

審査報告書

平成 31 年 4 月 1 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ポマリストカプセル 1 mg、同カプセル 2 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg
[一 般 名] ポマリドミド
[申 請 者] セルジーン株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 26 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にポマリドミド 1 mg、2 mg、3 mg 又は 4 mg を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (26 薬) 第 342 号、平成 26 年 6 月 11 日付け薬食審査発 0611 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本薬、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用投与に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

(変更なし)

[用法及び用量]

デキサメタゾン併用の場合:

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。

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合:

通常、成人にはポマリドミドとして 1 日 1 回 4 mg を 14 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。

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

1. 本剤の製造販売・管理・使用等に当たっては、「レブラミド・ポマリスト適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
2. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
3. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

審査報告(1)

平成31年2月25日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ポマリストカプセル1mg、同カプセル2mg、同カプセル3mg、同カプセル4mg
[一般名]	ポマリドミド
[申請者]	セルジーン株式会社
[申請年月日]	平成30年9月26日
[剤形・含量]	1カプセル中にポマリドミド1mg、2mg、3mg又は4mgを含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果]	再発又は難治性の多発性骨髄腫

(変更なし)

[申請時の用法・用量]	<u>デキサメタゾン併用の場合：</u> デキサメタゾンとの併用において、 通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 <u>ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：</u> <u>通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14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。</u>
-------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(下線部追加、取消線部削除)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	23
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	23

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、サリドマイドの誘導体として米国 Celgene 社により創製された低分子化合物である。サリドマイドは、ヒトにおいて催奇形性（サリドマイド胎芽病：無肢症、海豹肢症、奇肢症等の四肢奇形、心臓疾患、消化器系の閉塞等の内臓障害等）を発現することが知られており、本薬は、ラット及びウサギを用いた毒性試験より催奇形性を有する可能性が示唆されていることから、化学構造及び非臨床試験成績からヒトにおいても本薬の妊娠期間中の投与は重篤な胎児奇形又は流産・死産を起こす可能性がある。

本薬は、サリドマイドと同様にアポトーシス誘導、腫瘍壊死因子（TNF）- α 等のサイトカイン産生抑制、T リンパ球やナチュラルキラー細胞の活性化、血管新生抑制等の作用により骨髄腫細胞の増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、本薬は、2015年3月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として、本薬/DEX 投与の用法・用量にて承認されている。

1.2 開発の経緯等

再発又は難治性の MM に対する本薬/Bd 投与の臨床開発として、海外において、米国 Celgene 社により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした第 I 相試験（005 試験）が 2012 年 ■ 月から実施された。また、同様の患者を対象とした国際共同第 III 相試験（007 試験）が 2013 年 1 月から実施された。

■■■■ では、007 試験を主要な試験成績として、■■■■ 年 ■ 月に再発又は難治性の MM に対する本薬/Bd 投与に係る本薬の承認申請が行われ、審査中である。

なお、2019 年 1 月時点において、本薬の再発又は難治性の MM に対する本薬/Bd 投与に係る用法・用量が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、007 試験の患者登録が ■■■■ 年 ■ 月から実施された。

今般、007 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の MM に対する本薬/Bd 投与に係る本薬の用法・用量を追加する一変申請が行われた。

なお、本薬は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を予定される効能又は効果として、2014 年 6 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（26 薬）第 342 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

健康成人及び肝機能障害を有する患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.1.1 肝機能障害が本薬のPKに及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.3.1 : 009 試験<2013年 月~2014年 8月>)

健康成人、軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 及び重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者 32 例 (各 8 例、うち、PK 解析対象は各 8 例) を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 4 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 1 のとおりであった。健康成人に対する①軽度、②中等度及び③重度の肝機能障害を有する患者における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.942 [0.716, 1.238] 及び 1.512 [1.088, 2.101]、②0.948 [0.721, 1.246] 及び 1.575 [1.133, 2.188] 並びに③0.758 [0.577, 0.997] 及び 1.715 [1.235, 2.384] であった。

表 1 肝機能障害の重症度別における本薬の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	n	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	t_{max}^* (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
正常	8	59.2 (24.0)	1.5 (1.0, 2.5)	485.5 (23.9)	6.1 (16.2)	8.24 (23.9)
軽度	8	55.8 (13.3)	2.0 (2.0, 4.0)	733.9 (41.5)	9.4 (49.1)	5.45 (41.5)
中等度	8	56.2 (28.8)	2.3 (1.0, 4.0)	764.4 (40.4)	9.5 (36.5)	5.23 (40.4)
重度	8	44.9 (54.6)	2.5 (1.0, 6.0)	832.8 (51.2)	12.2 (32.6)	4.80 (51.2)

幾何平均値 (変動係数%)、* : 中央値 (範囲)

申請者は、上記の結果等に基づき、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のよう

に説明している。

本薬/Bd 投与された国際共同第 III 相試験 (007 試験) 及び海外第 I 相試験 (005 試験)、並びに本薬/DEX 投与された海外第 III 相試験 (003 試験) の併合解析の結果、①全有害事象及び②Grade 3 以上の有害事象の発現率は、肝機能が正常の患者¹⁾ (525 例) では①99.2 及び②88.2%、軽度の肝機能障害を有する患者²⁾ (83 例) では①100 及び②91.6%であり、両患者間で当該有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと、個々の有害事象の発現率についても両患者間で明確に異なる傾向は認められなかったこと等から、肝機能障害を有する患者に対して、本薬の用量を調節する必要はないと考える。ただし、中等度以上の肝機能障害を有する患者における本薬の安全性情報は限られていること等を考慮すると、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与は慎重に行う必要がある旨を添付文書等で引き続き注意喚起することが適切と考える。

1) ビルルビン及び AST が正常範囲内。

2) ビルルビンは正常範囲内だが AST が ULN を超える、又はビルルビンが ULN の 1.5 倍以下。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬と Bd 投与との間で薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬による CYP 分子種の阻害又は誘導、及びトランスポーターの阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えること（「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 ポマリストカプセル 1 mg、同カプセル 2 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg」参照）等を考慮すると、本薬がボルテゾミブ及び DEX の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 本薬は主に CYP1A2 及び 3A4 によって代謝されることが報告されているものの（「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 ポマリストカプセル 1 mg、同カプセル 2 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg」参照）、ボルテゾミブが当該代謝酵素を阻害又は誘導することは報告されていないことから、ボルテゾミブが本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- DEX は本薬の PK に明確な影響を及ぼさなかったこと（「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 ポマリストカプセル 1 mg、同カプセル 2 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg」参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬/Bd 投与時の薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該相互作用については、公表論文等を含め、引き続き情報収集を行う必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験及び海外第 I 相試験 2 試験が提出された。

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	007	Ⅲ	再発又は難治性の MM 患者	559 ①281 ②278	①1 サイクルを 21 日間として、Bd ³⁾ との併用で、本薬 4 mg QD を各サイクルの第 1～14 日目に経口投与 ②1 サイクルを 21 日間として、Bd ³⁾ を投与	有効性 安全性
	海外	005	I	再発又は難治性の MM 患者	34	1 サイクルを 21 日間として、Bd ⁴⁾ との併用で、本薬 1、2、3 又は 4 mg QD を各サイクルの第 1～14 日目に経口投与	安全性 PK
	海外	009	I	健康成人及び肝機能障害を有する患者	32	本薬 4 mg を単回経口投与	PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験において認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人及び肝機能障害を有する患者を対象とした以下の臨床薬理試験1試験が提出された(6.1参照)。当該試験において、本薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : 009 試験<2013 年 ■ 月～2014 年 8 月>)

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 007 試験<2013 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : ■■■ 年 ■ 月 ■ 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 544 例) を対象に、本薬/Bd 投与の有効性及び安全性を Bd 投与と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 21 の国又は地域、133 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬/Bd 群では、Bd³⁾ との併用で、本薬 4 mg QD を各サイクルの第 1～14 日目に経口投与することとされ、Bd 群では、Bd³⁾ を投与することとされた。本薬/Bd 群及び Bd 群のいずれにおいても、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 559 例 (本薬/Bd 群 281 例、Bd 群 278 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬/Bd 群 12 例、Bd 群 5 例)。また、ITT 集団のうち、

3) 1 サイクルを 21 日間として、ボルテゾミブ 1.3 mg/m² を第 1～8 サイクルは各サイクルの第 1、4、8 及び 11 日目、第 9 サイクル以降は第 1 及び 8 日目に静脈内又は皮下投与、並びに DEX 20 mg (75 歳超の患者には 10 mg) を第 1～8 サイクルは各サイクルの第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目、第 9 サイクル以降は第 1、2、8 及び 9 日目に経口投与することとされた。

4) 1 サイクルを 21 日間として、ボルテゾミブ 1 mg/m² (MTD 決定パートのコホート 1～4) 又は 1.3 mg/m² (MTD 決定パートのコホート 5、MTD 確認パート及び投与経路検討パート) を第 1～8 サイクルは各サイクルの第 1、4、8 及び 11 日目、第 9 サイクル以降は第 1 及び 8 日目に静脈内又は皮下投与、並びに DEX 20 mg (75 歳超の患者には 10 mg) を第 1～8 サイクルは各サイクルの 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目、第 9 サイクル以降は第 1、2、8 及び 9 日目に経口投与することとされた。

治験薬が投与された 548 例（本薬/Bd 群 278 例、Bd 群 270 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/Bd 群 12 例、Bd 群 5 例）。

本試験の主要評価項目は、IMWG 基準（Leukemia 2006; 20: 1467-73）に基づく中央判定による PFS とされ、PFS の解析は約 320 イベント（ITT 集団の約 57%）が観察された時点で実施される計画とされた。

有効性について、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであり、Bd 群に対する本薬/Bd 群の優越性が検証された。

表 3 PFS の解析結果（ITT 集団、中央判定、■■■年■月■日データカットオフ）

	本薬/Bd 群	Bd 群
例数	281	278
死亡又は増悪数 (%)	154 (54.8)	162 (58.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.2 [9.7, 13.7]	7.1 [5.9, 8.5]
ハザード比*1 [95%CI]	0.61 [0.49, 0.77]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1: 年齢 (75 歳以下、75 歳超)、前治療数 (1 回、2 回以上) 及び $\beta 2$ ミクログロブリン値 (3.5 mg/L 未満、3.5 mg/L 以上 5.5 mg/L 以下、5.5 mg/L 超) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準両側 0.05

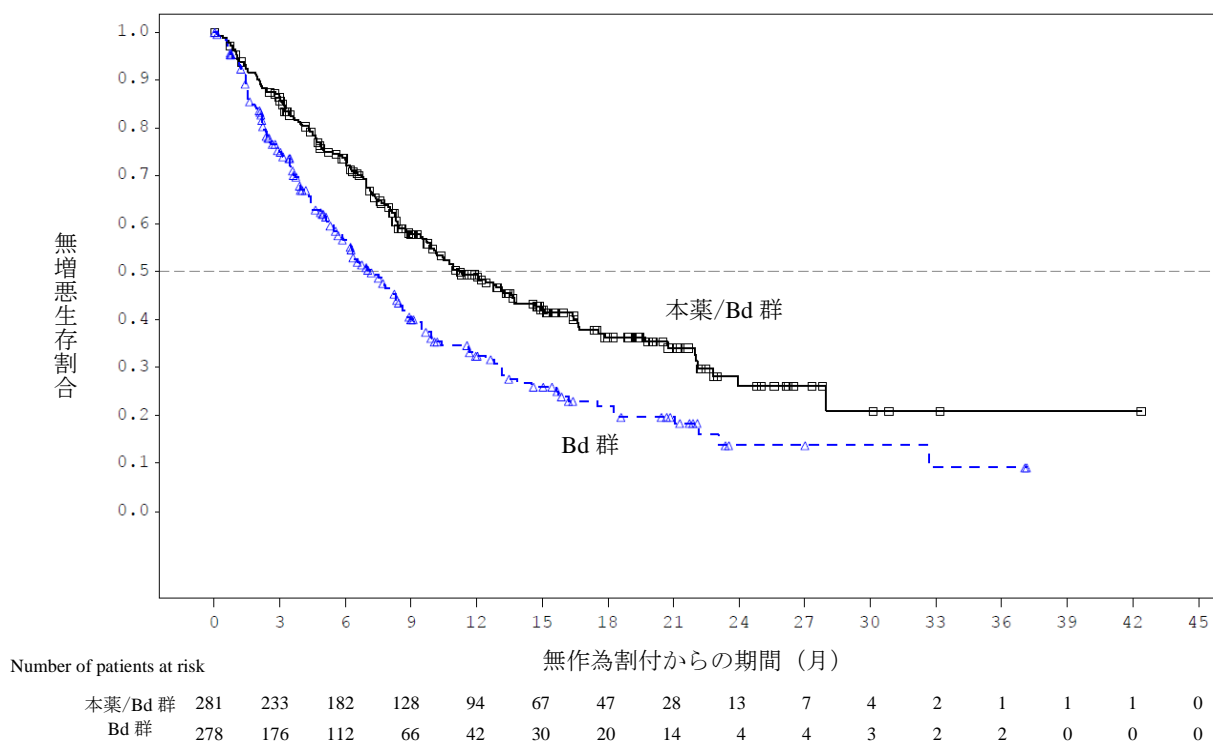


図 1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、中央判定、■■■年■月■日データカットオフ）

なお、再発⁵⁾ の MM 患者（本薬/Bd 群 85 例、Bd 群 94 例）における中央判定による PFS の中央値は、本薬/Bd 群 16.4 カ月、Bd 群 9.2 カ月（ハザード比 [95%CI] : 0.61 [0.41, 0.93] ）、難治性⁶⁾ の MM 患者（本薬/Bd 群 196 例、Bd 群 184 例）における中央判定による PFS の中央値は、本薬/Bd 群 10.2 カ月、Bd 群 5.9 カ月（ハザード比 [95%CI] : 0.60 [0.46, 0.78] ）であった。

⁵⁾ 直近の治療に対する最良治療効果が MR 以上、かつ最終投与後 60 日を超えて疾患進行が認められた患者。

⁶⁾ ①直近の治療に対する最良治療効果が MR 未満で疾患進行、又は②最良治療効果が MR 以上で治療中若しくは最終投与後 60 日以内に疾患進行が認められた患者。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本薬/Bd 群 27/278 例 (9.7%)、Bd 群 12/270 例 (4.4%) に認められた。疾患進行 (本薬/Bd 群 8 例、Bd 群 6 例) 以外の死因は、本薬/Bd 群で死亡 3 例、心停止及び敗血症性ショック各 2 例、大腸菌性敗血症、肺炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、感染、H1N1 インフルエンザ、インフルエンザ、ブドウ球菌性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、レンサ球菌性敗血症、脳出血、心肺停止及び急性肺水腫各 1 例、Bd 群で大腸菌性敗血症、肺炎、下気道感染、全身健康状態低下、肝性脳症及び骨出血各 1 例であった。このうち、本薬/Bd 群の死亡 2 例、心停止、肺炎、ブドウ球菌性肺炎及び心肺停止各 1 例、Bd 群の肺炎及び肝性脳症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった (日本人患者の有害事象による死亡は、いずれの群においても認められなかった)。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 005 試験 < 2012 年 ■ 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : ■ 年 ■ 月 ■ 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : MTD 決定パートは 15~30 例、MTD 確認パートは 6 例、投与経路検討パートは 12 例、合計最大 48 例) を対象に、本薬/Bd 投与の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、MTD 決定パートでは、1 サイクルを 21 日間として、Bd⁴⁾ との併用で、本薬 1 mg (コホート 1)、2 mg (コホート 2)、3 mg (コホート 3) 又は 4 mg (コホート 4 及び 5) QD を各サイクルの第 1~14 日目に経口投与することとされた。また、MTD 確認パート及び投与経路検討パートでは、Bd⁴⁾ との併用で、本薬 4 mg QD を各サイクルの第 1~14 日目に経口投与することとされた。MTD 決定パート、MTD 確認パート及び投与経路検討パートのいずれにおいても、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 34 例全例 (MTD 決定パートのコホート 1~5 各 3 例、MTD 確認パート 7 例及び投与経路検討パート 12 例) に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、安全性の解析対象のうち、MTD 確認パートの第 1 サイクルにおいて DLT 決定前に造血成長因子が使用された 1 例を除外した 33 例が DLT の評価対象⁷⁾ とされた。

DLT の評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、DLT は認められなかった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、1/34 例 (2.9% : 心停止 (投与経路検討パート)) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬/Bd 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (007 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」 (平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、及び「国際共同治験に

⁷⁾ DLT 評価期間である第 1 サイクルにおいて、①DLT 以外の理由で本薬又はボルテゾミブを減量、②本薬の投与を連続 4 回超未実施、③ボルテゾミブの投与を 1 回超未実施、④DEX の投与を連続 3 回超未実施、⑤DLT に関連のない理由で治験薬の投与を中止、又は⑥DLT 決定前に造血成長因子を使用、のいずれかに該当する患者は DLT 評価対象から除外することとされた。

関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）等に基づき、007 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MM に対する本薬/Bd 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、007 試験の対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

007 試験が計画された 年当時の NCCN ガイドライン（ ）において、007 試験の対象である再発又は難治性 MM 患者に対する治療法として Bd 投与が推奨されていたこと等から、007 試験の対照群として Bd 群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、007 試験の主要評価項目として PFS を設定した理由について、以下のように説明している。

MM は、既存の治療法では治癒が困難な再発を繰り返す難治性の疾患であり、PFS の延長により、疾患進行の遅延、次治療までの期間の延長等が期待されること（Leukemia 2006; 20: 1467-73）等から、007 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。しかしながら、再発又は難治性の MM に対する治療は延命を期待して実施されることを考慮すると OS も重要と考える。したがって、本薬の有効性については、主要評価項目として設定された IMWG 基準に基づく中央判定による PFS を中心に評価し、OS についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

007 試験において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、Bd 群に対する本薬/Bd 群の優越性が検証された（7.1.2.1 参照）。

また、感度解析として実施された、IMWG 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果は、表 4 のとおりであった。

表 4 PFS の解析結果（ITT 集団、治験責任医師判定、 年 月 日データカットオフ）

	本薬/Bd 群	Bd 群
例数	281	278
死亡又は増悪数 (%)	157 (55.9)	177 (63.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.3 [9.4, 13.8]	6.6 [5.6, 8.3]
ハザード比*1 [95%CI]		0.57 [0.46, 0.71]
p 値 (両側) *2		<0.001

*1：年齢（75 歳以下、75 歳超）、前治療数（1 回、2 回以上）及び $\beta 2$ ミクログロブリン値（3.5 mg/L 未満、3.5 mg/L 以上 5.5 mg/L 以下、5.5 mg/L 超）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）

なお、007 試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、①IMWG 基準に基づく中央判定による奏効率及び②OS の順序で階層的な仮説検定を実施する計画とされた。上記①の解析では統計学的な有意差が認められたものの、上記②の解析では統計学的な有意差は認められなかった。

副次評価項目とされた OS の中間解析（ \blacksquare 年 \blacksquare 月 \blacksquare 日データカットオフ）⁸⁾ の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 2 のとおりであった。

表 5 OS の中間解析結果 (ITT 集団、 \blacksquare 年 \blacksquare 月 \blacksquare 日データカットオフ)

	本薬/Bd 群	Bd 群
例数	281	278
死亡数 (%)	87 (31.0)	89 (32.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [28.5, NE]	31.2 [27.0, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.98 [0.73, 1.32]	
p 値 (両側) *2	0.894	

*1: 年齢 (75 歳以下、75 歳超)、前治療数 (1 回、2 回以上) 及び β 2 ミクログロブリン値 (3.5 mg/L 未満、3.5 mg/L 以上 5.5 mg/L 以下、5.5 mg/L 超) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準両側 0.029

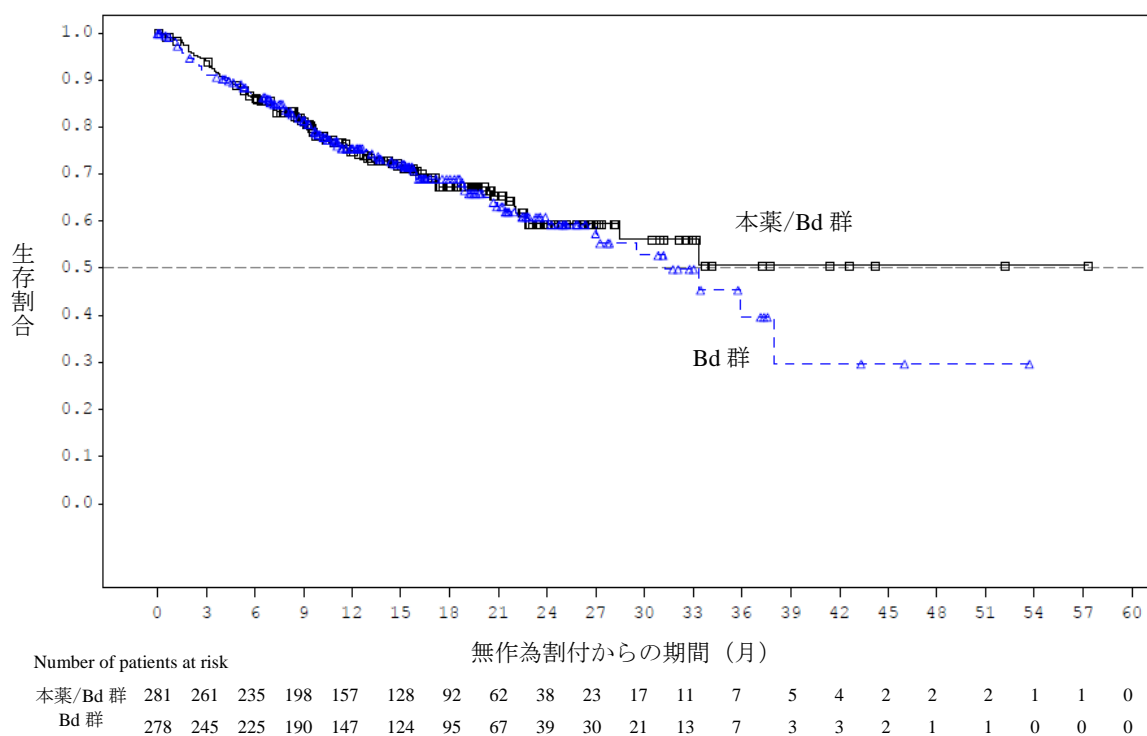


図 2 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、 \blacksquare 年 \blacksquare 月 \blacksquare 日データカットオフ)

また、007 試験の日本人集団における、IMWG 基準に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 3 のとおりであった。

⁸⁾ PFS の解析実施時点で OS の中間解析を実施することとされた。

表6 日本人集団における PFS の解析結果 (ITT 集団、中央判定、■■■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ)

	本薬/Bd 群	Bd 群
例数	12	5
死亡又は増悪数 (%)	4 (33.3)	4 (80.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	17.6 [5.7, NE]	4.4 [1.4, 8.2]
ハザード比*1 [95%CI]		0.12 [0.01, 1.15]
p 値 (両側) *2		0.028

*1: 年齢 (75 歳以下、75 歳超)、前治療数 (1、2 以上) 及び $\beta 2$ ミクログロブリン値 (3.5 mg/L 未満、3.5 mg/L 以上 5.5 mg/L 以下、5.5 mg/L 超) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

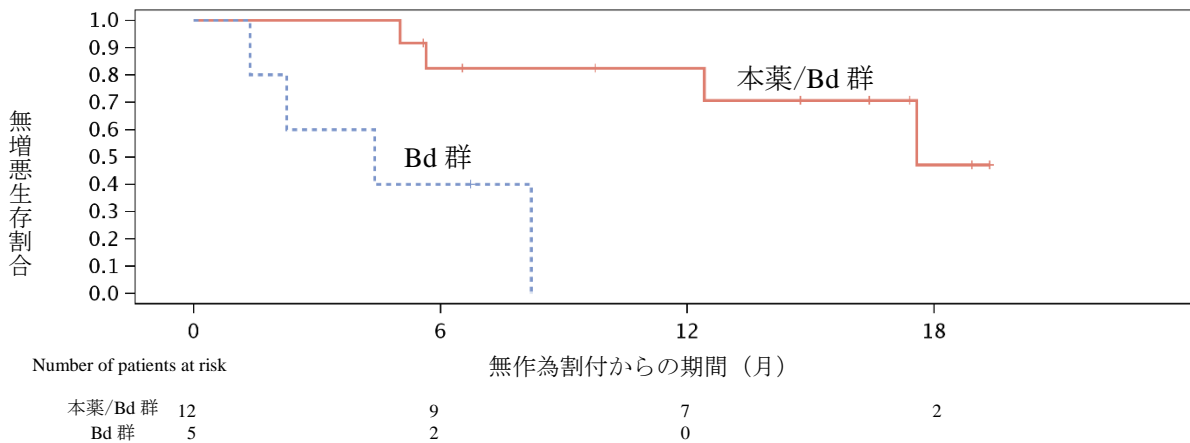


図3 日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、■■■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、007 試験の対象患者に対する本薬/Bd 投与の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、Bd 群に対する本薬/Bd 群の優越性が検証され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義があると考えられること。
- 副次評価項目とされた OS の中間解析の結果、Bd 群と比較して本薬/Bd 群で明確に短縮する傾向は認められなかったこと。
- 007 試験における日本人患者数は限られており評価には限界があるものの、日本人集団の PFS の結果について、全体集団と同様の結果が得られたこと。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Bd 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の本薬/DEX 投与に係る審査時等に注意が必要と判断された事象 (骨髄抑制、末梢性ニューロパチー、血栓塞栓症、感染症、不整脈、心不全、急性腎不全、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、傾眠・意識レベル低下・錯乱・疲労・めまい、過敏症、二次発がん及び肝機能障害・黄疸) (「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 ポマリストカプセル 1 mg、同カプセル 2 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg」及び「ポマリストカプセル 1 mg、同カプセル 2 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg 添付文書」参照) であり、本薬/Bd 投与にあたっては、本薬/DEX 投与時と同様に、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬/Bd 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/Bd 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性のプロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、007 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/Bd 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

007 試験における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要 (007 試験)

	例数 (%)	
	本薬/Bd 群 278 例	Bd 群 270 例
全有害事象	277 (99.6)	264 (97.8)
Grade 3 以上の有害事象	251 (90.3)	190 (70.4)
死亡に至った有害事象	27 (9.7)	12 (4.4)
重篤な有害事象	159 (57.2)	114 (42.2)
治験薬*の投与中止に至った有害事象	80 (28.8)	51 (18.9)
治験薬*の休薬に至った有害事象	244 (87.8)	181 (67.0)
治験薬*の減量に至った有害事象	200 (71.9)	139 (51.5)

*: 本薬、ボルテゾミブ又は DEX のいずれか 1 剤以上

007 試験において、Bd 群と比較して本薬/Bd 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、好中球減少症 (本薬/Bd 群: 130 例 (46.8%)、Bd 群: 29 例 (10.7%)、以下、同順)、末梢性浮腫 (94 例 (33.8%)、54 例 (20.0%))、便秘 (102 例 (36.7%)、65 例 (24.1%))、発熱 (64 例 (23.0%)、32 例 (11.9%))、疲労 (103 例 (37.1%)、71 例 (26.3%)) 及び末梢性感覚ニューロパチー (133 例 (47.8%)、100 例 (37.0%)) であった。Bd 群と比較して本薬/Bd 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (116 例 (41.7%)、23 例 (8.5%)) 及び肺炎 (32 例 (11.5%)、17 例 (6.3%)) であった。Bd 群と比較して本薬/Bd 群で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎 (32 例 (11.5%)、17 例 (6.3%)) であった。Bd 群と比較して本薬/Bd 群で発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー (28 例 (10.1%)、21 例 (7.8%)) であった。Bd 群と比較して本薬/Bd 群で発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (66 例 (23.7%)、3 例 (1.1%)) 及び気管支炎 (23 例 (8.3%)、7 例 (2.6%)) であった。Bd 群と比較して本薬/Bd 群で発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症 (32 例 (11.5%)、2 例 (0.7%)) であった。Bd 群と比較して本薬/Bd 群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本薬/Bd 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

007 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の国内外差の概要 (007 試験)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本薬/Bd 群 12 例	Bd 群 5 例	本薬/Bd 群 266 例	Bd 群 265 例
全有害事象	12 (100)	5 (100)	265 (99.6)	259 (97.7)
Grade 3 以上の有害事象	11 (91.7)	5 (100)	240 (90.2)	185 (69.8)
死亡に至った有害事象	0	0	27 (10.2)	12 (4.5)
重篤な有害事象	6 (50.0)	1 (20.0)	153 (57.5)	113 (42.6)
治験薬*の投与中止に至った有害事象	0	1 (20.0)	80 (30.1)	50 (18.9)
治験薬*の休薬に至った有害事象	11 (91.7)	4 (80.0)	233 (87.6)	177 (66.8)
治験薬*の減量に至った有害事象	10 (83.3)	4 (80.0)	190 (71.4)	135 (50.9)

*: 本薬、ボルテゾミブ又は DEX のいずれか 1 剤以上

007 試験の本薬/Bd 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった有害事象は、ウイルス性上気道感染（日本人患者：5 例（41.7%）、外国人患者：26 例（9.8%）、以下、同順）、倦怠感（4 例（33.3%）、4 例（1.5%））、咽頭炎（4 例（33.3%）、6 例（2.3%））、末梢性感覚ニューロパチー（9 例（75.0%）、124 例（46.6%））及び白内障（3 例（25.0%）、7 例（2.6%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少症（2 例（16.7%）、13 例（4.9%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、インフルエンザ（2 例（16.7%）、12 例（4.5%））及び末梢性感覚ニューロパチー（3 例（25.0%）、39 例（14.7%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、下痢（2 例（16.7%）、7 例（2.6%））及び糖尿病（2 例（16.7%）、1 例（0.4%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構は、本薬/Bd 投与と既承認の用法・用量である本薬/DEX 投与との間の安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

007 試験の本薬/Bd 群、及び再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（003 試験）の本薬/DEX 群⁹⁾における安全性の概要は、表 9 のとおりであった。

表 9 安全性の概要 (007 試験の本薬/Bd 群及び 003 試験の本薬/DEX 群)

	例数 (%)	
	007 試験 本薬/Bd 群 278 例	003 試験 本薬/DEX 群 300 例
	全有害事象	277 (99.6)
Grade 3 以上の有害事象	251 (90.3)	261 (87.0)
死亡に至った有害事象	27 (9.7)	44 (14.7)
重篤な有害事象	159 (57.2)	183 (61.0)
治験薬*の投与中止に至った有害事象	80 (28.8)	31 (10.3)
治験薬*の休薬に至った有害事象	244 (87.8)	206 (68.7)
治験薬*の減量に至った有害事象	200 (71.9)	113 (37.7)

*: 本薬、ボルテゾミブ又は DEX のいずれか 1 剤以上

⁹⁾ 1 サイクルを 28 日間として、本薬 4 mg QD を各サイクルの第 1~21 日目、並びに DEX 40 mg（75 歳超の患者には 20 mg）QD を各サイクルの第 1、8、15、22 日目にそれぞれ経口投与することとされた。

003 試験¹⁰⁾の本薬/DEX 群と比較して 007 試験の本薬/Bd 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー（本薬/Bd 群：133 例（47.8%）、本薬/DEX 群：24 例（8.0%）、以下、同順）、便秘（102 例（36.7%）、65 例（21.7%））、下痢（94 例（33.8%）、66 例（22.0%））、末梢性浮腫（94 例（33.8%）、52 例（17.3%））、筋力低下（38 例（13.7%）、9 例（3.0%））及びウイルス性上気道感染（31 例（11.2%）、1 例（0.3%））であった。003 試験の本薬/DEX 群と比較して 007 試験の本薬/Bd 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（76 例（27.3%）、66 例（22.0%））、高血糖（25 例（9.0%）、11 例（3.7%））、末梢性感覚ニューロパチー（23 例（8.3%）、1 例（0.3%））及び下痢（20 例（7.2%）、3 例（1.0%））であった。003 試験の本薬/DEX 群と比較して 007 試験の本薬/Bd 群で発現率が 5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー（28 例（10.1%）、0 例）であった。003 試験の本薬/DEX 群と比較して 007 試験の本薬/Bd 群で発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、血小板減少症（43 例（15.5%）、23 例（7.7%））、末梢性感覚ニューロパチー（42 例（15.1%）、0 例）、肺炎（40 例（14.4%）、23 例（7.7%））、下痢（25 例（9.0%）、3 例（1.0%））及び気管支炎（23 例（8.3%）、7 例（2.3%））であった。003 試験の本薬/DEX 群と比較して 007 試験の本薬/Bd 群で発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー（67 例（24.1%）、0 例）、疲労（20 例（7.2%）、5 例（1.7%））及び筋力低下（17 例（6.1%）、3 例（1.0%））であった。003 試験の本薬/DEX 群と比較して 007 試験の本薬/Bd 群で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

007 試験において、Bd 群と比較して本薬/Bd 群で発現率が高かった有害事象については、本薬/Bd 投与時に注意が必要である。また、検討された日本人患者数は極めて限られていることから、007 試験の結果を基に本薬/Bd 投与の安全性の国内外差について結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった事象には注意が必要である。さらに、本薬/Bd 投与と既承認の用法・用量である本薬/DEX 投与との安全性の比較について、本薬の用法・用量、併用薬等が異なるため比較には限界があるものの、003 試験の本薬/DEX 群と比較して 007 試験の本薬/Bd 群で発現率が高かった事象には注意が必要である。しかしながら、上記の有害事象は、いずれも本薬又は併用薬であるボルテゾミブの既知の有害事象であること等から、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応が行われるのであれば、再発又は難治性の MM 患者において本薬/Bd 投与は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として既に承認されており、本申請において、効能・効果の変更はなされていない。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、本薬による治療は、レナリドミド及びボルテゾミブの治療歴がある患者を対象とし、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本薬の投与を開始する旨から、以下のように変更されていた。

- 本薬による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療歴がある患者を対象とし、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本薬の投与を開始すること。

¹⁰⁾ 003 試験における有害事象は、MedDRA/J ver.14.0 により集計された。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに下記に示す検討の結果、本薬の効能・効果を変更する必要はなく、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、本申請時に設定された記載を以下のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

- 本薬による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬/Bd 投与の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、再発又は難治性のMMに対する本薬/Bd投与の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.2.2019) : 免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン以上の前治療歴を有し、かつ最終治療終了から60日以内に疾患進行が認められたMM患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬/Bd投与が推奨される (Category 2A¹¹⁾) 。
- ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2017; 28 Suppl 4: vi52-61) : 2レジメン以上の前治療歴を有するMM患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬/Bd投与が推奨される。

申請者は、本薬/Bd投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

再発又は難治性のMMに対する治療について、国内外の診療ガイドラインでは、①免疫調節薬又はプロテアソーム阻害剤とDEXとの2剤併用投与、②上記①に抗体医薬品等を追加した3剤併用投与、又は③免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及びDEXの3剤併用投与が推奨されている (NCCN ガイドライン (v.2.2019) 等) もの、現時点で疾患の治療を期待できる治療は確立されていない。以上のような状況において、007試験の結果、再発又は難治性のMM患者に対する本薬/Bd投与の臨床的有用性が認められたことから、本薬/Bd投与は当該患者における治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、本薬/Bd投与の対象となる再発又は難治性のMMに対して、カルフィルゾミブ、イキサゾミブクエン酸エステル、エロツズマブ (遺伝子組換え)、ダラツムマブ (遺伝子組換え) 等が本邦において承認されているが、本薬/Bd投与とこれらの薬剤の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で本薬/Bd投与との使い分けは不明である。

また、本薬/Bd投与と既承認の用法・用量である本薬/DEX投与との使い分けについて、本薬/DEX投与の有効性及び安全性が検討された003試験では、ボルテゾミブ及びレナリドミドに対して再発又は難治性のMM患者が対象とされた (「平成27年2月16日付け審査報告書 ポマリストカプセル1mg、同カプセル2mg、同カプセル3mg、同カプセル4mg」参照) 一方で、本薬/Bd投与の有効性及び安全性が検討された007試験では、レナリドミドによる前治療歴を有する再発又は難治性のMM患者が対象

¹¹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

とされていたこと等を考慮すると、患者の前治療歴等に応じて本薬/Bd 投与又は本薬/DEX 投与が選択されるものとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

①007 試験計画当時、MM に対する標準的治療としてレナリドミド又はボルテゾミブを含む併用化学療法が推奨されていたこと（NCCN ガイドライン（XXXXXXXXXX））、②007 試験において Bd を対照又は本薬の併用レジメンとして設定したこと等から、レナリドミドによる前治療歴を有する患者を組み入れることにより、本薬/Bd 投与の対象患者を適切に選択できると考え、007 試験の組入れ対象とされた MM 患者の前治療歴は、下記をすべて満たすこととされた。

- 前治療歴数が 1～3 であること。
- レナリドミドによる前治療歴を有すること。
- ボルテゾミブによる前治療歴を有する場合、当該治療中又は最終投与後 60 日以内に疾患進行がないこと。
- 本薬による前治療歴がないこと。

007 試験における前治療歴数別での PFS の結果は、表 10 のとおりであった。

表 10 前治療数別の PFS の解析結果（ITT 集団、中央判定、XXXX年XX月XX日データカットオフ）

前治療歴数	本薬/Bd 群		Bd 群		ハザード比 [95%CI]
	例数	PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	例数	PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	
全体	281	11.2 [9.7, 13.7]	278	7.1 [5.9, 8.5]	0.61 [0.49, 0.77]
1	98	17.6 [14.7, 22.8]	95	9.9 [6.9, 13.8]	0.54 [0.35, 0.81]
2	118	9.9 [7.5, 13.7]	107	6.3 [4.4, 9.6]	0.68 [0.48, 0.96]
3	65	7.8 [6.3, 10.5]	76	5.5 [3.9, 7.1]	0.60 [0.40, 0.91]

007 試験における前治療歴数別の PFS の結果はいずれも全体集団と同様であったことから、007 試験の対象である前治療歴数が 1～3 であり、かつレナリドミドによる前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して本薬/Bd 投与は推奨できると考える。なお、007 試験の対象から除外されたレナリドミドによる前治療歴のない再発又は難治性の MM 患者に対して、本薬/Bd 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬/Bd 投与は積極的には推奨されないと考えるものの、下記の点等を考慮すると、本薬の効能・効果において、本薬/Bd 投与の投与対象をレナリドミドによる前治療歴を有する患者のみに限定する必要性は低いと考える。

- 米国における MM の疾患レジストリ（CONNECT : <https://celgeneregistry.com/public/mm>）を用いて検討した結果、レナリドミドによる前治療歴のない MM 患者においても本薬を含むレジメンで奏効が認められていること。

ただし、本薬/Bd 投与及び既承認の用法・用量である本薬/DEX 投与の推奨投与対象は異なること（7.R.4.1 参照）等を考慮し、007 試験及び 003 試験の対象とされた患者の前治療歴等を添付文書

の臨床成績の項に記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起する予定である。

- 本薬による治療は、少なくとも1つの標準的な治療歴がある患者を対象とし、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本薬の投与を開始すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であること等も考慮すると、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本申請時に設定された記載を下記のように整備し注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5 用法・用量について

本薬/Bd 投与に係る本薬の申請用量・用法は、「通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、本申請後において、本薬投与により皮疹が認められた場合の本薬の用量調節基準が変更された上で、以下のように設定されていた。

- 本薬を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。
- ボルテゾミブ又はDEXの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 副作用発現時の本薬の用量調節について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに下記に示す検討の結果、本薬/Bd 投与に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：

通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に本薬の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の本薬の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度	処置
血小板減少	25,000 / μ L 未満に減少	50,000 / μ L 以上に回復するまで本薬を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1 mg 減量すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。
好中球減少	500 / μ L 未満に減少又は発熱性好中球減少症（好中球数が 1,000 / μ L 未満で、かつ 1 回でも 38.3℃を超える又は 1 時間を超えて持続する 38℃以上の発熱）	1,000 / μ L 以上に回復するまで本薬を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1 mg 減量すること。G-CSF 製剤を使用していない場合には、使用について考慮すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。
皮疹*	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1 mg 減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。
	Grade 4 又は水疱形成	本薬の投与を中止すること。
上記以外の副作用*	Grade 3 又は 4	Grade 2 以下に回復するまで本薬を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1 mg 減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。

* : Grade は CTCAE V4.0 に基づく。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬/Bd 投与に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬/Bd 投与の海外第 I 相試験（005 試験）では、Bd の投与サイクル等を考慮し、1 サイクルを 21 日間として、本薬 1 mg、2 mg、3 mg 又は 4 mg QD を各サイクルの第 1～14 日目に経口投与した。その結果、本薬 4 mg と Bd との併用投与の忍容性が確認されたことから、007 試験における本薬の用法・用量を、1 サイクルを 21 日間として、Bd との併用で、本薬 4 mg を各サイクルの第 1～14 日目に経口投与すると設定した。

007 試験の結果、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Bd 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の用法・用量に基づき本薬/Bd 投与に係る本薬の申請用法・用量を設定した。

また、本薬/Bd 投与に際して、ボルテゾミブ又は DEX の用法・用量等を周知する必要があると考えることから、既承認時に設定した用法・用量に関連する使用上の注意の内容に加えて、以下の旨を設定した。

- ボルテゾミブ又は DEX の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/Bd 投与の用法・用量に関する申請者の説明を了承した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、既承認の本薬/DEX 投与に係る用法・用量に関連する使用上の注意において、下記の旨が注意喚起されており、本申請において新たに設定された上記の注意喚起の内容と重複すること等から、当該注意喚起を追加する必要性は低く、既承認の本薬/DEX 投与と同じ内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬/Bd 投与における副作用発現時の本薬の用量調節について、以下のように説明している。

007 試験における副作用発現時の本薬の用量調節基準については、既承認の用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定された内容に加え、Grade 3 以上の皮疹が発現した場合の本薬の休薬・減量・中止基準が規定された。007 試験の結果、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、007 試験における設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の用量調節基準の記載については下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

副作用発現時の本薬の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度	処置
血小板減少	25,000 / μ L 未満に減少	50,000 / μ L 以上に回復するまで本薬を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1 mg 減量すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。
好中球減少	500 / μ L 未満に減少又は発熱性好中球減少症（好中球数が 1,000 / μ L 未満で、かつ 1 回でも 38.3℃を超える又は 1 時間を超えて持続する 38℃以上の発熱）	1,000 / μ L 以上に回復するまで本薬を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1 mg 減量すること。G-CSF 製剤を使用していない場合には、使用について考慮すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。
皮疹*	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1 mg 減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。
	Grade 4 又は水疱形成	本薬の投与を中止すること。
上記以外の副作用*	Grade 3 又は 4	Grade 2 以下に回復するまで本薬を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1 mg 減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。

* : Grade は CTCAE V4.0 に基づく。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の検討等を踏まえ、本申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点において、再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬/Bd 投与に係る製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はない旨を説明している。

- 003 試験の本薬/DEX 群と比較して、007 試験の本薬/Bd 投与群で発現率が高い有害事象が認められたものの、当該有害事象は本薬又はボルテゾミブの既知の事象であり、各薬剤の休薬、減量等により管理可能であったこと (7.R.3 参照)。
- 既承認の用法・用量である本薬/DEX 投与における製造販売後調査が実施されており、日本人患者に対する本薬投与時の安全性情報は一定程度収集されていること。また、現時点で本薬の安全性に関する新たな懸念は認められていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

007 試験の結果等から、現時点で本薬/Bd 投与による新たな安全性上の懸念は認められていないこと、現在実施中の製造販売後調査において日本人患者に対する本薬投与時の安全性情報が一定程度収集されており、かつ現時点で新たな懸念は認められていないこと等を考慮すると、現時点において、本薬/Bd 投与に係る製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

7.R.7 適正管理手順について

申請者は、本薬による胎児への薬剤曝露の防止を目的として、本薬が投与された全患者を登録・管理し、妊娠状況を含めた患者情報を把握するための薬剤配布プログラム (レブラミド・ポマリスト適正管理手順 (RevMate)) を引き続き実施する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (007 試験)

有害事象は、本薬/Bd 群で 277/278 例 (99.6%)、Bd 群で 264/270 例 (97.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/Bd 群で 267/278 例 (96.0%)、Bd 群で 226/270 例 (83.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬/Bd 群 278 例		Bd 群 270 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	277 (99.6)	251 (90.3)	264 (97.8)	190 (70.4)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	58 (20.9)	3 (1.1)	48 (17.8)	3 (1.1)
肺炎	53 (19.1)	32 (11.5)	37 (13.7)	17 (6.3)

SOC PT (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬/Bd 群 278 例		Bd 群 270 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
気管支炎	39 (14.0)	4 (1.4)	19 (7.0)	3 (1.1)
ウイルス性上気道感染	31 (11.2)	0	14 (5.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	103 (37.1)	23 (8.3)	71 (26.3)	10 (3.7)
末梢性浮腫	94 (33.8)	5 (1.8)	54 (20.0)	2 (0.7)
無力症	48 (17.3)	8 (2.9)	48 (17.8)	8 (3.0)
発熱	64 (23.0)	6 (2.2)	32 (11.9)	2 (0.7)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	133 (47.8)	23 (8.3)	100 (37.0)	12 (4.4)
浮動性めまい	48 (17.3)	1 (0.4)	28 (10.4)	1 (0.4)
頭痛	31 (11.2)	1 (0.4)	25 (9.3)	0
振戦	30 (10.8)	1 (0.4)	8 (3.0)	0
胃腸障害				
下痢	94 (33.8)	20 (7.2)	81 (30.0)	9 (3.3)
便秘	102 (36.7)	7 (2.5)	65 (24.1)	1 (0.4)
悪心	49 (17.6)	1 (0.4)	54 (20.0)	1 (0.4)
嘔吐	32 (11.5)	3 (1.1)	27 (10.0)	1 (0.4)
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	102 (36.7)	76 (27.3)	103 (38.1)	79 (29.3)
好中球減少症	130 (46.8)	116 (41.7)	29 (10.7)	23 (8.5)
貧血	79 (28.4)	39 (14.0)	73 (27.0)	38 (14.1)
白血球減少症	32 (11.5)	15 (5.4)	9 (3.3)	5 (1.9)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	52 (18.7)	3 (1.1)	36 (13.3)	4 (1.5)
四肢痛	33 (11.9)	2 (0.7)	36 (13.3)	2 (0.7)
関節痛	32 (11.5)	2 (0.7)	31 (11.5)	2 (0.7)
筋力低下	38 (13.7)	3 (1.1)	13 (4.8)	1 (0.4)
代謝及び栄養障害				
低カリウム血症	43 (15.5)	17 (6.1)	30 (11.1)	11 (4.1)
高血糖	40 (14.4)	25 (9.0)	30 (11.1)	14 (5.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	57 (20.5)	0	40 (14.8)	0
呼吸困難	56 (20.1)	8 (2.9)	33 (12.2)	3 (1.1)
精神障害				
不眠症	45 (16.2)	5 (1.8)	53 (19.6)	2 (0.7)

重篤な有害事象は、本薬/Bd 群で 159/278 例 (57.2%)、Bd 群で 114/270 例 (42.2%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/Bd 群で肺炎 32 例 (11.5%)、発熱 11 例 (4.0%)、インフルエンザ、下気道感染、肺塞栓症及び急性腎障害各 8 例 (2.9%)、心房細動 7 例 (2.5%)、気道感染、敗血症性ショック及び失神各 6 例 (2.2%)、敗血症、全身健康状態低下、下痢及び発熱性好中球減少症各 5 例 (1.8%)、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、呼吸困難、基底細胞癌及び深部静脈血栓症各 4 例 (1.4%)、気管支炎、感染、肺感染、非心臓性胸痛、死亡、心不全、貧血、高血糖、背部痛及び低血圧各 3 例 (1.1%)、Bd 群で肺炎 17 例 (6.3%)、全身健康状態低下 9 例 (3.3%)、下痢及び急性腎障害各 6 例 (2.2%)、発熱、失神及び貧血各 5 例 (1.9%)、インフルエンザ及び深部静脈血栓症各 4 例 (1.5%)、上気道感染、胸水、血小板減少症、過粘稠度症候群及び大腿骨骨折各 3 例 (1.1%) であった。このうち、本薬/Bd 群の肺炎 16 例、肺塞栓症 8 例、発熱 7 例、下痢、心房細動、失神、発熱性好中球減少症及び深部静脈血栓症各 4 例、インフルエンザ、呼吸困難及び高血糖各 3 例、気管支炎、感染、下気道感染及び死亡各 2 例、肺感染、気道感染、敗血症性ショック、心不全、基底細胞癌及び急性

腎障害各 1 例、Bd 群の肺炎 12 例、下痢 3 例、発熱及び血小板減少症各 2 例、全身健康状態低下、貧血、過粘稠度症候群及び深部静脈血栓症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/Bd 群で 80/278 例 (28.8%)、Bd 群で 51/270 例 (18.9%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬/Bd 群で末梢性感覚ニューロパチー 28 例 (10.1%)、末梢性感覚運動ニューロパチー 6 例 (2.2%)、疲労 5 例 (1.8%)、末梢性浮腫、呼吸困難及び肺塞栓症各 3 例 (1.1%)、Bd 群で末梢性感覚ニューロパチー 21 例 (7.8%)、末梢性感覚運動ニューロパチー 3 例 (1.1%) であった。このうち、本薬/Bd 群の末梢性感覚ニューロパチー 28 例、末梢性感覚運動ニューロパチー 6 例、疲労 5 例、末梢性浮腫及び肺塞栓症各 3 例、呼吸困難 2 例、Bd 群の末梢性感覚ニューロパチー 21 例、末梢性感覚運動ニューロパチー 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第 I 相試験 (005 試験)

有害事象は、①MTD 決定パート 15/15 例 (100%)、②MTD 確認パート 7/7 例 (100%)、③投与経路検討パート 12/12 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①で 15/15 例 (100.0%)、②で 6/7 例 (85.7%)、③で 12/12 例 (100.0%) に認められた。

各パートで発現率が 40%以上の有害事象は、①で疲労 9 例 (60.0%)、背部痛 8 例 (53.3%)、末梢性浮腫及び高血糖各 7 例 (46.7%)、下痢、悪心、不眠症、低リン酸血症、好中球減少症及び血小板減少症各 6 例 (40.0%)、②で便秘 5 例 (71.4%)、好中球減少症 4 例 (57.1%)、浮動性めまい、振戦、疲労、不眠症、上気道感染、咳嗽及び貧血各 3 例 (42.9%)、③で末梢性感覚ニューロパチー、疲労及び上気道感染各 6 例 (50.0%)、便秘及び浮動性めまい各 5 例 (41.7%) であった。

重篤な有害事象は、①で 10/15 例 (66.7%)、②で 4/7 例 (57.1%)、③で 6/12 例 (50.0%) に認められた。各パートで認められた重篤な有害事象は、①で肺炎 3 例 (20.0%)、皮膚有棘細胞癌 2 例 (13.3%)、RS ウイルス感染、洞性徐脈、背部痛、病的骨折、脊髄圧迫及びうつ病各 1 例 (6.7%)、②で肺炎、RS ウイルス細気管支炎、敗血症、遠隔転移を伴う膵癌、失神、脊椎圧迫骨折及び深部静脈血栓症各 1 例 (14.3%)、③で肺炎、発熱性好中球減少症、好中球減少症、心停止、便秘、下痢及び呼吸困難各 1 例 (8.3%) であった。このうち、①の肺炎 2 例、②の深部静脈血栓症 1 例、③の肺炎、発熱性好中球減少症、好中球減少症及び心停止各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 1/15 例 (6.7%)、②で 1/7 例 (14.3%)、③で 4/12 例 (33.3%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、①で末梢性運動ニューロパチー 1 例 (6.7%)、②で遠隔転移を伴う膵癌 1 例 (14.3%)、③で末梢性感覚ニューロパチー、心停止、肺炎及びうつ病各 1 例 (8.3%) であった。このうち、①の末梢性運動ニューロパチー 1 例、③の末梢性感覚ニューロパチー、心停止、肺炎及びうつ病各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 海外第 I 相試験 (009 試験)

有害事象は、健康成人群で認められず、軽度の肝機能障害を有する患者群で 4/8 例 (50.0%)、中等度の肝機能障害を有する患者群で 1/8 例 (12.5%)、重度の肝機能障害を有する患者群で 1/8 例 (12.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、軽度の肝機能障害を有する患者群で 2/8 例 (25.0%)、重度の肝機能障害を有する患者群で 1/8 例 (12.5%) に認められた。各群で 2 例以上に発現した有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、再発又は難治性の MM に対する本薬/Bd 投与に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬/Bd 投与は、再発又は難治性の MM に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 3 月 29 日

申請品目

[販 売 名] ポマリストカプセル 1 mg、同カプセル 2 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg
[一 般 名] ポマリドミド
[申 請 者] セルジーン株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 26 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (007 試験) において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、Bd 群に対する本薬/Bd 群の優越性が検証されたこと等から、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Bd 投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Bd 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の用法・用量に対する審査時等に注意が必要と判断された事象（骨髄抑制、末梢性ニューロパチー、血栓塞栓症、感染症、不整脈、心不全、急性腎不全、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、傾眠・意識レベル低下・錯乱・疲労・めまい、過敏症、二次発がん及び肝機能障害・黄疸）であると判断した。

また、機構は、本薬/Bd 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血管悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/Bd 投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本薬による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬/Bd投与に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：

通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。
- 副作用発現時の本薬の用量調節基準について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、再発又は難治性のMM患者を対象とした本薬/Bd投与に係る製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必

要性は低く、通常の安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 12 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 催奇形性 骨髄抑制 血栓塞栓症 末梢性ニューロパチー 感染症 腫瘍崩壊症候群 傾眠・意識レベル低下・錯乱・疲労・めまい 急性腎不全 心不全 不整脈 間質性肺疾患 過敏症 肝機能障害・黄疸 	<ul style="list-style-type: none"> 二次発がん 	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害患者における使用 腎機能障害患者における使用
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

今般の一変申請において変更なし

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化計画の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の MM 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 製造販売後臨床試験（007 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の MM 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤配布プログラムの実施 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 37 年 3 月 25 日まで）と設定する。

[効能・効果]（変更なし）

再発又は難治性の多発性骨髄腫

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除）

デキサメタゾン併用の場合：

~~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。~~

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：

通常、成人にはポマリドミドとして 1 日 1 回 4 mg を 14 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。

[承認条件]

1. 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レブラミド・ポマリドミド適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
2. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
3. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

[警告]（変更なし）

1. 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないこと。
2. 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。

3. 妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。
4. 本剤は精液中へ移行することから投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性患者は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。
5. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。
6. 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[禁忌]（変更なし）

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者
2. 適正管理手順を遵守できない患者
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加、取消線部削除）

1. 本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発したメナリドミド及びボルテゾミブの治療歴がある患者を対象とすること。~~し、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。~~
2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]（下線部追加、取消線部削除）

1. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。
2. ~~Grade*3又は4の副作用（血小板減少又は好中球減少を除く）が発現した場合には、Grade2以下に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。~~
~~1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。~~
32. 本剤投与により副作用血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参考に本剤の参照
休薬等を考慮すること。

*CTCAE V4.0

副作用血小板減少/好中球減少発現時の本剤の休薬、減量又は中止基準等の目安

副作用	程度 血小板数/好中球数	処置 治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000 / μ L 未満に減少	50,000 / μ L 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1 mg 減量すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
好中球減少	500 / μ L 未満に減少又は発熱性好中球減少症（好中球数が 1,000 / μ L 未満で、かつ 1 回でも 38.3℃を超える又は 1 時間を超えて持続する 38℃以上の発熱）	1,000 / μ L 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1 mg 減量すること。G-CSF 製剤を使用していない場合には、使用について考慮すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
皮疹*	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1 mg 減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
	Grade 4 又は水疱形成	本剤の投与を中止すること。
上記以外の副作用*	Grade 3 又は 4	Grade 2 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1 mg 減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。

*: Grade は CTCAE V4.0 に基づく。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Bd	bortezomib, dexamethasone	ボルテゾミブとデキサメタゾンとの併用
CI	confidence interval	信頼区間
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ESMO	European Society For Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IMWG 基準		国際骨髄腫ワーキンググループが作成した評価基準
ITT	intent-to-treat	
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MR	minimal response	最小奏効
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	
NE	not estimable	推定不可
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QD	quaque die	1日1回
ULN	upper limit of normal	正常上限
003 試験		CC-4047-MM-003 試験
005 試験		CC-4047-MM-005 試験
007 試験		CC-4047-MM-007 試験
009 試験		CC-4047-CP-009 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬		ポマリドミド
本薬/Bd		本薬と Bd との併用
本薬/DEX		本薬と DEX との併用
レナリドミド		レナリドミド水和物