休薬に至った有害事象は 61.2% に発現した。

MM-004 試験で、治験薬の休薬に至った有害事象は 7/12 名に発現した。

MM-011 試験の 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点での治験薬の休薬に至った有害事象は 1/9 名に発現した。20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点での治験薬の休薬に至った有害事象は 11/36 名に発現した。

治験薬の休薬に至った有害事象の詳細は [2.7.4.2.1.4.3 項](#) に示した。

治験薬の休薬に至った有害事象の多くは、全体での発現割合が高い事象と一致した。

2.5.5.2.2.8 その他の重要な有害事象

MM-003 試験で発現した有害事象のうち、病態に関連する事象、ポマリドミドの作用機序に基づくと考えられる事象、IMiDs の投与に伴い多く認められることが知られている事象をポマリドミド関連の注目すべき有害事象として評価した（[2.7.4.2.1.5 項](#)）。

2.5.5.2.2.8.1 好中球減少症

好中球減少症は Pom+LD-dex 群で HD-dex 単独群より多く発現し、その多くはグレード 3 又は 4 であったが、重篤な有害事象は少なく、好中球減少症による治験薬投与中止はほとんどなかった。グレード 3 以上の白血球減少症（MedDRA 標準検索式 [SMQ]）を発現した被験者のうち、有害事象発現前後 2 週間以内又は消失までの期間に感染を伴った被験者の割合は Pom+LD-dex 群 41.7%， HD-dex 群 40.0% であった。

2.5.5.2.2.8.2 感染症

感染症は Pom+LD-dex 群で HD-dex 単独群より多く発現したが、重篤な感染症及びグレード 3 又は 4 の感染症は投与群間で同様であった。感染症により治験薬投与中止に至った被験者は少なかった。感染症が原因の死亡は HD-dex 単独群で多く、死亡原因として敗血性ショック及び敗血症が多かった。グレード 3 以上の「感染症および寄生虫症」（SOC）を発現した被験者のうち、有害事象発現前後 2 週間以内又は消失までの期間に好中球減少を伴った被験者の割合は Pom+LD-dex 群 41.8%， HD-dex 群 21.6% であった。

2.5.5.2.2.8.3 血小板減少症

血小板減少症はいずれの投与群でも約 30% に発現した。これらの事象の多くはグレード 3 又は 4 であったが、重篤な事象は少なく、治験薬の投与中止もわずかであった。重症度にかかわらず、出血の併発は少なかった。

2.5.5.2.2.8.4 血栓塞栓症

SMQ の「静脈の塞栓および血栓」に該当する有害事象は Pom+LD-dex 群で 300 名中 12 名 (4.0%)， HD-dex 単独群で 150 名中 3 名 (2.0%) に発現した。SMQ 「動脈の塞栓および血栓」に該当する有害事象 [以下、動脈の塞栓血栓 (SMQ)] の発現割合は Pom+LD-dex 群で 1.7% (5/300 名) であったが、HD-dex 群では認められなかった。SMQ 「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」に該当する有害事象 [以下、混合型の塞栓血栓 (SMQ)] の発現割合は Pom+LD-dex 群で 2.0% (6/300 名) であった。

MM-003 試験では Pom+LD-dex 群、 HD-dex 群ともに血栓塞栓症の発現頻度は低かった。

2.5.5.2.2.8.5 二次発がん

MM-003 試験では、 Pom+LD-dex 群 300 名中 4 名 (1.3%)， HD-dex 単独群 150 名中 1 名 (0.7%) で二次発がん (SPM) が認められた。非浸潤性 SPM である皮膚の「基底細胞癌」が Pom+LD-dex 群で 2 名 (0.7%)， HD-dex 単独群で 1 名 (0.7%) に発現し、固形癌が Pom+LD-dex 群で 2 名 (0.7%) に発現した。

MM-002 試験（第 II 相期）全体では、 219 名中 5 名 (2.3%) で SPM が認められた。Pom+LD-dex 群で 112 名中 2 名 (1.8%)， Pom 単独群で 107 名中 3 名 (2.8%) に発現し、その内訳は Pom+LD-dex

群では「皮膚の新生物」、「結腸癌」がいずれも 1 名で発現し、Pom 単独群では「皮膚の新生物」、「形質細胞性白血病」、「甲状腺新生物」がいずれも 1 名で発現した。

MM-004 試験及び MM-011 試験では、SPM は認められなかった。

なお、米国で 2003～2007 年の 5 年間に調査された the United States Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) program では、浸潤性癌（全部位を含む）の発現率は 100,000 人当たり 65 歳未満で 221.3 人、65 歳以上で 2122.3 人であった。癌治療の試験に登録された一般的な患者背景の 65 歳以上の被験者で、新たに発現した癌（上皮内癌及び非メラノーマ皮膚癌を除く）は 100 人当たり約 2.1 人であった¹⁶⁾。

2.5.5.2.2.9 その他の効能・効果を対象とした試験での安全性

MF-002 試験は、赤血球輸血依存性の貧血を有する MF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験であり、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較デザインを用いてポマリドミドの有効性及び安全性を評価した。本試験では、ポマリドミドの 0.5 mg/日群又はプラセボ群に 2:1 の割合でランダム割付けし、ポマリドミド又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。治験薬投与期間の中央値（範囲）は、ポマリドミド群で 23.6 週（0.9～83.0 週）、プラセボ群で 23.9 週（0.3～81.6 週）であった。

有害事象は、ポマリドミド群全体で 167 名中 163 名（97.6%）、日本人 MF 患者で 7 名中 7 名に発現した。日本人 MF 患者で多く発現した有害事象は、末梢性浮腫（3/7 名）、発疹（3/7 名）、腹水（2/7 名）、嘔吐（2/7 名）、心不全（2/7 名）であった。日本人 MF 患者での有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況は、ポマリドミド群全体と同様であった（2.7.4.5.11.1 項）。

2.5.5.2.3 臨床検査、バイタルサイン、心電図

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に注目すべき安全性の問題はなかった。実施した through QT 試験の結果（2.7.2.2.2.5 項）からも、ポマリドミドが QT 延長するという知見は得られなかった。なお、MM-003 試験及び MM-002 試験（第 II 相）では、有害事象として QT 延長がそれぞれ Pom+LD-dex 群で 2 名（0.7%）及び 1 名（0.9%）に発現した（2.7.4.4.2 項）。

2.5.5.3 市販後の安全性情報

ポマリドミドは、2013 年 2 月 8 日に米国で、2013 年 8 月 5 日に欧州で承認された。

2014 年 2 月 7 日までに市販されたポマリドミドの使用者は 8733 名であった。これまでの有害事象データは、臨床試験でみられたポマリドミドの安全性プロファイルと一致している。

ポマリドミドの定期安全性報告（PSUR）第 1 版（2013 年 2 月 8 日～2014 年 2 月 7 日）を 5.3.6 項に添付した。

2.5.5.4 安全性の結論

MM-003 試験では、難治性又は再発難治性 MM 患者 300 名にポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用投与した時の安全性を高用量デキサメタゾン単独投与（150 名）した時と比較した。血

液学的事象の発現割合は、ポマリドミド+デキサメタゾン併用群で高かったが、これらの毒性は休薬や減量により管理可能であった。また、治験薬中止に至った有害事象も少ないとことから、ポマリドミドを低用量デキサメタゾンと併用投与した時の安全性は忍容可能であり、ベネフィット／リスク比は良好であると考えられた。この安全性は、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用投与した海外 MM-002 試験及び IFM2009-02 試験の結果とも一致した。また、日本人 MM 患者にポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用投与した MM-004 試験及び MM-011 試験の結果から、日本人 MM 患者に特有の有害事象は認められず、新しい安全性上の問題は認められなかった。

以上のように、ポマリドミドとデキサメタゾンを併用投与した時の安全性は、外国人及び日本人に忍容可能であることが示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 現在の治療と Unmet Medical Needs

国内では、未治療の MM に対する初期治療として、これまで MP 療法（メルファラン+プレドニゾロン療法）をはじめ、アルキル化剤を中心とした多剤併用化学療法、VAD 療法（ビンクリスチン+ドキソルビシン+デキサメタゾン療法）、HDD 療法（大量デキサメタゾン療法）などが実施されてきた過去がある。しかし、これらの治療法は、2011 年に国内でボルテゾミブが未治療の MM を含む「多発性骨髄腫」の治療薬として承認されて以降、標準的あるいは推奨される初期治療とは言い難く、今ではボルテゾミブを含むレジメンが MM の初期治療として推奨されている。また、初期治療後に再発した又は難治性に移行した MM に対する治療法としては、近年国内で承認されたレナリドミドやサリドマイドを含むレジメンの高い有効性が注目されており、従来のアルキル化剤を中心とした多剤併用療法が実施されるケースは極めて限定されてきている。このように、国内の MM の治療体系として、近年開発されてきた新規薬剤（ボルテゾミブ、レナリドミド、サリドマイド）を早期に導入し、順番に使うことで、より長期の疾患コントロールを目指す治療が確立されつつある。

しかし、上述のレナリドミドやボルテゾミブといった薬剤が使用可能となった現在でもなお、MM は予後不良の疾患で、再発・進行を繰り返し、最終的に死に至る。再発までの期間が短く、再発前の治療法が有効でない場合は治療法を変更する必要がある。さらに、再発後の治療を繰り返すごとに奏効持続期間が短くなり、遂にはどの治療法も有効でなくなる難治性（治療抵抗性）の病状に移行する。そして、レナリドミド及びボルテゾミブを含むレジメンによる治療後に病勢進行した MM に対し、国内では有効性が検証された承認薬剤は存在しない。レナリドミドやボルテゾミブの国内承認から数年が経過し、これらの薬剤治療後に再発した又は難治性に移行した患者が増えてきている中、その後の有効な治療法がないことから、国内での再発又は難治性の MM 疾患領域は Unmet medical needs が高いと言える。

したがって、このような国内での MM の医療上の問題を解消するべく、再発難治性に移行した MM の予後を改善し、より長期的に MM をコントロールできる新たな治療薬の開発が強く期待されている。

上述した Unmet medical needs が存在する中、ポマリドミドは、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終了後 60 日以内に病勢進行した難治性又は再発難治性の MM 患者を対象とした海外第 III 相 MM-003 試験で、低用量デキサメタゾンとの併用により優れた有効性と忍容可能な安全性を示した。また、同様の難治性又は再発難治性の MM 患者を対象とした国内第 I 相 MM-004 試験及び国内第 II 相 MM-011 試験でもポマリドミドは低用量デキサメタゾンとの併用で忍容可能な安全性を示し、良好な有効性も示唆された。

これまで得られた国内外の臨床試験成績を総合的に考慮して、再発又は難治性の MM 患者に対するポマリドミドのベネフィットとリスクを以下にまとめた。

2.5.6.2 ベネフィット

再発又は難治性の MM 患者に対して、ポマリドミドは低用量デキサメタゾンとの併用により以下のベネフィットを有すると考える。

1. ポマリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法は、高用量デキサメタゾン単独療法と比べて無増悪生存期間（PFS）を有意に延長する。

海外第 III 相 MM-003 試験の結果、難治性又は再発難治性の MM 患者にポマリドミドを低用量デキサメタゾンと併用投与したとき、高用量デキサメタゾン単独投与したときと比べて、PFS が有意に延長した（PFS の中央値：Pom+LD-dex 群 15.7 週、HD-dex 単独群 8.0 週、 $p < 0.001$ 、[2.5.4.3.3 項](#)）。

また、MM-003 試験での PFS に対するサブグループ解析の結果、性別（男性／女性）、年齢層（65 歳以下／65 歳超、75 歳以下／75 歳超）、過去の抗骨髄腫治療レジメン数（2 以下／3 以上）、過去の治療反応別（難治性／再発難治性／不忍容性）、ベースライン時の β_2 -ミクログロブリン濃度（3.5 mg/L 未満／3.5 mg/L 以上かつ 5.5 mg/L 未満／5.5 mg/L 以上）、アルブミン濃度（3.5 g/dL 未満／3.5 g/dL 以上）、ECOG PS（0／1 以上）、細胞遺伝学的異常（高リスク／非高リスク／変更高リスク）、腎機能（クレアチニクリアランスが 45 mL/min 未満／45 mL/min 以上かつ 60 mL/min 未満／60 mL/min 以上）にかかわらず、いずれのサブグループでも、全体での結果と同様にポマリドミドと低用量デキサメタゾン併用療法の良好な有効性が示された。

2. ポマリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法は、高用量デキサメタゾン単独療法と比べて全生存期間（OS）を有意に延長する。

海外第 III 相 MM-003 試験の結果、難治性又は再発難治性の MM 患者にポマリドミドを低用量デキサメタゾンと併用投与したとき、高用量デキサメタゾン単独療法と比べて、OS が有意に延長した（OS の中央値：Pom+LD-dex 群 推定不可、HD-dex 単独群 34 週、 $p < 0.001$ 、[2.5.4.3.4 項](#)）。

3. ポマリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法の奏効率は、高用量デキサメタゾン単独療法と比べて高い。

海外第 III 相 MM-003 試験の結果、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法で部分奏効以上の奏効を示した被験者の割合（奏効率）は、高用量デキサメタゾン単独療法と比べて高かった（Pom+LD-dex 群 16.6%， HD-dex 単独群 3.9%，[2.5.4.3.5 項](#)）。

また、国内第I相MM-004試験及び第II相MM-011試験でも、ポマリドミドが低用量デキサメタゾンとの併用で投与された被験者で部分奏効以上の奏効が認められており、海外臨床試験と同様に日本人でも良好な有効性が期待できることが示唆された（MM-004試験では12名中3名、MM-011試験の20■年■月■日データカットオフ時点では6名中1名、20■年■月■日データカットオフ時点では36名中9名、[2.5.4.3.5項](#)）。

4. ポマリドミドは経口カプセル剤であり、MM患者にとって治療に伴う負担が軽く、利便性が高い。

国内でのMM治療では、ボルテゾミブ療法をはじめ静脈内注射を伴う治療法が少なくなく、患者の苦痛や不便を伴う。一方、ポマリドミドは経口カプセル剤であり、また、ポマリドミドと併用する低用量デキサメタゾンも経口剤であることから、注射に伴う苦痛を回避できること、患者のこれまでのライフスタイルを崩すことなく治療が継続できること、投与が簡便であり医療スタッフの労力軽減が可能になることが想定される。これらは明確な臨床的利益であり、ベネフィットの1つに挙げられると考える。

2.5.6.3 リスク

再発又は難治性のMM患者に対して、ポマリドミドと低用量デキサメタゾンとの併用療法は以下のリスクを有すると考える。

1. ポマリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法での主な有害事象は、好中球減少症、血小板減少症などの血液学的事象である。

海外第III相MM-003試験の結果、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法で最も多く発現した有害事象は好中球減少症や血小板減少症といった血液学的事象であった。特に、好中球減少症のほとんどはポマリドミドとの関連性が否定できないと考えられ、その重症度もほとんどがグレード3又は4であった。しかし、好中球減少症や血小板減少症によってポマリドミドの投与中止に至ることは少なく、ポマリドミドの減量、休薬又は対症療法により管理可能であった。

また、国内第I相MM-004試験、国内第II相MM-011試験でも、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法で多く発現した有害事象は好中球減少症や血小板減少症といった血液学的事象であり、日本人MM患者特有の傾向は認められなかった。

2. ポマリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法では、非血液学的事象として疲労、無力症、便秘、下痢などが発現することがある。

海外第III相MM-003試験の結果、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法では非血液学的事象として疲労、無力症、便秘、下痢が比較的多く認められたが、その重症度は多くがグレード1又は2であった。なお、肺炎などの感染症を発症することがあるが、このような感染症はMM患者では一般的に予期される事象である。

3. ポマリドミドは催奇形性を有する可能性が否定できない。

ポマリドミドがヒトに対して催奇形性を有する可能性は明らかでないが、これまでの非臨床試験ではラット及びウサギで催奇形性が認められている。したがって、ポマリドミドはヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できない薬剤として慎重に取り扱う必要がある。

妊娠及び妊娠している可能性のある女性患者へのポマリドミドの投与は禁忌である。また、妊娠する可能性がある女性患者にポマリドミドを投与する場合には妊娠反応検査で陰性であることを確認する必要がある。さらに、男性患者及び妊娠する可能性がある女性患者はポマリドミドの服用期間中は性交時に適切な避妊措置を講じることも必須である。申請者は、リスクマネジメント計画として、ポマリドミド投与による催奇形性のリスクを最小化するための最小化活動を計画している。よって、MM患者に対して、これらの計画が適正に実施されることにより、催奇形性のリスクを最小化することが可能と考える。

2.5.6.4 結論

MMは、現行のレナリドミドやボルテゾミブを含む治療法でも再発、進行を繰り返し、最終的に死に至る予後不良の疾患である。疾患が進行した再発又は難治性のMM患者にとって、その後の有効な治療法がないことは医療上の大きな問題である。

既存のMM治療やレナリドミド及びボルテゾミブによる治療が不良で、難治性又は再発難治性のMM患者を対象とした海外臨床試験の結果、ポマリドミドは低用量デキサメタゾンとの併用で、高用量デキサメタゾン単独療法と比べて、無増悪生存期間及び全生存期間を有意に延長するとともに、高い奏効率を示した。さらに、当該併用療法の有効性は性別、年齢層別などの様々なサブグループでも一貫して良好であった。安全性では、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法で好中球減少症や血小板減少症を中心とした血液学的有害事象が発現したものの、投与中止に至ることは少なく、ポマリドミドの減量、休薬又は対症療法により管理可能であった。総合的に判断してポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法の安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。また、国内臨床試験の結果からも、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法は、日本人MM患者に対しても有効であることが示唆され、日本人特有の安全性上の問題も認められなかった。

以上、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法の有するベネフィットはリスクを大きく上回り、再発又は難治性のMMに対して当該併用療法は優れた治療法になり得ると考えられる。

2.5.7 参考文献

¹ 日本骨髄腫研究会 編. 多発性骨髄腫の診療指針. 第3版. 文光堂; 2012.

² Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23(15):3412-20.

³ Durie BG and Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 1975;36(3):842-54.

- ⁴ Foa R, Weber D, Dimopoulos M, Olesnyckyj M, Yu Z, Zeldis J, et al. Lenalidomide/dexamethasone improves response and prolongs time to progression, even in patients with IgA multiple myeloma: A sub-analysis of the MM-009/010 studies. ASH Annual Meeting Abstracts 2007;110:4839.
- ⁵ Kenealy M, Prince HM. Current status of new drugs for the treatment of patients with multiple myeloma. Intern Med J 2006;36(12):781-9.
- ⁶ National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 2. 2014. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
- ⁷ Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2005; 80(10): 1371-82.
- ⁸ Reece DE. An update of the management of multiple myeloma: the changing landscape. Hematology Am.Soc.Hematol.Educ.Program 2005; 353-9.
- ⁹ 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 23 年 患者調査報告（傷病分類編）. Available from: URL: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h23syoubyo.pdf>
- ¹⁰ がんの統計編集委員会（編）. がんの統計 '13. 公益財団法人がん研究振興財団. P58-61, P70-3. Available from:http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2013/cancer_statistics_2013.pdf
- ¹¹ San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008; 359: 906-17.
- ¹² Corral LG, Haslett PA, Muller GW, Chen R, Wong LM, Ocampo CJ, et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha. J Immunol. 1999;163(1):380-6.
- ¹³ Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, Raje N, Davies FE, Tai YT, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. Blood 2000;96(9):2943-50.
- ¹⁴ Lu L, Payvandi F, Wu L, Zhang LH, Hariri RJ, Man HW, et al. The anti-cancer drug lenalidomide inhibits angiogenesis and metastasis via multiple inhibitory effects on endothelial cell function in normoxic and hypoxic conditions. Microvasc. Res. 2009; 77(2): 78-86.
- ¹⁵ Xu W. Cytokine profiling for five classes of IMiDs in primary human PBMCs and CD4+ T lymphocytes. PD 365. Celgene USA. 2004.2-2004.4
- ¹⁶ Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. National Cancer Institute 2010a; http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/results_merged/sect_18_myeloma.pdf