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）

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

セルジーン株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 物理的・化学的特性 4
2.7.1.1.2 製剤開発 4
2.7.1.1.3 溶出特性 6
2.7.1.1.4 臨床試験で用いた分析法 7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.1.2.1 第 I 相生物学的同等性及び食事の影響検討試験［CP-005 試験］ 10
2.7.1.2.2 「2 mg カプセル×2」に対する「4 mg カプセル×1」及び「2 mg カプセル×1 ＋ 1 mg カプセル×1」に対する「3 mg カプセル×1」の生物学的同等性試験［CP-007 試験］ 12
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.1.4 付録 15

表 2.7.1- 1　略号の定義一覧

略号	定義
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity　時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to time t, where t is the last measurable time point　時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積
CL/F	Apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration　経口クリアランス
C_{max}	Peak (maximum) plasma concentration of the drug　最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation　変動係数
Diff	Difference from the true concentration　真値からの差
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid　エチレンジアミン四酢酸
ESI	Electrospray ionization　エレクトロスプレーイオン化
IMiDs	A proprietary series of drugs with immunomodulatory and other properties　免疫調節薬
HPLC	High-performance liquid chromatography　高速液体クロマトグラフィー
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
LLOQ	Lower limit of quantification　定量下限値
NA	Not applicable　該当データなし
QC	Quality control　品質管理
r^2	Coefficients of determination　決定係数
$t_{1/2}$	Elimination half-life　消失半減期
t_{max}	Time to peak (maximum) plasma concentration　最高血漿中濃度到達時間
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal (λz) phase after extravascular administration　経口投与時の終末相のみかけの分布容積

ポマリドミドの試験で用いた実施計画書番号は「CC-4047-XX-NNN」で表されるが，本文中では「XX-NNN」に省略して記載した。例えば，「CC-4047-MM-001 試験」は「MM-001 試験」と記載した。

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

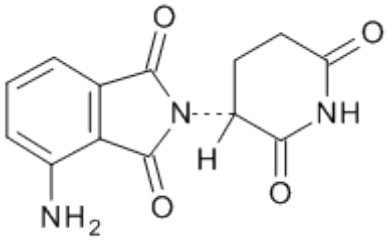
2.7.1.1　背景及び概観

本項では，ポマリドミドの製剤開発の経緯，製剤特性，及び臨床開発過程で実施した生物薬剤学試験の概観を示す。また，ポマリドミドの定量に用いた分析法の概要も示す。

2.7.1.1.1　物理的・化学的特性

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-[(3*RS*)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2*H*-イソインドール-1,3-ジオン，4-Amino-2-[(3*RS*)-2,6-dioxopiperidin-3-yl]-2*H*-isoindole-1,3-dione の IMiDs 化合物に属する免疫調節薬である。分子式は $C_{13}H_{11}N_3O_4$，分子量は 273.24 である。化学構造式を図 2.7.1 - 1 に示す。原薬は黄色の粉末で，融点は約 319°C である。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（2.3.P.2.2 項）。

図 2.7.1 - 1　ポマリドミドの構造式



及び鏡像異性体

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。エナンチオマー間の相互変換は酵素反応と非酵素反応の 2 つの経路を介して行われ，中性溶媒中（pH 7.0）では緩やかに（消失半減期は約 24 時間），血漿中では速やかに（約 4 時間後までに S 体と R 体の比は 1 : 1）相互変換し，ラセミ化する。ポマリドミドの臨床試験では特記しない限りラセミ体のポマリドミドを用いた。

2.7.1.1.2　製剤開発

多発性骨髄腫に対するポマリドミドの臨床試験で使用した製剤を表 2.7.1- 2 に示し，その詳細を付録表 2.7.1- 14 に示す。試験製剤として処方 1 から処方 4 のカプセル剤を製造したが，当該臨床試験では，開発早期に実施した海外第 I 相試験（MM-001 試験）を除き，すべての試験で処方 3 のカプセル剤を使用した。

表 2.7.1- 2　多発性骨髄腫に対するポマリドミドの臨床試験で使用したカプセル剤

試験の相	試験番号	処方	含量
第 I 相	MM-001	処方 1	1，5 mg
	MM-002（第 I 相期）	処方 3	0.5，1，2，5 mg
	MM-004	処方 3	0.5，1，2 mg
	MM-005	処方 3	1，2，3，4 mg
	MM-008	処方 3	1，2，3，4 mg
第 II 相	MM-002（第 II 相期）	処方 3	1，2 mg
	MM-011	処方 3	1，2，3，4 mg
	IFM2009-02	処方 3	1，2 mg
第 III 相	MM-003	処方 3	1，2，3，4 mg
市販予定製剤		処方 3	1，2，3，4 mg

処方の詳細は表 2.3.P.2.2-[redacted] に示した。

処方 3 のカプセル剤に含まれる成分及び組成比を表 2.7.1- 3 に示す。処方 3 は，原薬に加え，添加剤成分として D-マンニトール，アルファー化デンプン，フマル酸ステアリルナトリウムを含有する。

処方 3 のカプセル剤としては, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 mg 製剤が臨床試験で用いられているが [redacted] mg [redacted]，[redacted] mg [redacted]，[redacted]。

表 2.7.1- 3　ポマリドミドカプセル（処方 3）の成分と組成比

		0.5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg
ポマリドミド	有効成分	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0
D-マンニトール	[redacted]剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
アルファー化デンプン	[redacted]剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
フマル酸ステアリルナトリウム	[redacted]剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総重量　(mg)		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Source: 3.2.P.2.2 項 Table[redacted]

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）を実施した。

CP-005 試験では，新たに製造された処方 4（表 2.3.P.2.2-[redacted]）の 2 mg カプセルと従来製剤である処方 3 の 2 mg カプセルとの生物学的同等性を評価した。処方 4 は処方 3 と [redacted]，[redacted]，[redacted]。しかしながら，生物学的同等性試験の結果，両製剤の同等性は確認されなかったことから，以降の臨床試験で処方 4 は使用しなかった。

CP-007 試験では，処方 3 の「4 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×2」との生物学的同等性，及び「3 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×1 + 1 mg 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た。

国内でのポマリドミドの市販予定製剤は，処方 3 の 1 mg，2 mg，3 mg 及び 4 mg カプセルである。いずれの製剤も成分，組成比ともに臨床試験で使用した製剤と同一であるが，[redacted] が異なる。なお，[redacted] 製剤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検討は不要と判断した。

2.7.1.1.3　溶出特性

[redacted]，[redacted]。[redacted]表 2.7.1- 4 に示す。[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]。

表 2.7.1- 4 [redacted]

Source: 表 2.3.P.2.2-[redacted]

[redacted]である 1 mg（ロット番号：[redacted]），2 mg（ロット番号：[redacted]），3 mg（ロット番号：[redacted]）及び 4 mg カプセル（ロット番号：[redacted]）の溶出プロファイルを表 2.7.1- 5 及び図 2.7.1 - 2 に示す。これらの溶出曲線は類似した。

図 2.7.1 - 2　1 mg～4 mg カプセルの溶出曲線

[redacted]

（試験液：0.1 mol/L 塩酸 900 mL，パドル法，毎分 50 回転）

表 2.7.1- 5　ポマリドミドカプセルの溶出プロファイル

製剤 （ロット番号）	1 mg （[redacted]）	2 mg （[redacted]）	3 mg （[redacted]）	4 mg （[redacted]）
[redacted]				

溶出率（%）

2.7.1.1.4　臨床試験で用いた分析法

ポマリドミドのヒト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。

各臨床試験で用いた分析法の要約を付録表 2.7.1- 15 に示す。また，各分析法のバリデーション結果を以下に示すとともに，その詳細を付録表 2.7.1- 16 に示す。なお，各臨床試験ではポマリドミドのラセミ体の濃度を測定したが，マスバランス試験（CP-004 試験，2.7.2.2.2.3 項）では，S 体エナンチオマー及び R 体エナンチオマーの濃度を測定した。

2.7.1.1.4.1　ヒト血漿中ポマリドミド定量のための固相抽出と LC-MS/MS 法のバリデーション［1398/130 試験］

1398/130 試験は，ヒト血漿中ポマリドミドの定量分析法のバリデーション試験であり，0.2～50 ng/mL の検量線濃度範囲で実施した（実施施設：[redacted]，英国）。分析には検体の前処置としての固相抽出と LC-MS/MS 法を用いた。まず，血漿検体にポマリドミドの標準溶液を混和し，固相抽出カートリッジ（IST C18，200 mg/3 mL）を用いて抽出した。抽出液を 40°C の窒素気流下で蒸発乾固させた後，残留物を移動相で再溶解し，LC-MS/MS 法で分析した。

ヒト血漿中ポマリドミド濃度の定量下限値（LLOQ）は 0.2 ng/mL であった。濃度 50 ng/mL まで良好な直線性を示し，決定係数（r^2）は 0.9862 以上であった。品質管理（QC）試料の併行精度は LLOQ では変動係数（CV）：7.5%以下，その他の濃度では CV：6.1%以下であった。また，QC 試料の室内再現精度は CV：9.3%以下であり，検量線範囲での室内再現精度は CV：10.2%以下であった。さらに，QC 試料の測定間真度は± 13.3%以内であった。

2.7.1.1.4.2　ヒト尿中ポマリドミド定量のための固相抽出と LC-MS/MS 法のバリデーション［1398/176 試験］

1398/176 試験は，ヒト尿中ポマリドミドの定量分析法のバリデーション試験であり，20～4000 ng/mL の検量線濃度範囲で実施した（実施施設：[redacted]，英国）。まず，尿検体にポマリドミドの標準溶液と 0.1%酢酸溶液を加えて軽く混和し，固相抽出カートリッジ（Oasis HLB，30 mg/mL）を用いて抽出した。抽出液を 40°C の窒素気流下で蒸発乾固させた後，残留物を移動相で再溶解し，LC-MS/MS 法で分析した。

ヒト尿中ポマリドミド濃度の LLOQ は 20 ng/mL であった。濃度 4000 ng/mL まで良好な直線性を示し，r^2 は 0.9815 以上であった。QC 試料の併行精度は LLOQ では CV：6.7%以下，その他の濃度では CV：12.6%以下であった。また，QC 試料の室内再現精度は CV：15.7%以下であり，検量線範囲での室内再現精度は CV：21.5%以下であった。さらに，QC 試料の測定間真度は± 8.2%以内であった。

2.7.1.1.4.3　ヒト血漿中ポマリドミド定量法のバリデーション［DMPK-033 試験］

DMPK-033 試験は，ヒト血漿中ポマリドミドエナンチオマーの定量分析法のバリデーション試験であり，0.5～200 ng/mL の検量線濃度範囲で実施した（実施施設：[redacted]，米国）。分析には検体の前処置としての液液抽出と LC-MS/MS 法を用いた。まず，クエン酸処理した EDTA 入り血液検体を[$^{13}C_5$]で標識したポマリドミドの標準液と混和したのち，液液抽出し，HPLC-エレクトロスプレーイオン化（ESI）MS/MS 法を用いて分析した。

ヒト血漿中ポマリドミドエナンチオマー濃度の LLOQ は 0.5 ng/mL であった。当該濃度は 200 ng/mL まで良好な直線性を示し，r^2 は 0.9935 以上であった。QC 試料の測定内精度は LLOQ では CV：10.15%以下，その他の濃度では CV：4.07%以下であった。また，QC 試料の室内再現精度は CV：8.40%以下であり，検量線範囲での室内再現精度は CV：5.50%以下であった。さらに，QC 試料の測定間真度は± 2.63%以内であった。

2.7.1.1.4.4　ヒト血漿中ポマリドミド定量法のバリデーション［DMPK-036 試験］

DMPK-036 試験は，ヒト血漿中ポマリドミドエナンチオマーの定量分析法のバリデーション試験であり，0.25～100 ng/mL の検量線濃度範囲で実施した（実施施設：[redacted]，米国）。分析には検体の前処置としての液液抽出と LC-MS/MS 法を用いた。また，クエン酸処理した EDTA 入り血液検体を[$^{13}C_5$]で標識したポマリドミドの標準液と混和したのち，液液抽出し，LC-ESI MS/MS 法を用いて分析した。

ヒト血漿中ポマリドミドエナンチオマー濃度の LLOQ は 0.25 ng/mL であった。濃度 100 ng/mL まで良好な直線性を示し，r^2 は 0.9940 以上であった。QC 試料の併行精度は LLOQ では CV：8.80%以下，その他の濃度では CV：7.66%以下であった。また，QC 試料の室内再現精度は CV：6.62%以下であり，検量線範囲での室内再現精度は CV：8.67%以下であった。さらに，QC 試料の測定間真度は± 6.41%以内であった。

2.7.1.1.4.5　ヒト精液中ポマリドミド定量法のバリデーション［DMPK-1217 試験］

DMPK-1217 試験は，ヒト精液中ポマリドミドエナンチオマーの定量分析法のバリデーション試験であり，0.5～100 ng/mL の検量線濃度範囲で実施した（実施施設：[redacted]，米国）。Sorenson クエン酸緩衝液処理した精液検体を[$^{13}C_5$]で標識したポマリドミドの標準液と混和したのち，液液抽出し，LC-ESI MS/MS 法を用いて分析した。

ヒト精液中ポマリドミドエナンチオマー濃度の LLOQ は 0.5 ng/mL であった。濃度 100 ng/mL まで良好な直線性を示し，r^2 は 0.9941 以上であった。QC 試料の測定内精度は LLOQ では CV：14.08%以下，その他の濃度では CV：4.53%以下であった。また，QC 試料の室内再現精度は CV：11.55%以下であり，検量線範囲での室内再現精度は CV：5.57%以下であった。さらに，QC 試料の測定間真度は± 9.67%以内であった。

2.7.1.1.4.6　ヒト血漿中フルボキサミン定量法のバリデーション［RPT02899］

本試験は，ヒト血漿中フルボキサミンの定量分析法（CP-008-BA-2）のバリデーション試験であり，0.5～500 ng/mL の検量線濃度範囲で実施した（実施施設：[redacted]，米国）。

分析には検体の前処置としての液液抽出と LC-MS/MS 法を用いた。まず, クエン酸処理した EDTA 入り血液検体を d_3-マレイン酸フルボキサミンの標準液と混和したのち，液液抽出し，LC-ESI MS/MS 法を用いて分析した。

ヒト血漿中フルボキサミン濃度の LLOQ は 0.5 ng/mL であった。濃度 500 ng/mL まで良好な直線性を示し，r^2 は 0.9960 以上であった。QC 試料の測定内精度は LLOQ では CV：12.89%以下，その他の濃度では CV：7.63%以下であった。また，QC 試料の室内再現精度は CV：8.00%以下であり，検量線範囲での室内再現精度は CV：6.94%以下であった。さらに，QC 試料の測定間真度は ± 2.00%以内であった。

2.7.1.1.4.7 ヒト血漿中ケトコナゾール定量法のバリデーション［RPT02932］

本試験は，ヒト血漿中ケトコナゾールの定量分析法（CP-008-BA-2）のバリデーション試験であり，20～5000 ng/mL の検量線濃度範囲で実施した（実施施設：[redacted]，米国）。分析には検体の前処置としてのタンパク質沈殿抽出と LC-MS/MS 法を用いた。まず，クエン酸処理した EDTA 入り血液検体を d_8-ケトコナゾールの標準液と混和したのち, タンパク質沈殿抽出し，LC-ESI MS/MS 法を用いて分析した。

ヒト血漿中ケトコナゾール濃度の LLOQ は 20 ng/mL であった。濃度 5000 ng/mL まで良好な直線性を示し，r^2 は 0.9963 以上であった。QC 試料の測定内精度は LLOQ では CV：10.17%以下，その他の濃度では CV：6.17%以下であった。また，QC 試料の室内再現精度は CV：5.95%以下であり，検量線範囲での室内再現精度は CV：8.65%以下であった。さらに，QC 試料の測定間真度は ± 4.17%以内であった。

2.7.1.1.4.8 ヒト血漿中カルバマゼピン及び代謝物カルバマゼピン-10,11-エポキシド定量法のバリデーション［RPT02903］

本試験は，ヒト血漿中カルバマゼピン及び代謝物カルバマゼピン-10,11-エポキシドの定量分析法（CP-008-BA-2）のバリデーション試験であり，カルバマゼピンは 20～5000 ng/mL，カルバマゼピン-10,11-エポキシドは 10～2500 ng/mL の検量線濃度範囲で実施した（実施施設：[redacted]，米国）。分析には検体の前処置としてのタンパク質沈殿抽出と LC-MS/MS 法を用いた。まず，クエン酸処理した EDTA 入り血液検体を d_8-カルバマゼピン又は d_8-カルバマゼピン-10,11-エポキシドの標準液と混和したのち，タンパク質沈殿抽出し，LC-ESI MS/MS 法を用いて分析した。

ヒト血漿中カルバマゼピン濃度の LLOQ は 20 ng/mL であった。濃度 5000 ng/mL まで良好な直線性を示し，r^2 は 0.9954 以上であった。QC 試料の測定内精度は LLOQ では CV：17.13%以下，その他の濃度では CV：5.47%以下であった。また，QC 試料の室内再現精度は CV：4.57%以下であり，検量線範囲での室内再現精度は CV：8.43%以下であった。さらに，QC 試料の測定間真度は ± 7.57%以内であった。

ヒト血漿中カルバマゼピン-10,11-エポキシド濃度の LLOQ は 10 ng/mL であった。濃度 2500 ng/mL まで良好な直線性を示し，r^2 は 0.9949 以上であった。QC 試料の測定内精度は LLOQ では CV：16.20%以下，その他の濃度では CV：9.42%以下であった。また，QC 試料の室内再現精

度は CV：8.20%以下であり，検量線範囲での室内再現精度は CV：9.61%以下であった。さらに，QC 試料の測定間真度は± 3.00%以内であった。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

ポマリドミドの生物薬剤学特性を評価した臨床試験を表 2.7.1- 6 に示す。また，以下に各試験の要約を示す。

表 2.7.1- 6　生物薬剤学特性を評価した臨床試験の一覧

試験	試験内容	総括報告書添付場所
CP-005 試験（評価資料）	ポマリドミド 2 mg の対照製剤と試験製剤との生物学的同等性，及びポマリドミドのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価	5.3.1.1.1
CP-007 試験（評価資料）	ポマリドミドの「2 mg カプセル×2」に対する「4 mg カプセル×1」及び「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」に対する「3 mg カプセル×1」の生物学的同等性を評価	5.3.1.2.1

2.7.1.2.1　第 I 相生物学的同等性及び食事の影響検討試験［CP-005 試験］

CP-005 試験では，外国人健康成人男性を対象に単施設，ランダム化，3 期クロスオーバー，オープンラベルデザインを用いて，処方 3 のポマリドミド 2 mg 製剤（対照製剤）と処方 4 のポマリドミド 2 mg 製剤（試験製剤）との生物学的同等性を評価するとともに，ポマリドミドのバイオアベイラビリティに与える食事の影響を評価した。本試験では以下の A，B，C の条件下で，3 期に分けてポマリドミドを投与した。

・投与 A：処方 3 のポマリドミド 2 mg（対照製剤）を絶食下で単回経口投与
・投与 B：処方 4 のポマリドミド 2 mg（試験製剤）を絶食下で単回経口投与
・投与 C：処方 4 のポマリドミド 2 mg（試験製剤）を食後に単回経口投与

本試験には健康男性 28 名が登録され，2 つの群（ABC の順に投与する群，BAC の順に投与する群）に 14 名ずつランダムに割付けられた。投与 A 及び投与 B での絶食下での投与は，一晩（10 時間以上）絶食した後に実施した。投与 C での食後投与は，一晩（10 時間以上）絶食した後，朝食［高脂肪（全カロリーの約 50%）・高カロリー（約 800～1000 キロカロリー），30 分以内に摂取］開始から 30 分後に実施した。各期の投与と投与の間は 7 日以上（10 日以下）の washout 期間を設けた。血液検体は各期で投与後 72 時間にわたって採取した。

2.7.1.2.1.1　処方 3（対照製剤）と処方 4（試験製剤）との薬物動態パラメータの比較

処方 3（対照製剤）及び処方 4（試験製剤）のポマリドミド 2 mg を絶食下で単回経口投与したとき（それぞれ投与 A 及び投与 B），さらに，処方 4（試験製剤）のポマリドミド 2 mg を食後に単回経口投与したとき（投与 C）のポマリドミドの薬物動態パラメータを表 2.7.1- 7 に示す。また，処方 3（対照製剤）及び処方 4（試験製剤）の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.1- 8 に，処方 4（試験製剤）の絶食下及び食後単回投与時の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.1- 9 に示す。

処方 3 のポマリドミド 2 mg（対照製剤）又は処方 4 のポマリドミド 2 mg（試験製剤）を絶食下で単回経口投与したとき，t_{max}（中央値）は処方 3 で 2 時間，処方 4 で 3 時間であった。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は両製剤で違いはなく，幾何平均比%はそれぞれ 96.24%及び 96.25%であり，その 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であった。一方，C_{max} は処方 3 と比べて処方 4 で低く，幾何平均比%は 72.82%であり，生物学的同等性は認められなかった。

2.7.1.2.1.2　ポマリドミドの薬物動態に対する食事の影響

処方 4 のポマリドミド 2 mg（試験製剤）を絶食下又は食後に単回経口投与したとき，t_{max}（中央値）は絶食下投与で 3 時間，食後投与で 6 時間であり，食後投与で t_{max} は遅延した。また，C_{max} は食後投与で低く，幾何平均比%は 75.64%であった。しかし，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は絶食下投与と食後投与で大きな違いはなく，幾何平均比%はそれぞれ 91.54%及び 91.94%であり，その 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であった。さらに，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F も絶食下投与と食後投与とで同程度であった。

これらのことから，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，吸収速度が遅延する傾向がみられるものの，総曝露量は絶食下投与と大きな違いはなく，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。

表 2.7.1- 7　処方 3（対照製剤）及び処方 4（試験製剤）の絶食下単回経口投与時，及び処方 4（試験製剤）の食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ［CP-005 試験］

	投与 A	投与 B	投与 C
	処方 3（対照製剤） 絶食下投与 （n=27）	処方 4（試験製剤） 絶食下投与 （n=28）	処方 4（試験製剤） 食後投与 （n=26）
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	275 (22.4)	262 (22.3)	245 (21.6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	279 (21.9)	267 (22.4)	250 (21.3)
C_{max} (ng/mL)	31.5 (18.9)	22.8 (17.6)	17.4 (14.9)
t_{max}† (h)	2.00 (1.00，4.00)	3.00 (2.50，6.00)	6.00 (4.00，8.00)
$t_{1/2}$ (h)	6.02 (16.1)	7.01 (14.2)	7.4 (13.7)
CL/F (L/h)	7.16 (21.9)	7.5 (22.4)	7.99 (21.3)
V_z/F (L)	62.2 (15.3)	75.8 (17.4)	85.3 (16.2)

幾何平均（CV%）
†：中央値（最小値，最大値）
Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

表 2.7.1- 8　処方 3（対照製剤）及び処方 4（試験製剤）の絶食下単回経口投与時の薬物動態パラメータの比較［CP-005 試験］

薬物動態 パラメータ	幾何平均		幾何平均比% （処方 4／処方 3）	幾何平均比%の 90%信頼区間	
	処方 3 （n=27）	処方 4 （n=28）		下限	上限
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	272.1	261.9	96.24	91.81	100.88
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	277.0	266.6	96.25	91.98	100.72
C_{max} (ng/mL)	31.3	22.8	72.82	69.63	76.15

Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Table 14.2.1.3

表 2.7.1- 9　処方 4（試験製剤）の絶食下及び食後単回経口投与時の薬物動態パラメータの比較［CP-005 試験］

薬物動態パラメータ	幾何平均		幾何平均比％（食後／絶食下）	幾何平均比％の 90%信頼区間	
	絶食下投与（n=28）	食後投与（n=26）		下限	上限
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	261.9	239.7	91.54	88.32	94.89
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	266.6	245.1	91.94	88.70	95.31
C_{max} (ng/mL)	22.8	17.3	75.64	71.71	79.79

Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Table 14.2.1.5

2.7.1.2.2 「2 mg カプセル×2」に対する「4 mg カプセル×1」及び「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」に対する「3 mg カプセル×1」の生物学的同等性試験［CP-007 試験］

CP-007 試験では，外国人健康成人男性を対象に単施設，ランダム化，2 群 2 期クロスオーバー，オープンラベルデザインを用いて，ポマリドミドの「2 mg カプセル×2」に対する「4 mg カプセル×1」の生物学的同等性（Part 1），及び「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」に対する「3 mg カプセル×1」の生物学的同等性（Part 2）を評価した（いずれも処方 3）。本試験の Part 1 及び Part 2 では，それぞれポマリドミドを以下の投与 A，B，C，D の条件で投与した。

［Part 1］

・投与 A：ポマリドミドの「4 mg カプセル×1」を絶食下で単回経口投与

・投与 B：ポマリドミドの「2 mg カプセル×2」を絶食下で単回経口投与

［Part 2］

・投与 C：ポマリドミドの「3 mg カプセル×1」を絶食下で単回経口投与

・投与 D：ポマリドミドの「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」を絶食下で単回経口投与

Part 1 には健康男性 36 名が登録され，2 つの群（AB の順に投与する群，BA の順に投与する群）に 18 名ずつランダムに割付けられた。Part 2 にも健康男性 36 名が登録され，2 つの群（CD の順に投与する群，DC の順に投与する群）に 18 名ずつランダムに割付けられた。各期の投与と投与の間に 6 日以上（10 日以下）の washout 期間を設けた。血液検体は各期で投与後 48 時間にわたって採取した。

ポマリドミドの「4 mg カプセル×1」及び「2 mg カプセル×2」を絶食下で単回経口投与したとき（それぞれ投与 A 及び投与 B）の薬物動態パラメータ及び生物学的同等性の評価を表 2.7.1- 10 及び表 2.7.1- 11 に示す。また，ポマリドミドの「3 mg カプセル×1」及び「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」を絶食下で単回経口投与したとき（それぞれ投与 C 及び投与 D）の薬物動態パラメータ及び生物学的同等性の評価を表 2.7.1- 12 及び表 2.7.1- 13 に示す。

「4 mg カプセル×1」又は「2 mg カプセル×2」を単回経口投与したとき，C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$ はいずれも両投与時で大きな違いはなく，幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であった。また，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F も両投与時でほぼ同じであった。

同様に，「3 mg カプセル×1」又は「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」を単回経口投与したとき，C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$はいずれも両投与時で大きな違いはなく，幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であった。また，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F も両投与時でほぼ同じであった。

以上より，ポマリドミドの「2 mg カプセル×2」に対する「4 mg カプセル×1」及び「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」に対する「3 mg カプセル×1」は生物学的に同等であることが示された。

表 2.7.1- 10　「4 mg カプセル×1」及び「2 mg カプセル×2」の絶食下単回経口投与時の薬物動態パラメータ［CP-007 試験］

薬物動態パラメータ	投与 A 4 mg カプセル×1 （n=36）	投与 B 2 mg カプセル×2 （n=35）
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	475.99 (33.4)	456.39 (36.6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	481.41 (33.6)	461.71 (36.8)
C_{max} (ng/mL)	57.80 (19.0)	55.84 (22.7)
t_{max} † (h)	2.0 (1.0, 3.02)	2.0 (1.0, 3.53)
$t_{1/2}$ (h)	6.15 (24.7)	6.31 (26.5)
CL/F (L/h)	8.31 (33.6)	8.66 (36.8)
V_z/F (L)	73.78 (20.1)	78.89 (19.3)

幾何平均（CV%），†：中央値（最小値，最大値）
Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

表 2.7.1- 11　「4 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×2」との生物学的同等性の評価［CP-007 試験］

薬物動態パラメータ	幾何平均		幾何平均比%†	幾何平均比%の 90%信頼区間	
	4 mg カプセル×1	2 mg カプセル×2		下限	上限
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	476.0	454.9	104.6	101.2	108.2
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	481.4	460.2	104.6	101.2	108.2
C_{max} (ng/mL)	57.8	55.7	103.8	99.0	108.8

†：「4 mg カプセル×1」の幾何平均／「2 mg カプセル×2」の幾何平均×100
Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Table 14.2.1.3

表 2.7.1- 12　「3 mg カプセル×1」及び「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」の絶食下単回経口投与時の薬物動態パラメータ［CP-007 試験］

薬物動態パラメータ	投与 C 3 mg カプセル×1 （n=35）	投与 D 2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1 （n=35）
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	352.81 (20.3)	343.87 (21.1)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	357.48 (20.2)	348.25 (21.1)
C_{max} (ng/mL)	42.17 (19.6)	41.22 (18.1)
t_{max} † (h)	2.0 (1.0, 4.05)	2.0 (1.0, 4.0)
$t_{1/2}$ (h)	6.08 (18.7)	6.29 (16.7)
CL/F (L/h)	8.39 (20.2)	8.61 (21.1)
V_z/F (L)	73.66 (19.9)	78.15 (18.1)

幾何平均（CV%），†：中央値（最小値，最大値）
Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

表 2.7.1- 13　「3 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」との生物学的同等性の評価［CP-007 試験］

薬物動態パラメータ	幾何平均		幾何平均比%†	幾何平均比%の90%信頼区間	
	3 mg カプセル×1	2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1		下限	上限
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	354.0	344.0	102.9	99.9	106.0
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL))	358.7	348.4	102.9	100.0	106.0
C_{max} (ng/mL)	42.3	41.1	102.8	98.7	107.0

†：「3 mg カプセル×1」の幾何平均／「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」の幾何平均×100
Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Table 14.2.1.3

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

ポマリドミドの生物薬剤学試験として，CP-005 試験及び CP-007 試験の 2 試験を実施した。

CP-005 試験では，臨床試験製剤及び市販予定製剤（処方 3）と異なる試験製剤（処方 4）を用いてポマリドミドの生物学的同等性及びバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価した。その結果，2.7.1.2.1 項に示したように，処方 4 では処方 3 と比べて C_{max} が低く，処方 3 との生物学的同等性は認められなかった。しかし，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は両製剤で大きな違いはなく，幾何平均比%はそれぞれ 96.24%及び 96.25%であり，その 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であった。また，血漿中濃度推移を比較すると，吸収相で推移にやや違いが認められるものの，投与約 6 時間後以降の消失相の推移はほぼ一致し，クリアランスもほぼ同じであった［CL/F の平均値（%CV）は処方 3 で 7.16 L/h（21.9%），処方 4 で 7.5 L/h（22.4%）］。

ポマリドミドのバイオアベイラビリティに対する食事の影響では，高脂肪・高カロリー食摂取後のポマリドミドの投与では絶食下投与と比較して吸収速度が遅延する傾向がみられたものの，総曝露量は絶食下投与と大きな違いはなく，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。

さらに，食事の影響は同一製剤での絶食下投与と食後投与の幾何平均比で評価されることから，試験製剤（処方 4）を用いてポマリドミドのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価しても，結果の解釈に対して重大な影響を与える可能性は低いと考えられる。

CP-007 試験では，ポマリドミドの「4 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×2」との生物学的同等性，及び「3 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×1 + 1 mg 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た。海外第 III 相試験である MM-003 試験では当該 1 mg, 2 mg, 3 mg，4 mg カプセルが使用され，ポマリドミドの有効性及び安全性が検証された。

2.7.1.4　付録

表 2.7.1- 14　各臨床試験で用いた製剤の要約

試験番号	標題	原薬のロット番号	製剤のロット番号	カプセル含量	処方
1398/132	健康男性を対象としたポマリドミドの単回経口投与による第 I 相，プラセボ対照，単盲検，用量漸増，安全性，忍容性，薬物動態，薬力学的試験	[redacted]		1 mg	[redacted]，[redacted]，[redacted]
				5 mg	[redacted]，[redacted]（処方 1）
CP-004	健康男性を対象とした[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg（約 100 μCi）の単回経口投与による吸収，代謝，排泄を評価する第 I 相オープンラベル試験			2 mg	放射性物質
CP-005	健康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			2 mg	D-マンニトール，アルファー化デンプン，フマル酸ステアリルナトリウム（処方 3 [redacted]）
				2 mg	
CP-006	健康男性にポマリドミドを反復投与したときの安全性, 忍容性及び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			0.5 mg	D-マンニトール，アルファー化デンプン，フマル酸ステアリルナトリウム（処方 3）
				1 mg	
				2 mg	
CP-007	健康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			1 mg	D-マンニトール，アルファー化デンプン，フマル酸ステアリルナトリウム（処方 3）
				2 mg	
				3 mg	
				4 mg	
CP-008	健康男性被験者を対象にポマリドミドの薬物動態に及ぼす CYP450，P 糖タンパクの阻害薬及び誘導薬の影響を評価する第 I 相オープンラベル試験			4 mg	D-マンニトール，アルファー化デンプン，フマル酸ステアリルナトリウム（処方 3）
CP-010	健康成人男性を対象としたポマリドミドの QT 間隔への影響を評価する第 I 相，二重盲検，4 期クロスオーバー試験			4 mg	D-マンニトール，アルファー化デンプン，フマル酸ステアリルナトリウム（処方 3）
MM-001	再発 MM 患者を対象にポマリドミドの安全性，有効性を評価したオープンラベル試験			1 mg	[redacted]，[redacted]，[redacted]
				5 mg	[redacted]，[redacted]（処方 1）

表 2.7.1- 14 各臨床試験で用いた製剤の要約（続き）

試験番号	標題	原薬のロット番号	製剤のロット番号	カプセル含量	処方
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，有効性を検討する第 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	[redacted]	[redacted]	0.5 mg	D-マンニトール，アルファー化デンプン，フマル酸ステアリルナトリウム（処方 3）
				1 mg	
				2 mg	
				5 mg	
				1 mg	
				2 mg	
				5 mg	
				0.5 mg	
				1 mg	
				2 mg	
				1 mg	
				2 mg	
IFM2009-02	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			2 mg	D-マンニトール，アルファー化デンプン，フマル酸ステアリルナトリウム（処方 3）
				1 mg	
				2 mg	
				1 mg	
				2 mg	
MM-003	難治性又は再発難治性の多発性骨髄腫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			3 mg	D-マンニトール，アルファー化デンプン，フマル酸ステアリルナトリウム（処方 3）
				4 mg	
				1 mg	
				2 mg	
				1 mg	
				3 mg	
				4 mg	
				2 mg	
				4 mg	
				2 mg	
				5 mg	
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			1 mg	D-マンニトール，アルファー化デンプン，フマル酸ステアリルナトリウム（処方 3）
				2 mg	
				2 mg	
				1 mg	
				0.5 mg	
MM-005	再発又は難治性のMM患者を対象に, ポマリドミド+ボルテゾミブ+低用量デキサメタゾン併用療法での最大耐量を評価する第I相多施設共同用量漸増オープンラベル試験			1 mg	D-マンニトール，アルファー化デンプン，フマル酸ステアリルナトリウム（処方 3）
				2 mg	
				3 mg	
				4 mg	

表 2.7.1- 14 各臨床試験で用いた製剤の要約（続き）

試験番号	標題	原薬のロット番号	製剤のロット番号	カプセル含量	処方
MM-008	腎機能障害を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に，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の薬物動態及び安全性を検討した第 I 相多施設共同オープンラベル用量漸増試験	[redacted]	[redacted]	2 mg	D-マンニトール，アルファー化デンプン，フマル酸ステアリルナトリウム（処方 3）
				4 mg	
				3 mg	
				1 mg	
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			1 mg	D-マンニトール，アルファー化デンプン，フマル酸ステアリルナトリウム（処方 3）
				2 mg	
				3 mg	
				4 mg	
MF-002	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			0.5 mg	D-マンニトール，アルファー化デンプン，フマル酸ステアリルナトリウム（処方 3）
				0.5 mg	
				0.5 mg	
				0.5 mg	
				0.5 mg	
				0.5 mg	
				0.5 mg	

MM：多発性骨髄腫，MTD：最大耐量，PR：部分奏効

表 2.7.1- 15 各臨床試験で用いた分析法の要約

試験番号	バリデーション試験番号（実施施設）	試料	分析物（分析方法）	検量線範囲（ng/mL）	精度（CV%）	真度（%Diff）
1398/132	1398/130 ([redacted])	血漿（ヘパリン処理）	ポマリドミド（LC-MS/MS）	0.2～50	≤ 12.9	2.8～7.4
	1398/176 ([redacted])	尿†	ポマリドミド（LC-MS/MS）	20～4000	≤ 5.7	-5.0～14.3
MM-001	1398/130 ([redacted])	血漿（ヘパリン処理）	ポマリドミド（LC-MS/MS）	0.4～100	≤ 19.8	-5.2～6.0
			ポマリドミド（LC-MS/MS）	0.2～50	≤ 23.7	-0.8～14.3
	1398/176 ([redacted])	尿†	ポマリドミド（LC-MS/MS）	20～4000	≤ 12.9	-1.6～7.5
MM-002‡,§	CC-4047-DMPK-033 ([redacted])	血漿（K_3EDTA 処理）	ポマリドミド（LC-MS/MS）	0.5～200	≤ 7.37	1.27～3.28
CP-005‡, §	CC-4047-DMPK-036 ([redacted])	血漿（K_3EDTA 処理）	ポマリドミド（LC-MS/MS）	0.25～100	≤ 8.02	-0.55～4.01
CP-006 ‡, §,‖	CC-4047-DMPK-036 ([redacted])	血漿（K_3EDTA 処理）	ポマリドミド（LC-MS/MS）	0.25～100	≤ 6.49	-5.21～-3.47
	CC-4047-DMPK-1217 ([redacted])	精液（Sorenson クエン酸緩衝液処理）	ポマリドミド（LC-MS/MS）	0.5～100	NA	-0.48～9.67
CP-007‡, §	CC-4047-DMPK-036 ([redacted])	血漿（K_3EDTA 処理）	ポマリドミド（LC-MS/MS）	0.25～100	≤ 5.86	-4.40～-2.31
MM-003§	CC-4047-DMPK-036 ([redacted])	血漿（K_3EDTA 処理）	ポマリドミド（LC-MS/MS）	0.25～100	≤ 4.95	-3.43～-0.27
MM-004§	CC-4047-DMPK-036 ([redacted])	血漿（K_3EDTA 処理）	ポマリドミド（LC-MS/MS）	0.25～100	≤ 0.25	-2.93～8.25
MF-002§	CC-4047-DMPK-036 ([redacted])	血漿（K_3EDTA 処理）	ポマリドミド（LC-MS/MS）	0.25～100	≤ 5.76	-5.07～8.91

CV：変動係数（%），Diff：真値からの差，LC-MS/MS：液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
†：尿検体採取後 Sorenson クエン酸緩衝液（10%）で処理
‡：測定値の再現性（incurred sample reproducibility，ISR）も確認された。
§：血漿検体の採取にはクエン酸（約 40 μM）処理されたチューブを使用。
‖：Sorenson クエン酸緩衝液処理した精液検体（ヒト精液：Sorenson クエン酸緩衝液=1：1 w:v）

表 2.7.1- 16 分析法とバリデーション結果の要約

Species Anticoagulant Matrix Stabilizer	Method Utilized	Analyte	Identification of Samples	Concentration (ng/mL)	Noteworthy Findings			Study Number	GLP Status
					r^2	Precision (%CV)	Accuracy (%Diff)		
Human Heparin Plasma	LC-MS/MS	Pomalidomide	Calibration range	0.2-50	≥0.9862	≤10.2	-10.0 to 5.0	1398/130-D0142 ([redacted])	Yes
			LLOQ	0.2	na	≤7.5	20		
			Intra-day QC	0.75, 20, 35, 50	na	≤6.1	5.3 to 13.3		
			Inter-day QC	0.75, 20, 35	na	≤9.3	8.0 to 13.3		
			Bench-top stability (3 hours, RT)	0.75, 20, 35	na	≤10.0	-2.6 to 1.3		
			Freeze/Thaw stability (3 cycles, -20°C)	0.75, 20, 35	na	≤5.0	-10.5 to -4.7		
			Extracted stability (24 hours, -20°C)	0.75, 20, 35	na	≤7.6	4.2 to 8.6		
			Long-term stability[a] (34 days, -70°C)	0.6, 20, 40	na	≤9.3	-15.2 to -11.3		
			5X-Dilution	100	na	7.3	11.0		

表 2.7.1- 16 分析法とバリデーション結果の要約（続き）

Species Matrix Stabilizer	Method Utilized	Analyte	Identification of Samples	Concentration (ng/mL)	Noteworthy Findings			Study Number	GLP Status
					r^2	Precision (CV%)	Accuracy (%Diff)		
Human Urine	LC-MS/MS							1398/176-D0142 ([redacted])	Yes
(1:9 with SB:urine)		Pomalidomide	Calibration range	20 to 4000	≥0.9815	≤21.5	-16.0 to 13.1		
(1:9 with SB:urine)		Pomalidomide	LLOQ	20	na	6.7	3.5		
(1:9 with SB:urine)		Pomalidomide	Intra-day QC	50, 1800, 3000, 4000	na	≤12.6	-7.1 to 5.6		
(1:9 with SB:urine)		Pomalidomide	Inter-day QC	50, 1800, 3000, 4000	na	≤15.7	-8.2 to 2.2		
(1:9 with SB:urine)		Pomalidomide	Bench-top stability (3 hours, RT)	50, 1800, 3000	na	≤17.0	0 to 9.3		
(1:30 with SB:urine)		Pomalidomide	Bench-top stability (3 hours, RT)	50, 1800, 3000	na	≤19.8	1.0 to 3.6		
(1:9 with SB:urine)		Pomalidomide	Freeze/Thaw stability (3 cycles) (3 cycles, -20°C)	50, 1800, 3000	na	≤18.3	-7.7 to 10.2		
(1:30 with SB:urine)		Pomalidomide	Freeze/Thaw stability (3 cycles) (3 cycles, -20°C)	50, 1800, 3000	na	≤10.4	-.3.8 to 9.7		
(1:9 with SB:urine)		Pomalidomide	Extracted stability (24 hours, -20°C)	50, 1800, 3000	na	≤9.0	0.7 to 5.2		
(1:30 with SB:urine)		Pomalidomide	Extracted stability (24 hours, -20°C)	50, 1800, 3000	na	≤12.9	-0.4 to 8.9		
(1:9 with SB:urine)		Pomalidomide	Long-term stability (55 days, -70°C)	50, 1800, 3000	na	≤3.2	1.2 to 29.0		
(1:9 with SB:urine)		Pomalidomide	Dilution QC (2x and 5x dilution)	6000	na	≤8.7	19.5		

表 2.7.1- 16 分析法とバリデーション結果の要約（続き）

Species Anticoagulant Matrix Stabilizer	Method Utilized	Analyte	Identification of Samples	Concentration (ng/mL)	Noteworthy Findings			Study Number	GLP Status
					r^2	Precision (CV%)	Accuracy (%Diff)		
Human K_3EDTA Plasma Citric Acid		Pomalidomide	Calibration range	0.5 to 200	≥0.9935	≤5.50	-5.00 to 4.80	CC-4047-DMPK-033 (08110, [redacted])	Yes
			LLOQ	0.5	na	10.15	-7.14 to -2.18		
			Intra-day QC	1.5, 80, 160	na	≤4.07	-4.56 to 1.00		
			Inter-day QC	1.5, 80, 160	na	≤8.40	-2.63 to -0.27		
			Bench-top stability (20 hours, RT)	1.5, 160, 1000	na	≤0.80	-7.28 to -0.53		
			Freeze/Thaw stability (3 cycles, -70°C)	1.5, 160, 1000	na	≤5.95	-7.20 to 6.27		
	LC-MS/MS		Reinjection Reproducibility In Processed Samples (82 hours, RT)	1.5, 80, 160	na	na	-4.25 to 0.53		
			Reinjection Reproducibility In Processed Samples (170 hours 4°C)	1.5, 80, 160	na	na	-6.00 to -0.27		
			Long-term stability (~ 369 days, -20C)	1.5, 160, 1000	na	≤3.74	-14.52 to -11.50	CC-4047-DMPK-033, Amendment-I (08110, [redacted])	
			Long-term stability (~ 369 days, -70C)	1.5, 160, 1000	na	≤2.71	0.56 to 11.60		

表 2.7.1- 16 分析法とバリデーション結果の要約（続き）

Species Anticoagulant Matrix Stabilizer	Method Utilized	Analyte	Identification of Samples	Concentration (ng/mL)	Noteworthy Findings			Study Number	GLP Status
					r^2	Precision (CV%)	Accuracy (%Diff)		
Human K_3EDTA Plasma Citric Acid	LC-MS/MS	Pomalidomide	Calibration range	0.25 to 100	≥0.9940	≤8.67	-2.64 to 3.66	CC-4047-DMPK-036 (09054, [redacted])	Yes
			LLOQ	0.25	na	≤8.80	-6.48 to 8.80		
			Intra-day QC	0.75, 40, 80	na	≤7.66	-4.05 to 12.21		
			Inter-day QC	0.75, 40, 80	na	≤6.62	2.29 to 6.41		
			Bench-top stability (6 hours, RT)	0.25	na	3.53	-7.48		
			Freeze/Thaw stability (5 cycles)	0.25	na	5.63	-11.76		
			Reinjection Reproducibility In Processed Samples (68 hours, ambient)	0.75, 40, 80	na	≤4.54	-3.63 to 0.69	CC-4047-DMPK-036, Amendment-I (09054, [redacted])	
			Reinjection Reproducibility In Processed Samples (89 hours, RT)	0.75, 40, 80	na	≤4.54	-3.63 to 0.69		
			Long-term stability (447 days, -20°C)	0.25	na	14.69	-4.00		
			Long-term stability (482 days, -70°C)	0.25	na	12.41	-10.20		
			Stock Solution Stability (482 days, -20°C)	1 mg/mL	na	≤1.54	1.69		

表 2.7.1- 16 分析法とバリデーション結果の要約（続き）

Species Anticoagulant Matrix Stabilizer	Method Utilized	Analyte	Identification of Samples	Concentration (ng/mL)	Noteworthy Findings			Study Number	GLP Status
					r^2	Precision (CV%)	Accuracy (%Diff)		
Human K_3EDTA Plasma Citric Acid	LC-MS/MS	Fluvoxamine	Calibration range	0.5 to 500	≥0.9960	≤6.94	-4.60 to 6.00	RPT02899 ([redacted])	Yes
			LLOQ	0.5	na	≤12.89	-8.00 to 10.80		
			Intra-day QC	1.5, 200, 400	na	≤7.63	-7.33 to 8.67		
			Inter-day QC	1.5, 200, 400	na	≤8.00	-0.50 to 2.00		
			Bench-top stability (~24 hours, RT)	1.5, 400, 2000	na	≤5.69	-11.00 to -2.67		
			Freeze/Thaw stability (5 cycles)	1.5, 400, 2000	na	≤5.60	-12.50 to -2.67		
			Reinjection Reproducibility In Processed Samples (~94 hours, RT)	1.5, 200, 400	na	≤5.95	-3.75 to 0.50		
			Reinjection Reproducibility In Processed Samples (~74 hours, 4°C)	1.5, 200, 400	na	≤4.71	-1.25 to 4.50		
			Long-term stability (123 days, -20°C)	1.5, 400, 2000	na	≤7.08	-14.5 to -4.00		
			Long-term stability (123 days, -70°C)	1.5, 400, 2000	na	≤3.86	-14.0 to -3.33		
			Stock Solution Stability (124 days, -20°C)	1 mg/mL	na	≤1.53	10.01		
			Dilution QC	2000	na	1.97	-1.50		

表 2.7.1- 16 分析法とバリデーション結果の要約（続き）

Species Anticoagulant Matrix Stabilizer	Method Utilized	Analyte	Identification of Samples	Concentration (ng/mL)	Noteworthy Findings			Study Number	GLP Status
					r^2	Precision (CV%)	Accuracy (%Diff)		
Human K_3EDTA Plasma Citric Acid	LC-MS/MS	Ketoconazole	Calibration range	20 to 5000	≥0.9963	≤8.65	-2.73 to 3.00	RPT02932 ([redacted])	Yes
			LLOQ	20	na	≤10.17	-18.50 to 4.00		
			Intra-day QC	60, 2000, 4000	na	≤6.17	-8.67 to 5.00		
			Inter-day QC	60, 2000, 4000	na	≤5.95	-8.00 to 2.00		
			Bench-top stability (~25 hours, RT)	60, 4000, 20000	na	≤3.11	-3.50 to -1.00		
			Freeze/Thaw stability (5 cycles)	60, 4000, 20000	na	≤3.57	-6.65 to 2.25		
			Reinjection Reproducibility In Processed Samples (~98 hours, 4°C)	60, 2000, 4000	na	≤8.01	-2.00 to 1.00		
			Reinjection Reproducibility In Processed Samples (~104 hours, RT)	60, 2000, 4000	na	≤3.79	-3.25 to -0.50		
			Long-term stability (112 days, -20°C)	60, 4000, 20000	na	≤3.33	-4.50 to 3.67		
			Stock Solution Stability (112 days, -20°C)	1 mg/mL	na	≤3.32	6.83		

表 2.7.1- 16 分析法とバリデーション結果の要約（続き）

Species Anticoagulant Matrix Stabilizer	Method Utilized	Analyte	Identification of Samples	Concentration (ng/mL)	Noteworthy Findings			Study Number	GLP Status
					r^2	Precision (CV%)	Accuracy (%Diff)		
Human K_3EDTA Plasma Citric Acid	LC-MS/MS	Carbamazepine	Calibration range	20 to 5000	≥0.9954	≤8.43	-5.23 to 6.00	RPT02903 ([redacted])	Yes
			LLOQ	20	na	≤17.13	1.00 to 4.50		
			Intra-day QC	60, 2000, 4000	na	≤5.47	-8.75 to 2.83		
			Inter-day QC	60, 2000, 4000	na	≤4.57	-7.75 to 1.33		
			Bench-top stability (~25 hours, RT)	60, 4000, 20000	na	≤4.27	-7.50 to -2.50		
			Freeze/Thaw stability (5 cycles)	60, 4000, 20000	na	≤5.42	-7.00 to -2.50		
			Reinjection Reproducibility In Processed Samples (~73 hours, ambient)	60, 2000, 4000	na	≤8.65	-8.25 to 3.50		
			Reinjection Reproducibility In Processed Samples (~74 hours, 4°C)	60, 2000, 4000	na	≤4.40	-6.50 to -0.83		
			Long-term stability (134 days, -20°C)	60, 4000, 20000	na	≤5.74	-10.25 to-1.33		
			Long-term stability (134 days, -70°C)	60, 4000, 20000	na	≤5.91	-9.50 to -2.50		
			Stock Solution Stability (110 days, -20°C)	1 mg/mL	na	≤3.69	11.30		
			Dilution QC	20000	na	3.17	4.00		

表 2.7.1- 16 分析法とバリデーション結果の要約（続き）

Species Anticoagulant Matrix Stabilizer	Method Utilized	Analyte	Identification of Samples	Concentration (ng/mL)	Noteworthy Findings			Study Number	GLP Status
					r^2	Precision (CV%)	Accuracy (%Diff)		
Human K_3EDTA Plasma Citric Acid	LC-MS/MS	Carbamazepine-10,11-epoxide	Calibration range	10 to 2500	≥0.9949	≤9.61	-4.09 to 5.00	RPT02903 ([redacted])	Yes
			LLOQ	10	na	≤16.20	-17.30 to 1.00		
			Intra-day QC	30, 1000, 2000	na	≤9.42	-4.00 to 4.00		
			Inter-day QC	30, 1000, 2000	na	≤8.20	-3.00 to 1.00		
			Bench-top stability (~25 hours, RT)	30, 2000, 10000	na	≤4.54	-0.20 to 3.00		
			Freeze/Thaw stability (5 cycles)	30, 2000, 10000	na	≤6.60	-2.00 to 2.00		
			Reinjection Reproducibility In Processed Samples (~73 hours, ambient)	30, 1000, 2000	na	≤8.54	-1.5 to 7.00		
			Reinjection Reproducibility In Processed Samples (~74 hours, 4°C)	30, 1000, 2000	na	≤7.02	-3.00 to 6.33		
			Long-term stability (134 days, -20°C)	30, 2000, 10000	na	≤3.05	-6.00 to 0.67		
			Long-term stability (134 days, -70°C)	30, 2000, 10000	na	≤3.89	-6.50 to -2.33		
			Stock Solution Stability (100 days, -20°C)	1 mg/mL	na	≤2.61	7.50		
			Dilution QC	10000	na	2.80	-0.80		

表 2.7.1- 16 分析法とバリデーション結果の要約（続き）

Species Anticoagulant Matrix Stabilizer	Method Utilized	Analyte	Identification of Samples	Concentration (ng/mL)	Noteworthy Findings			Study Number	GLP Status
					r^2	Precision (CV%)	Accuracy (%Diff)		
Human Semen Sorenson's Citrate Buffer	LC-MS/MS	Pomalidomide	Calibration range	0.5 to 100	≥0.9941	≤5.57	-2.80 to 2.20	CC-4047-DMPK-1217 (11048, [redacted])	Yes
			LLOQ	0.5	na	≤14.08	-8.60 to -1.00		
			Intra-day QC	1.5, 40, 80	na	≤4.53	2.68 to 13.20		
			Inter-day QC	1.5, 40, 80	na	≤4.26	4.47 to 9.67		
			Dilution QC	400	na	≤2.10	6.71		
			Long-term stability (36 days, -20°C)	1.5, 40, 80 and 400	na	14.69	-4.00		
			Long-term stability (36 days, -70°C)	1.5, 40, 80 and 400	na	12.41	-10.20		

CV = coefficient of variation; %Diff = percent difference from the true concentration; GLP = Good Laboratory Practice; na = not applicable; r^2 = coefficients of determination; RT = Room Temperature; SB = Sorenson's citrate buffer

[a] The long-term storage stability established during the sample analysis ([redacted] 1398/132)

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）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

セルジーン株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観....5
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概観 5
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 8
2.7.2.2.2 健康被験者を対象とした薬物動態試験 12
2.7.2.2.3 患者での薬物動態....21
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.2.3.1 ポマリドミドの薬物動態特性の要約....33
2.7.2.3.2 内因性要因の評価....38
2.7.2.3.3 外因性要因の評価....44
2.7.2.3.4 曝露量-反応関係 46
2.7.2.3.5 臨床薬理のまとめ....50
2.7.2.4 特別な試験 51
2.7.2.5 付録 52
2.7.2.5.1 併合解析に用いたその他の試験....52
2.7.2.5.2 付録 A 56
2.7.2.5.3 付録 B 68

表 2.7.2 - 1 略号及び用語の定義一覧

略号	略号の定義
Ae	Amount excreted in urine 累積尿中排泄量
ALB	Albumen アルブミン
ALKP	Alkaline phosphatase アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 extrapolated to infinity 血漿中薬物濃度時間曲線下面積［時間 0 から無限時間まで外挿］
$AUC_{0-\tau}$	Area under the plasma concentration-time curve for the dosing interval 血漿中薬物濃度時間曲線下面積［時間 0 から投与間隔時間 τ まで］
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to last quantifiable hour 血漿中薬物濃度時間曲線下面積［時間 0 から最終測定時点まで］
BIL	Total bilirubin 総ビリルビン
BMI	Body mass index 体格指数
BTZ	Bortezomib ボルテゾミブ
CL_{CR}	Creatinine Clearance クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total body clearance 経口クリアランス
CL_R	Renal clearance 腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration 最高血漿中薬物濃度
CSR	Clinical study report 治験総括報告書
CTD	Common Technical Document コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	Coefficient of variation 変動係数
CYP	Cytochrome P450 チトクローム P450
ECG	Electrocardiogram 心電図
Fe	Fraction of the dose excreted in urine 尿中排泄率
GeoM	Geometric mean 幾何平均
HEK	Human embryonic kidney ヒト胎児腎臓
hERG	Human ether-a-go-go-related gene ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HT	Height 身長
IC_{50}	Concentration of drug producing 50% inhibition 50%阻害濃度
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
LC/MS	Liquid chromatography/mass spectrometry 液体クロマトグラフィー・質量分析
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-dex	Low-dose dexamethasone 低用量デキサメタゾン
MDCK	Madin Darby canine kidney イヌ腎臓尿細管上皮
MF	Myelofibrosis 骨髄線維症
MM	Multiple myeloma 多発性骨髄腫
MPN	Myeloproliferative neoplasm 骨髄増殖性新生物
NA	Not applicable 該当データなし
ND	Not detectable 検出されず
OAT	Organic anion transporter 有機アニオントランスポーター
OCT	Organic cation transporter 有機カチオントランスポーター
od	Once daily 1 日 1 回投与
PBS	Phosphate buffered saline リン酸緩衝生理食塩水
PBMC	Peripheral blood mononucleated cell 末梢血単核細胞
P-gp	P-glycoprotein P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s) 薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPK	Population pharmacokinetic(s) ポピュレーション薬物動態
qd，QD	Quaque die 1 日 1 回投与
qod，QOD	Every other day 2 日に 1 回投与
Rac	Accumulation ratio 蓄積比
RRMM	Relapsed and refractory multiple myeloma 再発及び難治性多発性骨髄腫
SCR	Serum creatinine 血清クレアチニン
$t_{1/2}$	Terminal half-life 消失半減期
t_{max}	Time to maximum plasma concentration 最高血中濃度到達時間

略号	略号の定義
TPT	Total protein 総タンパク質
TNF-α	Tumor necrosis factor-alpha 腫瘍壊死因子-α
V_z/F	Apparent volume of distribution みかけの分布容積
WT	Weight 体重

ポマリドミドの試験で用いた実施計画書番号は「CC-4047-XX-NNN」で表わされるが，本文中では「XX-NNN」に省略して記載した。例えば，「CC-4047-MM-001 試験」は「MM-001 試験」と記載した。

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ポマリドミドは IMiDs 化合物として知られる新規の免疫調節薬である。本申請での効能・効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」であり，用法・用量は「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 4 mg 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。

本項では，ポマリドミドの薬物動態を評価した臨床試験の内容を要約する。また，薬物動態データを解釈する上で必要と考えられた *in vitro* 試験の内容も要約する。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概観

ポマリドミドの薬物動態データを解釈する上で必要と考えられたヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を表 2.7.2 - 2 に示す。

表 2.7.2 - 2 ヒト生体試料を用いた試験の一覧

試験	試験内容	生体試料	添加濃度	報告書添付場所
DMPK-030 試験	*In vitro* でポマリドミドのエナンチオマーの PBS 中の安定性と相互変換を評価	サル及びヒト血漿	200 ng/mL	5.3.2.3.1
DMPK-015 試験	*In vitro* でポマリドミドの血漿タンパク結合を評価	マウス，ラット，ウサギ，サル，ヒトの血漿	30, 100, 300, 1000, 3000 ng/mL	5.3.2.1.1
DMPK-004 試験	*In vitro* でポマリドミドの肝細胞での代謝を評価	ウサギ及びヒトの肝細胞	0.2, 10 µmol/L	5.3.2.2.1
DMPK-022 試験	*In vitro* でポマリドミドの代謝に関与する CYP 分子種を同定	cDNA 発現ヒト CYP 分子種	1 µmol/L	5.3.2.2.2
DMPK-023 試験	*In vitro* でポマリドミドの CYP 誘導作用を評価	ヒト肝細胞	0, 0.3, 1, 3 µmol/L	5.3.2.2.3
DMPK-024 試験	*In vitro* でポマリドミドの CYP 阻害作用を評価	ヒト肝ミクロソーム	0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 20, 30 µmol/L	5.3.2.2.4
DMPK-037 試験	*In vitro* でポマリドミドと P 糖タンパクとの相互作用を評価	ヒト P 糖タンパク発現の MDCK 細胞	0, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 µmol/L	5.3.2.3.2
DMPK-043 試験	*In vitro* でポマリドミドの BCRP，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT2 に対する阻害作用の評価	BCRP 発現腎臓上皮由来 LLC-PK1 細胞 OAT1/OAT3/OCT2 発現 S_2 細胞 OATP1B1/OATP1B3 発現 HEK293 細胞	2, 20 µmol/L	5.3.2.3.3
DMPK-1586 試験	*In vitro* でポマリドミドの P 糖タンパク阻害作用を評価	ヒト P 糖タンパク発現 Caco-2 細胞	0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 µM	4.2.2.6.4
DMPK-1653 試験	*In vitro* でポマリドミドの OATP1B1 及び OATP1B3 の基質としての評価	OATP1B1 及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞	0.25, 2.5 µM	4.2.2.6.6

BCRP：乳がん耐性タンパク，CYP：チトクローム P450，HEK：ヒト胎児腎臓，MDCK：イヌ腎臓尿細管上皮，OAT：有機アニオントランスポーター，OCT：有機カチオントランスポーター，PBS：リン酸緩衝生理食塩水

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概観

ポマリドミドの薬物動態の評価を含む臨床試験の一覧を表 2.7.2 - 3 に示す。

健康成人男性を対象とした臨床薬理試験は 7 試験が実施されており，その内訳はポマリドミドの単回投与試験（1398/132 試験），反復投与試験（CP-006 試験），マスバランス試験（CP-004 試験），チトクロム P450（CYP）又は P 糖タンパク阻害／誘導評価試験（CP-008 試験），生物学的同等性評価試験（CP-005 試験及び CP-007 試験），QT/QTc 試験（CP-010 試験）である。生物学的同等性評価試験の概要は 2.7.1 項に記載したことから，本項では CP-005 試験及び CP-007 試験を除く 5 試験について記述する。

また，多発性骨髄腫（MM）患者での薬物動態はこれまでに 4 試験（MM-001 試験，MM-002 試験，MM-003 試験及び MM-004 試験）で評価しており，このうち MM-004 試験では日本人 MM 患者でのポマリドミドの薬物動態を評価した。本項では当該 4 試験の他，参考資料として骨髄線維症患者（日本人患者を含む）を対象とした第 III 相国際共同試験（MF-002 試験）での薬物動態の概要を記述する。

表 2.7.2 - 3 薬物動態の評価を含む臨床試験の一覧

試験	試験内容	対象	被験者数	総括報告書添付場所
健康被験者での薬物動態を評価した第 I 相試験				
1398/132 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し，安全性，忍容性，薬物動態，薬力学的作用を評価	外国人健康成人男性	30	5.3.3.1.1.
CP-006 試験	ポマリドミド 0.5，1，2 mg 又はプラセボを 5 日間反復経口投与し，安全性，忍容性，薬物動態，薬力学，精液中への移行を評価	外国人健康成人男性	33	5.3.3.1.2
CP-004 試験	[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg 懸濁液を単回経口投与し，吸収，代謝，排泄（マスバランス）を評価	外国人健康成人男性	8	5.3.3.1.3
外因性要因を特定する第 I 相試験				
CP-008 試験	ポマリドミドの薬物動態に対する CYP3A4／P 糖タンパク阻害薬，CYP1A2 阻害薬，及び CYP3A4 誘導薬の影響を評価	外国人健康成人男性	32	5.3.3.1.4
CP-010 試験	ポマリドミドの QT 間隔に対する影響を評価	外国人健康成人男性	71	5.3.4.1.1
生物学的同等性評価試験				
CP-005 試験	ポマリドミド 2 mg の従来製剤と新規製剤との生物学的同等性，及びポマリドミドのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価	外国人健康成人男性	28	5.3.1.1.1
CP-007 試験	ポマリドミドの「4 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×2」及び「3 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」との生物学的同等性を評価	外国人健康成人男性	72	5.3.1.2.1
MM 患者での薬物動態を評価した第 I 相/第 II 相試験				
MM-001 試験	ポマリドミド 1，2，5 又は 10 mg を 1 日 1 回又は 2 日に 1 回経口投与し，最大耐量，安全性，有効性，薬物動態を評価	外国人 MM 患者	28	5.3.3.2.1
MM-002 試験	ポマリドミド 4 mg を単独投与，又はデキサメタゾンと併用投与し，最大耐量，有効性，安全性，薬物動態を評価	外国人 MM 患者	14	5.3.3.2.3
MM-003 試験	高用量デキサメタゾン単独療法を対照に，ポマリドミド 4 mg を低用量デキサメタゾンと併用投与し，有効性，安全性，薬物動態を評価	外国人 MM 患者	73	5.3.5.1.1
MM-004 試験	ポマリドミド 2 又は 4 mg を単独投与，又はデキサメタゾンと併用投与し，耐量，薬物動態，安全性，有効性を評価	日本人 MM 患者	12	5.3.5.2.2
MF-002 試験（参考資料）	MF 患者を対象にポマリドミド 0.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与し，有効性，安全性，薬物動態を評価	MF 患者（日本人，外国人）	15	5.3.5.4.1

CYP：チトクローム P450，MF：骨髄線維症

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1 サル又はヒト血漿中，又は溶媒中でのエナンチオマーの安定性と相互変換の評価［DMPK-030 試験］

DMPK-030 試験では，ポマリドミドの S 体エナンチオマー及び R 体エナンチオマーの安定性と相互変換を評価した。

ポマリドミド（200 ng/mL）をリン酸緩衝生理食塩水（PBS）中及びサル又はヒトの血漿中で 37℃で 24 時間インキュベートし，液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析（LC-MS/MS）法を用いてエナンチオマーの濃度を測定した。

その結果，溶媒中ではエナンチオマーの緩やかな分解（$t_{1/2}$：約 24 時間）が観察され，生体内異性化も観察された。一方，サル及びヒトの血漿中ではより速やかな分解（$t_{1/2}$：約 3～4 時間）及び相互変換（約 4 時間後までに S 体及び R 体エナンチオマーの比は 1：1）が認められた。溶媒中，サル及びヒトの血漿中での安定性及びラセミ化のパターンは S 体エナンチオマーと R 体エナンチオマーで大きな違いはなかった。

2.7.2.2.1.2 血漿タンパク結合［DMPK-015 試験］

DMPK-015 試験では，マウス，ラット，ウサギ，サル及びヒトの血漿を用いて，ポマリドミドの血漿タンパク結合率を限外濾過法で評価した。ポマリドミドの濃度は 30，100，300，1000 ng/mL とした。その結果，ポマリドミドの S 体エナンチオマーの平均血漿タンパク結合率は，マウス：40.3%，ラット：16.8%，ウサギ：37.8%，サル：55.2%，ヒト：42.2%であり，R 体エナンチオマーの平均血漿タンパク結合率は，マウス：35.7%，ラット：40.2%，ウサギ：31.2%，サル：17.3%，ヒト：15.8%であった。

2.7.2.2.1.3 ウサギ又はヒト肝細胞での代謝［DMPK-004 試験］

DMPK-004 試験では，ウサギ又はヒト凍結肝細胞（1×10^6 個/mL）を用いて[^{14}C]-ポマリドミドの代謝を評価した。[^{14}C]-ポマリドミドの濃度は 0.2 及び 10 μmol/L とした。陽性対照として 7-エトキシクマリン及び 7-エトキシクマリン水酸化物を添加し，肝細胞の代謝能を評価した。また，陰性対照では肝細胞を添加せず，溶媒中でのポマリドミドの安定性を確認した。培養液又は溶媒中のポマリドミド又は代謝物は液体クロマトグラフィー及び LC-MS/MS 法で分析した。

その結果，ポマリドミドはウサギの肝細胞培養液中では速やかに代謝されたものの，ヒトの肝細胞培養液中での代謝の程度は低かった。

ポマリドミドを添加したウサギの肝細胞培養液中からは LC-MS/MS 法で 7 つの代謝物が検出された。このうちの 5 つの代謝物はヒトの肝細胞培養液中からも検出された。これらは加水分解物（M11），水酸化体（M17），及び水酸化体のグルクロン酸抱合体（M12 及び M13）などの代謝物であった（図 2.7.2- 16）。肝細胞を添加していない陰性対照からは，グルタルイミド環及びフタルイミド環の非酵素的加水分解反応によって生じた複数の分解物が検出された。

2.7.2.2.1.4 代謝に関与する CYP 分子種の同定［DMPK-022 試験］

DMPK-022 試験では，ポマリドミドの酸化的代謝に関与する CYP 分子種を同定した。

[^{14}C]-ポマリドミド 1 μmol/L をヒト CYP 分子種（CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4，CYP3A5）100 pmol/mL とニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）存在下でインキュベートし，0，0.5 及び 1 時間後の試料を用いて，ポマリドミドの減少率と水酸化体（M16 及び M17）及び加水分解物（M11）の生成を LC-MS/MS 法で分析した。

その結果，M11 はすべての CYP 分子種で 2.5%～5.9%の割合で検出され，さらに，CYP 分子種非存在下でも 5.5%の生成がみられたことから，M11 は化学的な分解及び CYP を介さない反応によって生成するものと考えられた。

また，ポマリドミドを CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4 とインキュベートした試料からは M17 が少量検出された。一方，CYP 非存在下では M17 は検出されなかったことから，M17 は CYP を介して生成されると判断された。肝臓での各分子種の存在比から，M17 の生成には CYP1A2, CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 がそれぞれ 54%，11%，4%及び 30%の割合で関与しており，ポマリドミドの CYP450 を介した代謝に関与する主要な分子種は CYP3A4 及び CYP1A2 で，次いで CYP2C19 及び CYP2D6 であると考えられた。なお，M16 はいずれの試料からも検出されなかった。

2.7.2.2.1.5 CYP 誘導作用の評価［DMPK-023 試験］

DMPK-023 試験では，ヒト肝細胞を用いてポマリドミドの CYP 分子種に対する誘導作用を評価した。

培養ヒト肝細胞を 1 日 2 回連続 3 日間，ジメチルスルホキシド（DMSO），ポマリドミド（0.3, 1，3 μmol/L）又は既知のヒト CYP 誘導物質（オメプラゾール 100 μmol/L，フェノバルビタール 750 μmol/L，リファンピシン 10 μmol/L）で処置した。最終処置後，肝細胞を回収してミクロソームを調製し，以下の酵素反応を測定した。

- フェナセチン *O*-脱アルキル化活性（CYP1A2 のマーカー）
- ブプロピオン水酸化活性（CYP2B6 のマーカー）
- ジクロフェナク 4’-水酸化活性（CYP2C9 のマーカー）
- S-メフェニトイン 4’-水酸化活性（CYP2C19 のマーカー）
- テストステロン 6β-水酸化活性（CYP3A4/5 のマーカー）

その結果，陽性対照である既知のヒト CYP 誘導物質で処置したヒト培養肝細胞では CYP 酵素活性は上昇し，オメプラゾールは CYP1A2 活性を 28.9 倍，フェノバルビタールは CYP2B6 活性を 5.9 倍，リファンピシンは CYP2C9，CYP2C19，CYP3A4/5 の活性をそれぞれ 2.4 倍，12.5 倍，6.8 倍上昇させた。一方，ポマリドミド（最大 3 μmol/L）で処理したヒト培養肝細胞では，CYP1A2, CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP3A4/5 活性に対する上昇はいずれも 1.3 倍以下であり，ポマリドミドはこれらの CYP 分子種に対する誘導作用を示さなかった。

2.7.2.2.1.6 CYP 阻害作用の評価［DMPK-024 試験］

DMPK-024 試験では，ヒト肝ミクロソームを用いて CYP 分子種に対するポマリドミドの阻害作用を評価した。

その結果，ポマリドミド（0.1，0.3，1，3，10，30 μmol/L）は CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4/5 を阻害しなかった（IC_{50}>30 μmol/L）。また，最大 30 μmol/L まで CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4/5 に対する時間依存的な代謝阻害も示さなかった。したがって，臨床でポマリドミドを各 CYP 分子種の基質となる薬剤と併用しても，CYP を阻害することによる薬物相互作用は生じないと考えられた。

2.7.2.2.1.7 ヒト P 糖タンパクとの相互作用の評価［DMPK-037 試験及び DMPK-1586 試験］

DMPK-037 試験及び DMPK-1586 試験では，イヌ腎臓由来 MDCK 細胞の野生株又はヒト P 糖タンパクを過剰発現させた細胞株を単層培養し，ポマリドミドの膜透過性及びヒト P 糖タンパクとの相互作用を評価した。

ポマリドミド（1，5，10 μmol/L）の膜透過性は頂端部から基底部及び基底部から頂端部の両方向で評価した。野生株でのポマリドミドの膜透過性はマンニトール 5 μM（低透過性マーカー）及びカフェイン 5 μM（高透過性マーカー）と比較して評価した。また，野生株及び P 糖タンパク過剰発現細胞株でのポマリドミドの流出比を算出した。さらに，P 糖タンパク阻害薬（ベラパミル 250 μmol/L，ケトコナゾール 25 μmol/L）存在下及び非存在下で膜透過性を比較した。加えて，既知の P 糖タンパクの基質である[^{3}H]-ジゴキシン（100 nM）の膜透過性をポマリドミド（最大 10 μmol/L）存在下及び非存在下で比較し，P 糖タンパクの輸送活性に対するポマリドミドの阻害作用を評価した。

その結果，野生株でのポマリドミドの膜透過性は中程度であり，頂端部から基底部方向，基底部から頂端部方向で膜透過性に違いはみられなかった。一方，P 糖タンパク過剰発現株ではポマリドミドの透過性は基底部から頂端部方向で高かった。ポマリドミドの流出比（野生株に対する P 糖タンパク過剰発現株での膜透過性）は 1，5，10 μmol/L でそれぞれ 2.65，4.72，5.36 であり，用量の増加に伴い上昇した。さらにポマリドミド（5 μmol/L）の流出比は P 糖タンパク阻害薬存在下で低下した。したがって，ポマリドミドが P 糖タンパクの基質であり，P 糖タンパクによって輸送されることが示唆された。

一方，ポマリドミド濃度 10 μmol/L 以下では P 糖タンパク過剰発現株で[^{3}H]-ジゴキシンの膜透過性を顕著に阻害することはなく（< 32%），濃度依存的な阻害作用も認められなかった。したがって，ポマリドミドは 10 μmol/L 以下で P 糖タンパクの輸送活性を阻害しないと判断された。

2.7.2.2.1.8 他のトランスポーターに対する阻害作用の評価［DMPK-043 試験］

DMPK-043 試験では，乳がん耐性タンパク（BCRP），有機アニオントランスポーター（OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3），有機カチオントランスポーター（OCT2）に対するポマリドミドの阻害作用を評価するため，以下の細胞株を用いて，種々の輸送活性を評価した。

- BCRP を過剰発現させたブタ腎臓上皮由来 LLC-PK1 細胞を用いて，[^{3}H]-プラゾシン（10 nM）輸送に対する阻害作用を評価

- OAT1 を過剰発現させた S_2 細胞を用いて，[^{3}H]-p-アミノ馬尿酸（1 μmol/L）輸送に対する阻害作用を評価
- OAT3 を過剰発現させた S_2 細胞を用いて，[^{3}H]-硫酸エストロン（50 nM）輸送に対する阻害作用を評価
- OCT2 を過剰発現させた S_2 細胞を用いて，[^{14}C]-メトホルミン（10 μmol/L）輸送に対する阻害作用を評価
- OATP1B1 又は OATP1B3 を過剰発現させた HEK293 細胞を用いて，[^{3}H]-グルクロン酸エストラジオール（50 nM）輸送に対する阻害作用

なお，陽性対照には，BCRP 阻害薬として Ko143（300 nM），OAT1 及び OAT3 阻害薬としてプロベネシド（100 μmol/L），OCT2 阻害薬としてキニジン（300 μmol/L），OATP1B1 及び OATP1B3 阻害薬としてリファンピシン（10 μmol/L）を用いた。陽性対照ではそれぞれの輸送活性が阻害され，試験系が適切であることが示された。

当該評価の結果，ポマリドミド（2，20 μmol/L）は，BCRP，OCT2，OATP1B1，OATP1B3 を介した膜輸送を阻害しなかった。また，ポマリドミド 2 μmol/L では OAT1 及び OAT3 を介した膜輸送を阻害しなかったが，20 μmol/L ではそれぞれ 26%及び 30%の弱い阻害がみられた。臨床用量での血中濃度は 2 μmol/L よりもはるかに低い濃度であり（ポマリドミド 5 mg 反復投与時の C_{max} は約 0.2 μmol/L），ポマリドミドが臨床でこれらのトランスポーターの輸送活性を阻害し，薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.9 OATP1B1 及び OATP1B3 の基質としてのポマリドミド［DMPK-1653 試験］

DMPK-1653 試験では，OATP1B1 及び OATP1B3 の潜在的基質としてのポマリドミドを評価した。

OATP1B1 及び OATP1B3 を発現する HEK293 細胞（ヒト OATP1B1 及びヒト OATP1B3 の cDNA を含むベクターにトランスフェクトした HEK293 細胞）及び対照細胞（ヒト OATP1B1 及びヒト OATP1B3 の cDNA を含まないベクターにトランスフェクトした HEK293 細胞）を使い，ポマリドミドが OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として作用する可能性を評価した。[^{3}H]-Estradiol 17β-D-glucuronide（[^{3}H]-$E_2$17βG）を OATP1B1 及び OATP1B3 の陽性対照基質として，リファンピシンを陽性対照阻害薬として使用した。典型的な阻害薬であるリファンピシンの存在下又は非存在下で，ポマリドミド又は[^{3}H]-$E_2$17βG と細胞を 37°C で 2 分間インキュベートした。LC-MS/MS 法でアッセイ検体中のポマリドミド濃度を測定した。

対照 HEK293 細胞と OATP1B1 発現 HEK293 細胞とでは，ポマリドミド（0.25 及び 2.5 μmol/L）と 2 分間インキュベートした後のポマリドミドの量に差はなかった。さらに，リファンピシン（10 μmol/L）存在下で OATP1B1 発現細胞及び対照細胞をポマリドミドと共にインキュベートしたとき，0.25 及び 2.5 μmol/L のポマリドミドの取込みに対する阻害作用は認められなかった。これらの結果から，ポマリドミドは OATP1B1 の基質でないことが示された。また，OATP1B1 の陽性対照基質である[^{3}H]-$E_2$17βG では OATP1B1 が介在する輸送が認められ，リファンピシンによるその阻害も認められた。

対照 HEK293 細胞と OATP1B3 発現 HEK293 細胞とでは，ポマリドミド（0.25 及び 2.5 μmol/L）と 2 分間インキュベートした後のポマリドミドの量に差はなかった。さらに，リファンピシン（10 μmol/L）存在下で OATP1B3 発現細胞及び対照細胞をポマリドミドと共にインキュベートし

たとき，0.25 及び 2.5 μmol/L のポマリドミドの取込みに対する阻害作用は認められなかった。これらの結果から，ポマリドミドは OATP1B3 の基質でないことが示された。また，OATP1B3 の陽性対照基質である[^{3}H]-$E_2$17βG では OATP1B3 が介在する輸送が認められ，リファンピシンによるその阻害も認められた。

したがって，陽性対照基質及び陽性対照阻害薬が適切に機能したこの実験条件下で，ポマリドミドは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

2.7.2.2.2 健康被験者を対象とした薬物動態試験

本項では健康被験者を対象とした薬物動態試験の概要を示す。なお，生物学的同等性を評価した 2 試験（CP-005 試験及び CP-007 試験）の結果の概要は 2.7.1.2 項に記載した。

2.7.2.2.2.1 第 I 相単回投与試験［1398/132 試験］

1398/132 試験では，外国人健康成人男性を対象にプラセボ対照，ランダム化，単盲検，用量漸増デザインを用いて，ポマリドミドの単回投与による安全性，忍容性，薬物動態，薬力学的作用を評価した。

本試験でのポマリドミドの用量は 1，5，10，25 及び 50 mg の 5 用量を用いた。各用量コホートに 6 名（5 群で計 30 名）の被験者を登録し，6 名中 4 名にポマリドミドの該当用量を，残りの 2 名にプラセボを絶食下で単回経口投与した。血液及び尿検体は投与後 48 時間にわたって採取した。

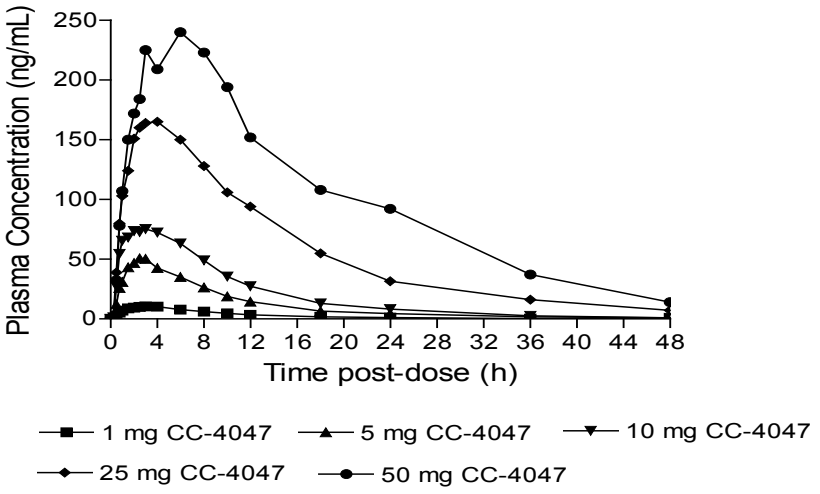
2.7.2.2.2.1.1 薬物動態

ポマリドミド（1，5，10，25 又は 50 mg）を単回経口投与したときの血漿中ポマリドミド濃度の推移を図 2.7.2- 1 に，血漿中及び尿中薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 4 に示す。

ポマリドミドは投与後速やかに吸収され，t_{max}（中央値）は 1～25 mg 群では投与約 3 時間後，50 mg 群では投与 6 時間後であった。AUC は 1～50 mg の範囲で用量に比例して増加し，C_{max} は用量比をやや下回って増加した。

$t_{1/2}$（幾何平均）は 8.2～10.8 時間であり，$t_{1/2}$ 及び CL/F ともに用量によらずほぼ一定であった。ポマリドミド未変化体の尿中排泄率は低く，投与 48 時間後までに尿中排泄されたポマリドミドの未変化体は，いずれの用量でも投与量の 3%未満であった。

図 2.7.2- 1　外国人健康成人男性にポマリドミドを単回投与したときの血漿中ポマリドミド濃度（幾何平均）［1398/132 試験］



Source:　5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Figure D

表 2.7.2 - 4　外国人健康成人男性にポマリドミドを単回投与したときの薬物動態パラメータ［1398/132 試験］

投与量	1 mg	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
評価被験者数	4	4	4	4	4
血漿中薬物動態パラメータ					
$AUC_{0\text{-}tz}$ (ng•h/mL)	118 (17.7)	516 (21.3)	911 (13.5)	2647 (20.6)	4730 (30.4)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	122 (17.3)	529 (21.5)	930 (14.0)	2778 (21.1)	5001 (31.5)
C_{max} (ng/mL)	11.2 (18.1)	51.8 (12.2)	80.8 (11.3)	176 (19.7)	288 (30.9)
t_{max} (h)†	3.00 (0.500，4.00)	2.50 (1.50，3.00)	3.25 (2.00，6.00)	3.25 (2.00，6.00)	6.00 (3.00，8.00)
$t_{1/2}$ (h)	8.65 (14.6)	10.1 (14.2)	8.17 (33.7)	10.8 (23.7)	9.69 (42.9)
CL/F (mL/min)	137 (17.3)	158 (21.5)	179 (14.0)	150 (21.1)	167 (31.5)
V_z/F (L)	102 (21.8)	138 (29.9)	127 (32.0)	140 (31.9)	140 (50.5)
尿中薬物動態パラメータ					
Ae_{48h} (μg)	NC	68.7 (30.8)	241 (22.1)	666 (30.2)	1418 (23.4)
Fe_{48h} (%)	NC	1.37 (30.8)	2.41 (22.1)	2.66 (30.2)	2.84 (23.4)
CL_{R48h} (mL/min)	NC	6.66 (12.2)	13.3 (13.3)	12.3 (33.0)	14.4 (17.8)

幾何平均（CV%）
NC：算出せず
†：中央値（最小値，最大値）
Source：5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Table 12.1～12.19

2.7.2.2.2.2　第 I 相反復投与試験［CP-006 試験］

CP-006 試験では，外国人健康成人男性を対象にプラセボ対照，ランダム化，二重盲検，用量漸増デザインを用いて，ポマリドミドの 5 日間反復投与による安全性，忍容性，薬物動態を評価した。

本試験には健康成人男性 33 名が登録され，ポマリドミド（0.5，1.0，2.0 mg）又はプラセボが絶食下で 5 日間反復経口投与された。すべての群の被験者で血液検体が投与 1 日目の投与 24 時間後まで，投与 3 及び 4 日目の投与前，投与 5 日目の投与 72 時間後まで採取された。また，2 mg 群の患者では，精液検体が投与 1 日目の投与前及び投与 4 日目の投与 4 時間後に採取された。

2.7.2.2.2.2.1 薬物動態

ポマリドミド(0.5, 1 又は 2 mg)を 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 5 に，投与 3，4，5 日目のトラフ濃度を図 2.7.2- 2 に示す。

ポマリドミドはいずれの用量でも速やかに吸収され，t_{max}（中央値）は投与 1.50～2.25 時間後であった。その後，ポマリドミドは多相性に消失し，投与 5 日目の血漿中濃度は 0.5 又は 1 mg 群では投与 36 時間後までに, 2 mg 群では投与 48 時間後までに検出限界(0.250 ng/mL)未満となった。

$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は 0.5～2 mg の範囲で概ね用量に比例して増加した。曝露量（AUC_{0-24}，C_{max}）を投与 1 日目と 5 日目で比較すると，わずかに投与 5 日目で高く，軽微な蓄積性がみられた（最大 14%)。$t_{1/2}$（幾何平均）は用量によらず約 6 時間であり，ポマリドミドの血漿中トラフ濃度は投与 3 日目までにほぼ定常状態に到達した。CL/F 及び V_z/F も用量によらずほぼ一定であった。

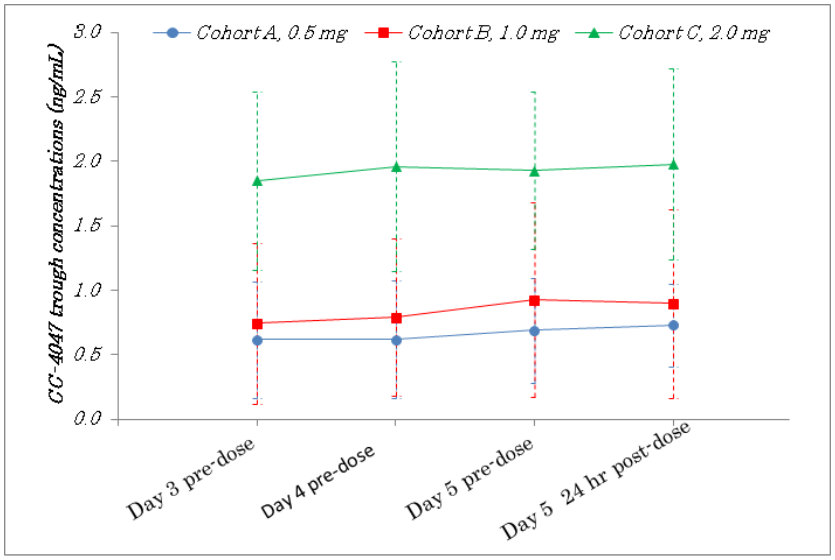
精液中のポマリドミド濃度は，投与前では全被験者で検出限界未満であった。投与 4 日目の投与 4 時間後の精液中のポマリドミド量の範囲は 10.5～113 ng であり，その濃度（幾何平均）は 16.4 ng/mL であった。当該精液中濃度は血漿中濃度（投与 5 日目の同時刻での平均血漿中濃度；24.5 ng/mL）の約 67%に相当した。

表 2.7.2 - 5 外国人健康男性にポマリドミドを反復投与したときの薬物動態パラメータ［CP-006 試験］

薬物動態パラメータ		0.5 mg 群		1.0 mg 群		2.0 mg 群	
		1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
評価被験者数		8	8	8	8	8	8
AUC_{0-24} (ng•h/mL)		58.6 (24.5)	66.5 (24.0)	95.0 (35.4)	103 (39.4)	232 (24.5)	242 (25.0)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)		NA	68.8 (28.2)	NA	106 (46.7)	NA	254 (28.0)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)		NA	73.7 (27.7)	NA	110 (45.3)	NA	259 (26.7)
C_{max} (ng/mL)		6.73 (17.8)	7.69 (20.8)	13.1 (18.0)	13.6 (18.2)	28.5 (18.6)	30.6 (26.2)
t_{max} † (h)		1.75 (1.00, 3.00)	2.00 (1.00, 4.00)	1.76 (1.00, 3.00)	1.50 (1.50, 3.10)	2.25 (1.50, 4.00)	2.25 (1.50, 4.00)
$t_{1/2}$ (h)		NA	6.96 (22.2)	NA	5.67 (34.2)	NA	6.33 (16.5)
CL/F (mL/min)		NA	113 (27.6)	NA	152 (45.3)	NA	129 (26.8)
V_z/F (L)		NA	68.1 (12.7)	NA	74.3 (14.2)	NA	70.5 (16.0)
蓄積比	AUC_{0-24}	NA	1.13 (5.2)	NA	1.08 (7.8)	NA	1.04 (10.5)
	C_{max}	NA	1.14 (8.3)	NA	1.04 (9.9)	NA	1.08 (23.2)

幾何平均（CV%）
NA：該当データなし
†：中央値（最小値，最大値）
Source：5.3.3.1.2 項 CP-006 治験総括報告書 Table 14.2.1.3

図 2.7.2- 2 外国人健康成人男性にポマリドミドを反復投与したときの投与 3，4，5 日目のトラフ濃度［CP-006 試験］



Source：5.3.3.1.2 項 CP-006 試験 Figure 4

2.7.2.2.2.3 マスバランス試験［CP-004 試験］

CP-004 試験では，外国人健康成人男性を対象に単施設，オープンラベルデザインを用いて，ポマリドミドの吸収，代謝，排泄を評価した。

本試験には健康成人男性 8 名が登録され，[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg 懸濁液（約 100 μCi）が絶食下で単回経口投与された。各被験者から投与 168 時間後まで血液検体を採取し，全血中及び血漿中の放射活性濃度，血漿中の S 体及び R 体エナンチオマー濃度及び代謝物プロファイルを評価した。また，各被験者から投与 216 時間後まで尿及び糞便検体を採取し，放射活性濃度及び代謝物プロファイルを評価した。血漿中の S 体及び R 体エナンチオマー濃度は液体クロマトグラフィー・質量分析（LC/MS）法を用いて分析し，血漿中ポマリドミド濃度はエナンチオマー濃度の合計として算出した。また，各試料中の放射活性濃度は液体シンチレーションカウンターを用いて計測し，代謝物プロファイルは LC/MS 法を用いて分析した。

2.7.2.2.2.3.1 マスバランス

[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg（約 100 μCi）を単回経口投与したとき，投与後 8 日間（192 時間）に投与量の約 88%の放射活性が排泄物（尿及び糞便）中から回収され，その大部分（投与量の 80.3%）は投与後 48 時間に回収された。また，投与量の 72.83%が尿中に回収され，15.46%が糞便中に回収された。したがって，少なくとも投与量の約 73%が体内に吸収されたことが示された。

2.7.2.2.2.3.2 薬物動態

[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg（約 100 μCi）を単回経口投与したときの血漿中ポマリドミド，S 体及び R 体エナンチオマー，血漿中放射活性，全血中放射活性の薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 6 に示す。

血漿中ポマリドミド，血漿中放射活性，全血中放射活性の t_{max}（中央値）は投与 2.5～3.25 時間後であった。C_{max} にも大きな違いはなく，血漿中ポマリドミド，血漿中放射活性，全血中放射活性の吸収動態が類似していることが示された。血漿中放射活性に対する全血中放射活性の幾何平均比は，投与後 48 時間を通して 74.88%～111.5%であり，放射活性が赤血球細胞へ移行することが示された。また，血漿中放射活性に対する血漿中ポマリドミド濃度の幾何平均比は 67.05%～81.51%であり，血漿中を循環している放射活性の大部分はポマリドミド未変化体に由来することが示された。血漿中ポマリドミド，血漿中放射活性，全血中放射活性の $t_{1/2}$（平均値）は 8.21～12.01 時間であり，消失速度にも大きな違いはなかった。

また，ポマリドミドは S 体及び R 体エナンチオマーからなるラセミ混合物である。S 体エナンチオマーの C_{max} 及び AUC_t は全体の 52%及び 49%，R 体エナンチオマーの C_{max} 及び AUC_t は全体の 49%及び 50%であり，これら 2 つのエナンチオマーは血漿中で約 1 : 1 の割合で存在することが示された。

表 2.7.2 - 6 [^{14}C]-ポマリドミド 2 mg 単回投与したときの薬物動態パラメータ［CP-004 試験］

薬物動態パラメータ	血漿中ポマリドミド	血漿中S 体エナンチオマー	血漿中R 体エナンチオマー	血漿中放射活性	全血中放射活性
評価被験者数	8	8	8	8	8
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	136.65 (67.23)	66.88 (34.08)	67.68 (33.84)	224.75 (98.95)	188.58 (88.23)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	189.05 (51.81)†	84.27 (28.77)†	116.61 (11.55)‡	260.20 (101.99)	225.09 (94.14)
C_{max} (ng/mL)	12.95 (3.93)	6.78 (1.99)	6.36 (2.08)	15.14 (2.68)	12.10 (2.19)
t_{max} (h)	3.00 (2.00，6.00)	3.00 (1.00，6.00)	3.00 (2.50，6.00)	2.50 (1.00，4.00)	3.25 (1.00，4.00)
$t_{1/2}$ (h)	8.90 (3.40)†	8.21 (3.34)†	12.01 (1.75)‡	10.21 (1.93)	11.21 (2.52)
CL/F (mL/min)	9.85 (2.72)†	22.84 (9.02)†	15.82 (3.27)‡	7.96 (2.43)	NA
V_z/F (L)	116.49 (14.13)†	247.53 (73.41)†	268.74 (16.68)‡	112.69 (26.20)	NA

平均値（標準偏差），t_{max} は中央値（最小値，最大値），NA：該当データなし
血漿中放射活性の C_{max} の単位は ng Eq/mL，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の単位は ngEq•h/mL
全血中放射活性の C_{max} の単位は ngEq/g，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の単位は ngEq•h/g
血漿中ポマリドミド濃度は S 体及び R 体エナンチオマーの血漿中濃度の合計から算出
†：n=4，‡：n=3
Source：5.3.3.1.3 項 CP-004 治験総括報告書 Table 14.2.6，14.2.7，14.2.8

2.7.2.2.2.3.3 代謝物プロファイル

血漿又は排泄物中で同定されたポマリドミド及び代謝物を表 2.7.2 - 7 に示す。

血漿中にはポマリドミド未変化体と 8 種類の代謝物が検出されたが，AUC_{0-t} に基づくと血漿中総放射活性の約 70%（範囲：61.9%～75.2%）が未変化体であると判断された。8 種類の代謝物のうち，6 種類（M2，M11，M12，M13，M16，M17）はラジオクロマトグラフィーで確認されたが，各代謝物の AUC_{0-t} は血漿中総放射活性又はポマリドミド未変化体の 10%以下であった。残りの 2 種類の代謝物（M18，M19）はいずれも微量で，質量分析法でのみ検出された。

尿中から回収された総放射活性は投与量の 72.8%であり，放射活性の主要な消失経路は尿中排泄であることが示された。尿中の放射活性は概して代謝物に由来しており，尿中のポマリドミド未変化体は微量であった（投与量の 2.2%）。主な代謝物はポマリドミドの加水分解物（M11）及び水酸化体のグルクロン酸抱合体（M12，M13）であり，投与 72 時間後までに尿中からそれぞれ投与量の 23.3%，17.1%，12.4%が回収された。その他に 6 種類の代謝物（M2，M10，M16，M17，M18，M19）が検出されたが，いずれも微量であった。

糞便中から回収された総放射活性は投与量の 15.5%であった。糞便中のポマリドミド未変化体は投与量の 7.7%（範囲：3.7%～10.9%）であった。代謝物として 4 種類（M10，M11，M17，M18）が検出されたが，いずれも微量であった。

血漿中，尿中，糞便中で同定された代謝物から，ポマリドミドは主に加水分解，及び水酸化とそのグルクロン酸抱合を介して代謝されると判断された。

表 2.7.2 - 7　血漿，尿，糞便中で同定されたポマリドミド及び代謝物［CP-004 試験］

代謝物		血漿中†	排泄物中の割合（%投与量）		
			尿‡	糞便‡	合計‡
総放射活性		100	72.1	15.3	87.4
ポマリドミド未変化体		69.6	2.17	7.72	9.89
M2	脱アルキル化／加水分解／加水分解脱アミノ化	1.71	1.44	ND	1.44
M10	ポマリドミドの加水分解物	ND	1.51	0.28	1.79
M11	ポマリドミドの加水分解物	6.34	23.3	0.33	23.6
M12	M17 のグルクロン酸抱合体	4.59	17.1	ND	17.1
M13	M17 のグルクロン酸抱合体	1.99	12.4	ND	12.4
M16	ポマリドミドの水酸化体	6.13	7.03	ND	7.03
M17	ポマリドミドの水酸化体	4.00	3.20	2.78	5.98
M18	ポマリドミドの N-アセチル化体	D	0.08	D	0.08
M19	ポマリドミドの水酸化体	D	D	ND	D

D：液体クロマトグラフィー質量分析法でのみ検出され定量化されず，ND：検出されず
†：8 名での幾何平均%AUC 値［AUC_{0-t}（未変化体又は代謝物）／AUC_{0-24}（総放射活性）×100%］
‡：0～72 時間の尿中放射活性及び 0～96 時間の糞便中放射活性の投与量に対する平均割合%
Source：5.3.3.1.3 項 CP-004 治験総括報告書 Table 9

CP-004 試験のまとめ

- 少なくとも投与量の約 73%が体内に吸収された
- 循環血中の放射活性物質の大部分はポマリドミド未変化体に由来し，半減期は約 9 時間であった
- S 体及び R 体エナンチオマーは血漿中で約 1：1 の割合で存在した
- ポマリドミドは主に加水分解，及び水酸化とそのグルクロン酸抱合を介して代謝された
- ポマリドミドの未変化体の尿排泄はわずかであった（全体の約 2%）
- 放射活性の主要な消失経路は尿中排泄であった

2.7.2.2.2.4　CYP 又は P 糖タンパク阻害／誘導評価試験［CP-008 試験］

本試験は Part 1 及び Part 2 の 2 期で構成され，それぞれの主要目的は以下のとおりである。

Part 1：

- 健康成人男性を対象に，CYP3A4 かつ P 糖タンパクの阻害薬であるケトコナゾールをポマリドミドと併用投与したときのポマリドミドの薬物動態を，ポマリドミドの単独投与時と比較する。
- 健康成人男性被験者を対象に，CYP3A4 かつ P 糖タンパクの阻害薬であるケトコナゾール及び CYP1A2 の阻害薬であるフルボキサミンをポマリドミドと併用投与したときのポマリドミドの薬物動態を，ポマリドミドの単独投与時と比較する。

Part 2：

- 健康成人男性被験者を対象に，CYP3A4 の誘導薬であるカルバマゼピンをポマリドミドと併用投与したときのポマリドミドの薬物動態を，ポマリドミドの単独投与時と比較する。

本試験は，非ランダム化 2 Part オープンラベル試験であり，投与期の Part 1 は 3 期（A 期，B 期，C 期），Part 2 は 2 期（D 期，E 期）で構成され，並行して実施した。各被験者はいずれかの Part にのみ参加した。

Part 1 及び Part 2 での投与スケジュールを表 2.7.2 - 8 に示す。

表 2.7.2 - 8　投与スケジュール［CP-008 試験］

Part 1		
A 期	1 日目	ポマリドミド 4 mg の絶食下単回経口投与
B 期	1～4 日目	ケトコナゾール 200 mg の 1 日 2 回経口投与
	5 日目	ポマリドミド 4 mg の絶食下単回経口投与 ケトコナゾール 200 mg の 1 日 2 回経口投与
	6～7 日目	ケトコナゾール 200 mg の 1 日 2 回経口投与
C 期	1～4 日目	ケトコナゾール 200 mg 及びフルボキサミン 50 mg の 1 日 2 回経口投与
	5 日目	ポマリドミド 4 mg の絶食下単回経口投与 ケトコナゾール 200 mg 及びフルボキサミン 50 mg の 1 日 2 回経口投与
	6～7 日目	ケトコナゾール 200 mg 及びフルボキサミン 50 mg の 1 日 2 回経口投与
Part 2		
D 期	1 日目	ポマリドミド 4 mg の絶食下単回経口投与
E 期	1 日目	カルバマゼピン 100 mg の 1 日 1 回経口投与
	2～3 日目	カルバマゼピン 100 mg の 1 日 2 回経口投与
	4～9 日目	カルバマゼピン 200 mg の 1 日 2 回経口投与
	10 日目	ポマリドミド 4 mg の絶食下単回経口投与 カルバマゼピン 200 mg の 1 日 2 回経口投与
	11 日目	カルバマゼピン 200 mg の 1 日 2 回経口投与

各 Part での各期の間には 3 日以上（5 日以下）の washout 期間を設けた。ポマリドミド投与 72 時間後までポマリドミド血漿中濃度測定用の血液を採取し，また，ケトコナゾール，フルボキサミン及びカルバマゼピンのそれぞれのトラフ濃度及び近似 C_{max} 測定用の血液を採取した。各 Part で 16 名ずつの合計 32 名の健康成人が登録され，28 名が本試験を完了した。Part 1 では 16 名が A 期及び B 期を完了し，12 名が C 期を完了した。第 2 部では 16 名が D 期及び E 期を完了した。

Part 1 で，ポマリドミドを単独又は CYP 及び P 糖タンパクの阻害薬存在下で投与したときのポマリドミドの薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 9 に，ポマリドミドの単独投与時（A 期），ケトコナゾールとの併用投与時（B 期），ケトコナゾール+フルボキサミンとの併用投与時（C 期）のポマリドミドの AUC 及び C_{max}（いずれも幾何平均）を比較した結果を表 2.7.2 - 10 に示す。

ケトコナゾール反復投与後にポマリドミドを投与したときのポマリドミドの曝露（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）は，ポマリドミド単独投与後と比べてそれぞれ約 19%及び 7%増加した。また，ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与により，ポマリドミドの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}，ポマリドミド単独投与後と比べてそれぞれ約 143%及び 21%増加した（投与 C の投与 A との比較）。

ポマリドミド単独投与時の消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均は，ケトコナゾール併用投与時と同程度（それぞれ 6.07 時間及び 6.77 時間）であり，ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与時には 2 倍に延長した（それぞれ 6.07 時間及び 12.37 時間）。

表 2.7.2 - 9 Part 1 でのポマリドミドの薬物動態パラメータ［CP-008 試験］

薬物動態パラメータ	A 期	B 期	C 期
評価被験者数	16	16	12
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	478.60 (33.2)	570.05 (28.0)	1077.63 (19.2)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	483.82 (32.7)	574.95 (27.87)	1099.97 (19.6)
C_{max} (ng/mL)	48.79 (21.8)	52.33 (21.6)	57.23 (18.8)
t_{max} (h)	3.0 (2.5, 6.0)	3.0 (2.5, 6.0)	2.5 (2.6, 6.0)
$t_{1/2}$ (h)	6.07 (23.4)	6.77 (22.1)	12.37 (13.5)
CL/F (mL/min)	8.27 (32.7)	6.96 (27.8)	3.64 (19.6)
V_z/F (L)	72.44 (19.1)	68.00 (15.9)	64.90 (18.3)

幾何平均（CV%），ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）
A 期：ポマリドミド単独投与，B 期：ポマリドミド+ケトコナゾール併用投与，C 期：ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.6.

表 2.7.2 - 10 Part 1 でのポマリドミドの薬物動態パラメータの比較［CP-008 試験］

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比（%）	幾何平均比（%）の［90%信頼区間］	個体内 CV%
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	B 期 対 A 期	119.1	［110.6，128.3］	12.4
	C 期 対 A 期	243.4	［224.0，264.4］	
	C 期 対 B 期	204.3	［188.1，222.0］	
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	B 期 対 A 期	118.8	［110.4，127.9］	12.2
	C 期 対 A 期	245.7	［226.4，266.6］	
	C 期 対 B 期	206.7	［190.5，224.3］	
C_{max} (ng/mL)	B 期 対 A 期	107.3	［101.1，113.9］	9.9
	C 期 対 A 期	121.3	［113.5，129.6］	
	C 期 対 B 期	113.1	［105.8，120.8］	

A 期：ポマリドミド単独投与，B 期：ポマリドミド+ケトコナゾール併用投与，C 期：ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.8

Part 2 で，ポマリドミドを単独又は CYP の誘導薬存在下で投与したときのポマリドミドの薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 11 に，ポマリドミドの単独投与時（D 期），カルバマゼピンとの併用投与時（E 期）のポマリドミドの AUC 及び C_{max}（いずれも幾何平均）を比較した結果を表 2.7.2 - 12 に示す。

カルバマゼピン反復投与後にポマリドミドを投与したときのポマリドミドの AUC 及び C_{max} の幾何平均は，ポマリドミド単独投与後と比べて約 20%（AUC_{0-t}）及び 25%（C_{max}）減少した。

表 2.7.2 - 11 Part 2 でのポマリドミドの薬物動態パラメータ［CP-008 試験］

薬物動態パラメータ	D 期	E 期
評価被験者数	16	16
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	525.58 (24.9)	417.68 (27.0)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	529.16 (24.9)	421.59 (26.8)
C_{max} (ng/mL)	48.84 (19.1)	36.65 (26.2)
t_{max} (h)	3.0 (2.5，6.0)	3.02 (3.0，6.0)
$t_{1/2}$ (h)	6.05 (25.0)	5.85 (25.0)
CL/F (mL/min)	7.56 (24.9)	9.49 (26.8)
V_z/F (L)	65.99 (17.1)	80.05 (14.9)

幾何平均（CV%），ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）
D 期：ポマリドミド単独投与，E 期：ポマリドミド+カルバマゼピン併用投与
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.7

表 2.7.2 - 12 Part 2 でのポマリドミドの薬物動態パラメータの比較［CP-008 試験］

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比（%）	幾何平均比（%）の［90%信頼区間］	個体内 CV%
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	E 期 対 D 期	79.5	［72.9，86.6］	13.9
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	E 期 対 D 期	79.7	［73.2，86.7］	13.8
C_{max} (ng/mL)	E 期 対 D 期	75.0	［67.8，83.1］	16.6

D 期：ポマリドミド単独投与，E 期：ポマリドミド+カルバマゼピン併用投与
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.9

ケトコナゾール，フルボキサミン及びカルバマゼピンのトラフ濃度及び C_{max} は，類似した投与レジメンで報告されている値と類似していた。

以上のように，強力な CYP3A4 阻害薬や誘導薬，又は P タンパク阻害薬をポマリドミドと併用した時, ポマリドミドの平均曝露に顕著な変化はみられず, 投与量調整は必要ないと考えられた。強力な CYP3A4 阻害薬存在下で，強力な CYP1A2 阻害薬とポマリドミドを併用した時，ポマリドミドの曝露は約 2 倍になった。強力な CYP3A4 存在下で強力な CYP1A2 阻害薬をポマリドミドと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。

2.7.2.2.2.5 健康成人男性を対象としたポマリドミドの QT 間隔への影響を評価する第 I 相，二重盲検，4 期クロスオーバー試験［CP-010 試験］

thorough QT（tQT）試験である CP-010 試験で，心電図（ECG）の結果をまとめた。Fridericia 式を用いてベースラインの心電図で補正した QT 間隔（QTcF）にポマリドミドが及ぼす影響を，プラセボ投与時からの変化量（時間を一致させた変化量）に基づいて評価した。

本試験は，4 レジメン，4 期，4 投与順，単施設，ランダム化，二重盲検クロスオーバー試験として実施し，試験完了した。

本試験には外国人健康成人男性 72 名が登録され，64 名が試験を完了した。絶食条件下でプラセボ，ポマリドミド 4 mg，20 mg 及び陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg の 4 レジメンを投与順を変えてそれぞれ単回投与する 4 グループに被験者をランダムに割り付けた。各レジメン投与の間に 7～14 日間の washout 期間を設けた。ポマリドミド血漿中濃度測定用の血液を投与 32 時間後まで採取した。

モキシフロキサシン 400 mg 群とプラセボ群との QT 間隔の差が 5 ms 検出できるように試験をデザインした。結果は，モキシフロキサシン 400 mg 群とプラセボ群との差の両側 90%信頼区間の下限は 5 ms より大きかったため，本試験の感度が確認された（5.3.4.1.1 項 CP-010 試験 治験総括報告書 Table 10）。

ICH E14 ガイドラインに従い，カテゴリカル解析を実施した。3 連測定時点の QTcF 値の平均値は, いずれの投与群でも 450 ms を超える被験者はなかった。4 レジメン投与群のいずれでも, QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者はなかった。よって，カテゴリカル解析の結果から，ポマリドミドが健康成人男性の QTc 間隔に臨床的に重要な延長を引き起こさないことが示唆された（5.3.4.1.1 項 CP-010 試験 治験総括報告書 Table 11）。

心拍数，PR 間隔及び QRS 幅のカテゴリカル解析も実施した。いずれのレジメン投与群でも投与後の心拍数の値が 110 bpm を超える又は 40 bpm 未満の被験者はなかった。同様に，いずれのレ

ジメン投与群にも，心拍数の値がベースラインから 25%を超えて増加し，110 bpm を超える被験者若しくはベースラインから 25%を超えて減少し，40 bpm 未満を示した被験者はなかった（5.3.4.1.1 項 CP-010 試験 治験総括報告書 Table 12）。本試験では，心拍数に有意な変化が生じた場合, QT 間隔に対する心拍数の影響を個別かつ特異的に補正することを治験実施計画書で規定していた。心拍数に薬剤起因性変化はほとんどみられなかったため，この補正は実施しなかった。治験薬投与後の心拍数増加が 5 bpm 以下の試験では，QTcF のような固定心拍数の QT 間隔補正法を利用することが適切と考えれらた。PR 間隔が 200 ms を超える又はベースラインから 25%を超えて延長した被験者，並びに QRS 幅が 100 ms を超える又はベースラインから 25%を超えて延長した被験者はいずれの投与群でも認められなかった（5.3.4.1.1 項 CP-010 試験 治験総括報告書 Table 12）。

本試験の主要評価項目は，反復測定共分散分析による，時間を一致させたプラセボ群の値で調整した QTcF のベースラインからの変化量であった。プラセボで調整したポマリドミド 4 mg 群の QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，投与後のいずれの時点でも 5 ms 未満（両側 90%信頼区間の上限は 10 ms 未満）であった。最大延長は 23 時間後の 1.1 ms（90%信頼区間：-0.41～2.61 ms）であった。同様に，プラセボで調整したポマリドミド 20 mg 群の QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，投与後のいずれの時点でも 5 ms 未満（両側 90%信頼区間の上限は 10 ms 未満）であった。最大延長は 23 時間後の 0.7 ms（90%信頼区間：-0.81～2.23 ms）であった。ポマリドミド 4 mg 又は 20 mg を単回投与したとき，QTcF 間隔に有意な延長が認められなかったことから，本 tQT 試験は陰性であると結論付けられた。

本試験の結果から，本 tQT 試験は陰性であり，健康男性への単回経口投与で評価したポマリドミド 20 mg までの用量の単回投与により，QT 延長は引き起こされないことが示された。

2.7.2.2.3 患者での薬物動態

2.7.2.2.3.1 外国人の多発性骨髄腫患者を対象とした第 I 相試験［MM-001 試験］

MM-001 試験は，外国人の再発 MM 患者を対象とした第 I 相試験であり，単施設，オープンラベル，用量漸増デザインを用いて，ポマリドミドの最大耐量，安全性，有効性，薬物動態を評価した。

本試験には 45 名（コホート 1：24 名，コホート 2：21 名）が登録された。コホート 1 ではポマリドミド（1，2，5 又は 10 mg）が 1 日 1 回 28 日間経口投与され，コホート 2 では同用量が 2 日に 1 回 4 週間経口投与された。薬物動態はコホート 1 の全被験者とコホート 2 のうち 5 mg を 2 日に 1 回投与された被験者の計 28 名で，投与 1 日目及び 28 日目の投与 24 時間後まで評価された。

2.7.2.2.3.1.1 薬物動態

外国人の再発又は難治性の MM 患者にポマリドミド（1，2，5 又は 10 mg）を 1 日 1 回又は 5 mg を 2 日に 1 回 28 日間経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 13 に，投与 1 日目及び 4 週目の血漿中ポマリドミド濃度の推移を図 2.7.2- 3 及び図 2.7.2- 4 に示す。

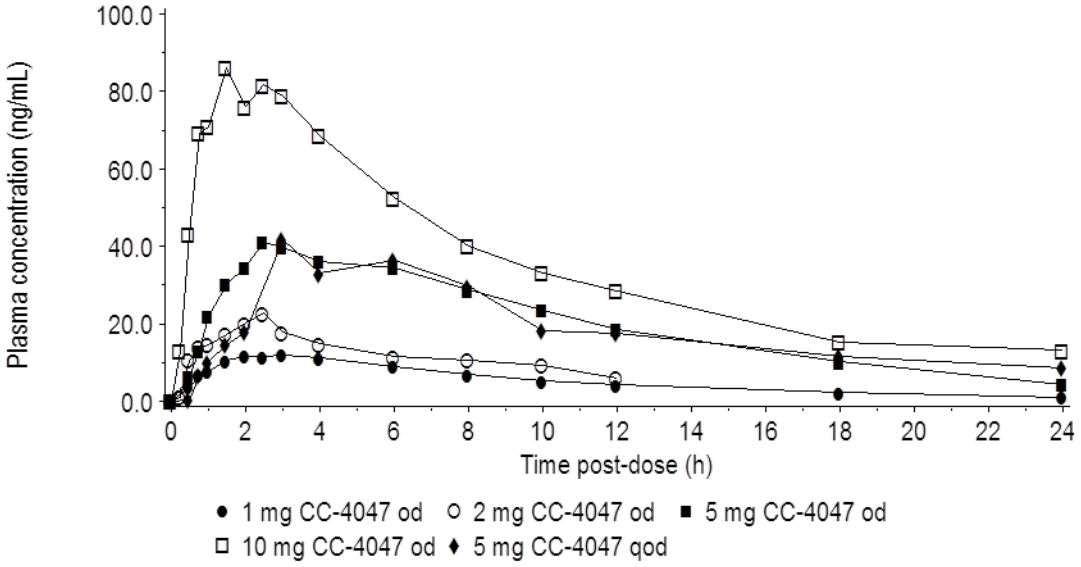
ポマリドミドはいずれの用量でも評価時期によらず速やかに吸収され，t_{max}（中央値）は投与 1.5～4 時間後であった。投与 1 日目の AUC は 1～10 mg の範囲で概ね用量に比例して増加し，C_{max}

は用量比を下回って増加した。$t_{1/2}$（幾何平均）は 6.5～8.9 時間であり，用量や評価時期によらずほぼ一定であった。

ポマリドミドの曝露量（$AUC_{0-\tau}$及び C_{max}）は，1 又は 2 mg 投与時には投与 1 日目と比べて 28 日目で高く，蓄積性がみられたが，5 mg 投与時には投与 1 日目と 28 日目で大差なく，顕著な蓄積性は認められなかった。

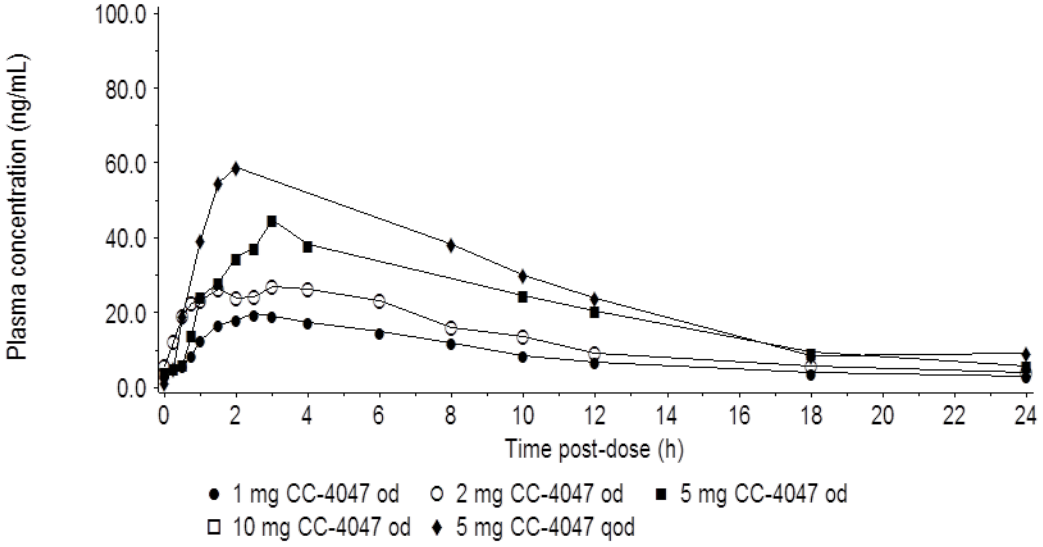
ポマリドミド未変化体の尿中排泄率は用量や評価時期によらず低く，投与 24 時間後までに尿中排泄されたポマリドミド未変化体は最大で投与量の 4.5%であった。

図 2.7.2- 3　投与 1 日目の血漿中ポマリドミド濃度の推移（幾何平均）［MM-001 試験］



od：1 日 1 回投与，qod：2 日に 1 回投与
Source：5.3.3.2.1 項 MM-001 PK 報告書 Figure 7.2-1

図 2.7.2- 4　投与 4 週目の血漿中ポマリドミド濃度の推移（幾何平均）［MM-001 試験］



od：1 日 1 回投与，qod：2 日に 1 回投与
Source：5.3.3.2.1 項 MM-001 PK 報告書 Figure 7.2-2

表 2.7.2 - 13　外国人 MM 患者でのポマリドミドの薬物動態パラメータ［MM-001 試験］

薬物動態パラメータ	幾何平均（CV%）									
	1 mg QD 群		2 mg QD 群		5 mg QD 群		10 mg QD 群		5 mg QOD 群	
	1 日目	28 日目	1 日目	28 日目	1 日目	28 日目	1 日目	28 日目	1 日目	28 日目
評価被験者数	6	5	8	7	6	3	3	0	4	4
$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	132 (21.0)	256 § (42.4)	205 (39.3)	306 ¶ (55.4)	493 (39.3)	502 (93.2)	849 (22.5)	NC	470 ‡ (93.0)	662 ‡ (123)
AUC_{0-tz} (ng•h/mL)	131 (20.5)	NA	202 (38.1)	NA	496 (39.6)	NA	851 (22.6)	NA	470 ‡ (93.2)	NA
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	149 (25.3)	NA	232 (43.3)	NA	598 (51.4)	NA	1009 (24.3)	NA	590 ‡ (126)	NA
C_{max} (ng/mL)	14.6 (25.8)	22.2 (34.2)	24.5 (34.6)	31.9 (40.6)	45.2 (20.9)	48.1 (95.1)	95.0 (11.1)	NC	45.8 ‡ (52.8)	62.9 ‡ (62.1)
t_{max} † (h)	2.75 (0.750-8.00)	3.00 (2.00-6.00)	2.50 (0.750-4.00)	2.92 (0.500-4.00)	2.50 (2.00-6.00)	4.00 (3.00-8.00)	1.50 (0.750-2.50)	NC	3.00 ‡ (1.50-8.17)	2.50 ‡ (1.58-4.00)
C_{trough} (ng/mL)	NC	NC	NC	NC	4.41 ‡ (192)	5.72 (306)	13.2 (85.3)	NC	8.59 (154)	9.07 (228)
$t_{1/2}$ (h)	6.76 (46.5)	6.45 ‡ (5.23)	7.21 (18.1)	7.87 ¶ (25.2)	7.95 (45.5)	6.99 (64.0)	6.79 (7.12)	NC	8.92 ‡ (34.8)	8.43 ‡ (58.4)
CL/F (mL/min)	112 (25.3)	65.1 § (42.4)	144 (43.3)	109 ¶ (55.4)	139 (51.4)	166 (93.2)	165 (24.3)	NC	141 ‡ (126)	126 ‡ (123)
V_z/F (L)	65.3 (38.9)	42.4 ‡ (28.6)	89.7 (36.4)	74.2 ¶ (28.9)	95.9 (22.5)	101 (24.0)	97.1 (23.3)	NC	109 ‡ (70.9)	91.8 ‡ (44.7)

NA：該当データなし，NC：算出せず，QD：1 日 1 回投与，QOD：2 日に 1 回投与
†：中央値（最小値，最大値），‡：n = 3，§：n = 4，¶：n = 6
Source：5.3.3.2.1 項 MM-001 PK 報告書 Section 10.2, Table 1.1, 1.3, 1.4, 1.6, 1.8, 1.10, 1.12, 1.16, 1.18

2.7.2.2.3.2　外国人の多発性骨髄腫患者を対象とした第 I/II 相試験［MM-002 試験］

MM-002 試験は，外国人の再発難治性の MM 患者を対象とした第 I/II 相試験であり，多施設共同，ランダム化，オープンラベル，用量漸増デザインを用いて，第 I 相期ではポマリドミドの最大耐量を評価し，第 II 相期ではポマリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与での有効性，安全性，薬物動態を評価した。

第 I 相期でポマリドミドの忍容性を評価した結果，最大耐量が 4 mg/日と決定したことから，当該用量を第 II 相期の用量とした。第 II 相期では被験者をポマリドミド単独投与群又はデキサメタゾン併用投与群に割付け，両群ともにポマリドミド 4 mg を 28 日サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回投与し，デキサメタゾン併用投与群ではデキサメタゾン 40 mg（76 歳以上では 20 mg）を 28 日サイクルの 1，8，15，22 日目に 1 日 1 回投与した。薬物動態は第 II 相期の 14 名［ポマリドミド単独投与群：7 名，デキサメタゾン併用投与群：7 名（デキサメタゾンの用量は 6 名が 40 mg，1 名が 20 mg）］で，投与 1 日目及び 8 日目の投与 8 時間後まで評価した。

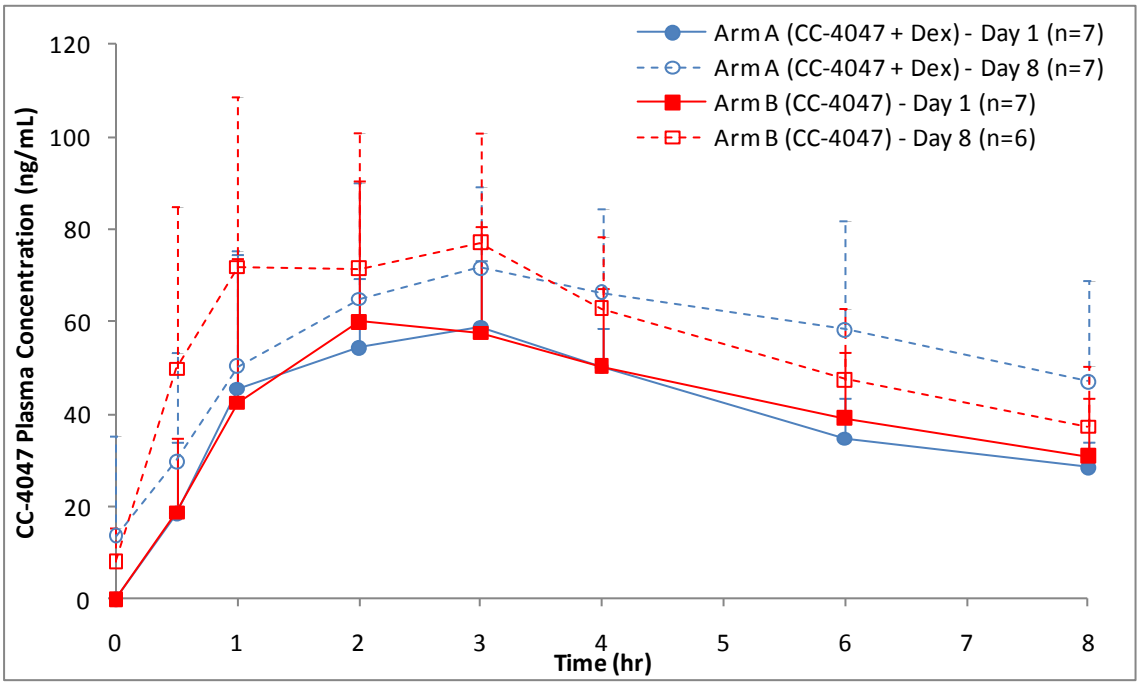
2.7.2.2.3.2.1　薬物動態

外国人の再発難治性の MM 患者にポマリドミド 4 mg を単独投与又はデキサメタゾンと併用投与したときの血漿中ポマリドミド濃度の推移を図 2.7.2- 5 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 14 に示す。なお，本試験では血液検体の採取期間を投与 8 時間後までとしたため，消失相に関連する薬物動態パラメータは算出しなかった。

ポマリドミドはいずれの群でも速やかに吸収され，t_{max}（中央値）は投与 2～3 時間後であった。AUC_{0-t} 及び C_{max} は評価時期によらずポマリドミド単独投与とデキサメタゾン併用投与とで大きな違いはなく，ポマリドミドの薬物動態に対してデキサメタゾンが影響を及ぼす可能性は低いと判断された。

一方，曝露量（AUC_{0-t}，C_{max}）を投与 1 日目と 8 日目で比較すると，デキサメタゾン併用の有無にかかわらず，投与 8 日目では投与 1 日目と比べて高かった（AUC_{0-t}：26%～33%上昇，C_{max}：18%～19%上昇）

図 2.7.2- 5　ポマリドミド 4 mg を単独又はデキサメタゾンとの併用で経口投与したときの血漿中ポマリドミド濃度の推移（平均値）［MM-002 試験（第 II 相）］



Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相）治験総括報告書 Figure 4A

表 2.7.2 - 14 外国人 MM 患者でのポマリドミド 4 mg 投与時の薬物動態パラメータ［MM-002 試験］

薬物動態パラメータ	デキサメタゾン併用投与		単独投与	
	1 日目	8 日目	1 日目	8 日目
評価被験者数	7	7	7	5
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	300 (39.9)	382 (55.5)	314 (43.9)	411 (28.2)
C_{max} (ng/mL)	62.4 (28.1)	73.2 (35.3)	64.6 (39.2)	78.8 (27.7)
t_{max} † (h)	2.00 (1.00 - 3.00)	3.00 (2.00 - 6.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-3.00)

幾何平均（幾何 CV%），†：中央値（最小値，最大値）
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相）治験総括報告書 Table 14.2.2

2.7.2.2.3.3 外国人の多発性骨髄腫患者を対象とした第 III 相試験［MM-003 試験］

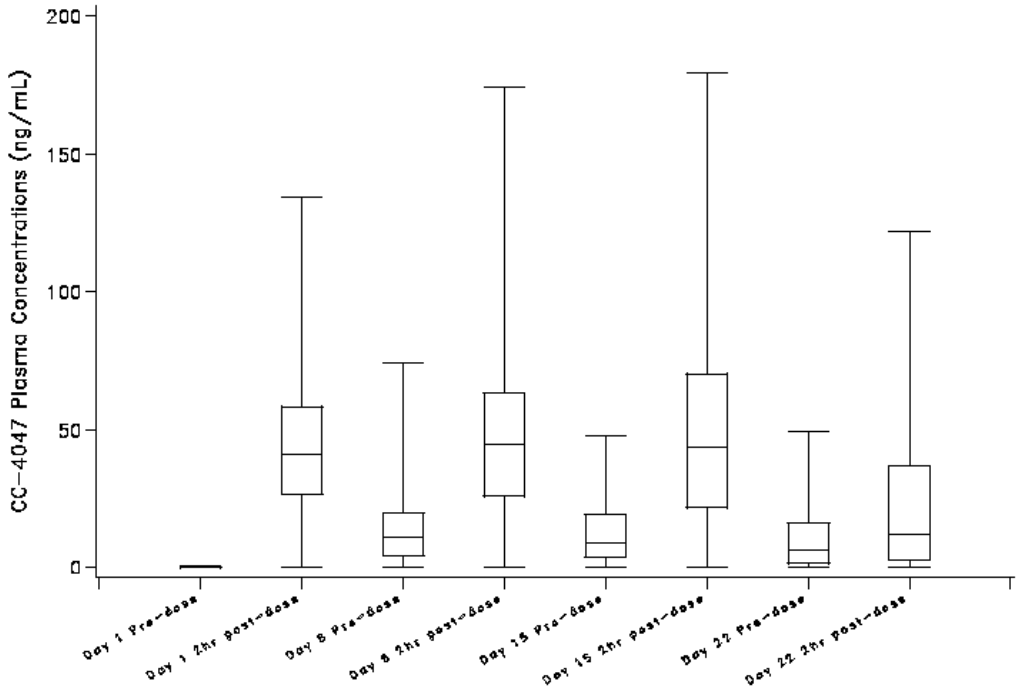
MM-003 試験は，外国人の難治性又は再発難治性の MM 患者を対象とした第 III 相試験であり，多施設共同，ランダム化，オープンラベルデザインを用いて，高用量デキサメタゾンに対するポマリドミドとデキサメタゾンとの併用投与での有効性及び安全性を評価した。また，探索的にポマリドミドのポピュレーション薬物動態解析を実施した。

本試験には 455 名（ポマリドミドとデキサメタゾンとの併用投与群：302 名，高用量デキサメタゾン群：153 名）が登録された。ポマリドミドとデキサメタゾンとの併用投与群では，ポマリドミド 4 mg を 28 日サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回投与し，デキサメタゾン 40 mg（76 歳以上では 20 mg）を 28 日サイクルの 1，8，15 及び 22 日目に 1 日 1 回投与した。高用量デキサメタゾン群では，デキサメタゾン 40 mg（76 歳以上では 20 mg）を 28 日サイクルの 1～4，9～12，17～20 日目に 1 日 1 回投与した。

ポマリドミドとデキサメタゾンとの併用投与群のうち薬物動態評価に同意した被験者から，サイクル 1 の 1，8，15，22 日目の投与前及び投与 2 時間後に血液検体が採取された（各測定時期で 48～72 の検体を採取した）。22 日目はデキサメタゾンの投与前及び投与 2 時間後に血液検体を採取したが，デキサメタゾンが投与されないときは 2 時間の間をあけて 2 時点の血液検体を採取した。時点ごとの血漿中ポマリドミド濃度を図 2.7.2- 6 に示す。

ポマリドミドの血漿中濃度測定検体は各時点で 48～72 名から採取された。ポマリドミドの平均濃度は，1 日目の投与前では定量限界を下回り，投与 8，15 及び 22 日目の投与前（直近の投与から約 24 時間後）の血漿中濃度は 10.03～14.56 ng/mL であった（図 2.7.2- 6）。投与 2 時間（ほぼ t_{max}）後の血漿中ポマリドミドの平均濃度は 1 日目の初回投与後（44.28 ng/mL）と，反復投与後の 8 日目（47.37 ng/mL）及び 15 日目（51.03 ng/mL）と同様であった。

図 2.7.2- 6 血漿中ポマリドミド濃度（薬物動態解析対象集団）［MM-003 試験］



Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Figure 9

2.7.2.2.3.4 日本人の多発性骨髄腫患者を対象とした第 I 相試験［MM-004 試験］

MM-004 試験は，日本人の難治性又は再発難治性の MM 患者を対象とした第 I 相試験であり，多施設共同，オープンラベル，用量漸増デザインを用いて，ポマリドミドの耐量，安全性，薬物動態を評価した。また，ポマリドミドとデキサメタゾンとの併用投与での有効性及び安全性を評価した。

本試験には 12 名が登録された。このうち 6 名ではポマリドミド 0.5 mg が単回投与され，6 日間の休薬期間の後，28 日サイクルの 1～21 日目に 2 mg が投与された（サイクル 1 の 2 日目は休薬）。残りの 6 名では 28 日サイクルの 1～21 日目に 4 mg が投与された（サイクル 1 の 2 日目は休薬）。いずれの被験者でもサイクル 1 はポマリドミドを単独投与し，サイクル 2 以降はデキサメタゾン 40 mg（76 歳以上では 20 mg）を 28 日サイクルの 1，8，15，22 日目に併用投与した。

ポマリドミドの薬物動態はポマリドミド 0.5，2，4 mg の単回投与後に投与 48 時間後まで，及び 2，4 mg の 8 日間反復投与後（サイクル 1 の 10 日目）に投与 24 時間後まで評価された。

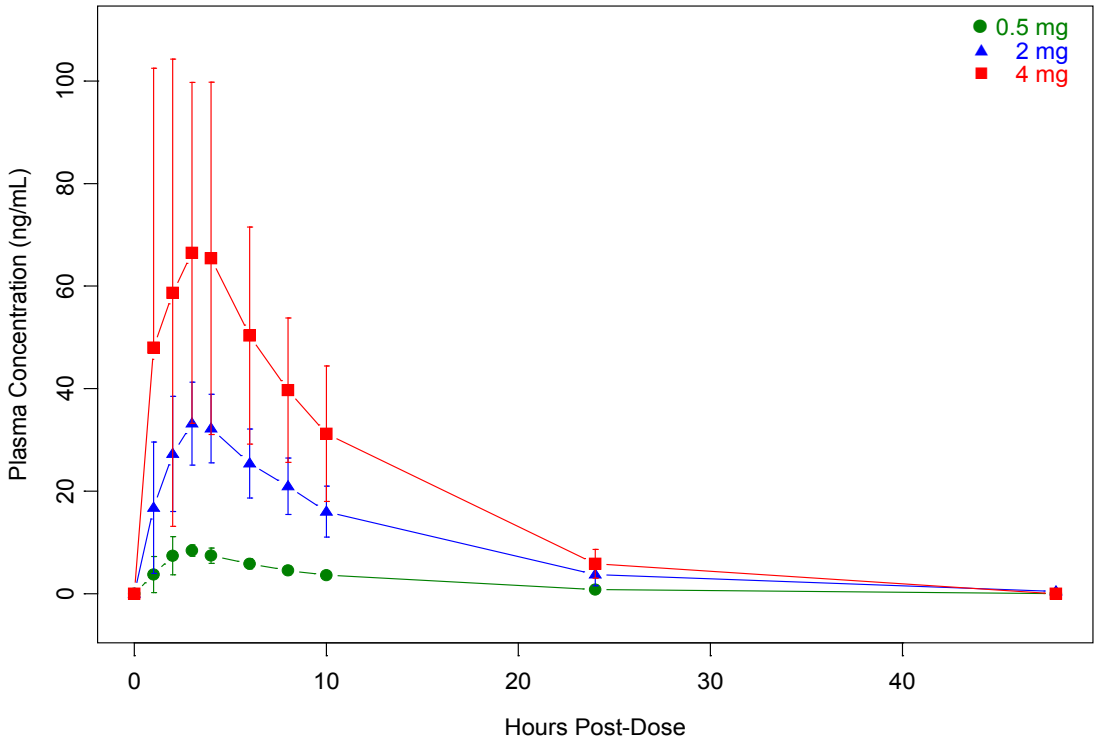
2.7.2.2.3.4.1 薬物動態

日本人の MM 患者にポマリドミド 0.5，2 又は 4 mg を単回投与したとき，並びに 2 又は 4mg を反復投与したときの血漿中ポマリドミド濃度の推移をそれぞれ図 2.7.2- 7 並びに図 2.7.2- 8 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 15 に示す。

ポマリドミドはいずれの用量でも速やかに吸収され，t_{max}（中央値）は約 3 時間後であった。AUC 及び C_{max} はいずれも用量比例的に増加した。また，用量や評価時期にかかわらず，$t_{1/2}$（幾何平均）は 6～7 時間であり，CL/F 及び V_z/F もほぼ一定であった。

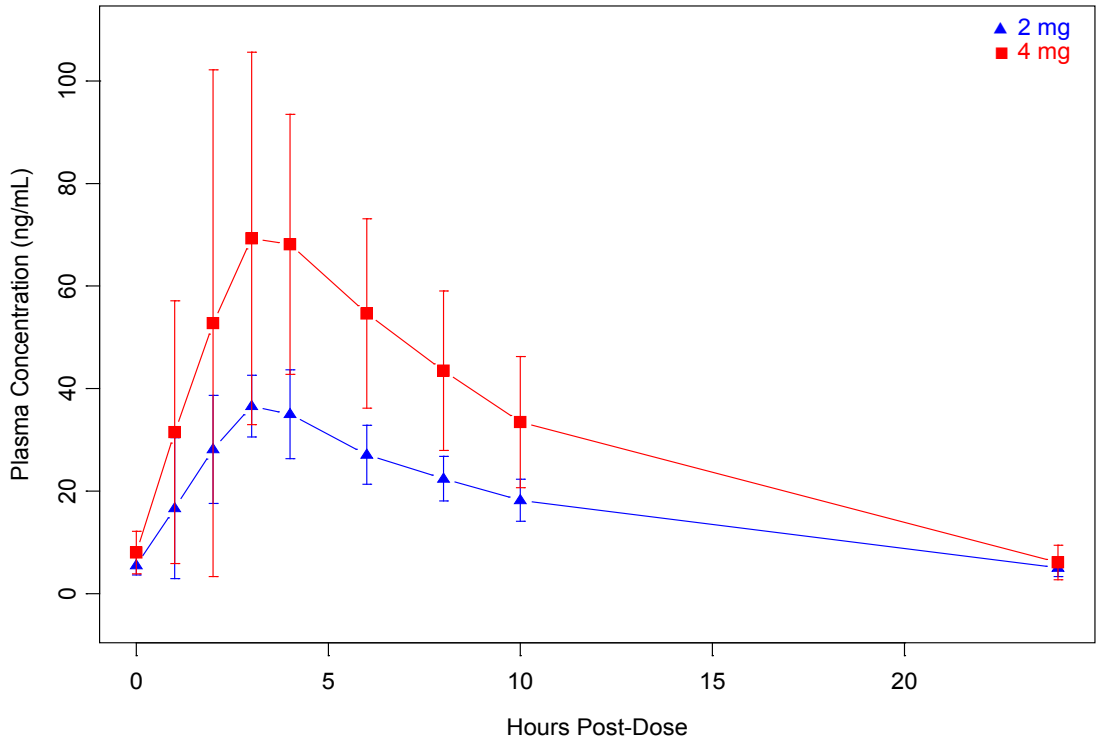
反復投与時の薬物動態パラメータも単回投与時と大きな違いはなかった。ポマリドミドの曝露量（AUC_{24}, C_{max}）も投与 1 日目と 8 日目で大差なく，反復投与に伴う蓄積性は認められなかった。

図 2.7.2- 7　ポマリドミドを単回投与したときの平均血漿中濃度（標準偏差）の推移［MM-004 試験］



Source：5.3.5.2.2 項 MM-004 治験総括報告書 Figure 6

図 2.7.2- 8 ポマリドミドを反復投与したときの平均血漿中濃度（標準偏差）の推移［MM-004 試験］



Source：5.3.5.2.2 項 MM-004 治験総括報告書 Figure 7

表 2.7.2 - 15 日本人 MM 患者でのポマリドミドの薬物動態パラメータ［MM-004 試験］

薬物動態パラメータ	0.5 mg	2 mg		4 mg	
	1 日目	1 日目	10 日目†	1 日目	10 日目†
評価患者数	6	6	6	6	6
AUC_{24} (ng•h/mL)	84.9 (14.9)	364.4 (20.3)	411.5 (17.7)	685.7 (43.1)	713.8 (40.1)
AUC_{∞} (ng•h/mL)	92.6 (14.6)	411.0 (26.4)	463.6 (19.4)	750.1 (44.8)	764.3 (40.8)
C_{max} (ng/mL)	9.1 (18.8)	35.6 (15.9)	37.6 (20.9)	70.2 (49.7)	71.2 (40.6)
t_{max} (h)	2.0 (0.9, 4.0)	3.0 (2.0. 6.0)	3.0 (1.0, 4.0)	3.0 (1.0, 5.8)	4.0 (2.0, 4.0)
$t_{1/2}$ (h)	6.4 (12.4)	6.9 (20.7)	7.3 (8.8)	6.0 (21.1)	5.5 (24.4)
CL/F (L/h)	5.4 (14.6)	4.9 (26.4)	4.9 (17.7)	5.3 (44.8)	5.6 (40.1)
V_z/F (L)	50 (18.5)	48.2 (15.9)	45.6 (15.4)	46 (37.4)	41.6 (42.0)
Rac (AUC_{24})	NA	NA	1.13 (18.0)	NA	1.04 (13.8)
Rac (C_{max})	NA	NA	1.05 (24.8)	NA	1.01 (15.1)

幾何平均（CV%），ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）
†：8 日間反復投与後（サイクル 1 の 10 日目）
Source：5.3.5.2.2 項 MM-004 治験総括報告書 Table 30

MM-004 PK 試験のまとめ

- ポマリドミド 0.5, 2 及び 4 mg を単回投与したときの C_{max} の幾何平均はそれぞれ約 9.1, 35.6 及び 70.2 ng/mL, 2 及び 4 mg を反復投与したときの C_{max} の幾何平均はそれぞれ約 37.6 及び 71.2 ng/mL で，t_{max} の中央値は 0.9～6 時間であった。

- ポマリドミド 0.5，2 及び 4 mg を単回投与したときの全身曝露量（AUC_{24}）の幾何平均はそれぞれ約 84.9，364.4 及び 685.7 ng•h/mL，2 及び 4 mg の反復投与したときの AUC_{24} の幾何平均はそれぞれ約 411.5 及び 713.8 ng•h/mL であった。
- ポマリドミド 0.5, 2 及び 4 mg を単回又は反復投与したときの CL/F の幾何平均は同様であった（0.5，2 及び 4 mg を単回投与したときそれぞれ約 5.4，4.9 及び 5.3 L/h，2 及び 4 mg を反復投与したときそれぞれ約 4.9 及び 5.6 L/h）。
- ポマリドミド 0.5, 2 及び 4 mg を単回又は反復投与したときの V_z/F の幾何平均は同様であった（0.5，2 及び 4 mg を単回投与したときそれぞれ約 50，48.2 及び 46 L，2 及び 4 mg を反復投与したときそれぞれ約 45.6 及び 41.6 L）。
- ポマリドミド 0.5，2 及び 4 mg を単回又は反復投与したときの $t_{1/2}$ の幾何平均は同様であった（0.5，2 及び 4 mg を単回投与したときそれぞれ約 6.4，6.9 及び 6 時間，2 及び 4 mg を反復投与したときそれぞれ約 7.3 及び 5.5 時間）。
- ポマリドミド 2 及び 4 mg を反復投与したときの曝露量の 1 日目と 10 日目の間の累積比（Rac）の幾何平均はそれぞれ 1.05 及び 1.01（C_{max}），並びにそれぞれ 1.13 及び 1.04（AUC_{24}）であった。
- C_{max} 及び AUC はいずれも 0.5～4 mg の用量で比例して増加した。

2.7.2.2.3.5 骨髄線維症患者を対象とした第 III 相試験［MF-002 試験］

本試験は，赤血球輸血依存性の貧血を有する骨髄増殖性腫瘍（MPN）関連の骨髄線維症（MF）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 相試験として実施した。

本試験の主要目的は，赤血球輸血依存の MPN 関連の MF 患者での，赤血球輸血依存からの離脱（投与期間中に赤血球輸血が 84 日以上行われない）の達成に対するポマリドミドの有効性をプラセボと比較することであった。ランダム化の少なくとも 84 日前に，28 日ごとに 2 単位以上（日本人 4 単位以上，中国人 2.5 単位以上）の赤血球輸血を受けているとき，かつ，赤血球輸血を受けない日が 42 日以上連続したことがないとき，赤血球輸血依存と定義する。

副次目的は，赤血球輸血依存の MPN 関連の MF 患者でのポマリドミドの安全性を評価することであった。また，赤血球輸血依存からの離脱又は赤血球輸血依存からの離脱期間と相関する因子の検討及び薬物動態評価を探索的目的とした。

本試験は，スクリーニング期（ランダム化前），治療期（二重盲検期間及びオープンラベル期間），追跡調査期の 3 期で構成された。

本試験の治療期の二重盲検期間には全体で計 252 名の患者がランダム化され，このうち 168 名がポマリドミド投与（ポマリドミド群），84 名がプラセボ投与（プラセボ群）に割り付けられた。治験薬はポマリドミド群の 167 名（99.4%），プラセボ群の 83 名（98.8%）に投与された。

薬物動態解析には，ポマリドミド 0.5 mg 1 日 1 回投与を 1 回以上受け，サイクル 1 の 1 日目及び 15 日目の投与前並びに投与 0.5，1，2，3，4，6，8 及び 24 時間後の評価可能な 14 名（白人，日本人及び中国人）のデータ含む。

ノンコンパートメント法を利用し，被験者ごとにポマリドミド血漿中薬物動態パラメータを算出した。全被験者の 1 及び 15 日目の血漿中ポマリドミド濃度の推移を図 2.7.2- 9 に示す。人種ご

との 1 日目及び 15 日目の血漿中ポマリドミド濃度の推移を図 2.7.2- 10（1 日目）及び図 2.7.2- 11（15 日目）に，AUC 及び C_{max} の分布をそれぞれ図 2.7.2- 12 及び図 2.7.2- 13 に示す。人種ごとの薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 16 に示す。

定常状態（15 日目）のポマリドミド 0.5 mg 投与後の t_{max} 中央値は，白人及びアジア人ともに約 3 時間であった。

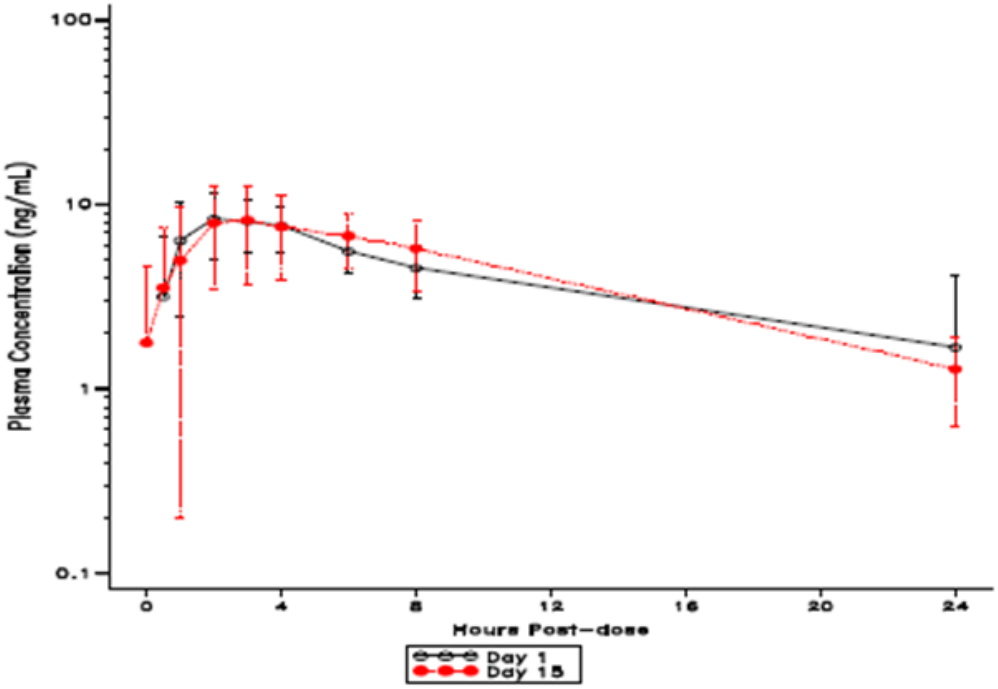
定常状態（15 日目）のポマリドミド曝露量（AUC_{0-24}）は白人，日本人及び中国人 MF 患者で同程度であった（幾何平均はそれぞれ 90.05，108.86 及び 109.11 µg•h/mL）。定常状態（15 日目）におけるポマリドミド C_{max} は白人，日本人及び中国人 MF 患者で同程度であった（幾何平均はそれぞれ 8.95，10.32 及び 10.81 µg/L）。

定常状態（15 日目）のポマリドミドの $t_{1/2}$ は白人，日本人及び中国人 MF 患者で同様であった（幾何平均はそれぞれ 9.45，5.96 及び 6.52 時間）。

定常状態のポマリドミドの CL/F は白人，日本人及び中国人 MF 患者で同程度であった（幾何平均はそれぞれ 5.55，4.59 及び 4.58 L/h）。

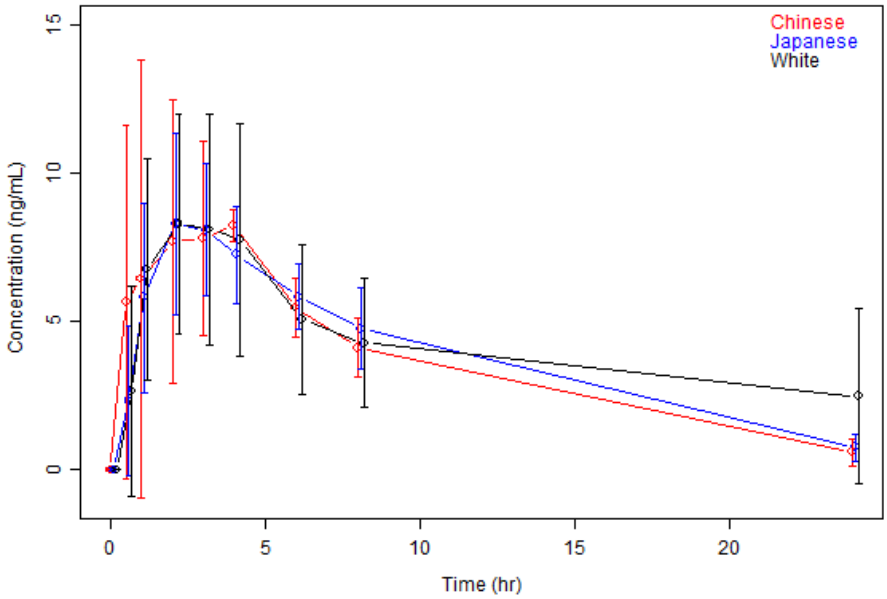
白人 MF 患者の V_z/F は，日本人又は中国人 MF 患者に比べて大きかった（幾何平均はそれぞれ 75.69，39.47 及び 43.12 L）。薬物動態が評価された被験者数が少なかったこと及び薬物動態に被験者間変動がみられたことを考慮すると，この所見に臨床的意義はないと考えられた。

図 2.7.2- 9　血漿中ポマリドミド濃度の推移（平均値±標準偏差）（対数変換）［MF-002 試験］



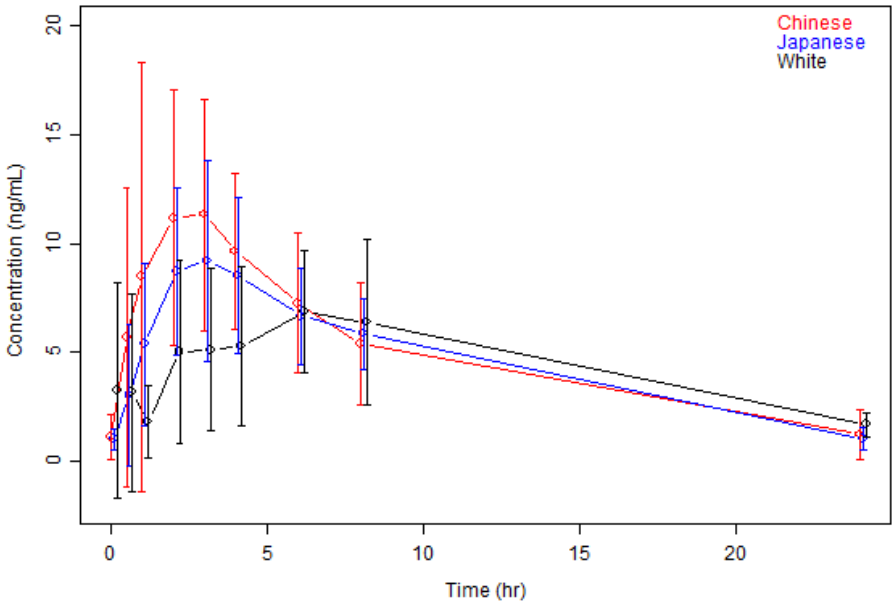
Day 1 n = 15 ; Day 15 n = 13
Source：5.3.5.4.1 項 MF-002 治験総括報告書 Figure 3

図 2.7.2- 10 人種別の血漿中ポマリドミド濃度の推移（平均値±標準偏差）
治験薬投与開始 1 日目［MF-002 試験］



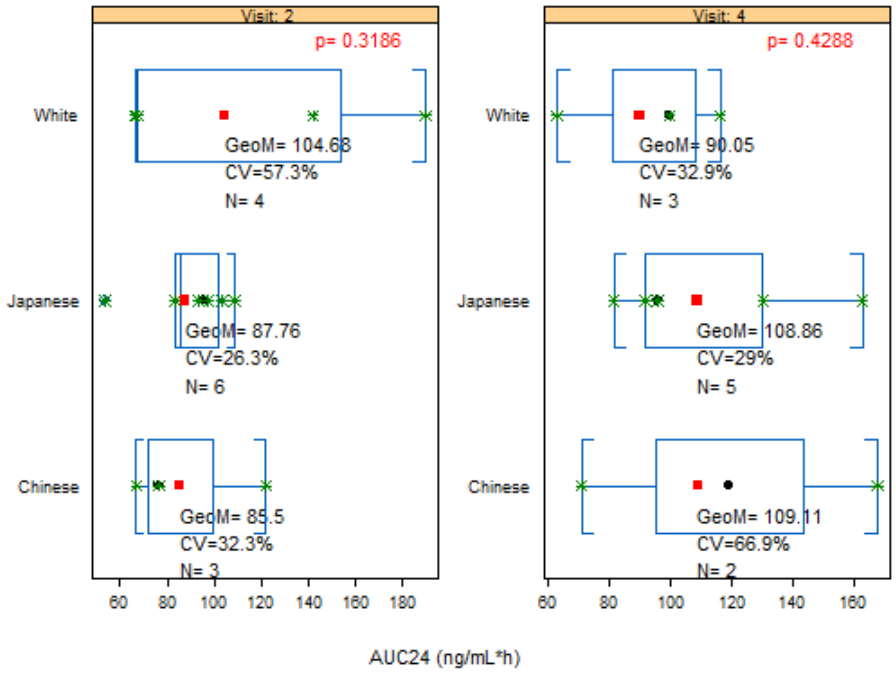
Source：2.7.2.5.3 項 付録 B

図 2.7.2- 11 人種別の血漿中ポマリドミド濃度の推移（平均値±標準偏差）
治験薬投与開始 15 日目［MF-002 試験］



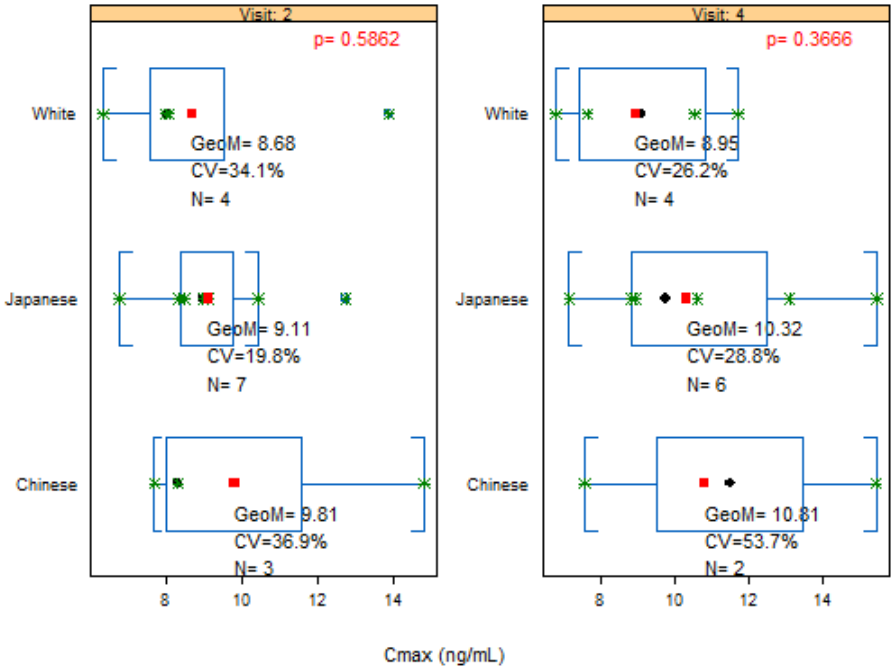
Source：2.7.2.5.3 項 付録 B

図 2.7.2- 12 人種別の曝露量（AUC_{24}）［MF-002 試験］



Visit 2=1 日目，Visit 4=15 日目
Source：2.7.2.5.3 項 付録 B

図 2.7.2- 13 人種別の曝露量（C_{max}）［MF-002 試験］



Visit 2=1 日目，Visit 4=15 日目
Source：2.7.2.5.3 項 付録 B

表 2.7.2 - 16 日本人，中国人，白人の骨髄線維症患者にポマリドミド 0.5 mg を投与したときの薬物動態パラメータの比較［MF-002 試験］

薬物動態パラメータ		投与 1 日目			投与 15 日目		
		日本人	中国人	白人	日本人	中国人	白人
AUC_{24} (μg•h/L)	N	6	3	4	5	2	3
	幾何平均	87.76	85.5	104.68	108.86	109.11	90.05
	CV%	26.3%	32.3%	57.3%	29.0%	66.9%	32.9%
CL/F (L/h)	N	6	3	4	5	2	3
	幾何平均	5.38	5.55	2.59	4.59	4.58	5.55
	CV%	27.8%	36.5%	214.4%	29.0%	66.9%	32.9%
C_{max} (μg/L)	N	7	3	4	6	2	4
	幾何平均	9.11	9.81	8.68	10.32	10.81	8.95
	CV%	19.8%	36.9%	34.1%	28.8%	53.7%	26.2%
$t_{1/2}$ (h)	N	6	3	4	5	2	3
	幾何平均	5.49	5.4	14.21	5.96	6.52	9.45
	CV%	17.1%	30.0%	225.1%	9.7%	34.7%	6.2%
t_{max} (h)	N	7	3	4	6	2	4
	中央値	2.85	3.933	1.6	2.908	1.975	3
	最小値	1	1	0.417	0.95	0.967	0
	最大値	7.667	4	6.433	7.883	2.983	7.9
V_z/F (L)	N	6	3	4	5	2	3
	幾何平均	42.61	43.24	53.16	39.47	43.12	75.69
	CV%	11.4%	7.4%	62.7%	24.7%	27.6%	39.6%

Source：2.7.2.5.3 項 付録 B

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ポマリドミドの薬物動態特性の要約

2.7.2.3.1.1 吸収

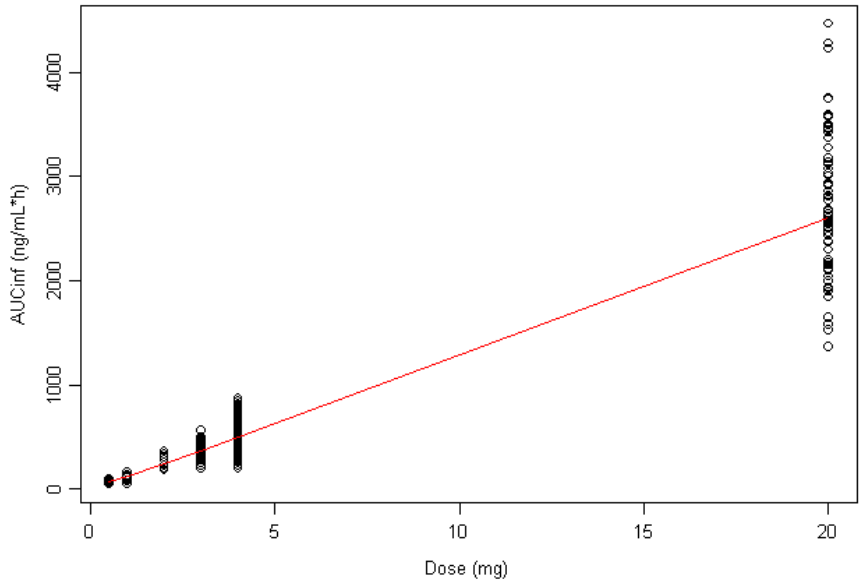
CP-006，CP-007 及び CP-010 試験でポマリドミド 0.5 ～20 mg を投与した被験者数を表 2.7.2 - 17 に示す。これらの試験で得られたデータから，健康成人男性に現行製剤を投与したときのポマリドミド曝露量は 0.5～20 mg の範囲でほぼ用量に比例した。

表 2.7.2 - 17 併合解析に用いた試験の投与量と被験者数［CP-006，CP-007 及び CP-010 試験］

ポマリドミド用量	0.5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	20 mg
CP-006（反復投与試験）	N = 8	N = 8	N = 8	--	--	--
CP-007（生物学的同等性試験）	--	--	--	N = 36	N = 36	--
CP-010（tQT 試験）	--	--	--	--	N = 70	N = 68

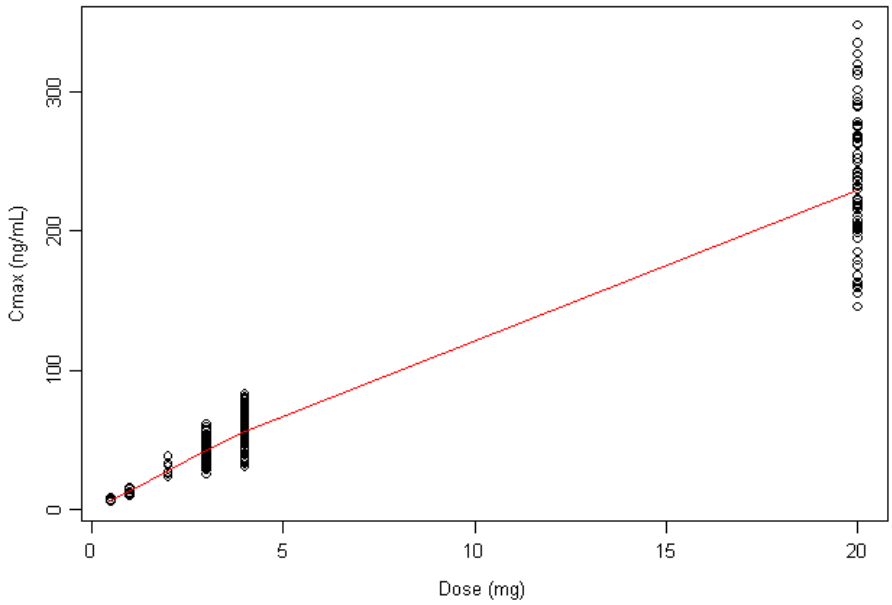
投与量に対する薬物動態パラメータ推定値（C_{max} 及び AUC_{inf}）の散布図を図 2.7.2- 14 及び図 2.7.2- 15 に示す。これらを視覚的評価したところ，ポマリドミドは 20 mg の用量までほぼ線形であり，用量比例性がみられた。

図 2.7.2- 14 AUC_{inf} vs 用量の散布図［CP-006，CP-007 及び CP-010 の併合解析］



Source: 2.7.2.5.2 項 付録 A

図 2.7.2- 15 C_{max} vs 用量の散布図［CP-006，CP-007 及び CP-010 試験の併合解析］



Source: 2.7.2.5.2 項 付録 A

指数回帰モデルを用いて，用量群間で薬物動態パラメータ C_{max} 及び AUC_{inf}（対数変換後）を比較して用量比例性を統計的に評価した。以下の回帰モデルにデータをあてはめた。

$$\log(Y) = \alpha + \beta \log(X) + \varepsilon$$

ここで Y は薬物動態パラメータ（C_{max} 又は AUC_{inf}），X は用量（mg），ε は誤差項を表す。

傾きの推定値 β 及びその 95%信頼区間を表 2.7.2 - 18 及び表 2.7.2 - 19 に示す。4 mg の用量まで β の 95%信頼区間に 1.0 が含まれていることにより，AUC_{inf} 及び C_{max} の用量比例性が示された。20 mg の用量まででは AUC_{inf} が用量比例性をわずかに上回り，C_{max} が用量比例性をわずかに下回ったが，臨床的な意義はないと考えられた。

表 2.7.2 - 18 指数回帰モデルを用いた用量と AUC_{inf} の推定値 β 及び 95%信頼区間［CP-006，CP-007 及び CP-010 試験の併合解析］

回帰に含まれる用量	傾きの推定値（β）	推定 95%CI 下限値	推定 95%CI 上限値
0.5 及び 1 mg	0.644	0.114	1.173
0.5, 1 及び 2 mg	0.979	0.733	1.225
0.5, 1, 2 及び 3 mg	0.980	0.902	1.058
0.5, 1, 2, 3 及び 4 mg	1.016	0.939	1.094
0.5, 1, 2, 3, 4 及び 20 mg	1.038	1.002	1.073

CI = 信頼区間
Source: 2.7.2.5.2 項 付録 A

表 2.7.2 - 19 指数回帰モデルを用いた用量と C_{max} の推定値 β 及び 95%信頼区間［CP-006，CP-007 及び CP-010 試験の併合解析］

回帰に含まれる用量	傾きの推定値（β）	推定 95%CI 下限値	推定 95%CI 上限値
0.5 及び 1 mg	0.960	0.684	1.235
0.5, 1 及び 2 mg	1.040	0.907	1.173
0.5, 1, 2 及び 3 mg	1.026	0.962	1.090
0.5, 1, 2, 3 及び 4 mg	1.022	0.968	1.076
0.5, 1, 2, 3, 4 及び 20 mg	0.926	0.901	0.952

CI =信頼区間
Source: 2.7.2.5.2 項 付録 A

2.7.2.3.1.2 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，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。マスバランス試験の結果から，血漿中放射活性に対する全血中放射活性の幾何平均比は，投与 30 分後で 74.9%，投与 24 時間後で 90.4%であり，放射活性が赤血球細胞へ移行することが示された（CP-004 試験）。また，ポマリドミドは精液へ移行し，2 mg 投与群で投与 4 日目の 4 時間後に採取された精液中のポマリドミド量の範囲は 10.5～113 ng であり，その濃度（幾何平均）は 16.4 ng/mL であった。当該精液中濃度は血漿中濃度（投与 5 日目の同時刻での平均血漿中濃度；24.5 ng/mL）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，S 体エナンチオマーでは 42.2%，R 体エナンチオマーでは 15.8%であった（表 2.7.2 - 20）。*In vitro* データからポマリドミドのタンパク結合率は低度～中等度であることが示されたため，血漿検体を使った血漿タンパク結合率評価は実施しなかった。さらに，ヒトに特有又はヒトで特に多くみられた代謝物はなかったため，ポマリドミド代謝物の血漿タンパク結合率は評価していない。

表 2.7.2 - 20 ポマリドミド S 体及び R 体エナンチオマーのヒト血漿中タンパク結合率［DMPK-015 試験］

	ヒト血漿中タンパク結合率（平均値）				
血漿中ポマリドミド濃度	30 ng/mL	100 ng/mL	300 ng/mL	1000 ng/mL	平均
S 体エナンチオマー	43.94%	41.09%	40.11%	43.65%	42.20%
R 体エナンチオマー	11.96%	12.60%	13.95%	24.85%	15.84%

Source：5.3.2.1.1 項 DMPK-015 報告書

2.7.2.3.1.3 代謝

In vitro 試験で，ポマリドミドの主な代謝経路は水酸化とそのグルクロン酸抱合，及び加水分解であり，グルタルイミド環，フタルイミド環の非酵素的加水分解によって，多数の代謝産物が生成されることが示された（DMPK-004 試験）。

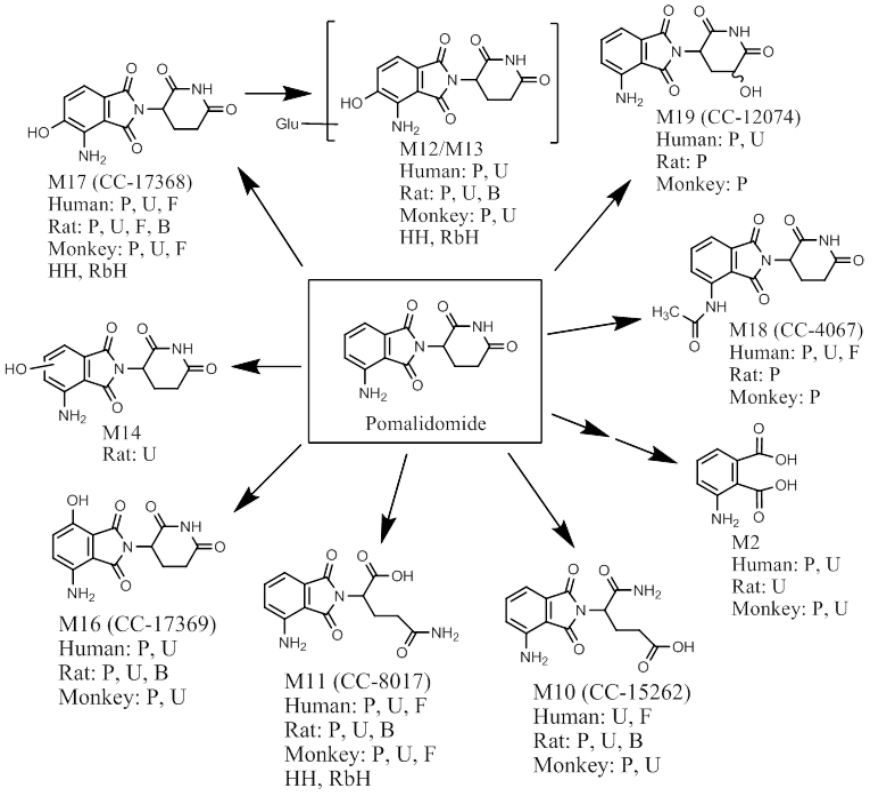
マスバランス試験（CP-004 試験）で健康成人男性に［^{14}C］ポマリドミド 2 mg を単回経口投与したとき，血漿中を循環している放射活性の約 70%はポマリドミド未変化体に由来しており，血漿中の総放射活性又はポマリドミド未変化体の 10%を超える代謝物は認められなかった。

放射活性の主要な消失経路は尿中排泄であり，投与量の 72.8%の放射活性が尿中から回収された。しかし，尿中のポマリドミド未変化体は投与量の 3%以下と微量であり，尿中排泄前に高度に代謝されることが示された。糞便中から回収された放射活性は投与量の 15.5%であり，ポマリドミド未変化体（投与量の約 8%）と少量の代謝物が検出された。

血漿中又は排泄物中で認められた代謝物は共通であり，加水分解，ヒドロキシル化及びそのグルクロン酸抱合を介して生成された代謝物であった。排泄物中の未変化体及び代謝物を合計すると，CYP 依存性の代謝物が総放射活性の約 43%，CYP 非依存性の加水分解物が約 25%，ポマリドミド未変化体が約 10%を占めた。

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。

図 2.7.2- 16　　ヒト，ラット，サル（*in vivo*）又は，ヒト，ウサギ肝細胞（*in vitro*）でのポマリドミドの推定代謝経路



P：血漿，U：尿，F：糞便，Glu：グルクロン酸抱合，HH：ヒト肝細胞，RbH：ウサギ肝細胞
加水分解産物（M2，M10，M11）は肝細胞を含まない溶媒中でも生成された。
Source: 2.6.4 項 図 2.6.4-4

次にポマリドミド未変化体及び代謝物の薬理活性を表 2.7.2 - 21 に示す。OPM-2，H929，U266 の MM 細胞株を用いて，ポマリドミド未変化体及び各代謝物の抗増殖活性を評価した結果，ポマリドミド未変化体では MM 細胞株に対する抗増殖活性の IC_{50} が 0.028～0.038 μM であったのに対して，各代謝物の IC_{50} は 1μM 未満であり，その抗増殖活性は未変化体の 26 分の 1 以下と判断された。同様に，各代謝物の免疫調節活性（T 細胞からの IL-2 産生促進作用又はヒト末梢血単核細胞からの TNF-α 産生阻害作用）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）。

表 2.7.2 - 21 ポマリドミド未変化体及び代謝物の薬理活性

代謝物番号	OPM-2 MM 細胞 抗増殖活性 IC_{50} (μM)	H929 MM 細胞 抗増殖活性 IC_{50} (μM)	U266 MM 細胞 抗増殖活性 IC_{50} (μM)	T 細胞共刺激 IL-2 産生 EC_{50} (μM)	PBMC からの TNF-α 産生 IC_{50} (μM)
未変化体	0.038	0.035	0.028	0.022	0.0031
M16	>1	>1	>1	>10	>10
M17	>1	>1	>1	>10	>10
6-hydroxylated pomalidomide†	>1	>1	>1	>10	>10
M19	>1	>1	>1	1.5	2.3
M11	>1	>1	>1	>10	>10
M18	>1	>1	>1	>10	>10
M10	>1	>1	>1	0.72	>10

PBMC：末梢血単核細胞，TNF-α：腫瘍壊死因子-α
†：6-hydroxylated pomalidomide（ヒトでは認められない代謝物であり代謝物番号なし）

2.7.2.3.1.4 排泄

健康成人男性のポマリドミドの $t_{1/2}$（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%未満と微量であった。ポマリドミドを単回投与した生物学的同等性試験 CP-007 試験（4 mg）及び CP-005 試験（2 mg）のデータに基づく平均推定糸球体濾過値は約 98 mL/min/1.73 m^2 であった。5 mg 用量を投与した 1398/132 試験では，平均腎クリアランス（CL_R）は 6.7 mL/min であった。放射活性の糞便排泄は投与量の 15.5%であり，ポマリドミド未変化体が投与量の 7.7%であった。

ポピュレーション薬物動態解析の結果から，健康成人男性及び MM 患者での蓄積は軽微であることが示された。

2.7.2.3.2 内因性要因の評価

初期のポピュレーション薬物動態共変量解析（MPK-001 試験）を実施し，主な内因性要因がポマリドミド曝露量に及ぼす影響を評価した。さらに，疾患重症度，年齢，体重及び性別と曝露量との関係に関する予備的な解析を実施した（2.7.2.3.4 項及び 2.7.2.3.2.2 項）。その結果から，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 ポマリドミドの薬物動態に対する疾患の影響（健康成人男性と MM 患者での薬物動態の比較）

ポピュレーション薬物動態モデリングに使用した最終データセットを表 2.7.2 - 22 に示す。6 つの臨床試験の計 236 名分のデータから得られた 3909 の評価可能なポマリドミド濃度のデータを最終的なポピュレーション薬物動態解析データセットに用いた。なお，MM-003 試験の 1 名は，サイクル 1 の 1 日目の投与時刻記録がないため，ポピュレーション薬物動態解析対象から除外した。また，約 15%のデータも以下の理由で解析から除外した。

- 濃度が定量限界未満であった
- サイクル 1 の 1 日目の投与前検体が定量限界を上回る濃度であった

- 投与時刻の記録がない
- 誤った時刻で検体採取した
- 検体採取時刻の記録がない
- 治験実施計画書逸脱（MM-003 試験のサイクル 1 の 22 日目に収集した薬物動態データ）

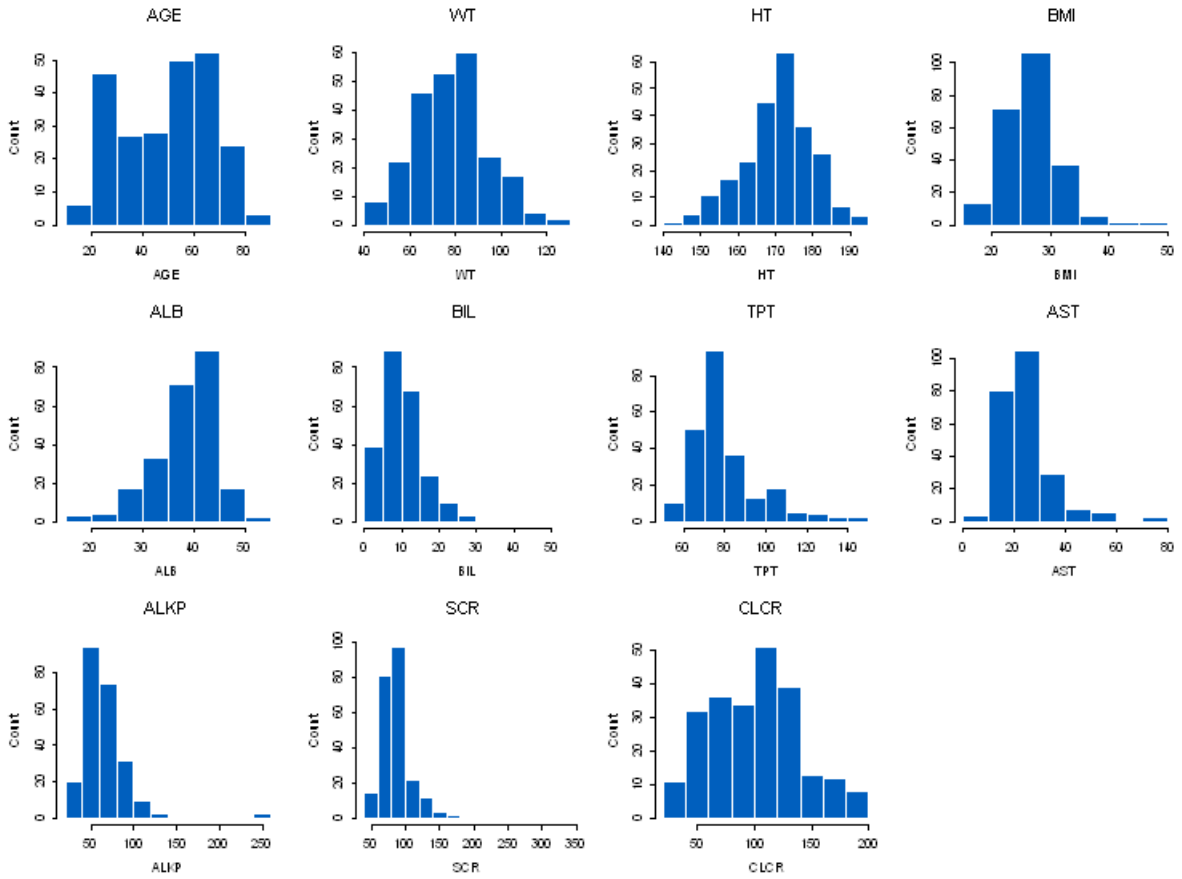
表 2.7.2 - 22　　ポピュレーション薬物動態解析に用いた被験者数とデータ数

	被験者数			用いたデータ数		
試験	合計	除外(%)	組入れ(%)	合計	除外(%)	組入れ(%)
CP-006	24	0 (0%)	24 (100%)	693	88 (13%)	605 (87%)
CP-007	72	0 (0%)	72 (100%)	2256	230 (10%)	2026 (90%)
MM-001	28	0 (0%)	28 (100%)	802	129 (16%)	673 (84%)
MM-002	14	0 (0%)	14 (100%)	208	17 (8%)	191 (92%)
MM-003	80	4 (5%)	76 (95%)	505	222 (44%)	283 (56%)
MM-005	22	0 (0%)	22 (100%)	136	5 (4%)	131 (96%)
合計	**240**	**4 (2%)**	**236 (98%)**	**4600**	**691 (15%)**	**3909 (85%)**

Source:　5.3.3.5.1 項 MPK-001 報告書 Table 3

このポピュレーション薬物動態解析の対象被験者の人口統計学的及びベースラインの疾患特性の分布を図 2.7.2- 17 に示す。白人（78%），非ヒスパニック非ラテン系（65.7%），男性（74.2%）が多く，年齢の中央値（範囲）は 53.0（19.0～83.0）歳であった。腎機能関連のマーカーであるクレアチニンクリアランスの中央値（範囲）は 100.4（20.8～188.2）mL/min であった。

図 2.7.2- 17　　人口統計学的及びベースラインの疾患特性の分布［MPK-001 試験］



ALB =アルブミン，ALKP =アルカリホスファターゼ，AST =アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BIL =総

ビリルビン，BMI = 体格指数，CL_{CR} =クレアチニンクリアランス，HT =身長，SCR = 血清クレアチニン，TPT =総タンパク質，WT = 体重
Source: 5.3.3.5.1 項 MPK-001 報告書 Figure 1

ポマリドミドのポピュレーション薬物動態は，2 コンパートメントポピュレーション薬物動態モデルを適用した。

- 健康成人男性及び MM 患者の CL/F（それぞれ 8.52 及び 7.78 L/h）並びにみかけの中央コンパートメント分布容積（V_2/F；それぞれ 58.3 及び 69.9 L）は同程度であった。
- みかけの末梢コンパートメント分布容積（V_3/F）は，MM 患者で 71.5 L であり，健康成人男性（8.45 L）の約 8 倍であった。みかけのコンパートメント間クリアランスは，MM 患者で 3.75 L/h であり，健康成人男性（1.0 L/h）の約 3.7 倍であった。これらのことから，疾患がポマリドミドの体内動態に影響することが示された。
- CL/F では性別が，V_2/F では体重及び総タンパク質レベルがモデルの適合性を改善する統計的に有意な共変量であったが，いずれも臨床的意義はなかった。
- ポマリドミドの消失は腎機能の影響を受けなかった。

2.7.2.3.2.2 ポマリドミドの薬物動態に対する年齢，体重，性別の影響

ポピュレーション薬物動態解析集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.2 - 23 に示す。腎機能関連のマーカーであるクレアチニンクリアランスの中央値（範囲）は 100.4（20.8～188.2）mL/min であった。

表 2.7.2 - 23 ポピュレーション薬物動態解析集団の人口統計学的及びベースラインの疾患特性［MPK-001 試験］

特性	集計値
性別, n (%)	
男性	175 (74.2)
女性	61 (25.8)
人種, n (%)	
アジア人	2 (0.8)
黒人	47 (19.9)
ハワイ原住民又は太平洋諸島民	1 (0.4)
その他	2 (0.8)
白人	184 (78)
民族, n (%)	
ヒスパニック系又はラテン系	53 (22.5)
非ヒスパニック系又はラテン系	155 (65.7)
不明	28 (11.9)
その他，中央値 (範囲)	
年齢，歳	53.0 (19.0, 83.0)
体重，kg	78.1 (44.4, 127.0)
身長，cm	171.5 (142.0, 191.3)
BMI，kg/m^2	26.5 (16.4, 48.3)
アルブミン，g/dL	40.0 (17.0, 52.0)
総ビリルビン，µmol/L	9.2 (1.9, 52.3)
総タンパク質，g/L	75.0 (56.0, 148.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，U/L	22.0 (9.0, 73.0)
アルカリホスファターゼ，U/L	60.6 (25.0, 255.0)
血清クレアチニン，umol/L	85.7 (47.7, 332.0)
クレアチニンクリアランス，mL/min	100.4 (20.8, 188.2)

Source: 5.3.3.5.1 項 MPK-001 報告書 Table 4

2.7.2.3.2.2.1 MM-004，MM-005 及び MM-008 試験での比較

MM-004 試験の結果と，実施中の外国人の多発性骨髄腫患者を対象としたポマリドミド，ボルテゾミブ，デキサメタゾン併用投与での第 I 相試験（MM-005 試験）及び腎機能障害を有する外国人多発性骨髄腫患者を対象とした第 I 相試験（MM-008 試験）のうち腎機能正常 MM 患者を対象とした薬物動態データを併合し，日本人患者と非日本人患者とで薬物動態パラメータを比較した。

MM-004 試験, MM-005 試験及び MM-008 試験の試験デザインはそれぞれ 2.7.2.2.3.4 項, 2.7.2.5.1.1 項及び 2.7.2.5.1.2 項に記載した。MM-008 試験のデータのうち，正常腎機能を有する白人 MM 患者を人種間の薬物動態比較のための非日本人群の一部として用いた。MM-004 試験の日本人 MM 患者と MM-005 試験及び MM-008 試験の非日本人 MM 患者との比較を表 2.7.2 - 24 に示す。

表 2.7.2 - 24 日本人 MM 患者及び非日本人 MM 患者にポマリドミド 4 mg 投与したときの薬物動態の比較［MM-004，MM-005-PK 及び MM-008-PK 試験］

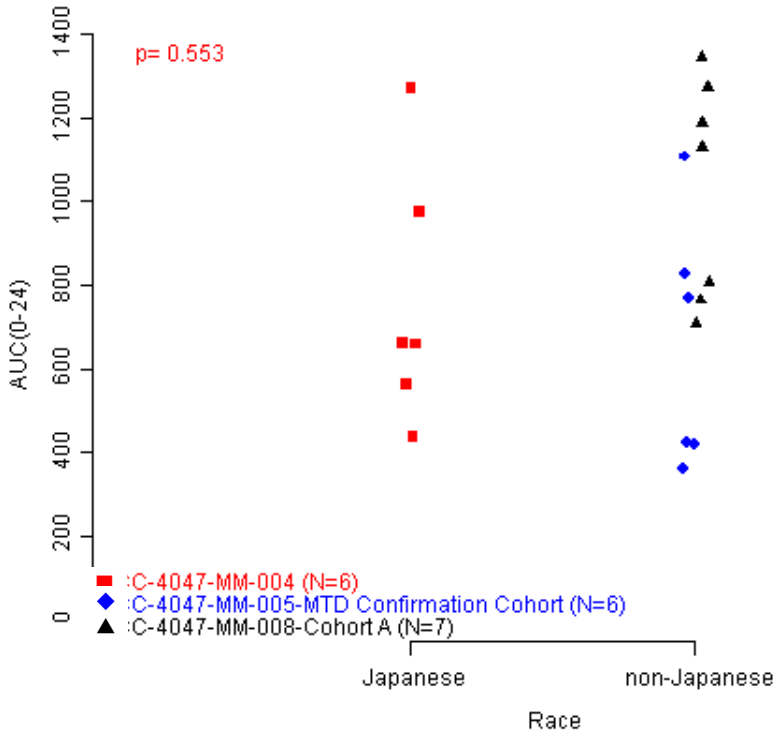
	単回投与		反復投与		
	Day 1	Day 1	Day 10†	Day 8	Day 21
薬物動態パラメータ	日本人（MM-004）	非日本人（MM-008）	日本人（MM-004）	非日本人（MM-005）	非日本人（MM-008）
被験者数	6	8	6	6	7
AUC_{24} (ng•h/mL)	685.7 (43.1)	638.1 (43.0)	713.8 (40.1)	593.2 (49.5)	997.9 (27.4)
AUC_{∞} (ng•h/mL)	750.1 (44.8)	NA	764.3 (40.8)	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	70.2 (49.7)	59.4 (41.3)	71.2 (40.6)	59.5 (39.8)	79.3 (25.1)
t_{max} (h)	3.0 (1.0, 5.8)	2 (1, 3.9)	4.0 (2.0, 4.0)	2 (0.5, 6)	3 (1, 4)
$t_{1/2}$ (h)	6.0 (21.1)	7.3 (27.5)	5.5 (24.4)	7.2 (60.2)	8.7 (11.5)
CL/F (mL/min)	88.3 (44.8)	90.0 (49.6)	93.3 (40.1)	111.67 (49.5)	66.67 (27.4)
V_z/F (L)	46 (37.4)	56.9 (33.0)	41.6 (42.0)	69.6 (47.2)	50.6 (24.6)

MM-008 の被験者のうち腎機能が正常な被験者のみを含む
† Day 10 の薬物動態パラメータには Day 3 から 8 日間連続投与されたデータが含まれる
Source: 5.3.5.2.2 項 MM-004 治験総括報告書 Table 30，MM-005 PK 報告書 Table 2，MM-008 PK 報告書 Table 2

MM-004 及び MM-008 試験を比較したとき，日本人患者の AUC_{24} 値（713 ng•h/mL）は非日本人（997.9 ng•h/mL）と比べて低かったが，定常状態の AUC_{24} の統計解析（t 検定）では統計的に有意な差はみられず，これは薬物曝露の被験者間変動（CV%が 40%～50%と高かった）ことによるものと考えられる。

MM-005 試験（最大耐量確認コホート）の予備的な薬物動態データを MM-008 試験のデータ（正常腎機能を有する患者）と併合した 1 日用量 4 mg での定常状態のポマリドミド曝露量は, MM-004 試験で得られた定常状態の曝露量と同程度の範囲であった（図 2.7.2- 18）。

図 2.7.2- 18 日本人及び非日本人集団の定常状態の曝露（$AUC_{ss,0-24}$）の比較［MM-004，MM-005-PK 及び MM-008-PK 試験］



GeoM = 幾何平均; CV = 変動係数
Source: MM-005 PK 報告書 Appendix D，MM-008 PK 報告書 Appendix D，5.3.5.2.2 項 MM-004 PK 報告書 Appendix B

さらにポピュレーション薬物動態解析の結果から，人種（白人／非白人）がポマリドミド曝露量に影響しないことが示された。これまでに累積されたデータから，日本人患者（MM-004 試験）と非日本人集団（MM-005 及び MM-008 試験）での平均曝露量／クリアランスは同程度であり，ポマリドミド投与による変動範囲内にあったことが示された。これらの結果は MF-002 試験の結果と類似していた。

2.7.2.3.2.2.2 MF-002 試験での民族比較

MF-002 試験の探索的検討として，白人，日本人及び中国人の MF 患者計 14 名を対象に薬物動態の探索的評価を実施した。定常状態（15 日目）のポマリドミド曝露量（AUC_{0-24}）は白人，日本人，中国人とで同程度であった（幾何平均はそれぞれ 90.05，108.86 及び 109.11 µg•h/mL）。

MF-002 試験の PK に関する情報は 2.7.2.2.3.5 項に記載した。

2.7.2.3.2.2.3 腎機能障害

様々な程度の腎機能障害を有する MM 患者を対象にした臨床試験を実施中である（MM-008 試験）。

MM-008 試験は腎機能障害を有する MM 患者を対象に，LD-dex を併用したときのポマリドミドの薬物動態及び安全性を評価する第 I 相，3+3 用量漸増試験である。ポマリドミドは高度に代謝さ

れる［親化合物として排泄されるのは投与量の 10%未満（CP-004 試験）］ため，腎機能障害はポマリドミド曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.5.1.2 項）。

2.7.2.3.2.2.4 肝機能障害

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。安全性の詳細は 2.7.4 項に記載した。

2.7.2.3.3 外因性要因の評価

2.7.2.3.3.1 ポマリドミドの薬物相互作用に関する評価

ポマリドミドの他剤への影響

ポマリドミドはヒト肝ミクロソームで CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 を阻害せず（IC_{50}>30 μmol/L）, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5 に対する時間依存的な阻害作用も最大 30 μmol/L までほとんど認められなかった［DMPK-024 試験］。また，ポマリドミドはヒト肝細胞で CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP3A4/5 を誘導することはほとんどなく［DMPK-023 試験］，MDCK 細胞で最大 10 μmol/L まで P 糖タンパクを阻害することもなかった［DMPK-037 試験及び DMPK-1586 試験］。さらに，各種トランスポーター発現細胞でポマリドミド（2 又は 20 μmol/L）は BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3，OCT2 の輸送活性を阻害することもほとんどなかった［DMPK-043 試験］。

以上のように，治療用量のポマリドミドを CYP 基質又は各種トランスポーターの基質と同時に投与しても，臨床的意義のある薬物動態学的薬物相互作用を引き起こすことは予想されなかった。なお，薬物相互作用に関する臨床試験は実施していない。

他剤と併用時のポマリドミドへの影響

基質としてのポマリドミドは様々な経路（CYP が介在する代謝，酵素的及び非酵素的加水分解，及び未変化体の排泄）を通じて体内から除去され，CYP1A2 及び CYP3A4，それにわずかながら CYP2C19 及び CYP2D6 といった複数の CYP 酵素によりポマリドミドは代謝された（DMPK-022 試験）。臨床データから，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同時投与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，用量調節の必要がないことが示された。MM 患者にデキサメタゾン（CYP3A を含むいくつかの CYP 酵素の弱い～中等度の誘導薬）を併用投与したとき，ポマリドミドの薬物動態プロファイルに影響はみられなかった。しかし，強力な CYP3A4 阻害薬の存在下でポマリドミドと強力な CYP1A2 阻害薬とを併用したとき，ポマリドミド平均曝露量はほぼ倍増した。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。

マスバランス試験（CP-004 試験）で，ポマリドミド並びに加水分解，水酸化又はグルクロン酸抱合による代謝物 M2，M11，M12，M13，M16 及び M17 は，投与後 0～24 時間にヒト血漿中で

回収された総放射活性の 94%超を占めることが示されたため，ポマリドミドの薬物動態全体又はポマリドミドの代謝に重要な影響を及ぼす他の代謝経路はないと考えられた。

MDCK 細胞では，ポマリドミドは P 糖タンパクの基質である（DMPK-037 試験）が，腸管吸収は制限されないと考えられた。このヒト薬物動態試験では投与量の 70%以上が吸収され，良好な経口吸収を示した。さらに循環血中に主に存在するのは未変化体で，代謝物が臨床的な影響を与える可能性は低い。このことは，P 糖タンパク阻害薬（ケトコナゾール）をポマリドミドと併用投与してもポマリドミドの平均曝露量に臨床的意義のある影響がないことを示した CP-008 試験から確認された。

ポマリドミドは *in vitro* で OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でなく（DMPK-1653 試験），これらの薬物トランスポーターの阻害又は誘導による影響はないと考えられた。P 糖タンパク，OATP1B1 及び OATP1B3 以外の薬物トランスポーターの基質としてのポマリドミド評価は実施していない。しかし，ヒト AME 試験（CP-004 試験）で，尿及び糞便中に排泄されるポマリドミド未変化体は投与量の約 10%であったことから，トランスポーターの介在するポマリドミドの胆汁及び尿中への排泄が総合的な体内処理に対してさほど大きな役割を果たしていないことが示唆された。

MM 患者にポマリドミドを投与する場合には，デキサメタゾンに加え，抗血栓療法を施すことが推奨される。実際に MM-002 試験（第 II 相期）では，禁忌でない限り全被験者に血栓予防としてアスピリン 81～100 mg/day を投与した。アスピリン禁忌の被験者には治験実施施設のガイドライン又は医師の判断に基づく他の予防的抗血栓療法を実施した。

MM-002 試験（第 II 相期）での主な併用薬を表 2.7.2 - 25 に示す。

表 2.7.2 - 25　25%を超える被験者に使用された併用薬［MM-002 試験（第 II 相）］

併用薬	被験者数 n (%) (N = 219)
Blood and Blood Forming Organs	**216 (98.6)**
acetylsalicylic acid	178 (81.3)
sodium chloride	57 (26.0)
Alimentary Tract and Metabolism	**204 (93.2)**
multivitamin	60 (27.4)
Nervous System	**194 (88.6)**
paracetamol	84 (38.4)
lorazepam	56 (25.6)
Anti-infectives for Systemic Use	**186 (84.9)**
acyclovir	77 (35.2)
azithromycin	56 (25.6)
Antineoplastic and Immunomodulating Agents	**114 (52.1)**
filgrastim	99 (45.2)

Source:　5.3.5.2.3 項 MM-002 治験総括報告書 Table 14.1.10

一般的に使用されるこれらの併用薬の中に CYP アイソザイムの中等度阻害薬又は誘導薬であることが知られているものはなく，ポマリドミドは複数の経路を介して代謝されることから，ポマリドミドが薬物相互作用の影響を受けることや薬物相互作用を引き起こす可能性はほとんどないと考えられた。

2.7.2.3.3.2 ポマリドミドの薬物動態に対する食事の影響

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。ポマリドミド 2 mg を絶食下又は食後に単回経口投与したとき，t_{max}（中央値）は絶食下投与で 3 時間後，食後投与で 6 時間後であり，食後投与で t_{max} は遅延した。また，C_{max} は食後投与で低く，幾何平均比%は 75.64%であった。しかし，AUC_t 及び AUC_∞は絶食下投与と食後投与で大きな違いはなく，幾何平均比%はそれぞれ 91.54%及び 91.94%であり，その幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも 80%から 125%の範囲内であった。さらに，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F も絶食下投与と食後投与とで同程度であった。これらのことから，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，吸収速度が遅延する傾向がみられるものの，総曝露量は絶食下投与と大きな違いはなく，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。CP-005 試験の結果の概要は 2.7.1.2.1.2 項に記載した。

2.7.2.3.4 曝露量-反応関係

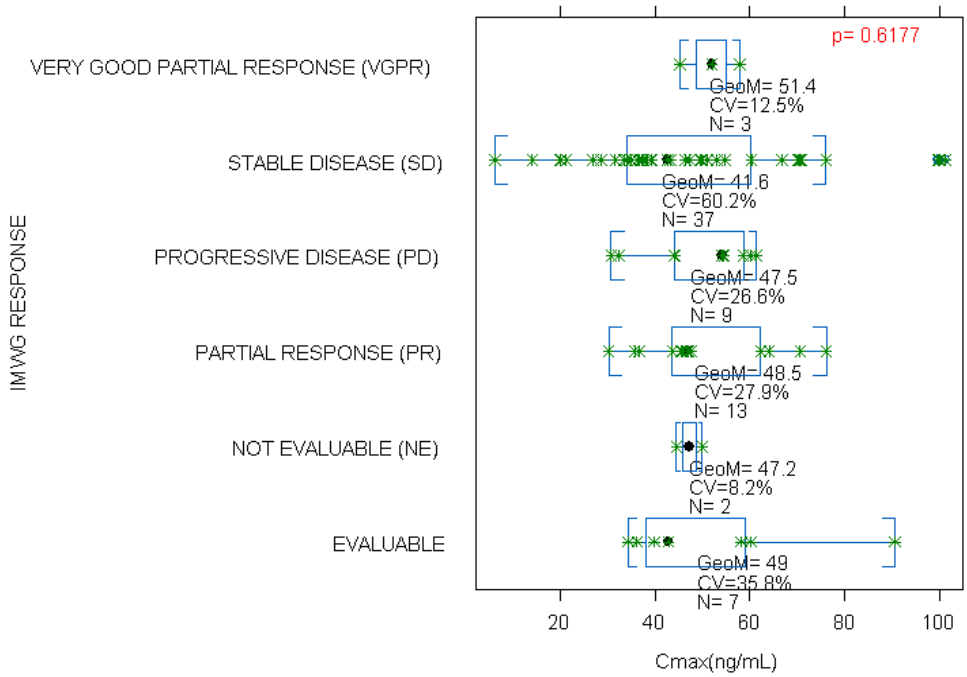
MPK-001 試験で，曝露量-反応関係の予備的な解析を実施した。さらに，MM-002 試験（14 名の薬物動態データが利用可能）のデータに基づいた曝露量と M タンパクとの関連性及び曝露量と好中球数最低値及び血小板数最低値との関連性に関する予備的な評価をそれぞれ 2.7.2.3.4.1 項及び 2.7.2.3.4.2 項に示す。

2.7.2.3.4.1 曝露量と有効性との関連性

MM-002 試験又は MM-003 試験に参加し，評価可能な有効性データ［国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）判定及びバイオマーカー］並びに intensive 又は sparse な薬物動態データが利用可能な MM 患者計 71 名のデータを曝露量-有効性解析に組み入れた。臨床用量 4 mg で評価した曝露量の範囲では，ポマリドミド全身曝露量（AUC 及び C_{max}）と IMWG 臨床効果との間に明らかな関連性はみられなかった。さらに，曝露量-バイオマーカーデータ（M タンパクレベル，ベータ 2 ミクログロブリンレベル，及び血清遊離軽鎖レベル等）でも，臨床用量 4 mg で評価した曝露量の範囲でポマリドミド全身曝露量とバイオマーカー値との間に臨床的意義のある関連性は認められなかった。

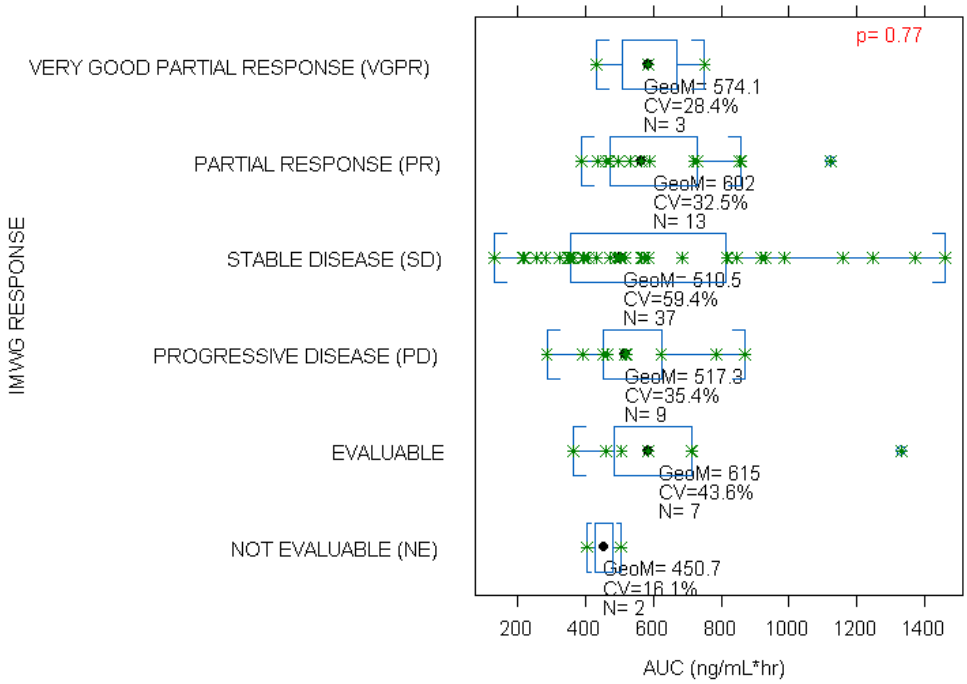
定常状態の C_{max} 及び AUC_{24} と IMWG 判定による奏効の関連性を図 2.7.2- 19 及び図 2.7.2- 20 に示す。視覚的評価から，臨床用量 4 mg で評価した曝露量の範囲でポマリドミド全身曝露量と IMWG 臨床効果との間に明らかな関連性はないと考えられた。

図 2.7.2- 19 定常状態の C_{max} と IMWG 判定による奏効の関連性［MPK-001 試験］



C_{max} = 最高血中濃度，CV =変動係数，EVALUABLE = 有効性評価のためのベースライン時の検査データはあるが，治験薬投与開始後の検査データがない被験者，GeoM = 幾何平均，IMWG = 国際骨髄腫ワーキンググループ，NOT EVALUABLE = 有効性評価のための検査データが全くない被験者
Source: 5.3.3.5.1 項 MPK-001 報告書 Figure 22

図 2.7.2- 20 定常状態の AUC_{24} と IMWG 判定による奏効の関連性［MPK-001 試験］



AUC = 濃度時間曲線下面積，CV =変動係数，EVALUABLE = 有効性評価のためのベースライン時の検査データはあるが，治験薬投与開始後の検査データがない被験者，GeoM = 幾何平均，IMWG = 国際骨髄腫ワーキンググループ，NOT EVALUABLE = 有効性評価のための検査データが全くない被験者
Source: 5.3.3.5.1 項 MPK-001 報告書 Figure 23

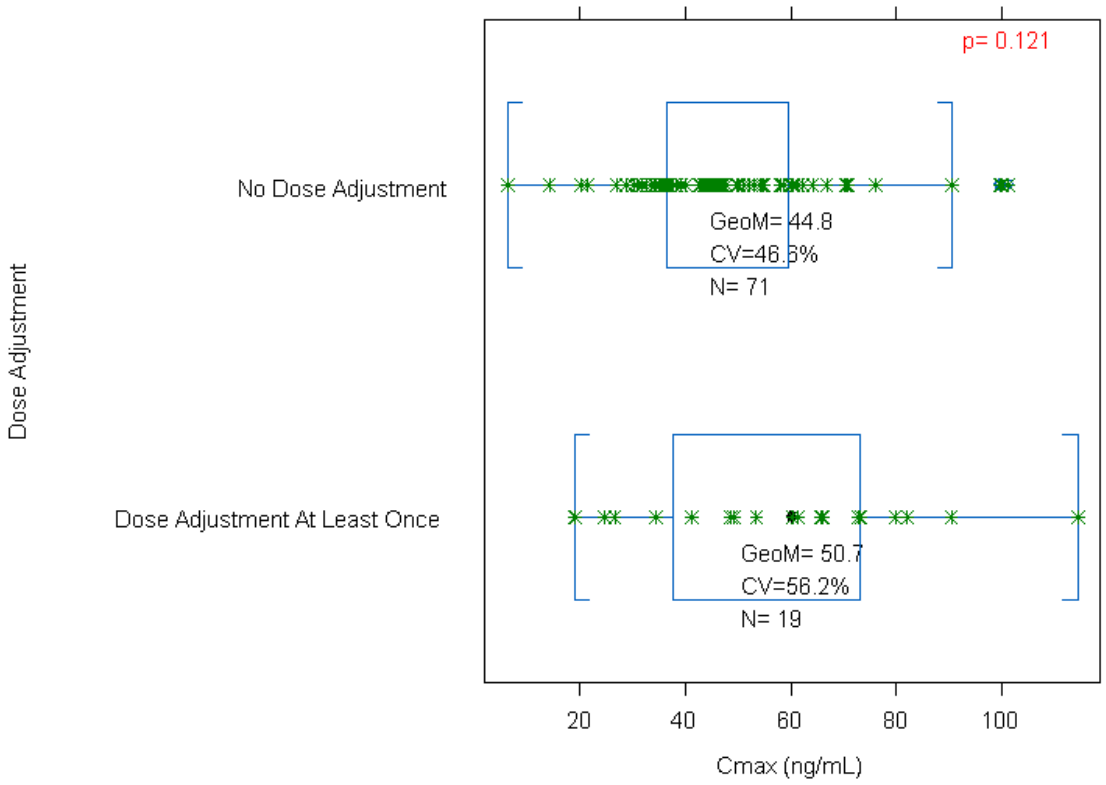
2.7.2.3.4.2 曝露量と安全性との関連性

MM-002 又は MM-003 試験に参加し，評価可能な安全性データ（サイクル 1 中の用量調節又は休薬）並びに intensive 又は sparse な薬物動態データが利用可能な MM 患者計 71 名のデータを曝露量-安全性解析に組み入れた。解析データセットに含まれる安全性評価項目はサイクル 1 中の用量調節又は休薬並びに安全性評価の臨床検査項目（好中球絶対数，血小板数及びヘモグロビン）であった。ポマリドミド全身曝露量と用量調節との間に明らかな関連性はなかったが，サイクル 1 中の休薬は曝露量の増加に統計的に有意に関連した。曝露量-安全性臨床検査項目の視覚的評価では，ポマリドミド全身曝露量と安全性臨床検査項目の値との間に臨床的意義のある関連性はみられなかった。

ポマリドミドを 1 回以上投与され，初回投与後のポマリドミド全身曝露量データが利用可能な被験者 90 名で，用量調節又は休薬に対する曝露量-反応関係を評価した。

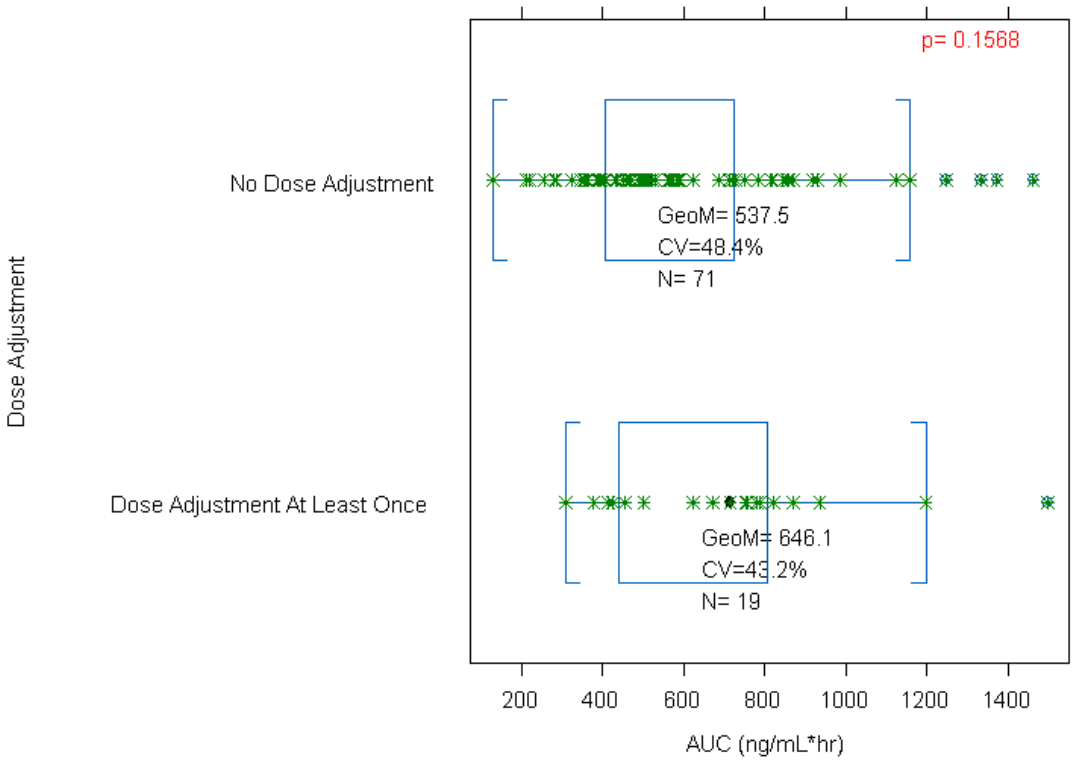
定常状態の C_{max} 及び AUC_{24} と用量調節の関連性を図 2.7.2- 21 及び図 2.7.2- 22 に示す。視覚的評価から，臨床用量 4 mg で評価した曝露量の範囲でポマリドミド全身曝露量と用量調節との間に明らかな関連性はないと考えられた。

図 2.7.2- 21 定常状態の C_{max} と用量調整の関連性［MPK-001 試験］



C_{max} = 最高血中濃度，CV =変動係数， GeoM = 幾何平均
Source: 5.3.3.5.1 項 MPK-001 報告書 Figure 24

図 2.7.2- 22 定常状態の AUC_{24} と用量調節の関連性［MPK-001 試験］



AUC = 濃度時間曲線下面積，CV =変動係数，GeoM = 幾何平均
Source: 5.3.3.5.1 項 MPK-001 報告書 Figure 25

2.7.2.3.4.3 心機能への影響の評価

これまでに評価，解析した非臨床及び臨床データから，ポマリドミド使用に伴う QTc 延長に関する明らかなシグナル及び潜在的懸念は示唆されていない。さらに，健康人を対象にした ICH E14 ガイドラインに従った tQT 試験（CP-010 試験）を実施し，その ECG に関する要約を 2.7.2.2.2.5 項に記載した。ポマリドミドの QTc 延長の可能性を確認するため，ICH E14 ガイドラインに従い，ポマリドミドを単回投与した tQT 試験で評価した。本試験は盲検下で実施し，陽性対照としてモキシフロキサシンを用いた QT 間隔の変化に対する感度分析も実施した。カテゴリカル解析も実施し，ECG 波形の変化も評価した。陽性対照のベースラインからの変化から，本試験の適切性が確認された。ポマリドミド 4 又は 20 mg を投与したときのプラセボで調整した QTcF のベースラインからの変化量の 90%信頼区間の上限は，投与後のいずれの時点でも ICH E14 ガイドラインで規定の 10 ms 未満であった。よって，本 QT 試験は陰性であり，本剤 20 mg までの用量を健康成人男性に単回投与したとき，QT 間隔は延長しないことが示された。さらに，QTcF 間隔の実測値及び QTc 間隔のベースラインからの変化量のカテゴリカル解析でも，QTcF 値が 450 ms を超える被験者はなく，全被験者のベースラインからの変化量の最大値は 30 ms 以下であった。QRS 間隔，PR 間隔及び心拍数の変化も小さく，臨床的に重要な変化は認められなかった。

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った非臨床データによって支持される。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（human ether-a-go-go related gene，hERG）チャネルを遮断しないことが示された（2.6.2.4.2.1 項）。また，麻酔イヌ（2.6.2.4.2.2 項）又は覚醒サル（2.6.2.4.2.3 項）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った。

さらに *in vitro* 評価では，ポマリドミドが CYP 基質との併用投与時に CYP 酵素の阻害又は誘導による薬物相互作用を引き起こさず，心伝導異常との関連性が既知である他の薬剤への曝露に影響を与えないと考えられた（2.6.4.7 項）。ヒトでのポマリドミドの代謝物はサル血漿中にも存在し，13 週間経口毒性試験（2.6.2.4.2.3 項）の心血管評価の一環としてこれらの代謝物の潜在的 QTc 延長効果を評価した。このカニクイザル試験の結果から，C_{max} で不整脈や QTc 延長等の心電図パラメータに，投与に関連する質的及び量的変化がないことが示された。

また，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った（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，さらに上述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った（2.7.4.4.2 項）。

これまでに得られた利用可能な臨床データ及び非臨床データからは，現在実施中の試験の被験者集団で，ポマリドミド使用に伴う QTc 延長のシグナルや重大な潜在的懸念は特定されていない。

2.7.2.3.5 臨床薬理のまとめ

- 絶食下の単回投与後のポマリドミド吸収率は 73%以上で，t_{max} 中央値は約 3 時間であった。
- 健康成人男性及び MM 患者のいずれでも蓄積は軽微で，健康成人男性では 3 日目までに定常状態に達した。
- ポマリドミドを 50 mg までの用量で単回投与したときの全身曝露量（AUC）は，ほぼ用量に比例した。
- 高脂肪食の摂取はポマリドミドの吸収速度を遅延させたが，総合的な吸収率への影響はわずかであった（AUC の約 8%の減少）。ポマリドミドは食事の影響を考慮せずに投与できると考えられた。
- ポマリドミドを単回投与したときの V_z/F の幾何平均は 65～138 L であった。
- ポマリドミドは精液に移行し，血漿中ポマリドミド濃度が C_{max} 時点での精液中のポマリドミド濃度は血漿中濃度の約 67%であった。
- ヒト血漿中のポマリドミドタンパク結合率は低度から中等度であった（R 体及び S 体エナンチオマーでそれぞれ 15.8%及び 42.2%）。
- ポマリドミドはヒトでは，様々な経路で代謝された（CYP 介在代謝，酵素的及び非酵素的加水分解）。観察された代謝物は，主にポマリドミドの水酸化とそのグルクロン酸抱合，又は加水分解によって生成した。
- マスバランス試験（CP-004 試験）では，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来し，未変化体又は総放射活性の 10%を超える代謝物はなかった。ヒトに特有の代謝物又はヒトで特に多くみられる代謝物はなかった。

- 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。
- ポマリドミド代謝物は，*in vitro* で有意な薬理活性を示さなかった。
- ポマリドミドの $t_{1/2}$ の幾何平均は約 7.5 時間で, CL/F は一般に 6.5～10.8 L/hr であった。CL/F 及び血漿中ポマリドミドの $t_{1/2}$ は用量（20 mg まで）及び投与期間の影響を受けないと考えられた。
- 放射活性代謝物は主に（投与量の約 72%）尿排泄された。尿中の未変化体は投与量の 3%未満で，排泄前にほぼ代謝されたことが示された。糞便中の放射活性物（投与量の 15.3%）には未変化体（投与量の約 8%）及び複数の代謝物が含まれた。
- MM 患者にポマリドミドを投与したときの薬物動態パラメータは，同様の用量範囲で健康成人男性と同様であると考えられた。
- ポマリドミドは CYP アイソザイムの阻害薬でも誘導薬でもなく, *in vitro* で P 糖タンパク及び検討した他のトランスポーターを阻害しなかった。
- 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（CP-008 試験）。
- 評価対象被験者が少なく，検討された用量範囲が限定的であったことから，ポピュレーション薬物動態解析で，ポマリドミドの曝露量と有効性の間に明らかな関連性は認められなかった。
- CP-010 試験では，健康成人男性にポマリドミド 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。このことから，ポマリドミドは thorough QT/QTc に陰性であることが示された。

2.7.2.4 特別な試験

その他の特別な臨床薬理試験は実施していない。

2.7.2.5 付録

2.7.2.5.1 併合解析に用いたその他の試験

2.7.2.5.1.1 外国人の多発性骨髄腫患者を対象としたポマリドミド，ボルテゾミブ，デキサメタゾン併用投与での第 I 相試験［MM-005 試験］

MM-005 試験の主要目的は，再発又は難治性の MM 患者にポマリドミド+ボルテゾミブ（BTZ）静脈内投与+低用量デキサメタゾン（Pom+BTZ+LD-dex）併用療法の最大耐量を検討することであった。副次目的は，再発又は難治性 MM 患者に Pom+BTZ+LD-dex 併用投与したときのポマリドミドの薬物動態を評価すること，及び BTZ を皮下投与（SQ BTZ）したときの Pom+BTZ+LD-dex 併用療法の安全性を評価することであった。

本項では，MM-005 試験の最大耐量確認コホートに登録され，ポマリドミド薬物動態の評価を受けた計 7 名の予備的な結果を評価した。ポマリドミド血漿中濃度の多くが 10 ng/mL を超え，定量下限 0.25 ng/mL を上回った。

最大耐量確認コホートのポマリドミド平均血漿中濃度を図 2.7.2- 23 及び図 2.7.2- 24 に示す。

クレアチニンクリアランス 45 mL/min 以上の MM 患者にポマリドミド 4 mg を 1 日 1 回 8 日間投与したとき，次の結果が得られた。

- 8 日目のポマリドミドの C_{max} の幾何平均は 59.5 ng/mL，t_{max} の中央値は 0.5～6 時間であった。
- 8 日目の全身曝露（AUC_{24}）の幾何平均は 593.2 ng·h/mL であった。
- 8 日目の CL/F の幾何平均は 6.7 L/h であった。
- 8 日目の V_z/F の幾何平均は 69.6 L であった。
- 8 日目の $t_{1/2}$ の幾何平均は 7.2 時間であった。

図 2.7.2- 23 血漿中ポマリドミド濃度の推移（平均値±標準偏差）［MM-005-PK 試験］

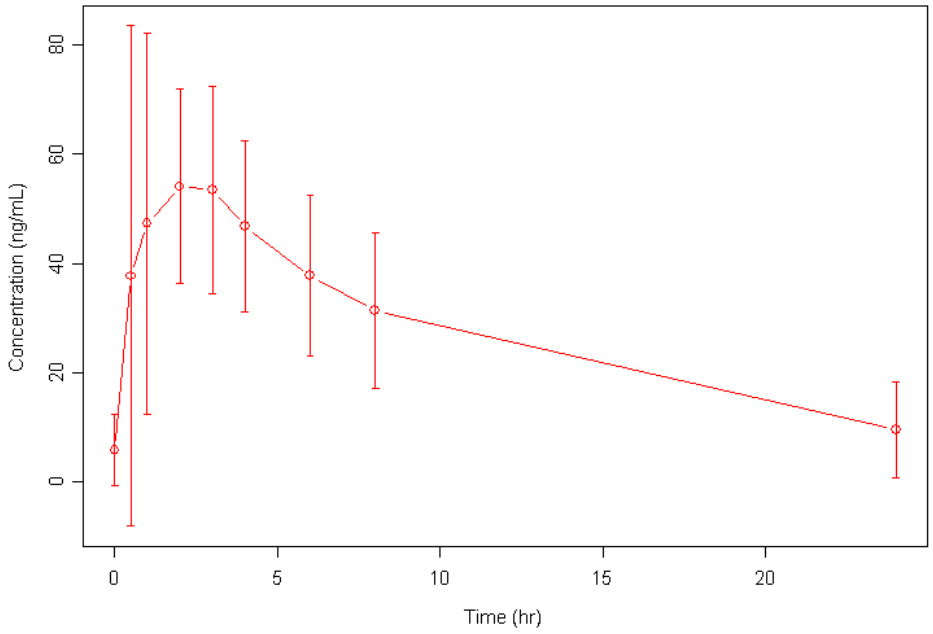
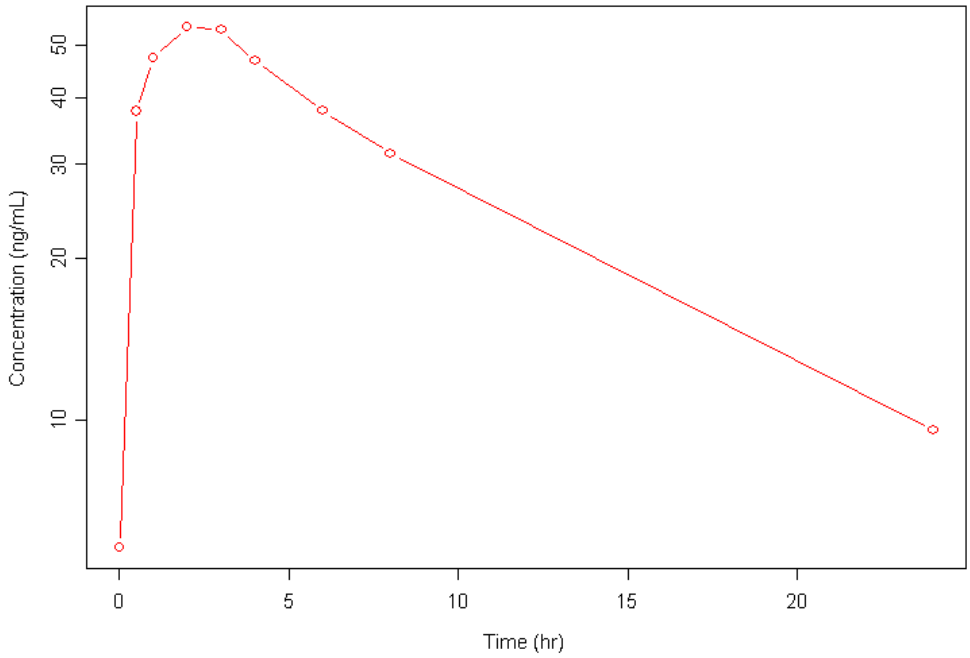


図 2.7.2- 24 血漿中ポマリドミド濃度の推移（平均値±標準偏差）（対数変換）［MM-005-PK 試験］



2.7.2.5.1.2 腎機能障害を有する外国人多発性骨髄腫患者を対象とした第 I 相試験［MM-008-PK 試験］

本試験の主要目的は，腎機能障害を有する再発又は難治性の MM 患者を対象にポマリドミド+低用量デキサメタゾン（Pom+LD-dex）を併用投与したときの薬物動態及び安全性を評価することであった。本試験は 2 ステージで構成された。

本試験のステージ 1 はコホート A 及びコホート B で構成された。コホート A 及びコホート B は並行して実施した。

- コホート A には，腎機能が正常（CLcr 60 mL/min 以上）の MM 患者を組み入れた。コホート A を対照群とした。
- コホート B には，透析不要の重度腎機能障害（CLcr 30 mL/min 未満）の MM 患者を組み入れた。

本試験のステージ 2 では，透析が必要な重度腎機能障害（CLcr 30 mL/min 未満）の MM 患者をコホート C に組み入れた。

本項では，コホート A に登録された計 8 名についてポマリドミドの薬物動態を評価した。

コホート A でのポマリドミドの平均血漿中濃度を図 2.7.2- 25 及び図 2.7.2- 26 に，ノンコンパートメント法を用いた血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 26 に示す。

腎機能が正常（CLcr60 mL/min 以上）の再発又は難治性の MM 患者にポマリドミド 4 mg を 1 日 1 回投与したとき，投与 1 日目と 21 日目のポマリドミドの薬物動態パラメータは同様であった。

- 1 及び 21 日目のポマリドミドの C_{max} の幾何平均はそれぞれ 59.4 及び 79.3 ng/mL，t_{max} の中央値は 1～4 時間であった。

- 1 及び 21 日目の全身曝露量である AUC_{24} の幾何平均はそれぞれ 638.1 及び 997.9 ng·h/mL であった。
- 1 及び 21 日目の CL/F の幾何平均はそれぞれ 5.4 及び 4.0 L/h であった。
- 1 及び 21 日目の V_z/F の幾何平均はそれぞれ 56.9 及び 50.6 L であった。
- 1 及び 21 日目の $t_{1/2}$ の幾何平均はそれぞれ 7.3 及び 8.7 時間であった。
- 1 日目と 21 日目の間の Rac の幾何平均は C_{max} 及び AUC_{24} でそれぞれ 1.3 及び 1.5 であった。

図 2.7.2- 25　血漿中ポマリドミド濃度の推移（平均値±標準偏差）[MM-008-PK 試験]

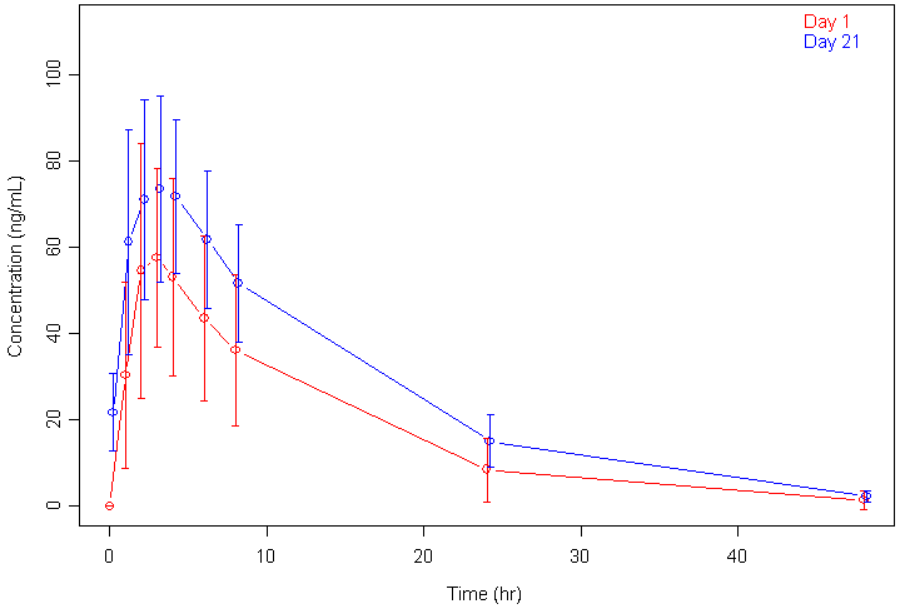


図 2.7.2- 26 血漿中ポマリドミド濃度の推移（平均値±標準偏差）（対数変換）［MM-008-PK 試験］

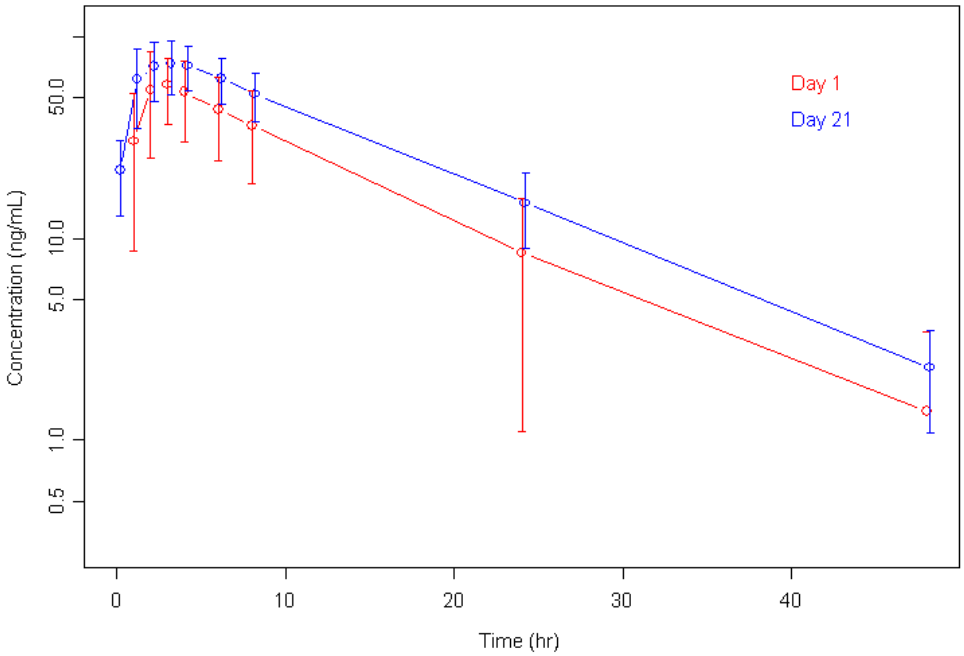


表 2.7.2 - 26 ポマリドミドの薬物動態パラメータ［MM-008-PK 試験］

項目	コホート A	
	1 日目	21 日目
評価被験者数	8	7
AUC_{24} (ng•h/mL)	638.1 (43.0)	997.9 (27.4)
C_{max} (ng/mL)	59.4 (41.3)	79.3 (25.1)
t_{max} (h)	2 (1, 3.9)	3 (1, 4)
$t_{1/2}$ (h)	7.3 (27.5)	8.7 (11.5)
CL/F (L/h)	5.4 (49.6)	4.0 (27.4)
V_z/F (L)	56.9 (33.0)	50.6 (24.6)
AUC_{24} の蓄積比	NA	1.51 (39.8)
C_{max} の蓄積比	NA	1.33 (33.7)

幾何平均（幾何 CV%），ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）
蓄積比 = 21 日目のデータ／1 日目のデータ

2.7.2.5.2 付録 A

併合解析に用いた CP-006，CP-007 及び CP-010 試験のデータを示す。これらの試験の被験者の背景，用いた製剤や用量範囲は併合解析する上で妥当であった。

表 2.7.2 - 27 併合解析に用いたデータ［CP-006 試験，CP-007 試験及び CP-010 試験］

Study Number	Subject Number	Dose (mg)	PK Parameter	Value
CC-4047-CP-006	101	0.5	AUC_{inf}	41.30828196
CC-4047-CP-006	102	0.5	AUC_{inf}	83.58419803
CC-4047-CP-006	103	0.5	AUC_{inf}	64.45437784
CC-4047-CP-006	105	0.5	AUC_{inf}	57.93169209
CC-4047-CP-006	106	0.5	AUC_{inf}	73.71379962
CC-4047-CP-006	107	0.5	AUC_{inf}	100.3842211
CC-4047-CP-006	108	0.5	AUC_{inf}	75.77439725
CC-4047-CP-006	110	0.5	AUC_{inf}	49.01962771
CC-4047-CP-006	204	1	AUC_{inf}	83.81985719
CC-4047-CP-006	205	1	AUC_{inf}	158.4062554
CC-4047-CP-006	206	1	AUC_{inf}	155.6576255
CC-4047-CP-006	207	1	AUC_{inf}	50.49707246
CC-4047-CP-006	208	1	AUC_{inf}	116.5401135
CC-4047-CP-006	209	1	AUC_{inf}	103.4440244
CC-4047-CP-006	210	1	AUC_{inf}	77.67749479
CC-4047-CP-006	211	1	AUC_{inf}	128.5632439
CC-4047-CP-006	301	2	AUC_{inf}	329.5522843
CC-4047-CP-006	303	2	AUC_{inf}	305.283096
CC-4047-CP-006	305	2	AUC_{inf}	180.0858941
CC-4047-CP-006	306	2	AUC_{inf}	223.7638255
CC-4047-CP-006	307	2	AUC_{inf}	193.3503029
CC-4047-CP-006	308	2	AUC_{inf}	363.1346078
CC-4047-CP-006	310	2	AUC_{inf}	230.6431584
CC-4047-CP-006	311	2	AUC_{inf}	279.7714943
CC-4047-CP-007	1001101	4	AUC_{inf}	429.3765825
CC-4047-CP-007	1001101	4	AUC_{inf}	469.2443539
CC-4047-CP-007	1001102	4	AUC_{inf}	525.690938
CC-4047-CP-007	1001102	4	AUC_{inf}	536.7408645
CC-4047-CP-007	1001103	4	AUC_{inf}	294.3407054
CC-4047-CP-007	1001103	4	AUC_{inf}	302.5934801
CC-4047-CP-007	1001104	4	AUC_{inf}	462.3257405
CC-4047-CP-007	1001104	4	AUC_{inf}	584.6927024
CC-4047-CP-007	1001105	4	AUC_{inf}	418.3221117
CC-4047-CP-007	1001105	4	AUC_{inf}	492.1616939
CC-4047-CP-007	1001106	4	AUC_{inf}	221.067712
CC-4047-CP-007	1001106	4	AUC_{inf}	249.9979733
CC-4047-CP-007	1001107	4	AUC_{inf}	495.7954573
CC-4047-CP-007	1001107	4	AUC_{inf}	526.4957433
CC-4047-CP-007	1001108	4	AUC_{inf}	734.07898
CC-4047-CP-007	1001108	4	AUC_{inf}	850.1811886
CC-4047-CP-007	1001109	4	AUC_{inf}	709.6757294
CC-4047-CP-007	1001109	4	AUC_{inf}	730.6040218
CC-4047-CP-007	1001110	4	AUC_{inf}	742.6891794
CC-4047-CP-007	1001110	4	AUC_{inf}	772.0973012
CC-4047-CP-007	1001111	4	AUC_{inf}	423.4614592

表 2.7.2 - 27 併合解析に用いたデータ［CP-006 試験，CP-007 試験及び CP-010 試験］（続き）

Study Number	Subject Number	Dose (mg)	PK Parameter	Value
CC-4047-CP-007	1001112	4	AUC_{inf}	272.0980562
CC-4047-CP-007	1001112	4	AUC_{inf}	343.7082847
CC-4047-CP-007	1001113	4	AUC_{inf}	438.2047581
CC-4047-CP-007	1001113	4	AUC_{inf}	474.2765726
CC-4047-CP-007	1001114	4	AUC_{inf}	448.6734883
CC-4047-CP-007	1001114	4	AUC_{inf}	500.6504945
CC-4047-CP-007	1001115	4	AUC_{inf}	704.5203411
CC-4047-CP-007	1001115	4	AUC_{inf}	727.1584581
CC-4047-CP-007	1001116	4	AUC_{inf}	389.973761
CC-4047-CP-007	1001116	4	AUC_{inf}	408.0544343
CC-4047-CP-007	1001117	4	AUC_{inf}	448.5721488
CC-4047-CP-007	1001117	4	AUC_{inf}	482.7924559
CC-4047-CP-007	1001118	4	AUC_{inf}	544.0787463
CC-4047-CP-007	1001118	4	AUC_{inf}	567.6667826
CC-4047-CP-007	1001119	4	AUC_{inf}	747.645993
CC-4047-CP-007	1001119	4	AUC_{inf}	818.5154264
CC-4047-CP-007	1001120	4	AUC_{inf}	429.5543327
CC-4047-CP-007	1001120	4	AUC_{inf}	499.3604897
CC-4047-CP-007	1001121	4	AUC_{inf}	374.508757
CC-4047-CP-007	1001121	4	AUC_{inf}	425.8460327
CC-4047-CP-007	1001122	4	AUC_{inf}	294.1406556
CC-4047-CP-007	1001122	4	AUC_{inf}	325.8614696
CC-4047-CP-007	1001123	4	AUC_{inf}	593.0470797
CC-4047-CP-007	1001123	4	AUC_{inf}	666.7092558
CC-4047-CP-007	1001124	4	AUC_{inf}	385.9600656
CC-4047-CP-007	1001124	4	AUC_{inf}	413.3748335
CC-4047-CP-007	1001125	4	AUC_{inf}	248.3825483
CC-4047-CP-007	1001125	4	AUC_{inf}	284.899444
CC-4047-CP-007	1001126	4	AUC_{inf}	461.1243479
CC-4047-CP-007	1001126	4	AUC_{inf}	483.2395079
CC-4047-CP-007	1001127	4	AUC_{inf}	311.653399
CC-4047-CP-007	1001127	4	AUC_{inf}	345.8586777
CC-4047-CP-007	1001128	4	AUC_{inf}	642.997288
CC-4047-CP-007	1001128	4	AUC_{inf}	726.5456241
CC-4047-CP-007	1001129	4	AUC_{inf}	470.2906095
CC-4047-CP-007	1001129	4	AUC_{inf}	560.5309933
CC-4047-CP-007	1001130	4	AUC_{inf}	665.938626
CC-4047-CP-007	1001130	4	AUC_{inf}	748.0785871
CC-4047-CP-007	1001131	4	AUC_{inf}	570.9184007
CC-4047-CP-007	1001131	4	AUC_{inf}	702.2825527
CC-4047-CP-007	1001132	4	AUC_{inf}	646.630193
CC-4047-CP-007	1001132	4	AUC_{inf}	670.9520163
CC-4047-CP-007	1001133	4	AUC_{inf}	199.5361362
CC-4047-CP-007	1001133	4	AUC_{inf}	266.3282633
CC-4047-CP-007	1001134	4	AUC_{inf}	429.8186583
CC-4047-CP-007	1001134	4	AUC_{inf}	442.9426891
CC-4047-CP-007	1001135	4	AUC_{inf}	467.4634071
CC-4047-CP-007	1001135	4	AUC_{inf}	520.7311156

表 2.7.2 - 27 併合解析に用いたデータ［CP-006 試験，CP-007 試験及び CP-010 試験］（続き）

Study Number	Subject Number	Dose (mg)	PK Parameter	Value
CC-4047-CP-007	1001136	4	AUC_{inf}	377.5533633
CC-4047-CP-007	1001136	4	AUC_{inf}	410.1161943
CC-4047-CP-007	1001201	3	AUC_{inf}	199.239421
CC-4047-CP-007	1001201	3	AUC_{inf}	279.2386857
CC-4047-CP-007	1001202	3	AUC_{inf}	342.379324
CC-4047-CP-007	1001202	3	AUC_{inf}	349.2688555
CC-4047-CP-007	1001203	3	AUC_{inf}	393.4022593
CC-4047-CP-007	1001203	3	AUC_{inf}	449.6812437
CC-4047-CP-007	1001204	3	AUC_{inf}	329.4904771
CC-4047-CP-007	1001204	3	AUC_{inf}	371.3269759
CC-4047-CP-007	1001205	3	AUC_{inf}	330.6785947
CC-4047-CP-007	1001205	3	AUC_{inf}	351.048668
CC-4047-CP-007	1001206	3	AUC_{inf}	284.0471413
CC-4047-CP-007	1001206	3	AUC_{inf}	310.0093402
CC-4047-CP-007	1001207	3	AUC_{inf}	392.9806106
CC-4047-CP-007	1001207	3	AUC_{inf}	444.0660115
CC-4047-CP-007	1001208	3	AUC_{inf}	454.1830413
CC-4047-CP-007	1001208	3	AUC_{inf}	480.6446557
CC-4047-CP-007	1001209	3	AUC_{inf}	432.2445303
CC-4047-CP-007	1001209	3	AUC_{inf}	475.8793947
CC-4047-CP-007	1001210	3	AUC_{inf}	353.1871292
CC-4047-CP-007	1001210	3	AUC_{inf}	390.1825163
CC-4047-CP-007	1001211	3	AUC_{inf}	297.3533695
CC-4047-CP-007	1001211	3	AUC_{inf}	297.5602254
CC-4047-CP-007	1001212	3	AUC_{inf}	395.5922465
CC-4047-CP-007	1001212	3	AUC_{inf}	412.8585503
CC-4047-CP-007	1001213	3	AUC_{inf}	378.9666738
CC-4047-CP-007	1001214	3	AUC_{inf}	351.9786825
CC-4047-CP-007	1001214	3	AUC_{inf}	357.622795
CC-4047-CP-007	1001215	3	AUC_{inf}	361.7706383
CC-4047-CP-007	1001215	3	AUC_{inf}	382.9237485
CC-4047-CP-007	1001216	3	AUC_{inf}	214.2308637
CC-4047-CP-007	1001216	3	AUC_{inf}	246.7384338
CC-4047-CP-007	1001217	3	AUC_{inf}	328.7464535
CC-4047-CP-007	1001217	3	AUC_{inf}	398.5807735
CC-4047-CP-007	1001218	3	AUC_{inf}	337.4295462
CC-4047-CP-007	1001218	3	AUC_{inf}	342.3808761
CC-4047-CP-007	1001219	3	AUC_{inf}	360.5950826
CC-4047-CP-007	1001219	3	AUC_{inf}	377.66925
CC-4047-CP-007	1001220	3	AUC_{inf}	278.1024139
CC-4047-CP-007	1001220	3	AUC_{inf}	328.7636302
CC-4047-CP-007	1001221	3	AUC_{inf}	435.1669387
CC-4047-CP-007	1001221	3	AUC_{inf}	479.0289189
CC-4047-CP-007	1001222	3	AUC_{inf}	325.0099638
CC-4047-CP-007	1001222	3	AUC_{inf}	328.0836932
CC-4047-CP-007	1001223	3	AUC_{inf}	378.0595609
CC-4047-CP-007	1001223	3	AUC_{inf}	467.4431409
CC-4047-CP-007	1001224	3	AUC_{inf}	267.0377388
CC-4047-CP-007	1001224	3	AUC_{inf}	285.9383013
CC-4047-CP-007	1001225	3	AUC_{inf}	348.3006181

表 2.7.2 - 27 併合解析に用いたデータ［CP-006 試験，CP-007 試験及び CP-010 試験］（続き）

Study Number	Subject Number	Dose (mg)	PK Parameter	Value
CC-4047-CP-007	1001226	3	AUC_{inf}	299.6078523
CC-4047-CP-007	1001226	3	AUC_{inf}	309.5468724
CC-4047-CP-007	1001227	3	AUC_{inf}	271.5726542
CC-4047-CP-007	1001227	3	AUC_{inf}	272.5499071
CC-4047-CP-007	1001228	3	AUC_{inf}	461.8960008
CC-4047-CP-007	1001228	3	AUC_{inf}	484.72739
CC-4047-CP-007	1001229	3	AUC_{inf}	335.4126876
CC-4047-CP-007	1001229	3	AUC_{inf}	339.4821901
CC-4047-CP-007	1001230	3	AUC_{inf}	313.2287065
CC-4047-CP-007	1001230	3	AUC_{inf}	321.2420116
CC-4047-CP-007	1001231	3	AUC_{inf}	499.7209223
CC-4047-CP-007	1001231	3	AUC_{inf}	558.0089713
CC-4047-CP-007	1001232	3	AUC_{inf}	289.1167522
CC-4047-CP-007	1001232	3	AUC_{inf}	309.2317395
CC-4047-CP-007	1001233	3	AUC_{inf}	374.03678
CC-4047-CP-007	1001233	3	AUC_{inf}	456.3604124
CC-4047-CP-007	1001234	3	AUC_{inf}	444.1559726
CC-4047-CP-007	1001234	3	AUC_{inf}	451.7547836
CC-4047-CP-007	1001235	3	AUC_{inf}	291.3102811
CC-4047-CP-007	1001235	3	AUC_{inf}	326.0152851
CC-4047-CP-007	1001236	3	AUC_{inf}	294.446863
CC-4047-CP-007	1001236	3	AUC_{inf}	321.6261857
CC-4047-CP-010	201	4	AUC_{inf}	393.8831388
CC-4047-CP-010	201	20	AUC_{inf}	1931.50278
CC-4047-CP-010	202	4	AUC_{inf}	786.3015873
CC-4047-CP-010	202	20	AUC_{inf}	3421.486074
CC-4047-CP-010	203	4	AUC_{inf}	505.5394097
CC-4047-CP-010	203	20	AUC_{inf}	2296.829667
CC-4047-CP-010	204	4	AUC_{inf}	602.0518583
CC-4047-CP-010	204	20	AUC_{inf}	2931.002939
CC-4047-CP-010	205	4	AUC_{inf}	431.7374598
CC-4047-CP-010	205	20	AUC_{inf}	2096.456007
CC-4047-CP-010	206	4	AUC_{inf}	499.25554
CC-4047-CP-010	206	20	AUC_{inf}	3023.871393
CC-4047-CP-010	207	4	AUC_{inf}	479.3788529
CC-4047-CP-010	207	20	AUC_{inf}	2039.67454
CC-4047-CP-010	208	4	AUC_{inf}	667.0502847
CC-4047-CP-010	208	20	AUC_{inf}	2769.341913
CC-4047-CP-010	209	4	AUC_{inf}	538.6057613
CC-4047-CP-010	209	20	AUC_{inf}	2637.034186
CC-4047-CP-010	210	4	AUC_{inf}	768.3459836
CC-4047-CP-010	210	20	AUC_{inf}	3496.276166
CC-4047-CP-010	211	4	AUC_{inf}	462.9210516
CC-4047-CP-010	211	20	AUC_{inf}	2144.171938
CC-4047-CP-010	212	4	AUC_{inf}	575.3362831
CC-4047-CP-010	212	20	AUC_{inf}	2672.181599
CC-4047-CP-010	213	4	AUC_{inf}	790.0866833
CC-4047-CP-010	213	20	AUC_{inf}	3132.866961
CC-4047-CP-010	214	4	AUC_{inf}	800.6504657
CC-4047-CP-010	214	20	AUC_{inf}	3572.138662

表 2.7.2 - 27 併合解析に用いたデータ［CP-006 試験，CP-007 試験及び CP-010 試験］（続き）

Study Number	Subject Number	Dose (mg)	PK Parameter	Value
CC-4047-CP-010	215	4	AUC_{inf}	619.7870279
CC-4047-CP-010	215	20	AUC_{inf}	3003.728274
CC-4047-CP-010	216	4	AUC_{inf}	387.6132423
CC-4047-CP-010	217	4	AUC_{inf}	596.5798221
CC-4047-CP-010	217	20	AUC_{inf}	3749.18374
CC-4047-CP-010	218	4	AUC_{inf}	461.3736864
CC-4047-CP-010	218	20	AUC_{inf}	2802.41609
CC-4047-CP-010	219	4	AUC_{inf}	522.8547456
CC-4047-CP-010	219	20	AUC_{inf}	2096.4088
CC-4047-CP-010	220	4	AUC_{inf}	522.1317696
CC-4047-CP-010	220	20	AUC_{inf}	2683.317438
CC-4047-CP-010	221	4	AUC_{inf}	743.377163
CC-4047-CP-010	221	20	AUC_{inf}	3588.067223
CC-4047-CP-010	222	4	AUC_{inf}	486.6315953
CC-4047-CP-010	222	20	AUC_{inf}	2203.868185
CC-4047-CP-010	223	4	AUC_{inf}	541.420701
CC-4047-CP-010	223	20	AUC_{inf}	3369.34197
CC-4047-CP-010	224	4	AUC_{inf}	469.7825872
CC-4047-CP-010	224	20	AUC_{inf}	2426.765532
CC-4047-CP-010	225	4	AUC_{inf}	756.5110696
CC-4047-CP-010	225	20	AUC_{inf}	3488.00939
CC-4047-CP-010	226	4	AUC_{inf}	343.920178
CC-4047-CP-010	226	20	AUC_{inf}	1524.760393
CC-4047-CP-010	227	4	AUC_{inf}	672.9453325
CC-4047-CP-010	227	20	AUC_{inf}	3745.100799
CC-4047-CP-010	228	4	AUC_{inf}	460.6142182
CC-4047-CP-010	228	20	AUC_{inf}	2595.465249
CC-4047-CP-010	229	4	AUC_{inf}	491.5980391
CC-4047-CP-010	230	4	AUC_{inf}	629.3027368
CC-4047-CP-010	230	20	AUC_{inf}	2854.244981
CC-4047-CP-010	231	4	AUC_{inf}	637.8971443
CC-4047-CP-010	231	20	AUC_{inf}	3567.312687
CC-4047-CP-010	232	4	AUC_{inf}	648.4536296
CC-4047-CP-010	232	20	AUC_{inf}	3111.631789
CC-4047-CP-010	233	4	AUC_{inf}	357.7198537
CC-4047-CP-010	233	20	AUC_{inf}	1643.406149
CC-4047-CP-010	234	4	AUC_{inf}	560.2165167
CC-4047-CP-010	234	20	AUC_{inf}	2919.289452
CC-4047-CP-010	235	4	AUC_{inf}	701.864784
CC-4047-CP-010	235	20	AUC_{inf}	3275.529511
CC-4047-CP-010	236	4	AUC_{inf}	759.155143
CC-4047-CP-010	236	20	AUC_{inf}	4221.653315
CC-4047-CP-010	237	4	AUC_{inf}	532.91683
CC-4047-CP-010	237	20	AUC_{inf}	2378.685543
CC-4047-CP-010	238	4	AUC_{inf}	442.3363194
CC-4047-CP-010	238	20	AUC_{inf}	2172.90213
CC-4047-CP-010	239	4	AUC_{inf}	426.7720317
CC-4047-CP-010	239	20	AUC_{inf}	2461.008024
CC-4047-CP-010	241	4	AUC_{inf}	678.9601189
CC-4047-CP-010	241	20	AUC_{inf}	3465.030066

表 2.7.2 - 27 併合解析に用いたデータ［CP-006 試験，CP-007 試験及び CP-010 試験］（続き）

Study Number	Subject Number	Dose (mg)	PK Parameter	Value
CC-4047-CP-010	242	4	AUC_{inf}	555.1640104
CC-4047-CP-010	242	20	AUC_{inf}	2194.0893
CC-4047-CP-010	243	4	AUC_{inf}	337.0866372
CC-4047-CP-010	243	20	AUC_{inf}	1363.234214
CC-4047-CP-010	244	4	AUC_{inf}	477.9807083
CC-4047-CP-010	244	20	AUC_{inf}	2544.831251
CC-4047-CP-010	245	4	AUC_{inf}	401.2781426
CC-4047-CP-010	245	20	AUC_{inf}	1931.643014
CC-4047-CP-010	246	4	AUC_{inf}	637.7992566
CC-4047-CP-010	246	20	AUC_{inf}	3449.232117
CC-4047-CP-010	247	20	AUC_{inf}	3069.342828
CC-4047-CP-010	248	4	AUC_{inf}	386.746661
CC-4047-CP-010	248	20	AUC_{inf}	2095.948942
CC-4047-CP-010	249	4	AUC_{inf}	371.5264058
CC-4047-CP-010	249	20	AUC_{inf}	2295.238489
CC-4047-CP-010	250	4	AUC_{inf}	591.6978039
CC-4047-CP-010	250	20	AUC_{inf}	2502.941489
CC-4047-CP-010	251	4	AUC_{inf}	540.002386
CC-4047-CP-010	251	20	AUC_{inf}	2568.199353
CC-4047-CP-010	252	4	AUC_{inf}	618.4136978
CC-4047-CP-010	252	20	AUC_{inf}	2816.959633
CC-4047-CP-010	253	4	AUC_{inf}	568.1162068
CC-4047-CP-010	253	20	AUC_{inf}	2911.916551
CC-4047-CP-010	254	4	AUC_{inf}	388.9562261
CC-4047-CP-010	254	20	AUC_{inf}	2290.548733
CC-4047-CP-010	255	4	AUC_{inf}	367.5800745
CC-4047-CP-010	256	4	AUC_{inf}	343.9854919
CC-4047-CP-010	256	20	AUC_{inf}	1894.749048
CC-4047-CP-010	257	4	AUC_{inf}	692.7932581
CC-4047-CP-010	257	20	AUC_{inf}	2460.429472
CC-4047-CP-010	258	4	AUC_{inf}	460.9713154
CC-4047-CP-010	258	20	AUC_{inf}	1915.216981
CC-4047-CP-010	259	4	AUC_{inf}	430.9210447
CC-4047-CP-010	259	20	AUC_{inf}	2112.926613
CC-4047-CP-010	260	4	AUC_{inf}	606.6745466
CC-4047-CP-010	260	20	AUC_{inf}	3173.92231
CC-4047-CP-010	261	4	AUC_{inf}	623.0650413
CC-4047-CP-010	261	20	AUC_{inf}	2514.674737
CC-4047-CP-010	262	4	AUC_{inf}	357.6104025
CC-4047-CP-010	262	20	AUC_{inf}	1578.647115
CC-4047-CP-010	263	4	AUC_{inf}	576.6340802
CC-4047-CP-010	263	20	AUC_{inf}	2555.445595
CC-4047-CP-010	264	4	AUC_{inf}	667.6654772
CC-4047-CP-010	264	20	AUC_{inf}	3367.091475
CC-4047-CP-010	265	4	AUC_{inf}	436.6271288
CC-4047-CP-010	265	20	AUC_{inf}	2108.228855
CC-4047-CP-010	266	4	AUC_{inf}	869.7211484
CC-4047-CP-010	266	20	AUC_{inf}	4277.975124
CC-4047-CP-010	267	4	AUC_{inf}	371.0965592
CC-4047-CP-010	267	20	AUC_{inf}	1841.334903

表 2.7.2 - 27 併合解析に用いたデータ［CP-006 試験，CP-007 試験及び CP-010 試験］（続き）

Study Number	Subject Number	Dose (mg)	PK Parameter	Value
CC-4047-CP-010	268	4	AUC_{inf}	393.2031188
CC-4047-CP-010	268	20	AUC_{inf}	2368.339891
CC-4047-CP-010	269	4	AUC_{inf}	371.3793947
CC-4047-CP-010	269	20	AUC_{inf}	1991.152738
CC-4047-CP-010	270	4	AUC_{inf}	430.6760844
CC-4047-CP-010	270	20	AUC_{inf}	2197.198263
CC-4047-CP-010	271	4	AUC_{inf}	848.5053152
CC-4047-CP-010	271	20	AUC_{inf}	4465.626768
CC-4047-CP-010	272	4	AUC_{inf}	485.7111529
CC-4047-CP-010	272	20	AUC_{inf}	2538.10641
CC-4047-CP-006	101	0.5	C_{max}	5.73
CC-4047-CP-006	102	0.5	C_{max}	8.53
CC-4047-CP-006	103	0.5	C_{max}	6.92
CC-4047-CP-006	105	0.5	C_{max}	5.28
CC-4047-CP-006	106	0.5	C_{max}	7.01
CC-4047-CP-006	107	0.5	C_{max}	8.66
CC-4047-CP-006	108	0.5	C_{max}	6.27
CC-4047-CP-006	110	0.5	C_{max}	6.18
CC-4047-CP-006	204	1	C_{max}	11.07
CC-4047-CP-006	205	1	C_{max}	15.94
CC-4047-CP-006	206	1	C_{max}	15.99
CC-4047-CP-006	207	1	C_{max}	9.74
CC-4047-CP-006	208	1	C_{max}	14.46
CC-4047-CP-006	209	1	C_{max}	12.04
CC-4047-CP-006	210	1	C_{max}	12.39
CC-4047-CP-006	211	1	C_{max}	14.51
CC-4047-CP-006	301	2	C_{max}	31.43
CC-4047-CP-006	303	2	C_{max}	31.18
CC-4047-CP-006	305	2	C_{max}	24.87
CC-4047-CP-006	306	2	C_{max}	23.18
CC-4047-CP-006	307	2	C_{max}	22.78
CC-4047-CP-006	308	2	C_{max}	38.18
CC-4047-CP-006	310	2	C_{max}	32.78
CC-4047-CP-006	311	2	C_{max}	26.67
CC-4047-CP-007	1001101	4	C_{max}	54.608
CC-4047-CP-007	1001101	4	C_{max}	55.42
CC-4047-CP-007	1001102	4	C_{max}	57.029
CC-4047-CP-007	1001102	4	C_{max}	63.835
CC-4047-CP-007	1001103	4	C_{max}	40.313
CC-4047-CP-007	1001103	4	C_{max}	42.429
CC-4047-CP-007	1001104	4	C_{max}	55.329
CC-4047-CP-007	1001104	4	C_{max}	58.859
CC-4047-CP-007	1001105	4	C_{max}	50.721
CC-4047-CP-007	1001105	4	C_{max}	56.387
CC-4047-CP-007	1001106	4	C_{max}	51.483
CC-4047-CP-007	1001106	4	C_{max}	59.596
CC-4047-CP-007	1001107	4	C_{max}	51.6
CC-4047-CP-007	1001107	4	C_{max}	65.238
CC-4047-CP-007	1001108	4	C_{max}	60.722
CC-4047-CP-007	1001108	4	C_{max}	79.605

表 2.7.2 - 27 併合解析に用いたデータ［CP-006 試験，CP-007 試験及び CP-010 試験］（続き）

Study Number	Subject Number	Dose (mg)	PK Parameter	Value
CC-4047-CP-007	1001109	4	C_{max}	67.651
CC-4047-CP-007	1001109	4	C_{max}	69.286
CC-4047-CP-007	1001110	4	C_{max}	73.153
CC-4047-CP-007	1001110	4	C_{max}	75.193
CC-4047-CP-007	1001111	4	C_{max}	49.435
CC-4047-CP-007	1001112	4	C_{max}	30.934
CC-4047-CP-007	1001112	4	C_{max}	32.995
CC-4047-CP-007	1001113	4	C_{max}	44.218
CC-4047-CP-007	1001113	4	C_{max}	49.884
CC-4047-CP-007	1001114	4	C_{max}	52.179
CC-4047-CP-007	1001114	4	C_{max}	72.085
CC-4047-CP-007	1001115	4	C_{max}	78.529
CC-4047-CP-007	1001115	4	C_{max}	82.885
CC-4047-CP-007	1001116	4	C_{max}	44.48
CC-4047-CP-007	1001116	4	C_{max}	54.847
CC-4047-CP-007	1001117	4	C_{max}	62.27
CC-4047-CP-007	1001117	4	C_{max}	63.737
CC-4047-CP-007	1001118	4	C_{max}	48.589
CC-4047-CP-007	1001118	4	C_{max}	48.769
CC-4047-CP-007	1001119	4	C_{max}	49.185
CC-4047-CP-007	1001119	4	C_{max}	76.957
CC-4047-CP-007	1001120	4	C_{max}	57.527
CC-4047-CP-007	1001120	4	C_{max}	60.197
CC-4047-CP-007	1001121	4	C_{max}	50.039
CC-4047-CP-007	1001121	4	C_{max}	56.104
CC-4047-CP-007	1001122	4	C_{max}	43.751
CC-4047-CP-007	1001122	4	C_{max}	53.089
CC-4047-CP-007	1001123	4	C_{max}	48.67
CC-4047-CP-007	1001123	4	C_{max}	53.398
CC-4047-CP-007	1001124	4	C_{max}	52.878
CC-4047-CP-007	1001124	4	C_{max}	55.2
CC-4047-CP-007	1001125	4	C_{max}	45.982
CC-4047-CP-007	1001125	4	C_{max}	53.912
CC-4047-CP-007	1001126	4	C_{max}	55.835
CC-4047-CP-007	1001126	4	C_{max}	58.43
CC-4047-CP-007	1001127	4	C_{max}	47.742
CC-4047-CP-007	1001127	4	C_{max}	51.561
CC-4047-CP-007	1001128	4	C_{max}	65.419
CC-4047-CP-007	1001128	4	C_{max}	66.794
CC-4047-CP-007	1001129	4	C_{max}	56.867
CC-4047-CP-007	1001129	4	C_{max}	72.533
CC-4047-CP-007	1001130	4	C_{max}	73.559
CC-4047-CP-007	1001130	4	C_{max}	80.09
CC-4047-CP-007	1001131	4	C_{max}	64.418
CC-4047-CP-007	1001131	4	C_{max}	80.91
CC-4047-CP-007	1001132	4	C_{max}	54.038
CC-4047-CP-007	1001132	4	C_{max}	69.602
CC-4047-CP-007	1001133	4	C_{max}	36.946
CC-4047-CP-007	1001133	4	C_{max}	47.217
CC-4047-CP-007	1001134	4	C_{max}	68.5

表 2.7.2 - 27 併合解析に用いたデータ［CP-006 試験，CP-007 試験及び CP-010 試験］（続き）

Study Number	Subject Number	Dose (mg)	PK Parameter	Value
CC-4047-CP-007	1001134	4	C_{max}	70.312
CC-4047-CP-007	1001135	4	C_{max}	53.437
CC-4047-CP-007	1001135	4	C_{max}	72.002
CC-4047-CP-007	1001136	4	C_{max}	54.234
CC-4047-CP-007	1001136	4	C_{max}	56.147
CC-4047-CP-007	1001201	3	C_{max}	30.405
CC-4047-CP-007	1001201	3	C_{max}	46.864
CC-4047-CP-007	1001202	3	C_{max}	53.419
CC-4047-CP-007	1001202	3	C_{max}	54.513
CC-4047-CP-007	1001203	3	C_{max}	44.702
CC-4047-CP-007	1001203	3	C_{max}	52.413
CC-4047-CP-007	1001204	3	C_{max}	40.368
CC-4047-CP-007	1001204	3	C_{max}	40.919
CC-4047-CP-007	1001205	3	C_{max}	36.71
CC-4047-CP-007	1001205	3	C_{max}	37.663
CC-4047-CP-007	1001206	3	C_{max}	25.204
CC-4047-CP-007	1001206	3	C_{max}	30.244
CC-4047-CP-007	1001207	3	C_{max}	46.739
CC-4047-CP-007	1001207	3	C_{max}	51.806
CC-4047-CP-007	1001208	3	C_{max}	52.542
CC-4047-CP-007	1001208	3	C_{max}	59.518
CC-4047-CP-007	1001209	3	C_{max}	46.496
CC-4047-CP-007	1001209	3	C_{max}	49.923
CC-4047-CP-007	1001210	3	C_{max}	38.843
CC-4047-CP-007	1001210	3	C_{max}	40.357
CC-4047-CP-007	1001211	3	C_{max}	28.777
CC-4047-CP-007	1001211	3	C_{max}	31.31
CC-4047-CP-007	1001212	3	C_{max}	34.109
CC-4047-CP-007	1001212	3	C_{max}	40.209
CC-4047-CP-007	1001213	3	C_{max}	42.53
CC-4047-CP-007	1001214	3	C_{max}	36.662
CC-4047-CP-007	1001214	3	C_{max}	39.139
CC-4047-CP-007	1001215	3	C_{max}	41.127
CC-4047-CP-007	1001215	3	C_{max}	43.338
CC-4047-CP-007	1001216	3	C_{max}	29.048
CC-4047-CP-007	1001216	3	C_{max}	34.056
CC-4047-CP-007	1001217	3	C_{max}	39.158
CC-4047-CP-007	1001217	3	C_{max}	57.307
CC-4047-CP-007	1001218	3	C_{max}	37.964
CC-4047-CP-007	1001218	3	C_{max}	42.446
CC-4047-CP-007	1001219	3	C_{max}	45.415
CC-4047-CP-007	1001219	3	C_{max}	46.195
CC-4047-CP-007	1001220	3	C_{max}	37.292
CC-4047-CP-007	1001220	3	C_{max}	45.295
CC-4047-CP-007	1001221	3	C_{max}	49.438
CC-4047-CP-007	1001221	3	C_{max}	56.716
CC-4047-CP-007	1001222	3	C_{max}	40.42
CC-4047-CP-007	1001222	3	C_{max}	41.969
CC-4047-CP-007	1001223	3	C_{max}	46.103
CC-4047-CP-007	1001223	3	C_{max}	50.412

表 2.7.2 - 27 併合解析に用いたデータ［CP-006 試験，CP-007 試験及び CP-010 試験］（続き）

Study Number	Subject Number	Dose (mg)	PK Parameter	Value
CC-4047-CP-007	1001224	3	C_{max}	37.822
CC-4047-CP-007	1001224	3	C_{max}	37.934
CC-4047-CP-007	1001225	3	C_{max}	35.737
CC-4047-CP-007	1001226	3	C_{max}	37.03
CC-4047-CP-007	1001226	3	C_{max}	41.07
CC-4047-CP-007	1001227	3	C_{max}	34.687
CC-4047-CP-007	1001227	3	C_{max}	42.43
CC-4047-CP-007	1001228	3	C_{max}	56.037
CC-4047-CP-007	1001228	3	C_{max}	61.498
CC-4047-CP-007	1001229	3	C_{max}	33.73
CC-4047-CP-007	1001229	3	C_{max}	39.58
CC-4047-CP-007	1001230	3	C_{max}	32.757
CC-4047-CP-007	1001230	3	C_{max}	38.388
CC-4047-CP-007	1001231	3	C_{max}	36.822
CC-4047-CP-007	1001231	3	C_{max}	40.82
CC-4047-CP-007	1001232	3	C_{max}	37.601
CC-4047-CP-007	1001232	3	C_{max}	45.261
CC-4047-CP-007	1001233	3	C_{max}	44.35
CC-4047-CP-007	1001233	3	C_{max}	51.165
CC-4047-CP-007	1001234	3	C_{max}	50.4
CC-4047-CP-007	1001234	3	C_{max}	51.014
CC-4047-CP-007	1001235	3	C_{max}	42.153
CC-4047-CP-007	1001235	3	C_{max}	47.382
CC-4047-CP-007	1001236	3	C_{max}	37.149
CC-4047-CP-007	1001236	3	C_{max}	39.01
CC-4047-CP-010	201	4	C_{max}	46.211
CC-4047-CP-010	201	20	C_{max}	217.025
CC-4047-CP-010	202	4	C_{max}	76.249
CC-4047-CP-010	202	20	C_{max}	319.558
CC-4047-CP-010	203	4	C_{max}	40.983
CC-4047-CP-010	203	20	C_{max}	145.294
CC-4047-CP-010	204	4	C_{max}	63.657
CC-4047-CP-010	204	20	C_{max}	267.705
CC-4047-CP-010	205	4	C_{max}	33.474
CC-4047-CP-010	205	20	C_{max}	160.806
CC-4047-CP-010	206	4	C_{max}	62.301
CC-4047-CP-010	206	20	C_{max}	251.869
CC-4047-CP-010	207	4	C_{max}	60.714
CC-4047-CP-010	207	20	C_{max}	215.547
CC-4047-CP-010	208	4	C_{max}	46.927
CC-4047-CP-010	208	20	C_{max}	273.861
CC-4047-CP-010	209	4	C_{max}	48.624
CC-4047-CP-010	209	20	C_{max}	201.222
CC-4047-CP-010	210	4	C_{max}	50.975
CC-4047-CP-010	210	20	C_{max}	254.692
CC-4047-CP-010	211	4	C_{max}	55.017
CC-4047-CP-010	211	20	C_{max}	202.056
CC-4047-CP-010	212	4	C_{max}	57.105
CC-4047-CP-010	212	20	C_{max}	263.25
CC-4047-CP-010	213	4	C_{max}	76.645

表 2.7.2 - 27 併合解析に用いたデータ［CP-006 試験，CP-007 試験及び CP-010 試験］（続き）

Study Number	Subject Number	Dose (mg)	PK Parameter	Value
CC-4047-CP-010	213	20	C_{max}	334.718
CC-4047-CP-010	214	4	C_{max}	65.962
CC-4047-CP-010	214	20	C_{max}	275.451
CC-4047-CP-010	215	4	C_{max}	50.592
CC-4047-CP-010	215	20	C_{max}	274.968
CC-4047-CP-010	216	4	C_{max}	47.482
CC-4047-CP-010	217	4	C_{max}	59.459
CC-4047-CP-010	217	20	C_{max}	292.589
CC-4047-CP-010	218	4	C_{max}	53.472
CC-4047-CP-010	218	20	C_{max}	268.438
CC-4047-CP-010	219	4	C_{max}	49.37
CC-4047-CP-010	219	20	C_{max}	229.189
CC-4047-CP-010	220	4	C_{max}	52.775
CC-4047-CP-010	220	20	C_{max}	231.714
CC-4047-CP-010	221	4	C_{max}	63.216
CC-4047-CP-010	221	20	C_{max}	238.81
CC-4047-CP-010	222	4	C_{max}	64.682
CC-4047-CP-010	222	20	C_{max}	311.734
CC-4047-CP-010	223	4	C_{max}	54.622
CC-4047-CP-010	223	20	C_{max}	266.418
CC-4047-CP-010	224	4	C_{max}	53.358
CC-4047-CP-010	224	20	C_{max}	217.748
CC-4047-CP-010	225	4	C_{max}	48.506
CC-4047-CP-010	225	20	C_{max}	235.35
CC-4047-CP-010	226	4	C_{max}	39.37
CC-4047-CP-010	226	20	C_{max}	167.738
CC-4047-CP-010	227	4	C_{max}	56.568
CC-4047-CP-010	227	20	C_{max}	210.505
CC-4047-CP-010	228	4	C_{max}	42.659
CC-4047-CP-010	228	20	C_{max}	198.469
CC-4047-CP-010	229	4	C_{max}	56.308
CC-4047-CP-010	230	4	C_{max}	69.603
CC-4047-CP-010	230	20	C_{max}	278.029
CC-4047-CP-010	231	4	C_{max}	62.939
CC-4047-CP-010	231	20	C_{max}	347.756
CC-4047-CP-010	232	4	C_{max}	60.587
CC-4047-CP-010	232	20	C_{max}	288.423
CC-4047-CP-010	233	4	C_{max}	39.93
CC-4047-CP-010	233	20	C_{max}	174.977
CC-4047-CP-010	234	4	C_{max}	55.601
CC-4047-CP-010	234	20	C_{max}	215.189
CC-4047-CP-010	235	4	C_{max}	54.387
CC-4047-CP-010	235	20	C_{max}	210.65
CC-4047-CP-010	236	4	C_{max}	72.371
CC-4047-CP-010	236	20	C_{max}	315.084
CC-4047-CP-010	237	4	C_{max}	42.328
CC-4047-CP-010	237	20	C_{max}	219.666
CC-4047-CP-010	238	4	C_{max}	60.391
CC-4047-CP-010	238	20	C_{max}	290.131
CC-4047-CP-010	239	4	C_{max}	65.428

表 2.7.2 - 27 併合解析に用いたデータ［CP-006 試験，CP-007 試験及び CP-010 試験］（続き）

Study Number	Subject Number	Dose (mg)	PK Parameter	Value
CC-4047-CP-010	239	20	C_{max}	292.802
CC-4047-CP-010	241	4	C_{max}	70.451
CC-4047-CP-010	241	20	C_{max}	278.349
CC-4047-CP-010	242	4	C_{max}	58.299
CC-4047-CP-010	242	20	C_{max}	215.301
CC-4047-CP-010	243	4	C_{max}	42.646
CC-4047-CP-010	243	20	C_{max}	204.475
CC-4047-CP-010	244	4	C_{max}	53.633
CC-4047-CP-010	244	20	C_{max}	184.855
CC-4047-CP-010	245	4	C_{max}	47.845
CC-4047-CP-010	245	20	C_{max}	194.684
CC-4047-CP-010	246	4	C_{max}	53.852
CC-4047-CP-010	246	20	C_{max}	295.902
CC-4047-CP-010	247	20	C_{max}	249.366
CC-4047-CP-010	248	4	C_{max}	47.31
CC-4047-CP-010	248	20	C_{max}	221.97
CC-4047-CP-010	249	4	C_{max}	42.758
CC-4047-CP-010	249	20	C_{max}	185.166
CC-4047-CP-010	250	4	C_{max}	55.041
CC-4047-CP-010	250	20	C_{max}	178.708
CC-4047-CP-010	251	4	C_{max}	60.986
CC-4047-CP-010	251	20	C_{max}	204.459
CC-4047-CP-010	252	4	C_{max}	58.063
CC-4047-CP-010	252	20	C_{max}	265.681
CC-4047-CP-010	253	4	C_{max}	59.113
CC-4047-CP-010	253	20	C_{max}	300.925
CC-4047-CP-010	254	4	C_{max}	54.459
CC-4047-CP-010	254	20	C_{max}	239.318
CC-4047-CP-010	255	4	C_{max}	37.153
CC-4047-CP-010	256	4	C_{max}	35.121
CC-4047-CP-010	256	20	C_{max}	163.274
CC-4047-CP-010	257	4	C_{max}	71.815
CC-4047-CP-010	257	20	C_{max}	262.916
CC-4047-CP-010	258	4	C_{max}	66.65
CC-4047-CP-010	258	20	C_{max}	249.08
CC-4047-CP-010	259	4	C_{max}	56.262
CC-4047-CP-010	259	20	C_{max}	222.953
CC-4047-CP-010	260	4	C_{max}	54.024
CC-4047-CP-010	260	20	C_{max}	242.422
CC-4047-CP-010	261	4	C_{max}	68.348
CC-4047-CP-010	261	20	C_{max}	184.805
CC-4047-CP-010	262	4	C_{max}	35.846
CC-4047-CP-010	262	20	C_{max}	159.264
CC-4047-CP-010	263	4	C_{max}	53.64
CC-4047-CP-010	263	20	C_{max}	232.735
CC-4047-CP-010	264	4	C_{max}	64.064
CC-4047-CP-010	264	20	C_{max}	236.206
CC-4047-CP-010	265	4	C_{max}	45.663
CC-4047-CP-010	265	20	C_{max}	202.849
CC-4047-CP-010	266	4	C_{max}	81.511

表 2.7.2 - 27 併合解析に用いたデータ［CP-006 試験，CP-007 試験及び CP-010 試験］（続き）

Study Number	Subject Number	Dose (mg)	PK Parameter	Value
CC-4047-CP-010	266	20	C_{max}	261.937
CC-4047-CP-010	267	4	C_{max}	46.587
CC-4047-CP-010	267	20	C_{max}	207.021
CC-4047-CP-010	268	4	C_{max}	44.559
CC-4047-CP-010	268	20	C_{max}	242.097
CC-4047-CP-010	269	4	C_{max}	40.047
CC-4047-CP-010	269	20	C_{max}	202.126
CC-4047-CP-010	270	4	C_{max}	45.872
CC-4047-CP-010	270	20	C_{max}	154.657
CC-4047-CP-010	271	4	C_{max}	75.278
CC-4047-CP-010	271	20	C_{max}	326.624
CC-4047-CP-010	272	4	C_{max}	51.467
CC-4047-CP-010	272	20	C_{max}	200.38

AUCinf = area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; Cmax = maximum plasma concentration.

2.7.2.5.3 付録 B

MF-002 試験で人種別の PK 解析に用いた人口統計学的データを表 2.7.2 - 28 に示す。PK パラメータ算出のために用いた人種及び民族の人口統計学的データは，白人，日本人及び中国人である。対象被験者 15 名のうち，1 名はその他であった。サブセット解析を表 2.7.2 - 29 に示す。

表 2.7.2 - 28 MF-002 のサブセット薬物動態解析 – Part 1

Subject ID	Study Number	Visit	Scheduled Time	Actual Time	Concentration	Treatment	Race
3041002	CC-4047-MF-002	2	0	0	0	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	2	0.5	0.5	12.111	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	2	1	1	14.788	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	2	2	2	12.928	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	2	3	3	11.542	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	2	4	4	8.77	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	2	6	6	5.64	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	2	8	8	5.213	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	2	24	24	1.134	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	4	0	0	1.836	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	4	0.5	0.467	10.557	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	4	1	0.967	15.426	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	4	2	1.967	15.334	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	4	3	3	15.091	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	4	4	3.983	12.159	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	4	6	5.967	9.522	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	4	8	8	7.366	POM	Chinese
3041002	CC-4047-MF-002	4	24	24	2.031	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	2	0	0	0	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	2	0.5	0.5	4.623	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	2	1	1	3.759	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	2	2	2	3.579	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	2	3	3	5.428	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	2	4	4	7.688	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	2	6	6	6.374	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	2	8	8	3.874	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	2	24	24	0.397	POM	Chinese

表 2.7.2 - 28 MF-002 のサブセット薬物動態解析 – Part 1（続き）

Subject ID	Study Number	Visit	Scheduled Time	Actual Time	Concentration	Treatment	Race
3041003	CC-4047-MF-002	4	0	0	0.365	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	4	0.5	0.483	0.838	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	4	1	1	1.506	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	4	2	2	7.029	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	4	3	2.983	7.57	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	4	4	4.017	7.13	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	4	6	6	5.01	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	4	8	8.017	3.396	POM	Chinese
3041003	CC-4047-MF-002	4	24	24.017	0.42	POM	Chinese
3041004	CC-4047-MF-002	2	0	0	0	POM	Chinese
3041004	CC-4047-MF-002	2	0.5	0.417	0.311	POM	Chinese
3041004	CC-4047-MF-002	2	1	0.917	0.796	POM	Chinese
3041004	CC-4047-MF-002	2	2	1.917	6.605	POM	Chinese
3041004	CC-4047-MF-002	2	3	2.933	6.501	POM	Chinese
3041004	CC-4047-MF-002	2	4	3.933	8.311	POM	Chinese
3041004	CC-4047-MF-002	2	6	5.917	4.417	POM	Chinese
3041004	CC-4047-MF-002	2	8	7.95	3.279	POM	Chinese
3041004	CC-4047-MF-002	2	24	23.95	0.272	POM	Chinese
6011007	CC-4047-MF-002	2	0	0	0	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	2	0.5	0.417	0.532	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	2	1	0.917	6.345	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	2	2	1.917	6.331	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	2	3	2.917	5.58	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	2	4	3.917	4.747	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	2	6	5.917	3.914	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	2	8	7.917	3.215	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	2	24	23.917	0.799	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	4	0	0	2.131	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	4	0.5	0.5	2.007	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	4	1	1	2.221	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	4	2	2	3.529	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	4	3	3	5.243	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	4	4	4	7.655	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	4	6	6	6.303	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	4	8	8	5.593	POM	White
6011007	CC-4047-MF-002	4	24	24	1.673	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	2	0	0	0	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	2	0.5	0.417	7.987	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	2	1	1.083	6.899	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	2	2	2.083	6.745	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	2	3	2.917	5.672	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	2	4	4.033	4.984	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	2	6	6.017	3.34	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	2	8	8.167	2.849	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	2	24	22.25	0.779	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	4	0	0	0.271	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	4	0.5	0.533	0.761	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	4	1	1.083	3.207	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	4	2	2	6.79	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	4	3	3.05	6.325	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	4	4	4.167	5.481	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	4	6	6.083	3.688	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	4	8	8	2.605	POM	White
6031003	CC-4047-MF-002	4	24	23.667	1.01	POM	White
8001032	CC-4047-MF-002	2	0	0	0	POM	White
8001032	CC-4047-MF-002	2	0.5	0.783	0.828	POM	White
8001032	CC-4047-MF-002	2	1	1.283	11.473	POM	White
8001032	CC-4047-MF-002	2	2	2.283	13.865	POM	White
8001032	CC-4047-MF-002	2	3	3.267	13.86	POM	White
8001032	CC-4047-MF-002	2	4	4.267	13.221	POM	White
8001032	CC-4047-MF-002	2	24	24.3	1.448	POM	White

表 2.7.2 - 28 MF-002 のサブセット薬物動態解析 – Part 1（続き）

Subject ID	Study Number	Visit	Scheduled Time	Actual Time	Concentration	Treatment	Race
8001032	CC-4047-MF-002	4	0	0	0	POM	White
8001032	CC-4047-MF-002	4	0.5	0.5	0	POM	White
8001032	CC-4047-MF-002	4	1	1.433	0	POM	White
8001032	CC-4047-MF-002	4	2	2.067	0	POM	White
8001032	CC-4047-MF-002	4	3	3.233	0	POM	White
8001032	CC-4047-MF-002	4	4	4.45	0	POM	White
8001032	CC-4047-MF-002	4	6	6.2	10.476	POM	White
8001032	CC-4047-MF-002	4	8	7.9	11.709	POM	White
8001032	CC-4047-MF-002	4	24	23.867	2.337	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	2	0	0.083	0	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	2	0.5	3.633	1.259	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	2	1	3.85	2.322	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	2	2	4.833	6.248	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	2	3	5.7	7.339	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	2	4	6.433	8.089	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	2	6	8.817	7.948	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	2	8	10.333	6.776	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	2	24	26.133	6.898	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	4	0	0	10.527	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	4	0.5	0.15	9.869	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	4	2	1.183	9.72	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	4	3	2.15	8.861	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	4	4	3.15	7.992	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	4	6	5.15	6.933	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	4	8	7.15	5.627	POM	White
8001033	CC-4047-MF-002	4	24	22.983	1.715	POM	White
8001035	CC-4047-MF-002	2	0	0	0	POM	Other
8001035	CC-4047-MF-002	2	0.5	0.5	3.101	POM	Other
8001035	CC-4047-MF-002	2	1	1	8.553	POM	Other
8001035	CC-4047-MF-002	2	2	2	10.551	POM	Other
8001035	CC-4047-MF-002	2	3	3	8.462	POM	Other
8001035	CC-4047-MF-002	2	4	4	7.754	POM	Other
8001035	CC-4047-MF-002	2	6	6	5.319	POM	Other
8001035	CC-4047-MF-002	2	24	24.017	8.189	POM	Other
8001035	CC-4047-MF-002	4	3	3.217	8.014	POM	Other
8001035	CC-4047-MF-002	4	4	4.15	6.117	POM	Other
8001035	CC-4047-MF-002	4	6	6	5.206	POM	Other
8001035	CC-4047-MF-002	4	8	8	3.48	POM	Other
8501001	CC-4047-MF-002	2	0	0	0	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	2	0.5	0.5	4.813	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	2	1	1.083	7.847	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	2	2	2	8.305	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	2	3	3	8.348	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	2	4	4	7.636	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	2	6	6	5.56	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	2	8	8	4.49	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	2	24	24	0.676	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	4	0	0	0.978	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	4	0.5	0.5	1.399	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	4	1	1	2.34	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	4	2	2	8.93	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	4	3	3	8.33	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	4	4	4	7.57	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	4	6	6	5.617	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	4	8	8	4.958	POM	Japanese
8501001	CC-4047-MF-002	4	24	25.5	0.751	POM	Japanese
8501003	CC-4047-MF-002	2	0	0	0	POM	Japanese
8501003	CC-4047-MF-002	2	0.5	0.5	6.59	POM	Japanese
8501003	CC-4047-MF-002	2	1	1	8.47	POM	Japanese
8501003	CC-4047-MF-002	2	2	1.833	8.075	POM	Japanese
8501003	CC-4047-MF-002	2	3	3	6.095	POM	Japanese

表 2.7.2 - 28 MF-002 のサブセット薬物動態解析 – Part 1（続き）

Subject ID	Study Number	Visit	Scheduled Time	Actual Time	Concentration	Treatment	Race
8501003	CC-4047-MF-002	2	4	4	4.553	POM	Japanese
8501003	CC-4047-MF-002	2	6	6	3.712	POM	Japanese
8501003	CC-4047-MF-002	2	8	8.167	2.522	POM	Japanese
8501003	CC-4047-MF-002	2	24	24.833	0	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	2	0	0	0	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	2	0.5	0.5	0	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	2	1	1	0.51	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	2	2	2	2.564	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	2	3	3.017	4.125	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	2	4	4.033	5.7	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	2	6	5.717	6.233	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	2	8	7.667	6.776	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	2	24	22.25	1.467	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	4	0	0	1.716	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	4	0.5	0.583	1.626	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	4	1	1.05	1.57	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	4	2	2	1.51	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	4	3	3.083	2.157	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	4	4	4.15	4.19	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	4	6	6.083	5.442	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	4	8	7.883	7.15	POM	Japanese
8511002	CC-4047-MF-002	4	24	23.783	1.872	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	2	0	0	0	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	2	0.5	0.5	0.729	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	2	1	0.917	6.692	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	2	2	1.883	9.732	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	2	3	2.85	10.423	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	2	4	3.883	9.43	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	2	6	5.8	7.098	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	2	8	7.783	5.206	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	2	24	25.6	0.685	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	4	0	0	0.898	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	4	0.5	0.55	2.362	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	4	1	1.017	6.12	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	4	2	1.933	12.01	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	4	3	2.933	13.099	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	4	4	3.967	11.1	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	4	6	5.867	8.174	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	4	8	7.783	6.434	POM	Japanese
8521001	CC-4047-MF-002	4	24	25.117	0.812	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	2	0	0	0	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	2	0.5	0.433	0.342	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	2	1	0.867	1.995	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	2	2	1.983	7.572	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	2	3	2.933	8.976	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	2	4	3.95	8.431	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	2	6	5.933	6.799	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	2	8	7.967	5.82	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	2	24	22.883	1.122	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	4	0	0	0.674	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	4	0.5	0.467	9.517	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	4	1	0.95	10.598	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	4	2	1.967	8.915	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	4	3	2.983	7.379	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	4	4	4	6.802	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	4	6	5.967	4.964	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	4	8	7.7	4.322	POM	Japanese
8531001	CC-4047-MF-002	4	24	23.417	0.669	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	2	0	0	0	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	2	0.5	0.467	2.98	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	2	1	0.967	7.436	POM	Japanese

表 2.7.2 - 28 MF-002 のサブセット薬物動態解析 – Part 1（続き）

Subject ID	Study Number	Visit	Scheduled Time	Actual Time	Concentration	Treatment	Race
8541001	CC-4047-MF-002	2	2	1.9	9.106	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	2	3	2.967	8.668	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	2	4	4	7.463	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	2	6	5.667	5.541	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	2	8	7.667	3.891	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	2	24	22.75	0.563	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	4	0	0.067	0.372	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	4	0.5	0.5	0.569	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	4	1	0.883	2.885	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	4	2	1.9	8.734	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	4	3	2.883	8.825	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	4	4	3.917	7.208	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	4	6	5.933	5.317	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	4	8	7.8	4.2	POM	Japanese
8541001	CC-4047-MF-002	4	24	22.883	0.552	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	2	0	0	0	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	2	0.5	0.517	0.996	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	2	1	0.983	7.784	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	2	2	2.083	12.737	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	2	3	2.833	9.987	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	2	4	4.083	7.643	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	2	6	6.083	5.967	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	2	8	7.667	4.656	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	2	24	23.083	0.758	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	4	0	0	1.444	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	4	0.5	0.583	2.59	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	4	1	1.05	8.681	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	4	2	2.05	12.1	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	4	3	3.017	15.434	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	4	4	4	14.281	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	4	6	6	10.509	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	4	8	8	8.161	POM	Japanese
8551001	CC-4047-MF-002	4	24	23.967	1.525	POM	Japanese

POM = pomalidomide

表 2.7.2 - 29 MF-002 のサブセット薬物動態解析 – Part 2

Study Number	Subject ID (Visit Number)	Treatment	Race	Parameter	Units	Estimated Value
CC-4047-MF-002	3041002	POM	Chinese	Accumulation Ratio		1.37436020829151
CC-4047-MF-002	3041002 (2)	POM	Chinese	AUC_{24}	hr*ug/L	122.0405
CC-4047-MF-002	3041002 (2)	POM	Chinese	CL/F	L/hr	3.71931365850497
CC-4047-MF-002	3041002 (2)	POM	Chinese	C_{max}	ug/L	14.788
CC-4047-MF-002	3041002 (2)	POM	Chinese	$T_{1/2}$	hr	7.57505050795429
CC-4047-MF-002	3041002 (2)	POM	Chinese	T_{max}	hr	1
CC-4047-MF-002	3041002 (2)	POM	Chinese	V_z/F	L	40.6464739499331
CC-4047-MF-002	3041002 (4)	POM	Chinese	AUC_{24}	hr*ug/L	167.727607
CC-4047-MF-002	3041002 (4)	POM	Chinese	CL/F	L/hr	2.98102386925487
CC-4047-MF-002	3041002 (4)	POM	Chinese	C_{max}	ug/L	15.426
CC-4047-MF-002	3041002 (4)	POM	Chinese	$T_{1/2}$	hr	8.28025045427531
CC-4047-MF-002	3041002 (4)	POM	Chinese	T_{max}	hr	0.967
CC-4047-MF-002	3041002 (4)	POM	Chinese	V_z/F	L	35.6109422931837

表 2.7.2 - 29 MF-002 のサブセット薬物動態解析 – Part 2（続き）

Study Number	Subject ID (Visit Number)	Treatment	Race	Parameter	Units	Estimated Value
CC-4047-MF-002	3041003	POM	Chinese	Accumulation Ratio		0.928257692746837
CC-4047-MF-002	3041003 (2)	POM	Chinese	AUC_{24}	hr*ug/L	76.45975
CC-4047-MF-002	3041003 (2)	POM	Chinese	CL/F	L/hr	6.3194711697491
CC-4047-MF-002	3041003 (2)	POM	Chinese	C_{max}	ug/L	7.688
CC-4047-MF-002	3041003 (2)	POM	Chinese	$T_{1/2}$	hr	4.64564790027107
CC-4047-MF-002	3041003 (2)	POM	Chinese	T_{max}	hr	4
CC-4047-MF-002	3041003 (2)	POM	Chinese	V_z/F	L	42.354695790369
CC-4047-MF-002	3041003 (4)	POM	Chinese	AUC_{24}	hr*ug/L	70.974351123
CC-4047-MF-002	3041003 (4)	POM	Chinese	CL/F	L/hr	7.04479846717429
CC-4047-MF-002	3041003 (4)	POM	Chinese	C_{max}	ug/L	7.57
CC-4047-MF-002	3041003 (4)	POM	Chinese	$T_{1/2}$	hr	5.13722299700034
CC-4047-MF-002	3041003 (4)	POM	Chinese	T_{max}	hr	2.983
CC-4047-MF-002	3041003 (4)	POM	Chinese	V_z/F	L	52.2121444186855
CC-4047-MF-002	3041004	POM	Chinese	Accumulation Ratio		NA
CC-4047-MF-002	3041004 (2)	POM	Chinese	AUC_{24}	hr*ug/L	66.9766558679334
CC-4047-MF-002	3041004 (2)	POM	Chinese	CL/F	L/hr	7.27607532089655
CC-4047-MF-002	3041004 (2)	POM	Chinese	C_{max}	ug/L	8.311
CC-4047-MF-002	3041004 (2)	POM	Chinese	$T_{1/2}$	hr	4.47299991805277
CC-4047-MF-002	3041004 (2)	POM	Chinese	T_{max}	hr	3.933
CC-4047-MF-002	3041004 (2)	POM	Chinese	V_z/F	L	46.9537859013211
CC-4047-MF-002	6011007	POM	White	Accumulation Ratio		$1.48365464_{24}8843$
CC-4047-MF-002	6011007 (2)	POM	White	AUC_{24}	hr*ug/L	67.2552069345735
CC-4047-MF-002	6011007 (2)	POM	White	CL/F	L/hr	6.553914051399
CC-4047-MF-002	6011007 (2)	POM	White	C_{max}	ug/L	6.345
CC-4047-MF-002	6011007 (2)	POM	White	$T_{1/2}$	hr	7.89538660723416
CC-4047-MF-002	6011007 (2)	POM	White	T_{max}	hr	0.917
CC-4047-MF-002	6011007 (2)	POM	White	V_z/F	L	$74.653_{24}34634989$
CC-4047-MF-002	6011007 (4)	POM	White	AUC_{24}	hr*ug/L	99.7835
CC-4047-MF-002	6011007 (4)	POM	White	CL/F	L/hr	5.0108484869743
CC-4047-MF-002	6011007 (4)	POM	White	C_{max}	ug/L	7.655
CC-4047-MF-002	6011007 (4)	POM	White	$T_{1/2}$	hr	9.32183450665443
CC-4047-MF-002	6011007 (4)	POM	White	T_{max}	hr	4
CC-4047-MF-002	6011007 (4)	POM	White	V_z/F	L	67.3887186495661
CC-4047-MF-002	6031003	POM	White	Accumulation Ratio		0.948791250399291
CC-4047-MF-002	6031003 (2)	POM	White	AUC_{24}	hr*ug/L	66.2876968526689
CC-4047-MF-002	6031003 (2)	POM	White	CL/F	L/hr	6.79077961017717
CC-4047-MF-002	6031003 (2)	POM	White	C_{max}	ug/L	7.987
CC-4047-MF-002	6031003 (2)	POM	White	$T_{1/2}$	hr	7.65561848958042
CC-4047-MF-002	6031003 (2)	POM	White	T_{max}	hr	0.417
CC-4047-MF-002	6031003 (2)	POM	White	V_z/F	L	75.0022785930412
CC-4047-MF-002	6031003 (4)	POM	White	AUC_{24}	hr*ug/L	62.8931867829329
CC-4047-MF-002	6031003 (4)	POM	White	CL/F	L/hr	$7.9499867_{24}72554$
CC-4047-MF-002	6031003 (4)	POM	White	C_{max}	ug/L	6.79
CC-4047-MF-002	6031003 (4)	POM	White	$T_{1/2}$	hr	10.1086548045972

表 2.7.2 - 29 MF-002 のサブセット薬物動態解析 – Part 2（続き）

Study Number	Subject ID (Visit Number)	Treatment	Race	Parameter	Units	Estimated Value
CC-4047-MF-002	6031003 (4)	POM	White	T_{max}	hr	2
CC-4047-MF-002	6031003 (4)	POM	White	V_z/F	L	115.940270342672
CC-4047-MF-002	8001032	POM	White	Accumulation Ratio		NA
CC-4047-MF-002	8001032 (2)	POM	White	AUC_{24}	hr*ug/L	189.720804885264
CC-4047-MF-002	8001032 (2)	POM	White	CL/F	L/hr	2.45704441892926
CC-4047-MF-002	8001032 (2)	POM	White	C_{max}	ug/L	13.865
CC-4047-MF-002	8001032 (2)	POM	White	$T_{1/2}$	hr	6.37373441343976
CC-4047-MF-002	8001032 (2)	POM	White	T_{max}	hr	2.283
CC-4047-MF-002	8001032 (2)	POM	White	V_z/F	L	22.5933957570576
CC-4047-MF-002	8001032 (4)	POM	White	AUC_{24}	hr*ug/L	Missing
CC-4047-MF-002	8001032 (4)	POM	White	CL/F	L/hr	Missing
CC-4047-MF-002	8001032 (4)	POM	White	C_{max}	ug/L	11.709
CC-4047-MF-002	8001032 (4)	POM	White	$T_{1/2}$	hr	Missing
CC-4047-MF-002	8001032 (4)	POM	White	T_{max}	hr	7.9
CC-4047-MF-002	8001032 (4)	POM	White	V_z/F	L	Missing
CC-4047-MF-002	8001033	POM	White	Accumulation Ratio		0.819374622095623
CC-4047-MF-002	8001033 (2)	POM	White	AUC_{24}	hr*ug/L	141.985372255
CC-4047-MF-002	8001033 (2)	POM	White	CL/F	L/hr	0.412758803678116
CC-4047-MF-002	8001033 (2)	POM	White	C_{max}	ug/L	8.089
CC-4047-MF-002	8001033 (2)	POM	White	$T_{1/2}$	hr	105.979768109666
CC-4047-MF-002	8001033 (2)	POM	White	T_{max}	hr	6.433
CC-4047-MF-002	8001033 (2)	POM	White	V_z/F	L	63.1093706010492
CC-4047-MF-002	8001033 (4)	POM	White	AUC_{24}	hr*ug/L	116.339210734547
CC-4047-MF-002	8001033 (4)	POM	White	CL/F	L/hr	4.2977771367287
CC-4047-MF-002	8001033 (4)	POM	White	C_{max}	ug/L	10.527
CC-4047-MF-002	8001033 (4)	POM	White	$T_{1/2}$	hr	8.9517089629145
CC-4047-MF-002	8001033 (4)	POM	White	T_{max}	hr	0
CC-4047-MF-002	8001033 (4)	POM	White	V_z/F	L	$55.50401299_{24}27$
CC-4047-MF-002	8001035	POM	Other	Accumulation Ratio		0.388011302587463
CC-4047-MF-002	8001035 (2)	POM	Other	AUC_{24}	hr*ug/L	165.475878017983
CC-4047-MF-002	8001035 (2)	POM	Other	CL/F	L/hr	0.1119722646459_{24}
CC-4047-MF-002	8001035 (2)	POM	Other	C_{max}	ug/L	10.551
CC-4047-MF-002	8001035 (2)	POM	Other	$T_{1/2}$	hr	363.948945951409
CC-4047-MF-002	8001035 (2)	POM	Other	T_{max}	hr	2
CC-4047-MF-002	8001035 (2)	POM	Other	V_z/F	L	58.792979091043
CC-4047-MF-002	8001035 (4)	POM	Other	AUC_{24}	hr*ug/L	64.2065109765618
CC-4047-MF-002	8001035 (4)	POM	Other	CL/F	L/hr	7.78737222121479
CC-4047-MF-002	8001035 (4)	POM	Other	C_{max}	ug/L	8.014
CC-4047-MF-002	8001035 (4)	POM	Other	$T_{1/2}$	hr	4.27266801611227
CC-4047-MF-002	8001035 (4)	POM	Other	T_{max}	hr	3.217
CC-4047-MF-002	8001035 (4)	POM	Other	V_z/F	L	48.0025846635728
CC-4047-MF-002	8501001	POM	Japanese	Accumulation Ratio		1.03080707759882
CC-4047-MF-002	8501001 (2)	POM	Japanese	AUC_{24}	hr*ug/L	93.191832
CC-4047-MF-002	8501001 (2)	POM	Japanese	CL/F	L/hr	5.053443993935_{24}

表 2.7.2 - 29 MF-002 のサブセット薬物動態解析 – Part 2（続き）

Study Number	Subject ID (Visit Number)	Treatment	Race	Parameter	Units	Estimated Value
CC-4047-MF-002	8501001 (2)	POM	Japanese	C_{max}	ug/L	8.348
CC-4047-MF-002	8501001 (2)	POM	Japanese	$T_{1/2}$	hr	5.89645985710702
CC-4047-MF-002	8501001 (2)	POM	Japanese	T_{max}	hr	3
CC-4047-MF-002	8501001 (2)	POM	Japanese	V_z/F	L	42.9886039878377
CC-4047-MF-002	8501001 (4)	POM	Japanese	AUC_{24}	hr*ug/L	96.0628
CC-4047-MF-002	8501001 (4)	POM	Japanese	CL/F	L/hr	5.20492844264377
CC-4047-MF-002	8501001 (4)	POM	Japanese	C_{max}	ug/L	8.93
CC-4047-MF-002	8501001 (4)	POM	Japanese	$T_{1/2}$	hr	6.53396983948465
CC-4047-MF-002	8501001 (4)	POM	Japanese	T_{max}	hr	2
CC-4047-MF-002	8501001 (4)	POM	Japanese	V_z/F	L	49.0643926928143
CC-4047-MF-002	8501003	POM	Japanese	Accumulation Ratio		NA
CC-4047-MF-002	8501003 (2)	POM	Japanese	AUC_{24}	hr*ug/L	53.57671987769_{24}
CC-4047-MF-002	8501003 (2)	POM	Japanese	CL/F	L/hr	9.02041095891688
CC-4047-MF-002	8501003 (2)	POM	Japanese	C_{max}	ug/L	8.47
CC-4047-MF-002	8501003 (2)	POM	Japanese	$T_{1/2}$	hr	3.9892023505018
CC-4047-MF-002	8501003 (2)	POM	Japanese	T_{max}	hr	1
CC-4047-MF-002	8501003 (2)	POM	Japanese	V_z/F	L	51.9142912342718
CC-4047-MF-002	8511002	POM	Japanese	Accumulation Ratio		NA
CC-4047-MF-002	8511002 (2)	POM	Japanese	AUC_{24}	hr*ug/L	Missing
CC-4047-MF-002	8511002 (2)	POM	Japanese	CL/F	L/hr	Missing
CC-4047-MF-002	8511002 (2)	POM	Japanese	C_{max}	ug/L	6.776
CC-4047-MF-002	8511002 (2)	POM	Japanese	$T_{1/2}$	hr	Missing
CC-4047-MF-002	8511002 (2)	POM	Japanese	T_{max}	hr	7.667
CC-4047-MF-002	8511002 (2)	POM	Japanese	V_z/F	L	Missing
CC-4047-MF-002	8511002 (4)	POM	Japanese	AUC_{24}	hr*ug/L	Missing
CC-4047-MF-002	8511002 (4)	POM	Japanese	CL/F	L/hr	Missing
CC-4047-MF-002	8511002 (4)	POM	Japanese	C_{max}	ug/L	7.15
CC-4047-MF-002	8511002 (4)	POM	Japanese	$T_{1/2}$	hr	Missing
CC-4047-MF-002	8511002 (4)	POM	Japanese	T_{max}	hr	7.883
CC-4047-MF-002	8511002 (4)	POM	Japanese	V_z/F	L	Missing
CC-4047-MF-002	8521001	POM	Japanese	Accumulation Ratio		1.19749963011877
CC-4047-MF-002	8521001 (2)	POM	Japanese	AUC_{24}	hr*ug/L	108.762019579896
CC-4047-MF-002	8521001 (2)	POM	Japanese	CL/F	L/hr	4.3078408271031
CC-4047-MF-002	8521001 (2)	POM	Japanese	C_{max}	ug/L	10.423
CC-4047-MF-002	8521001 (2)	POM	Japanese	$T_{1/2}$	hr	5.95460160503131
CC-4047-MF-002	8521001 (2)	POM	Japanese	T_{max}	hr	2.85
CC-4047-MF-002	8521001 (2)	POM	Japanese	V_z/F	L	37.0072570771557
CC-4047-MF-002	8521001 (4)	POM	Japanese	AUC_{24}	hr*ug/L	$130._{2424}78217896$
CC-4047-MF-002	8521001 (4)	POM	Japanese	CL/F	L/hr	3.8389932903726
CC-4047-MF-002	8521001 (4)	POM	Japanese	C_{max}	ug/L	13.099
CC-4047-MF-002	8521001 (4)	POM	Japanese	$T_{1/2}$	hr	$5.78869_{24}2358677$
CC-4047-MF-002	8521001 (4)	POM	Japanese	T_{max}	hr	2.933
CC-4047-MF-002	8521001 (4)	POM	Japanese	V_z/F	L	$32.06065320_{24}383$
CC-4047-MF-002	8531001	POM	Japanese	Accumulation Ratio		0.887374515043505

表 2.7.2 - 29 MF-002 のサブセット薬物動態解析 – Part 2（続き）

Study Number	Subject ID (Visit Number)	Treatment	Race	Parameter	Units	Estimated Value
CC-4047-MF-002	8531001 (2)	POM	Japanese	AUC_{24}	hr*ug/L	$103.5_{24}184126158$
CC-4047-MF-002	8531001 (2)	POM	Japanese	CL/F	L/hr	4.43171825731282
CC-4047-MF-002	8531001 (2)	POM	Japanese	C_{max}	ug/L	8.976
CC-4047-MF-002	8531001 (2)	POM	Japanese	$T_{1/2}$	hr	6.47693229437878
CC-4047-MF-002	8531001 (2)	POM	Japanese	T_{max}	hr	2.933
CC-4047-MF-002	8531001 (2)	POM	Japanese	V_z/F	L	41.4110305940933
CC-4047-MF-002	8531001 (4)	POM	Japanese	AUC_{24}	hr*ug/L	91.8647226842_{24}
CC-4047-MF-002	8531001 (4)	POM	Japanese	CL/F	L/hr	5.44278571131925
CC-4047-MF-002	8531001 (4)	POM	Japanese	C_{max}	ug/L	10.598
CC-4047-MF-002	8531001 (4)	POM	Japanese	$T_{1/2}$	hr	5.886807990805
CC-4047-MF-002	8531001 (4)	POM	Japanese	T_{max}	hr	0.95
CC-4047-MF-002	8531001 (4)	POM	Japanese	V_z/F	L	$46.2_{24}864381256$
CC-4047-MF-002	8541001	POM	Japanese	Accumulation Ratio		0.979583773513812
CC-4047-MF-002	8541001 (2)	POM	Japanese	AUC_{24}	hr*ug/L	83.3385448962677
CC-4047-MF-002	8541001 (2)	POM	Japanese	CL/F	L/hr	5.74937543462508
CC-4047-MF-002	8541001 (2)	POM	Japanese	C_{max}	ug/L	9.106
CC-4047-MF-002	8541001 (2)	POM	Japanese	$T_{1/2}$	hr	5.26266085789788
CC-4047-MF-002	8541001 (2)	POM	Japanese	T_{max}	hr	1.9
CC-4047-MF-002	8541001 (2)	POM	Japanese	V_z/F	L	43.6516426896788
CC-4047-MF-002	8541001 (4)	POM	Japanese	AUC_{24}	hr*ug/L	81.6370862886362
CC-4047-MF-002	8541001 (4)	POM	Japanese	CL/F	L/hr	$6.1_{24}66738746897$
CC-4047-MF-002	8541001 (4)	POM	Japanese	C_{max}	ug/L	8.825
CC-4047-MF-002	8541001 (4)	POM	Japanese	$T_{1/2}$	hr	5.17336468099865
CC-4047-MF-002	8541001 (4)	POM	Japanese	T_{max}	hr	2.883
CC-4047-MF-002	8541001 (4)	POM	Japanese	V_z/F	L	45.7119913834173
CC-4047-MF-002	8551001	POM	Japanese	Accumulation Ratio		1.67063168160158
CC-4047-MF-002	8551001 (2)	POM	Japanese	AUC_{24}	hr*ug/L	97.5404462697234
CC-4047-MF-002	8551001 (2)	POM	Japanese	CL/F	L/hr	4.84704236388011
CC-4047-MF-002	8551001 (2)	POM	Japanese	C_{max}	ug/L	12.737
CC-4047-MF-002	8551001 (2)	POM	Japanese	$T_{1/2}$	hr	$5.7346097_{24}27183$
CC-4047-MF-002	8551001 (2)	POM	Japanese	T_{max}	hr	2.083
CC-4047-MF-002	8551001 (2)	POM	Japanese	V_z/F	L	40.1010017113682
CC-4047-MF-002	8551001 (4)	POM	Japanese	AUC_{24}	hr*ug/L	162.954159775757
CC-4047-MF-002	8551001 (4)	POM	Japanese	CL/F	L/hr	3.06834756896084
CC-4047-MF-002	8551001 (4)	POM	Japanese	C_{max}	ug/L	15.434
CC-4047-MF-002	8551001 (4)	POM	Japanese	$T_{1/2}$	hr	6.50719881704271
CC-4047-MF-002	8551001 (4)	POM	Japanese	T_{max}	hr	3.017
CC-4047-MF-002	8551001 (4)	POM	Japanese	V_z/F	L	28.8053507696423

AUC_{24} = area under the plasma concentration-time curve at 24 hours postdose; CL/F = apparent clearance when dosed orally; C_{max} = maximum observed plasma concentration; $t_{1/2}$ = estimate of the terminal elimination half-life in plasma; t_{max} = time to maximum plasma concentration; V_z/F = apparent total volume of distribution when dosed orally.

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）

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

セルジーン株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験計画の概略 5
2.7.3.1.2 対象患者 9
2.7.3.1.3 有効性評価項目 13
2.7.3.1.4 有効性の解析手法 16
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.3.2.1 海外第 III 相試験［MM-003 試験］ 18
2.7.3.2.2 海外第 I/II 相試験（第 II 相期）［MM-002 試験］ 20
2.7.3.2.3 国内第 I 相試験［MM-004 試験］ 22
2.7.3.2.4 国内第 II 相試験［MM-011 試験］ 22
2.7.3.2.5 医師主導型海外第 II 相試験［IFM2009-02 試験］（参考資料） 23
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 24
2.7.3.3.1 試験対象集団 25
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 32
2.7.3.3.3 部分集団での結果の比較 44
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 48
2.7.3.4.1 海外臨床試験での用法・用量検討 48
2.7.3.4.2 国内臨床試験での用法・用量検討 50
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 51
2.7.3.6 付録 52
2.7.3.7 文献 53

表 2.7.3- 1 略号の定義一覧

略号	定義
ALT	Alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CR	Complete response 完全奏効
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 米国東海岸がん臨床試験グループ
EMA	European Medicines Agency 欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration 米国食品医薬品局
FLC	Free light chain 遊離軽鎖
HD-dex	High dose dexamethasone 高用量デキサメタゾン
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
ITT	Intent-to-Treat 治療しようとした全被験者
LD-dex	Low dose dexamethasone 低用量デキサメタゾン
MM	Multiple myeloma 多発性骨髄腫
MR	Minimal response 最小奏効
MTD	Maximum tolerated dose 最大耐量
NA	Not applicable 該当データなし
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
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
Pom	Pomalidomide ポマリドミド
PR	Partial response 部分奏効
PS	Performance status
SD	Stable disease 安定
TTF	Time to treatment failure 治療成功期間
TTP	Time to progression 無増悪期間
VGPR	Very good partial response 最良部分奏効

表 2.7.3- 2 用語の定義一覧

用語	定義
CC-4047-MM-003 試験（MM-003 試験）	海外で実施した臨床試験（プロトコール番号：CC-4047-MM-003） 標題「難治性又は再発難治性の多発性骨髄腫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」
CC-4047-MM-002 試験（MM-002 試験）	海外で実施した臨床試験（プロトコール番号：CC-4047-MM-002） 標題「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多発性骨髄腫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」
CC-4047-MM-004 試験（MM-004 試験）	国内で実施した臨床試験（プロトコール番号：CC-4047-MM-004） 標題「難治性又は再発難治性の多発性骨髄腫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」
CC-4047-MM-011 試験（MM-011 試験）	国内で実施した臨床試験（プロトコール番号：CC-4047-MM-011） 標題「再発難治性の多発性骨髄腫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」
IFM2009-02 試験	海外で実施した医師主導型臨床試験（プロトコール番号：IFM2009-02） 標題「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」

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

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・用量は，「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 4 mg 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［CC-4047-MM-003 試験（以下，MM-003 試験）］及び第 I/II 相試験［CC-4047-MM-002 試験（以下，MM-002 試験）］，並びに国内で実施した第 I 相試験［CC-4047-MM-004 試験（以下，MM-004 試験）］及び第 II 相試験［CC-4047-MM-011 試験（以下，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 2.7.3- 3）。

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 試験の成績を中心にポマリドミドの有効性を評価し，さらに日本人多発性骨髄腫（MM）患者での有効性を MM-004 及び MM-011 試験の結果から評価した。

なお，MM-002 試験は米国で，MM-003 試験は欧州で，それぞれポマリドミドの MM に対する承認を取得したときの主な有効性評価対象試験であった。また，MM-002 試験は第 I/II 相試験であるが，特に記述しない限り，本項では第 II 相期の概要を示す。

表 2.7.3- 3　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[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点では 13 施設，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点では 14 施設
§：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点では 9 名，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点では 36 名

2.7.3.1.1 試験計画の概略

2.7.3.1.1.1 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と低用量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。ランダム化の際に，年齢（75 歳以下，75 歳超），過去のレナリドミド及びボルテゾミブに対する治療反応性（難治性，再発難治性，不忍容性），過去の抗骨髄腫治療レジメン数（2 以下，3 以上）を層別因子とし，Pom+LD-dex 群と HD-dex 単独群に 2：1 の割合で割付けた。

治験薬の用法用量は，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。ポマリドミドの用量は，海外 MM-002 試験でポマリドミドの骨髄抑制の軽減を目的とした「1 サイクルを 28 日間とし，各サイクルの 1～21 日目に経口投与する」用法で，最大耐量（MTD）が 4 mg と決定されたことに基づいている。また，ポマリドミドの用法としてデキサメタゾンとの併用療法を選択した理由は以下のとおりである。

- 臨床試験でポマリドミドの類薬であるサリドマイドやレナリドミドがデキサメタゾンとの併用によって相乗効果を示したこと [1,2)]
- 非臨床試験でポマリドミドをデキサメタゾンと併用したときの抗腫瘍活性は，ポマリドミド単独よりも高かったこと [3,4)]
- MM-002 試験で，ポマリドミド単独療法とポマリドミド＋デキサメタゾンの併用療法を評価した結果，ポマリドミド＋デキサメタゾンの併用療法はポマリドミド単独療法よりも無増悪生存期間（PFS）等の有効性が高く，かつ安全性上の大きな問題は認められなかったこと

MM-003 試験でポマリドミドと併用するデキサメタゾンの用量は，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）が未治療の MM 患者を対象に実施したレナリドミドの医師主導型の臨床試験（E4A03 試験）[5)]の結果を参考に設定した。本試験では，レナリドミド＋高用量デキサメタゾン併用療法（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 を 1～4，9～12，17～20 日目に 1 日 1 回経口投与する）と，レナリドミド＋低用量デキサメタゾン併用療法（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 を 1，8，15，22 日目に 1 日 1 回経口投与する）の有効性及び安全性を評価した。その結果，レナリドミド＋低用量デキサメタゾン併用療法は，レナリドミド＋高用量デキサメタゾン併用療法と比べて，良好な忍容性を示し，全生存期間は有意に延長した。この結果を参考に，ポマリドミドと併用時のデキサメタゾンの用法・用量は「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 を 1，8，15，22 日目に 1 日 1

回経口投与する」と設定した。また，高齢者では老化に伴う生理機能の低下や多臓器疾患を伴う場合が多く，薬剤による有害事象（副作用）が多く発現する可能性があることから，75 歳を超える被験者でのデキサメタゾンの用量は 20 mg に設定した。

対照群としては，以下の理由から，「高用量デキサメタゾン単独療法」を設定した。

- 「レナリドミド及びボルテゾミブによる治療が不良の難治性又は再発難治性の MM」に対する治療法がなかったこと
- National Comprehensive Cancer Network（NCCN）診療ガイドラインで，再発又は難治性の MM に対するサルベージ療法として「ボルテゾミブ単独療法」及び「レナリドミドとデキサメタゾンとの併用療法」がカテゴリー1 として推奨される根拠となった第 III 相臨床試験では，対照群として「高用量デキサメタゾン単独療法」が設定されていたこと [6)]
- 高用量デキサメタゾン単独療法は，再発又は難治性の MM に対する他の治療選択肢であるビンクリスチン+ドキソルビシン＋デキサメタゾン療法（VAD 療法）と同程度の有効性を有すること，及び VAD 療法の効果はデキサメタゾンに依存していることが報告されていたこと [7)]

また，本試験計画時に「高用量デキサメタゾン単独療法」を対照群として設定する上で以下の背景も存在した。

- NCCN 診療ガイドラインで，再発又は難治性の MM に対する治療法の 1 つとして「デキサメタゾン単独療法」が推奨されていたこと [6)]
- 血液学の教科書では「高用量デキサメタゾン単独療法」が MM の治療法として汎用されていると記載されていたこと [8,9,10)]

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 単独群の被験者が病勢進行により 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 PFS とし，副次評価項目として全生存期間（OS），無増悪期間（TTP），奏効率，奏効持続期間等を評価した。なお，Pom+LD-dex 群と HD-dex 単独群でデキサメタゾンの用法が異なることから，オープンラベルデザインを用いたが，骨髄腫の奏効反応は血液腫瘍領域の専門家からなる独立効果判定委員会（IRAC）が盲検下で評価し，治験薬の割付コードは PFS の最終解析時まで治験依頼者に対して明らかにされなかった。

本試験は 2011 年 3 月 8 日に開始し，予め規定された PFS のイベント数に到達した時点（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 単独群の被験者にポマリドミド投与の機会を提供するよう勧告し，HD-dex 単独群の被験者には病勢進行の有無に限らず，ポマリドミド投与（ポマリドミド単独又は LD-dex 併用）が開始された。その後，予め規定された OS のイベント数に到達した時点（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。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。

本申請ではPFS及びOS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示すとともに，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併せて記述した。

2.7.3.1.1.2 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プ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及びポマリドミドとデキサメタゾンとの併用療法での有効性，安全性，薬物動態を評価した。ランダム化の際に，年齢（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），サリドマイドの使用経験（有，無）を層別因子として1：1の割合で割付けた。

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，被験者をポマリドミドとデキサメタゾンの併用療法群（Pom+LD-dex群）及びポマリドミドの単独療法群（Pom単独群）に1：1の割合でランダム割付けされた。用法用量としては，両群ともに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被験者は，デキサメタゾンの併用を開始でき，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ヵ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，本試験の骨髄腫に対する奏効反応はIRACが盲検下で評価した。

2.7.3.1.1.3 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，コホート1（ポマリドミド2 mgで投与開始）及びコホート2（ポマリドミド4 mgで投与開始）に各6名を割付け，ポマリドミドを単独で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。なお，コホート1では治験薬投与開始7日前に薬物動態評価のため，ポマリドミド0.5 mgを単回投与した。

耐量決定期を完了した被験者は治療期に移行した。治療期ではポマリドミドとデキサメタゾンを併用投与したときの有効性及び安全性を評価した。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。また，耐量決定期で日本人 MM 患者に対するポマリドミドの耐量が 4 mg と決定した後は，コホート 1 のポマリドミドの用量を 2 mg から最大 4 mg まで増量可能とした。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。

有効性は副次目的として評価した。評価項目は，奏効率，奏効持続期間，PFS 等であった。有効性評価に際しては，効果安全性評価委員会を設置し，骨髄腫の奏効反応に対する治験責任医師による判定の妥当性を当該委員会にて確認した。

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）した以降で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。

2.7.3.1.1.4 国内第 II 相試験（MM-011 試験）

MM-011 試験は，日本人 MM 患者に対する安全性及び有効性に関するデータをさらに蓄積するために実施した。

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。有効性の評価項目として奏効率等を評価した。

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[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日カットオフデータに基づく試験成績を記述した。

2.7.3.1.1.5 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。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。

2.7.3.1.2 対象患者

海外MM-003試験では,「レナリドミド及びボルテゾミブの治療が不良で，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。「難治性」及び「再発難治性」は以下のように定義した。

- 難治性：過去のいずれの抗骨髄腫治療に対しても病勢進行以外の治療効果が得られなかった患者
- 再発難治性：過去の抗骨髄腫治療に対し，少なくとも1レジメンで2サイクル以上にわたって病勢安定以上の治療効果が持続したがその後再発し，直近の抗骨髄腫治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行した患者

また,「レナリドミド及びボルテゾミブの治療が不良」とは，以下を満たす場合と定義した。

- 直近のレナリドミドを含む治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行が認められた患者，もしくは治療中に部分奏効（PR）以上の奏効が得られたものの治療終了後6ヵ月以内に再発した患者
- 直近のボルテゾミブを含む治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行が認められた患者，治療中にPR以上の奏効が得られたものの治療終了後6ヵ月以内に再発した患者，もしくは2サイクル以上の治療に対して最小奏効（MR）以上の効果が得られず，かつ，ボルテゾミブを含む治療で少なくとも2サイクル以降に忍容できない毒性が発現した患者

海外MM-002試験では,「2レジメン以上の抗骨髄腫治療歴を有し，2サイクル以上のレナリドミド及びボルテゾミブによる治療歴を有し，かつ，直近の治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行が認められた再発難治性のMM患者」を対象とした。

国内MM-004試験では,「2レジメン以上の抗骨髄腫治療歴を有し，2サイクル以上のレナリドミド及びボルテゾミブによる治療歴を有し，かつ，直近の治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行が認められた難治性又は再発難治性のMM患者」を対象とした。

国内MM-011試験では,「2サイクル以上のレナリドミド及びボルテゾミブによる治療歴，2レジメン以上の治療歴があり，少なくとも1レジメンで1サイクル以上の治療に対して安定以上の効果が得られた後に病勢進行が認められた再発の患者で，かつ，直近のレジメンに対して治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行が認められた難治性のMM患者」を対象とした。

海外IFM2009-02試験では,「レナリドミド及びボルテゾミブによる最近の治療でPR以上の奏効が得られなかったか，もしくはPR以上の奏効が得られたもののその後の治療中又は治療終了

後 60 日以内に病勢進行した患者で，かつ試験開始時に病勢進行が認められている再発難治性の MM 患者」を対象とした。

有効性の評価資料での主な選択基準，除外基準を表 2.7.3- 4 に示す。

表 2.7.3- 4 有効性評価対象試験での選択基準・除外基準

	MM-003 試験	MM-002 試験	MM-004 試験	MM-011 試験
主な選択基準	年齢 18 歳以上	MM-003 と同じ	年齢 20 歳以上	年齢 20 歳以上
	M タンパクが血清中（≥ 0.5 g/dL）又は尿中（≥ 0.2 g/24h）で検出された患者	MM-003 と同じ	MM-003 と同じ	MM-003 と同じ
	過去にレナリドミド（2 サイクル以上）及びボルテゾミブ（2 サイクル以上）含む 2 レジメン以上の抗骨髄腫治療歴を有する患者	MM-003 と同じ	MM-003 と同じ	MM-003 と同じ
	過去のいずれの抗骨髄腫治療に対しても病勢進行以外の治療成果が得られなかった患者（難治性 MM），もしくは過去の抗骨髄腫治療に対し, 2 サイクル以上にわたって病勢安定以上の治療効果が持続したが，その後再発し，直近の抗骨髄腫治療中又は治療終了後 60 日以内に病勢進行した患者（再発難治性 MM）	過去の抗骨髄腫治療に対し，1 サイクル以上にわたって病勢安定以上の治療効果を持続したがその後再発し，直近の抗骨髄腫治療中又は治療終了後 60 日以内に病勢進行した患者（再発難治性 MM）	MM-003 と同じ	MM-002 と同じ
	過去のレナリドミド及びボルテゾミブによる治療が不良であった患者 ･直近のレナリドミドを含む治療中又は治療終了後 60 日以内に病勢進行を認めるか，PR 以上の奏効が得られたものの治療終了後 6 ヵ月以内に再発した患者 ･直近のボルテゾミブを含む治療中又は治療終了後 60 日以内に病勢進行を認めるか，PR 以上の奏効が得られたものの治療終了後 6 ヵ月以内に再発した患者, もしくは 2 サイクル以上の治療に対して MR 以上の効果が得られず，かつ，忍容できない毒性が発現した患者	規定なし	規定なし	規定なし
	アルキル化薬による治療歴（幹細胞移植に伴う前処置，6 サイクル以上の治療，2 サイクル以上の治療中に病勢進行のいずれかに該当）を有する患者	規定なし	アルキル化薬による治療歴を有する患者	規定なし
	ECOG 一般状態スコアが 2 以下の患者	MM-003 と同じ	MM-003 と同じ	MM-003 と同じ

表 2.7.3- 4 有効性評価対象試験での選択基準・除外基準（続き）

	MM-003 試験	MM-002 試験	MM-004 試験	MM-011 試験
主な除外基準	妊娠又は授乳中の女性患者	MM-003 と同じ	MM-003 と同じ	MM-003 と同じ
	以下のいずれかの臨床検査値異常を有する患者 ・好中球絶対数< 1000 /μL ・血小板数< 75000 /μL（形質細胞の割合が骨髄有核細胞の< 50%の場合） ・血小板数< 30000 /μL（形質細胞の割合が骨髄有核細胞の≥ 50%の場合） ・クレアチニンクリアランス< 45 mL/min ・補正カルシウム値> 14 mg/dL ・ヘモグロビン値< 8 g/dL ・AST 又は ALT > 3×正常値上限 ・総ビリルビン> 2.0 mg/dL （遺伝性の高ビリルビン血症の患者では> 3×正常値上限）	以下のいずれかの臨床検査値異常を有する患者 ・好中球絶対数< 1000 /μL ・血小板数< 75000 /μL（形質細胞の割合が骨髄有核細胞の< 50%の場合） ・血小板数< 30000 /μL（形質細胞の割合が骨髄有核細胞の≥ 50%の場合） ・血清クレアチニン> 3.0 mg/dL ・AST 又は ALT > 3×正常値上限 ・総ビリルビン> 2.0 mg/dL	MM-003 と同じ	MM-003 と同じ
	5 年以内に MM 以外の悪性腫瘍［皮膚の基底細胞癌，皮膚の扁平上皮細胞癌，子宮頚部上皮内癌，乳房上皮内癌，前立腺癌の偶発的所見（TNM 分類で T1a 又は T1b）を除く］の既往歴を有する患者	3 年以内に MM 以外の悪性腫瘍［皮膚の基底細胞癌，皮膚の扁平上皮細胞癌，子宮頚部上皮内癌，乳房上皮内癌，前立腺癌の偶発的所見（TNM 分類で T1a 又は T1b）を除く］の既往歴を有する患者	MM-002 と同じ	MM-003 と同じ
	サリドマイド，レナリドミド，デキサメタゾンに対して過敏症の既往歴がある患者	MM-003 と同じ	MM-003 と同じ	MM-003 と同じ
	グレード 2 以上の末梢性ニューロパシーの患者	MM-003 と同じ	MM-003 と同じ	MM-003 と同じ
	幹細胞移植適応の患者又は幹細胞移植予定の患者	規定なし	MM-003 と同じ	MM-003 と同じ
	以下の心疾患の合併又は既往を有する患者 ・NYHA 分類でクラス III 又は IV のうっ血性心不全 ・治験薬投与開始前 12 ヵ月以内の心筋梗塞 ・不安定又はコントロール不良の狭心症	規定なし	MM-003 と同じ	MM-003 と同じ
	全身性の副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の併用が必要な患者	規定なし	MM-003 と同じ	MM-003 と同じ
	予防的な抗血栓治療が行えない，又は受けることを希望しない患者	規定なし	規定なし	MM-003 と同じ
	直近の治療で使用された高用量デキサメタゾンに不応（単独又は併用を問わず，直前の治療で高用量デキサメタゾンの投与中又は最終投与後 60 日以内に病勢進行）であった患者	規定なし	規定なし	規定なし

2.7.3.1.3 有効性評価項目

各試験での有効性評価項目を表 2.7.3- 5 に示す。また，各有効性評価項目の定義を表 2.7.3- 6 に示す。

海外 MM-003 試験では国際的標準判定基準である国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）の効果判定基準による PFS を主要評価項目とした。PFS は病勢進行することなく生存している期間を示しており，PFS の延長によって長期にわたって病勢をコントロールすることができ，疾患進行に伴う臨床症状の再燃又は悪化を遅らせ，次治療開始までの期間を延長させ，結果的に全生存期間の延長が期待できる。また，PFS は OS と異なり，病勢進行後に実施される次治療の影響を受けないことから，有効性の明確な指標となりうる。

一方, MM が致死的疾患であることを考慮すると, OS も極めて重要な評価項目であることから，副次評価項目として OS を設定し，TTP，奏効率，奏効までの期間，奏効持続期間等も副次評価項目とした。

骨髄腫の治療効果は IMWG 基準及び欧州血液骨髄移植グループ（EBMT）基準（表 2.7.3- 7）の 2 種類の判定基準に基づき，IRAC 及び治験責任医師がそれぞれ判定した。MM-003 試験ではこのうち，IMWG 基準に基づく IRAC 判定を主評価に設定した。

治療効果判定のための有効性の観察検査項目として，血清及び尿のタンパク電気泳動法及び免疫固定法，血清免疫グロブリン定量，血清遊離軽鎖測定，骨髄穿刺（又は生検），ボーンサーベイ，髄外性形質細胞腫を評価した。

海外 MM-002 試験は，MM-003 試験と同様，PFS を主要評価項目としたが，奏効率も臨床的に重要と判断して副次評価項目の筆頭に設定した。また，その他の副次評価項目として，OS，奏効持続期間，奏効までの期間，TTP 等を評価した。骨髄腫の治療効果は，IMWG 基準及び EBMT 基準に基づき，IRAC 及び治験責任医師がそれぞれ判定したが，MM-002 試験では EBMT 基準に基づく IRAC 判定を有効性の主評価に設定した。

国内 MM-004 試験及び MM-011 試験では，有効性の評価項目として奏効率，奏効持続期間，奏効までの期間，PFS を設定した。骨髄腫の治療効果は IMWG 基準（主評価）及び EBMT 基準（参考データ）に基づき治験責任医師が判定し，外部判定委員会が治験責任医師判定の妥当性を確認した。

海外医師主導型 IFM2009-02 試験では，奏効率を主要評価項目とし，PFS，OS，TTP，奏効持続期間等を評価した。骨髄腫の治療効果は IMWG 基準に基づき，独立評価委員会及び治験責任医師がそれぞれ判定し，このうち独立評価委員会の判定を有効性の主評価に設定した。

MM-002 試験，MM-004 試験，MM-011 試験，IFM2009-02 試験での有効性観察項目及び時期は，MM-003 試験と概ね同様であった。

表 2.7.3- 5 各試験での有効性評価項目

項目	MM-003	MM-002	MM-004	MM-011	IFM2009-02
PFS	◎	◎	○	○	○
OS	○	○	—	—	○
TTP	○	○	—	—	○
奏効率（IMWG）	○	○	○	◎	◎
奏効率（EBMT）	○	○	○	○	—
奏効持続期間	○	○	○	○	○
奏効までの期間	○	○	○	○	○
臨床的反応	○	—	—	—	—

◎：主要評価項目，○：副次評価項目

表 2.7.3- 6 有効性評価項目の定義

項目	定義
PFS	ランダム化†から病勢進行又はあらゆる理由による死亡のいずれか早い時点までの期間
OS	ランダム化からあらゆる理由による死亡までの期間
TTP	ランダム化から病勢進行までの期間
奏効率	PR 以上の奏効を示した被験者の割合
奏効持続期間	PR 以上の奏効を示した被験者での奏効反応の起点から最初のイベント発生（病勢進行又は死亡）までの期間
奏効までの期間	ランダム化†から奏効反応の起点までの期間
臨床的反応	ヘモグロビン値上昇，骨痛改善，腎機能改善，ECOG PS 改善の各反応までの期間

†：MM-004 試験及び MM-011 試験では投与開始日を起点とした。

表 2.7.3- 7 多発性骨髄腫の治療効果判定基準

治療効果	IMWG 基準 [a]	EBMT 基準 [i]
厳密な完全奏効 sCR	以下に定義された CR を満たすとともに，血清遊離軽鎖（FLC）比が正常で，免疫組織化学検査又は免疫蛍光検査[c]で骨髄[b]中にクローン性細胞が見つからないこと	—
完全奏効 CR	血清と尿での免疫固定法検査が陰性で，いかなる軟部組織にも形質細胞腫が認められず，骨髄[b]中の形質細胞が 5%未満の場合	以下のすべてを満たす： 1. 血清 M タンパク，尿中 M タンパクのいずれもが免疫固定法検査により消失と判定された状態が 42 日間（6 週間）以上持続。オリゴクローナル免疫再構成を含むオリゴクローナルバンドがみられてもよい。 2. 骨髄穿刺（骨髄生検を行った場合は骨髄生検）で形質細胞が 5%未満［M タンパク消失が 42 日間（6 週間）以上継続した場合，非分泌型骨髄腫の患者を除き，42 日間（6 週間）経過後の CR 確認のための骨髄穿刺（又は骨髄生検）は必要ない］ 3. 溶骨性病変の増加や径の増大がない（圧迫骨折の有無は問わない）。M タンパクが 42 日間（6 週間）以上消失している場合，全身骨検査を反復する必要はない。 4. 軟部組織の形質細胞腫が消失
非常に良い部分奏効 VGPR	電気泳動検査では血清と尿に M タンパクが検出されないのに免疫固定法では検出される場合，又は，血清 M タンパクで 90%以上の減少があり，かつ尿 M タンパクが 100 mg/24 時間未満である場合	—

表 2.7.3- 7 多発性骨髄腫の治療効果判定基準（続き）

治療効果	IMWG 基準 [a]	EBMT 基準 [i]
部分奏効 PR	血清 M タンパクが 50%以上減少し，かつ 24 時間蓄尿の M タンパクが 90%以上減少，又は 200 mg /24 時間未満まで減少した場合 もし血清と尿の M タンパクが測定不可能[d]な場合，M タンパク評価基準の代わりに，相対する FLC レベル間の差に 50%以上の減少が必要である。 また血清と尿の M タンパクが測定不可能で血清 FLC 検査も測定できない場合，初診時の骨髄形質細胞比率が 30%以上であることが判明しているなら，M タンパクの代わりに形質細胞の 50%以上の減少が必要である。 上記の基準に加えて，初診時に軟部組織に形質細胞腫がある場合は，その大きさが 50%以上縮小することも必要である。	以下のすべてを満たす： 1. 血清 M タンパクの減少が 50%以上の状態が 42 日間（6 週間）以上持続 2. 24 時間尿中軽鎖排泄量が 90%以上又は 200 mg/24h 未満に減少した状態が 42 日間（6 週間）以上持続 3. 非分泌型骨髄腫患者に対して，骨髄穿刺又は骨髄生検における形質細胞が 50%以上減少した状態が 42 日間（6 週間）以上持続 4. X 線検査又は臨床検査により，軟部組織の形質細胞腫の大きさが 50%以上縮小 5. 溶骨性病変の増加や径の増大がない（圧迫骨折の有無は問わない）。PR を満たす M タンパクの減少を 42 日間（6 週間）以上持続した場合，全身骨検査を反復する必要はない。
最小奏効 MR	—	以下のすべてを満たす： 1. 血清 M タンパクの減少割合が 25%以上 50%未満の状態が 42 日間（6 週間）以上持続 2. 24 時間尿中軽鎖排泄量が 50%以上 90%未満又は，200 mg/24h 以上の状態が 42 日間（6 週間）以上持続 3. 非分泌型骨髄腫患者に対して，骨髄穿刺又は骨髄生検における形質細胞が 25%以上 50%未満減少した状態が 42 日間（6 週間）以上持続 4. X 線検査又は臨床検査により，軟部組織の形質細胞腫の大きさが 25%以上 50%未満の縮小 5. 溶骨性病変の増加や径の増大がない（圧迫骨折の有無は問わない）。MR を満たす M タンパクの減少を 42 日間（6 週間）以上持続した場合，全身骨検査を反復する必要はない。
安定 SD[e]	CR，VGPR，PR，又は progressive disease のいずれの基準も満たさないもの	MR 若しくは PD いずれの基準も満たさないもの
病勢進行 PD[f]	以下のいずれか 1 つ以上を満たす： 最低値に比して 25%以上の増加： 血清 M タンパク（絶対値では 0.5 g/dL 以上の増加が必要）[g] 尿 M タンパク（絶対値では 200 mg/24 時間以上の増加が必要） 血清及び尿中の M タンパクが測定できない患者は，相対する FLC レベル間の差（絶対値では 10 mg/dL 以上の増加が必要） 骨髄形質細胞の割合（絶対値では 10%[h] 以上が必要） 新しい骨病変又は軟部組織の形質細胞腫の明確な発生，あるいは，既存の骨病変又は軟部組織の形質細胞腫のサイズの明らかな増加 唯一形質細胞増殖疾患に起因すると考えられる高カルシウム血症（補正血清カルシウム値が 11.5 mg/dL 若しくは 2.65 mmol/L を超える）の発生	以下のいずれか 1 つ以上を満たす： 1. 血清 M タンパクの増加割合が 25%を超えており，かつ絶対値としての増加が 5 g/L 以上であることが，2 度の検査で確認された場合 2. 24 時間尿中軽鎖排泄量が 25%を超えており，かつ，絶対値としての増加が 200 mg/24h 以上であることが，2 度の検査で確認された場合 3. 骨髄穿刺又は骨髄生検で形質細胞の割合が 25%を超えてあり，かつ絶対値としての増加が 10%以上の場合 4. 新たな溶骨性病変又は軟部組織の形質細胞腫が出現した場合（圧迫骨折の有無は問わない） 5. 他の疾患によらない高カルシウム血症の出現（補正血清カルシウム値 >11.5 mg/dL[2.8 mmol/L]）

表 2.7.3- 7 多発性骨髄腫の治療効果判定基準（続き）

治療効果	IMWG 基準 [a]	EBMT 基準 [i]

a.すべての効果分類には，何らかの新しい治療法の臨床試験を開始する前にはいつでも行われる 2 回の連続した検査が必要である。また，すべての効果分類には，病勢の進行が認められないか，レントゲン検査が行われている場合には，進行性あるいは新しい骨病変が認められないことが必要である。レントゲン検査は，これらの効果判定要件を満たすためには必要ではない。
b.骨髄生検を反復して確認する必要はない。
c.クローン性細胞の有無は κ/λ 比に基づいている。免疫組織化学検査及び／又は免疫蛍光検査による κ/λ 比の異常は，分析するのに最低 100 個の形質細胞が必要である。異常なクローン性細胞の存在を反映する異常な κ/λ 比は，> 4:1 又は< 1:2 である。
d.3 つの検査値の少なくとも 1 つが該当することによって定義された「測定可能な」病態の患者にだけ適用可能である：血清 M タンパク≥ 1 g/dL，尿中 M タンパク≥ 200 mg/24 h，血清 FLC 検査：関連する血清 FLC レベル ≥ 10 mg/dL，検体血清 FLC 比が異常
e.効果判定の指標としての使用は推奨しない。病勢の安定化は病勢が進行するまでの時間を評価することで最も良く評する。
f.すべての再発分類には，再発又は病勢の進行の分類を行う前及び／又は，何らかの新しい治療法の臨床試験を開始する前にはいつでも行われる 2 回の連続した検査が必要である。
g.病勢の進行について，最初の血清 M 成分が 5 g/dL 以上であれば，再発を定義するにはその 1 g/dL 以上の増加で十分である。
h. CR からの再発には，他の再発分類の 10%に対して 5%。
i. EBMT 基準の場合，すべての CR 判定基準を満たしていない場合；通常の電気泳動検査で陰性であっても免疫固定法検査が実施されていない場合は，CR とは判定しない（他の条件を満たしていても PR と判定する）。

2.7.3.1.4 有効性の解析手法

本項で用いた有効性評価項目の各試験の解析対象集団の定義を表 2.7.3- 8 に示す。

表 2.7.3- 8 各試験の有効性解析対象集団

試験	解析対象集団	定義
MM-003	ITT 集団	ランダム化されたすべての被験者
	EE 集団	治験薬を 1 回以上投与され，かつ，ベースライン値及び少なくとも 1 回のベースライン後の有効性評価又は PFS イベントを有する被験者集団
MM-002	ITT 集団	ランダム化されたすべての被験者
MM-004	有効性評価集団	治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与後の有効性評価が少なくとも 1 回実施されており，さらにすべての適格性基準を満たす被験者集団
MM-011	有効性評価集団	治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与後の有効性評価が少なくとも 1 回実施されており，さらにすべての適格性基準を満たす被験者集団
IFM2009-02	ITT 集団	ランダム化されたすべての被験者

EE=efficacy evaluable，ITT=intent-to-treat

2.7.3.1.4.1 MM-003 試験

MM-003 試験では，ITT（intent-to-treat）集団を有効性の主解析対象集団，EE（efficacy evaluable）集団を副次解析対象集団として有効性解析を実施した。

PFS の最終解析は全体で約 242 名の被験者が病勢進行又は死亡した時点以降に実施した。また，PFS の評価に必要なイベント数の 50%が発生した時点（2 群合計で約 121 名の被験者が病勢進行又は死亡した時点）で中間解析を実施し，無益性を評価した。PFS は Kaplan-Meier 法を用いて推定し，中央値とその両側 95%信頼区間を算出した。PFS の群間比較にはランダム化の際に用いた

3 つの層別因子［年齢（75 歳以下，75 歳超），疾患（レナリドミド及びボルテゾミブに対して難治性，再発難治性，又は不忍容），前治療レジメン数（2 以下，3 以上）］で層別した stratified log-rank 検定（有意水準：両側 5%）を用いた。さらに，同様の層別因子で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比を算出した。加えて，感度分析のため unstratified log-rank 検定も実施した。

PFS のイベント発生日の取扱いは欧州医薬品庁（EMA）及び米国食品医薬品局（FDA）のガイドラインに従い（表 2.7.3- 9），EMA ガイドラインに基づく解析を主解析と定義した。また，感度分析のため FDA ガイドラインに基づく解析も実施した。

表 2.7.3- 9　PFS のイベント発生日の取扱い基準

状況	EMA ガイドライン	FDA ガイドライン
2 回以上，規定の観察・検査が行われており，生存が確認されているにもかかわらず，ベースラインがない	IRAC 評価：ランダム化された日で打ち切り	EMA に同じ
はじめの 2 回の規定の観察・検査日以内に適切な効果判定がなく死亡	死亡日をイベント発生日とする。	EMA に同じ
規定の観察・検査日以外に病勢進行	病勢進行した日をイベント発生日とする。	病勢進行前の規定の観察・検査日をイベント発生日とする‡。
規定の観察・検査日以外に死亡	死亡日をイベント発生日とする。	EMA に同じ
病勢進行なし	病勢進行がないことが確認されている最終評価日で打ち切り†	EMA に同じ
追跡期間中（治験薬投与期間の終了日，治験薬の最終投与日，治験薬投与期間中の最終観察日のいずれか最も遅い日の 2 ヵ月以内）に死亡又は病勢進行	死亡又は病勢進行した日をイベント発生日とする。	EMA に同じ
追跡期間中（治験薬投与期間の終了日，治験薬の最終投与日，治験薬投与期間中の最終観察日のいずれか最も遅い日の 2 ヵ月後以降）に死亡又は病勢進行	病勢進行がないことが確認されている最終評価日で打ち切り†	EMA に同じ
病勢進行前に治験実施計画書に規定された治療以外の新たな骨髄腫治療を開始	病勢進行した日をイベント発生日とする。	新たな骨髄腫治療開始前で，病勢進行がないことが確認されている最終評価日で打ち切り†
2 回以上規定の観察・検査が未実施であった後の死亡又は病勢進行	死亡又は病勢進行した日をイベント発生日とする。	病勢進行がないことが確認されている最終評価日で打ち切り†

†：該当日がない場合はランダム化された日で打ち切りとする。
‡：該当日がない場合はランダム化された日の翌日をイベント発生日とする。

OS は PFS の最終解析時又は OS の評価に必要なイベント数の 50%が発生した時点（全体で約 106 名の被験者が死亡した時点）のいずれか遅い時点で中間解析を実施した。OS は Kaplan-Meier 法を用いて推定し，中央値とその両側 95%信頼区間を算出した。OS 解析時に生存している被験者や追跡不能となった被験者の観察は最終観察日で打ち切った。OS の群間比較には log-rank 検定を用いた。また，Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比を算出した。

奏効率は Fisher の正確検定を用いて群間比較した。また，治療効果判定（CR，VGPR，PR，SD，PD）の分布の比較には Wilcoxon 順位和検定を用いた。さらに，Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，層別因子で調整した奏効率を群間比較した。なお，治験実施計画書で規定された治療を中止し，次治療に移行した後に奏効した場合には，次治療による奏効として取り扱い，当該治療での奏効には含めなかった。

奏効持続期間は「PR 以上の奏効を示した被験者で，奏効反応の起点から最初のイベント発生（病勢進行）までの期間」と定義し，Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

奏効までの期間は「PR 以上の奏効を示した被験者で，ランダム化から奏効反応の起点までの期間」と定義した。

TTP は「ランダム化から病勢進行までの期間」と定義し，PFS と同様に解析した。イベント発生日の取扱いも PFS での取扱いに準じた。

2.7.3.1.4.2 MM-002 試験

MM-002 試験では，ITT 集団を有効性の主解析対象集団として，PFS，OS，奏効率，奏効持続期間，奏効までの期間等を算出した。PFS，OS，奏効持続期間は Kaplan-Meier 法を用いて推定し，群間比較には unstratified log-rank 検定を用いた。奏効率は Fisher の正確検定を用いて群間比較した。

なお，MM-002 試験のポマリドミド単独療法群では，病勢進行が認められた場合にデキサメタゾンの併用を開始できたことから，有効性解析は，「デキサメタゾン併用前までの期間」と「デキサメタゾン併用後を含めた全試験期間」の 2 種類の期間を用いて実施した。このうち本項では，「デキサメタゾン併用後を含めた全試験期間」での有効性の解析結果を提示した。

2.7.3.1.4.3 MM-004 試験

MM-004 試験では，有効性評価集団のデータを用いて，奏効率，奏効持続期間，奏効までの期間，PFS 等を算出した。奏効持続期間及び PFS は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

2.7.3.1.4.4 MM-011 試験

MM-011 試験では，有効性評価集団のデータを用いて，奏効率，奏効までの期間，PFS 等を算出した。PFS は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

2.7.3.1.4.5 IFM2009-02 試験

IFM2009-02 試験では，ITT 集団を有効性の主解析対象集団として，奏効率，PFS，OS，奏効持続期間等を解析した。奏効率の比較には Fisher の正確検定を用いた。また，PFS，OS，TTP，奏効持続期間は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 海外第 III 相試験［MM-003 試験］

MM-003 試験には計 455 名が登録され，302 名が Pom+LD-dex 群，153 名が HD-dex 単独群に割付けられた。治験薬は Pom+LD-dex 群の 300 名（99.3%），HD-dex 単独群の 149 名（97.4%）に投与された（表 2.7.3- 10）。

2012 年 9 月 7 日データカットオフ時点で Pom+LD-dex 群では 302 名中 136 名（45.0%），HD-dex 単独群では 153 名中 38 名（24.8%）が試験継続中で，Pom+LD-dex 群の 166 名（55.0%），HD-dex 単独群の 115 名（75.2%）が試験を中止した。主な試験中止の理由はいずれの群でも「病勢進行」［Pom+LD-dex 群：107 名（35.4%），HD-dex 単独群：75 名（49.0%）］であり，「有害事象発現」により試験を中止した被験者は Pom+LD-dex 群では 20 名（6.6%），HD-dex 単独群では 9 名（5.9%）であった（表 2.7.3- 10）。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は Pom+LD-dex 群で 12.4 週（0.4～65.0 週），HD-dex 単独群で 8.0 週（0.7～45.3 週）であり，Pom+LD-dex 群の方が長かった（表 2.7.3- 10）。

患者背景及びその他のベースラインの疾患特性は両群間で同様であった。男性が Pom+LD-dex 群及び HD-dex 単独群でそれぞれ 59.9%及び 56.9%，白人がそれぞれ 80.8%及び 73.9%を占め，年齢の中央値（範囲）はそれぞれ 64 歳（35～84 歳）及び 65 歳（35～87 歳）であった。いずれの群でも，MM の罹病期間の中央値は 5～6 年で，MM 病期分類ではステージ III の患者が約 60%であり，ECOG PS では 0～1 の患者が約 80%を占めた（表 2.7.3- 11）。

抗骨髄腫治療レジメン数の中央値は両群ともに 5 であった。両群ともに 90%以上の被験者がレナリドミドに難治性，75%以上がボルテゾミブに難治性であり，さらに 70%以上の被験者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（表 2.7.3- 12，表 2.7.3- 15）。

予め規定された PFS のイベント数に到達した時点（2012 年 9 月 7 日データカットオフ）で PFS の最終解析を実施した結果，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（表 2.7.3- 17）。また，26 週時の無増悪生存率±標準誤差は，Pom+LD-dex 群で 35.99% ± 3.46%，HD-dex 単独群で 12.15% ± 3.63%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，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（図 2.7.3- 1）。

PFS の感度分析として TTP 及び治療成功期間（TTF，ランダム化から病勢進行，治療中止，死亡，又は次治療開始のいずれか最も早いイベントまでの期間）を算出した（いずれも IMWG 基準に基づく IRAC 評価）。Kaplan-Meier 法による TTP の中央値（両側 95%信頼区間）は，Pom+LD-dex 群で 20.1 週（16.1，28.1 週），HD-dex 単独群で 8.3 週（7.7，9.6 週）と Pom+LD-dex 群で有意に延長した（$p < 0.001$，stratified log-rank 検定）。同様に，TTF の中央値（両側 95%信頼区間）も，Pom+LD-dex 群で 15.3 週（12.1，18.1 週），HD-dex 単独群で 8.0 週（4.9，8.1 週）と Pom+LD-dex 群で有意に延長した（$p < 0.001$，stratified log-rank 検定）。これらの結果は，PFS の結果を支持するものであった。

PFS の最終解析時点（2012 年 9 月 7 日データカットオフ）で実施した OS の中間解析の結果，Kaplan-Meier 法による OS の中央値（両側 95%信頼区間）は，Pom+LD-dex 群ではまだ得られておらず（48.1 週，NE），HD-dex 単独群では 34 週（23.4，39.9 週）であった。また，1 年生存率±標準誤差は，Pom+LD-dex 群で 52.6% ± 5.72%，HD-dex 単独群で 28.4% ± 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（0.0031）を下回ったことから（p < 0.001），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。また，両群のハザード比（両側 95%信頼区間）は 0.53（0.37，0.74）であった（見積もり値：0.67）（5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Section 11.4.2.1）。なお，当該カットオフ時点で，HD-dex 単独群の 29.4%の被験者が病勢進行した後に別試験（CC-4047-MM-003C 試験）に移行してポマリドミドの単独療法を受けていた（5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.2.12.1）。

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 単独群の被験者にポマリドミド投与の機会を提供するよう勧告し，病勢進行の有無にかかわらず，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。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。

骨髄腫の奏効反応は IMWG 基準に基づいて IRAC により判定された。2013 年 3 月 1 日データカットオフ時点での奏効率は，Pom+LD-dex 群で 23.5%（71/302 名），HD-dex 単独群で 3.9%（6/153 名）であり，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（表 2.7.3- 23）。

奏効を示した被験者でのランダム化から奏効（IMWG 基準に基づく評価）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）であり（表 2.7.3- 27），Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値（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（表 2.7.3- 31）。

以上より，レナリドミド及びボルテゾミブによる治療が不良な難治性又は再発難治性の MM に対して，ポマリドミド＋低用量デキサメタゾン併用療法は高用量デキサメタゾン単独療法と比べて PFS 及び OS を有意に延長し，奏効率も有意に高いことが示された。

2.7.3.2.2 海外第 I/II 相試験（第 II 相期）［MM-002 試験］

MM-002 試験には計 221 名が登録され，113 名が Pom+LD-dex 群，108 名が Pom 単独群に割付けられた。治験薬は Pom+LD-dex 群の 112 名（99.1%），Pom 単独群の 107 名（99.1%）に投与された（表 2.7.3- 10）。

2011 年 4 月 1 日データカットオフ時点で Pom+LD-dex 群では 113 名中 23 名（20.4%），Pom 単独群では 108 名中 22 名（20.4%）が試験継続中で，Pom+LD-dex 群の 90 名（79.6%），Pom 単独群の 86 名（79.6%）が試験を中止していた。主な試験中止の理由は「病勢進行」であり，その内訳は Pom+LD-dex 群 58 名（51.3%），Pom 単独群 47 名（43.5%）であった。「有害事象発現」により試験を中止した被験者は Pom+LD-dex 群で 8 名（7.1%），Pom 単独群で 13 名（12.0%）であった（表 2.7.3- 10）。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は Pom+LD-dex 群で 21.8 週（0.6～70.4 週），Pom 単独群で 20.6 週（0.3～69.0 週）であった（表 2.7.3- 10）。

患者背景及びその他のベースラインの疾患特性は両群間で同様であった。全体で男性が 53.8%，白人が 80.5%を占め，年齢の中央値（範囲）は 63 歳（34～88 歳）であった。全体での MM の罹病期間の中央値は 5～6 年で，MM 病期分類ではステージ III の患者が約 65%であり，ECOG PS では 0～1 の患者が約 90%を占めた（表 2.7.3- 11）。

抗骨髄腫の前治療レジメン数の中央値は両群ともに 5 であり，被験者の約 80%がレナリドミドに難治性，約 70%がボルテゾミブに難治性であり，さらに，約 60%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（表 2.7.3- 12，表 2.7.3- 15）。

ITT 集団での Kaplan-Meier 法による PFS（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 16.6 週（14.1，21.1 週），Pom 単独群で 10.7 週（8.3，16.1 週）であり，Pom 単独群に比べて Pom+LD-dex 群で延長した。1 年無増悪生存率±標準誤差は，Pom+LD-dex 群で 17.19% ± 4.14%，Pom 単独群で 13.19% ± 4.0%であった。IMWG 基準に基づく PFS の結果も，上述の結果と同一であった。なお，データカットオフ時点で Pom 単独群の 61 名がデキサメタゾンの併用を開始していたが，このうち 7 名では病勢進行の確定前にデキサメタゾンが併用されていた（表 2.7.3- 18）。

Kaplan-Meier 法による OS の中央値（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）であり，両群間に顕著な違いは認められなかった（表 2.7.3- 22）。1 年生存率±標準誤差は，Pom+LD-dex 群で 64.0% ± 4.8%，Pom 単独群で 54.7% ± 5.1%であった。

さらに OS に関して，2011 年 9 月 16 日データカットオフ時点での追加解析を実施した。その結果，Kaplan-Meier 法による OS の中央値（両側 95%信頼区間）は，Pom+LD-dex 群で 71.7 週（53.7 週，NE），Pom 単独群で 59.3 週（41.6，75.0 週）であった。2011 年 4 月 1 日データカットオフ時点での OS の結果と比較すると，Pom 単独群では同様であったが，Pom+LD-dex 群では中央値が約 10 週延長した（5.3.5.2.3 項 MM-002 治験総括報告書 Table 19）。

骨髄腫の奏効反応は EBMT 基準に基づいて IRAC により評価された。2011 年 4 月 1 日データカットオフ時点での奏効率は，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 群で高かった。Pom+LD-dex 群では CR と未確定 CR（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）が各 1 名，Pom 単独群では未確定 CR が 1 名に認められた。また，IMWG 基準に基づく奏効率は EBMT 基準に基づく奏効率と同一であった（表 2.7.3- 24）。

奏効を示した被験者でのランダム化から奏効（EBMT 基準に基づく評価）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（表 2.7.3- 28）。また，Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値（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かった（表 2.7.3- 32）。

以上より，レナリドミド及びボルテゾミブによる治療歴を有する再発難治性の MM に対し，ポマリドミドは高い治療効果を有し，デキサメタゾンと併用することによって PFS 及び奏効率がより改善されることが示された。

2.7.3.2.3 国内第 I 相試験［MM-004 試験］

MM-004 試験には 12 名が登録され，コホート 1（2 mg で投与開始）及びコホート 2（4 mg で投与開始）で各 6 名に治験薬が投与された。2013 年 11 月 19 日データカットオフ時点までにコホート 1 で 5 名，コホート 2 で 2 名が「病勢進行」により試験を中止した。有害事象で試験を中止した被験者はいなかった（表 2.7.3- 10）。

治験薬投与期間の中央値（範囲）はコホート 1 で 26.6 週（23.1～47.1 週），コホート 2 で 24.3 週（8.3～32.0 週）であった（表 2.7.3- 10）。

安全性評価集団全体（コホート 1 とコホート 2 の合計）での平均年齢は 66.3 歳で，66 歳以上が 8 名，65 歳以下が 4 名であった。性別は男性が 7 名，女性が 5 名であった。MM の罹病期間の中央値は約 5 年であり，MM 病期分類は 12 名中 6 名がステージ III であった。ECOG PS は全被験者が 0 又は 1 であった（表 2.7.3- 11）。また，抗骨髄腫の前治療レジメン数の中央値は 6.5 であった。登録された 12 名中，10 名はレナリドミド及びボルテゾミブの両方の治療に難治性を示した患者であり，特にコホート 2 の 4 mg で投与を開始した 6 名は全員，レナリドミド及びボルテゾミブの両方の治療に難治性であった（表 2.7.3- 13，表 2.7.3- 16）。

骨髄腫の奏効反応は IMWG 基準に基づいて判定された。2013 年 11 月 19 日データカットオフ時点までに奏効した被験者（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。コホート別では，コホート 1（2 mg で投与開始）で 6 名中 1 名（16.7%），コホート 2（4 mg で投与開始）で 6 名中 2 名（33.3%）であった（表 2.7.3- 25）。なお，コホート 1 で奏効を示した 1 名は，ポマリドミド 2 mg で投与開始後 35.3 週に 3 mg に増量した。また，データカットオフ後に，コホート 2（4 mg で投与開始）の別の 1 名に VGPR が認められた。

2013 年 11 月 19 日データカットオフ時点で，奏効を示した 3 名での奏効までの期間の中央値（範囲）は，28.0 週（8.3～39.3 週）であり，ポマリドミド 4 mg で奏効した 2 名ではそれぞれ 8.3 週，28.0 週であった。また，奏効を示した 3 名はいずれもデータカットオフ時点で奏効を持続していた（表 2.7.3- 29）。

2013 年 11 月 19 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，全体で 23.85 週（16.10 週，NE）であった。特に，ポマリドミド 4 mg で投与を開始した 6 名での PFS の Kaplan-Meier 法による中央値はまだ得られておらず，その（両側 95%信頼区間）は（4.10 週，NE）であった（表 2.7.3- 19）。

2.7.3.2.4 国内第 II 相試験［MM-011 試験］

20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点で，MM-011 試験には 9 名が登録され，全員がポマリドミド＋デキサメタゾン併用で投与された。データカットオフ時点までに 9 名中 2 名が試験を中止した。20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点で 36 名が登録され，治験薬が投与された。データカットオフ時点までに 36 名中 16 名が治験薬の投与を中止した。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点で 4.0 週（1.3～8.0 週），20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点で 10.95 週（1.3～36.0 週）であった（表 2.7.3- 10）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点で登録された 9 名全体での平均年齢は 59.6 歳で，66 歳以上が 3 名，65 歳以下が 6 名であった。性別は男性が 6 名，女性が 3 名であった。MM の罹病期間の中央値は 4.1 年であり，MM 病期分類は 9 名中 5 名がステージ III であった。ECOG PS は全員が 0 又は 1 であった（表 2.7.3- 11）。また，抗骨髄腫の前治療レジメン数の中央値は 6.3 であった（表 2.7.3- 14）。登録された 9 名中，5 名はレナリドミド及びボルテゾミブの両方の治療に難治性を示した患者であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点で登録された 36 名全体での年齢の中央値（範囲）は 64.5 歳（43～78 歳）で，66 歳以上が 17 名（47.2%），そのうち 4 名（11.1%）が 75 歳超であった。性別は男性が 16 名，女性が 20 名であった。MM 罹患期間の中央値は 4.65 年であり，MM 病期分類は 36 名中 13 名がステージ III であった。ECOG PS は，2 であった 3 名を除き，0 又は 1 であった（表 2.7.3- 36）。抗骨髄腫治療レジメン数の中央値（範囲）は 6.5（2～15）であった。登録された 36 名中，21 名（58.3%）はレナリドミド及びボルテゾミブの両方の治療に難治性を示した患者であった。

骨髄腫の奏効反応は IMWG 基準に基づいて判定された。有効性評価集団 6 名で，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点までに 1 名が奏効（PR）を示した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点までに 9 名が奏効（PR 以上）を示した（表 2.7.3- 26）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点で，奏効を示した被験者 1 名の奏効までの期間は 4.1 週であった。本被験者はデータカットオフ時点で奏効を持続していた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点で，奏効を示した被験者 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。

2.7.3.2.5 医師主導型海外第 II 相試験［IFM2009-02 試験］（参考資料）

IFM2009-02 試験には計 84 名が登録され，21/28 日群に 43 名，28/28 日群に 41 名が割り付けられた。全被験者に治験薬が投与された。2011 年 3 月 1 日データカットオフ時点で 21/28 日群では 14 名（32.6%），28/28 日群では 9 名（22.0%）が試験継続中で，21/28 日群の 29 名（67.4%），28/28 日群の 32 名（78.0%）が試験を中止した。主な試験中止理由は両群ともに「病勢進行」［21/28 日群で 24 名（55.8%），28/28 日群で 27 名（65.9%）］であった。治験薬投与期間の中央値（範囲）は 21/28 日群で 7.2 ヵ月（0.3～13.9 ヵ月），28/28 日群で 5.2 ヵ月（0～14.5 ヵ月）であった（表 2.7.6.15-2 及び表 2.7.6.15-3）。

患者背景及びその他のベースライン基準値は両群間で同様であった。全体で男性が 68%，年齢の中央値（範囲）は 60 歳（42～83 歳）であった。大多数の患者が MM の病期分類でステージ III であり，ECOG PS は 0 又は 1 であった。抗骨髄腫の前治療レジメン数の中央値は 5 であった（表 2.7.6.15-6）。すべての被験者でレナリドミド及びボルテゾミブによる治療歴があり，8 割以上の被

験者がレナリドミド又はボルテゾミブによる過去の治療に対して難治性を示した（それぞれ81.0%，89.3%）（表 2.7.6.15-8）。

2011 年 3 月 1 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，全体で 25.14 週（16.3，36.1 週），21/28 日群で 25.14 週（16.3，41.7 週），28/28 日群で 25.14 週（13.3，36.0 週）であった（表 2.7.6.15-12）。20 週時の無増悪生存率±標準誤差は両群ともに 53.7%±7.8%であった（5.3.5.2.4 項 IFM2009-002 治験総括報告書 Table 44）。

また，データカットオフ時点で，Kaplan-Meier 法による OS の中央値（両側 95%信頼区間）は，全体で 58.4 週（42.7 週，NE），21/28 日群で 58.4 週（38.7，60.6 週），28/28 日群で 66.4 週（39.9 週，NE）であった（表 2.7.6.15-14）。52 週時生存率±標準誤差は 21/28 日群で 60.3%±7.5%，28/28 日群で 60.4%±7.7%であった（5.3.5.2.4 項 IFM2009-002 治験総括報告書 Table 47）。

骨髄腫の奏効反応は IMWG 基準に基づいて独立評価委員会により評価された。データカットオフ時点での奏効率は，全体で 34.5%（29/84 名），21/28 日群で 34.9%（15/43 名），28/28 日群で 34.1%（14/41 名）であった。このうち，CR 及び VGPR が全体でそれぞれ 3 名及び 2 名に認められた（表 2.7.6.15-9）。

治験薬投与開始から奏効までの期間の中央値（範囲）は，全体で 8.0 週（2.6～41.1 週），21/28 日群で 11.6 週（3.6～41.1 週），28/28 日群で 4.9 週（2.6～36.0 週）であり，28/28 日群の方が効果発現は早かった（表 2.7.6.15-11）。一方，Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値（95%信頼区間）は，全体で 35.3 週（24.1，54.7 週），21/28 日群で 45.7 週（15.1，54.7 週），28/28 日群では 31.6 週（16.1 週，NE）であり，21/28 日群の方が約 3 ヵ月長かった（表 2.7.6.15-10）。

レナリドミド及びボルテゾミブによる治療歴を有する再発難治性の MM 患者に対し，ポマリドミド＋低用量デキサメタゾン併用療法は高い治療効果を示した。また，その有効性は 1 サイクルを 28 日間として，ポマリドミドを 1～21 日に投与する用法と 1～28 日投与する用法で顕著な違いは認められなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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り，また，ポマリドミドが欧州で承認された際のピボタル試験であった。よって，本申請では主に MM-003 試験の成績に基づき，ポマリドミドの有効性を評価する。MM-003 試験では，PFS 及び OS の主解析に用いた 2012 年 9 月 7 日カットオフデータを中心に記述するが，長期の有効性評価として，2013 年 3 月 1 日カットオフデータも併記する。さらに，国内第 I 相試験（MM-004 試験）及び第 II 相試験（MM-011 試験）の成績に基づき，日本人 MM 患者でのポマリドミド有効性も併せて評価する。これら国内で実施した試験では，有効性評価対象被験者数が限られるため，MM-003 試験の結果と併合せずに並べて記載する。また，海外第 II 相試験（MM-002 試験）の成績も MM-003 を支持する結果として提示する。なお，海外 IFM2009-02 試験は医師主導型試験であり，対象患者等の試験デザインが異なることから，本項での試験間での結果の比較からは除外した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

MM-003 試験，MM-002 試験，MM-004 試験及び MM-011 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点）での被験者の内訳及び治験薬投与期間を表 2.7.3- 10 に示す。

MM-003 試験では計 455 名の患者が登録され，このうち Pom+LD-dex 群に 302 名，HD-dex 単独群に 153 名が割付けられた。2012 年 9 月 7 日データカットオフ時点で，Pom+LD-dex 群では 136 名（45.0%），HD-dex 単独群では 38 名（24.8%）の被験者が試験継続中であった。治験薬投与期間の中央値は Pom+LD-dex 群で 12.4 週，HD-dex 単独群で 8.0 週であった。また，2013 年 3 月 1 日データカットオフ時点では，Pom+LD-dex 群の 60 名（19.9%），HD-dex 単独群の 11 名（7.2%）が試験継続中であり，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 8.0 週であった。

MM-002 試験では計 221 名の患者が登録され，このうち Pom+LD-dex 群に 113 名，Pom 単独群に 108 名が割付けられた。2011 年 4 月 1 日データカットオフ時点で Pom+LD-dex 群の 23 名（20.4%），Pom 単独群の 22 名（20.4%）が試験継続中であった。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 週であった。

MM-004 試験では計 12 名の患者が登録され，コホート 1（2 mg で投与開始）に 6 名，コホート 2（4 mg で投与開始）に 6 名が組み入れられた。2013 年 11 月 19 日データカットオフ時点でコホート 1 の 1 名，コホート 2 の 4 名が投与継続中であった。治験薬投与期間の中央値は，コホート 1 で 26.6 週，コホート 2 で 24.3 週であった。

MM-011 試験では 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点で計 9 名の患者が登録され，全員に治験薬が投与された。データカットオフ時点で 7 名が投与継続中であった。治験薬投与期間の中央値は，4.0 週であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点で，36 名の患者が登録され，全員に治験薬が投与された。データカットオフ時点で 20 名が投与継続中であった。治験薬投与期間の中央値は 10.95 週であった（表 2.7.3- 36）。

主な投与中止の理由は「病勢進行」であり，Pom+LD-dex 群で「有害事象発現」により投与を中止した被験者の割合はいずれの試験でも 10%以下であった。

表 2.7.3- 10 被験者の内訳及び治験薬投与期間［MM-003 試験，MM-002 試験，MM-004 試験及び MM-011 試験］

項目		MM-003				MM-002		MM-004 (Pom+LD-dex)			MM-011
		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	Pom+LD-dex	Pom	コホート 1 (2 mg)	コホート 2 (4 mg)	合計	Pom+LD-dex
登録被験者数		302	153	302	153	113	108	6	6	12	9
治験薬投与被験者数		300 (99.3)	149 (97.4)	300 (99.3)	150 (98.0)	112 (99.1)	107 (99.1)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	9 (100.0)
有効性解析対象集団		284 (94.0)	139 (90.8)	296 (98.0)	146 (95.4)	100 (88.5)	91 (84.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	6 (66.7)
試験（投与）継続中の被験者数		136 (45.0)	38 (24.8)	60 (19.9)	11 (7.2)	23 (20.4)	22 (20.4)	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (41.7)	7 (77.8)
試験（投与）中止した被験者数		166 (55.0)	115 (75.2)	242 (80.1)	142 (92.8)	90 (79.6)	86 (79.6)	5 (83.3)	2 (33.3)	7 (58.3)	2 (22.2)
中止理由	病勢進行	107 (35.4)	75 (49.0)	163 (54.0)	92 (60.1)	58 (51.3)	47 (43.5)	5 (83.3)	2 (33.3)	7 (58.3)	0
	病勢進行（未確定）	NA	NA	NA	NA	7 (6.2)	6 (5.6)	NA	NA	NA	NA
	有害事象発現	20 (6.6)	9 (5.9)	26 (8.6)	16 (10.5)	8 (7.1)	13 (12.0)	0	0	0	0
	死亡	19 (6.3)	15 (9.8)	23 (7.6)	17 (11.1)	8 (7.1)	9 (8.3)	0	0	0	0
	同意の撤回	6 (2.0)	5 (3.3)	8 (2.6)	6 (3.9)	5 (4.4)	7 (6.5)	0	0	0	0
	追跡不能	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
	その他	13 (4.3)	10 (6.5)	20 (6.6)	10 (6.5)	4 (3.5)	3 (2.8)	0	0	0	2 (22.2)
治験薬投与期間（週）	平均値	17.1	10.4	24.0	13.3	25.3	24.3	29.57	23.23	26.40	5.03
	標準偏差	13.53	8.61	18.26	12.56	17.77	18.75	8.841	8.456	8.886	2.390
	中央値	12.4	8.0	18.2	8.0	21.8	20.6	26.60	24.30	25.25	4.00
	最小，最大	0.4, 65.0	0.7, 45.3	0.4, 93.1	0.7, 69.3	0.6, 70.4	0.3, 69.0	23.1, 47.1	8.3, 32.0	8.3, 47.1	1.3, 8.0

n（%）

MM-003：2012 年 9 月 7 日データカットオフ，2013 年 3 月 1 日データカットオフ，MM-004：2013 年 11 月 19 日データカットオフ，MM-011：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ，MM-002：2011 年 4 月 1 日データカットオフ

Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.1.1，Table 14.1.1UM，Table 14.1.2.1，Table 14.1.2.1UM，5.3.5.2.3 項 MM-002 治験総括報告書 Table 14.1.1，Table 14.1.2，5.3.5.2.2 項 MM-004 治験総括報告書 Table 14.1.1，Table 14.1.5，5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.1.1，Table 14.1.2

2.7.3.3.1.2 患者背景

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 及び表 2.7.3- 37 に示す。

全般として，MM-003 試験，MM-002 試験，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 型が最も多かったが, MM-002 試験では軽鎖型の MM 患者が約 35%と比較的多かった。

また，全般として，MM-003 試験，MM-002 試験，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。

表 2.7.3- 11 主な患者背景及びベースラインの疾患特性［MM-003 試験，MM-002 試験（第 II 相期），MM-004 試験及び MM-011 試験］

項目		MM-003		MM-002（第 II 相期）		MM-004			MM-011
						Pom+LD-dex			
		Pom+LD-dex	HD-dex	Pom+LD-dex	Pom	コホート 1（2 mg）	コホート 2（4 mg）	全体	Pom+LD-dex
ITT 集団†		302	153	113	108	6	6	12	9
年齢（歳）	平均値	63.6	63.7	64.4	62.9	67.0	65.5	66.3	59.6
	標準偏差	9.33	9.56	9.24	10.35	1.67	9.38	6.47	11.58
	中央値	64.0	65.0	64.0	61.0	67.5	69.0	68.0	60.0
	最小，最大	35.0，84.0	35.0，87.0	34.0，88.0	37.0，88.0	65，69	52，76	52，76	43, 78
年齢分布 1	≤ 65 歳	167 (55.3)	81 (52.9)	62 (54.9)	69 (63.9)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)	6 (66.7)
	> 65 歳	135 (44.7)	72 (47.1)	51 (45.1)	39 (36.1)	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)	3 (33.3)
年齢分布 2	≤ 75 歳	278 (92.1)	141 (92.2)	99 (87.6)	95 (88.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	11 (91.7)	8 (88.9)
	> 75 歳	24 (7.9)	12 (7.8)	14 (12.4)	13 (12.0)	0	1 (16.7)	1 (8.3)	1 (11.1)
性別	男性	181 (59.9)	87 (56.9)	62 (54.9)	57 (52.8)	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)	6 (66.7)
	女性	121 (40.1)	66 (43.1)	51 (45.1)	51 (47.2)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)	3 (33.3)
人種	白人	244 (80.8)	113 (73.9)	92 (81.4)	86 (79.6)	0	0	0	0
	黒人／アフリカ系アメリカ人	4 (1.3)	3 (2.0)	17 (15.0)	16 (14.8)	0	0	0	0
	アジア人	4 (1.3)	0	2 (1.8)	3 (2.8)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	9 (100.0)
	その他	2 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.8)	3 (2.8)	0	0	0	0
	未評価 ‡	48 (15.9)	35 (22.9)	0	0	0	0	0	0
MM 罹病期間（年）	平均値	6.2	6.5	6.2	6.2	6.12	6.87	6.49	4.56
	標準偏差	4.02	3.63	3.58	3.39	2.126	5.224	3.823	2.293
	中央値	5.3	6.1	5.3	6.0	6.00	4.20	5.15	4.1
	最小，最大	0.6，30.0	0.9，21.1	1.1，18.1	1.0，19.3	3.8，8.6	2.5，14.6	2.5，14.6	1.0, 8.9
MM 病期（Durie & Salmon）	I	21 (7.0)	12 (7.8)	8 (7.1)	8 (7.4)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	2 (22.2)
	II	95 (31.5)	37 (24.2)	29 (25.7)	29 (26.9)	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (33.3)	2 (22.2)
	III	177 (58.6)	103 (67.3)	76 (67.3)	71 (65.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)	5 (55.6)
	不明	9 (3.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
ECOG PS	0	110 (36.4)	36 (23.5)	32 (28.3)	24 (22.2)	3 (50.0)	5 (83.3)	8 (66.7)	6 (66.7)
	1	138 (45.7)	86 (56.2)	68 (60.2)	71 (65.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (33.3)	3 (33.3)
	2	52 (17.2)	25 (16.3)	13 (11.5)	11 (10.2)	0	0	0	0
	3	0	3 (2.0)	0	2 (1.9)	0	0	0	0
	不明	2 (0.7)	3 (2.0)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.3- 11 主な患者背景及びベースラインの疾患特性［MM-003 試験，MM-002 試験（第 II 相期），MM-004 試験及び MM-011 試験］（続き）

項目		MM-003		MM-002（第 II 相期）		MM-004			MM-011
						Pom+LD-dex			
		Pom+LD-dex	HD-dex	Pom+LD-dex	Pom	コホート 1（2 mg）	コホート 2（4 mg）	全体	Pom+LD-dex
細胞遺伝学的異常	高リスク§	130 (43.0)	57 (37.3)	42 (37.2)	36 (33.3)	NA	NA	NA	NA
	改変高リスク¶	77 (25.5)	35 (22.9)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	非高リスク	91 (30.1)	47 (30.7)	45 (39.8)	37 (34.3)	NA	NA	NA	NA
	不明	81 (26.8)	49 (32.0)	26 (23.0)	35 (32.4)	NA	NA	NA	NA
自家幹細胞移植歴あり		214 (70.9)	106 (69.3)	84 (74.3)	82 (75.9)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)	6 (66.7)
放射線療法歴あり		108 (35.8)	48 (31.4)	42 (37.2)	46 (42.6)	0	0	0	3 (33.3)
がん手術歴あり		25 (8.3)	17 (11.1)	9 (8.0)	12 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
重鎖のタイプ	IgG	187 (61.9)	89 (58.2)	55 (48.7)	39 (36.1)	3 (50.0)	6 (100.0)	9 (75.0)	5 (55.6)
	IgA	77 (25.5)	30 (19.6)	23 (20.4)	28 (25.9)	2 (33.3)	0	2 (16.7)	2 (22.2)
	IgM	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
	IgD	2 (0.7)	5 (3.3)	0	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)	0
	未検出	35 (11.6)	28 (18.3)	35 (31.0)	41 (38.0)	0	0	0	0
軽鎖のタイプ	κ	214 (70.9)	96 (62.7)	74 (65.5)	72 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (50.0)	4 (44.4)
	λ	88 (29.1)	57 (37.3)	39 (34.5)	36 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)	5 (55.6)
軽鎖型の MM タイプ	κ	25 (8.3)	13 (8.5)	NA	NA	0	0	0	0
	λ	10 (3.3)	15 (9.8)	NA	NA	0	0	0	0
骨病変あり		202 (66.9)	101 (66.0)	NA	NA	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)	6 (66.7)
髄外性形質細胞腫あり		26 (8.6)	13 (8.5)	NA	NA	2 (33.3)	0	2 (16.7)	2 (22.2)

†：MM-004 試験，MM-011 試験では安全性評価集団 n（%）

‡：一部の地域では人種及び民族の調査が法律上規制されていたため未評価

§：13q14，13q34（MM-002 試験のみ），17p13，4p16/14q32，14q32/16q23 に細胞遺伝学的異常を有する

¶：17p13 又は 4p16/14q32 に細胞遺伝学的異常を有する

MM-003 : 2012 年 9 月 7 日データカットオフ，MM-004 : 2013 年 11 月 19 日データカットオフ，MM-011 : 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ，MM-002 : 2011 年 4 月 1 日データカットオフ

Source : 5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.1.3.1, 5.3.5.2.3 項 MM-002 治験総括報告書 Table 14.1.5.1, 5.3.5.2.2 項 MM-004 治験総括報告書 Table 14.1.12.1, 5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.1.5.1

2.7.3.3.1.3 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[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフデータでは約 53%）の被験者が有していた（表 2.7.3- 11 及び表 2.7.3- 37）。

表 2.7.3- 12 抗骨髄腫治療歴（いずれかの群で 10%以上）［MM-003 試験，MM-002 試験（第 II 相期）］

		MM-003		MM-002（第 II 相期）†	
		Pom+LD-dex	HD-dex	Pom+LD-dex	Pom
ITT 集団		302	153	113	108
抗骨髄腫治療レジメン数	平均値	5.1	5.2	5.6	5.5
	標準偏差	2.07	2.25	2.37	2.47
	中央値	5.0	5.0	5.0	5.0
	最小値，最大値	1.0, 14.0	2.0, 17.0	2.0，13.0	2.0，12.0
前治療に使用した薬剤（レジメンには下記薬剤の単剤または併用）					
副腎皮質ステロイド		302 (100.0)	153 (100.0)	113 (100.0)	108 (100.0)
デキサメタゾン		294 (97.4)	152 (99.3)	112 (99.1)	107 (99.1)
プレドニゾロン		150 (49.7)	83 (54.2)	39 (34.5)	50 (46.3)
免疫調節薬		301 (99.7)	152 (99.3)	113 (100.0)	108 (100.0)
レナリドミド		301 (99.7)	152 (99.3)	113 (100.0)	108 (100.0)
サリドマイド		173 (57.3)	93 (60.8)	77 (68.1)	72 (66.7)
プロテアソーム阻害薬		301 (99.7)	153 (100.0)	113 (100.0)	108 (100.0)
ボルテゾミブ		301 (99.7)	153 (100.0)	113 (100.0)	108 (100.0)
アルキル化薬		299 (99.0)	150 (98.0)	105 (92.9)	103 (95.4)
シクロホスファミド		214 (70.9)	110 (71.9)	56 (49.6)	66 (61.1)
メルファラン		146 (48.3)	71 (46.4)	102 (90.3)	97 (89.8)
アントラサイクリン		172 (57.0)	101 (66.0)	55 (48.7)	54 (50.0)
ドキソルビシン		143 (47.4)	83 (54.2)	44 (38.9)	40 (37.4)
リポソーマルドキソルビシン		32 (10.6)	12 (7.8)	22 (19.5)	25 (23.1)
ニトロソウレア		86 (28.5)	42 (27.5)	2 (1.8)	5 (4.6)
ベンダムスチン		71 (23.5)	33 (21.6)	2 (1.8)	2 (1.9)
アルカロイド		139 (46.0)	82 (53.6)	NA	NA
ビンクリスチン		109 (36.1)	70 (45.8)	NA	NA
エトポシド		51 (16.9)	22 (14.4)	NA	NA
プラチナ		35 (11.6)	14 (9.2)	NA	NA
シスプラチン		33 (10.9)	14 (9.2)	NA	NA

薬剤名は WHO Drug Dictionary（2011 年 3 月）を用いて表示した（一部，主成分が同じ薬剤の場合は併合）。n（%）
†：MM-002 試験では，副腎皮質ステロイド，免疫調節薬，プロテアソーム阻害薬，アルキル化薬，アントラサイクリン，ニトロソウレアの 6 つのカテゴリーの薬剤のみを集計した。
MM-003：2012 年 9 月 7 日データカットオフ，MM-002：2011 年 4 月 1 日データカットオフ
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.1.3.1, Table 14.1.6.4, 5.3.5.2.3 項 MM-002 治験総括報告書 Table 14.1.5.1，Table 14.1.15.1.1

表 2.7.3- 13　抗骨髄腫治療歴（全体で 2 名以上）［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
安全性解析対象集団		6	6	12
抗骨髄腫治療レジメン数	平均値	6.8	5.8	6.3
	標準偏差	1.94	1.94	1.92
	中央値	6.5	5.5	6.0
	最小値，最大値	5, 10	4, 9	4, 10
前治療薬				
デキサメタゾン		6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
デキサメタゾンリン酸ナトリウム		1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
プレドニゾロン		3 (50.0)	6 (100.0)	9 (75.0)
レナリドミド		6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
サリドマイド		3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
ボルテゾミブ		6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
カーフィルゾミブ		2 (33.3)	0	2 (16.7)
メルファラン		5 (83.3)	6 (100.0)	11 (91.7)
シクロホスファミド		4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)
ドキソルビシン		3 (50.0)	1 (16.7)	4 (33.3)
塩酸ドキソルビシン		2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)
硫酸ビンクリスチン		5 (83.3)	3 (50.0)	8 (66.7)
エトポシド		2 (33.3)	0	2 (16.7)

薬剤名は WHO Drug Dictionary（2011 年 9 月）を用いて表示した。　n（%）
MM-004：2013 年 11 月 19 日データカットオフ
Source：5.3.5.2.2 項 MM-004 治験総括報告書 Table 14.1.12.1，Table 14.1.16

表 2.7.3- 14　抗骨髄腫治療歴（全体で 2 名以上）［MM-011 試験］

		MM-011 Pom+LD-dex	
		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ
安全性解析対象集団		9	36
抗骨髄腫治療レジメン数	平均値	6.3	6.0
	標準偏差	2.55	2.94
	中央値	6.0	6.0
	最小値，最大値	3, 11	2, 14

本カットオフ時点で，前治療薬を集計していない。　n（%）
MM-011：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ
Source：5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.1.5.1，Table 14.1.10 U

次に，MM-003 試験及び MM-002 試験（第 II 相期）での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 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。

国内 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（表 2.7.3- 16）。MM-011 試験の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]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[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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。

表 2.7.3- 15　レナリドミド及びボルテゾミブに難治性の被験者
［MM-003 試験，MM-002 試験（第 II 相期）］

	MM-003		MM-002	
	Pom+LD-dex	HD-dex	Pom+LD-dex	Pom
ITT 集団	302	153	113	108
レナリドミドに難治性	281 (93.0)	138 (90.2)	87 (77.0)	85 (78.7)
ボルテゾミブに難治性	236 (78.1)	118 (77.1)	82 (72.6)	75 (69.4)
レナリドミド及び ボルテゾミブに難治性	221 (73.2)	108 (70.6)	69 (61.1)	64 (59.3)

「難治性」とは「治療中又は治療後 60 日以内に病勢進行」と定義　n（%）
MM-003：2012 年 9 月 7 日データカットオフ
MM-002：2011 年 4 月 1 日データカットオフ
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.1.12.2，5.3.5.2.3 項 MM-002 治験総括報告書 Table 14.1.13.1

表 2.7.3- 16　レナリドミド及びボルテゾミブに難治性の被験者
［MM-004 試験，MM-011 試験］

	MM-004 Pom+LD-dex			MM-011 Pom+LD-dex	
	コホート 1 （2 mg）	コホート 2 （4 mg）	全体	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 カットオフ	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 カットオフ
安全性解析対象集団	6	6	12	9	36
レナリドミドに難治性	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	8 (88.9)	35 (97.2)
ボルテゾミブに難治性	4 (66.7)	6 (100.0)	10 (83.3)	7 (77.8)	21 (58.3)
レナリドミド及び ボルテゾミブに難治性	4 (66.7)	6 (100.0)	10 (83.3)	7 (77.8)	21 (58.3)

「難治性」とは「治療中又は治療後 60 日以内に病勢進行」と定義　n（%）
MM-004：2013 年 11 月 19 日データカットオフ
MM-011：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ
Source：5.3.5.2.2 項 MM-004 治験総括報告書 Table 14.1.28，5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.1.7，Table 14.1.17 U

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　無増悪生存期間（PFS）

MM-003 試験（ITT 集団），MM-002 試験（ITT 集団），MM-004 試験（有効性評価集団）及び MM-011 試験（有効性評価集団，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ時点）での IMWG 基準に基づく PFS の結果をそれぞれ，表 2.7.3- 17，表 2.7.3- 18，表 2.7.3- 19 及び表 2.7.3- 20 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。26 週時の無増悪生存率±標準誤差は，Pom+LD-dex 群で 35.99% ± 3.46%，HD-dex 単独群で 12.15% ± 3.63%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（5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Section 11.4.1.1）。

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 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。

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，コホート 1 で 22.35 週（16.40 週，NE），コホート 2 で未到達であり，全体で 23.85 週（16.1 週，NE）であった。26 週時の無増悪生存率±標準誤差はコホート 1 で 16.67% ± 15.21%，コホート 2 で 66.67% ± 19.25%，全体で 41.67% ±14.23%であった（5.3.5.2.2 項 MM-004 治験総括報告書 Table 29）。

MM-011 試験の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]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 2.7.3- 17　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 2.7.3- 18 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 2.7.3- 19 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）

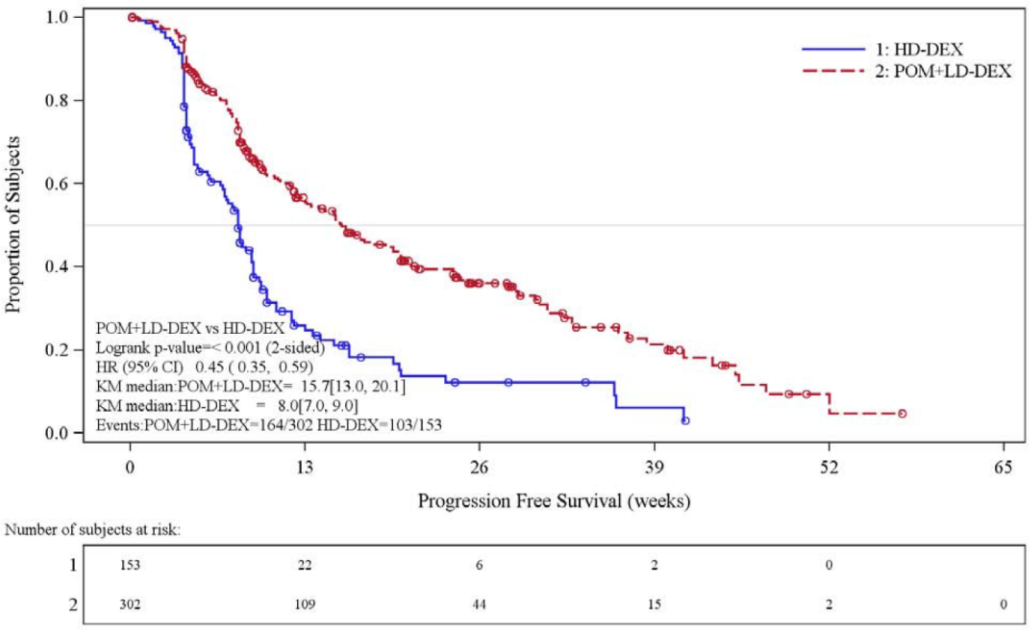
効果判定は治験責任医師による判定結果を外部委員が確認した。
†：中央値は Kaplan-Meier 法による推定値，‡：中央値の 95%信頼区間
データカットオフ日：2013 年 11 月 19 日
Source：5.3.5.2.2 項 MM-004 治験総括報告書 Table 14.2.7

表 2.7.3- 20 PFS の結果（IMWG 基準，有効性評価集団）［MM-011 試験］

		MM-011
		Pom+LD-dex 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]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）

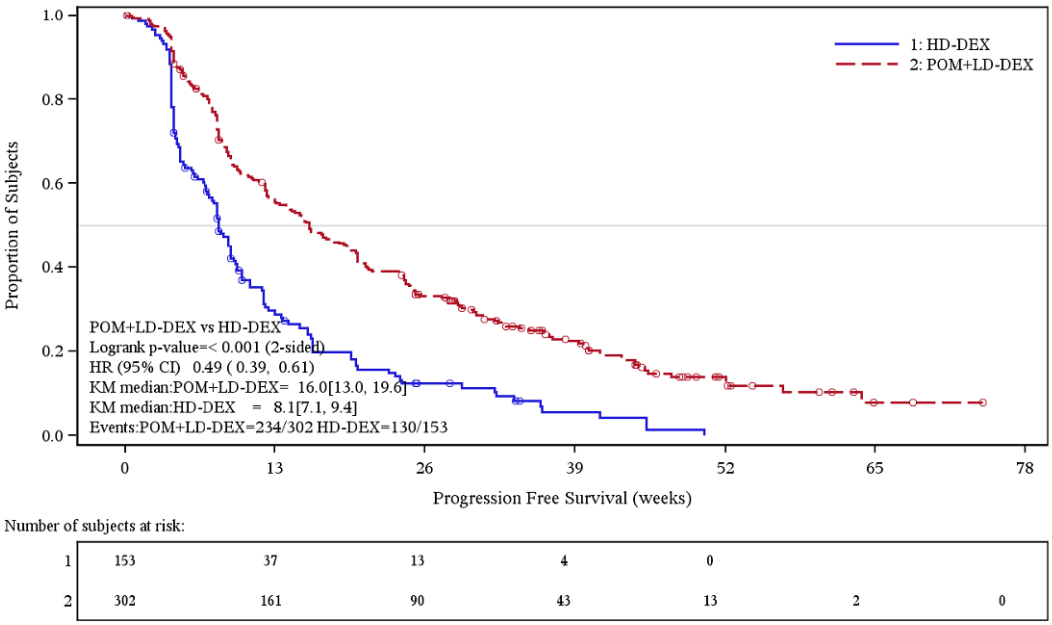
†：中央値は Kaplan-Meier 法による推定値，‡：中央値の 95%信頼区間
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日
Source：5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.2.5.1 U

図 2.7.3- 1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［MM-003 試験］
（2012 年 9 月 7 日データカットオフ）



Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Figure 3，Figure 14.2.1.1a

図 2.7.3- 2 PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［MM-003 試験］
（2013 年 3 月 1 日データカットオフ）



Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Figure 4，Figure 14.2.1.1aUM

2.7.3.3.2.2 全生存期間（OS）

MM-003 試験（ITT 集団），MM-002 試験（ITT 集団）での OS の結果をそれぞれ表 2.7.3- 21，表 2.7.3- 22 に示す。また，MM-003 試験の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3- 3 及び図 2.7.3- 4 に示す。なお，国内 MM-004 試験，MM-011 試験では OS は評価項目として設定していなかった。

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（5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.2.1.3）。死亡した被験者は，Pom+LD-dex 群で 76 名（25.2%），HD-dex 単独群で 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% ± 5.72%，HD-dex 単独群で 28.4% ± 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（MM-003C 試験）。

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（5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.2.1.3UM）。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 54.0 週（45.3，66.4 週），HD-dex 単独群で 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%の被験者がポマリドミド（Pom+LD-dex 又は Pom 単独）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 2.7.3- 21　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	評価被験者数	302	153	302	153
打ち切り	該当被験者数（%）	226 (74.8)	95 (62.1)	155 (51.3)	67 (43.8)
死亡	該当被験者数（%）	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	

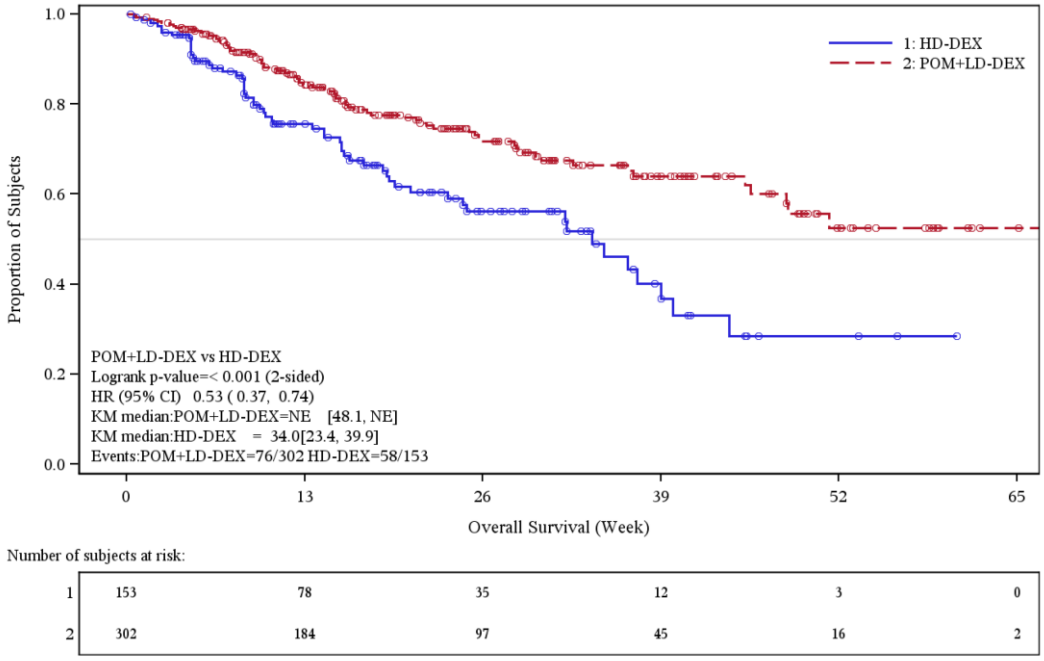
NE：Not estimable（推定不可）
†: 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値，‡: 中央値の 95%信頼区間，§: Cox 比例ハザードモデルに基づく HD-dex 単独群に対する Pom+LD-dex 群のハザード比
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.2.2.1.1，Table 14.2.2.1.1 UM

表 2.7.3- 22　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

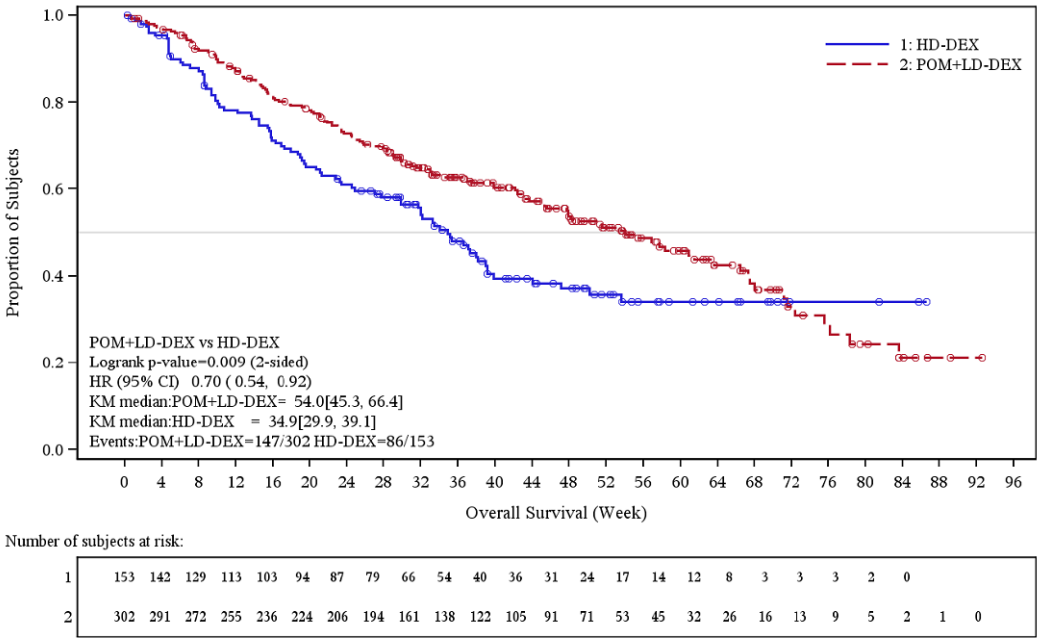
NE：Not estimable（推定不可）
†：中央値は Kaplan-Meier 法による推定値，‡：中央値の 95%信頼区間
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.1

図 2.7.3- 3　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［MM-003 試験］（2012 年 9 月 7 日データカットオフ）



Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Figure 6，Figure 14.2.2.1

図 2.7.3- 4 OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）［MM-003 試験］
（2013 年 3 月 1 日データカットオフ）



Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Figure 7，Figure 14.2.2.1UM

2.7.3.3.2.3 骨髄腫に対する奏効反応

MM-003 試験（ITT 集団），MM-002 試験（ITT 集団），MM-004 試験（有効性評価集団）及び MM-011 試験（有効性評価集団，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点）での骨髄腫の最良奏効反応の結果を表 2.7.3- 23，表 2.7.3- 24，表 2.7.3- 25 及び表 2.7.3- 26 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 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。Pom+LD-dex 群では CR が 1 名，VGPR が 4 名に認められたが，HD-dex 単独群では CR はなく，VGPR が 1 名のみであった。

また，EBMT 基準に基づく奏効率（IRAC 評価）は Pom+LD-dex 群で 14.9%（45/302 名），HD-dex 単独群で 3.3%（5/153 名）であり，IMWG 基準に基づく奏効率と同様に，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。

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，EBMT 基準に基づく奏効率（IRAC 評価）は Pom+LD-dex 群で 22.2%（67/302 名），HD-dex 単独群で 3.3%（5/153 名）であった。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 IMWG 基準及び EBMT 基準のいずれの効果判定基準を用いた場合でも 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，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。コホート別では，コホート 2（4 mg で投与開始）の 6 名中 2 名（33.3%），コホート 1（2 mg で投与開始）の 6 名中 1 名（16.7%）が奏効した。コホート 1 の被験者 2 名は耐量が 4 mg に決定したあと，用量を 3～4 mg に増量されたが，そのうちの 1 名は 3 mg に増量後に奏効を示した。

MM-011 試験では，20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点で有効性評価集団 6 名中 1 名が PR を示した。20[redacted] 年[redacted]月[redacted]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，有効性評価集団 36 名中 9 名（25.0%）であった。

MM-003 試験，MM-002 試験，MM-004 試験及び MM-011 試験の Pom+LD-dex 群での奏効率は国内外を問わず 14.9%～30%の範囲でほぼ同様であった。

表 2.7.3- 23　骨髄腫の最良奏効反応（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	
EBMT 基準での奏効反応の分布［n (%)］	CR	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
	PR	44 (14.6)	5 (3.3)	66 (21.9)	5 (3.3)
	MR	36 (11.9)	5 (3.3)	49 (16.2)	8 (5.2)
	SD	154 (51.0)	77 (50.3)	127 (42.1)	80 (52.3)
	PD	36 (11.9)	41 (26.8)	37 (12.3)	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 (%)］	CR 又は PR	45 (14.9)	5 (3.3)	67 (22.2)	5 (3.3)
	MR，SD，PD 又は NE	257 (85.1)	148 (96.7)	235 (77.8)	148 (96.7)
Fisher の正確検定による p 値		< 0.001		< 0.001	
オッズ比（95%信頼区間）§		5.18（2.01，13.35）		8.44（3.32，21.42）	
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 vs. > 75 歳），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，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 2.7.3- 24 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 2.7.3- 25 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
有効性評価集団		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)
	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)
EBMT 基準での奏効反応の分布［n (%)］	CR	0	0	0
	PR	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
	MR	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
	SD	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
	PD	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	NE	0	0	0
奏効反応の分布の要約［n (%)］	CR 又は PR	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
	MR，SD，PD 又は NE	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)

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 2.7.3- 26 骨髄腫の最良奏効反応（有効性評価集団）［MM-011 試験］

		MM-011 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ
有効性評価集団		36
IMWG 基準での 奏効反応の分布［n (%)］	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 ［n (%)］	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。
‡：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[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
Source：5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.2.1.1 U

2.7.3.3.2.4 骨髄腫に対する奏効までの期間

MM-003 試験，MM-002 試験，MM-004 試験及び MM-011 試験（有効性評価集団，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ時点）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 に増量後に奏効を示した。

MM-011 試験の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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。

表 2.7.3- 27 奏効までの期間（IMWG 基準に基づく 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		50	6	71	6
ランダム化から奏効までの期間（週）	平均値	7.8	10.7	10.2	14.8
	標準偏差	4.51	8.13	8.45	14.70
	中央値	8.1	7.9	8.1	10.5
	最小値，最大値	4.0，24.4	4.1，24.1	4.0，48.0	4.1，42.1

Source：5.3.5.1.1項MM-003治験総括報告書Table 14.2.4.1a，Table 14.2.4.1a UM

表 2.7.3- 28 奏効までの期間（EBMT 基準に基づく IRAC 評価，ITT 集団）［MM-002 試験（第 II 相期）］

		MM-002（第 II 相期）	
		Pom+LD-dex	Pom
評価被験者数		34	10
ランダム化から奏効までの期間（週）	平均値	10.7	15.8
	標準偏差	11.18	14.75
	中央値	8.1	8.9
	最小値，最大値	3.7，45.1	4.1，49.6

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 14.2.4.4

表 2.7.3- 29 奏効までの期間（IMWG 基準，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		1	2	3
治療開始から奏効までの期間（週）	平均値	39.30	18.15	25.20
	標準偏差	NA	13.930	15.689
	中央値	39.30	18.15	28.00
	最小値，最大値	39.3，39.3	8.3，28.0	8.3，39.3

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 14.2.3

表 2.7.3- 30 奏効までの期間（IMWG 基準，有効性評価集団）［MM-011 試験］

		MM-011
		20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日カットオフ
評価被験者数		9
ランダム化から奏効までの期間（週）	平均値	7.77
	標準偏差	6.481
	中央値	4.10
	最小値，最大値	4.1, 24.1

データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日
Source：5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.2.3.1 U

2.7.3.3.2.5 骨髄腫に対する奏効持続期間

MM-003 試験, MM-002 試験, MM-004 試験で奏効を示した被験者での奏効持続期間を表 2.7.3- 31，表 2.7.3- 32，表 2.7.3- 33 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，奏効を示した被験者 1 名は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点で奏効を持続していた（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点の奏効持続期間は 4.0 週）。20[redacted] 年[redacted]月[redacted]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。

表 2.7.3- 31　奏効持続期間（IMWG 基準に基づく 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
奏効持続期間	評価被験者数	50	6	71	6
病勢進行なし	該当被験者数（%）	37 (74.0)	4 (66.7)	38 (53.5)	2 (33.3)
病勢進行あり	該当被験者数（%）	13 (26.0)	2 (33.3)	33 (46.5)	4 (66.7)
奏効持続期間（週）	中央値 †	32.0	28.6	35.1	28.1
	両側 95%信頼区間‡	24.1，NE	20.1，37.1	28.4，52.9	20.1，37.1

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：5.3.5.1.1項MM-003治験総括報告書Table 14.2.5.1.1a，Table 14.2.5.1.1a UM

表 2.7.3- 32　奏効持続期間（EBMT 基準に基づく IRAC 評価，ITT 集団）［MM-002 試験（第 II 相期）］

		MM-002（第 II 相期）	
		Pom+LD-dex	Pom
奏効持続期間	評価被験者数	34	10
病勢進行なし	該当被験者数（%）	11 (32.4)	9 (90.0)
病勢進行あり	該当被験者数（%）	23 (67.6)	1 (10.0)
奏効持続期間（週）	中央値 †	32.1	NE
	両側 95%信頼区間‡	22.1，39.9	NE, 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：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002 治験総括報告書 Table 14.2.5.3

表 2.7.3- 33 奏効持続期間（IMWG 基準，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
奏効持続期間	評価被験者数	1	2	3
奏効持続期間（週）	平均（標準偏差）	8.10 (NA)	10.35 (8.839)	9.60 (6.384)
	範囲	8.1, 8.1	4.1, 16.6	4.1, 16.6

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 14.2.5

2.7.3.3.3 部分集団での結果の比較

MM-003 試験の ITT 集団の 2012 年 9 月 7 日データカットオフ時点でのサブグループ別の PFS（IMWG 基準に基づく IRAC 評価）を表 2.7.3- 34 に示す。

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。

表 2.7.3- 34 サブグループ別の PFS（IMWG 基準に基づく IRAC 評価，ITT 集団）［MM-003 試験］

割付け群			Pom+LD-dex	HD-dex	log-rank 検定‡ 両側 p 値
ITT 集団			302	153	
性別	男性	評価被験者数	181	87	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	15.6（12.0，20.1）	8.1（4.7，9.1）	
	女性	評価被験者数	121	66	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	16.0（12.1，28.7）	8.0（6.0，9.6）	
人種	白人	評価被験者数	244	113	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	14.4（11.6，19.0）	8.0（5.1，9.1）	
	白人以外	評価被験者数	10	5	—
		中央値（両側 95%CI）†	NE（16.7，NE）	4.3（3.9，10.9）	
年齢	≤ 65 歳	評価被験者数	167	81	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	15.1（12.1，20.1）	8.0（4.7，8.6）	
	> 65 歳	評価被験者数	135	72	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	17.4（12.3，24.0）	9.0（7.0，9.7）	
	≤ 75 歳	評価被験者数	278	141	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	15.3（12.3，19.6）	8.0（6.7，9.1）	
	> 75 歳	評価被験者数	24	12	0.019
		中央値（両側 95%CI）†	25.1（8.0，47.3）	8.4（7.0，12.0）	
ECOG PS	0	評価被験者数	110	36	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	19.6（13.1，28.1）	7.6（4.7，12.1）	
	> 0	評価被験者数	190	114	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	15.1（11.1，19.0）	8.3（6.9，9.1）	
過去の治療反応§別の被験者集団	難治性	評価被験者数	249	125	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	15.1（11.6，20.1）	7.7（5.1，9.0）	
	再発難治性	評価被験者数	8	5	—
		中央値（両側 95%CI）†	17.1（17.1，NE）	4.7（2.3，NE）	
	不忍容性	評価被験者数	45	23	0.067
		中央値（両側 95%CI）†	16.0（12.3，28.9）	10.9（8.0，14.1）	
抗骨髄腫治療レジメン数	2	評価被験者数	17	8	0.456
		中央値（両側 95%CI）†	NE（7.6，NE）	10.9（4.7，36.0）	
	> 2	評価被験者数	285	145	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	15.6（12.3，20.1）	8.0（6.9，9.0）	
細胞遺伝学的異常¶	高リスク	評価被験者数	130	57	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	15.6（10.7，20.9）	7.0（4.6，8.1）	
	非高リスク	評価被験者数	91	47	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	17.0（13.1，30.1）	10.1（8.1，12.1）	
	改変高リスク	評価被験者数	77	35	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	13.4（10.0，20.1）	5.1（4.1，8.0）	
クレアチニンクリアランス（mL/min）	< 45	評価被験者数	30	18	0.155
		中央値（両側 95%CI）†	8.6（6.6，18.1）	5.7（4.3，8.6）	
	≥ 45，< 60	評価被験者数	64	41	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	16.1（9.9，21.4）	8.3（4.6，10.1）	
	≥ 60	評価被験者数	206	93	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	15.7（13.1，24.1）	8.1（7.0，9.7）	
アルブミン（g/dL）	< 3.5	評価被験者数	105	58	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	12.3（8.9，16.0）	4.7（4.1，8.0）	
	≥ 3.5	評価被験者数	196	94	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	20.1（15.3，28.7）	9.0（8.0，10.1）	
β_2-ミクログロブリン（mg/L）	< 3.5	評価被験者数	92	45	0.003
		中央値（両側 95%CI）†	25.1（15.3，41.1）	8.1（7.6，13.0）	
	≥ 3.5，< 5.5	評価被験者数	105	47	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	17.0（13.1，21.4）	8.1（5.9，10.1）	
	≥ 5.5	評価被験者数	93	56	< 0.001
		中央値（両側 95%CI）†	10.7（8.4，15.1）	5.7（4.6，8.6）	

NE：推定不可，†：Kaplan-Meier 法による PFS の中央値の推定値とその 95%信頼区間，‡：Unstratified log-rank 検定

§：難治性被験者集団=レナリドミド療法及びボルテゾミブ療法の治療中又は治療後 60 日以内に病勢進行

再発難治性被験者集団=レナリドミド療法又はボルテゾミブ療法で部分奏効以上の奏効がみられたものの，治療中止後 6 ヵ月以内に病勢進行
不忍容性被験者集団=2 サイクル以上のボルテゾミブ療法に対して，最小奏効（MR）以上の奏効がみられず，かつ忍容でなかった
¶：高リスク=13q14，17p13，4p16/14q32 又は 14q32/16q23 に細胞遺伝学的異常を有する
改変高リスク=17p13 又は 4p16/14q32 に細胞遺伝学的異常を有する
データカットオフ日：2012 年 9 月 7 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.5～14.2.1.1.12，14.2.1.1.18～14.2.1.1.20

次に，レナリドミド，ボルテゾミブ，サリドマイドに難治性であったサブグループでの PFS（IMWG 基準に基づく IRAC 評価）を表 2.7.3- 35 に示す。

レナリドミド，ボルテゾミブ，サリドマイドに難治性であったサブグループでの PFS の中央値は，Pom+LD-dex 群で約 14～16 週，HD-dex 単独群で約 8 週と，ITT 集団全体とほぼ同様であり，いずれのサブグループでも Pom+LD-dex 群の PFS は HD-dex 単独群に比べて有意に延長した。

表 2.7.3- 35　レナリドミド，ボルテゾミブ，サリドマイドに難治性であった被験者群での PFS（IMWG 基準に基づく IRAC 評価，ITT 集団）［MM-003 試験］

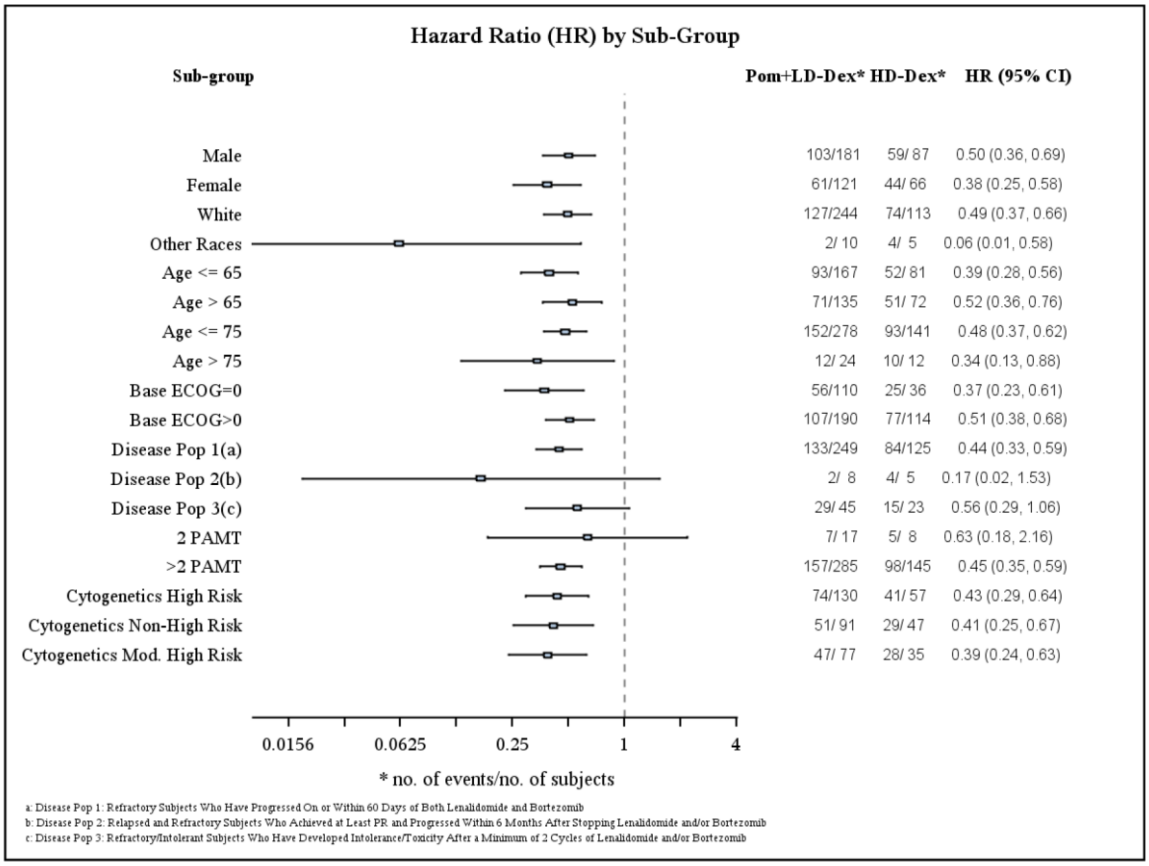
割付け群		Pom+LD-dex	HD-dex	log-rank 検定‡ 両側 p 値
ITT 集団		302	153	
レナリドミド難治性§	評価被験者数	281	138	< 0.001
	打ち切り，n (%)	124 (44.1)	46 (33.3)	
	中央値（両側 95%CI）†	15.3（12.3，19.6）	8.0（7.0，9.1）	
	ハザード比（両側 95%CI）	0.49 (0.38, 0.64)		
ボルテゾミブ難治性§	評価被験者数	236	118	< 0.001
	打ち切り，n (%)	106 (44.9)	37 (31.4)	
	中央値（両側 95%CI）†	14.4（11.6，20.1）	7.6（4.7，9.0）	
	ハザード比（両側 95%CI）	0.45 (0.34, 0.60)		
レナリドミド+ボルテゾミブ難治性§	評価被験者数	221	108	< 0.001
	打ち切り，n (%)	98 (44.3)	35 (32.4)	
	中央値（両側 95%CI）†	14.0（11.0，20.1）	7.6（5.0，9.1）	
	ハザード比（両側 95%CI）	0.48 (0.36, 0.64)		
レナリドミド+サリドマイド難治性§	評価被験者数	84	45	0.001
	打ち切り，n (%)	39 (46.4)	15 (33.3)	
	中央値（両側 95%CI）†	15.7（12.3，28.9）	8.3（7.0，10.1）	
	ハザード比（両側 95%CI）	0.47 [0.29, 0.75]		
レナリドミド+ボルテゾミブ+サリドマイド難治性§	評価被験者数	70	36	0.002
	打ち切り，n (%)	34 (48.6)	12 (33.3)	
	中央値（両側 95%CI）†	15.7（12.3，32.9）	8.3（7.0，9.7）	
	ハザード比（両側 95%CI）	0.44 (0.26, 0.75)		

†：Kaplan-Meier 法による PFS の中央値の推定値とその 95%信頼区間，‡：Unstratified log-rank 検定，§：治療中又は治療終了後 60 日以内に病勢進行
データカットオフ日：2012 年 9 月 7 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.16b, Table 14.2.1.1.16d, Table 14.2.1.1.16e, Table 14.2.1.1.16c, Table 14.2.1.1.16r

次に，2012 年 9 月 7 日データカットオフ時点でのサブグループ別の 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，Cox 比例ハザードモデル）を図 2.7.3- 5 に示す。

サブグループ別の PFS のハザード比は，評価被験者数が少ないサブグループを除き，患者背景や前治療に対する難治性の有無によらず，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 サブグループ別の PFS のハザード比
（IMWG 基準に基づく IRAC 評価，ITT 集団）［MM-003 試験］



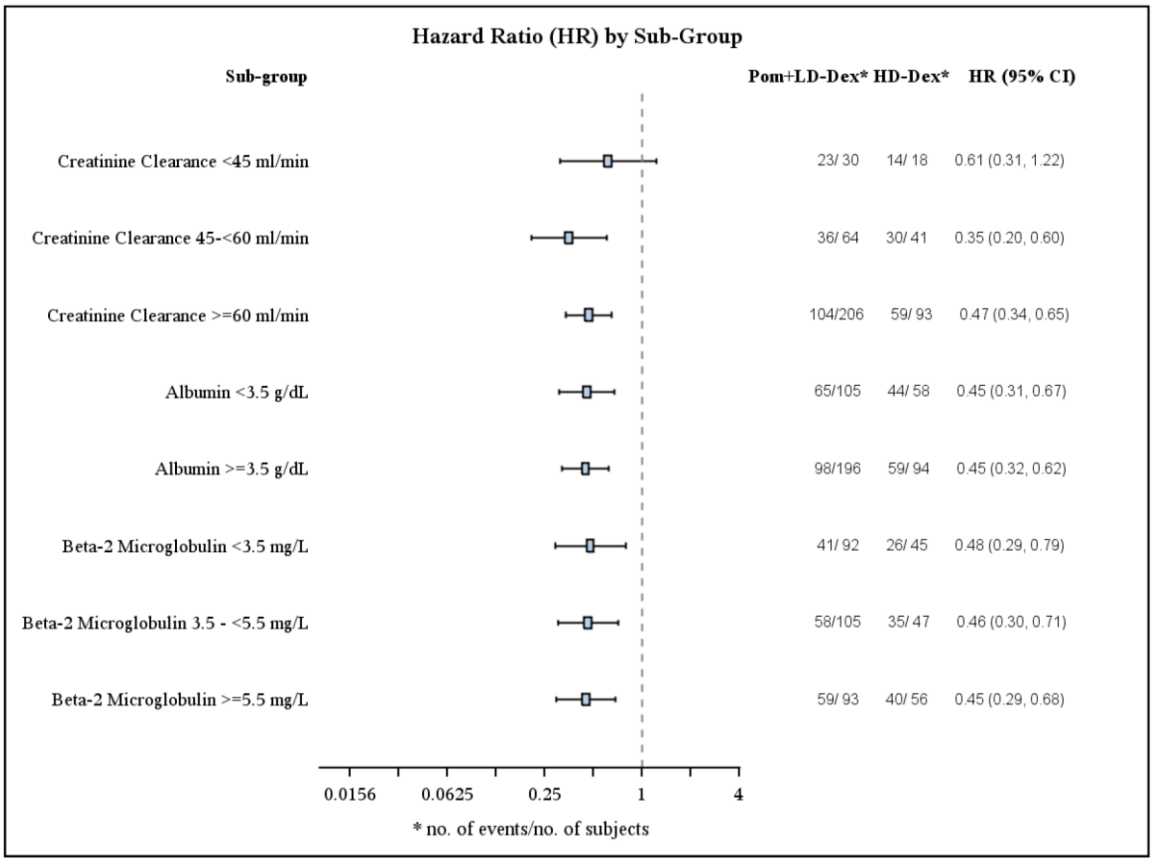
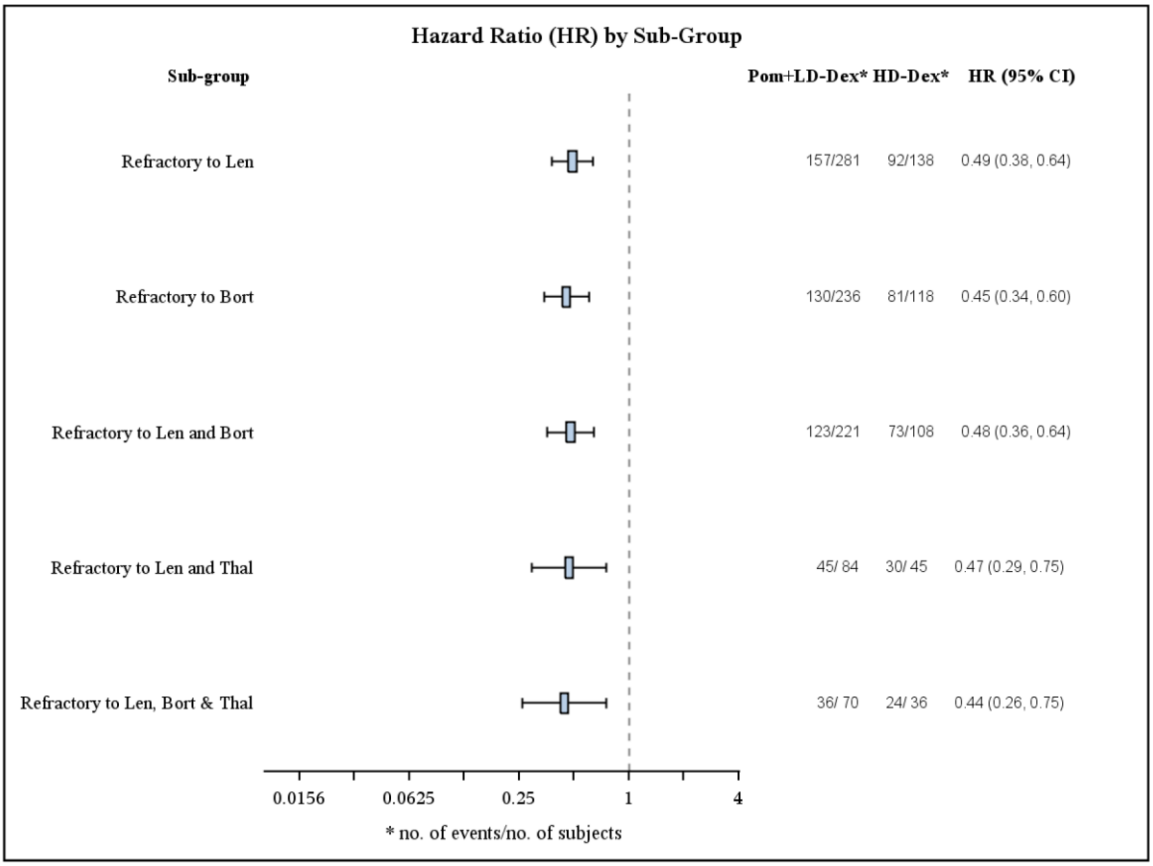


図 2.7.3- 5 サブグループ別の PFS のハザード比
（IMWG 基準に基づく IRAC 評価，ITT 集団）［MM-003 試験］（続き）



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
データカットオフ日：2012年9月7日
Source：5.3.5.1.1項MM-003治験総括報告書Figure 14.2.1.3

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本申請での「再発又は難治性の多発性骨髄腫」に対するポマリドミドの用法・用量は，主に MM 患者を対象とした海外第 I 相試験（MM-001 試験），海外第 I/II 相試験（MM-002 試験）の第 I 相期及び第 II 相期，海外第 III 相試験（MM-003 試験），国内第 I 相試験（MM-004 試験），国内第 II 相試験（MM-011 試験）の成績に基づき設定した。外国人 MM 患者に対して MM-001 試験及び MM-002 試験の第 I 相期でポマリドミドの MTD，安全性，有効性又は薬物動態を評価し，MM-002 試験の第 II 相期及び MM-003 試験で有効性及び安全性を評価した。また，日本人 MM 患者に対して MM-004 試験で耐量，安全性，有効性又は薬物動態を評価し，MM-011 試験で有効性及び安全性を評価した。以下に用法・用量とその設定根拠を示す。

2.7.3.4.1 海外臨床試験での用法・用量検討

2.7.3.4.1.1 海外第 I 相試験（MM-001 試験）での用法・用量検討

MM-001 試験は，外国人の再発又は難治性の MM 患者を対象とした第 I 相試験であり，単施設オープンラベル用量漸増デザインを用いて，ポマリドミドの MTD，安全性，有効性，薬物動態を評価した。本試験には 45 名（コホート 1：24 名，コホート 2：21 名）が登録され，コホート 1 で

はポマリドミド（1，2，5，10 mg）が 1 日 1 回 4 週間連日経口投与され，コホート 2 ではポマリドミド（1，2，5，10 mg）が 2 日に 1 回 4 週間隔日経口投与された。

その結果，1 日 1 回 4 週間連日経口投与での MTD は 2 mg/日，2 日に 1 回 4 週間隔日経口投与での MTD は 5 mg/日と判断された。また，コホート 2 で有効性評価可能であった 19 名のうち，7 名（37%）に M タンパクの 25%以上の減少が認められ，そのうち 4 名（21%）に M タンパクの 50%以上の減少が認められた。

2.7.3.4.1.2 海外第 I/II 相試験（MM-002 試験）の第 I 相期での用法・用量検討

MM-001 試験に続き，MM-002 試験の第 I 相期で，ポマリドミドの骨髄抑制の軽減を目的とした「1 サイクルを 28 日間とし，各サイクルの 1～21 日目に投与する用法」での MTD を評価した。

MM-002 試験の第 I 相期では，外国人の再発難治性の MM 患者を対象に，多施設共同ランダム化オープンラベル用量漸増デザインを用いて, ポマリドミドの MTD, 安全性, 有効性を評価した。本試験には計 38 名が登録され，ポマリドミド 2，3，4 又は 5 mg が 1 日 1 回 21 日間連日経口投与された。

その結果，用量制限毒性が 2 mg 群の 6 名中 1 名（16.7%：グレード 3 の疲労），3 mg 群の 8 名中 1 名（12.5%：グレード 4 の好中球減少症），4 mg 群の 14 名中 2 名（14.3%：いずれもグレード 4 の好中球減少症），5 mg 群の 10 名中 4 名（40.0%：いずれもグレード 4 の好中球減少症）に発現した。また, 40 週以上投与を継続できた被験者の割合は 2 mg 群で 16.7%（1/6 名）, 3 mg 群で 25.0%（2/8 名），4 mg 群で 42.9%（6/14 名），5 mg 群で 40%（4/10 名）であった。減量に至った有害事象の発現割合は, 2 mg 群で 16.7%（1/6 名）, 3 mg 群で 87.5%（7/8 名）, 4 mg 群で 64.3%（9/14 名），5 mg 群で 100%（10/10 名）と 5 mg 群で最も高かった。ポマリドミド単独療法で PR 以上を示した患者の割合は全体で 13.2%（5/38 名）であり，1 名で CR，3 名で VGPR が認められた。

これらの成績を総合的に勘案し，「1 サイクルを 28 日間とし，各サイクルの 1～21 日目に投与する用法」での臨床用量として 4 mg/日が最も適切であると判断された。

2.7.3.4.1.3 海外第 I/II 相試験（MM-002 試験）の第 II 相期での用法・用量検討

MM-002 試験の第 I 相期の成績を踏まえ，MM-002 試験の第 II 相期では外国人の再発難治性の多発性骨髄腫患者を対象に, 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 日目に投与したときの有効性，安全性，薬物動態を評価した。

第 II 相期では，ポマリドミドの単独療法（Pom 単独群）及びポマリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法（Pom+LD-dex 群）を評価した。用法用量としては，両群ともに 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 回経口投与した。Pom+LD-dex 群ではさらに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 1，8，15，22 日目に 1 日 1 回経口投与した。ポマリドミドとデキサメタゾンとの併用療法を設定した理由は，ポマリドミドの類薬であるサリドマイドやレナリドミドがデキサメタゾンとの併用によって相乗効果を示すこと[1,2]及び非臨床試験でポマリドミドをデキサメタゾンと併用したときの抗腫瘍活性がポマリドミド単独よりも高かった[3,4]ことが挙げられる。また，ポマリドミドと併用するデキサメタゾンの用量は，レナリドミドの臨床試験を参考に設定した。すなわち，ECOG が未治療の MM

患者を対象に実施したレナリドミドの臨床試験（E4A03 試験）で，レナリドミド＋高用量デキサメタゾン併用療法（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 を 1～4 日目，9～12 日目，17～20 日目に 1 日 1 回投与する）と，レナリドミド＋低用量デキサメタゾン併用療法（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 を 1，8，15，22 日目に 1 日 1 回投与する）による有効性，安全性を比較した。その結果，レナリドミド＋低用量デキサメタゾン併用療法は，レナリドミド＋高用量デキサメタゾン併用療法と比べて，良好な安全性を示し，全生存期間は有意に延長した[5)]。当該試験成績を参考に，ポマリドミドと併用するデキサメタゾンの用法・用量も「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 を 1，8，15，22 日目に 1 日 1 回経口投与する」と設定した。また，高齢者では老化に伴う生理機能の低下や多臓器疾患を伴う場合が多く，薬剤による有害事象（副作用）が多く発現する可能性があることから，75 歳を超える被験者でのデキサメタゾンの用量を 20 mg に設定した。

前項までに述べたように，MM-002 試験の第 II 相期では，EBMT 基準に基づく奏効率は，Pom+LD-dex 群で 30.1%（34/113 名），Pom 単独群で 9.3%（10/108 名）と Pom+LD-dex 群で高かったことから，臨床でもポマリドミドの有効性は低用量デキサメタゾンと併用することによって増強されることが示された。また，Pom+LD-dex 群の安全性も忍容可能な範囲内と考えられた。

2.7.3.4.1.4 海外第 III 相試験（MM-003 試験）での有効性の検証

MM-002 試験の第 II 相期の成績を踏まえ，MM-003 試験では外国人の難治性又は再発難治性の MM 患者を対象に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とデキサメタゾンとの併用療法（Pom+LD-dex 群）による有効性及び安全性を比較した。前項までに述べたように，ポマリドミド＋低用量デキサメタゾン併用療法は高用量デキサメタゾン単独療法と比べて PFS 及び OS を有意に延長し，安全性も忍容可能な範囲であった。

2.7.3.4.2 国内臨床試験での用法・用量検討

2.7.3.4.2.1 国内第 I 相試験（MM-004 試験）での用法・用量検討

海外での臨床試験成績を踏まえ，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（MM-004 試験）を実施し，日本人 MM 患者でのポマリドミドの耐量，安全性，有効性，薬物動態を評価した。

本試験の耐量決定期でポマリドミド 2 又は 4 mg を 1～21 日目に連日投与した結果，1 サイクル（28 日間）での用量制限毒性の発現被験者数は 2 mg 群で 6 名中 1 名（17% : グレード 4 の好中球減少症），4 mg 群で 6 名中 0 名であった。したがって，日本人 MM 患者に対して，海外承認用量であるポマリドミド 4 mg（1 サイクル 28 日間の 1～21 日目に投与）は忍容であると判断された。

また，日本人 MM 患者にポマリドミド 0.5，2，4 mg を単回投与したとき，薬物動態は線形性を示し，さらに外国人 MM 患者での薬物動態との類似性も確認された（2.7.2 項参照）。

有効性では，ポマリドミド 4 mg で投与を開始し，デキサメタゾンと併用投与（サイクル 2 以降）された日本人 MM 患者 6 名中 2 名（33.3%）に奏効（PR）が認められており，外国人 MM 患者同様の有効性が期待できることが示された。

安全性では，ポマリドミド 4 mg で投与を開始し，デキサメタゾンと併用投与された日本人 MM 患者は 6 名と少数であり，安全性情報は限定的ではあるものの，これまでに発現した有害事象の種類は外国人 MM 患者で報告されているものと同様であり，日本人 MM 患者特有の有害事象は認められず，国内外で明らかな差はないと考えられた。

2.7.3.4.2.2 国内第 II 相試験（MM-011 試験）での用法・用量の検討

MM-004 試験の成績を踏まえ，日本人の再発難治性の MM 患者を対象とした国内第 II 相 MM-011 試験を実施し，日本人 MM 患者でのさらなる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のデータを収集している。20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日カットオフ時点で，有効性評価集団 6 名中 1 名に奏効が認められた。20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点で，有効性評価集団 36 名中 9 名に奏効が認められた。また，安全性では，20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点までに日本人 MM 患者特有の安全性データは得られていない。

以上，これまでに国内外で実施した臨床試験の結果を総合的に判断し，国内での「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果としたポマリドミドの用法・用量は，「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 4 mg 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。」とした。当該用法用量は，米国及び欧州で承認されているポマリドミドの用法・用量と同様である。なお，「好中球減少」や「血小板減少」などが発現した場合には，その程度に応じてポマリドミドの用量を調節し症状をコントロールすることで，治療継続が可能であると考えられることから，用法・用量は「患者の状態により適宜減量する」とした。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

効果の持続及び耐薬性を評価する試験は計画していない。

2.7.3.6 付録

MM-011 試験の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日カットオフデータ

表 2.7.3- 36 被験者の内訳及び治験薬投与期間［MM-011 試験］

項目		20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日カットオフ時点
登録被験者数		36
治験薬投与被験者数		36 (100.0)
有効性解析対象集団		36 (100.0)
試験（投与）継続中の被験者数		20 (55.6)
試験（投与）中止した被験者数		16 (44.4)
中止理由	病勢進行	10 (27.8)
	病勢進行（未確定）	NA
	有害事象発現	2 (5.6)
	死亡	1 (2.8)
	同意の撤回	0
	追跡不能	0
	その他	3 (8.3)
治験薬投与期間（週）	平均値	12.59
	標準偏差	8.488
	中央値	10.95
	最小値，最大値	1.3, 36.0

データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日 n (%)

Source：5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.1.1 U，Table 14.1.3 U

表 2.7.3- 37 主な患者背景及びベースラインの疾患特性［MM-011 試験］

項目		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ時点
有効性評価集団		36
年齢（歳）†	平均値	63.1
	標準偏差	9.73
	中央値	64.5
	最小値，最大値	43, 78
年齢分布 1	≤ 65 歳	19 (52.8)
	> 65 歳	17 (47.2)
年齢分布 2	≤ 75 歳	32 (88.9)
	> 75 歳	4 (11.1)
性別	男性	16 (44.4)
	女性	20 (55.6)
人種	白人	0
	黒人／アフリカ系アメリカ人	0
	アジア人	36 (100.0)
	その他	0
	未評価	0
MM 罹患期間（年）†	平均値	5.84
	標準偏差	4.135
	中央値	4.65
	最小値，最大値	0.6, 21.1
MM 病期（Durie & Salmon）	I	7 (19.4)
	II	16 (44.4)
	III	13 (36.1)
	不明	0
ECOG PS	0	17 (47.2)
	1	16 (44.4)
	2	3 (8.3)
	3	0
	不明	0
幹細胞移植歴	あり	19 (52.8)
	なし	17 (47.2)
がん手術歴	あり	2 (5.6)
	なし	34 (94.4)
放射線療法歴	あり	6 (16.7)
	なし	30 (83.3)
髄外性形質細胞腫	あり	5 (13.9)
	なし	31 (86.1)
骨病変	あり	22 (61.1)
	なし	14 (38.9)
重鎖のタイプ	IgG	25 (69.4)
	IgA	8 (22.2)
	軽鎖のみ	3 (8.3)
軽鎖のタイプ	λ	13 (36.1)
	κ	23 (63.9)

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 n (%)（ただし，†：要約統計量）
Source：5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.1.10.2 U

2.7.3.7 文献

[1] Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatseas G, Galani E, Grigoraki V, Kiamouris Ch, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. Annals of Oncology 2001; 12: 991-5.

[2] Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. J Clin Oncol 2003; 21 (1): 16-9.

[3] 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: 2943-50.

[4] Rychak E, Mendy D, Miller K, Schafer P, Chopra R, Daniel TO, et al. Overcoming resistance; the use of pomalidomide (POM) and dexamethasone (DEX) in re-sensitizing lenalidomide (LEN)-resistant multiple myeloma (MM) cells. International Myeloma Workshop XIII Biennial, May 3-6, 2011, Paris, France Abstracts P328.
[5] Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010; 11 (1): 29-37.
[6] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline™). Multiple Myeloma. Version 2. 2014.
[7] Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. Blood 1992; 80(4): 887-90.
[8] WINTROBE'S CLINICAL HEMATOLOGY 12th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2009)
[9] CECIL MEDICINE 23th Edition (Saunders Elsevier, 2008)
[10] HARRISON'S Principles of INTERNAL MEDICINE 17th Edition (McGraw-Hill Medical Publisher, 2008)

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）

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

セルジーン株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 9
2.7.4.1 医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 21
2.7.4.2 有害事象 22
2.7.4.2.1 有害事象の解析 23
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 81
2.7.4.3 臨床検査値の評価 81
2.7.4.3.1 血液学的検査 81
2.7.4.3.2 血液生化学的検査 86
2.7.4.3.3 尿検査 89
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 90
2.7.4.4.1 バイタルサイン 90
2.7.4.4.2 心電図 91
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下での安全性 94
2.7.4.5.1 内因性要因 95
2.7.4.5.2 外因性要因 98
2.7.4.5.3 薬物相互作用 99
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 102
2.7.4.5.5 過量投与 103
2.7.4.5.6 薬物乱用 103
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 103
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 103
2.7.4.5.9 アレルギー反応 104
2.7.4.5.10 多発性骨髄腫患者を対象とした海外第 I 相試験での安全性 104
2.7.4.5.11 骨髄線維症患者を対象とした試験でのポマリドミドの安全性 107
2.7.4.5.12 健康成人男性を対象とした海外第 I 相試験 110
2.7.4.6 市販後データ 114
2.7.4.6.1 二次発がん 114
2.7.4.6.2 QT 延長 115
2.7.4.7 付録 115
2.7.4.7.1 MM-011 試験の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフデータ 115

2.7.4.7.2 被験者一覧表 131
2.7.4.7.3 Safety Update Tables 131

表目次

表 2.7.4-1 ポマリドミドの安全性評価に関する臨床データパッケージ....10
表 2.7.4-2 有害事象の取り扱い....14
表 2.7.4-3 MM 患者を対象とした臨床試験でのポマリドミドの開始用量ごとの被験者数（安全性解析対象集団）....15
表 2.7.4-4 治験薬の用法・用量....16
表 2.7.4-5 MM-003 試験での治験薬投与期間....17
表 2.7.4-6 MM-002 試験（第 II 相期）での治験薬投与期間....18
表 2.7.4-7 MM-004 試験及び MM-011 試験での治験薬投与期間....18
表 2.7.4-8 MM-003 試験での治験薬の曝露状況....19
表 2.7.4-9 MM-002 試験（第 II 相期）での治験薬の曝露状況....19
表 2.7.4-10 MM-004 試験での治験薬の曝露状況....20
表 2.7.4-11 MM-003 試験での中止状況....21
表 2.7.4-12 MM-002 試験（第 II 相期）での中止状況....21
表 2.7.4-13 MM-004 試験及び MM-011 試験での中止状況....21
表 2.7.4-14 被験者背景（MM-003 試験，MM-002 試験，MM-004 試験，MM-011 試験）....22
表 2.7.4-15 MM-003 試験での有害事象の発現状況の概要....24
表 2.7.4-16 MM-002 試験（第 II 相期）での有害事象の発現状況の概要....25
表 2.7.4-17 MM-004 試験での有害事象の発現状況の概要....26
表 2.7.4-18 MM-011 試験での有害事象の発現状況の概要....26
表 2.7.4-19 MM-003 試験での有害事象の発現状況（発現割合 10%以上）....28
表 2.7.4-20 MM-002 試験（第 II 相期）での有害事象の発現状況（発現割合 10%以上）....29
表 2.7.4-21 MM-004 試験での有害事象の発現状況（2 名以上に発現）....30
表 2.7.4-22 MM-011 試験での有害事象の発現状況（2 名以上に発現）....31
表 2.7.4-23 MM-003 試験でのポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象の発現状況（発現割合 2%以上）....33
表 2.7.4-24 MM-002 試験（第 II 相期）でのポマリドミドとの関連性が否定できない 有害事象の発現状況（発現割合 2%以上）....34
表 2.7.4-25 MM-004 試験でのポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象の発現状況（2 名以上に発現）....36
表 2.7.4-26 MM-011 試験でのポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象の 発現状況（2 名以上に発現）....36
表 2.7.4-27 MM-003 試験でのデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象の発現状況（発現割合 2%以上）....38

表 2.7.4-28 MM-002 試験（第 II 相期）でのデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象の発現状況（発現割合 2%以上） 40
表 2.7.4-29 MM-004 試験でのデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象の発現状況（2 名以上に発現） 41
表 2.7.4-30 MM-011 試験でのデキサメタゾンとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況.....42
表 2.7.4-31 MM-003 試験でのグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（発現割合 2%以上） 43
表 2.7.4-32 MM-002 試験（第 II 相期）でのグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（発現割合 2%以上） 45
表 2.7.4-33 MM-004 試験でのすべてのグレード 3 以上の有害事象の発現状況.....47
表 2.7.4-34 MM-011 試験でのすべてのグレード 3 以上の有害事象の発現状況 47
表 2.7.4-35 MM-003 試験での治験薬の投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡状況.....49
表 2.7.4-36 MM-002 試験（第 II 相期）での治験薬の投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡状況 50
表 2.7.4-37 MM-003 試験での治験薬最終投与後 31 日以降の死亡状況 52
表 2.7.4-38 MM-002 試験（第 II 相期）での治験薬最終投与後 31 日以降の死亡状況 53
表 2.7.4-39 MM-004 試験での治験薬最終投与後 29 日以降の死亡被験者一覧 53
表 2.7.4-40 MM-003 試験での重篤な有害事象（発現割合 2%以上） 55
表 2.7.4-41 MM-002 試験（第 II 相期）での重篤な有害事象（発現割合 2%以上） 56
表 2.7.4-42 MM-004 試験でのすべての重篤な有害事象 57
表 2.7.4-43 MM-011 試験でのすべての重篤な有害事象.....57
表 2.7.4-44 MM-003 試験での治験薬との関連性が否定できないすべての重篤な有害事象.....58
表 2.7.4-45 MM-002 試験（第 II 相期）でのポマリドミドとの関連性が否定できないすべての重篤な有害事象.....60
表 2.7.4-46 MM-002 試験（第 II 相期）でのデキサメタゾンとの関連性が否定できない すべての重篤な有害事象.....62
表 2.7.4-47 MM-004 試験での治験薬との関連性が否定できないすべての重篤な有害事象.....63
表 2.7.4-48 MM-003 試験で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象 64
表 2.7.4-49 MM-002 試験（第 II 相期）でポマリドミドの投与中止に至ったすべての 有害事象 66
表 2.7.4-50 MM-002 試験（第 II 相期）でデキサメタゾンの投与中止に至ったすべての 有害事象 67
表 2.7.4-51 MM-003 試験での注目すべき有害事象.....70
表 2.7.4-52 MM-003 試験でのグレード 3 以上の造血障害による白血球減少症（SMQ）の 発現状況（感染症合併の有無別） 75

表 2.7.4-53 MM-003 試験でのグレード 3 以上の感染症および寄生虫症（SOC）の発現状況（好中球減少合併の有無別）.....76
表 2.7.4-54 MM-003 試験での血小板減少症（SMQ）の発現状況（出血合併の有無別）.....77
表 2.7.4-55 MM-003 試験での出血（SMQ）の発現状況（血小板減少症合併の有無別）.....78
表 2.7.4-56 MM-003 試験での末梢性ニューロパチー（SMQ）の発現状況（ベースライン時の末梢性ニューロパチー合併の有無別）.....78
表 2.7.4-57 MM-003 試験での血液学的検査値異常（グレード 3 又は 4）の分布.....83
表 2.7.4-58 MM-002 試験（第 II 相期）での血液学的検査値異常（グレード 3 又は 4）の 分布.....84
表 2.7.4-59 MM-002 試験（第 II 相期）のポマリドミド単独群でのデキサメタゾン追加前後の血液学的検査値のグレード 3 又は 4 への悪化状況の比較.....84
表 2.7.4-60 MM-004 試験での血液学的検査値異常の分布.....85
表 2.7.4-61 MM-002 試験（第 II 相期）での好中球絶対数，血小板数のグレード 3 又は 4 の異常発現及び回復状況.....86
表 2.7.4-62 MM-003 試験での血液生化学的検査値のシフトテーブル（ベースライン時：グレード 2 以下→治験薬投与後：グレード 3 又は 4）.....88
表 2.7.4-63 MM-002 試験（第 II 相期）での血液生化学的検査値のシフトテーブル（ベースライン時：正常→治験薬投与開始後：グレード 3 又は 4）.....88
表 2.7.4-64 MM-002 試験（第 II 相期）のポマリドミド単独群でのデキサメタゾン追加前後の血液生化学的検査値のグレード 3 又は 4 への悪化状況の比較.....89
表 2.7.4-65 MM-004 試験での血液生化学的検査値のシフトテーブル.....89
表 2.7.4-66 MM-003 試験でのバイタルサインのシフトテーブル.....90
表 2.7.4-67 MM-002 試験（第 II 相期）でのバイタルサインのシフトテーブル.....91
表 2.7.4-68 MM-003 試験での心電図所見のシフトテーブル.....92
表 2.7.4-69 MM-002 試験（第 II 相期）での心電図所見のシフトテーブル.....93
表 2.7.4-70 MM-004 試験での心電図所見のシフトテーブル.....93
表 2.7.4-71 MM-011 試験での心電図所見のシフトテーブル.....93
表 2.7.4-72 MM-003 試験での心電図パラメータの変化.....94
表 2.7.4-73 MM-011 試験での心電図パラメータの変化.....94
表 2.7.4-74 MM-003 試験での性別の有害事象の発現状況の要約.....95
表 2.7.4-75 MM-002 試験（第 II 相期）での性別の有害事象の発現状況の要約.....95
表 2.7.4-76 MM-003 試験での年齢層別（≤ 65 歳又は> 65 歳）の有害事象の発現状況の要約.....97
表 2.7.4-77 MM-003 試験での年齢層別（≤ 75 歳又は> 75 歳）の有害事象の発現状況の要約.....97
表 2.7.4-78 MM-002 試験（第 II 相期）での年齢層別（≤ 65 歳又は> 65 歳）の有害事象の発現状況の要約.....97

表 2.7.4-79 MM-002 試験（第 II 相期）の年齢層別（≤ 75 歳又は> 75 歳）での有害事象の発現状況の要約 98
表 2.7.4-80 ポマリドミド単独投与時とケトコナゾール併用投与時との ポマリドミドの薬物動態パラメータの比較 100
表 2.7.4-81 ケトコナゾール存在下でのポマリドミド単独投与時とフルボキサミン併用投与時のポマリドミドの薬物動態パラメータの比較 101
表 2.7.4-82 ポマリドミド単独投与時とカルバマゼピン併用投与時との ポマリドミドの薬物動態パラメータの比較 101
表 2.7.4-83 MM-002 試験（第 I 相期）での有害事象の発現状況の概要 106
表 2.7.4-84 MF-002 試験での有害事象の発現状況の概要 108
表 2.7.4-85 MF-002 試験での有害事象の発現状況（発現割合 10%以上） 108
表 2.7.4-86 MM-011 試験での治験薬の曝露状況 116
表 2.7.4-87 MM-011 試験での中止状況 117
表 2.7.4-88 MM-011 試験での被験者背景 118
表 2.7.4-89 MM-011 試験での有害事象の発現状況の概要 119
表 2.7.4-90 MM-011 試験での有害事象の発現状況（発現割合 10%以上） 120
表 2.7.4-91 MM-011 試験での治験薬との関連性が否定できない 121
表 2.7.4-92 MM-011 試験でのすべてのグレード 3 以上の有害事象の発現状況 123
表 2.7.4-93 MM-011 試験で死亡に至った有害事象（グレード 5）が発現した被験者一覧 125
表 2.7.4-94 MM-011 試験でのすべての重篤な有害事象 126
表 2.7.4-95 MM-011 試験で重篤な有害事象が発現した被験者一覧 127
表 2.7.4-96 MM-011 試験で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象一覧 128
表 2.7.4-97 MM-011 試験での血液学的検査値異常（グレード 3 又は 4）の分布 129
表 2.7.4-98 MM-011 試験での血液生化学的検査値のシフトテーブル 130
表 2.7.4-99 MM-011 試験での心電図所見のシフトテーブル 130
表 2.7.4-100 MM-011 試験での心電図パラメータの変化 131

略号一覧表

略号	定義
ALP	Alkaline phosphatase　アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	Acute myeloid leukemia　急性骨髄性白血病
AST	Aspartate aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve　血漿中薬物濃度時間曲線下面積
CC-4047	Pomalidomide　ポマリドミド
CL/F	Apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration　経口クリアランス（全身クリアランス）
C_{max}	Maximal plasma concentration　最高血漿中薬物濃度
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
DLT	Dose limiting toxicity　用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group　米国東海岸癌臨床試験グループ
γ-GT	Gamma-glutamyltransferase　γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HD	High dose　高用量
HR	Heart rate　心拍数
IFM	Intergroupe Francophone du Myelome　フランス語圏内骨髄腫研究グループ
LD	Low dose　低用量
MDS	Myelodysplastic syndromes　骨髄異形成症候群
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　骨髄線維症
MM	Multiple myeloma　多発性骨髄腫
MTD	Maximum tolerated dose　最大耐量
NCI	National Cancer Institute　米国国立がん研究所
NOS	Not otherwise specified　特定不能
OS	Overall survival　全生存期間
PFS	Progression-free survival　無増悪生存期間
Pom	Pomalidomide　ポマリドミド
PS	Performance status　一般状態
PSUR	Periodic safety update report　定期安全性報告
PT	Preferred term　MedDRA の基本語
QTcB	QT interval corrected using Bazett's formula　Bazett 補正式を用いて補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula　Fridericia 補正式を用いて補正した QT 間隔
SD	Standard deviation　標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA Query　MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class　MedDRA の器官別大分類
SPM	Second primary malignancy　二次発がん
$t_{1/2}$	Elimination half-life　消失半減期
t_{max}	Time to maximum plasma concentration　最高血漿中濃度到達時間
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal (λz) phase after extravascular administration 経口投与時の終末相のみかけの分布容積

用語の定義一覧

用語	定義
CC-4047-MM-003 試験（MM-003 試験）	海外で実施した臨床試験（プロトコール番号：CC-4047-MM-003） 標題「難治性又は再発難治性の多発性骨髄腫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」
CC-4047-MM-002 試験（MM-002 試験）	海外で実施した臨床試験（プロトコール番号：CC-4047-MM-002） 標題「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多発性骨髄腫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，有効性を検討する第 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」
CC-4047-MM-004 試験（MM-004 試験）	国内で実施した臨床試験（プロトコール番号：CC-4047-MM-004） 標題「難治性又は再発難治性の多発性骨髄腫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」
CC-4047-MM-011 試験（MM-011 試験）	国内で実施した臨床試験（プロトコール番号：CC-4047-MM-011） 標題「再発難治性の多発性骨髄腫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」
CC-4047-MM-001 試験/CDC-407-00-001 試験（MM-001 試験）	海外で実施した臨床試験（プロトコール番号：CDC-407-00-001） 標題「再発多発性骨髄腫患者を対象に，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」
IFM2009-02 試験	海外で実施した医師主導型臨床試験（プロトコール番号：2009_28） 標題「ボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療で部分奏功以上の奏効を獲得できなかった再発難治性の多発性骨髄腫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」
CC-4047-MF-002 試験（MF-002 試験）	海外で実施した臨床試験（プロトコール番号：CC-4047-MF-002） 標題「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」
1398/132 試験	海外で実施した臨床試験（プロトコール番号：1398/132） 標題「健康男性を対象に，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」
CC-4047-CP-004 試験（CP-004 試験）	海外で実施した臨床試験（プロトコール番号：CC-4047-CP-004） 標題「健康成人男性を対象に，100 μCi 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」
CC-4047-CP-005 試験（CP-005 試験）	海外で実施した臨床試験（プロトコール番号：CC-4047-CP-005） 標題「健康成人を対象に，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」
CC-4047-CP-006 試験（CP-006 試験）	海外で実施した臨床試験（プロトコール番号：CC-4047-CP-006） 標題「健康男性を対象に，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」
CC-4047-CP-007 試験（CP-007 試験）	海外で実施した臨床試験（プロトコール番号：CC-4047-CP-007） 標題「健康男性を対象に，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」
CC-4047-CP-008 試験（CP-008 試験）	海外で実施した臨床試験（プロトコール番号：CC-4047-CP-008） 標題「健康男性を対象に，チトクローム P450 及び P 糖タンパクの阻害薬及び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」
CC-4047-CP-010 試験（CP-010 試験）	海外で実施した臨床試験（プロトコール番号：CC-4047-CP-010） 標題「健康男性を対象に，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」

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画

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（表 2.7.4-1)。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］の結果を含めた（表 2.7.4-1)。さらに，効能・効果は異なるが，骨髄増殖性腫瘍関連の骨髄線維症（Myelofibrosis，MF）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 試験（MF-002 試験)］の結果も含めた（表 2.7.4-1)。

なお，海外 MM-002 試験は米国で，MM-003 試験は欧州で，それぞれポマリドミドが多発性骨髄腫（MM）に対する承認を取得したときの主な安全性評価対象試験であった。

表 2.7.4-1　ポマリドミドの安全性評価に関する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	試験目的	試験期間	登録被験者数（安全性解析対象集団）	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	有効性 安全性	2011 年 3 月 18 日～継続中 （2013 年 3 月 1 日データカットオフ）	455 （Pom+LD-dex 群：300，HD-dex 群：150）	5.3.5.1.1
MM-002	I	米国：3	多施設共同，オープンラベル，用量漸増	再発難治性の MM	安全性 有効性	2008 年 6 月 24 日～継続中 （2011 年 4 月 1 日データカットオフ）	38（38）	5.3.3.2.3
	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	有効性 安全性	2009 年 12 月 1 日～継続中 （2011 年 4 月 1 日データカットオフ）	221 （Pom+LD-dex 群：112，Pom 単独群：107）	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	難治性又は再発難治性の MM	安全性 薬物動態 有効性	2012 年 4 月 1 日～継続中 （2013 年 11 月 19 日データカットオフ）	12 （コホート 1：6，コホート 2：6）	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	有効性 安全性	2013 年 12 月 5 日～継続中 （20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ）	9（9）‡ 36（36）‡	5.3.5.2.1
MM-001	I	英国：1	単施設，オープンラベル，用量漸増	再発 MM	安全性 薬力学的作用 薬物動態	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	45 （コホート 1：24，コホート 2：21）	5.3.3.2.2
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	有効性 安全性	2009 年 1 月 7 日～継続中 （2011 年 3 月 1 日データカットオフ）	84 （21/28 日群：43，28/28 日群：41）	5.3.5.2.4
MF-002	III	欧州，オーストラリア，米国，カナダ，ロシア，中国，日本：86	多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較	骨髄増殖性腫瘍関連の骨髄線維症	有効性 安全性	2010 年 9 月 8 日 ～2013 年 1 月 16 日	252 （Pom 群：167，プラセボ群：83）	5.3.5.4.1

†：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点では 13 施設，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点では 14 施設
‡：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点では 9 名，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点では 36 名

海外 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 群）に対するポマリドミドと低用量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。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 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。本試験は 2011 年 3 月 8 日に開始し，2012 年 9 月 7 日でデータをカットオフして無増悪生存期間（Progression-free survival，PFS）の最終解析及び全生存期間（Overall survival, 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 群の被験者にポマリドミド投与の機会を提供するよう勧告し, HD-dex 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，2013 年 3 月 1 日でデータカットオフし OS の最終解析を実施した。以上のことを踏まえ，本項での安全性は 2013 年 3 月 1 日のカットオフデータを用いて記述した。なお，HD-dex 群では 2012 年 11 月の治験実施計画書の改訂により 9 名が Pom+LD-dex 群にクロスオーバーされたが，HD-dex 群の安全性はクロスオーバー開始前のデータを示した。

海外 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プ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最大耐量（MTD）を検討し，第 II 相期ではポマリドミドの単独療法（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，Pom+LD-dex 群，Pom 単独群ともに 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投与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被験者は，デキサメタゾンの併用を開始でき，再度病勢進行が認められるまで投与が継続可能であった。本試験の第 I 相期は 2008 年 6 月 24 日に開始し，2011 年 4 月 1 日でデータカットオフした。第 II 相期は 2009 年 12 月 1 日に開始し，2010 年 1 月 31 日及び 2011 年 4 月 1 日でデータカットオフして 2 回の中間解析を実施した。第 II 期の 2010 年 1 月 31 日のカットオフデータに基づく中間解析の結果，Pom+LD-dex 群の有効性は Pom 単独群に比べて有意に優れていることが確認された。なお，本試験の骨髄腫の奏効反応は独立効果判定委員会が盲検下で評価しており，中間解析時のデータは投与群別での解析は実施していなかった。しかし，独立データモニタリング委員会は初回の中間解析の結果に基づき盲検解除を勧告した。本項では盲検解除

後の 2011 年 4 月 1 日カットオフデータを用いてポマリドミド単独療法及びポマリドミドとデキサメタゾンとの併用療法の安全性の結果を記述した。

国内 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 患者を対象とした第 I 相試験であり，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，安全性，有効性，薬物動態を評価した。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，コホート 1（ポマリドミド 2 mg で投与開始）及びコホート 2（ポマリドミド 4 mg で投与開始）の各 6 名に，ポマリドミドを単独で 1 日目及び 3～21 日目に 1 日 1 回 21 日間経口投与し，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。なお，コホート 1 では治験薬投与開始 7 日前に薬物動態評価のため，ポマリドミド 0.5 mg を単回投与した。耐量決定期を完了した被験者は治療期に移行し，ポマリドミドとデキサメタゾンを併用投与したときの有効性及び安全性を評価した。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。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可能であった。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）した以降でカットオフした試験結果（2013 年 11 月 19 日データカットオフ）を記述した。

国内 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・用量は，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投与中止となるまで継続可能とした。本試験は，2013 年 12 月 5 日に開始し，継続中である。本項には主に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフデータを用いて安全性の結果を記述し，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフデータは 2.7.4.7.1 項にまとめて記載した。

海外 MM-001 試験は，再発又は難治性の MM 患者を対象とした第 I 相である。本試験では，単施設，オープンラベル用量漸増デザインを用いて，ポマリドミドの MTD，安全性，薬力学的作用，薬物動態を評価した。本試験は，コホート 1（ポマリドミドの 1 日 1 回 4 週間投与）とコホート 2（ポマリドミドの 2 日に 1 回 4 週間投与）から構成され，各コホートでのポマリドミドの用量は，1，2，5，10 mg とした。本試験は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開始し，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に完了しており，当該データを用いてポマリドミドの安全性の結果を記述した。

海外 IFM2009-02 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 40 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投与中止となるまで継続可能とした。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 日カットオフデータを用いて安全性の結果を記述した。

MF-002 試験は，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 MF 患者を対象とした第 III 相，国際共同，プラセボ対照，二重盲検比較試験である。本試験では，ポマリドミド 0.5 mg/日群又はプラセボ群に被験者を 2:1 の比で割付け，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，治験薬投与開始後 168 日目まで盲検下で治験薬を投与し，盲検治療期完了時点で赤血球輸血依存からの離脱又は臨床的有用性（評価日前 84 日間の赤血球輸血量がベースラインより 50%以上減少）が持続している場合は，非盲検下でポマリドミドの投与を継続可能とした。本試験は 2010 年 9 月 8 日に開始し，継続中である。本項では，最後の被験者が 169 日目の観察を実施した 2013 年 1 月 16 日カットオフデータを用いて安全性の結果を記述した。

それぞれの安全性評価対象試験の概要は上述のとおりである。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 相期も当該効能・効果に対して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。

海外 IFM2009-02 試験は医師主導型試験であることから，参考として位置付けた。

上記のことを踏まえ，本項では，安全性評価のための主要な臨床試験である海外 MM-003 試験，海外 MM-002 試験（第 II 相期），国内 MM-004 試験，国内 MM-011 試験の試験結果を中心に記述し，IFM2009-02 試験は参考資料として示した。また，これらの試験は試験デザイン，用法・用量，対象患者，試験期間が異なるなどの理由のため，安全性データを併合して評価することはせず，個別の試験ごとに提示した。

一方，海外 MM-001 試験及び MM-002 試験の第 I 相期は，ポマリドミドの忍容性を確認した第 I 相試験に相当し，その結果を 2.7.4.5.10 項に示した。また，MF-002 試験は，効能・効果及び投与量は異なるが日本人にポマリドミドを投与した試験であるため，2.7.4.5.11 項の他の効能・効果を対象とした試験でのポマリドミドの安全性に示した。

2.7.4.1.1.2 臨床試験での安全性評価（有害事象とその評価方法）

いずれの試験でも，有害事象を「治験中に生じた，又は悪化したあらゆる有害で意図しない，あるいは好ましくない医療上のすべての出来事」と定義した。

各試験の有害事象の取り扱いを表 2.7.4-2 に示す。いずれの試験でも安全性解析対象集団は「治験薬が 1 度でも投与された被験者」であった。

有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングした。有害事象の発現状況は，MedDRA 日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類（SOC），基本語（PT）ごとに示した。同一事象が同一被験者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。また，重症度（グレード）別の有害事象の集計には同一被験者で発現した最も高いグレードを用いた。

有害事象のグレードは，MM-003 試験，国内 MM-004 試験，国内 MM-011 試験及び IFM2009-02 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。また，NCI CTCAE で明確に定義されていない有害事象のグレードは，MM-003 試験，MM-004 試験，MM-011 試験及び IFM2009-02 試験では，軽度（グレード 1），中等度（グレード 2），高度（グレード 3），生命を脅かす又は活動不能（グレード 4），死亡（グレード 5）の 5 段階で判定し，MM-002 試験では軽度（グレード 1），中等度（グレード 2），高度（グレード 3）の 3 段階で判定した。

有害事象と治験薬との関連性は，MM-003 試験，MM-002 試験，MM-004 試験，MM-011 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。

表 2.7.4-2 有害事象の取り扱い

項目	MM-003 試験	MM-002 試験	MM-004 試験	MM-011 試験	MM-001 試験	IFM2009-02 試験
安全性解析対象集団	治験薬が 1 度でも投与された被験者	治験薬が 1 度でも投与された被験者	治験薬が 1 度でも投与された被験者	治験薬が 1 度でも投与された被験者	治験薬が 1 度でも投与された被験者	治験薬が 1 度でも投与された被験者
MedDRA version	14.0	14.0	14.1	16.1	5.0	13.0
有害事象のグレード判定	NCI CTCAE ver. 4.0	NCI CTCAE ver. 3.0	NCI CTCAE ver. 4.0	NCI CTCAE ver. 4.0	NCI CTCAE ver. 2.0	NCI CTCAE ver. 3.0
有害事象のグレード判定（NCI CTCAE の定義が明確でない場合）	グレード 1. 軽度 2. 中等度 3. 高度 4. 生命を脅かす又は活動不能 5. 死亡	グレード 1. 軽度 2. 中等度 3. 高度	グレード 1. 軽度 2. 中等度 3. 高度 4. 生命を脅かす又は活動不能 5. 死亡	グレード 1. 軽度 2. 中等度 3. 高度 4. 生命を脅かす又は活動不能 5. 死亡	グレード 1. 軽度 2. 中等度 3. 高度	グレード 1. 軽度 2. 中等度 3. 高度 4. 生命を脅かす又は活動不能 5. 死亡
治験薬との関連性の評価	関連の疑いなし 関連の疑いあり	関連の疑いなし 関連の疑いあり	関連の疑いなし 関連の疑いあり	関連の疑いなし 関連の疑いあり	関連あり おそらく関連あり 関連あるかもしれない おそらく関連なし	関連の疑いなし 関連の疑いあり

関連の疑いなし：有害事象と治験薬との時間的関係から，関連性がありそうにない，又は関連性が薄いと考えられる。あるいは他の医薬品，治療的介入，基礎疾患によって，発現した事象を十分説明できる
関連の疑いあり：有害事象と治験薬との時間的関係から，関連性が推測され，他の医薬品，治療的介入，基礎疾患によって，発現した事象を十分説明できない

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

これまでに実施された MM 患者を対象とした臨床試験でのポマリドミドの開始用量ごとの被験者数を表 2.7.4-3 に示す。ポマリドミドの開始用量は 1～10 mg で検討されており，そのうち日本人患者では 2 及び 4 mg の用量で検討されている。

表 2.7.4-3 MM 患者を対象とした臨床試験でのポマリドミドの開始用量ごとの被験者数（安全性解析対象集団）

	ポマリドミドの開始用量（mg）						合計
	1	2	3	4	5	10	
MM 患者を対象とした臨床試験†	10	25	8	632	26	6	707
日本人 MM 患者を対象とした臨床試験‡	0	6	0	15	0	0	21

†: MM-003 試験，MM-002 試験（第 I 相期及び第 II 相期），MM-004 試験，MM-011 試験，MM-001 試験，IFM2009-02 試験，‡: MM-004 試験，MM-011 試験
Source: 5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.1.1, 5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.1.1, 5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.1.1，5.3.5.2.2 項 MM-004 治験総括報告書 Table 14.1.1, 5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.1.1, 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Table 13.1.1.3, Table 13.2.1.3, 5.3.5.2.4 項 IFM2009-02 治験総括報告書 Statistical Tables Table 1

海外 MM-003 試験，海外 MM-002 試験（第 II 相期），国内 MM-004 試験，国内 MM-011 試験，海外 IFM2009-02 試験でのポマリドミドの用法・用量を表 2.7.4-4 に示す。これらの試験ではデキサメタゾンも併用投与されていることから，デキサメタゾンの用法・用量も併せて示す。

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。

ポマリドミドの用法は，MM-003 試験，MM-002 試験（第 II 相期），MM-004 試験，MM-011 試験では，「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を 1 日 1 回経口投与する」であった。IFM2009-02 試験では，「1 サイクルを 28 日間とし，各サイクルの 1～21 日目（21/28 日群）又は 1～28 日目（28/28 日群）にポマリドミドを 1 日 1 回経口投与する」であった。

また，ポマリドミドと併用するデキサメタゾンの開始用量は，MM-003 試験，MM-002 試験（第 II 相期），MM-004 試験，MM-011 試験では，75 歳以下の被験者は 40 mg，75 歳超の被験者は 20 mg とした。IFM2009-02 試験では年齢にかかわらず 40 mg とした。なお，MM-002 試験（第 II 相期）ではデキサメタゾンを併用しないポマリドミドの単独療法群（Pom 単独群）を設定し，Pom 単独群で病勢進行した被験者はデキサメタゾンを追加併用可能とした。

ポマリドミドと併用するデキサメタゾンの用法として，MM-003 試験，MM-002 試験（第 II 相期），MM-004 試験，MM-011 試験，IFM2009-002 試験のいずれでも，1 サイクルを 28 日間とし，各サイクルの 1，8，15，22 日目にデキサメタゾンを 1 日 1 回経口投与した。また，MM-004 試験では, デキサメタゾンの併用はサイクル 2 からとし, サイクル 1 はポマリドミドを単独投与した。

なお，MM-003 試験では比較対照としてデキサメタゾンの単独投与群を設定した。デキサメタゾンは 75 歳以下の被験者には 40 mg，75 歳超の被験者には 20 mg であり，1 サイクルを 28 日間として，各サイクルの 1～4，9～12，17～20 日目にデキサメタゾンを 1 日 1 回経口投与した。

いずれの試験でも，ポマリドミド又はデキサメタゾンの用法・用量は被験者の安全性に基づき調節可能とした。

表 2.7.4-4 治験薬の用法・用量

試験	投与群	治験薬	用法・用量
MM-003	Pom+ LD-dex 群	ポマリドミド	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 回経口投与した。
		デキサメタゾン	1 サイクルを 28 日間とし，各サイクルの 1，8，15，22 日目に 40 mg を 1 日 1 回経口投与した。75 歳を超える被験者には，各サイクルの 1, 8, 15, 22 日目に 20 mg を 1 日 1 回経口投与した。
	HD-dex 単独群	デキサメタゾン	1 サイクルを 28 日間とし，75 歳以下の被験者には，各サイクルの 1～4，9～12，17～20 日目に 40 mg を 1 日 1 回経口投与した。75 歳を超える被験者には，各サイクルの 1～4，9～12，17～20 日目に 20 mg を 1 日 1 回経口投与した。
MM-002（第 II 相期）	Pom+ LD-dex 群	ポマリドミド	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 回経口投与した。
		デキサメタゾン	1 サイクルを 28 日間とし，75 歳以下の被験者には，各サイクルの 1，8，15，22 日目に 40 mg を 1 日 1 回経口投与した。75 歳を超える被験者には，各サイクルの 1，8，15，22 日目に 20 mg を 1 日 1 回経口投与した。
	Pom 単独群	ポマリドミド	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 回経口投与した。 なお，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，以下の用法・用量でデキサメタゾンを併用可能とした。 1 サイクルを 28 日間とし，75 歳以下の被験者には，各サイクルの 1，8，15，22 日目に 40 mg を 1 日 1 回経口投与した。75 歳を超える被験者には，各サイクルの 1，8，15，22 日目に 20 mg を 1 日 1 回経口投与した。
MM-004	コホート 1（Pom 2 mg）	ポマリドミド	1 サイクルを 28 日間とし，サイクル 1 の－7 日目に 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 2 mg を 1 日 1 回経口投与した。日本人での耐量が 4 mg に決定した場合，次のサイクルから 4 mg まで増量可能とした。
		デキサメタゾン	1 サイクルを 28 日間とし，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 75 歳以下の被験者には 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）	ポマリドミド	1 サイクルを 28 日間とし，サイクル 1 の 1，3～21 日目に 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 4 mg を 1 日 1 回経口投与した。日本人での耐量が 2 mg に決定した場合，次のサイクルから 2 mg に減量した。
		デキサメタゾン	1 サイクルを 28 日間とし，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 75 歳以下の被験者には 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	－	ポマリドミド	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 回経口投与した。
		デキサメタゾン	1 サイクルを 28 日間とし，各サイクルの 1，8，15，22 日目に 40 mg を 1 日 1 回経口投与した。75 歳を超える被験者には，各サイクルの 1, 8, 15, 22 日目に 20 mg を 1 日 1 回経口投与した。
IFM2009-02	Pom+LD-dex（21/28 日群）	ポマリドミド	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。
		デキサメタゾン	1 サイクルを 28 日間とし，各サイクルの 1，8，15，22 日目に 40 mg を 1 日 1 回経口投与した。
	Pom+LD-dex（28/28 日群）	ポマリドミド	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。
		デキサメタゾン	1 サイクルを 28 日間とし，各サイクルの 1，8，15，22 日目に 40 mg を 1 日 1 回経口投与した。

Pom+LD-dex 群 : ポマリドミドとデキサメタゾンとの併用療法, HD-dex 群 : デキサメタゾンを単独投与, Pom 2 mg : ポマリドミド 2 mg 単独で投与開始（0.5 mg の単回投与を含む），Pom 4 mg : ポマリドミド 4 mg 単独で投与開始

2.7.4.1.2.1 治験薬の投与期間

海外 MM-003 試験のデータカットオフ時点での治験薬の投与期間を表 2.7.4-5 に，海外 MM-002 試験（第 II 相期）のデータカットオフ時点での治験薬の投与期間を表 2.7.4-6 に，国内 MM-004 試験及び国内 MM-011 試験のデータカットオフ時点での治験薬の投与期間を表 2.7.4-7 に示す。

MM-003 試験では 455 名（Pom+LD-dex 群：302 名，HD-dex 群：153 名）がランダム割付けされた。このうち，5 名（Pom+LD-dex 群：2 名，HD-dex 群：3 名）を除く 450 名（Pom+LD-dex 群：300 名，HD-dex 群：150 名）に治験薬が投与され，安全性解析対象集団となった。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 群では 8.0 週であった。

MM-002 試験（第 II 相期）では 221 名（Pom+LD-dex 群：113 名，Pom 単独群：108 名）がランダム割付けされた。このうち，Pom+LD-dex 群と Pom 単独群の各 1 名を除く 219 名（Pom+LD-dex 群：112 名，Pom 単独群：107 名）に治験薬が投与され，安全性解析対象集団となった。MM-002 試験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。Pom 単独群でデキサメタゾンが追加される前までの治験薬投与期間の中央値は 9.7 週であった。

国内 MM-004 試験では 12 名（2 mg 群：6 名，4 mg 群：6 名）が登録され，全員に治験薬が投与され，安全性解析対象集団となった。MM-004 試験での治験薬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。

国内 MM-011 試験では，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点で登録された 9 名全員に治験薬が投与され，安全性解析対象集団となった。MM-011 試験での治験薬投与期間の中央値は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点で 4.0 週であった。

IFM2009-02 試験では 84 名［Pom+LD-dex（21/28 日）群：43 名，Pom+LD-dex（28/28 日）群：41 名)］がランダム割付けされた。これら全員に治験薬が投与され，安全性解析対象集団となった。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 ヵ月，Pom+LD-dex（28/28 日）群で 5.2 ヵ月，全体で 5.5 ヵ月であった（表 2.7.6.15-16）。

表 2.7.4-5 MM-003 試験での治験薬投与期間

		Pom+LD-dex 群	HD-dex 群	全体
安全性解析対象集団		300	150	450
治験薬投与期間†（週）	平均値	24.0	13.3	20.5
	標準偏差	18.26	12.56	17.32
	中央値	18.2	8.0	13.7
	最小値，最大値	0.4，93.1	0.7，69.3	0.4，93.1

†：治験薬投与期間＝［(治験薬が最終投与されたサイクルの終了日）－（治験薬の投与開始日）+1］／7
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.1.2.1 UM

表 2.7.4-6 MM-002 試験（第 II 相期）での治験薬投与期間

		Pom+LD-dex 群	Pom 単独群		全体
			LD-dex 投与前	全体	
安全性解析対象集団		112	107	107	219
治験薬投与期間†（週）	平均値	25.3	15.1	24.3	24.8
	標準偏差	17.77	14.88	18.75	18.22
	中央値	21.8	9.7	20.6	21.6
	最小値，最大値	0.6，70.4	0.3，69.0	0.3，69.0	0.3，70.4

†：治験薬投与期間＝［(治験薬が最終投与されたサイクルの終了日）－（治験薬の投与開始日）+1］／7
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.1.2，Table 14.1.3.1

表 2.7.4-7 MM-004 試験及び MM-011 試験での治験薬投与期間

		MM-004 試験			MM-011 試験
		2 mg 群	4 mg 群	全体	
安全性解析対象集団		6	6	12	9
治験薬投与期間†（週）	平均値	29.57	23.23	26.40	5.03
	標準偏差	8.841	8.456	8.886	2.390
	中央値	26.60	24.30	25.25	4.00
	最小値，最大値	23.1, 47.1	8.1, 32.0	8.1, 47.1	1.3, 8.0

†：治験薬投与期間＝［(治験薬の最終投与日又は治験薬が最終投与されたサイクルの終了日）－（治験薬の投与開始日）+1］／7
データカットオフ日： 2013 年 11 月 19 日（MM-004 試験）， 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（MM-011 試験）
Source：5.3.5.2.2 項 MM-004 治験総括報告書 Table 14.1.5，5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.1.2

2.7.4.1.2.2 治験薬の曝露状況

海外 MM-003 試験，海外 MM-002 試験（第 II 相期），国内 MM-004 試験のデータカットオフ時点での治験薬の曝露状況をそれぞれ表 2.7.4-8，表 2.7.4-9，表 2.7.4-10 に示す。

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 であり，国内 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。国内 MM-011 試験では，20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点のポマリドミド及びデキサメタゾンの 1 日平均投与量等の曝露パラメータは算出していないが，ポマリドミド，デキサメタゾンの投与期間の中央値（最大値，最小値）はいずれも 4.0 週（1.3 週，8.0 週）であった。また，IFM2009-02 試験でも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（表 2.7.6.15-17）。

表 2.7.4-8 MM-003 試験での治験薬の曝露状況

	ポマリドミド		デキサメタゾン	
	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群
安全性解析対象集団	300	150	300	150
曝露パラメータ［中央値（最小値，最大値）］				
1 日平均投与量†（mg/日）	4.0 (2.1, 4.0)	–	40.0 (8.0, 40.0)	40.0 (20.0, 40.0)
累積投与量‡（mg）	316.0 (8.0, 1896.0)	–	600.0 (40.0, 2680.0)	960.0 (120.0, 5760.0)
曝露期間§（日）	84.0 (2.0, 474.0)	–	16.0 (1.0, 87.0)	24.0 (3.0, 156.0)
用量強度¶（mg/日）	2.8 (0.9, 4.0)	–	5.2 (0.7, 17.3)	16.2 (4.8, 32.0)
相対用量強度††	0.9 (0.3, 1.3)	–	0.9 (0.1, 2.3)	1.0 (0.3, 2.0)

†：1 日平均投与量＝累積投与量／曝露期間
‡：累積投与量＝治療期間中の総投与量，§：曝露期間＝治療期間中の総投薬日数
¶：用量強度＝累積投与量／治療期間，††：相対用量強度＝実際の用量強度／計画上の用量強度
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1UM，Table 14.3.1.2.1UM

表 2.7.4-9 MM-002 試験（第 II 相期）での治験薬の曝露状況

	ポマリドミド			デキサメタゾン		
	Pom+ LD-dex 群	Pom 単独群	全体	Pom+ LD-dex 群	Pom 単独群	全体
安全性解析対象集団	112	107	219	112	61	173
曝露パラメータ［中央値（最小値，最大値）］						
1 日平均投与量†（mg/日）	4.0 (1.6, 4.2)	4.0 (2.8, 4.0)	4.0 (1.6, 4.2)	40.0 (13.9, 40.0)	40.0 (16.6, 40.0)	40.0 (13.9, 40.0)
累積投与量‡（mg）	373.0 (12.0, 1344.0)	400.0 (8.0, 1428.0)	388.0 (8.0, 1428.0)	640.0 (20.0, 2440.0)	400.0 (20.0, 2040.0)	600.0 (20.0, 2440.0)
曝露期間§（日）	99.0 (3.0, 336.0)	105.0 (2.0, 357.0)	100.0 (2.0, 357.0)	18.0 (1.0, 64.0)	13.0 (1.0, 51.0)	16.0 (1.0, 64.0)
用量強度¶（mg/日）	2.8 (0.7, 3.7)	2.8 (0.2, 4.0)	2.8 (0.2, 4.0)	4.8 (1.4, 10.0)	5.3 (0.7, 8.0)	5.1 (0.7, 10.0)
相対用量強度 ††	0.9 (0.2, 1.2)	0.9 (0.1, 1.3)	0.9 (0.1, 1.3)	0.9 (0.3, 1.8)	0.9 (0.3, 1.4)	0.9 (0.3, 1.8)

†：1 日平均投与量＝累積投与量／曝露期間
‡：累積投与量＝治療期間中の総投与量，§：曝露期間＝治療期の総投薬日数
¶：用量強度＝累積投与量／治療期間，††：相対用量強度＝実際の用量強度／計画上の用量強度
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2

表 2.7.4-10 MM-004 試験での治験薬の曝露状況

	ポマリドミド			デキサメタゾン		
	2 mg 群	4 mg 群	全体	2 mg 群	4 mg 群	全体
安全性解析対象集団	6	6	12	6	6	12
曝露パラメータ［中央値（最小値，最大値）］						
1 日平均投与量†（mg/日）	2.00 (1.2, 2.4)	3.75 (3.1, 4.0)	2.75 (1.2, 4.0)	39.45 (22.9, 40.0)	40.00 (20.0, 40.0)	40.00 (20.0, 40.0)
累積投与量‡（mg）	253.0 (148, 544)	437.0 (140, 664)	341.5 (140, 664)	790.0 (480, 1600)	560.0 (160, 1120)	690.0 (160, 1600)
曝露期間§（日）	129.0 (118, 230)	119.5 (40, 166)	126.5 (40, 230)	21.0 (18, 40)	19.0 (4, 28)	20.5 (4, 40)
用量強度¶（mg/日）	1.50 (0.8, 1.6)	2.65 (2.2, 3.0)	1.90 (0.8, 3.0)	5.50 (3.3, 5.8)	5.45 (2.7, 5.7)	5.50 (2.7, 5.8)
相対用量強度††	1.00 (0.5, 1.1)	0.89 (0.7, 1.0)	0.97 (0.5, 1.1)	0.96 (0.6, 1.0)	0.97 (0.5, 1.0)	0.96 (0.5, 1.0)

†：1 日平均投与量＝累積投与量／曝露期間
‡：累積投与量＝治療期間中の総投与量（0.5 mg 単回投与を含まない），§：曝露期間＝治療期間中の総投薬日数
¶：用量強度＝累積投与量／治療期間，††：相対用量強度＝実際の用量強度／計画上の用量強度
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 14.1.8，Table 14.1.9

2.7.4.1.2.3 中止状況

海外 MM-003 試験，海外 MM-002 試験（第 II 相期），国内 MM-004 試験及び国内 MM-011 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）での中止状況をそれぞれ表 2.7.4-11, 表 2.7.4-12, 表 2.7.4-13 に示す。

MM-003 試験ではデータカットオフまでに全体の 84.4%（384/455 名）の被験者が治験薬投与を中止した［Pom+LD-dex 群：80.1%（242/302 名），HD-dex 群：92.8%（142/153 名）］。投与中止理由で多かったのは「病勢進行」であり，56.0%（255 名）［Pom+LD-dex 群 54.0%（163 名），HD-dex 群 60.1%（92 名）］に認められた。

MM-002 試験（第 II 相期）ではデータカットオフまでに全体の 79.6%（176/221 名）の被験者が治験薬投与を中止した［Pom+LD-dex 群：79.6%（90/113 名），Pom 単独群：79.6%（86/108 名）］。投与中止理由で多かったのは「病勢進行」と「有害事象発現」であり，「病勢進行」による中止は 47.5%（105 名）［Pom+LD-dex 群：51.3%（58 名），Pom 単独群：43.5%（47 名）］，「有害事象発現」による中止は 9.5%（21 名）［Pom+LD-dex 群 7.1%（8 名），Pom 単独群 12.0%（13 名）］であった。

国内 MM-004 試験ではデータカットオフまでに全体で 12 名中 7 名（58.3%）が治験薬投与を中止した［2 mg 群：6 名中 5 名（83.3%），4 mg 群：6 名中 2 名（33.3%）］。投与中止理由はいずれも「病勢進行」であった。

国内 MM-011 試験では 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点までに全体で 9 名中 2 名（22.2%）が治験薬投与を中止した。投与中止理由は 2 名とも「その他」であった。

IFM2009-02 試験ではデータカットオフまでに全体の 72.6%（61/84 名）の被験者が治験薬投与を中止した［Pom+LD-dex（21/28 日）群：67.4%（29/43 名），Pom+LD-dex（28/28 日）群：78.0%（32/41 名）］。投与中止の理由で多かったのは「病勢進行」と「死亡」であり，「病勢進行」による中止は 83.6%（51 名）［Pom+LD-dex（21/28 日）群：82.8%（24 名），Pom+LD-dex（28/28 日）群：84.4%（27 名）］，「死亡」による中止は 9.8%（6 名）［Pom+LD-dex（21/28 日）群：10.3%（3 名），Pom+LD-dex（28/28 日）群：9.4%（3 名）］であった（表 2.7.6.15-2）。

表 2.7.4-11 MM-003 試験での中止状況

		Pom+LD-dex 群	HD-dex 群	全体
登録被験者数		302	153	455
治験薬投与被験者数		300 (99.3)	150 (98.0)	450 (98.9)
治験薬投与継続中の被験者数		60 (19.9)	11 (7.2)	71 (15.6)
治験薬投与中止被験者数		242 (80.1)	142 (92.8)	384 (84.4)
中止理由	病勢進行	163 (54.0)	92 (60.1)	255 (56.0)
	有害事象発現	26 (8.6)	16 (10.5)	42 (9.2)
	死亡	23 (7.6)	17 (11.1)	40 (8.8)
	同意の撤回	8 (2.6)	6 (3.9)	14 (3.1)
	追跡調査不能	2 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.7)
	その他	20 (6.6)	10 (6.5)	30 (6.6)

データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日 被験者数（%）
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.1.1UM

表 2.7.4-12 MM-002 試験（第 II 相期）での中止状況

		Pom+LD-dex 群	Pom 単独群	全体
登録被験者数		113	108	221
治験薬投与被験者数		112 (99.1)	107 (99.1)	219 (99.1)
治験薬投与継続中の被験者数		23 (20.4)	22 (20.4)	45 (20.4)
治験薬投与中止被験者数		90 (79.6)	86 (79.6)	176 (79.6)
中止理由	病勢進行	58 (51.3)	47 (43.5)	105 (47.5)
	有害事象発現	8 (7.1)	13 (12.0)	21 (9.5)
	死亡	8 (7.1)	9 (8.3)	17 (7.7)
	病勢進行（未確定）	7 (6.2)	6 (5.6)	13 (5.9)
	同意撤回	5 (4.4)	7 (6.5)	12 (5.4)
	追跡調査不能	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
	その他	4 (3.5)	3 (2.8)	7 (3.2)

データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日 被験者数（%）
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.1.1

表 2.7.4-13 MM-004 試験及び MM-011 試験での中止状況

		MM-004 試験			MM-011 試験
		2 mg 群	4 mg 群	全体	
登録被験者数		6	6	12	9
治験薬投与被験者数		6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	9 (100.0)
治験薬投与継続中の被験者数		1 (16.7)	4 (66.7)	5 (41.7)	7 (77.8)
治験薬投与中止被験者数		5 (83.3)	2 (33.3)	7 (58.3)	2 (22.2)
中止理由	病勢進行	5 (83.3)	2 (33.3)	7 (58.3)	0 (0.0)
	有害事象発現	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	同意の撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)

データカットオフ日：2013 年 11 月 19 日（MM-004 試験），20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（MM-011 試験） 被験者数（%）
Source：5.3.5.2.2 項 MM-004 治験総括報告書 Table 14.1.1，5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.1.1

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

海外 MM-003 試験，海外 MM-002 試験（第 II 相期），国内 MM-004 試験，国内 MM-011 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ）の安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.4-14 に示す。

年齢，性別，罹病期間，病期分類の各背景因子はいずれの試験でもほぼ同様であった。海外で実施した MM-003 試験，MM-002 試験（第 II 相期）の被験者の平均年齢は 63～65 歳，国内で実施

した MM-004 試験，MM-011 試験の被験者の平均年齢はそれぞれ 66 歳，60 歳であり，4 試験で大きな違いはみられなかった。また，年齢の分布も 4 試験で同様であった。被験者の性別は，男性が 52%～67%，女性が 33%～48%といずれの試験でも男性の割合が女性の割合よりも若干多かった。罹病期間の平均値は 4.6～6.5 年と 4 試験で同様であった。MM の病期分類は，いずれの試験もステージ III が最も多く，その割合は 50%～67%と同程度であった。なお，海外で実施された MM-003 試験，MM-002 試験（第 II 相期）での人種は，被験者の約 8 割が白人であった。

表 2.7.4-14 被験者背景（MM-003 試験，MM-002 試験，MM-004 試験，MM-011 試験）

項目		MM-003 試験		MM-002 試験（第 II 相期）		MM-004 試験	MM-011 試験
		Pom+ LD-dex 群	HD-dex 群	Pom+ LD-dex 群	Pom 単独群	全体	全体
安全性解析対象集団		300	150	112	107	12	9
年齢†（歳）	平均値	63.5	63.8	64.5	62.9	66.3	59.6
	標準偏差	9.33	9.53	9.28	10.40	6.47	11.58
	中央値	64.0	65.0	64.0	61.0	68.0	60.0
	最小値, 最大値	35.0, 84.0	35.0, 87.0	34.0, 88.0	37.0, 88.0	52, 76	43, 78
年齢分布 1	65 歳以下	167 (55.7)	79 (52.7)	61 (54.5)	68 (63.6)	4 (33.3)	6 (66.7)
	65 歳超	133 (44.3)	71 (47.3)	51 (45.5)	39 (36.4)	8 (66.7)	3 (33.3)
年齢分布 2	75 歳以下	276 (92.0)	138 (92.0)	98 (87.5)	94 (87.9)	11 (91.7)	8 (88.9)
	75 歳超	24 (8.0)	12 (8.0)	14 (12.5)	13 (12.1)	1 (8.3)	1 (11.1)
性別	男性	180 (60.0)	85 (56.7)	61 (54.5)	56 (52.3)	7 (58.3)	6 (66.7)
	女性	120 (40.0)	65 (43.3)	51 (45.5)	51 (47.7)	5 (41.7)	3 (33.3)
人種	白人	242 (80.7)	110 (73.3)	91 (81.3)	86 (80.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	黒人, アフリカ系アメリカ人	4 (1.3)	3 (2.0)	17 (15.2)	15 (14.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	4 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.8)	3 (2.8)	12 (100.0)	9 (100.0)
	その他	2 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	未評価	48 (16.0)	35 (23.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
MM 罹病期間†（年）	平均値	6.2	6.5	6.3	6.2	6.49	4.56
	標準偏差	4.03	3.66	3.58	3.41	3.823	2.293
	中央値	5.3	6.1	5.4	5.9	5.15	4.10
	最小値, 最大値	0.6, 30.0	0.9, 21.1	1.1, 18.1	1.0, 19.3	2.5, 14.6	1.0, 8.9
MM 病期分類‡	ステージ I	20 (6.7)	12 (8.0)	8 (7.1)	8 (7.5)	2 (16.7)	2 (22.2)
	ステージ II	94 (31.3)	36 (24.0)	29 (25.9)	29 (27.1)	4 (33.3)	2 (22.2)
	ステージ III	177 (59.0)	101 (67.3)	75 (67.0)	70 (65.4)	6 (50.0)	5 (55.6)
	不明	9 (3.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ECOG PS	0	110 (36.7)	36 (24.0)	32 (28.6)	24 (22.4)	8 (66.7)	6 (66.7)
	1	136 (45.3)	85 (56.7)	67 (59.8)	71 (66.4)	4 (33.3)	3 (33.3)
	2	52 (17.3)	24 (16.0)	13 (11.6)	10 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	2 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

†：要約統計量，‡：Durie-Salmon 分類 被験者数（%）
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.1.3.2 UM，5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.1.5.2, 5.3.5.2.2 項 MM-004 治験総括報告書 Table 14.1.12.1, 5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.1.5.1

2.7.4.2 有害事象

有害事象は，すべての有害事象，治験薬との関連性が否定できない有害事象，グレード 3 以上の有害事象，死亡，重篤な有害事象，治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，特定（器官別又は症候群別）の有害事象を評価した。

海外 MM-003 試験及び海外 MM-002 試験（第 II 相期）で発現した有害事象は MedDRA version 14.0 でコーディングの上解析し，本項では日本語版（MedDRA/J）version 14.0 の SOC，PT を用いて表示した。国内 MM-004 試験及び MM-011 試験で発現した有害事象もそれぞれ MedDRA version 14.1 及び version 16.1 でコーディングの上解析し，本項では MedDRA/J version 14.1 及び 16.1 の SOC，PT を用いて表示した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

海外 MM-003 試験，海外 MM-002 試験（第 II 相期），国内 MM-004 試験，国内 MM-011 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）での有害事象の発現状況の概要をそれぞれ表 2.7.4-15，表 2.7.4-16，表 2.7.4-17，表 2.7.4-18 に示す。

MM-003 試験での有害事象は Pom+LD-dex 群（300 名），HD-dex 群（150 名）のほぼすべての被験者に発現し，治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群で 89.7%（269 名），HD-dex 群で 76.7%（115 名）であった。ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群で 82.3%（247 名）であった。デキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象の発現割合は，Pom+LD-dex 群 67.0%（201 名），HD-dex 群 76.7%（115 名）と HD-dex 群で高かった。グレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群 86.3%（259 名），HD-dex 群 84.7%（127 名），重篤な有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群 61.0%（183 名），HD-dex 群 53.3%（80 名）であったが，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群 10.3%（31 名），HD-dex 群 10.7%（16 名）と両群で低かった。治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は Pom+LD-dex 群 14.7%（44 名），HD-dex 群 14.7%（22 名）であった。

MM-002 試験（第 II 相期）での有害事象は Pom+LD-dex 群（112 名），Pom 単独群（107 名）のすべての被験者で発現し，治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群 93.8%（105 名），Pom 単独群 89.7%（96 名）であった。ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群 89.3%（100 名），Pom 単独群 88.8%（95 名）と両群で同程度であった。グレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群 88.4%（99 名），Pom 単独群 89.7%（96 名），重篤な有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群 61.6%（69 名），Pom 単独群 67.3%（72 名）であったが，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群 8.0%（9 名），Pom 単独群 12.1%（13 名）と両群で低かった。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡した被験者は Pom+LD-dex 群で 17.9%（20 名），Pom 単独群で 19.6%（21 名）であった。

国内 MM-004 試験では，12 名全員に有害事象が発現し，ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象も 12 名全員に認められた。グレード 3 以上の有害事象は 11 名（91.7%），重篤な有害事象は 5 名（41.7%）に発現したが，治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。なお，治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者はいなかった。

国内 MM-011 試験では，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点で 9 名中 7 名（77.8%）に有害事象が発現し，治験薬との関連性が否定できない有害事象は 6 名（66.7%）に発現した。薬剤別では，ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象が 6 名（66.7%），デキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象が 2 名（22.2%）に発現した。グレード 3 以上の有害事象は 4 名（44.4%）に発現したが，重篤な有害事象の発現は 1 名（11.1%）のみであった。治験薬の投与中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象は認められていない。

IFM2009-02 試験での有害事象の発現状況は Pom+LD-dex（21/28 日）群（43 名），Pom+LD-dex（28/28 日）群（41 名）で大きな違いは認められなかった。有害事象は両群ともすべての被験者で発現し，グレード 3 又は 4 の有害事象は Pom+LD-dex（21/28 日）群 39 名（90.7%），Pom+LD-dex（28/28 日）群 34 名（82.9%）にみられた。重篤な有害事象は Pom+LD-dex（21/28 日）群 32 名（74.4%），Pom+LD-dex（28/28 日）群 30 名（73.2%）に発現したが，治験薬の投与中止に至った有害事象がみられたのは Pom+LD-dex（21/28 日）群 14 名（32.6%），Pom+LD-dex（28/28 日）群 13 名（31.7%）であった（表 2.7.6.15-19）。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は Pom+LD-dex（21/28 日）群 7 名（16.3%），Pom+LD-dex（28/28 日）群 9 名（22.0%）であった。

表 2.7.4-15 MM-003 試験での有害事象の発現状況の概要

	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群§
安全性解析対象集団	300	150
有害事象	297 (99.0)	149 (99.3)
治験薬†との関連性が否定できない有害事象	269 (89.7)	115 (76.7)
ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象	247 (82.3)	0 (0.0)
デキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象	201 (67.0)	115 (76.7)
NCI CTCAE‡グレード 3 又は 4 の有害事象	259 (86.3)	127 (84.7)
治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡	44 (14.7)	22 (14.7)
重篤な有害事象	183 (61.0)	80 (53.3)
治験薬†との関連性が否定できない重篤な有害事象	90 (30.0)	36 (24.0)
ポマリドミドとの関連性が否定できない重篤な有害事象	82 (27.3)	0 (0.0)
デキサメタゾンとの関連性が否定できない重篤な有害事象	66 (22.0)	36 (24.0)
治験薬†の投与中止に至った有害事象	31 (10.3)	16 (10.7)
ポマリドミドの投与中止に至った有害事象	24 (8.0)	0 (0.0)
デキサメタゾンの投与中止に至った有害事象	28 (9.3)	16 (10.7)
治験薬†の減量に至った有害事象	113 (37.7)	47 (31.3)
ポマリドミドの減量に至った有害事象	80 (26.7)	0 (0.0)
デキサメタゾンの減量に至った有害事象	63 (21.0)	47 (31.3)
治験薬†の休薬に至った有害事象	206 (68.7)	73 (48.7)
ポマリドミドの休薬に至った有害事象	198 (66.0)	0 (0.0)
デキサメタゾンの休薬に至った有害事象	172 (57.3)	73 (48.7)

†：ポマリドミド，デキサメタゾンのいずれか又は両方　　有害事象発現被験者数（%）
‡：NCI CTCAE version 4.0
§：ポマリドミド追加前の HD-dex 単独投与時に発現した有害事象
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.1 UM，Table 14.3.2.6.1 UM

表 2.7.4-16 MM-002 試験（第 II 相期）での有害事象の発現状況の概要

	Pom+ LD-dex 群	Pom 単独群			全体
		Dex 追加前†	Dex 追加後‡	全体	
安全性解析対象集団	112	107	61	107	219
有害事象	112 (100.0)	106 (99.1)	57 (93.4)	107 (100.0)	219 (100.0)
治験薬§との関連性が否定できない有害事象	105 (93.8)	94 (87.9)	48 (78.7)	96 (89.7)	201 (91.8)
ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象	100 (89.3)	94 (87.9)	42 (68.9)	95 (88.8)	195 (89.0)
デキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象	98 (87.5)	1 (0.9)	38 (62.3)	38 (35.5)	136 (62.1)
NCI CTCAE††グレード 3 又は 4 の有害事象	99 (88.4)	90 (84.1)	43 (70.5)	96 (89.7)	195 (89.0)
治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡	20 (17.9)	21 (19.6)			41 (18.7)
重篤な有害事象	69 (61.6)	50 (46.7)	29 (47.5)	72 (67.3)	141 (64.4)
治験薬§との関連性が否定できない重篤な有害事象	33 (29.5)	10 (9.3)	12 (19.7)	22 (20.6)	55 (25.1)
ポマリドミドとの関連性が否定できない重篤な有害事象	20 (17.9)	10 (9.3)	12 (19.7)	22 (20.6)	42 (19.2)
デキサメタゾンとの関連性が否定できない重篤な有害事象	22 (19.6)	0 (0.0)	8 (13.1)	8 (7.5)	30 (13.7)
治験薬§の投与中止に至った有害事象	9 (8.0)	11 (10.3)	2 (3.3)	13 (12.1)	22 (10.0)
ポマリドミドの投与中止に至った有害事象	9 (8.0)	11 (10.3)	2 (3.3)	13 (12.1)	22 (10.0)
デキサメタゾンの投与中止に至った有害事象	8 (7.1)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.9)	10 (4.6)
治験薬§の減量に至った有害事象	44 (39.3)	27 (25.2)	10 (16.4)	36 (33.6)	80 (36.5)
ポマリドミドの減量に至った有害事象	23 (20.5)	27 (25.2)	6 (9.8)	32 (29.9)	55 (25.1)
デキサメタゾンの減量に至った有害事象	32 (28.6)	0 (0.0)	7 (11.5)	7 (6.5)	39 (17.8)
治験薬§の休薬に至った有害事象	74 (66.1)	51 (47.7)	24 (39.3)	65 (60.7)	139 (63.5)
ポマリドミドの休薬に至った有害事象	71 (63.4)	51 (47.7)	22 (36.1)	63 (58.9)	134 (61.2)
デキサメタゾンの休薬に至った有害事象	62 (55.4)	0 (0.0)	16 (26.2)	16 (15.0)	78 (35.6)

†：デキサメタゾンが追加される前に発現した有害事象　　有害事象発現被験者数（%）
‡：デキサメタゾンが追加された後で発現した有害事象
§：ポマリドミド，デキサメタゾンのいずれか又は両方
††：NCI CTCAE version 3.0
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.1，Table 14.3.2.6

表 2.7.4-17 MM-004 試験での有害事象の発現状況の概要

	コホート 1		コホート 2	全体
	0.5 mg†	2 mg†	4 mg	
安全性解析対象集団	6	6	6	12
有害事象	4 (66.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
治験薬‡との関連性が否定できない有害事象	1 (16.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象	1 (16.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
デキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象	0 (0.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	11 (91.7)
NCI CTCAE§グレード 3 以上の有害事象	0 (0.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	11 (91.7)
死亡（すべて）	0 (0.0)	4 (66.7)	1 (16.7)	5 (41.7)
最終投与後 30 日以内の死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
最終投与後 31 日以降の死亡	0 (0.0)	4 (66.7)	1 (16.7)	5 (41.7)
重篤な有害事象	0 (0.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
治験薬‡との関連性が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
ポマリドミドとの関連性が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
デキサメタゾンとの関連性が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
治験薬‡の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬‡の減量に至った有害事象	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)
ポマリドミドの減量に至った有害事象	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)
デキサメタゾンの減量に至った有害事象	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
治験薬‡の休薬に至った有害事象	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	7 (58.3)
ポマリドミドの休薬に至った有害事象	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	7 (58.3)
デキサメタゾンの休薬に至った有害事象	0 (0.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)

†：2 mg 投与開始の 7 日前に 0.5 mg 単回投与　　有害事象発現被験者数（%）
‡：ポマリドミド又はデキサメタゾンのいずれか又は両方
§：NCI CTCAE version 4.0
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 14.3.1.1.1，Table 14.3.1.19，Table 14.3.2.1

表 2.7.4-18 MM-011 試験での有害事象の発現状況の概要

	20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日カットオフ
安全性解析対象集団	9
有害事象	7 (77.8)
治験薬†との関連性が否定できない有害事象	6 (66.7)
ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象	6 (66.7)
デキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象	2 (22.2)
NCI CTCAE‡グレード 3 以上の有害事象	4 (44.4)
死亡（すべて）	0 (0.0)
重篤な有害事象	1 (11.1)
治験薬†との関連性が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)
ポマリドミドとの関連性が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)
デキサメタゾンとの関連性が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)
治験薬†の投与中止に至った有害事象	0 (0.0)
治験薬†の減量に至った有害事象	0 (0.0)
治験薬†の休薬に至った有害事象	1 (11.1)
ポマリドミドの休薬に至った有害事象	1 (11.1)
デキサメタゾンの休薬に至った有害事象	0 (0.0)

†：ポマリドミド又はデキサメタゾンのいずれか又は両方　　有害事象発現被験者数（%）
‡：NCI CTCAE version 4.0
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日
Source：5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.7

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

本項では，「治験薬との因果関係を問わない有害事象（2.7.4.2.1.1.1 項）」，「治験薬との関連性が否定できない有害事象（2.7.4.2.1.1.2 項）」，「グレード 3 又は 4 の有害事象（2.7.4.2.1.1.3 項）」に分けて安全性を評価した。

2.7.4.2.1.1.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象

海外 MM-003，海外 MM-002 試験（第 II 相期），国内 MM-004 試験，国内 MM-011 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）で発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況をそれぞれ表 2.7.4-19，表 2.7.4-20，表 2.7.4-21，表 2.7.4-22 に示す。これらの表中で示すデータは，海外臨床試験ではいずれかの群で PT 別の発現割合が 10%以上の有害事象，国内臨床試験では PT 別で 2 名以上に発現した有害事象とした。なお，MM-003 試験の HD-dex 群は 2012 年 11 月の治験実施計画書改訂以降，9 名が Pom+LD-dex 療法にクロスオーバーされているが，有害事象の分析では HD-dex 群はクロスオーバー開始前のデータを示した。また，MM-002 試験の Pom 単独群には病勢進行後にデキサメタゾンを追加併用した被験者も含まれている。

MM-003 試験の Pom+LD-dex 群（300 名）で発現割合が 20%以上であった PT 別の有害事象は，「貧血」52.0%（156 名），「好中球減少症」51.3%（154 名），「疲労」33.7%（101 名），「血小板減少症」29.7%（89 名），「発熱」26.7%（80 名），「下痢」22.0%（66 名），「便秘」21.7%（65 名），「咳嗽」20.0%（60 名）であった。また，クロスオーバー前の HD-dex 群（150 名）と比較して Pom+LD-dex 群（300 名）での発現割合が 10%以上高かった有害事象（Pom+LD-dex 群の発現割合，HD-dex 群の発現割合）は，「好中球減少症」（51.3%，20.0%），「咳嗽」（20.0%，10.0%）であった。

MM-002 試験（第 II 相期）全体（219 名）での発現割合が 20%以上であった PT 別の有害事象は，「疲労」53.0%（116 名），「好中球減少症」49.8%（109 名），「貧血」38.8%（85 名），「便秘」35.2%（77 名），「下痢」33.3%（73 名），「背部痛」31.1%（68 名），「呼吸困難」29.7%（65 名），「悪心」28.8%（63 名），「発熱」24.7%（54 名），「血小板減少症」24.2%（53 名），「肺炎」22.8%（50 名），「上気道感染」22.8%（50 名），「筋骨格系胸痛」20.5%（45 名）であった。また，Pom 単独群全体（107 名）と比較して Pom+LD-dex 群（112 名）での発現割合が 10%以上高かった有害事象（Pom+LD-dex 群の発現割合，Pom 単独群の発現割合）は，「発熱」（30.4%，18.7%），「多汗症」（16.1%，5.6%），「リンパ球減少症」（15.2%，3.7%）であった。

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

国内 MM-011 試験全体で 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点での 2 名以上に発現した PT 別の有害事象は「好中球減少症」（4 名），「貧血」（2 名），「血小板減少症」（2 名）であった。

IFM2009-02 試験の全体（84 名）での発現割合が 20%以上であった PT 別の有害事象は，「好中球減少症」63.1%（53 名），「無力症」47.6%（40 名），「貧血」46.4%（39 名），「血小板減少症」33.3%（28 名），「気管支炎」28.6%（24 名），「筋痙縮」27.4%（23 名），「便秘」23.8%（20 名），「骨痛」23.8%（20 名），「発熱」22.6%（19 名），「肺炎」21.4%（18 名），「下痢」20.2%（17 名）であった。また，Pom+LD-dex（28/28 日）群（41 名）と Pom+LD-dex（21/28 日）群（43 名）の発現割合の差が 10%以上であった有害事象［Pom+LD-dex（21/28 日）群の発現割合，Pom+LD-dex（28/28 日）群の発現割合］は，「血小板減少症」（39.5%，26.8%），「骨痛」（30.2%，17.1%），「悪心」（25.6%，9.8%）であった（表 2.7.6.15-20）。

表 2.7.4-19 MM-003 試験での有害事象の発現状況（発現割合 10%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群†
安全性解析対象集団	300	150
有害事象	297 (99.0)	149 (99.3)
血液およびリンパ系障害	229 (76.3)	99 (66.0)
貧血	156 (52.0)	77 (51.3)
好中球減少症	154 (51.3)	30 (20.0)
血小板減少症	89 (29.7)	44 (29.3)
白血球減少症	38 (12.7)	8 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	224 (74.7)	95 (63.3)
疲労	101 (33.7)	40 (26.7)
発熱	80 (26.7)	35 (23.3)
末梢性浮腫	52 (17.3)	17 (11.3)
無力症	50 (16.7)	27 (18.0)
全身健康状態低下	35 (11.7)	16 (10.7)
感染症および寄生虫症	203 (67.7)	79 (52.7)
上気道感染	48 (16.0)	11 (7.3)
肺炎	45 (15.0)	16 (10.7)
気管支炎	30 (10.0)	8 (5.3)
胃腸障害	178 (59.3)	62 (41.3)
下痢	66 (22.0)	28 (18.7)
便秘	65 (21.7)	22 (14.7)
悪心	45 (15.0)	16 (10.7)
筋骨格系および結合組織障害	162 (54.0)	83 (55.3)
背部痛	59 (19.7)	24 (16.0)
骨痛	54 (18.0)	20 (13.3)
筋痙縮	46 (15.3)	11 (7.3)
筋力低下	9 (3.0)	19 (12.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	151 (50.3)	49 (32.7)
咳嗽	60 (20.0)	15 (10.0)
呼吸困難	59 (19.7)	22 (14.7)
鼻出血	28 (9.3)	15 (10.0)
神経系障害	129 (43.0)	54 (36.0)
浮動性めまい	37 (12.3)	14 (9.3)
代謝および栄養障害	117 (39.0)	64 (42.7)
食欲減退	38 (12.7)	11 (7.3)
高カルシウム血症	21 (7.0)	16 (10.7)
精神障害	88 (29.3)	56 (37.3)
不眠症	32 (10.7)	32 (21.3)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
†：ポマリドミド追加前の HD-dex 単独投与時に発現した有害事象
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.2.1 UM

表 2.7.4-20 MM-002 試験（第 II 相期）での有害事象の発現状況（発現割合 10%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+ LD-dex 群	Pom 単独群			全体
		Dex 追加前†	Dex 追加後‡	全体	
安全性解析対象集団	112	107	61	107	219
有害事象	112 (100.0)	106 (99.1)	57 (93.4)	107 (100.0)	219 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	87 (77.7)	67 (62.6)	27 (44.3)	80 (74.8)	167 (76.3)
疲労	62 (55.4)	47 (43.9)	11 (18.0)	54 (50.5)	116 (53.0)
発熱	34 (30.4)	16 (15.0)	6 (9.8)	20 (18.7)	54 (24.7)
末梢性浮腫	18 (16.1)	18 (16.8)	8 (13.1)	25 (23.4)	43 (19.6)
無力症	22 (19.6)	11 (10.3)	5 (8.2)	15 (14.0)	37 (16.9)
悪寒	12 (10.7)	9 (8.4)	2 (3.3)	10 (9.3)	22 (10.0)
血液およびリンパ系障害	85 (75.9)	74 (69.2)	31 (50.8)	81 (75.7)	166 (75.8)
好中球減少症	53 (47.3)	54 (50.5)	18 (29.5)	56 (52.3)	109 (49.8)
貧血	44 (39.3)	36 (33.6)	11 (18.0)	41 (38.3)	85 (38.8)
血小板減少症	26 (23.2)	25 (23.4)	7 (11.5)	27 (25.2)	53 (24.2)
白血球減少症	20 (17.9)	11 (10.3)	2 (3.3)	12 (11.2)	32 (14.6)
リンパ球減少症	17 (15.2)	4 (3.7)	0 (0.0)	4 (3.7)	21 (9.6)
胃腸障害	80 (71.4)	70 (65.4)	32 (52.5)	78 (72.9)	158 (72.1)
便秘	39 (34.8)	29 (27.1)	11 (18.0)	38 (35.5)	77 (35.2)
下痢	37 (33.0)	22 (20.6)	18 (29.5)	36 (33.6)	73 (33.3)
悪心	25 (22.3)	29 (27.1)	11 (18.0)	38 (35.5)	63 (28.8)
嘔吐	15 (13.4)	10 (9.3)	5 (8.2)	15 (14.0)	30 (13.7)
感染症および寄生虫症	79 (70.5)	50 (46.7)	32 (52.5)	71 (66.4)	150 (68.5)
肺炎	27 (24.1)	14 (13.1)	10 (16.4)	23 (21.5)	50 (22.8)
上気道感染	23 (20.5)	17 (15.9)	10 (16.4)	27 (25.2)	50 (22.8)
尿路感染	18 (16.1)	7 (6.5)	2 (3.3)	8 (7.5)	26 (11.9)
筋骨格系および結合組織障害	77 (68.8)	63 (58.9)	33 (54.1)	71 (66.4)	148 (67.6)
背部痛	34 (30.4)	27 (25.2)	11 (18.0)	34 (31.8)	68 (31.1)
筋骨格系胸痛	22 (19.6)	17 (15.9)	8 (13.1)	23 (21.5)	45 (20.5)
筋痙縮	21 (18.8)	17 (15.9)	7 (11.5)	20 (18.7)	41 (18.7)
関節痛	17 (15.2)	14 (13.1)	3 (4.9)	17 (15.9)	34 (15.5)
筋骨格痛	17 (15.2)	8 (7.5)	4 (6.6)	12 (11.2)	29 (13.2)
筋力低下	13 (11.6)	8 (7.5)	5 (8.2)	13 (12.1)	26 (11.9)
四肢痛	16 (14.3)	4 (3.7)	1 (1.6)	5 (4.7)	21 (9.6)
骨痛	5 (4.5)	8 (7.5)	6 (9.8)	13 (12.1)	18 (8.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	77 (68.8)	53 (49.5)	21 (34.4)	59 (55.1)	136 (62.1)
呼吸困難	37 (33.0)	24 (22.4)	8 (13.1)	28 (26.2)	65 (29.7)
咳嗽	23 (20.5)	14 (13.1)	4 (6.6)	15 (14.0)	38 (17.4)
労作性呼吸困難	17 (15.2)	9 (8.4)	4 (6.6)	12 (11.2)	29 (13.2)
鼻出血	12 (10.7)	12 (11.2)	4 (6.6)	16 (15.0)	28 (12.8)
代謝および栄養障害	71 (63.4)	52 (48.6)	22 (36.1)	64 (59.8)	135 (61.6)
食欲減退	20 (17.9)	15 (14.0)	8 (13.1)	23 (21.5)	43 (19.6)
高カルシウム血症	13 (11.6)	20 (18.7)	4 (6.6)	22 (20.6)	35 (16.0)
高血糖	17 (15.2)	10 (9.3)	4 (6.6)	13 (12.1)	30 (13.7)
低ナトリウム血症	14 (12.5)	7 (6.5)	4 (6.6)	11 (10.3)	25 (11.4)
低カリウム血症	12 (10.7)	6 (5.6)	5 (8.2)	11 (10.3)	23 (10.5)
低カルシウム血症	13 (11.6)	5 (4.7)	2 (3.3)	6 (5.6)	19 (8.7)
神経系障害	64 (57.1)	46 (43.0)	18 (29.5)	57 (53.3)	121 (55.3)
浮動性めまい	19 (17.0)	17 (15.9)	4 (6.6)	21 (19.6)	40 (18.3)
振戦	14 (12.5)	7 (6.5)	3 (4.9)	10 (9.3)	24 (11.0)
頭痛	9 (8.0)	12 (11.2)	2 (3.3)	14 (13.1)	23 (10.5)
末梢性ニューロパチー	8 (7.1)	11 (10.3)	0 (0.0)	11 (10.3)	19 (8.7)

表 2.7.4-20 MM-002 試験（第 II 相期）での有害事象の発現状況（発現割合 10%以上）（続き）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+ LD-dex 群	Pom 単独群			全体
		Dex 追加前†	Dex 追加後‡	全体	
安全性解析対象集団	112	107	61	107	219
皮膚および皮下組織障害	65 (58.0)	50 (46.7)	15 (24.6)	54 (50.5)	119 (54.3)
発疹	18 (16.1)	22 (20.6)	2 (3.3)	23 (21.5)	41 (18.7)
多汗症	18 (16.1)	4 (3.7)	2 (3.3)	6 (5.6)	24 (11.0)
そう痒症	8 (7.1)	14 (13.1)	1 (1.6)	15 (14.0)	23 (10.5)
皮膚乾燥	12 (10.7)	9 (8.4)	1 (1.6)	10 (9.3)	22 (10.0)
寝汗	14 (12.5)	3 (2.8)	2 (3.3)	5 (4.7)	19 (8.7)
臨床検査	61 (54.5)	35 (32.7)	19 (31.1)	44 (41.1)	105 (47.9)
血中クレアチニン増加	12 (10.7)	13 (12.1)	6 (9.8)	16 (15.0)	28 (12.8)
体重減少	9 (8.0)	9 (8.4)	6 (9.8)	15 (14.0)	24 (11.0)
体重増加	12 (10.7)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.9)	13 (5.9)
精神障害	53 (47.3)	22 (20.6)	21 (34.4)	40 (37.4)	93 (42.5)
錯乱状態	15 (13.4)	6 (5.6)	5 (8.2)	11 (10.3)	26 (11.9)
不眠症	16 (14.3)	0 (0.0)	7 (11.5)	7 (6.5)	23 (10.5)
不安	8 (7.1)	9 (8.4)	3 (4.9)	12 (11.2)	20 (9.1)
腎および尿路障害	21 (18.8)	17 (15.9)	14 (23.0)	29 (27.1)	50 (22.8)
急性腎不全	8 (7.1)	8 (7.5)	4 (6.6)	12 (11.2)	20 (9.1)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
†：デキサメタゾンが追加される前に発現した有害事象，‡：デキサメタゾンが追加された後に発現した有害事象
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.2

表 2.7.4-21 MM-004 試験での有害事象の発現状況（2 名以上に発現）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1		コホート 2	全体
	0.5 mg †	2 mg †	4 mg	
安全性解析対象集団	6	6	6	12
有害事象	4 (66.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
血液およびリンパ系障害	2 (33.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
好中球減少症	1 (16.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
血小板減少症	0 (0.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)
貧血	0 (0.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)
白血球減少症	0 (0.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)
リンパ球減少症	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	4 (66.7)	6 (100.0)	10 (83.3)
上気道感染	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (33.3)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
胃腸障害	0 (0.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	9 (75.0)
便秘	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)
下痢	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (33.3)
齲歯	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
悪心	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	5 (83.3)	4 (66.7)	9 (75.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)
倦怠感	1 (16.7)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (25.0)

表 2.7.4-21 MM-004 試験での有害事象の発現状況（2 名以上に発現）（続き）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1		コホート 2	全体
	0.5 mg †	2 mg †	4 mg	
安全性解析対象集団	6	6	6	12
代謝および栄養障害	0 (0.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	9 (75.0)
脱水	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)
低カリウム血症	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
臨床検査	1 (16.7)	5 (83.3)	2 (33.3)	7 (58.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)
C－反応性蛋白増加	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
体重減少	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	6 (100.0)	1 (16.7)	7 (58.3)
筋力低下	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (25.0)
背部痛	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
筋肉痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (16.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
喘息	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
心臓障害	1 (16.7)	4 (66.7)	0 (0.0)	4 (33.3)
心房細動	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	4 (66.7)	0 (0.0)	4 (33.3)
発疹	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (25.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
肝胆道系障害	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
肝機能異常	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
神経系障害	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
味覚異常	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
腎および尿路障害	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
蛋白尿	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)

有害事象名は MedDRA/J version 14.1 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
†：コホート 1 の 0.5 mg では 0.5 mg 投与から 2 mg 投与開始までに発現した有害事象，2 mg では 2 mg 投与開始以降に発現した有害事象を集計
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 14.3.1.2.1

表 2.7.4-22 MM-011 試験での有害事象の発現状況（2 名以上に発現）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	9
有害事象	7 (77.8)
血液およびリンパ系障害	6 (66.7)
好中球減少症	4 (44.4)
貧血	2 (22.2)
血小板減少症	2 (22.2)

有害事象名は MedDRA/J version 16.1 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日
Source：5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.3.1.2

2.7.4.2.1.1.2 治験薬との関連性が否定できない有害事象

2.7.4.2.1.1.2.1 ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象

海外 MM-003 試験, 海外 MM-002 試験（第 II 相期）, 国内 MM-004 試験, 国内 MM-011 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）で発現したポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象の発現状況をそれぞれ表 2.7.4-23，表 2.7.4-24，表 2.7.4-25，表 2.7.4-26 に示す。これらの表中で示すデータは，海外臨床試験ではいずれかの群で PT 別の発現割合が 2%以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象, 国内臨床試験では PT 別で 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とした。

MM-003 試験の Pom+LD-dex 群（300 名）で発現割合が 10%以上であった PT 別のポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象は,「好中球減少症」43.0%（129 名),「貧血」24.7%（74 名),「疲労」21.0%（63 名),「血小板減少症」19.3%（58 名),「白血球減少症」10.7%（32 名）であった。

MM-002 試験（第 II 相期）全体（219 名）で発現割合が 10%以上であった PT 別のポマリドミド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%（102 名),「疲労」37.0%（81 名),「貧血」21.9%（48 名),「血小板減少症」20.5%（45 名),「便秘」19.6%（43 名),「下痢」17.8%（39 名),「筋痙縮」13.7%（30 名),「白血球減少症」12.3%（27 名),「発疹」11.9%（26 名),「悪心」10.5%（23 名),「肺炎」10.5%（23 名）であった。また，Pom 単独群（107 名）と比較して Pom+LD-dex 群（112 名）での発現割合が 5%以上高かったポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象（Pom+LD-dex 群の発現割合，Pom 単独群の発現割合）は,「貧血」(25.0%，18.7%),「白血球減少症」(15.2%，9.3%),「リンパ球減少症」(12.5%，2.8%),「無力症」(9.8%，4.7%）であった。

国内 MM-004 試験全体（12 名）で 5 名以上に発現した PT 別のポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象は,「好中球減少症」(12 名，100.0%),「血小板減少症」(8 名，66.7%),「白血球減少症」(6 名，50.0%）であった。

国内 MM-011 試験の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点で全体（9 名）で 2 名以上に発現した PT 別のポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象は,「好中球減少症」(4 名，44.4%),「血小板減少症」(2 名，22.2%）であった。

IFM2009-02 試験の全体（84 名）で発現割合が 10%以上であった PT 別の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」59.5%（50 名),「無力症」40.5%（34 名),「貧血」33.3%（28 名),「血小板減少症」28.6%（24 名),「筋痙縮」23.8%（20 名),「便秘」16.7%（14 名),「肺炎」11.9%（10 名),「不眠症」11.9%（10 名),「下痢」10.7%（9 名),「悪心」10.7%（9 名）であった。また，Pom+LD-dex（28/28 日）群（41 名）と Pom+LD-dex（21/28 日）群（43 名）の発現割合の差が 5%以上であった治験薬との関連性が否定できない有害事象［Pom+LD-dex（21/28 日）群の発現割合，Pom+LD-dex（28/28 日）群の発現割合］は,「好中球減少症」(62.8%，56.1%),「血

小板減少症」（32.6%，24.4%），「悪心」（18.6%，2.4%），「霧視」（7.0%，0.0%），「下痢」（14.0%，7.3%），「口内乾燥」（7.0%，0.0%），「浮動性めまい」（11.6%，2.4%）であった（表 2.7.6.15-21）。

表 2.7.4-23 MM-003 試験でのポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象の発現状況（発現割合 2%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群
安全性解析対象集団	300
ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象	247 (82.3)
血液およびリンパ系障害	177 (59.0)
好中球減少症	129 (43.0)
貧血	74 (24.7)
血小板減少症	58 (19.3)
白血球減少症	32 (10.7)
発熱性好中球減少症	21 (7.0)
リンパ球減少症	10 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	102 (34.0)
疲労	63 (21.0)
発熱	24 (8.0)
無力症	20 (6.7)
末梢性浮腫	7 (2.3)
感染症および寄生虫症	72 (24.0)
肺炎	21 (7.0)
上気道感染	15 (5.0)
気道感染	10 (3.3)
気管支炎	6 (2.0)
胃腸障害	68 (22.7)
便秘	29 (9.7)
下痢	23 (7.7)
悪心	13 (4.3)
神経系障害	57 (19.0)
浮動性めまい	20 (6.7)
末梢性感覚ニューロパチー	11 (3.7)
振戦	8 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	51 (17.0)
発疹	16 (5.3)
そう痒症	14 (4.7)
全身性皮疹	6 (2.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	37 (12.3)
呼吸困難	19 (6.3)
臨床検査	33 (11.0)
好中球数減少	12 (4.0)
血小板数減少	7 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	29 (9.7)
筋痙縮	22 (7.3)
代謝および栄養障害	21 (7.0)
食欲減退	13 (4.3)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.4.2 UM

表 2.7.4-24 MM-002 試験（第 II 相期）でのポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象の発現状況（発現割合 2%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+ LD-dex 群	Pom 単独群			全体
		Dex 追加前†	Dex 追加後‡	全体	
安全性解析対象集団	112	107	61	107	219
ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象	100 (89.3)	94 (87.9)	42 (68.9)	95 (88.8)	195 (89.0)
血液およびリンパ系障害	75 (67.0)	63 (58.9)	23 (37.7)	66 (61.7)	141 (64.4)
好中球減少症	51 (45.5)	49 (45.8)	16 (26.2)	51 (47.7)	102 (46.6)
貧血	28 (25.0)	18 (16.8)	6 (9.8)	20 (18.7)	48 (21.9)
血小板減少症	23 (20.5)	20 (18.7)	7 (11.5)	22 (20.6)	45 (20.5)
白血球減少症	17 (15.2)	9 (8.4)	2 (3.3)	10 (9.3)	27 (12.3)
リンパ球減少症	14 (12.5)	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.8)	17 (7.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	56 (50.0)	42 (39.3)	12 (19.7)	52 (48.6)	108 (49.3)
疲労	43 (38.4)	32 (29.9)	7 (11.5)	38 (35.5)	81 (37.0)
無力症	11 (9.8)	3 (2.8)	2 (3.3)	5 (4.7)	16 (7.3)
末梢性浮腫	7 (6.3)	5 (4.7)	2 (3.3)	7 (6.5)	14 (6.4)
発熱	8 (7.1)	5 (4.7)	1 (1.6)	6 (5.6)	14 (6.4)
悪寒	4 (3.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	5 (2.3)
倦怠感	1 (0.9)	4 (3.7)	0 (0.0)	4 (3.7)	5 (2.3)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (3.3)	3 (2.8)	3 (1.4)
胃腸障害	52 (46.4)	45 (42.1)	11 (18.0)	48 (44.9)	100 (45.7)
便秘	20 (17.9)	18 (16.8)	5 (8.2)	23 (21.5)	43 (19.6)
下痢	19 (17.0)	14 (13.1)	7 (11.5)	20 (18.7)	39 (17.8)
悪心	9 (8.0)	11 (10.3)	3 (4.9)	14 (13.1)	23 (10.5)
口内乾燥	4 (3.6)	6 (5.6)	0 (0.0)	6 (5.6)	10 (4.6)
嘔吐	4 (3.6)	3 (2.8)	1 (1.6)	4 (3.7)	8 (3.7)
腹部膨満	3 (2.7)	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.8)	6 (2.7)
鼓腸	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
口内炎	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	27 (24.1)	29 (27.1)	3 (4.9)	32 (29.9)	59 (26.9)
発疹	9 (8.0)	17 (15.9)	0 (0.0)	17 (15.9)	26 (11.9)
そう痒症	4 (3.6)	11 (10.3)	0 (0.0)	11 (10.3)	15 (6.8)
皮膚乾燥	6 (5.4)	5 (4.7)	1 (1.6)	6 (5.6)	12 (5.5)
寝汗	5 (4.5)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	7 (3.2)
多汗症	4 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
感染症および寄生虫症	26 (23.2)	13 (12.1)	12 (19.7)	23 (21.5)	49 (22.4)
肺炎	10 (8.9)	5 (4.7)	8 (13.1)	13 (12.1)	23 (10.5)
上気道感染	8 (7.1)	2 (1.9)	3 (4.9)	5 (4.7)	13 (5.9)
尿路感染	4 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
神経系障害	24 (21.4)	20 (18.7)	3 (4.9)	21 (19.6)	45 (20.5)
浮動性めまい	5 (4.5)	6 (5.6)	1 (1.6)	7 (6.5)	12 (5.5)
振戦	5 (4.5)	4 (3.7)	1 (1.6)	5 (4.7)	10 (4.6)
末梢性ニューロパチー	3 (2.7)	5 (4.7)	0 (0.0)	5 (4.7)	8 (3.7)
味覚異常	4 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
頭痛	1 (0.9)	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.8)	4 (1.8)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (2.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	22 (19.6)	17 (15.9)	4 (6.6)	20 (18.7)	42 (19.2)
筋痙縮	14 (12.5)	14 (13.1)	3 (4.9)	16 (15.0)	30 (13.7)
筋力低下	1 (0.9)	2 (1.9)	1 (1.6)	3 (2.8)	4 (1.8)
筋肉痛	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
四肢痛	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)

表 2.7.4-24 MM-002 試験（第 II 相期）でのポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象の発現状況（発現割合 2%以上）（続き）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+ LD-dex 群	Pom 単独群			全体
		Dex 追加前†	Dex 追加後‡	全体	
安全性解析対象集団	112	107	61	107	219
呼吸器，胸郭および縦隔障害	22 (19.6)	15 (14.0)	4 (6.6)	17 (15.9)	39 (17.8)
呼吸困難	10 (8.9)	4 (3.7)	1 (1.6)	5 (4.7)	15 (6.8)
労作性呼吸困難	7 (6.3)	3 (2.8)	2 (3.3)	4 (3.7)	11 (5.0)
鼻出血	2 (1.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.8)	5 (2.3)
臨床検査	23 (20.5)	14 (13.1)	2 (3.3)	15 (14.0)	38 (17.4)
好中球数減少	8 (7.1)	5 (4.7)	1 (1.6)	5 (4.7)	13 (5.9)
白血球数減少	4 (3.6)	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.8)	7 (3.2)
体重減少	3 (2.7)	2 (1.9)	1 (1.6)	3 (2.8)	6 (2.7)
ヘモグロビン減少	4 (3.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	5 (2.3)
血中マグネシウム減少	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
代謝および栄養障害	20 (17.9)	14 (13.1)	3 (4.9)	16 (15.0)	36 (16.4)
食欲減退	8 (7.1)	5 (4.7)	3 (4.9)	8 (7.5)	16 (7.3)
低ナトリウム血症	4 (3.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	5 (2.3)
低リン酸血症	3 (2.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (1.8)
眼障害	5 (4.5)	9 (8.4)	1 (1.6)	10 (9.3)	15 (6.8)
眼乾燥	2 (1.8)	3 (2.8)	1 (1.6)	4 (3.7)	6 (2.7)
霧視	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
精神障害	9 (8.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	11 (5.0)
不眠症	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
血管障害	4 (3.6)	4 (3.7)	2 (3.3)	5 (4.7)	9 (4.1)
深部静脈血栓症	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (3.3)	3 (2.8)	5 (2.3)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
†：デキサメタゾンが追加される前に発現した有害事象，‡：デキサメタゾンが追加された後に発現した有害事象
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.4

表 2.7.4-25 MM-004 試験でのポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象の発現状況（2 名以上に発現）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1		コホート 2	全体
	0.5 mg†	2 mg†	4 mg	
安全性解析対象集団	6	6	6	12
ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象	1 (16.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
好中球減少症	0 (0.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
血小板減少症	0 (0.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)
白血球減少症	0 (0.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (50.0)
貧血	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)
リンパ球減少症	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (33.3)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)
便秘	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)
臨床検査	0 (0.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (50.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (33.3)
倦怠感	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
神経系障害	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
味覚異常	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (25.0)
発疹	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)

有害事象名は MedDRA/J version 14.1 で表示 有害事象発現被験者数（%）
†：コホート 1 の 0.5 mg では 0.5 mg 投与から 2 mg 投与開始までに発現した有害事象，2 mg では 2 mg 投与開始以降に発現した有害事象を集計
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 14.3.1.3.2

表 2.7.4-26 MM-011 試験でのポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象の発現状況（2 名以上に発現）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	9
ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象	6 (66.7)
血液およびリンパ系障害	6 (66.7)
好中球減少症	4 (44.4)
血小板減少症	2 (22.2)

有害事象名は MedDRA/J version 16.1 で表示 有害事象発現被験者数（%）
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日
Source：5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.2

2.7.4.2.1.1.2.2 デキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象

海外 MM-003 試験，海外 MM-002 試験（第 II 相期），国内 MM-004 試験，国内 MM-011 試験（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ）で発現したデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象の発現状況をそれぞれ表 2.7.4-27，表 2.7.4-28，表 2.7.4-29，表 2.7.4-30 に示す。これらの表中で示

すデータは，海外臨床試験ではいずれかの群で PT 別の発現割合が 2%以上のデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象，国内臨床試験では MM-004 試験では PT 別で 2 名以上に発現したデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象，MM-011 試験ではデキサメタゾンとの関連性が否定できないすべての有害事象とした。

MM-003 試験の Pom+LD-dex 群（300 名）で発現割合が 10%以上であった PT 別のデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象は「疲労」10.0%（30 名）であった。一方，HD-dex 群（150 名）で発現割合が 10%以上であったデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象は「不眠症」18.7%（28 名），「疲労」16.7%（25 名）であった。HD-dex 群と比較して Pom+LD-dex 群での発現割合が 5%以上高かったデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象は認められなかった。一方，Pom+LD-dex 群と比較して HD-dex 群での発現割合が 5%以上高かったデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象（HD-dex 群の発現割合，Pom+LD-dex 群の発現割合）は「不眠症」（18.7%，5.0%），「疲労」（16.7%，10.0%），「筋力低下」（9.3%，1.7%），「ミオパチー」（7.3%，0.7%）であった。

MM-002 試験（第 II 相）全体（173 名）で発現割合が 10%以上であった PT 別のデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象は，「疲労」17.9%（31 名），「末梢性浮腫」12.1%（21 名），「不眠症」11.0%（19 名）であった。

国内 MM-004 試験全体（12 名）で 5 名以上に発現した PT 別のデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象は「末梢性浮腫」（5 名，41.7%）であった。

国内 MM-011 試験の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点での全体（9 名）で発現した PT 別のデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象はいずれも 1 名での発現であった。

表 2.7.4-27 MM-003 試験でのデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象の発現状況（発現割合 2%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群†
安全性解析対象集団	300	150
デキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象	201 (67.0)	115 (76.7)
感染症および寄生虫症	75 (25.0)	42 (28.0)
肺炎	18 (6.0)	9 (6.0)
上気道感染	13 (4.3)	3 (2.0)
気道感染	11 (3.7)	3 (2.0)
気管支炎	8 (2.7)	6 (4.0)
下気道感染	4 (1.3)	4 (2.7)
感染	1 (0.3)	3 (2.0)
敗血症性ショック	1 (0.3)	3 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	74 (24.7)	51 (34.0)
疲労	30 (10.0)	25 (16.7)
末梢性浮腫	21 (7.0)	12 (8.0)
発熱	17 (5.7)	7 (4.7)
無力症	16 (5.3)	14 (9.3)
浮腫	1 (0.3)	4 (2.7)
胃腸障害	49 (16.3)	26 (17.3)
便秘	12 (4.0)	5 (3.3)
下痢	11 (3.7)	5 (3.3)
消化不良	9 (3.0)	4 (2.7)
悪心	7 (2.3)	4 (2.7)
口内炎	0 (0.0)	4 (2.7)
精神障害	42 (14.0)	47 (31.3)
不眠症	15 (5.0)	28 (18.7)
激越	11 (3.7)	5 (3.3)
気分変化	5 (1.7)	4 (2.7)
うつ病	4 (1.3)	3 (2.0)
錯乱状態	3 (1.0)	6 (4.0)
不安	1 (0.3)	4 (2.7)
気分動揺	1 (0.3)	3 (2.0)
血液およびリンパ系障害	41 (13.7)	12 (8.0)
好中球減少症	18 (6.0)	3 (2.0)
貧血	11 (3.7)	8 (5.3)
血小板減少症	8 (2.7)	3 (2.0)
発熱性好中球減少症	7 (2.3)	0 (0.0)
白血球減少症	6 (2.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	5 (1.7)	3 (2.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	34 (11.3)	6 (4.0)
呼吸困難	10 (3.3)	3 (2.0)
発声障害	8 (2.7)	0 (0.0)
神経系障害	33 (11.0)	22 (14.7)
浮動性めまい	10 (3.3)	8 (5.3)
振戦	8 (2.7)	1 (0.7)
頭痛	6 (2.0)	3 (2.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	3 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	32 (10.7)	30 (20.0)
筋痙縮	18 (6.0)	5 (3.3)
筋力低下	5 (1.7)	14 (9.3)
ミオパチー	2 (0.7)	11 (7.3)

表 2.7.4-27 MM-003 試験でのデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象の発現状況（発現割合 2%以上）（続き）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群†
安全性解析対象集団	300	150
皮膚および皮下組織障害	28 (9.3)	13 (8.7)
寝汗	7 (2.3)	5 (3.3)
多汗症	6 (2.0)	1 (0.7)
発疹	6 (2.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	26 (8.7)	27 (18.0)
高血糖	14 (4.7)	12 (8.0)
食欲減退	5 (1.7)	5 (3.3)
低カリウム血症	5 (1.7)	5 (3.3)
臨床検査	18 (6.0)	10 (6.7)
体重増加	5 (1.7)	3 (2.0)
体重減少	2 (0.7)	3 (2.0)
血管障害	15 (5.0)	9 (6.0)
高血圧	3 (1.0)	4 (2.7)
眼障害	9 (3.0)	9 (6.0)
霧視	5 (1.7)	5 (3.3)
心臓障害	5 (1.7)	8 (5.3)
頻脈	3 (1.0)	3 (2.0)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
†：ポマリドミド追加前の HD-dex 単独投与時に発現した有害事象
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.4.3 UM

表 2.7.4-28 MM-002 試験（第 II 相期）でのデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象の発現状況（発現割合 2%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	Pom 単独群†	全体
安全性解析対象集団	112	61	173
デキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象	98 (87.5)	38 (62.3)	136 (78.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	52 (46.4)	14 (23.0)	66 (38.2)
疲労	26 (23.2)	5 (8.2)	31 (17.9)
末梢性浮腫	13 (11.6)	8 (13.1)	21 (12.1)
無力症	14 (12.5)	3 (4.9)	17 (9.8)
発熱	8 (7.1)	0 (0.0)	8 (4.6)
易刺激性	4 (3.6)	0 (0.0)	4 (2.3)
悪寒	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.7)
びくびく感	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.7)
感染症および寄生虫症	39 (34.8)	12 (19.7)	51 (29.5)
肺炎	10 (8.9)	6 (9.8)	16 (9.2)
上気道感染	8 (7.1)	0 (0.0)	8 (4.6)
口腔カンジダ症	6 (5.4)	1 (1.6)	7 (4.0)
尿路感染	6 (5.4)	0 (0.0)	6 (3.5)
胃腸障害	36 (32.1)	8 (13.1)	44 (25.4)
下痢	7 (6.3)	2 (3.3)	9 (5.2)
口内乾燥	5 (4.5)	0 (0.0)	5 (2.9)
悪心	3 (2.7)	2 (3.3)	5 (2.9)
腹部膨満	3 (2.7)	1 (1.6)	4 (2.3)
上腹部痛	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.7)
便秘	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.7)
鼓腸	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.7)
精神障害	32 (28.6)	10 (16.4)	42 (24.3)
不眠症	13 (11.6)	6 (9.8)	19 (11.0)
不安	4 (3.6)	2 (3.3)	6 (3.5)
気分変化	5 (4.5)	1 (1.6)	6 (3.5)
気分動揺	3 (2.7)	2 (3.3)	5 (2.9)
錯乱状態	3 (2.7)	1 (1.6)	4 (2.3)
落ち着きのなさ	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	30 (26.8)	6 (9.8)	36 (20.8)
呼吸困難	14 (12.5)	1 (1.6)	15 (8.7)
発声障害	6 (5.4)	3 (4.9)	9 (5.2)
労作性呼吸困難	5 (4.5)	1 (1.6)	6 (3.5)
口腔咽頭痛	3 (2.7)	1 (1.6)	4 (2.3)
咽喉乾燥	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.2)
代謝および栄養障害	30 (26.8)	4 (6.6)	34 (19.7)
高血糖	12 (10.7)	3 (4.9)	15 (8.7)
食欲減退	4 (3.6)	0 (0.0)	4 (2.3)
低ナトリウム血症	4 (3.6)	0 (0.0)	4 (2.3)
体液貯留	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.7)
低カリウム血症	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.7)
低リン酸血症	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.7)
神経系障害	24 (21.4)	5 (8.2)	29 (16.8)
振戦	9 (8.0)	2 (3.3)	11 (6.4)
味覚異常	5 (4.5)	1 (1.6)	6 (3.5)
精神運動亢進	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.7)
臨床検査	19 (17.0)	5 (8.2)	24 (13.9)
体重増加	10 (8.9)	0 (0.0)	10 (5.8)
血中マグネシウム減少	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.7)

表 2.7.4-28 MM-002 試験（第 II 相期）でのデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象の発現状況（発現割合 2%以上）（続き）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	Pom 単独群†	全体
安全性解析対象集団	112	61	173
筋骨格系および結合組織障害	20 (17.9)	4 (6.6)	24 (13.9)
筋痙縮	11 (9.8)	1 (1.6)	12 (6.9)
筋力低下	7 (6.3)	2 (3.3)	9 (5.2)
皮膚および皮下組織障害	20 (17.9)	4 (6.6)	24 (13.9)
多汗症	8 (7.1)	0 (0.0)	8 (4.6)
皮膚乾燥	5 (4.5)	0 (0.0)	5 (2.9)
寝汗	4 (3.6)	1 (1.6)	5 (2.9)
斑状出血	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.2)
血液およびリンパ系障害	19 (17.0)	0 (0.0)	19 (11.0)
好中球減少症	7 (6.3)	0 (0.0)	7 (4.0)
貧血	4 (3.6)	0 (0.0)	4 (2.3)
リンパ球減少症	4 (3.6)	0 (0.0)	4 (2.3)
血小板減少症	4 (3.6)	0 (0.0)	4 (2.3)
血管障害	5 (4.5)	4 (6.6)	9 (5.2)
深部静脈血栓症	1 (0.9)	2 (3.3)	3 (1.7)
眼障害	7 (6.3)	1 (1.6)	8 (4.6)
霧視	6 (5.4)	0 (0.0)	6 (3.5)
内分泌障害	5 (4.5)	0 (0.0)	5 (2.9)
クッシング様	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.7)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示 有害事象発現被験者数（%）
†：デキサメタゾンが追加された後に発現した有害事象
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.5

表 2.7.4-29 MM-004 試験でのデキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象の発現状況（2 名以上に発現）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1	コホート 2	全体
	2 mg†	4 mg	
安全性解析対象集団	6	6	12
デキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象	6 (100.0)	5 (83.3)	11 (91.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)
末梢性浮腫	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
鼻咽頭炎	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
血液およびリンパ系障害	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)
リンパ球減少症	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
肝胆道系障害	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
肝機能異常	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)

有害事象名は MedDRA/J version 14.1 で表示 有害事象発現被験者数（%）
†：2 mg 投与開始日以降に発現した有害事象を集計
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 14.3.1.3.3

表 2.7.4-30 MM-011 試験でのデキサメタゾンとの関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	9
デキサメタゾンとの関連性が否定できない有害事象	2 (22.2)
耳および迷路障害	1 (11.1)
回転性めまい	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)
倦怠感	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	1 (11.1)
上気道感染	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (11.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (11.1)

有害事象名は MedDRA/J version 16.1 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日
Source：5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.3.1.3.3

2.7.4.2.1.1.3 グレード 3 又は 4 の有害事象

海外 MM-003 試験，海外 MM-002 試験（第 II 相期）で発現したグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況をそれぞれ表 2.7.4-31，表 2.7.4-32 に示す。これらの表中で示す海外臨床試験のデータは，いずれかの群で PT 別の発現割合が 2%以上のグレード 3 又は 4 の有害事象とした。国内 MM-004 試験，国内 MM-011 試験（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ）で発現したすべてのグレード 3 以上の有害事象の発現状況はそれぞれ表 2.7.4-33，表 2.7.4-34 に示す。

MM-003 試験の Pom+LD-dex 群（300 名）で発現割合が 5%以上であった PT 別のグレード 3 又は 4 の有害事象は，「好中球減少症」48.3%（145 名），「貧血」32.7%（98 名），「血小板減少症」22.0%（66 名），「肺炎」12.7%（38 名），「発熱性好中球減少症」9.3%（28 名），「白血球減少症」9.0%（27 名），「全身健康状態低下」8.0%（24 名），「骨痛」7.3%（22 名），「疲労」5.3%（16 名），「背部痛」5.0%（15 名），「呼吸困難」5.0%（15 名）であった。また，HD-dex 群（150 名）と比較して Pom+LD-dex 群（300 名）での発現割合が 3%以上高かったグレード 3 又は 4 の有害事象（Pom+LD-dex 群の発現割合，HD-dex 群の発現割合）は，「好中球減少症」（48.3%，15.3%），「発熱性好中球減少症」（9.3%，0.0%），「白血球減少症」（9.0%，3.3%），「肺炎」（12.7%，8.0%），「好中球数減少」（4.7%，0.7%）であった。

MM-002 試験の全体（219 名）で発現割合が 5%以上であった PT 別のグレード 3 又は 4 の有害事象は，「好中球減少症」42.5%（93 名），「貧血」21.5%（47 名），「血小板減少症」20.5%（45 名），「肺炎」16.4%（36 名），「背部痛」10.5%（23 名），「疲労」10.0%（22 名），「呼吸困難」9.6%（21 名），「白血球減少症」7.8%（17 名），「急性腎不全」5.9%（13 名），「尿路感染」5.0%（11 名），「高カルシウム血症」5.0%（11 名）であった。また，Pom 単独群全体（107 名）と比較して Pom+LD-dex 群（112 名）での発現割合が 3%以上高かったグレード 3 又は 4 の有害事象（Pom+LD-dex 群の発現割合，Pom 単独群の発現割合）は，「白血球減少症」（9.8%，5.6%），「リンパ球減少症」（7.1%，1.9%），「肺炎」（18.8%，14.0%），「尿路感染」（8.0%，1.9%），「呼吸困難」（12.5%，6.5%），「低リン酸血症」（3.6%，0.0%）であった。

国内 MM-004 試験全体（12 名）で 3 名以上に発現した PT 別のグレード 3 以上の有害事象は，「好中球減少症」（8 名，66.7%），「貧血」（3 名，25.0%），「リンパ球減少症」（3 名，25.0%），「肺炎」（3 名，25.0%）であった。

国内 MM-011 試験の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点での全体（9 名）で発現した PT 別のグレード 3 以上の有害事象は「貧血」，「好中球減少症」，「血小板減少症」であり，いずれも各 2 名（22.2%）の発現であった。

IFM2009-02 試験の全体（84 名）で発現割合が 5%以上であった PT 別のグレード 3 又は 4 の有害事象は，「好中球減少症」59.5%（50 名），「貧血」32.1%（27 名），「血小板減少症」26.2%（22 名），「骨痛」10.7%（9 名），「無力症」9.5%（8 名），「肺炎」7.1%（6 名），「腎不全」7.1%（6 名）であった。また，Pom+LD-dex（28/28 日）群（41 名）と Pom+LD-dex（21/28 日）群（43 名）の発現割合の差が 3%以上であったグレード 3 又は 4 の有害事象［Pom+LD-dex（21/28 日）群の発現割合，Pom+LD-dex（28/28 日）群の発現割合］は，「好中球減少症」（62.8%，56.1%），「血小板減少症」（27.9%，24.4%），「高血糖」（7.0%，0.0%），「無力症」（14.0%，4.9%），「呼吸困難」（9.3%，0.0%），「骨痛」（14.0%，7.3%），「腎不全」（9.3%，4.9%）であった（表 2.7.6.15-22）。

表 2.7.4-31 MM-003 試験でのグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（発現割合 2%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群[†]
安全性解析対象集団	300	150
グレード 3 又は 4[‡]の有害事象	259 (86.3)	127 (84.7)
血液およびリンパ系障害	203 (67.7)	84 (56.0)
好中球減少症	145 (48.3)	23 (15.3)
貧血	98 (32.7)	58 (38.7)
血小板減少症	66 (22.0)	39 (26.0)
発熱性好中球減少症	28 (9.3)	0 (0.0)
白血球減少症	27 (9.0)	5 (3.3)
リンパ球減少症	11 (3.7)	6 (4.0)
過粘稠度症候群	0 (0.0)	3 (2.0)
感染症および寄生虫症	90 (30.0)	36 (24.0)
肺炎	38 (12.7)	12 (8.0)
下気道感染	7 (2.3)	3 (2.0)
敗血症	6 (2.0)	2 (1.3)
尿路感染	1 (0.3)	4 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	62 (20.7)	37 (24.7)
全身健康状態低下	24 (8.0)	12 (8.0)
疲労	16 (5.3)	9 (6.0)
無力症	11 (3.7)	10 (6.7)
発熱	9 (3.0)	7 (4.7)
末梢性浮腫	4 (1.3)	3 (2.0)
代謝および栄養障害	58 (19.3)	33 (22.0)
高カルシウム血症	13 (4.3)	7 (4.7)
低カリウム血症	12 (4.0)	4 (2.7)
高血糖	11 (3.7)	11 (7.3)
低ナトリウム血症	8 (2.7)	4 (2.7)
脱水	4 (1.3)	3 (2.0)
高尿酸血症	3 (1.0)	3 (2.0)

表 2.7.4-31 MM-003 試験でのグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（発現割合 2%以上）（続き）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群†
安全性解析対象集団	300	150
筋骨格系および結合組織障害	49 (16.3)	30 (20.0)
骨痛	22 (7.3)	7 (4.7)
背部痛	15 (5.0)	6 (4.0)
四肢痛	6 (2.0)	0 (0.0)
筋力低下	2 (0.7)	5 (3.3)
ミオパチー	1 (0.3)	5 (3.3)
臨床検査	40 (13.3)	12 (8.0)
好中球数減少	14 (4.7)	1 (0.7)
血小板数減少	8 (2.7)	2 (1.3)
白血球数減少	8 (2.7)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	4 (1.3)	4 (2.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	36 (12.0)	13 (8.7)
呼吸困難	15 (5.0)	7 (4.7)
鼻出血	3 (1.0)	3 (2.0)
肺水腫	1 (0.3)	3 (2.0)
胃腸障害	24 (8.0)	10 (6.7)
便秘	7 (2.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	22 (7.3)	8 (5.3)
腎不全	10 (3.3)	3 (2.0)
急性腎不全	10 (3.3)	5 (3.3)
精神障害	17 (5.7)	15 (10.0)
錯乱状態	8 (2.7)	4 (2.7)
激越	4 (1.3)	3 (2.0)
不眠症	3 (1.0)	5 (3.3)
不安	0 (0.0)	3 (2.0)

有害事象名は MedDRA/J version14.0 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
†：ポマリドミド追加前の HD-dex 単独投与時に発現した有害事象，‡：NCI CTCAE version 4.0
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.3.1 UM

表 2.7.4-32 MM-002 試験（第 II 相期）でのグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（発現割合 2%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+ LD-dex 群	Pom 単独群			全体
		Dex 追加前†	Dex 追加後‡	全体	
安全性解析対象集団	112	107	61	107	219
グレード 3 又は 4§の有害事象	99 (88.4)	90 (84.1)	43 (70.5)	96 (89.7)	195 (89.0)
血液およびリンパ系障害	59 (52.7)	62 (57.9)	25 (41.0)	71 (66.4)	130 (59.4)
好中球減少症	43 (38.4)	48 (44.9)	12 (19.7)	50 (46.7)	93 (42.5)
貧血	23 (20.5)	18 (16.8)	8 (13.1)	24 (22.4)	47 (21.5)
血小板減少症	21 (18.8)	22 (20.6)	5 (8.2)	24 (22.4)	45 (20.5)
白血球減少症	11 (9.8)	5 (4.7)	1 (1.6)	6 (5.6)	17 (7.8)
リンパ球減少症	8 (7.1)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	10 (4.6)
発熱性好中球減少症	2 (1.8)	2 (1.9)	3 (4.9)	5 (4.7)	7 (3.2)
感染症および寄生虫症	42 (37.5)	16 (15.0)	16 (26.2)	29 (27.1)	71 (32.4)
肺炎	21 (18.8)	9 (8.4)	7 (11.5)	15 (14.0)	36 (16.4)
尿路感染	9 (8.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	11 (5.0)
敗血症	3 (2.7)	4 (3.7)	2 (3.3)	6 (5.6)	9 (4.1)
ブドウ球菌感染	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.9)	3 (1.4)
代謝および栄養障害	25 (22.3)	20 (18.7)	10 (16.4)	29 (27.1)	54 (24.7)
高カルシウム血症	1 (0.9)	8 (7.5)	3 (4.9)	10 (9.3)	11 (5.0)
脱水	5 (4.5)	4 (3.7)	1 (1.6)	5 (4.7)	10 (4.6)
低ナトリウム血症	5 (4.5)	3 (2.8)	2 (3.3)	5 (4.7)	10 (4.6)
高血糖	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (3.3)	3 (2.8)	6 (2.7)
高尿酸血症	3 (2.7)	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.8)	6 (2.7)
高カリウム血症	4 (3.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	5 (2.3)
低カリウム血症	2 (1.8)	2 (1.9)	1 (1.6)	3 (2.8)	5 (2.3)
低リン酸血症	4 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	16 (14.3)	21 (19.6)	8 (13.1)	25 (23.4)	41 (18.7)
背部痛	10 (8.9)	9 (8.4)	6 (9.8)	13 (12.1)	23 (10.5)
筋力低下	4 (3.6)	4 (3.7)	2 (3.3)	6 (5.6)	10 (4.6)
関節痛	1 (0.9)	3 (2.8)	2 (3.3)	5 (4.7)	6 (2.7)
筋痙縮	1 (0.9)	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.8)	4 (1.8)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (17.9)	13 (12.1)	6 (9.8)	18 (16.8)	38 (17.4)
疲労	11 (9.8)	8 (7.5)	3 (4.9)	11 (10.3)	22 (10.0)
発熱	2 (1.8)	2 (1.9)	1 (1.6)	3 (2.8)	5 (2.3)
無力症	3 (2.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (1.8)
臨床検査	18 (16.1)	12 (11.2)	2 (3.3)	13 (12.1)	31 (14.2)
血中クレアチニン増加	3 (2.7)	5 (4.7)	2 (3.3)	6 (5.6)	9 (4.1)
好中球数減少	5 (4.5)	4 (3.7)	0 (0.0)	4 (3.7)	9 (4.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.7)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	5 (2.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	18 (16.1)	9 (8.4)	4 (6.6)	13 (12.1)	31 (14.2)
呼吸困難	14 (12.5)	4 (3.7)	3 (4.9)	7 (6.5)	21 (9.6)
胃腸障害	13 (11.6)	7 (6.5)	5 (8.2)	11 (10.3)	24 (11.0)
悪心	3 (2.7)	4 (3.7)	1 (1.6)	5 (4.7)	8 (3.7)
便秘	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (1.6)	2 (1.9)	5 (2.3)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (3.3)	3 (2.8)	3 (1.4)

表 2.7.4-32 MM-002 試験（第 II 相期）でのグレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（発現割合 2%以上）（続き）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+ LD-dex 群	Pom 単独群			全体
		Dex 追加前†	Dex 追加後‡	全体	
安全性解析対象集団	112	107	61	107	219
傷害，中毒および処置合併症	10 (8.9)	6 (5.6)	4 (6.6)	10 (9.3)	20 (9.1)
脊椎圧迫骨折	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (3.3)	4 (3.7)	5 (2.3)
神経系障害	8 (7.1)	8 (7.5)	4 (6.6)	12 (11.2)	20 (9.1)
失神	3 (2.7)	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.8)	6 (2.7)
腎および尿路障害	9 (8.0)	8 (7.5)	3 (4.9)	11 (10.3)	20 (9.1)
急性腎不全	5 (4.5)	6 (5.6)	2 (3.3)	8 (7.5)	13 (5.9)
精神障害	8 (7.1)	4 (3.7)	5 (8.2)	9 (8.4)	17 (7.8)
錯乱状態	3 (2.7)	1 (0.9)	3 (4.9)	4 (3.7)	7 (3.2)
精神状態変化	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (3.3)	3 (2.8)	5 (2.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (3.6)	7 (6.5)	2 (3.3)	9 (8.4)	13 (5.9)
多発性骨髄腫	3 (2.7)	6 (5.6)	1 (1.6)	7 (6.5)	10 (4.6)
心臓障害	8 (7.1)	2 (1.9)	1 (1.6)	3 (2.8)	11 (5.0)
うっ血性心不全	3 (2.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (1.8)
狭心症	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
血管障害	5 (4.5)	3 (2.8)	2 (3.3)	5 (4.7)	10 (4.6)
深部静脈血栓症	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (3.3)	3 (2.8)	5 (2.3)

有害事象名は MedDRA/J version14.0 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
†：デキサメタゾンが追加される前に発現した有害事象，‡：デキサメタゾンが追加された後に発現した有害事象
§：NCI CTCAE version 3.0
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.3

表 2.7.4-33 MM-004 試験でのすべてのグレード 3 以上の有害事象の発現状況

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1		コホート 2	全体
	0.5 mg †	2 mg †	4 mg	
安全性解析対象集団	6	6	6	12
グレード 3‡以上の有害事象	0 (0.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	11 (91.7)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (83.3)
好中球減少症	0 (0.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)
貧血	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
リンパ球減少症	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
白血球減少症	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
血小板減少症	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)
肺炎	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
気管支肺炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
肺感染	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
脱水	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (16.7)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
鼡径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
疼痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
傷害，中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
腸骨骨折	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)

有害事象名は MedDRA/J version 14.1 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
†：コホート 1 の 0.5 mg では 0.5 mg 投与から 2 mg 投与開始までに発現した有害事象，2 mg では 2 mg 投与開始以降に発現した有害事象を集計
‡：NCI CTCAE version 4.0
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 14.3.1.4.1

表 2.7.4-34 MM-011 試験でのすべてのグレード 3 以上の有害事象の発現状況

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	9
グレード 3†以上の有害事象	4 (44.4)
血液およびリンパ系障害	4 (44.4)
貧血	2 (22.2)
好中球減少症	2 (22.2)
血小板減少症	2 (22.2)

有害事象名は MedDRA/J version 16.1 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
†：NCI CTCAE version 4.0
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日
Source：5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.3.1.4

2.7.4.2.1.2 死亡

海外試験では，治験薬の投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡と，治験薬の最終投与後 31 日以降又は治験中止後の追跡調査期間の死亡とに分けて示した。国内試験では，治験薬の投与開始から最終投与後 28 日以内の死亡と，治験薬の最終投与後 29 日以降又は治験中止後の追跡調査期間の死亡とに分けて示した。

海外 MM-003 試験及び海外 MM-002 試験（第 II 相期）での治験薬の投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡状況をそれぞれ表 2.7.4-35，表 2.7.4-36 に示す。また，MM-003 試験，MM-002 試験（第 II 相期）で死亡に至った有害事象（グレード 5）が発現した被験者一覧を表 2.7.4.7-1，表 2.7.4.7-2 に添付した。

なお，国内 MM-004 試験及び国内 MM-011 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ）では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いなかった。

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 群 150 名中 22 名（14.7%）であった。治験薬の投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡のうち，2 名以上にみられた死因は Pom+LD-dex 群で「多発性骨髄腫」（24 名，8.0%），「全身健康状態低下」（4 名，1.3%），「肺炎」（3 名，1.0%），「下気道感染」（2 名，0.7%）であり，HD-dex 群で「多発性骨髄腫」（8 名，5.3%），「敗血症性ショック」（4 名，2.7%），「肺炎」（2 名，1.3%），「下気道感染」（2 名，1.3%），「全身健康状態低下」（2 名，1.3%）であった。いずれの群でも多かった死因は「多発性骨髄腫」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%）であり，その内訳は 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。全体で最も多かった死因は「多発性骨髄腫」（17 名，7.8%），次いで「疾患進行」（6 名，2.7%）であり，いずれも病勢進行によるものであった。その他，「肺炎」（5 名，2.3%）も認められた。

なお，MM-002 試験（第 II 相期）では 2011 年 4 月 1 日のデータカットオフ以降の安全性情報を追加収集しており，2012 年 3 月 30 日の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 30 日以内に死亡した被験者は，全体で 219 名中 44 名（20.1%）であった。その内訳は Pom+LD-dex 群 112 名中 21 名（18.8%），Pom 単独群 107 名中 23 名（21.5%）であった。全体で最も多かった死因は「多発性骨髄腫」（18 名，8.2%），次いで「疾患進行」（6 名，2.7%），「肺炎」（5 名，2.3%）であった（2.7.4.7.2.1 項 Safety Update MM-002 phase 2 Table 14.3.2.6）。

IFM2009-02 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 84 名中 16 名（19.0%）であり，その内訳は Pom+LD-dex（21/28 日）群 43 名中 7 名（16.3%），Pom+LD-dex（28/28 日）群 41 名中 9 名（22.0%）であった。いずれの群でも死因のほとんどが原疾患（MM）によるものであり，その他は治験薬との関連性が否定できない「呼吸窮迫」，病勢進行が原因ではない「肺炎」により各 1 名が死亡した（表 2.7.6.15-23）。

IFM2009-02 試験でも 2011 年 3 月 1 日のデータカットオフ以降の安全性情報を追加収集しており，2012 年 2 月 1 日のデータカットオフ時点で治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者として Pom+LD-dex（28/28 日）群の 1 名が追加で認められた［最終的に 84 名中 17 名（20.2%）］。当該被験者の死因は「肺炎及び血管障害」であった（2.7.4.7.2.2 項 Safety Update IFM2009-02 Statistical Tables Table 91， Table 94）。

表 2.7.4-35 MM-003 試験での治験薬の投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡状況

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群	全体
安全性解析対象集団	300	150	450
死亡数	44 (14.7)	22 (14.7)	66 (14.7)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	25 (8.3)	8 (5.3)	33 (7.3)
多発性骨髄腫	24 (8.0)	8 (5.3)	32 (7.1)
形質細胞腫	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	7 (2.3)	10 (6.7)	17 (3.8)
肺炎	3 (1.0)	2 (1.3)	5 (1.1)
下気道感染	2 (0.7)	2 (1.3)	4 (0.9)
気管支肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
敗血症	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
シュードモナス菌性肺感染	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)
敗血症性ショック	0 (0.0)	4 (2.7)	4 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (2.0)	2 (1.3)	8 (1.8)
全身健康状態低下	4 (1.3)	2 (1.3)	6 (1.3)
多臓器不全	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
突然死	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害，中毒および処置合併症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
骨盤骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
硬膜下血腫	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
虚血性脳梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
くも膜下出血	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
心臓障害	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
心停止	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
腎および尿路障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
急性腎不全	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 を用いて表示 死亡被験者数（%）
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.6.1 UM

表 2.7.4-36 MM-002 試験（第 II 相期）での治験薬の投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡状況

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	Pom 単独群	全体
安全性解析対象集団	112	107	219
死亡数	20 (17.9)	21 (19.6)	41 (18.7)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (7.1)	9 (8.4)	17 (7.8)
多発性骨髄腫	8 (7.1)	9 (8.4)	17 (7.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.6)	5 (4.7)	9 (4.1)
疾患進行	3 (2.7)	3 (2.8)	6 (2.7)
死亡	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)
感染症および寄生虫症	4 (3.6)	5 (4.7)	9 (4.1)
肺炎	3 (2.7)	2 (1.9)	5 (2.3)
敗血症性ショック	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
神経系障害	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)
脳出血	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
くも膜下出血	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
心肺停止	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
精神障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
自殺既遂	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　死亡被験者数（%）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.6

海外 MM-003 試験での治験薬最終投与後 31 日以降の死亡状況を表 2.7.4-37 に，海外 MM-002 試験（第 II 相期）での治験薬最終投与後 31 日以降の死亡状況を表 2.7.4-38 に，国内 MM-004 試験での治験薬最終投与後 29 日以降の死亡被験者一覧を表 2.7.4-39 に示す。国内 MM-011 試験の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点で治験薬最終投与後 29 日以降に死亡した被験者はいなかった。

MM-003 試験で治験薬最終投与後 31 日以降の死亡は Pom+LD-dex 群 300 名中 102 名（34.0%），HD-dex 群 150 名中 62 名（41.3%）でみられた。このうち，2 名以上にみられた死因は Pom+LD-dex 群で「多発性骨髄腫」（76 名，25.3%），「死亡」（6 名，2.0%），「多臓器不全」（4 名，1.3%），「敗血症」（4 名，1.3%），「全身健康状態低下」（2 名，0.7%），「肺炎」（2 名，0.7%），「高カルシウム血症」（2 名，0.7%），「腎不全」（2 名，0.7%）であり，HD-dex 群では「多発性骨髄腫」（44 名，29.3%），「死亡」（4 名，2.7%），「敗血症」（2 名，1.3%），「肺炎」（2 名，1.3%），「敗血症性ショック」（2 名，1.3%）であった。いずれの群でも多かった死因は「多発性骨髄腫」であった。

MM-002 試験（第 II 相期）で治験薬最終投与後 31 日以降の死亡は，2011 年 4 月 1 日のデータカットオフ時点で，全体で 219 名中 49 名（22.4%）にみられ，その内訳は Pom+LD-dex 群で 112 名中 23 名（20.5%），Pom 単独群で 107 名中 26 名（24.3%）であった。全体で最も多かった死因は「多発性骨髄腫」（23 名，10.5%），次いで「疾患進行」（12 名，5.5%）であり，いずれも病勢進

行によるものであった。その他，全体で 2 名以上にみられた死因は「死亡」（6 名，2.7%）であった。

なお，MM-002 試験（第 II 相期）では 2011 年 4 月 1 日のデータカットオフ以降の安全性情報を追加収集しており，2012 年 3 月 30 日のデータカットオフ時点で治験薬最終投与後 31 日以降に死亡した被験者は，全体で 219 名中 98 名（44.7%）であった。その内訳は Pom+LD-dex 群で 112 名中 52 名（46.4%），Pom 単独群で 107 名中 46 名（43.0%）であった。全体で最も多かった死因は「多発性骨髄腫」（48 名，21.9%），次いで「死亡」（20 名，9.1%），「疾患進行」（19 名，8.7%）であった（2.7.4.7.2.1 項 Safety Update MM-002 phase 2 Table 14.3.2.7）。

MM-004 試験で治験薬の最終投与後 29 日以降の死亡は，2013 年 11 月 19 日のデータカットオフ時点で，全体で 12 名中 5 名にみられた。死因はいずれも MM の病勢進行に伴うものであった。

IFM2009-02 試験で治験薬の最終投与後 31 日以降の死亡は，データカットオフ時点で全体で 84 名中 21 名（25.0%）にみられ，その内訳は Pom+LD-dex（21/28 日）群では 43 名中 12 名（27.9%），Pom+LD-dex（28/28 日）群では 41 名中 9 名（22.0%）であった。死因はいずれも原疾患（MM）によるものであった（表 2.7.6.15-23）。

IFM2009-02 試験でも 2011 年 3 月 1 日のデータカットオフ以降の安全性情報を追加収集しているが，2012 年 2 月 1 日のデータカットオフ時点で治験薬最終投与後 31 日以降に死亡した被験者は 84 名中 36 名（42.9%）であった。その内訳は Pom+LD-dex（21/28 日）群 43 名中 18 名（41.9%），Pom+LD-dex（28/28 日）群 41 名中 18 名（43.9%）であった。死因はほとんどが原疾患（MM）によるものであり，その他の死因は「肺アスペルギルス症」，「形質細胞性白血病」（各 1 名）のみであった（2.7.4.7.2.2 項 Safety Update IFM2009-02 Statistical Tables Table 97，Table 98）。

表 2.7.4-37 MM-003 試験での治験薬最終投与後 31 日以降の死亡状況

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群	全体
安全性解析対象集団	300	150	450
死亡数	102 (34.0)	62 (41.3)	164 (36.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	77 (25.7)	44 (29.3)	121 (26.9)
多発性骨髄腫	76 (25.3)	44 (29.3)	120 (26.7)
形質細胞性白血病	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (4.0)	7 (4.7)	19 (4.2)
死亡	6 (2.0)	4 (2.7)	10 (2.2)
多臓器不全	4 (1.3)	1 (0.7)	5 (1.1)
全身健康状態低下	2 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.7)
疾患進行	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	7 (2.3)	7 (4.7)	14 (3.1)
敗血症	4 (1.3)	2 (1.3)	6 (1.3)
肺炎	2 (0.7)	2 (1.3)	4 (0.9)
気道感染	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
気管支肺炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)
敗血症性ショック	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.4)
心臓障害	2 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.7)
心停止	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
心不全	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
代謝および栄養障害	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
高カルシウム血症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
腎および尿路障害	2 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.7)
腎不全	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
急性腎不全	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)
傷害，中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)
股関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　死亡被験者数（%）
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.6.10 UM

表 2.7.4-38 MM-002 試験（第 II 相期）での治験薬最終投与後 31 日以降の死亡状況

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	Pom 単独群	全体
安全性解析対象集団	112	107	219
死亡数	23 (20.5)	26 (24.3)	49 (22.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	13 (11.6)	12 (11.2)	25 (11.4)
多発性骨髄腫	12 (10.7)	11 (10.3)	23 (10.5)
結腸癌	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
形質細胞性白血病	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (7.1)	10 (9.3)	18 (8.2)
疾患進行	5 (4.5)	7 (6.5)	12 (5.5)
死亡	3 (2.7)	3 (2.8)	6 (2.7)
感染症および寄生虫症	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
敗血症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
敗血症性ショック	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
腎不全	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
急性腎不全	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
心肺不全	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　死亡被験者数（%）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.7

表 2.7.4-39 MM-004 試験での治験薬最終投与後 29 日以降の死亡被験者一覧

被験者番号	年齢/性別	開始用量	治験薬最終投与時期 †,‡	試験中止時期 ‡	死亡時期‡	病勢進行の有無	死因
0010002	68 歳/男性	2 mg	174 日目	174 日目	211 日目	あり	MM の病勢進行
0010003	65 歳/女性	2 mg	179 日目	179 日目	473 日目	あり	MM の病勢進行
0030001	65 歳/男性	2 mg	186 日目	193 日目	242 日目	あり	MM に伴う腎障害の悪化による急性腎不全
0040004	68 歳/女性	2 mg	162 日目	162 日目	367 日目	あり	MM の病勢進行による多臓器不全
0060009	70 歳/男性	4 mg	50 日目	58 日目	199 日目	あり	MM

†：ポマリドミドの最終投与日
‡：ポマリドミド 2 mg 又は 4 mg の投与開始日からの日数
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 14.3.2.1，Listing 16.2.1.2

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象

本項では，「治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象（2.7.4.2.1.3.1 項）」，「治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象（2.7.4.2.1.3.2 項）」に分けて安全性を評価した。

2.7.4.2.1.3.1 治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象

海外 MM-003 試験，海外 MM-002 試験（第 II 相期）で発現した重篤な有害事象をそれぞれ表 2.7.4-40，表 2.7.4-41 に示す。これらの表中で示す海外臨床試験のデータは，いずれかの群で PT 別の発現割合が 2%以上の重篤な有害事象とした。国内 MM-004 試験，国内 MM-011 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）で発現したすべての重篤な有害事象はそれぞれ表 2.7.4-42，表 2.7.4-43 に示す。

また，MM-003 試験，MM-002 試験（第 II 相期），MM-004 試験，MM-011 試験で重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.4.7.1- 3, 表 2.7.4.7.1- 4, 表 2.7.4.7.1- 5, 表 2.7.4.7.1- 6 に添付した。

MM-003 試験の Pom+LD-dex 群（300 名）での発現割合が 5%以上であった PT 別の重篤な有害事象は，「肺炎」13.0%（39 名），「全身健康状態低下」8.7%（26 名），「発熱」7.7%（23 名），「発熱性好中球減少症」5.7%（17 名）であった。また，HD-dex 群（150 名）と比べて Pom+LD-dex 群（300 名）での発現割合が 3%以上高かった重篤な有害事象（Pom+LD-dex 群の発現割合，HD-dex 群の発現割合）は，「肺炎」（13.0%，8.7%），「発熱」（7.7%，4.7%），「発熱性好中球減少症」（5.7%，0.0%）であった。

MM-002 試験（第 II 相期）全体（219 名）で発現割合が 5%以上であった PT 別の重篤な有害事象は，「肺炎」16.4%（36 名），「多発性骨髄腫」8.2%（18 名），「急性腎不全」5.9%（13 名），「呼吸困難」5.5%（12 名）であった。また，Pom 単独群（107 名）と比べて Pom+LD-dex 群（112 名）での発現割合が 3%以上高かった重篤な有害事象（Pom+LD-dex 群の発現割合，Pom 単独群の発現割合）は，「肺炎」（18.8%，14.0%），「尿路感染」（5.4%，0%）であった。

なお，MM-002 試験（第 II 相期）では 2011 年 4 月 1 日のデータカットオフ以降の安全性情報を追加収集しており，追加安全性情報（2012 年 3 月 30 日データカットオフ）の MM-002 試験（第 II 相期）全体（219 名）で発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象は，「肺炎」18.3%（40 名），「多発性骨髄腫」8.2%（18 名），「急性腎不全」5.9%（13 名），「敗血症」5.0%（11 名），「呼吸困難」5.0%（11 名）であった。これらの事象は 2011 年 4 月 1 日データカットオフ時点で発現割合が高かった重篤な有害事象と同一の事象であった。また，Pom 単独群（107 名）と比べて Pom+LD-dex 群（112 名）での発現割合が 3%以上高かった重篤な有害事象（Pom+LD-dex 群の発現割合，Pom 単独群の発現割合）は，「肺炎」（21.4%，15.0%），「尿路感染」（6.3%，0.0%）であった。これらの事象は 2011 年 4 月 1 日データカットオフ時点で Pom 単独群と比べて Pom+LD-dex 群での発現割合が高かった重篤な有害事象と同一の事象であった（2.7.4.7.2.1 項 Safety Update MM-002 phase 2 Table 14.3.2.8）。

国内 MM-004 試験全体で発現した PT 別の重篤な有害事象は「肺炎」,「肺感染」,「単径ヘルニア」,「腸骨骨折」,「背部痛」であり,「肺炎」が 2 名で発現した以外は，各 1 名の発現であった。

国内 MM-011 試験の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点で，全体で発現した PT 別の重篤な有害事象は「貧血」（1 名）のみであった。

IFM2009-02 試験全体（84 名）で発現割合が 5%以上であった PT 別の重篤な有害事象は,「肺炎」20.2%（17 名),「腎不全」7.1%（6 名),「全身健康状態低下」6.0%（5 名）であった（表 2.7.6.15-24)。

IFM2009-02 試験でも, 2011 年 3 月 1 日のデータカットオフ以降の安全性情報を追加収集しており，追加安全性情報（2012 年 2 月 1 日データカットオフ）の IFM2009-02 試験全体（84 名）で発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象は,「肺炎」16.7%（14 名),「腎不全」9.5%（8 名）であり，これらの事象は 2011 年 3 月 1 日データカットオフ時点で発現割合が高かった重篤な有害事象と同一の事象であった（2.7.4.7.2.2 項 Safety Update IFM2009-02 Statistical Tables Table 31)。

表 2.7.4-40 MM-003 試験での重篤な有害事象（発現割合 2%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群†
安全性解析対象集団	300	150
重篤な有害事象	183 (61.0)	80 (53.3)
感染症および寄生虫症	96 (32.0)	39 (26.0)
肺炎	39 (13.0)	13 (8.7)
敗血症	7 (2.3)	3 (2.0)
上気道感染	6 (2.0)	1 (0.7)
下気道感染	5 (1.7)	4 (2.7)
敗血症性ショック	3 (1.0)	6 (4.0)
尿路感染	0 (0.0)	5 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	57 (19.0)	22 (14.7)
全身健康状態低下	26 (8.7)	12 (8.0)
発熱	23 (7.7)	7 (4.7)
血液およびリンパ系障害	33 (11.0)	14 (9.3)
発熱性好中球減少症	17 (5.7)	0 (0.0)
貧血	10 (3.3)	7 (4.7)
好中球減少症	9 (3.0)	1 (0.7)
血小板減少症	6 (2.0)	4 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	25 (8.3)	8 (5.3)
骨痛	10 (3.3)	1 (0.7)
背部痛	8 (2.7)	2 (1.3)
腎および尿路障害	25 (8.3)	10 (6.7)
急性腎不全	11 (3.7)	7 (4.7)
腎不全	8 (2.7)	1 (0.7)
代謝および栄養障害	22 (7.3)	12 (8.0)
高カルシウム血症	13 (4.3)	5 (3.3)
高血糖	1 (0.3)	3 (2.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	20 (6.7)	8 (5.3)
呼吸困難	7 (2.3)	1 (0.7)
精神障害	4 (1.3)	4 (2.7)
錯乱状態	3 (1.0)	3 (2.0)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
†：ポマリドミド追加前の HD-dex 単独投与時に発現した有害事象
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.8.1 UM

表 2.7.4-41 MM-002 試験（第 II 相期）での重篤な有害事象（発現割合 2%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+ LD-dex 群	Pom 単独群			全体
		Dex 追加前†	Dex 追加後‡	全体	
安全性解析対象集団	112	107	61	107	219
重篤な有害事象	69 (61.6)	50 (46.7)	29 (47.5)	72 (67.3)	141 (64.4)
感染症および寄生虫症	38 (33.9)	17 (15.9)	14 (23.0)	29 (27.1)	67 (30.6)
肺炎	21 (18.8)	10 (9.3)	6 (9.8)	15 (14.0)	36 (16.4)
敗血症	3 (2.7)	4 (3.7)	2 (3.3)	6 (5.6)	9 (4.1)
尿路感染	6 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.7)
大葉性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.9)	2 (0.9)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (8.0)	10 (9.3)	2 (3.3)	12 (11.2)	21 (9.6)
多発性骨髄腫	8 (7.1)	9 (8.4)	1 (1.6)	10 (9.3)	18 (8.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	12 (10.7)	6 (5.6)	3 (4.9)	9 (8.4)	21 (9.6)
呼吸困難	7 (6.3)	2 (1.9)	3 (4.9)	5 (4.7)	12 (5.5)
代謝および栄養障害	6 (5.4)	8 (7.5)	5 (8.2)	13 (12.1)	19 (8.7)
脱水	3 (2.7)	4 (3.7)	1 (1.6)	5 (4.7)	8 (3.7)
高カルシウム血症	2 (1.8)	3 (2.8)	2 (3.3)	5 (4.7)	7 (3.2)
腎および尿路障害	8 (7.1)	8 (7.5)	3 (4.9)	11 (10.3)	19 (8.7)
急性腎不全	6 (5.4)	5 (4.7)	2 (3.3)	7 (6.5)	13 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (8.9)	5 (4.7)	2 (3.3)	7 (6.5)	17 (7.8)
発熱	5 (4.5)	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.8)	8 (3.7)
血液およびリンパ系障害	6 (5.4)	6 (5.6)	5 (8.2)	10 (9.3)	16 (7.3)
発熱性好中球減少症	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (4.9)	5 (4.7)	6 (2.7)
胃腸障害	7 (6.3)	5 (4.7)	3 (4.9)	8 (7.5)	15 (6.8)
便秘	3 (2.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	5 (4.5)	5 (4.7)	5 (8.2)	9 (8.4)	14 (6.4)
背部痛	2 (1.8)	2 (1.9)	3 (4.9)	4 (3.7)	6 (2.7)
心臓障害	9 (8.0)	1 (0.9)	2 (3.3)	3 (2.8)	12 (5.5)
心房細動	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (1.6)	2 (1.9)	5 (2.3)
うっ血性心不全	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
精神障害	5 (4.5)	1 (0.9)	4 (6.6)	5 (4.7)	10 (4.6)
錯乱状態	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.9)	4 (1.8)
精神状態変化	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (1.9)	4 (1.8)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　有害事象発現者数（%）
†：デキサメタゾンが追加される前に発現した有害事象，‡：デキサメタゾンが追加された後に発現した有害事象
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.8

表 2.7.4-42 MM-004 試験でのすべての重篤な有害事象

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1		コホート 2	全体
	0.5 mg †	2 mg †	4 mg	
安全性解析対象集団	6	6	6	12
重篤な有害事象	0 (0.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
肺感染	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
鼡径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
傷害，中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
腸骨骨折	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)
背部痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)

有害事象名は MedDRA/J version 14.1 で表示 有害事象発現被験者数（%）
†：コホート 1 の 0.5 mg では 0.5 mg 投与から 2 mg 投与開始までに発現した有害事象，2 mg では 2 mg 投与開始以降に発現した有害事象を集計
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 14.3.1.6.1

表 2.7.4-43 MM-011 試験でのすべての重篤な有害事象

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体
安全性解析対象集団	9
重篤な有害事象	1 (11.1)
血液およびリンパ系障害	1 (11.1)
貧血	1 (11.1)

有害事象名は MedDRA/J version 16.1 で表示 有害事象発現被験者数（%）
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日
Source：5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.3.2.3

2.7.4.2.1.3.2 治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象

海外 MM-003 試験で発現した治験薬との関連性が否定できないすべての重篤な有害事象を表 2.7.4-44 に，海外 MM-002 試験（第 II 相期）で発現したポマリドミド及びデキサメタゾンとの関連性が否定できないすべての重篤な有害事象をそれぞれ表 2.7.4-45，表 2.7.4-46 に，国内 MM-004 試験で発現した治験薬との関連性が否定できないすべての重篤な有害事象を表 2.7.4-47 に示す。

国内 MM-011 試験の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点では治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は発現していない。

MM-003 試験の Pom+LD-dex 群（300 名）で 5 名以上に発現した PT 別のポマリドミドとの関連性が否定できない重篤な有害事象は，「肺炎」19 名（6.3%），「発熱性好中球減少症」14 名（4.7%），「発熱」10 名（3.3%），「好中球減少症」8 名（2.7%），「貧血」6 名（2.0%），「呼吸困難」5 名（1.7%）であった。一方，Pom+LD-dex 群で 5 名以上に発現したデキサメタゾンとの関連性が否定できない重篤な有害事象は「肺炎」17 名（5.7%），「発熱」7 名（2.3%）であった。

MM-002 試験（第 II 相期）の全体（219 名）で 5 名以上に発現した PT 別のポマリドミドとの関連性が否定できない重篤な有害事象は，「肺炎」14 名（6.4%）であった。また，Pom+LD-dex 群と Pom 単独群とで発現割合が大きく異なるようなポマリドミドとの関連性が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。その他，ポマリドミドとの関連性が否定できない重篤な「心電図 QT 延長」が 1 名で認められた（表 2.7.6.14-28）。一方，デキサメタゾンが投与された被験者（173 名）で 5 名以上に発現したデキサメタゾンとの関連性が否定できない重篤な有害事象は「肺炎」12 名（6.9%）であった。

国内 MM-004 試験全体（12 名）で発現した PT 別の治験薬の関連性が否定できない重篤な有害事象は「肺感染」，「肺炎」であった。いずれの事象も発現被験者数は各 1 名であり，ポマリドミド及びデキサメタゾン両薬剤との関連性が否定できないと判断された。

表 2.7.4-44 MM-003 試験での治験薬との関連性が否定できないすべての重篤な有害事象

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群		HD-dex 群†
安全性解析対象集団	300		150
治験薬（ポマリドミド又はデキサメタゾン）との関連性が否定できない重篤な有害事象	90 (30.0)		36 (24.0)
ポマリドミド，デキサメタゾン各々との関連性が否定できない重篤な有害事象	ポマリドミドとの関連性	デキサメタゾンとの関連性	デキサメタゾンとの関連性
	82 (27.3)	66 (22.0)	36 (24.0)
感染症および寄生虫症	41 (13.7)	45 (15.0)	22 (14.7)
肺炎	19 (6.3)	17 (5.7)	8 (5.3)
気管支肺炎	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
下気道感染	2 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.7)
肺感染	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)
気道感染	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
敗血症	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.3)
細菌性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.7)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
エンテロバクター感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
大腸菌性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)
感染	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)
インフルエンザ	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
クレブシエラ性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
大葉性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
好中球減少性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
細菌性肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
サルモネラ性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
敗血症症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (2.0)
副鼻腔炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
レンサ球菌性敗血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)
尿路性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
大腸菌感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
ブドウ球菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

表 2.7.4-44 MM-003 試験での治験薬との関連性が否定できないすべての重篤な有害事象（続き）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群		HD-dex 群†
安全性解析対象集団	300		150
	ポマリドミドとの関連性	デキサメタゾンとの関連性	デキサメタゾンとの関連性
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
眼部単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
眼帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
シュードモナス菌性肺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
シュードモナス性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
レンサ球菌性化膿性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
クリプトコッカス性髄膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	25 (8.3)	8 (2.7)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	14 (4.7)	4 (1.3)	0 (0.0)
好中球減少症	8 (2.7)	3 (1.0)	0 (0.0)
貧血	6 (2.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血小板減少症	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (5.3)	12 (4.0)	5 (3.3)
発熱	10 (3.3)	7 (2.3)	3 (2.0)
全身健康状態低下	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)
疲労	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
多臓器不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
突然死	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
高熱	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10 (3.3)	10 (3.3)	2 (1.3)
呼吸困難	5 (1.7)	3 (1.0)	1 (0.7)
肺塞栓症	3 (1.0)	3 (1.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
肺障害	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
肺臓炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害	7 (2.3)	2 (0.7)	3 (2.0)
脳血管発作	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
認知障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.7)
浮動性めまい	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
虚血性脳梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
意識消失	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経学的代償不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソン病	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系に起因する回転性めまい	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
心臓障害	4 (1.3)	1 (0.3)	3 (2.0)
心房細動	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.7)
心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)
虚血性心筋症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
心筋虚血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈性不整脈	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
腎および尿路障害	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-44 MM-003 試験での治験薬との関連性が否定できないすべての重篤な有害事象（続き）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群		HD-dex 群†
安全性解析対象集団	300		150
	ポマリドミドとの関連性	デキサメタゾンとの関連性	デキサメタゾンとの関連性
腎不全	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	**4 (1.3)**	**2 (0.7)**	**1 (0.7)**
深部静脈血栓症	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
低血圧	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
循環虚脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
胃腸障害	**0 (0.0)**	**1 (0.3)**	**1 (0.7)**
壊死性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
大腸穿孔	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
精神障害	**1 (0.3)**	**0 (0.0)**	**3 (2.0)**
精神緩慢	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
攻撃性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
傷害，中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**2 (0.7)**	**0 (0.0)**
大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
股関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	**1 (0.3)**	**2 (0.7)**	**4 (2.7)**
脱水	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (2.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
臨床検査	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.7)**
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	**0 (0.0)**	**1 (0.3)**	**4 (2.7)**
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
ミオパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
椎間板圧迫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
†：ポマリドミド追加前の HD-dex 単独投与時に発現した有害事象
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 4.3.2.1.1 UM，Table 14.3.2.9.1 UM，Table 14.3.2.9.2 UM

表 2.7.4-45 MM-002 試験（第 II 相期）でのポマリドミドとの関連性が否定できないすべての重篤な有害事象

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	Pom 単独群†	全体
安全性解析対象集団	112	107	219
ポマリドミドとの関連性が否定できない重篤な有害事象	20 (17.9)	22 (20.6)	42 (19.2)
感染症および寄生虫症	**10 (8.9)**	**11 (10.3)**	**21 (9.6)**
肺炎	7 (6.3)	7 (6.5)	14 (6.4)
RS ウイルス感染	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
H1N1 インフルエンザ	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
大葉性肺炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
RS ウイルス肺炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)

表 2.7.4-45 MM-002 試験（第 II 相期）でのポマリドミドとの関連性が否定できないすべての重篤な有害事象（続き）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	Pom 単独群	全体
安全性解析対象集団	112	107	219
敗血症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
敗血症性ショック	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	3 (2.7)	3 (2.8)	6 (2.7)
好中球減少症	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)
貧血	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
血小板減少症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	3 (2.7)	2 (1.9)	5 (2.3)
便秘	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)
盲腸炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
下痢	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
直腸出血	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (2.7)	1 (0.9)	4 (1.8)
肺塞栓症	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)
呼吸困難	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
間質性肺疾患	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
呼吸不全	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害	1 (0.9)	2 (1.9)	3 (1.4)
深部静脈血栓症	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
血栓症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)
無力症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝胆道系障害	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
高ビリルビン血症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
心電図 QT 延長	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
傷害，中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
転倒	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系胸痛	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
多発性骨髄腫	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
神経系障害	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
失神	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
発疹	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
†：LD-dex 投与が追加された後に発現した有害事象
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.9

表 2.7.4-46 MM-002 試験（第 II 相期）でのデキサメタゾンとの関連性が否定できないすべての重篤な有害事象

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	Pom 単独群	全体
安全性解析対象集団	112	61	173
デキサメタゾンとの関連性が否定できない重篤な有害事象	22 (19.6)	8 (13.1)	30 (17.3)
感染症および寄生虫症	16 (14.3)	6 (9.8)	22 (12.7)
肺炎	8 (7.1)	4 (6.6)	12 (6.9)
RS ウイルス肺炎	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.6)
H1N1 インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.6)
眼帯状疱疹	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
大葉性肺炎	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.6)
真菌性肺炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
ウイルス性肺炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
敗血症性ショック	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.6)
尿路感染	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿路性敗血症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (4.5)	0 (0.0)	5 (2.9)
呼吸困難	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.7)
急性呼吸不全	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
気管支痙攣	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
呼吸不全	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	2 (1.8)	1 (1.6)	3 (1.7)
盲腸炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
消化性潰瘍	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
直腸出血	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.6)
血管障害	2 (1.8)	1 (1.6)	3 (1.7)
深部静脈血栓症	1 (0.9)	1 (1.6)	2 (1.2)
低血圧	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.2)
無力症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
発熱	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
心臓障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
心房細動	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
心筋虚血	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
精神障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
錯乱状態	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.10

表 2.7.4-47 MM-004 試験での治験薬との関連性が否定できないすべての重篤な有害事象

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1			コホート 2		全体	
	0.5 mg†	2 mg†		4 mg			
安全性解析対象集団	6	6		6		12	
治験薬（ポマリドミド又はデキサメタゾン）との関連性が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (16.7)		1 (16.7)		2 (16.7)	
ポマリドミド（Pom），デキサメタゾン（Dex）各々との関連性が否定できない重篤な有害事象	Pom	Pom	Dex	Pom	Dex	Pom	Dex
	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)
肺感染	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)

有害事象名は MedDRA/J version 14.1 で表示 有害事象発現被験者数（%）
†：コホート 1 の 0.5 mg では 0.5 mg 投与から 2 mg 投与開始前日までに発現した有害事象，2 mg では 2 mg 投与開始日以降に発現した有害事象を集計
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 14.3.1.7.1，Table 14.3.1.7.2，Table 14.3.1.7.3

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

本項では，その他の重要な有害事象として，治験薬の投与中止に至った有害事象（2.7.4.2.1.4.1 項），治験薬の減量に至った有害事象（2.7.4.2.1.4.2 項），」治験薬の休薬に至った有害事象（2.7.4.2.1.4.3 項）を示した。

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

海外 MM-003 試験で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況を表 2.7.4-48 に，海外 MM-002 試験（第 II 相期）で発現したポマリドミド又はデキサメタゾンの投与中止に至ったすべての有害事象の発現状況をそれぞれ表 2.7.4-49，表 2.7.4-50 に示す。なお，国内 MM-004 試験及び国内 MM-011 試験の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点までに治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

MM-003 試験で，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群（300 名）で 10.3%（31 名），HD-dex 群（150 名）で 10.7%（16 名）であった。投与した薬剤別では，ポマリドミドの投与中止に至った有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群で 8.0%（24 名）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（PT）は「血小板減少症」1.0%（3 名）であった。一方，デキサメタゾンの投与中止に至った有害事象の発現割合は，Pom+LD-dex 群で 9.3%（28 名），HD-dex 群で 10.7%（16 名）であった。デキサメタゾンの投与中止に至った主な有害事象は Pom+LD-dex 群では「血小板減少症」1.0%（3 名），HD-dex 群では「下気道感染」1.3%（2 名）であった。

MM-002 試験（第 II 相期）の全体（219 名）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%（22 名）であった。投与した薬剤別では，ポマリドミドの投与中止に至った有害事象の発現割合も 10.0%（22 名）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（PT）は「急性腎不全」1.4%（3 名）であった。デキサメタゾンが投与された 173 名の中で，デキサメタゾン

の投与中止に至った有害事象の発現割合は 5.8%（10 名）であり，いずれの事象も各 1 名での発現であった。

IFM2009-02 試験の全体（84 名）で，治験薬の投与中止に至った有害事象は 27 名（32.1%）で発現した。3 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）は「肺炎」5 名（6.0%），「全身健康状態低下」4 名（4.8%），「腎不全」4 名（4.8%），「高カルシウム血症」4 名（4.8%）であった（表 2.7.6.15-25）。

表 2.7.4-48 MM-003 試験で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群		HD-dex 群
安全性解析対象集団	300		150
治験薬（ポマリドミド又はデキサメタゾン）の投与中止に至った有害事象	31 (10.3)		16 (10.7)
ポマリドミド，デキサメタゾン各々の投与中止に至った有害事象	ポマリドミドの投与中止	デキサメタゾンの投与中止	デキサメタゾンの投与中止
	24 (8.0)	28 (9.3)	16 (10.7)
感染症および寄生虫症	6 (2.0)	8 (2.7)	4 (2.7)
気管支肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.7)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
クリプトコッカス性髄膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
レンサ球菌性化膿性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.7)
急性腎不全	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	4 (1.3)	4 (1.3)	0 (0.0)
血小板減少症	3 (1.0)	3 (1.0)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
心臓障害	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
心アミロイドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
虚血性心筋症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.3)
全身健康状態低下	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.7)
歩行障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
薬物不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
代謝および栄養障害	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
高カルシウム血症	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
神経系障害	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.7)
意識レベルの低下	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
肺障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.4-48 MM-003 試験で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象（続き）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群		HD-dex 群
安全性解析対象集団	300		150
	ポマリドミドの投与中止	デキサメタゾンの投与中止	デキサメタゾンの投与中止
傷害，中毒および処置合併症	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
硬膜下血腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
骨盤骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.7)
背部痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
ミオパチー	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
精神障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (1.3)
精神緩慢	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
気分変化	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
壊死性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (1.3)
形質細胞腫	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)
形質細胞性白血病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.1UM，Table 14.3.2.10.1 UM，Table 14.3.2.10.2 UM

表 2.7.4-49 MM-002 試験（第 II 相期）でポマリドミドの投与中止に至ったすべての有害事象

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+ LD-dex 群	Pom 単独群			全体
		Dex 追加前†	Dex 追加後‡	全体	
安全性解析対象集団	112	107	61	107	219
ポマリドミドの投与中止に至った有害事象	9 (8.0)	11 (10.3)	2 (3.3)	13 (12.1)	22 (10.0)
血液およびリンパ系障害	1 (0.9)	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.8)	4 (1.8)
血小板減少症	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
好中球減少症	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.9)	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.8)	4 (1.8)
疲労	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.9)
全身健康状態低下	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
発熱	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (3.3)	3 (2.8)	4 (1.8)
憩室炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.9)	1 (0.5)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.9)	1 (0.5)
臨床検査	2 (1.8)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	4 (1.8)
血中クレアチニン増加	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
心電図 QT 延長	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (0.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	3 (1.4)
急性腎不全	1 (0.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	3 (1.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
胸水	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
盲腸炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
結腸癌	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
精神障害	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
自殺既遂	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
†：デキサメタゾンが追加される前に発現した有害事象，‡：デキサメタゾンが追加された後に発現した有害事象
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.11

表 2.7.4-50 MM-002 試験（第 II 相期）でデキサメタゾンの投与中止に至ったすべての有害事象

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Pom+ LD-dex 群	Pom 単独群	全体
安全性解析対象集団	112	61	173
デキサメタゾンの投与中止に至った有害事象	8 (7.1)	2 (3.3)	10 (5.8)
感染症および寄生虫症	1 (0.9)	2 (3.3)	3 (1.7)
憩室炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
敗血症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.6)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.6)
臨床検査	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.2)
血中クレアチニン増加	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
心電図 QT 延長	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
好中球減少症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
盲腸炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
結腸癌	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
精神障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
自殺既遂	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
腎および尿路障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
急性腎不全	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
胸水	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.6)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.12

2.7.4.2.1.4.2 治験薬の減量に至った有害事象の分析

海外 MM-003 試験，海外 MM-002 試験（第 II 相期），国内 MM-004 試験で治験薬の減量に至ったすべての有害事象の発現状況はそれぞれ表 2.7.6.11-29，表 2.7.6.14-30，表 2.7.6.13-28 に示した。なお，国内 MM-011 試験では 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点までに治験薬の減量に至った有害事象は発現していない。

MM-003 試験で，治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群（300 名）では 37.7%（113 名），HD-dex 群（150 名）では 31.3%（47 名）であった。投与した薬剤別では，ポマリドミドの減量に至った有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群で 26.7%（80 名）であった。ポマリドミドの減量に至った主な有害事象（PT）は「好中球減少症」8.0%（24 名），「血小板減少症」6.3%（19 名）であった。一方，デキサメタゾンの減量に至った有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群で 21.0%（63 名），HD-dex 群で 31.3%（47 名）であった。デキサメタゾンの減量に至った主な有害事象（PT）は Pom+LD-dex 群で「高血糖」3.3%（10 名），HD-dex 群では「ミオパチー」5.3%（8 名），「筋力低下」4.0%（6 名），「無力症」3.3%（5 名），「疲労」3.3%（5 名）であった。

MM-002 試験（第 II 相期）の全体（219 名）で，治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 36.5%（80 名）であった。投与した薬剤別では，ポマリドミドの減量に至った有害事象の発現割合は 25.1%（55 名）であり，主な有害事象（PT）は「血小板減少症」6.8%（15 名），「好中球減少

症」5.0%（11 名）であった。一方，デキサメタゾンが投与された 173 名でのデキサメタゾンの減量に至った有害事象の発現割合は 22.5%（39 名）であり，主な有害事象（PT）は「疲労」2.9%（5 名），「筋力低下」2.9%（5 名）であった。

国内 MM-004 試験で，治験薬の減量に至った有害事象は 12 名中 5 名（41.7%）に発現した。投与した薬剤別では，ポマリドミドの減量に至った有害事象は 5 名（41.7%）に発現し，主な有害事象（PT）は「肺炎」（2 名）であった。一方，デキサメタゾンの減量に至った有害事象は 3 名（25.0%）に発現したが，いずれの事象も各 1 名の発現であった。

2.7.4.2.1.4.3 治験薬の休薬に至った有害事象の分析

海外 MM-003 試験，海外 MM-002 試験（第 II 相期），国内 MM-004 試験，国内 MM-011 試験で治験薬の休薬に至ったすべての有害事象の発現状況はそれぞれ表 2.7.6.11-30，表 2.7.6.14-31，表 2.7.6.13-29，表 2.7.6.12-27 に示した。

MM-003 試験で，治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群（300 名）で 68.7%（206 名），HD-dex 群（150 名）で 48.7%（73 名）であった。投与した薬剤別では，ポマリドミドの休薬に至った有害事象は Pom+LD-dex 群で 66.0%（198 名）であった。ポマリドミドの休薬に至った主な有害事象（PT）は「好中球減少症」23.0%（69 名），「血小板減少症」7.7%（23 名），「肺炎」7.0%（21 名），「発熱」5.0%（15 名），「全身健康状態低下」4.3%（13 名），「発熱性好中球減少症」4.0%（12 名），「疲労」3.0%（9 名），「上気道感染」3.0%（9 名）であった。一方，デキサメタゾンの休薬に至った有害事象の発現割合は Pom+LD-dex 群で 57.3%（172 名），HD-dex 群で 48.7%（73 名）であった。デキサメタゾンの休薬に至った主な有害事象（PT）は，Pom+LD-dex 群で「好中球減少症」13.3%（40 名），「肺炎」6.7%（20 名），「全身健康状態低下」4.0%（12 名），「発熱」3.7%（11 名），「血小板減少症」3.3%（10 名），「上気道感染」3.3%（10 名）であり，HD-dex 群では「ミオパチー」4.0%（6 名），「筋力低下」4.0%（6 名），「肺炎」3.3%（5 名），「無力症」3.3%（5 名）であった。

MM-002 試験（第 II 相期）の全体（219 名）で，治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は 63.5%（139 名）であった。投与した薬剤別では，ポマリドミドの休薬に至った有害事象の発現割合は 61.2%（134 名）であり，主な有害事象（PT）は「肺炎」12.3%（27 名），「好中球減少症」10.5%（23 名）であった。一方，デキサメタゾンが投与された 173 名でのデキサメタゾンの休薬に至った有害事象の発現割合は 45.1%（78 名）であり，主な有害事象（PT）は「肺炎」12.1%（21 名）であった。

国内 MM-004 試験全体（12 名）で，治験薬の休薬に至った有害事象は 7 名（58.3%）に発現した。投与した薬剤別では，ポマリドミドの休薬に至った有害事象は 7 名（58.3%）に発現し，主な有害事象（PT）は「肺炎」，「好中球減少症」（各 2 名）であった。一方，デキサメタゾンの休薬に至った有害事象は 5 名（41.7%）に発現したが，いずれの事象も各 1 名の発現であった。

国内 MM-011 試験の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ時点（9 名）では，治験薬の休薬に至った有害事象は「血小板減少症」が 1 名（11.1%）に発現したのみであった。当該事象により，ポマリドミドの休薬が行われた。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の分析

本項では，海外 MM-003 試験を用いて，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，免疫調節薬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，また，デキサメタゾンの投与に関連する事象をデキサメタゾン関連の注目すべき有害事象として特定し，評価した。

ポマリドミド関連の注目すべき有害事象として「好中球減少症」，「発熱性好中球減少症」，「感染症」，「血小板減少症」，「出血」，「末梢性ニューロパチー」，「血栓塞栓症」，「心臓系障害」，「二次発がん」，「急性腎不全」，「白内障」を特定した。また，デキサメタゾン関連の注目すべき有害事象として「耐糖能異常」，「浮腫」，「筋力低下」，「気分変化」を特定した。なお，複数の SOC に分類される有害事象の検索には MedDRA 標準検索式（SMQ）version 14.0 を用いた。

ポマリドミド及びデキサメタゾン関連の注目すべき有害事象の発現状況を表 2.7.4-51 に示す。

表 2.7.4-51 MM-003 試験での注目すべき有害事象

注目すべき有害事象／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群†
安全性解析対象集団	300	150
注目すべき有害事象	282 (94.0)	131 (87.3)
造血障害による白血球減少症（SMQ）	177 (59.0)	31 (20.7)
好中球減少症	154 (51.3)	30 (20.0)
発熱性好中球減少症	28 (9.3)	0 (0.0)
好中球数減少	15 (5.0)	1 (0.7)
白血球数減少	8 (2.7)	1 (0.7)
造血障害による２種以上の血球減少症（SMQ）	7 (2.3)	2 (1.3)
汎血球減少症	6 (2.0)	2 (1.3)
血液障害	1 (0.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症（SOC）	203 (67.7)	79 (52.7)
上気道感染	48 (16.0)	11 (7.3)
肺炎	45 (15.0)	16 (10.7)
気管支炎	30 (10.0)	8 (5.3)
鼻咽頭炎	25 (8.3)	1 (0.7)
気道感染	18 (6.0)	5 (3.3)
尿路感染	16 (5.3)	11 (7.3)
副鼻腔炎	11 (3.7)	4 (2.7)
気管支肺炎	10 (3.3)	2 (1.3)
感染	9 (3.0)	3 (2.0)
下気道感染	8 (2.7)	8 (5.3)
肺感染	8 (2.7)	4 (2.7)
敗血症	7 (2.3)	3 (2.0)
蜂巣炎	6 (2.0)	2 (1.3)
インフルエンザ	6 (2.0)	4 (2.7)
口腔カンジダ症	6 (2.0)	3 (2.0)
鼻炎	6 (2.0)	2 (1.3)
膀胱炎	4 (1.3)	0 (0.0)
胃腸炎	4 (1.3)	1 (0.7)
単純ヘルペス	4 (1.3)	2 (1.3)
帯状疱疹	4 (1.3)	2 (1.3)
口腔ヘルペス	4 (1.3)	6 (4.0)
咽頭炎	4 (1.3)	0 (0.0)
カンジダ症	3 (1.0)	1 (0.7)
耳感染	3 (1.0)	0 (0.0)
真菌感染	3 (1.0)	0 (0.0)
好中球減少性敗血症	3 (1.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	3 (1.0)	6 (4.0)
レンサ球菌感染	3 (1.0)	0 (0.0)
四肢膿瘍	2 (0.7)	0 (0.0)
菌血症	2 (0.7)	1 (0.7)
医療機器関連感染	2 (0.7)	1 (0.7)
大腸菌感染	2 (0.7)	0 (0.0)
大腸菌性敗血症	2 (0.7)	0 (0.0)
限局性感染	2 (0.7)	0 (0.0)
食道カンジダ症	2 (0.7)	0 (0.0)
爪真菌症	2 (0.7)	0 (0.0)
細菌性肺炎	2 (0.7)	0 (0.0)
ブドウ球菌性肺炎	2 (0.7)	0 (0.0)
歯感染	2 (0.7)	1 (0.7)

表 2.7.4-51 MM-003 試験での注目すべき有害事象（続き）

注目すべき有害事象／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群†
安全性解析対象集団	300	150
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0 (0.0)
肛門膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
細菌性敗血症	1 (0.3)	0 (0.0)
感染性水疱	1 (0.3)	0 (0.0)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.3)	1 (0.7)
カテーテル留置部位感染	1 (0.3)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚糸状菌症	1 (0.3)	0 (0.0)
エンテロバクター感染	1 (0.3)	0 (0.0)
エンテロバクター性敗血症	1 (0.3)	0 (0.0)
丹毒	1 (0.3)	0 (0.0)
眼感染	1 (0.3)	1 (0.7)
毛包炎	1 (0.3)	1 (0.7)
せつ	1 (0.3)	0 (0.0)
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)
ウイルス性消化管感染	1 (0.3)	0 (0.0)
歯肉感染	1 (0.3)	0 (0.0)
血腫感染	1 (0.3)	0 (0.0)
ヘモフィルス感染	1 (0.3)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.3)	0 (0.0)
感染性腱膜瘤	1 (0.3)	0 (0.0)
注入部位蜂巣炎	1 (0.3)	0 (0.0)
クレブシエラ性敗血症	1 (0.3)	0 (0.0)
リステリア性敗血症	1 (0.3)	0 (0.0)
大葉性肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)
シュードモナス菌性肺感染	1 (0.3)	1 (0.7)
髄膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)
クリプトコッカス性髄膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)
爪床感染	1 (0.3)	0 (0.0)
口腔真菌感染	1 (0.3)	2 (1.3)
口腔感染	1 (0.3)	0 (0.0)
中耳炎	1 (0.3)	0 (0.0)
肺炎球菌性菌血症	1 (0.3)	0 (0.0)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.3)	1 (0.7)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)
シュードモナス感染	1 (0.3)	1 (0.7)
腎盂腎炎	1 (0.3)	1 (0.7)
ウイルス性気道感染	1 (0.3)	1 (0.7)
サルモネラ性敗血症	1 (0.3)	0 (0.0)
敗血症症候群	1 (0.3)	0 (0.0)
唾液腺炎	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚感染	1 (0.3)	0 (0.0)
軟部組織感染	1 (0.3)	1 (0.7)
ブドウ球菌感染	1 (0.3)	0 (0.0)
レンサ球菌性敗血症	1 (0.3)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
硬膜下蓄膿症	1 (0.3)	0 (0.0)
ウイルス重複感染	1 (0.3)	0 (0.0)
足部白癬	1 (0.3)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (0.3)	1 (0.7)
気管炎	1 (0.3)	0 (0.0)
尿路性敗血症	1 (0.3)	0 (0.0)
水痘	1 (0.3)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.4-51 MM-003 試験での注目すべき有害事象（続き）

注目すべき有害事象／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群†
安全性解析対象集団	300	150
ウイルス性鼻炎	1 (0.3)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	0 (0.0)
細菌性下痢	0 (0.0)	1 (0.7)
細菌感染	0 (0.0)	3 (2.0)
クロストリジウム感染	0 (0.0)	1 (0.7)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.7)
医療機器関連敗血症	0 (0.0)	1 (0.7)
憩室炎	0 (0.0)	2 (1.3)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	1 (0.7)
大腸菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.7)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	1 (0.7)
眼部単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.7)
眼帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.7)
椎間板炎	0 (0.0)	1 (0.7)
喉頭炎	0 (0.0)	1 (0.7)
中咽頭カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.7)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (0.7)
レンサ球菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.7)
シュードモナス性菌血症	0 (0.0)	1 (0.7)
シュードモナス性敗血症	0 (0.0)	1 (0.7)
レンサ球菌性化膿性関節炎	0 (0.0)	1 (0.7)
造血障害による血小板減少症（SMQ）	98 (32.7)	47 (31.3)
血小板減少症	89 (29.7)	44 (29.3)
血小板数減少	10 (3.3)	3 (2.0)
出血（SMQ）	62 (20.7)	36 (24.0)
鼻出血	28 (9.3)	15 (10.0)
血腫	8 (2.7)	2 (1.3)
挫傷	4 (1.3)	2 (1.3)
歯肉出血	4 (1.3)	0 (0.0)
血尿	4 (1.3)	3 (2.0)
痔出血	2 (0.7)	1 (0.7)
メレナ	2 (0.7)	0 (0.0)
点状出血	2 (0.7)	2 (1.3)
収れん薬療法	1 (0.3)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	1 (0.3)	0 (0.0)
脳出血	1 (0.3)	0 (0.0)
結膜出血	1 (0.3)	0 (0.0)
眼出血	1 (0.3)	1 (0.7)
胃腸出血	1 (0.3)	2 (1.3)
出血性貧血	1 (0.3)	0 (0.0)
出血性素因	1 (0.3)	0 (0.0)
注射部位血腫	1 (0.3)	0 (0.0)
腹腔内血腫	1 (0.3)	0 (0.0)
口腔内出血	1 (0.3)	2 (1.3)
処置後血腫	1 (0.3)	1 (0.7)
紫斑	1 (0.3)	0 (0.0)
老人性紫斑	1 (0.3)	0 (0.0)
直腸出血	1 (0.3)	2 (1.3)
後腹膜出血	1 (0.3)	0 (0.0)
くも膜下出血	1 (0.3)	0 (0.0)
硬膜下血腫	1 (0.3)	0 (0.0)
臍血腫	1 (0.3)	0 (0.0)
腟出血	1 (0.3)	0 (0.0)
乳房血腫	0 (0.0)	1 (0.7)

表 2.7.4-51 MM-003 試験での注目すべき有害事象（続き）

注目すべき有害事象／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群†
安全性解析対象集団	300	150
血便排泄	0 (0.0)	1 (0.7)
喀血	0 (0.0)	2 (1.3)
注射部位出血	0 (0.0)	1 (0.7)
粘膜出血	0 (0.0)	1 (0.7)
眼窩周囲血腫	0 (0.0)	1 (0.7)
末梢性ニューロパチー（SMQ）	57 (19.0)	20 (13.3)
末梢性感覚ニューロパチー	24 (8.0)	4 (2.7)
錯感覚	10 (3.3)	6 (4.0)
歩行障害	7 (2.3)	2 (1.3)
多発ニューロパチー	7 (2.3)	2 (1.3)
末梢性ニューロパチー	5 (1.7)	1 (0.7)
感覚鈍麻	4 (1.3)	2 (1.3)
神経痛	3 (1.0)	0 (0.0)
末梢性運動ニューロパチー	3 (1.0)	0 (0.0)
異常感覚	2 (0.7)	1 (0.7)
運動機能障害	1 (0.3)	0 (0.0)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.7)
筋萎縮	0 (0.0)	1 (0.7)
静脈の塞栓および血栓（SMQ）	12 (4.0)	3 (2.0)
深部静脈血栓症	5 (1.7)	1 (0.7)
肺塞栓症	3 (1.0)	0 (0.0)
静脈血栓症	2 (0.7)	1 (0.7)
腋窩静脈血栓症	1 (0.3)	0 (0.0)
静脈塞栓症	1 (0.3)	0 (0.0)
頚静脈血栓症	1 (0.3)	0 (0.0)
血栓性静脈炎	1 (0.3)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	0 (0.0)	1 (0.7)
動脈の塞栓および血栓（SMQ）	5 (1.7)	0 (0.0)
塞栓症	2 (0.7)	0 (0.0)
心筋梗塞	2 (0.7)	0 (0.0)
虚血性脳梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)
血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（SMQ）	6 (2.0)	3 (2.0)
塞栓症	2 (0.7)	0 (0.0)
心房血栓症	1 (0.3)	0 (0.0)
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.7)
脳血管障害	1 (0.3)	0 (0.0)
単麻痺	1 (0.3)	0 (0.0)
不全片麻痺	0 (0.0)	1 (0.7)
血栓症	0 (0.0)	1 (0.7)
不整脈（SMQ）	50 (16.7)	17 (11.3)
心房細動	14 (4.7)	4 (2.7)
失神	7 (2.3)	1 (0.7)
動悸	6 (2.0)	4 (2.7)
頻脈	6 (2.0)	6 (4.0)
心房粗動	3 (1.0)	1 (0.7)
期外収縮	3 (1.0)	0 (0.0)
意識消失	3 (1.0)	0 (0.0)
頻脈性不整脈	3 (1.0)	0 (0.0)
不整脈	2 (0.7)	0 (0.0)
徐脈	2 (0.7)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	2 (0.7)	0 (0.0)
心停止	1 (0.3)	1 (0.7)
心肺停止	1 (0.3)	0 (0.0)
洞不全症候群	1 (0.3)	1 (0.7)

表 2.7.4-51 MM-003 試験での注目すべき有害事象（続き）

注目すべき有害事象／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群†
安全性解析対象集団	300	150
洞性徐脈	1 (0.3)	1 (0.7)
突然死	1 (0.3)	0 (0.0)
心室性頻脈	1 (0.3)	0 (0.0)
急性腎不全（SMQ）	48 (16.0)	26 (17.3)
血中クレアチニン増加	17 (5.7)	8 (5.3)
腎不全	15 (5.0)	5 (3.3)
急性腎不全	14 (4.7)	9 (6.0)
腎機能障害	4 (1.3)	4 (2.7)
蛋白尿	3 (1.0)	1 (0.7)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (0.7)	1 (0.7)
血中尿素増加	1 (0.3)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (0.3)	0 (0.0)
乏尿	1 (0.3)	1 (0.7)
水晶体障害（SMQ）	13 (4.3)	13 (8.7)
霧視	8 (2.7)	6 (4.0)
白内障	4 (1.3)	4 (2.7)
視力低下	1 (0.3)	3 (2.0)
視力障害	1 (0.3)	0 (0.0)
高血糖／糖尿病の発症（SMQ）	65 (21.7)	36 (24.0)
高血糖	18 (6.0)	13 (8.7)
脱水	16 (5.3)	10 (6.7)
体重減少	14 (4.7)	5 (3.3)
体重増加	6 (2.0)	3 (2.0)
意識レベルの低下	5 (1.7)	0 (0.0)
意識消失	3 (1.0)	0 (0.0)
多尿	2 (0.7)	2 (1.3)
昏睡	1 (0.3)	0 (0.0)
糖尿病	1 (0.3)	3 (2.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.3)	0 (0.0)
高コレステロール血症	1 (0.3)	1 (0.7)
低血糖症	1 (0.3)	0 (0.0)
食欲亢進	1 (0.3)	2 (1.3)
代謝性アシドーシス	1 (0.3)	2 (1.3)
多飲症	1 (0.3)	0 (0.0)
口渇	1 (0.3)	0 (0.0)
刺激無反応	1 (0.3)	0 (0.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	1 (0.7)
血行動態的浮腫，蓄水および体液過負荷（SMQ）	68 (22.7)	28 (18.7)
末梢性浮腫	52 (17.3)	17 (11.3)
浮腫	8 (2.7)	7 (4.7)
胸水	4 (1.3)	0 (0.0)
急性肺水腫	2 (0.7)	0 (0.0)
体液貯留	2 (0.7)	2 (1.3)
全身性浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)
関節腫脹	1 (0.3)	2 (1.3)
肺水腫	1 (0.3)	3 (2.0)
筋力低下（PT）	9 (3.0)	19 (12.7)
筋力低下	9 (3.0)	19 (12.7)
うつ病および自殺／自傷（SMQ）	26 (8.7)	14 (9.3)
うつ病	11 (3.7)	5 (3.3)
気分変化	8 (2.7)	4 (2.7)
抑うつ気分	4 (1.3)	0 (0.0)
感情不安定	1 (0.3)	0 (0.0)
注意力障害	1 (0.3)	1 (0.7)

表 2.7.4-51 MM-003 試験での注目すべき有害事象（続き）

注目すべき有害事象／基本語（PT）	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群†
安全性解析対象集団	300	150
気分動揺	1 (0.3)	3 (2.0)
精神運動亢進	1 (0.3)	1 (0.7)

有害事象名は MedDRA/J version 14.0 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
†：ポマリドミド追加前の HD-dex 単独投与時に発現した有害事象
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.16.2 UM

2.7.4.2.1.5.1 好中球減少症

好中球減少症を評価する上で，MedDRA の SMQ「造血障害による白血球減少症」及び「造血障害による 2 種以上の血球減少症」を用いて検索し，有害事象を特定した。

SMQ「造血障害による白血球減少症」に該当する有害事象［以下，白血球減少症（SMQ）］である「好中球減少症」,「発熱性好中球減少症」,「好中球数減少」,「白血球数減少」はいずれも HD-dex 群に比べて Pom+LD-dex 群で多く発現した。

PT 別の有害事象「好中球減少症」の発現割合は，Pom+LD-dex 群で 51.3%（154/300 名），HD-dex 群で 20.0%（30/150 名）であった。グレード 3 又は 4 は Pom+LD-dex 群 48.3%（145/300 名），HD-dex 群 15.3%（23/150 名）（表 2.7.4-31），重篤なものは Pom+LD-dex 群 3.0%（9/300 名），HD-dex 群 0.7%（1/150 名）の割合で発現した（表 2.7.4-40）。Pom+LD-dex 群の 0.3%（1/300 名）でポマリドミドの中止に至った「好中球減少症」が発現した（表 2.7.4-48）。いずれの群でも，死亡に至ったものは認められなかった（2.7.4.2.1.2 項）。

PT 別の有害事象「発熱性好中球減少症」は Pom+LD-dex 群の 9.3%（28/300 名）で発現した。このうち，重篤なものは 5.7%（17/300 名）の割合で発現した。

MM-003 試験でのグレード 3 以上の造血障害による白血球減少症（SMQ）で，感染症合併の有無別の発現状況を表 2.7.4-52 に示す。グレード 3 以上の造血障害による白血球減少症（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%（70/168 名），HD-dex 群 40.0%（10/25 名）であった。

表 2.7.4-52 MM-003 試験でのグレード 3 以上の造血障害による白血球減少症（SMQ）の発現状況（感染症合併の有無別）

	統計量	投与群	
		Pom+LD-dex 群	HD-dex 群†
造血障害による白血球減少症（SMQ）	発現被験者数/投与群別被験者数（%）	177/300（59.0）	32/150（21.3）
グレード 3 以上の造血障害による白血球減少症	発現被験者数/投与群別被験者数（%）	168/300（56.0）	25/150（16.7）
感染を伴う造血障害による白血球減少症	発現被験者数/造血障害による白血球減少症発現被験者数（%）	70/168（41.7）	10/25（40.0）
感染を伴わない造血障害による白血球減少症	発現被験者数/造血障害による白血球減少症発現被験者数（%）	98/168（58.3）	15/25（60.0）

†：ポマリドミド追加前及びポマリドミド追加後に発現した有害事象
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.16.15.1 UM

2.7.4.2.1.5.2 感染症

感染症を評価する上で，SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象を示した。

MM-003 試験では, SOC 別の有害事象「感染症および寄生虫症」が Pom+LD-dex 群 67.7%（203/300 名），HD-dex 群で 52.7%（79/150 名）の割合で発現した。

Pom+LD-dex 群での発現割合が高かった有害事象（PT）は，「上気道感染」16.0%（48/300 名），「肺炎」15.0%（45/300 名），「気管支炎」10.0%（30/300 名），「鼻咽頭炎」8.3%（25/300 名），「気道感染」6.0%（18/300 名），「尿路感染」5.3%（16/300 名）であった。一方，HD-dex 群での発現割合が高かった有害事象は，「肺炎」10.7%（16/150 名），「上気道感染」7.3%（11/150 名），「尿路感染」7.3%（11/150 名），「下気道感染」5.3%（8/150 名），「気管支炎」5.3%（8/150 名）であった。

また，MM-003 試験でのグレード 3 以上の「感染症および寄生虫症」（SOC）で，好中球減少合併の有無別の発現状況を表 2.7.4-53 に示す。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%（38/91 名），HD-dex 群 21.6%（8/37 名）であった。

表 2.7.4-53 MM-003 試験でのグレード 3 以上の感染症および寄生虫症（SOC）の発現状況（好中球減少合併の有無別）

	統計量	投与群	
		Pom+LD-dex 群	HD-dex 群†
感染症および寄生虫症（SOC）	発現被験者数/投与群別被験者数（%）	203/300（67.7）	79/150（52.7）
グレード 3 以上の感染症および寄生虫症	発現被験者数/投与群別被験者数（%）	91/300（30.3）	37/150（24.7）
好中球減少を伴う感染症および寄生虫症	発現被験者数/感染症および寄生虫症発現被験者数（%）	38/91（41.8）	8/37（21.6）
好中球減少を伴わない感染症および寄生虫症	発現被験者数/感染症および寄生虫症発現被験者数（%）	53/91（58.2）	29/37（78.4）

†：ポマリドミド追加前及びポマリドミド追加後に発現した有害事象
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.16.15.1.2 UM

2.7.4.2.1.5.3 血小板減少症

血小板減少症を評価する上で，MedDRA の SMQ「造血障害による血小板減少症」を用いて検索し，有害事象を特定した。

SMQ「造血障害による血小板減少症」に該当する有害事象［以下，血小板減少症（SMQ）］の発現割合は Pom+LD-dex 群 32.7%（98/300 名），HD-dex 群 31.3%（47/150 名）であった。

PT 別の有害事象「血小板減少症」の発現割合は，Pom+LD-dex 群 29.7%（89/300 名），HD-dex 群 29.3%（44/150 名）であった。グレード 3 又は 4 は Pom+LD-dex 群 22.0%（66/300 名），HD-dex 群 26.0%（39/150 名）（表 2.7.4-31），重篤なものは Pom+LD-dex 群 2.0%（6/300 名），HD-dex 群 2.7%（4/150 名）の割合で発現し（表 2.7.4-40），その発現割合は両群で大きな差はなかった。ポマリドミド又はデキサメタゾンの投与中止に至った「血小板減少症」はそれぞれ Pom+LD-dex 群の 1.0%（3/300 名）で発現した（表 2.7.4-48）。いずれの群でも，死亡に至ったものは認められなかった（2.7.4.2.1.2 項）。

PT 別の有害事象「血小板数減少」の発現割合は Pom+LD-dex 群 3.3%（10/300 名），HD-dex 群 2.0%（3/150 名）であった。

MM-003 試験での血小板減少症（SMQ）で，出血合併の有無別の発現状況を表 2.7.4-54 に示す。血小板減少症（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出血を伴った被験者の割合は Pom+LD-dex 群 26.5%（26/98 名），HD-dex 群 25.5%（12/47 名）であった。また，グレード 3 以上の血小板減少症（SMQ）を発現した被験者のうち，出血を伴った被験者の割合は Pom+LD-dex 群 28.8%（21/73 名），HD-dex 群 26.8%（11/41 名）であった。

表 2.7.4-54 MM-003 試験での血小板減少症（SMQ）の発現状況（出血合併の有無別）

	統計量	投与群	
		Pom+LD-dex 群	HD-dex 群†
血小板減少症（SMQ）	発現被験者数/投与群別被験者数（%）	98/300（32.7）	47/150（31.3）
出血を伴う血小板減少症	発現被験者数/血小板減少症発現被験者数（%）	26/98（26.5）	12/47（25.5）
出血を伴わない血小板減少症	発現被験者数/血小板減少症発現被験者数（%）	72/98（73.5）	35/47（74.5）
グレード 3 以上の血小板減少症（SMQ）	発現被験者数/投与群別被験者数（%）	73/300（24.3）	41/150（27.3）
出血を伴うグレード 3 以上の血小板減少症	発現被験者数/血小板減少症発現被験者数（%）	21/73（28.8）	11/41（26.8）
出血を伴わないグレード 3 以上の血小板減少症	発現被験者数/血小板減少症発現被験者数（%）	52/73（71.2）	30/41（73.2）

†：ポマリドミド追加前及びポマリドミド追加後に発現した有害事象
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.16.15.1.3 UM，Table 14.3.2.16.15.2 UM

2.7.4.2.1.5.4 出血

出血を評価する上で，MedDRA の SMQ「出血」を用いて検索し，有害事象を特定した。

SMQ「出血」に該当する有害事象［以下，出血（SMQ）］の発現割合は Pom+LD-dex 群 20.7%（62/300 名），HD-dex 群 24.0%（36/150 名）であった。

当該カテゴリーでの発現割合が高かった有害事象（PT）は「鼻出血」，「血腫」であった。「鼻出血」の発現割合は Pom+LD-dex 群 9.3%（28/300 名），HD-dex 群 10.0%（15/150 名），「血腫」は Pom+LD-dex 群 2.7%（8/300 名），HD-dex 群 1.3%（2/150 名）であり，その発現割合は両群で大きな差はなかった。

MM-003 試験での出血（SMQ）で，血小板減少症合併の有無別の発現状況を表 2.7.4-55 に示す。出血（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血小板減少症を伴った被験者の割合は Pom+LD-dex 群 41.9%（26/62 名），HD-dex 群 27.8%（10/36 名）であった。また，グレード 3 以上の出血（SMQ）の発現割合は Pom+LD-dex 群で 4.0%（12/300 名），HD-dex 群 4.0%（6/150 名）であり，このうち，血小板減少症（SMQ）を伴った被験者の割合は Pom+LD-dex 群 58.3%（7/12 名），HD-dex 群 66.7%（4/6 名）であった。

なお，死亡に至った出血（SMQ）は Pom+LD-dex 群で「硬膜下血腫」，「くも膜下出血」（各 1 名），HD-dex 群で「胃腸出血」（1 名）であった（表 2.7.4-35）。

表 2.7.4-55 MM-003 試験での出血（SMQ）の発現状況（血小板減少症合併の有無別）

	統計量	投与群	
		Pom+LD-dex 群	HD-dex 群†
出血（SMQ）	発現被験者数/投与群別被験者数（%）	62/300（20.7）	36/150（24.0）
血小板減少症を伴う出血	発現被験者数/出血発現被験者数（%）	26/62（41.9）	10/36（27.8）
血小板減少症を伴わない出血	発現被験者数/出血発現被験者数（%）	36/62（58.1）	26/36（72.2）
グレード 3 以上の出血（SMQ）	発現被験者数/投与群別被験者数（%）	12/300（4.0）	6/150（4.0）
血小板減少症を伴うグレード 3 以上の出血	発現被験者数/出血発現被験者数（%）	7/12（58.3）	4/6（66.7）
血小板減少症を伴わないグレード 3 以上の出血	発現被験者数/出血発現被験者数（%）	5/12（41.7）	2/6（33.3）

†：ポマリドミド追加前及びポマリドミド追加後に発現した有害事象
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.16.15.1.4 UM，Table 14.3.2.16.15.3 UM

2.7.4.2.1.5.5 末梢性ニューロパチー

末梢性ニューロパチーを評価する上で，MedDRA の SMQ「末梢性ニューロパチー」を用いて検索し，有害事象を特定した。

SMQ「末梢性ニューロパチー」に該当する有害事象［以下，末梢性ニューロパチー（SMQ）］の発現割合は Pom+LD-dex 群 19.0%（57/300 名），HD-dex 群 13.3%（20/150 名）であった。

当該カテゴリーでの発現割合が高かった有害事象（PT）は，「末梢性感覚ニューロパチー」が Pom+LD-dex 群 8.0%（24/300 名），HD-dex 群 2.7%（4/150 名），「錯感覚」が Pom+LD-dex 群 3.3%（10/300 名），HD-dex 群 4.0%（6/150 名）であった。

MM-003 試験での末梢性ニューロパチー（SMQ）の発現状況及びベースライン時の合併状況を表 2.7.4-56 に示す。末梢性ニューロパチー（SMQ）を発現した被験者のうち，ベースライン時に末梢性ニューロパチーを合併していた割合は，Pom+LD-dex 群で 50.9%（29/57 名），HD-dex 群では 57.1%（12/21 名）であった。一方，ベースライン時に末梢性ニューロパチーを合併していなかった割合は，Pom+LD-dex 群で 49.1%（28/57 名），HD-dex 群では 42.9%（9/21 名）であった。すなわち，Pom+LD-dex 群では，ベースライン時に末梢性ニューロパチーを合併していた被験者は 50.9%（29/57 名），合併していなかった被験者は 49.1%（28/57 名）と末梢性ニューロパチー（SMQ）の発現割合は同程度であった。

表 2.7.4-56 MM-003 試験での末梢性ニューロパチー（SMQ）の発現状況（ベースライン時の末梢性ニューロパチー合併の有無別）

末梢性ニューロパチーの発現状況	ベースライン時の末梢性ニューロパチー	Pom+LD-dex 群	HD-dex 群†
なし	全体/投与群別被験者数（%）	243/300（81.0）	129/150（86.0）
	合併あり	85/243（35.0）	53/129（41.1）
	合併なし	158/243（65.0）	76/129（58.9）
あり	全体/投与群別被験者数（%）	57/300（19.0）	21/150（14.0）
	合併あり	29/57（50.9）	12/21（57.1）
	合併なし	28/57（49.1）	9/21（42.9）

†：ポマリドミド追加前及びポマリドミド追加後に発現した有害事象 被験者数（%）
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.16.14.1 UM

2.7.4.2.1.5.6 血栓塞栓症

血栓塞栓症を評価する上で，MedDRA の SMQ「静脈の塞栓および血栓」,「動脈の塞栓および血栓」,「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」を用いて検索し，有害事象を特定した。なお, 上記のとおり特定した血栓塞栓系の有害事象のうち, グレード3又は4の事象は表2.7.6.11-22, 重篤な事象は表 2.7.6.11-26，治験薬の投与中止に至った事象は表 2.7.4-48，死亡に至った事象は 2.7.4.2.1.2 項に示した。

SMQ「静脈の塞栓および血栓」に該当する有害事象［以下，静脈の塞栓血栓（SMQ)］の発現割合は Pom+LD-dex 群で 4.0%（12/300 名），HD-dex 群で 2.0%（3/150 名）であった。当該カテゴリーで Pom+LD-dex 群に発現した主な有害事象（PT）は「深部静脈血栓症」1.7%（5 名),「肺塞栓症」1.0%（3 名）であった。HD-dex 群に発現した事象は，いずれも各 1 名（0.7%）のみでの発現であった。なお，Pom+LD-dex 群で「深部静脈血栓症」を発現した被験者のうち 1 名は，同時期に「肺塞栓症」も発現していた。また，Pom+LD-dex 群で静脈の塞栓血栓（SMQ）を発現した被験者のうち 4 名は血栓塞栓系の既往歴を有しており, その内訳は「肺塞栓症」が 2 名,「塞栓症」,「表在性血栓性静脈炎」が各 1 名であった。なお, HD-dex 群では「肺塞栓症」で 1 名が死亡した。

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。PT 別では Pom+LD-dex 群で「塞栓症」0.7%（2 名),「心筋梗塞」0.7%（2 名),「虚血性脳梗塞」0.3%（1 名）が発現した。「心筋梗塞」,「虚血性脳梗塞」のいずれもグレード 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象に該当し,「虚血性脳梗塞」の 1 名は死亡に至った。なお，治験薬の中止に至った事象はいずれの群でも認められなかった。

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）であり，その内訳は「塞栓症」0.7%（2 名),「心房血栓症」,「脳血管発作」,「脳血管障害」,「単麻痺」各 0.3%（各 1 名）であったが,「脳血管発作」が重篤とされた以外はグレード 3 又は 4 の有害事象又は重篤な有害事象には該当しなかった。また, HD-dex 群では 2.0%（3/150 名）の被験者に混合型の塞栓血栓（SMQ）が発現し，その内訳は「脳血管発作",「不全片麻痺",「血栓症」が各 1 名であった。「脳血管発作",「不全片麻痺」はグレード 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象に該当した。

以上より，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。

なお，MM-003 試験では深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往を有している被験者には，抗静脈性血栓塞栓症薬を予防投与した。

2.7.4.2.1.5.7 二次発がん

MM-003 試験では，Pom+LD-dex 群 300 名中 4 名（1.3%），HD-dex 群 150 名中 1 名（0.7%）で二次発がん（Second primary malignancy，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 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-003 試験以外の臨床試験での SPM の発現状況として，MM-002 試験（第 II 相期），MM-004 試験，MM-011 試験での発現状況を以下に述べる。

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」が各 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」が各 1 名で発現した。

MM-004 試験及び MM-011 試験（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ）では，SPM は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.8 急性腎不全

急性腎不全に関連する有害事象である SMQ「急性腎不全」に該当する有害事象の発現割合は，Pom+LD-dex 群で 16.0%（48/300 名），HD-dex 群で 17.3%（26/150 名）であった。

当該カテゴリーで発現した主な有害事象（PT）は，「血中クレアチニン増加」，「腎不全」，「急性腎不全」であったが，いずれの事象も Pom+LD-dex 群と HD-dex 群の発現割合に大きな差は認められなかった。なお，Pom+LD-dex 群では「腎不全」で 2 名（0.7%），「急性腎不全」で 1 名（0.3%），HD-dex 群では「急性腎不全」で 1 名（0.7%）が死亡した（2.7.4.2.1.2 項）。

2.7.4.2.1.5.9 白内障

白内障に関連する有害事象である SMQ「水晶体障害」に該当する有害事象の発現割合は，Pom+LD-dex 群で 4.3%（13/300 名），HD-dex 群で 8.7%（13/150 名）であった。当該カテゴリーでの発現割合が高かった有害事象（PT）は「霧視」であり，Pom+LD-dex 群の 2.7%（8 名），HD-dex 群の 4.0%（6 名）に発現した。

2.7.4.2.1.5.10 耐糖能異常

耐糖能異常に関連する有害事象である SMQ「高血糖／糖尿病の発症」に該当する有害事象の発現割合は，Pom+LD-dex 群の 21.7%（65/300 名），HD-dex 群の 24.0%（36/150 名）であった。当該カテゴリーで発現した主な有害事象（PT）は「高血糖」，「脱水」，「体重減少」であったが，いずれの事象も Pom+LD-dex 群と HD-dex 群の発現割合に大きな差は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.11 浮腫

浮腫に関連する有害事象である SMQ「血行動態的浮腫，蓄水および体液過負荷」に該当する有害事象の発現割合は，Pom+LD-dex 群で 22.7%（68/300 名），HD-dex 群で 18.7%（28/150 名）であった。

当該カテゴリーでの発現割合が高かった有害事象（PT）は「末梢性浮腫」であり，Pom+LD-dex 群の 17.3%（52 名），HD-dex 群の 11.3%（17 名）に発現した。

2.7.4.2.1.5.12 筋力低下

PT 別の有害事象「筋力低下」の発現割合は Pom+LD-dex 群 3.0%（9/300 名）に対し，HD-dex 群 12.7%（19/150 名）と HD-dex 群で多く発現した。グレード 3 又は 4 の「筋力低下」も，Pom+LD-dex 群 0.7%（2 名），HD-dex 群 3.3%（5 名）と HD-dex 群で発現割合が高かった（表 2.7.4-31）。重篤な「筋力低下」は HD-dex 群の 1.3%（2 名）に発現したが，Pom+LD-dex 群では認められなかった（表 2.7.6.11-26）。

2.7.4.2.1.5.13 気分変化

気分変化に関連する有害事象である SMQ「うつ病および自殺／自傷」に該当する有害事象の発現割合は，Pom+LD-dex 群 8.7%（26/300 名），HD-dex 群 9.3%（14/150 名）であった。

当該カテゴリーでの発現割合が高かった有害事象（PT）は，「うつ病」，「気分変化」，「気分動揺」であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

海外 MM-003 試験，海外 MM-002 試験，海外 MM-001 試験，国内 MM-004 試験，国内 MM-011 試験で発現した治験薬の投与開始後に死亡に至った有害事象（グレード 5）又は重篤な有害事象を発現した被験者の詳細は，2.7.6 項に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値を総合的に評価する上で，解析対象被験者数が多い海外 MM-003 での Pom+LD-dex 群のデータを中心とし，海外 MM-002 試験（第 II 相期）及び国内 MM-004 試験の全体でのデータも併せて示した。

また，臨床検査値を評価する上で，MM-003 試験の Pom+LD-dex 群の治験薬投与期間の中央値は HD-dex 群と比べて 2 倍以上長かったことを考慮する必要がある。

2.7.4.3.1 血液学的検査

MM-003 試験，MM-002 試験（第 II 相期）及び国内 MM-004 試験での，血液学的検査の投与開始後の検査値異常の分布をそれぞれ表 2.7.4-57，表 2.7.4-58，表 2.7.4-60 に示す。MM-003 試験及び MM-002 試験（第 II 相期）では治験薬投与開始後にグレード 3 又は 4 の異常を示した被験者を示した。なお，評価は投与開始前後のデータが利用可能な被験者を対象に実施した。

MM-003 試験で，治験薬投与開始後に好中球絶対数がグレード 3 に悪化した（「正常，グレード 1，2」→「グレード 3」）被験者の割合は Pom+LD-dex 群の評価被験者の 33.8%（97/287 名），HD-dex 群の評価被験者の 11.7%（16/137 名）であった。グレード 4 に悪化した（「正常，グレード 1，2，3」→「グレード 4」）被験者の割合は Pom+LD-dex 群の 20.2%（58 名），HD-dex 群の 4.4%（6 名）であり，Pom+LD-dex 群でグレード 3 又は 4 に悪化した被験者の割合は HD-dex 群と比べて高かった。

また，白血球数がグレード 3 に悪化した被験者の割合は Pom+LD-dex 群の評価被験者の 35.9%（103/287 名），HD-dex 群の評価被験者の 7.9%（11/140 名）であった。グレード 4 に悪化した被験者の割合は Pom+LD-dex 群の 8.0%（23 名），HD-dex 群の 2.1%（3 名）であり，Pom+LD-dex 群でグレード 3 又は 4 に悪化した被験者の割合は HD-dex 群と比べて高かった。

ヘモグロビン濃度，リンパ球数，血小板数では，グレード 3 又は 4 に悪化した被験者の割合は Pom+LD-dex 群と HD-dex 群とで大きな違いはなかった。

MM-002 試験（第 II 相期）全体の血液学的検査でのグレード 3 又は 4 への悪化は，好中球絶対数を除き，グレード 3 への悪化がほとんどであり，グレード 4 への悪化は少数であった。

好中球絶対数がグレード 3 に悪化した被験者の割合は 37.3%（79/212 名），グレード 4 に悪化した被験者の割合は 12.3%（26/212 名）であった。白血球数ではグレード 3 に悪化した被験者の割合は 31.1%（66/212 名），グレード 4 に悪化した被験者の割合は 1.4%（3/212 名）であった。

Pom 単独群では，病勢進行と判断された後にデキサメタゾンの併用が可能であり，ヘモグロビン濃度とリンパ球数はデキサメタゾンの併用前に比べて併用後でグレード 3 又は 4 に悪化した被験者の割合が高かった。一方，好中球絶対数，白血球数，血小板数はデキサメタゾンの併用後に比べ併用前でグレード 3 又は 4 に悪化した被験者が多かった。これらの血液学的パラメータ（好中球絶対数，白血球数，血小板数）の悪化は，治療開始初期に認められるため，このような差が生じたと考えられる（表 2.7.4-59）。

国内 MM-004 試験全体の血液学的検査でのグレード 3 又は 4 への悪化は，そのほとんどがグレード 3 への悪化であり，グレード 4 へ悪化した被験者は好中球絶対数での 1 名のみであった。

グレード 3 へ悪化した被験者は，好中球絶対数で 12 名中 6 名（50.0%），白血球数で 5 名（41.7%），リンパ球数で 3 名（25.0%），ヘモグロビン濃度で 2 名（16.7%），血小板数で 1 名（8.3%）に認められた。

表 2.7.4-57 MM-003 試験での血液学的検査値異常（グレード 3 又は 4）の分布

		Pom+LD-dex 群（N=300）			HD-dex 群（N=150）		
パラメータ	グレード†	ベースライン‡	治験薬投与開始後		ベースライン‡	治験薬投与開始後	
			グレード 3	グレード 4		グレード 3	グレード 4
ヘモグロビン濃度	正常	22 (7.5)	2 (0.7)	0 (0.0)	9 (6.3)	1 (0.7)	0 (0.0)
	グレード 1	117 (39.9)	18 (6.1)	0 (0.0)	53 (36.8)	3 (2.1)	0 (0.0)
	グレード 2	131 (44.7)	36 (12.3)	0 (0.0)	71 (49.3)	31 (21.5)	0 (0.0)
	グレード 3	23 (7.8)	15 (5.1)	0 (0.0)	11 (7.6)	7 (4.9)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	計	293 (100.0)	71 (24.2)	0 (0.0)	144 (100.0)	42 (29.2)	0 (0.0)
白血球数	正常	168 (58.5)	50 (17.4)	5 (1.7)	79 (56.4)	5 (3.6)	1 (0.7)
	グレード 1	53 (18.5)	22 (7.7)	1 (0.3)	29 (20.7)	3 (2.1)	0 (0.0)
	グレード 2	54 (18.8)	31 (10.8)	11 (3.8)	28 (20.0)	3 (2.1)	2 (1.4)
	グレード 3	12 (4.2)	3 (1.0)	6 (2.1)	3 (2.1)	2 (1.4)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
	計	287 (100.0)	106 (36.9)	23 (8.0)	140 (100.0)	13 (9.3)	4 (2.9)
リンパ球数	正常	110 (37.5)	21 (7.2)	2 (0.7)	46 (32.4)	5 (3.5)	3 (2.1)
	グレード 1	71 (24.2)	30 (10.2)	6 (2.0)	33 (23.2)	10 (7.0)	2 (1.4)
	グレード 2	58 (19.8)	39 (13.3)	6 (2.0)	34 (23.9)	20 (14.1)	3 (2.1)
	グレード 3	49 (16.7)	36 (12.3)	10 (3.4)	27 (19.0)	15 (10.6)	9 (6.3)
	グレード 4	5 (1.7)	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.4)
	計	293 (100.0)	127 (43.3)	27 (9.2)	142 (100.0)	50 (35.2)	19 (13.4)
好中球絶対数	正常	166 (57.8)	53 (18.5)	23 (8.0)	80 (58.4)	7 (5.1)	4 (2.9)
	グレード 1	65 (22.6)	33 (11.5)	14 (4.9)	33 (24.1)	5 (3.6)	2 (1.5)
	グレード 2	37 (12.9)	11 (3.8)	14 (4.9)	15 (10.9)	4 (2.9)	0 (0.0)
	グレード 3	16 (5.6)	6 (2.1)	7 (2.4)	8 (5.8)	2 (1.5)	0 (0.0)
	グレード 4	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
	計	287 (100.0)	103 (35.9)	61 (21.3)	137 (100.0)	18 (13.1)	7 (5.1)
血小板数	正常	125 (43.1)	2 (0.7)	1 (0.3)	63 (44.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
	グレード 1	106 (36.6)	25 (8.6)	4 (1.4)	54 (38.0)	13 (9.2)	6 (4.2)
	グレード 2	25 (8.6)	8 (2.8)	10 (3.4)	14 (9.9)	2 (1.4)	6 (4.2)
	グレード 3	26 (9.0)	4 (1.4)	21 (7.2)	9 (6.3)	0 (0.0)	9 (6.3)
	グレード 4	8 (2.8)	1 (0.3)	7 (2.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.4)
	計	290 (100.0)	40 (13.8)	43 (14.8)	142 (100.0)	16 (11.3)	23 (16.2)

†：CTCAE version 4.0 を用いて，試験中の最悪（最高）グレードで表示　　該当被験者数（%）
‡：治験薬投与初日直前（当日を含む）のデータ。ベースライン及び治験薬投与後のデータを有する被験者を対象に割合を算出。
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.2.1 UM，Table 14.3.4.1.2.2 UM

表 2.7.4-58 MM-002 試験（第 II 相期）での血液学的検査値異常（グレード 3 又は 4）の分布

		Pom+LD-dex 群 N=112			Pom 単独群 N=107			全体 N=219		
パラメータ	ベースラインのグレード†	n‡	治療開始後 グレード 3	治療開始後 グレード 4	n‡	治療開始後 グレード 3	治療開始後 グレード 4	n‡	治療開始後 グレード 3	治療開始後 グレード 4
ヘモグロビン濃度	正常	111	0	0	101	0	0	212	0	0
	1		8 (7.2)	0		5 (5.0)	1 (1.0)		13 (6.1)	1 (0.5)
	2		11 (9.9)	1 (0.9)		17 (16.8)	1 (1.0)		28 (13.2)	2 (0.9)
	3		5 (4.5)	0		6 (5.9)	0		11 (5.2)	0
	4		0	0		0	0		0	0
	計		24 (21.6)	1 (0.9)		28 (27.7)	2 (2.0)		52 (24.5)	3 (1.4)
白血球数	正常	111	12 (10.8)	0	101	14 (13.9)	1 (1.0)	212	26 (12.3)	1 (0.5)
	1		9 (8.1)	1 (0.9)		9 (8.9)	0		18 (8.5)	1 (0.5)
	2		11 (9.9)	0		11 (10.9)	1 (1.0)		22 (10.4)	1 (0.5)
	3		2 (1.8)	0		0	0		2 (0.9)	0
	4		0	0		0	0		0	0
	計		34 (30.6)	1 (0.9)		34 (33.7)	2 (2.0)		68 (32.1)	3 (1.4)
リンパ球数	正常	111	14 (12.6)	0	101	12 (11.9)	3 (3.0)	212	26 (12.3)	3 (1.4)
	1		1 (0.9)	0		1 (1.0)	0		2 (0.9)	0
	2		12 (10.8)	2 (1.8)		8 (7.9)	0		20 (9.4)	2 (0.9)
	3		4 (3.6)	0		2 (2.0)	2 (2.0)		6 (2.8)	2 (0.9)
	4		0	0		0	0		0	0
	計		31 (27.9)	2 (1.8)		23 (22.8)	5 (5.0)		54 (25.5)	7 (3.3)
好中球絶対数	正常	111	24 (21.6)	3 (2.7)	101	24 (23.8)	7 (6.9)	212	48 (22.6)	10 (4.7)
	1		10 (9.0)	3 (2.7)		7 (6.9)	5 (5.0)		17 (8.0)	8 (3.8)
	2		11 (9.9)	2 (1.8)		3 (3.0)	6 (5.9)		14 (6.6)	8 (3.8)
	3		2 (1.8)	0		0	0		2 (0.9)	0
	4		0	0		0	0		0	0
	計		47 (42.3)	8 (7.2)		34 (33.7)	18 (17.8)		81 (38.2)	26 (12.3)
血小板数	正常	111	3 (2.8)	0	100	2 (2.0)	1 (1.0)	209	5 (2.4)	1 (0.5)
	1		9 (8.3)	2 (1.8)		5 (5.0)	1 (1.0)		14 (6.7)	3 (1.4)
	2		4 (3.7)	0		5 (5.0)	1 (1.0)		9 (4.3)	1 (0.5)
	3		3 (2.8)	2 (1.8)		3 (3.0)	2 (2.0)		6 (2.9)	4 (1.9)
	4		0	0		0	0		0	0
	計		19 (17.4)	4 (3.7)		15 (15.0)	5 (5.0)		34 (16.3)	9 (4.3)

†：CTCAE version 3.0 を用いて，試験中の最悪（最高）グレードで表示　　該当被験者数（%）
‡：治験薬投与初日直前（当日を含む）のデータ。ベースライン及び治験薬投与後のデータを有する被験者を対象に割合を算出
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.4.1.2，Table 14.3.4.1.2.1，Table 14.3.4.1.2.2

表 2.7.4-59 MM-002 試験（第 II 相期）のポマリドミド単独群でのデキサメタゾン追加前後の血液学的検査値のグレード 3 又は 4 への悪化状況の比較

パラメータ	Pom 単独群（dex 追加前）（N=107）			Pom 単独群（dex 追加後）（N=61）			Pom 単独群全体（N=107）		
	n	グレード 3	グレード 4	n	グレード 3	グレード 4	n	グレード 3	グレード 4
ヘモグロビン濃度	100	13 (13.0)	1 (1.0)	58	12 (20.7)	1 (1.7)	101	22 (21.8)	2 (2.0)
白血球数	100	34 (34.0)	1 (1.0)	58	7 (12.1)	1 (1.7)	101	34 (33.7)	2 (2.0)
リンパ球数	100	11 (11.0)	1 (1.0)	58	11 (19.0)	3 (5.2)	101	21 (20.8)	3 (3.0)
好中球絶対数	100	31 (31.0)	16 (16.0)	58	13 (22.4)	2 (3.4)	101	34 (33.7)	18 (17.8)
血小板数	99	11 (11.1)	3 (3.0)	56	2 (3.6)	1 (1.8)	100	12 (12.0)	5 (5.0)

治験薬投与前後の検査値が揃っている被験者を対象　　該当被験者数（%）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.4.1.2.2，Table 14.3.4.1.2.3，Table 14.3.4.1.2.4

表 2.7.4-60 MM-004 試験での血液学的検査値異常の分布

パラメータ	ベースラインのグレード	治験薬投与開始後の最悪グレード†					
		正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
リンパ球絶対数（N=12）	正常	6 (50.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	9 (75.0)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 2	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (25.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	7 (58.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	3 (25.0)	0 (0.0)	-
好中球絶対数（N=12）	正常	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (41.7)	5 (41.7)	1 (8.3)	11 (91.7)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (41.7)	6 (50.0)	1 (8.3)	-
ヘモグロビン濃度（N=12）	正常	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
	グレード 1	0 (0.0)	2 (16.7)	5 (41.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (58.3)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (16.7)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	0 (0.0)	4 (33.3)	5 (41.7)	3 (25.0)	0 (0.0)	-
血小板数（N=12）	正常	3 (25.0)	7 (58.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	12 (100.0)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	3 (25.0)	7 (58.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	-
白血球数（N=12）	正常	1 (8.3)	0 (0.0)	4 (33.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	6 (50.0)
	グレード 1	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	4 (33.3)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (16.7)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	1 (8.3)	1 (8.3)	5 (41.7)	5 (41.7)	0 (0.0)	-

治験薬投与前後の検査値が揃っている被験者を対象　　該当被験者数（%）
†：CTCAE version 4.0 を用いた治験薬投与開始後の最悪（最高）グレード
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 14.3.4.5

2.7.4.3.1.1 好中球絶対数，血小板数のグレード 3 又は 4 の異常の分析

好中球絶対数，血小板数のグレード 3 又は 4 の異常に対し，MM-002 試験（第 II 相期）のデータを用いて更に評価した。

MM-002 試験（第 II 相期）での好中球絶対数，血小板数で，グレード 3 又は 4 の異常の発現及び回復状況を表 2.7.4-61 に示す。

MM-002 試験（第 II 相期）で，グレード 3 又は 4 の好中球絶対数異常を示した被験者（107 名）の初回発現までの期間の中央値は 22 日（範囲 2～288 日）であり，Pom+LD-dex 群，Pom 単独群とも中央値は 22 日であった。その後ほとんどの被験者（98 名）はグレード 2 以下まで回復し，初回発現から回復までの期間の中央値は 8.5 日（範囲 6～85 日）であった。

一方，MM-002 試験（第 II 相期）で，グレード 3 又は 4 の血小板数異常を示した被験者（45 名）での初回発現までの期間の中央値は 15 日（範囲 2～169 日）であり，Pom+LD-dex 群，Pom 単独

群とも中央値は 15 日であった。その後ほとんどの被験者（35 名）はグレード 2 以下まで回復し，初回発現から回復までの期間の中央値は 15 日（範囲 8～120 日）であった。

表 2.7.4-61 MM-002 試験（第 II 相期）での好中球絶対数，血小板数のグレード 3 又は 4 の異常発現及び回復状況

			MM-002 試験		
			Pom+LD-dex 群（N = 112）	Pom 単独群（N = 107）	全体（N = 219）
好中球絶対数のグレード 3 又は 4 の異常	治験薬投与開始から初回発現までの期間（日）	被験者数	55	52	107
		平均値	28.9	43.7	36.1
		標準偏差	33.29	62.10	49.75
		中央値	22.0	22.0	22.0
		最小値，最大値	8.0, 217.0	2.0, 288.0	2.0, 288.0
	初回発現から回復までの期間†（日）	被験者数	52	46	98
		平均値	15.8	23.8	19.6
		標準偏差	12.29	21.12	17.39
		中央値	8.0	15.0	8.5
		最小値，最大値	6.0, 57.0	7.0, 85.0	6.0, 85.0
	未回復であった被験者の最終臨床検査日までの期間（日）	被験者数	3	6	9
		平均値	3.3	8.0	6.4
		標準偏差	4.04	15.27	12.46
		中央値	1.0	1.0	1.0
		最小値，最大値	1.0, 8.0	1.0, 39.0	1.0, 39.0
血小板数のグレード 3 又は 4 の異常	治験薬投与開始から初回発現までの期間（日）	被験者数	25	20	45
		平均値	21.3	21.6	21.4
		標準偏差	23.40	35.22	28.88
		中央値	15.0	15.0	15.0
		最小値，最大値	7.0, 99.0	2.0, 169.0	2.0, 169.0
	初回発現から回復までの期間†（日）	被験者数	20	15	35
		平均値	17.9	28.2	22.3
		標準偏差	12.40	30.20	22.10
		中央値	15.0	20.0	15.0
		最小値，最大値	8.0, 53.0	8.0, 120.0	8.0, 120.0
	未回復であった被験者の最終臨床検査日までの期間（日）	被験者数	5	5	10
		平均値	3.8	16.0	9.9
		標準偏差	3.83	8.94	9.13
		中央値	1.0	15.0	8.0
		最小値，最大値	1.0, 8.0	5.0, 30.3	1.0, 30.0

†：回復とは検査値が基準値又はグレード 2 以下に戻ることとした。
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.26，Table 14.3.2.27

2.7.4.3.2 血液生化学的検査

MM-003 試験，MM-002 試験（第 II 相期）及び国内 MM-004 試験での血液生化学的検査のシフトテーブルをそれぞれ表 2.7.4-62，表 2.7.4-63，表 2.7.4-65 に示す。MM-003 試験及び MM-002 試験（第 II 相期）では，各パラメータに対して，ベースライン時にグレード 2 以下で，治験薬の投与開始後にグレード 3 又は 4 に悪化した被験者数を示した。MM-004 試験では，グレード 3 又

は 4 への悪化が認められたパラメータのみに対して，該当の被験者数を示した。なお，評価は投与開始前後のデータが揃っている被験者を対象に実施した。

MM-003 試験の Pom+LD-dex 群，HD-dex 群ともに，血液生化学的検査でベースライン時にグレード 2 以下で，治験薬投与開始後にグレード 3 又は 4 に悪化した被験者は比較的少なかった。リン酸塩は HD-dex 群と比べ Pom+LD-dex 群でグレード 3 に悪化した被験者が多かったが，いずれの群もグレード 4 に悪化した被験者はいなかった。尿酸塩のグレード 3 への悪化は Pom+LD-dex 群に比べて HD-dex 群で多かったが, これら以外のパラメータはいずれも Pom+LD-dex 群と HD-dex 群で大きな差は認められなかった。

MM-002 試験（第 II 相期）全体（197 名）で，血液生化学的検査でベースライン時にグレード 2 以下で，治験薬投与開始後にグレード 3 又は 4 に悪化した被験者は少なかった。また，そのほとんどが，グレード 3 への悪化であり，グレード 4 への悪化は，尿酸塩，カルシウム，重炭酸塩，カリウムでみられたのみであった。グレード 3 又は 4 への悪化が最も多かったのは尿酸塩で，グレード 3 への悪化は 197 名中 20 名（10.2%），グレード 4 への悪化は 8 名（4.1%）で認められた。

リン酸塩は Pom 単独群ではグレード 3 又は 4 への悪化は認められなかったが，Pom+LD-dex 群では 102 名中 10 名（9.8%）でグレード 3 への悪化が認められた。グレード 4 への悪化は認められなかった。

Pom 単独群では，病勢進行と判断された後にデキサメタゾンの併用が可能であったが，デキサメタゾンの併用前と併用後で血液生化学的検査がグレード 3 又は 4 へ悪化した被験者の割合に大きな差は認められなかった（表 2.7.4-64）。

国内 MM-004 試験の血液生化学的検査でグレード 3 又は 4 に悪化した被験者は少なかった。また，悪化したすべてがグレード 3 への悪化であり，グレード 4 への悪化はみられなかった。

表 2.7.4-62 MM-003 試験での血液生化学的検査値のシフトテーブル（ベースライン時：グレード 2 以下→治験薬投与後：グレード 3 又は 4）

パラメータ	Pom+LD-dex 群 (N=300)				HD-dex 群 (N=150)			
	被験者数†	ベースライン	治験薬投与開始後のグレード‡		被験者数†	ベースライン	治験薬投与開始後のグレード‡	
		正常値	グレード 3	グレード 4		正常値	グレード 3	グレード 4
ALT	272	238 (87.5)	5 (1.8)	1 (0.4)	128	117 (91.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALP	261	243 (93.1)	3 (1.1)	0 (0.0)	119	113 (95.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビリルビン	273	268 (98.2)	2 (0.7)	0 (0.0)	128	128 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
補正カルシウム	272	198 (72.8)	4 (1.5)	2 (0.7)	128	91 (71.1)	1 (0.8)	0 (0.0)
クレアチニン	273	179 (65.6)	2 (0.7)	1 (0.4)	128	79 (61.7)	3 (2.3)	2 (1.7)
γ-GT	262	181 (69.1)	6 (2.3)	0 (0.0)	128	92 (71.9)	9 (7.0)	1 (0.8)
クレアチニンクリアランス	273	164 (60.1)	10 (3.7)	1 (0.4)	128	70 (54.7)	7 (5.5)	2 (1.6)
リン酸塩	191	178 (93.2)	25 (14.0)	0 (0.0)	78	71 (91.0)	5 (6.4)	0 (0.0)
カリウム	273	256 (93.8)	16 (9.2)	3 (1.1)	127	120 (94.5)	3 (2.4)	0 (0.0)
アルブミン	272	183 (67.3)	4 (1.5)	0 (0.0)	128	84 (65.6)	4 (3.1)	0 (0.0)
尿蛋白	278	8 (2.9)	15 (5.4)	0 (0.0)	131	2 (1.5)	10 (7.6)	0 (0.0)
ナトリウム	273	251 (91.9)	7 (4.0)	0 (0.0)	128	118 (92.2)	7 (5.5)	0 (0.0)
尿酸塩	254	185 (72.8)	29 (11.4)	2 (0.8)	123	87 (70.7)	22 (17.9)	0 (0.0)

†：治験薬投与開始前後の検査値が揃っている被験者を対象 該当被験者数（%）
‡：CTCAE version 4.03 を用いた治験薬投与開始後の最悪（最高）グレード
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.1.1 UM，Table 14.3.4.1.1.2 UM

表 2.7.4-63 MM-002 試験（第 II 相期）での血液生化学的検査値のシフトテーブル（ベースライン時：正常→治験薬投与開始後：グレード 3 又は 4）

パラメータ	Pom+LD-dex (N=112)			Pom 単独 (N=107)			全体 (N=219)		
	被験者数†	治験薬投与開始後‡		被験者数†	治験薬投与開始後‡		被験者数†	治験薬投与開始後‡	
		グレード 3	グレード 4		グレード 3	グレード 4		グレード 3	グレード 4
ALT	102	1 (1.0)	0 (0.0)	95	1 (1.1)	0 (0.0)	197	2 (1.0)	0 (0.0)
アルブミン	102	2 (2.0)	0 (0.0)	95	0 (0.0)	0 (0.0)	197	2 (1.0)	0 (0.0)
AST	101	0 (0.0)	0 (0.0)	95	1 (1.1)	0 (0.0)	196	1 (0.5)	0 (0.0)
重炭酸塩	102	3 (2.9)	1 (1.0)	95	2 (2.1)	0 (0.0)	197	5 (2.5)	1 (0.5)
カルシウム	102	2 (2.0)	2 (2.0)	95	4 (4.2)	0 (0.0)	197	6 (3.0)	2 (1.0)
クレアチニン	102	5 (4.9)	0 (0.0)	95	4 (4.2)	0 (0.0)	197	9 (4.6)	0 (0.0)
γ-GT	102	3 (2.9)	0 (0.0)	95	1 (1.1)	0 (0.0)	197	4 (2.0)	0 (0.0)
グルコース	102	4 (3.9)	0 (0.0)	95	7 (7.4)	0 (0.0)	197	11 (5.6)	0 (0.0)
マグネシウム	102	0 (0.0)	0 (0.0)	95	1 (1.1)	0 (0.0)	197	1 (0.5)	0 (0.0)
リン酸塩	102	10 (9.8)	0 (0.0)	95	0 (0.0)	0 (0.0)	197	10 (5.1)	0 (0.0)
カリウム	102	3 (2.9)	1 (1.0)	95	2 (2.1)	0 (0.0)	197	5 (2.5)	1 (0.5)
ナトリウム	102	4 (3.9)	0 (0.0)	95	5 (5.3)	0 (0.0)	197	9 (4.6)	0 (0.0)
尿酸塩	102	8 (7.8)	4 (3.9)	95	12 (12.6)	4 (4.2)	197	20 (10.2)	8 (4.1)

†：治験薬投与開始前後の検査値が揃っている被験者を対象 該当被験者数（%）
‡：CTCAE version 3.0 を用いた治験薬投与開始後の最悪（最高）グレード
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.4.1.1，Table 14.3.4.1.1.1，Table 14.3.4.1.1.2

表 2.7.4-64 MM-002 試験（第 II 相期）のポマリドミド単独群でのデキサメタゾン追加前後の血液生化学的検査値のグレード 3 又は 4 への悪化状況の比較

パラメータ	Pom 単独群（dex 追加前）（N=107）		Pom 単独群（dex 追加後）（N=61）		Pom 単独群全体（N=107）	
	グレード 3	グレード 4	グレード 3	グレード 4	グレード 3	グレード 4
評価被験者数†	91	91	58	58	95	95
重炭酸塩	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)
カルシウム	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	4 (4.2)	0 (0.0)
クレアチニン	3 (3.3)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	4 (4.2)	0 (0.0)
グルコース	3 (3.3)	0 (0.0)	5 (8.6)	0 (0.0)	7 (7.4)	0 (0.0)
カリウム	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)
ナトリウム	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (6.9)	0 (0.0)	5 (5.3)	0 (0.0)
尿酸塩	7 (7.7)	3 (3.3)	5 (8.6)	1 (1.7)	12 (12.6)	4 (4.2)

†：治験薬投与開始前後の検査値が揃っている被験者を対象　　該当被験者数（%）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.4.1.1.2，Table 14.3.4.1.1.3，Table 14.3.4.1.1.4

表 2.7.4-65 MM-004 試験での血液生化学的検査値のシフトテーブル

パラメータ	ベースラインのグレード	治験薬投与開始後の最悪グレード†					
		正常	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	全体
ALT/SGPT（N=12‡）	正常	9 (75.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	12 (100.0)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	9 (75.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	-
AST/SGOT（N=12‡）	正常	6 (50.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	10 (83.3)
	グレード 1	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	グレード 2	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	7 (58.3)	4 (33.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	-
リン（N=12‡）	正常	5 (41.7)	0 (0.0)	4 (33.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	11 (91.7)
	グレード 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
	グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	全体	5 (41.7)	0 (0.0)	4 (33.3)	3 (25.0)	0 (0.0)	-

†：CTCAE version 4.0 を用いた治験薬投与開始後の最悪（最高）グレード　　該当被験者数（%）
‡：治験薬投与開始前後の検査値が揃っている被験者を対象
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 14.3.4.8

2.7.4.3.3 尿検査

MM-003 試験の尿検査では，グレードの 3 又は 4 の異常としては，尿蛋白で治験薬投与開始後のグレード 3 の異常が Pom+LD-dex 群で 1.1%（3/264 名），HD-dex 群で 3.4%（4/119 名）に認められた。

国内 MM-004 試験の尿検査（尿蛋白）では，グレード 3 又は 4 への異常はみられなかった。その他，pH，比重では治験薬投与後に異常値を示した被験者はいなかった。

MM-002 試験では尿検査の評価は実施していない。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

MM-003 試験で，バイタルサインの検査として実施した血圧，体温のシフトテーブル（ベースライン → 治験薬投与開始後の最悪値）を表 2.7.4-66 に示す。いずれの項目も，ベースライン時に正常で治験薬投与開始後に異常を示した被験者の割合は，Pom+LD-dex 群と HD-dex 群で大きな違いはみられなかった。また，血圧，体温の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出しており，これらの項目の平均値，中央値でも Pom+LD-dex 群と HD-dex 群で大きな差は認められなかった。

MM-002 試験（第 II 相期）での血圧，体温のシフトテーブル（ベースライン → 治験薬投与開始後の最悪値）を表 2.7.4-67 に示す。ベースライン時に正常で治験薬投与開始後に異常を示した被験者の割合は拡張期血圧 44.3%，収縮期血圧 26.4%，体温 20.5%であったが，個々の被験者の測定値では大きな問題となるような顕著な変化は認められなかった。

国内 MM-004 試験では，体重，血圧，体温，脈拍数の実測値及び各測定時点の値に対するベースライン時からの変化量の要約統計量を算出しており，これらの項目の平均値，中央値ではいずれも臨床的に問題となる変化はみられなかった。

表 2.7.4-66 MM-003 試験でのバイタルサインのシフトテーブル

バイタルサイン	ベースライン	Pom+LD-dex 群（N=300）			HD-dex 群（N=150）		
		治験薬投与開始後の最悪値			治験薬投与開始後の最悪値		
		評価被験者数†	正常	異常	評価被験者数†	正常	異常
拡張期血圧	正常	272	52 (19.1)	104 (38.2)	128	31 (24.2)	48 (37.5)
	異常		24 (8.8)	92 (33.8)		11 (8.6)	38 (29.7)
収縮期血圧	正常	272	25 (9.2)	56 (20.6)	128	19 (14.8)	25 (19.5)
	異常		21 (7.7)	170 (62.5)		7 (5.5)	77 (60.2)
体温	正常	266	144 (54.1)	77 (28.9)	125	70 (56.0)	29 (23.2)
	異常		11 (4.1)	34 (12.8)		9 (7.2)	17 (13.6)

†：治験薬投与開始前後でデータが揃っている被験者を対象　　該当被験者数（%）
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.4.2.1 UM

表 2.7.4-67 MM-002 試験（第 II 相期）でのバイタルサインのシフトテーブル

バイタルサイン	ベースライン	Pom+LD-dex 群 (N=112)			Pom 単独群 (N=107)			全体 (N=219)		
		治験薬投与開始後の最悪値			治験薬投与開始後の最悪値			治験薬投与開始後の最悪値		
		評価被験者数†	正常	異常	評価被験者数†	正常	異常	評価被験者数†	正常	異常
拡張期血圧	正常	105	22 (21.0)	46 (43.8)	96	21 (21.9)	43 (44.8)	201	43 (21.4)	89 (44.3)
	異常		6 (5.7)	31 (29.5)		3 (3.1)	29 (30.2)		9 (4.5)	60 (29.9)
収縮期血圧	正常	105	8 (7.6)	27 (25.7)	96	10 (10.4)	26 (27.1)	201	18 (9.0)	53 (26.4)
	異常		4 (3.8)	66 (62.9)		4 (4.2)	56 (58.3)		8 (4.0)	122 (60.7)
体温	正常	105	82 (78.1)	20 (19.0)	95	70 (73.7)	21 (22.1)	200	152 (76.0)	41 (20.5)
	異常		2 (1.9)	1 (1.0)		3 (3.2)	1 (1.1)		5 (2.5)	2 (1.0)

†：治験薬投与開始前後でデータが揃っている被験者を対象 該当被験者数（%）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.4.2

2.7.4.4.2 心電図

MM-003 試験，MM-002 試験（第 II 相期），国内 MM-004 試験，国内 MM-011 試験での心電図のシフトテーブル（ベースライン→治験薬投与開始後）をそれぞれ表 2.7.4-68，表 2.7.4-69，表 2.7.4-70，表 2.7.4-71 に示す。

MM-003 試験では，ベースライン時に正常で治験薬投与開始後に異常値を示した被験者の割合は，Pom+LD-dex 群と HD-dex 群とで同程度であった。

心電図波形の計測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出し，表 2.7.4-72 に示す。これらの心電図パラメータでは，Pom+LD-dex 群と HD-dex 群でベースラインの測定値及びベースラインから最終観察時点（治療期間中で最後の心電図測定時点）での変化量の平均値に大きな差は認められなかった。QT 間隔（QT，QTcB，QTcF）のベースラインからの変化量の平均値及び中央値はいずれ群でも 30 msec 以下であった。

QT 間隔に関連する有害事象として，SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」（広域）に該当する有害事象（PT）は，Pom+LD-dex 群で「失神」（7 名，2.3%），「意識消失」（3 名，1.0%），「心電図 QT 延長」（2 名，0.7%），「心停止」（1 名，0.3%），「心肺停止」（1 名，0.3%），「突然死」（1 名，0.3%）であった。グレード 3 又は 4 の有害事象として「失神」（3 名，1.0%），「心電図 QT 延長」（1 名，0.3%）が，重篤な有害事象として「失神」（2 名，0.7%），「意識消失」（1 名，0.3%），「心停止」（1 名，0.3%），「心肺停止」（1 名，0.3%），「突然死」（1 名，0.3%）が発現した。「突然死」，「心停止」により各 1 名（0.3%）が治験薬の投与開始から最終投与後 30 日以内に死亡し，「心停止」により 1 名（0.3%）が治験薬の最終投与後 31 日以降に死亡した。一方，HD-dex 群では「失神」（1 名，0.7%），「心停止」（1 名，0.7%）が発現し，このうち「心停止」は重篤な有害事象及び治験薬の投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡に至った有害事象に該当した。また，「失神」はグレード 3 又は 4 の有害事象に該当した。

MM-002 試験（第 II 相期）では，ベースライン時に正常で治験薬投与開始後に「臨床的意義のある異常」を示した被験者はいなかった。また，ベースライン時に「臨床的意義のない異常」で

治験薬投与開始後に「臨床的意義のある異常」を示した被験者は，Pom+LD-dex 群の 2 名のみであった。

QT 間隔に関連する有害事象として，SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」（広域）に該当する有害事象（PT）は，Pom+LD-dex 群で「失神」（4 名，3.6%），「心電図 QT 延長」（1 名，0.9%），「意識消失」（1 名，0.9%）であった。グレード 3 又は 4 の有害事象として「失神」（3 名，2.7%），「心電図 QT 延長」（1 名，0.9%），「意識消失」（1 名，0.9%）が発現し，このうち「心電図 QT 延長」は重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象に該当した。一方，Pom 単独群では「失神」（4 名，3.7%）が発現し，当該事象はグレード 3 又は 4 の有害事象（3 名，2.8%）及び重篤な有害事象（1 名，0.9%）にも該当した。また，Pom 単独群でデキサメタゾンの追加後に 1 名で重篤な有害事象「心肺停止」が発現し，当該事象は治験薬の投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡に至った有害事象に該当した。

国内 MM-004 試験では, ベースライン時に正常で治験薬投与開始後に「臨床的意義のある異常」を示した被験者は 2 名であった。また，ベースライン時に「臨床的意義のない異常」で治験薬投与開始後に「臨床的意義のある異常」を示した被験者は 1 名であった。「臨床的意義のある異常」を示した 3 名の被験者のうち 2 名は「心房細動」（グレード 2），残りの 1 名は「心房細動」，「上室性期外収縮」，「心室性期外収縮」（いずれもグレード 1）を認めたが，QT 間隔に関連する有害事象［SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」（広域）に該当する有害事象（PT）］は認められなかった。また，心電図異常を認めなかった被験者でも，QT 間隔に関連する有害事象は認められなかった。

国内 MM-011 試験では，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点での治験薬投与開始後に「臨床的意義のある異常」を示した被験者は認められなかった。ベースライン時の心電図波形の計測値及びサイクル 1 の 1 日目の治験薬投与 2 時間後でのベースラインからの変化量の要約統計量を算出し，表 2.7.4-73 に示す。QT 間隔（QT，QTcB，QTcF）のベースラインからの変化量の平均値及び中央値はいずれも問題となるような値ではなかった。また，データカットオフまでに QT 間隔延長に関連する有害事象［SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」（広域）に該当する有害事象（PT）］は認められなかった。

表 2.7.4-68 MM-003 試験での心電図所見のシフトテーブル

	ベースライン	Pom+LD-dex 群 (N=300)			HD-dex 群 (N=150)		
		治験薬投与開始後の最悪所見			治験薬投与開始後の最悪所見		
		評価被験者数†	正常	異常	評価被験者数†	正常	異常
心電図所見	正常	296	141 (47.6)	50 (16.9)	117	64 (54.7)	18 (15.4)
	異常		7 (2.4)	98 (33.1)		8 (6.8)	27 (23.1)

†：治験薬投与開始前後でデータが揃っている被験者を対象　　該当被験者数（%）
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.4.3.1 UM

表 2.7.4-69 MM-002 試験（第 II 相期）での心電図所見のシフトテーブル

心電図所見		治験薬投与開始後の最悪所見		
		正常	臨床的意義のない異常	臨床的意義のある異常
Pom+LD-dex 群（N = 80 †）				
ベースライン所見	正常	16 (20.0)	22 (27.5)	0 (0.0)
	臨床的意義のない異常	6 (7.5)	34 (42.5)	2 (2.5)
	臨床的意義のある異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pom 単独群（N = 68 †）				
ベースライン所見	正常	13 (19.1)	15 (22.1)	0 (0.0)
	臨床的意義のない異常	8 (11.8)	32 (47.1)	0 (0.0)
	臨床的意義のある異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pom 単独群（Dex 追加前）（N = 43 †）				
ベースライン所見	正常	13 (30.2)	5 (11.6)	0 (0.0)
	臨床的意義のない異常	5 (11.6)	20 (46.5)	0 (0.0)
	臨床的意義のある異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pom 単独群（Dex 追加後）（N = 41 †）				
ベースライン所見	正常	6 (14.6)	13 (31.7)	0 (0.0)
	臨床的意義のない異常	7 (17.1)	15 (36.6)	0 (0.0)
	臨床的意義のある異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全体（N = 148 †）				
ベースライン所見	正常	29 (19.6)	37 (25.0)	0 (0.0)
	臨床的意義のない異常	14 (9.5)	66 (44.6)	2 (1.4)
	臨床的意義のある異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

†：治験薬投与開始前後でデータが揃っている被験者を対象 該当被験者数（%）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.4.3

表 2.7.4-70 MM-004 試験での心電図所見のシフトテーブル

心電図所見		治験薬投与開始後の最悪所見		
		正常	臨床的意義のない異常	臨床的意義のある異常
全体（N = 12 †）				
ベースライン所見	正常	5 (41.7)	2 (16.7)	2 (16.7)
	臨床的意義のない異常	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)
	臨床的意義のある異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

†：治験薬投与開始前後でデータが揃っている被験者を対象 該当被験者数（%）
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 14.3.4.19

表 2.7.4-71 MM-011 試験での心電図所見のシフトテーブル

心電図所見		治験薬投与開始後の最悪所見		
		正常	臨床的意義のない異常	臨床的意義のある異常
全体（N = 9 †）				
ベースライン所見	正常	3 (33.3)	2 (22.2)	0 (0.0)
	臨床的意義のない異常	1 (11.1)	3 (33.3)	0 (0.0)
	臨床的意義のある異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

†：治験薬投与開始前後でデータが揃っている被験者を対象 該当被験者数（%）
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日
Source：5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.3.4.1

表 2.7.4-72 MM-003 試験での心電図パラメータの変化

	ベースライン値				最終観察時点でのベースラインからの変化			
	被験者数	平均（標準偏差）	中央値	最小値，最大値	被験者数	平均（標準偏差）	中央値	最小値，最大値
QTcB (ms)								
Pom+LD-dex 群	296	437.68 (23.19)	437.00	373, 499	291	12.85 (17.21)	10.00	-30, 113
HD-dex 群	150	437.95 (20.59)	436.00	370, 496	116	10.14 (16.79)	9.00	-27, 58
QTcF (ms)								
Pom+LD-dex 群	296	417.51 (21.63)	417.00	359, 479	291	13.25 (16.80)	11.00	-27, 120
HD-dex 群	150	418.15 (20.99)	417.00	361, 485	116	5.38 (13.08)	4.50	-22, 43
HR (bpm)								
Pom+LD-dex 群	296	80.27 (13.83)	79.00	47, 121	291	6.85 (11.90)	5.00	-26, 88
HD-dex 群	150	79.91 (14.30)	80.00	48, 119	116	11.16 (11.24)	11.00	-21, 55
PR (ms)								
Pom+LD-dex 群	290	167.34 (25.56)	165.00	98, 321	285	6.55 (11.01)	5.00	-33, 50
HD-dex 群	145	166.18 (27.14)	162.00	119, 324	113	4.35 (11.77)	5.00	-33, 58
QRS (ms)								
Pom+LD-dex 群	296	97.33 (13.90)	95.00	70, 165	291	4.06 (7.00)	3.00	-15, 54
HD-dex 群	150	95.60 (12.17)	94.00	70, 142	116	3.98 (8.64)	3.00	-15, 48
QT (ms)								
Pom+LD-dex 群	296	381.15 (32.52)	381.00	284, 482	291	24.23 (26.24)	20.00	-31, 131
HD-dex 群	150	382.64 (34.76)	381.00	303, 478	116	3.14 (19.22)	3.00	-51, 49
RR (ms)								
Pom+LD-dex 群	296	765.36 (133.66)	752.50	494, 1271	291	127.13 (128.79)	110.00	-134, 762
HD-dex 群	150	769.70 (137.24)	747.50	501, 1230	116	22.43 (99.29)	16.00	-215, 340

QTcB=Bazett 補正法を用いて補正した QT 間隔
QTcF=Fridericia 補正法を用いて補正した QT 間隔
データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 試験治験総括報告書 Table 14.3.4.3.3 UM

表 2.7.4-73 MM-011 試験での心電図パラメータの変化

	ベースライン値				サイクル 1 Day1 の治験薬投与 2 時間後でのベースラインからの変化			
	被験者数	平均（標準偏差）	中央値	最小値，最大値	被験者数	平均（標準偏差）	中央値	最小値，最大値
QTcB (ms)	9	436.47 (30.056)	428.49	395.1, 505.7	9	0.41 (9.967)	0.84	0.8, 15.0
QTcF (ms)	9	417.25 (27.757)	412.79	372.1, 469.2	9	-1.13 (10.059)	4.42	2.5, 20.1
HR (bpm)	9	79.4 (12.55)	79.0	66, 100	9	1.3 (7.63)	1.0	0, 11
PR (ms)	9	165.6 (32.25)	162.0	132, 242	9	-3.2 (10.79)	0.0	0, 30
QRS (ms)	9	97.0 (15.43)	90.0	80, 125	9	-0.3 (5.24)	0.0	0, 13
QT (ms)	9	382.0 (34.04)	394.0	330, 422	9	-4.1 (17.42)	-6.0	4, 32
RR (ms)	9	771.63 (117.356)	759.49	600.0, 909.1	9	-20.53 (70.092)	-12.79	0.0, 98.3

QTcB=Bazett 補正法を用いて補正した QT 間隔
QTcF=Fridericia 補正法を用いて補正した QT 間隔
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日
Source：5.3.5.2.1 項 MM-011 治験総括報告書 Table 14.3.4.3

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下での安全性

特別な患者集団及び状況下での安全性は，内因性要因と外因性要因に分けて評価した。また，本項では，解析対象被験者数が多い海外 MM-003 試験の Pom+LD-dex 群及び MM-002 試験（第 II 相期）のデータを中心に示した。

なお，国内 MM-004 試験の安全性解析対象集団は 12 名であり，特別な患者集団として限定した各サブグループでは更に評価被験者数が少なくなることから，サブグループ間での有害事象の発現状況の差を詳細に評価することは困難であった。

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因として，性別，年齢，人種の影響を検討した。

2.7.4.5.1.1 性別

MM-003 試験，MM-002 試験（第 II 相期）での男性と女性別の有害事象の発現状況の要約をそれぞれ表 2.7.4-74，表 2.7.4-75 に示す。

MM-003 試験の Pom+LD-dex 群で，男性は 300 名中 180 名，女性は 120 名であり，HD-dex 群では男性は 150 名中 85 名，女性は 65 名であった。

MM-003 試験で発現した有害事象，グレード 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象の発現割合は，Pom+LD-dex 群，HD-dex 群ともに，男性，女性で大きな違いはなかった。

Pom+LD-dex 群で，男性と女性で発現割合の差が 10%以上であった有害事象（PT）はなかった。

MM-002 試験（第 II 相期）全体では，男性は 219 名中 117 名，女性は 102 名であった。有害事象は性別にかかわらずすべての被験者に発現した。グレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，男性，女性で大きな違いはなかったが，重篤な有害事象の発現割合は女性に比べ男性で高かった。

男性での発現割合が女性と比べて 10%以上高かった有害事象（PT）は，「末梢性浮腫」（男性 25.6%，女性 12.7%），「血小板減少症」（男性 29.1%，女性 18.6%），「肺炎」（男性 28.2%，女性 16.7%），「筋力低下」（男性 17.9%，女性 4.9%），「発疹」（男性 23.9%，女性 12.7%）であった。また，女性での発現割合が男性と比べて 10%以上高かった有害事象は，「下痢」（男性 26.5%，女性 41.2%），「悪心」（男性 18.8%，女性 40.2%），「尿路感染」（男性 5.1%，女性 19.6%）であった。

表 2.7.4-74 MM-003 試験での性別の有害事象の発現状況の要約

	Pom+LD-dex 群（N = 300）		HD-dex 群（N = 150）	
性別	男性	女性	男性	女性
評価被験者数	180	120	85	65
有害事象	178 (98.9)	119 (99.2)	85 (100.0)	64 (98.5)
グレード 3 又は 4 の有害事象	152 (84.4)	107 (89.2)	71 (83.5)	56 (86.2)
重篤な有害事象	109 (60.6)	74 (61.7)	45 (52.9)	35 (53.8)

データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日 有害事象発現被験者数（%）
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.2a UM，Table 14.3.2.1.2b UM

表 2.7.4-75 MM-002 試験（第 II 相期）での性別の有害事象の発現状況の要約

	Pom+LD-dex 群（N = 112）		Pom 単独群（N = 107）		全体（N = 219）	
性別	男性	女性	男性	女性	男性	女性
評価被験者数	61	51	56	51	117	102
有害事象	61 (100.0)	51 (100.0)	56 (100.0)	51 (100.0)	117 (100.0)	102 (100.0)
グレード 3 又は 4 の有害事象	53 (86.9)	46 (90.2)	53 (94.6)	43 (84.3)	106 (90.6)	89 (87.3)
重篤な有害事象	41 (67.2)	28 (54.9)	44 (78.6)	28 (54.9)	85 (72.6)	56 (54.9)

データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日 有害事象発現被験者数（%）
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.1，Table 14.3.2.1.2

2.7.4.5.1.2 年齢

MM-003 試験での年齢層別（65 歳以下と 65 歳超又は 75 歳以下と 75 歳超）の有害事象の発現状況の要約をそれぞれ表 2.7.4-76 及び表 2.7.4-77 に，MM-002 試験（第 II 相期）での年齢層別（65 歳以下と 65 歳超又は 75 歳以下と 75 歳超）の有害事象の発現状況の要約をそれぞれ表 2.7.4-78 及び表 2.7.4-79 に示す。

MM-003 試験の Pom+LD-dex 群で, 65 歳以下は 300 名中 167 名, 65 歳超は 133 名であり, HD-dex 群では 65 歳以下は 150 名中 79 名，65 歳超は 71 名であった。

MM-003 試験の有害事象，グレード 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象は Pom+LD-dex 群，HD-dex 群ともに 65 歳以下と 65 歳超で発現割合に大きな差は認められなかった。

Pom+LD-dex 群で，65 歳超での発現割合が 65 歳以下と比べて 10%以上高かった有害事象（PT）はなく，Pom+LD-dex 群で，65 歳以下での発現割合が 65 歳超と比べて 10%以上高かった有害事象は「血小板減少症」（65 歳以下 34.7%，65 歳超 23.3%）であった。

また，MM-003 試験の Pom+LD-dex 群で，75 歳以下は 300 名中 276 名，75 歳超は 24 名であり，HD-dex 群では 75 歳以下は 150 名中 138 名，75 歳超は 12 名であった。75 歳超の被験者数が少ないことを考慮する必要があるが，MM-003 試験の Pom+LD-dex 群では有害事象，グレード 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象のいずれも 75 歳以下と 75 歳超で発現割合に大きな差は認められなかった。Pom+LD-dex 群で，75 歳以下での発現割合が 75 歳超と比べて 10%以上高かった有害事象は，「発熱」（75 歳以下 28.3%，75 歳超 8.3%）であった。一方，75 歳超での発現割合が 75 歳以下と比べて 10%以上高かった有害事象は，「白血球減少症」（75 歳以下 11.6%，75 歳超 25.0%），「リンパ球減少症」（75 歳以下 3.3%，75 歳超 16.7%），「無力症」（75 歳以下 15.2%，75 歳超 33.3%），「背部痛」（75 歳以下 18.8%，75 歳超 29.2%），「筋骨格痛」（75 歳以下 3.3%，75 歳超 16.7%），「気道感染」（75 歳以下 5.1%，75 歳超 16.7%），「帯状疱疹」（75 歳以下 0.4%，75 歳超 12.5%），「心房細動」（75 歳以下 3.6%，75 歳超 16.7%），「転倒」（75 歳以下 1.8%，75 歳超 16.7%），「食欲減退」（75 歳以下 11.2%，75 歳超 29.2%），「発疹」（75 歳以下 6.2%，75 歳超 25.0%），「そう痒症」（75 歳以下 6.5%，75 歳超 16.7%）であった。

MM-002 試験（第 II 相期）全体での有害事象は年齢層別（65 歳以下，65 歳超又は 75 歳以下，75 歳超）にかかわらず，すべての被験者に発現した。MM-002 試験（第 II 相期）全体では，65 歳以下が 219 名中 129 名，65 歳超が 90 名であった。

MM-002 試験（第 II 相期）全体で，グレード 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象は 65 歳以下と 65 歳超で発現割合に大きな差は認められなかった。65 歳以下での発現割合が 65 歳超と比べて 10%以上高かった有害事象（PT）は，「背部痛」（65 歳以下 37.2%，65 歳超 22.2%），「筋骨格痛」（65 歳以下 17.8%, 65 歳超 6.7%）であった。一方, 65 歳超での発現割合が 65 歳以下と比べて 10%以上高かった有害事象は，「疲労」（65 歳以下 48.8%，65 歳超 58.9%），「下痢」（65 歳以下 25.6%，65 歳超 44.4%），「肺炎」（65 歳以下 18.6%，65 歳超 28.9%），「末梢性浮腫」（65 歳以下 15.5%，65 歳超 25.6%），「無力症」（65 歳以下 12.4%，65 歳超 23.3%），「心房細動」（65 歳以下 3.1%，65 歳超 14.4%）であった。

また，MM-002 試験（第 II 相期）全体で，75 歳以下が 219 名中 192 名に対し，75 歳超は 27 名と少数であったが，グレード 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象の発現割合はいずれも 75 歳超の方が 75 歳以下よりも高かった。75 歳以下での発現割合が 75 歳超と比べて 10%以上高かった有害事象は，「発熱」（75 歳以下 26.0%，75 歳超 14.8%），「上気道感染」（75 歳以下 24.5%，75 歳超 11.1%），「食欲減退」（75 歳以下 21.4%，75 歳超 7.4%）であった。一方，75 歳超での発現割合が 75 歳以下と比べて 10%以上高かった有害事象は，「好中球減少症」（75 歳以下 45.8%，75 歳超 77.8%），「貧血」（75 歳以下 35.4%，75 歳超 63.0%），「筋骨格系胸痛」（75 歳以下 18.8%，75 歳超 33.3%），「末梢性浮腫」（75 歳以下 18.2%，75 歳超 29.6%），「発疹」（75 歳以下 17.2%，75 歳超 29.6%），「錯乱状態」（75 歳以下 9.4%，75 歳超 29.6%），「リンパ球減少症」（75 歳以下 7.8%，75 歳超 22.2%），「低ナトリウム血症」（75 歳以下 9.9%，75 歳超 22.2%），「脱水」（75 歳以下 6.3%，75 歳超 18.5%），「転倒」（75 歳以下 2.6%，75 歳超 14.8%），「心房細動」（75 歳以下 5.7%，75 歳超 22.2%）であった。

表 2.7.4-76 MM-003 試験での年齢層別（≤ 65 歳又は> 65 歳）の有害事象の発現状況の要約

	Pom+LD-dex 群（N = 300）		HD-dex 群（N = 150）	
年齢層	≤ 65 歳	> 65 歳	≤ 65 歳	> 65 歳
評価被験者数	167	133	79	71
有害事象	167 (100.0)	130 (97.7)	78 (98.7)	71 (100.0)
グレード 3 又は 4 の有害事象	145 (86.8)	114 (85.7)	63 (79.7)	64 (90.1)
重篤な有害事象	100 (59.9)	83 (62.4)	38 (48.1)	42 (59.2)

データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日 有害事象発現被験者数（%）
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.3a UM，Table 14.3.2.1.3b UM

表 2.7.4-77 MM-003 試験での年齢層別（≤ 75 歳又は> 75 歳）の有害事象の発現状況の要約

	Pom+LD-dex 群（N = 300）		HD-dex 群（N = 150）	
年齢層	≤ 75 歳	> 75 歳	≤ 75 歳	> 75 歳
評価被験者数	276	24	138	12
有害事象	273 (98.9)	24 (100.0)	137 (99.3)	12 (100.0)
グレード 3 又は 4 の有害事象	240 (87.0)	19 (79.2)	116 (84.1)	11 (91.7)
重篤な有害事象	170 (61.6)	13 (54.2)	72 (52.2)	8 (66.7)

データカットオフ日：2013 年 3 月 1 日 有害事象発現被験者数（%）
Source：5.3.5.1.1 項 MM-003 治験総括報告書 Table 14.3.2.1.4a UM，Table 14.3.2.1.4b UM

表 2.7.4-78 MM-002 試験（第 II 相期）での年齢層別（≤ 65 歳又は> 65 歳）の有害事象の発現状況の要約

	Pom+LD-dex 群（N = 112）		Pom 単独群（N = 107）		全体（N = 219）	
年齢層	≤ 65 歳	> 65 歳	≤ 65 歳	> 65 歳	≤ 65 歳	> 65 歳
評価被験者数	61	51	68	39	129	90
有害事象	61 (100.0)	51 (100.0)	68 (100.0)	39 (100.0)	129 (100.0)	90 (100.0)
グレード 3 又は 4 の有害事象	54 (88.5)	45 (88.2)	62 (91.2)	34 (87.2)	116 (89.9)	79 (87.8)
重篤な有害事象	34 (55.7)	35 (68.6)	47 (69.1)	25 (64.1)	81 (62.8)	60 (66.7)

データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日 有害事象発現被験者数（%）
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.2.26，Table 14.3.2.2.27，Table 14.3.2.3.26，Table 14.3.2.3.27，Table 14.3.2.8.26，Table 14.3.2.8.27

表 2.7.4-79 MM-002 試験（第 II 相期）の年齢層別（≤ 75 歳又は> 75 歳）での有害事象の発現状況の要約

	Pom+LD-dex 群（N = 112）		Pom 単独群（N = 107）		全体（N = 219）	
年齢層	≤ 75 歳	> 75 歳	≤ 75 歳	> 75 歳	≤ 75 歳	> 75 歳
評価被験者数	98	14	94	13	192	27
有害事象	98 (100.0)	14 (100.0)	94 (100.0)	13 (100.0)	192 (100.0)	27 (100.0)
グレード 3 又は 4 の有害事象	85 (86.7)	14 (100.0)	85 (90.4)	11 (84.6)	170 (88.5)	25 (92.6)
重篤な有害事象	57 (58.2)	12 (85.7)	63 (67.0)	9 (69.2)	120 (62.5)	21 (77.8)

データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日 有害事象発現被験者数（%）
Source：5.3.5.2.3 項 MM-002（第 II 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.2.3，Table 14.3.2.2.4

2.7.4.5.1.3 人種

国内，海外いずれでも，MM 患者を対象にポマリドミドとデキサメタゾンの併用療法の安全性に対する人種差（日本人と日本人以外での人種差を含む）の影響を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。

MM-003 試験では，Pom+LD-dex 群の 300 名中白人が 242 名（80.7%），黒人が 4 名（1.3%），アジア人が 4 名（1.3%），その他が 2 名（0.7%），未評価が 48 名（16.0%）であった。また，MM-002 試験（第 II 相期）全体では，219 名中白人が 177 名（80.8%），黒人が 32 名（14.6%），アジア人が 5 名（2.3%），その他が 5 名（2.3%）であった。MM-003 試験，MM-002 試験ともに人種間での被験者数が異なり，また，白人以外の被験者数が少ないことから，これらの試験の中で個々の有害事象の発現割合に対する人種の影響を評価することは困難と考えられた。

一方，日本人での安全性が国内 MM-004 試験及び MM-011 試験（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日データカットオフ）で評価されているが，当該被験者数はそれぞれ 12 名及び 9 名であり，日本人での安全性情報は限定的である。しかしながら，これまでのところ，国内臨床試験で日本人特有と考えられる安全性上の問題は認められていない。

MM 患者以外では，骨髄増殖性腫瘍関連の骨髄線維症（MF）患者を対象とした国際共同第 III 相試験が実施されており，当該試験では日本人 MF 患者が 252 名中 9 名登録されている。当該試験の安全性情報は 2.7.4.5.11 項に示した。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因として，食事の影響を評価した。

2.7.4.5.2.1 食事

健康男性被験者を対象に，ポマリドミド（2 mg）を単回経口投与したときの食事の影響を評価した薬物動態試験を海外で実施している［CC-4047-CP-005 試験（CP-005 試験）］。

当該 CP-005 試験のデータは 2.7.6.1 項に示し，以下にその概略を示した。

健康男性被験者に対し，ポマリドミド 2 mg を「絶食下」及び「食後（高脂肪・高カロリー）」に単回経口投与したとき，「食後」投与時の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）（中央値）は「絶食下」投与時と比べ 3 時間遅延した。また，最高血漿中薬物濃度（C_{max}）（幾何平均）は「絶食下」投与

時と比べて約 25%低下した。しかし，血漿中薬物濃度時間曲線下面積（AUC）は「絶食下」と「食後」で大きな違いはなく，消失半減期（$t_{1/2}$），経口クリアランス（CL/F），みかけの分布容積（V_z/F）も「絶食下」と「食後」で同程度であった。これらのことから，ポマリドミドを食後に投与したとき，絶食下での投与と比べ吸収速度が遅れる傾向がみられたが，それ以外は大きな違いはなく，総曝露量の差も小さかった。

安全性では，有害事象は「絶食下」投与で 28 名中 6 名（21.4%），「食後」投与で 26 名中 3 名（11.5%）に発現したが，その程度はいずれも軽度であった。「絶食下」投与で「頭痛」，「腹痛」，「口腔咽頭痛」が各 2 名で発現した以外は，いずれの事象も 1 名での発現であった。また，いずれの投与条件でも死亡，重篤な有害事象は発現しなかったが，「絶食下」投与の 1 名が有害事象（蕁麻疹）のため試験を中止した。その他，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見で臨床的に意義のある変化はみられなかった。これらのことから，ポマリドミドを「絶食下」又は「食後」に単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えられた。

「食後」投与により吸収速度が遅れる傾向がみられたが，総曝露量の差は小さく，安全性にも大きな問題はなかったことから，ポマリドミドは食事の影響を考慮せず投与できると考えられた。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

2.7.4.5.3.1 ポマリドミドが他の薬剤に及ぼす影響

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果から，ポマリドミドはチトクロムーP450（CYP）アイソザイムを阻害も誘導もしないことが明らかとなっている。また，*in vitro* 試験で，P 糖タンパクや他のトランスポーターを阻害しないことが明らかとなっている。したがって，臨床用量でポマリドミドと CYP の基質又はトランスポーターの基質とを併用した場合でも，ポマリドミドがこれらの基質に影響を及ぼし臨床的に意義のある薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。なお，これらの影響を検討するための臨床試験は実施していない（2.7.2.3.3.1 項）。

2.7.4.5.3.2 ポマリドミドに対する他の薬剤の影響

ポマリドミドは一部 CYP1A2 及び CYP3A4 の代謝を受け，わずかであるが CYP2C19 及び CYP2D6 の代謝も受けることが明らかとなっている。ポマリドミドは *in vitro* では P 糖タンパクの基質となりうる可能性が示唆されたが，ヒトではポマリドミドの吸収は良好であった。このことから，ポマリドミドと CYP の基質又はトランスポーターの基質とを併用した場合でも，これらの基質がポマリドミドに影響を及ぼし臨床的に意義のある薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（2.7.2.3.3.1 項）。

2.7.4.5.3.2.1 ケトコナゾール，フルボキサミン，カルバマゼピンとの相互作用

健康成人男性を対象に，ポマリドミドとケトコナゾール（CYP3A4 及び P 糖タンパクの阻害薬），フルボキサミン（CYP1A2 阻害薬），カルバマゼピン（CYP3A4 誘導薬）を併用したときの相互作用を検討した臨床試験を海外で実施している［CC-4047-CP-008 試験（CP-008 試験）］。

当該 CP-008 試験では，オープンラベルデザインを用いた。第 1 部と第 2 部で構成され，第 1 部は 3 期，第 2 部は 2 期で構成された。第 1 部の第 1 期はポマリドミド 4 mg の単回経口投与，第 2 期は 1～7 日目までケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回経口投与し，その期間中の 5 日目にポマリドミド 4 mg を単回経口投与した。第 3 期は 1～7 日目までケトコナゾール 200 mg 及びフルボキサミン 50 mg を 1 日 2 回経口投与し，その期間中の 5 日目にポマリドミド 4 mg を単回経口投与した。第 2 部の第 1 期はポマリドミド 4 mg の単回経口投与，第 2 期の 1 日目はカルバマゼピン 100 mg の 1 日 1 回経口投与，2～3 日目はカルバマゼピン 100 mg の 1 日 2 回経口投与，4～11 日目はカルバマゼピン 200 mg を 1 日 2 回経口投与し，その期間中の 10 日目にポマリドミド 4 mg を単回経口投与した。

当該試験の結果は 2.7.6.6 項に示し，以下にその概略を「ポマリドミドの薬物動態に対するケトコナゾールの影響」，「ケトコナゾール存在下でのポマリドミドの薬物動態に対するフルボキサミンの影響」，「ポマリドミドの薬物動態に対するカルバマゼピンの影響」に分けて記載した。

2.7.4.5.3.2.1.1 ポマリドミドの薬物動態に対するケトコナゾールの影響

ポマリドミド単独投与時とケトコナゾール併用投与時のポマリドミドの薬物動態を検討した結果，ポマリドミドの薬物動態パラメータである AUC 及び C_{max} で，ポマリドミド単独投与時とケトコナゾール併用投与時との幾何平均比%の 90%信頼区間は，治験実施計画書上で事前に規定していた 50%から 200%の範囲内であり，ポマリドミドの曝露量に顕著な変化は認められなかった（表 2.7.4-80）。

表 2.7.4-80 ポマリドミド単独投与時とケトコナゾール併用投与時とのポマリドミドの薬物動態パラメータの比較

	投与群	N	幾何平均	幾何平均比%†	幾何平均比%の 90%信頼区間
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	ポマリドミド単独	16	478.6	119.1	110.6, 128.3
	ケトコナゾール併用	16	570.0		
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	ポマリドミド単独	16	483.8	118.8	110.4, 127.9
	ケトコナゾール併用	16	575.0		
C_{max} (ng/mL)	ポマリドミド単独	16	48.8	107.3	101.1, 113.9
	ケトコナゾール併用	16	52.3		

†：ポマリドミド単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の幾何平均比
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.8

2.7.4.5.3.2.1.2 ケトコナゾール存在下でのポマリドミドの薬物動態に対するフルボキサミンの影響

ケトコナゾール存在下でのポマリドミド単独投与時とフルボキサミン併用投与時のポマリドミドの薬物動態を検討した結果，ケトコナゾール存在下でのポマリドミド単独投与時に対するフルボキサミン併用投与時の AUC の幾何平均比%の 90%信頼区間は，50%から 200%の範囲を逸脱した。したがって，ケトコナゾール存在下でポマリドミドとフルボキサミンを併用投与したとき，ポマリドミドの曝露量は臨床的に有意に高くなると判断された。一方，C_{max} はポマリドミドの単独投与時とフルボキサミンの併用投与時で顕著な差はなく，幾何平均比%の 90%信頼区間は治験

実施計画書上で事前に規定していた 50%から 200%の範囲内であった。したがって，ケトコナゾール存在下でポマリドミドとフルボキサミンを併用投与したときに認められたポマリドミドの AUC の上昇は，ポマリドミドの吸収の増加によるものではなく，消失の遅延（CL/F の低下）によるものと判断された（表 2.7.4-81）。

表 2.7.4-81 ケトコナゾール存在下でのポマリドミド単独投与時とフルボキサミン併用投与時のポマリドミドの薬物動態パラメータの比較

	投与群（ケトコナゾール存在下）	N	幾何平均	幾何平均比%†	幾何平均比%の 90%信頼区間
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	ポマリドミド単独	16	570.0	204.3	188.1, 222.0
	フルボキサミン併用	12	1164.7		
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	ポマリドミド単独	16	575.0	206.7	190.5, 224.3
	フルボキサミン併用	12	1188.6		
C_{max} (ng/mL)	ポマリドミド単独	16	52.3	113.1	105.8, 120.8
	フルボキサミン併用	12	59.2		

†：ケトコナゾール存在下でのポマリドミド単独投与時に対するフルボキサミン併用投与時の幾何平均比
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.8

2.7.4.5.3.2.1.3 ポマリドミドの薬物動態に対するカルバマゼピンの影響

ポマリドミド単独投与時とカルバマゼピン併用投与時のポマリドミドの薬物動態を検討した結果，AUC 及び C_{max} の幾何平均比%の 90%信頼区間は治験実施計画書上で事前に規定していた 50%から 200%の範囲内であり，ポマリドミドの曝露量に顕著な変化は認められなかった（表 2.7.4-82）。

表 2.7.4-82 ポマリドミド単独投与時とカルバマゼピン併用投与時とのポマリドミドの薬物動態パラメータの比較

	投与群	N	幾何平均	幾何平均比%†	幾何平均比%の 90%信頼区間
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	ポマリドミド単独	16	525.6	79.5	72.9, 86.6
	カルバマゼピン併用	16	417.7		
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	ポマリドミド単独	16	529.2	79.7	73.2, 86.7
	カルバマゼピン併用	16	421.6		
C_{max} (ng/mL)	ポマリドミド単独	16	48.8	75.0	67.8, 83.1
	カルバマゼピン併用	16	36.6		

†：ポマリドミド単独投与時に対するカルバマゼピン併用投与時の幾何平均比
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.9

当該試験の安全性として，第 1 部では全体で 16 名中 14 名（87.5%）に有害事象が発現した。投与期別ではポマリドミドの単独投与時で 16 名中 9 名（56.3%），ケトコナゾールとの併用投与時で 16 名中 9 名（56.3%），ケトコナゾール+フルボキサミンとの併用投与時で 16 名中 10 名（62.5%）に有害事象が認められた。全体での主な有害事象（発現被験者数 3 名以上）は「悪心」（6 名，37.5%），「頭痛」（6 名，37.5%），「嘔吐」（4 名，25.0%），「浮動性めまい」（4 名，25.0%），「口唇乾燥」（3 名，18.8%），「疲労」（3 名，18.8%）であった。投与期別では，ポマリドミドの単独投与時又はケトコナゾールとの併用投与時に発現した有害事象はいずれも 2 名以下であり，ケトコナゾール+

フルボキサミンとの併用投与時に発現した主な有害事象は「頭痛」（6 名，37.5%），「悪心」（5 名，31.3%），「浮動性めまい」（4 名，25.0%），「嘔吐」（3 名，18.8%）であった。

また，第 2 部では全体で 16 名中 7 名（43.8%）に有害事象が発現した。投与期別ではポマリドミドの単独投与時で 16 名中 5 名（31.3%），カルバマゼピンとの併用投与時で 16 名中 4 名（25.0%）に有害事象が認められた。個々の有害事象の発現被験者数はいずれも 2 名以下であった。

当該試験では死亡や重篤な有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象は第 1 部のケトコナゾール+フルボキサミンとの併用投与時に 3 名に認められ，その内訳は「嘔吐」（2 名，12.5%），「浮動性めまい」（2 名，12.5%），「頭痛」（2 名，12.5%），「腹部圧痛」（1 名，6.3%），「血中クレアチニン増加」（1 名，6.3%）であった。その他，臨床検査，バイタルサイン，心電図で臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 妊娠時の使用

ポマリドミドはサリドマイドと構造が類似しており，サリドマイドは催奇形性を有することが知られている。妊娠女性を対象とした臨床試験は実施されていないが，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ことから，妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には禁忌である。

ポマリドミドに関する一連の生殖発生毒性試験の結果を以下に要約した（2.4.5.5 項）。

ラットにポマリドミド（25，250，1000 mg/kg/day）を投与した受胎能及び初期胚発生試験では，全投与群で平均生存胚数の低下及び着床後胚損失率の増加が認められた。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験では，両種で催奇形性が認められた。ラットにポマリドミド 25，250，1000 mg/kg/day を投与したところ，膀胱欠損，甲状腺欠損，並びに腰椎及び胸椎の癒合及び異常配列の頻度増加が認められたが，母体毒性は認められなかった。ウサギにポマリドミド 10，100，250 mg/kg/day を投与したところ，サリドマイドと同様の催奇形性が認められた。全投与群で心臓の形成異常頻度の増加が認められ，250 mg/kg/day 投与群では統計学的な有意差が認められた。また，100，250 mg/kg/day 投与群では着床後胚損失率の軽度増加及び胎児体重の軽度低下が認められた。250 mg/kg/day 投与群で認められた胎児奇形は，四肢異常及びそれに関連する骨格異常，中程度の側脳室拡大，右鎖骨下動脈の位置異常，肺中葉欠損，低位腎，肝臓の形態異常，骨盤の骨化遅延又は未骨化，過剰肋骨及び骨化足根骨減少であった。母体毒性は，100，250 mg/kg/day 投与群で軽度の体重増加量抑制，トリグリセリド値の有意な低下及び脾臓重量の有意な低下が認められた。

なお，出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。

上述の生殖発生毒性試験の結果から，ポマリドミドがヒトで催奇形性を有する可能性が否定できないため，妊婦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。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。また，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

服用期間中及び中止 4 週間後までは性交時に適切な避妊法を講じることも必須である。さらに，男性女性を問わず，すべての患者はポマリドミドの服用開始から中止 4 週間後までは献血，精子・精液の提供をしてはならない。

申請者は，ポマリドミドに関する医薬品リスク管理計画（案）（1.11 項）を策定し，ポマリドミドによる催奇形性のリスクを最小化するための医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動として適正管理手順（RevMate）の実施を計画している。

2.7.4.5.4.2 授乳婦への使用

ポマリドミドがヒトの乳中に移行して母乳に排出されるか否かは不明である。しかし，ポマリドミドを投与した授乳ラットの乳汁中からポマリドミドが検出されており，ポマリドミド投与により乳児へ有害な影響を与える可能性が否定できないことから，授乳婦の患者にはポマリドミドを投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には，授乳を中止させること。

2.7.4.5.5 過量投与

ポマリドミドのヒトでの最高単回用量は 50 mg（健康成人），最高反復用量は 10 mg（MM 患者への 1 日 1 回投与）である。これまでに過量投与に関連した重篤な有害事象は報告されていない。しかし，ポマリドミドの過量投与に関する詳細情報はなく，ポマリドミド及びその代謝物が透析可能であるかどうかは明らかではない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物の乱用は検討していない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象は検討していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響は検討しておらず，また，精神機能障害に関する特別な試験も実施していない。

ポマリドミドの服用で，錯乱，疲労，意識レベルの低下，めまいの発現が報告されている。したがって，ポマリドミドの投与中は自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意すること。

なお，MM-003 試験の Pom+LD-dex 群（300 名）では，「神経系障害」（SOC）に分類される主な有害事象（PT）として，「浮動性めまい」が 37 名（12.3%），「末梢性感覚ニューロパチー」が 24 名（8.0%），「頭痛」が 23 名（7.7%），「振戦」が 17 名（5.7%）に発現した。また，「精神障害」（SOC）に分類される主な有害事象（PT）として，「不眠症」が 32 名（10.7%），「激越」が 15 名（5.0%），「錯乱状態」が 13 名（4.3%），「不安」が 11 名（3.7%）に発現した（表 2.7.6.11-19）。

2.7.4.5.9 アレルギー反応

サリドマイド又はレナリドミドによる重篤なアレルギー反応の既往のある患者にはポマリドミドを投与すべきではない。

2.7.4.5.10 多発性骨髄腫患者を対象とした海外第 I 相試験での安全性

本項では，MM 患者を対象とした海外第 I 相試験で評価した安全性の結果を示す。

2.7.4.5.10.1 海外 MM-001 試験

MM-001 試験は，再発又は難治性の MM 患者を対象とした第 I 相試験である。本試験では，単施設，オープンラベル用量漸増デザインを用いてポマリドミドの MTD，安全性，薬力学的作用，薬物動態を評価した。本試験は 2 つのコホートから構成され，コホート 1 では 1 日 1 回，コホート 2 では 2 日に 1 回ポマリドミド 1，2，5，10 mg を 4 週間投与した。

コホート 1 には MM 患者 24 名が登録され，ポマリドミド 1，2，5，10 mg がそれぞれ 6 名，9 名，6 名，3 名に 1 日 1 回投与された。24 名中 15 名が 28 日間の投与を完了し，9 名が試験を中止した。また，コホート 2 には MM 患者 21 名が登録され，ポマリドミド 1，2，5，10 mg がそれぞれ 4 名，4 名，10 名，3 名に 2 日 1 回投与された。21 名中 16 名が 28 日間の投与を完了し，5 名が試験を中止した。

コホート 1 では，用量制限毒性（DLT）は 1 mg 群で 6 名中 1 名（17%），2 mg 群で 9 名中 2 名（22%），5 mg 群で 6 名中 1 名（17%），10 mg 群で 3 名中 2 名（67%）に発現し，主な DLT は「好中球減少症」（グレード 4）であった。「好中球減少症」（グレード 4）の発現状況及び有害事象による試験中止の状況を考慮し，ポマリドミドの 1 日 1 回投与時の MTD は 2 mg と判断された。

また，コホート 2 では，DLT は 1 mg 群で 4 名中 0 名（0%），2 mg 群で 4 名中 1 名（25%），5 mg 群で 10 名中 1 名（10%），10 mg 群で 3 名中 3 名（100%）に発現し，主な DLT は「好中球減少症を伴う感染」（グレード 3），「好中球減少症」（グレード 4）であった。「好中球減少症」（グレード 4）の発現状況を考慮し，ポマリドミドの 2 日に 1 回投与時の MTD は 5 mg と判断された。

コホート 1 では全体で 24 名中 23 名（96%）に有害事象が認められた。全体で 3 名以上に発現した有害事象は「好中球減少症」（12 名，50.0%），「便秘」（4 名，16.7%），「感覚減退」（4 名，16.7%），「貧血 NOS」（3 名，12.5%），「血小板減少症」（3 名，12.5%），「下痢 NOS」（3 名，12.5%），「灼熱感 NOS」（3 名，12.5%），「呼吸困難 NOS」（3 名，12.5%），「皮膚乾燥」（3 名，12.5%），「皮疹 NOS」（3 名，12.5%）であった。

重篤な有害事象は 24 名中 8 名（33%）に発現し，主な重篤な有害事象は「好中球減少症（グレード 4）」（6 名，25%）であった。また，治験薬の投与中止に至った有害事象は 24 名中 9 名（38%）に発現し，主な治験薬の投与中止に至った有害事象は「好中球減少症（グレード 4）」（8 名，33%）であった。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割合は，用量増加に伴い高くなった。死亡は認められなかった。

コホート 2 では全体で 21 名中 19 名（90%）に有害事象が認められた。全体で 3 名以上に発現した有害事象は「好中球減少症」（7 名，33%），「咽頭炎」（6 名，29%），「咳嗽」（5 名，24%），「便秘」（4 名，19%），「胸痛」（4 名，19%），「血小板減少症」（3 名，14%），「上気道感染 NOS」（3 名，14%），「四肢痛」（3 名，14%），「浮動性めまい」（3 名，14%），「労作性呼吸困難」（3 名，14%），「変色痰」（3 名，14%）であった。

重篤な有害事象は 21 名中 4 名（19%）に発現し，主な重篤な有害事象は「好中球減少症（グレード 4）」（3 名，14%）であった。また，治験薬の投与中止に至った有害事象は 21 名中 5 名（24%）に発現し，その内訳は「血小板減少症（グレード 3）」及び「好中球減少症（グレード 3）」が 1 名，「好中球減少症（グレード 3）」が 1 名，「好中球減少症（グレード 4）」が 3 名であった。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割合は 10 mg 群で最も高かった。死亡は認められなかった。

MM-001 試験で重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.4.7.1- 7 に添付した。

2.7.4.5.10.2 海外 MM-002 試験（第 I 相期）

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 患者を対象とした第 I/II 相試験である。本試験では，多施設共同ランダム化用量漸増オープンラベルデザインを用いて，第 I 相期では 3+3 デザインを用いてポマリドミドの MTD を評価し，第 II 相期でポマリドミドの単独療法又はデキサメタゾンとの併用療法の有効性，安全性を評価した。第 I 相期のポマリドミドの開始用量は 2 mg で，1 サイクル 28 日間の 1～21 日目に投与した。患者を 2，3，4，5，6，8，10，12 mg の各投与群に順次割付けた。サイクル 1 完了後も，割付けられた用量でポマリドミドの投与継続が可能であり，病勢進行した被験者等はデキサメタゾンの追加併用可能とした。

MM-002 試験（第 I 相期）には 38 名が登録され，その内訳は 2，3，4，5 mg 群でそれぞれ 6，8，14，10 名であった。登録された被験者全員に治験薬が投与され，38 名が安全性解析対象集団となった。

ポマリドミドの投与期間（デキサメタゾン追加投与後を含む）の全体での中央値（範囲）は 21.3 週（2.1～126.0 週）であった。デキサメタゾンが追加投与された被験者は 22 名（57.9%）で，その内訳は 2，3，4，5 mg 群でそれぞれ 1，4，10，7 名であった。この 22 名でのデキサメタゾンの投与期間の中央値（範囲）は 15.9 週（2.4～116.0 週）であった。

DLT は全体で 8 名（21.1%）に発現し，その内訳は，2 mg 群で 6 名中 1 名（16.7%）に「疲労」，3 mg 群で 8 名中 1 名（12.5%）に「好中球減少症」，4 mg 群で 14 名中 2 名（14.3%）に「好中球減少症」，5 mg 群で 10 名中 4 名（40.0%）に「好中球減少症」が認められた。5 mg 群の 10 名中 4 名にグレード 4 の「好中球減少症」が発現したことから，ポマリドミドの MTD は 4 mg/日（1 サイクル 28 日間の 1～21 日目に投与）と判断された。

有害事象の発現状況の概要を表 2.7.4-83 に示す。全体での安全性解析対象 38 名全員に有害事象が発現し，グレード 3 又は 4 の有害事象は 31 名（81.6%）に発現した。また，重篤な有害事象は 19 名（50.0%）に発現したが，ポマリドミドの投与中止に至った有害事象の発現は少なく，7 名（18.4%）であった。2011 年 4 月 1 日のデータカットオフ時点までに 21 名（55.3%）が死亡した。

主な死因は「多発性骨髄腫」（9 名，23.7%），「疾患進行」（4 名，10.5%）であった。21 名中 2 名は治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡であり，その他の 19 名は治験薬の最終投与後 31 日以降の死亡であった。

表 2.7.4-83 MM-002 試験（第 I 相期）での有害事象の発現状況の概要

用量群	2 mg 群	3 mg 群	4 mg 群	5 mg 群	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
有害事象	6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	38 (100.0)
ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象	4 (66.7)	6 (75.0)	13 (92.9)	10 (100.0)	33 (86.8)
グレード 3 又は 4 の有害事象	5 (83.3)	5 (62.5)	12 (85.7)	9 (90.0)	31 (81.6)
重篤な有害事象	3 (50.0)	4 (50.0)	8 (57.1)	4 (40.0)	19 (50.0)
ポマリドミドとの関連性が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (14.3)	1 (10.0)	5 (13.2)
ポマリドミドの投与中止に至った有害事象	1 (16.7)	1 (12.5)	5 (35.7)	0 (0.0)	7 (18.4)
ポマリドミドの減量又は休薬に至った有害事象	1 (16.7)	7 (87.5)	9 (64.3)	10 (100.0)	27 (71.1)
用量制限毒性の有害事象	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	4 (40.0)	8 (21.1)
死亡	6 (100.0)	5 (62.5)	7 (50.0)	3 (30.0)	21 (55.3)

データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日 有害事象発現被験者数（%）
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.1，Table 14.3.2.5，Table 14.3.2.10

MM-002 試験（第 I 相期）全体での主な PT 別の有害事象（発現割合 20%以上）は，「疲労」（25 名，65.8%），「好中球減少症」（23 名，60.5%），「貧血」（17 名，44.7%），「呼吸困難」（14 名，36.8%），「筋痙縮」（11 名，28.9%），「悪心」（11 名，28.9%），「咳嗽」（10 名，26.3%），「発熱」（10 名，26.3%），「血小板減少症」（10 名，26.3%），「便秘」（9 名，23.7%），「嘔吐」（9 名，23.7%），「上気道感染」（9 名，23.7%），「食欲減退」（9 名，23.7%），「下痢」（8 名，21.1%），「背部痛」（8 名，21.1%），「浮動性めまい」（8 名，21.1%）であった。

ポマリドミドとの関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 10%以上）は，「好中球減少症」（18 名，47.4%），「疲労」（12 名，31.6%），「貧血」（9 名，23.7%），「筋痙縮」（8 名，21.1%），「便秘」（6 名，15.8%），「血小板減少症」（5 名，13.2%），「脱毛症」（5 名，13.2%），「そう痒症」（4 名，10.5%），「蕁麻疹」（4 名，10.5%），「下痢」（4 名，10.5%），「呼吸困難」（4 名，10.5%）であった。

グレード 3 又は 4 の主な有害事象（発現割合 10%以上）は，「好中球減少症」（20 名，52.6%），「貧血」（8 名，21.1%），「血小板減少症」（7 名，18.4%），「疲労」（6 名，15.8%），「敗血症」（4 名，10.5%）であった。3 名以上に発現した重篤な有害事象は，「敗血症」（4 名，10.5%），「肺炎」（3 名，7.9%）であった。発現割合が 10%以上のポマリドミドの減量又は休薬に至った有害事象は，「好中球減少症」（13 名，34.2%），「肺炎」（4 名，10.5%），「蕁麻疹」（4 名，10.5%）であったが，ポマリドミドの投与中止に至った有害事象は，いずれの事象も各 1 名のみでの発現であった。

MM-002 試験（第 I 相期）で有害事象により死亡した被験者一覧を表 2.7.4.7.1- 8，重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.4.7.1- 9 に添付した。

2.7.4.5.11 骨髄線維症患者を対象とした試験でのポマリドミドの安全性

骨髄増殖性腫瘍関連の骨髄線維症（MF）患者を対象としたポマリドミドの国際共同第 III 相試験で日本人の安全性を評価していることから，本項では，本申請とは効能・効果が異なるものの，参考として当該試験の日本人 MF 患者での安全性を記述した。

2.7.4.5.11.1 CC-4047-MF-002 試験（MF-002 試験）

MF-002 試験は，赤血球輸血依存性の貧血を有する MF 患者を対象とした第 III 相試験であり，国際共同，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，安全性，及び薬物動態を評価した。本試験では，ポマリドミド 0.5 mg/日群又はプラセボ群に 2 : 1 の比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 回連日経口投与した。

MF-002 試験には 252 名（ポマリドミド群 : 168 名，プラセボ群 : 84 名）の MF 患者が登録され，うち治験薬が投与された 250 名（ポマリドミド群 : 167 名，プラセボ群 : 83 名）が安全性解析対象集団となった。日本人 MF 患者はポマリドミド群に 7 名，プラセボ群に 2 名登録され，9 名全員に治験薬が投与された。

MF-002 試験全体での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。一方，日本人 MF 患者での治験薬投与期間の中央値（範囲）は，ポマリドミド群で 22.7 週（4.4～43.9 週），プラセボ群で 12.9 週（2.1～23.7 週）でありポマリドミド群では MF-002 試験全体と同様であったが，プラセボ群では全体と比べて短かった。

有害事象の発現状況の概要を表 2.7.4-84 に示す。全体ではポマリドミド群 167 名中 163 名（97.6%），プラセボ群 83 名中 80 名（96.4%）とほぼすべての MF 患者で有害事象が発現した。日本人 MF 被験者ではポマリドミド群，プラセボ群とも全員に有害事象が発現した。グレード 3 又は 4 の有害事象はポマリドミド群 167 名中 93 名（55.7%）［うち日本人 MF 患者 7 名中 4 名（57.1%）］，プラセボ群 83 名中 43 名（51.8%）［うち日本人 MF 患者 2 名中 1 名（50.0%）］に発現した。重篤な有害事象はポマリドミド群 167 名中 72 名（43.1%）［うち日本人 MF 患者 7 名中 3 名（42.9%）］，プラセボ群 83 名中 28 名（33.7%）［うち日本人 MF 患者 2 名中 1 名（50.0%）］に発現した。治験薬の最終投与後 28 日以内に死亡した被験者はポマリドミド群 167 名中 11 名（6.6%），プラセボ群 83 名中 7 名（8.4%）であり，そのうち日本人 MF 患者はポマリドミド群の 1 名（14.3%）のみであった。

表 2.7.4-84 MF-002 試験での有害事象の発現状況の概要

	全体		日本人	
割付け群	ポマリドミド群	プラセボ群	ポマリドミド群	プラセボ群
安全性解析対象集団	167	83	7	2
有害事象	163 (97.6)	80 (96.4)	7 (100.0)	2 (100.0)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	89 (53.3)	32 (38.6)	5 (71.4)	1 (50.0)
グレード 3 又は 4† の有害事象	93 (55.7)	43 (51.8)	4 (57.1)	1 (50.0)
死亡（すべて）	40 (24.0)	20 (24.1)	1 (14.3)	1 (50.0)
最終投与後 28 日以内の死亡	11 (6.6)	7 (8.4)	1 (14.3)	0 (0.0)
最終投与後 29 日目以降の死亡	29 (17.4)	13 (15.7)	0 (0.0)	1 (50.0)
重篤な有害事象	72 (43.1)	28 (33.7)	3 (42.9)	1 (50.0)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	23 (13.8)	7 (8.4)	2 (28.6)	1 (50.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	46 (27.5)	14 (16.9)	2 (28.6)	1 (50.0)
治験薬の休薬に至った有害事象	47 (28.1)	17 (20.5)	2 (28.6)	0 (0.0)

†：NCI CTCAE version 4.0 有害事象発現被験者数（%）
Source：5.3.5.4.1 項 MF-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.1，Table 14.3.2.7.2，Table 14.3.2.7.3

MF-002 試験で 10%以上の割合で発現した有害事象の発現状況を表 2.7.4-85 に示す。

ポマリドミド群全体（167 名）での発現割合が 20%以上であった PT 別の有害事象は，「末梢性浮腫」（53 名，31.7%）であり，プラセボ群（83 名）での発現割合と比べ 10%以上高かった。一方，ポマリドミド群のうち日本人 MF 患者（7 名）で 2 名以上に発現した PT 別の有害事象は，「末梢性浮腫」（3 名，42.9%），「発疹」（3 名，42.9%），「腹水」（2 名，28.6%），「嘔吐」（2 名，28.6%），「心不全」（2 名，28.6%）であった。

表 2.7.4-85 MF-002 試験での有害事象の発現状況（発現割合 10%以上）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体		日本人	
	ポマリドミド群	プラセボ群	ポマリドミド群	プラセボ群
安全性解析対象集団	167	83	7	2
有害事象	163 (97.6)	80 (96.4)	7 (100.0)	2 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	102 (61.1)	44 (53.0)	4 (57.1)	1 (50.0)
末梢性浮腫	53 (31.7)	14 (16.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
疲労	33 (19.8)	16 (19.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	32 (19.2)	12 (14.5)	0 (0.0)	1 (50.0)
無力症	22 (13.2)	8 (9.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性浮腫	3 (1.8)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
倦怠感	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
胃腸障害	92 (55.1)	47 (56.6)	5 (71.4)	1 (50.0)
下痢	32 (19.2)	18 (21.7)	1 (14.3)	1 (50.0)
便秘	23 (13.8)	9 (10.8)	1 (14.3)	0 (0.0)
悪心	18 (10.8)	16 (19.3)	0 (0.0)	1 (50.0)
腹痛	17 (10.2)	10 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	11 (6.6)	8 (9.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
口内炎	7 (4.2)	2 (2.4)	1 (14.3)	0 (0.0)
腹水	6 (3.6)	2 (2.4)	2 (28.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	91 (54.5)	23 (27.7)	6 (85.7)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	13 (7.8)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
蜂巣炎	5 (3.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
膀胱炎	3 (1.8)	2 (2.4)	1 (14.3)	0 (0.0)
咽頭炎	3 (1.8)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
単純ヘルペス	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
感染	2 (1.2)	1 (1.2)	1 (14.3)	0 (0.0)
癰	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)

表 2.7.4-85 MF-002 試験での有害事象の発現状況（発現割合 10%以上）（続き）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体		日本人	
	ポマリドミド群	プラセボ群	ポマリドミド群	プラセボ群
安全性解析対象集団	167	83	7	2
爪囲炎	1 (0.6)	1 (1.2)	1 (14.3)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	67 (40.1)	24 (28.9)	1 (14.3)	0 (0.0)
呼吸困難	27 (16.2)	9 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	23 (13.8)	9 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	65 (38.9)	25 (30.1)	2 (28.6)	0 (0.0)
好中球減少症	26 (15.6)	5 (6.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
血小板減少症	22 (13.2)	12 (14.5)	1 (14.3)	0 (0.0)
脾腫	5 (3.0)	1 (1.2)	1 (14.3)	0 (0.0)
食欲減退	18 (10.8)	7 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	6 (3.6)	5 (6.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
低血糖症	3 (1.8)	1 (1.2)	1 (14.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	44 (26.3)	13 (15.7)	5 (71.4)	0 (0.0)
発疹	11 (6.6)	2 (2.4)	3 (42.9)	0 (0.0)
紅斑	5 (3.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
皮膚乾燥	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
紫斑	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	43 (25.7)	26 (31.3)	3 (42.9)	0 (0.0)
筋痙縮	8 (4.8)	5 (6.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
背部痛	7 (4.2)	4 (4.8)	1 (14.3)	0 (0.0)
関節痛	5 (3.0)	8 (9.6)	1 (14.3)	0 (0.0)
側腹部痛	2 (1.2)	2 (2.4)	1 (14.3)	0 (0.0)
臨床検査	38 (22.8)	17 (20.5)	1 (14.3)	0 (0.0)
血中鉄増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
神経系障害	37 (22.2)	31 (37.3)	0 (0.0)	1 (50.0)
浮動性めまい	17 (10.2)	12 (14.5)	0 (0.0)	1 (50.0)
心臓障害	34 (20.4)	8 (9.6)	3 (42.9)	0 (0.0)
心不全	9 (5.4)	1 (1.2)	2 (28.6)	0 (0.0)
心房細動	5 (3.0)	1 (1.2)	1 (14.3)	0 (0.0)
動悸	4 (2.4)	1 (1.2)	1 (14.3)	0 (0.0)
血管障害	20 (12.0)	6 (7.2)	1 (14.3)	0 (0.0)
血栓性静脈炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	16 (9.6)	8 (9.6)	0 (0.0)	1 (50.0)
骨髄線維症	10 (6.0)	6 (7.2)	0 (0.0)	1 (50.0)
精神障害	16 (9.6)	6 (7.2)	0 (0.0)	1 (50.0)
不眠症	6 (3.6)	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (50.0)
腎および尿路障害	16 (9.6)	6 (7.2)	2 (28.6)	0 (0.0)
腎症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害	12 (7.2)	4 (4.8)	2 (28.6)	0 (0.0)
胆石症	3 (1.8)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
肝腫大	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
胆嚢ポリープ	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
門脈圧亢進症	1 (0.6)	2 (2.4)	1 (14.3)	0 (0.0)

有害事象名は MedDRA/J version15.1 で表示　　有害事象発現被験者数（%）
データカットオフ日：2013 年 1 月 16 日
Source：5.3.5.4.1 項 MF-002 治験総括報告書 Table 14.3.2.2.1

ポマリドミド群全体で発現した主な治験薬との関連性が否定できない有害事象（PT）（発現割合 5%以上）は，「好中球減少症」（14 名，8.4%），「血小板減少症」（12 名，7.2%），「疲労」（12 名，

7.2%），「便秘」（11 名，6.6%），「無力症」（9 名，5.4%）であり，これらの事象のうち「疲労」はプラセボ群と比べポマリドミド群での発現割合が 5%以上高かった。一方，ポマリドミド群のうち日本人 MF 患者で 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（PT）は「発疹」（2 名，28.6%）のみであった。プラセボ群で唯一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「骨髄線維症」（1 名）であった。

ポマリドミド群全体で発現した主なグレード 3 又は 4 の有害事象（PT）（発現割合 10%以上）は，「好中球減少症」（24 名，14.4%），「血小板減少症」（21 名，12.6%）であり，これらの事象のうち「好中球減少症」はプラセボ群と比べポマリドミド群での発現割合が 5%以上高かった。一方，ポマリドミド群のうち日本人 MF 患者で 2 名以上に発現したグレード 3 又は 4 の有害事象（PT）は「心不全」（2 名，28.6%）のみであった。プラセボ群で唯一発現したグレード 3 又は 4 の有害事象（PT）は「骨髄線維症」（1 名）であった。

ポマリドミド群全体で発現した主な重篤な有害事象（PT）（発現割合 5%以上）は，「骨髄線維症」（9 名，5.4%）のみであり，プラセボ群と比べて発現割合が 3%以上高かった重篤な有害事象はなかった。一方，ポマリドミド群のうち日本人 MF 患者で発現した重篤な有害事象（PT）は「心不全」（2 名，28.6%），「蜂巣炎」（1 名，14.3%）のみであり，プラセボ群で唯一発現した重篤な有害事象（PT）は「骨髄線維症」（1 名）であった。

ポマリドミド群全体で発現した主な治験薬の休薬に至った有害事象（PT）（発現割合 5%以上）は，「好中球減少症」（13 名，7.8%），「血小板減少症」（9 名，5.4%）であり，「好中球減少症」はプラセボ群と比べてポマリドミド群での発現割合が 5%以上高かった。一方，日本人 MF 患者ではポマリドミド群でのみ治験薬の休薬に至った有害事象（PT）が発現し，その事象は「好中球減少症」（1 名），「蜂巣炎」（1 名）であった。

ポマリドミド群全体で発現した主な治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）（2 名以上で発現）は，「血小板減少症」（6 名，3.6%），「骨髄線維症」（6 名，3.6%），「好中球減少症」（3 名，1.8%），「疲労」（2 名，1.2%）であった。一方，ポマリドミド群のうち日本人 MF 患者で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）は「心不全」（1 名），「発疹」（1 名）のみであり，プラセボ群で唯一発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）は「骨髄線維症」（1 名）のみであった。

治験薬の最終投与後 28 日以内に死亡した被験者のうち，2 名以上でみられた死因（PT）は，ポマリドミド群では「心停止」，「肺炎」（いずれも 2 名）であり，プラセボ群では「多臓器不全」（2 名）であった。日本人 MF 患者の死亡はポマリドミド群の 1 名のみであり，死因は「心不全」であった。

当該試験での日本人 MF 患者は全体で 9 名（ポマリドミド群：7 名，プラセボ群：2 名）と非常に少なく，人種間での有害事象の発現割合の差を評価することは困難であるものの，日本人 MF 患者（ポマリドミド群）での PT 別の有害事象，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で，日本人特有の問題は認められなかった。

2.7.4.5.12 健康成人男性を対象とした海外第 I 相試験

本項では，健康成人男性を対象とした海外第 I 相試験で評価した安全性データの要約を示す。なお，海外第 I 相薬物相互作用試験［CC-4047-CP-008 試験］の安全性データは 2.7.4.5.3 項に示した。個々の臨床試験の要約は 2.7.6 項に添付する。

2.7.4.5.12.1 海外第 I 相単回投与試験［1398/132］

本試験は，健康成人男性を対象としたポマリドミドの単回経口投与による第 I 相プラセボ対照単盲検用量漸増試験であり，ポマリドミドを単回投与したときの安全性，忍容性，薬物動態，薬力学的作用を評価した。ポマリドミド 1，5，10，25，50 mg の 5 用量のコホートに各 6 名が割り当てられ，各コホートの 6 名中 4 名に該当用量を，残りの 2 名にプラセボをそれぞれ単回経口投与した。本試験には健康成人男性 30 名が登録され，全員に治験薬が投与された。また，全員が試験を中止することなく，完了した。

ポマリドミド 1～50 mg を健康成人男性に単回経口投与したとき，重篤な有害事象は認められなかった。ポマリドミドが投与された被験者全体では，有害事象（PT）として「損傷」，「皮膚障害」が各 2 名に発現した他は，いずれの事象も各 1 名の発現であった。用量別の有害事象として，「皮膚障害」が 50 mg の 2 名に発現したが，その他の事象に用量依存的な傾向はみられなかった。発現した有害事象の程度は，その多くが軽度で対症療法なしに回復した。

その他，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査，身体所見に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2.7.4.5.12.2 海外第 I 相マスバランス試験［CC-4047-CP-004 試験］

本試験は，健康成人男性を対象としたポマリドミド 2 mg 懸濁液（約 100 μCi の［^{14}C］ポマリドミドを含む）を単回経口投与したときの吸収，代謝，排泄を評価する第 I 相オープンラベル試験である。被験者には 8 時間以上の絶食後，ポマリドミド 2 mg 懸濁液（約 100 μCi の［^{14}C］ポマリドミドを含む）が単回経口投与された。

本試験には健康成人男性 8 名が登録され，全員に治験薬が投与された。また，全員が試験を中止することなく，完了した。

有害事象は 8 名中 3 名に 7 件発現し，そのほとんどの有害事象の程度は軽度であった。いずれの有害事象に対しても治験責任医師等は治験薬との関連性はないと判断した。また，本試験で，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象，死亡は認められなかった。

有害事象（PT）として，「下痢」が 2 名に発現した他は，いずれも各 1 名の発現であった。その他，臨床検査，バイタルサイン，心電図，身体所見で治験薬に関連する変化はみられなかった。

2.7.4.5.12.3 海外第 I 相生物学的同等性試験［CC-4047-CP-005 試験］

本試験では，健康成人男性を対象に第 I 相単施設ランダム化 2 群 3 期クロスオーバーオープンラベルデザインを用いて，ポマリドミド 2 mg の「旧カプセル製剤（対照製剤）」に対する「新カプセル製剤（試験製剤）」の生物学的同等性を評価した。全体で 28 名が登録され，全員に治験薬が投与された。

健康成人男性に，ポマリドミド 2 mg の「旧カプセル製剤（対照製剤）」，「新カプセル製剤（試験製剤）」を絶食下で単回経口投与，又は「新カプセル製剤（試験製剤）」を食後に単回経口投与したとき，有害事象は 28 名中 11 名（39.3%）に発現し，その程度はいずれも軽度であった。また，投与条件別では，有害事象は対照製剤（絶食下）投与で 27 名中 4 名（14.8%），試験製剤（絶食下）

投与で 28 名中 6 名（21.4%），試験製剤（食後）投与で 26 名中 3 名（11.5%）に発現した。死亡，重篤な有害事象は認められなかったが，試験製剤（絶食下）が投与された 1 名が有害事象（蕁麻疹）のため試験中止となった。

主な有害事象（PT）は「頭痛」（4 名），「浮動性めまい」（2 名），「腹痛」（2 名），「口腔咽頭痛」（2 名）であり，その他の有害事象はすべて 1 名ずつの発現であった。その他，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見で，臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2.7.4.5.12.4 海外第 I 相反復投与試験［CC-4047-CP-006 試験］

本試験は，健康成人男性を対象としたポマリドミドの反復投与による第 I 相ランダム化プラセボ対照二重盲検試験であり，ポマリドミド 0.5，1，2 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの安全性，忍容性，薬物動態を評価した。全体で 33 名が登録され，全員に治験薬が投与された。用量別の内訳では，ポマリドミド 0.5 mg が 8 名（0.5 mg 群），1.0 mg が 8 名（1.0 mg 群），2.0 mg が 8 名（2.0 mg 群），プラセボが 9 名（プラセボ群）に投与された。

有害事象（PT）として「鼻閉」（2 名，いずれも 0.5 mg 群），「インフルエンザ様疾患」（1 名，2.0 mg 群），「鼻咽頭炎」（1 名，0.5 mg 群），「鼻炎」（1 名，0.5 mg 群），「そう痒症」（1 名，0.5 mg 群）が発現した。しかし，発現したすべての有害事象の程度は軽度で，治験薬との関連性もないと判断された。死亡，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象は認められなかった。

その他，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見で，臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2.7.4.5.12.5 海外第 I 相生物学的同等性試験［CC-4047-CP-007 試験］

本試験では，健康成人男性を対象に第 I 相単施設ランダム化オープンラベル 2 群 2 期クロスオーバーデザインを用いて，ポマリドミドカプセル（1，2，3，4 mg カプセル）の生物学的同等性を評価した。

健康成人男性に絶食下でポマリドミドの「4 mg カプセル×1」，「2 mg カプセル×2」，「3 mg カプセル×1」，「2 mg カプセル×1+1 mg カプセル×1」を単回経口投与したとき，有害事象は「4 mg カプセル×1」で 36 名中 3 名（8.3%），「2 mg カプセル×2」で 35 名中 5 名（14.3%），「3 mg カプセル×1」で 35 名中 3 名（8.6%），「2 mg カプセル×1+1 mg カプセル×1」で 35 名中 2 名（5.7%）に発現した。

個々の有害事象（PT）では，「2 mg カプセル×2」で「頭痛」が 3 名（8.6%）に発現したが，その他に「4 mg カプセル×1」，「2 mg カプセル×2」，「3 mg カプセル×1」，「2 mg カプセル×1+1 mg カプセル×1」で認められた有害事象はすべて各 1 名の発現であった。

重篤な有害事象として，「心房細動」が「2 mg カプセル×2」の 1 名に発現し，治験薬との関連性が否定できないと判定された。また，試験中止に至った有害事象として，「尿中白血球」が「2 mg カプセル×1+1 mg カプセル×1」の 1 名に発現したが，治験薬との関連性はないと判定された。

その他，臨床検査，バイタルサイン，身体所見で臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.5.12.6 海外第 I 相臨床薬理試験［CC-4047-CP-010 試験］

本試験では，健康成人男性を対象に第 I 相単施設ランダム化二重盲検 4 期クロスオーバーデザインを用いて，ポマリドミドを経口投与したときの QT 間隔への影響を評価した。

健康成人男性に絶食下でプラセボ，ポマリドミド 4 mg，20 mg 及び陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg の 4 レジメンを投与順を変えてそれぞれ単回投与する 4 グループに被験者をランダムに割付けた。各レジメン投与の間には 7～14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

本試験には 72 名が登録され，64 名が試験を完了した。

本試験で発現した心電図関連の異常は「洞性不整脈」,「洞性徐脈」,「異所性心房律動」,「QTcF の延長」,「非特異的 T 波異常／T 波異常」であった。

「洞性不整脈」はプラセボ投与時で 1 名に認められた。

「洞性徐脈」はプラセボ投与時で 6 名（9.0%），ポマリドミド 4 mg 投与時で 5 名（7.1%），20 mg 投与時で 5 名（7.4%）に認められたが，いずれも心拍数 40 bpm 以上 50 bpm 未満の範囲内での変化であり，本試験で規定した重要な変化（心拍数 40 bpm 未満）には該当しなかった（5.3.4.1.1 項 CP-010 ECG 報告書 Table 14.2.2.1）。

「異所性心房律動」はモキシフロキサシン 400 mg 投与時で 1 名に認められた。

「QTcF の延長」はポマリドミド 20 mg 投与時で 1 名（1.5%）に認められた。当該被験者は治験薬投与 1.5 時間後に測定した 3 回のうち 1 回で QTcF が 455 ms であったが, 同一測定時点の残り 2 回は正常範囲内（450 ms 未満）であり, 3 回の平均値は正常範囲内であった（5.3.4.1.1 項 CP-010 ECG 報告書 Listing 16.2.6.4）。

「非特異的 T 波異常／T 波異常」はポマリドミド 4 mg 投与時で 3 名（4.3%），20 mg 投与時で 2 名（2.9%）に認められた。なお,「非特異的 T 波異常／T 波異常」には「異常 T 波」,「平坦 T 波」,「非対称逆転 T 波」が含まれる。

本試験では，U 波異常は認められなかった。また，心電図上でトルサード ド ポアント，心室性頻脈，心室細動，心室粗動等の潜在的な催不整脈作用を示唆するような事象を認めた被験者はいなかった。

ポマリドミド投与時に発現した有害事象は，ポマリドミド 20 mg 投与時に 7 名（10.3%）及びポマリドミド 4 mg 投与時に 1 名（1.4%）認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象は，ポマリドミド 20 mg 投与時に 4 名（5.9%）認められた。

ポマリドミド投与時に発現した有害事象（PT）として,「皮膚刺激」がポマリドミド 20 mg 投与時に 2 名（2.9%）及びポマリドミド 4 mg 投与時に 1 名（1.4%）発現した他は，いずれの有害事象も 1 名での発現であった。

ポマリドミド 20 mg 投与時の 1 名に認められた中等度の「紅斑」を除き，有害事象はいずれも軽度であった。試験中止に至った有害事象はポマリドミド 20 mg 投与時の 1 名（紅斑）に認められた。

本試験で，重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

バイタルサイン又は 12 誘導心電図に治験薬と関連のある明らかな傾向は認められなかった。試験期間中に臨床的に問題となる臨床検査値異常，身体所見は認められなかった。

2.7.4.6 市販後データ

ポマリドミドは, 米国では「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」の治療薬として 2013 年 2 月 8 日に米国食品医薬品局から Accelerated approval（迅速承認）を取得した。また，欧州でも 2013 年 8 月 5 日に「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」の治療薬として欧州医薬品庁から承認を取得した。その後，2014 年 1 月 20 日にカナダでも「レナリドミド及びボルテゾミブの治療が無効で，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」の治療薬として承認を取得し，現在，米国，カナダ，欧州で市販されている。

市販後以降のポマリドミドの最新の定期安全性報告（PSUR）を 5.3.6.1 項に添付した。

米国での承認日である 2013 年 2 月 8 日以降 2014 年 2 月 7 日時点までのポマリドミドの使用者は約 11,997 名であった。そのうち，Celgene 社が実施している臨床試験で 495 名にポマリドミドが投与開始され，累積では 1724 名にポマリドミドが投与された。医師主導型臨床試験では，1540 名にポマリドミドが投与された。したがって，Celgene 社が実施している臨床試験及び医師主導型臨床試験を併せると, 累積では世界中で 3264 名にポマリドミドが投与されたと考えられる。一方, Named Patient Program（承認後に医師の要望に基づき製造販売業者が患者を登録した上で医薬品を提供するプログラム）やコンパッショネートユースも含め，市販後ではおよそ 8733 名にポマリドミドが投与されたと推計される。

特に重要と考えられる安全性に関する情報（SPM，QT 延長）を以下に示した。

2.7.4.6.1 二次発がん

SPM の発現状況を，安全性データベース（2013 年 2 月 8 日から 2014 年 2 月 7 日までの期間）を用いて検索し，血液がんと固形腫瘍とに分けて示した。

2.7.4.6.1.1 血液がん

MedDRA（version 16.1）高位グループ用語／高位語（HLGTs/HLTs）の「造血系新生物（白血病およびリンパ腫を除く）」,「白血病」,「ホジキン病」,「非ホジキン B 細胞性リンパ腫」「非ホジキン T 細胞性リンパ腫」,「組織型不明の非ホジキンリンパ腫」,「リンパ腫 NEC」に該当する事象を検索した。その結果，9 件の報告が抽出され，そのうち 2 件は該当事象に関連する死亡の報告であった。9 件中 5 件は病勢進行に該当し，結果的に SPM には分類されなかった。病勢進行に該当した 5 件中 4 件は MF 患者での急性骨髄性白血病（AML）への移行であり，残りの 1 件は骨髄異形成症候群（MDS）患者での疾患進行であった。病勢進行以外の 4 件（AML：2 件，AML 及び MDS：1 件，MDS：1 件）は SPM の可能性があるが，いずれも死亡には至っていない。なお，B 細胞性の悪性腫瘍は報告されていない。

当該報告期間中の二次性血液がんの報告率は，当該期間中の推定曝露患者数に基づくと 0.04%（4 報／9522 名）であった。

2.7.4.6.1.2 固形腫瘍

MedDRA（version 16.1）高位グループ用語／高位語（HLGTs/HLTs）の「悪性および詳細不明の乳房新生物（乳頭を含む）」，「悪性および詳細不明の内分泌新生物」，「悪性および詳細不明の消化管新生物」，「悪性および詳細不明の肝胆道系新生物」，「中皮腫」，「悪性および詳細不明のその他および部位不明新生物」，「眼球新生物」，「悪性および詳細不明の腎尿路系新生物」，「性別不明の生殖器系および泌尿生殖器系新生物 NEC」，「悪性および詳細不明の女性生殖器系新生物」，「悪性および詳細不明の男性生殖器系新生物」，「悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物」，「悪性および詳細不明の骨格系新生物」，「皮膚黒色腫（眼球を除く）」，「悪性および詳細不明の軟部組織新生物 NEC（肉腫を除く）」，「軟部組織肉腫，組織型不明」，「悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）」に該当する事象を検索した。その結果，22 件の報告が抽出され，そのうち 15 件は固形腫瘍で，残りの 7 件は侵襲性の固形腫瘍とは異なる非黒色腫皮膚がんであった。

22 件中 2 件は二次性固形腫瘍に関連する死亡の報告であった。このうち 1 件はポマリドミドの投与期間が 1 ヵ月と短く，この 1 ヵ月間で肺への遠隔転移を伴う進行転移性腎細胞癌（ステージ 4）に発現／進行したとは考えにくいため，ポマリドミドとの関連性はないと判断された。残る 1 件の死亡は多発性嚢胞腎の病歴を有する高齢の男性で発現し，MF に対してポマリドミドが 23 ヵ月間投与された後に腎細胞癌が発現した。ポマリドミドの投与は中止されたが，腎細胞癌への治療は行われなかった。5 ヵ月後，肺転移に伴うと考えられる心肺機能の急激な悪化により死亡した。合併していた成人型多発性嚢胞腎は腎臓癌発現の重大なリスクファクターであり，進行転移性腎細胞癌発現の有力な原因と考えられる。

当該報告期間中の二次性固形腫瘍の報告率は，当該期間中の推定曝露患者数に基づくと 0.23%（22 報／9522 名）であった。

2.7.4.6.2 QT 延長

安全性データベース（2013 年 2 月 8 日から 2014 年 2 月 7 日までの期間）を用いて，MedDRA（version 16.1）SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」（広域）に該当する事象を検索した。その結果 18 件の報告が抽出されたが，いずれの事象も実際の QT 延長発現が疑われるような情報はなかった。

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 MM-011 試験の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日カットオフデータ

MM-011 試験の 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点での治験薬の投与期間を表 2.7.4-86 に示す。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点で 36 名が登録され，治験薬が投与され，安全性解析対象集団となった。治験薬投与期間の中央値は 10.95 週（1.3～36.0 週）であった。

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）

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

セルジーン株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.3 臨床的有効性の参考文献 2.7.3.7 項

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）

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

セルジーン株式会社

目 次

2.7.6.1 第 I 相生物学的同等性試験【CC-4047-CP-005】（海外） 1
2.7.6.2 第 I 相生物学的同等性試験【CC-4047-CP-007】（海外） 1
2.7.6.3 第 I 相単回投与試験【1398/132】（海外） 1
2.7.6.4 第 I 相反復投与試験【CC-4047-CP-006】（海外） 1
2.7.6.5 第 I 相マスバランス試験【CC-4047-CP-004】（海外） 1
2.7.6.6 第 I 相薬物相互作用試験【CC-4047-CP-008】（海外） 1
2.7.6.7 第 I 相試験【CC-4047-MM-001-PK/CDC-407-00-001-PK】（海外） 1
2.7.6.8 第 I 相試験【CC-4047-MM-001/CDC-407-00-001】（海外） 1
2.7.6.9 第 I/II 相試験【CC-4047-MM-002】第 I 相期（海外） 1
2.7.6.10 第 I 相 thorough QT 試験【CC-4047-CP-010】（海外） 1
2.7.6.11 第 III 相試験【CC-4047-MM-003】（海外） 1
2.7.6.12 第 II 相試験【CC-4047-MM-011】（国内） 1
2.7.6.13 第 I 相試験【CC-4047-MM-004】（国内） 1
2.7.6.14 第 I/II 相試験【CC-4047-MM-002】第 II 相期（海外） 1
2.7.6.15 第 II 相試験【IFM 2009-02】（海外） 1
2.7.6.16 第 III 相試験【CC-4047-MF-002】（国際共同試験） 1

2.7.6.1　第 I 相生物学的同等性試験【CC-4047-CP-005】（海外）

2.7.6.1.1　試験の概要

健康成人男性を対象に，海外で実施したポマリドミドの 2 mg カプセル対照製剤に対する 2 mg カプセル試験製剤の生物学的同等性試験【CC-4047-CP-005】の概要を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1　第I相生物学的同等性試験【CC-4047-CP-005】の概要

治験の標題： 健康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	
プロトコール番号：CC-4047-CP-005	
治験実施施設：米国 1 施設	
公表文献：なし	
治験期間： 最初の被験者の登録日　　：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**開発 Phase**：第 I 相
治験目的： 【主要目的】 健康男性を対象にポマリドミド 2 mg の旧カプセル製剤（対照製剤）に対する新カプセル製剤（試験製剤）の生物学的同等性を評価する。 【副次目的】 ポマリドミド 2 mg の新カプセル製剤（試験製剤）の薬物動態に与える食事の影響を評価する。	
治験方法： 本試験では，健康男性を対象に単施設，ランダム化，2 群 3 期クロスオーバー，オープンラベルデザインを用いて，ポマリドミド 2 mg の旧カプセル製剤（対照製剤）に対する新カプセル製剤（試験製剤）の生物学的同等性を評価するとともに，ポマリドミドのバイオアベイラビリティに与える食事の影響を評価した。本試験は以下の A，B，C の条件下で，3 期（第 1 期，第 2 期，第 3 期）に分けてポマリドミドを投与した。 • 投与 A：ポマリドミド 2 mg の旧カプセル製剤（対照製剤）を絶食下で単回経口投与 • 投与 B：ポマリドミド 2 mg の新カプセル製剤（試験製剤）を絶食下で単回経口投与 • 投与 C：ポマリドミド 2 mg の新カプセル製剤（試験製剤）を食後に単回経口投与 被験者は，ABC 又は BAC の順に投与する 2 つの群（ABC の投与順では第 1 期に投与 A，第 2 期に投与 B，第 3 期に投与 C を実施し，BAC の投与順では第 1 期に投与 B，第 2 期に投与 A，第 3 期に投与 C を実施）に 14 名ずつランダムに割付けられた。投与 A 及び投与 B での絶食下での投与は，一晩（10 時間以上）絶食した後に実施した。投与 C での食後投与は，一晩（10 時間以上）絶食した後，朝食［高脂肪（全カロリーの約 50%）･高カロリー（約 800～1000 キロカロリー），30 分以内に摂取］開始から 30 分（± 5 分）後に実施し，試験製剤の薬物動態に与える食事の影響を評価した。 本試験では第 1 期の治験薬投与 21～2 日前にスクリーニングを実施し，各期の治験薬投与 1 日前から投与直前までにベースライン時の検査を実施した。さらに，各期はそれぞれ 4 日間とし，治験薬投与及び検体採取を行った。各期の投与と投与の間は 7 日以上（10 日以下）の washout 期間を設けた。加えて，第 3 期の投与後 7～10 日目をフォローアップ期とし，被験者の安全性を確認した。 血液検体は，各期で治験薬投与前から投与 72 時間後まで採取し，血漿中ポマリドミド濃度を液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）で測定した。また，安全性の観察･検査項目は，有害事象，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査であった。	

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時　登録数：28 名
解析時　登録数：28 名，治験薬投与被験者数：28 名，試験中止被験者数：2 名
薬物動態解析対象集団：28 名，安全性解析対象集団：28 名

診断及び主な組入れ基準：

1.　選択基準

以下のすべての基準を満たす者を本試験の適格者とした。

1)　治験の内容を理解でき，自由意思で同意書に署名できる者
2)　治験責任医師等とコミュニケーションがとれ，治験実施計画書上の規定を理解，遵守できる者
3)　同意取得時に年齢 18～55 歳，BMI 19～30 kg/m^2，体重 60～100 kg の男性。人種は不問
4)　病歴，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図から，治験責任医師が健康であると判断した者
5)　治験中及び治験薬の最終投与後 28 日間は妊娠可能な女性との性交渉の際にコンドームを使用することに同意した者
6)　治験中及び治験薬の最終投与後 28 日間は精液を提供しないことに同意した者
7)　妊娠への警告と胎児曝露のリスクのカウンセリングを受け，その内容を遵守することに同意した者
8)　治験中及び治験薬の最終投与後 28 日間は本試験以外に全血や血漿を提供しないことに同意した者

2.　除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験の登録から除外した。

1)　直近 3 年間で臨床的に重要な神経系，消化器系，肝臓，腎臓，呼吸器系，心血管系，代謝系，内分泌系，血液系，免疫系，皮膚系，精神系，又はその他の重大な疾患の病歴がある者
2)　同意書への署名ができない，本試験に参加した場合容認できないリスクに曝される，又は試験データの解釈に混乱を与える可能性のある状態（臨床検査値異常や精神疾患を含む）にある者
3)　治験薬の最初の投与前 30 日以内に全身又は局所用の処方医薬品が投与された者
4)　治験薬の最初の投与前 7 日以内に全身又は局所用の非処方医薬品（Herbal medicine を含む）を服用した者。ビタミン剤及びミネラルサプリメントを服用した者は組入れ可
5)　治験薬の吸収，分布，代謝，排泄に影響を及ぼす可能性のある外科的又は内科的状態にある，又は治験中に待機的又は内科的処置が計画されている者
6)　スクリーニング時のバイタルサインで，仰臥位の測定値と 5 分以上の立位状態での測定値との差が以下の 3 つのいずれかに該当し，起立性低血圧の症状があると判断された者
    - 収縮期血圧が 30 mmHg を超えて低下
    - 拡張期血圧が 15 mmHg を超えて低下
    - 脈拍数が 20 bpm を超えて上昇
7)　他の治験薬が，本試験の治験薬の最初の投与前 30 日以内又は他の治験薬の消失半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に投与された者
8)　治験薬の最初の投与前 8 週以内に全血又は血漿を提供したことがある者
9)　2 つ以上の薬物に対するアレルギー歴を有する者
10)　臨床的に重要なアレルギー症状［非活動期の季節性アレルギー（花粉症等）を除く］を有する者
11)　治験薬の最初の投与前 2 年以内に薬物依存歴がある，又は違法薬物の尿スクリーニング検査で陽性である者
12)　治験薬の最初の投与前 2 年以内にアルコール依存歴がある，又はアルコールのスクリーニング検査で陽性である者
13)　コチニンのスクリーニング検査の結果から，大量喫煙者であることが確認された者
14)　活動性又は慢性の B 型肝炎若しくは C 型肝炎であることが確認されている者，又は HIV 抗体テストで陽性であることが確認されている者

治験薬，用法･用量：
【使用製剤】　ポマリドミド 2 mg の新カプセル製剤及び旧カプセル製剤
【用法･用量】　第 1 期又は第 2 期に 1 カプセルを絶食下で，第 3 期に 1 カプセルを食後に単回経口投与した。

治療期間：
試験期間を第 1 期，第 2 期，第 3 期に分け，各期の 1 日目にポマリドミドの新カプセル製剤又は旧カプセル製剤を単回経口投与した。各期はそれぞれ 4 日間とし，各期の投与と投与の間は 7 日以上（10 日以下）の washout 期間を設けた。また，第 3 期の投与後 7～10 日目をフォローアップ期とし，被験者の安全性を確認した。

評価項目：
1.　薬物動態
- $AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$
- C_{max}，t_{max}
- V_z/F
- $t_{1/2}$，CL/F，λz

2.　安全性
- 有害事象：有害事象の程度（グレード：重症度）は「軽度」，「中等度」，「重度」の 3 段階で評価し，有害事象と治験薬との因果関係は「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定した。
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査等）
- 身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図

統計手法：
1.　薬物動態
ポマリドミトの血漿中濃度は，要約統計量［平均値，標準偏差，変動係数%（CV%），幾何平均，幾何 CV%，中央値，最小値，最大値］を算出した。血漿中ポマリドミド濃度（平均値±標準偏差）の推移は線形目盛及び片対数目盛を用いて表示した。薬物動態パラメータの算出にはノンコンパートメント法を用いた。
新カプセル製剤（試験製剤）と旧カプセル製剤（対照製剤）との生物学的同等性の評価，及び新カプセル製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響の評価では，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max} は ANOVA 解析を用いて評価し，t_{max} はノンパラメトリック法である Wilcoxon signed-rank 検定を用いて評価した。また，t_{max} の Hodges-Lehmann 推定による中央値とその 90%信頼区間を算出し，試験製剤と対照製剤を比較した。

2.　安全性
有害事象は MedDRA（version 13.1）を用いてコード化し，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別，グレード別（重症度別），治験薬との関連性別等で頻度集計した。また，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサインは要約統計量を算出した。12 誘導心電図，身体所見の結果は一覧で示した。

結果の要約：
1.　被験者背景
本試験には 28 名が登録され，全 28 名に治験薬が投与され，このうち，2 名が試験を中止した。投与 A［絶食下での旧カプセル製剤（対照製剤）投与］は 27 名，投与 B［絶食下での新カプセル製剤（試験製剤）投与］は 28 名，投与 C［食後の新カプセル製剤（試験製剤）投与］は 26 名に行われた。
登録された 28 名のうち，21 名が白人，6 名が黒人又はアフリカ系アメリカ人，1 名がアメリカ先住民又はアラスカ先住民であった。また，28 名の平均年齢（範囲）は 36 歳（25～55 歳），平均身長（範囲）は 175.1 cm（161.2～187.3 cm），平均体重（範囲）は 79.3 kg（61.4～94.3 kg）であった。

2.　薬物動態の結果
健康男性に，絶食下でポマリドミド 2 mg の旧カプセル製剤（対照製剤）及び新カプセル製剤（試験製剤）を単回経口投与したとき，全身曝露量である AUC は同様であり，その幾何平均比%の 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であった。一方，新カプセル製剤では旧カプセル製剤と比べて C_{max} の低下及び t_{max} の遅延が認められ，C_{max} の幾何平均比%の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲外であり，生物学的同等性は認められなかった。
また，健康男性に対し，絶食下又は食後にポマリドミド 2 mg の新カプセル製剤（試験製剤）を単回経口投与したとき，食後投与時では絶食下投与時と比べて，ポマリドミドの吸収が遅れ，C_{max} の低

下及び t_{max} の遅延が認められたが，全身曝露量である AUC は絶食下投与時と食後投与時とで同様であり，その幾何平均比%の 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であった。さらに，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F も絶食下投与と食後投与とで同程度であった。

3. 安全性の結果

健康男性に，ポマリドミド 2 mg の旧カプセル製剤（対照製剤）及び新カプセル製剤（試験製剤）を絶食下で単回経口投与，又は新カプセル製剤（試験製剤）を食後に単回経口投与したとき，有害事象は全体で 28 名中 11 名（39.3%）に発現し，その程度はいずれも軽度であった。また，投与条件別の有害事象は，対照製剤（絶食下）投与で 27 名中 4 名（14.8%），試験製剤（絶食下）投与で 28 名中 6 名（21.4%），試験製剤（食後）投与で 26 名中 3 名（11.5%）に発現した。死亡，重篤な有害事象は認められなかったが，試験製剤（絶食下）が投与された 1 名が有害事象（軽度の蕁麻疹）のため試験中止となった。当該有害事象の治験薬との関連性は否定できないと判定された。

全体での主な有害事象は「頭痛」（4 名），「浮動性めまい」（2 名），「腹痛」（2 名），「口腔咽頭痛」（2 名）であり，その他の有害事象はすべて各 1 名に発現した。その他，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見で，臨床的に意義のある変化はみられなかった。

以上，ポマリドミド 2 mg の旧カプセル製剤及び新カプセル製剤を絶食下，又は新カプセル製剤を食後に単回経口投与したとき，安全性上の大きな問題はなかった。

結論：

健康男性に，絶食下でポマリドミド 2 mg の旧カプセル製剤（対照製剤）及び新カプセル製剤（試験製剤）を単回経口投与したとき，新カプセル製剤では旧カプセル製剤と比べて，全身曝露量である AUC は同様であったものの，ポマリドミドの吸収の遅延がみられ，生物学的同等性は認められなかった。また，絶食下又は食後にポマリドミド 2 mg の新カプセル製剤を単回経口投与したとき，食後投与時では絶食下投与時と比べて，ポマリドミドの吸収が遅延する傾向がみられたものの，AUC は絶食下投与時と食後投与時とで同様であり，ポマリドミドは食事の影響を考慮せず投与できると考えられた。

安全性の評価では，有害事象が 28 名中 11 名に発現し，それらの有害事象の程度はいずれも軽度であった。試験中止に至った有害事象が 1 名に発現したが，死亡及び重篤な有害事象は発現せず，旧カプセル製剤及び新カプセル製剤を絶食下，又は新カプセル製剤を食後に単回経口投与したときの安全性に大きな問題は認められなかった。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.2 試験成績の詳細

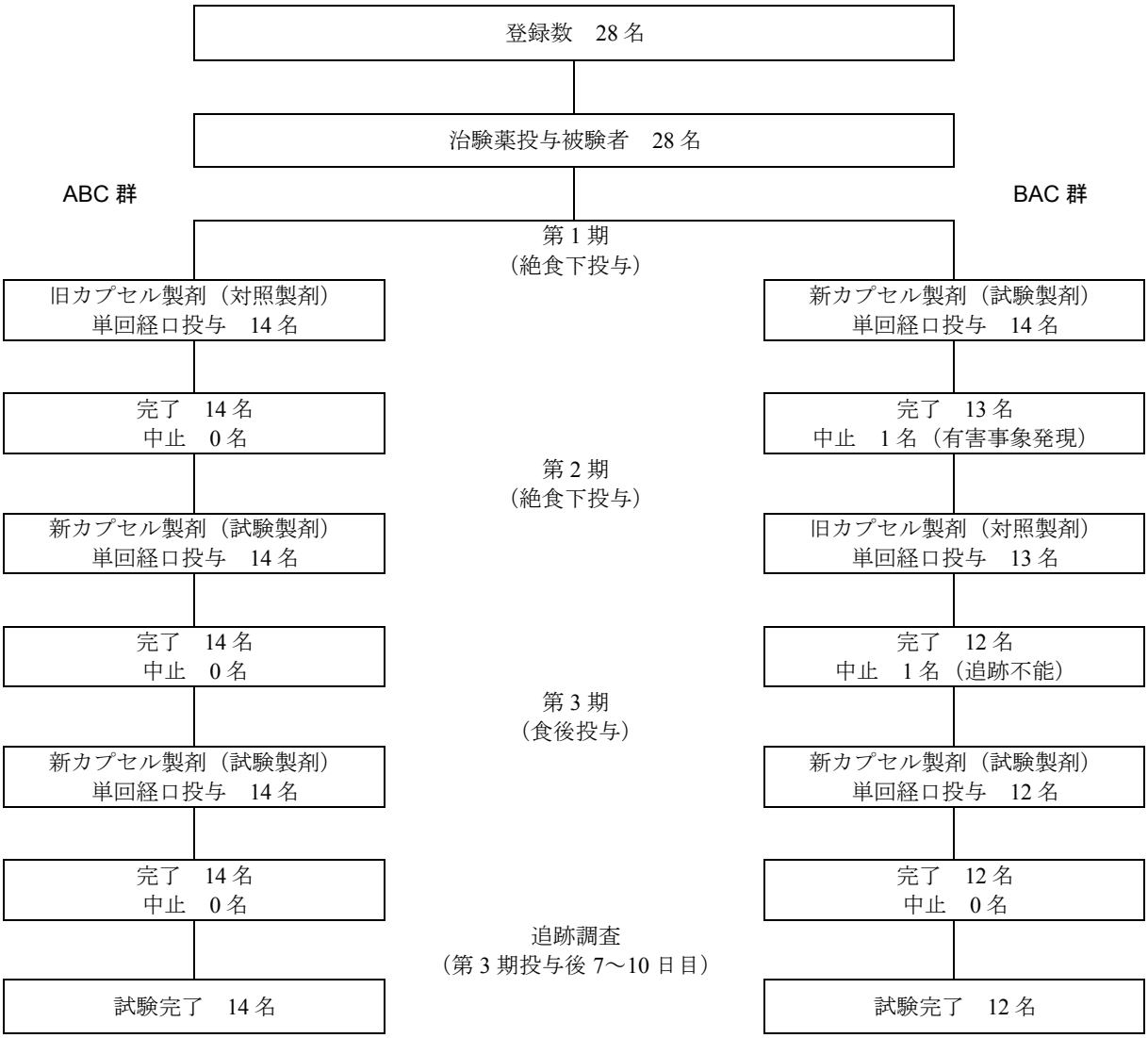
2.7.6.1.2.1 対象被験者

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に，中止した被験者の一覧を表 2.7.6.1-2 に示す。

本試験には健康男性 28 名が登録され，ポマリドミド 2 mg の新カプセル製剤（試験製剤）又は旧カプセル製剤（対照製剤）が 3 期クロスオーバーデザイン下で投与された。28 名中 14 名が投与スケジュール ABC 群［第 1 期：対照製剤（絶食下），第 2 期：試験製剤（絶食下），第 3 期：試験製剤（食後）］に，残りの 14 名は投与スケジュール BAC 群［第 1 期：試験製剤（絶食下），第 2 期：対照製剤（絶食下），第 3 期：試験製剤（食後）］にランダムに割付けられた。28 名中 26 名（92.9%）が試験を完了し，2 名が試験を中止した。中止理由は，それぞれ「追跡不能」，「有害事象発現」であった。

図 2.7.6.1-1　被験者の内訳［CP-005 試験］



Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Table 14.1.1，Listing 16.2.1.1，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.5.2

表 2.7.6.1-2　中止した被験者一覧［CP-005 試験］

被験者番号	割付け群	投与スケジュール			中止時期	中止理由
		第 1 期（絶食下）	第 2 期（絶食下）	第 3 期（食後）		
016	BAC 群	試験製剤	対照製剤	試験製剤	第 2 期 4 日目	追跡不能
027	BAC 群	試験製剤	対照製剤	試験製剤	第 1 期 7 日目	有害事象 （蕁麻疹）

Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Listing 16.2.1.1，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.5.2

2.7.6.1.2.1.2　治験実施計画書からの主な逸脱

本試験で，薬物動態及び安全性の評価に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱はなかった。

2.7.6.1.2.1.3 解析対象集団

本試験での解析対象集団の内訳を表 2.7.6.1-3 に示す。

治験薬が投与され評価可能な薬物動態データを有する被験者集団を薬物動態解析対象集団とし，治験薬が投与された被験者集団を安全性解析対象集団とした。

本試験に登録された 28 名のうち，投与 A［絶食下での旧カプセル製剤（対照製剤）投与］は 27 名，投与 B［絶食下での新カプセル製剤（試験製剤）投与］は 28 名，投与 C［食後の新カプセル製剤（試験製剤）投与］は 26 名に行われた。

全体としての薬物動態解析対象集団，安全性解析対象集団はいずれも 28 名であった。また，投与 A，投与 B，投与 C ごとの薬物動態解析対象集団はそれぞれ 27 名，28 名，26 名であり，投与ごとの安全性解析対象集団も同じであった。

表 2.7.6.1-3 解析対象集団の内訳［CP-005 試験］

解析対象集団	被験者数
薬物動態解析対象集団	28 名
投与 A：絶食下での旧カプセル製剤（対照製剤）の薬物動態解析対象集団	27 名
投与 B：絶食下での新カプセル製剤（試験製剤）の薬物動態解析対象集団	28 名
投与 C：食後での新カプセル製剤（試験製剤）の薬物動態解析対象集団	26 名
安全性解析対象集団	28 名
投与 A：絶食下での旧カプセル製剤（対照製剤）の安全性解析対象集団	27 名
投与 B：絶食下での新カプセル製剤（試験製剤）の安全性解析対象集団	28 名
投与 C：食後での新カプセル製剤（試験製剤）の安全性解析対象集団	26 名

Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Table 14.1.1，Listing 16.2.5.1

2.7.6.1.2.1.4 被験者背景

登録された健康男性 28 名の主な被験者背景を表 2.7.6.1-4 に示す。

登録された 28 名のうち，21 名が白人，6 名が黒人又はアフリカ系アメリカ人，1 名がアメリカ先住民又はアラスカ先住民であった。また，28 名の平均年齢（範囲）は 36 歳（25～55 歳），平均身長（範囲）は 175.1 cm（161.2～187.3 cm），平均体重（範囲）は 79.3 kg（61.4～94.3 kg）であった。

なお，ABC 群（第 1 期：投与 A，第 2 期：投与 B，第 3 期：投与 C）と BAC 群（第 1 期：投与 B，第 2 期：投与 A，第 3 期：投与 C）の被験者背景は類似していた。

表 2.7.6.1-4　主な被験者背景［CP-005 試験］

項目		投与順		全体
		ABC 群	BAC 群	
登録被験者数		**14**	**14**	**28**
性別，n	男性	14	14	28
人種，n（%）	白人	12 (85.7)	9 (64.3)	21 (75.0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (14.3)	4 (28.6)	6 (21.4)
	アメリカ先住民又は アラスカ先住民	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.6)
民族，n（%）	ヒスパニック系又はラテン系	8 (57.1)	7 (50.0)	15 (53.6)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	6 (42.9)	7 (50.0)	13 (46.4)
年齢，歳	評価被験者数	14	14	28
	平均値	35	38	36
	標準偏差	7.8	9.8	8.9
	中央値	35	38	35
	最小値	25	25	25
	最大値	48	55	55
身長，cm	評価被験者数	14	14	28
	平均値	174.8	175.3	175.1
	標準偏差	6.04	7.95	6.93
	中央値	172.7	177.8	176.8
	最小値	164.8	161.2	161.2
	最大値	187.3	186.7	187.3
体重，kg	評価被験者数	14	14	28
	平均値	79.4	79.2	79.3
	標準偏差	9.79	7.89	8.72
	中央値	79.4	78.9	79.0
	最小値	62.0	61.4	61.4
	最大値	94.3	93.0	94.3
BMI，kg/m^2	評価被験者数	14	14	28
	平均値	25.9	25.8	25.9
	標準偏差	2.24	2.80	2.49
	中央値	26.4	25.3	26.1
	最小値	21.1	20.4	20.4
	最大値	30.0	29.9	30.0

ABC 群　第 1 期：投与 A，第 2 期：投与 B，第 3 期：投与 C
BAC 群　第 1 期：投与 B，第 2 期：投与 A，第 3 期：投与 C
投与 A：絶食下でポマリドミド 2 mg の旧カプセル製剤（対照製剤）を単回経口投与
投与 B：絶食下でポマリドミド 2 mg の新カプセル製剤（試験製剤）を単回経口投与
投与 C：食後にポマリドミド 2 mg の新カプセル製剤（試験製剤）を単回経口投与
Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Table 14.1.2

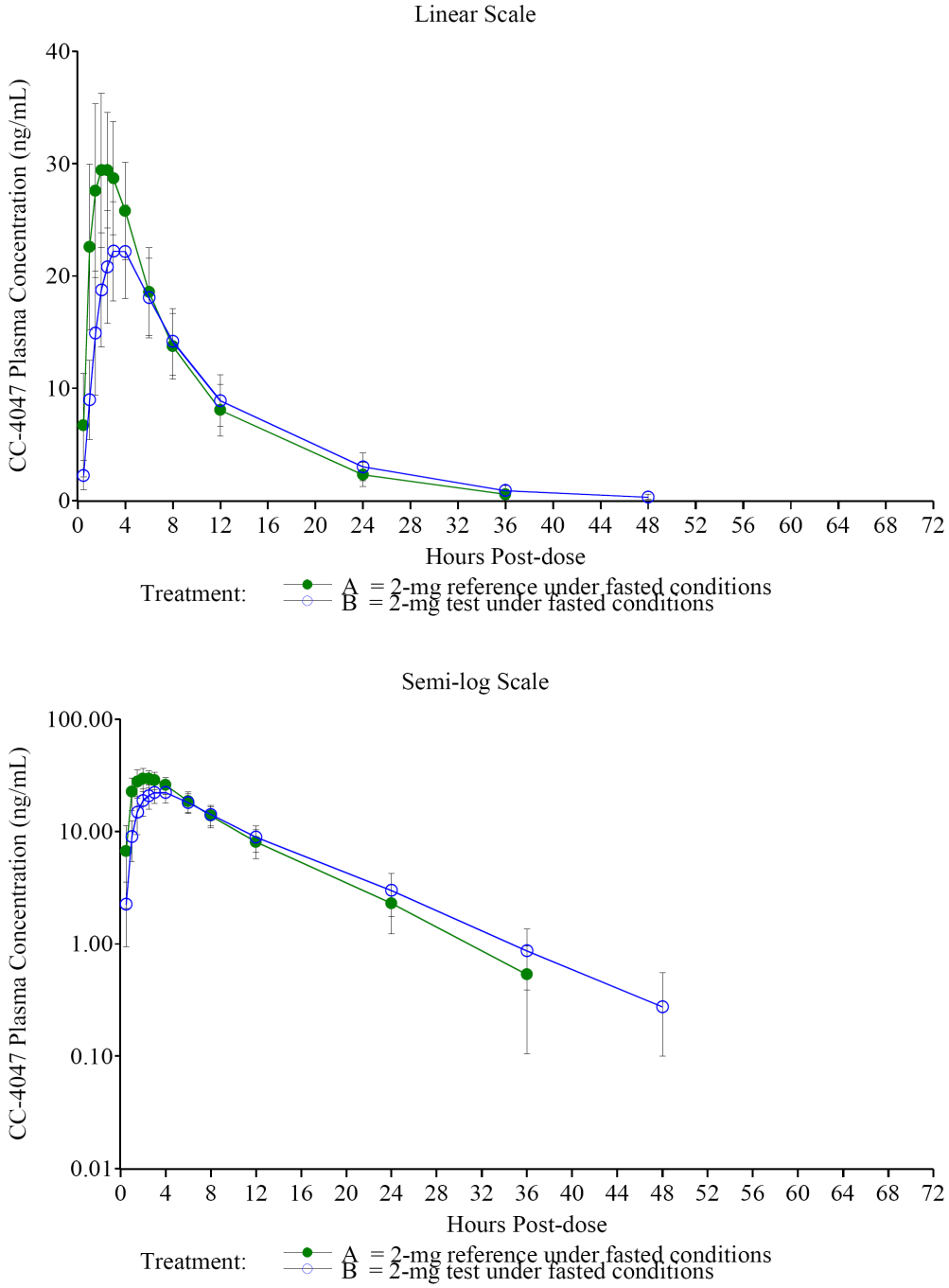
2.7.6.1.2.2　薬物動態の結果

2.7.6.1.2.2.1　血漿中ポマリドミド濃度（絶食下投与）

絶食下で，ポマリドミド 2 mg の旧カプセル製剤（対照製剤）を単回経口投与（投与 A）及び新カプセル製剤（試験製剤）を単回経口投与（投与 B）したときの血漿中ポマリドミド濃度の推移を図 2.7.6.1-2 に示す。

絶食下で，試験製剤及び対照製剤を単回経口投与したとき，いずれも急速に吸収され，C_{max} に到達した後速やかに消失した。

図 2.7.6.1-2 絶食下投与時の血漿中ポマリドミド濃度の推移（平均値±標準偏差）
［CP-005 試験］



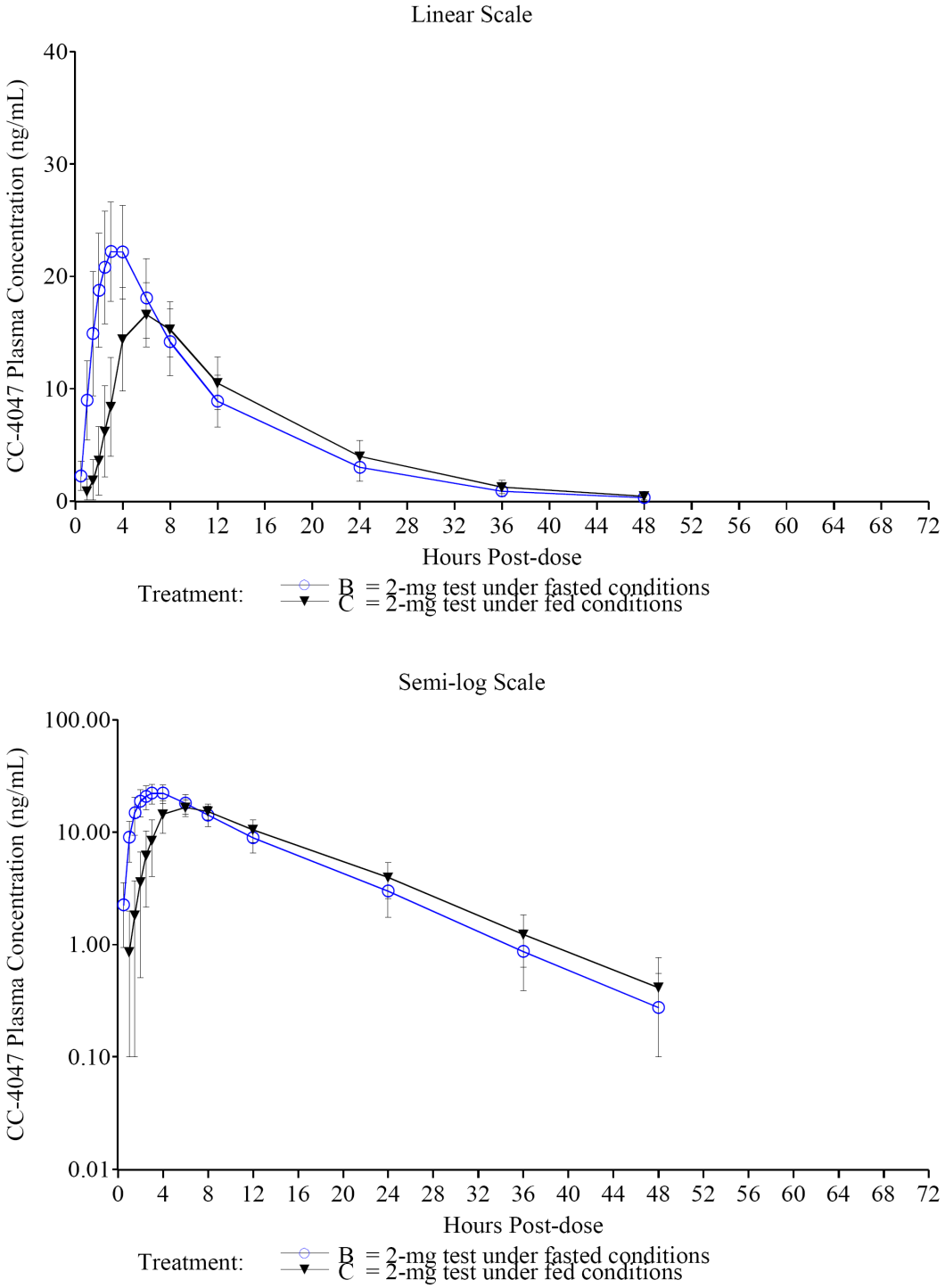
Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Figure 14.2.2.1

2.7.6.1.2.2.2 血漿中ポマリドミド濃度（絶食下投与，食後投与）

ポマリドミド 2 mg の新カプセル製剤（試験製剤）を絶食下で単回経口投与（投与 B）及び食後に単回経口投与（投与 C）したときの血漿中ポマリドミド濃度の推移を図 2.7.6.1-3 に示す。

試験製剤を食後に単回経口投与したとき，絶食下で単回経口投与したときと比べて吸収が遅れる傾向がみられた。

図 2.7.6.1-3 絶食下及び食後投与時の血漿中ポマリドミド濃度の推移（平均値±標準偏差）［CP-005 試験］



Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Figure 14.2.2.2

2.7.6.1.2.2.3 薬物動態パラメータ

ポマリドミド 2 mg の旧カプセル製剤（対照製剤）及び新カプセル製剤（試験製剤）を絶食下で単回経口投与したとき（それぞれ投与 A 及び投与 B），さらに新カプセル製剤（試験製剤）を食後に単回経口投与したとき（投与 C）のポマリドミドの薬物動態パラメータの結果を表 2.7.6.1-5 に示す。

試験製剤及び対照製剤を絶食下で単回経口投与したとき，t_{max}（中央値）は試験製剤で 3 時間後，対照製剤で 2 時間後であり，試験製剤の t_{max}（中央値）は遅延した。また，C_{max}（幾何平均）は試験製剤で 22.8 ng/mL，対照製剤で 31.5 ng/mL であり，試験製剤で低かった。一方，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$（いずれも幾何平均）は，試験製剤で 262 及び 267 ng•h/mL，対照製剤で 275 及び 279 ng•h/mL であり，両製剤に違いはなく，試験製剤及び対照製剤を絶食下で投与したとき，ポマリドミドの総曝露量には差はみられなかった。さらに，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F も両製剤で同程度であった。試験製剤と対照製剤の薬物動態パラメータの結果より，両製剤間ではポマリドミドの吸収速度にのみ差がみられた。

また，試験製剤を絶食下又は食後に単回経口投与したとき，t_{max}（中央値）は絶食下投与で 3 時間後，食後投与で 6 時間後であり，食後投与時の t_{max}（中央値）は遅延した。また，C_{max}（幾何平均）は絶食下投与で 22.8 ng/mL，食後投与で 17.4 ng/mL であり，食後投与で低かった。しかし，総曝露量である AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$（いずれも幾何平均）は，絶食下投与時に 262 及び 267 ng•h/mL，食後投与時に 245 及び 250 ng•h/mL であり，絶食下投与と食後投与とで大きな違いはなかった。さらに，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F も絶食下投与と食後投与とで同程度であった。これらのことから，試験製剤を絶食下又は食後に単回経口投与したとき，食後投与時で吸収速度が遅い傾向がみられたほかは，絶食下投与と食後投与と大きな違いはなく，総曝露量の差も小さかった。

表 2.7.6.1-5 ポマリドミドの薬物動態パラメータ［CP-005 試験］

薬物動態パラメータ	ポマリドミド 2 mg カプセル製剤		
	投与 A 対照製剤（絶食下）	投与 B 試験製剤（絶食下）	投与 C 試験製剤（食後）
薬物動態解析対象集団	27	28	26
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	275 (22.4)	262 (22.3)	245 (21.6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	279 (21.9)	267 (22.4)	250 (21.3)
C_{max} (ng/mL)	31.5 (18.9)	22.8 (17.6)	17.4 (14.9)
t_{max}† (h)	2.00 (1.00，4.00)	3.00 (2.50，6.00)	6.00 (4.00，8.00)
$t_{1/2}$ (h)	6.02 (16.1)	7.01 (14.2)	7.40 (13.7)
CL/F (L/h)	7.16 (21.9)	7.50 (22.4)	7.99 (21.3)
V_z/F (L)	62.2 (15.3)	75.8 (17.4)	85.3 (16.2)

幾何平均（CV%）
†：中央値（最小値，最大値）
Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

2.7.6.1.2.2.4 生物学的同等性の評価

絶食下でのポマリドミド 2 mg の旧カプセル製剤（対照製剤）投与時に対する新カプセル製剤（試験製剤）投与時の C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比%とその 90%信頼区間を表 2.7.6.1-6 及び図 2.7.6.1-4 に示し，t_{max} の Hodges-Lehmann 推定による中央値の差とその 90%信頼区間を表 2.7.6.1-7 に示す。

AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比%は，それぞれ 96.24%，96.25%であり，その 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であった。一方，C_{max} の幾何平均比%（90%信頼区間）は 72.82%（69.63%，76.15%）であり，90%信頼区間は 80%～125%の範囲外であったことから，両製剤には生物学的同等性は認められなかった。さらに，Hodges-Lehmann 推定に基づく t_{max} の中央値の差（90%信頼区

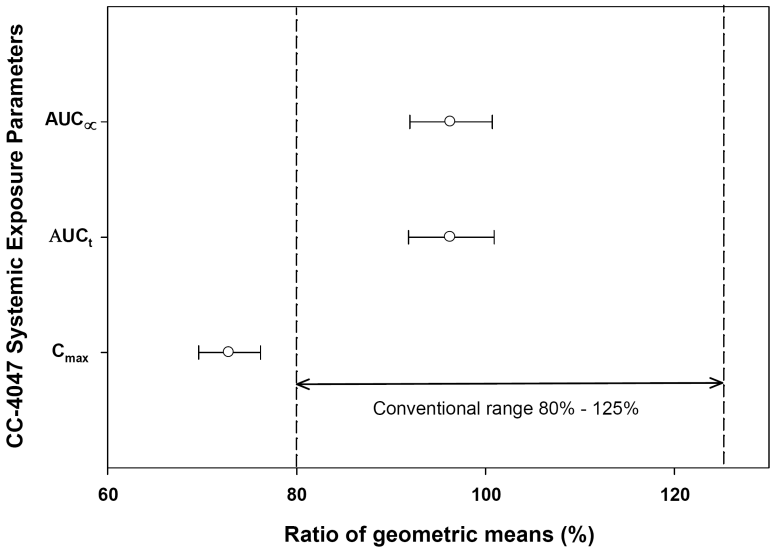
間）は 1.00 時間（0.98，1.49 時間）であり，統計学的に有意な差が認められた（Wilcoxon signed-rank 検定，$p < 0.0001$）。

表 2.7.6.1-6 生物学的同等性の評価［CP-005 試験］

薬物動態パラメータ	幾何平均		幾何平均比%（試験製剤／対照製剤）	90%信頼区間	
	投与 A 対照製剤 27 名	投与 B 試験製剤 28 名		下限	上限
C_{max} (ng/mL)	31.3	22.8	72.82	69.63	76.15
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	272.1	261.9	96.24	91.81	100.88
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	277.0	266.6	96.25	91.98	100.72

Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Table 14.2.1.3

図 2.7.6.1-4 C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比%とその 90%信頼区間［CP-005 試験］



Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Figure 3

表 2.7.6.1-7 t_{max}の比較［CP-005 試験］

薬物動態パラメータ	中央値		中央値の差†	中央値の差の 90%信頼区間†		p 値‡
	投与 A 対照製剤 27 名	投与 B 試験製剤 28 名		下限	上限	
t_{max} (h)	2.01	3.25	1.00	0.98	1.49	< 0.0001

†：t_{max} の中央値の差とその 90%信頼区間は Hodges-Lehmann 推定により算出
‡：p 値は Wilcoxon signed-rank 検定を用いた
Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Table 14.2.1.4

2.7.6.1.2.2.5 食事の影響の評価

ポマリドミド 2 mg の新カプセル製剤（試験製剤）の絶食下投与時（投与 B）に対する食後投与時（投与 C）の C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比%とその 90%信頼区間を表 2.7.6.1-8 及び図 2.7.6.1-5 に示し，t_{max} の Hodges-Lehmann 推定による中央値の差とその 90%信頼区間を表 2.7.6.1-9 に示す。

C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比%（90%信頼区間）は，それぞれ 75.64%（71.71%，79.79%），91.54%（88.32%，94.89%），91.94%（88.70%，95.31%）であった。C_{max} の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲外であったが，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内であった。

また，Hodges-Lehmann 推定に基づく t_{max} の中央値の差（90%信頼区間）は 2.50 時間（2.00，3.00 時間）であり，統計学的に有意な差が認められた（Wilcoxon signed-rank 検定，$p < 0.0001$）。

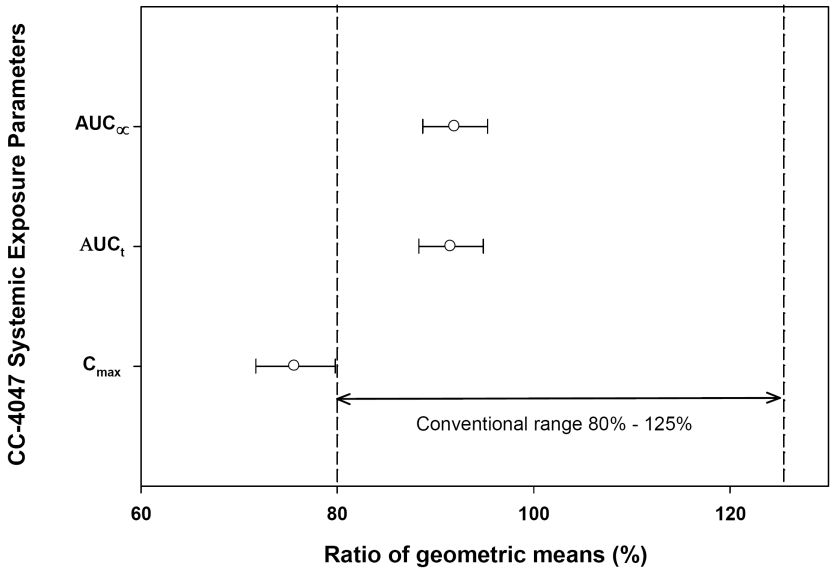
これらのことから高脂肪･高カロリー食摂取後にポマリドミドを投与したとき，吸収が遅延する傾向がみられたものの，総曝露量は絶食下投与と大きな違いはなく，ポマリドミドの薬物動態に対する食事の影響は小さいと考えられた。

表 2.7.6.1-8　「絶食下投与」時と「食後投与」時の曝露量の比較［CP-005 試験］

薬物動態パラメータ	幾何平均		幾何平均比%（食後／絶食下）	幾何平均比%の 90%信頼区間	
	投与 B 絶食下投与 28 名	投与 C 食後投与 26 名		下限	上限
C_{max} (ng/mL)	22.8	17.3	75.64	71.71	79.79
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	261.9	239.7	91.54	88.32	94.89
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	266.6	245.1	91.94	88.70	95.31

Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Table 14.2.1.5

図 2.7.6.1-5　C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比%とその 90%信頼区間［CP-005 試験］



Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Figure 5

表 2.7.6.1-9　「絶食下投与」時と「食後投与」時のt_{max}の比較［CP-005 試験］

薬物動態パラメータ	中央値		中央値の差†	中央値の差の 90%信頼区間†		p 値‡
	投与 B 絶食下投与 28 名	投与 C 食後投与 26 名		下限	上限	
t_{max} (h)	3.25	6.00	2.50	2.00	3.00	< 0.0001

†：t_{max} の中央値の差とその 90%信頼区間は Hodges-Lehmann 推定により算出
‡：p 値は Wilcoxon signed-rank 検定を用いた
Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Table 14.2.1.6

2.7.6.1.2.2.6 薬物動態の結論

健康男性に，絶食下でポマリドミド 2 mg の旧カプセル製剤（対照製剤）及び新カプセル製剤（試験製剤）を単回経口投与したとき，全身曝露量である AUC は同様であり，その幾何平均比%の 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であった。しかし，新カプセル製剤では旧カプセル製剤と比べて C_{max} の低下及び t_{max} の遅延が認められ，C_{max} の幾何平均比%の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲外であり，生物学的同等性は認められなかった。

また，健康男性に対し，絶食下又は食後にポマリドミド 2 mg の新カプセル製剤（試験製剤）を単回経口投与したとき，食後投与時では絶食下投与時と比べて，ポマリドミドの吸収が遅れ，C_{max} の低下及び t_{max} の遅延が認められたが，全身曝露量である AUC は絶食下投与時と食後投与時とで同様であり，その幾何平均比%の 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であった。さらに，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F も絶食下投与と食後投与とで同程度であった。

2.7.6.1.2.3 安全性の結果

全体としての安全性解析対象集団は治験薬が投与された全 28 名とした。また，ポマリドミド 2 mg の旧カプセル製剤（対照製剤）の絶食下投与時（投与 A），新カプセル製剤（試験製剤）の絶食下投与時（投与 B），新カプセル製剤（試験製剤）の食後投与時（投与 C）それぞれの安全性解析では，該当条件下で投与された被験者のみを対象とした。

2.7.6.1.2.3.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.1-10 に示す。

安全性解析対象集団 28 名のうち，27 名が対照製剤，28 名が試験製剤を絶食下で投与され，26 名が試験製剤を食後に投与された。

表 2.7.6.1-10 治験薬の曝露状況［CP-005 試験］

治験薬	投与 A 対照製剤（絶食下投与）	投与 B 試験製剤（絶食下投与）	投与 C 試験製剤（食後投与）
治験薬投与被験者数	27	28	26

Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Listing 16.2.5.1

2.7.6.1.2.3.2 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を表 2.7.6.1-11 に示す。

有害事象は 28 名全体で 11 名（39.3%）に 32 件発現し，その程度はいずれも軽度であった。また，投与条件別の有害事象は，対照製剤（絶食下）投与で 27 名中 4 名（14.8%）に 15 件，試験製剤（絶食下）投与で 28 名中 6 名（21.4%）に 14 件，試験製剤（食後）投与で 26 名中 3 名（11.5%）に 3 件発現した。治験薬との関連性が否定できない有害事象は全体で 6 名（21.4%）に発現し，その内訳は対照製剤（絶食下）投与で 2 名（7.4%），試験製剤（絶食下）投与で 3 名（10.7%），試験製剤（食後）投与で 1 名（3.8%）であった。死亡，重篤な有害事象は認められなかったが，試験製剤（絶食下）が投与された 1 名が有害事象（蕁麻疹）のため，試験中止となった。

表 2.7.6.1-11 有害事象の発現状況の概要［CP-005 試験］

	全体	投与 A 対照製剤 （絶食下投与）	投与 B 試験製剤 （絶食下投与）	投与 C 試験製剤 （食後投与）
安全性解析対象集団	28	27	28	26
有害事象	11 (39.3)	4 (14.8)	6 (21.4)	3 (11.5)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	6 (21.4)	2 (7.4)	3 (10.7)	1 (3.8)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験中止に至った有害事象	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
試験中止に至った治験薬との関連性が否定できない有害事象	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Table 14.3.1.1 n（%）

2.7.6.1.2.3.3 有害事象

すべての有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-12 に示す。有害事象名は MedDRA/J の version 13.1 の SOC 及び PT を用いて表示した。

全体での主な有害事象（PT）は「頭痛」（4 名），「浮動性めまい」（2 名），「腹痛」（2 名），「口腔咽頭痛」（2 名）であった。投与条件別の主な有害事象（PT）は，対照製剤（絶食下）投与での「頭痛」（2 名），試験製剤（絶食下）投与での「頭痛」（2 名），「腹痛」（2 名），「口腔咽頭痛」（2 名）であった。その他の全体及び投与条件別の有害事象はいずれも各 1 名の発現であった。

表 2.7.6.1-12　有害事象の発現状況［CP-005 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体	投与 A 対照製剤 （絶食下投与）	投与 B 試験製剤 （絶食下投与）	投与 C 試験製剤 （食後投与）
安全性解析対象集団	28	27	28	26
有害事象発現被験者数（%）	11 (39.3)	4 (14.8)	6 (21.4)	3 (11.5)
神経系障害	5 (17.9)	2 (7.4)	3 (10.7)	0 (0.0)
頭痛	4 (14.3)	2 (7.4)	2 (7.1)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (7.1)	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (14.3)	2 (7.4)	2 (7.1)	0 (0.0)
腹痛	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
下痢	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (14.3)	1 (3.7)	2 (7.1)	2 (7.7)
ざ瘡	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
紅斑	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
皮膚色素過剰	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
蕁麻疹	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
一般･全身障害および投与部位の状態	3 (10.7)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (7.1)	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心雑音	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
眼障害	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害，中毒および処置合併症	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
眼部化学熱傷	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
代謝および栄養障害	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
食欲減退	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
精神障害	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
不眠症	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
悪夢	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)

有害事象名は MedDRA/J version 13.1 を用いて表示　n（%）
Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2

2.7.6.1.2.3.4　治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-13 に示す。

治験薬との関連性が否定できない有害事象（PT）として，「腹痛」が試験製剤（絶食下）投与の 2 名に発現したほかは，いずれの有害事象も各 1 名の発現であった。

表 2.7.6.1-13 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況［CP-005 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	全体	投与 A 対照製剤 （絶食下投与）	投与 B 試験製剤 （絶食下投与）	投与 C 試験製剤 （食後投与）
安全性解析対象集団	28	27	28	26
治験薬との関連性が否定できない有害事象発現被験者数（%）	6 (21.4)	2 (7.4)	3 (10.7)	1 (3.8)
神経系障害	2 (7.1)	1 (3.7)	1 (3.6)	0 (0.0)
頭痛	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (10.7)	1 (3.7)	2 (7.1)	0 (0.0)
腹痛	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
消化不良	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (10.7)	1 (3.7)	1 (3.6)	1 (3.8)
紅斑	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
蕁麻疹	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
一般･全身障害および投与部位の状態	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

有害事象名は MedDRA/J version 13.1 を用いて表示 n（%）
Source：5.3.1.1.1 項 CP-005 治験総括報告書 Table 14.3.1.4

2.7.6.1.2.3.5 死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象

死亡，重篤な有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象として，「蕁麻疹」が試験製剤（絶食下）投与の 1 名に発現し，治験薬との関連性は否定できないと判定された。当該有害事象は第 1 期の 7 日目に消失した。

2.7.6.1.2.3.6 臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査で，臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2.7.6.1.2.3.7 その他の検査

バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見で，臨床的に意義のある変化はみられなかった。

2.7.6.1.2.3.8 安全性の結論

健康男性に，ポマリドミド 2 mg の旧カプセル製剤（対照製剤）及び新カプセル製剤（試験製剤）を絶食下で単回経口投与，又は新カプセル製剤（試験製剤）を食後に単回経口投与したとき，有害事象は全体で 28 名中 11 名（39.3%）に発現し，その程度はいずれも軽度であった。また，投与条件別の有害事象は，対照製剤（絶食下）投与で 27 名中 4 名（14.8%），試験製剤（絶食下）投与で 28 名中 6 名（21.4%），試験製剤（食後）投与で 26 名中 3 名（11.5%）に発現した。死亡，重篤

な有害事象は認められなかったが，試験製剤（絶食下）が投与された 1 名が有害事象（軽度の蕁麻疹）のため試験中止となった。当該有害事象の治験薬との関連性は否定できないと判定された。

全体での主な有害事象は「頭痛」（4 名），「浮動性めまい」（2 名），「腹痛」（2 名），「口腔咽頭痛」（2 名）であり，その他の有害事象はすべて各 1 名に発現した。その他，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見で，臨床的に意義のある変化はみられなかった。

以上，ポマリドミド 2 mg の旧カプセル製剤及び新カプセル製剤を絶食下，又は新カプセル製剤を食後に単回経口投与したとき，安全性上の大きな問題はなかった。

2.7.6.1.3 全体の結論

健康男性に，絶食下でポマリドミド 2 mg の旧カプセル製剤（対照製剤）及び新カプセル製剤（試験製剤）を単回経口投与したとき，新カプセル製剤では旧カプセル製剤と比べて，全身曝露量である AUC は同様であったものの，ポマリドミドの吸収の遅延がみられ，生物学的同等性は認められなかった。また，絶食下又は食後にポマリドミド 2 mg の新カプセル製剤を単回経口投与したとき，食後投与時では絶食下投与時と比べて，ポマリドミドの吸収が遅延する傾向がみられたものの，AUC は絶食下投与時と食後投与時とで同様であり，ポマリドミドは食事の影響を考慮せず投与できると考えられた。

安全性の評価では，有害事象が 28 名中 11 名に発現し，それらの有害事象の程度はいずれも軽度であった。試験中止に至った有害事象が 1 名に発現したが，死亡及び重篤な有害事象は発現せず，旧カプセル製剤及び新カプセル製剤を絶食下，又は新カプセル製剤を食後に単回経口投与したときの安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2　第 I 相生物学的同等性試験【CC-4047-CP-007】（海外）

2.7.6.2.1　試験の概要

健康成人男性を対象に，海外で実施したポマリドミドカプセルの生物学的同等性試験【CC-4047-CP-007】の概要を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　第I相生物学的同等性試験【CC-4047-CP-007】の概要

治験の標題： 健康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	
プロトコール番号：CC-4047-CP-007	
治験実施施設：米国 1 施設	
公表文献：なし	
治験期間： 最初の被験者の登録日　　：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**開発 Phase**：第 I 相
治験目的： 【主要目的】 • Part 1：健康成人男性を対象にポマリドミドの「2 mg カプセル×2」に対する「4 mg カプセル×1」の生物学的同等性を評価する • Part 2：健康成人男性を対象にポマリドミドの「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」に対する「3 mg カプセル×1」の生物学的同等性を評価する 【副次目的】 健康成人男性を対象にポマリドミドの「4 mg カプセル」及び「3 mg カプセル」の安全性及び忍容性を評価する	
治験方法： 本試験では，健康成人男性を対象に単施設，ランダム化，2 群 2 期クロスオーバー，オープンラベルデザインを用いて，ポマリドミドの「2 mg カプセル×2」に対する「4 mg カプセル×1」の生物学的同等性（Part 1），及び「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」に対する「3 mg カプセル×1」の生物学的同等性（Part 2）を評価した。 本試験の各 Part では，それぞれポマリドミドを以下の投与 A，B，C，D の条件で投与した。 ［Part 1］ • 投与 A（試験製剤）：ポマリドミドの「4 mg カプセル×1」を絶食下で単回経口投与 • 投与 B（対照製剤）：ポマリドミドの「2 mg カプセル×2」を絶食下で単回経口投与 ［Part 2］ • 投与 C（試験製剤）：ポマリドミドの「3 mg カプセル×1」を絶食下で単回経口投与 • 投与 D（対照製剤）：ポマリドミドの「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」を絶食下で単回経口投与 各 Part は第 1 期と第 2 期で構成され，登録された被験者は Part 1 では，AB の投与順（第 1 期に投与 A，第 2 期に投与 B を実施）と BA の投与順（第 1 期に投与 B，第 2 期に投与 A を実施），Part 2 では，CD の投与順（第 1 期に投与 C，第 2 期に投与 D を実施）と DC の投与順（第 1 期に投与 D，第 2 期に投与 C を実施）のそれぞれ 2 つの投与スケジュールにランダムに割付けられた。Part 1 と Part 2 は同時進行し，被験者はいずれか一方の Part のみ登録可能とした。 治験薬投与前 21 日間のスクリーニング期で適格性が確認された被験者は，治験薬投与前日に治験実施施設に入院し，投与前日から 8 時間以上絶食した後に治験薬を投与された。被験者は治験薬投与 48 時間後（3 日目）まで入院し，3 日目の朝に退院した。第 1 期と第 2 期の間には 6～10 日間の washout 期間を設けた。被験者は第 2 期の治験薬投与前日に再度入院し，第 1 期と同様，投与前日から 8 時間以上絶食した後に治験薬を投与され，3 日目の朝に退院した。また，第 2 期の治験薬投与 4 日後に電	

話で安全性を追跡調査された。治験を中止した被験者では中止後 10 日以内に最終観察・検査が実施された。

血液検体は各期の治験薬投与前から投与 48 時間後まで採取し，血漿中ポマリドミド濃度を液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）で測定した。また，安全性の観察・検査項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図であった。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時　登録予定数：72 名

解析時　登録数：72 名，治験薬投与被験者数：72 名，試験中止被験者数：3 名

薬物動態解析対象集団：72 名，安全性解析対象集団：72 名

診断及び主な組入れ基準：

1. 選択基準

以下のすべての基準を満たす者を本試験の適格者とした。

1) 治験の内容を理解でき，自由意思で同意書に署名できる者
2) 治験責任医師等とコミュニケーションがとれ，治験実施計画書上の規定を理解，遵守できる者
3) 年齢（同意取得時）が 18～65 歳の男性で，身体検査により健康であることが確認された者。人種は不問
4) 治験中及び治験薬の最終投与後 28 日間は妊娠可能な女性との性交渉の際にコンドームを使用することに同意した者
5) BMI（同意取得時）が 18～33 kg/m^2 の者
6) 臨床検査の結果が正常範囲内，又は治験責任医師により許容可能と診断された者
7) 体温が正常，仰臥位での収縮期血圧 90～140 mmHg，仰臥位での拡張期血圧 60～90 mmHg，心拍数 40～110 bpm の者
8) 12 誘導心電図の結果が正常，又は臨床的に許容可能である者（QTcF ≤ 430 msec の者）

2. 除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験の登録から除外した。

1) 臨床的に重要な神経系，消化器系，腎臓，肝臓，心血管系，精神系，肺，代謝系，内分泌系，血液系の疾患，アレルギー疾患，薬物アレルギー，IMiDs 系薬物に対する過敏症，その他の重大な疾患の病歴がある者
2) 本試験に参加した場合，容認できないリスクに曝される，又は試験データの解釈に混乱を与える可能性のある者
3) 治験薬の最初の投与前 30 日以内に全身又は局所用の処方医薬品が投与された者（治験依頼者の同意が得られた場合は組み入れ可）
4) 治験薬の最初の投与前 14 日以内に全身又は局所用の非処方医薬品（ビタミン剤，ミネラルサプリメント，Herbal medicine を含む）を服用した者（治験依頼者の同意が得られた場合は組入れ可）
5) 治験薬の吸収，分布，代謝，排泄に影響を及ぼす可能性のある外科的又は内科的状態（肥満治療等）にある者
6) 治験薬の最初の投与前 8 週以内に全血又は血漿を提供したことがある者
7) 治験薬の最初の投与前 2 年以内に薬物依存歴がある者，又は違法薬物のスクリーニング検査で陽性である者
8) 治験薬の最初の投与前 2 年以内にアルコール依存歴がある者，又はアルコールのスクリーニング検査で陽性である者
9) 血清肝炎であることが確認されている者，又は B 型肝炎ウイルス表面抗原，C 型肝炎ウイルスのキャリアであることが確認されている者，又はスクリーニング時に HIV 抗体テストで陽性であることが確認されている者
10) 他の試験の治験薬が，本試験の治験薬の最初の投与前 30 日以内又は他の試験の治験薬の消失半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に投与された者

治験薬，用法・用量：

Part 1（投与 A）

ポマリドミド 4 mg カプセル製剤 1 カプセルを単回経口投与

Part 1（投与 B）

ポマリドミド 2 mg カプセル製剤 2 カプセルを単回経口投与
Part 2（投与 C）
ポマリドミド 3 mg カプセル製剤 1 カプセルを単回経口投与
Part 2（投与 D）
ポマリドミド 1 mg カプセル製剤及び 2 mg カプセル製剤各 1 カプセルを単回経口投与

治療期間：

Part 1，Part 2 はそれぞれ第 1 期と第 2 期で構成され，各期の 1 日目に治験薬を単回経口投与した。被験者は治験薬投与 48 時間後（3 日目）まで入院し，3 日目の朝に退院した。第 1 期と第 2 期の間には 6～10 日間の washout 期間を設けた。第 2 期の治験薬投与 4 日後に電話で安全性を追跡調査した。試験を中止した被験者では中止後 10 日以内に最終観察・検査を実施した。

評価項目：

1. 薬物動態

・$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$
・C_{max}，t_{max}
・$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F

2. 安全性

・有害事象：有害事象の程度（グレード：重症度）は「軽度」，「中等度」，「重度」の 3 段階で評価し，有害事象と治験薬との因果関係は「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定した。
・臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）
・バイタルサイン，12 誘導心電図

統計手法：

1. 薬物動態

ポマリドミドの血漿中濃度では，要約統計量［平均値，標準偏差，変動係数%（CV%），幾何平均，幾何 CV%，中央値，最小値，最大値］を算出した。血漿中ポマリドミド濃度（平均値±標準偏差）の推移は線形目盛及び片対数目盛を用いて表示した。薬物動態パラメータの算出にはノンコンパートメント法を用いた。

生物学的同等性の評価では，Part 毎に ANOVA 解析を用いて，製剤，投与順序，投与期を固定効果，被験者をランダム効果とし，対数変換した薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}）を比較した。薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}）の幾何平均，製剤間（試験製剤と対照製剤）の幾何平均比，及び幾何平均比の 90%信頼区間を算出した。t_{max} に対しては，Wilcoxon signed-rank 検定，Hodges-Lehmann 推定値とその 90%信頼区間の算出を行い，製剤間（試験製剤と対照製剤）の中央値を比較した。

2. 安全性

有害事象は MedDRA（version 14.1）を用いてコード化し，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別，グレード別（重症度別），治験薬との関連性別等で頻度集計した。また，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサインは要約統計量を算出した。また，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見の結果は一覧で示した。

結果の要約：

1. 被験者背景

本試験には健康成人男性 72 名が登録され，Part 1［4 mg カプセル×1（投与 A），2 mg カプセル×2（投与 B）］と Part 2［3 mg カプセル×1（投与 C），2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1（投与 D）］に各 36 名が割り当てられた。全 72 名中 69 名（95.8%）が試験を完了し，残りの 3 名は試験を中止した（中止理由：それぞれ「臨床検査値異常」，「有害事象発現」，「来院せず」）。最終的に，Part 1 では 4 mg カプセル×1（投与 A）が 36 名，2 mg カプセル×2（投与 B）が 35 名に投与され，Part 2 では 3 mg カプセル×1（投与 C）が 35 名，2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1（投与 D）が 35 名に投与された。

被験者の人種は Part 1，Part 2 ともに約半数を白人が占めた。また，Part 1 の平均年齢±標準偏差は 35.4±10.09 歳，平均身長±標準偏差は 174.64±7.276 cm，平均体重±標準偏差は 84.44±11.635 kg，平均 BMI±標準偏差は 27.64±3.118 kg/m^2 であった。一方，Part 2 の平均年齢±標準偏差は 28.4±6.83 歳，平均身長±標準偏差は 174.85±6.286 cm，平均体重±標準偏差は 81.18±12.443 kg，平均 BMI±標準偏差は 26.51±3.518 kg/m^2 であった。

2.　薬物動態の結果

Part 1 では，絶食下で健康成人男性にポマリドミドの「4 mg カプセル×1」又は「2 mg カプセル×2」を単回経口投与したとき，両投与時の血漿中ポマリドミド濃度の推移は類似した。「2 mg カプセル×2」投与時に対する「4 mg カプセル×1」投与時の C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比%の 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であり，「4 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×2」は生物学的に同等であることが示された。

Part 2 では，絶食下で健康成人男性にポマリドミドの「3 mg カプセル×1」又は「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」を単回経口投与したとき，両投与時の血漿中ポマリドミド濃度の推移は類似した。「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」投与時に対する「3 mg カプセル×1」投与時の C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比%の 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であり，「3 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」は生物学的に同等であることが示された。

3.　安全性の結果

健康成人男性に絶食下でポマリドミドの「4 mg カプセル×1」，「2 mg カプセル×2」，「3 mg カプセル×1」，「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」を単回経口投与したとき，有害事象は「4 mg カプセル×1」で 36 名中 3 名（8.3%），「2 mg カプセル×2」で 35 名中 5 名（14.3%），「3 mg カプセル×1」で 35 名中 3 名（8.6%），「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」で 35 名中 2 名（5.7%）に発現した。

個々の有害事象では，「2 mg カプセル×2」で「頭痛」が 3 名（8.6%）に発現したが，その他の有害事象はすべて各 1 名の発現であった。有害事象の程度は 1 名が中等度（「3 mg カプセル×1」投与時の「歯痛」）であった以外はすべて軽度であった。また，ほとんどの有害事象は試験終了時までに消失した（「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」投与時の治験薬との関連性はないと判定された「尿中白血球」の 1 名を除く）。

重篤な有害事象として，軽度の「心房細動」が「2 mg カプセル×2」の 1 名に発現し，治験薬との関連性が否定できないと判定された。また，試験中止に至った有害事象として，「尿中白血球」が「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」の 1 名に発現したが，治験薬との関連性はないと判定された。

その他の臨床検査，バイタルサイン，身体所見で臨床的に意義のある変化は認められなかった。

以上，健康成人男性に絶食下でポマリドミドの「4 mg カプセル×1」，「2 mg カプセル×2」，「3 mg カプセル×1」，「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」を単回経口投与したとき，新たな安全性の問題はみられず，忍容可能な範囲内であると考えられた。

結論：

健康成人男性に絶食下でポマリドミドの「4 mg カプセル×1」又は「2 mg カプセル×2」を単回経口投与したときのポマリドミドの曝露状況は同様であり，「4 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×2」は生物学的に同等であることが示された。

また，健康成人男性に絶食下でポマリドミドの「3 mg カプセル×1」又は「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」を単回経口投与したときのポマリドミドの曝露状況も同様であり，「3 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」は生物学的に同等であることが示された。

安全性では，重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象が各 1 名に認められたが，いずれもその程度は軽度であった。したがって，健康成人男性に絶食下でポマリドミドの 3 mg 又は 4 mg を単回経口投与したとき，新たな安全性の問題はみられず，忍容可能な範囲内であると考えられた。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.2　試験成績の詳細

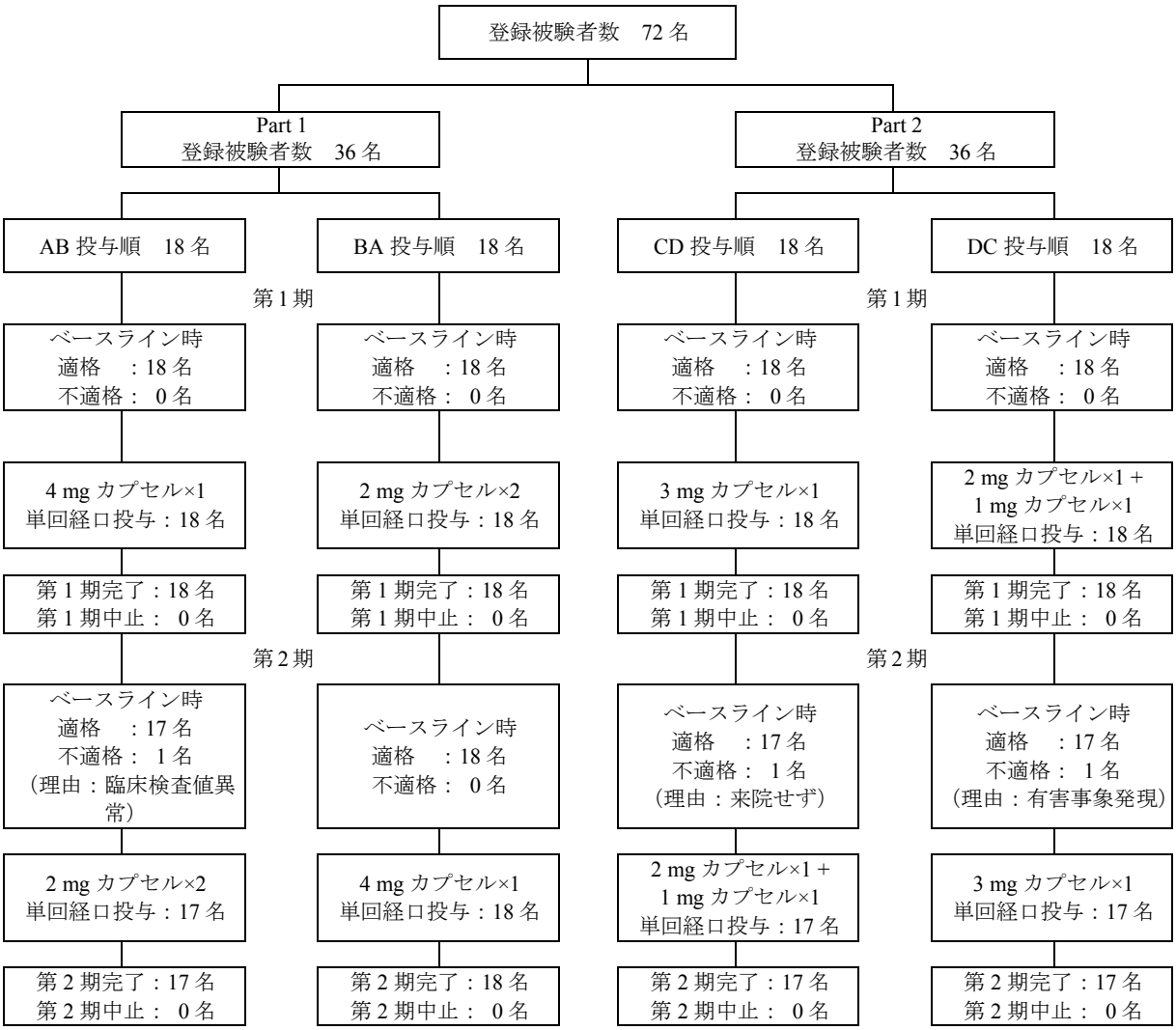
2.7.6.2.2.1　対象被験者

2.7.6.2.2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に，中止した被験者の一覧を表 2.7.6.2-2 に示す。

本試験には健康成人男性 72 名が登録され，Part 1［4 mg カプセル×1（投与 A），2 mg カプセル×2（投与 B）］と Part 2［3 mg カプセル×1（投与 C），2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1（投与 D）］に各 36 名が割り当てられた。全 72 名中 69 名（95.8%）が試験を完了し，残りの 3 名は試験を中止した（中止理由：それぞれ「臨床検査値異常」，「有害事象発現」，「来院せず」）。最終的に，Part 1 では 4 mg カプセル×1（投与 A）が 36 名，2 mg カプセル×2（投与 B）が 35 名に投与され，Part 2 では 3 mg カプセル×1（投与 C）が 35 名，2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1（投与 D）が 35 名に投与された。

図 2.7.6.2-1　被験者の内訳［CP-007 試験］



AB 投与順：第 1 期に 4 mg カプセル（試験製剤）×1，第 2 期に 2 mg カプセル（対照製剤）×2 を投与
BA 投与順：第 1 期に 2 mg カプセル（対照製剤）×2，第 2 期に 4 mg カプセル（試験製剤）×1 を投与
CD 投与順：第 1 期に 3 mg カプセル（試験製剤）×1，第 2 期に 1 mg と 2 mg カプセル（対照製剤）×各 1 を投与
DC 投与順：第 1 期に 1 mg と 2 mg カプセル（対照製剤）×各 1，第 2 期に 3 mg カプセル（試験製剤）×1 を投与
Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Table 14.1.1，Listing 16.2.1.1，Listing 16.2.5.1

表 2.7.6.2-2　中止した被験者一覧［CP-007 試験］

被験者番号		投与スケジュール			中止時期	中止理由
		投与順	第 1 期	第 2 期		
1001111	Part 1	AB	4 mg カプセル×1	2 mg カプセル×2	第 1 期終了後	臨床検査値異常
1001213	Part 2	DC	2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1	3 mg カプセル×1	第 1 期終了後	有害事象発現
1001225	Part 2	CD	3 mg カプセル×1	2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1	第 1 期終了後	来院せず

Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Listing 16.2.1.1，Listing 16.2.5.1

2.7.6.2.2.1.2　治験実施計画書からの主な逸脱

本試験で，薬物動態及び安全性の評価に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱はなかった。

2.7.6.2.2.1.3　解析対象集団

本試験での解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2-3 に示す。

治験薬が投与され評価可能な薬物動態データを有する被験者集団を薬物動態解析対象集団とし，治験薬が投与された被験者集団を安全性解析対象集団とした。

本試験には 72 名が登録され，全 72 名が Part 1（36 名）又は Part 2（36 名）で治験薬の投与を受けた。Part 1 では，ポマリドミドの製剤別に 4 mg カプセル×1（投与 A）が 36 名，2 mg カプセル×2（投与 B）が 35 名に投与され，薬物動態データが得られた。一方，Part 2 では，ポマリドミドの製剤別に 3 mg カプセル×1（投与 C）が 35 名，2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1（投与 D）が 35 名に投与され，薬物動態データが得られた。

全体としての薬物動態解析対象集団，安全性解析対象集団はいずれも 72 名であった。また，ポマリドミドの製剤別の薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団は，Part 1 では，いずれの集団でも 4 mg カプセル×1（投与 A）で 36 名，2 mg カプセル×2（投与 B）で 35 名であり，Part 2 では，いずれの集団でも 3 mg カプセル×1（投与 C）で 35 名，2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1（投与 D）で 35 名であった。

表 2.7.6.2-3　解析対象集団の内訳［CP-007 試験］

解析対象集団		被験者数
薬物動態解析対象集団		72 名
Part 1	4 mg カプセル×1（投与 A：試験製剤）	36 名
	2 mg カプセル×2（投与 B：対照製剤）	35 名
Part 2	3 mg カプセル×1（投与 C：試験製剤）	35 名
	2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1（投与 D：対照製剤）	35 名
安全性解析対象集団		72 名
Part 1	4 mg カプセル×1（投与 A：試験製剤）	36 名
	2 mg カプセル×2（投与 B：対照製剤）	35 名
Part 2	3 mg カプセル×1（投与 C：試験製剤）	35 名
	2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1（投与 D：対照製剤）	35 名

Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Table 14.1.1，Listing 16.2.1.1，Listing 16.2.5.1

2.7.6.2.2.1.4 被験者背景

登録された健康成人男性 72 名の主な被験者背景を表 2.7.6.2-4 に示す。

被験者の人種は Part 1，Part 2 ともに約半数を白人が占めた。また，Part 1 の平均年齢±標準偏差は 35.4±10.09 歳，平均身長±標準偏差は 174.64±7.276 cm，平均体重±標準偏差は 84.44±11.635 kg，平均 BMI±標準偏差は 27.64±3.118 kg/m^2 であった。一方，Part 2 の平均年齢±標準偏差は 28.4±6.83 歳，平均身長±標準偏差は 174.85±6.286 cm，平均体重±標準偏差は 81.18±12.443 kg，平均 BMI±標準偏差は 26.51±3.518 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.2-4 主な被験者背景［CP-007 試験］

項目		Part 1	Part 2	全体
登録被験者数		36	36	72
性別，n（%）	男性	36 (100.0)	36 (100.0)	72
人種，n（%）	白人	20 (55.6)	21 (58.3)	41 (56.9)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	14 (38.9)	15 (41.7)	29 (40.3)
	その他	2 (5.6)	0 (0)	2 (2.8)
民族，n（%）	ヒスパニック系又はラテン系	8 (22.2)	16 (44.4)	24 (33.3)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	28 (77.8)	20 (55.6)	48 (66.7)
年齢，歳	評価被験者数	36	36	72
	平均値	35.4	28.4	31.9
	標準偏差	10.09	6.83	9.26
	中央値	34.0	27.5	29.0
	最小値	20	19	19
	最大値	53	47	53
身長，cm	評価被験者数	36	36	72
	平均値	174.64	174.85	174.75
	標準偏差	7.276	6.286	6.752
	中央値	174.75	174.65	174.70
	最小値	155.9	161.1	155.9
	最大値	187.8	191.3	191.3
体重，kg	評価被験者数	36	36	72
	平均値	84.44	81.18	82.81
	標準偏差	11.635	12.443	12.073
	中央値	84.65	80.40	83.75
	最小値	60.6	55.6	55.6
	最大値	106.4	107.9	107.9
BMI，kg/m^2	評価被験者数	36	36	72
	平均値	27.64	26.51	27.08
	標準偏差	3.118	3.518	3.349
	中央値	28.60	26.85	27.20
	最小値	20.1	19.9	19.9
	最大値	32.7	32.0	32.7

Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Table 14.1.2

2.7.6.2.2.2 薬物動態の結果

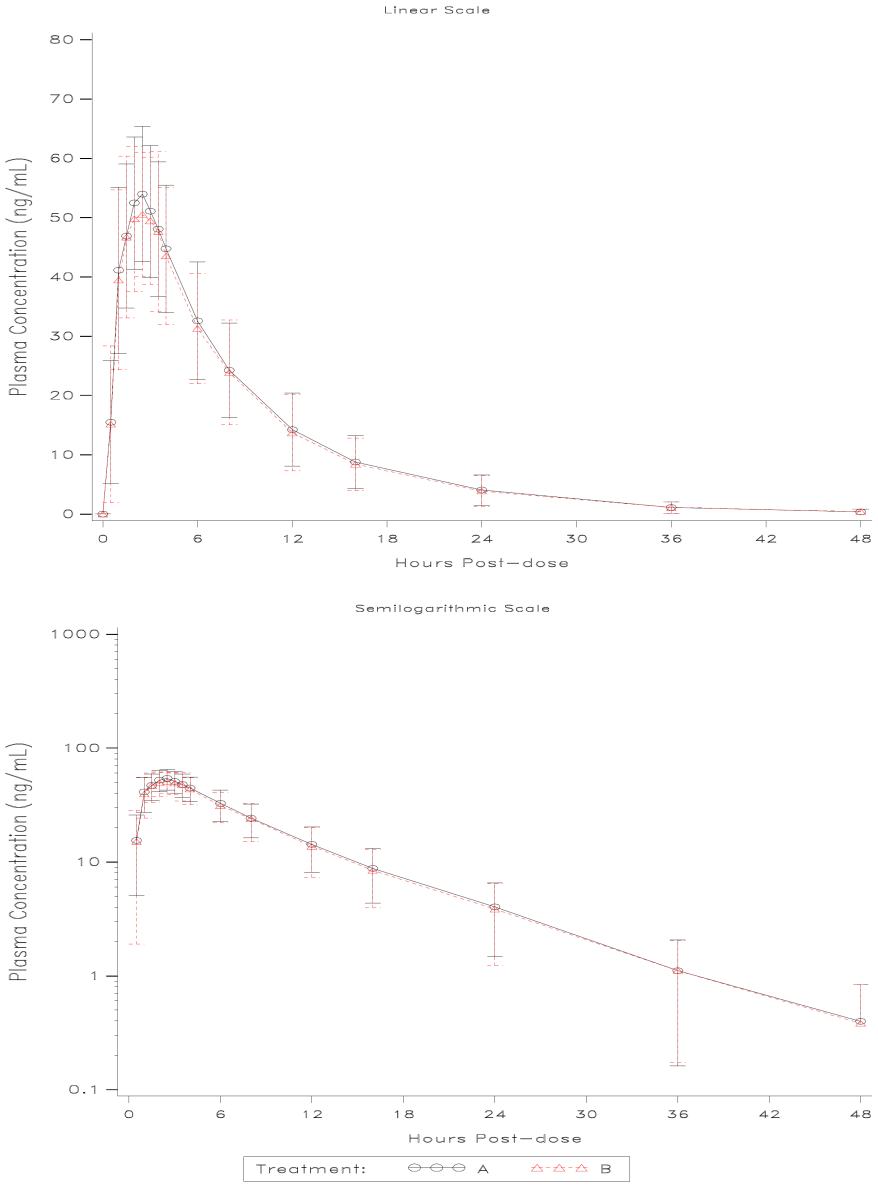
2.7.6.2.2.2.1 Part 1（「4 mg カプセル×1」対「2 mg カプセル×2」）

2.7.6.2.2.2.1.1 血漿中ポマリドミド濃度

絶食下でポマリドミド「4 mg カプセル×1」（投与 A）及び「2 mg カプセル×2」（投与 B）を単回経口投与したときの血漿中ポマリドミド濃度の推移を図 2.7.6.2-2 に示す。

「4 mg カプセル×1」又は「2 mg カプセル×2」を単回経口投与したときの血漿中ポマリドミド濃度の推移は類似しており，いずれもポマリドミドは急速に吸収され，C_{max} に到達した後速やかに消失した。

図 2.7.6.2-2 Part 1 での血漿中ポマリドミド濃度の推移（平均値±標準偏差）[CP-007 試験]



Treatment A（投与 A）：絶食下でポマリドミドの「4 mg カプセル×1」を単回経口投与
Treatment B（投与 B）：絶食下でポマリドミドの「2 mg カプセル×2」を単回経口投与
Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Figure 14.2.2.1，Table 14.2.1.1

2.7.6.2.2.2.1.2 薬物動態パラメータ

絶食下でポマリドミド「4 mg カプセル×1」又は「2 mg カプセル×2」を単回経口投与したときのポマリドミドの薬物動態パラメータの結果を表 2.7.6.2-5 に示す。

「4 mg カプセル×1」投与時と「2 mg カプセル×2」投与時との AUC 及び C_{max}（いずれも幾何平均）の差はわずかであり，両製剤間で大きな違いはなかった。また，t_{max}（中央値），$t_{1/2}$（幾何平均），CL/F（幾何平均）も両製剤でほぼ同じであった。

表 2.7.6.2-5 Part 1 でのポマリドミドの薬物動態パラメータ［CP-007 試験］

薬物動態パラメータ	4 mg カプセル×1	2 mg カプセル×2
薬物動態解析対象集団	36	35
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	475.99 (33.4)	456.39 (36.6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	481.41 (33.6)	461.71 (36.8)
C_{max} (ng/mL)	57.80 (19.0)	55.84 (22.7)
t_{max}† (h)	2.00 (1.00, 3.02)	2.00 (1.00, 3.53)
$t_{1/2}$ (h)	6.15 (24.7)	6.31 (26.5)
CL/F (L/h)	8.31 (33.6)	8.66 (36.8)
V_z/F (L)	73.78 (20.1)	78.89 (19.3)

幾何平均（CV%），†：中央値（最小値，最大値）
Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

2.7.6.2.2.2.1.3 生物学的同等性の評価

ポマリドミド「2 mg カプセル×2」投与時に対する「4 mg カプセル×1」投与時の C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比%とその 90%信頼区間を表 2.7.6.2-6 及び図 2.7.6.2-3 に示し，t_{max} の Hodges-Lehmann 推定による中央値の差とその 90%信頼区間を表 2.7.6.2-7 に示す。

C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比%（90%信頼区間）は，それぞれ 103.8%（99.0%，108.8%），104.6%（101.2%，108.2%），104.6%（101.2%，108.2%）であった。いずれの 90%信頼区間も 80%～125%の範囲内であったことから，ポマリドミドの曝露量（AUC，C_{max}）は「4 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×2」で同等であることが示された。

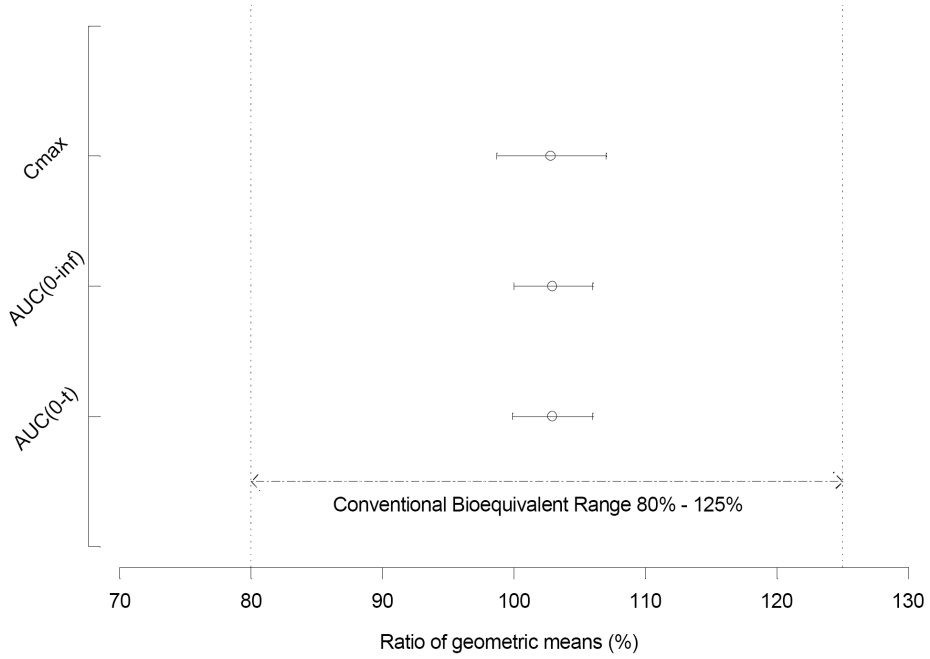
また，Hodges-Lehmann 推定に基づく t_{max} の中央値の差（90%信頼区間）は，-0.25 時間（-0.50，0.00 時間）であり，統計学的に有意な差は認められなかった（Wilcoxon signed-rank 検定，p = 0.2027）。

表 2.7.6.2-6 Part 1 での生物学的同等性の評価［CP-007 試験］

薬物動態パラメータ	幾何平均		幾何平均比%†	90%信頼区間	
	4 mg カプセル×1	2 mg カプセル×2		下限	上限
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	476.0	454.9	104.6	101.2	108.2
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	481.4	460.2	104.6	101.2	108.2
C_{max} (ng/mL)	57.8	55.7	103.8	99.0	108.8

†：「4 mg カプセル×1」の幾何平均／「2 mg カプセル×2」の幾何平均×100
Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Table 14.2.1.3

図 2.7.6.2-3 Part 1 でのC_{max}，$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-t}の幾何平均比%とその 90%信頼区間［CP-007 試験］



Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Figure 3，Table 14.2.1.3

表 2.7.6.2-7 Part 1 でのt_{max}の比較［CP-007 試験］

薬物動態パラメータ	中央値		中央値の差†	中央値の差の90%信頼区間	p 値‡
	4 mg カプセル×1 36 名	2 mg カプセル×2 35 名			
t_{max} (h)	2.00	2.25	-0.25	(-0.50，0.00)	0.2027

†：t_{max} の中央値の差とその 90%信頼区間は Hodges-Lehmann 推定により算出
‡：p 値には Wilcoxon signed-rank 検定を用いた
Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Table 14.2.1.4

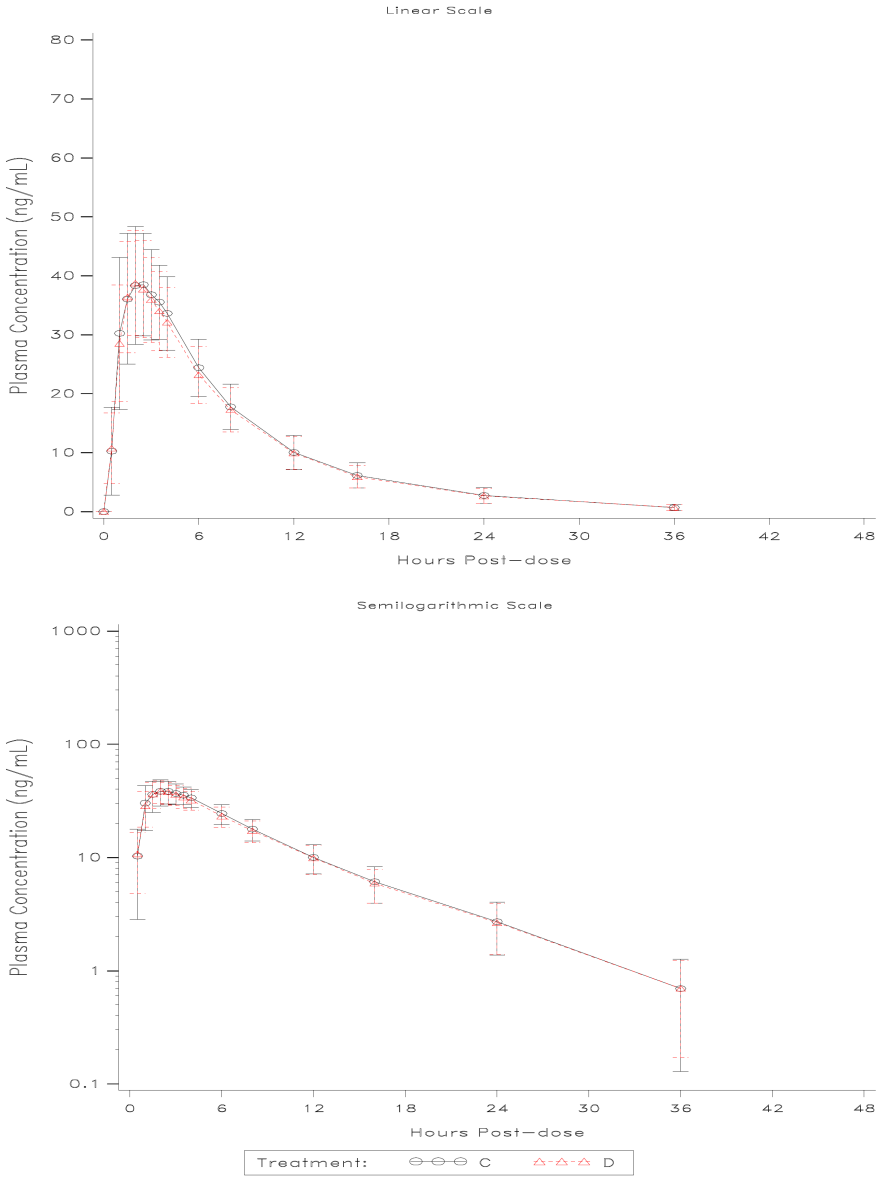
2.7.6.2.2.2.2 Part 2（「3 mg カプセル×1」対「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」）

2.7.6.2.2.2.2.1 血漿中ポマリドミド濃度

絶食下でポマリドミド「3 mg カプセル×1」（投与 C）及び「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」（投与 D）を単回経口投与したときの血漿中ポマリドミド濃度の推移を図 2.7.6.2-4 に示す。

「3 mg カプセル×1」又は「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」を単回経口投与したときの血漿中ポマリドミド濃度の推移は類似しており，いずれもポマリドミドは急速に吸収され，C_{max} に到達した後，速やかに消失した。

図 2.7.6.2-4 Part 2 での血漿中ポマリドミド濃度の推移（平均値±標準偏差）［CP-007 試験］



Treatment C（投与 C）：絶食下でポマリドミドの「3 mg カプセル×1」を単回経口投与
Treatment D（投与 D）：絶食下でポマリドミドの「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」を単回経口投与
Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Figure 14.2.2.2，Table 14.2.1.1

2.7.6.2.2.2.2.2　薬物動態パラメータ

絶食下でポマリドミド「3 mg カプセル×1」又は「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」を単回経口投与したときのポマリドミドの薬物動態パラメータの結果を表 2.7.6.2-8 に示す。

「3 mg カプセル×1」投与時と「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」投与時との AUC 及び C_{max}（いずれも幾何平均）の差はわずかであり，両製剤間で大きな違いはなかった。また，t_{max}（中央値），$t_{1/2}$（幾何平均），CL/F（幾何平均）も両製剤でほぼ同じであった。

表 2.7.6.2-8　Part 2 でのポマリドミドの薬物動態パラメータ［CP-007 試験］

薬物動態パラメータ	3 mg カプセル×1	2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1
薬物動態解析対象集団	36	35
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	352.81 (20.3)	343.87 (21.1)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	357.48 (20.2)	348.25 (21.1)
C_{max} (ng/mL)	42.17 (19.6)	41.22 (18.1)
t_{max}† (h)	2.00 (1.00, 4.05)	2.00 (1.00, 4.0)
$t_{1/2}$ (h)	6.08 (18.7)	6.29 (16.7)
CL/F (L/h)	8.39 (20.2)	8.61 (21.1)
V_z/F (L)	73.66 (19.9)	78.15 (18.1)

幾何平均（CV%），†：中央値（最小値，最大値）
Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

2.7.6.2.2.2.2.3　生物学的同等性の評価

ポマリドミド「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」投与時に対する「3 mg カプセル×1」投与時の C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比%とその 90%信頼区間を表 2.7.6.2-9 及び図 2.7.6.2-5 に示し，t_{max} の Hodges-Lehmann 推定による中央値の差とその 90%信頼区間を表 2.7.6.2-10 に示す。

C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比%（90%信頼区間）は，それぞれ 102.8%（98.7%，107.0%），102.9%（99.9%，106.0%），102.9%（100.0%，106.0%）であった。いずれの 90%信頼区間も 80%～125%の範囲内であったことから，ポマリドミドの曝露量（AUC，C_{max}）は「3 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」で同等であることが示された。

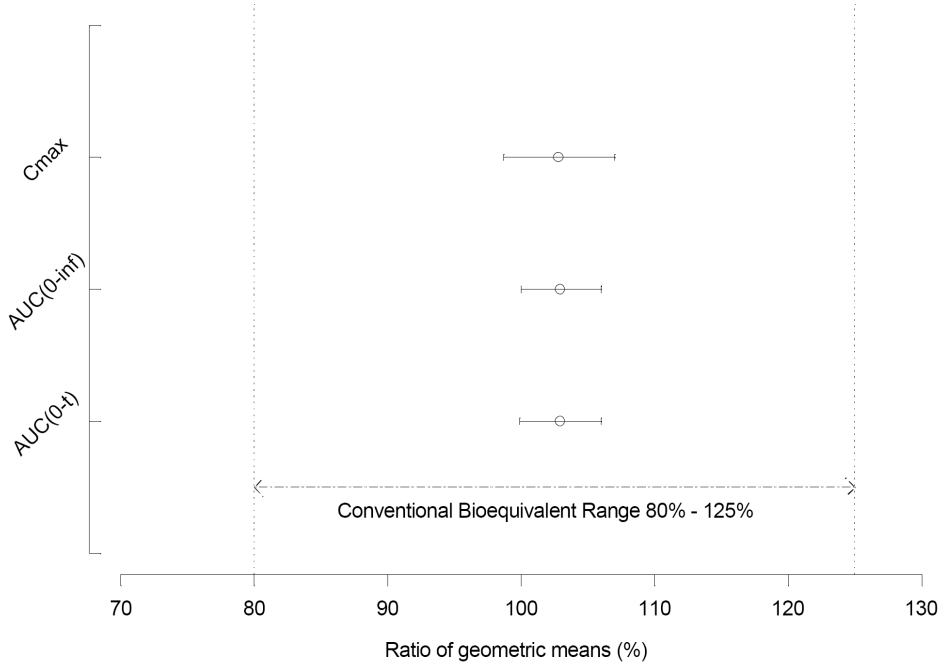
また，Hodges-Lehmann 推定に基づく t_{max} の中央値の差（90%信頼区間）は，0.00 時間（-0.25，0.28 時間）であり，統計学的に有意な差は認められなかった（Wilcoxon signed-rank 検定，p = 0.7932）。

表 2.7.6.2-9　Part 2 での生物学的同等性の評価［CP-007 試験］

薬物動態パラメータ	幾何平均		幾何平均比%†	90%信頼区間	
	3 mg カプセル×1	2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1		下限	上限
C_{max} (ng/mL)	42.3	41.1	102.8	98.7	107.0
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	354.0	344.0	102.9	99.9	106.0
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	358.7	348.4	102.9	100.0	106.0

†：「3 mg カプセル×1」の幾何平均／「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」の幾何平均×100
Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Table 14.2.1.3

図 2.7.6.2-5 Part 2 でのC_{max}，$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-t}の幾何平均比%とその 90%信頼区間［CP-007 試験］



Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Figure 5，Table 14.2.1.3

表 2.7.6.2-10 Part 2 でのt_{max}の比較［CP-007 試験］

薬物動態パラメータ	中央値		中央値の差†	中央値の差の90%信頼区間	p 値‡
	3 mg カプセル×1 35 名	2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1 35 名			
t_{max} (h)	2.03	2.01	0.00	-0.25，0.28	0.7932

†：t_{max} の中央値の差とその 90%信頼区間は Hodges-Lehmann 推定により算出
‡：p 値には Wilcoxon signed-rank 検定を用いた
Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Table 14.2.1.4

2.7.6.2.2.2.3 薬物動態の結論

Part 1 では，絶食下で健康成人男性にポマリドミドの「4 mg カプセル×1」又は「2 mg カプセル×2」を単回経口投与したとき，両投与時の血漿中ポマリドミド濃度の推移は類似した。「2 mg カプセル×2」投与時に対する「4 mg カプセル×1」投与時の C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比%の 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であり，「4 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×2」は生物学的に同等であることが示された。

Part 2 では，絶食下で健康成人男性にポマリドミドの「3 mg カプセル×1」又は「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」を単回経口投与したとき，両投与時の血漿中ポマリドミド濃度の推移は類似した。「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」投与時に対する「3 mg カプセル×1」投与時の C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比%の 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であり，「3 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」は生物学的に同等であることが示された。

2.7.6.2.2.3 安全性の結果

全体の安全性解析対象集団は治験薬が投与された全 72 名とした。また，ポマリドミドの「4 mg カプセル×1」（投与 A），「2 mg カプセル×2」（投与 B），「3 mg カプセル×1」（投与 C）又は「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」（投与 D）投与時のそれぞれの安全性解析では，該当条件下で投与された被験者のみを対象とした。

2.7.6.2.2.3.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.2-11 に示す。

安全性解析対象集団 72 名のうち，Part 1（36 名）では「4 mg カプセル×1」（投与 A）が 36 名，「2 mg カプセル×2」（投与 B）が 35 名に投与された。一方，Part 2（36 名）では「3 mg カプセル×1」（投与 C）が 35 名，「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」（投与 D）が 35 名に投与された。

表 2.7.6.2-11 治験薬の曝露状況［CP-007 試験］

治験薬	4 mg カプセル×1	2 mg カプセル×2	3 mg カプセル×1	2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1
治験薬投与被験者数	36	35	35	35

Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Listing 16.2.5.1

2.7.6.2.2.3.2 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を表 2.7.6.2-12 に示す。

全体で有害事象は 72 名中 11 名（15.3%）に 22 件発現し，そのほとんどは軽度であった。

製剤別の有害事象は，Part 1 の「4 mg カプセル×1」で 36 名中 3 名（8.3%），「2 mg カプセル×2」で 35 名中 5 名（14.3%）に発現した。一方，Part 2 では，「3 mg カプセル×1」の 35 名中 3 名（8.6%），「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」の 35 名中 2 名（5.7%）に有害事象が発現した。重篤な有害事象が「2 mg カプセル×2」の 1 名に発現し，治験薬との関連性が否定できないと判定された。また，試験中止に至った有害事象は「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」の 1 名に発現したが，治験薬との関連性は否定された。なお，いずれの製剤投与でも死亡はみられなかった。

表 2.7.6.2-12 有害事象の発現状況の概要［CP-007 試験］

項目	全体	Part 1			Part 2		
		4 mg	2 mg×2	全体	3 mg	1+2 mg	全体
安全性解析対象集団	72	36	35	36	35	35	36
有害事象	11 (15.3)	3 (8.3)	5 (14.3)	7 (19.4)	3 (8.6)	2 (5.7)	4 (11.1)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	8 (11.1)	3 (8.3)	4 (11.4)	6 (16.7)	2 (5.7)	1 (2.9)	2 (5.6)
重篤な有害事象	1 (1.4)	0	1 (2.9)	1 (2.8)	0	0	0
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	1 (1.4)	0	1 (2.9)	1 (2.8)	0	0	0
試験中止に至った有害事象	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.8)
治験薬との関連性が否定できない試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0

Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Table 14.3.1.1 n (%)

2.7.6.2.2.3.3　有害事象

すべての有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-13 に示す。有害事象は MedDRA/J の version 14.1 の SOC 及び PT を用いて表示した。

Part 1 では，有害事象（PT）として「頭痛」が「2 mg カプセル×2」の 3 名（8.6%）に発現したが，その他の有害事象は「4 mg カプセル×1」，「2 mg カプセル×2」ともに各 1 名の発現であった。Part 2 で認められた有害事象（PT）は「3 mg カプセル×1」，「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」ともにすべて各 1 名の発現であった。

有害事象の程度は，Part 2 の「3 mg カプセル×1」投与時に 1 名に発現した「歯痛」が中等度であったほかは，いずれも軽度であった。

Part 2 の「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」で発現した「尿中白血球」以外は，すべて試験終了時までに消失した。

表 2.7.6.2-13　有害事象の発現状況［CP-007 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Part 1			Part 2		
	4 mg	2 mg×2	全体	3 mg	1+2 mg	全体
安全性解析対象集団	36	35	36	35	35	36
有害事象発現被験者数（%）	3 (8.3)	5 (14.3)	7 (19.4)	3 (8.6)	2 (5.7)	4 (11.1)
神経系障害	2 (5.6)	3 (8.6)	4 (11.1)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.6)
頭痛	1 (2.8)	3 (8.6)	3 (8.3)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.6)
浮動性めまい	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0
傾眠	0	1 (2.9)	1 (2.8)	0	0	0
胃腸障害	2 (5.6)	1 (2.9)	3 (8.3)	1 (2.9)	0	1 (2.8)
下痢	1 (2.8)	1 (2.9)	2 (5.6)	0	0	0
歯痛	1 (2.8)	0	1 (2.8)	1 (2.9)	0	1 (2.8)
腹痛	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0
消化不良	0	1 (2.9)	1 (2.8)	0	0	0
排便回数減少	0	1 (2.9)	1 (2.8)	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.6)
鼻出血	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.8)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.8)
心臓障害	0	1 (2.9)	1 (2.8)	0	0	0
心房細動	0	1 (2.9)	1 (2.8)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (2.9)	1 (2.8)	0	0	0
節足動物咬傷	0	1 (2.9)	1 (2.8)	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.8)
尿中白血球	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.8)

有害事象名は MedDRA/J version 14.1 を用いて表示　n（%）
Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2

2.7.6.2.2.3.4　治験薬との関連性が否定できない有害事象

すべての治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-14 に示す。

Part 1 では，治験薬との関連性が否定できない有害事象（PT）として「頭痛」が「2 mg カプセル×2」の 3 名（8.6%）に発現したが，その他の有害事象は「4 mg カプセル×1」，「2 mg カプセル×2」ともに各 1 名の発現であった。

Part 2 では，治験薬との関連性が否定できない有害事象（PT）は「3 mg カプセル×1」，「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」ともにすべて各 1 名の発現であった。

表 2.7.6.2-14 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況［CP-007 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Part 1			Part 2		
	4 mg	2 mg×2	全体	3 mg	1+2 mg	全体
安全性解析対象集団	36	35	36	35	35	36
治験薬との関連性が否定できない有害事象発現被験者数（%）	3 (8.3)	4 (11.4)	6 (16.7)	2 (5.7)	1 (2.9)	2 (5.6)
神経系障害	2 (5.6)	3 (8.6)	4 (11.1)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.6)
頭痛	1 (2.8)	3 (8.6)	3 (8.3)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.6)
浮動性めまい	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0
傾眠	0	1 (2.9)	1 (2.8)	0	0	0
胃腸障害	2 (5.6)	1 (2.9)	3 (8.3)	1 (2.9)	0	1 (2.8)
下痢	1 (2.8)	1 (2.9)	2 (5.6)	0	0	0
歯痛	1 (2.8)	0	1 (2.8)	1 (2.9)	0	1 (2.8)
腹痛	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0
消化不良	0	1 (2.9)	1 (2.8)	0	0	0
排便回数減少	0	1 (2.9)	1 (2.8)	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.8)
鼻出血	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.8)
心臓障害	0	1 (2.9)	1 (2.8)	0	0	0
心房細動	0	1 (2.9)	1 (2.8)	0	0	0

有害事象名は MedDRA/J version 14.1 を用いて表示 n（%）
Source：5.3.1.2.1 項 CP-007 治験総括報告書 Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.4

2.7.6.2.2.3.5 死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象

本試験で，死亡した被験者は認められなかった。

重篤な有害事象（PT）として，「心房細動」が「2 mg カプセル×2」の 1 名に発現した。

本被験者は，53 歳の白人男性で，Part 1 の第 2 期 1 日目にポマリドミドの「2 mg カプセル×2」を投与し，3 日目に重篤な有害事象として治験薬との関連性が否定できない「心房細動」が発現した。被験者は症状はなく，Part 1 の第 1 期及び第 2 期の投与及び観察期間を予定どおり終えたが，重篤な有害事象の評価及び治療のため，発現当日に緊急治療室へ輸送された。心電図検査の結果，頻拍性の「心房細動」と診断された。胸部 X 線，血液生化学的検査，血液学的検査，プロトロンビン時間，INR，及び甲状腺刺激ホルモン検査の結果は陰性で，心筋酵素検査の結果も正常の範囲内であった。被験者は，より詳細な検査のために入院した。被験者は，併用薬として，経口アスピリン 325 mg を 1 日 1 回継続投与，エノキサパリンナトリウム 80 mg の皮下投与を 1 回，酒石酸メトプロロール 5 mg の静脈内投与を 1 回（心拍数コントロールの前に緊急治療室で投与），及び酒石酸メトプロロール 25 mg の経口投与を 1 回受けていた。被験者が入院した日に心臓病の診察，及び断層心エコー検査が行われた。心エコーの結果に問題はなく，心エコー実施時及び心臓専門医の診察時にも被験者は正常洞調律を示した。心臓専門医は「発作性心房細動」は正常洞調律に戻ったと判断した。被験者は有害事象発現の翌日に退院し，専門医による「心房細動」の再評価のため，再来院することとした。「肺炎」及び「左肩腱修復」以外には被験者に目立った病歴はなく，臨床的に重要な臨床検査結果やバイタルサイン結果はみられなかった。スクリーニング時から第 2 期の 1 日目までの 12 誘導心電図の結果に異常はなく，治験薬投与開始前の身体所見も

正常であった。重篤な有害事象として「心房細動」が発現するまで，被験者に治験薬以外の投薬は行われず，また，その他の有害事象もみられなかった。当該有害事象の程度は軽度であり，試験終了時までに消失した。

また，試験中止に至った有害事象（PT）として，「尿中白血球」が「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」の 1 名に発現したが，治験薬との関連性はないと判定された。当該有害事象の転帰は試験終了時点で未回復であった。

2.7.6.2.2.3.6 臨床検査，その他の検査

臨床検査値異常（血尿，尿中赤血球数増加，ALT 増加，LDH 減少，血清タンパク減少）が「4 mg カプセル×1」の 1 名に認められ，治験責任医師等の判断により試験中止となったが，臨床的に重要ではないと判断された。本事象は有害事象として報告されなかった。

その他の臨床検査，バイタルサイン，身体所見で臨床的に重要な変化は認められなかった。

12 誘導心電図では，1 名に臨床的意義のある異常が認められ，重篤な有害事象（「心房細動」）として報告された。その他に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.3.7 安全性の結論

健康成人男性に絶食下でポマリドミドの「4 mg カプセル×1」，「2 mg カプセル×2」，「3 mg カプセル×1」，「2 mg カプセル×1 +1 mg カプセル×1」を単回経口投与したとき，有害事象は「4 mg カプセル×1」で 36 名中 3 名（8.3%），「2 mg カプセル×2」で 35 名中 5 名（14.3%），「3 mg カプセル×1」で 35 名中 3 名（8.6%），「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」で 35 名中 2 名（5.7%）に発現した。

個々の有害事象では，「2 mg カプセル×2」で「頭痛」が 3 名（8.6%）に発現したが，その他の有害事象はすべて各 1 名の発現であった。有害事象の程度は 1 名が中等度（「3 mg カプセル×1」投与時の「歯痛」）であった以外はすべて軽度であった。また，ほとんどの有害事象は試験終了時までに消失した（「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」投与時の治験薬との関連性はないと判定された「尿中白血球」の 1 名を除く）。

重篤な有害事象として，軽度の「心房細動」が「2 mg カプセル×2」の 1 名に発現し，治験薬との関連性が否定できないと判定された。また，試験中止に至った有害事象として，「尿中白血球」が「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」の 1 名に発現したが，治験薬との関連性はないと判定された。

その他の臨床検査，バイタルサイン，身体所見で臨床的に重要な変化は認められなかった。

以上，健康成人男性に絶食下でポマリドミドの「4 mg カプセル×1」，「2 mg カプセル×2」，「3 mg カプセル×1」，「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」を単回経口投与したとき，新たな安全性の問題はみられず，忍容可能な範囲内であると考えられた。

2.7.6.2.3 全体の結論

健康成人男性に絶食下でポマリドミドの「4 mg カプセル×1」又は「2 mg カプセル×2」を単回経口投与したときのポマリドミドの曝露状況は同様であり,「4 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×2」は生物学的に同等であることが示された。

また, 健康成人男性に絶食下でポマリドミドの「3 mg カプセル×1」又は「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」を単回経口投与したときのポマリドミドの曝露状況も同様であり,「3 mg カプセル×1」と「2 mg カプセル×1 + 1 mg カプセル×1」は生物学的に同等であることが示された。

安全性では，重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象が各 1 名に認められたが，いずれもその程度は軽度であった。したがって, 健康成人男性に絶食下でポマリドミドの 3 mg 又は 4 mg を単回経口投与したとき，新たな安全性の問題はみられず，忍容可能な範囲内であると考えられた。

2.7.6.3　第 I 相単回投与試験【1398/132】（海外）

2.7.6.3.1　試験の概要

健康成人男性を対象に，海外で実施したポマリドミドの第 I 相単回投与試験【1398/132】の概要を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1　第I相単回投与試験【1398/132】の概要

治験の標題： 健康男性を対象としたポマリドミドの単回経口投与による第 I 相，プラセボ対照，単盲検，用量漸増，安全性，忍容性，薬物動態，薬力学的試験	
プロトコール番号：1398/132	
治験実施施設：英国 1 施設	
公表文献：なし	
治験期間： 開始日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日） 終了日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）	**開発 Phase**：第 I 相
治験目的： 1.　健康成人男性を対象にポマリドミドを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を用量漸増法により評価する。 2.　健康成人男性を対象にポマリドミドを単回経口投与したときの薬物動態を評価する。 3.　健康成人男性を対象にポマリドミドを単回経口投与したときの薬力学的作用（血中 $CD4^+$細胞数及び血中 $CD8^+$細胞数への影響）を評価する。	
治験方法： 本試験では，健康成人男性を対象にプラセボ対照，ランダム化，単盲検，用量漸増デザインを用いて，ポマリドミドの単回経口投与による安全性，忍容性，薬物動態，薬力学的作用を評価した。ポマリドミドの用量は 1，5，10，25 及び 50 mg の 5 用量を用いた。 ポマリドミドを低用量から順に 5 つの用量群に分けた。各用量群に 6 名（計 30 名）の被験者を登録し，6 名中 4 名にポマリドミドの該当用量を，残りの 2 名にプラセボをそれぞれ絶食下で単回経口投与した。各被験者には治験参加中にポマリドミド又はプラセボが 1 回のみ投与された。次の用量群の開始前には 10 日間以上の間隔を設け，増量前に安全性，薬物動態，薬力学的作用を十分確認した。 被験者のスクリーニングは治験薬投与前 2 週間以内に実施した。被験者は治験薬投与前日から治験薬投与 3 日後（投与 48 時間後）まで治験実施施設に滞在した後，投与 5 日後に安全性及び薬力学的作用，投与 10 日後に安全性を評価するため再来院した。 薬物動態の評価では，血液検体，尿検体を投与 48 時間後まで採取した。血漿中濃度は液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）で測定した。定量下限値は 0.2 ng/mL であった。また，薬力学的作用の評価では，血中 $CD4^+$細胞数，血中 $CD8^+$細胞数を投与 5 日後まで測定し，血漿中サイトカインを投与 48 時間後まで測定した。さらに，安全性，忍容性の評価のため，規定の時期に有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査，身体所見の観察･検査を実施した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時　登録予定数：30 名 解析時　登録数：30 名，治験薬投与被験者数：30 名，試験を完了した被験者数：30 名	
診断及び主な組入れ基準： 1.　選択基準 以下の基準をすべて満たす者を本試験の適格者とした。 1)　同意取得時に年齢 18～55 歳，BMI 19～29 kg/m^2 の男性。民族は不問 2)　病歴，身体所見，12 誘導心電図，臨床検査から健康であることが確認できた者（先天性の非溶血性の高ビリルビン血症を有する者は組入れ可） 3)　試験への参加の同意書に署名した者 2.　除外基準	

以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験の登録から除外した。

1) 治験薬投与前 14 日以内に全身又は局所用の処方医薬品が投与された者
2) 治験薬投与前 7 日以内に全身又は局所用の非処方医薬品を服用した者（ただし，医薬品の服用が試験の遂行又は安全性に影響を及ぼさないと治験責任医師等が判断した場合は組入れ可）
3) 治験薬投与前 30 日以内に主な臓器又は組織に影響を及ぼす薬剤（バルビツール類，フェノチアジン類，シメチジン等）が投与された者
4) 治験薬投与前 1 ヵ月以内に全血又は血漿を提供した者，あるいは治験薬投与前 12 ヵ月以内に 1250 mL を超える全血を提供した者
5) 本試験以外の治験に参加し，他の治験薬（本試験の治験薬投与前 4 ヵ月以内）又は既存医薬品（本試験の治験薬投与前 3 ヵ月以内）を投与された者
6) 複数の薬物に対するアレルギー歴を有する者，又は治験薬あるいは治験薬と化学的に関連のある薬剤にアレルギーを有することが確認されている者
7) 過去及び現在，アレルギー症状（非活動期の花粉症を除く）を有する者
8) スクリーニング時，5 分間の安静後の仰臥位及び立位の血圧が 150/90 mmHg を超える，又は 100/60 mmHg 未満である者
9) スクリーニング時，5 分間の安静後の仰臥位及び立位の脈拍数が以下に該当する者
   - 仰臥位の脈拍数が 40 回/分未満又は 90 回/分を超える
   - 立位の脈拍数が 45 回/分未満又は 110 回/分を超える
10) 1 週間に 28 単位を超えるアルコール（1 単位の目安：ワイン 1 グラス）を消費，又は顕著なアルコール依存歴，薬物/化学物質依存歴がある者
11) 喫煙者，又は禁煙期間が 6 ヵ月未満である者
12) 臨床的に重要な神経系，消化器系，腎臓，肝臓，心血管系，精神系，肺，代謝系，内分泌系，血液系又はその他の重要な疾患の既往がある又は罹患している者
13) 治験開始前 4 週間以内に臨床的に重要な疾患に罹患した者
14) 血清肝炎，B 型肝炎ウイルス表面抗原キャリア又は C 型肝炎抗体キャリアであることが確認されている者，若しくは HIV 抗体テストで陽性であった者，又は HIV 感染ハイリスクと判断された者
15) 被験者の主治医や治験責任医師等により本試験への参加が適切でないと判断された者
16) その他，治験薬投与前の観察･検査で以下のいずれかに該当する者
   - 尿中薬物検査で陽性の者
   - バイタルサイン又は 12 誘導心電図で臨床的に意義のある異常所見を有する者
   - 合併症又は臨床的に重要な症状を有する者
   - 治験実施計画書上の規定から逸脱した者（ただし，当該逸脱が試験の遂行，安全性，試験結果に影響を及ぼさないと治験責任医師等が判断した場合は組入れ可）

治験薬，用法･用量：

ポマリドミド 1 mg（1 mg×1 カプセル），5 mg（5 mg×1 カプセル），10 mg（5 mg×2 カプセル），25 mg（5 mg×5 カプセル），50 mg（5 mg×10 カプセル）又はプラセボを絶食下で単回経口投与。

治療期間：

被験者のスクリーニングは治験薬投与前 2 週間以内に実施した。被験者は治験薬投与前日から治験薬投与 3 日後（投与 48 時間後）まで治験実施施設に滞在した後，投与 5 日後及び 10 日後に再来院して観察･検査が実施された。なお，各用量群間には 10 日間以上の間隔を設けた。

評価項目：

1.　薬物動態

・$AUC_{0\text{-}tz}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$
・C_{max}，t_{max}
・V_z/F
・$t_{1/2}$，MRT
・CL/F，λz，Ae，fe，CL_R

血液検体は，治験薬投与前及び投与 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，10，12，18，24，36，48 時間後に採取した。尿検体は，治験薬投与前 12 時間及び投与後 0～8，8～16，16～24，24～32，32～40，40～48 時間の時期に蓄尿した。

2.　薬力学的作用

・血中 $CD4^+$細胞数，血中 $CD8^+$細胞数
・血漿中サイトカイン濃度

血液検体は，治験薬投与前，及び投与 24 時間後，48 時間後，5 日後（血中 $CD4^+$及び $CD8^+$細胞数のみ）に採取した。
血漿中サイトカインの解析結果は本報告書に含まれない。

3.　安全性及び忍容性

・有害事象：有害事象の程度（グレード：重症度）は「軽度」，「中等度」，「重度」の 3 段階で評価し，有害事象と治験薬との因果関係は「関連あり」，「おそらく関連あり」，「関連あるかもしれない」，「おそらく関連なし」，「関連なし」の 5 段階で判定した。「関連あり」，「おそらく関連あり」，又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を治験薬との関連性が否定できない有害事象とした。
・臨床検査
・バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）
・12 誘導心電図
・身体所見

統計手法：

1.　薬物動態

薬物動態パラメータ及び血漿中濃度の要約統計量［幾何平均とその変動係数（CV%），算術平均，標準偏差，中央値，最小値，最大値］を算出した。血漿中濃度や尿中濃度が定量下限未満の場合には，定量下限値の半値に換算して要約統計量を算出した。なお，当該要約統計量は半数以上の被験者の濃度が定量下限未満になるまで算出した。

血漿中及び尿中の薬物動態パラメータとして，$AUC_{0\text{-}tz}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，λz，$t_{1/2}$，MRT，CL/F，V_z/F，Ae，fe，CL_Rを，ノンコンパートメント法を用いて算出した。また，$AUC_{0\text{-}tz}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}では用量（mg）と被験者の体重（kg）で調整した調整 $AUC_{0\text{-}tz}$，調整 $AUC_{0\text{-}\infty}$，調整 C_{max}も算出した。さらに，CL/F，V_z/F，CL_Rでは被験者の体重（kg）で調整した調整 CL/F，調整 V_z/F，調整 CL_Rも算出した。

2.　薬力学的作用

血中 $CD4^+$細胞数，血中 $CD8^+$細胞数，及び血中 $CD4^+$と $CD8^+$の細胞数比（CD4：CD8 比）の要約統計量（算術平均，標準偏差，中央値，最小値，最大値）を算出するとともに，ベースラインからの変化量も算出した。

3.　安全性及び忍容性

安全性の計量値データでは要約統計量を算出し，計数値データは度数集計で示した。また，治験薬投与後に発現又は悪化した事象を有害事象として，Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART）の用語を用いてコード化し，用量別，グレード別（重症度別），治験薬との関連性別に頻度集計した。さらに，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査はベースラインからの変化を解析した。なお，プラセボ投与時の安全性はプラセボを投与したすべての被験者を集積して解析した。

結果の要約：

1.　被験者背景

本試験には最終的に健康成人男性 30 名が登録され，ポマリドミド 1，5，10，25 及び 50 mg の 5 つの用量群に各 6 名が割付けられた。各用量群ではそれぞれ 4 名にポマリドミドが，2 名にプラセボが投与された。30 名全員に治験薬が投与され，観察･検査を完了した。中止した被験者はいなかった。

被験者の 30 名中 28 名が白人であった。全体での年齢の分布は 19～55 歳，体重の分布は 64.0～94.7 kg，身長の分布は 164～188 cm，BMI の分布は 19.8～29.0 kg/m^2 であり，群間での平均値に大きな違いはなかった。

2.　薬物動態の結果

ポマリドミド 1～50 mg を健康成人男性に単回経口投与したとき，ポマリドミドはいずれの用量でも速やかに吸収された。

$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（いずれも幾何平均）は 1～50 mg の範囲で用量に比例して増加した。また，用量増加に伴って，C_{max}（幾何平均）は上昇し，t_{max} は全体的に遅延する傾向がみられた。一方，$t_{1/2}$（幾何平均）は用量にかかわらずほぼ一定であった。

また，尿中排泄されたポマリドミドの未変化体は，いずれの用量でも投与量の 3%未満であった。

3.　薬力学的作用の結果

ポマリドミド 1～50 mg を健康成人男性に単回経口投与したとき，血中 $CD4^+$細胞数（平均値）はいずれの用量でもベースライン時と比べて治験薬投与後に減少した。血中 $CD4^+$細胞数の減少の程度は用量依存的で，50 mg 群で最も顕著であった。一方，血中 $CD8^+$細胞数（平均値）はプラセボを含む全用量でベースライン時と比べて治験薬投与後に減少したものの，その減少の程度に用量依存性はみられなかった。

また，血中 $CD4^+$と $CD8^+$の細胞数比（CD4：CD8 比）の解析では，用量依存的な変化がみられた。プラセボ，1，5 及び 10 mg 群の CD4：CD8 比（平均値）はいずれの測定時点でもベースライン時と類似したが，25 及び 50 mg 群では CD4：CD8 比（平均値）は顕著に低下した。

4.　安全性及び忍容性の結果

ポマリドミド 1～50 mg を健康成人男性に単回経口投与したとき，重篤な有害事象は認められなかった。ポマリドミドが投与された被験者全体では，有害事象として「損傷」，「皮膚障害」が各 2 名に発現したほかは，いずれの事象も各 1 名での発現であった。用量別の有害事象では，「皮膚障害」が 50 mg 群の 2 名に発現した。発現した有害事象の程度は，その多くが軽度でいずれも対症療法なしに回復した。

その他，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査，身体所見に臨床的に重要な変化はみられなかった。

以上，ポマリドミドの 1～50 mg を健康成人男性に単回経口投与したときの安全性プロファイルは許容可能であり，忍容性も良好であった。

結論：

ポマリドミド 1，5，10，25 又は 50 mg を健康成人男性に単回経口投与したとき，ポマリドミドはいずれの用量でも速やかに吸収された。$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は 1～50 mg の範囲で用量に比例して増加した。また，用量増加に伴って，C_{max} は上昇し，t_{max} は全体的に遅延する傾向がみられた。$t_{1/2}$ は用量にかかわらずほぼ一定であった。また，尿中排泄されたポマリドミドの未変化体は，いずれの用量でも投与量の 3%未満であった。

血中 $CD4^+$細胞数は治験薬投与後に用量依存的に減少したが，血中 $CD8^+$細胞数の変化はいずれの用量でもプラセボと比べて大きな違いはみられなかった。一方，血中 $CD4^+$と $CD8^+$の細胞数比（CD4：CD8 比）は治験薬投与後に用量依存的に低下した。

安全性では，いずれの用量でもポマリドミドの安全性プロファイルは許容可能であり，忍容性も良好であった。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.3.2　試験成績の詳細

2.7.6.3.2.1　対象被験者

2.7.6.3.2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-2，ポマリドミドの投与状況を表 2.7.6.3-3 に示す。

本試験には最終的に健康成人男性 30 名が登録され，ポマリドミド 1，5，10，25 及び 50 mg の 5 つの用量群に各 6 名が割付けられた。各用量群ではそれぞれ 4 名にポマリドミドが，2 名にプラセボが投与された。30 名全員に治験薬が投与され，観察･検査を完了した。中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.3-2　被験者の内訳［1398/132 試験］

項目	プラセボ	1 mg	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
登録被験者数	10	4	4	4	4	4
投与観察を完了した被験者数	10	4	4	4	4	4
中止被験者数	0	0	0	0	0	0

Source：5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Table 1

表 2.7.6.3-3　ポマリドミドの投与状況［1398/132 試験］

用量群	投与日	用量	被験者番号
1 mg	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1 mg	3，4，5，6
	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	プラセボ	1，2
5 mg	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5 mg	7，8，9，10
	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	プラセボ	11，12
10 mg	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	10 mg	13，15，17
	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	プラセボ	14，16
	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	10 mg	18
25 mg	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	25 mg	19，20，22，23
	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	プラセボ	21，24
50 mg	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	50 mg	25，27，28
	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	プラセボ	26
	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	50 mg	29
	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	プラセボ	30

Source：5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Listing 1

2.7.6.3.2.1.2　治験実施計画書からの主な逸脱

10 mg 群では，1 名の被験者の登録が遅れたことから，5 名での安全性，薬物動態，薬力学的作用の結果に基づき，25 mg 群への用量漸増は問題ないと判断された。治験実施計画書上では各用量群間での治験薬投与は 10 日以上間隔を空けることが規定されていたが，10 mg 群の 1 名の投与は 25 mg 群と同日に実施された。さらに，50 mg 群の 2 名は登録が遅れたため，治験薬投与日が同群のほかの 4 名と異なった。

また，ポマリドミドの薬物動態評価用の尿検体採取に際し，すべての採取容器に事前にゼーレンセン･クエン酸塩緩衝液 50 mL を入れることが規定されていたが，10 mg 群の 5 名での治験薬投与後 16～24 時間の尿検体採取ではこの対応が取られなかった。

2.7.6.3.2.1.3　解析対象集団

本試験での解析対象集団の内訳を表 2.7.6.3-4 に示す。

絶食下での薬物動態，薬力学的作用，安全性は，治験薬（ポマリドミド又はプラセボ）が投与されたすべての被験者を対象として解析した。

なお，プラセボ投与時の薬物動態，薬力学的作用，安全性は，プラセボを投与したすべての被験者を集積して解析した。

表 2.7.6.3-4　解析対象集団の内訳［1398/132 試験］

解析対象集団	プラセボ	1 mg	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
登録被験者数	10	4	4	4	4	4
薬物動態解析対象集団	10	4	4	4	4	4
薬力学的作用解析対象集団	10	4	4	4	4	4
安全性解析対象集団	10	4	4	4	4	4

n

2.7.6.3.2.1.4　被験者背景

登録された健康成人男性 30 名の主な被験者背景を表 2.7.6.3-5 に示す。

30 名中 28 名が白人であった。全体での年齢の分布は 19～55 歳，体重の分布は 64.0～94.7 kg，身長の分布は 164～188 cm，BMI の分布は 19.8～29.0 kg/m^2 であり，群間での平均値に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.3-5　主な被験者背景［1398/132 試験］

項目		プラセボ	1 mg	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
登録被験者数		10	4	4	4	4	4
人種（n）	白人	9	3	4	4	4	4
	混血（アジア人／白人）	0	1	0	0	0	0
	アフリカカリブ人	1	0	0	0	0	0
年齢（歳）	評価被験者数	10	4	4	4	4	4
	平均値	33	37	30	41	34	41
	標準偏差	10.0	10.1	13.6	10.9	9.6	11.8
	中央値	31	34	26	45	33	39
	最小値，最大値	21，50	29，52	19，50	25，49	25，47	31，55
体重（kg）	評価被験者数	10	4	4	4	4	4
	平均値	78.6	82.4	75.9	74.7	82.3	84.8
	標準偏差	6.47	3.10	11.58	7.83	9.07	6.26
	中央値	77.2	81.8	76.6	73.5	80.0	83.9
	最小値，最大値	70.8，90.9	79.7，86.1	64.0，86.4	67.6，84.0	74.6，94.7	78.7，92.8
身長（cm）	評価被験者数	10	4	4	4	4	4
	平均値	177	183	179	176	183	181
	標準偏差	6.6	2.8	3.9	2.2	1.8	4.7
	中央値	179	183	178	176	183	179
	最小値，最大値	164，185	180，186	176，185	174，179	181，185	178，188
BMI（kg/m^2）	評価被験者数	10	4	4	4	4	4
	平均値	25.2	24.7	23.7	24.0	24.6	26.0
	標準偏差	1.98	1.21	3.98	2.53	3.18	2.61
	中央値	25.9	24.9	23.8	23.6	23.8	25.9
	最小値，最大値	21.8，27.4	23.1，25.8	19.8，27.3	21.6，27.4	22.0，28.9	23.0，29.0

Source：5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Table 2，Listing 2

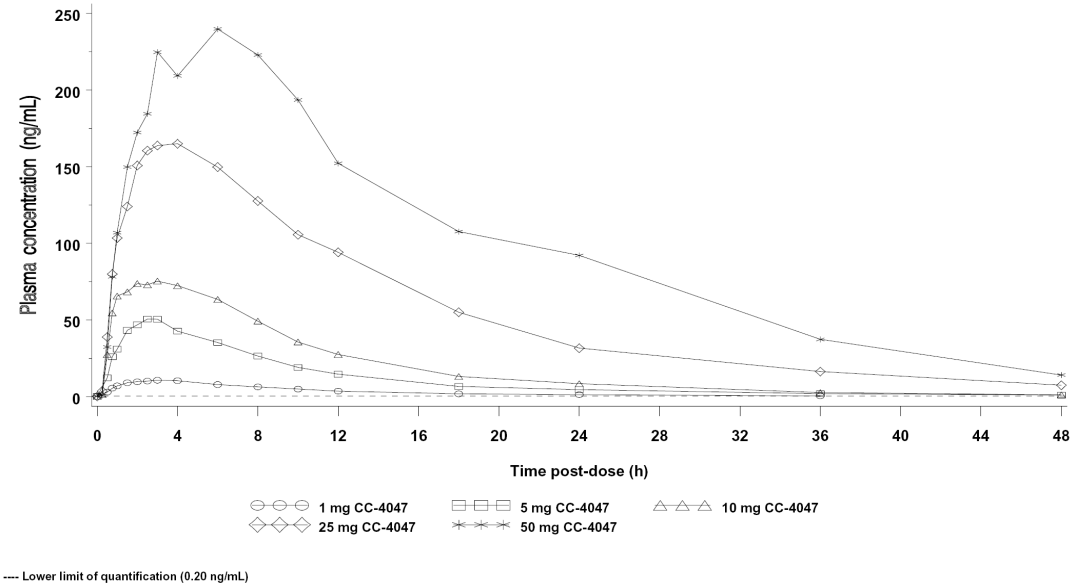
2.7.6.3.2.2　薬物動態の結果

2.7.6.3.2.2.1　血漿中ポマリドミド濃度

ポマリドミド（1，5，10，25 又は 50 mg）を絶食下で単回経口投与したときの血漿中ポマリドミド濃度（幾何平均）の推移を図 2.7.6.3-1 に，片対数変換した推移を図 2.7.6.3-2 に示す。

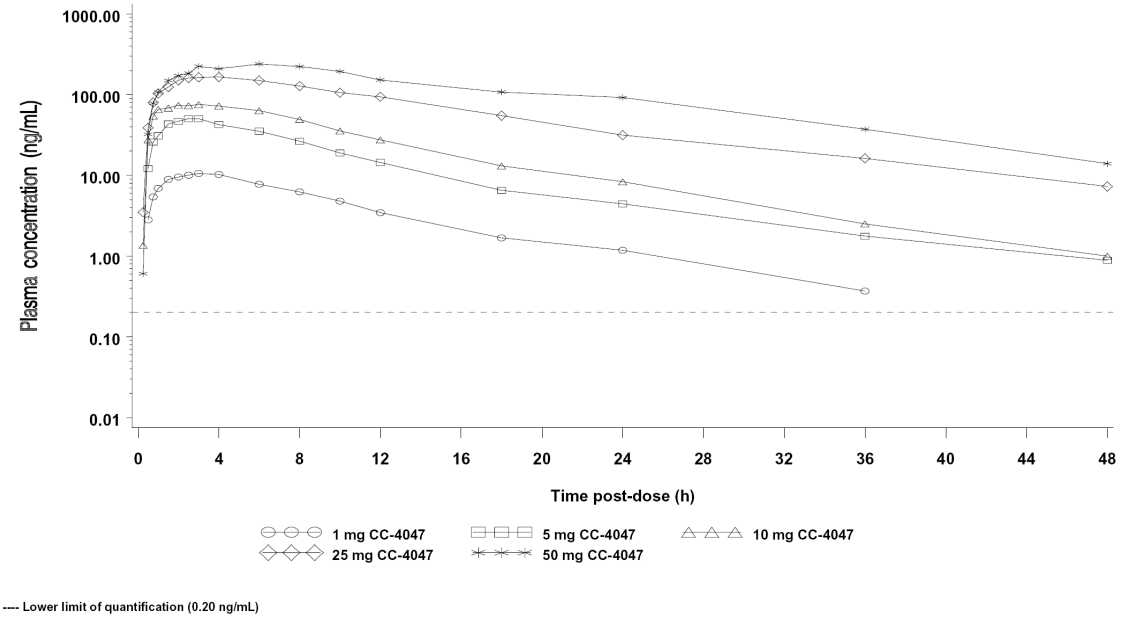
ポマリドミドは 1～50 mg のいずれの用量でも投与後速やかに吸収された。また，血漿中ポマリドミド濃度は 1 mg 群の 2 名で投与 36 時間後までに，その他すべての被験者で投与 48 時間後までに定量下限未満となった。

図 2.7.6.3-1　ポマリドミド単回経口投与時の血漿中ポマリドミド濃度（幾何平均）の推移［1398/132 試験］



Source：5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Figure 2

図 2.7.6.3-2 ポマリドミド単回経口投与時の血漿中ポマリドミド濃度（幾何平均）の推移（片対数変換）［1398/132 試験］



Source：5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Figure 2

2.7.6.3.2.2.2 薬物動態パラメータ

ポマリドミド（1，5，10，25 又は 50 mg）を絶食下で単回経口投与したときの血漿中及び尿中薬物動態パラメータの結果を表 2.7.6.3-6 に示す。

t_{max}（中央値）はポマリドミド 1～25 mg 群では投与約 3 時間後，50 mg 群では投与 6 時間後であった。$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（いずれも幾何平均）は 1～50 mg の範囲で用量に比例して増加した。C_{max}（幾何平均）は用量増加に伴い上昇したが，用量及び体重で調整した C_{max}（幾何平均）は用量増加に伴い低下した。

$t_{1/2}$（幾何平均）は 8.2～10.8 時間であり，用量にかかわらずほぼ一定であった。また，CL/F 及び V_z/F はいずれの用量でも低く，用量間に大きな差はなかった。

ポマリドミド未変化体の尿中排泄率は低く，投与 48 時間後までに尿中排泄されたポマリドミドの未変化体は，いずれの用量でも投与量の 3%未満であった。加えて，腎クリアランス（CL_{R48h}）はいずれの用量でも低かった。

表 2.7.6.3-6 ポマリドミド単回経口投与時の薬物動態パラメータ［1398/132 試験］

薬物動態パラメータ	1 mg	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
評価被験者数	4	4	4	4	4
$AUC_{0\text{-}tz}$ (ng•h/mL)	118 (17.7)	516 (21.3)	911 (13.5)	2647 (20.6)	4730 (30.4)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	122 (17.3)	529 (21.5)	930 (14.0)	2778 (21.1)	5001 (31.5)
C_{max} (ng/mL)	11.2 (18.1)	51.8 (12.2)	80.8 (11.3)	176 (19.7)	288 (30.9)
t_{max} (h)†	3.00 (0.500，4.00)	2.50 (1.50，3.00)	3.25 (2.00，6.00)	3.25 (2.00，6.00)	6.00 (3.00，8.00)
調整 $AUC_{0\text{-}tz}$ (kg•h/mL)‡	9738 (18.0)	7755 (28.8)	6771 (20.5)	8676 (16.9)	8008 (36.9)
調整 $AUC_{0\text{-}\infty}$ (kg•h/mL)‡	10045 (17.7)	7958 (28.8)	6913 (21.7)	9106 (16.7)	8468 (38.4)
調整 C_{max} (kg/mL)‡	925 (15.5)	779 (21.1)	601 (14.8)	576 (10.3)	488 (31.5)
$t_{1/2}$ (h)	8.65 (14.6)	10.1 (14.2)	8.17 (33.7)	10.8 (23.7)	9.69 (42.9)
MRT (h)	11.2 (14.9)	11.3 (12.3)	11.1 (21.0)	15.4 (14.4)	17.9 (19.1)
CL/F (mL/min)	137 (17.3)	158 (21.5)	179 (14.0)	150 (21.1)	167 (31.5)
調整 CL/F (mL/min/kg)§	1.66 (17.7)	2.09 (28.8)	2.41 (21.7)	1.83 (16.7)	1.97 (38.4)
V_z/F (L)	102 (21.8)	138 (29.9)	127 (32.0)	140 (31.9)	140 (50.5)
調整 V_z/F (L/kg)§	1.24 (21.0)	1.83 (39.5)	1.71 (27.3)	1.71 (32.6)	1.65 (52.3)
Ae_{48h} (μg)	NC	68.7 (30.8)	241 (22.1)	666 (30.2)	1418 (23.4)
Fe_{48h} (%)	NC	1.37 (30.8)	2.41 (22.1)	2.66 (30.2)	2.84 (23.4)
CL_{R48h} (mL/min)	NC	6.66 (12.2)	13.3 (13.3)	12.3 (33.0)	14.4 (17.8)
調整 CL_{R48h} (mL/min/kg)§	NC	0.0885 (10.3)	0.178 (12.0)	0.150 (35.1)	0.170 (25.2)

幾何平均（CV%）
NC：Not calculated（算出せず）
†：中央値（最小値，最大値），‡：用量と体重（mg/kg）で調整した値，§：体重（kg）で調整した値
Source：5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Table 12.1～12.19

2.7.6.3.2.2.3 薬物動態の結論

ポマリドミド 1，5，10，25 又は 50 mg を健康成人男性に単回経口投与したとき，ポマリドミドはいずれの用量でも速やかに吸収された。

$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（いずれも幾何平均）は 1～50 mg の範囲で用量に比例して増加した。また，用量増加に伴って，C_{max}（幾何平均）は上昇し，t_{max} は全体的に遅延する傾向がみられた。一方，$t_{1/2}$（幾何平均）は用量にかかわらずほぼ一定であった。

また，尿中排泄されたポマリドミドの未変化体は，いずれの用量でも投与量の 3%未満であった。

2.7.6.3.2.3 薬力学的作用の結果

2.7.6.3.2.3.1 血中 $CD4^+$細胞数，血中 $CD8^+$細胞数

ポマリドミド（1，5，10，25 又は 50 mg）又はプラセボを単回経口投与したときの血中 $CD4^+$細胞数を表 2.7.6.3-7 に，血中 $CD8^+$細胞数を表 2.7.6.3-8 に示す。また，血中 $CD4^+$細胞数及び血中 $CD8^+$細胞数のベースラインからの推移をそれぞれ図 2.7.6.3-3，図 2.7.6.3-4 に，血中 $CD4^+$と $CD8^+$の細胞数比（CD4：CD8 比）のベースラインからの推移を図 2.7.6.3-5 に示す。

投与 24，48 及び 96 時間後の血中 $CD4^+$細胞数（平均値）は，プラセボを含むいずれの用量でもベースライン時より低かった。10 mg 群では 24 時間後，その他の用量及びプラセボ群では 48 時間後に最低値を示した。血中 $CD4^+$細胞数の減少の程度は用量依存的で 50 mg 群で最も顕著であった。最終測定時点の値は，1 mg 群でベースライン時まで回復し，その他の用量及びプラセボ群ではベースライン時より低値を示した。

また，投与 24，48 及び 96 時間後の血中 $CD8^+$細胞数（平均値）は，プラセボを含むいずれの用量群でもベースライン時より低値であった。しかし，血中 $CD8^+$細胞数の減少の程度に対して，用量依存的な影響や時間経過に伴う変化はみられず，また，プラセボとの大きな違いも認められなかった。

CD4：CD8 比（平均値）の解析では用量依存的な変化がみられた。プラセボ，1，5 及び 10 mg 群の CD4：CD8 比（平均値）はいずれの測定時点でもベースライン時と大きな差はみられなかったが，25 及び 50 mg 群では CD4：CD8 比（平均値）の低下は顕著であり，特に投与 48 時間後で最も大幅に低下した。

表 2.7.6.3-7　ポマリドミド単回投与時の血中$CD4^+$細胞数（/mm^3）［1398/132 試験］

用量	統計量	血中 $CD4^+$細胞数（/mm^3）			
		ベースライン	投与 24 時間後	投与 48 時間後	投与 96 時間後
プラセボ	評価被験者数	10	10	10	10
	平均値	1037	880	844	883
	標準偏差	253.1	247.8	273.9	287.5
	中央値	964	804	791	812
	最小値，最大値	725，1530	628，1271	548，1307	569，1383
1 mg	評価被験者数	4	4	4	4
	平均値	664	563	553	661
	標準偏差	123.8	116.3	113.4	64.8
	中央値	676	529	556	668
	最小値，最大値	508，796	471，723	415，685	581，728
5 mg	評価被験者数	4	4	4	4
	平均値	926	650	588	661
	標準偏差	198.6	148.5	130.8	186.5
	中央値	930	642	609	683
	最小値，最大値	689，1156	508，809	436，698	438，840
10 mg	評価被験者数	4	4	4	4
	平均値	798	555	633	614
	標準偏差	185.2	109.9	161.5	84.2
	中央値	850	565	628	629
	最小値，最大値	539，954	415，676	473，802	498，699
25 mg	評価被験者数	4	4	4	4
	平均値	762	461	416	534
	標準偏差	326.4	147.0	140.6	286.8
	中央値	716	449	400	509
	最小値，最大値	419，1198	296，651	295，570	216，901
50 mg	評価被験者数	4	4	4	4
	平均値	1057	634	477	628
	標準偏差	592.9	250.8	158.8	176.8
	中央値	903	586	500	654
	最小値，最大値	556，1867	403，962	294，613	393，809

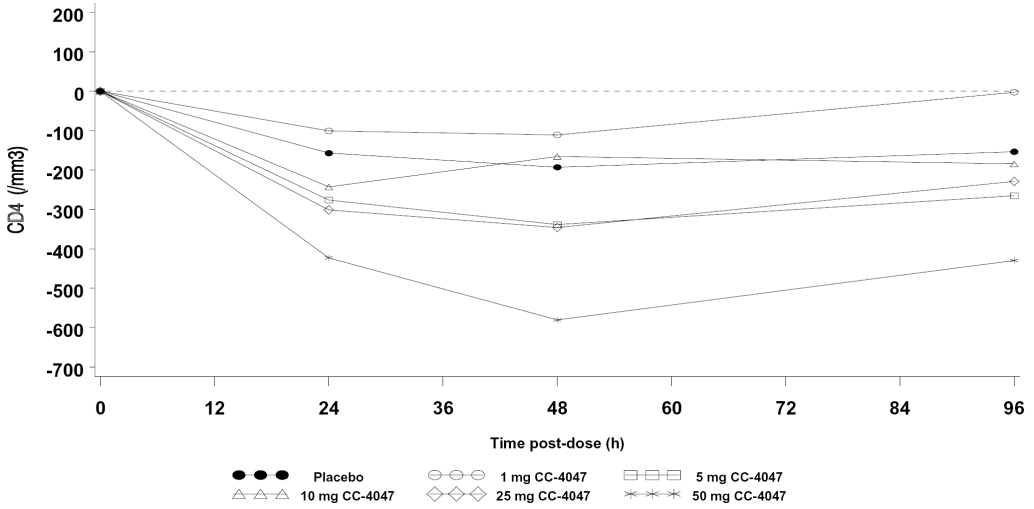
Source：5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Table 10.1

表 2.7.6.3-8　ポマリドミド単回投与時の血中CD8$^+$細胞数（/mm^3）［1398/132 試験］

用量	統計量	血中 CD8$^+$細胞数（/mm^3）			
		ベースライン	投与 24 時間後	投与 48 時間後	投与 96 時間後
プラセボ	評価被験者数	10	10	10	10
	平均値	567	479	463	463
	標準偏差	246.3	198.2	211.2	186.4
	中央値	469	428	411	400
	最小値，最大値	295，1018	262，761	240，787	261，773
1 mg	評価被験者数	4	4	4	4
	平均値	449	359	377	394
	標準偏差	159.8	97.5	138.5	60.8
	中央値	387	361	362	393
	最小値，最大値	338，683	238，474	239，546	335，455
5 mg	評価被験者数	4	4	4	4
	平均値	639	492	428	499
	標準偏差	182.6	158.3	160.5	177.1
	中央値	704	534	497	575
	最小値，最大値	370，778	272，627	189，528	236，609
10 mg	評価被験者数	4	4	4	4
	平均値	594	443	519	408
	標準偏差	355.7	261.1	354.1	208.6
	中央値	589	418	456	389
	最小値，最大値	192，1007	165，770	193，971	186，667
25 mg	評価被験者数	4	4	4	4
	平均値	512	406	411	370
	標準偏差	102.6	114.1	196.5	56.0
	中央値	531	401	364	359
	最小値，最大値	381，603	272，551	228，690	314，446
50 mg	評価被験者数	4	4	4	4
	平均値	448	333	294	322
	標準偏差	193.3	132.4	179.7	115.9
	中央値	454	299	221	292
	最小値，最大値	253，630	225，511	174，560	217，486

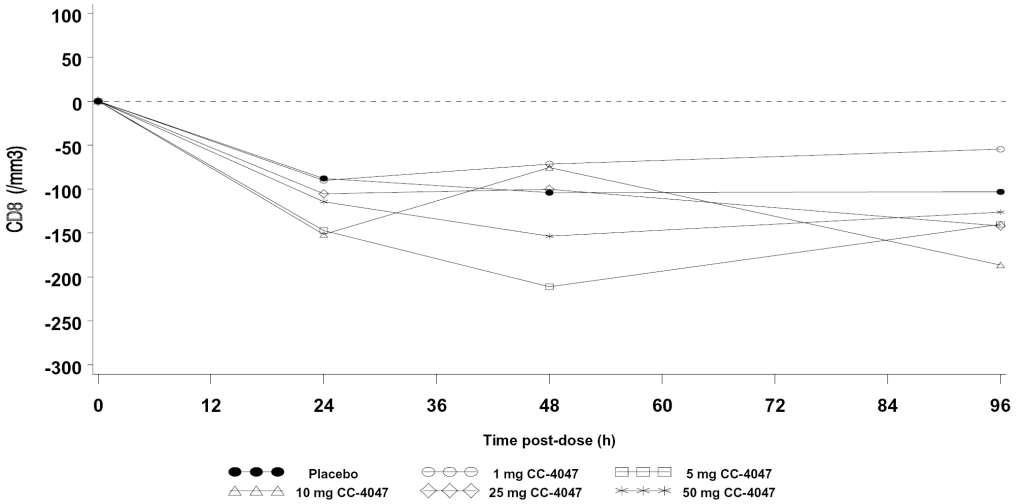
Source：5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Table 10.3

図 2.7.6.3-3　血中CD4$^+$細胞数のベースラインからの推移［1398/132 試験］



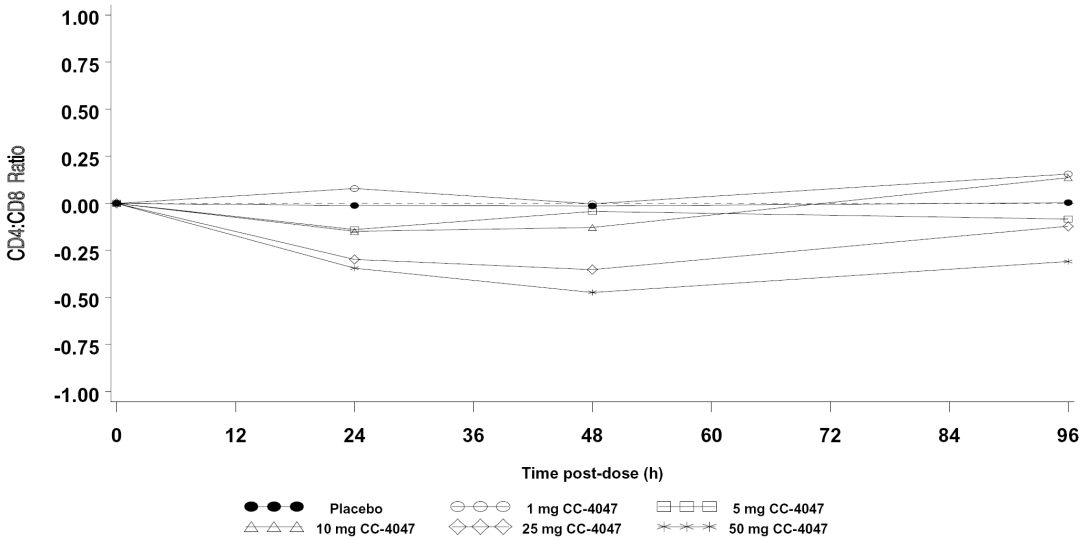
Source：5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Table 10.2

図 2.7.6.3-4 血中CD8⁺細胞数のベースラインからの推移［1398/132 試験］



Source：5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Table 10.4

図 2.7.6.3-5 血中CD4⁺とCD8⁺の細胞数比（CD4：CD8 比）のベースラインからの推移［1398/132 試験］



Source：5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Table 10.6

2.7.6.3.2.3.2 薬力学的作用の結論

ポマリドミド（1，5，10，25 又は 50 mg）又はプラセボを健康成人男性に単回経口投与したとき，血中 CD4⁺細胞数（平均値）はいずれの用量でもベースライン時と比べて治験薬投与後に減少した。血中 CD4⁺細胞数の減少の程度は用量依存的で，50 mg 群で最も顕著であった。一方，血中 CD8⁺細胞数（平均値）はプラセボを含む全用量でベースライン時と比べて治験薬投与後に減少したものの，その減少の程度に用量依存性はみられなかった。

また，血中 CD4⁺と CD8⁺の細胞数比（CD4：CD8 比）の解析では，用量依存的な変化がみられた。プラセボ，1，5 及び 10 mg 群の CD4 : CD8 比（平均値）はいずれの測定時点でもベースライン時と類似したが，25 及び 50 mg 群では CD4：CD8 比（平均値）は顕著に低下した。

2.7.6.3.2.4　安全性の結果

安全性解析対象集団は，本試験に登録されポマリドミド（1，5，10，25 又は 50 mg）又はプラセボが投与された全 30 名とした。

2.7.6.3.2.4.1　有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を表 2.7.6.3-9 に示す。

ポマリドミド（1，5，10，25 又は 50 mg）又はプラセボを健康成人男性 30 名に単回経口投与したとき，有害事象は 12 名に 19 件発現した。このうちポマリドミドが投与された 20 名では有害事象が 9 名に 13 件認められ，用量別の内訳は 5 mg 群で 2 名 5 件，10 mg 群で 1 名 1 件，25 mg 群で 2 名 3 件, 50 mg 群で 4 名 4 件であった。ポマリドミドの 1 mg 群では有害事象は発現しなかった。

また，治験薬との関連性が否定できない有害事象は 4 名に 5 件発現した。

本試験で重篤な有害事象は発現しなかった。発現した有害事象の程度は，その多くが軽度で対症療法なしに回復した。

表 2.7.6.3-9　有害事象の発現状況の概要［1398/132 試験］

項目	プラセボ群	ポマリドミド群				
		1 mg	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
安全性解析対象集団	10	4	4	4	4	4
有害事象	3 (30)	0 (0)	2 (50)	1 (25)	2 (50)	4 (100)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	3 (75)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Source：5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Table 3.1，Table 3.2　n（%）

2.7.6.3.2.4.2　有害事象

すべての有害事象の発現状況を表 2.7.6.3-10 に示す。また，有害事象の用量別の発現状況を表 2.7.6.3-11 に，治験薬との関連性が否定できない有害事象の用量別の発現状況を表 2.7.6.3-12 に示す。なお，有害事象は MedDRA/J の version 14.1 の器官別大分類（SOC），基本語（PT）を用いて表示した。

ポマリドミドが投与された被験者全体では，有害事象として「損傷」,「皮膚障害」が各 2 名に発現したほかは，いずれの事象も各 1 名の発現であった。用量別の有害事象では,「皮膚障害」が 50 mg 群の 2 名に発現した。

治験薬との関連性が否定できない有害事象は,「皮膚障害」(50 mg 群の 2 名),「そう痒症」(50 mg 群の 1 名),「錯感覚」（5 mg 群の 1 名),「起立性低血圧」（5 mg 群の 1 名）であった。

発現した有害事象の程度は，その多くが軽度で，いずれも 1～4 日後には回復した。

表 2.7.6.3-10 有害事象の発現状況［1398/132 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）†	有害事象		治験薬との関連性が否定できない有害事象	
	プラセボ群	ポマリドミド群（1 ～ 50 mg）	プラセボ群	ポマリドミド群（1 ～ 50 mg）
安全性解析対象集団	10	20	10	20
有害事象発現被験者数	3	9	0	4
傷害，中毒および処置合併症				
損傷	0	2	0	0
感染症および寄生虫症				
感染	1	1	0	0
インフルエンザ	0	1	0	0
鼻炎	1	0	0	0
咽頭炎	0	1	0	0
一般･全身障害および投与部位の状態				
胸痛	1	0	0	0
神経系障害				
頭痛	1	0	0	0
錯感覚	0	1	0	1
皮膚および皮下組織障害				
皮膚障害	0	2	0	2
そう痒症	0	1	0	1
発疹	0	1	0	0
斑状出血	0	1	0	0
血管障害				
血管拡張	0	1	0	0
起立性低血圧	0	1	0	1
胃腸障害				
歯の障害	1	0	0	0

†：有害事象名は COSTART の PT を MedDRA/J version 14.1 の PT とその primary SOC で読替　　発現被験者数
Source：5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Table 4.1，Table 4.2

表 2.7.6.3-11　用量別の有害事象の発現状況［1398/132 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）†	有害事象					
	プラセボ群	ポマリドミド群				
		1 mg	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
安全性解析対象集団	10	4	4	4	4	4
有害事象発現被験者数	3	0	2	1	2	4
傷害，中毒および処置合併症						
損傷	0	0	1	1	0	0
感染症および寄生虫症						
感染	1	0	1	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1	0
鼻炎	1	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	1	0
一般･全身障害および投与部位の状態						
胸痛	1	0	0	0	0	0
神経系障害						
頭痛	1	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
皮膚障害	0	0	0	0	0	2
そう痒症	0	0	0	0	0	1
発疹	0	0	0	0	1	0
斑状出血	0	0	1	0	0	0
血管障害						
血管拡張	0	0	0	0	0	1
起立性低血圧	0	0	1	0	0	0
胃腸障害						
歯の障害	1	0	0	0	0	0

†：有害事象名は COSTART の PT を MedDRA/J version 14.1 の PT とその primary SOC で読替　　発現被験者数
Source：5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Table 4.1

表 2.7.6.3-12　用量別の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況［1398/132 試験］

器官大分類（SOC）／基本語（PT）†	治験薬との関連性が否定できない有害事象					
	プラセボ群	ポマリドミド群				
		1 mg	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg
安全性解析対象集団	10	4	4	4	4	4
治験薬との関連性が否定できない有害事象	0	0	1	0	0	3
神経系障害						
錯感覚	0	0	1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
皮膚障害	0	0	0	0	0	2
そう痒症	0	0	0	0	0	1
血管障害						
起立性低血圧	0	0	1	0	0	0

†：有害事象名は COSTART の PT を MedDRA/J version 14.1 の PT とその primary SOC で読替　　発現被験者数
Source：5.3.3.1.1 項 1398/132 治験総括報告書 Table 4.2

2.7.6.3.2.4.3　死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象

死亡，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.2.4.4 臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査で，臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.3.2.4.5 その他の検査

バイタルサイン，身体所見で，臨床的に重要な変化はみられなかった。また，12 誘導心電図でも臨床的に重要な変化はみられず，QT 延長を示唆する所見も認められなかった。

2.7.6.3.2.5 安全性の結論

ポマリドミド 1，5，10，25 又は 50 mg を健康成人男性に単回経口投与したとき，重篤な有害事象は認められなかった。ポマリドミドが投与された被験者全体では，有害事象として「損傷」,「皮膚障害」が各 2 名に発現したほかは，いずれの事象も各 1 名の発現であった。用量別の有害事象では,「皮膚障害」が 50 mg 群の 2 名に発現した。発現した有害事象の程度は，その多くが軽度でいずれも対症療法なしに回復した。

その他，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査，身体所見に臨床的に重要な変化はみられなかった。

以上，ポマリドミド 1，5，10，25 又は 50 mg を健康成人男性に単回経口投与したときの安全性プロファイルは許容可能であり，忍容性も良好であった。

2.7.6.3.3 全体の結論

ポマリドミド 1，5，10，25 又は 50 mg を健康成人男性に単回経口投与したとき，ポマリドミドはいずれの用量でも速やかに吸収された。$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は 1～50 mg の範囲で用量に比例して増加した。また，用量増加に伴って，C_{max} は上昇し，t_{max} は全体的に遅延する傾向がみられた。$t_{1/2}$ は用量にかかわらずほぼ一定であった。また，尿中排泄されたポマリドミドの未変化体は，いずれの用量でも投与量の 3%未満であった。

血中 $CD4^+$細胞数は治験薬投与後に用量依存的に減少したが，血中 $CD8^+$細胞数の変化はいずれの用量でもプラセボと比べて大きな違いはみられなかった。一方，血中 $CD4^+$と $CD8^+$の細胞数比（CD4：CD8 比）は治験薬投与後に用量依存的に低下した。

安全性では，いずれの用量でもポマリドミドの安全性プロファイルは許容可能であり，忍容性も良好であった。

2.7.6.4　第 I 相反復投与試験【CC-4047-CP-006】（海外）

2.7.6.4.1　試験の概要

健康成人男性を対象に，海外で実施したポマリドミドの第 I 相反復投与試験【CC-4047-CP-006】の概要を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1　第I相反復投与試験【CC-4047-CP-006】の概要

治験の標題： 健康男性にポマリドミドを反復投与したときの安全性，忍容性及び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	
プロトコール番号：CC-4047-CP-006	
治験実施施設：米国 1 施設	
公表文献：なし	
治験期間： 最初の被験者の登録日　　：2011 年 9 月 15 日 最後の被験者の最終観察日：2011 年 11 月 4 日	**開発 Phase**：第 I 相
治験目的： 【主要目的】 • 健康成人男性を対象にポマリドミド 0.5，1，2 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する • 健康成人男性を対象にポマリドミド 0.5，1，2 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態を評価する 【副次目的】 • 健康成人男性を対象にポマリドミド 2 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときのポマリドミドの精液中への移行を評価する 【探索的目的】 • 免疫系に対するポマリドミドの薬力学的作用を探索する • ポマリドミドを反復投与したときの薬物動態と薬力学的作用との関連性を探索する	
治験方法： 本試験は，健康成人男性を対象に単施設，プラセボ対照，ランダム化，二重盲検，用量漸増デザインを用いて，ポマリドミドを 5 日間反復経口投与したときの安全性，忍容性，薬物動態を評価する試験である。 本試験は以下の 3 コホート（コホート A，B，C）で構成され，適格性の基準に合致した被験者はいずれかのコホートに組み入れられた。各被験者は 1 つのコホートにのみ参加した。 • コホート A：絶食下でポマリドミド 0.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間投与 • コホート B：絶食下でポマリドミド 1 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間投与 • コホート C：絶食下でポマリドミド 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間投与 治験薬の投与は，低用量のコホートから順に開始した。次コホートに移行する前に，治験責任医師と治験依頼者が安全性データを評価し，次コホートへの移行が可能であるかを決定した。安全性上の問題が生じた場合，又は同コホート内で重篤な有害事象が 2 名以上に発現した場合には，次コホートへの移行を一時中断し，盲検を解除して有資格者による安全性評価を実施し，次コホートへの移行の可否を決定するよう規定された。 各コホート開始前の 21 日間（最長）のスクリーニング期に，被験者の適格性を評価した。適格基準に合致した被験者は治験薬の投与開始前日に治験実施施設に入院し，ベースラインの観察・検査が実施された。被験者はコンピュータ処理によるランダムコードを用いてランダム化され，ポマリドミド又はプラセボのいずれかの治療群に割付けられた。また，被験者は治験薬の投与開始前日から 8 時間以上絶食した後に治験薬を投与され，投与後 4 時間まで絶食した。翌日より，治験薬は午前中のほぼ同時刻に投与された。入院期間中（治験薬投与開始後 8 日目の朝に退院）には，安全性評価，薬物動態評価用の検体採取などが実施された。さらに，被験者は退院又は試験中止の 5～10 日後に再来院	

し，安全性の追跡調査を受けた。
　ポマリドミドの反復投与による安全性，忍容性の評価では，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見等の観察・検査を実施した。また，薬物動態及び薬力学的作用を評価するため，血液検体及び精液検体（コホート C のみ）を採取した。血漿中及び精液中のポマリドミド濃度は液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）を用いて分析した。
　なお，探索的な薬力学的作用の評価は本報告書には含めず，別途報告することとした。

被験者数（計画時及び解析時）：
　計画時　登録予定被験者数：33 名（各コホート 11 名）
　解析時　登録被験者数：33 名，治験薬投与被験者数：33 名，完了被験者数：31 名，
　　中止被験者数：2 名，安全性解析対象集団：33 名，薬物動態解析対象集団：24 名

診断及び主な組入れ基準：
1.　選択基準
　以下のすべての基準を満たす者を本試験の適格者とした。
1)　治験の内容を理解でき，自由意思で同意書に署名できる者
2)　治験責任医師等とコミュニケーションがとれ，治験実施計画書上の規定を理解，遵守できる者
3)　同意取得時に 18～55 歳，BMI 19～30 kg/m^2，体重 60～100 kg の男性。人種は不問
4)　病歴，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図から，治験責任医師等が健康であると判断した者
5)　治験中及び治験薬の最終投与後 28 日間は妊娠可能な女性との性交渉の際にコンドームを使用することに同意した者
6)　治験中及び治験薬の最終投与後 28 日間は精子を提供しない（本試験コホート C の薬物動態評価のための精液採取は除く）ことに同意した者
7)　妊娠への警告と胎児曝露のリスクのカウンセリングを受け，その内容を遵守することに同意した者
8)　治験中及び治験薬の最終投与後 28 日間は本試験以外に全血や血漿を提供しないことに同意した者

2.　除外基準
　以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験の登録から除外した。
1)　直近 3 年間で臨床的に重要な神経系，消化器系，肝臓，腎臓，呼吸器系，心血管系，代謝系，内分泌系，血液系，免疫系，皮膚系，精神系，又はその他の重要な疾患の病歴がある者
2)　同意書への署名ができない，本試験に参加した場合，容認できないリスクに曝される，又は試験データの解釈に混乱を与える可能性のある状態（臨床検査値異常や精神疾患を含む）にある者
3)　治験薬投与開始前の 30 日以内に全身又は局所用の処方医薬品が投与された者
4)　治験薬投与開始前の 7 日以内に全身又は局所用の非処方医薬品（Herbal medicine を含む）を服用した者。なお，ビタミン剤，ミネラルサプリメントを服用した者は組入れ可とした。
5)　治験薬の吸収，分布，代謝，排泄に影響を及ぼす可能性のある外科的又は内科的状態にある，又は治験中に待機的又は内科的処置が計画されている者
6)　スクリーニング時のバイタルサインで，仰臥位の測定値と 5 分以上の立位後の測定値との差が以下の 3 つのいずれかに該当し，起立性低血圧の症状ありと判断された者
　• 収縮期血圧が 30 mmHg を超えて低下
　• 拡張期血圧が 15 mmHg を超えて低下
　• 脈拍数が 20 bpm を超えて上昇
7)　他の試験の治験薬が，本試験の治験薬の投与開始前の 30 日以内又は他の治験薬の消失半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に投与された者
8)　治験薬投与開始前の 4 週以内に全血又は血漿を提供したことがある者
9)　複数の薬物アレルギー歴を有する者
10)　臨床的に重要なアレルギー症状［非活動期の季節性アレルギー（花粉症等）を除く］を有する者
11)　治験薬投与開始前の 2 年以内に薬物依存歴がある，又は違法薬物の尿スクリーニング検査で陽性である者
12)　治験薬投与開始前の 2 年以内にアルコール依存歴がある，又はアルコールのスクリーニング検査

で陽性である者

13) コチニンのスクリーニング検査の結果から，大量喫煙者であることが確認された者

14) 活動性又は慢性の B 型肝炎あるいは C 型肝炎であることが確認されている者，又は HIV 抗体テストで陽性であることが確認されている者

治験薬，用法・用量：

絶食下でポマリドミド（0.5，1 又は 2 mg カプセル）又は相当するプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した。

治療期間：

被験者は治験薬の投与開始前日に治験実施施設に入院し，翌日に治験薬の投与が開始された。治験薬は 5 日間反復経口投与され，被験者は治験薬投与開始後 8 日目の朝に退院した。また，被験者は退院又は試験中止の 5～10 日後に再来院し，安全性が確認された。

評価項目：

1. 薬物動態

・$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}24}$
・C_{max}，t_{max}
・V_z/F
・$t_{1/2}$，CL/F，蓄積比

薬物動態評価用の血液検体は，治験薬投与 1 及び 5 日目の投与前（0 時間），投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，24，36，48，72 時間後（36，48，72 時間後は 5 日目のみ）に採取した。

また，精液検体はコホート C で，投与前日及び 4 日目の投与 4 時間後に採取した。

2. 安全性

・有害事象：有害事象の程度（グレード：重症度）は「軽度」，「中等度」，「重度」の 3 段階で評価し，有害事象と治験薬との因果関係は「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定した。
・臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）
・バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数），12 誘導心電図，身体所見

統計手法：

1. 薬物動態

血漿中ポマリドミド濃度，精液中ポマリドミド濃度，ポマリドミドの薬物動態パラメータは，要約統計量［平均値，標準偏差，変動係数%（CV%），幾何平均，幾何 CV%，中央値，最小値，最大値］を算出した。血漿中ポマリドミド濃度（平均値±標準偏差）の推移は線形目盛及び片対数目盛を用いて表示した。薬物動態パラメータの算出には，ノンコンパートメント法を用いた。

用量比例性の検討では，用量補正した AUC 及び C_{max} の散布図を用いて視覚的に評価した。また，定常状態は，トラフ濃度の散布図を用いて視覚的に評価した。

2. 安全性

有害事象は MedDRA（version 14.0）を用いてコード化し，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別，グレード別（重症度別），治験薬との関連性別等で頻度集計した。死亡，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象は一覧で示した。また，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），12 誘導心電図，バイタルサインでは要約統計量，ベースラインからの変化，シフトテーブル等を示した。

結果の要約：

1. 被験者背景

本試験には健康成人男性 33 名が登録され，全員に治験薬が投与された。用量別の内訳では，ポマリドミド 0.5 mg が 8 名（0.5 mg 群），1.0 mg が 8 名（1.0 mg 群），2.0 mg が 8 名（2.0 mg 群），プラセボが 9 名（プラセボ群）に投与された。33 名中 31 名（93.9%）が試験を完了し，2 名が試験を中止した。

登録された 33 名のうち，26 名が白人であった。また，登録された 33 名での平均年齢±標準偏差は 32.1±8.34 歳，平均身長±標準偏差は 174.35±5.583 cm，平均体重±標準偏差は 77.44±8.890 kg，平均 BMI±標準偏差は 25.48±2.638 kg/m^2 であり，各用量群間で年齢，体重，身長，BMI に大きな違いは認められなかった。

2. 薬物動態の結果

健康成人男性にポマリドミド 0.5，1.0 又は 2.0 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき，いずれの用量でもポマリドミドは速やかに吸収された。ポマリドミドの投与 5 日目の曝露量（AUC，C_{max}）は 0.5～2.0 mg の範囲で概ね用量に比例して増加した。また，ポマリドミドの投与 5 日目の曝露量はいずれの用量でも 1 日目と比べてわずかに高く，軽微な蓄積性がみられた。さらに，いずれの用量でも，血漿中ポマリドミド濃度は 3 日目までに定常状態となることが示唆された。また，ポマリドミド 2.0 mg を投与したときの 4 日目の投与 4 時間後に回収された精液中ポマリドミド量の最大は 113 ng で，精液中ポマリドミド濃度（幾何平均）は 16.4 ng/mL であった。当該精液中濃度は 5 日目の同時刻での血漿中ポマリドミド濃度（24.5 ng/mL）の約 67%に相当した。

3. 安全性の結果

健康成人男性にポマリドミド 0.5，1.0 又は 2.0 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき，有害事象として「鼻閉」（2 名，いずれも 0.5 mg 群），「インフルエンザ様疾患」（1 名，2.0 mg 群），「鼻咽頭炎」（1 名，0.5 mg 群），「鼻炎」（1 名，0.5 mg 群），「そう痒症」（1 名，0.5 mg 群）が発現した。しかし，発現したすべての有害事象は軽度で，治験薬との関連性もないと判断された。死亡，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象は認められなかった。

その他，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見で，臨床的に重要な変化はみられなかった。

以上，健康成人男性にポマリドミド 0.5，1.0 又は 2.0 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの安全性に大きな問題はなく，忍容性も良好であった。

結論：

健康成人男性にポマリドミドの 0.5，1.0 又は 2.0 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき，投与 5 日目のポマリドミド曝露量（AUC，C_{max}）は 0.5～2.0 mg の範囲で概ね用量比例性を示した。また，ポマリドミドの投与 5 日目の曝露量はいずれの用量でも 1 日目と比べてわずかに高く，軽微な蓄積性がみられた。さらに，いずれの用量でも，血漿中ポマリドミド濃度は 3 日目までに定常状態となることが示唆された。ポマリドミド 2.0 mg を投与したときの 4 日目の投与 4 時間後の精液中ポマリドミド量は 10.5～113 ng で，精液中濃度は血漿中ポマリドミド濃度の約 67%であり，ポマリドミドは精液中に移行することが示された。

安全性では，有害事象として「鼻閉」，「インフルエンザ様疾患」，「鼻咽頭炎」，「鼻炎」，「そう痒症」が発現したが，いずれも軽度で，治験薬との関連性もないと判断された。死亡，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象も認められず，健康成人男性にポマリドミド 0.5，1.0 又は 2.0 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの安全性に大きな問題はなく，忍容性も良好であった。

報告書作成日：2012 年 2 月 16 日

2.7.6.4.2　試験成績の詳細

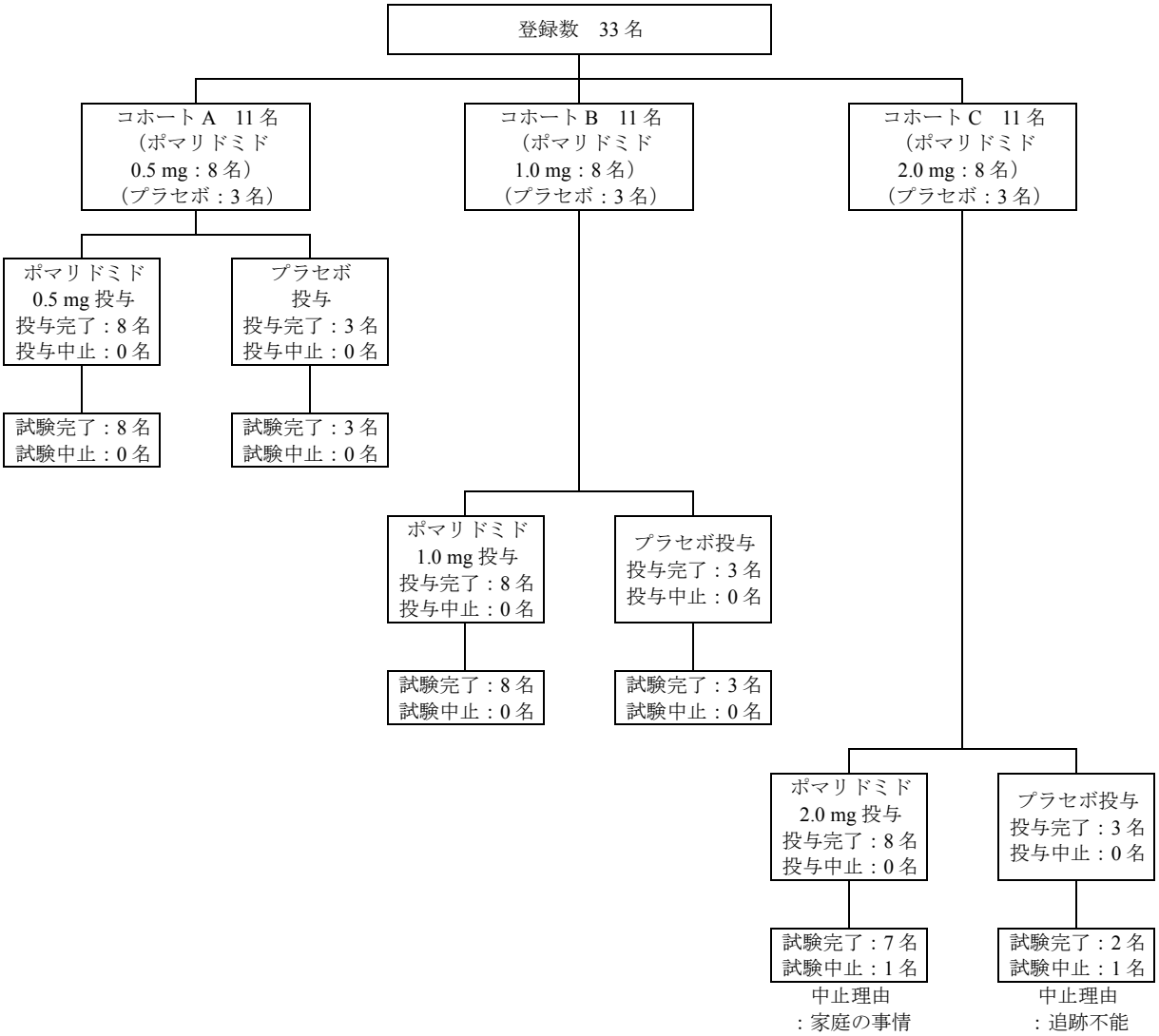
2.7.6.4.2.1　対象被験者

2.7.6.4.2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-1 に示す。

本試験には健康成人男性 33 名が登録され，全員に治験薬が投与された。用量別の内訳では，ポマリドミド 0.5 mg が 8 名（0.5 mg 群），1.0 mg が 8 名（1.0 mg 群），2.0 mg が 8 名（2.0 mg 群），プラセボが 9 名（プラセボ群）に投与された。33 名中 31 名（93.9%）が試験を完了し，試験中止被験者は 2 名で，ポマリドミド 2.0 mg 群（家庭の事情）及びプラセボ群（追跡不能）の各 1 名であった。

図 2.7.6.4-1　被験者の内訳［CP-006 試験］



Source：5.3.3.1.2 項 CP-006 治験総括報告書 Table 14.1.1，Listing 16.2.1.1，Listing 16.2.5.1

表 2.7.6.4-2　用量別の被験者の内訳［CP-006 試験］

項目		プラセボ群†	0.5 mg 群	1.0 mg 群	2.0 mg 群	全体
コホート		A～C	A	B	C	
登録被験者数		9	8	8	8	33
治験薬投与被験者数		9 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	33 (100.0)
治験薬投与完了被験者数		9 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	33 (100.0)
試験完了被験者数		8 (88.9)	8 (100.0)	8 (100.0)	7 (87.5)	31 (93.9)
試験中止被験者数		1 (11.1)	0	0	1 (12.5)	2 (6.1)
中止理由	追跡不能	1	0	0	0	1
	家庭の事情‡	0	0	0	1	1

†：コホート A～C でプラセボが投与された被験者を集積　n（%）
‡：家庭の事情により中止したが，中止後に再来院し，安全性が確認された
Source：5.3.3.1.2 項 CP-006 治験総括報告書 Table 14.1.1，Listing 16.2.1.1，Listing 16.2.5.1

2.7.6.4.2.1.2　治験実施計画書からの主な逸脱

本試験で，薬物動態及び安全性の評価に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱はなかった。

2.7.6.4.2.1.3　解析対象集団

本試験での解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4-3 に示す。

本試験での薬物動態解析対象集団は，ポマリドミドが投与され評価可能な薬物動態データを有する被験者集団とし，安全性解析対象集団は 1 回以上の治験薬が投与された被験者集団とした。

本試験での薬物動態解析対象集団はポマリドミドが投与された全 24 名，安全性解析対象集団は治験薬が投与された全 33 名とした。

表 2.7.6.4-3　解析対象集団の内訳［CP-006 試験］

項目	プラセボ群†	0.5 mg 群	1.0 mg 群	2.0 mg 群	全体
コホート	A～C	A	B	C	
登録被験者数	9	8	8	8	33
薬物動態解析対象集団	0	8	8	8	24
安全性解析対象集団	9	8	8	8	33

†：コホート A～C でプラセボが投与された被験者を集積　被験者数
Source：5.3.3.1.2 項 CP-006 治験総括報告書 Table 14.1.1

2.7.6.4.2.1.4　被験者背景

登録された健康成人男性 33 名（プラセボ群：9 名，0.5 mg 群：8 名，1.0 mg 群：8 名，2.0 mg 群：8 名）の主な被験者背景を表 2.7.6.4-4 に示す。

登録された 33 名のうち，26 名が白人であった。また，登録された 33 名での平均年齢±標準偏差は 32.1±8.34 歳，平均身長±標準偏差は 174.35±5.583 cm，平均体重±標準偏差は 77.44±8.890 kg，平均 BMI±標準偏差は 25.48±2.638 kg/m^2 であり，各用量群間で年齢，体重，身長，BMI に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.4-4 主な被験者背景［CP-006 試験］

項目		プラセボ群†	0.5 mg 群	1.0 mg 群	2.0 mg 群	全体
コホート		A～C	A	B	C	
登録被験者数		9	8	8	8	33
性別，n (%)	男性	9 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	33 (100.0)
人種，n (%)	白人	8 (88.9)	5 (62.5)	7 (87.5)	6 (75.0)	26 (78.8)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (11.1)	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	6 (18.2)
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (3.0)
民族，n (%)	ヒスパニック又はラテン系	2 (22.2)	4 (50.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	11 (33.3)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	7 (77.8)	4 (50.0)	7 (87.5)	4 (50.0)	22 (66.7)
年齢，歳	評価被験者数	9	8	8	8	33
	平均値	32.7	32.0	33.9	29.6	32.1
	標準偏差	10.21	8.40	7.34	7.98	8.34
	中央値	30.0	28.5	32.0	27.0	30.0
	最小値，最大値	21，51	22，44	26，45	20，42	20，51
身長，cm	評価被験者数	9	8	8	8	33
	平均値	175.58	173.05	174.60	174.00	174.35
	標準偏差	6.314	6.460	5.747	4.252	5.583
	中央値	175.00	173.20	173.90	175.00	174.60
	最小値，最大値	161.9，183.5	163.9，183.0	166.5，184.0	165.1，180.0	161.9，184.0
体重，kg	評価被験者数	9	8	8	8	33
	平均値	76.08	79.38	78.36	76.10	77.44
	標準偏差	9.632	9.638	7.346	9.936	8.890
	中央値	76.80	79.65	79.45	77.05	77.90
	最小値，最大値	63.5，92.4	63.6，94.7	68.1，88.1	63.1，88.9	63.1，94.7
BMI，kg/m^2	評価被験者数	9	8	8	8	33
	平均値	24.63	26.45	25.76	25.16	25.48
	標準偏差	2.379	2.125	2.679	3.384	2.638
	中央値	24.20	26.60	26.45	25.75	25.50
	最小値，最大値	21.4，28.2	22.8，29.0	21.2，28.9	20.6，29.9	20.6，29.9

†：コホート A～C でプラセボが投与された被験者を集積
Source：5.3.3.1.2 項 CP-006 治験総括報告書 Table 14.1.2

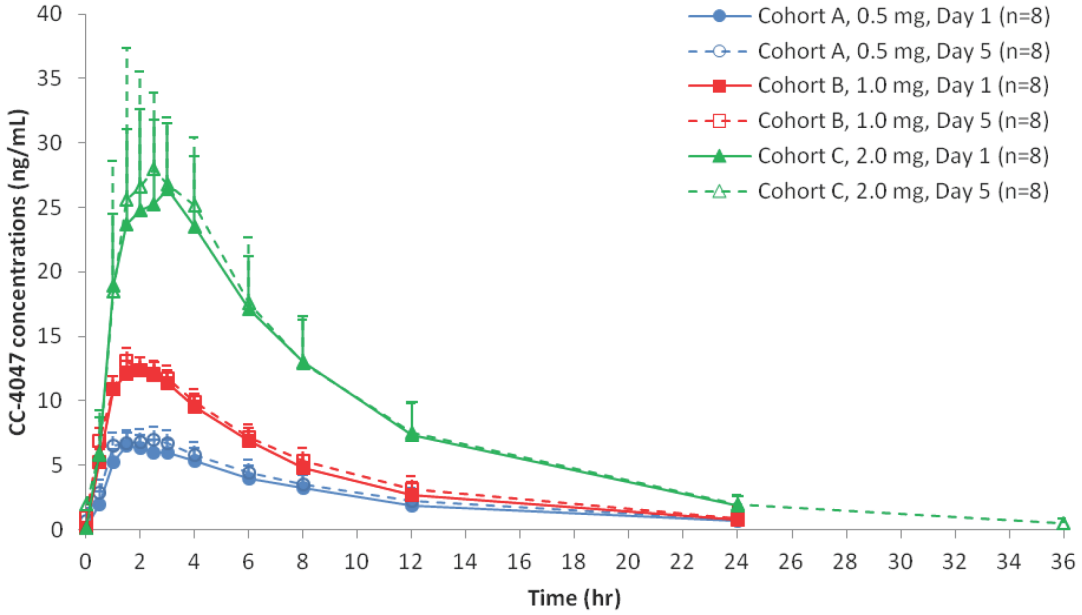
2.7.6.4.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.4.2.2.1 血漿中ポマリドミド濃度

ポマリドミド 0.5，1.0 又は 2.0 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの投与 1 及び 5 日目の血漿中ポマリドミド濃度（平均値±標準偏差）の線形目盛及び片対数目盛での推移をそれぞれ図 2.7.6.4-2，図 2.7.6.4-3 に示す。

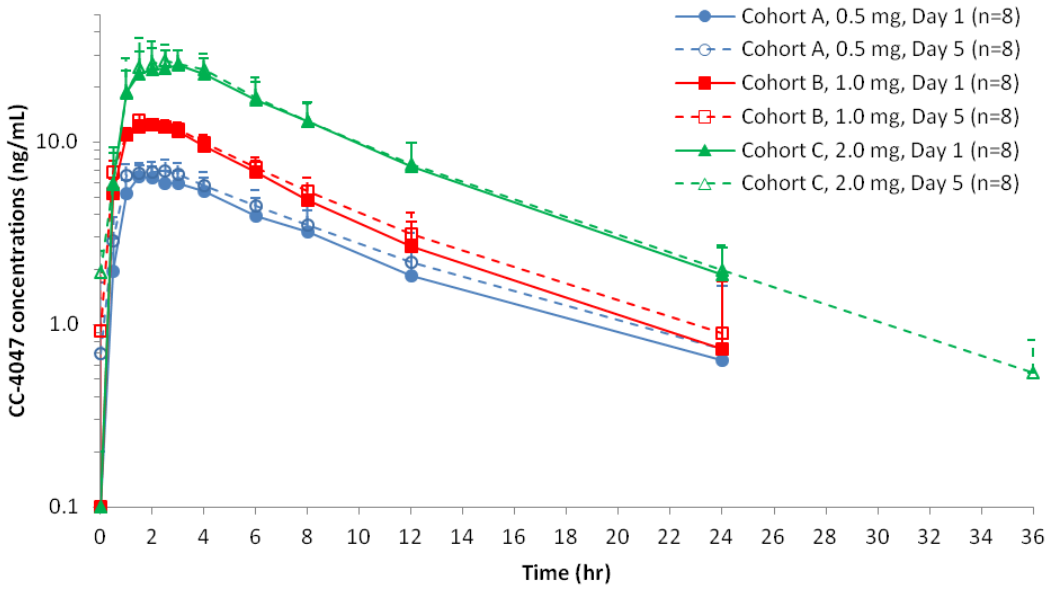
ポマリドミド 0.5，1.0 又は 2.0 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき，いずれの用量でもポマリドミドは速やかに吸収され，t_{max}（中央値）は投与 1.50～2.25 時間後であった。その後，ポマリドミドは多相性に消失した。いずれの用量でも 1 日目及び 5 日目の薬物動態プロファイルは類似していた。

図 2.7.6.4-2　投与 1 及び 5 日目の血漿中ポマリドミド濃度の推移（平均値±標準偏差）［CP-006 試験］



Source：5.3.3.1.2 項 CP-006 治験総括報告書 Figure 2

図 2.7.6.4-3　投与 1 及び 5 日目の血漿中ポマリドミド濃度の推移（片対数変換）（平均値±標準偏差）［CP-006 試験］



Source：5.3.3.1.2 項 CP-006 治験総括報告書 Figure 2

2.7.6.4.2.2.2　薬物動態パラメータ

ポマリドミド 0.5，1.0 又は 2.0 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-5 に，3，4，5 日目のトラフ濃度を図 2.7.6.4-4 に示す。

5 日間反復経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$（幾何平均）はそれぞれ 73.73，109.54，259.21 ng•h/mL，C_{max}（幾何平均）はそれぞれ 7.69，13.56，30.64 ng/mL であり，いずれのパラメータでも 0.5～2.0 mg の範囲で概ね用量に比例して増加した。

また，ポマリドミドの曝露量（AUC_{0-24}，C_{max}）を 1 日目と 5 日目で比較すると，3 用量のいずれも 5 日目の AUC_{0-24} 及び C_{max} はそれぞれ 1 日目と比べてわずかに高く，軽微な蓄積性がみられた（4%～14%）。一方，$t_{1/2}$（幾何平均）は用量によらず約 6 時間であり，ポマリドミドの血漿中トラフ濃度は投与 3 日目までにほぼ定常状態に到達した。また，CL/F 及び V_z/F も用量によらずほぼ一定であった。

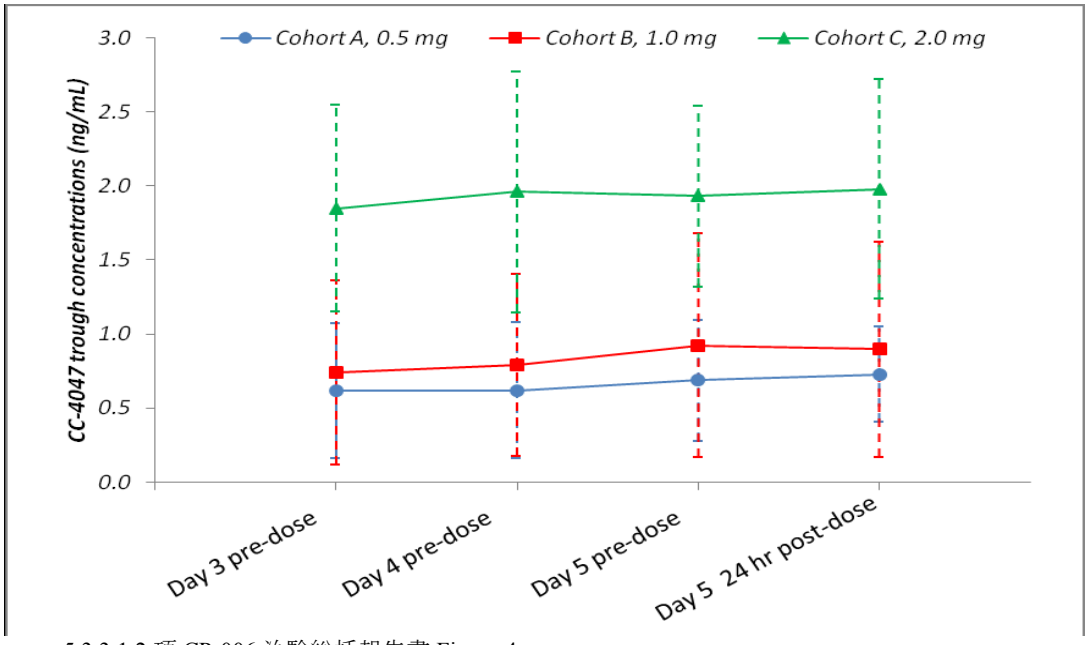
ポマリドミド 2.0 mg を投与したとき，4 日目の投与 4 時間後に回収された精液中ポマリドミド量の範囲は 10.5～113 ng で，精液中ポマリドミド濃度（幾何平均）は 16.4 ng/mL であった。当該精液中濃度は 5 日目の同時刻での血漿中ポマリドミド濃度（24.5 ng/mL）の約 67%に相当した。

表 2.7.6.4-5　ポマリドミド反復投与時の薬物動態パラメータ［CP-006 試験］

薬物動態パラメータ		0.5 mg 群		1.0 mg 群		2.0 mg 群	
		1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
評価被験者数		8	8	8	8	8	8
AUC_{0-24}（ng•h/mL）		58.64 (24.5)	66.46 (24.0)	95.04 (35.4)	102.96 (39.4)	232.35 (24.5)	241.66 (25.0)
AUC_{0-t}（ng•h/mL）		NA	68.77 (28.2)	NA	105.68 (46.7)	NA	254.26 (28.0)
$AUC_{0-\infty}$（ng•h/mL）		NA	73.73 (27.7)	NA	109.54 (45.3)	NA	259.21 (26.7)
C_{max}（ng/mL）		6.73 (17.8)	7.69 (20.8)	13.09 (18.0)	13.56 (18.2)	28.47 (18.6)	30.64 (26.2)
t_{max}†（h）		1.75 (1.00, 3.00)	2.00 (1.00, 4.00)	1.76 (1.00, 3.00)	1.50 (1.50, 3.10)	2.25 (1.50, 4.00)	2.25 (1.50, 4.00)
$t_{1/2}$（h）		NA	6.96 (22.2)	NA	5.67 (34.2)	NA	6.33 (16.5)
CL/F（mL/min）		NA	112.96 (27.6)	NA	152.37 (45.3)	NA	128.70 (26.8)
V_z/F（L）		NA	68.08 (12.7)	NA	74.25 (14.2)	NA	70.54 (16.0)
蓄積比	AUC_{0-24}	NA	1.13 (5.2)	NA	1.08 (7.8)	NA	1.04 (10.5)
	C_{max}	NA	1.14 (8.3)	NA	1.04 (9.9)	NA	1.08 (23.2)

幾何平均（CV%）
NA：Not applicable（該当データなし），†：中央値（最小値，最大値）
Source：5.3.3.1.2 項 CP-006 治験総括報告書 Table 14.2.1.3

図 2.7.6.4-4　ポマリドミド反復投与時の投与 3，4，5 日目のトラフ濃度［CP-006 試験］



Source：5.3.3.1.2 項 CP-006 治験総括報告書 Figure 4

2.7.6.4.2.2.3 薬物動態の結論

健康成人男性にポマリドミド 0.5，1.0 又は 2.0 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき，いずれの用量でもポマリドミドは速やかに吸収された。ポマリドミドの投与 5 日目の曝露量（AUC，C_{max}）は 0.5～2.0 mg の範囲で概ね用量に比例して増加した。また，ポマリドミドの投与 5 日目の曝露量はいずれの用量でも 1 日目と比べてわずかに高く，軽微な蓄積性がみられた。さらに，いずれの用量でも，血漿中ポマリドミド濃度は 3 日目までに定常状態となることが示唆された。

また，ポマリドミド 2.0 mg を投与したとき，4 日目の投与 4 時間後の精液中ポマリドミド量の最大は 113 ng で，精液中ポマリドミド濃度（幾何平均）は 16.4 ng/mL であった。当該精液中濃度は 5 日目の同時刻での血漿中ポマリドミド濃度（24.5 ng/mL）の約 67%に相当した。

2.7.6.4.2.3 安全性の結果

安全性解析対象集団は，本試験に登録されポマリドミド 0.5，1.0，2.0 mg 又はプラセボが投与された全 33 名とした（プラセボ群：9 名，0.5 mg 群：8 名，1.0 mg 群：8 名，2.0 mg 群：8 名）。

2.7.6.4.2.3.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.4-6 に示す。

絶食下で，ポマリドミド 0.5，1.0 又は 2.0 mg がそれぞれ 8 名に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与され，プラセボが 9 名に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与された。

表 2.7.6.4-6 治験薬の曝露状況［CP-006 試験］

項目	プラセボ群†	0.5 mg 群	1.0 mg 群	2.0 mg 群	全体
コホート	A～C	A	B	C	
登録被験者数	9	8	8	8	33
治験薬投与被験者数	9	8	8	8	33

†：コホート A～C でプラセボが投与された被験者を集積
Source：5.3.3.1.2 項 CP-006 治験総括報告書 Listing 16.2.5.1

2.7.6.4.2.3.2 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を表 2.7.6.4-7 に示す。

有害事象は 33 名中 6 名（18.2%）に発現し，その内訳はプラセボ群で 9 名中 2 名（22.2%），ポマリドミド 0.5 mg 群で 8 名中 3 名（37.5%），1.0 mg 群で 8 名中 0 名，2.0 mg 群で 8 名中 1 名（12.5%）であった。発現したすべての有害事象の程度は軽度で，治験薬との関連性もないと判断された。死亡，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4-7 有害事象の発現状況の概要［CP-006 試験］

項目	プラセボ群†	0.5 mg 群	1.0 mg 群	2.0 mg 群	全体
コホート	A～C	A	B	C	
安全性解析対象集団	9	8	8	8	33
有害事象	2 (22.2)	3 (37.5)	0 (0)	1 (12.5)	6 (18.2)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
試験中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

†：コホート A～C でプラセボが投与された被験者を集積 n（%）
Source：5.3.3.1.2 項 CP-006 治験総括報告書 Table 14.3.1.1

2.7.6.4.2.3.3 有害事象

すべての有害事象の発現状況を表 2.7.6.4-8 に示す。有害事象は MedDRA/J の version 14.0 の SOC 及び PT を用いて表示した。

ポマリドミド投与での有害事象（PT）として，「鼻閉」（2 名，いずれも 0.5 mg 群），「インフルエンザ様疾患」（1 名，2.0 mg 群），「鼻咽頭炎」（1 名，0.5 mg 群），「鼻炎」（1 名，0.5 mg 群），「そう痒症」（1 名，0.5 mg 群）が発現した。

一方，プラセボ投与での有害事象（PT）として，「疲労」（1 名），「皮膚刺激」（1 名）が認められた。

表 2.7.6.4-8 有害事象の発現状況［CP-006 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ群†	0.5 mg 群	1.0 mg 群	2.0 mg 群	全体
安全性解析対象集団	9	8	8	8	33
有害事象発現被験者数	2 (22.2)	3 (37.5)	0 (0)	1 (12.5)	6 (18.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	2 (6.1)
疲労	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (3.0)
感染症および寄生虫症	0 (0)	2 (25.0)	0 (0)	0 (0)	2 (6.1)
鼻咽頭炎	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (3.0)
鼻炎	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (3.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0)	2 (25.0)	0 (0)	0 (0)	2 (6.1)
鼻閉	0 (0)	2 (25.0)	0 (0)	0 (0)	2 (6.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (11.1)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	2 (6.1)
そう痒症	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (3.0)
皮膚刺激	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.0)

†：コホート A～C でプラセボが投与された被験者を集積 n（%）
MedDRA/J version 14.0 で表示
Source：5.3.3.1.2 項 CP-006 治験総括報告書 Table 14.3.1.2

2.7.6.4.2.3.4 治験薬との関連性が否定できない有害事象

本試験で，治験薬との関連性が否定できない有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.2.3.5 死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象

本試験で，死亡，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.2.3.6 臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査で，臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.4.2.3.7 その他の検査

バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見で，臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.4.2.3.8 安全性の結論

健康成人男性にポマリドミド 0.5，1.0 又は 2.0 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき，有害事象として「鼻閉」（2 名，いずれも 0.5 mg 群），「インフルエンザ様疾患」（1 名，2.0 mg 群），「鼻咽頭炎」（1 名，0.5 mg 群），「鼻炎」（1 名，0.5 mg 群），「そう痒症」（1 名，0.5 mg 群）が発現した。しかし，発現したすべての有害事象は軽度で，治験薬との関連性もないと判断された。死亡，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象は認められなかった。

その他，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見で，臨床的に重要な変化はみられなかった。

以上，健康成人男性にポマリドミド 0.5，1.0 又は 2.0 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの安全性に大きな問題はなく，忍容性も良好であった。

2.7.6.4.3 全体の結論

健康成人男性にポマリドミド 0.5，1.0 又は 2.0 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき，投与 5 日目のポマリドミド曝露量（AUC，C_{max}）は 0.5～2.0 mg の範囲で概ね用量比例性を示した。また，ポマリドミドの投与 5 日目の曝露量はいずれの用量でも 1 日目と比べてわずかに高く，軽微な蓄積性がみられた。さらに，いずれの用量でも，血漿中ポマリドミド濃度は 3 日目までに定常状態となることが示唆された。ポマリドミド 2.0 mg を投与したときの 4 日目の投与 4 時間後の精液中ポマリドミド量は 10.5～113 ng で，精液中濃度は血漿中ポマリドミド濃度の約 67%であり，ポマリドミドは精液中に移行することが示された。

安全性では，有害事象として「鼻閉」，「インフルエンザ様疾患」，「鼻咽頭炎」，「鼻炎」，「そう痒症」が発現したが，いずれも軽度で，治験薬との関連性もないと判断された。死亡，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象も認められず，健康成人男性にポマリドミド 0.5，1.0 又は 2.0 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの安全性に大きな問題はなく，忍容性も良好であった。

2.7.6.5　第 I 相マスバランス試験【CC-4047-CP-004】（海外）

2.7.6.5.1　試験の概要

健康成人男性を対象に，海外でポマリドミドの単回投与による吸収，代謝，排泄を評価した第 I 相マスバランス試験【CC-4047-CP-004】の概要を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1　第I相マスバランス試験【CC-4047-CP-004】の概要

治験の標題： 健康男性を対象とした[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg（約 100 μCi）の単回経口投与による吸収，代謝，排泄を評価する第 I 相オープンラベル試験	
プロトコール番号：CC-4047-CP-004	
治験実施施設：米国 1 施設	
公表文献：なし	
治験期間： 最初の被験者の登録日　　：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**開発 Phase**：第 I 相
治験目的： 【主要目的】 健康成人男性に[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg 懸濁液（約 100 μCi）を単回経口投与したときのポマリドミドの生体内変化及び排泄経路を評価する。 【副次目的】 • 血漿中及び全血中の放射活性の薬物動態を評価する。 • 血漿中のポマリドミド及びそのエナンチオマーや代謝物の薬物動態を評価する(適切なデータが得られた場合)。	
治験方法： 本試験は，第 I 相単施設オープンラベル単回投与試験であり，前投与期［スクリーニング（治験薬投与 21 日前～2 日前）及びベースライン（治験薬投与前日)］，投与観察期（治験薬投与日～治験薬投与後 14 日目），試験完了期（治験薬投与後 15 日目），フォローアップ期（治験薬投与後 22～25 日目）で構成された。 被験者のスクリーニングは治験薬投与前 21 日以内に実施した。適格性が確認された被験者は治験薬投与前日から治験薬投与後 15 日目（投与 336 時間後）まで治験実施施設に滞在した後，フォローアップ期に再来院して安全性評価のための観察・検査が実施された。 なお，以下のいずれかの状態になった場合には治験薬投与後 8 日目以降は退院可能とした。 • 排泄物（尿及び糞便の合計）の総放射活性が投与量の 90%以上 • 1 日あたりの排泄物（尿及び糞便の合計）の総放射活性が 3 日連続で投与量の 1%以下 治験薬の投与では，8 時間以上の絶食後，[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg 懸濁液（約 100 μCi）を単回経口投与した。 薬物動態の評価では，血液，尿，糞便検体を採取し，放射活性，代謝プロファイル，ポマリドミド濃度，エナンチオマー濃度，代謝物濃度を評価した。ポマリドミドのエナンチオマーである CC-5083（S 体エナンチオマー）及び CC-6016（R 体エナンチオマー）の血漿中濃度，及び血漿，尿，糞便中の代謝物のプロファイルは液体クロマトグラフィー／質量分析（LC/MS）法を用いて分析し，血漿中ポマリドミド濃度は，CC-5083 及び CC-6016 の血漿中濃度の合計で算出した。また，全血，血漿，尿及び糞便中の放射活性は液体シンチレーションカウンターを用いて計測した。 安全性の評価では，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査等），身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図を実施した。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時　登録数：8 名，解析対象被験者数：最低 6 名 解析時　登録数：8 名，治験薬投与被験者数：8 名，試験を完了した被験者数：8 名	
診断及び主な組入れ基準： 1.　選択基準	

以下の基準をすべて満たす者を本試験の適格者とした。

1) 治験の内容を理解し，自由意思で同意書に署名でき，治験実施計画書上の規定や来院スケジュールを遵守できる者
2) 治験責任医師等とコミュニケーションがとれ，治験実施計画書上の規定を理解，遵守できる者
3) 健康成人男性，人種不問，年齢 18～55 歳，病歴，身体所見，バイタルサイン，心電図，臨床検査で健康であり，QTcF 値が 430 msec 以下である者
4) BMI が 18～30 kg/m^2，体重が 60～100 kg（132～220 ポンド）
5) 臨床検査による検査結果が正常範囲内，又は治験責任医師及び治験依頼者により許容範囲内と判断された者
6) 5 分以上安静後の仰臥位でのバイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）で，収縮期血圧が 90～140 mmHg，拡張期血圧が 60～90 mmHg，脈拍数 50～100 回/分（若年齢で運動競技関連の健康成人男性では 45～49 回/分でも正常と判断され得る），体温正常である者
7) 試験データの解釈に混乱を与える可能性のある臨床的に重要な疾患に罹患していない者
8) 妊娠への警告と胎児曝露のリスクのカウンセリングを受けた者
9) 治験薬投与後 90 日間は妊娠可能な女性との性交渉の際コンドームを使用することに同意した者
10) 治験中及び治験薬投与後 90 日間は精液及び精子を提供しないことに同意した者
11) 治験中及び治験薬投与後 28 日間は本試験以外に全血や血漿を提供しないことに同意した者

2. 除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験の登録から除外した。

1) 同意書への署名や試験への参加ができないような重篤な疾患（直近 3 年間），臨床的に重要な臨床検査値異常，精神病歴がある者
2) 直近 3 年間で，臨床的に重要な神経系，消化器系，腎臓，肝臓，心血管系，精神系，呼吸器系，代謝系，内分泌系，血液系，又はその他の重大な疾患の病歴がある者
3) 臨床検査値異常等の理由から，本試験に参加した場合，容認できないリスクに曝される，又は試験データの解釈に混乱を与える可能性のある者
4) 全身用又は局所用の処方医薬品が治験薬投与前 30 日以内に投与された者
5) 全身用又は局所用の非処方医薬品（Herbal medicine を含む）を治験薬投与前 7 日以内又は当該医薬品の消失半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に服用した者。なお，ビタミン剤，ミネラルサプリメントを服用した者は組入れ可とした。
6) 肝臓，消化管，腎臓等での薬物の吸収，分布，代謝，排泄に影響を及ぼす可能性のある外科的処置歴又は病歴のある者
7) 本試験以外の治験薬の投与を伴う臨床試験に，本試験の治験薬投与前 90 日以内又は該当治験薬の消失半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に参加した者
8) 治験薬投与前 2 ヵ月以内に，献血（全血又は血漿）した，あるいは相当量の失血があった者
9) 複数の薬物アレルギー歴を有する者
10) 臨床的に重要なアレルギー症状（非活動期の花粉症を除く）を有する者
11) 治験薬投与前 2 年以内に薬物依存歴がある，又は違法薬物のスクリーニング検査で陽性である者
12) 治験薬投与前 2 年以内にアルコール依存歴がある，又はアルコールのスクリーニング検査で陽性である者
13) 喫煙者，又はスクリーニング前 3 ヵ月以内にその他の煙草製品（噛み煙草等）又はニコチン含有製品（パッチ，ガム）の使用歴がある者，あるいは尿コチニンテストが陽性である者
14) B 型肝炎ウイルス表面抗原検査，C 型肝炎抗体検査，HIV 抗体検査が陽性である者
15) 治験薬投与前 14 日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを飲食した者
16) 直近 12 ヵ月以内に放射線に過剰曝露した，又は放射線同位元素を用いた臨床試験に参加した者（歯科 X 線を受けた者は組入れ可）

治験薬，用法・用量：

【使用製剤】　[^{14}C]-ポマリドミド：ポマリドミド 2 mg（約 100 μCi の[^{14}C]-ポマリドミドを含む）の粉末（褐色ガラスバイアルで提供）

【用法・用量】　治験薬の懸濁液を絶食下で単回経口投与した。

治療期間：
被験者は治験薬投与前日に治験実施施設に入院し，治験薬投与日に治験薬を単回経口投与した。その後，治験薬投与後 15 日目まで治験実施施設に滞在することとし，さらに，退院日から 7～10 日以内（治験薬投与後 22～25 日目）に再来院し，フォローアップ期の観察・検査を実施した。

評価項目：
1. 薬物動態
・尿中及び糞便中の総放射活性の排泄率
・全血中及び血漿中の総放射活性の推移，尿中及び糞便中の累積放射活性の推移
・血漿中のポマリドミド及び代謝物の総放射活性に対する割合
・尿中及び糞便中のポマリドミド及び代謝物の総放射活性に対する割合
・代謝物の特定
・生体内代謝経路の特定
・全血及び血漿中の放射活性の比
・血漿中，全血中，尿中，糞便中の総放射活性
・ポマリドミド，エナンチオマー，代謝物の薬物動態パラメータ
2. 安全性
・有害事象：有害事象の程度（グレード：重症度）は「軽度」，「中等度」，「重度」の 3 段階で評価し，有害事象と治験薬との因果関係は「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定した。
・臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）
・身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図

統計手法：
1. 薬物動態
投与後の実経過時間を用いたノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを評価した。濃度データ及び薬物動態パラメータに対し，要約統計量として，評価被験者数，平均値，標準偏差，変動係数（CV%），標準誤差，幾何平均，幾何 CV%，中央値，最小値，最大値を算出した。
2. 安全性
有害事象は MedDRA（version 13.0）を用いてコード化し，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別，グレード別（重症度別），治験薬との関連性別等で頻度集計した。また，死亡，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象をそれぞれ一覧で示すこととした。
さらに，臨床検査，バイタルサインでは，要約統計量を算出し，ベースラインからの変化を評価した。12 誘導心電図の結果は一覧で示した。

結果の要約：
1. 被験者背景
本試験には健康成人男性 8 名が登録され，8 名全員に治験薬が投与され，8 名全員が試験を完了した。
登録された 8 名の平均年齢（範囲）は 24 歳（21～30 歳），平均体重（範囲）は 78.2 kg（67.7～90.8 kg），平均身長（範囲）は 178.6 cm（174.7～184.2 cm），平均 BMI（範囲）は 24.6 kg/m^2（21.1～29.4 kg/m^2）であった。また，8 名中 5 名が白人であった。

2. 薬物動態の結果
[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg 懸濁液（約 100 μCi）を単回経口投与したとき，ポマリドミドは速やかに吸収され，放射活性の大部分（約 80.3%）が投与後 48 時間以内に回収された。尿中及び糞便中に回収された総放射活性（平均値）はそれぞれ投与量の 72.83%及び 15.46%であり，放射活性の主要な消失経路は尿中排泄であること，また，少なくとも投与量の約 73%が体内に吸収されたことが示された。ポマリドミド未変化体の尿中及び糞便中の排泄量は投与量の 10%未満と少量であった（尿中 2.17%，糞便中 7.72%）。
また，血漿中総放射活性に対する血漿中ポマリドミド濃度の幾何平均比は 67.05%～81.51%であり，ポマリドミド未変化体が血漿中を循環している主化合物であることが示された。さらに，血漿中総放射活性に対する全血中総放射活性の幾何平均比は，投与後 48 時間を通して 74.88%～111.5%であり，放射活性が赤血球系細胞へ移行することが示された。ポマリドミドは S 体及び R 体のエナンチオマーからなるラセミ混合物であり，これら 2 つのエナンチオマーは血漿中に約 1：1 の割合で存在するこ

とが示された。

血漿中には 8 種類の代謝物が確認された。各代謝物の曝露量（AUC）は血漿中総放射活性の AUC_{0-24} 又はポマリドミドの AUC_{0-t} の 10%以下であった。また，血漿中，尿中，糞便中で同定された代謝物から，ポマリドミドは主に加水分解，及び水酸化とそのグルクロン酸抱合を介して代謝されると判断された。

3. 安全性の結果

有害事象は 8 名中 3 名に 7 件発現し，そのほとんどの有害事象の程度は軽度であった。いずれの有害事象に対しても治験責任医師等は治験薬との関連性はないと判断した。また，本試験で，死亡，重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2 名以上に発現した有害事象（PT）は「下痢」（2 名）のみであった。その他，臨床検査，バイタルサイン，心電図，身体所見で治験薬に関連する変化はみられなかった。

以上，健康成人男性に[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg 懸濁液（約 100 μCi）を単回経口投与したとき，安全性上の大きな問題はみられなかった。

結論：

[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg 懸濁液（約 100 μCi）を単回経口投与したとき，ポマリドミドは速やかに吸収され，主要な消失経路は尿中排泄であることが示された。ポマリドミド未変化体の尿中排泄は投与量の約 2.2%であった。また，血漿中を循環している主化合物はポマリドミド未変化体であることが示された。さらに，ポマリドミドは R 体及び S 体のエナンチオマーからなるラセミ混合物であり，これら 2 つのエナンチオマーは血漿中に約 1：1 の割合で存在することが示された。代謝物として血漿中及び排泄物中に 9 種類確認され，主な代謝経路は加水分解，及び水酸化とそのグルクロン酸抱合であった。

安全性では有害事象が 8 名中 3 名に 7 件発現したが，ほとんどの有害事象の程度は軽度であった。死亡，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象も発現せず，安全性上の大きな問題はみられなかった。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.5.2 試験成績の詳細

2.7.6.5.2.1 対象被験者

2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-2 に示す。

本試験には健康成人男性 8 名が登録され，全員に治験薬が投与され，全員が試験を完了した。

表 2.7.6.5-2 被験者の内訳［CP-004 試験］

項目	n
登録被験者数	8
治験薬投与被験者数	8
試験を完了した被験者数	8
中止被験者数	0

Source：5.3.3.1.3 項 CP-004 治験総括報告書 Table 14.1.1

2.7.6.5.2.1.2 治験実施計画書からの主な逸脱

1 名の被験者（被験者番号 004）で，治験薬投与 12～24 時間後に約 500 mL の尿が採取されたが，相互汚染のため廃棄された。

2.7.6.5.2.1.3 解析対象集団

本試験での解析対象集団の内訳を表 2.7.6.5-3 に示す。

マスバランス解析対象集団は, 治験薬が投与され, すべての検体が採取された被験者集団とし, 薬物動態解析対象集団は，治験薬が投与され，評価可能な薬物動態プロファイルを有する被験者集団とした。また，安全性解析対象集団は治験薬が投与された被験者集団とした。

マスバランス解析対象集団，薬物動態解析対象集団，安全性解析対象集団のいずれも，登録された全被験者 8 名であった。

表 2.7.6.5-3 解析対象集団の内訳［CP-004 試験］

項目	n
登録被験者数	8
マスバランス解析対象集団	8
薬物動態解析対象集団	8
安全性解析対象集団	8

Source：5.3.3.1.3 項 CP-004 治験総括報告書 Table 14.1.1

2.7.6.5.2.1.4 被験者背景

登録された健康成人男性 8 名の主な被験者背景を表 2.7.6.5-4 に示す。

登録された 8 名の平均年齢（範囲）は 24 歳（21～30 歳），平均体重（範囲）は 78.2 kg（67.7～90.8 kg），平均身長（範囲）は 178.6 cm（174.7～184.2 cm），平均 BMI（範囲）は 24.6 kg/m^2（21.1～29.4 kg/m^2）であった。また，8 名中 5 名が白人であった。

表 2.7.6.5-4 主な被験者背景［CP-004 試験］

項目		全体
登録被験者数		8
人種（n）	白人	5
	アメリカ先住民／アラスカ先住民	2
	インド系	1
年齢（歳）	評価被験者数	8
	平均値	24
	標準偏差	3.4
	中央値	23
	最小値，最大値	21，30
体重（kg）	評価被験者数	8
	平均値	78.2
	標準偏差	7.52
	中央値	77.7
	最小値，最大値	67.7，90.8
身長（cm）	評価被験者数	8
	平均値	178.6
	標準偏差	4.39
	中央値	176.0
	最小値，最大値	174.7，184.2
BMI（kg/m^2）	評価被験者数	8
	平均値	24.6
	標準偏差	2.75
	中央値	25.4
	最小値，最大値	21.1，29.4

Source：5.3.3.1.3 項 CP-004 治験総括報告書 Table 14.1.2

2.7.6.5.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.5.2.2.1 マスバランス分析

[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg 懸濁液（約 100 μCi）を単回経口投与したとき，投与後 8 日間で排泄物（尿及び糞便）中に回収された総放射活性を表 2.7.6.5-5 に，累積放射活性の推移（累積%）を図 2.7.6.5-1 に示す。

投与後 8 日間（192 時間）で排泄物（尿及び糞便）中に回収された総放射活性（平均値）は投与量の 88.29%であり，その大部分（約 80.3%）が投与後 48 時間以内に回収された。

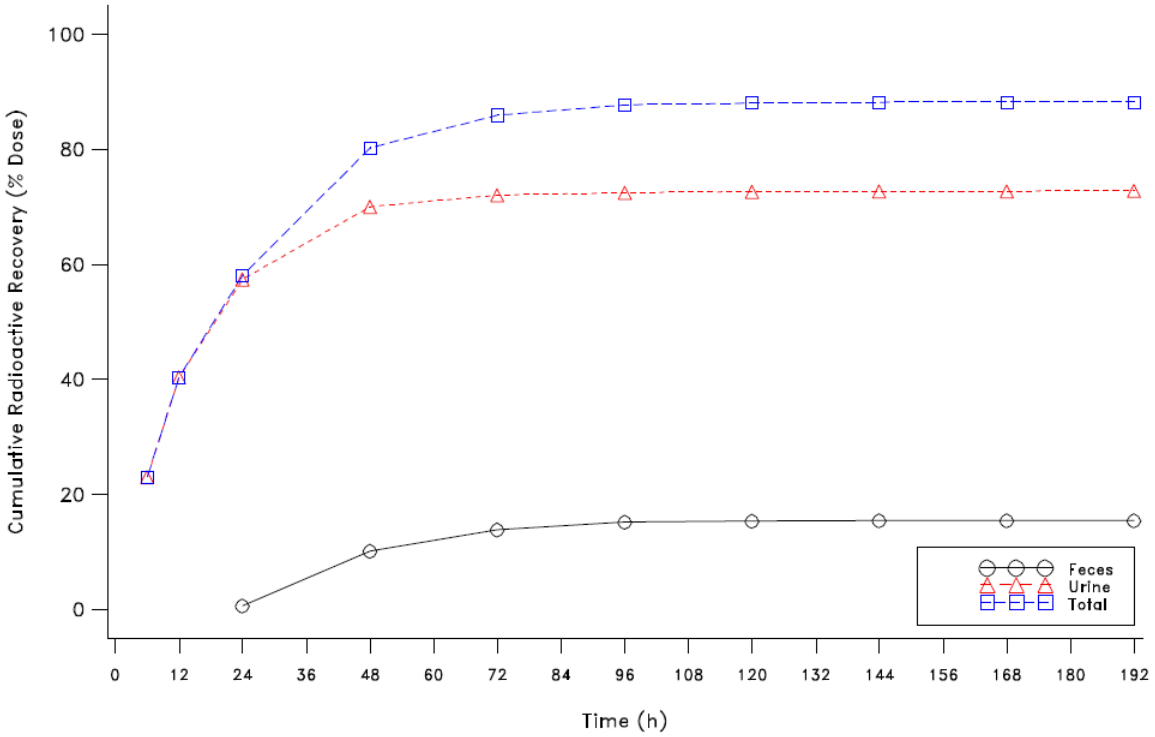
また，投与量の 72.83%が尿中に回収され，糞便中の回収は 15.46%とわずかであったことから，尿中排泄が主要な消失経路であること，また，少なくとも投与量の約 73%が体内に吸収されたことが示された。腎クリアランス（CL_r）（平均値）は 6.49 L/h であり，一般的な糸球体濾過量（約 7.5 L/h）よりもわずかに低かった。

表 2.7.6.5-5　投与後 8 日間の各排泄物中の総放射活性［CP-004 試験］

	累積放射活性（ng eq）	%投与量（%）	CL_r（L/h）
評価被験者数	8	8	8
尿	1373648.17 (378498.57)	72.83 (16.73)	6.49 (1.48)
糞便	291182.10 (62303.59)	15.46 (2.53)	NA

平均値（標準偏差）
NA：Not applicable（該当データなし），CL_r：尿中累積放射活性／放射活性 AUC_t（t は 336 時間又は尿中累積放射活性及び放射活性 AUC に共通の最長採取時間）として算出，%投与量：投与された放射活性に対する尿中又は糞便中に回収された放射活性の割合
Source：5.3.3.1.3 項 CP-004 治験総括報告書 Table 14.2.7，Table 14.2.9，Table 14.2.10

図 2.7.6.5-1　投与後 8 日間の各排泄物中の累積放射活性の推移（累積%）［CP-004 試験］



Source：5.3.3.1.3 項 CP-004 治験総括報告書 Figure 1

2.7.6.5.2.2.2　血漿中ポマリドミド濃度の推移，並びに血漿中及び全血中放射活性の推移

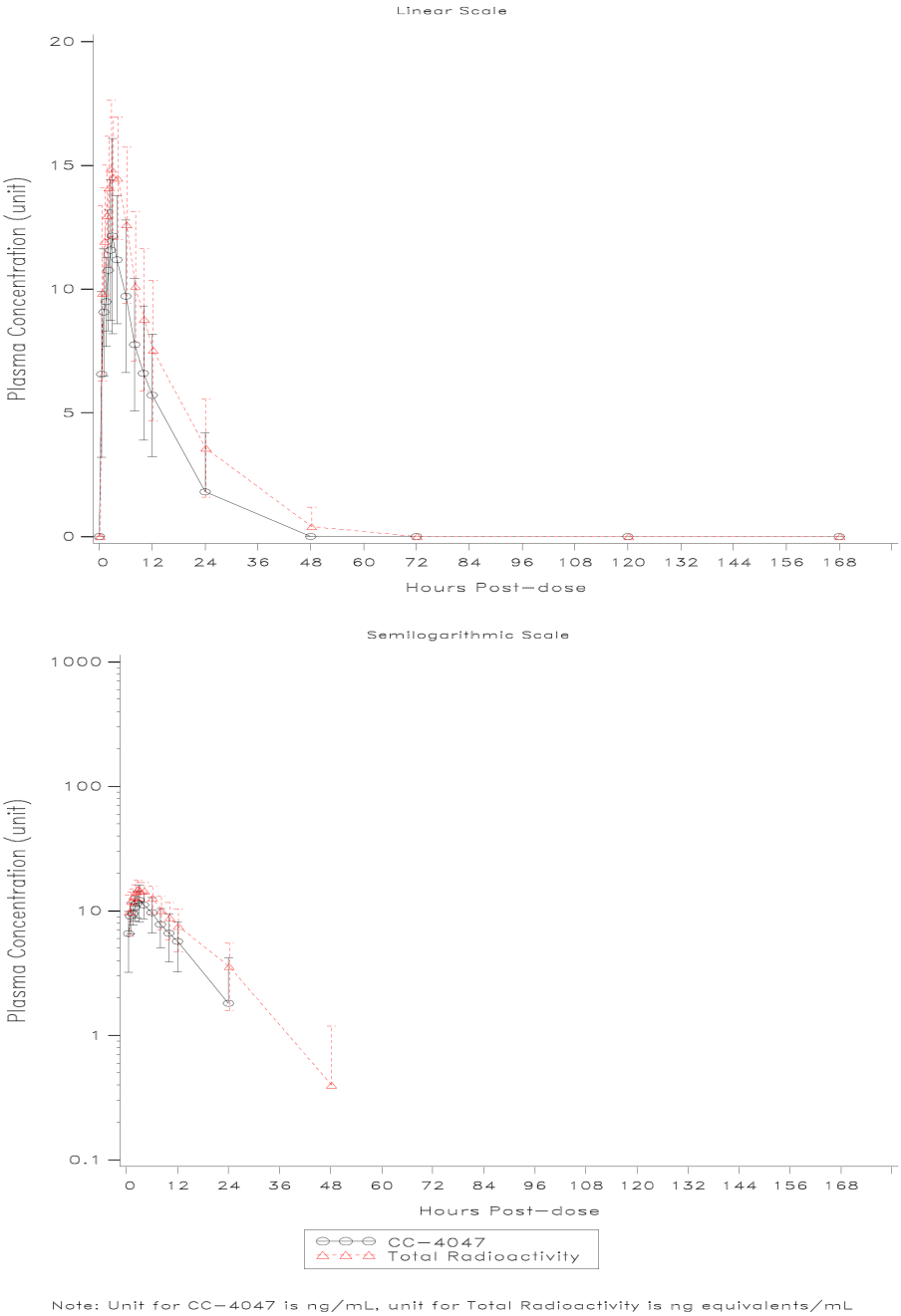
健康成人男性に[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg 懸濁液（約 100 μCi）を単回経口投与したときの血漿中のポマリドミド濃度及び総放射活性の推移を図 2.7.6.5-2 に，全血中及び血漿中の総放射活性の推移を図 2.7.6.5-3 に示す。

ポマリドミドは速やかに吸収された。血漿中のポマリドミド濃度及び総放射活性の推移は類似し，単相性のプロファイルを示した。血漿中ポマリドミド濃度は投与 48 時間後には定量下限未満となったが，総放射活性は投与 48 時間後も検出された。

ポマリドミドの全身曝露量（AUC）は放射活性の全身曝露量よりも低く，投与後 24 時間を通して，血漿中総放射活性に対する血漿中ポマリドミド濃度の幾何平均比は 67.05%～81.51%であり，血漿中を循環している放射活性の多くはポマリドミド未変化体に由来することが示された。

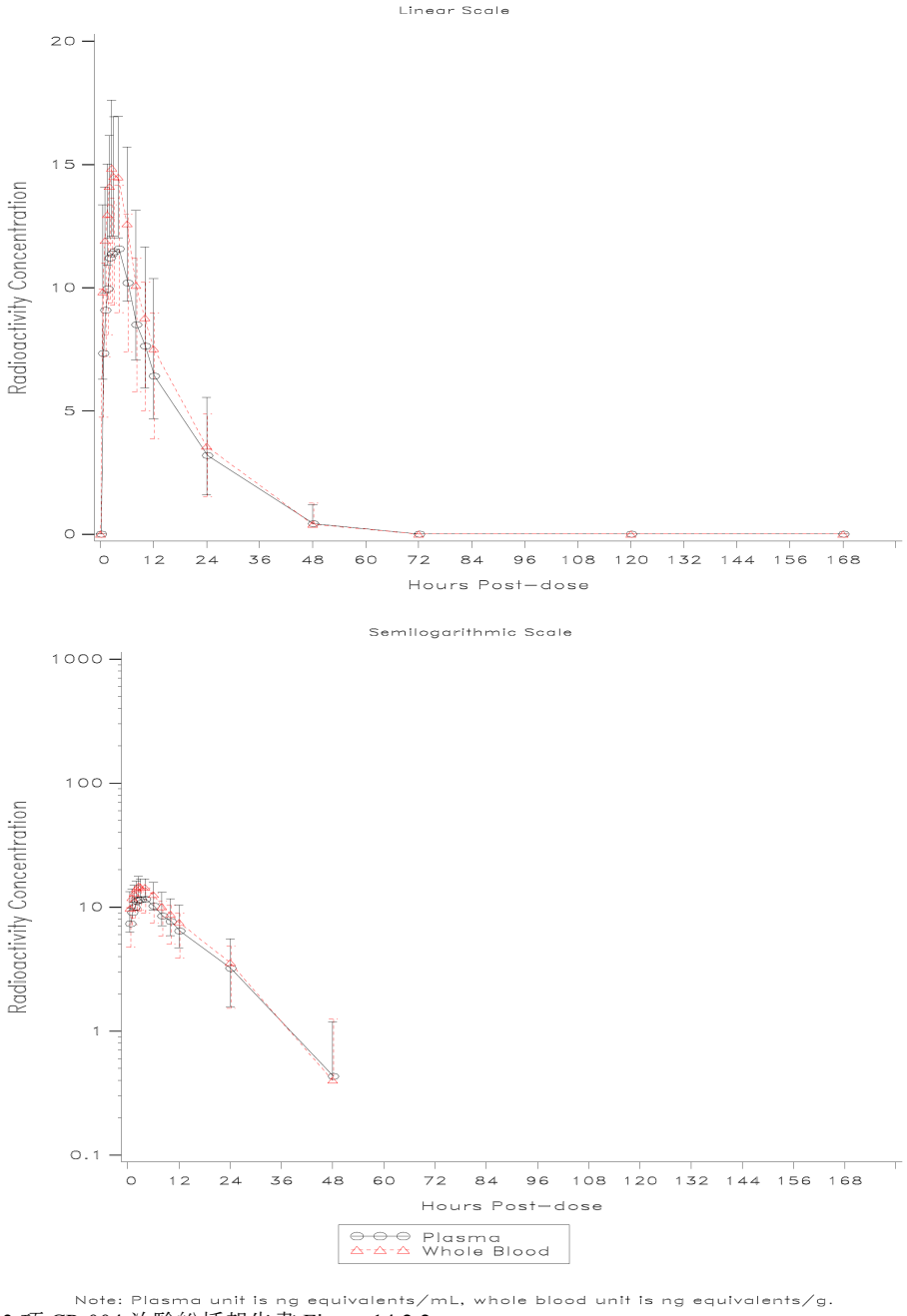
また，血漿中総放射活性に対する全血中総放射活性の幾何平均比は，投与後 48 時間を通して 74.88%～111.5%であり，放射活性が赤血球系細胞へ移行することが示され，全血中及び血漿中の総放射活性の推移は類似していた。

図 2.7.6.5-2 血漿中のポマリドミド濃度及び総放射活性の推移（平均値±標準偏差）［CP-004 試験］



Source：5.3.3.1.3 項 CP-004 治験総括報告書 Figure 14.2.1

図 2.7.6.5-3 全血中及び血漿中の総放射活性の推移（平均値±標準偏差）[CP-004 試験]



Source：5.3.3.1.3 項 CP-004 治験総括報告書 Figure 14.2.2

2.7.6.5.2.2.3 薬物動態パラメータ

[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg 懸濁液（約 100 μCi）を単回経口投与したときの血漿中ポマリドミド，S 体及び R 体エナンチオマー，血漿中総放射活性，全血中総放射活性の薬物動態パラメータの結果を表 2.7.6.5-6 に示す。

血漿中ポマリドミド，血漿中総放射活性，全血中総放射活性の t_{max}（中央値）は投与約 2.50～3.25 時間後であった。C_{max} にも大きな違いはなく，血漿中ポマリドミド，血漿中総放射活性，全血中総放射活性の吸収動態が類似していることが示された。

血漿中ポマリドミド，血漿中総放射活性，全血中総放射活性の $t_{1/2}$（平均値）は投与後 8.90～11.21 時間であり，消失速度にも大きな違いはなかった。

また，ポマリドミドはS体及びR体のエナンチオマーからなるラセミ混合物である。S体エナンチオマーの C_{max} 及び AUC_{0-t} は全体の52%及び49%，R体エナンチオマーの C_{max} 及び AUC_{0-t} は全体の49%及び50%であり，これら2つのエナンチオマーは血漿中に約1 : 1の割合で存在することが示された。

表 2.7.6.5-6　ポマリドミド（2 mg）の単回経口投与時の薬物動態パラメータ［CP-004 試験］

薬物動態パラメータ	血漿中ポマリドミド	血漿中S体エナンチオマー	血漿中R体エナンチオマー	血漿中放射活性	全血中放射活性
評価被験者数	8	8	8	8	8
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	136.65 (67.23)	66.88 (34.08)	67.68 (33.84)	224.75 (98.95)	188.58 (88.23)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	189.05 (51.81)†	84.27 (28.77)†	116.61 (11.55)‡	260.20 (101.99)	225.09 (94.14)
C_{max} (ng/mL)	12.95 (3.93)	6.78 (1.99)	6.36 (2.08)	15.14 (2.68)	12.10 (2.19)
t_{max} (h)	3.00 (2.00，6.00)	3.00 (1.00，6.00)	3.00 (2.50，6.00)	2.50 (1.00，4.00)	3.25 (1.00，4.00)
$t_{1/2}$ (h)	8.90 (3.40)†	8.21 (3.34)†	12.01 (1.75)‡	10.21 (1.93)	11.21 (2.52)
CL/F (L/h)	9.85 (2.72)†	22.84 (9.02)†	15.82 (3.27)‡	7.96 (2.43)	NA
V_z/F (L)	116.49 (14.13)†	247.53 (73.41)†	268.74 (16.68)‡	112.69 (26.20)	NA

平均値（標準偏差），t_{max} は中央値（最小値，最大値），NA：Not applicable（該当データなし）
†：評価被験者数4名，‡：評価被験者数3名
血漿中放射活性の C_{max} の単位は ng eq/mL，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の単位は ng eq•h/mL
全血中放射活性の C_{max} の単位は ng eq/g，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の単位は ng eq•h/g
血漿中ポマリドミド濃度はS体及びR体エナンチオマーの血漿中濃度の合計から算出
Source：5.3.3.1.3 項 CP-004 治験総括報告書 Table 14.2.6，Table 14.2.7，Table 14.2.8

2.7.6.5.2.2.4　代謝プロファイル

血漿又は排泄物中で同定されたポマリドミド及び代謝物を表 2.7.6.5-7 に，ポマリドミドのヒトでの推定代謝経路を図 2.7.6.5-4 に示す。

血漿中にはポマリドミド未変化体と8種類の代謝物が検出された。8種類の代謝物のうち，6種類（M2，M11，M12，M13，M16，M17）はラジオクロマトグラフィーで確認されたが，各代謝物の曝露量（AUC）は血漿中総放射活性の AUC_{0-24} 又はポマリドミド未変化体の AUC_{0-t} の10%以下であった。残りの2種類の代謝物（M18，M19）はいずれも微量で，質量分析法でのみ検出された。

尿中から回収された総放射活性（平均値）は投与量の72.1%であり，放射活性の主要な消失経路は尿中排泄であることが示された。尿中の放射活性は概して代謝物に由来しており，尿中のポマリドミド未変化体は微量であった（投与量の2.17%）。主な代謝物はポマリドミドの加水分解物（M11）及びヒドロキシポマリドミドのグルクロン酸抱合体（M12，M13）であり，投与72時間後までに尿中からそれぞれ投与量の23.3%，17.1%，12.4%が回収された。その他に6種類の代謝物（M2，M10，M16，M17，M18，M19）が検出されたが，いずれも微量であった。

糞便中から回収された総放射活性（平均値）は投与量の15.3%であった。糞便中のポマリドミド未変化体は投与量の7.7%（範囲：3.7%～10.9%）であった。糞便中には4種類の代謝物が検出され，M10，M11，M17がラジオクロマトグラフィーで少量検出され，M18が質量分析法でのみ検出された。

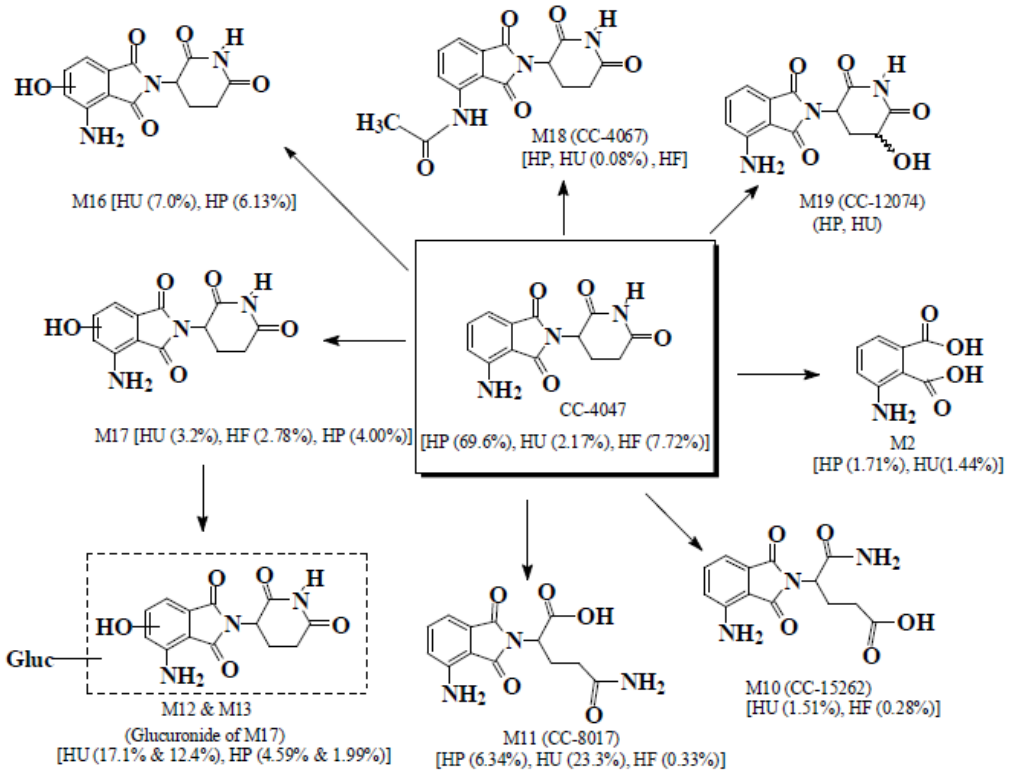
血漿中，尿中，糞便中で同定された代謝物から，ポマリドミドは主に加水分解，及び水酸化とそのグルクロン酸抱合を介して代謝されると判断された。

表 2.7.6.5-7　血漿，尿，糞便中で同定されたポマリドミド及び代謝物［CP-004 試験］

代謝物		血漿中†	排泄物中の割合（%投与量）		
			尿‡	糞便‡	合計‡
評価被験者数		8	8	8	8
総放射活性		100	72.1	15.3	87.4
ポマリドミド未変化体		69.6	2.17	7.72	9.89
M2	N-脱アルキル化／加水分解／加水分解脱アミノ化	1.71	1.44	ND	1.44
M10	ポマリドミドの加水分解物	ND	1.51	0.28	1.79
M11	ポマリドミドの加水分解物	6.34	23.3	0.33	23.6
M12	M17 のグルクロン酸抱合体	4.59	17.1	ND	17.1
M13	M17 のグルクロン酸抱合体	1.99	12.4	ND	12.4
M16	ヒドロキシポマリドミド	6.13	7.03	ND	7.03
M17	ヒドロキシポマリドミド	4.00	3.20	2.78	5.98
M18	N-アセチルポマリドミド	D	0.08	D	0.08
M19	ヒドロキシポマリドミド	D	D	ND	D

D：LC/MS 法でのみ検出され定量化されず，ND：Not detected（検出されず）
†：8 名での幾何平均%AUC 値［AUC_{0-t}（未変化体又は代謝物）／AUC_{0-24}（総放射活性）×100%］
‡：0～72 時間の尿中放射活性及び 0～96 時間の糞便中放射活性の投与量に対する割合%の平均値
Source：5.3.3.1.3 項 CP-004 治験総括報告書 Table 9

図 2.7.6.5-4　ポマリドミドのヒトでの推定代謝経路［CP-004 試験］



HP：血漿，HU：尿，HF：糞便
Source：5.3.3.1.3 項 CP-004 治験総括報告書 Figure 2

2.7.6.5.2.2.5　薬物動態の結論

[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg 懸濁液（約 100 μCi）を単回経口投与したとき，ポマリドミドは速やかに吸収され，放射活性の大部分（約 80.3%）が投与後 48 時間以内に回収された。尿中及び糞便中に回収された総放射活性（平均値）はそれぞれ投与量の 72.83%及び 15.46%であり，放射活性の主要な消失経路は尿中排泄であること，また，少なくとも投与量の約 73%が体内に吸収されたこと

が示された。ポマリドミド未変化体の尿中及び糞便中の排泄量は投与量の 10%未満と少量であった（尿中 2.17%，糞便中 7.72%）。

また，血漿中総放射活性に対する血漿中ポマリドミド濃度の幾何平均比は 67.05%～81.51%であり，ポマリドミド未変化体が血漿中を循環している主化合物であることが示された。さらに，血漿中総放射活性に対する全血中総放射活性の幾何平均比は，投与後 48 時間を通して 74.88%～111.5%であり，放射活性が赤血球系細胞へ移行することが示された。ポマリドミドは S 体及び R 体のエナンチオマーからなるラセミ混合物であり，これら 2 つのエナンチオマーは血漿中に約 1：1 の割合で存在することが示された。

血漿中には 8 種類の代謝物が確認された。各代謝物の曝露量（AUC）は血漿中総放射活性の $AUC_{0\text{-}24}$ 又はポマリドミドの $AUC_{0\text{-}t}$ の 10%以下であった。また，血漿中，尿中，糞便中で同定された代謝物から，ポマリドミドは主に加水分解，及び水酸化とそのグルクロン酸抱合を介して代謝されると判断された。

2.7.6.5.2.3 安全性の結果

安全性解析対象集団は，本試験に登録され，治験薬が投与された全 8 名とした。

2.7.6.5.2.3.1 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を表 2.7.6.5-8 に示す。

有害事象は 8 名中 3 名に 7 件発現し，そのほとんどの有害事象の程度は軽度であった。いずれの有害事象に対しても治験責任医師等は治験薬との関連性はないと判断した。また，本試験で，死亡，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5-8 有害事象の発現状況の概要［CP-004 試験］

項目	該当被験者数（%）
安全性解析対象集団	8
有害事象	3 (37.5)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	0
重篤な有害事象	0
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0
試験中止に至った有害事象	0
治験薬との関連性が否定できない試験中止に至った有害事象	0
死亡	0

Source：5.3.3.1.3 項 CP-004 治験総括報告書 Table 14.3.1.1

2.7.6.5.2.3.2 有害事象

すべての有害事象の発現状況を表 2.7.6.5-9 に示す。有害事象は MedDRA/J の version 13.0 の SOC 及び PT を用いて表示した。

有害事象（PT）として，「下痢」が 2 名に発現したほかは，いずれも各 1 名の発現であった。

なお，すべての有害事象は，治験責任医師により治験薬との関連なしと判定された。

表 2.7.6.5-9 有害事象の発現状況［CP-004 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	有害事象
安全性解析対象集団	8
有害事象発現被験者数	3 (37.5)
胃腸障害	2 (25.0)
下痢	2 (25.0)
上腹部痛	1 (12.5)
便秘	1 (12.5)
神経系障害	2 (25.0)
頭痛	1 (12.5)
失神	1 (12.5)
全身障害および投与局所様態	1 (12.5)
静脈穿刺部位炎症	1 (12.5)

MedDRA/J version 13.0 で表示 n（%）
Source：5.3.3.1.3 項 CP-004 治験総括報告書 Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2

2.7.6.5.2.3.3 死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象

死亡，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.4 臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査で，臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.5.2.3.5 その他の検査

バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見で，臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.5.2.3.6 安全性の結論

有害事象は 8 名中 3 名に 7 件発現し，そのほとんどの有害事象の程度は軽度であった。いずれの有害事象に対しても治験責任医師等は治験薬との関連性はないと判断した。また，本試験で，死亡，重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2 名以上に発現した有害事象（PT）は「下痢」2 名のみであった。その他，臨床検査，バイタルサイン，心電図，身体所見で治験薬に関連する変化はみられなかった。

以上，健康成人男性に[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg 懸濁液（約 100 μCi）を単回経口投与したとき，安全性上の大きな問題はみられなかった。

2.7.6.5.3 全体の結論

[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg 懸濁液（約 100 μCi）を単回経口投与したとき，ポマリドミドは速やかに吸収され，主要な消失経路は尿中排泄であることが示された。ポマリドミド未変化体の尿中排泄は投与量の約 2.2%であった。また，血漿中を循環している主化合物はポマリドミド未変化体であることが示された。さらに，ポマリドミドは R 体及び S 体のエナンチオマーからなるラセミ混合物であり，これら 2 つのエナンチオマーは血漿中に約 1：1 の割合で存在することが示された。

代謝物として血漿中及び排泄物中に 9 種類確認され，主な代謝経路は加水分解，及び水酸化とそのグルクロン酸抱合であった。

安全性では有害事象が 8 名中 3 名に 7 件発現したが，ほとんどの有害事象の程度は軽度であった。死亡，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象も発現せず，安全性上の大きな問題はみられなかった。

2.7.6.6　第 I 相薬物相互作用試験【CC-4047-CP-008】（海外）

2.7.6.6.1　試験の概要

健康成人男性を対象に，海外で実施したポマリドミドの第 I 相薬物相互作用試験【CC-4047-CP-008】の概要を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1　第I相薬物相互作用試験【CC-4047-CP-008】の概要

治験の標題： 健康男性被験者を対象にポマリドミドの薬物動態に及ぼす CYP450，P 糖タンパクの阻害薬及び誘導薬の影響を評価する第 I 相オープンラベル試験	
プロトコール番号：CC-4047-CP-008	
治験実施施設：米国 1 施設	
公表文献：なし	
治験期間： 最初の被験者の登録日　　：2012 年 9 月 26 日 最後の被験者の最終観察日：2012 年 11 月 24 日	**開発 Phase**：第 I 相
治験目的： 【主要目的】 1.　Part 1 • 健康成人男性を対象に, CYP3A4 かつ P 糖タンパクの阻害薬であるケトコナゾールをポマリドミドと併用投与したときのポマリドミドの薬物動態を，ポマリドミドの単独投与時と比較する。 • 健康成人男性を対象に，CYP3A4 かつ P 糖タンパクの阻害薬であるケトコナゾール及び CYP1A2 の阻害薬であるフルボキサミンをポマリドミドと併用投与したときのポマリドミドの薬物動態を，ポマリドミドの単独投与時と比較する。 2.　Part 2 • 健康成人男性を対象に, CYP3A4 の誘導薬であるカルバマゼピンをポマリドミドと併用投与したときのポマリドミドの薬物動態を，ポマリドミドの単独投与時と比較する。 【副次目的】 • 健康成人男性を対象に，Part 1 及び Part 2 でポマリドミドをケトコナゾール，フルボキサミン，又はカルバマゼピンと併用投与したときの安全性を評価する。 • 健康成人男性を対象に, ケトコナゾール及びフルボキサミンをポマリドミドと併用投与したときのポマリドミドの薬物動態を, ケトコナゾールをポマリドミドと併用投与したときのポマリドミドの薬物動態と比較する。	
治験方法： 本試験は，健康成人男性を対象に，非ランダム化，2 Part，オープンラベルデザインを用いて，CYP あるいは P 糖タンパクの阻害薬や誘導薬とポマリドミドとの薬物相互作用を検討する第 I 相試験である。 各 Part は，スクリーニング期，投与期，追跡調査期で構成され，さらに，投与期は Part 1 が 3 期（A 期，B 期，C 期），Part 2 が 2 期（D 期，E 期）で構成された。Part 1 と Part 2 は並行して実施した。投与期での各期は順番に実施され，各期の間には 3 日以上（5 日以下）の washout 期間を設けた。 Part 1 及び Part 2 の A 期及び D 期の開始 21 日前～2 日前にスクリーニング検査を実施した。 なお，アジア人で HLA-B*1502 対立遺伝子がカルバマゼピン誘導性のスティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死融解症と深く関連することが文献で報告されたことから，Part 2 ではアジア人及びアジア人の子孫（身分証明で確認）は対象から除外した。 適格と判断された被験者は Part 1 及び Part 2 の A 期又は D 期の前日に治験実施施設に入院し，ベースライン検査を実施した。ベースライン検査で問題がなかった被験者は，Part 1 及び Part 2 の A 期及び D 期の 1 日目の朝に登録され，治験薬の投与が開始された。治験薬が投与された被験者は 4 日目まで治験実施施設に滞在して検査が実施され，安全性が確認された後 4 日目の朝に退院した。その後，Part 1 の B 期，C 期，及び Part 2 の E 期でも同様に，被験者はベースライン検査のため治験薬の投与開始前日に治験実施施設に再来院し，治験継続の適格性が確認された後，治験薬の投与が開始された。その後被験者は，Part 1 の B 期及び C 期では 8 日目まで，Part 2 の E 期では 13 日目まで治験実施施設	

に滞在し，検査が実施され，安全性が確認された後，8 日目（Part 1 の B 期，C 期）又は 13 日目（Part 2 の E 期）の朝に退院した。Part 1 及び Part 2 での治験薬の投与は以下のとおり実施した。

治験薬の投与スケジュール［CP-008 試験］

Part	投与期	投与スケジュール	
Part 1	A 期	1 日目	朝にポマリドミド 4 mg を単回経口投与し，その後 washout（3 日以上）
	B 期	1～4 日目	ケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回経口投与
		5 日目	朝にポマリドミド 4 mg を単回経口投与し，ケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回経口投与
		6～7 日目	ケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回経口投与。その後 washout（5 日目のポマリドミド投与から 3 日以上）
	C 期	1～4 日目	ケトコナゾール 200 mg 及びフルボキサミン 50 mg を 1 日 2 回経口投与
		5 日目	朝にポマリドミド 4 mg を単回経口投与し，ケトコナゾール 200 mg 及びフルボキサミン 50 mg を 1 日 2 回経口投与
		6～7 日目	ケトコナゾール 200 mg 及びフルボキサミン 50 mg を 1 日 2 回経口投与
Part 2	D 期	1 日目	朝にポマリドミド 4 mg を単回経口投与し，その後 washout（3 日以上）
	E 期	1 日目	夜にカルバマゼピン 100 mg を単回経口投与
		2～3 日目	カルバマゼピン 100 mg を 1 日 2 回経口投与
		4～9 日目	カルバマゼピン 200 mg を 1 日 2 回経口投与
		10 日目	朝にポマリドミド 4 mg を単回経口投与し，カルバマゼピン 200 mg を 1 日 2 回経口投与
		11 日目	カルバマゼピン 200 mg を 1 日 2 回経口投与

被験者は，食後（朝食又は夕食）30 分（±5 分）に，ポマリドミド，ケトコナゾール，フルボキサミン，又はカルバマゼピンを服用した。また，治験薬投与後少なくとも 4 時間は水を除いて飲食をしないよう指導された。

ポマリドミド，ケトコナゾール，フルボキサミン，カルバマゼピン（及び，活性代謝物であるカルバマゼピン-10,11-エポキシド）の血漿中濃度測定のための検体を計画された時間に採取した。血漿中濃度の測定には液体クロマトグラフィー／質量分析（LC/MS）法を用いた（ポマリドミドの定量下限値 0.25 ng/mL）。

全被験者は試験期間を通して安全性が評価され，さらに治験薬の最終投与後 4～7 日以内に電話で安全性を追跡調査された。また，試験を中止した被験者は，試験中止から 4 日以内に来院し，経過が観察された。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時　登録予定数：32 名（Part 1：16 名，Part 2：16 名）

解析時　登録数：Part 1 で 16 名（このうち 12 名が試験完了）
Part 2 で 16 名（全 16 名が試験完了）
薬物動態解析対象集団：32 名（C 期のみ 12 名）
安全性解析対象集団：32 名

診断及び主な組入れ基準：

1.　選択基準

以下のすべての選択基準を満たす者を本試験の適格者とした。

1)　治験の内容を理解でき，自由意思で同意書に署名できる者

2)　治験責任医師とコミュニケーションがとれ，治験実施計画書上の規定を理解，遵守できる者

3)　男性，年齢（同意書署名時）が 18～55 歳，BMI が 18～33 kg/m^2，かつ体重が 60～100 kg の者。ただし，人種は，Part 1 では不問，Part 2 ではアジア人及びアジア人の子孫は除外

4)　治験責任医師により，スクリーニング時及び A 期又は D 期の 1 日目の観察・検査（病歴，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図）の結果が以下の範囲内で，健康と判断された者

- 5 分以上安静後の仰臥位での収縮期血圧が 90～140 mmHg，拡張期血圧が 60～90 mmHg，脈拍数が 45～100 bpm，かつ発熱していない者（発熱は 38.5°C 以上と定義）
- 12 誘導心電図の QTcF 値が 430 msec 以下で，正常又は臨床的に許容範囲であった者
- 臨床検査値が正常範囲内又は治験責任医師が臨床的に許容範囲と判断した者

5)　治験中及び治験薬の最終投与後 28 日間は，精管切除の有無にかかわらず，妊娠可能な女性との

性交渉の際にコンドーム又は他の避妊方法（殺精子剤等）を使用することに同意した者

6) 治験中及び治験薬の最終投与後最低 28 日間は，本試験以外に精子，全血又は血漿を提供しないことに同意した者

7) 妊娠への警告と胎児曝露のリスクの説明を受け，カウンセリング文書の規定を遵守することに同意した者

2. 除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験の登録から除外した。

1) 臨床的に重要な神経系，消化管系，腎臓，肝臓，心血管系，精神系，呼吸器系，代謝系，内分泌系，血液系，アレルギー性の疾患，薬物アレルギー，IMiDs 薬剤に対する過敏症，又はその他の重要な疾患の既往がある者

2) 試験に参加できないような重度の疾患，臨床検査値異常，又は精神疾患がある者

3) 臨床検査値異常等の理由から，試験に参加した場合に容認できないリスクに曝される可能性のある者

4) 試験データの解釈に混乱を与える可能性がある者

5) 治験依頼者の同意なしに，最初の治験薬投与前 30 日以内に全身又は局所用の処方医薬品が投与された者

6) 治験依頼者の同意なしに，最初の治験薬投与前 14 日以内に全身又は局所用の非処方医薬品（ビタミン剤，ミネラルサプリメント及び Herbal medicine を含む）を服用した者

7) 治験薬の吸収，分布，代謝，排泄に影響を及ぼす可能性のある外科的処置歴又は疾患がある者

8) 治験薬投与前 8 週以内に全血又は血漿を提供した者

9) 治験薬投与前 2 年以内に薬物依存歴がある，又は薬物スクリーニング検査で陽性であった者

10) 治験薬投与前 2 年以内にアルコール依存歴がある，又はアルコールのスクリーニング検査で陽性であった者

11) 活動性又は慢性の B 型肝炎，C 型肝炎又は HIV 抗体の存在が確認されている者又は検査で陽性であった者

12) 他の試験の治験薬が，本試験の治験薬投与前 60 日以内又は他の治験薬の消失半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に投与された者

13) 治験薬投与 90 日以内にワクチン接種を受けた者（季節性インフルエンザワクチンは組み入れ可）

14) 喫煙量が 1 日に 10 本以上又はそれに相当する者

15) 治験関係者又はその家族

治験薬，用法・用量：

1. Part 1

【ポマリドミド】

- 使用製剤：ポマリドミド 4 mg カプセル製剤
- 用法・用量：A 期（1 日目），B 期（5 日目），C 期（5 日目）の朝食後にポマリドミド 4 mg を単回経口投与

【ケトコナゾール】

- 使用製剤：ケトコナゾール 200 mg 錠剤
- 用法・用量：B 期（1～7 日目），C 期（1～7 日目）の朝食後又は夕食後にケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回経口投与

【フルボキサミン】

- 使用製剤：フルボキサミン 50 mg 錠剤
- 用法・用量：C 期（1～7 日目）の朝食後又は夕食後にフルボキサミン 50 mg を 1 日 2 回経口投与

2. Part 2

【ポマリドミド】

- 使用製剤：ポマリドミド 4 mg カプセル製剤
- 用法・用量：D 期（1 日目），E 期（10 日目）の朝食後にポマリドミド 4 mg を単回経口投与

【カルバマゼピン】

- 使用製剤：カルバマゼピン 100 mg 錠剤，200 mg 錠剤
- 用法・用量：E 期の 1 日目の夕食後に 100 mg を単回経口投与，2～3 日目の朝食後及び夕食後に 100 mg/回を 1 日 2 回経口投与，4～11 日目の朝食後及び夕食後に 200 mg/回を 1 日 2 回経口投与

治療期間：

1. Part 1

治験実施施設での滞在期間は A 期で 5 日間（投与開始前日から 4 日目まで），B 期で 9 日間（投与開始前日から 8 日目まで），C 期で 9 日間（投与開始前日から 8 日目まで）であり，各期の間には 3～5 日の washout 期間を設けた。また，最終投与後 4～7 日目の間に電話による安全性の追跡調査を実施した。

2. Part 2

治験実施施設での滞在期間は D 期で 5 日間（投与開始前日から 4 日目まで），E 期で 14 日間（投与開始前日から 13 日目まで）であり，各期の間には 3～5 日の washout 期間を設けた。また，最終投与後 4～7 日目の間に電話による安全性の追跡調査を実施した。

評価項目：

1. 薬物動態

・AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$
・C_{max}，t_{max}
・V_z/F，$t_{1/2}$，CL/F

Part 1 では, ポマリドミドの血漿中濃度が各期でポマリドミド投与後 72 時間にわたって測定された。また，ケトコナゾールの血漿中濃度が B 期及び C 期の 1 日目の投与前と投与 2 時間後，及び 3，5，7，8 日目の投与 2 時間後に測定された。さらに，フルボキサミンの血漿中濃度が C 期の 1 日目の投与前と投与 4 時間後，及び 3，5，7，8 日目の投与 4 時間後に測定された。

Part 2 でも同様に，ポマリドミドの血漿中濃度が各期でポマリドミド投与後 72 時間にわたって測定された。また，カルバマゼピンの血漿中濃度が E 期の 1 日目の投与前と投与 8 時間後，及び 3，6，9，11 日目の投与 8 時間後に測定された。

2. 安全性

・有害事象：有害事象の程度（グレード：重症度）は「軽度」,「中等度」,「重度」の 3 段階で評価し，有害事象と治験薬との因果関係は「関連あり」,「関連なし」の 2 段階で判定した。
・臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見

統計手法：

1. 全体

連続データでは要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値）を算出した。また，カテゴリーデータは頻度集計した。

2. 薬物動態

薬物動態パラメータは，ノンコンパートメント解析により評価し，要約統計量［平均値，標準偏差，変動係数（CV%），幾何平均，幾何 CV%，中央値，最小値，最大値］を算出した。

また，Part 1 では，CYP 及び P 糖タンパクの阻害薬併用下，非併用下でのポマリドミドの自然対数に変換した AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，C_{max} に対し，ANOVA 解析を用いて以下の投与条件間の幾何平均比とその 90%信頼区間を評価した。

- 「ポマリドミド+ケトコナゾール併用投与下」対「ポマリドミド単独投与下」
- 「ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与下」対「ポマリドミド単独投与下」
- 「ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与下」対「ポマリドミド+ケトコナゾール併用投与下」

Part 2 では, CYP の誘導薬併用下, 非併用下でのポマリドミドの自然対数に変換した AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max} に対し，ANOVA 解析を用いて以下の投与条件間の幾何平均比とその 90%信頼区間を評価した。

・ 「ポマリドミド+カルバマゼピン併用投与下」対「ポマリドミド単独投与下」

評価被験者数に基づく検出力（98%）を考慮し，併用投与下と単独投与下のポマリドミドの AUC 及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間が 50%～200%の範囲内にあるとき，併用薬はポマリドミドの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさないと結論づけることとした。

3. 安全性

有害事象は MedDRA（version 15.1）を用いてコード化し，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別，グレード別（重症度別），治験薬との関連性別等で頻度集計した。死亡，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象は一覧で示した。また，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）は要約統計量, バイタルサインでは要約統計量及びベースラインからの変化を示した。12 誘導心電図, 身体所見の結果は一覧で示した。

結果の要約：

1. 被験者背景

本試験の Part 1（CYP 及び P 糖タンパクの阻害薬存在下でのポマリドミドの薬物動態を評価）及び Part 2（CYP の誘導薬存在下でのポマリドミドの薬物動態を評価）には各 16 名が登録された。Part 1 では 16 名中 12 名が試験を完了し，残りの 4 名はいずれも C 期に有害事象の発現（3 名）又は同意撤回（1 名）を理由に試験を中止した。Part 2 では 16 名全員が試験を完了した。

Part 1 に登録された 16 名のうち，約半数が白人であった。16 名の平均年齢±標準偏差は 32.8±9.22 歳，平均身長±標準偏差は 176.94±5.609 cm，平均体重±標準偏差は 83.04±7.871 kg であった。

一方，Part 2 に登録された 16 名の被験者背景も Part 1 の被験者背景と同様で半数が白人であり，16 名の平均年齢±標準偏差は 32.8±8.28 歳，平均身長±標準偏差は 172.98±9.197 cm，平均体重±標準偏差は 75.91±10.546 kg であった。

2. 薬物動態の結果

健康成人男性に，ケトコナゾールとポマリドミドを併用投与したときのポマリドミドの薬物動態に対する影響を評価した結果, 併用投与時とポマリドミド単独投与時でのポマリドミドの AUC 及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は治験実施計画書上で事前に設定した 50%～200%の範囲内であり，ポマリドミドの曝露量に臨床的に重要な変化は認められなかった。

また，健康成人男性に，ケトコナゾール存在下でフルボキサミンとポマリドミドを 3 剤併用投与したときのポマリドミドの薬物動態に対する影響を評価した結果，3 剤併用投与時とポマリドミド単独投与時でのポマリドミドの AUC の幾何平均比の 90%信頼区間は治験実施計画書上で事前に設定した 50%～200%の範囲を超えており，ポマリドミドの AUC の顕著な増加が認められた。C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は治験実施計画書上で事前に設定した 50%～200%の範囲内であり，ケトコナゾール存在下でポマリドミドとフルボキサミンを併用投与したときに認められたポマリドミドの AUC の上昇は，ポマリドミドの吸収の増加によるものではなく，消失の遅延（CL/F の低下）によるものと考えられた。

一方，健康成人男性に，カルバマゼピンとポマリドミドを併用投与したときのポマリドミドの薬物動態に対する影響を評価した結果，併用投与時とポマリドミド単独投与時でのポマリドミドの AUC 及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は治験実施計画書上で事前に設定した 50%～200%の範囲内であり，ポマリドミドの曝露量に顕著な変化は認められなかった。

3. 安全性の結果

健康成人男性に，ポマリドミドを単独投与，又はケトコナゾール，フルボキサミンあるいはカルバマゼピンと併用投与したときの安全性を評価した。

Part 1 では，全体として 16 名中 14 名（87.5%）に有害事象が発現した。投与期別ではポマリドミドの単独投与時で 16 名中 9 名（56.3%），ケトコナゾールとの併用投与時で 16 名中 9 名（56.3%），ケトコナゾール+フルボキサミンとの併用投与時で 16 名中 10 名（62.5%）に有害事象が発現した。全体での主な有害事象は「悪心」,「頭痛」,「嘔吐」,「浮動性めまい」,「口唇乾燥」,「疲労」であった。

Part 2 では，全体として 16 名中 7 名（43.8%）に有害事象が発現した。投与期別ではポマリドミドの単独投与時で 16 名中 5 名（31.3%），カルバマゼピンとの併用投与時で 16 名中 4 名（25.0%）に有害事象が発現した。個々の有害事象の発現被験者数はいずれも 2 名以下であった。

Part 1 及び Part 2 ともに死亡や重篤な有害事象は報告されなかった。しかし，試験中止に至った有害事象が Part 1 のケトコナゾール+フルボキサミンとの併用投与時の 3 名（18.8%）に発現し，その内容は「嘔吐」,「浮動性めまい」,「頭痛」,「腹部圧痛」,「血中クレアチニン増加」であった。これらの有害事象はポマリドミドとの関連性はないと判定された。

結論：

健康成人男性に対して, ケトコナゾールとポマリドミドを併用投与したとき, また, カルバマゼピンとポマリドミドを併用投与したとき, ポマリドミドの曝露量に顕著な変化は認められなかった。一方, ケトコナゾールとフルボキサミンとポマリドミドを併用投与したとき，ポマリドミドの曝露量は顕著

に増加した。 　また，ポマリドミドを単独投与，又はケトコナゾール，フルボキサミンあるいはカルバマゼピンと併用投与したときの安全性では，ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与時に 3 名が有害事象発現のため試験中止に至ったものの，忍容性は概ね良好であり，臨床的に重要な新しい問題は認められなかった。
報告書作成日：2013 年 5 月 30 日

2.7.6.6.2 試験成績の詳細

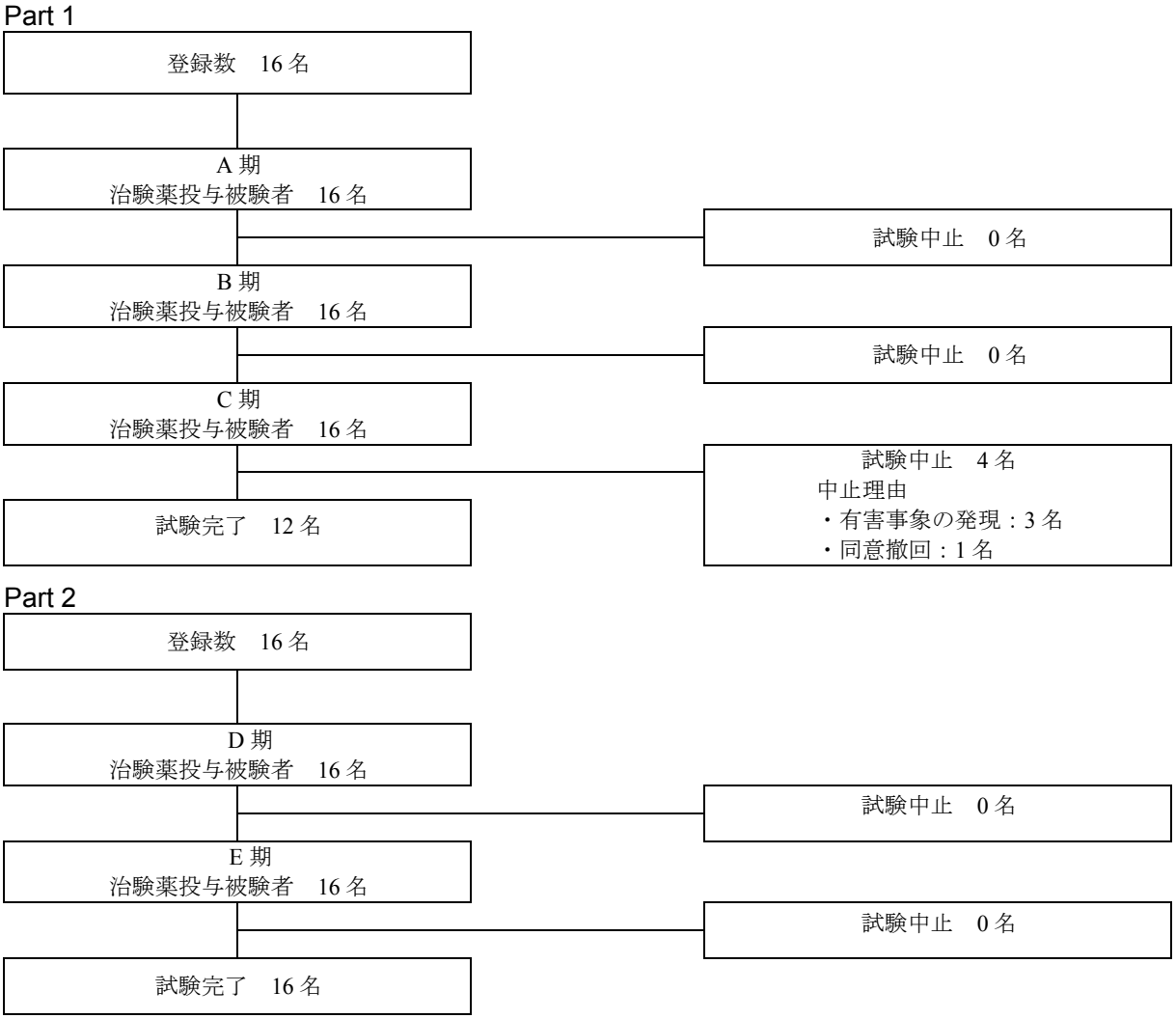
2.7.6.6.2.1 対象被験者

2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 に，試験を中止した被験者の一覧を表 2.7.6.6-2 に示す。

本試験の Part 1 及び Part 2 には各 16 名が登録された。Part 1 では 16 名中 12 名が試験を完了し，残りの 4 名はいずれも C 期に有害事象の発現（3 名）又は同意撤回（1 名）を理由に試験が中止された。Part 2 では 16 名全員が試験を完了した。

図 2.7.6.6-1　被験者の内訳［CP-008 試験］



A 期：ポマリドミド単独投与，B 期：ポマリドミド+ケトコナゾール併用投与，C 期：ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与，D 期：ポマリドミド単独投与，E 期：ポマリドミド+カルバマゼピン併用投与
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.1.1，Listing 16.2.1.1，Listing 16.2.5.1

表 2.7.6.6-2　中止した被験者一覧［CP-008 試験］

被験者番号	Part	試験中止時期	中止理由
102	Part 1	C 期・13 日目	有害事象（血中クレアチニン増加）の発現
105	Part 1	C 期・ 6 日目	有害事象（悪心，嘔吐）の発現
107	Part 1	C 期・11 日目	同意撤回
114	Part 1	C 期・ 6 日目	有害事象（嘔吐）の発現

Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Listing 16.2.1.1，Listing 16.2.5.1

2.7.6.6.2.1.2　治験実施計画書からの逸脱

Part 1 に登録された 3 名で，有害事象発現のため C 期にポマリドミド，ケトコナゾール又はフルボキサミンが投与されなかった日があった。いずれも C 期で試験中止に至っており，C 期での薬物動態解析の対象から除外された。

その他，本試験での薬物動態及び安全性のデータに影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱はなかった。

2.7.6.6.2.1.3 解析対象集団

本試験での解析対象集団の内訳を表 2.7.6.6-3 に示す。

薬物動態解析対象集団は，ポマリドミドが投与され，評価可能な薬物動態データを有する被験者集団とした。Part 1 では，登録された 16 名全員にポマリドミドが 1 回以上投与され，薬物動態データが採取された。このうち 12 名が試験を完了し，残りの 4 名は A 期及び B 期のみ完了した。したがって，Part 1 の全体としての薬物動態解析対象集団は 16 名とし，A 期，B 期，C 期それぞれの薬物動態解析では該当期で試験を完了した被験者のみを対象とした。一方，Part 2 では，登録された 16 名全員にポマリドミドが 1 回以上投与され，薬物動態データが採取されるとともに，全員が D 期及び E 期を完了した。したがって，Part 2 の全体としての薬物動態解析対象集団を 16 名とし，D 期，E 期の薬物動態解析でもそれぞれ 16 名全員を対象とした。

安全性解析対象集団は，ポマリドミド，ケトコナゾール，フルボキサミン又はカルバマゼピンのいずれかが 1 回以上投与された被験者集団とした。したがって，Part 1 及び Part 2 で登録された各 16 名全員（計 32 名）を安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.6-3 解析対象集団の内訳［CP-008 試験］

解析対象集団	投与スケジュール	被験者数
薬物動態解析対象集団	Part 1	16 名 （A 期：16 名，B 期：16 名，C 期：12 名）
	Part 2	16 名 （D 期：16 名，E 期：16 名）
安全性解析対象集団	Part 1	16 名 （A 期：16 名，B 期：16 名，C 期：16 名）
	Part 2	16 名 （D 期：16 名，E 期：16 名）

A 期：ポマリドミド単独投与，B 期：ポマリドミド+ケトコナゾール併用投与，C 期：ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与，D 期：ポマリドミド単独投与，E 期：ポマリドミド+カルバマゼピン併用投与
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.1.1，Table 14.2.1.6，Table 14.2.1.7，Table 14.3.1.1

2.7.6.6.2.1.4 被験者背景

本試験の Part 1 及び Part 2 に登録された健康成人男性各 16 名の主な被験者背景を表 2.7.6.6-4 に示す。

Part 1 に登録された 16 名のうち，約半数が白人であった。16 名の平均年齢±標準偏差は 32.8±9.22 歳，平均身長±標準偏差は 176.94±5.609 cm，平均体重±標準偏差は 83.04±7.871 kg であった。

一方，Part 2 に登録された 16 名の被験者背景も Part 1 の被験者背景と同様で，半数が白人であり，16 名の平均年齢±標準偏差は 32.8±8.28 歳，平均身長±標準偏差は 172.98±9.197 cm，平均体重±標準偏差は 75.91±10.546 kg であった。

表 2.7.6.6-4 主な被験者背景［CP-008 試験］

項目		Part 1	Part 2	全体
登録被験者数		16	16	32
人種，n（%）	白人	9 (56.3)	8 (50.0)	17 (53.1)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	6 (37.5)	7 (43.8)	13 (40.6)
	アメリカ系インド人・アラスカ先住民	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.1)
	その他	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.1)
民族，n（%）	ヒスパニック系又はラテン系	5 (31.3)	1 (6.3)	6 (18.8)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	11 (68.8)	15 (93.8)	26 (81.3)
年齢，歳	平均値	32.8	32.8	32.8
	標準偏差	9.22	8.28	8.62
	中央値	30.0	33.5	31.0
	最小値，最大値	20，54	22，47	20，54
身長，cm	平均値	176.94	172.98	174.96
	標準偏差	5.609	9.197	7.758
	中央値	176.70	171.05	174.70
	最小値，最大値	163.4，185.0	162.0，194.1	162.0，194.1
体重，kg	平均値	83.04	75.91	79.48
	標準偏差	7.871	10.546	9.844
	中央値	83.45	75.10	81.00
	最小値，最大値	65.7，93.6	61.8，95.0	61.8，95.0
BMI，kg/m^2	平均値	26.63	25.33	25.98
	標準偏差	3.105	2.471	2.838
	中央値	26.60	24.55	25.95
	最小値，最大値	19.3，30.3	22.0，29.5	19.3，30.3

Part 1：CYP 及び P 糖タンパクの阻害薬存在下，Part 2：CYP の誘導薬存在下
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.1.2

2.7.6.6.2.2 薬物動態の結果

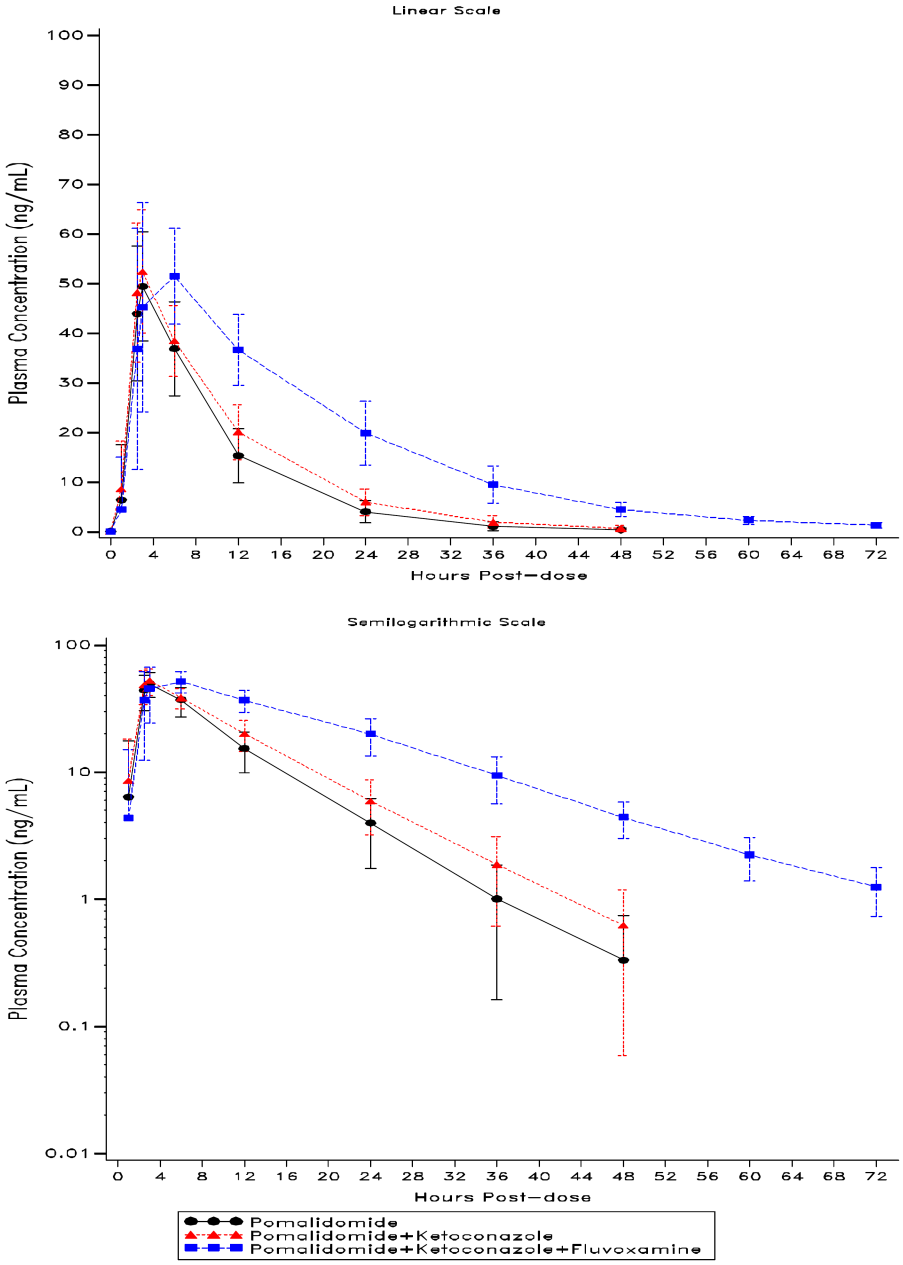
Part 1（CYP 及び P 糖タンパクの阻害薬存在下）及び Part 2（CYP の誘導薬存在下）でのポマリドミドの薬物動態の結果をそれぞれ以下に示す。

2.7.6.6.2.2.1 Part 1

2.7.6.6.2.2.1.1 血漿中ポマリドミド濃度

ポマリドミド単独投与時（A 期），ポマリドミド+ケトコナゾール併用投与時（B 期），ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与時（C 期）のポマリドミドの血漿中濃度（平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.6.6-2 に示す。

図 2.7.6.6-2 Part 1 での血漿中ポマリドミド濃度の推移（平均値±標準偏差）[CP-008 試験]



Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Figure 14.2.2.1

2.7.6.6.2.2.1.2 ポマリドミドの薬物動態パラメータ

Part 1 で，ポマリドミドを単独又は CYP 及び P 糖タンパクの阻害薬存在下で投与したときのポマリドミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-5 に示す。

ケトコナゾール反復投与後にポマリドミドを投与したときのポマリドミドの曝露（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）の幾何平均はそれぞれ 570.05 ng•h/mL 及び 52.33 ng/mL であり，ポマリドミド単独投与後（それぞれ 478.60 ng•h/mL 及び 48.79 ng/mL）と比べてそれぞれ約 19%及び 7%増加した。また，ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与により，ポマリドミドの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の幾何平均はそれぞれ 1077.63 ng•h/mL 及び 57.23 ng/mL であり，ポマリドミド単独投与後と比べてそれぞれ約 143%及び 21%増加した。ポマリドミドの単独投与時の t_{max} の中央値は，ケトコナゾール併用投与時と同様であり（共に 3.00 時間），ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与時は 2 倍に

延長した（それぞれ 3.00 時間及び 6.00 時間）。ポマリドミド単独投与時の $t_{1/2}$ の幾何平均は，ケトコナゾール併用投与時と同程度（それぞれ 6.07 時間及び 6.77 時間）であり，ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与時には約 2 倍に延長した（それぞれ 6.07 時間及び 12.37 時間）。CL/F の幾何平均は，ポマリドミドの単独投与時（8.27 L/h）と比べて，ケトコナゾールとの併用投与時（6.96 L/h），ケトコナゾール+フルボキサミンとの併用投与時（3.64 L/h）で低下した。

表 2.7.6.6-5 Part 1 でのポマリドミドの薬物動態パラメータ［CP-008 試験］

薬物動態パラメータ	A 期	B 期	C 期
評価被験者数	16	16	12
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	478.60 (33.2)	570.05 (28.0)	1077.63 (19.2)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	483.82 (32.7)	574.95 (27.87)	1099.97 (19.6)
C_{max} (ng/mL)	48.79 (21.8)	52.33 (21.6)	57.23 (18.8)
t_{max} (h)	3.00 (2.50，6.00)	3.00 (2.50，6.00)	6.00 (2.50，11.83)
$t_{1/2}$ (h)	6.07 (23.4)	6.77 (22.1)	12.37 (13.5)
CL/F (L/h)	8.27 (32.7)	6.96 (27.8)	3.64 (19.6)
V_z/F (L)	72.44 (19.1)	68.00 (15.9)	64.90 (18.3)

幾何平均（幾何 CV%），ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）
A 期：ポマリドミド単独投与，B 期：ポマリドミド+ケトコナゾール併用投与，C 期：ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.6

2.7.6.6.2.2.1.3 薬物相互作用の解析結果

Part 1 で，ポマリドミドの単独投与時（A 期），ケトコナゾールとの併用投与時（B 期），ケトコナゾール+フルボキサミンとの併用投与時（C 期）のポマリドミドの AUC 及び C_{max}（いずれも幾何平均）を比較した結果を表 2.7.6.6-6 に示す。

ポマリドミドの単独投与時に対するケトコナゾールとの併用投与時の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（B 期の幾何平均／A 期の幾何平均×100%）（90%信頼区間）はそれぞれ（110.6，128.3），（110.4，127.9）であり，いずれもその下限が 100%を超えていたものの，その範囲は治験実施計画書上で規定した 50%～200%の範囲内であり，臨床的に重要ではないと判断された。

一方，ポマリドミドの単独投与時に対するケトコナゾール+フルボキサミンとの併用投与時の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（C 期の幾何平均／A 期の幾何平均×100%）（90%信頼区間）はそれぞれ（224.0，264.4），（226.4，266.6），またケトコナゾールとの併用投与時に対するケトコナゾール+フルボキサミンとの併用投与時の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（C 期の幾何平均／B 期の幾何平均×100%）（90%信頼区間）はそれぞれ（188.1，222.0），（190.5，224.3）であり，いずれも治験実施計画書上で規定した 50%～200%の範囲を超えた。したがって，ケトコナゾール存在下でポマリドミドとフルボキサミンを併用投与したとき，ポマリドミドの AUC では顕著な増加が認められた。

C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも治験実施計画書上で事前に設定した 50%～200%の範囲内であった。したがって，ケトコナゾール存在下でポマリドミドとフルボキサミンを併用投与したときに認められたポマリドミドの AUC の上昇は，ポマリドミドの吸収の増加によるものではなく，消失の遅延（CL/F の低下）によるものと考えられた。

表 2.7.6.6-6　Part 1 でのポマリドミドの薬物動態パラメータの比較［CP-008 試験］

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比（%）	幾何平均比（%）の［90%信頼区間］	個体内 CV%
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	B 期　対　A 期	119.1	［110.6，128.3］	12.4
	C 期　対　A 期	243.4	［224.0，264.4］	
	C 期　対　B 期	204.3	［188.1，222.0］	
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	B 期　対　A 期	118.8	［110.4，127.9］	12.2
	C 期　対　A 期	245.7	［226.4，266.6］	
	C 期　対　B 期	206.7	［190.5，224.3］	
C_{max} (ng/mL)	B 期　対　A 期	107.3	［101.1，113.9］	9.9
	C 期　対　A 期	121.3	［113.5，129.6］	
	C 期　対　B 期	113.1	［105.8，120.8］	

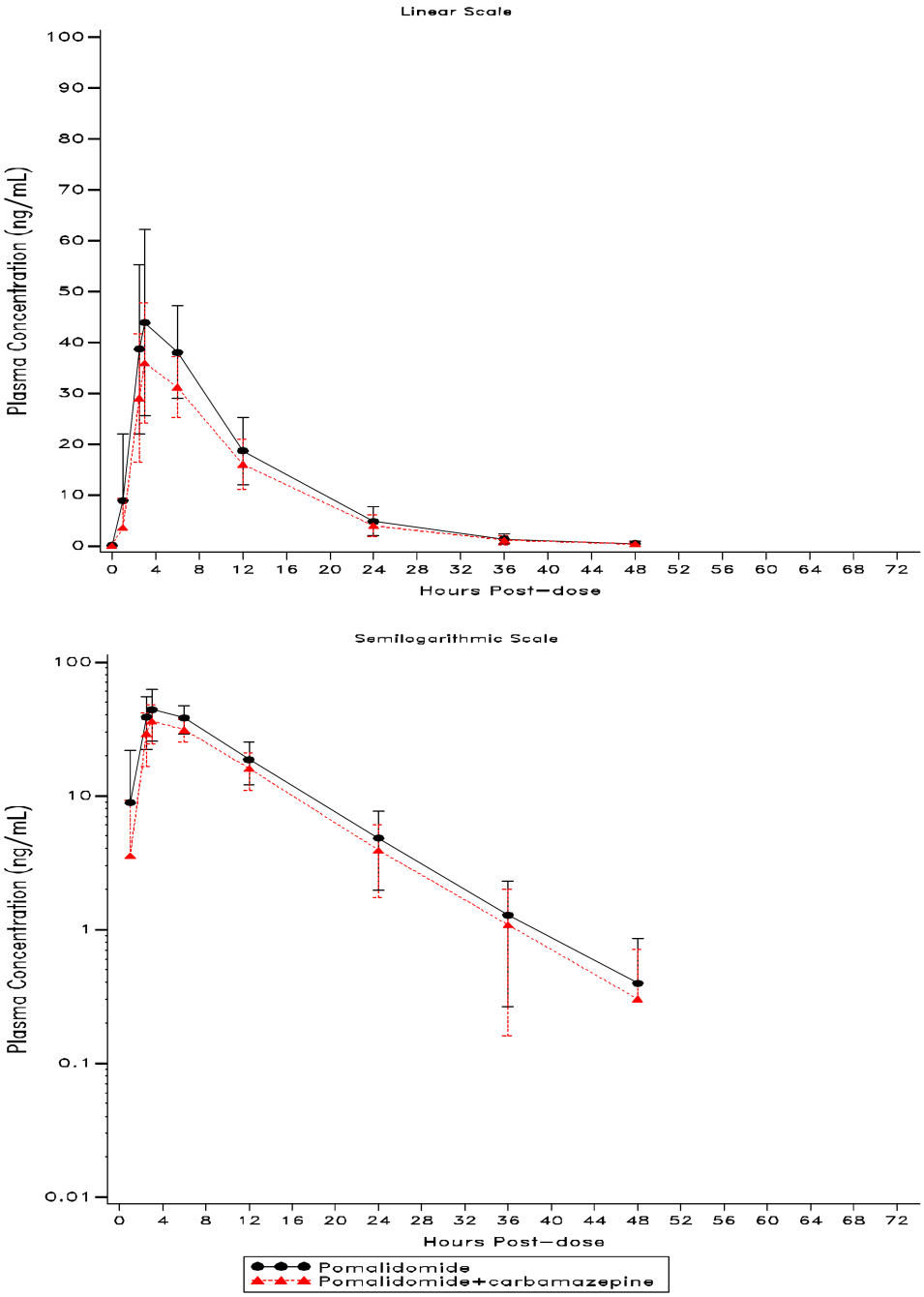
A 期：ポマリドミド単独投与，B 期：ポマリドミド+ケトコナゾール併用投与，C 期：ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.8

2.7.6.6.2.2.2　Part 2

2.7.6.6.2.2.2.1　血漿中ポマリドミド濃度

ポマリドミド単独投与時（D 期），ポマリドミド+カルバマゼピン併用投与時（E 期）のポマリドミドの血漿中濃度（平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.6.6-3 に示す。

図 2.7.6.6-3 Part 2 での血漿中ポマリドミド濃度の推移（平均値±標準偏差）[CP-008 試験]



Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Figure 14.2.2.3

2.7.6.6.2.2.2.2 ポマリドミドの薬物動態パラメータ

Part 2 で，ポマリドミドを単独又は CYP の誘導薬存在下で投与したときのポマリドミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-7 に示す。

ポマリドミドの $AUC_{0-\infty}$（幾何平均）は，ポマリドミドの単独投与時（529.16 ng•h/mL）と比べて，カルバマゼピンとの併用投与時（421.59 ng•h/mL）で減少した。また，ポマリドミドの C_{max}（幾何平均）もポマリドミドの単独投与時（48.84 ng/mL）と比べて，カルバマゼピンとの併用投与時（36.65 ng/mL）で減少した。t_{max}（中央値）はポマリドミドの単独投与時（3.00 時間），カルバマゼピンとの併用投与時（3.02 時間）で同様であった。

ポマリドミドの $t_{1/2}$（幾何平均）は，ポマリドミドの単独投与時（6.05 時間）とカルバマゼピンとの併用投与時（5.85 時間）とで同様であった。ポマリドミドの CL/F（幾何平均）は，ポマリドミドの単独投与時（7.56 L/h）と比べて，カルバマゼピンとの併用投与時（9.49 L/h）で若干増加し，V_z/F（幾何平均）もポマリドミドの単独投与時（65.99 L）と比べて，カルバマゼピンとの併用投与時（80.05 L）で増加した。

表 2.7.6.6-7　Part 2 でのポマリドミドの薬物動態パラメータ［CP-008 試験］

薬物動態パラメータ	D 期	E 期
評価被験者数	16	16
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	525.58 (24.9)	417.68 (27.0)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	529.16 (24.9)	421.59 (26.8)
C_{max} (ng/mL)	48.84 (19.1)	36.65 (26.2)
t_{max} (h)	3.00 (2.50，6.00)	3.02 (3.00，6.00)
$t_{1/2}$ (h)	6.05 (25.0)	5.85 (25.0)
CL/F (L/h)	7.56 (24.9)	9.49 (26.8)
V_z/F (L)	65.99 (17.1)	80.05 (14.9)

幾何平均（幾何 CV%），ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）
D 期：ポマリドミド単独投与，E 期：ポマリドミド+カルバマゼピン併用投与
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.7

2.7.6.6.2.2.2.3　薬物相互作用の解析結果

Part 2 で，ポマリドミドの単独投与時（D 期），カルバマゼピンとの併用投与時（E 期）のポマリドミドの AUC 及び C_{max}（いずれも幾何平均）を比較した結果を表 2.7.6.6-8 に示す。

ポマリドミドの単独投与時に対するカルバマゼピンとの併用投与時の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（E 期の幾何平均／D 期の幾何平均×100%）（90%信頼区間）はそれぞれ（72.9，86.6），（73.2，86.7）であり，C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は（67.8，83.1）であった。いずれのパラメータでも，その上限が 100%を下回っていたが，その範囲は治験実施計画書上で規定した 50%～200%の範囲内であった。

表 2.7.6.6-8　Part 2 でのポマリドミドの薬物動態パラメータの比較［CP-008 試験］

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比（%）	幾何平均比（%）の［90%信頼区間］	個体内 CV%
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	E 期　対　D 期	79.5	［72.9，86.6］	13.9
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	E 期　対　D 期	79.7	［73.2，86.7］	13.8
C_{max} (ng/mL)	E 期　対　D 期	75.0	［67.8，83.1］	16.6

D 期：ポマリドミド単独投与，E 期：ポマリドミド+カルバマゼピン併用投与
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.2.1.9

2.7.6.6.2.2.3　薬物動態の結論

健康成人男性に，ケトコナゾール（CYP3A4 及び P 糖タンパクの阻害薬）とポマリドミドを併用投与したときのポマリドミドの薬物動態に対する影響を評価した結果，併用投与時とポマリドミド単独投与時でのポマリドミドの AUC 及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は治験実施計画書上で事前に設定した 50%～200%の範囲内であり，ポマリドミドの曝露量に臨床的に重要な変化は認められなかった。

また，健康成人男性に，ケトコナゾール（CYP3A4 及び P 糖タンパクの阻害薬）存在下でフルボキサミン（CYP1A2 の阻害薬）とポマリドミドを 3 剤併用投与したときのポマリドミドの薬物動態に対する影響を評価した結果，3 剤併用投与時とポマリドミド単独投与時でのポマリドミドの AUC の幾何平均比の 90%信頼区間は治験実施計画書上で事前に設定した 50%～200%の範囲を超えており，ポマリドミドの AUC の顕著な増加が認められた。C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は治験実施計画書上で事前に設定した 50%～200%の範囲内であり，ケトコナゾール存在下でポマリドミドとフルボキサミンを併用投与したときに認められたポマリドミドの AUC の上昇は，ポマリドミドの吸収の増加によるものではなく，消失の遅延（CL/F の低下）によるものと考えられた。

一方，健康成人男性に，カルバマゼピン（CYP3A4 の誘導薬）とポマリドミドを併用投与したときのポマリドミドの薬物動態に対する影響を評価した結果，併用投与時とポマリドミド単独投与時でのポマリドミドの AUC 及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は治験実施計画書上で規定した 50%～200%の範囲内であり，ポマリドミドの曝露量に顕著な変化は認められなかった。

2.7.6.6.2.3 安全性の結果

安全性解析対象集団は，本試験の Part 1 及び Part 2 に登録された各 16 名（計 32 名）とした。

2.7.6.6.2.3.1 有害事象の概要

安全性解析対象集団での有害事象の発現状況の概要を表 2.7.6.6-9 に示す。

Part 1 をとおして 16 名中 14 名（87.5%）に有害事象が発現し，投与期別ではポマリドミドの単独投与時（A 期）で 16 名中 9 名（56.3%），ケトコナゾールとの併用投与時（B 期）で 16 名中 9 名（56.3%），ケトコナゾール+フルボキサミンとの併用投与時（C 期）で 16 名中 10 名（62.5%）に有害事象が認められた。死亡，重篤な有害事象は認められなかったが，試験中止に至った有害事象が C 期の 16 名中 3 名（18.8%）に発現した。

Part 2 では，全体として 16 名中 7 名（43.8%）に有害事象が発現し，投与期別ではポマリドミドの単独投与時（D 期）で 16 名中 5 名（31.3%），カルバマゼピンとの併用投与時（E 期）で 16 名中 4 名（25.0%）に有害事象が認められた。

表 2.7.6.6-9 有害事象の発現状況の概要［CP-008 試験］

	Part 1				Part 2			全体
	A 期	B 期	C 期	全体	D 期	E 期	全体	
安全性解析対象集団	16	16	16	16	16	16	16	32
有害事象	9 (56.3)	9 (56.3)	10 (62.5)	14 (87.5)	5 (31.3)	4 (25.0)	7 (43.8)	21 (65.6)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	2 (12.5)	2 (12.5)	2 (12.5)	5 (31.3)	1 (6.3)	---	1 (6.3)	6 (18.8)
重篤な有害事象	---	---	---	---	---	---	---	---
試験中止に至った有害事象	---	---	3 (18.8)	3 (18.8)	---	---	---	3 (9.4)
死亡	---	---	---	---	---	---	---	---

A 期：ポマリドミド単独投与，B 期：ポマリドミド+ケトコナゾール併用投与 n（%）
C 期：ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与，D 期：ポマリドミド単独投与，E 期：ポマリドミド+カルバマゼピン併用投与
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.3.1.1

2.7.6.6.2.3.2　有害事象

すべての有害事象の発現状況を表 2.7.6.6-10 に示す。有害事象は MedDRA/J の version 15.1 の SOC 及び PT を用いて表示した。

Part 1（16 名）で，全体での主な有害事象（発現被験者数 3 名以上）は「悪心」（6 名，37.5%），「頭痛」（6 名，37.5%），「嘔吐」（4 名，25.0%），「浮動性めまい」（4 名，25.0%），「口唇乾燥」（3 名，18.8%），「疲労」（3 名，18.8%）であった。投与期別では，ポマリドミドの単独投与時（A 期），ケトコナゾールとの併用投与時（B 期）で発現した有害事象はいずれも 2 名以下であり，また，ケトコナゾール+フルボキサミンとの併用投与時（C 期）で発現した主な有害事象（発現被験者数 3 名以上）は「頭痛」（6 名，37.5%），「悪心」（5 名，31.3%），「浮動性めまい」（4 名，25.0%），「嘔吐」（3 名，18.8%）であった。

Part 2（16 名）では，全体，投与期別ともに，いずれの有害事象もその発現被験者数は 2 名以下であった。

表 2.7.6.6-10　有害事象の発現状況（すべて）［CP-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Part 1				Part 2		
	A 期	B 期	C 期	全体	D 期	E 期	全体
安全性解析対象集団	16	16	16	16	16	16	16
有害事象発現被験者数（%）	9 (56.3)	9 (56.3)	10 (62.5)	14 (87.5)	5 (31.3)	4 (25.0)	7 (43.8)
胃腸障害	3 (18.8)	5 (31.3)	7 (43.8)	9 (56.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)
腹部膨満	---	---	---	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)
便習慣変化	---	---	---	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)
下痢	---	---	---	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)
悪心	---	2 (12.5)	5 (31.3)	6 (37.5)	---	1 (6.3)	1 (6.3)
腹部不快感	1 (6.3)	---	---	1 (6.3)	---	---	---
腹痛	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
下腹部痛	1 (6.3)	---	---	1 (6.3)	---	---	---
上腹部痛	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)	---	---	---
腹部圧痛	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
便秘	1 (6.3)	---	---	1 (6.3)	---	---	---
口内乾燥	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
硬便	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)	---	---	---
鼓腸	1 (6.3)	---	1 (6.3)	2 (12.5)	---	---	---
口唇乾燥	---	2 (12.5)	1 (6.3)	3 (18.8)	---	---	---
嘔吐	---	1 (6.3)	3 (18.8)	4 (25.0)	---	---	---
感染症および寄生虫症	---	---	---	---	2 (12.5)	1 (6.3)	2 (12.5)
毛包炎	---	---	---	---	2 (12.5)	1 (6.3)	2 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	1 (6.3)	5 (31.3)	7 (43.8)	2 (12.5)	---	2 (12.5)
血管穿刺部位出血	---	---	---	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)
適用部位紅斑	---	---	---	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)
悪寒	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
疲労	1 (6.3)	---	2 (12.5)	3 (18.8)	---	---	---
ゆったり感	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
圧迫感	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)	---	---	---
血管穿刺部位疼痛	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
臨床検査	1 (6.3)	---	2 (12.5)	3 (18.8)	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)
心雑音	1 (6.3)	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)
血中クレアチニン増加	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
呼吸数増加	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---

表 2.7.6.6-10　有害事象の発現状況（すべて）［CP-008 試験］（続き）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Part 1				Part 2		
	A 期	B 期	C 期	全体	D 期	E 期	全体
皮膚および皮下組織障害	---	4 (25.0)	3 (18.8)	5 (31.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)
皮膚乾燥	---	2 (12.5)	---	2 (12.5)	---	1 (6.3)	1 (6.3)
斑状出血	---	---	---	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)
丘疹	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)	---	---	---
そう痒症	---	2 (12.5)	1 (6.3)	2 (12.5)	---	---	---
全身性そう痒症	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)	---	---	---
発疹	---	2 (12.5)	---	2 (12.5)	---	---	---
丘疹性皮疹	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)	---	---	---
そう痒性皮疹	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
皮膚亀裂	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
皮膚色素過剰	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
耳および迷路障害	2 (12.5)	1 (6.3)	---	3 (18.8)	1 (6.3)	---	1 (6.3)
耳垢栓塞	2 (12.5)	---	---	2 (12.5)	1 (6.3)	---	1 (6.3)
耳そう痒症	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)	---	---	---
傷害，中毒および処置合併症	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	1 (6.3)	1 (6.3)
体内異物	---	---	---	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)
擦過傷	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
代謝および栄養障害	---	---	---	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)
食欲減退	---	---	---	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)	---	2 (12.5)	2 (12.5)	---	1 (6.3)	1 (6.3)
背部痛	---	---	---	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)
鼡径部痛	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
筋骨格硬直	1 (6.3)	---	---	1 (6.3)	---	---	---
筋肉痛	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
神経系障害	---	1 (6.3)	8 (50.0)	8 (50.0)	---	1 (6.3)	1 (6.3)
浮動性めまい	---	---	4 (25.0)	4 (25.0)	---	1 (6.3)	1 (6.3)
頭痛	---	---	6 (37.5)	6 (37.5)	---	---	---
感覚鈍麻	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
副鼻腔炎に伴う頭痛	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)	---	---	---
傾眠	---	---	2 (12.5)	2 (12.5)	---	---	---
心臓障害	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
動悸	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
眼障害	1 (6.3)	---	2 (12.5)	2 (12.5)	---	---	---
眼の異常感	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
羞明	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
強膜充血	1 (6.3)	---	---	1 (6.3)	---	---	---
精神障害	---	---	3 (18.8)	3 (18.8)	---	---	---
不安	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
多幸気分	---	---	2 (12.5)	2 (12.5)	---	---	---
不眠症	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (12.5)	2 (12.5)	3 (18.8)	6 (37.5)	---	---	---
咳嗽	---	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)	---	---	---
咽喉乾燥	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)	---	---	---
鼻閉	1 (6.3)	---	---	1 (6.3)	---	---	---
咽頭紅斑	1 (6.3)	---	---	1 (6.3)	---	---	---
湿性咳嗽	1 (6.3)	---	1 (6.3)	2 (12.5)	---	---	---
副鼻腔うっ血	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
咽喉刺激感	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)	---	---	---
血管障害	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
潮紅	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---

MedDRA/J version 15.1 で表示　n（%）

A 期：ポマリドミド単独投与，B 期：ポマリドミド+ケトコナゾール併用投与，C 期：ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与，D 期：ポマリドミド単独投与，E 期：ポマリドミド+カルバマゼピン併用投与

Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2

2.7.6.6.2.3.3　治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を表 2.7.6.6-11 に示す。

Part 1（16 名）での治験薬との関連性が否定できない有害事象として，全体で「悪心」が 2 名（12.5%）に認められたほかは，いずれの有害事象も各 1 名（6.3%）のみの発現であった。

Part 2（16 名）では，いずれの有害事象も各 1 名（6.3%）のみの発現であった。

表 2.7.6.6-11　治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）［CP-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Part 1				Part 2		
	A 期	B 期	C 期	全体	D 期	E 期	全体
安全性解析対象集団	16	16	16	16	16	16	16
治験薬との関連性が否定できない有害事象発現被験者数（%）	2 (12.5)	2 (12.5)	2 (12.5)	5 (31.3)	1 (6.3)	---	1 (6.3)
胃腸障害	2 (12.5)	2 (12.5)	1 (6.3)	4 (25.0)	1 (6.3)	---	1 (6.3)
腹部膨満	---	---	---	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)
便習慣変化	---	---	---	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)
悪心	---	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)	---	---	---
腹部不快感	1 (6.3)	---	---	1 (6.3)	---	---	---
下腹部痛	1 (6.3)	---	---	1 (6.3)	---	---	---
上腹部痛	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)	---	---	---
硬便	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)	---	---	---
鼓腸	1 (6.3)	---	---	1 (6.3)	---	---	---
嘔吐	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)	---	---	---
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	---	---	1 (6.3)	---	---	---
疲労	1 (6.3)	---	---	1 (6.3)	---	---	---
代謝および栄養障害	---	---	---	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)
食欲減退	---	---	---	---	1 (6.3)	---	1 (6.3)
神経系障害	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
浮動性めまい	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---

MedDRA/J version 15.1 で表示　n（%）
A 期：ポマリドミド単独投与，B 期：ポマリドミド+ケトコナゾール併用投与，C 期：ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与，D 期：ポマリドミド単独投与，E 期：ポマリドミド+カルバマゼピン併用投与
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.3.1.4

2.7.6.6.2.3.4　死亡，重篤な有害事象

本試験で，死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.6.2.3.5　試験中止に至った有害事象

試験中止に至ったすべての有害事象を表 2.7.6.6-12 に示す。

試験中止に至った有害事象は，Part 1（16 名）のケトコナゾール+フルボキサミンとの併用投与時（C 期）の 3 名（18.8%）に発現し，その内訳は「嘔吐」（2 名，12.5%），「浮動性めまい」（2 名，12.5%），「頭痛」（2 名，12.5%），「腹部圧痛」（1 名，6.3%），「血中クレアチニン増加」（1 名，6.3%）であった。これらの有害事象は，治験責任医師によりポマリドミドとの関連性はないと判定された。

表 2.7.6.6-12 試験中止に至った有害事象の発現状況（すべて）［CP-008 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	Part 1				Part 2		
	A 期	B 期	C 期	全体	D 期	E 期	全体
安全性解析対象集団	16	16	16	16	16	16	16
試験中止に至った有害事象発現被験者数（%）	---	---	3 (18.8)	3 (18.8)	---	---	---
胃腸障害	---	---	3 (18.8)	3 (18.8)	---	---	---
腹部圧痛	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
嘔吐	---	---	2 (12.5)	2 (12.5)	---	---	---
臨床検査	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
血中クレアチニン増加	---	---	1 (6.3)	1 (6.3)	---	---	---
神経系障害	---	---	3 (18.8)	3 (18.8)	---	---	---
浮動性めまい	---	---	2 (12.5)	2 (12.5)	---	---	---
頭痛	---	---	2 (12.5)	2 (12.5)	---	---	---

MedDRA/J version 15.1 で表示 n（%）
A 期：ポマリドミド単独投与，B 期：ポマリドミド+ケトコナゾール併用投与，C 期：ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与，D 期：ポマリドミド単独投与，E 期：ポマリドミド+カルバマゼピン併用投与
Source：5.3.3.1.4 項 CP-008 治験総括報告書 Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.8

2.7.6.6.2.3.6 その他の検査

1 名の被験者で血中クレアチニン値の上昇が認められ試験中止となったほかは，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査で，臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.6.2.3.7 安全性の結論

健康成人男性に，ポマリドミドを単独投与，又はケトコナゾール，フルボキサミンあるいはカルバマゼピンと併用投与したときの安全性を評価した。

Part 1 では，全体として 16 名中 14 名（87.5%）に有害事象が発現した。投与期別ではポマリドミドの単独投与時で 16 名中 9 名（56.3%），ケトコナゾールとの併用投与時で 16 名中 9 名（56.3%），ケトコナゾール+フルボキサミンとの併用投与時で 16 名中 10 名（62.5%）に有害事象が発現した。全体での主な有害事象は「悪心」，「頭痛」，「嘔吐」，「浮動性めまい」，「口唇乾燥」，「疲労」であった。

Part 2 では，全体として 16 名中 7 名（43.8%）に有害事象が発現した。投与期別ではポマリドミドの単独投与時（D 期）で 16 名中 5 名（31.3%），カルバマゼピンとの併用投与時（E 期）で 16 名中 4 名（25.0%）に有害事象が発現した。個々の有害事象の発現被験者数はいずれも 2 名以下であった。

Part 1 及び Part 2 ともに死亡や重篤な有害事象は報告されなかった。しかし，試験中止に至った有害事象が Part 1 のケトコナゾール+フルボキサミンとの併用投与時の 3 名（18.8%）に発現し，その内容は「嘔吐」，「浮動性めまい」，「頭痛」，「腹部圧痛」，「血中クレアチニン増加」であった。これらの有害事象はポマリドミドとの関連性はないと判定された。

2.7.6.6.3 全体の結論

健康成人男性に，ケトコナゾール（CYP3A4 及び P 糖タンパクの阻害薬）とポマリドミドを併用投与したとき，また，カルバマゼピン（CYP3A4 の誘導薬）とポマリドミドを併用投与したと

き，ポマリドミドの曝露量に顕著な変化は認められなかった。一方，ケトコナゾール（CYP3A4 及び P 糖タンパクの阻害薬）存在下でフルボキサミン（CYP1A2 の阻害薬）とポマリドミドを併用投与したとき，ポマリドミドの曝露量は顕著に増加した。

また，ポマリドミドを単独投与，又はケトコナゾール，フルボキサミンあるいはカルバマゼピンと併用投与したときの安全性では，ポマリドミド+ケトコナゾール+フルボキサミン併用投与時に 3 名が有害事象発現のため試験中止に至ったものの，忍容性は概ね良好であり，臨床的に重要な新しい問題は認められなかった。

2.7.6.7　第 I 相試験【CC-4047-MM-001-PK/CDC-407-00-001-PK】（海外）

本試験は，再発多発性骨髄腫（multiple myeloma，MM）患者を対象に，海外で実施したポマリドミドの第 I 相試験【プロトコール番号：CDC-407-00-001】である。本項は，薬物動態に関する評価を記載した。本項に記載した以外の試験の詳細や結果は 2.7.6.8 項に記載した。

2.7.6.7.1　試験の概要

再発 MM 患者を対象に，海外で実施したポマリドミドの第 I 相試験【CDC-407-00-001】の薬物動態評価の概要を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1　第I相試験【CC-4047-MM-001-PK/CDC-407-00-001-PK】の薬物動態の概要

治験の標題： 再発 MM 患者を対象にポマリドミドの安全性，有効性を評価したオープンラベル試験
プロトコール番号（薬物動態の総括報告書番号）：CDC-407-00-001（CDC-407-00-001-PK）
治験方法： 本試験は，再発 MM 患者を対象とした第 I 相試験であり，単施設オープンラベル用量漸増デザインを用いてポマリドミドの MTD，安全性，薬力学的作用，薬物動態を評価した。本試験はコホート 1 とコホート 2 の 2 つのコホートから構成され，コホート 1 ではポマリドミドの 1 日 1 回投与，コホート 2 では 2 日に 1 回投与の用法を評価した。また，コホート 1 及びコホート 2 で評価するポマリドミドの用量は 1，2，5，10 mg であり，投与期間は 4 週間であった。なお，ポマリドミドは投与日の朝のおよそ同じ時刻に投与し，投与前後 2 時間は食事を摂取しなかった。薬物動態評価用の検体採取日である 1 日目，3 日目及び 29 日目では前日の夜から絶食した条件下で投与した。 薬物動態評価用の血液検体及び尿検体は投与 1 日目及び 4 週目に投与後 24 時間にわたって採取し，ポマリドミド濃度を液体クロマトグラフィ・タンデム型質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定した（血漿中濃度の定量下限：0.2～2.0 ng/mL，尿検体の定量下限：20 ng/mL）。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：DLT の発現状況に依存 解析時 登録数：45 名 • コホート 1　：24 名（1 mg：6 名，2 mg：9 名，5 mg：6 名，10 mg：3 名） • コホート 2　：21 名（1 mg：4 名，2 mg：4 名，5 mg：10 名，10 mg：3 名） 薬物動態解析対象集団：28 名 • コホート 1　：24 名（1 mg：6 名，2 mg：9 名，5 mg：6 名，10 mg：3 名） • コホート 2　：4 名（5 mg：4 名）
治療期間： ポマリドミド 1，2，5 又は 10 mg を 1 日 1 回，又は 5 mg を 2 日に 1 回，4 週間反復経口投与した。
評価項目： 血液検体は 1 日目，3 日目及び 4 週目（29 日目）の投与前，1 日目及び 4 週目（29 日目）の投与 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，10，12，18，24 時間後に採取した。また，投与 1 週目，2 週目，3 週目の来院時（投与前後は問わない）にも 1 検体採取した。尿検体は 1 日目及び 29 日目の投与後 0～4，4～8，8～12，12～24 時間の蓄尿で採取した。 薬物動態パラメータとして，$AUC_{0-\tau}$，AUC_{0-tz}，$AUC_{0-\infty}$，C_{max}，C_{trough}，t_{max}，$t_{1/2}$，$t_{1/2eff}$，MRT，CL/F，V_z/F などを評価した。
統計手法： 測定した血漿中及び尿中ポマリドミド濃度から，ノンコンパートメント法を用いて薬物動態パラメータを算出した。また，それぞれの薬物動態パラメータに対して，要約統計量を算出するとともに，一覧表も作成した。
結果の要約： 再発 MM 患者に，ポマリドミド 1，2，5，10 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与，又は 5 mg を 2

日に 1 回 4 週間反復経口投与したとき，投与 1 日目及び 4 週目ともに，いずれの用量でもポマリドミドは一定の割合で吸収され，投与 1.5～4.0 時間後に C_{max} に到達した。$t_{1/2}$（幾何平均）は用量や投与期間にかかわらず 6.5～8.9 時間であった。

また，各々の用量での投与 1 日目と 4 週目の曝露量を比較したとき，1 及び 2 mg での 4 週目の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} は 1 日目と比べて高かったが，5 mg では $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} ともに投与 1 日目と 4 週目でほぼ同様であった。

さらに，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} は，投与 1 日目では 1～10 mg の用量範囲で，投与 4 週目では 1～5 mg の用量範囲で，用量増加に伴い増加したが，その増加比はいずれも用量比を下回った。

報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.7.2　試験成績の詳細

2.7.6.7.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7-2 に示す。

本試験に登録された 45 名のうち 28 名から薬物動態評価用の血液検体が採取され，その内訳はコホート 1 の 1 mg/日で 6 名，2 mg/日で 9 名，5 mg/日で 6 名，10 mg/日で 3 名，及びコホート 2 の 5 mg/隔日で 4 名であった。

28 名中 19 名（1 mg/日：5 名，2 mg/日：7 名，5 mg/日：3 名，10 mg/日：0 名，5 mg/隔日：4 名）が 4 週間の試験を完了し，9 名（1 mg/日：1 名，2 mg/日：2 名，5 mg/日：3 名，10 mg/日：3 名，5 mg/隔日：0 名）が試験を中止した。中止理由の内訳は，DLT の発現が 8 名，臨床検査値異常が 1 名であった。

表 2.7.6.7-2　被験者の内訳［MM-001-PK試験］

コホート	用量	被験者数	被験者番号
コホート 1 （1 日 1 回投与）	1 mg/日	6	1，2，3†，4，5，6
	2 mg/日	9	7，8，9，19，20†，21，22†，23，24
	5 mg/日	6	10，11，12，16†，17†，18†
	10 mg/日	3	13†，14†，15†
コホート 2 （2 日に 1 回投与）	5 mg/隔日	4	43，44，45，46

†：4 週間の試験を完了せずに，中止した被験者
Source：5.3.3.2.1 項 MM-001 PK 報告書 Table 7.1-1

2.7.6.7.2.2　解析対象集団

本試験での薬物動態解析対象集団を表 2.7.6.7-3 に示す。

全体としての薬物動態解析対象集団は，血液検体が採取され評価可能な薬物動態データを有する 28 名とした。また，治験薬投与 1 日目又は 4 週目それぞれの薬物動態解析では，該当の評価日の薬物動態データを有する被験者のみを対象とした。

表 2.7.6.7-3　薬物動態解析対象集団［MM-001-PK試験］

解析対象集団		被験者数
薬物動態解析対象集団	全体	28 名 （1 mg/日：6 名，2 mg/日：9 名，5 mg/日：6 名，10 mg/日：3 名，5 mg/隔日：4 名）
	治験薬投与 1 日目	28 名 （1 mg/日：6 名，2 mg/日：9 名，5 mg/日：6 名，10 mg/日：3 名，5 mg/隔日：4 名）
	治験薬投与 4 週目	19 名 （1 mg/日：5 名，2 mg/日：7 名，5 mg/日：3 名，10 mg/日：0 名，5 mg/隔日：4 名）

Source：5.3.3.2.1 項 MM-001 PK 報告書 Section 12.2.1, Appendix 1

2.7.6.7.2.3　患者背景

薬物動態解析対象集団 28 名の主な患者背景を表 2.7.6.7-4 に示す。

薬物動態解析対象集団全体で，男性 13 名，女性 15 名であり，年齢の範囲は 46～81 歳，体重の範囲は 48.0～94.5 kg であった。また，用量間での平均年齢，平均体重に大きな差はなかった。

表 2.7.6.7-4　主な患者背景（薬物動態解析対象集団）［MM-001-PK試験］

用量		1 mg/日	2 mg/日	5 mg/日	10 mg/日	5 mg/隔日
薬物動態解析対象集団		6	9	6	3	4
性別（n）	男性	5	3	3	2	0
	女性	1	6	3	1	4
年齢（歳）	被験者数	6	9	6	3	4
	平均値	64	64	67	72	58
	標準偏差	7.7	9.7	9.9	8.0	8.7
	中央値	63	65	67	71	59
	最小値	54	48	51	64	46
	最大値	75	81	79	80	67
体重（kg）	被験者数	6	9	5	3	2
	平均値	65.7	69.6	73.1	73.3	NC
	標準偏差	13.99	16.27	11.09	7.17	NC
	中央値	64.5	70.0	72.4	77.0	NC
	最小値	50.0	48.0	60.5	65.0	52.4
	最大値	89.0	94.5	88.0	77.8	63.3

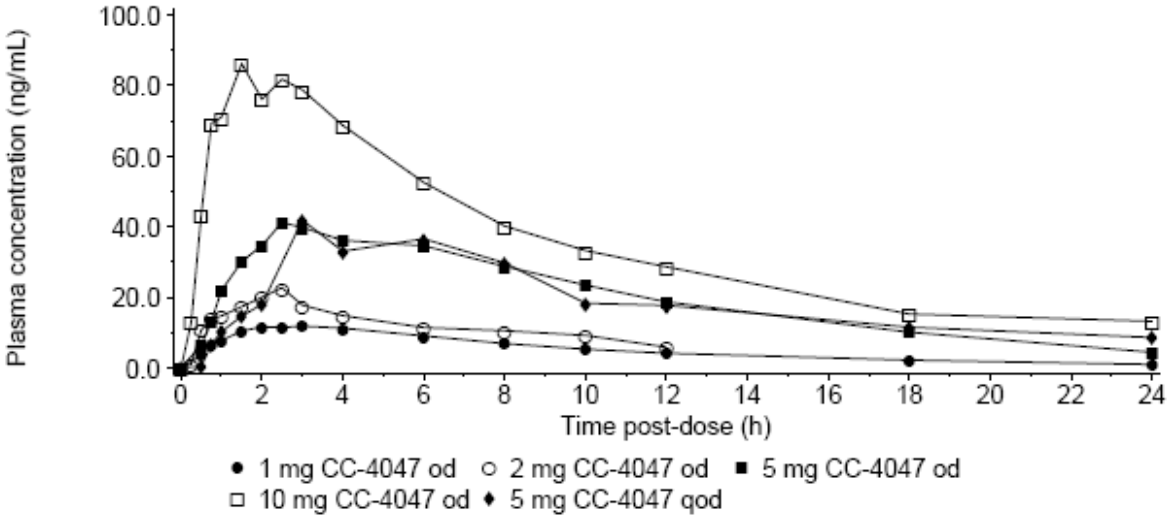
NC：算出せず
Source：5.3.3.2.1 項 MM-001 PK 報告書 Section 10.1, Table 1

2.7.6.7.2.4　血漿中ポマリドミド濃度

再発 MM 患者に，ポマリドミド 1，2，5，10 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与，又は 5 mg を 2 日に 1 回 4 週間反復経口投与したときの，投与 1 日目及び 4 週目の血漿中ポマリドミド濃度（幾何平均）の推移をそれぞれ図 2.7.6.7-1 及び図 2.7.6.7-2 に示す。

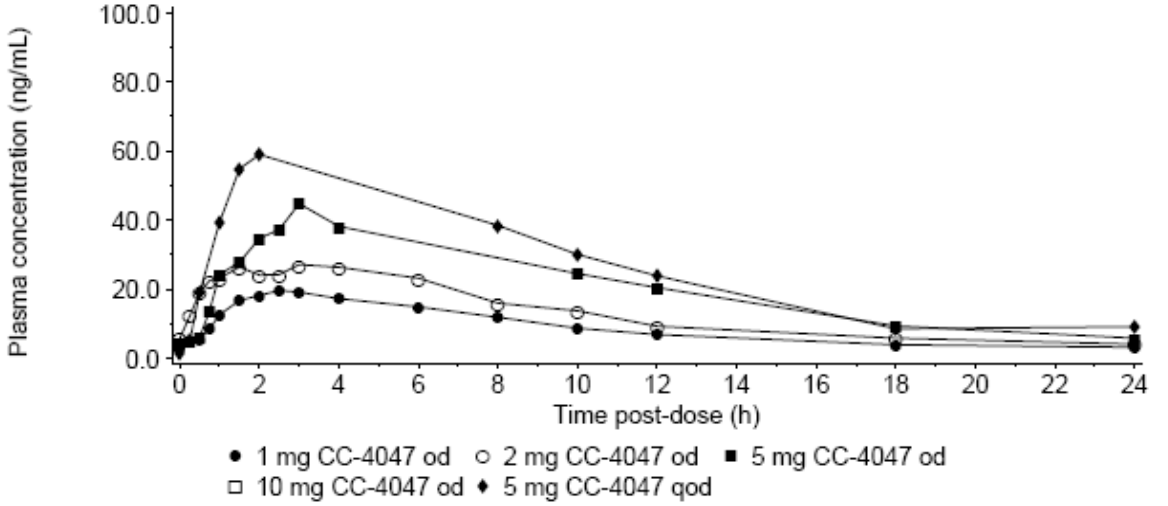
投与 1 日目及び 4 週目ともに，いずれの用量でもポマリドミドは一定の割合で吸収され，C_{max} に到達した後，単相性に消失する傾向がみられた。

図 2.7.6.7-1 投与 1 日目の血漿中ポマリドミド濃度の推移（幾何平均）[MM-001-PK試験]



od：1 日 1 回投与，qod：2 日に 1 回投与
Source：5.3.3.2.1 項 MM-001 PK 報告書 Figure 7.2-1

図 2.7.6.7-2 投与 4 週目の血漿中ポマリドミド濃度の推移（幾何平均）[MM-001-PK試験]



od：1 日 1 回投与，qod：2 日に 1 回投与
Source：5.3.3.2.1 項 MM-001 PK 報告書 Figure 7.2-2

2.7.6.7.2.5 薬物動態パラメータ

再発 MM 患者に，ポマリドミド 1，2，5，10 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与，又は 5 mg を 2 日に 1 回 4 週間反復経口投与したときの，投与 1 日目及び 4 週目のポマリドミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-5 に示す。

t_{max}（中央値）は用量や投与期間にかかわらず 1.5～4.0 時間であり，用量増加や反復投与に伴う明らかな傾向はみられなかった。

1～10 mg を 1 日 1 回 4 週間投与したとき，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}（いずれも幾何平均）は投与 1 日目及び 4 週目ともに用量増加に伴い増加したが，その増加比は用量比を下回った。また，1～5 mg を 1 日 1 回 4 週間投与して各々の用量での投与 1 日目と 4 週目の曝露量を比較したとき，1 及び 2 mg/日での 4 週目の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}（いずれも幾何平均）は 1 日目と比べて高かったが，5 mg/ 日

では $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}（いずれも幾何平均）ともに投与 1 日目と 4 週目で同様であった。一方，5 mg を 2 日に 1 回 4 週間投与したとき，4 週目の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}（いずれも幾何平均）は 1 日目と比べて高い傾向がみられた。

また，$t_{1/2}$（幾何平均）は用量や投与期間にかかわらず 6.5～8.9 時間であり，MRT，CL/F，V_z/F も用量や投与期間にかかわらずほぼ一定であった。

表 2.7.6.7-5　ポマリドミドの薬物動態パラメータ［MM-001-PK試験］

薬物動態パラメータ	1 mg/日		2 mg/日		5 mg/日		10 mg/日		5 mg/隔日	
	1 日目	4 週目	1 日目	4 週目	1 日目	4 週目	1 日目	4 週目	1 日目	4 週目
被験者数	6	5	8	7	6	3	3	0	4	4
$AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL)	132 (21.0)	256[b] (42.4)	205 (39.3)	306[d] (55.4)	493 (39.3)	502 (93.2)	849 (22.5)	NC	470[a] (93.0)	662[a] (123)
AUC_{0-tz} (ng•h/mL)	131 (20.5)	NA	202 (38.1)	NA	496 (39.6)	NA	851 (22.6)	NA	470[a] (93.2)	NA
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	149 (25.3)	NA	232 (43.3)	NA	598 (51.4)	NA	1009 (24.3)	NA	590[a] (126)	NA
C_{max} (ng/mL)	14.6 (25.8)	22.2 (34.2)	24.5 (34.6)	31.9 (40.6)	45.2 (20.9)	48.1 (95.1)	95.0 (11.1)	NC	45.8[a] (52.8)	62.9[a] (62.1)
t_{max} (h)	2.75 (0.75-8.00)	3.00 (2.00-6.00)	2.50 (0.75-4.00)	2.92 (0.50-4.00)	2.50 (2.00-6.00)	4.00 (3.00-8.00)	1.50 (0.75-2.50)	NC	3.00[a] (1.50-8.17)	2.50[a] (1.58-4.00)
C_{trough} (ng/mL)	NC	NC	NC	NC	4.41[a] (192)	5.72 (306)	13.2 (85.3)	NC	8.59 (154)	9.07 (228)
$t_{1/2}$ (h)	6.76 (46.5)	6.45[a] (5.23)	7.21 (18.1)	7.87[d] (25.2)	7.95 (45.5)	6.99 (64.0)	6.79 (7.12)	NC	8.92[a] (34.8)	8.43[a] (58.4)
$t_{1/2\ eff}$ (h)	6.97[e] (41.2)	18.4[b] (56.7)	7.58[e] (19.1)	22.3[c] (72.4)	8.73[e] (46.3)	NC	8.51[e] (40.3)	NC	9.79[e] (45.7)	13.0[a] (39.4)
MRT (h)	10.5 (43.3)	10.5[a] (11.7)	11.0 (18.3)	11.6[d] (28.1)	13.1 (39.0)	12.6 (35.0)	11.9 (26.2)	NC	14.3[a] (42.7)	12.7[a] (62.8)
CL/F (mL/min)	112 (25.3)	65.1[b] (42.4)	144 (43.3)	109[d] (55.4)	139 (51.4)	166 (93.2)	165 (24.3)	NC	141[a] (126)	126[a] (123)
V_z/F (L)	65.3 (38.9)	42.4[a] (28.6)	89.7 (36.4)	74.2[d] (28.9)	95.9 (22.5)	101 (24.0)	97.1 (23.3)	NC	109[a] (70.9)	91.8[a] (44.7)
RA_1	1.13[e] (9.72)	1.73[b] (34.8)	1.13[e] (5.46)	1.98[c] (52.1)	1.21[e] (15.8)	1.06 (28.8)	1.19[e] (14.3)	NC	1.26[e] (18.7)	1.41[a] (18.2)
RA_2	1.13[e] (9.72)	1.46 (49.2)	1.13[e] (5.46)	1.47[d] (39.5)	1.21[e] (15.8)	1.02 (57.9)	1.19[e] (14.3)	NC	1.26[e] (18.7)	1.37[a] (23.5)
RL	NA	1.48[b] (44.6)	NA	1.77[c] (51.8)	NA	0.959 (23.1)	NA	NC	NA	1.12[a] (9.00)

幾何平均（CV%），t_{max} は中央値（最小値－最大値）
NA：該当データなし，NC：算出できず，τ：24 時間（5 mg/隔日では 48 時間），RA_1：AUC に基づく蓄積比，RA_2：C_{max} に基づく蓄積比，RL：線形率，被験者数：a = 3，b = 4，c = 5，d = 6
e：推定値
Source：5.3.3.2.1 項 MM-001 PK 報告書 Table7.2-1, 7.2-2

2.7.6.7.2.6　用量比例性

再発 MM 患者に，ポマリドミド 1，2，5，10 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したときの，ポマリドミド 1 mg に対する各用量の $AUC_{0-\tau}$ と C_{max} の比を表 2.7.6.7-6 に示す。また，用量で調整したときの投与 1 日目及び 4 週目の血漿中ポマリドミド濃度（幾何平均）（ng/mL/mg）の推移をそれぞれ図 2.7.6.7-3 及び図 2.7.6.7-4 に示す。

投与 1 日目では，1 mg の $AUC_{0-\tau}$ に対する 2，5，10 mg の $AUC_{0-\tau}$ の増加比はそれぞれ 1.6，3.7，6.4 であり，その増加比は用量比を下回った。また，1 mg の C_{max} に対する 2，5，10 mg の C_{max} の増加比はそれぞれ 1.7，3.1，6.5 であり，その増加比は用量比を下回った。

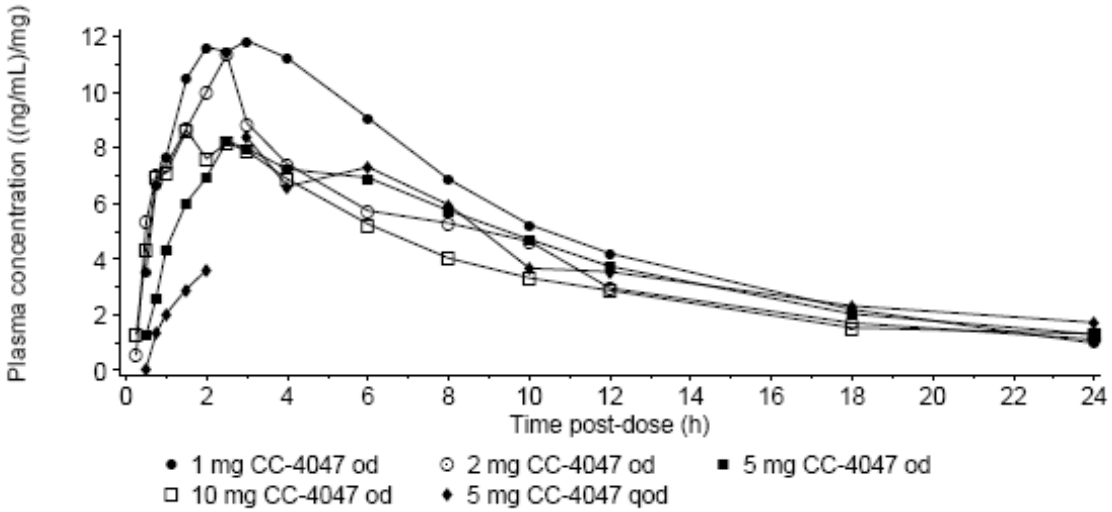
投与 4 週目では，1 mg の $AUC_{0-\tau}$ に対する 2，5 mg の $AUC_{0-\tau}$ の増加比はそれぞれ 1.2，2.0 であり，その増加比は用量比を下回った。また，1 mg の C_{max} に対する 2，5 mg の C_{max} の増加比はそれぞれ 1.4，2.2 であり，その増加比は用量比を下回った。

表 2.7.6.7-6　ポマリドミド 1 mgと各用量での曝露量の比較（幾何平均比）
［MM-001-PK試験］

用量		1 mg/日	2 mg/日	5 mg/日	10 mg/日
用量比		–	2	5	10
1 日目	$AUC_{0-\tau}$ の増加比	–	1.6	3.7	6.4
	C_{max} の増加比	–	1.7	3.1	6.5
4 週目	$AUC_{0-\tau}$ の増加比	–	1.2	2.0	NC
	C_{max} の増加比	–	1.4	2.2	NC

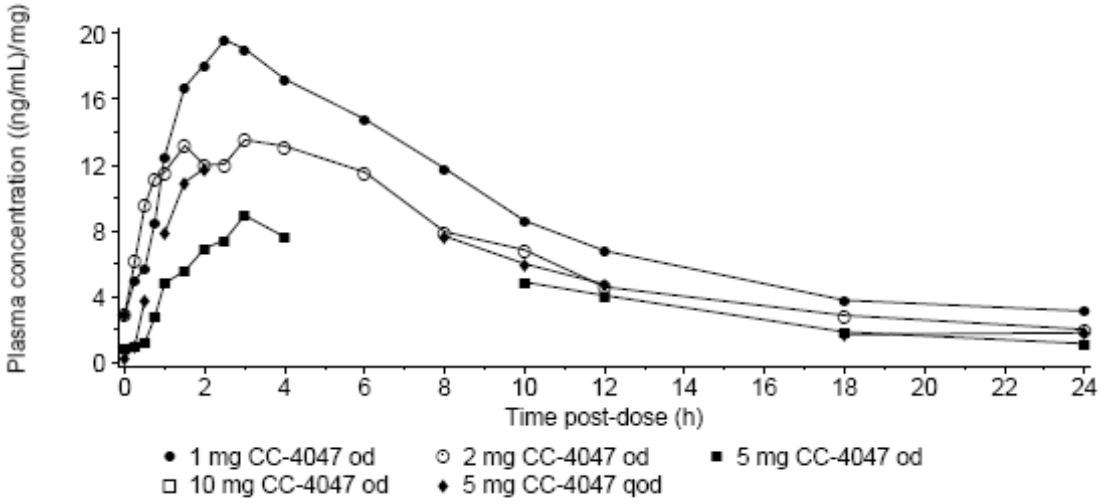
NC：算出できず
Source：5.3.3.2.1 項 MM-001 PK 報告書 Table 7.2-3

図 2.7.6.7-3　用量調整したポマリドミドの血漿中濃度の推移（幾何平均）（1 日目）
［MM-001-PK試験］



od：1 日 1 回，qod：2 日に 1 回
Source：5.3.3.2.1 項 MM-001 PK 報告書 Figure 7.2-3

図 2.7.6.7-4 用量調整したポマリドミドの血漿中濃度の推移（幾何平均）（4 週目）
［MM-001-PK試験］



od：1 日 1 回，qod：2 日に 1 回
Source：5.3.3.2.1 項 MM-001 PK 報告書 Figure 7.2-4

2.7.6.7.3 薬物動態の結論

再発 MM 患者に，ポマリドミド 1，2，5，10 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与，又は 5 mg を 2 日に 1 回 4 週間反復経口投与したとき，投与 1 日目及び 4 週目ともに，いずれの用量でもポマリドミドは一定の割合で吸収され，投与 1.5～4.0 時間後に C_{max} に到達した。$t_{1/2}$（幾何平均）は用量や投与期間にかかわらず 6.5～8.9 時間であった。

また，各々の用量での投与 1 日目と 4 週目の曝露量を比較したとき，1 及び 2 mg での 4 週目の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} は 1 日目と比べて高かったが，5 mg では $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} ともに投与 1 日目と 4 週目でほぼ同様であった。

さらに，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} は，投与 1 日目では 1～10 mg の用量範囲で，投与 4 週目では 1～5 mg の用量範囲で，用量増加に伴い増加したが，その増加比はいずれも用量比を下回った。

2.7.6.8　第 I 相試験【CC-4047-MM-001/CDC-407-00-001】（海外）

2.7.6.8.1　試験の概要

再発多発性骨髄腫（multiple myeloma，MM）患者を対象に，海外で実施したポマリドミドの第 I 相試験【プロトコール番号：CDC-407-00-001】の概要を表 2.7.6.8-1 に示す。本試験の薬物動態の結果は 2.7.6.7 項に記載した。

表 2.7.6.8-1　第I相試験【CC-4047-MM-001/CDC-407-00-001】の概要

治験の標題： 再発 MM 患者を対象にポマリドミドの安全性，有効性を評価したオープンラベル試験	
プロトコール番号：CDC-407-00-001	
治験実施施設：英国 1 施設	
公表文献： Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2004 Aug 15;22(16):3269-76.	
治験期間： 最初の被験者の登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**開発 Phase**： 第 I 相
治験目的： 1.　主要目的 再発 MM 患者を対象に，ポマリドミドを 1 日 1 回又は 2 日に 1 回投与したときの最大耐量（maximum tolerated dose，MTD）及び安全性を評価する。 2.　副次目的 • 再発 MM 患者を対象に，血清 M タンパク量のベースライン値からの変化に基づくポマリドミドの活性を評価する。 • サイトカイン産生に対するポマリドミドの作用を評価する。 • ポマリドミドを連続投与したときの薬物動態を評価する。	
治験方法： 本試験は，再発 MM 患者を対象とした第 I 相試験であり，単施設オープンラベル用量漸増デザインを用いてポマリドミドの MTD，安全性，薬力学的作用，薬物動態を評価した。本試験は 2 つのコホートから構成され，コホート 1 では 1 日 1 回，コホート 2 では 2 日に 1 回ポマリドミド 1，2，5，10 mg を 4 週間投与した。ポマリドミドは投与日の朝のおよそ同時刻に投与し，投与前後 2 時間は絶食とした。薬物動態検体採取日である 1 日目，3 日目及び 29 日目では前日の夜から絶食とした。 コホート 1 では，まず，最低用量の 1 mg を 3 名に 1 日 1 回 4 週間投与し，用量制限毒性（dose-limiting toxicity，DLT）が認められない場合に，次の 1 レベル高い用量（2 mg）に移行し，当該用量を新たな 3 名に 1 日 1 回 4 週間投与した。3 名のうち 1 名に DLT がみられた場合はその群に新たに 3 名を追加して計 6 名で評価し，6 名のうち 2 名以上に DLT が発現した場合にはさらなる用量漸増は行わず，DLT 発現被験者数が 6 名中 1 名の場合には次の 1 レベル高い用量（2 mg）に移行して新たな 3 名に 1 日 1 回 4 週間投与した。検討用量群で 3 名中 2 名又は 6 名中 2 名に DLT が発現した場合には，1 レベル低い用量の前用量群に戻り，必要に応じて被験者を追加して計 6 名で DLT を評価した。最終的に DLT 発現被験者数が 6 名中 1 名以下の最も高い用量を MTD と決定し，MTD が決定するまで又は最高用量の 10 mg に達するまで同様の手順を進めた。MTD が決定した後は，当該 MTD 群にさらに新たな 4 名を追加し，計 10 名で安全性を確認した。 また，コホート 2 でも基本的にコホート 1 と同様の手順で 2 日に 1 回 4 週間投与時の MTD を評価した。コホート 2 では，1 mg と 2 mg の評価は並行して実施し，DLT の発現状況に応じて 5 mg，さらには 10 mg に用量を漸増した。 DLT は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 2.0 で，グレード 3 以上の非血液学的毒性，又はグレード 4 の血液学的毒性と定義した。 治験薬投与開始前，投与 1，2，3，4 週後に観察・検査を実施し，治験薬投与終了 1 週後に追跡調査を実施した。 なお，治験薬投与開始 4 週後の時点で DLT が発現しなかった被験者は，別プロトコール下で同じ用	

法・用量での投与を可能とした。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：DLT の発現状況に依存

解析時

登録数：45 名

- コホート 1 ：24 名（1 mg：6 名，2 mg：9 名，5 mg：6 名，10 mg：3 名）
- コホート 2 ：21 名（1 mg：4 名，2 mg：4 名，5 mg：10 名，10 mg：3 名）

安全性解析対象集団：45 名

- コホート 1 ：24 名（1 mg：6 名，2 mg：9 名，5 mg：6 名，10 mg：3 名）
- コホート 2 ：21 名（1 mg：4 名，2 mg：4 名，5 mg：10 名，10 mg：3 名）

薬力学的作用評価対象集団：42 名

- コホート 1 ：23 名（1 mg：6 名，2 mg：8 名，5 mg：6 名，10 mg：3 名）
- コホート 2 ：19 名（1 mg：3 名，2 mg：3 名，5 mg：10 名，10 mg：3 名）

診断及び主な組入れ基準：

1. 選択基準

以下の基準をすべて満たす者を本試験の適格者とした。

1) 2 サイクル以上の治療に難治性を示し，又はその治療後に再発し，その内容が SWOG の病勢進行又は再発基準に該当する MM 患者（血清／尿中にパラプロテインを有する患者）
2) 年齢（同意書署名時）が 18 歳以上の患者
3) 治験薬投与開始前 30 日以内に副腎皮質ステロイド(治験薬投与開始 7 日前までのデキサメタゾンは除く)，その他の化学療法（多発性骨溶解に対するパミドロネート又はクロドロネート治療を除く)，他の治験薬（サリドマイドを含む）を使用していない患者（部位特異的放射線治療は除く）
4) 登録前 35 日以内に適格性判断のためのベースライン検査をすべて完了している患者
5) ECOG performance status（ECOG PS）が 0～2 の患者
6) 治験実施計画書上の来院，その他の規定を遵守できる患者
7) 同意書の内容を理解し，自由意思で署名できる患者
8) 妊娠可能な女性では，治験薬投与開始 4 週間前，治験薬投与中，及び治験薬投与終了 4 週間後まで，性交渉を完全に控えるか，以下の 2 つの方法で避妊することに同意した患者

(1) 極めて効果の高い方法（IUD，経口避妊薬・注射型・移植型等のホルモン剤，卵管結紮，又はパートナーの精管切除）

(2) バリア型の効果的な方法（コンドーム，避妊ペッサリー，女性用コンドーム）

ホルモン剤や IUD が使用困難な場合，バリア型の避妊方法を 2 種類実施する。

また，妊娠可能な女性では，治験薬投与開始 24 時間以内の血清及び尿検体の妊娠反応検査が陰性であり，かつ，月経周期が規則的な場合は治験薬投与中 4 週間に 1 回（月経周期が不規則な場合は投与中 2 週間に 1 回)，及び試験終了 4 週間後に妊娠反応検査を実施することに同意した患者

9) 男性（精管切除者を含む）では，治験薬投与中及び治験薬最終投与 4 週間後まで，妊娠可能な女性との性交渉の際には適切な避妊（コンドームの使用）の実施に同意した患者

2. 除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験の登録から除外した。

1) 腎不全を有する患者（血清クレアチニン > 1.5 mg/dL）
2) 抗骨髄腫作用を有すると考えられる医薬品（副腎皮質ステロイドやその他の化学療法）が併用されている患者（ビスフォスフォネート及び部位特異放射線治療は組入れ可）
3) グレード 3 以上の末梢性ニューロパシーを有すると診断された患者
4) 粘膜出血，内出血がみられる者，又は血小板不応（血小板数を ≥ 20,000 cells/mm^3 に維持できない）の患者
5) 好中球絶対数が 1000 cells/mm^3 未満である患者
6) 本試験に参加した場合，容認できないリスクに曝される可能性のある患者
7) 活動性の感染症，又は重篤な合併症（過去 6 ヵ月以内の心筋梗塞，不安定狭心症，コントロール不能なうっ血性心不全や高血圧や不整脈，慢性閉塞性肺疾患，慢性拘束性肺疾患，肝硬変等）を

有する患者
8)　過去 3 年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者（ただし，皮膚の基底細胞癌，扁平上皮癌，子宮頸部上皮内癌，その他無病期間 3 年以上のがんの患者は組入れ可）
9)　妊婦，授乳婦，又は避妊の実施に同意しない妊娠可能な女性患者

治験薬，用法・用量：
1 mg（1 mg カプセル×1），2 mg（1 mg カプセル×2），5 mg（5 mg カプセル×1）又は 10 mg（5 mg カプセル×2）を 1 日 1 回又は 2 日に 1 回，4 週間反復経口投与した。

治療期間：
ポマリドミド 1，2，5 又は 10 mg を 1 日 1 回，又は 2 日に 1 回，4 週間反復経口投与した。

評価項目：
1.　薬力学的作用
用量別及び評価時期別に血清中及び尿中の M タンパク量を評価した。
2.　安全性
MTD，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図等を評価した。
3.　薬物動態
薬物動態パラメータとして，$AUC_{0-\tau}$，AUC_{0-tz}，$AUC_{0-\infty}$，C_{max}，C_{trough}，t_{max}，$t_{1/2}$，$t_{1/2eff}$，MRT，CL/F，V_z/F 等を評価した。

統計手法：
1.　薬力学的作用
用量別，評価時期別に血清中及び尿中の M タンパク量の要約統計量（平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値）を算出した。また，血清中 M タンパク量がベースライン値と比較して 25%以上減少した被験者数及びその割合も算出した。
2.　安全性
有害事象及び臨床検査値は NCI CTCAE version 2.0 を用いてグレード別に分類した。

結果の要約：
1)　患者背景
コホート 1 には MM 患者 24 名が登録され，ポマリドミド 1，2，5，10 mg がそれぞれ 6 名，9 名，6 名，3 名に 1 日 1 回投与された。24 名中 15 名（1 mg/日：5 名，2 mg/日：7 名，5 mg/日：3 名，10 mg/ 日：0 名）が 28 日間の投与を完了し，9 名（1 mg/日：1 名，2 mg/日：2 名，5 mg/日：3 名，10 mg/日：3 名）が試験を中止した。また，コホート 2 には MM 患者 21 名が登録され，ポマリドミド 1，2，5，10 mg がそれぞれ 4 名，4 名，10 名，3 名に 2 日 1 回投与された。21 名中 16 名（1 mg/日：3 名，2 mg/日：3 名，5 mg/日：10 名，10 mg/日：0 名）が 28 日間の投与を完了し，5 名（1 mg/日：1 名，2 mg/日：1 名，5 mg/ 日：0 名，10 mg/日：3 名）が試験を中止した。
コホート 1 に登録された 24 名中，男性は 13 名，女性は 11 名であった。平均年齢は 65.7 歳（範囲：48～81 歳）であった。また，コホート 2 に登録された 21 名中，男性は 10 名，女性は 11 名であった。平均年齢は 57.9 歳（範囲：34～75 歳）であった。
2)　薬力学的作用
MM 患者にポマリドミドを 1 日 1 回 28 日間投与したとき，23 名中 9 名（39%）で血清 M タンパク濃度が 25%以上減少し，このうち 2 名では 75%以上減少した。また，MM 患者にポマリドミドを 2 日に 1 回 28 日間投与したとき，19 名中 7 名（37%）で血清 M タンパク濃度が 25%以上減少し，このうち 4 名（21%）では 50%以上減少した。いずれの用法でも，ポマリドミド 2～10 mg の用量範囲で，血清 M タンパク濃度はベースライン値と比べて顕著に減少し，その減少の程度は用量依存的であることが示唆された。
3)　安全性
MM 患者にポマリドミド 1，2，5，10 mg を 1 日 1 回 4 週間投与したとき，DLT は 1 mg 群で 6 名中 1 名（17%），2 mg 群で 9 名中 2 名（22%），5 mg 群で 6 名中 1 名（17%），10 mg 群で 3 名中 2 名（67%）に発現し，主な DLT は「好中球減少症」（グレード 4）であった。「好中球減少症」（グレード 4）の発現状況及び有害事象による試験中止の状況を考慮し，ポマリドミドの 1 日 1 回投与時の MTD は 2 mg と判断された。
また，MM 患者にポマリドミド 1，2，5，10 mg を 2 日に 1 回 4 週間投与したとき，DLT は 1 mg 群で 4 名中 0 名（0%），2 mg 群で 4 名中 1 名（25%），5 mg 群で 10 名中 1 名（10%），10 mg 群で 3 名中 3 名（100%）に発現し，主な DLT は「好中球減少症」（グレード 4）であった。「好中球減少症」（グレード 4）の発現状況を考慮し，ポマリドミドの 2 日に 1 回投与時の MTD は 5 mg と判断された。

ポマリドミドを 1 日 1 回投与時及び 2 日に 1 回投与時に最も多く認められた有害事象は「好中球減少症」であった。当該「好中球減少症」は，主な重篤な有害事象，主な治験薬の投与中止に至った有害事象にも該当した。 臨床検査，バイタルサイン，心電図検査で，ポマリドミドによる明らかな影響や用量増加に伴う顕著な傾向は認められなかった。
結論： MM 患者にポマリドミド 1，2，5，10 mg を 1 日 1 回 4 週間投与及び 2 日に 1 回 4 週間投与したとき，発現した主な DLT はグレード 4 の「好中球減少症」であった。これらの DLT の発現状況に基づき，1 日 1 回投与時の MTD は 2 mg，2 日に 1 回投与時の MTD は 5 mg と判断された。また，最も多く認められた有害事象，主な重篤な有害事象，主な治験薬の投与中止に至った有害事象は「好中球減少症」であった。 MM 患者にポマリドミド 1，2，5，10 mg を 1 日 1 回 28 日間投与したとき，23 名中 9 名（39%）で血清 M タンパク濃度が 25%以上減少し，このうち 2 名では 75%以上減少した。また，ポマリドミド 1，2，5，10 mg を 2 日に 1 回 28 日間投与したとき，19 名中 7 名（37%）で血清 M タンパク濃度が 25%以上減少し，このうち 4 名（21%）では 50%以上減少した。
報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.8.2　試験成績の詳細

2.7.6.8.2.1　被験者の内訳

コホート 1 での被験者の内訳を表 2.7.6.8-2 に示す。

コホート 1 には MM 患者 24 名が登録され，ポマリドミド 1，2，5，10 mg がそれぞれ 6 名，9 名，6 名，3 名に 1 日 1 回投与された。24 名中 15 名（1 mg/日：5 名，2 mg/日：7 名，5 mg/日：3 名，10 mg/日：0 名）が 28 日間の投与を完了し，9 名（1 mg/日：1 名，2 mg/日：2 名，5 mg/日：3 名，10 mg/日：3 名）が試験を中止した。

表 2.7.6.8-2　コホート 1（1 日 1 回投与）での被験者の内訳［MM-001 試験］

用量		1 mg/日	2 mg/日	5 mg/日	10 mg/日	全体
登録被験者数		6	9	6	3	24
治験薬投与被験者数		6	9	6	3	24
28 日間の試験を完了した被験者数		5 (83.3)	7 (77.8)	3 (50.0)	0 (0.0)	15 (62.5)
中止被験者数		1 (16.7)	2 (22.2)	3 (50.0)	3 (100.0)	9 (37.5)
中止理由	DLT	1 (16.7)	2 (22.2)	1 (16.7)	2 (66.7)	6 (25.0)
	臨床検査値異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1† (16.7)	0 (0.0)	1 (4.2)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1‡ (16.7)	1§ (33.3)	2 (8.3)

n (%)

†：中止時にグレード 3 の好中球減少症が発現
‡：同じ用量群で他の 2 名が DLT で中止したことを考慮し，グレード 3 の好中球減少症で中止（中止 1 週後にグレード 4 に移行）
§：同じ用量群で他の 2 名が DLT で中止したことを考慮し，グレード 3 の好中球減少症で中止
Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Table 3

コホート 2 の被験者の内訳を表 2.7.6.8-3 に示す。

コホート 2 には MM 患者 21 名が登録され，ポマリドミド 1，2，5，10 mg がそれぞれ 4 名，4 名，10 名，3 名に 2 日 1 回投与された。21 名中 16 名（1 mg/日：3 名，2 mg/日：3 名，5 mg/日：10 名，10 mg/日：0 名）が 28 日間の投与を完了し，5 名（1 mg/日：1 名，2 mg/日：1 名，5 mg/日：0 名，10 mg/日：3 名）が試験を中止した。

表 2.7.6.8-3 コホート 2（2 日に 1 回投与）での被験者の内訳［MM-001 試験］

用量		1 mg/隔日	2 mg/隔日	5 mg/隔日	10 mg/隔日	全体
登録被験者数		4	4	10	3	21
治験薬投与被験者数		4	4	10	3	21
28 日間の試験を完了した被験者数		3 (75.0)	3 (75.0)	10 (100.0)	0 (0.0)	16 (76.2)
中止被験者数		1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	5 (23.8)
中止理由	DLT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	3 (14.3)
	プロトコールからの逸脱	1† (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
	同意の撤回	0 (0.0)	1‡ (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)

†：治験薬投与開始時に，グレード 3 の肺感染症を発現 n (%)
‡：治験薬投与開始 1 週間後，個人治療に戻すため試験への同意を撤回
Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Table 4

2.7.6.8.2.2 プロトコールからの逸脱

コホート 2（2 日に 1 回投与）で，1 名が適格性を満たさなかった（血小板数が 18,000 cells/mm^3）が，当該被験者は治験薬投与開始 1 週時点で同意撤回のため試験を中止した。その他にコホート 1（1 日 1 回投与）及びコホート 2（2 日に 1 回投与）で，評価に影響を及ぼすと考えられるプロトコールからの逸脱はなかった。

2.7.6.8.2.3 解析対象集団

本試験のコホート 1（1 日 1 回投与）及びコホート 2（2 日に 1 回投与）の解析対象集団の内訳を表 2.7.6.8-4 に示す。

コホート 1 では，治験薬が投与された 24 名が安全性解析対象集団となった。また，24 名中 23 名が薬力学的作用評価対象集団となった。

コホート 2 では，治験薬が投与された 21 名が安全性解析対象集団となった。また，21 名中 19 名が薬力学的作用評価対象集団となった。

表 2.7.6.8-4 解析対象集団の内訳［MM-001 試験］

用量		1 mg	2 mg	5 mg	10 mg	全体
コホート 1（1 日 1 回投与）	登録被験者数	6	9	6	3	24
	治験薬投与被験者数	6	9	6	3	24
	薬力学的作用評価対象集団	6	8	6	3	23
	安全性解析対象集団	6	9	6	3	24
コホート 2（2 日に 1 回投与）	登録被験者数	4	4	10	3	21
	治験薬投与被験者数	4	4	10	3	21
	薬力学的作用評価対象集団	3	3	10	3	19
	安全性解析対象集団	4	4	10	3	21

Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Table 3, 4, 7, 8, 11, 12

2.7.6.8.2.4 患者背景

コホート 1（1 日 1 回投与）及びコホート 2（2 日に 1 回投与）での主な患者背景を表 2.7.6.8-5 に示す。

コホート 1 に登録された 24 名中，男性は 13 名，女性は 11 名であった。平均年齢は 65.7 歳（範囲：48～81 歳）であった。

コホート 2 に登録された 21 名中，男性は 10 名，女性は 11 名であった。平均年齢は 57.9 歳（範囲：34～75 歳）であった。

表 2.7.6.8-5 主な患者背景［MM-001 試験］

用量		コホート 1（1 日 1 回投与）					コホート 2（2 日に 1 回投与）				
		1 mg	2 mg	5 mg	10 mg	全体	1 mg	2 mg	5 mg	10 mg	全体
登録被験者数		6	9	6	3	24	4	4	10	3	21
性別	男性	5	3	3	2	13	3	1	4	2	10
	女性	1	6	3	1	11	1	3	6	1	11
年齢（歳）	n	6	9	6	3	24	4	4	10	3	21
	平均値	63.5	64.3	67.0	71.7	65.7	58.0	55.3	58.9	58.0	57.9
	標準偏差	7.7	9.7	9.9	8.0	8.9	7.3	1.7	12.6	3.6	9.1
	中央値	62.5	65.0	67.0	71.0	65.0	58.0	55.5	58.5	59.0	57.0
	最小値	54.0	48.0	51.0	64.0	48.0	50	53	34	54	34
	最大値	75.0	81.0	79.0	80.0	81.0	66	57	75	61	75
体重（kg）	n	6	9	5	3	23	4	4	8	3	19
	平均値	65.7	69.6	73.1	73.3	69.8	82.03	88.93	74.71	77.60	79.70
	標準偏差	14.0	16.3	11.1	7.2	13.3	9.04	29.83	15.49	25.04	18.89
	中央値	64.5	70.0	72.4	77.0	70.0	79.55	79.30	72.15	87.10	78.60
	最小値	50.0	48.0	60.5	65.0	48.0	74.0	65.0	52.4	49.2	49.2
	最大値	89.0	94.5	88.0	77.8	94.5	95.0	132.1	98.9	96.5	132.1
身長（cm）	n	6	9	5	3	23	4	4	8	3	19
	平均値	165.3	166.7	167.4	169.0	166.8	173.8	164.8	162.3	179.0	167.8
	標準偏差	9.2	6.3	6.2	8.2	6.9	11.2	18.3	12.8	18.4	14.9
	中央値	165.0	165.0	165.0	171.0	165.0	179.0	163.0	162.0	187.0	169.0
	最小値	154.0	162.0	162.0	160.0	154.0	157	145	144	158	144
	最大値	175.0	182.0	175.0	176.0	182.0	180	188	177	192	192
病期分類	n	6	9	6	3	24	4	4	10	3	21
	I	1	1	–	1	3	2	1	4	–	7
	II	2	4	4	1	11	1	1	3	3	8
	III	3	4	2	1	10	1	2	3	–	6

Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Appendix 13.1.1.1, 13.1.1.2, 13.1.1.6.3, 13.2.1.1, 13.2.1.2, 13.2.1.7

2.7.6.8.2.5 薬力学的作用の結果

血清 M タンパク濃度に対するポマリドミドの作用を評価した。

コホート 1 の治験薬投与 28 日間での血清 M タンパク濃度の最大変化割合の分布を表 2.7.6.8-6 に，血清 M タンパク濃度のベースライン値からの平均変化割合を図 2.7.6.8-1 に示す。

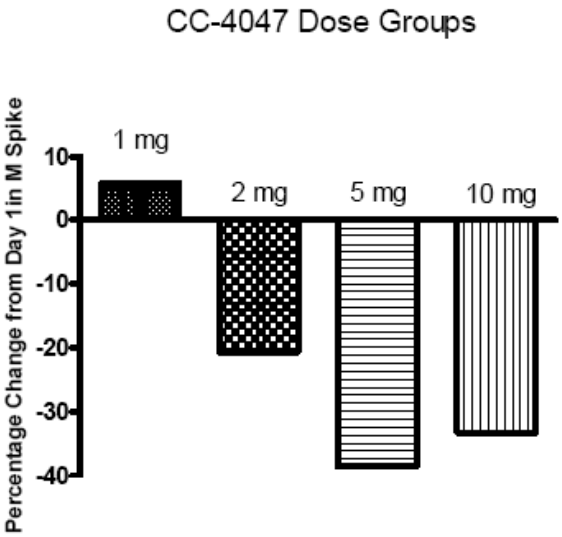
薬力学的作用評価対象集団 23 名中 9 名（39%）で血清 M タンパク濃度が 25%以上減少し，このうち 2 名（9%）では 75%以上減少した。また，2～10 mg の用量範囲で，血清 M タンパク濃度はベースライン値と比べて顕著に減少し，その減少の程度は用量依存的であることが示唆された。

表 2.7.6.8-6 血清Mタンパク濃度の最大変化割合（コホート 1：1 日 1 回投与）［MM-001 試験］

用量	被験者数	減少				増加
		< 25%	≥ 25%，< 50%	≥ 50%，< 75%	≥ 75%，< 99%	> 25%
1 mg	6	3	0	0	1	0
2 mg	8	5	2	0	0	0
5 mg	6	1	2	0	1	1
10 mg	3	0	3	0	0	0
全体［n（%）］	23	9 (39)	7 (30)	0 (0)	2 (9)	1 (4)

Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Table 7

図 2.7.6.8-1 血清Mタンパク濃度の平均変化割合（コホート１：１日１回投与）
［MM-001 試験］



Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Figure 2

コホート 2 の治験薬投与 28 日間での血清 M タンパク濃度の最大変化割合の分布を表 2.7.6.8-7 に，血清 M タンパク濃度のベースライン値からの平均変化割合を図 2.7.6.8-2 に示す。

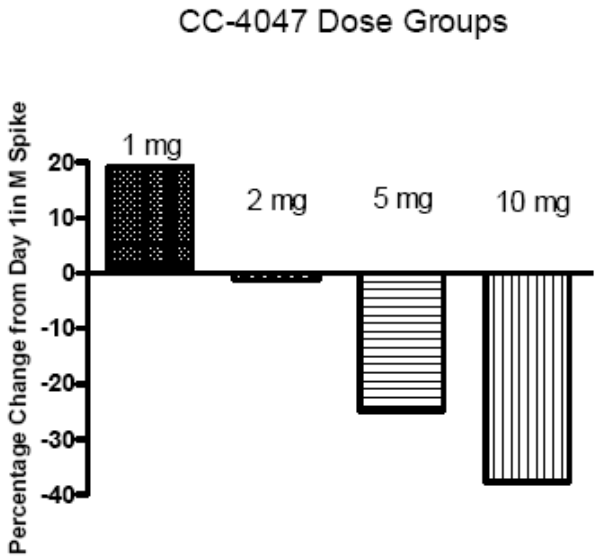
薬力学的作用評価対象集団 19 名中 7 名（37%）で血清 M タンパク濃度が 25%以上減少し，このうち 4 名（21%）では 50%以上減少した。また，2～10 mg の用量範囲で，血清 M タンパク濃度はベースライン値と比べて顕著に減少し，その減少の程度は用量依存的であることが示唆された。

表 2.7.6.8-7 血清Mタンパク濃度の最大変化割合（コホート２：２日に１回投与）
［MM-001 試験］

用量	被験者数	減少				増加
		< 25%	≥ 25%，< 50%	≥ 50%，< 75%	≥ 75%，< 99%	> 25%
1 mg	3	0	0	0	0	2
2 mg	3	1	1	1	0	0
5 mg	10	6	2	1	0	0
10 mg	3	0	0	2	0	0
全体［n（%）］	19	7 (37)	3 (16)	4 (21)	0 (0)	2 (11)

Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Table 8

図 2.7.6.8-2 血清Mタンパク濃度の平均変化割合（コホート 2：2 日に 1 回投与）［MM-001 試験］



Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Figure 3

2.7.6.8.2.5.1 薬力学的作用の結論

MM 患者にポマリドミドを 1 日 1 回 28 日間投与したとき，23 名中 9 名（39%）で血清 M タンパク濃度が 25%以上減少し，このうち 2 名では 75%以上減少した。また，MM 患者にポマリドミドを 2 日に 1 回 28 日間投与したとき，19 名中 7 名（37%）で血清 M タンパク濃度が 25%以上減少し，このうち 4 名（21%）では 50%以上減少した。いずれの用法でも，ポマリドミド 2～10 mg の用量範囲で，血清 M タンパク濃度はベースライン値と比べて顕著に減少し，その減少の程度は用量依存的であることが示唆された。

2.7.6.8.2.6 安全性の結果

2.7.6.8.2.6.1 治験薬の曝露状況

コホート 1 及びコホート 2 での治験薬投与観察期間（治験薬投与開始日から治験中止・終了日までの期間）の分布をそれぞれ表 2.7.6.8-8 及び表 2.7.6.8-9 に示す。いずれのコホートでも，高用量を投与された被験者の投与期間は低用量を投与された被験者より短い傾向がみられた。

表 2.7.6.8-8 コホート 1（1 日 1 回投与）での治験薬投与観察期間［MM-001 試験］

用量（1 日 1 回投与）	被験者数	治験薬投与観察期間		
		15～21 日	22～28 日	29 日以上
1 mg	6	–	2 (33)	4 (67)
2 mg	9	–	1 (11)	8 (89)
5 mg	6	3 (50)	–	3 (50)
10 mg	3	–	3 (100)	–

Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Table 9 n（%）

表 2.7.6.8-9 コホート 2（2 日に 1 回投与）での治験薬投与観察期間［MM-001 試験］

用量（2 日に 1 回投与）	被験者数	治験薬投与観察期間		
		0～21 日	22～28 日	29 日以上
1 mg	4	1 (25)	–	3 (75)
2 mg	4	1 (25)	–	3 (75)
5 mg	10	–	1 (10)	9 (90)
10 mg	3	–	2 (67)	1 (33)

Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Table 10 n（%）

2.7.6.8.2.6.2 有害事象の概要

コホート 1 での有害事象の発現状況の概要を表 2.7.6.8-10 に示す。

有害事象は，安全性解析対象集団 24 名中 23 名に発現した。グレード 4 以上の血液学的有害事象，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割合は用量増加に伴って高くなる傾向がみられ，10 mg で最も高かった。死亡は認められなかった。

表 2.7.6.8-10 有害事象の発現状況の概要：コホート 1（1 日 1 回投与）［MM-001 試験］

用量	コホート 1（1 日 1 回投与）				
	1 mg	2 mg	5 mg	10 mg	全体
安全性解析対象集団	6	9	6	3	24
有害事象	6 (100)	8 (89)	6 (100)	3 (100)	23 (96)
グレード 4 以上の血液学的有害事象	0	2 (22)	1 (17)	2 (67)	5 (21)
グレード 3 以上の非血液学的有害事象	1 (17)	1 (11)	0	0	2 (8)
重篤な有害事象	1 (17)	3 (33)	2 (33)	2 (67)	8 (33)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (17)	2 (22)	3 (50)	3 (100)	9 (38)
死亡	0	0	0	0	0

Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Table 11, Appendix 8.1.7.1, 13.1.3.1.9 n（%）

コホート 2 での有害事象の発現状況の概要を表 2.7.6.8-11 に示す。

有害事象は，安全性解析対象集団 21 名中 19 名に発現した。グレード 4 以上の血液学的有害事象，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割合は 10 mg で最も高かった。死亡は認められなかった。

表 2.7.6.8-11 有害事象の発現状況の概要：コホート 2（2 日に 1 回投与）［MM-001 試験］

用量	コホート 2（2 日に 1 回投与）				
	1 mg	2 mg	5 mg	10 mg	全体
安全性解析対象集団	4	4	10	3	21
有害事象	4 (100)	4 (100)	8 (80)	3 (100)	19 (90)
グレード 4 以上の血液学的有害事象	0	0	0	2 (67)	2 (10)
グレード 3 以上の非血液学的有害事象	1 (25)	1 (25)	1 (10)	1 (33)	4 (19)
重篤な有害事象	1 (25)	0	0	3 (100)	4 (19)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (25)	1 (25)	3 (30)	1 (33)	5 (24)
死亡	0	0	0	0	0

Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Table 12, Appendix 8.2.7.1, 13.2.3.1.9 n（%）

2.7.6.8.2.6.3 用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）

MTD は，治験薬投与開始後 4 週間以内に発現した DLT に基づいて評価した。DLT は，治験薬との関連性が否定できないグレード 3 以上の非血液学的有害事象又はグレード 4 の血液学的有害事象と定義した。

コホート 1 で発現した DLT の一覧を表 2.7.6.8-12 に示す。

コホート 1 では，全体でグレード 3 以上の非血液学的有害事象が 2 名（1 mg : 1 名，2 mg : 1 名）に発現し，その内容は「深部静脈血栓症（グレード 3）」が 1 名（1 mg），「好中球減少症を伴わない感染（グレード 3）」が 1 名（2 mg）であった。また，グレード 4 の血液学的有害事象が 5 名（2 mg : 2 名，5 mg : 1 名，10 mg : 2 名）に発現し，その内容はいずれも「好中球減少症（グレード 4）」であった。これらの事象のうち，「好中球減少症を伴わない感染（グレード 3）」は治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連性なし」と判断されたことから，当該事象は MTD を決定するための DLT からは除外した。

DLT は，1 mg 群で 6 名中 1 名（17%），2 mg 群で 9 名中 2 名（22%），5 mg 群で 6 名中 1 名（17%），10 mg 群で 3 名中 2 名（67%）に発現した。10 mg 群では DLT の発現割合が 33%を超えた。5 mg 群では DLT の発現割合は 33%未満であったが，他に 2 名が有害事象発現のため試験を中止し，試験を完了したのは 3 名（50%）のみであった。さらに，試験を中止した被験者のうち 1 名はグレード 3 の「好中球減少症」を発現したが，当該事象は試験中止後にグレード 4 へ悪化した。一方，2 mg 群では，DLT の発現割合は 22%で，9 名中 7 名（78%）が試験を完了しており，忍容性は良好と考えられた。

以上より，コホート 1（1 日 1 回投与）でのポマリドミドの MTD は 2 mg と判断された。

表 2.7.6.8-12 コホート 1（1 日 1 回投与）でのDLTの一覧［MM-001 試験］

用量	評価被験者数	DLT 発現被験者数（%）	被験者番号	グレード 3 以上の非血液学的有害事象又はグレード 4 の血液学的有害事象	治験薬との関連性
1 mg/日	6	1 (17)	3	深部静脈血栓症，グレード 3	関連あるかもしれない
2 mg/日	9	2 (22)	7	好中球減少症を伴わない感染，グレード 3†	おそらく関連なし
			20	好中球減少症，グレード 4	おそらく関連あり
			22	好中球減少症，グレード 4	関連あるかもしれない
5 mg/日	6	1 (17)	16	好中球減少症，グレード 4	おそらく関連あり
10 mg/日	3	2 (67)	14	好中球減少症，グレード 4	関連あるかもしれない
			15	好中球減少症，グレード 4	関連あるかもしれない

†：治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」と判断されたことから，当該事象は MTD を決定するための DLT からは除外した。
Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Table 13, Appendix 8.1.7.1

コホート 2 で発現した DLT の一覧を表 2.7.6.8-13 に示す。

コホート 2 では，全体でグレード 3 以上の非血液学的有害事象が 4 名（1 mg : 1 名，2 mg : 1 名，5 mg : 1 名，10 mg : 1 名）に発現し，その内容は「好中球減少症を伴わない感染（グレード 3）」が 1 名（1 mg），「好中球減少症を伴う感染（グレード 3）」が 3 名（2 mg，5 mg，10 mg）であった。また，グレード 4 の血液学的有害事象が 2 名（10 mg : 2 名）に発現し，その内容はいずれも「好中球減少症（グレード 4）」であった。これらの事象のうち，「好中球減少症を伴わない感染（グレード 3）」は好中球減少症を伴っていないこと，及び治験責任医師によって治験薬と「おそ

らく関連性なし」と判断されたことから，当該事象は MTD を決定するための DLT からは除外した。

DLT は, 1 mg 群で 4 名中 0 名 (0%), 2 mg 群で 4 名中 1 名 (25%), 5 mg 群で 10 名中 1 名 (10%), 10 mg 群で 3 名中 3 名（100%）に発現した。特に，グレード 4 の血液学的有害事象に注目した場合でも，10 mg 群ではその発現割合は 67%を超えた。その他の用量での忍容性は良好と考えられた。

以上より，コホート 2（2 日に 1 回投与）でのポマリドミドの MTD は 5 mg と判断された。

表 2.7.6.8-13 コホート 2（2 日に 1 回投与）でのDLTの一覧
［MM-001 試験］

用量	評価被験者数	DLT 発現被験者数 (%)	被験者番号	グレード 3 以上の非血液学的有害事象又はグレード 4 の血液学的有害事象	治験薬との関連性
1 mg/隔日	4	0 (0%)	25	好中球減少症を伴わない感染，グレード 3†	おそらく関連なし
2 mg/隔日	4	1 (25%)	30	好中球減少症を伴う感染，グレード 3	おそらく関連なし
5 mg/隔日	10	1 (10%)	33	好中球減少症を伴う感染，グレード 3	関連あるかもしれない
10 mg/隔日	3	3 (100%)	39	好中球減少症，グレード 4	おそらく関連あり
			40	好中球減少症，グレード 4	関連あるかもしれない
			40	好中球減少症を伴う感染，グレード 3	関連あるかもしれない

†：好中球減少症を伴っていないこと，及び治験責任医師によって治験薬と「おそらく関連なし」と判断されたことから，当該事象は MTD を決定するための DLT からは除外した。
Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Table 16, Appendix 8.2.7.1

2.7.6.8.2.6.4 有害事象

コホート 1 で認められたすべての有害事象の発現状況を表 2.7.6.8-14 に示す。

コホート 1 で認められた主な有害事象（全体での発現被験者数 3 名以上）は，「好中球減少症」（12 名），「便秘」，「感覚減退」（各 4 名），「貧血 NOS」，「血小板減少症」，「下痢 NOS」，「灼熱感 NOS」，「呼吸困難 NOS」，「皮膚乾燥」，「皮疹 NOS」（各 3 名）であった。

表 2.7.6.8-14 有害事象の発現状況：コホート 1（1 日 1 回投与）（すべて）［MM-001 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（1 日 1 回投与）				
	1 mg/日	2 mg/日	5 mg/日	10 mg/日	全体
安全性解析対象集団	6	9	6	3	24
血液およびリンパ系障害					
貧血 NOS	1	1	–	1	3
好中球減少症	1	4	5	2	12
血小板減少症	–	1	2	–	3
眼障害					
眼瞼浮腫	1	–	–	–	1
胃腸障害					
腹部膨満	1	–	–	–	1
便秘	2	–	1	1	4
下痢 NOS	–	3	–	–	3
口内乾燥	–	1	–	–	1
鼓腸	1	–	–	–	1
悪心	–	1	–	–	1
嘔吐 NOS	1	–	–	–	1
全身障害および投与局所様態					
疲労	–	2	–	–	2

表 2.7.6.8-14 有害事象の発現状況：コホート 1（1 日 1 回投与）（すべて）［MM-001 試験］（続き）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（1 日 1 回投与）				
	1 mg/日	2 mg/日	5 mg/日	10 mg/日	全体
安全性解析対象集団	6	9	6	3	24
インフルエンザ様疾患	–	–	–	1	1
嗜眠	–	1	–	–	1
発熱	–	1	–	–	1
悪寒	1	–	–	–	1
無力症	–	1	1	–	2
免疫系障害					
クリオグロブリン血症	1	–	–	–	1
季節性アレルギー	–	1	–	–	1
感染症および寄生虫症					
下気道感染 NOS	–	2	–	–	2
上気道感染 NOS	1	–	–	–	1
臨床検査					
体温上昇	1	–	–	–	1
尿培養陽性	–	–	1	–	1
好中球数減少	–	–	1	1	2
代謝および栄養障害					
食欲不振	–	1	–	–	1
食欲減退 NOS	–	1	–	–	1
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	–	–	1	–	1
関節腫脹	–	1	1	–	2
筋委縮	–	–	1	–	1
筋痙攣	–	–	1	–	1
筋痙縮	–	1	–	–	1
筋痛	–	–	1	–	1
神経系障害					
灼熱感 NOS	–	3	–	–	3
浮動性めまい	–	–	1	–	1
頭痛	–	–	–	1	1
感覚減退	1	1	2	–	4
ニューロパシーNOS	–	1	–	–	1
錯覚感	–	–	1	–	1
感覚障害 NOS	–	–	1	–	1
腎および尿路障害					
夜間頻尿	–	–	1	–	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
咳嗽	1	–	–	1	2
咳嗽増悪	–	–	1	–	1
呼吸困難 NOS	–	2	1	–	3
労作性呼吸困難	–	2	–	–	2
鼻出血	–	1	1	–	2
咽頭炎	–	1	1	–	2
皮膚および皮下組織障害					
皮膚乾燥	1	1	1	–	3
手掌紅斑	–	–	1	–	1
そう痒症	–	–	1	–	1
皮疹 NOS	1	2	–	–	3
多汗	1	–	–	–	1
血管障害					
深部静脈血栓症 NOS	1	–	–	–	1
潮紅	–	2	–	–	2

表 2.7.6.8-14 有害事象の発現状況：コホート 1（1 日 1 回投与）（すべて）[MM-001 試験]（続き）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 1（1 日 1 回投与）				
	1 mg/日	2 mg/日	5 mg/日	10 mg/日	全体
起立性低血圧	–	1	–	1	2

有害事象名は MedDRA/J version 5.0 を用いて表示した。 n
Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Appendix 13.1.3.1.11

コホート 2 で認められたすべての有害事象の発現状況を表 2.7.6.8-15 に示す。

コホート 2 で認められた主な有害事象（全体での発現被験者数 3 名以上）は，「好中球減少症」（7 名），「咽頭炎」（6 名），「咳嗽」（5 名），「便秘」，「胸痛」（各 4 名），「血小板減少症」，「上気道感染 NOS」，「四肢痛」，「浮動性めまい」，「労作性呼吸困難」，「変色痰」（各 3 名）であった。

表 2.7.6.8-15 有害事象の発現状況：コホート 2（2 日に 1 回投与）（すべて）[MM-001 試験]

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 2（2 日に 1 回投与）				
	1 mg/隔日	2 mg/隔日	5 mg/隔日	10 mg/隔日	全体
安全性解析対象集団	4	4	10	3	21
血液およびリンパ系障害					
好中球減少症	1	2	1	3	7
血小板減少症	2	–	–	1	3
心臓障害					
動悸	–	–	1	–	1
心室性期外収縮	–	–	1	–	1
耳および迷路障害					
ろう NOS	–	1	–	–	1
胃腸障害					
腹部膨満	–	–	–	2	2
便秘	–	1	2	1	4
水様便	–	–	1	–	1
嘔吐 NOS	1	–	–	–	1
全身障害および投与局所様態					
胸痛	1	–	1	2	4
捻髪音 NOS	–	1	1	–	2
疲労	–	–	–	1	1
疼痛 NOS	1	–	–	–	1
疼痛増悪	–	2	–	–	2
発熱	1	–	–	–	1
感染症および寄生虫症					
昆虫咬傷感染	–	–	1	–	1
下気道感染 NOS	–	–	1	1	2
鼻咽頭炎	–	1	–	–	1
上気道感染 NOS	–	1	2	–	3
ウイルス感染 NOS	–	–	1	–	1
傷害，中毒および処置合併症					
筋挫傷	–	–	1	–	1
臨床検査					
尿培養陽性	1	–	–	–	1
好中球数減少	–	–	2	–	2
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	–	1	1	–	2
背部痛	–	1	–	–	1
背部痛増悪	–	–	1	–	1
胸壁痛	–	2	–	–	2
筋痙攣	–	–	2	–	2

表 2.7.6.8-15 有害事象の発現状況：コホート 2（2 日に 1 回投与）（すべて）［MM-001 試験］（続き）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	コホート 2（2 日に 1 回投与）				
	1 mg/隔日	2 mg/隔日	5 mg/隔日	10 mg/隔日	全体
筋脱力 NOS	1	1	–	–	2
頚部痛	–	1	–	–	1
四肢痛	–	–	3	–	3
神経系障害					
浮動性めまい	1	1	1	–	3
感覚減退	1	1	–	–	2
錯感覚	1	–	–	–	1
振戦	–	–	1	–	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
咳嗽	1	1	3	–	5
労作性呼吸困難	–	–	2	1	3
咽頭炎	–	–	5	1	6
胸膜痛	–	–	–	1	1
後鼻漏	–	1	–	–	1
湿性咳嗽	–	1	–	1	2
鼻漏	–	1	–	–	1
変色痰	–	1	2	–	3
接触性皮膚炎	–	–	1	–	1
皮膚乾燥	–	–	1	–	1
爪囲炎	–	–	1	–	1
そう痒症 NOS	–	–	1	1	2
斑状丘疹状皮疹	1	–	–	–	1
血管障害					
静脈瘤 NOS	–	–	1	–	1

有害事象名は MedDRA/J version 5.0 を用いて表示した。 n
Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Appendix 13.2.3.1.11

2.7.6.8.2.6.5 重篤な有害事象

コホート 1 で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.8-16 に，重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を 2.7.6.8.4.2.1 項に示す。

重篤な有害事象は，安全性解析対象集団 24 名中 8 名に発現し，その内訳は 1 mg で 1 名，2 mg で 3 名，5 mg で 2 名，10 mg で 2 名であった。最も多く発現した重篤な有害事象は「好中球減少症」（いずれもグレード 4）であった。

表 2.7.6.8-16 重篤な有害事象の一覧：コホート 1（1 日 1 回投与）［MM-001 試験］

用量（1 日 1 回投与）	被験者番号	重篤な有害事象	グレード	治験薬との関連性
1 mg	3	深部静脈血栓症	3	関連あるかもしれない
2 mg	7	好中球減少症を伴わない感染	3	おそらく関連なし
	20	好中球減少症	4	おそらく関連あり
	22	好中球減少症	4	関連あるかもしれない
5 mg	16	好中球減少症	4	おそらく関連あり
	18	好中球減少症	4 †	関連あるかもしれない
10 mg	14	好中球減少症	4	関連あるかもしれない
	15	好中球減少症	4	関連あるかもしれない

†：グレード 3 の好中球減少症で試験中止し，中止 1 週間後にグレード 4 に悪化
Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Appendix 8.1.7.1

コホート 2 で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.8-17 に，重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を 2.7.6.8.4.2.2 項に示す。

重篤な有害事象は，安全性解析対象集団 21 名中 4 名に発現し，その内訳は 1 mg で 1 名，10 mg で 3 名であった。最も多く発現した重篤な有害事象は「好中球減少症」であった。

表 2.7.6.8-17 重篤な有害事象の一覧：コホート 2（2 日に 1 回投与）［MM-001 試験］

用量（2 日に 1 回投与）	被験者番号	重篤な有害事象	グレード	治験薬との関連性
1 mg	25	好中球減少症を伴わない感染	3	おそらく関連なし†
10 mg	39	好中球減少症	4	おそらく関連あり
	40	好中球減少症	4	関連あるかもしれない
	41	好中球減少症	4	おそらく関連あり

†：治験薬投与開始前から症状がみられたため，おそらく治験薬との関連はなし
Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Appendix 8.2.7.1

2.7.6.8.2.6.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

コホート 1 で治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.8-18 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，安全性解析対象集団 24 名中 9 名に発現し，その内訳は 1 mg で 1 名，2 mg で 2 名，5 mg で 3 名，10 mg で 3 名であった。最も多く発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は「好中球減少症」であった。

表 2.7.6.8-18 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧：コホート 1（1 日 1 回投与）［MM-001 試験］

用量（1 日 1 回投与）	被験者番号	治験薬の投与中止に至った有害事象（グレード）
1 mg	3	深部静脈血栓症（グレード 3）
2 mg	20	好中球減少症（グレード 4）
	22	好中球減少症（グレード 4）
5 mg	16	好中球減少症（グレード 4）
	17	好中球減少症（グレード 3）
	18	好中球減少症（グレード 3）†
10 mg	13	好中球減少症（グレード 3）
	14	好中球減少症（グレード 4）
	15	好中球減少症（グレード 4）

†：グレード 3 の好中球減少症のため治験薬の投与を中止したが，中止 1 週間後にグレード 4 に悪化した。
Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Appendix 8.1.7.1，8.1.7.2

コホート 2 で治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.8-19 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，安全性解析対象集団 21 名中 5 名に発現し，その内訳は 1 mg で 1 名，2 mg で 1 名，5 mg で 0 名，10 mg で 3 名であった。最も多く発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は「好中球減少症」であった。

表 2.7.6.8-19 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧：コホート 2（2 日に 1 回投与）［MM-001 試験］

用量（2 日に 1 回投与）	被験者番号	治験薬の投与中止に至った有害事象（グレード）
1 mg	25	血小板減少症（グレード 3） 好中球減少症（グレード 3）
2 mg	29	好中球減少症（グレード 4）
10 mg	39	好中球減少症（グレード 4）
	40	好中球減少症（グレード 4）
	41	好中球減少症（グレード 3）

Source: 5.3.3.2.2 項 MM-001 治験総括報告書 Appendix 8.2.7.1，8.2.7.2

2.7.6.8.2.6.7 臨床検査

コホート 1 では，ポマリドミドの用量増加に伴う臨床検査値の顕著な変化は認められなかった。認められた臨床検査値異常は，原疾患によるもの又は臨床的に重要ではないと考えられた。

コホート 2 でも，コホート 1 同様，ポマリドミドの用量増加に伴う臨床検査値の顕著な変化は認められなかった。

2.7.6.8.2.6.8 バイタルサイン

体温に対して，ポマリドミドによる影響はみられなかった。

コホート 1 では，全体での収縮期血圧（平均値）は低下したが（ベースライン：137.9 mmHg，4 週目の投与 24 時間後：120.3 mmHg），用量間で大きな違いはみられなかった。脈拍数にもポマリドミドによる影響はみられなかった。

コホート 2 では，全体での収縮期血圧（平均値）に明確な変化は認められず（ベースライン：129.6 mmHg，4 週目の投与前：127.7 mmHg），用量間でも大きな違いはみられなかった。脈拍数にもポマリドミドによる影響はみられなかった。

2.7.6.8.2.6.9 心電図

コホート 1 では，QRS 間隔に対して，ポマリドミドの影響又は用量依存的な変化は認められなかった。また，補正 QT 間隔の平均値に対してもポマリドミドによる影響はみられなかった。個々の被験者では，治験薬投与開始後に補正 QT 間隔が延長した被験者が認められたものの（男性で > 450 ms，女性で > 470 ms），補正 QT 間隔が 500 ms を超えた被験者はいなかった。

コホート 2 では，補正 QT 間隔の平均値に対して，ポマリドミドによる影響はみられなかった。個々の被験者では，治験薬投与開始後に補正 QT 間隔が延長した被験者が 1 名認められた。

2.7.6.8.2.6.10 安全性の結論

MM 患者にポマリドミド 1，2，5，10 mg を 1 日 1 回 4 週間投与したとき，DLT は 1 mg 群で 6 名中 1 名（17%），2 mg 群で 9 名中 2 名（22%），5 mg 群で 6 名中 1 名（17%），10 mg 群で 3 名中 2 名（67%）に発現し，主な DLT は「好中球減少症」（グレード 4）であった。「好中球減少症」（グ

レード 4）の発現状況及び有害事象による試験中止の状況を考慮し，ポマリドミドの 1 日 1 回投与時の MTD は 2 mg と判断された。

また，MM 患者にポマリドミド 1，2，5，10 mg を 2 日に 1 回 4 週間投与したとき，DLT は 1 mg 群で 4 名中 0 名（0%），2 mg 群で 4 名中 1 名（25%），5 mg 群で 10 名中 1 名（10%），10 mg 群で 3 名中 3 名（100%）に発現し，主な DLT は「好中球減少症」（グレード 4）であった。「好中球減少症」（グレード 4）の発現状況を考慮し，ポマリドミドの 2 日に 1 回投与時の MTD は 5 mg と判断された。

ポマリドミドを 1 日 1 回投与時及び 2 日に 1 回投与時に最も多く認められた有害事象は「好中球減少症」であった。当該「好中球減少症」は，主な重篤な有害事象，主な治験薬の投与中止に至った有害事象にも該当した。

臨床検査，バイタルサイン，心電図検査で，ポマリドミドによる明らかな影響や用量増加に伴う顕著な傾向は認められなかった。

2.7.6.8.3 全体の結論

MM 患者にポマリドミド 1，2，5，10 mg を 1 日 1 回 4 週間投与及び 2 日に 1 回 4 週間投与したとき，発現した主な DLT はグレード 4 の「好中球減少症」であった。これらの DLT の発現状況に基づき，1 日 1 回投与時の MTD は 2 mg，2 日に 1 回投与時の MTD は 5 mg と判断された。また，最も多く認められた有害事象，主な重篤な有害事象，主な治験薬の投与中止に至った有害事象は「好中球減少症」であった。

MM 患者にポマリドミド 1，2，5，10 mg を 1 日 1 回 28 日間投与したとき，23 名中 9 名（39%）で血清 M タンパク濃度が 25%以上減少し，このうち 2 名では 75%以上減少した。また，ポマリドミド 1，2，5，10 mg を 2 日に 1 回 28 日間投与したとき，19 名中 7 名（37%）で血清 M タンパク濃度が 25%以上減少し，このうち 4 名（21%）では 50%以上減少した。

2.7.6.8.4 個別被験者の詳細

コホート 1 及びコホート 2 で，有害事象により死亡した被験者，又はその他の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を以下に示す。

2.7.6.8.4.1 有害事象により死亡した被験者の詳細

2.7.6.8.4.1.1 コホート 1

コホート 1 で有害事象により死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.8.4.1.2 コホート 2

コホート 2 で有害事象により死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.8.4.2 その他の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細

2.7.6.8.4.2.1 コホート 1

被験者番号：3					
投与群：ポマリドミド 1 mg/日		人種：白人	性別：男性	年齢：75	
既往歴・合併症：Hypertension					
治験薬投与開始日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日					
併用薬：Amlodipine Besilate，Irbesartan，Heparin-Fraction，Sodium Salt，Warfarin					
有害事象					
事象名	投与開始から発現までの日数*	CC-4047 との因果関係	対症療法	重篤性	重症度
深部静脈血栓症 NOS	22	あるかもしれない	なし	重篤	3
眼瞼浮腫	15	あるかもしれない	なし	非重篤	1
クリオグロブリン血症	15	あるかもしれない	なし	非重篤	1
感覚減退	15	あるかもしれない	なし	非重篤	1

被験者番号：7					
投与群：ポマリドミド 2 mg/日		人種：白人	性別：女性	年齢：71	
既往歴・合併症：Lentigo Maligna Left Cheek，Allopurinol Allergy					
治験薬投与開始日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日					
併用薬：Amoxicillin，Cefuroxime，Clarithromycin，Piperacillin，Gentamicin，Flucloxacillin，Ciprofloxacin，Potassium Bicarbonate，Paracetamol，Cyclizine，Simple Linctus，Blood Cells，Packed Human					
有害事象					
事象名	投与開始から発現までの日数*	CC-4047 との因果関係	対症療法	重篤性	重症度
発熱	16	おそらくなし	あり	重篤	3
脱力	16	おそらくなし	あり	重篤	3
起立性低血圧	16	おそらくなし	あり	重篤	3
下気道感染 NOS	16	おそらくなし	あり	重篤	3
好中球減少症	23	あるかもしれない	なし	非重篤	3

被験者番号：20			
投与群：ポマリドミド 2 mg/日	人種：白人	性別：男性	年齢：63

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

既往歴・合併症：Atrial Fibrillation (Controlled with Medication)，Herpes Zoster					
治験薬投与開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日					
併用薬：Acetylsalicylic Acid，Gabapentin，Digoxin，Loperamide Hydrochloride					
有害事象					
事象名	投与開始から発現までの日数*	CC-4047 との因果関係	対症療法	重篤性	重症度
好中球減少症	16	おそらくあり	なし	重篤	4
鼻出血	4	おそらくなし	なし	非重篤	1
下痢 NOS	10	あるかもしれない	あり	非重篤	1
労作性呼吸困難	16	おそらくなし	なし	非重篤	2
関節腫脹	23	おそらくなし	なし	非重篤	1
感覚減退	16	あるかもしれない	なし	非重篤	1

被験者番号：22			
投与群：ポマリドミド 2 mg/日	人種：白人	性別：女性	年齢：54
既往歴・合併症：－（なし）			
治験薬投与開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
併用薬：Fentanyl，Lactulose，Clodronate Disodium，Morphine Sulfate，Codeine Phosphate，Paracetamol，Blood Cells, Packed Human			
有害事象			

事象名	投与開始から発現までの日数*	CC-4047 との因果関係	対症療法	重篤性	重症度
血小板減少症	16	あるかもしれない	なし	非重篤	3
潮紅	9	あるかもしれない	なし	非重篤	1
下痢 NOS	9	あるかもしれない	なし	非重篤	2
呼吸困難 NOS	16	おそらくなし	なし	非重篤	2
疲労	16	おそらくなし	なし	非重篤	2
食欲不振	16	おそらくなし	なし	非重篤	2
好中球減少症	16	あるかもしれない	なし	重篤	4

被験者番号：16			
投与群：ポマリドミド 5 mg/日	人種：黒人	性別：男性	年齢：69
既往歴・合併症：Extra Abdominal Desmoid Fibromatosis，Permanent Pacemaker Implantation for Conduction System Disease，Hypertension，Sickle Cell Trait，Diabetes，Bilateral Cataract Extractions，Gout			
治験薬投与開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
併用薬：Morphine Sulfate，Paracetamol，Flecainide Acetate，Nifedipine，Lactulose，Senna，Pamidronate Disodium			
有害事象			

事象名	投与開始から発現までの日数*	CC-4047 との因果関係	対症療法	重篤性	重症度
咳嗽増悪	9	あるかもしれない	なし	非重篤	1
呼吸困難 NOS	9	あるかもしれない	なし	非重篤	1
夜間頻尿	6	あるかもしれない	なし	非重篤	1
そう痒症 NOS	17	あるかもしれない	なし	非重篤	1
筋萎縮	17	あるかもしれない	なし	非重篤	2
好中球減少症	17	おそらくあり	なし	重篤	4
感覚減退	17	あるかもしれない	なし	非重篤	1

被験者番号：18			
投与群：ポマリドミド 5 mg/日	人種：白人	性別：男性	年齢：51
既往歴・合併症：Loss of Hearing Left Ear			
治験薬投与開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
併用薬：－（なし）			
有害事象			

事象名	投与開始から発現までの日数*	CC-4047 との因果関係	対症療法	重篤性	重症度
皮膚乾燥	9	おそらくなし	なし	非重篤	1

＊　新薬承認情報提供時に置き換え

便秘	14	あるかもしれない	なし	非重篤	1
錯感覚	13	あるかもしれない	なし	非重篤	1
感覚障害 NOS	13	あるかもしれない	なし	非重篤	1
好中球減少症	16	あるかもしれない	なし	重篤	3

被験者番号：14					
投与群：ポマリドミド 10 mg/日		人種：白人	性別：女性	年齢：64	
既往歴・合併症：－（なし）					
治験薬投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日					
併用薬：Senna，Pamidronate Disodium，Clarithromycin，Paracetamol，Ibuprofen					
有害事象					
事象名	投与開始から発現までの日数*	CC-4047 との因果関係	対症療法	重篤性	重症度
頭痛 NOS	6	あるかもしれない	あり	非重篤	2
便秘	374	あるかもしれない	あり	非重篤	1
インフルエンザ様疾患	29	おそらくなし	あり	非重篤	3
咳嗽	29	おそらくなし	あり	非重篤	3
好中球数減少	16	あるかもしれない	なし	重篤	4

被験者番号：15					
投与群：ポマリドミド 10 mg/日		人種：白人	性別：男性	年齢：71	
既往歴・合併症：－（なし）					
治験薬投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日					
併用薬：Ciprofloxacin					
有害事象					
事象名	投与開始から発現までの日数*	CC-4047 との因果関係	対症療法	重篤性	重症度
起立性低血圧	19	おそらくなし	なし	非重篤	1
貧血 NOS	16	あるかもしれない	あり	非重篤	2
好中球減少症	23	あるかもしれない	なし	重篤	4

2.7.6.8.4.2.2　コホート 2

被験者番号：25					
投与群：ポマリドミド 1 mg/隔日		人種：アジア人	性別：男性	年齢：54	
既往歴・合併症：Right Lower Lobe Pneumonia，Constipation					
治験薬投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日					
併用薬：Piperacillin Sodium，Pamidronate Disodium，Morphine Sulfate，Gentamicin，Dantron，Domperidone，Amoxicillin Trihydrate，Teicoplanin，Potassium Chloride，Clarithromycin，Isoniazid，Paracetamol					
有害事象					
事象名	投与開始から発現までの日数*	CC-4047 との因果関係	対症療法	重篤性	重症度
胸痛	-15	おそらくなし	あり	重篤	3
発熱	-15	おそらくなし	あり	重篤	3
嘔吐 NOS	-15	おそらくなし	あり	重篤	3
咳嗽	-15	おそらくなし	あり	重篤	3
斑状丘疹状皮疹	11	おそらくなし	なし	非重篤	1
血小板減少症	8	おそらくなし	なし	非重篤	3

被験者番号：39			
投与群：ポマリドミド 10 mg/隔日	人種：白人	性別：男性	年齢：59
既往歴・合併症：Raynaud's Phenomenon，Vasculitis			

＊　新薬承認情報提供時に置き換え

治験薬投与開始日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日					
併用薬：Clodronate Disodium，Blood And Related Products					
有害事象					
事象名	投与開始から発現までの日数*	CC-4047 との因果関係	対症療法	重篤性	重症度
胸痛	6	おそらくなし	なし	非重篤	1
好中球減少症	23	おそらくあり	なし	重篤	4
労作性呼吸困難	9	おそらくなし	なし	非重篤	2

被験者番号：40			
投与群：ポマリドミド 10 mg/隔日	人種：白人	性別：女性	年齢：54
既往歴・合併症：－（なし）			
治験薬投与開始日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日			
併用薬：Multivitamins, Plain，Other Plain Vitamin Preparations，Chlorphenamine Maleate，Senna，Clarithromycin，Amoxicillin			
有害事象			

事象名	投与開始から発現までの日数*	CC-4047 との因果関係	対症療法	重篤性	重症度
そう痒症 NOS	1	あるかもしれない	あり	非重篤	2
下気道感染 NOS	7	あるかもしれない	あり	非重篤	3
咽頭炎	7	あるかもしれない	あり	非重篤	3
湿性咳嗽	7	あるかもしれない	あり	非重篤	3
胸膜痛	7	あるかもしれない	あり	非重篤	3
好中球減少症	21	あるかもしれない	なし	重篤	4
便秘	11	あるかもしれない	あり	非重篤	2
腹部膨満	30	あるかもしれない	なし	非重篤	1

被験者番号：41			
投与群：ポマリドミド 10 mg/隔日	人種：アラビア人（イラン人）	性別：男性	年齢：61
既往歴・合併症：Beta Thalassaemia Trait，Trans-Urethral Resection of Prostate (Prostatectomy)			
治験薬投与開始日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日			
併用薬：Pamidronate Disodium，Folic Acid，Multivitamins, Plain			
有害事象			

事象名	投与開始から発現までの日数*	CC-4047 との因果関係	対症療法	重篤性	重症度
好中球減少症	9	おそらくあり	なし	重篤	3
血小板減少症	23	あるかもしれない	なし	非重篤	3
疲労	30	あるかもしれない	なし	非重篤	2
胸痛	30	あるかもしれない	なし	非重篤	1
腹部膨満	30	あるかもしれない	なし	非重篤	1

＊　新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.9 第 I/II 相試験【CC-4047-MM-002】-第 I 相期（海外）

本試験は，再発難治性の多発性骨髄腫（multiple myeloma，MM）患者を対象としたポマリドミドの第 I/II 相試験【プロトコール番号：CC-4047-MM-002】である。当該試験では，ポマリドミドの単独療法，又はポマリドミドと低用量デキサメタゾンとの併用療法の最大耐量（maximum tolerated dose，MTD），安全性，有効性を第 I 相期と第 II 相期に分けて評価した。本項には第 I 相期の結果を記載した。第 II 相期の結果は 2.7.6.14 項に記載した。

2.7.6.9.1 試験の概要

再発難治性の MM 患者を対象に，海外で実施した第 I/II 相試験【CC-4047-MM-002】の第 I 相期の概要を表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1 第I/II相試験【CC-4047-MM-002】第I相期の概要

治験の標題： 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，有効性を検討する第 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	
プロトコール番号：CC-4047-MM-002	
治験実施施設：計 3 施設（米国）	
公表文献： Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. A Phase 1/2 multi-center, randomized, open label dose escalation study to determine the maximum tolerated dose (MTD), safety, and efficacy of pomalidomide (POM) alone or in combination with low-dose dexamethasone (DEX) in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) who have received prior treatment (tx) that includes lenalidomide (LEN) and bortezomib (BORT). [Abstract O-12] Proceedings of the13th International Myeloma Workshop; 2011 May 3-6; Paris, France. [Abstract 864] Blood. 2010;116:864. [Abstract 0301] Blood. 2009;114:0301.	
治験期間： 最初の被験者の登録日 ：2008 年 6 月 24 日 最後の被験者の最終観察日 ：継続中 データカットオフ日 ：2011 年 4 月 1 日	**開発 Phase**： 第 I 相
治験目的： 1. 主要目的：再発難治性の MM 患者を対象にポマリドミドの最大耐量（MTD）を評価する。 2. 副次目的：再発難治性の MM 患者を対象にポマリドミドの単独療法及び低用量デキサメタゾン（40 mg）との併用療法での安全性を評価する。	
治験方法： 本試験は，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である。 本試験の第 I 相期では，サイクル 1 で再発難治性の MM 患者に対するポマリドミドの MTD を評価し，第 II 相期でのポマリドミドの開始用量を決定することとした。第 II 相期では，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の安全性及び有効性を評価した。 第 I 相期のポマリドミドの開始用量は 2 mg で，1 サイクル 28 日間の 1～21 日目に投与した。被験者を 2，3，4，5，6，8，10，12 mg の各投与群に順次割付け，MTD が 2 mg 未満の場合には新たに 1 mg 投与群に被験者を登録した。3+3 デザインを用いてポマリドミド単独投与の MTD を評価し，以下の増量基準を用いた。 • 被験者 3 名を 1 つの投与群に割付け，投与開始後 28 日以内に用量制限毒性（dose-limiting toxicity, DLT。定義は下記参照）が発現しなければ，新たな被験者 3 名を次の用量群に割付けた。 • 投与開始後 28 日以内に 3 名中 1 名で DLT が発現した場合，新たに 3 名を追加し計 6 名の被験者で当該用量を評価し，この 6 名中 2 名以上で DLT が発現した場合は用量を漸増しないこととした。	

DLT 発現被験者が 6 名中 1 名以下であれば新たな被験者 3 名を次の用量群に割付けた。

- MTD は，投与開始後 28 日以内に DLT を発現した被験者数が 6 名中 1 名以下である最高用量とした。

DLT は以下のとおり定義した：

- グレード 4 の好中球減少症（好中球絶対数 < 500 /μL）
- 発熱性好中球減少症（38.5°C 以上の発熱，かつ好中球絶対数 < 1,000 /μL）
- グレード 4 の血小板減少症（血小板数 < 25,000 /μL）
- グレード 3 又は 4 のポマリドミドとの関連性が否定できない非血液学的毒性
  - グレード 3 又は 4 の悪心，嘔吐，下痢は，最適な対症療法が行われていた場合を DLT とする。
  - グレード 4 の高トランスアミナーゼ血症（血清トランスアミナーゼが正常値上限の 20 倍を超える）
  - 7 日以上持続するグレード 3 の高トランスアミナーゼ血症（血清トランスアミナーゼが正常値上限の 5 倍を超える）
- ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象による 7 日を超えるサイクル 2 開始の遅延

MTD 決定後，MTD 用量群に新たに 6 名の被験者を割付けた。6 名全員が少なくとも 1 サイクル（28 日間）を完了後，データモニタリング委員会が第 I 相の安全性の全データを評価し，第 II 相期のポマリドミドの開始用量を決定した。

被験者は，サイクル 1 完了後も割付けられた用量で治療を継続できることとした。いずれかの時点で病勢進行（PD）となった被験者，又はサイクル 4 終了後にベースラインと比較して血清 M タンパク量（測定可能な場合）が 25%以上低下せず，尿中 M タンパク量（測定可能な場合）も 50%以上低下しなかった被験者は，投与中のポマリドミドと併用して各サイクルの 1，8，15，22 日目にデキサメタゾン 40 mg を経口投与できることとした。PD となった被験者がポマリドミドとデキサメタゾンの併用を行わない場合は試験中止とし，併用を選択した被験者は再度 PD と判定されるまで治療を継続できることとした。

試験中止となった被験者では全生存期間（OS）及びその後の MM の治療法について追跡調査を実施した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時　登録予定数：60 名（最大）

解析時　登録数：38 名

Intent-to-treat（ITT）集団：38 名，安全性解析対象集団：38 名，有効性評価可能集団（EE 集団）：28 名

診断及び主な組入れ基準：

1. 選択基準

以下の基準をすべて満たす者を本試験の適格者とした。

1) 治験の内容を理解し，自由意思で同意書に署名できる患者
2) 年齢 18 歳以上（同意取得時）
3) 治験実施計画書上の来院，その他の規定を遵守できる患者
4) 2 レジメン以上の抗骨髄腫治療歴を有する再発難治性の MM 患者。再発難治性の MM 患者とは，過去の抗骨髄腫治療に対し，1 サイクル以上にわたって病勢安定以上の治療効果が持続したがその後再発し，直近の抗骨髄腫治療中又は治療終了後 60 日以内に病勢進行した患者を指す。
5) 過去にレナリドミド療法（2 サイクル以上）及びボルテゾミブ療法（2 サイクル以上）の治療歴を有する患者（別レジメンか同じレジメン内かは問わない）
6) M タンパクが血清中（0.5 g/dL 以上）又は尿中（24 時間蓄尿で 0.2 g 以上）に検出されている患者
7) ECOG PS が 0，1，2 の患者
8) 妊娠可能な女性の場合，治験薬投与開始前 28 日間，治験薬投与中，及び治験薬投与中止後 28 日間は妊娠しないこと，及び，この期間中は定期的に妊娠反応検査を受けることに同意できる患者
9) 男性の場合，治験中及び治験中止後 28 日間は，妊娠可能な女性との性交渉の際にコンドームを使用することに同意できる患者（精管切除者を含む）
10) 男性の場合，治験中及び治験中止後 28 日間は，精子及び精液を提供しないことに同意できる患

者
11) 治験中及び治験中止後 28 日間は献血しないことに同意できる患者
12) 治験薬を他者と共有しないことに同意できる患者
2. 除外基準
以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験の登録から除外した。
1) 同意書への署名ができないような重篤の疾患，臨床検査値異常，又は精神疾患を有する患者
2) 本試験に参加した場合，評価が困難となる，又は容認できないようなリスクに曝される可能性のある重篤な疾患に罹患している患者
3) 妊娠中又は授乳中の女性患者
4) 以下のいずれかの臨床検査値異常を有する患者
- 好中球絶対数が < 1,000 /μL
- 血小板数が < 75,000 /μL（形質細胞数が骨髄有核細胞の < 50%の患者）又は < 30,000 /μL（形質細胞が骨髄有核細胞の ≥ 50%の患者）
- 血清クレアチニン値が > 3.0 mg/dL
- 血清 SGOT/AST 又は SGPT/ALT が正常値上限の > 3 倍
- 血清総ビリルビン値が > 2.0 mg/dL

5) MM 以外の悪性腫瘍［ただし，皮膚の基底細胞癌，皮膚の扁平上皮細胞癌，子宮頸部上皮内癌，乳房上皮内癌，前立腺癌の偶発的組織所見（TNM 病期分類 T1a 又は T1b）は除く］の既往歴がある患者（ただし，無病期間が 3 年以上の場合は登録可）
6) HIV 陽性，HBV 感染，又は HCV 感染が確認されている患者
7) サリドマイド，レナリドミド，又はデキサメタゾンへの過敏症の既往歴がある患者
8) グレード 2 以上の末梢性ニューロパシーを有する患者
9) 治験薬投与開始前 14 日以内に抗骨髄腫治療を受けた患者，又は治験薬投与開始前 28 日以内に他の治験薬が投与された患者
10) 治験薬投与開始前 14 日以内に放射線治療を行った患者
11) 妊娠防止プログラムに従うことができない，又は従う意思がない患者

治験薬，用法・用量：
ポマリドミド 2，3，4 又は 5 mg を 1 サイクル 28 日間の 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与した。また，デキサメタゾン 40 mg（75 歳を超える被験者には 20 mg）を 1 サイクル 28 日間の 1，8，15，22 日目に 1 日 1 回経口投与した。

治療期間：
PD，忍容できない毒性，その他の理由による試験中止まで

評価項目：
1. 主要評価項目
最大耐量（MTD）
2. 副次評価項目
- 有効性：
骨髄腫に対する奏効反応［欧州血液骨髄移植グループ（EBMT）基準］，
骨髄腫に対する奏効反応［国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）基準］，
骨髄腫に対する奏効までの期間，骨髄腫に対する奏効持続期間，全生存期間（OS）
- 安全性：
有害事象の種類，発現割合，重症度，治験薬との関連性

統計手法：
1. 有効性
主要解析対象集団は ITT 集団としたが，ITT 集団と安全性解析対象集団が同一であったため，有効性の解析は安全性解析対象集団で実施した。主解析は骨髄腫に対する奏効反応（EBMT 基準）とし，副次的に骨髄腫に対する奏効反応（IMWG 基準）も解析した。
「試験中のいずれかの時点で治験責任医師の判定により部分奏効（PR）以上となった被験者」を奏効者とし，奏効までの期間及び奏効持続期間を解析した。奏効までの期間は「治験薬の投与開始日から奏効反応［完全奏効（CR）又は PR］の起点までの期間」とした。奏効持続期間は「奏効反応（CR

又は PR）の起点から最初のイベント発生（PD 又は死亡）までの期間」とした。OS は「治験薬の投与開始日からあらゆる理由による死亡までの期間」とした。無増悪生存期間（PFS）は「治験薬の投与開始日から PD 又はあらゆる理由による死亡のいずれか早い時点までの期間」とした。試験中止（中止理由は問わない）又は治験責任医師により PD と判定される前に別の抗骨髄腫治療を実施した場合は，別の治療開始前の最後の奏効評価日で評価を打ち切ることとした。データカットオフ時点で投与継続中の被験者は，最後の奏効評価日で評価を打ち切った。

2. 安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。各用量での投与完了時に DLT を治験責任医師及び治験依頼者が評価し増量／減量又は併用療法への移行を決定した。第 I 相期全体の安全性データは全被験者が 1 サイクル目を終了した時点で要約した。

有害事象名は MedDRA を用いてコード化し，重症度（グレード）は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 3.0 を可能な限り用いて分類した。

有害事象の発現割合は MedDRA version 14.0 の器官別大分類（SOC），基本語（PT），コホート／治療群別に示した。同じ事象が同じ被験者に複数回発現した場合は 1 とカウントした。試験中止に至った有害事象，グレード 3 又は 4 の有害事象，治験薬との関連性が否定できない有害事象，重篤な有害事象はそれぞれ集計表を作成した。さらに，被験者ごとのすべての有害事象，重篤な有害事象の一覧表を作成し，治験薬との関連性も示した。

臨床検査値は用量別に要約した。臨床検査値は可能な限り NCI CTCAE version3.0 でグレード分類し，ベースラインから試験期間中のグレードのシフトテーブルを作成した。各治療期間（全治療期間，ポマリドミド単独投与期間，ポマリドミド+デキサメタゾン併用投与期間）でのベースライン値から最悪値へのシフトも示した。

バイタルサイン及び心電図検査では，治験薬投与前と投与後の最悪値を比較し，正常値及び異常値の被験者数のシフトテーブルを作成した。

結果の要約：

1. 患者背景

本試験には MM 患者 38 名が登録され，ポマリドミド 2 mg（6 名），3 mg（8 名），4 mg（14 名），5 mg（10 名）のいずれかが投与された。38 名は主に白人（92.1%）で，男女の割合は同様であった（男性 47.4%，女性 52.6%）。年齢の中央値（範囲）は 67 歳（38～83 歳）で大部分は 75 歳以下（84.2%）であった。ベースライン時の身長，体重，バイタルサイン，心電図は全般的に投与群間で同様であった。ベースライン時の MM の病期は，多くの被験者が III（65.8%）で，罹病期間の中央値（範囲）は 5.5 年（1.4～23.4 年）であった。すべての被験者に抗骨髄腫治療歴があり，治療レジメン数の中央値（範囲）は 6（2～17）であった。また，すべての被験者にボルテゾミブとレナリドミドの両方による治療歴があり，その他にもデキサメタゾン（100%），サリドマイド（78.9%），幹細胞移植（65.8%）の治療歴があった。ベースライン時の疾患状態は各投与群で同様であった。

2011 年 4 月 1 日のデータカットオフ時点で，治験薬投与期間の中央値（範囲）は 21.3 週（2.1～126.0 週）であった。データカットオフ時点で試験継続中の被験者は 4 名（10.5%）で，中止被験者は 34 名（89.5%）であった。中止理由の内訳は病勢進行（14 名，36.8%），同意撤回（6 名，15.8%），有害事象（4 名，10.5%），死亡（3 名，7.9%），その他（7 名，18.5%）であった。

2. 有効性

再発難治性の MM 患者を対象に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有効性を評価した結果，全体での骨髄腫の奏効率は 4 mg 群で最も高く，14 名中 4 名（28.6%）が PR となった。

ポマリドミド単独投与（デキサメタゾン追加投与前）での EBMT 基準による全奏効率（CR+PR）は安全性解析対象集団で 13.2%であった。デキサメタゾン追加投与後の EBMT 基準による全奏効率（CR+PR）は安全性解析対象集団で 21.1%であった。

安全性解析対象集団の全 38 名中 17 名（44.7%）がデータカットオフ時点で生存していた。Kaplan-Meier 法による OS の中央値（95%信頼区間）は 79.6 週（53.29，109.00 週）であった。OS の中央値は 4 mg 群で最長で，88.3 週であった。

データカットオフ時点で，イベントが発生していない被験者は安全性解析対象集団 38 名中 14 名（36.8%）であった。Kaplan-Meier 法による PFS の中央値（両側 95%信頼区間）は 20.1 週（12.0，36.0 週）であった。PFS の中央値は 3 mg 群で最も長く 36.0 週，次いで 5 mg 群の 24.1 週であった。

3. 安全性

本試験では，まず，再発難治性の MM 患者に対して 1 サイクル 28 日間の 1～21 日目にポマリドミドを 1 日 1 回経口投与し，ポマリドミドの MTD を評価した。5 mg 群 10 名中 4 名にグレード 4 の好

中球減少症が発現したため，4 mg/日を MTD とし，この用量を本試験の第 II 相期でのポマリドミドの推奨開始用量とした。

さらに，再発難治性の MM 患者を対象に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安全性を評価した結果，安全性解析対象集団 38 名のうち，有害事象は全員に発現し，主な有害事象（発現割合 25%以上）は「疲労」（65.8%），「好中球減少症」（60.5%），「貧血」（44.7%），「呼吸困難」（36.8%），「筋痙縮」（28.9%），「悪心」（28.9%），「咳嗽」（26.3%），「発熱」（26.3%），「血小板減少症」（26.3%）であった。ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象は 33 名（86.8%）に発現した。また，「好中球減少症」を中心としたグレード 3 又は 4 の有害事象（31 名，81.6%），「敗血症」などの重篤な有害事象（19 名，50.0%），ポマリドミドの投与中止に至った有害事象（7 名，18.4%）も認められた。しかし，安全性プロファイルは全体として予測の範囲内であり，発現した有害事象は管理可能であった。

全体として，ポマリドミド 4 mg/日は単独又はデキサメタゾンとの併用で良好な忍容性を示した。

結論：

本試験では，再発難治性の MM 患者に対するポマリドミドの MTD を評価した。その結果，5 mg 群 10 名中 4 名でグレード 4 の好中球減少症が発現したため，MTD は 4 mg（1 サイクル 28 日間の 1～21 日目に 1 日 1 回投与）と判断された。

ポマリドミド 4 mg/日（1 サイクル 28 日間の 21 日間投与）は，単独又はデキサメタゾンとの併用で全般的に良好な忍容性を示した。最も多く認められた血液学的有害事象は「好中球減少症」であり，非血液学的有害事象は「疲労」であった。また，ほかの用量に比べ奏効を示した被験者の割合が最大であった。

以上より，ポマリドミド 4 mg/日のベネフィット・リスク比は良好と考えられた。

報告書作成日：2012 年 2 月 15 日

2.7.6.9.2　試験成績の詳細

2.7.6.9.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9-2 に示す。

本試験には MM 患者 38 名が登録され，ポマリドミド 2 mg（6 名），3 mg（8 名），4 mg（14 名），5 mg（10 名）のいずれかが投与された。2011 年 4 月 1 日のデータカットオフ時点で試験継続中の被験者は 4 名（10.5%），中止被験者は 34 名（89.5%）であった。中止理由の内訳は病勢進行（14 名，36.8%），同意撤回（6 名，15.8%），有害事象（4 名，10.5%），死亡（3 名，7.9%），その他（7 名，18.5%）であった。

表 2.7.6.9-2　被験者の内訳［MM-002 試験（第I相期）］

用量		2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
登録被験者数		6	8	14	10	38
治験薬投与被験者数		6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	38 (100.0)
試験継続中の被験者数		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (20.0)	4 (10.5)
中止被験者数		6 (100.0)	8 (100.0)	12 (85.7)	8 (80.0)	34 (89.5)
中止理由	病勢進行	2 (33.3)	3 (37.5)	5 (35.7)	4 (40.0)	14 (36.8)
	同意撤回	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	2 (20.0)	6 (15.8)
	有害事象	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (10.0)	4 (10.5)
	死亡	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	0 (0.0)	3 (7.9)
	その他	2 (33.3)	3 (37.5)	1 (7.1)	1 (10.0)	7 (18.5)

データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日　　n（%）
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 5

2.7.6.9.2.2　解析対象集団

本試験での解析対象集団の内訳を表 2.7.6.9-3 に示す。

本試験ではすべての登録被験者にポマリドミドが少なくとも 1 回投与されたことから，38 名全員を ITT 集団及び安全性解析対象集団とした。EE 集団は，適格基準に合致し，治験薬が少なくとも 1 回投与され，ベースライン及び治験薬投与開始後に少なくとも 1 回有効性が評価された 28 名とした。

表 2.7.6.9-3 解析対象集団の内訳［MM-002 試験（第I相期）］

解析対象集団	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
登録被験者数	6	8	14	10	38
ITT 集団	6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	38 (100.0)
安全性解析対象集団	6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	38 (100.0)
EE 集団	3 (50.0)	7 (87.5)	11 (78.6)	7 (70.0)	28 (73.7)

データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日 n（%）
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 34，Table 14.1.1

2.7.6.9.2.3 患者背景

登録被験者 38 名での主な患者背景を表 2.7.6.9-4 に示す。

登録被験者 38 名は主に白人（92.1%）で男女の割合は同様であった（男性 47.4%，女性 52.6%）。年齢の中央値（範囲）は 67 歳（38～83 歳）で大部分は 75 歳以下（84.2%）であった。ベースライン時の身長，体重，バイタルサイン，心電図所見は全般的に投与群間で同様であった。

ベースライン時の MM の病期は，多くの被験者が III（65.8%）で，罹病期間の中央値（範囲）は 5.5 年（1.4～23.4 年）であった。すべての被験者に抗骨髄腫治療歴があり，治療レジメン数の中央値（範囲）は 6（2～17）であった。また，すべての被験者にボルテゾミブとレナリドミドの両方による治療歴があり，その他にもデキサメタゾン（100%），サリドマイド（78.9%），幹細胞移植（65.8%）の治療歴があった。ベースライン時の疾患状態は全般的に各投与群で同様であった。

表 2.7.6.9-4 主な患者背景（安全性解析対象集団）［MM-002 試験（第I相期）］

用量		2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
登録被験者数		6	8	14	10	38
年齢（歳）†	評価被験者数	6	8	14	10	38
	平均値	64.7	70.4	67.5	61.3	66.0
	標準偏差	6.83	6.63	8.98	14.06	10.11
	中央値	65.5	72.0	68.5	63.5	67.0
	最小値，最大値	55.0，72.0	61.0，78.0	45.0，80.0	38.0，83.0	38.0，83.0
年齢分布	≤75 歳	6 (100.0)	6 (75.0)	11 (78.6)	9 (90.0)	32 (84.2)
	＞75 歳	0 (0.0)	2 (25.0)	3 (21.4)	1 (10.0)	6 (15.8)
性別	女性	5 (83.3)	5 (62.5)	4 (28.6)	6 (60.0)	20 (52.6)
	男性	1 (16.7)	3 (37.5)	10 (71.4)	4 (40.0)	18 (47.4)
人種	白人	5 (83.3)	8 (100.0)	14 (100.0)	8 (80.0)	35 (92.1)
	アジア人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (5.3)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
心電図所見	臨床的に重要でない異常	3 (50.0)	5 (62.5)	11 (78.6)	6 (60.0)	25 (65.8)
	正常	3 (50.0)	3 (37.5)	3 (21.4)	4 (40.0)	13 (34.2)
MM 病期	I	1 (16.7)	1 (12.5)	3 (21.4)	2 (20.0)	7 (18.4)
	II	0 (0.0)	1 (12.5)	4 (28.6)	1 (10.0)	6 (15.8)
	III	5 (83.3)	6 (75.0)	7 (50.0)	7 (70.0)	25 (65.8)
MM 罹病期間（年）†	評価被験者数	6	8	14	10	38
	平均値	5.9	6.0	6.9	5.8	6.2
	標準偏差	4.16	3.28	5.42	2.85	4.11
	中央値	4.5	5.9	5.4	5.9	5.5
	最小値，最大値	2.8，14.0	2.6，12.0	2.0，23.4	1.4，10.9	1.4，23.4
抗骨髄腫治療歴	有	6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	38 (100.0)
抗骨髄腫治療レジメン数†	評価被験者数	6	8	14	10	38
	平均値	7.2	6.5	6.3	6.0	6.4
	標準偏差	2.23	2.88	3.47	2.40	2.83
	中央値	7.0	6.5	6.0	5.5	6.0
	最小値，最大値	5.0，11.0	2.0，11.0	3.0，17.0	3.0，10.0	2.0，17.0
幹細胞移植歴	有	4 (66.7)	4 (50.0)	11 (78.6)	6 (60.0)	25 (65.8)
	無	2 (33.3)	4 (50.0)	3 (21.4)	4 (40.0)	13 (34.2)
ECOG PS	0	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (21.4)	2 (20.0)	6 (15.8)
	1	1 (16.7)	8 (100.0)	10 (71.4)	5 (50.0)	24 (63.2)
	2	4 (66.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (30.0)	8 (21.1)
ボルテゾミブ治療歴	有	6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	38 (100.0)
レナリドミド治療歴	有	6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	38 (100.0)
デキサメタゾン治療歴	有	6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	38 (100.0)
サリドマイド治療歴	有	4 (66.7)	6 (75.0)	11 (78.6)	9 (90.0)	30 (78.9)
	無	2 (33.3)	2 (25.0)	3 (21.4)	1 (10.0)	8 (21.1)

データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日　　n（%）（ただし，†：要約統計量）
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.1.3，Table 14.1.6

2.7.6.9.2.4 有効性の結果

2.7.6.9.2.4.1 骨髄腫に対する奏効反応

奏効した被験者は,「試験中のいずれかの時点で治験責任医師の判定により PR 以上となった者」とした。

安全性解析対象集団での EBMT 基準による骨髄腫の最良奏効反応を表 2.7.6.9-5 に示す。

全体での骨髄腫の奏効率は 4 mg 群で最も高く，14 名中 4 名（28.6%）が PR となった。2 mg 群及び 3 mg 群で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者は各 1 名で，5 mg 群では計 2 名（20.0%）が PR となった。

安全性解析対象集団で，ポマリドミド単独投与（デキサメタゾン追加投与前）全体での EBMT 基準による全奏効率（CR+PR）は 13.2%であった。また，4 mg 群では，2 名（14.3%）が PR となり，2 mg 群及び 3 mg 群では各 1 名に奏効（CR 又は PR）が認められた。

安全性解析対象集団で，治療期間全体（デキサメタゾン追加投与後を含む）での EBMT 基準による全奏効率（CR+PR）は 21.1%であった。デキサメタゾンの追加投与後に PR を示した被験者は 4 mg 群 2 名，5 mg 群 1 名であった。

表 2.7.6.9-5　骨髄腫の最良奏効反応（EBMT基準，安全性解析対象集団）［MM-002 試験（第I相期）］

安全性解析対象集団	ポマリドミド用量									
	2 mg		3 mg		4 mg		5 mg		全体	
	6		8		14		10		38	
	Pom†	+ Dex‡	Pom†	+ Dex‡	Pom†	+ Dex‡	Pom†	+ Dex‡	Pom†	+ Dex‡
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)
PR	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	4 (28.6)	1 (10.0)	2 (20.0)	4 (10.5)	7 (18.4)
MR	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (14.3)	2 (14.3)	4 (40.0)	4 (40.0)	8 (21.1)	8 (21.1)
SD	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	6 (62.9)	4 (28.6)	4 (40.0)	3 (30.0)	17 (44.7)	14 (36.8)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (14.3)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)	3 (7.9)
NE	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (14.3)	1 (10.0)	1 (10.0)	5 (13.2)	5 (13.2)
CR 又は PR	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (14.3)	4 (28.6)	1 (10.0)	2 (20.0)	5 (13.2)	8 (21.1)
MR，SD，PD 又は NE	5 (83.3)	5 (83.3)	7 (87.5)	7 (87.5)	12 (85.7)	10 (71.4)	9 (90.0)	8 (80.0)	33 (86.8)	30 (78.9)

NE：Not evaluable（評価不能）　n（%）
†：ポマリドミド単独療法期間中の最良効果，‡：デキサメタゾン併用療法期間を含む全治療期間中の最良効果
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.2.1.2，Table 14.2.1.2.1

2.7.6.9.2.4.2　骨髄腫に対する奏効までの期間

骨髄腫に対する奏効までの期間は，「治験薬の投与開始日から奏効反応（CR 又は PR）の起点までの期間」とした。

安全性解析対象集団での EBMT 基準による骨髄腫に対する奏効までの期間を表 2.7.6.9-6 に示す。

PR 以上を示した被験者（8 名）での骨髄腫に対する奏効までの期間の中央値（範囲）は 18.1 週（8.1～114.1 週）であった。

表 2.7.6.9-6　奏効までの期間（EBMT基準，安全性解析対象集団）［MM-002 試験（第I相期）］

		ポマリドミド用量				
		2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団		6	8	14	10	38
評価対象被験者数		1	1	4	2	8
奏効までの期間（週）	平均値	25.0	12.0	42.6	14.1	29.5
	標準偏差	NA	NA	48.70	8.38	35.21
	中央値	25.0	12.0	24.1	14.1	18.1
	最小値，最大値	25.0，25.0	12.0，12.0	8.1，114.1	8.1，20.0	8.1，114.1

NA：Not applicable（該当データなし）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.2.3.2

2.7.6.9.2.4.3 骨髄腫に対する奏効持続期間

骨髄腫に対する奏効持続期間は，「奏効反応（CR 又は PR）の起点から最初のイベント発生（PD 又は死亡）までの期間」とした。

安全性解析対象集団で PR 以上となった被験者での EBMT 基準による骨髄腫に対する奏効持続期間を表 2.7.6.9-7 に示す。

安全性解析対象集団で Kaplan-Meier 法による骨髄腫に対する奏効持続期間の中央値（95%信頼区間）は 20.1 週（16.1，60.1 週）であった。

表 2.7.6.9-7 奏効持続期間（EBMT基準，安全性解析対象集団）［MM-002 試験（第I相期）］

		ポマリドミド用量				
		2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団		6	8	14	10	38
奏効持続期間	評価被験者数	1	1	4	2	8
イベント発生なし	該当被験者数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (50.0)	2 (25.0)
イベント発生	該当被験者数（%）	1 (100.0)	1 (100.0)	3 (75.0)	1 (50.0)	6 (75.0)
奏効持続期間（週）	中央値†	20.1	24.1	16.1	NE	20.1
	95%信頼区間‡	NE，NE	NE，NE	4.14，60.14	16.14，NE	16.14，60.14

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
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.2.4.2

2.7.6.9.2.4.4 全生存期間（OS）

OS は「治験薬の投与開始日からあらゆる理由による死亡までの期間」とした。

安全性解析対象集団での OS を表 2.7.6.9-8 に示す。

2011 年 4 月 1 日のデータカットオフ時点で，安全性解析対象集団の全 38 名中 17 名（44.7%）が生存していた。Kaplan-Meier 法による OS の中央値（95%信頼区間）は 79.6 週（53.29，109.00 週）であった。

表 2.7.6.9-8 OSの結果（安全性解析対象集団）［MM-002 試験（第I相期）］

		ポマリドミド用量				
		2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
OS	評価被験者数	6	8	14	10	38
打ち切り	該当被験者数（%）	0 (0.0)	3 (37.5)	7 (50.0)	7 (70.0)	17 (44.7)
死亡	該当被験者数（%）	6 (100.0)	5 (62.5)	7 (50.0)	3 (30.0)	21 (55.3)
OS（週）	中央値†	51.8	79.6	88.3	NE	79.6
	95%信頼区間‡	20.14，80.57	16.86，NE	11.14，NE	62.71，NE	53.29，109.00

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
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.2.6.2

2.7.6.9.2.4.5 無増悪生存期間（PFS）

PFS は，「治験薬の投与開始日から PD 又はあらゆる理由による死亡のいずれか早い時点までの期間」とした。

安全性解析対象集団での PFS を表 2.7.6.9-9 に示す。

データカットオフ時点でイベント（PD 又は死亡）が発生していない被験者は安全性解析対象集団 38 名のうち 14 名（36.8%）であった。Kaplan-Meier 法による PFS の中央値（両側 95%信頼区間）は 20.1 週（12.0，36.0 週）で，用量別では 3 mg 群の 36.0 週が最長，次いで 5 mg 群の 24.1 週であった。

表 2.7.6.9-9 PFSの結果（安全性解析対象集団）
［MM-002 試験（第I相期）］

		ポマリドミド用量				
		2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
PFS	評価被験者数	6	8	14	10	38
打ち切り	該当被験者数（%）	3 (50.0)	5 (62.5)	3 (21.4)	3 (30.0)	14 (36.8)
イベント	該当被験者数（%）	3 (50.0)	3 (37.5)	11 (78.6)	7 (70.0)	24 (63.2)
PFS（週）	中央値†	16.1	36.0	12.0	24.1	20.1
	95%信頼区間‡	6.00，45.00	14.71，NE	5.43，32.14	8.14，51.14	12.00，36.00

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
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.2.5.2

2.7.6.9.2.4.6 有効性の結論

再発難治性の MM 患者を対象に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有効性を評価した結果, 全体での骨髄腫の奏効率は 4 mg 群で最も高く, 14 名中 4 名（28.6%）が PR となった。

ポマリドミド単独投与（デキサメタゾン追加投与前）での EBMT 基準による全奏効率（CR+PR）は安全性解析対象集団で 13.2%であった。デキサメタゾン追加投与後の EBMT 基準による全奏効率（CR+PR）は安全性解析対象集団で 21.1%であった。

安全性解析対象集団の全 38 名中 17 名（44.7%）がデータカットオフ時点で生存していた。Kaplan-Meier 法による OS の中央値（95%信頼区間）は 79.6 週（53.29，109.00 週）であった。OS の中央値は 4 mg 群で最長で，88.3 週であった。

データカットオフ時点で，イベントが発生していない被験者は安全性解析対象集団 38 名中 14 名（36.8%）であった。Kaplan-Meier 法による PFS の中央値（両側 95%信頼区間）は 20.1 週（12.0，36.0 週）であった。PFS の中央値は 3 mg 群で最も長く 36.0 週, 次いで 5 mg 群の 24.1 週であった。

2.7.6.9.2.5 安全性の結果

安全性解析対象集団は治験薬が 1 回でも投与された全 38 名とした。

2.7.6.9.2.5.1 治験薬の投与期間

データカットオフ時点での安全性解析対象集団のポマリドミドの投与期間（デキサメタゾン追加投与後を含む）を表 2.7.6.9-10 に，デキサメタゾンの投与期間を表 2.7.6.9-11 に示す。

試験期間全体で被験者全員にポマリドミドが投与され，投与期間の中央値（範囲）は 21.3 週（2.1～126.0 週）であった。投与期間（中央値）は 2 mg 群（5.0 週）で他の投与群（3 mg，4 mg，5 mg 群でそれぞれ 19.6 週，21.7 週，35.4 週）よりも短かった。

ポマリドミド+デキサメタゾン併用投与を受けた被験者は 22 名（57.9%）で，2，3，4，5 mg 群のそれぞれ 1，4，10，7 名であった。この 22 名の試験全体でのデキサメタゾンの投与期間の中央値（範囲）は 15.9 週（2.4～116.0 週）であった。

表 2.7.6.9-10 ポマリドミドの投与期間［MM-002 試験（第I相期）］

		ポマリドミド用量				
		2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
投与期間（週）†	評価被験者数‡	6	8	14	10	38
	平均値	14.2	24.6	35.7	46.4	32.8
	標準偏差	19.17	16.63	37.22	36.61	32.23
	中央値	5.0	19.6	21.7	35.4	21.3
	最小値，最大値	2.1，51.0	4.4，52.9	2.1，126.0	2.9，104.0	2.1，126.0
≥ 40 週	該当被験者数（%）	1 (16.7)	2 (25.0)	6 (42.9)	4 (40.0)	13 (34.2)

†：［（治験薬投与の最終サイクル終了日）－（ポマリドミド又はデキサメタゾン初回投与日のいずれか早い日）+1］/7
‡：デキサメタゾンを追加投与した被験者を含むすべての被験者
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.1.2.1

表 2.7.6.9-11 デキサメタゾンの投与期間［MM-002 試験（第I相期）］

		ポマリドミド用量				
		2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
投与期間（週）†	評価被験者数‡	1	4	10	7	22
	平均値	15.1	14.3	28.7	31.7	26.4
	標準偏差	NA	12.16	34.86	19.11	26.31
	中央値	15.1	12.0	15.4	29.6	15.9
	最小値，最大値	15.1，15.1	2.4，30.9	4.0，116.0	6.6，67.0	2.4，116.0
≥ 40 週	該当被験者数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	2 (28.6)	5 (22.7)

NA：Not applicable（該当データなし）
†：［（デキサメタゾン投与中止日）－（デキサメタゾン初回投与日）+1］/7
‡：デキサメタゾンを追加投与した被験者
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.1.2.3

2.7.6.9.2.5.2 治験薬の曝露量

ポマリドミドの曝露量（デキサメタゾンを併用投与した被験者を含む）を表 2.7.6.9-12 に，デキサメタゾンが追加で併用投与された被験者でのデキサメタゾンの曝露量を表 2.7.6.9-13 に示す。

2，3，4，5 mg 群でのポマリドミドの 1 日平均投与量（休薬日を除く）の中央値はそれぞれ 2.0，3.0，4.0，4.3 mg であった。

ポマリドミド+デキサメタゾン併用投与を受けた被験者 22 名でのデキサメタゾンの 1 日平均投与量（休薬日を除く）の中央値は 40.0 mg であった。

表 2.7.6.9-12 ポマリドミドの曝露量［MM-002 試験（第I相期）］

		ポマリドミド用量				
		2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団		6	8	14	10	38
1 日平均投与量（休薬日を除く）（mg/日）†	平均値	2.0	2.9	3.9	4.3	3.5
	標準偏差	0.00	0.28	0.30	0.32	0.86
	中央値	2.0	3.0	4.0	4.3	4.0
	最小値，最大値	2.0，2.0	2.2，3.0	3.2，4.0	3.7，4.7	2.0，4.7
1 日平均投与量（休薬日を含む）（mg/日）‡	平均値	1.4	1.9	2.8	2.9	2.4
	標準偏差	0.26	0.26	0.37	0.62	0.71
	中央値	1.5	1.9	2.9	3.0	2.6
	最小値，最大値	0.9，1.7	1.4，2.3	1.9，3.3	1.9，3.8	0.9，3.8
相対的 1 日平均投与量（休薬日を含む）§	平均値	0.9	0.9	0.9	0.8	0.9
	標準偏差	0.18	0.11	0.12	0.17	0.15
	中央値	1.0	0.9	1.0	0.8	0.9
	最小値，最大値	0.6，1.1	0.6，1.0	0.6，1.1	0.5，1.0	0.5，1.1

†：累積投与量／ポマリドミドが実際に投与された日数，‡：累積投与量／治療期間（休薬日を含む），§：1 日平均投与量（休薬日を含む）／予定された 1 日平均投与量（休薬日を含む）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1

表 2.7.6.9-13 デキサメタゾンの曝露量［MM-002 試験（第I相期）］

		ポマリドミド用量				
		2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団		6	8	14	10	38
該当被験者数		1	4	10	7	22
1 日平均投与量（休薬日を除く）（mg/日）†	平均値	40.0	37.1	37.8	34.7	36.8
	標準偏差	NA	5.71	6.96	7.85	6.74
	中央値	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
	最小値，最大値	40.0，40.0	28.6，40.0	18.0，40.0	20.6，40.0	18.0，40.0
1 日平均投与量（休薬日を含む）（mg/日）‡	平均値	6.0	4.9	4.9	4.6	4.9
	標準偏差	NA	1.44	1.31	1.30	1.27
	中央値	6.0	4.4	5.6	5.3	5.3
	最小値，最大値	6.0，6.0	3.8，7.1	2.1，5.8	2.8，6.1	2.1，7.1
相対的 1 日平均投与量（休薬日を含む）§	平均値	1.1	0.9	1.1	0.9	1.0
	標準偏差	NA	0.25	0.57	0.19	0.42
	中央値	1.1	0.8	1.0	0.9	1.0
	最小値，最大値	1.1，1.1	0.7，1.2	0.4，2.0	0.5，1.1	0.4，2.0

NA：Not applicable（該当データなし）
†：累積投与量／デキサメタゾンが実際に投与された日数，‡：累積投与量／治療期間（休薬日を含む），§：1 日平均投与量（休薬日を含む）／予定された 1 日平均投与量（休薬日を含む）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.3.1.1.2

2.7.6.9.2.5.3 有害事象の概要

安全性解析対象集団での有害事象の発現状況の概要を表 2.7.6.9-14 に示す。

全体で，有害事象は安全性解析対象集団 38 名全員に発現し，ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象は 33 名（86.8%）に発現した。また，グレード 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象，ポマリドミドの投与中止に至った有害事象はそれぞれ 31 名（81.6%），19 名（50.0%），7 名（18.4%）にみられた。なお，DLT の有害事象が発現した被験者は 8 名（21.1%）であった。

表 2.7.6.9-14　有害事象の発現状況の概要［MM-002 試験（第I相期）］

	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
有害事象	6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	38 (100.0)
ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象	4 (66.7)	6 (75.0)	13 (92.9)	10 (100.0)	33 (86.8)
グレード 3 又は 4 の有害事象	5 (83.3)	5 (62.5)	12 (85.7)	9 (90.0)	31 (81.6)
重篤な有害事象	3 (50.0)	4 (50.0)	8 (57.1)	4 (40.0)	19 (50.0)
ポマリドミドの投与中止に至った有害事象	1 (16.7)	1 (12.5)	5 (35.7)	0 (0.0)	7 (18.4)
ポマリドミドの減量／休薬に至った有害事象	1 (16.7)	7 (87.5)	9 (64.3)	10 (100.0)	27 (71.1)
DLT の有害事象	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	4 (40.0)	8 (21.1)
死亡	6 (100.0)	5 (62.5)	7 (50.0)	3 (30.0)	21 (55.3)

データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日　n（%）
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.1.1，Table 14.3.2.5，Table 14.3.2.10

2.7.6.9.2.5.4　用量制限毒性（DLT）に基づく最大耐量（MTD）

DLT の発現状況を表 2.7.6.9-15 に示す。

DLT は全体で 8 名（21.1%）に発現した。その内訳は，2 mg 群で 1 名（疲労），3 mg 群で 1 名（好中球減少症），4 mg 群で 2 名（いずれも好中球減少症），5 mg 群で 4 名（いずれも好中球減少症）であった。

5 mg 群の 10 名中 4 名（40.0%）にグレード 4 の「好中球減少症」が発現したことから，ポマリドミドの MTD は 4 mg/日（1 サイクル 28 日間の 1～21 日目に投与）と判断された。

表 2.7.6.9-15　DLTの発現状況の概要［MM-002 試験（第I相期）］

		ポマリドミド用量				
		2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団		6	8	14	10	38
DLT 発現被験者数（%）		1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	4 (40.0)	8 (21.1)
DLT	疲労	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
	好中球減少症	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	4 (40.0)	7 (18.4)
DLT グレード	グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
	グレード 4	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	4 (40.0)	7 (18.4)
減量に至った DLT	無	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	3 (7.9)
	有	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	3 (30.0)	5 (13.2)

データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日　n（%）
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.10

2.7.6.9.2.5.5　有害事象

すべての有害事象の発現状況を表 2.7.6.9-16 に示す。有害事象は MedDRA/J の version 14.0 の器官別大分類（System organ class，SOC）及び基本語（Preferred term，PT）を用いて表示した。

安全性解析対象集団 38 名で認められた主な有害事象（発現割合 25%以上）は「疲労」（25 名，65.8%），「好中球減少症」（23 名，60.5%），「貧血」（17 名，44.7%），「呼吸困難」（14 名，36.8%），「筋痙縮」（11 名，28.9%），「悪心」（11 名，28.9%），「咳嗽」（10 名，26.3%），「発熱」（10 名，26.3%），「血小板減少症」（10 名，26.3%）であった。

表 2.7.6.9-16 有害事象の発現状況（すべて）[MM-002 試験（第I相期）]

MedDRA 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
有害事象発現被験者数（%）	6 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	38 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (100.0)	7 (87.5)	12 (85.7)	8 (80.0)	33 (86.8)
疲労	4 (66.7)	5 (62.5)	9 (64.3)	7 (70.0)	25 (65.8)
発熱	2 (33.3)	2 (25.0)	3 (21.4)	3 (30.0)	10 (26.3)
無力症	3 (50.0)	2 (25.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	7 (18.4)
倦怠感	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (14.3)	3 (30.0)	7 (18.4)
末梢性浮腫	2 (33.3)	1 (12.5)	1 (7.1)	2 (20.0)	6 (15.8)
悪寒	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	3 (7.9)
歩行障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	3 (7.9)
粘膜の炎症	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
異常感	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
びくびく感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
非心臓性胸痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
血液およびリンパ系障害	5 (83.3)	5 (62.5)	10 (71.4)	10 (100.0)	30 (78.9)
好中球減少症	1 (16.7)	5 (62.5)	8 (57.1)	9 (90.0)	23 (60.5)
貧血	5 (83.3)	4 (50.0)	5 (35.7)	3 (30.0)	17 (44.7)
血小板減少症	2 (33.3)	3 (37.5)	2 (14.3)	3 (30.0)	10 (26.3)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸障害	4 (66.7)	5 (62.5)	11 (78.6)	9 (90.0)	29 (76.3)
悪心	2 (33.3)	1 (12.5)	3 (21.4)	5 (50.0)	11 (28.9)
便秘	2 (33.3)	1 (12.5)	2 (14.3)	4 (40.0)	9 (23.7)
嘔吐	1 (16.7)	2 (25.0)	4 (28.6)	2 (20.0)	9 (23.7)
下痢	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	4 (40.0)	8 (21.1)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	1 (10.0)	4 (10.5)
腹痛	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	1 (10.0)	4 (10.5)
口内乾燥	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	3 (7.9)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (20.0)	3 (7.9)
便失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.3)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
痔核	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
食道炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
歯の知覚過敏	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (66.7)	4 (50.0)	12 (85.7)	8 (80.0)	28 (73.7)
筋痙縮	2 (33.3)	1 (12.5)	6 (42.9)	2 (20.0)	11 (28.9)
背部痛	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (21.4)	2 (20.0)	8 (21.1)
筋骨格系胸痛	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	2 (20.0)	6 (15.8)
骨痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (20.0)	4 (10.5)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (30.0)	4 (10.5)
関節痛	1 (16.7)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	3 (7.9)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (10.0)	3 (7.9)
四肢痛	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (20.0)	3 (7.9)

表 2.7.6.9-16 有害事象の発現状況（すべて）[MM-002 試験（第 I 相期）]（続き）

MedDRA 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.3)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
骨梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
骨病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
滑液包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
鼡径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
骨壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	5 (62.5)	12 (85.7)	7 (70.0)	27 (71.1)
上気道感染	0 (0.0)	2 (25.0)	5 (35.7)	2 (20.0)	9 (23.7)
副鼻腔炎	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (21.4)	2 (20.0)	6 (15.8)
肺炎	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (21.4)	1 (10.0)	5 (13.2)
尿路感染	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (21.4)	1 (10.0)	5 (13.2)
敗血症	1 (16.7)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	4 (10.5)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	1 (10.0)	3 (7.9)
鼻炎	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	1 (10.0)	3 (7.9)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.3)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (5.3)
尿道炎	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
感染性関節炎	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
菌血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
H1N1 インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
単純ヘルペス	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
肺感染	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
シュードモナス菌性肺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
細菌性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
咽頭膿瘍	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
処置後感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
RS ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (66.7)	6 (75.0)	9 (64.3)	8 (80.0)	27 (71.1)
呼吸困難	3 (50.0)	6 (75.0)	2 (14.3)	3 (30.0)	14 (36.8)
咳嗽	1 (16.7)	0 (0.0)	7 (50.0)	2 (20.0)	10 (26.3)
鼻漏	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	2 (20.0)	5 (13.2)
鼻閉	2 (33.3)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	4 (10.5)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	1 (10.0)	4 (10.5)

表 2.7.6.9-16 有害事象の発現状況（すべて）[MM-002 試験（第 I 相期）]（続き）

MedDRA 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
発声障害	1 (16.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (7.9)
鼻出血	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	3 (7.9)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
肺浸潤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
胸水	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
変色痰	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
上気道咳症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	5 (62.5)	10 (71.4)	5 (50.0)	22 (57.9)
多汗症	1 (16.7)	2 (25.0)	1 (7.1)	2 (20.0)	6 (15.8)
発疹	0 (0.0)	2 (25.0)	3 (21.4)	1 (10.0)	6 (15.8)
脱毛症	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (20.0)	5 (13.2)
そう痒症	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (7.1)	2 (20.0)	5 (13.2)
蕁麻疹	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	4 (10.5)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.3)
寝汗	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
点状出血	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.3)
ざ瘡	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
男性型多毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
嵌入爪	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
苔癬様角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
爪の障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
アレルギー性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
神経系障害	2 (33.3)	3 (37.5)	8 (57.1)	7 (70.0)	20 (52.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (25.0)	4 (28.6)	2 (20.0)	8 (21.1)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (21.4)	2 (20.0)	5 (13.2)
末梢性ニューロパチー	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (30.0)	5 (13.2)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (20.0)	3 (7.9)
おとがいしびれ症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (5.3)
失語症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
運動失調	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
感覚障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
傾眠	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
くも膜下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
失神	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	3 (50.0)	4 (50.0)	7 (50.0)	4 (40.0)	18 (47.4)
食欲減退	1 (16.7)	2 (25.0)	3 (21.4)	3 (30.0)	9 (23.7)
脱水	2 (33.3)	1 (12.5)	2 (14.3)	0 (0.0)	5 (13.2)

表 2.7.6.9-16 有害事象の発現状況（すべて）[MM-002 試験（第 I 相期）]（続き）

MedDRA 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
高カルシウム血症	1 (16.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (7.9)
低マグネシウム血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.3)
悪液質	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
高マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
低カリウム血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
精神障害	1 (16.7)	2 (25.0)	7 (50.0)	4 (40.0)	14 (36.8)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (21.4)	2 (20.0)	5 (13.2)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (28.6)	1 (10.0)	5 (13.2)
錯乱状態	1 (16.7)	2 (25.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	4 (10.5)
不安	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	0 (0.0)	3 (7.9)
感情不安定	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
躁病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
精神状態変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
眼障害	1 (16.7)	1 (12.5)	4 (28.6)	6 (60.0)	12 (31.6)
霧視	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	3 (30.0)	6 (15.8)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.3)
複視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
眼乾燥	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.3)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
眼瞼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
臨床検査	0 (0.0)	2 (25.0)	5 (35.7)	3 (30.0)	10 (26.3)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (21.4)	0 (0.0)	3 (7.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中リン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
心拍数不整	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
INR 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
血管障害	2 (33.3)	1 (12.5)	3 (21.4)	3 (30.0)	9 (23.7)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
血腫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.3)
ほてり	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
低血圧	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.3)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
末梢冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
血栓症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
傷害，中毒および処置合併症	2 (33.3)	2 (25.0)	1 (7.1)	2 (20.0)	7 (18.4)

表 2.7.6.9-16 有害事象の発現状況（すべて）[MM-002 試験（第 I 相期）]（続き）

MedDRA 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
処置による疼痛	1 (16.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (7.9)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
腱損傷	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
創し開	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
腎および尿路障害	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (28.6)	1 (10.0)	7 (18.4)
尿失禁	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	3 (7.9)
腎不全	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
非感染性膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
血尿	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
心臓障害	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	4 (10.5)
心房細動	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
耳および迷路障害	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	0 (0.0)	4 (10.5)
耳痛	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
耳鳴	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	1 (10.0)	3 (7.9)
皮膚有棘細胞癌	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.3)
基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
髄膜転移	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
クッシング様	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
アレルギー性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)

MedDRA/J version 14.0 で表示 n（%）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.2.1

2.7.6.9.2.5.6 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況を表 2.7.6.9-17 に示す。

治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（発現割合 15%以上）は「好中球減少症」（18 名，47.4%），「疲労」（12 名，31.6%），「貧血」（9 名，23.7%），「筋痙縮」（8 名，21.1%），「便秘」（6 名，15.8%）であった。

表 2.7.6.9-17 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）［MM-002 試験（第I相期）］

MedDRA 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象発現被験者数（%）	4 (66.7)	6 (75.0)	13 (92.9)	10 (100.0)	33 (86.8)
血液およびリンパ系障害	2 (33.3)	3 (37.5)	8 (57.1)	8 (80.0)	21 (55.3)
好中球減少症	1 (16.7)	3 (37.5)	7 (50.0)	7 (70.0)	18 (47.4)
貧血	2 (33.3)	2 (25.0)	2 (14.3)	3 (30.0)	9 (23.7)
血小板減少症	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (7.1)	2 (20.0)	5 (13.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	4 (50.0)	8 (57.1)	5 (50.0)	19 (50.0)
脱毛症	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (20.0)	5 (13.2)
そう痒症	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	4 (10.5)
蕁麻疹	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	4 (10.5)
多汗症	1 (16.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (7.9)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (10.0)	3 (7.9)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.3)
ざ瘡	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
爪の障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
アレルギー性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸障害	2 (33.3)	2 (25.0)	7 (50.0)	6 (60.0)	17 (44.7)
便秘	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	3 (30.0)	6 (15.8)
下痢	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	1 (10.0)	4 (10.5)
悪心	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	1 (10.0)	3 (7.9)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.3)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
口内乾燥	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
歯の知覚過敏	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	3 (37.5)	3 (21.4)	6 (60.0)	15 (39.5)
疲労	2 (33.3)	3 (37.5)	3 (21.4)	4 (40.0)	12 (31.6)
無力症	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	3 (7.9)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (20.0)	3 (7.9)
悪寒	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.3)
発熱	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.3)
異常感	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
びくびく感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
歩行障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
非心臓性胸痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
神経系障害	2 (33.3)	2 (25.0)	4 (28.6)	5 (50.0)	13 (34.2)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	1 (10.0)	3 (7.9)
末梢性ニューロパチー	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	3 (7.9)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (5.3)
平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)

表 2.7.6.9-17 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）
［MM-002 試験（第 I 相期）］（続き）

MedDRA 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
感覚障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
傾眠	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
失神	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	1 (12.5)	7 (50.0)	2 (20.0)	11 (28.9)
筋痙縮	1 (16.7)	1 (12.5)	5 (35.7)	1 (10.0)	8 (21.1)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (10.0)	3 (7.9)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
眼障害	1 (16.7)	1 (12.5)	4 (28.6)	1 (10.0)	7 (18.4)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
複視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
眼乾燥	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
眼瞼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
霧視	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	1 (10.0)	5 (13.2)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
単純ヘルペス	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
咽頭膿瘍	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
敗血症	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (21.4)	1 (10.0)	5 (13.2)
食欲減退	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	3 (7.9)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	1 (12.5)	2 (14.3)	0 (0.0)	5 (13.2)
呼吸困難	2 (33.3)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	4 (10.5)
鼻漏	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
発声障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
上気道咳症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
血管障害	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	2 (20.0)	5 (13.2)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
ほてり	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
末梢冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中リン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.3)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
躁病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
精神状態変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
心臓障害	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

表 2.7.6.9-17 治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）
［MM-002 試験（第 I 相期）］（続き）

MedDRA 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
第二度房室ブロック	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
耳および迷路障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
耳鳴	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
アレルギー性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)

MedDRA/J version 14.0 で表示 n（%）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.4.1

2.7.6.9.2.5.7 グレード 3 又は 4 の有害事象

グレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況を表 2.7.6.9-18 に示す。

全体で発現割合が最も高かったグレード 3 又は 4 の有害事象は「好中球減少症」（20 名，52.6%）で，発現割合はポマリドミドの増量に伴い上昇し，2，3，4，5 mg 群でそれぞれ 16.7%（1 名），50.0%（4 名），50.0%（7 名），80.0%（8 名）であった。

表 2.7.6.9-18 グレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（すべて）［MM-002 試験（第I相期）］

MedDRA 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
グレード 3 又は 4 の有害事象 発現被験者数（%）	5 (83.3)	5 (62.5)	12 (85.7)	9 (90.0)	31 (81.6)
血液およびリンパ系障害	4 (66.7)	4 (50.0)	7 (50.0)	8 (80.0)	23 (60.5)
好中球減少症	1 (16.7)	4 (50.0)	7 (50.0)	8 (80.0)	20 (52.6)
貧血	4 (66.7)	2 (25.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	8 (21.1)
血小板減少症	2 (33.3)	2 (25.0)	1 (7.1)	2 (20.0)	7 (18.4)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	2 (25.0)	5 (35.7)	3 (30.0)	13 (34.2)
敗血症	1 (16.7)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	4 (10.5)
肺炎	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	3 (7.9)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
感染性関節炎	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
菌血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
H1N1 インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
シュードモナス菌性肺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
細菌性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
咽頭膿瘍	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
処置後感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
RS ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	1 (12.5)	3 (21.4)	1 (10.0)	7 (18.4)
疲労	2 (33.3)	1 (12.5)	2 (14.3)	1 (10.0)	6 (15.8)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
倦怠感	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	1 (16.7)	2 (25.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	5 (13.2)

表 2.7.6.9-18 グレード 3 又は 4 の有害事象の発現状況（すべて）[MM-002 試験（第 I 相期）]（続き）

MedDRA 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
脱水	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
高カルシウム血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (20.0)	5 (13.2)
背部痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.3)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.3)
骨梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
臨床検査	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	1 (10.0)	4 (10.5)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中リン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
INR 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (10.0)	3 (7.9)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
便失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
神経系障害	1 (16.7)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	3 (7.9)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
末梢性ニューロパチー	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
くも膜下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
失神	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
腎および尿路障害	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	3 (7.9)
腎不全	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
精神障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
感情不安定	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
錯乱状態	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
精神状態変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
心臓障害	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
傷害，中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
髄膜転移	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
肺浸潤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)

MedDRA/J version 14.0 で表示 n（%）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.3.1

2.7.6.9.2.5.8 死亡

データカットオフ時点での死亡状況を表 2.7.6.9-19 に示す。また，有害事象（グレード 5）により死亡した被験者の詳細を 2.7.6.9.4.1 項に示す。

2011 年 4 月 1 日のデータカットオフ時点で，第 I 相期では 21 名が死亡し，そのうち 13 名（61.9%）は疾患進行（「多発性骨髄腫」9 名，「疾患進行」4 名）による死亡であった。その他 5 名の死亡理由は感染症（「細菌性髄膜炎」，「肺炎」，「シュードモナス感染」）（4 mg 群各 1 名の計 3 名），「胃腸出血」（3 mg 群 1 名），「呼吸窮迫」（2 mg 群 1 名）で，残り 3 名の死亡理由は不明であった。

表 2.7.6.9-19 死亡状況［MM-002 試験（第I相期）］

MedDRA 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
全死亡者数（%）	6 (100.0)	5 (62.5)	7 (50.0)	3 (30.0)	21 (55.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (50.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	3 (30.0)	9 (23.7)
多発性骨髄腫	3 (50.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	3 (30.0)	9 (23.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	3 (37.5)	2 (14.3)	0 (0.0)	7 (18.4)
疾患進行	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)	0 (0.0)	4 (10.5)
死亡	1 (16.7)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.9)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (21.4)	0 (0.0)	3 (7.9)
細菌性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
シュードモナス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸窮迫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

MedDRA/J version 14.0 で表示 n（%）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.5

2.7.6.9.2.5.9 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.9-20 に，重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を 2.7.6.9.4.2 項に示す。

重篤な有害事象は全体で 38 名中 19 名（50.0%）に発現し，用量群別には 2，3，4，5 mg 群のそれぞれ 3 名（50.0%），4 名（50.0%），8 名（57.1%），4 名（40.0%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」（12 名，31.6%）で，2，3，4，5 mg 群のそれぞれ 3 名（50.0%），2 名（25.0%），5 名（35.7%），2 名（20.0%）に発現した。最も多く発現した重篤な有害事象（PT）は「敗血症」（全体で 4 名，10.5%）であった。

表 2.7.6.9-20 重篤な有害事象の発現状況（すべて）［MM-002 試験（第I相期）］

MedDRA 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
重篤な有害事象発現被験者数（%）	3 (50.0)	4 (50.0)	8 (57.1)	4 (40.0)	19 (50.0)
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	2 (25.0)	5 (35.7)	2 (20.0)	12 (31.6)
敗血症	1 (16.7)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	4 (10.5)

表 2.7.6.9-20 重篤な有害事象の発現状況（すべて）［MM-002 試験（第 I 相期）］（続き）

MedDRA 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
肺炎	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	3 (7.9)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
感染性関節炎	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
菌血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
H1N1 インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
シュードモナス菌性肺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
細菌性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
咽頭膿瘍	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
RS ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	0 (0.0)	3 (7.9)
貧血	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	3 (7.9)
背部痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.3)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
神経系障害	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
失神	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
腎および尿路障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
腎不全	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
心臓障害	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
傷害，中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
脱水	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
髄膜転移	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
精神障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
錯乱状態	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
肺浸潤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)

MedDRA/J version 14.0 で表示 n（%）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.6.1

2.7.6.9.2.5.10 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6.9-21 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は全体で 7 名（18.4%）に発現し，用量群別では 2，3，4，5 mg 群でそれぞれ 1 名（16.7%），1 名（12.5%），5 名（35.7%），0 名（0.0%）に認められた。ポマリドミドの投与中止に至った有害事象はいずれも各 1 名に発現した。

表 2.7.6.9-21 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（すべて）
［MM-002 試験（第I相期）］

MedDRA 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
ポマリドミドの投与中止に至った有害事象発現被験者数（%）	1 (16.7)	1 (12.5)	5 (35.7)	0 (0.0)	7 (18.4)
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	3 (7.9)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
血小板減少症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
細菌性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
髄膜転移	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)

MedDRA/J version 14.0 で表示 n（%）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.8.1

2.7.6.9.2.5.11 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象

治験薬の減量又は休薬に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6.9-22 に示す。

全体で 38 名中 27 名（71.1%）に治験薬の減量又は休薬に至った有害事象が発現し，用量群別には 2，3，4，5 mg 群のそれぞれ 1 名（1.67%），7 名（87.5%），9 名（64.3%），10 名（100%）に認められた。最も多く発現した治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は「好中球減少症」（13 名，34.2%）で，その発現割合には用量相関性があり，2，3，4，5 mg 群での発現割合はそれぞれ 0%，12.5%，35.7%，70.0%であった。

表 2.7.6.9-22 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象の発現状況（すべて）
［MM-002 試験（第I相期）］

MedDRA 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
ポマリドミドの減量又は休薬に至った有害事象発現被験者数（%）	1 (16.7)	7 (87.5)	9 (64.3)	10 (100.0)	27 (71.1)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	3 (37.5)	5 (35.7)	7 (70.0)	15 (39.5)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (12.5)	5 (35.7)	7 (70.0)	13 (34.2)
貧血	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.3)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	2 (25.0)	6 (42.9)	4 (40.0)	13 (34.2)
肺炎	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (10.0)	4 (10.5)
敗血症	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (7.9)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.3)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
感染性関節炎	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
H1N1 インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
細菌性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
咽頭膿瘍	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
処置後感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
RS ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (14.3)	2 (20.0)	6 (15.8)
蕁麻疹	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	4 (10.5)
そう痒症	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.3)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	2 (20.0)	5 (13.2)
疲労	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (20.0)	3 (7.9)
倦怠感	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	1 (10.0)	3 (7.9)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (20.0)	4 (10.5)
肺浸潤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
鼻閉	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
胸水	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (20.0)	3 (7.9)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (20.0)	3 (7.9)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.3)
脱水	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
神経系障害	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
失神	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.3)
心臓障害	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
心房細動	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)

表 2.7.6.9-23 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象の発現状況（すべて）
［MM-002 試験（第I相期）］

MedDRA 器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	ポマリドミド用量				
	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	全体
安全性解析対象集団	6	8	14	10	38
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.6)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

MedDRA/J version 14.0 で表示 n（%）
データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日
Source：5.3.3.2.3 項 MM-002（第 I 相期）治験総括報告書 Table 14.3.2.9.1

2.7.6.9.2.5.12 臨床検査の評価

ベースライン値からグレード 3 又は 4 への悪化が多く発現した血液学的パラメータは「好中球数」,「白血球数」,「リンパ球数」であった。また，血液学的パラメータのグレード 3 又は 4 への悪化のほとんどはポマリドミド単独投与時にみられた。

血液生化学的パラメータではグレード 4 の値はみられなかった。治験薬投与後にグレード 3 へ悪化したパラメータのうち,「リン」(5 名，13.9%),「ナトリウム」(5 名，13.9%),「尿酸」(3 名，8.3%),「グルコース」(2 名，5.6%）のほかはそれぞれ 1 名のみの悪化であった。また,「リン」の悪化はポマリドミド単独投与時に多く,「ナトリウム」,「尿酸」及び「グルコース」の悪化はデキサメタゾン追加投与後に多く認められた。

2.7.6.9.2.5.13 バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，体温）のベースライン値が正常であり，治験薬投与後の最悪値が異常となった被験者数は各パラメータでそれぞれ 2 名以下であった。

2.7.6.9.2.5.14 心電図

ほとんどの被験者で心電図のベースライン所見から投与後の所見に変化はみられなかった。ベースライン所見が「正常」であり，投与後の最悪所見が「臨床的に重要でない異常」にシフトした被験者は 4 名であった。また，3 mg 群の 1 名ではベースライン所見の「臨床的に重要でない異常」から投与後に「臨床的に重要な異常」へのシフトがみられたが，これは有害事象として報告された「心房細動」に関連するものであった。

2.7.6.9.2.5.15 安全性の結論

本試験では，まず，再発難治性の MM 患者に対して 1 サイクル 28 日間の 1～21 日目にポマリドミドを 1 日 1 回経口投与し，ポマリドミドの MTD を評価した。5 mg 群 10 名中 4 名にグレード

4 の好中球減少症が発現したため，4 mg/日を MTD とし，この用量を本試験の第 II 相期でのポマリドミドの推奨開始用量とした。

さらに，再発難治性の MM 患者を対象に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安全性を評価した結果，安全性解析対象集団 38 名のうち，有害事象は全員に発現し，主な有害事象（発現割合 25%以上）は「疲労」（65.8%），「好中球減少症」（60.5%），「貧血」（44.7%），「呼吸困難」（36.8%），「筋痙縮」（28.9%），「悪心」（28.9%），「咳嗽」（26.3%），「発熱」（26.3%），「血小板減少症」（26.3%）であった。ポマリドミドとの関連性が否定できない有害事象は 33 名（86.8%）に発現した。また，「好中球減少症」を中心としたグレード 3 又は 4 の有害事象（31 名，81.6%），「敗血症」などの重篤な有害事象（19 名，50.0%），ポマリドミドの投与中止に至った有害事象（7 名，18.4%）も認められた。しかし，安全性プロファイルは全体として予測の範囲内であり，発現した有害事象は管理可能であった。

全体として，ポマリドミド 4 mg/日は単独又はデキサメタゾンとの併用で良好な忍容性を示した。

2.7.6.9.3 全体の結論

本試験では，再発難治性の MM 患者に対するポマリドミドの MTD を評価した。その結果，5 mg 群 10 名中 4 名でグレード 4 の好中球減少症が発現したため，MTD は 4 mg（1 サイクル 28 日間の 1～21 日目に 1 日 1 回投与）と判断された。

ポマリドミド 4 mg/日（1 サイクル 28 日間の 21 日間投与）は，単独又はデキサメタゾンとの併用で全般的に良好な忍容性を示した。最も多く認められた血液学的有害事象は「好中球減少症」であり，非血液学的有害事象は「疲労」であった。また，ほかの用量に比べ奏効を示した被験者の割合が最大であった。

以上より，ポマリドミド 4 mg/日のベネフィット・リスク比は良好と考えられた。

2.7.6.9.4 個別被験者の詳細

有害事象（グレード 5）により死亡した被験者，又はその他の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を以下に示す。

2.7.6.9.4.1 有害事象（グレード 5）により死亡した被験者の詳細

被験者番号：1021003			
投与群：4 mg 群	人種：白人	性別：男性	年齢：67
既往歴・合併症：Anaemia，Fractured sacrum，Wrist fracture，Arthralgia，Rotator cuff repair，Osteoporosis，Atrial fibrillation，Thrombosis，Cataract operation，Thrombocytopenia，Leukopenia，Eyelid operation，Gout，Lumbar vertebral fracture，Aspiration joint，Tendon injury，Benign prostatic hyperplasia，Neuropathy peripheral，Cellulitis，Orthostatic hypertension，Joint swelling，Aspiration bursa，Breath odour，Fatigue，Upper respiratory tract infection，Bone pain			
治験薬投与期間：2008 年 11 月 4 日～2009 年 11 月 27 日			
併用薬：WARFARIN SODIUM，ATENOLOL，PROPAFENONE HYDROCHLORIDE，MAGNESIUM OXIDE，CALCIUM CITRATE，GABAPENTIN，HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE，TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE，AZITHROMYCIN，DOXEPIN HYDROCHLORIDE，STOMATOLOGICALS (MOUTH PREPARATIONS)，CHLORHEXIDINE GLUCONATE，PAMIDRONATE DISODIUM，GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR，LEVOFLOXACIN，COLCHICINE，ALLOPURINOL，AUGMENTIN，CEFTRIAXONE，CLARITHROMYCIN，FLUCONAZOLE，ERYTHROMYCIN，SULFACETAMIDE。AMOXICILLIN，BACTRIM，CEFTAZIDIME，FOLIC ACID，OSELTAMIVIR PHOSPHATE，MULTIVITAMIN，VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE			

有害事象

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
発疹	1	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
寝汗	15	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
好中球減少症	22	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	4
平衡障害	22	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
副鼻腔炎	28	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
好中球減少症	44	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
筋痙縮	58	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
リンパ節症	58	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
上気道感染	81	なし	NA	休薬	NA	あり	非重篤	2
好中球減少症	84	あり	NA	なし	なし	あり	非重篤	1
不眠症	119	なし	あり	なし	なし	なし	非重篤	1
上気道感染	119	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	1
浮動性めまい	133	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
鼻炎	169	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
霧視	175	なし	あり	なし	なし	なし	非重篤	1
結膜炎	224	あり	あり	なし	なし	あり	非重篤	2
ほてり	231	なし	あり	なし	なし	なし	非重篤	1
歩行障害	289	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	1
心房細動	302	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	2
歯肉痛	336	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
咳嗽	349	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	1
難聴	372	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
H1N1 インフルエンザ	389	なし	なし	休薬	休薬	あり	重篤	3
シュードモナス菌性肺感染	414	なし	なし	NA	NA	あり	重篤	4
シュードモナス菌性肺感染	433	なし	なし	NA	NA	なし	重篤	5

治験依頼者の見解

治療と H1N1 との因果関係は基礎疾患及び併発するウイルス感染の交絡が存在するため多分なしと判断される。
治療とシュードモナス菌性肺感染との因果関係は H1N1 感染の交絡が存在するため多分なしと判断される。

被験者番号：1021004

投与群：3 mg 群	人種：白人	性別：男性	年齢：61
既往歴・合併症：Secondary amyloidosis, Cellulitis, Cutaneous vasculitis, Neuropathy peripheral, Osteopenia, Bone pain, Spinal compression fracture, Herpes zoster, Glucose tolerance impaired, Hypercholesterolaemia, Diarrhoea, Oedema peripheral, Extrasystoles, Asthenia, Fatigue, Decreased appetite, Dyspnoea, Constipation, Back pain, Upper respiratory tract infection, Pleural effusion, Electrocardiogram QT prolonged			
治験薬投与期間：2009 年 1 月 1 日～2009 年 4 月 12 日			
併用薬：ACICLOVIR, NICOTINAM. W/PYRIDOXI. HCL/RIBOFL./THIAM. HCL, ACETYLSALICYLIC ACID, CLARITHROMYCIN, FUROSEMIDE, HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE, PREDNISONE, ATORVASTATIN, PAMIDRONATE DISODIUM			

有害事象

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
胃腸炎	1	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
尿道炎	6	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
上気道感染	12	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
疲労	21	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
疲労	26	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
呼吸困難	26	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
胸水	49	なし	NA	休薬	なし	あり	非重篤	2
疲労	61	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
無力症	61	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
処置による疼痛	68	なし	NA	なし	なし	あり	非重篤	2
食欲減退	99	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
高カルシウム血症	99	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
悪液質	101	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
胃腸出血	103	なし	NA	中止	中止	なし	重篤	5

治験依頼者の見解

治療と胃腸出血との因果関係は全身性 AL アミロイドーシスの交絡が存在するため多分なしと判断される。

被験者番号：1021014			
投与群：4 mg 群	人種：白人	性別：男性	年齢：72
既往歴・合併症：Rectal fissure, Anaemia, Atrial fibrillation, Hyperparathyroidism, Fatigue, Hypercalcaemia, Hypertension, Chronic sinusitis, Abdominal pain, Diarrhoea, Neuropathy peripheral, Palpitations, Upper respiratory tract infection, Gout, Candidiasis, Fungal skin infection, Syncope, Dysphonia, Haemorrhoids, Stomatitis, Abdominal pain upper, Cellulitis orbital, Pseudomonas infection			
治験薬投与期間：2009 年 9 月 14 日～2009 年 10 月 29 日			
併用薬：ACICLOVIR, BACTRIM, DOCUSATE SODIUM, LANSOPRAZOLE, LORAZEPAM, ZOLPIDEM TARTRATE, FOLIC ACID, MULTIVITAMIN, ALLOPURINOL, OXYCODONE, ACETYLSALICYLIC ACID, UBIDECARENONE, CLOTRIMAZOLE, DOXAZOSIN, ONDANSETRON HYDROCHLORIDE, ACETAZOLAMIDE, CELECOXIB, CEFEPIME, VANCOMYCIN			

有害事象

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
頭痛	8	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
口腔咽頭痛	8	なし	NA	なし	なし	なし	非重篤	1
筋骨格硬直	8	なし	NA	なし	なし	なし	非重篤	1
複視	12	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
耳痛	12	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
顎痛	12	なし	NA	なし	なし	なし	非重篤	1
疲労	29	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
頭痛	33	なし	なし	なし	なし	あり	重篤	3
細菌性髄膜炎	47	なし	なし	休薬	休薬	あり	重篤	4
くも膜下出血	48	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	4
細菌性髄膜炎	75	なし	なし	中止	中止	―	重篤	5

治験依頼者の見解

治療と頭痛との因果関係は，脳脊髄液（CSF）に異型細胞が認められ，多発性骨髄腫の基礎疾患の交絡が存在するため関連なしと判断される。患者は放射線療法を開始した。
治療と細菌性髄膜炎による死亡との因果関係は多発性骨髄腫による免疫抑制状態の疑いの交絡が存在するため関

連なしと判断される。

2.7.6.9.4.2 その他の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細

被験者番号：1011002			
投与群：2 mg 群	人種：白人	性別：女性	年齢：59
既往歴・合併症：Cholelithiasis，Gastritis erosive，Neuropathy peripheral，Drug hypersensitivity，Hypercalcaemia，Bone pain，Influenza，Anaemia，Respiratory syncytial virus infection，Fatigue，Upper respiratory tract infection，Oral herpes，Musculoskeletal discomfort，Haemorrhoids，Lip neoplasm malignant stage unspecified，Rash vesicular，Hyperuricaemia，Diarrhoea，Dehydration，Nausea，Vomiting			
治験薬投与期間：2008 年 6 月 25 日～2008 年 8 月 5 日			
併用薬：ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM，ACICLOVIR，ALLOPURINOL，SODIUM CHLORIDE，CALCITONIN，SODIUM BICARBONATE，MAGNESIUM SULFATE，ACETYLSALICYLIC ACID，OXYCODONE，DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, PARACETAMOL, FILGRASTIM, EPOETIN ALFA, ZOLEDRONIC ACID			
有害事象			

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
低マグネシウム血症	-5	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
貧血	20	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
貧血	23	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
疲労	35	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
低血圧	35	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
敗血症	60	なし	なし	NA	なし	なし	重篤	3

治験依頼者の見解

治療と敗血症との時間的関連性は，因果関係が疑われることを示唆しているが，基礎疾患を考慮し多分なしと判断される。他の被疑薬にはベルケイド及びレブラミドがあった。

被験者番号：1011003			
投与群：2 mg 群	人種：白人	性別：女性	年齢：72
既往歴・合併症：Leukopenia，Neutropenia，Fatigue，Depression，Bone pain，Decreased appetite，Rib fracture，Back pain，Deep vein thrombosis，Neuropathy peripheral，Dyspnoea，Anxiety，Paraesthesia，Pneumonia viral，Asthenia，Tooth abscess，Faecal incontinence，Anaemia			
治験薬投与期間：2008 年 7 月 18 日～2009 年 7 月 2 日			
併用薬：MVI，FOLIC ACID，PELAGO，TOCOPHEROL，ACETYLSALICYLIC ACID，OXYCODONE，DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE，PARACETAMOL，FENTANYL，MAGNESIUM HYDROXIDE，SENNOSIDE A+B，FILGRASTIM，EPOETIN ALFA，LACTULOSE，DEXAMETHASONE，SODIUM CHLORIDE，ZOLEDRONIC ACID，CEFTAZIDIME，VANCOMYCIN，MAGNESIUM OXIDE，POTASSIUM CHLORIDE，CALCIUM，DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE，COTYLENOL，CALCIUM ASCORBATE			
有害事象			

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
疲労	8	あり	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
呼吸困難	11	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
背部痛	21	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	2
便秘	21	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	1
好中球減少症	21	あり	なし	なし	NA	あり	非重篤	3
貧血	49	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
好中球減少症	49	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	3
背部痛	56	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	2
貧血	63	なし	NA	なし	なし	あり	非重篤	2
脱水	76	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	2
悪心	76	なし	NA	なし	なし	あり	非重篤	2
嘔吐	76	なし	NA	なし	なし	あり	非重篤	2
無力症	76	なし	NA	なし	なし	あり	非重篤	2

好中球減少症	77	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	3
好中球減少症	91	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	3
好中球減少症	138	なし	なし	なし	NA	あり	非重篤	2
肺炎	138	なし	あり	休薬	NA	あり	重篤	3
低マグネシウム血症	139	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	1
好中球減少症	139	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	3
低カリウム血症	140	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	1
好中球減少症	147	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	3
腱損傷	164	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
好中球減少症	203	あり	あり	なし	なし	あり	非重篤	2
鼻閉	259	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
好中球減少症	259	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	3
咳嗽	306	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	1
鼻閉	306	なし	なし	休薬	NA	あり	非重篤	1
好中球減少症	306	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	3
単純ヘルペス	322	あり	あり	なし	なし	なし	非重篤	1
好中球減少症	326	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	1
貧血	336	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
好中球減少症	350	あり	あり	なし	なし	あり	非重篤	3
関節痛	357	なし	なし	NA	NA	なし	非重篤	1

治験依頼者の見解

ポマリドミドによる治験治療と肺炎との因果関係は，多発性骨髄腫の基礎疾患及び併用された被疑薬デキサメタゾンの交絡が存在するため関連なしと判断される。

被験者番号：1011007

投与群：3 mg 群	人種：白人	性別：女性	年齢：65

既往歴・合併症：Anaemia，Neutropenia，Thrombocytopenia，Hypertrophic cardiomyopathy，Macular degeneration，Abdominal hernia，Enterocutaneous fistula，Rectal prolapse，Fatigue，Drug hypersensitivity，Post procedural sepsis，Urinary tract infection，Fluid retention，Neuropathy peripheral，Renal failure chronic，Urinary retention，Uterine haemorrhage，Drug eruption，Hypertension，Varicose vein，Breast cancer，Depression，Gastrooesophageal reflux disease，Bone pain，Anxiety，Insomnia，Cardiac failure chronic，Cholelithiasis，Oedema peripheral，Erythema，Diarrhoea，Pain in extremity，Angina pectoris，Joint sprain，Foot fracture，Abscess jaw，Dyspnoea，Headache

治験薬投与期間：2008 年 12 月 18 日～2009 年 11 月 4 日

併用薬：FLUCONAZOLE，LORAZEPAM，ALLOPURINOL，ZOLPIDEM TARTRATE，WARFARIN SODIUM，OXYCODONE，VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE，FENTANYL，LANSOPRAZOLE，GUANIDINE，MODAFINIL，FUROSEMIDE，FLUOXETINE HYDROCHLORIDE，GLYCERYL TRINITRATE，EPOETIN ALFA，RAMIPRIL，PARACETAMOL，DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE，LORATADINE，FILGRASTIM，ZOLEDRONIC ACID，SODIUM CHLORIDE，HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE，MORPHINE，CEFTRIAXONE SODIUM，VANCOMYCIN，DORIPENEM，CIPROFLOXACIN，DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION，AUGMENTIN

有害事象

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
そう痒症	1	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
血小板減少症	16	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	3
血小板減少症	22	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
血小板減少症	29	なし	NA	なし	なし	なし	非重篤	1
鼻咽頭炎	57	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
好中球減少症	57	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
貧血	85	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
好中球減少症	85	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
貧血	114	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	2
関節痛	114	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	1
貧血	128	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	3
脱水	128	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
好中球減少症	142	あり	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
貧血	170	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
疲労	170	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2

感染性関節炎	195	なし	あり	休薬	休薬	あり	重篤	3
敗血症	195	なし	あり	休薬	休薬	あり	重篤	3
感染性関節炎	205	なし	あり	休薬	休薬	あり	非重篤	2
貧血	268	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	3
浮動性めまい	295	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
呼吸困難	295	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
貧血	302	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
貧血	330	なし	なし	休薬	休薬	あり	重篤	3
脱水	330	なし	なし	休薬	休薬	あり	重篤	3
疲労	330	なし	なし	休薬	休薬	なし	非重篤	3
倦怠感	330	なし	なし	休薬	休薬	なし	非重篤	3
貧血	348	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
治験依頼者の見解								
ポマリドミドによる治験治療と敗血症及び右膝の感染 - 滑液との時間的関連性は，ポマリドミドに関連がないことを示唆しているが，併用された被疑薬デキサメタゾンに関連ありと判断される。 治療と脱水及び貧血との因果関係は, 基礎疾患である多発性骨髄腫の交絡が存在するため多分なしと判断される。								

被験者番号：1011008			
投与群：3 mg 群	人種：白人	性別：男性	年齢：74
既往歴・合併症：Neuropathy peripheral，Squamous cell carcinoma of skin，Osteoarthritis，Arthralgia，Prostate cancer，VIIth nerve paralysis，Musculoskeletal discomfort，Pain in extremity，Myelodysplastic syndrome，Anaemia，Gastritis，Fatigue，Decreased appetite，Spinal compression fracture，Angiopathy，Neuralgia，Musculoskeletal pain，Musculoskeletal chest pain,			
治験薬投与期間：2009 年 1 月 15 日～2009 年 6 月 14 日			
併用薬 : ALLOPURINOL，ACETYLSALICYLIC ACID，ZOLEDRONIC ACID，FILGRASTIM，DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE, CIPROFLOXACIN, PARACETAMOL, NEUTRA-PHOS, EPOETIN ALFA, CEFAZOLIN SODIUM			
有害事象			

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
高尿酸血症	-5	なし	NA	NA	NA	あり	非重篤	1
好中球減少症	8	なし	NA	NA	NA	なし	非重篤	1
血小板減少症	8	なし	NA	NA	NA	なし	非重篤	1
好中球減少症	15	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	3
血小板減少症	15	あり	NA	NA	NA	なし	非重篤	3
貧血	22	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
疲労	22	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
好中球減少症	22	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	4
呼吸困難	22	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
血小板減少症	22	あり	NA	休薬/減量	NA	なし	非重篤	4
低リン酸血症	28	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
好中球減少症	28	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
好中球減少症	33	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	3
血小板減少症	33	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
貧血	36	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
好中球減少症	36	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
貧血	44	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
好中球減少症	44	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
高尿酸血症	47	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
低リン酸血症	47	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
好中球減少症	54	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
血小板減少症	54	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
血小板減少症	58	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	3
貧血	61	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
血小板減少症	61	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	4
好中球減少症	63	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
血小板減少症	63	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	3
血小板減少症	67	あり	NA	休薬	NA	なし	非重篤	2
貧血	77	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	3

貧血	79	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
貧血	89	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
貧血	91	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
呼吸困難	91	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
好中球減少症	96	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	3
血小板減少症	96	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
貧血	98	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	3
好中球減少症	103	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
失神	107	あり	NA	休薬	NA	なし	重篤	3
貧血	114	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
血小板減少症	126	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
鼻閉	128	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
第二度房室ブロック	169	あり	NA	NA	NA	あり	重篤	3
治験依頼者の見解								
治療と失神との時間的関連性は，因果関係が疑われることを示唆している。投与中止後に当該事象が消失したことからも裏付けられる。 治療と第二度 AV ブロックとの時間的関連性は因果関係が疑われることを示唆している。								

被験者番号：1011009			
投与群：4 mg 群	人種：白人	性別：女性	年齢：78
既往歴・合併症：Anaemia，Nausea，Seasonal allergy，Insomnia，Radical hysterectomy，Hypercholesterolaemia，Osteoporosis，Hypertension，Back pain，Spinal compression fracture，Deep vein thrombosis，Fatigue，Diarrhoea，Hepatitis			
治験薬投与期間：2009 年 1 月 22 日～2009 年 10 月 21 日			
併用薬：PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE，CALCIUM CARBONATE，VALSARTAN，CETIRIZINE，PROCHLORPERAZINE MALEATE，WARFARIN SODIUM，TEMAZEPAM，LOMOTIL，ACETYLSALICYLIC ACID，HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE，SODIUM CHLORIDE，PARACETAMOL，CIPROFLOXACIN，OXYCODONE，DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE，LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE，MAGNESIUM SULFATE，POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC，FILGRASTIM，EPOETIN ALFA，ELECTROLYTE SOLUTIONS，MENADIONE，PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE，IBUPROFEN			
有害事象			

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
下痢	3	なし	NA	休薬	NA	あり	重篤	3
発疹	3	あり	NA	休薬	NA	なし	非重篤	1
無力症	3	あり	NA	休薬	NA	あり	重篤	3
貧血	4	なし	NA	休薬	NA	なし	非重篤	3
好中球減少症	4	なし	NA	休薬	NA	なし	非重篤	3
貧血	5	なし	NA	休薬	NA	なし	非重篤	1
脱水	5	なし	NA	なし	なし	あり	非重篤	2
好中球減少症	5	なし	NA	休薬	NA	なし	非重篤	1
尿路感染	5	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
好中球減少症	12	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
好中球減少症	22	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
貧血	29	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
貧血	37	あり	NA	なし	なし	あり	非重篤	2
疲労	78	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
悪心	83	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
嘔吐	83	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
びくびく感	85	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
好中球減少症	106	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
悪心	129	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
嘔吐	129	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
下痢	130	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
脱水	134	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
疲労	134	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
尿路感染	138	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
貧血	197	あり	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
悪心	197	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	1

INR 増加	240	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	3
筋骨格系胸痛	272	あり	あり	なし	なし	あり	重篤	2
治験依頼者の見解								
治療と脱力及び下痢との因果関係は，ウイルス性疾患の交絡が存在するため多分なしと判断される。 治療と胸痛との時間的関連性は，因果関係が疑われることを示唆している。デキサメタゾンも同様に交絡因子の可能性があった。他の要因として高血圧の病歴及び多発性骨髄腫の基礎疾患の可能性があった。								

被験者番号：1011010			
投与群：4 mg 群	人種：白人	性別：男性	年齢：80

既往歴・合併症：Neutropenia，Congenital aplastic anaemia，Deafness bilateral，Diverticulum，Gastrooesophageal reflux disease，Hiatus hernia，Fatigue，Drug hypersensitivity，Herpes zoster，Pharyngitis，Pneumonia，Blood creatinine decreased，Blood phosphorus decreased，Decreased appetite，Hypercholesterolaemia，Musculoskeletal discomfort，Osteoarthritis，Renal failure chronic，Benign prostatic hyperplasia，Erythema，Chondroplasty，Hypertension，Transurethral prostatectomy，Pericarditis，Azotaemia，Dyspnoea，Drug eruption，Ureteral stent insertion，Fanconi syndrome，Flank pain，Hydronephrosis，Hydroureter，Pulmonary embolism，Dysgeusia，Abdominal discomfort，Diarrhoea，Eye pain，Lacrimation increased，Humerus fracture，Thrombocytopenia，Constipation，Pain，Upper respiratory tract infection，Urinary retention，Nausea，Increased tendency to bruise

治験薬投与期間：2009 年 2 月 5 日～2010 年 5 月 26 日

併用薬：POTASSIUM CHLORIDE，BISELECT，BISACODYL，ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM，TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE，ACETYLSALICYLIC ACID，POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC，SODIUM CHLORIDE，SODIUM BICARBONATE，LACTULOSE，MAGNESIUM CITRATE，SENNOSIDE A+B，DOCUSATE SODIUM，FILGRASTIM，MAGNESIUM OXIDE，MUPIROCIN，CEFTRIAXONE，VANCOMYCIN，PIP/TAZO，WARFARIN SODIUM，DOXYCYCLINE，FOLIC ACID

有害事象

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
血中クレアチニン増加	8	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
血中カリウム減少	8	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
食欲減退	15	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
血中クレアチニン増加	15	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
疲労	15	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
血中リン減少	15	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
筋痙縮	15	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
無力症	15	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
好中球減少症	20	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	3
便秘	23	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
食欲減退	26	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
好中球減少症	26	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
便秘	29	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
好中球減少症	43	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
血中クレアチニン増加	50	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
好中球減少症	57	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
好中球減少症	71	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
味覚異常	78	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
血中リン減少	99	なし	NA	なし	なし	なし	非重篤	1
血中クレアチニン増加	127	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
嘔吐	153	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
血中クレアチニン増加	155	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
血中リン減少	155	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	3
感覚鈍麻	155	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
擦過傷	225	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	2
咳嗽	243	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
血中クレアチニン増加	243	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
高マグネシウム血症	243	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
血小板減少症	243	あり	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
関節痛	253	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
関節腫脹	253	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
挫傷	253	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1

腹痛	253	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
倦怠感	253	あり	あり	休薬	休薬	なし	非重篤	2
擦過傷	253	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
筋力低下	253	あり	あり	休薬	休薬	なし	非重篤	2
頻尿	253	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
尿失禁	253	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
感覚鈍麻	259	なし	なし	休薬	休薬	なし	非重篤	2
血中クレアチニン増加	267	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
疲労	267	あり	あり	なし	なし	なし	非重篤	1
血中リン減少	267	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
血中カリウム減少	267	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	2
倦怠感	267	あり	あり	なし	なし	なし	非重篤	1
筋痙縮	267	あり	あり	なし	なし	なし	非重篤	1
無力症	267	あり	あり	なし	なし	なし	非重篤	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	281	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
血小板減少症	281	あり	あり	なし	なし	なし	非重篤	1
血中リン減少	351	あり	あり	なし	なし	なし	非重篤	3
末梢性ニューロパチー	379	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
蜂巣炎	391	あり	なし	休薬	なし	なし	重篤	3
深部静脈血栓症	392	あり	なし	休薬	休薬	あり	重篤	3
四肢膿瘍	393	なし	なし	休薬	休薬	あり	重篤	3
深部静脈血栓症	400	あり	なし	休薬	休薬	あり	非重篤	2
血中リン減少	414	あり	あり	なし	なし	なし	非重篤	2
蜂巣炎	440	なし	なし	休薬	休薬	あり	重篤	3
貧血	477	あり	なし	なし	なし	なし	非重篤	3
筋力低下	477	あり	なし	休薬	休薬	なし	非重篤	3
好中球減少症	477	あり	なし	休薬	休薬	あり	重篤	3
血小板減少症	477	あり	なし	なし	なし	なし	非重篤	2

治験依頼者の見解

治療と左下肢の深部静脈血栓症及び左下肢の蜂巣炎との時間的関連性は，因果関係が疑われることを示唆しているが，他の要因として基礎疾患，血栓塞栓性事象の既往歴，併発した膿瘍を伴う下肢損傷の可能性があった。
治療と感染（右足の蜂巣炎）との因果関係は，多発性骨髄腫の基礎疾患の交絡が存在するため関連なしと判断される。
治療と好中球減少症との時間的関連性は，因果関係が疑われることを示唆しているが，他の要因として多発性骨髄腫の基礎疾患の可能性があった。

被験者番号：1011014

投与群：5 mg 群	人種：白人	性別：女性	年齢：38

既往歴・合併症：Anaemia，Neutropenia，Anxiety，Fatigue，Back pain，Arthralgia，Spinal compression fracture，Herpes zoster，Neuropathy peripheral，Flank pain，Abdominal pain，Rib fracture，Bone lesion，Upper respiratory tract infection，Nasopharyngitis，Rhinitis，Cough，Groin pain，Musculoskeletal discomfort

治験薬投与期間：2009 年 7 月 23 日～2010 年 3 月 3 日

併用薬：LORAZEPAM，ACICLOVIR，ZOLEDRONIC ACID，CALCIUM，ACETYLSALICYLIC ACID，PEGFILGRASTIM，ONDANSETRON，FENTANYL，EPOETIN ALFA，IRON，AUGMENTIN，MAGNESIUM OXIDE，MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE，FILGRASTIM，SALBUTAMOL，IPRATROPIUM BROMIDE，SODIUM CHLORIDE，PALIVIZUMAB，MVI，RIBAVIRIN，VITAMIN D NOS，ZOLEDRONIC ACID

有害事象

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
骨溶解	-8	なし	NA	NA	NA	あり	重篤	3
好中球減少症	22	あり	NA	減量	NA	あり	非重篤	4
疲労	29	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
脱毛症	29	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
高カルシウム血症	29	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
悪心	30	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
好中球減少症	43	あり	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
貧血	50	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	2

好中球減少症	85	あり	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
激越	141	なし	あり	なし	なし	なし	非重篤	1
咳嗽	141	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
副鼻腔炎	147	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	1
好中球減少症	169	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	2
筋痙縮	197	あり	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
便秘	197	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
高カルシウム血症	197	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
低マグネシウム血症	197	あり	なし	休薬	休薬	あり	非重篤	1
肺浸潤	207	なし	なし	休薬	休薬	あり	重篤	3
発熱	227	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
貧血	232	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	2
疲労	232	なし	あり	なし	なし	なし	非重篤	2
頭痛	232	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
倦怠感	232	あり	あり	なし	なし	なし	非重篤	2
血小板減少症	232	あり	なし	休薬	休薬	なし	非重篤	3
RS ウイルス感染	236	なし	なし	休薬	NA	あり	重篤	3

治験依頼者の見解

骨溶解発現は，治験の投与前段階に認められ，皮質の菲薄化を伴う左大腿部の溶解性病変の外科的修復時に治験薬の投与を受けていなかった。治験担当医師は，事象は多発性骨髄腫の基礎疾患に起因すると判断した。
治療と肺浸潤との因果関係は多発性骨髄腫の基礎疾患及び推定される合併症により多分なしと判断される。
治療と感染（RSV - RS ウイルス）との因果関係は基礎疾患及び合併症の交絡が存在するため多分なしと判断される。

被験者番号：1011016

投与群：4 mg 群	人種：白人	性別：男性	年齢：45

既往歴・合併症：Thrombocytopenia，Arrhythmia，Seasonal allergy，Bronchitis，Pneumonia，Facial bones fracture，Foot fracture，Intervertebral disc protrusion，Anxiety，Rash，Anaemia，Gastrooesophageal reflux disease，Nausea，Pyrexia，Hyperalbuminaemia，Insomnia，Renal failure acute，Dyspnoea，Deep vein thrombosis，Hypertension，Abdominal distension，Fatigue，Hyperglycaemia，Bone pain

治験薬投与期間：2009 年 10 月 2 日～2009 年 10 月 22 日

併用薬：ACICLOVIR，INSULIN GLARGINE，MINOXIDIL，ACETYLSALICYLIC ACID，LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE，METHYLPREDNISOLONE，FILGRASTIM，AZITHROMYCIN，CEFTAZIDIME，FAMOTIDINE，OSELTAMIVIR PHOSPHATE，VANCOMYCIN，RAMIPRIL，ZOLPIDEM TARTRATE，CARVEDILOL，DIGOXIN，INSULIN LISPRO

有害事象

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
アレルギー性そう痒症	2	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
アレルギー性浮腫	5	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
アレルギー性浮腫	8	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
鼻出血	8	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
アレルギー性浮腫	8	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
アレルギー性そう痒症	8	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
貧血	15	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
疲労	15	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
好中球減少症	15	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
咳嗽	21	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
倦怠感	21	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
鼻閉	21	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
好中球減少症	21	なし	NA	中止	NA	あり	非重篤	4
血小板減少症	22	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
疲労	25	なし	NA	NA	NA	なし	非重篤	1
高血糖	25	なし	NA	NA	NA	なし	非重篤	3
好中球減少症	25	なし	NA	NA	NA	あり	非重篤	3
インフルエンザ	38	なし	なし	NA	NA	あり	重篤	4
白血球減少症	38	なし	なし	NA	NA	なし	重篤	4
肺炎	38	なし	なし	NA	NA	あり	重篤	4

血小板減少症	38	なし	なし	NA	NA	なし	重篤	4
治験依頼者の見解								
治療と白血球減少症，A 型インフルエンザ陽性，肺炎 - 肺浸潤による死亡及び血小板減少症との因果関係は基礎疾患の多発性骨髄腫の進行及び合併症，感染合併症の交絡が存在するため多分なしと判断される。治療と多発性骨髄腫の病勢進行による死亡との因果関係は基礎にある骨髄腫の交絡が存在するため多分なしと判断される。								

被験者番号：1021006			
投与群：4 mg 群	人種：白人	性別：男性	年齢：70
既往歴・合併症：Tonsillectomy，Appendicectomy，Arthroscopy，Muscle atrophy，Osteoarthritis，Hypertension，Left ventricular hypertrophy，Mitral valve prolapse，Cardiac murmur，Diabetes mellitus，Rosacea，Hypercholesterolaemia，Benign prostatic hyperplasia，Anaemia，Thrombocytopenia，Drug eruption，Neuropathy peripheral，Fatigue，Inguinal hernia，Nocturia，Hernia repair，Atrioventricular block complete，Cardiac pacemaker insertion，Neutropenia，Osteonecrosis of jaw，Sick sinus syndrome，Upper respiratory tract infection，Squamous cell carcinoma of skin，Gastrooesophageal reflux disease，Osteolysis			
治験薬投与期間：2009 年 2 月 11 日～2009 年 3 月 1 日			
併用薬：THIOCTIC ACID，ATORVASTATIN，GLUCOSAMINE W/CHONDROITIN SULFATE，HYDROCHLOROTHIAZIDE，FOLIC ACID W/VITAMIN B NOS，PIROXICAM，QUINAPRIL，TOCOPHEROL，ACETYLSALICYLIC ACID，PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE，AUGMENTIN，MAGNESIUM OXIDE，OMEPRAZOLE，DOCUSATE SODIUM，OXYCODONE，OXYCODONE HYDROCHLORIDE，ALLOPURINOL，LIDOCAINE，PREDNISONE，LORAZEPAM，CITALOPRAM HYDROBROMIDE，GABAPENTIN，ATOVAQUONE，MIRTAZAPINE，CIPROFLOXACIN，ACETYLCARNITINE，FIRST-GENERATION CEPHALOSPORINS，SALBUTAMOL，GUAIFENESIN，ACICLOVIR，ALFUZOSIN			
有害事象			

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
肋骨骨折	-19	なし	NA	NA	NA	あり	非重篤	2
腹部膨満	8	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
食欲減退	15	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
背部痛	15	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
便秘	19	あり	NA	NA	NA	あり	非重篤	2
髄膜転移	19	なし	NA	中止	NA	あり	重篤	3
尿失禁	20	なし	NA	NA	NA	あり	非重篤	3
便失禁	20	なし	NA	NA	NA	あり	非重篤	3
おとがいしびれ症候群	32	なし	NA	NA	NA	あり	非重篤	2
不眠症	32	なし	NA	NA	NA	あり	非重篤	2
尿路感染	32	なし	NA	NA	NA	あり	非重篤	2
うつ病	36	あり	NA	NA	NA	あり	非重篤	2
薬疹	36	あり	NA	NA	NA	なし	非重篤	1
咳嗽	36	なし	NA	NA	NA	あり	非重篤	2

治験依頼者の見解

治療と骨髄腫の軟膜・髄膜転移との因果関係は基礎疾患の交絡が存在するため多分なしと判断される。

被験者番号：1021008			
投与群：5 mg 群	人種：白人	性別：女性	年齢：63
既往歴・合併症：Appendicectomy，Tonsillectomy，Osteolysis，Bone pain，Pathological fracture，Diverticulitis，Anaemia，Colectomy，Fibromyalgia，Intervertebral disc degeneration，Neuropathy peripheral，Rib fracture，Depression，Insomnia，Headache，Aspartate aminotransferase increased，Blood amylase increased，Lipase increased，Osteoarthritis，Nerve block，Pyrexia，Thrombocytopenia，Femur fracture，Bone operation，Fatigue			
治験薬投与期間：2009 年 4 月 2 日～2009 年 12 月 15 日			
併用薬：URSODEOXYCHOLIC ACID，ONDANSETRON HYDROCHLORIDE，PREGABALIN，OXYCODONE，PREDNISONE，BACTRIM，OMEPRAZOLE，LIDOCAINE，METHYLPREDNISOLONE ACETATE，GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR，ENOXAPARIN，ROPINIROLE，KETOROLAC TROMETHAMINE，LEVOFLOXACIN，MORPHINE，FLUCONAZOLE，OXYCOCET，CEFEPIME，LORAZEPAM，VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE，HYDROCODONE BITARTRATE，ACICLOVIR，ESCITALOPRAM，ZOLPIDEM TARTRATE			
有害事象			

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
単純ヘルペス	-6	なし	NA	NA	NA	あり	非重篤	2

そう痒症	1	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
坐骨神経痛	1	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
頭痛	7	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
骨病変	7	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
滑液包炎	7	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
血便排泄	15	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
鼓腸	15	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
好中球減少症	15	なし	NA	休薬/減量	NA	あり	非重篤	4
口の感覚鈍麻	33	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
末梢性ニューロパチー	33	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
深部静脈血栓症	39	あり	NA	休薬	NA	あり	重篤	3
末梢性浮腫	57	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
おとがいしびれ症候群	58	なし	NA	なし	なし	なし	非重篤	1
骨梗塞	58	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	3
筋骨格痛	58	なし	NA	なし	なし	なし	非重篤	2
血腫	85	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
血腫	85	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
上腕骨骨折	97	なし	なし	なし	なし	あり	重篤	3
尿路感染	138	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	2
大腿骨骨折	139	なし	なし	なし	なし	あり	重篤	3
発熱	151	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
血小板数減少	151	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	4
処置による疼痛	155	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	1
皮膚真菌感染	165	なし	あり	なし	なし	あり	非重篤	2
発熱	190	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
出血	201	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	3
食欲減退	201	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
処置後感染	211	なし	なし	休薬	休薬	あり	非重篤	3
疲労	221	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
発熱	221	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
湿性咳嗽	221	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	1
倦怠感	221	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	2
鼻炎	221	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
尿路感染	222	なし	なし	休薬	なし	あり	非重篤	3
血小板数減少	236	あり	なし	減量	減量	あり	非重篤	4

治験依頼者の見解

治療と左下肢の血栓の疑いとの時間的関連性は，因果関係が多分ありであることを示唆している。しかし，他の要因として基礎疾患の可能性があった。
治療と左右の上腕の骨折との因果関係は，基礎疾患である多発性骨髄腫及び上腕の骨病変を含む重大な骨疾患の病歴の交絡が存在するため関連なしと判断される。
治療と左下肢の再骨折との因果関係は，広範囲に及ぶ骨疾患の病歴及び多発性骨髄腫の基礎疾患の交絡が存在するため多分なしと判断される。

被験者番号：1021012

投与群：5 mg 群	人種：白人	性別：女性	年齢：47

既往歴・合併症：Neck pain，Hyperviscosity syndrome，Constipation，Neuropathy peripheral，Anxiety，Depression，Obstructive airways disorder，Fatigue，Adrenal insufficiency，Hypothyroidism，Back pain，Osteopenia，Anaemia，Kyphoscoliosis

治験薬投与期間：2009 年 8 月 4 日～2009 年 9 月 15 日

併用薬：PAMIDRONATE DISODIUM，THYROID，CALCIUM W/MAGNESIUM，LEVOGLUTAMIDE，OMEPRAZOLE，PROBIOTICS，ACETYLSALICYLIC ACID，ACICLOVIR，HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE，MORPHINE，PROCHLORPERAZINE MALEATE，FILGRASTIM，LEVOFLOXACIN，GABAPENTIN，PREDNISONE

有害事象

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
背部痛	8	なし	なし	なし	なし	あり	重篤	3
口内乾燥	23	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1

下痢	23	なし	NA	なし	なし	なし	非重篤	1
悪心	23	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	1
好中球減少症	23	あり	NA	減量	NA	あり	非重篤	4
複視	29	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
治験依頼者の見解								
治療と非常に激しい腰痛との因果関係は基礎疾患及び以前に発現した背部痛の障害の交絡が存在するため多分なしと判断される。								

被験者番号：1031001			
投与群：2 mg 群	人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人	性別：男性	年齢：63
既往歴・合併症：Vasectomy，Drug hypersensitivity，Benign tumour excision，Chondropathy，Hypertension，Back pain，Thrombocytopenia，Fatigue，Blood testosterone decreased，Hypercalcaemia，Hypokalaemia，Intervertebral disc degeneration，Osteoarthritis，Deep vein thrombosis，Gastrooesophageal reflux disease，Type 2 diabetes mellitus，Hypercholesterolaemia，Rhinitis allergic，Neuropathy peripheral，Cataract operation，Cough，Sinus operation，Anaemia			
治験薬投与期間：2008 年 7 月 1 日～2008 年 7 月 21 日			
併用薬：GLIPIZIDE，CETIRIZINE，FLUTICASONE，INSULIN，RABEPRAZOLE，CO-DIOVAN，ATORVASTATIN，LATANOPROST，PIOGLITAZONE，POTASSIUM CHLORIDE，ACETYLSALICYLIC ACID，PARACETAMOL，CALCIUM，HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE，ZOLEDRONIC ACID，SENOKOT-S，FAMCICLOVIR，LIDOCAINE，SODIUM CHLORIDE，OXYCODONE，PAMIDRONATE DISODIUM，HYDROMORPHONE，METAXALONE，MORPHINE，MAGNESIUM SULFATE，DEXAMETHASONE，FENTANYL，GLYCOPYRRONIUM BROMIDE，KETOROLAC，NEOSTIGMINE，PROPOFOL，ROCURONIUM，VANCOMYCIN，PETHIDINE，CEFEPIME，DOCUSATE SODIUM，FEXOFENADINE，FUROSEMIDE，PANTOPRAZOLE，CALCITONIN，HYDROCODONE，MANNITOL，CLONIDINE，LEVOFLOXACIN，EPOETIN ALFA，DAPTOMYCIN，SEVELAMER HYDROCHLORIDE，BISACODYL，LACTULOSE，MACROGOL，NICOTINAM. W/PYRIDOXI. HCL/RIBOFL./THIAM. HCL，AMLODIPINE，BOOST			

有害事象

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
血小板減少症	-5	なし	NA	NA	NA	なし	非重篤	3
高カルシウム血症	1	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
食道炎	2	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
副鼻腔炎	2	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
筋痙縮	5	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
背部痛	9	なし	NA	なし	NA	あり	重篤	3
脱水	9	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
呼吸困難	9	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
高カルシウム血症	9	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
血小板減少症	9	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	3
貧血	10	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
錯乱状態	10	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
便秘	10	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
高カルシウム血症	10	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
背部痛	12	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
痔核	12	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
鼻出血	18	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
背部痛	26	なし	NA	NA	NA	あり	重篤	3
無力症	26	なし	NA	NA	NA	なし	非重篤	1
背部痛	30	なし	NA	NA	NA	あり	非重篤	2
菌血症	39	なし	NA	NA	NA	あり	重篤	3
錯乱状態	39	なし	NA	NA	NA	あり	重篤	3
腎不全	39	なし	NA	NA	NA	あり	重篤	4
脱水	40	なし	NA	NA	NA	なし	非重篤	1
発熱	40	なし	NA	NA	NA	なし	非重篤	1
血尿	45	なし	NA	NA	NA	なし	非重篤	1
末梢性浮腫	47	なし	NA	NA	NA	あり	非重篤	1

治験依頼者の見解

治療と背部痛との時間的関連性は，因果関係が疑われることを示唆しているが，複数の治療にもかかわらず基礎疾患が進行したことを考慮し多分なしと判断される。

治療と腎不全，錯乱，菌血症との時間的関連性は，因果関係が疑われることを示唆しているが，基礎疾患を考慮し多分なしと判断される。他の要因として基礎疾患の病歴及びいくつかの併用薬投与の可能性があった。

被験者番号：1031003

投与群：3 mg 群	人種：白人	性別：女性	年齢：70

既往歴・合併症：Gastric ulcer haemorrhage，Back pain，Dermatitis contact，Insomnia，Fatigue，Oedema peripheral，Osteoporosis，Pneumonia，Spinal column stenosis，Neuropathy peripheral，Depression，Gastrooesophageal reflux disease，Pruritus generalised，Diarrhoea，Nausea，Headache，Pancytopenia，Drug hypersensitivity，Folliculitis，Cataract，Bronchitis，Renal failure chronic，Musculoskeletal pain，Joint range of motion decreased，Pain in extremity，Early satiety，Bradycardia

治験薬投与期間： 2008 年 9 月 9 日～2009 年 1 月 14 日

併用薬：ESCITALOPRAM OXALATE，PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE，LANSOPRAZOLE，MULTIVITAMIN，AXOTAL，PROCHLORPERAZINE，DARBEPOETIN ALFA，ACETYLSALICYLIC ACID，LORATADINE，DESLORATADINE，METHYLPREDNISOLONE ACETATE，METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE，PREDNISONE，NYSTATIN，ESZOPICLONE，BACTRIM，BENZONATATE，CEFDINIR，LEVOSALBUTAMOL HYDROCHLORIDE，CLINDAMYCIN，HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE， PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE，SODIUM CHLORIDE，VANCOMYCIN，CEFEPIME，GLUCOSE，DEXAMETHASONE，LIDOCAINE HYDROCHLORIDE，ALPRAZOLAM，LORAZEPAM，CEFTRIAXONE，DIPHENHYDRAMINE，HYDROCORTISONE，POTASSIUM CHLORIDE，PARACETAMOL，MAGNESIUM SULFATE，AMLODIPINE，IMMUNOGLOBULIN，ONDANSETRON，OXYCODONE

有害事象

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
蕁麻疹	2	あり	NA	休薬	NA	あり	非重篤	2
錯乱状態	16	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
粘膜の炎症	18	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
腹痛	22	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
嘔吐	22	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
尿路感染	23	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
呼吸困難	70	なし	NA	なし	なし	なし	非重篤	1
肺感染	70	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	2
不安	124	なし	なし	なし	なし	あり	非重篤	2
咽頭膿瘍	124	あり	あり	休薬	休薬	あり	重篤	3
敗血症	124	あり	あり	休薬	休薬	あり	重篤	3

治験依頼者の見解

治療と咽頭膿瘍及び正常な好中球数を伴う感染との時間的関連性は，因果関係が疑われることを示唆している。

被験者番号：1031004

投与群：4 mg 群	人種：白人	性別：男性	年齢：71

既往歴・合併症：Tonsillectomy，Appendicectomy，Spinal laminectomy，Vasectomy，Cholecystectomy，Diabetes mellitus，Fatigue，Umbilical hernia repair，Hyperlipidaemia，Hypertension，Coronary artery disease，Coronary artery bypass，Haemorrhoids，Intervertebral disc protrusion，Renal stone removal，Deafness bilateral，Catheterisation cardiac，Colon polypectomy，Diarrhoea，Dyspnoea，Pancytopenia，Stem cell transplant，Atrial fibrillation，Pulmonary oedema，Benign prostatic hyperplasia，Insomnia，Biopsy prostate，Therapeutic procedure，Diverticulitis，Intestinal resection，Skin neoplasm excision，Lobar pneumonia，Pneumococcal sepsis，Abdominal pain

治験薬投与期間：2008 年 11 月 18 日～2008 年 12 月 8 日

併用薬：ATENOLOL，GEMFIBROZIL，PARACETAMOL，INSULIN LISPRO，INSULIN GLARGINE，ATORVASTATIN CALCIUM，ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM，OMEGA-3 FATTY ACIDS，WARFARIN SODIUM，LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE，TEMAZEPAM，TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE，CEFUROXIME AXETIL，RESPAIRE-SR-120，CARISOPRODOL，ETODOLAC，HYDROCODONE，METAXALONE，CALCIUM GLUCONATE，SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE，DIPHENHYDRAMINE，LOPERAMIDE，OMEPRAZOLE，PHYTOMENADIONE，SODIUM BICARBONATE，SODIUM CHLORIDE，TAMSULOSIN，THROMBIN，DESMOPRESSIN，FUROSEMIDE，LORAZEPAM，SILVER NITRATE，A & D OINTMENT，ZINC OXIDE，SALBUTAMOL，CLONIDINE，ZOLPIDEM，FENTANYL，MIDAZOLAM，NIFEDIPINE，MULTIVITAMIN

有害事象

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
アレルギー性鼻炎	-7	なし	NA	NA	NA	あり	非重篤	1
背部痛	18	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2

カテーテル留置部位出血	22	なし	NA	NA	NA	あり	非重篤	2
腎不全	22	なし	NA	中止	NA	あり	重篤	3
不安	24	なし	NA	NA	NA	あり	非重篤	1
低カルシウム血症	24	あり	NA	NA	NA	なし	非重篤	2
気管支炎	25	なし	NA	NA	NA	なし	非重篤	2
治験依頼者の見解								
治療と腎不全との時間的関連性は，因果関係が疑われることを示唆しているが，エトドラク（NSAID）の併用投与，インスリン療法を要する糖尿病，心房細動の合併症，多発性骨髄腫の基礎疾患を含む潜在的な交絡が存在することから多分関連なしである。								

被験者番号：1031008			
投与群：5 mg 群	人種：白人	性別：女性	年齢：64
既往歴・合併症：Menopause，Hypothyroidism，Back pain，Anaemia，Leukopenia，Abdominal pain，Upper respiratory tract infection，Headache，Herpes zoster，Nausea，Decreased appetite，Pain in extremity，Neuropathy peripheral，Insomnia，Drug eruption，Diarrhoea，Fatigue，Gastrooesophageal reflux disease，Rhinitis allergic			
治験薬投与期間：2009 年 7 月 23 日～2011 年 4 月 13 日			
併用薬：VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE，LEVOTHYROXINE，HYDROMORPHONE，PREGABALIN，DIPHENOXYLATE，OMEPRAZOLE，COLESTYRAMINE，ACETYLSALICYLIC ACID，FILGRASTIM，CALCIUM，LEVOFLOXACIN，CLARITHROMYCIN，MULTIVITAMIN，ASCORBIC ACID，ZINC，INFLUENZA VACCINE，EPOETIN ALFA，AMOXICILLIN，COTYLENOL，METOCLOPRAMIDE，SODIUM CHLORIDE，METRONIDAZOLE，DEXTRAN，PREDNISOLONE ACETATE，DIAZEPAM，BROMFENAC SODIUM，GATIFLOXACIN，INTEGRA F，HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE，PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE，PARACETAMOL，ONDANSETRON，CIPROFLOXACIN，IRON，OXYCODONE HYDROCHLORIDE，CEFTRIAXONE，DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE，IMMUNOGLOBULIN，GLUCOSAMINE			

有害事象

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
疲労	4	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
筋肉痛	15	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
好中球減少症	22	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
呼吸困難	49	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
発熱	49	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
好中球減少症	113	あり	NA	休薬	NA	あり	非重篤	3
歯感染	131	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
下痢	175	なし	NA	休薬	NA	あり	非重篤	3
悪心	175	なし	NA	休薬	NA	なし	非重篤	2
嘔吐	175	なし	NA	休薬	NA	あり	非重篤	2
好中球減少症	246	あり	NA	減量	NA	あり	非重篤	3
白内障	283	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
うつ病	283	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
筋骨格系胸痛	305	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
悪寒	312	あり	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
嘔吐	312	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
発熱	314	あり	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
敗血症	314	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	3
敗血症	319	なし	NA	休薬	NA	あり	重篤	3
脊椎圧迫骨折	358	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
帯状疱疹	433	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	2
骨痛	477	なし	なし	なし	なし	なし	非重篤	1
気道感染	518	あり	なし	なし	なし	あり	非重篤	2
末梢性浮腫	601	あり	あり	なし	なし	なし	非重篤	1
治験依頼者の見解								
敗血症は治験薬に多分関連なしであるが，免疫不全状態及びその後抜去された中心静脈カテーテルに関連ありと考えられた。								

被験者番号：1031009			
投与群：4 mg 群	人種：白人	性別：男性	年齢：67

既往歴・合併症：Haemolytic anaemia，Vitreous floaters，Vasectomy，Lymphadenopathy，Anogenital warts，Back pain，Neuropathy peripheral，Dysgeusia，Pyrexia，Respiratory tract infection，Fatigue，Deep vein thrombosis，Oedema peripheral，Rosacea，Constipation，Somnolence，Coronary artery disease，Myocardial infarction，Venous stenosis，Pancytopenia，Hyperglycaemia，Febrile neutropenia，Diarrhoea，Insomnia，Hypotension，Vomiting，Deafness bilateral，Nausea，Mucosal inflammation，Muscular weakness，Dyspnoea，Myalgia，Addison's disease，Vision blurred，Decreased appetite，Dizziness，Headache，Dry skin，Jugular vein thrombosis，Tinnitus，Pain in extremity，Claustrophobia，Benign prostatic hyperplasia，Vertigo，Pain，Epistaxis，Dehydration，Rhinitis allergic，Tachycardia，Pneumonia，Hypertension，Ataxia，Upper respiratory tract infection

治験薬投与期間：2009 年 10 月 8 日～2009 年 10 月 14 日

併用薬：MULTIVITAMIN，HYDROCORTISONE，OXYCODONE，OXYCODONE HYDROCHLORIDE，FUROSEMIDE，DALTEPARIN SODIUM，FERROUS SULFATE，LEVOFLOXACIN，EMOLLIENTS AND PROTECTIVES，PARACETAMOL，CEFTRIAXONE，VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE，TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE，MEGESTROL ACETATE，METOPROLOL，METRONIDAZOLE，PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE

有害事象

事象名	発現日	因果関係		処置		対症療法	重篤性	重症度
		CC-4047	Dex	CC-4047	Dex			
疲労	6	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	3
発疹	8	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
食欲減退	9	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	2
錯乱状態	9	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	1
うつ病	9	なし	NA	なし	NA	あり	非重篤	1
便失禁	9	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	2
筋力低下	9	なし	NA	なし	NA	なし	非重篤	3
肺炎	9	なし	NA	休薬	NA	あり	重篤	3

治験依頼者の見解

治療と肺炎による死亡との因果関係は，多発性骨髄腫の基礎疾患による免疫抑制によって引き起こされた致死的感染への感受性の交絡が存在するため，多分なしと判断される。

2.7.6.10 第 I 相 thorough QT 試験【CC-4047-CP-010】（海外）

2.7.6.10.1 試験の概要

健康成人男性を対象に，海外で実施したポマリドミドの第 I 相 thorough QT 試験【CC-4047-CP-010】の概要を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1　第 I 相 thorough QT 試験【CC-4047-CP-010】の概要

治験の標題：
健康男性被験者を対象に QT 間隔に及ぼすポマリドミドの影響を評価する第 I 相二重盲検 4 期クロスオーバー試験

プロトコール番号：CC-4047-CP-010

治験実施施設：米国 1 施設

治験期間：
最初の被験者の登録日　：2013 年 10 月 18 日
最後の被験者の最終観察日：2013 年 12 月 2 日

開発 Phase：
第 I 相

治験目的：

【主要目的】
- ベースライン値で調整した Fridericia 式を用いた補正 QT 間隔（QTcF）に対し，時間を一致させたときのポマリドミド投与時とプラセボ投与時の差を用いて，QT 間隔に及ぼすポマリドミドの影響を評価する。

【副次目的】
- 心電図パラメータ（心拍数，PR 間隔，QRS 幅，補正前 QT 間隔，心電図波形の形態的解析）に対するポマリドミド投与時とプラセボ投与時の差を評価する。
- ポマリドミドを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- ポマリドミド 4 及び 20 mg を単回経口投与したときのポマリドミドの薬物動態を評価する。

【探索的目的】
- 血漿中ポマリドミド濃度と QTc 間隔の変化との関連性を探索する。

治験方法：
本試験では，健康男性被験者を対象に単施設ランダム化二重盲検 4 群 4 期クロスオーバーデザインを用いて，QT 間隔に及ぼすポマリドミド単回経口投与の影響を評価した。
各投与順は，スクリーニング期，投与期（ベースライン期を含む），追跡調査期で構成され，さらに投与期は 4 つの期（第 1～4 期）で構成された。スクリーニング期で適格であることが確認された被験者は投与期に移行した。投与期の第 1 期では，被験者は治験薬投与日の前々日から投与後 2 日目まで治験実施施設に滞在し，ベースライン時の観察・検査を受けた後，治験薬が投与された。第 2～4 期では，被験者は治験薬投与日の前日から投与後 2 日目まで治験実施施設に滞在し，ベースライン時の観察・検査を受けた後，治験薬が投与された。被験者にはプラセボ，ポマリドミド 4 mg，ポマリドミド 20 mg，モキシフロキサシン（分析感度確認のための陽性対照）の 4 つの治験薬がランダム化された順に 4 期にわたって単回経口投与された。

治験薬	投与量（ランダム化された順に 4 期にわたって投与）
プラセボ	プラセボカプセル×5
ポマリドミド 4 mg	ポマリドミド 4 mg カプセル×1+プラセボカプセル×4
ポマリドミド 20 mg	ポマリドミド 4 mg カプセル×5
モキシフロキサシン（陽性対照）	モキシフロキサシン 400 mg 錠×1

治験薬は，各投与期（午前 8～11 時の間）に絶食下（投与前 8 時間以上及び投与後 4 時間絶食）で室温の無炭酸水の約 240 mL とともに投与された。また，前の投与期の投与日と次の投与期の投与日との間に 7～14 日間の washout 期間を設けた。なお，ポマリドミド及びプラセボは二重盲検下で投与され，陽性対照であるモキシフロキサシンはオープンラベル下で投与された。また，最終投与期（第 4 期）の投与後 2 日目の退所から 5～7 日後に電話で安全性の追跡調査を実施した。

ホルター心電図は，第 1 期の治験薬投与前日及び投与日，並びに第 2～4 期の投与日に約 24 時間モニタリングした。QT/QTc 評価のための 12 誘導心電図として，各投与期の治験薬投与 1 時間前，投与 30 分前，投与直前，投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，12，23 時間後（第 1 期の治験薬投与前日は投与日と同時刻）の記録を 3 記録ずつ抽出した。また，ホルター心電図のモニタリング開始時刻は各投与期のすべての測定日で同じにした。

血漿中ポマリドミド濃度測定用の血液検体が投与前，投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，12，23，32 時間後に採取された。また，血漿中モキシフロキサシン濃度測定用の血液検体が投与 1，1.5，2，3 時間後に採取された。

安全性では，試験期間を通して有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見をモニタリングした。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時　登録予定数：72 名

解析時　登録数：72 名

薬力学的作用解析対象集団：72 名

薬物動態解析対象集団：71 名

安全性解析対象集団：72 名

診断及び主な組入れ基準：

1.　選択基準

以下のすべての選択基準を満たす者を本試験の適格者とした。

1)　治験の内容を理解でき，自由意思で同意書に署名できる者

2)　治験責任医師とコミュニケーションがとれ，治験実施計画書上の要件を理解，遵守でき，試験スケジュールや規定の遵守に同意できる者

3)　男性，人種不問，年齢（同意取得時）が 18～50 歳で，身体所見から健康であると判断された者

4)　治験中（治験薬を投与していない期間も含む），治験薬の最終投与後 28 日間は，精管切除が成功している場合であっても，妊娠中又は妊娠可能な女性との性交渉を完全に控えるか，性交渉の際にコンドームを使用することに同意した者

5)　BMI が 18～30 kg/m^2 の者

6)　臨床検査値が正常範囲内，又は治験責任医師により許容範囲内と判断された者

7)　バイタルサインが以下の範囲内である者

- 体温が正常
- 仰臥位での収縮期血圧が 90～140 mmHg，拡張期血圧が 60～90 mmHg
- 脈拍数が 40～110 bpm

また，スクリーニング時に起立 5 分後のバイタルサインとして以下の起立性低血圧に関連する変動がみられない者

- 収縮期血圧が 20 mmHg を超えて低下
- 拡張期血圧が 10 mmHg を超えて低下
- 脈拍数が 20 bpm を超えて上昇

8)　スクリーニング時の 12 誘導心電図評価で正常又は臨床的に許容範囲内と判断され，QTcF が 430 ms 以下である者

9)　治験中及び治験薬の最終投与後最低 28 日間は，精子又は精液を提供しないことに同意した者

10)　治験中及び治験薬の最終投与後最低 28 日間は，本試験以外に全血又は血漿を提供しないことに同意した者

2.　除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する者は本試験の登録から除外した。

1)　臨床的に重要な神経系，消化管系，腎臓，肝臓，心血管系［高血圧，アテローム性動脈硬化症，心不全，上室性不整脈，心室性不整脈，脳卒中（脳血管発作），一過性脳虚血発作など］，精神系，呼吸器系（治療済み又は未治療の喘息及び慢性閉塞性肺疾患など），代謝系，内分泌系，血液系，アレルギー性の疾患，薬物アレルギー，IMiDs®薬剤に対する過敏症，モキシフロキサシンに対する過敏症，又はその他の重要な疾患の病歴がある者

2)　試験に参加した場合に容認できないリスクに曝される可能性のある又は試験データの解釈に混乱を与える可能性がある者

3) QT 延長症候群を有する一等親血縁者（親，兄弟姉妹，子供）を持つ者
4) ヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 未満の者
5) 以下のような心電図異常を有する者
- 仰臥位で 5 分間安静後の心拍数が < 40 bpm 又は > 110 bpm
- PR 間隔が > 220 ms
- QRS 幅が > 120 ms（程度を問わない脚ブロックを含む）
- QTcF が < 300 ms 又は > 430 ms
- ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群などの早期興奮の兆候
- 心臓ペースメーカーの装着
- 心房細動や心房粗動

6) QRS や T 波のデータ（QRS 波の不明瞭な立ち上がり，低い T 波，陰性 T 波又は T 波の終末部陰性化，TU 波結合，不明瞭な T 波オフセット，U 波の増高等）から，一貫した正確な QT 測定が困難であると治験責任医師が判断した者
7) 容易に除去できない神経筋アーチファクトがみられる者
8) 低カリウム血症，低マグネシウム血症がみられる者
9) 治験依頼者の同意なしに，治験薬投与開始前 30 日以内に全身又は局所用の処方せん医薬品（鎮痛薬，麻酔薬等）が投与された者
10) 治験依頼者の同意なしに，治験薬投与開始前 14 日以内に全身又は局所用の非処方せん医薬品（ビタミン剤，ミネラルサプリメント，ハーブ系医薬品を含む）を服用した者
11) 治験薬の吸収，分布，代謝，排泄に影響を及ぼす可能性のある外科的処置歴又は疾患（肥満治療など）がある者（虫垂切除，胆嚢切除は組み入れ可）
12) 治験薬投与開始前 8 週以内に全血又は血漿を提供した者
13) 治験薬投与開始前 2 年以内に薬物依存歴がある（精神疾患の診断・統計マニュアルの最新版に基づき診断），又は違法薬物のスクリーニング検査で陽性であった者
14) 治験薬投与開始前 2 年以内にアルコール依存歴がある（精神疾患の診断・統計マニュアルの最新版に基づき診断），又はアルコールのスクリーニング検査で陽性であった者
15) スクリーニング時に，血清肝炎を有する者，B 型肝炎ウイルス表面抗原，C 型肝炎ウイルス抗体の存在が確認されている者，又は HIV 抗体検査で陽性であった者
16) 他の研究用医薬品が，本試験の治験薬投与開始前 30 日以内，又はその研究用医薬品の消失半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に投与された者
17) スクリーニング時又は第 1 期の投与前々日のコチニン検査で，中等度又は重度の喫煙者であることが確認された者
18) 失神や起立性低血圧などの自律神経機能障害の病歴のある者
19) 試験に関与している者，又は試験に関与している者の家族

治験薬，用法・用量：

【使用製剤】

ポマリドミド：4 mg カプセル

プラセボ：ポマリドミド 4 mg カプセルと外観が同一のカプセル

モキシフロキサシン：400 mg 錠

【用法・用量】

ポマリドミド：割付けられたポマリドミドの投与期の 1 日目に 4 mg（1 カプセル）又は 20 mg（5 カプセル）を単回経口投与

プラセボ：割付けられたポマリドミド 4 mg 及びプラセボの投与期の 1 日目にそれぞれ 4 カプセル，5 カプセルを単回経口投与

モキシフロキサシン：割付けられたモキシフロキサシンの投与期の 1 日目に 400 mg（1 錠）を単回経口投与

治療期間：

治験実施施設での滞在期間は第 1 期で 4 日間（治験薬の投与前々日から投与後 2 日目まで），第 2～4 期で 3 日間（治験薬の投与前日から投与後 2 日目まで）であり，各投与期の間に 7～14 日の washout 期間を設けた。また，第 4 期の退所から 5～7 日後に安全性を電話により追跡調査した。

評価項目：

1. 薬力学的作用

薬力学的作用の評価項目は，以下のとおりであった。

- ベースライン値で調整した QTcF に対し, 時間を一致させたときのポマリドミド投与時とプラセボ投与時の差
- ベースライン値で調整したその他の心電図のパラメータ（RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅）に対し，時間を一致させたときのポマリドミド投与時とプラセボ投与時の差
- 心電図パラメータのカテゴリカル解析及び心電図波形の形態的解析

ホルター心電図は，第 1 期の治験薬投与前日及び投与日，並びに第 2～4 期の投与日に約 24 時間モニタリングした。QT/QTc 評価のための 12 誘導心電図として，各投与期の治験薬投与 1 時間前，投与 30 分前，投与直前，投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，12，23 時間後（第 1 期の治験薬投与前日は投与日と同時刻）の記録を 3 記録ずつ抽出した。ホルター心電図のモニタリング開始時刻は各投与期のすべての測定日で同じにした。また，薬力学的作用としての心電図の評価は中央検査機関が盲検下で実施した。なお，中央検査機関では同じ被験者の同一日のすべての心電図は同一の判定者によって評価された。

2. 薬物動態

C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F

血漿中ポマリドミド濃度測定用の血液検体は，投与前，投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，12，23，32 時間後に採取された。また，血漿中モキシフロキサシン濃度測定用の血液検体は，投与 1，1.5，2，3 時間後に採取された。

3. 安全性

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見を評価した。

統計手法：

1. 薬力学的作用

心電図パラメータ及び QTcF は，被験者ごとに各測定時点で抽出した 3 記録の平均として算出し，これを要約統計量の計算に用いた。治験薬の QT/QTc への影響を評価するために中心傾向の解析，カテゴリカル解析を行った。また，ホルター心電図から得られた心電図波形の形態的解析も実施した。

【中心傾向の解析】

治験薬投与後の QTcF のベースラインからの変化を評価するため，共変量としての投与薬剤，投与期，投与順，スケジュールされた時刻，投与とスケジュールされた時刻との交互作用，ベースライン値，さらには反復測定としてのスケジュールされた時刻を固定効果として ANCOVA 解析を行った。QTcF の投与群間の差（ここでは，ポマリドミド投与時とプラセボ投与時の QTcF の差）の片側 95%信頼区間（両側 90%信頼区間）の上限が 10 ms 未満であるかどうかを評価した。2 つのポマリドミド投与時（4 mg と 20 mg）とプラセボ投与時の QTcF の差の片側 95%信頼区間（両側 90%信頼区間）の上限が 10 ms 未満であれば，ポマリドミドは QTc の臨床的に重要な延長を引き起こさないと判定することとした。

RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，心拍数に対しても同様の解析を行った。

また，分析感度を評価するため，陽性対照であるモキシフロキサシン投与時の QTcF を評価した。モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時との QTcF の差の片側 95%信頼区間（両側 90%信頼区間）の下限が 5 ms を超えた場合，本試験方法は QTcF に及ぼす薬剤の影響を検出するための十分な分析感度を有すると判断することとした。

【カテゴリカル解析】

心電図パラメータのベースラインからの最大変化量及び絶対値に対し，以下の範囲でのカテゴリカル解析を実施した。

- QTcF のベースラインからの変化量：≤ 0 ms 又は増加なし，0 ms < ～ ≤ 30 ms の増加，30 ms < ～ ≤ 60 ms の増加，60 ms <の増加
- QTcF の絶対値：≤ 450 ms，450 ms < ～ ≤ 480 ms，480 ms < ～ ≤ 500 ms，500 ms <
- 心拍数の絶対値：> 110 bpm，< 40 bpm
- PR 間隔の絶対値が > 200 ms かつベースラインから > 25%増加
- QRS 幅の絶対値が > 100 ms かつベースラインから > 25%増加

- 心拍数の絶対値が < 40 bpm かつベースラインから > 25%低下
- 心拍数の絶対値が > 110 bpm かつベースラインから > 25%上昇

【心電図波形の形態的解析】
ホルター心電図から得られた 12 誘導心電図データを評価し，新たに認められた又は悪化した心電図異常を投与群ごとに要約した。

2. 薬物動態
薬物動態パラメータは，実際の検体採取時刻に対する血漿中濃度を用いてノンコンパートメント解析により算出した。薬物動態パラメータの要約統計量として，平均値，標準偏差，変動係数（CV%），幾何平均，幾何 CV%，最小値，中央値，最大値を算出した。

3. 安全性
有害事象は MedDRA（version 16.1）を用いてコード化し，その重症度は「軽度」,「中等度」,「高度」の 3 分類で判定した。また，治験薬との関連性は「関連あり」,「関連なし」の 2 分類で判定した。有害事象は MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。同じ被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は 1 件として集計した。有害事象のほか，死亡に至った有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象もそれぞれ集計することとした。
臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）及びバイタルサインは要約統計量及びベースラインからの変化を示した。12 誘導心電図，身体所見の結果は一覧で示した。

結果の要約：
1. 被験者背景
本試験には健康男性 72 名が登録され，4 つの治験薬（薬剤番号 1 : プラセボ，2 : ポマリドミド 4 mg，3 : ポマリドミド 20 mg，4 : モキシフロキサシン）を 4 期クロスオーバーで投与するため，4 つの投与順群（投与順 1243，2314，3421，4132）に各 18 名が割付けられた。
登録された 72 名中 64 名（88.9%）は治験実施計画書に従いすべての治験薬投与を完了し，8 名（11.1%）は試験中止となった。中止理由の内訳は「治験実施計画書からの逸脱」が 6 名，「有害事象発現」が 1 名，「追跡不能」が 1 名であった。
登録された 72 名のうち，44 名が白人，25 名が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。また，72 名の年齢の平均値 ± 標準偏差は 32.7 ± 7.56 歳，身長の平均値 ± 標準偏差は 174.41 ± 7.401 cm，体重の平均値 ± 標準偏差は 79.73 ± 10.537 kg であった。

2. 薬力学的作用の結果
陽性対照であるモキシフロキサシン投与時の結果から，本試験の分析感度が QTcF を評価する上で適切であることが確認された。
健康男性にポマリドミド 4 mg 又は 20 mg を単回投与したとき，ベースライン値で調整した QTcF（最小二乗平均）のプラセボ投与時との差はすべての測定時点で 5 ms 未満であり，その両側 90%信頼区間の上限もすべて 10 ms 未満であった。
また，QTcF のカテゴリカル解析の結果，ポマリドミド 4 mg 投与時又は 20 mg 投与時に，QTcF の絶対値が 450 ms を超えた被験者やベースラインからの変化量が 30 ms 超の増加を示した被験者はいなかった。心拍数，PR 間隔，QRS 幅のカテゴリカル解析でも，ベースラインからの変化量は小さく，臨床的に重要な変化は認められなかった。
以上より，本 thorough QT 試験の結果は陰性であり，ポマリドミドは 20 mg までの用量で QT 延長を引き起こさないことが示された。

3. 薬物動態の結果
ポマリドミド 20 mg を単回経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max}（いずれも幾何平均）は，4 mg を単回経口投与したときのそれぞれ約 5 倍，約 4.3 倍であった。t_{max}（中央値）は，ポマリドミド 4 mg 投与時，20 mg 投与時でそれぞれ 2.08 時間後，2.88 時間後であった。また，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F（いずれも幾何平均）は，ポマリドミド 4 mg 投与時と 20 mg 投与時で同様であった。

4. 安全性の結果
健康男性にポマリドミド 4 mg 又は 20 mg を単回経口投与したとき，有害事象はそれぞれ 70 名中 1 名（1.4%），68 名中 7 名（10.3%）に認められた。ポマリドミド投与時に発現した有害事象は 20 mg 投与時の「皮膚刺激」（2 名，2.9%）を除き，いずれも各 1 名（1.5%）のみの発現であった。

また，死亡や重篤な有害事象は発現せず，試験中止に至った有害事象として「紅斑」（中等度）がポマリドミド 20 mg 投与時の 1 名（1.5%）にのみ認められた。 その他，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見でも臨床的に意義のある変化や治験薬の投与に関連した明らかな傾向は認められなかった。 以上より，健康男性にポマリドミド 4 mg 及び 20 mg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題は認められなかった。
結論： 健康男性に対し，ポマリドミドの単回経口投与は 20 mg までの用量で QT 延長を引き起こさないことが示され，本 thorough QT 試験の結果は陰性であった。 また，健康男性にポマリドミド 4 mg 及び 20 mg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題は認められなかった。
報告書作成日：2014 年 7 月 25 日

2.7.6.10.2 試験成績の詳細

2.7.6.10.2.1 対象被験者

2.7.6.10.2.1.1 被験者の内訳

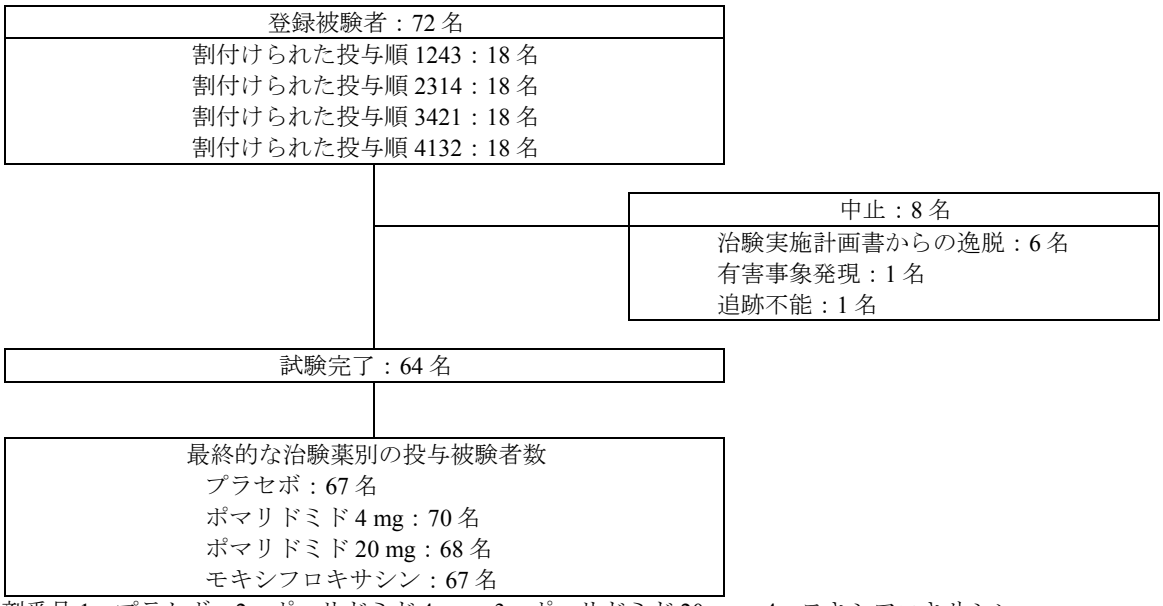
被験者の内訳を図 2.7.6.10-1 に示す。

本試験には健康男性 72 名が登録され，4 つの治験薬（薬剤番号 1：プラセボ，2：ポマリドミド 4 mg，3：ポマリドミド 20 mg，4：モキシフロキサシン）を 4 期クロスオーバーで投与するため，4 つの投与順群（投与順 1243，2314，3421，4132）に各 18 名が割付けられた。

登録された 72 名中 64 名（88.9%）は治験実施計画書に従いすべての治験薬投与を完了し，8 名（11.1%）は試験中止となった。中止理由の内訳は「治験実施計画書からの逸脱」が 6 名，「有害事象発現」が 1 名，「追跡不能」が 1 名であった。

中止した被験者一覧を表 2.7.6.10-2 に示す。

図 2.7.6.10-1　被験者の内訳［CP-010 試験］



薬剤番号 1：プラセボ，2：ポマリドミド 4 mg，3：ポマリドミド 20 mg，4：モキシフロキサシン
Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Table 14.1.1，Listing 16.2.1.1，Listing 16.2.5.1

表 2.7.6.10-2 中止した被験者一覧［CP-010 試験］

被験者番号	投与された治験薬				中止理由
	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期	
105	ポマリドミド 4 mg	ポマリドミド 20 mg	-	-	治験実施計画書からの逸脱（尿中薬物スクリーニング陽性）
115	ポマリドミド 4 mg	ポマリドミド 20 mg	-	-	治験実施計画書からの逸脱（尿中薬物スクリーニング陽性）
116	プラセボ	ポマリドミド 4 mg	-	-	治験実施計画書からの逸脱（尿中薬物スクリーニング陽性）
129	ポマリドミド 4 mg	-	-	-	治験実施計画書からの逸脱（尿中薬物スクリーニング陽性）
140	モキシフロキサシン	-	-	-	治験実施計画書からの逸脱（尿中薬物スクリーニング陽性）
143	ポマリドミド 20 mg	モキシフロキサシン	ポマリドミド 4 mg	-	治験実施計画書からの逸脱（尿中薬物スクリーニング陽性）
147	モキシフロキサシン	プラセボ	ポマリドミド 20 mg	-	有害事象発現（紅斑）
155	プラセボ	ポマリドミド 4 mg	-	-	追跡不能

Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Listing 16.2.1.1，Listing 16.2.2.1，Listing 16.2.5.1

2.7.6.10.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

登録された 72 名中 6 名は試験期間中に「尿中薬物スクリーニング陽性」の治験実施計画書からの逸脱が認められ，すべての治験薬の投与が完了する前に試験中止となった。

その他，試験の結果に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱はなかった。

2.7.6.10.2.1.3 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.10-3 に示す。

心電図評価のための薬力学的作用解析対象集団は，治験薬が 1 度でも投与され，少なくとも 1 つの投与期の治験薬投与日の心電図データを有する被験者集団とした。本試験に登録された 72 名全員が治験薬の投与を 1 度でも受け，少なくとも 1 つの投与期の治験薬投与日の心電図データを有したことから，これら 72 名を全体としての薬力学的作用解析対象集団とした。

薬物動態解析対象集団は，ポマリドミドが 1 度でも投与され，評価可能な薬物動態データを有する被験者集団とした。本試験に登録された 72 名中 71 名にポマリドミドの 4 mg 又は 20 mg が投与され，ポマリドミドの用量ごとの内訳としては，4 mg，20 mg が投与された被験者はそれぞれ 70 名，68 名であった。したがって，71 名を全体としての薬物動態解析対象集団とし，ポマリドミド 4 mg 投与時と 20 mg 投与時の個々の薬物動態解析ではそれぞれ 70 名，68 名を対象とした。

安全性解析対象集団は，治験薬が 1 度でも投与された被験者集団とした。本試験に登録された 72 名全員に治験薬が 1 度でも投与され，その治験薬別の内訳はプラセボが 67 名，ポマリドミド 4 mg が 70 名，ポマリドミド 20 mg が 68 名，モキシフロキサシンが 67 名であった。したがって，72 名を全体としての安全性解析対象集団とし，各治験薬別の解析では該当の治験薬が投与された被験者のみを対象とした。

表 2.7.6.10-3 解析対象集団の内訳［CP-010 試験］

解析対象集団	被験者数
薬力学的作用解析対象集団	72 名
薬物動態解析対象集団	71 名（ポマリドミド 4 mg：70 名，ポマリドミド 20 mg：68 名）
安全性解析対象集団	72 名（プラセボ：67 名，ポマリドミド 4 mg：70 名，ポマリドミド 20 mg：68 名，モキシフロキサシン：67 名）

Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Table 14.1.1，Listing 16.2.5.1

2.7.6.10.2.1.4 被験者背景

登録された健康男性 72 名の主な被験者背景を表 2.7.6.10-4 に示す。

登録された 72 名のうち，44 名が白人，25 名が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。また，72 名の年齢の平均値 ± 標準偏差は 32.7 ± 7.56 歳，身長の平均値 ± 標準偏差は 174.41 ± 7.401 cm，体重の平均値 ± 標準偏差は 79.73 ± 10.537 kg であった。

表 2.7.6.10-4 主な被験者背景［CP-010 試験］

項目		全体
登録被験者数		72
年齢，歳	平均値 ± 標準偏差	32.7 ± 7.56
	中央値	31.5
	最小値，最大値	21, 49
身長，cm	平均値 ± 標準偏差	174.41 ± 7.401
	中央値	173.50
	最小値，最大値	157.5, 189.5
体重，kg	平均値 ± 標準偏差	79.73 ± 10.537
	中央値	79.25
	最小値，最大値	58.6, 106.0
BMI，kg/m^2	平均値 ± 標準偏差	26.16 ± 2.548
	中央値	26.75
	最小値，最大値	21.2, 30.0
人種，n（%）	白人	44 (61.1)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	25 (34.7)
	アジア人	1 (1.4)
	ハワイ先住民又は太平洋諸島系住民	2 (2.8)
民族，n（%）	ヒスパニック系又はラテン系	22 (30.6)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	50 (69.4)

Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Table 14.1.2

2.7.6.10.2.2 薬力学的作用の結果

2.7.6.10.2.2.1 評価方法の感度分析

陽性対照であるモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時との間で，ベースライン値で調整した QTcF の最小二乗平均の差（ΔΔQTcF）を表 2.7.6.10-5 に示す。

モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時のΔΔQTcF の両側 90%信頼区間の下限は 5 ms を超えた。したがって，本試験の分析感度が QTcF を評価する上で適切であることが確認された。

表 2.7.6.10-5 モキシフロキサシン（陽性対照）投与時のΔΔQTcF［CP-010 試験］

治験薬	投与 2，2.5，3，4 時間後の最小二乗平均の平均値（ms）	プラセボ群との差 ΔΔQTcF（ms）	ΔΔQTcF の両側 90%信頼区間（ms）
モキシフロキサシン	9.3	9.8	8.58, 11.08
プラセボ	-0.6		

Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Table 14.2.2.5

2.7.6.10.2.2.2 中心傾向の解析

2.7.6.10.2.2.2.1 主解析：QTcF に及ぼすポマリドミドの影響

ポマリドミド 4 mg 投与時及び 20 mg 投与時とプラセボ投与時との間で，ベースライン値で調整した QTcF の最小二乗平均の差（ΔΔQTcF）を表 2.7.6.10-6 に，ΔΔQTcF の経時的推移をそれぞれ図 2.7.6.10-2 及び図 2.7.6.10-3 に示す。

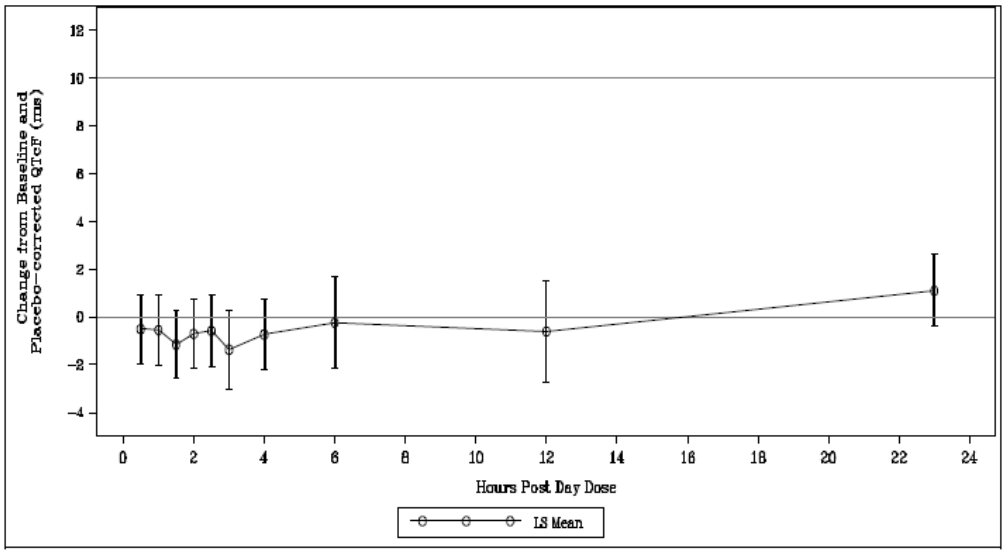
ポマリドミド 4 mg 投与時及び 20 mg 投与時のΔΔQTcF は，すべての測定時点で 5 ms 未満（最大は 4 mg 投与時の投与 23 時間後の 1.1 ms）であり，その両側 90%信頼区間の上限はすべて 10 ms 未満（最大は 4 mg 投与時の投与 23 時間後の 2.61 ms）であった。

表 2.7.6.10-6　ポマリドミド 4 mg 投与時，20 mg 投与時のΔΔQTcF［CP-010 試験］

治験薬	測定時点（h）	最小二乗平均の差 ΔΔQTcF（ms）	ΔΔQTcF の両側 90%信頼区間（ms）
ポマリドミド 4 mg	0.5	-0.5	-1.95, 0.95
	1	-0.5	-2.03, 0.94
	1.5	-1.2	-2.58, 0.27
	2	-0.7	-2.15, 0.75
	2.5	-0.6	-2.08, 0.93
	3	-1.4	-3.03, 0.30
	4	-0.7	-2.20, 0.74
	6	-0.2	-2.14, 1.67
	12	-0.6	-2.70, 1.49
	23	1.1	-0.41, 2.61
ポマリドミド 20 mg	0.5	-0.4	-1.86, 1.07
	1	-0.6	-2.08, 0.90
	1.5	-1.4	-2.80, 0.07
	2	-1.8	-3.25, 0.33
	2.5	-0.6	-2.07, 0.96
	3	-1.2	-2.85, 0.51
	4	-0.6	-2.09, 0.88
	6	-1.8	-3.71, 0.12
	12	-0.5	-2.65, 1.57
	23	0.7	-0.81, 2.23

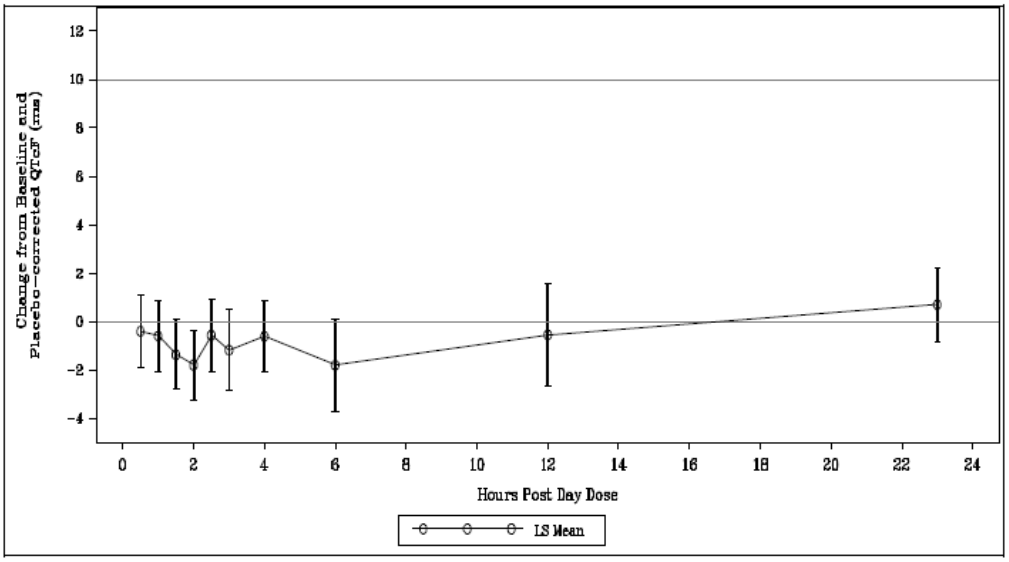
Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Table 14.2.2.4

図 2.7.6.10-2　ポマリドミド 4 mg 投与時のΔΔQTcF とその両側 90%信頼区間の推移［CP-010 試験］



Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Figure 14.2.5.1

図 2.7.6.10-3 ポマリドミド 20 mg 投与時の∆∆QTcF とその両側 90%信頼区間の推移
［CP-010 試験］



Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Figure 14.2.5.2

2.7.6.10.2.2.2.2 副次解析

2.7.6.10.2.2.2.2.1 心拍数

ポマリドミド 4 mg 投与時及び 20 mg 投与時とプラセボ投与時との間で, ベースライン値で調整した心拍数の最小二乗平均の差の最大値は，それぞれ投与 23 時間後の 1.4 bpm（両側 90%信頼区間の上限 : 2.90 bpm)，投与 23 時間後の 2.3 bpm（両側 90%信頼区間の上限 : 3.82 bpm）であった。

2.7.6.10.2.2.2.2.2 QT 間隔

ポマリドミド 4 mg 投与時及び 20 mg 投与時とプラセボ投与時との間で, ベースライン値で調整した QT 間隔の最小二乗平均の差の最大値は，それぞれ投与 2 時間後の 1.3 ms（両側 90%信頼区間の上限：3.97 ms)，投与 3 時間後の 0.1 ms（両側 90%信頼区間の上限：3.16 ms）であった。

2.7.6.10.2.2.2.2.3 PR 間隔

ポマリドミド 4 mg 投与時及び 20 mg 投与時とプラセボ投与時との間で, ベースライン値で調整した PR 間隔の最小二乗平均の差の最大値は，それぞれ投与 6 時間後の 0.2 ms（両側 90%信頼区間の上限：2.52 ms)，投与 3 時間後の−0.3 ms（両側 90%信頼区間の上限：1.48 ms）であった。

2.7.6.10.2.2.2.2.4 QRS 幅

ポマリドミド 4 mg 投与時及び 20 mg 投与時とプラセボ投与時との間で, ベースライン値で調整した QRS 幅の最小二乗平均の差の最大値は，それぞれ投与 12 時間後の 0.4 ms（両側 90%信頼区間の上限：0.75 ms)，投与 12 時間後の 0.2 ms（両側 90%信頼区間の上限：0.56 ms）であった。

2.7.6.10.2.2.3 カテゴリカル解析

QTcF の絶対値（≤ 450 ms，450 ms < QTcF ≤ 480 ms，480 ms < QTcF ≤ 500 ms，500 ms < QTcF），及びベースラインからの変化量（≤ 0 ms，0 ms < QTcF の変化量 ≤ 30 ms，30 ms < QTcF の変化量 ≤ 60 ms，60 ms < QTcF の変化量）のカテゴリカル解析の結果を表 2.7.6.10-7 に示す。

ポマリドミド 4 mg 投与時又は 20 mg 投与時の QTcF の絶対値が ＞450 ms となった被験者は認められず，また，QTcF の変化量が ＞30 ms の増加を示した被験者も認められなかった。

表 2.7.6.10-7 QTcF のカテゴリカル解析［CP-010 試験］

QTcF	プラセボ	ポマリドミド 4 mg	ポマリドミド 20 mg	モキシフロキサシン
評価被験者数	67	70	68	67
＞500 ms	0	0	0	0
＞480，≤500 ms	0	0	0	0
＞450，≤480 ms	0	0	0	0
≤450 ms	67 (100.0)	70 (100.0)	68 (100.0)	67 (100.0)
＞60 ms の増加	0	0	0	0
＞30，≤60 ms の増加	0	0	0	0
＞0，≤30 ms の増加	63 (94.0)	61 (87.1)	59 (86.8)	67 (100.0)
≤0 ms（増加なし）	4 (6.0)	9 (12.9)	9 (13.2)	0

Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Table 14.2.2.6 n（%）

また，心拍数，PR 間隔，QRS 幅のカテゴリカル解析も実施した。その結果，ポマリドミド 4 mg 投与時又は 20 mg 投与時の心拍数の絶対値が ＞110 bpm の被験者又は ＜40 bpm 未満の被験者はいなかった。同様に，PR 間隔の絶対値が ＞200 ms かつベースラインから ＞25%増加した被験者，QRS 幅の絶対値が ＞100 ms かつベースラインから ＞25%増加した被験者はいずれも認められなかった。

2.7.6.10.2.2.4 心電図波形の形態的解析

心電図波形の形態的解析で新たに認められた心電図異常を表 2.7.6.10-8 に示す。

「洞性徐脈」がポマリドミド 4 mg 投与時の 5 名（7.1%），20 mg 投与時の 5 名（7.4%）に認められた。当該事象はプラセボ投与時の 6 名（9.0%）にもみられた。

また，「QTcF の延長」がポマリドミド 20 mg 投与時の 1 名（1.5%）に認められた。

さらに，「非特異的 T 波異常」がポマリドミド 4 mg 投与時の 3 名（4.3%），20 mg 投与時の 2 名（2.9%）に認められた。「異常 T 波」及び「平坦 T 波」はポマリドミド 4 mg 投与時の 3 名（4.3%），20 mg 投与時の 2 名（2.9%），「非対称逆転 T 波」はポマリドミド 4 mg 投与時の 1 名（1.4%），20 mg 投与時の 1 名（1.5%）に認められた。

なお，本試験では，U 波異常はみられず，また，心電図上でトルサード ド ポアント，心室性頻脈，心室細動，心室粗動等の潜在的な催不整脈作用を示唆するような事象も認められなかった。

表 2.7.6.10-8　新たに認められた心電図異常［CP-010 試験］

心電図異常	プラセボ	ポマリドミド 4 mg	ポマリドミド 20 mg	モキシフロキサシン
評価被験者数	67	70	68	67
洞性不整脈	1 (1.5)	0	0	0
洞性徐脈	6 (9.0)	5 (7.1)	5 (7.4)	0
異所性心房律動	0	0	0	1 (1.5)
QTcF の延長	0	0	1 (1.5)	0
非特異的 T 波異常	0	3 (4.3)	2 (2.9)	0
異常 T 波	0	3 (4.3)	2 (2.9)	0
平坦 T 波	0	3 (4.3)	2 (2.9)	0
非対称逆転 T 波	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0

Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Table 14.2.2.7　n（%）

2.7.6.10.2.2.5 薬力学的作用の結論

陽性対照であるモキシフロキサシン投与時の結果から，本試験の分析感度が QTcF を評価する上で適切であることが確認された。

健康男性にポマリドミド 4 mg 又は 20 mg を単回投与したとき，ベースライン値で調整した QTcF（最小二乗平均）のプラセボ投与時との差はすべての測定時点で 5 ms 未満であり，その両側 90% 信頼区間の上限もすべて 10 ms 未満であった。

また，QTcF のカテゴリカル解析の結果，ポマリドミド 4 mg 投与時又は 20 mg 投与時に，QTcF の絶対値が 450 ms を超えた被験者やベースラインからの変化量が 30 ms 超の増加を示した被験者はいなかった。心拍数，PR 間隔，QRS 幅のカテゴリカル解析でも，ベースラインからの変化量は小さく，臨床的に重要な変化は認められなかった。

以上より，本 thorough QT 試験の結果は陰性であり，ポマリドミドは 20 mg までの用量で QT 延長を引き起こさないことが示された。

2.7.6.10.2.3 薬物動態の結果

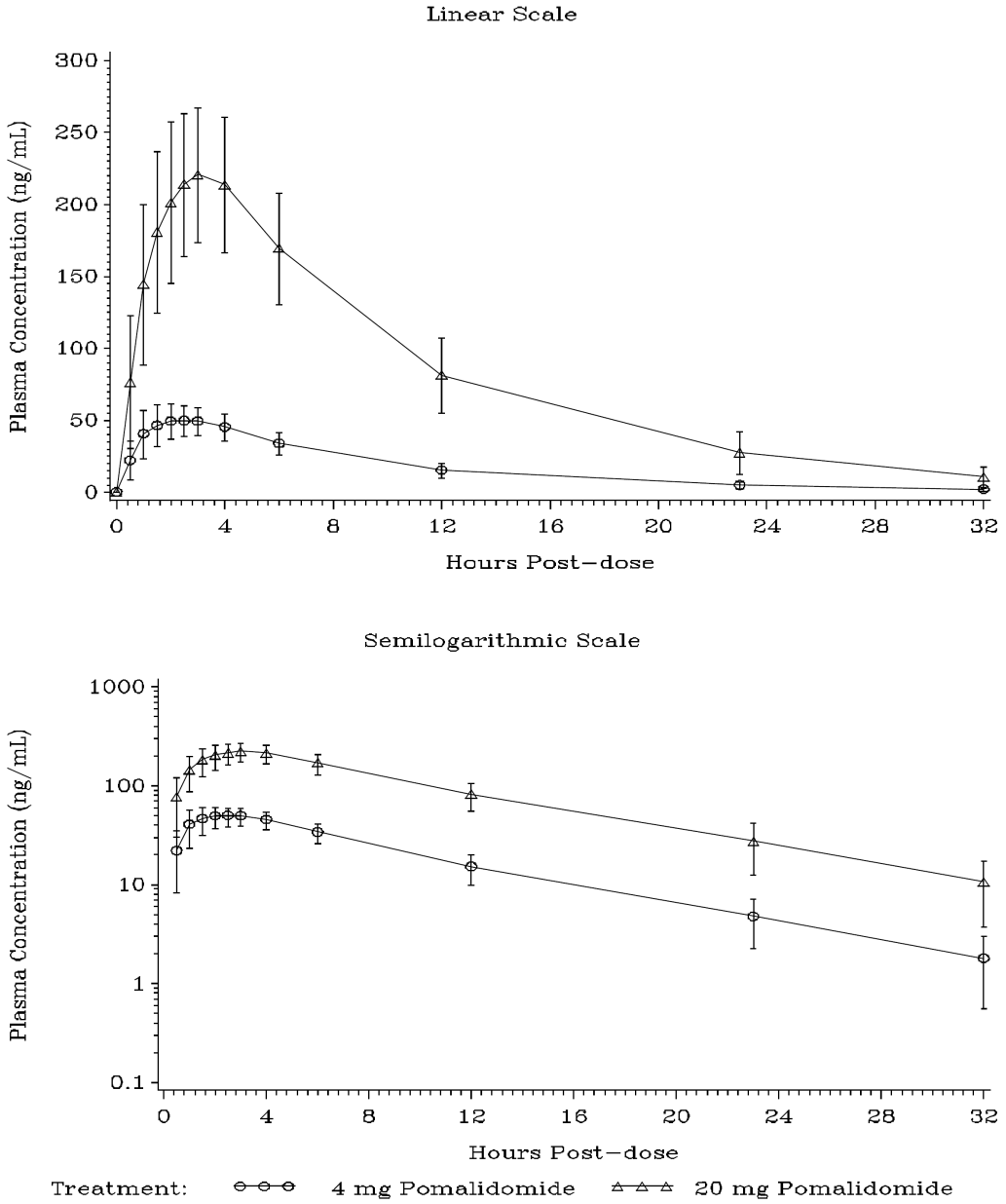
2.7.6.10.2.3.1 血漿中ポマリドミド濃度及び薬物動態パラメータ

ポマリドミド 4 mg 又は 20 mg を単回経口投与したときの血漿中ポマリドミド濃度の推移を図 2.7.6.10-4 に，ポマリドミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-9 に示す。

ポマリドミド 20 mg を単回経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max}（いずれも幾何平均）は，4 mg を単回経口投与したときのそれぞれ約 5 倍，約 4.3 倍であった。

t_{max}（中央値）は，ポマリドミド 4 mg 投与時，20 mg 投与時でそれぞれ 2.08 時間後，2.88 時間後であった。また，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F（いずれも幾何平均）は，ポマリドミド 4 mg 投与時と 20 mg 投与時で同様であった。

図 2.7.6.10-4 血漿中ポマリドミド濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）［CP-010 試験］



Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Figure 14.2.4.1

表 2.7.6.10-9 ポマリドミドの薬物動態パラメータ［CP-010 試験］

薬物動態パラメータ	ポマリドミド 4 mg	ポマリドミド 20 mg
評価被験者数	70	68
AUC_{0-t} (h•μg/L)	510.974 (24.4)	2509.335 (24.5)
$AUC_{0-\infty}$ (h•μg/L)	526.201 (25.8)	2606.315 (26.1)
C_{max} (μg/L)	53.781 (20.3)	232.377 (20.7)
t_{max} (h)	2.08 (0.58, 6.08)	2.88 (1.08, 6.08)
$t_{1/2}$ (h)	6.027 (17.3)	6.330 (19.8)
CL/F (L/h)	7.602 (25.8)	7.674 (26.1)
V_z/F (L)	66.092 (18.2)	70.079 (18.8)

幾何平均（幾何 CV%），ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）
Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

2.7.6.10.2.4 安全性の結果

全体としての安全性解析対象集団は，治験薬が 1 回でも投与された 72 名とした。また，各治験薬別の安全性の解析では，該当の治験薬が投与された被験者のみを対象とした。

2.7.6.10.2.4.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.10-10 に示す。

本試験に登録された 72 名全員に治験薬が投与され，その治験薬別の内訳はプラセボが 67 名，ポマリドミド 4 mg が 70 名，ポマリドミド 20 mg が 68 名，モキシフロキサシンが 67 名であった。

表 2.7.6.10-10 治験薬の曝露状況［CP-010 試験］

治験薬	プラセボ	ポマリドミド 4 mg	ポマリドミド 20 mg	モキシフロキサシン
治験薬投与被験者数	67	70	68	67

Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Listing 16.2.5.1

2.7.6.10.2.4.2 有害事象の概要

有害事象の発現状況の概要を表 2.7.6.10-11 に示す。

有害事象は全体で 72 名中 16 名（22.2%）に発現した。治験薬別では，有害事象はプラセボ投与時に 67 名中 1 名（1.5%），ポマリドミド 4 mg 投与時に 70 名中 1 名（1.4%），ポマリドミド 20 mg 投与時に 68 名中 7 名（10.3%），モキシフロキサシン投与時に 67 名中 9 名（13.4%）に認められた。

死亡及び重篤な有害事象は発現せず，試験中止に至った有害事象がポマリドミド 20 mg 投与時の 1 名に認められた。

表 2.7.6.10-11 有害事象の発現状況の概要［CP-010 試験］

	プラセボ	ポマリドミド 4 mg	ポマリドミド 20 mg	モキシフロキサシン	合計
安全性解析対象集団	67	70	68	67	72
有害事象	1 (1.5)	1 (1.4)	7 (10.3)	9 (13.4)	16 (22.2)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	0	0	4 (5.9)	8 (11.9)	12 (16.7)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.4)
治験薬との関連性が否定できない試験中止に至った有害事象	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.4)
死亡	0	0	0	0	0

Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Table 14.3.1.1 n（%）

2.7.6.10.2.4.3 有害事象

すべての有害事象の発現状況を表 2.7.6.10-12 に示す。有害事象は MedDRA/J の version 16.1 の SOC 及び PT を用いて表示した。

ポマリドミド 4 mg 投与時の PT 別の有害事象では「皮膚刺激」が 1 名（1.4%）に発現したのみであった。また，ポマリドミド 20 mg 投与時の PT 別の有害事象では，「皮膚刺激」が 2 名（2.9%）に発現したほかは，いずれの事象も各 1 名（1.5%）のみの発現であった。ポマリドミド投与時に発現した有害事象の程度は 20 mg 投与時の「紅斑」（中等度）を除き，いずれも軽度であった。

表 2.7.6.10-12 有害事象の発現状況（すべて）[CP-010 試験]

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ	ポマリドミド 4 mg	ポマリドミド 20 mg	モキシフロキサシン	合計
安全性解析対象集団	67	70	68	67	72
有害事象発現被験者数（%）	1 (1.5)	1 (1.4)	7 (10.3)	9 (13.4)	16 (22.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	1 (1.4)	4 (5.9)	2 (3.0)	7 (9.7)
皮膚刺激	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (2.9)	2 (3.0)	5 (6.9)
そう痒症	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.8)
紅斑	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.4)
胃腸障害	0	0	1 (1.5)	4 (6.0)	5 (6.9)
悪心	0	0	0	4 (6.0)	4 (5.6)
下痢	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.4)
嘔吐	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
神経系障害	0	0	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (5.6)
頭痛	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.8)
灼熱感	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
傾眠	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
眼障害	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
羞明	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.4)
顔面損傷	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.4)
精神障害	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
失見当識	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
頻尿	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)

有害事象名は MedDRA/J version 16.1 を用いて表示 n（%）
Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.2

2.7.6.10.2.4.4 治験薬との関連性が否定できない有害事象

治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象の発現状況を表 2.7.6.10-13 に示す。

ポマリドミド 4 mg 投与時では，治験薬との関連性が否定できない有害事象は発現しなかった。また，ポマリドミド 20 mg 投与時に発現した PT 別の有害事象はいずれも各 1 名（1.5%）のみに認められた。

表 2.7.6.10-13　治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現状況（すべて）［CP-010 試験］

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	プラセボ	ポマリドミド 4 mg	ポマリドミド 20 mg	モキシフロキサシン	合計
安全性解析対象集団	67	70	68	67	72
治験薬との関連性が否定できない有害事象発現被験者数（%）	0	0	4 (5.9)	8 (11.9)	12 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (4.2)
皮膚刺激	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
そう痒症	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.8)
紅斑	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.4)
胃腸障害	0	0	1 (1.5)	4 (6.0)	5 (6.9)
悪心	0	0	0	4 (6.0)	4 (5.6)
下痢	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.4)
嘔吐	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
神経系障害	0	0	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (5.6)
頭痛	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.8)
灼熱感	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
傾眠	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
眼障害	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
羞明	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
精神障害	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
失見当識	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)
頻尿	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.4)

有害事象名は MedDRA/J version 16.1 を用いて表示　n（%）
Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Table 14.3.1.4

2.7.6.10.2.4.5 死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象

本試験で，死亡，重篤な有害事象は認められなかった。

試験中止に至った有害事象として，「紅斑」がポマリドミド 20 mg 投与時の 1 名（1.5%）にのみ認められ，治験薬と関連ありと判断された。試験中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.10-14 に示す。

表 2.7.6.10-14　試験中止に至った有害事象の一覧［CP-010 試験］

被験者番号	割りつけられた投与順	発現直前の投与レジメン	基本語（PT）	重症度	転帰	治験薬との関連性
147	4132	ポマリドミド 20 mg	紅斑	中等度	回復	関連あり

有害事象名は MedDRA/J version 16.1 を用いて表示
投与順 1：プラセボ，2：ポマリドミド 4 mg，3：ポマリドミド 20 mg，4：モキシフロキサシン
Source：5.3.4.1.1 項 CP-010 治験総括報告書 Table 14.3.2.3

2.7.6.10.2.4.6 その他の検査

臨床検査，身体所見で臨床的に意義のある変化はみられなかった。また，バイタルサイン，12 誘導心電図でも治験薬の投与に関連した明らかな傾向は認められなかった。

2.7.6.10.2.4.7 安全性の結論

健康男性にポマリドミド 4 mg 又は 20 mg を単回経口投与したとき，有害事象はそれぞれ 70 名中 1 名（1.4%），68 名中 7 名（10.3%）に認められた。ポマリドミド投与時に発現した有害事象は 20 mg 投与時の「皮膚刺激」（2 名，2.9%）を除き，いずれも各 1 名（1.5%）のみの発現であった。

また，死亡や重篤な有害事象は発現せず，試験中止に至った有害事象として「紅斑」（中等度）がポマリドミド 20 mg 投与時の 1 名（1.5%）にのみ認められた。

その他，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見でも臨床的に意義のある変化や治験薬の投与に関連した明らかな傾向は認められなかった。

以上より, 健康男性にポマリドミド 4 mg 及び 20 mg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.10.3 全体の結論

健康男性に対し，ポマリドミドの単回経口投与は 20 mg までの用量で QT 延長を引き起こさないことが示され，本 thorough QT 試験の結果は陰性であった。

また, 健康男性にポマリドミド 4 mg 及び 20 mg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題は認められなかった。