

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	セルジーン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	
	成分名 (一般名)	ポマリドミド (JAN)
	販売名	POMALYST Capsules (米、加) IMNOVID Capsules (英、独、仏)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬  <input checked="" type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品  <input type="checkbox"/> 上記以外のもの  <input type="checkbox"/> 適応外薬  <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの  <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	再発又は難治性の多発性骨髄腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	<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日間連続経口投与した後、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。</u>
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 数千人</p> <p>&lt;推定方法&gt;  <u>独立行政法人統計センターによる患者調査、国立がん研究センターがん対策情報センターによる地域がん登録全国推計によるがん罹患データ及び独立行政法人統計センターによる人口動態調査の情報をもとに推測すると、最近の本邦での多発性骨髄腫（MM）の総患者数は15,000人程度と考えられる。ポマリドミドの投与対象は、MM患者のうち、ボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療歴がある再発又は難治性のMM患者であるが、当該患者数を直接調査した報告はなく、その正確な数は不明である。</u>  <u>再発又は難治性のMM患者を対象とする既承認薬レナリドミドにおける市販後の使用成績調査及び適正管理手順に基づいて国内使用患者数を特定し、本邦でのポマリドミドの投与対象患者数を推定すると、現時点で数千人程度と考えられる。</u></p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p>■現在開発中  <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中      <input type="checkbox"/> 承認審査中      )</p> <p><input type="checkbox"/> 現在開発していない  <input type="checkbox"/> 承認済み      <input type="checkbox"/> 国内開発中止      <input type="checkbox"/> 国内開発なし      )</p> <p>(特記事項等)</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p>■あり      □なし</p> <p>(開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>)</p>

「医療上の必要性に係る基準への該当性 （該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）  □イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  □ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  □エ 上記の基準に該当しない  （上記に分類した根拠）</p> <p><u>多発性骨髄腫（MM）は治癒に至る治療方法が確立していない造血器腫瘍であること。</u>  多彩な合併症を呈し、特に患者の8割に見られる骨病変の影響で著しくPSを低下させること。  既存の治療法の副作用により、治療の長期継続が容易でないケースが珍しくないこと（例：ボルテゾミブの末梢神経障害）。  よって、<u>適応疾病の重篤性は、判断基準「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考える。</u></p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない  □イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている  ■ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる  □エ 上記の基準に該当しない  （上記に分類した根拠）</p> <p><u>ポマリドミドは欧米で承認されており、MMの国際的な標準治療ガイドラインであるNCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドライン（version 2, 2014）にて、salvage therapyのpreferred regimenに列挙されている。</u></p>
備考	患者団体からの要望書に補足等を行った箇所について下線で示した。

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州
------------	--

状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	POMALYST (Celgene Corporation)
		効能・効果	<p><u>デキサメタゾンと併用して使用するポマリ</u>  <u>スト (ポマリドミド) は、レナリドミドとボ</u>  <u>ルデゾミブを含む少なくとも 2 つ以上の前</u>  <u>治療を受け、最後の治療中に病勢の進行が認</u>  <u>められた多発性骨髄腫患者の治療を適応症</u>  <u>とする。</u></p> <p>POMALYST™ (pomalidomide) in combination with dexamethasone (POMALYST™ +LD-dex) is indicated for patients with multiple myeloma (MM) for whom both bortezomib and lenalidomide have failed and who have received at least two prior treatment regimens and have demonstrated disease progression on the last regimen.</p>
用法・用量		<p><u>推奨する投与開始用量は、28 日間を 1 サイ</u>  <u>クルとして、疾患が進行するまでポマリ</u>  <u>スト 4 mg を 1 日 1 回 21 日間経口投与する。なお、</u>  <u>年齢に基づく投与量の調整は必要ない。</u>  <u>併用するデキサメタゾンは、1、8、15 及び</u>  <u>22 日目に 40mg (75 歳以上の患者では 20mg)</u></p>	

		<p>を1日1回投与する。</p> <p>The recommended starting dose of POMALYST™ is 4 mg once daily, taken orally on Days 1-21 of repeated 28-day cycles (21/28 days) until disease progression. No dosage adjustment is required for POMALYST™ based on age.</p> <p>The recommended starting dose of dexamethasone is 40 mg once weekly (in patients &gt; 75 years of age, the dexamethasone dose should be reduced to 20 mg once weekly) on Days 1, 8, 15 and 22 of each 28-day treatment cycle.</p>
	備考	カナダで2014年1月20日に承認された。
豪国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	

<p>欧米等6か国での標準的使用状況  <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	<p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p>	
	<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	米国	<p>ガイ ドラ イン 名</p> <p>効 能・効 果 （また は効 能・効 果に関 連のあ る記載 箇所）</p> <p>用 法・用 量 （また は用 法・用 量に関</p>

		連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独 国	ガイドライン名	
		効能・効果 (また	

		は効能・効果に関する記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
		ガイドラインの根拠	

		論文	
		備考	
	加 国	ガイ ドラ イン 名	
		効 能・効 果 (ま たは 効 能・効 果に 関連 のあ る記 載箇 所)	
		用 法・用 量 (ま たは 用 法・用 量に 関連 のあ る記 載箇 所)	
		ガイ ドラ イン の根 拠論 文	
	備考		

	豪 州	ガイ ドラ イン 名	
		効 能・効 果 （ま たは 効 能・効 果に 関連 のあ る記 載箇 所）	
		用 法・用 量 （ま たは 用 法・用 量に 関連 のあ る記 載箇 所）	
		ガイ ドラ イン の根 拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>（下線部分は患者団体要望書からの追加／補足記載）

1) 文献の検索方法と検索結果

<PubMed>

検索式：(((CC-4047) OR pomalidomide)) AND myeloma

検索結果：140件

検索実施日：2014年3月3日

<EMBASE>

検索式：(((CC-4047) OR pomalidomide)) AND myeloma

検索結果：648件

検索実施日：2014年3月3日

上記の検索方法により検出された報告のうち、海外で実施された無作為化比較試験の結果を2)に示す。

2) 海外で実施された無作為化比較試験

1) Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al.

Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study

*Blood*. 2014 Jan 13. [Epub ahead of print]（参考文献番号1）

再発・難治性 MM 患者 221 例を対象とした、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン (Pom+LoDex : 113 例) vs. ポマリドミド (Pom : 108 例)の有効性と安全性を比較した多施設共同非盲検ランダム化第 II 相試験である【MM-002 試験】。

【試験デザイン】

・対象：ボルテゾミブ (BORT)とレナリドミド (LEN)を含む少なくとも2つ以上の前治療を受け、直前の治療中又は治療終了後 60 日以内に進行した再発・難治性の MM 患者

・投与スケジュール：患者を Pom+LoDex 群と Pom 群に 1 : 1 にランダム割り付けし、28 日を 1 サイクルとして、Pom (4mg/日を 1~21 日目に投与)+LoDex (40mg を週 1 回投与)、又は、LoDex を疾患進行 (PD)又は忍容不能な毒性発現まで投与した。

・主要評価項目：無増悪生存期間 (PFS)

【試験結果】

・追跡期間中央値 14.2 カ月において、PFS 中央値は Pom+LoDex 群 4.2 カ月、Pom 群 2.7 カ月であった (HR=0.68 [95%CI 0.51-0.90]; P=0.003)。

・また、Pom+LoDex 群、Pom 群の奏効率はそれぞれ 33%、18% (OR=2.28 [95%CI

1.21-4.29]; P=0.013)、奏効期間中央値は 8.3 カ月、10.7 カ月、生存期間 (OS) 中央値は 16.5 カ月、13.7 カ月 (HR=0.94 [95%CI 0.70-1.28]; P=0.709)であった。

・ LEN に対する治療抵抗性、LEN と BORT の両剤に対する治療抵抗性は、Pom+LoDex 群の有効性に影響を及ぼさなかった。

- PFS 中央値：LEN 抵抗性患者 3.8 カ月、LEN/BORT 抵抗性患者 3.8 カ月

- 奏効率：LEN 抵抗性患者 30%、LEN/BORT 抵抗性患者 31%

- OS 中央値：LEN 抵抗性患者 16.0 カ月、LEN/BORT 抵抗性患者 13.4 カ月

・ Grade3-4 の好中球減少症の発現率は Pom+LoDex 群 41%、Pom 群 48%で、Grade3-4 の末梢神経障害は認められなかった。

## 2) Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al.

Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial.

Lancet Oncol. 2013;14(11):1055-1066. (参考文献番号 2)

再発・難治性 MM 患者 455 例を対象とした、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン (Pom+LoDex : 302 例) vs. 高用量デキサメタゾン (HiDex : 153 例)の有効性と安全性を比較した多施設共同非盲検ランダム化第 III 相試験である【MM-003 試験】。

### 【試験デザイン】

・対象：BORT と LEN を含む少なくとも 2 つ以上の前治療を受け、直前の治療中又は治療終了後 60 日以内に進行した難治性又は再発・難治性の MM 患者

・投与スケジュール：患者を Pom+LoDex 群と HiDex 群に 2 : 1 にランダム割り付けし、28 日を 1 サイクルとして、Pom (4mg/日を 1~21 日目に経口投与)+LoDex (40mg : 75 歳以下、20mg : 75 歳超を 1, 8, 15, 22 日目に経口投与)、又は、HiDex (40mg : 75 歳以下、20mg : 75 歳超を 1-4, 9-12, 17-20 日目に経口投与)を疾患進行 (PD)又は忍容不能な毒性発現まで投与した。

・層別化因子：年齢 ( $\leq 75$  歳 vs.  $>75$  歳)、疾患の状態 (難治 vs. 再発・難治 vs. BORT 不耐容)、前治療数 (2 vs. 3 以上)

・主要評価項目：PFS

### 【試験結果】

・追跡期間中央値 10.0 カ月において、PFS 中央値は Pom+LoDex 群 4.0 カ月 (95%CI 3.6-4.7)、HiDex 群 1.9 カ月 (95%CI 1.9-2.2)であった (HR=0.48 [95%CI 0.39-0.60]; P<0.0001)。

・最も頻度の高い Grade 3-4 の血液学的有害事象(Pom+LoDex 群 vs. HiDex 群)は、好中球減少症 (48% vs. 16%)、貧血 (33% vs. 37%)、血小板減少症 (22% vs. 26%)であった。Grade 3-4 の非血液学的有害事象 (Pom+LoDex 群 vs. HiDex 群)は、肺炎 (13% vs. 8%)、骨痛 (7% vs. 5%)、疲労 (5% vs. 6%)であった。治療関連有害事象による死亡は、Pom+LoDex 群 11 例 (4%)、HiDex 群 7 例 (5%)であった。

<海外における臨床試験等>

上記記載のとおり

<日本における臨床試験等\* >

該当データなし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

・ 総説論文（下線部分は患者団体要望書からの追加記載）

1) Scott LJ.

Pomalidomide: A Review of Its Use in Patients with Recurrent Multiple Myeloma.  
*Drugs.* 2014 Mar 4. [Epub ahead of print]（参考文献番号 3）

2) Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, et al.

Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma.

*Leukemia.* 2014 Feb 5. [Epub ahead of print]（参考文献番号 4）

3) Richardson PG, Mark TM, Lacy MQ.

Pomalidomide: new immunomodulatory agent with potent antiproliferative effects.  
*Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88 Suppl 1:S36-44.（参考文献番号 5）

## (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>（患者団体要望書を再掲し、補足箇所を下線で示した）

1) Dispenzieri, A et al. “Chapter 98: Multiple Myeloma”. Wintrobe's Clinical Hematology. 13th edition, Greer J.P.MD., ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013, p.2046-2097.

「Efficacy of Single Chemotherapeutic Agents」, 「Management of Relapsed or Refractory Disease」の項目で有用な薬剤として掲載されている。

<日本における教科書等>

1) 高德正昭. “3.レナリドミド, ポマリドミド”. 多発性骨髄腫治療マニュアル. 木崎昌弘編, 南江堂, 2012, p.149-158.（参考文献番号 6）

臨床試験の結果から、ポマリドミドはボルテゾミブやレナリドミドの新規治療

薬に抵抗性の難治性の多発性骨髄腫に対しても、有効であることが示唆された。

2) 李政樹ほか.“IX. 現在開発中の新規薬剤の展望”. 多発性骨髄腫 Updating 第3巻. 清水一之編. 医薬ジャーナル社, 2013, p.167-179. (参考文献番号 7)

臨床試験の結果より、レナリドミド耐性の症例に対しても pomalidomide は十分な効果を示すことが示されており、現在、再発難治症例を対象として、pomalidomide + 低用量デキサメタゾン併用療法と、高用量のデキサメタゾン療法を比較する第 III 相試験 (NIMBUS 試験) が進行中である。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等> (患者団体要望書を再掲し、補足箇所を下線で示した)

1) NCCN guidelines Multiple Myeloma version 2.2014 (参考文献番号 8)

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf)

ボルテゾミブ及び免疫調節薬 (IMiDs) を含む少なくとも 2 つの前治療歴があり、直前の治療中又は治療終了後 60 日以内に疾患進行 (Progressive Disease : PD) が認められた多発性骨髄腫患者。

<日本におけるガイドライン等>

1) 多発性骨髄腫の診療指針. 第 3 版, 日本骨髄腫学会編. 文光堂, 2012, 118p. 「再発・治療抵抗性骨髄腫の治療」の項目に下記の記載あり。

サリドマイドの誘導体で、すでに臨床応用されているレナリドミドに続く第 3 世代の免疫調節薬である。デキサメタゾンと併用して用いられ、神経障害が少ない。これまで実施された試験では、サリドマイドやレナリドミド耐性の患者にも効果を示している。現在欧米で第 III 相試験が実施されており、わが国でも第 I 相試験が実施されている。

#### (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

(下線部分は患者団体要望書からの追加／補足記載)

ポマリドミド (本剤) の国内第 I 相試験は実施中であり、現時点で試験成績は公表されていない。なお、本剤は本邦では承認されていないため臨床使用実態の報告はないが、前述のとおり、本剤は米国、英国、独国、仏国、加国で承認され臨床使用されている。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について> (下線部分は患者団体要望書からの追加/補足記載)

以下の理由から、要望された効能・効果は妥当であると考える。

- 1) 多発性骨髄腫は、治癒に至る治療方法が確立していない造血器腫瘍であること。
- 2) ボルテゾミブやレナリドミド等を含む、本邦で承認されている薬剤での治療の後に進行した場合でも効果があることが報告されていること。
- 3) 本剤は欧米加で既に承認されていること。

<要望用法・用量について>

「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」に記載のとおり、欧米と同様の用法・用量で、デキサメタゾンと併用して投与されると考える。

<臨床的位置づけについて>

近年、多発性骨髄腫の治療薬としてボルテゾミブやレナリドミドが承認され使用できるようになったが、これらの薬剤を含む治療後に病勢の進行が認められた再発又は難治性の多発性骨髄腫に対しては有効な治療薬が本邦にはない。ポマリドミドは欧米加では、ボルテゾミブやレナリドミドを含む治療後に病勢の進行が認められた再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療薬として臨床使用されており(「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」参照)、本邦でも同様の臨床的位置付けになると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 承認までの期間を最短化するために必要最低限の試験。

#### 5. 備考

<その他>

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al.  
Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study

- Blood. 2014 Jan 13. [Epub ahead of print]
- 2) Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al.  
Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial.  
Lancet Oncol. 2013;14(11):1055-1066.
- 3) Scott LJ.  
Pomalidomide: A Review of Its Use in Patients with Recurrent Multiple Myeloma.  
Drugs. 2014 Mar 4. [Epub ahead of print]
- 4) Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, et al.  
Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma.  
Leukemia. 2014 Feb 5. [Epub ahead of print]
- 5) Richardson PG, Mark TM, Lacy MQ.  
Pomalidomide: new immunomodulatory agent with potent antiproliferative effects.  
Crit Rev Oncol Hematol. 2013;88 Suppl 1:S36-44.
- 6) 高德正昭. “3.レナリドミド, ポマリドミド”. 多発性骨髄腫治療マニュアル. 木崎昌弘編, 南江堂, 2012, p.149-158.
- 7) 李政樹ほか. “IX. 現在開発中の新規薬剤の展望”. 多発性骨髄腫 Updating 第3巻. 清水一之編. 医薬ジャーナル社, 2013, p.167-179.
- 8) NCCN guidelines Multiple Myeloma version2.2014