

## 審議結果報告書

平成 20 年 9 月 16 日  
医薬食品局審査管理課

[ 販 売 名 ] サレドカプセル 100  
[ 一 般 名 ] サリドマイド  
[ 申 請 者 ] 藤本製薬株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 18 年 8 月 8 日

### [ 審 議 結 果 ]

平成 20 年 8 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに毒薬に該当するとされた。

添付文書の使用上の注意において、処方を基本的に 2 週間とする旨を記載することとされた。

本剤については、下記の 3 点を承認条件とした。

1. 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始めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施し、定期的に、その結果を公表すること。また、製造販売後の一定期間経過後に、それまでに得られた情報や医学・生物統計学の専門家の意見を踏まえ、適切な臨床試験を実施するなど、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 安全管理方策の適切な実施（案）  
（安全管理の方策については、「サリドマイド被害の再発防止のための安全管理に関する検討会」及び医薬品等安全対策部会において検討を行う予定。）

## 審査報告書

平成 20 年 8 月 11 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 ] サレドカプセル 100

[ 一 般 名 ] サリドマイド

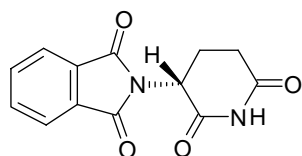
[ 申 請 者 ] 藤本製薬株式会社

[ 申請年月日 ] 平成 18 年 8 月 8 日

[ 剤型・含量 ] 1 カプセル中サリドマイド 100mg を含有するカプセル剤

[ 申請区分 ] 医療用医薬品（１）新有効成分含有医薬品

[ 化学構造 ]



及び鏡像異性体

分子式：C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量：258.23

化学名：2-[(3*RS*)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]イソインドリン-1,3-ジオン

[ 特記事項 ] 希少疾病用医薬品（平成17年2月8日 指定番号（17薬）第178号）

[ 審査担当部 ] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成20年8月11日作成

[ 販 売 名 ] サレドカプセル 100  
[ 一 般 名 ] サリドマイド  
[ 申 請 者 ] 藤本製薬株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 18 年 8 月 8 日  
[ 剤型・含量 ] 1 カプセル中サリドマイド 100mg を含有するカプセル剤

### 審査結果

提出された資料から、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

なお、安全管理の方策については、別途、検討されている。

#### [ 効能・効果 ]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

#### [ 用法・用量 ]

通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100mgを就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日400mgを超えないこと。

#### [ 承認条件 ]

1. 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始めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施し、定期的に、その結果を公表すること。また、製造販売後の一定期間経過後に、それまでに得られた情報や医学・生物統計学の専門家の意見を踏まえ、適切な臨床試験を実施するなど、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告 (1)

平成 20 年 7 月 10 日作成

### I. 品目の概要

- [販 売 名] サレドカプセル 100  
[一 般 名] サリドマイド  
[申 請 者] 藤本製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 18 年 8 月 8 日  
[剤型・含量] 1 カプセル中サリドマイド 100mg を含有するカプセル剤  
[申請時の効能・効果]  
多発性骨髄腫（既治療で効果不十分な場合に限る）  
[申請時の用法・用量]  
通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100mgを就寝前に経口投与する。  
なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日400mgを超えないこととする。

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（平成 17 年 2 月 8 日 指定番号（17 薬）第 178 号）

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### 1.1 本薬の概要

サリドマイド（以下、本薬）は、1953 年にスイス ※Ciba社（現 Novartis Pharma AG）において創製されたグルタミン酸誘導体である。旧西ドイツの Chemie Grünenthal 社（現 Grünenthal GmbH）は本薬が鎮静作用を有することを見出し、1957 年から睡眠誘導剤、精神安定剤として本薬の販売を旧西ドイツで開始し、その後、米国を除く世界 46 カ国で本薬が販売された。国内では、大日本製薬株式会社（現 大日本住友製薬株式会社）が本薬の臨床開発を実施し、1957 年に不眠症等の治療薬として製造許可申請がなされた。本薬の国内販売は 1958 年より開始され（販売名：イソミン）、1960 年からは本薬が配合された経口剤（販売名：プロバン M 等）が胃酸過多、胃炎、消化性潰瘍治療薬として販売された。しかしながら、臨床使用において、本薬の催奇形性（サリドマイド胎芽病）が国内外で報告され、本薬の出荷停止、回収が国内では 1962 年に開始され、その後本薬の薬事法上の承認は整理された。

1965 年にイスラエルの医師より本薬がらい性結節性紅斑を抑制することが報告され（Clin Pharmacol Ther 1965; 6: 303-6）、これ以降からは本薬の血管新生抑制や腫瘍壊死因子（TNF）- $\alpha$ 産生抑制等の薬理作用を踏まえて、自己免疫性疾患、悪性腫瘍等の各種疾患に対する数々の臨床研究が国内外で行われてきた。多発性骨髄腫に対しては、1965 年に本薬の臨床成績（Clin Pharmacol Ther 1965; 6: 292-7）が報告され、治療抵抗性患者における治療成績（N Engl J Med 1999; 341: 1565-71 等）も報告されている。

鎮静作用以外の本薬の薬理作用として、血管新生抑制、TNF- $\alpha$ 等のサイトカイン産生抑制、免疫調節、細胞接着因子発現抑制、アポトーシス誘導、細胞増殖抑制等が報告されており、これら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。

##### 1.2 開発の経緯等

平成14年厚生科学研究事業「未承認薬の個人輸入による使用実態及び適正使用のあり方に

関する調査研究」（主任研究者：清水直容）（平成14年度 文献番号200200123A）総括報告書において、個人輸入による本薬の国内使用状況及び安全な使用のための取り得る方策の提言が取りまとめられた。当該提言を受けて、平成15年9月19日付薬食安発第0919002号厚生労働省医薬食品局安全対策課長「サリドマイドの使用実態及び安全使用に関する調査研究報告について」が通知され、また、同通知では、臨床使用にあたり薬事法上の治験として十分な管理の下で使用することを推奨している。また、厚生労働省医薬食品局安全対策課の依頼により日本臨床血液学会が本薬の安全な使用のための標準的ガイドラインを取りまとめ、平成16年12月10日付薬食安発第1210001号厚生労働省医薬食品局安全対策課長「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」について」が通知されている。加えて、本薬は厚生労働大臣が設置する第一回未承認薬使用問題検討会（平成17年1月24日開催）で検討が行われ、早期に治験が開始されるべきとの検討結果が示された。

申請者は、本薬の国内臨床開発のための製剤化検討等を平成■年より開始し、海外の市販製剤と異なる処方のカプセル剤を用いて平成■年■月から多発性骨髄腫患者を対象とした国内臨床試験を実施した。今般、当該臨床試験成績を基に本薬の承認申請がなされた。

なお、国内における製造販売後のサリドマイド製剤（申請品目）の安全管理については、別途、検討が行われている。

海外では、本申請品目の開発は行われていないが、2008年5月時点で本品目と異なるサリドマイド製剤が多発性骨髄腫に対する適応で、下記の国・地域で承認されている。

米国では Celgene 社のサリドマイド製剤（カプセル剤）が「**THALOMID (thalidomide) in combination with dexamethasone is indicated for the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma.**」を適応として2006年5月に承認され、System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (S.T.E.P.S.) program で安全管理がなされている。

Pharmion 社のサリドマイド製剤（カプセル剤）は「**the treatment of multiple myeloma after failure of standard therapies**」を適応として2003年10月にオーストラリアで承認され、2007年10月までにニュージーランド、トルコ、イスラエル、南アフリカ、タイ、韓国で承認されている。当該国では S.T.E.P.S.を参考として作成された Pharmion Risk Management Program (PRMP) で流通管理が行われている。

欧州では、中央審査方式により2008年4月に Pharmion 社のサリドマイド製剤（カプセル剤）が「**Thalidomide Pharmion in combination with melphalan and prednisone as first line treatment of patients with untreated multiple myeloma, aged  $\geq 65$  years or ineligible for high dose chemotherapy.**」を適応として承認され、Thalidomide Pharmion Pregnancy Prevention Programme の下で安全管理がなされている。

なお、メキシコ及びブラジルで市販されているサリドマイド製剤は、らい性結節性紅斑で承認されているが、多発性骨髄腫の適応は承認されていない。

## 2. 品質に関する資料

### 1) 原薬

#### (1) 製造方法

原薬であるサリドマイド（以下、本薬）は、■及び■を出発物質として、全7工程により製造される。

Step 1: ■及び■を■に■させ、■後、■する。

Step 2: Step 1 で得た■と残った■に■を加え攪拌する。その後■し、■後、■の■を得る。

Step 3: ■の■と■の■を■し、■

を加える。■を■後、■を加え、■後、■し、2-[ (3*RS*)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]イソインドリン-1,3-ジオンの■を得る。

Step 4: 2-[ (3*RS*)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]イソインドリン-1,3-ジオンの■を■に溶かし、■を加える。■を■し、■に■を加え、■し、結晶を得る。結晶を減圧乾燥し、2-[ (3*RS*)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]イソインドリン-1,3-ジオンを得る。

Step 5: 2-[ (3*RS*)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]イソインドリン-1,3-ジオンを■に入れ、■に詰める。

Step 6: 2-[ (3*RS*)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]イソインドリン-1,3-ジオンを■。

Step 7: ■ 2-[ (3*RS*)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]イソインドリン-1,3-ジオンを■に入れ、■に詰める。

Step ■～■及び■を重要工程と位置付け、■の■と■ 2-[ (3*RS*)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]イソインドリン-1,3-ジオンを重要中間体として工程内管理されている。

### 製造工程の開発の経緯

開発初期、申請者は本薬の製造を■に依頼した。しかしながら、同社では■が困難であるとの理由から、■の■に製造依頼先を変更した。■での合成方法は■で■、■にて■ことから、■の変更はない。

### (2) 特性

#### 一般特性

本薬の物理的・化学的性質として、性状、融点、溶解性、熱分析、吸湿性、解離定数 (p*Ka*)、分配係数、粉末 X 線回折、結晶多形、旋光度、分解物及び水溶液中での安定性について検討されている。

本薬は白色の結晶性の粉末であり、融点は 277℃、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、酢酸 (100) に溶けにくく、メタノール、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。各種 pH 溶液に対する溶解度には違いは認められず、ほとんど溶けない。■℃に結晶の融解によるシャープな吸熱ピークを示し、吸湿性は認められなかった。本薬はアルカリ溶液中で容易に加水分解するため、理論式に基づき p*Ka* を求めたところ、p*Ka* は■と算出された。分配係数は pH ■の試験液中で加水分解するため、求めることができなかったが、酸性領域で有機層に分配されやすかった。本薬は結晶性の粉末であることが粉末 X 線回折より確認でき、結晶多形としては■型と■型の 2 種類が存在する。■型は■、■又は■で再結晶することにより得られ、■型は、■の■液で再結晶することにより得られる。本薬は■型であり、粉末 X 線回折パターン及び赤外吸収スペクトルにより区別が可能である。本薬はラセミ体のため旋光性を示さず、加水分解生成物に関しては二次元ペーパークロマトグラフィーにより同定し、分解経路を推定している。水溶液中での安定性については、pH の上昇に伴い本薬の分解速度は上昇した。

#### 構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR) 及び質量スペクトルにより支持されている。

### (3) 原薬の管理

本薬の規格及び試験方法として、構造式、分子式、含量、性状 (外観、溶解性、旋光度、

融点)、確認試験(紫外可視吸収スペクトル測定、赤外吸収スペクトル測定)、純度試験(重金属、類縁物質(類縁物質、類縁物質))、水分、強熱残分及び定量法(液体クロマトグラフィー)が設定されている。

#### (4) 原薬の安定性

本薬の安定性は、実生産合成法により実生産スケールの10%以上のスケールで製造された3ロットを用いて評価された。安定性試験における試験条件は以下のとおりである。

試験	温度(℃)	湿度(%RH)	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	25±2	60±5	暗所	ポリエチレン袋 (熱シール)	24 カ月
加速試験	40±2	75±5	暗所	ポリエチレン袋 (熱シール)	6 カ月
苛酷試験	温度	50±2	暗所	褐色バイアル瓶 (密栓)	6 カ月
		60±2	暗所	褐色バイアル瓶 (密栓)	6 カ月
	湿度	25±2	90	褐色バイアル瓶 (開栓)	6 カ月
	光	25±2	60±5	蛍光ランプ 2000lx/h シャーレ (ポリ塩化ビニリデンフィルム)	134.4 万 lx・h

いずれの試験条件においても、経時的な変化は認められなかった。

以上の結果から、本薬をポリエチレン袋に入れたものをに詰め、気密のシールを行い室温保存した場合、リテスト期間は「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日付 医薬審発第0603001号)に基づき36カ月と設定された。なお、長期保存試験は39カ月まで継続予定である。

## 2) 標準物質

### 精製方法

サリドマイドをに溶かし、を加える。得られたを室温まで冷却し、結晶を単離後、で洗浄した後、デシケーター(減圧、酸化リン(V)、℃)で時間乾燥する。必要であればこの操作を繰り返す。

#### (1) 規格及び試験方法

サリドマイド標準物質の規格及び試験方法としては、原薬の規格及び試験方法に適合する他、定量値が99.0~101.0%のものをデシケーター(減圧、酸化リン(V)、℃)で時間乾燥したもの、かつ、確認試験として赤外吸収スペクトル(波数規定)が設定されている。

## 3) 製剤

### (1) 製剤及び処方

本剤は1カプセル中サリドマイド100mgを含有するカプセル剤である。処方は以下のとおりである。

配合目的	規格	成分名	配合量(mg)
有効成分	別紙規格	サリドマイド	100
賦形剤	日局	無水乳糖	
	日局	結晶セルロース	
	日局	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	
	日局	ポビドン K30	

配合目的	規格	成分名	配合量 (mg)
■	日局	ステアリン酸	■
■	日局	軽質無水ケイ酸	■
—	日局	カプセル	1 個

## (2) 製剤開発

有効成分であるサリドマイドは水に対する溶解度が非常に低いため、製剤の溶出性が悪く、吸収に影響する可能性が懸念されたことから、溶出性を改善するために■し、サリドマイドの■している。また、サリドマイドには■型と■型の2種類の結晶多形が知られているが、■サリドマイド及びそのカプセル剤がともに■型であることから、申請製剤も■型の結晶を使用している。

## (3) 製造方法

製剤は以下の5工程により製造される。

第1工程：サリドマイド、無水乳糖、結晶セルロース、■、■及び■を■に入れて混合し、その後、■を■し、■、■、■する。

第2工程：第1工程で製造した■を容器に入れ、■及び■■を加え、混合した後、■する。

第3工程：第2工程で製造した■をカプセル充填する。

第4工程：PTP包装機を用いてPTPシートとした後、紙箱に入れる。

第5工程：保管、試験検査を行う。

第■～■工程を重要工程と位置付け、工程内管理している。

## (4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観、内容物）、確認試験（紫外可視吸収スペクトル測定、薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー）、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

## (5) 製剤の安定性

申請処方と同一処方、実生産の10%以上のスケールで、実生産を反映した工程を用いて製造された3ロットの安定性試験成績が提出された。安定性試験における試験条件は以下のとおりである。

試験		温度 (℃)	湿度 (%RH)	光	保存形態	保存期間
長期保存試験		25±2	60±5	暗所	PTP (PVC/AL) 紙箱	24 カ月
加速試験		40±2	75±5	暗所	PTP (PVC/AL) 紙箱	6 カ月
苛酷試験	温度	50±2	—	暗所	PTP (PVC/AL) 紙箱	6 カ月
		60±2	—	暗所	PTP (PVC/AL) 紙箱	6 カ月
	湿度	25±2	90	暗所	PTP (PVC/AL) 紙箱	6 カ月
	光	25±2	60±5	蛍光ランプ 2000lx/h	シャーレ (ポリ塩化ビニリデ ンフィルム)	134.4 万 lx・h

PVC/AL：ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔



長期保存試験の結果、水分が若干変動（試験開始時に比して最大■%）したものの、他の試験項目について変化は認められなかった。

加速試験の結果、水分が若干変動（試験開始時に比して最大■%）したものの、他の試験項目について変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）の結果、水分の経時的な減少（試験開始時に比べ、50℃条件下では■%、60℃条件下では■%）が認められ、特に 60℃条件下では溶出率の経時的な減少（試験開始時に比べ■%）が認められた。

苛酷試験（湿度）の結果、水分の経時的な増加（試験開始時に比して■%）、及び定量値の経時的な増加（試験開始時に比して■%）が認められた。

苛酷試験（光）の結果、安定であった。

以上の結果、本製剤の PTP 包装品は湿度の影響を受けやすいことを踏まえ、防湿包装を目的としてアルミラミネートフィルムで二次包装し、本剤を室温保存した時、有効期間は「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）に基づき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 39 カ月まで継続予定である。

#### <機構における審査の概略>

機構は、提出された資料及び下記の検討を踏まえ、原薬及び製剤の品質に関して問題はないと判断した。

機構は、製剤の溶出試験に関して、以下の理由から承認申請時の設定は不適切であると考え、試験条件を再考するよう申請者に求めた。

- ・ ■%ポリソルベート 80 含有 日局・溶出試験第 1 液に対するサリドマイドの溶解性は ■µg/mL であるにもかかわらず、試験液量として 900mL が用いられていること。
- ・ 試料採取時間がすでに飽和状態と考えられる 120 分後に設定されていること。
- ・ 溶出試験の条件検討が不十分と考えられること。

申請者は、臨床試験に用いた製剤を的確に識別するため、■原薬を使用して製造した製剤、■である■を未添加で製造した製剤、苛酷条件下で保存した製剤等を用いて試験条件を検討した結果を踏まえ、採取時間を承認申請時の 120 分後から 30 分後へ変更し、溶出率も「■%以上」に変更する旨を回答し、機構は、変更後の溶出試験の条件により、製剤の品質は適切に評価できるものと判断し、回答を了承した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### 3.1 薬理試験に関する資料

##### <提出された資料の概略>

本申請では評価資料は提出されず、参考資料として下記の公表論文 28 報が提出された。

なお、参考資料として提出された公表論文は、MEDLINE、EMBASE 及び医学中央雑誌より「THALIDOMIDE」をキーワードとして 2006 年 3 月 23 日時点で検索された 9,751 報（重複は除く）のうち、学術雑誌に公表された多発性骨髄腫に対する非臨床薬理試験に該当する研究報告 52 報、安全性薬理に関する研究報告 13 報から申請者が選択したものである。

効力を裏付ける試験（17 報）

Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1998; 236: 461-6、Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 4082-5、Neoplasma 2005; 52: 175-81、J Neurooncol 2003; 64: 193-201、Blood 2003; 102: 3340-8、J Exp Med 1991; 173: 699-703、J Exp Med 1993; 177: 1675-80、J Immunol 2002; 168: 2644-51、Leukemia 2001; 15: 1950-61、Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 2001; 47: 1105-14、Blood 2001; 98: 210-6、J Immunol 1999; 163: 380-6、J Leukoc Biol 2002; 72: 939-45、J Exp Med 1998; 187: 1885-92、Blood

2000; 96: 2943-50、Vascul Pharmacol 2005; 43: 112-9、Blood 2002; 99: 4525-30

#### 安全性薬理試験（11報）

Int J Toxicol 1999; 18: 337-52、Arzneimittelforschung 1982; 32: 613-20、J Pharmacol Exp Ther 1961; 134: 60-8、Br J Pharmacol Chemother 1960; 15: 111-6、J Pharmacol Exp Ther 1977; 203: 240-51、Life Sci 1964; 3: 721-4、Arzneimittelforschung 1979; 29: 1146-1150、Eur J Pharmacol 2000; 391: 97-103、日薬誌 1973; 69: 599-619、Toxicol Sci 2001; 59: 160-8（GLP試験）、Cardiovasc Toxicol 2004; 4: 29-36

申請者は、上記の公表論文の内容を基に本薬の薬理作用について以下の考察を行っている。

本薬の多発性骨髄腫に対する作用機序として、VEGF、bFGF等を介した血管新生に対する阻害作用、サイトカイン（TNF- $\alpha$ 、IL-6等）産生抑制、転写因子NF- $\kappa$ Bの活性化抑制及び細胞接着因子発現抑制作用、NK細胞及び細胞傷害性T細胞増殖による免疫調節作用、カスパーゼ-8、Bcl-2及びCOX-2を介する多発性骨髄腫細胞等のアポトーシス誘導作用及び増殖抑制作用が示されており、これらが総合的に作用することにより本薬の抗多発性骨髄腫作用（機構注：多発性骨髄腫細胞の増殖抑制）が発揮されと考えられる。また、いずれの試験もヒト由来細胞が用いられており、ヒトに投与した場合にも同様の効果が期待される。

安全性薬理に関連する試験では、本薬は中枢神経系の抑制作用、摘出回腸のアセチルコリン及びヒスタミン収縮の抑制、及び摘出心臓でのわずかな心拍数の減少、QTc間隔の延長、陽性変力及び変弛緩作用を示した（ウサギ摘出心臓には影響しなかった（10 $\mu$ g/mL）。）。

#### <機構における審査の概要>

参考資料として提出された研究報告の選択基準について、申請者は以下の旨を説明している。

効力を裏付ける試験は、文献検索の結果 52 報を評価対象としたが、申請者が本薬の主な薬理作用と考える血管新生抑制作用、サイトカイン産生及び細胞接着因子発現抑制作用、免疫調節作用、アポトーシス誘導及び細胞増殖抑制作用の4項目に該当しない研究報告は参考資料として取り扱わなかった（除外理由：申請者が考える本薬の主な薬理作用以外の作用が報告されているが、複数の報告がなされていないため信頼性が低い、と申請者が判断した等。）。また、安全性薬理では、1群の動物数が1匹のみであった研究報告及び本薬の検討用量が1用量のみの研究報告は参考資料から除外した。

機構は、今回の承認申請では、評価資料が提出されていないため提出された資料について評価は実施していない。また、参考資料として提出された公表論文は、申請者が本薬の主な薬理作用と考える報告に限定されていると理解した。

機構は、本薬の臨床使用実績を考慮すると、多発性骨髄腫に対する本薬の臨床使用は可能と考える。しかし、本薬は様々な薬理作用が報告されているが、その標的分子は明確にされておらず、今後も更なる検討が必要であると考え。また、申請者は本薬に対する腫瘍の耐性機序は文献調査を行ったが該当する研究報告がなく、現段階では耐性機序については不明であると説明しており、耐性機序の解明についても今後の検討課題であると考え。

安全性について、参考資料として提出された公表論文では、ウサギでは300mg/kg 経口投与、ラットでは16mg/kg 経口投与、ネコでは本薬4mg/kg以上の経口投与で覚醒期の有意な減少が認められており（日薬誌 1973; 69: 599-619、J Pharmacol Exp Ther 1977; 203: 240-51）。機構は臨床使用においては傾眠等の発現に注意する必要があると考え。

### 3.2 薬物動態試験に関する資料

#### <提出された資料の概略>

非臨床薬物動態（PK）に関する資料として、評価資料は提出されていないが、参考資料として下記の公表論文が提出された。

なお、参考資料として提出された公表論文は、MEDLINE、EMBASE及び医学中央雑誌より「THALIDOMIDE」をキーワードとして2006年3月23日時点で検索された9,751報（重複は除く）のうち、学術雑誌に公表されたPKに該当する45報の報告から、本薬の非臨床のPKデータを申請者が確認し、選択したものである（吸収：7報、分布：5報、代謝：6報、排泄：2報、薬物動態相互作用：1報、計21報）。

吸収：Clin Cancer Res 2004; 10: 5949-56、J Pharmacol Exp Ther 1968; 160: 201-11、Teratology 1971; 4: 75-85、Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2004; 71: 1-16、J Pharmacol Exp Ther 1970; 173: 265-9、Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57: 599-606、J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2003; 785: 165-73

分布：Proc Soc Exp Biol Med 1964; 116: 512-6、J Pharm Pharmacol 1966; 18: 46-8、Biochem J 1967; 104: 565-9、Chirality 1998; 10: 223-8、Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 7552-6

代謝：Clin Cancer Res 2003; 9: 1680-8、Br J Pharmacol 1965; 25: 338-51、J Pharmacol Exp Ther 2004; 310: 571-7、J Pharm Pharmacol 1998; 50: 1409-1416、Clin Cancer Res 2002; 8: 1964-73、Arch Dermatol Res 1994; 286: 347-9

排泄：Proc Soc Exp Biol Med 1962; 109: 511-5、Toxicol Sci 2004; 81: 379-89

薬物動態学的相互作用：J Biochem Mol Toxicol 2000; 14: 140-7

申請者は、上記の公表論文の内容を基に、以下の考察を行っている。

## 1) 吸収

本薬の難溶性が吸収に影響すると示唆される下記の知見が報告されている。

マウスに本薬2又は20mg/kgを経口投与したときのAUCは用量比に従って上昇したが、 $C_{max}$ の上昇は用量比を下回った。用量増加に伴う $T_{max}$ の遅延及び $t_{1/2}$ の上昇が認められた。ラットに本薬10mg/kgを経口投与した際、投与後48時間の尿中排泄率は、ジメチルスルホキシド：プロピレングリコール（1:1）溶液に溶解して投与した試験では、水に懸濁して投与した試験の約2倍高い値を示した。

ウサギに本薬50mg/kgを経口投与したときの血漿中本薬濃度については、カルボキシメチルセルロース懸濁液投与時に比べてゼラチンカプセル投与時で低かった。

Caco-2細胞を用いた*in vitro*試験では、本薬の膜透過性はP-gp阻害剤であるベラパミルの影響を受けなかったこと、及び本薬は濃度依存的な透過を示したことから、本薬の吸収は良好であると申請者は考察している。また、本薬の吸収速度や吸収率に影響する要因として、疎水性のために消化管で本薬が凝集して溶解速度が低下することが考えられると申請者は考察している。

ウサギ及びラットに反復投与した本薬の血漿中濃度は単回投与時と同程度であったことから、反復投与による蓄積の可能性はないと申請者は考察している。

## 2) 分布

本薬の組織分布に関する下記の知見が報告されている。

マウスに放射標識した本薬を経口投与した際、消化管、肝臓及び腎臓に高い放射能が認められ、その他の組織には放射能は同程度分布した。

本薬投与後のラット及びサルで本薬が検出された。

妊娠したマウス、ウサギ及びサルに本薬を経口投与した際、胎児への曝露が認められた。

雄ウサギの精液中に血漿中濃度の1/3～1/2の濃度の本薬が確認された。

本薬はヒト血漿アルブミン又は $\alpha$ 1-酸性糖蛋白と結合し、また、赤血球への移行性を示した。本薬の(+)-(R)-体及び(-)-(S)-体の血漿蛋白結合率は、それぞれ55%及び66%であった。

### 3) 代謝

#### (1) 代謝経路について

本薬の代謝に関する下記の知見等に基づき、本薬の加水分解及び水酸化反応には種差が存在し、検出された水酸化体の濃度からヒトの水酸化反応は非常に低いか又は殆どない、と申請者は考察している。また、本薬の主な代謝は非酵素的な加水分解であり、本薬の代謝に関わるCYP450の寄与は非常に小さい、と考察している。

肝ミクロソームにおける本薬代謝物として、種々の水酸化物及び加水分解物が認められた。加水分解物はヒトとマウスでは非酵素的な反応であることが示され、その生成量も同程度であったが、ウサギでは加水分解物の生成量は高く、本薬の加水分解に酵素の関与が示唆された。一方、水酸化物はウサギ肝ミクロソームよりマウス肝ミクロソーム中で多く生成した。加水分解物と水酸化物の生成量はマウスでは同程度であったが、ウサギでは加水分解物が水酸化物より多かった。

肝ミクロソーム及びS9画分を用いた試験において、本薬の水酸化体として主に5位水酸化体及び5'位水酸化体が認められた。当該水酸化体のヒトにおける生成量はマウス、ラット、ウサギ及びイヌより低く、非常に僅かであった。ラットでは、水酸化反応にCYP2C6及び2C11が関与することが示され、性差が認められた。

ヒト投与後の血漿中及び尿中代謝物については、公表論文間で一定した見解が得られていないが、加水分解物、5位水酸化体及び5'位水酸化体が認められている。また、ヒトでの本薬の水酸化反応にCYP2C19の関与が示された。

#### (2) 光学転移

本薬の(+)-(R)-体及び(-)-(S)-体を用いた下記の知見に基づき、一方のエナンチオマーのみ投与することの意義はない、と申請者は考察している。

本薬の(+)-(R)-体及び(-)-(S)-体はアルブミン存在下でキラル反転した。

立体選択的な代謝反応が、ラット及びウサギの肝S9画分で認められたが、ヒトの肝S9画分では認められなかった。

健康成人に本薬（ラセミ体）を経口投与した際、(+)-(R)-体及び(-)-(S)-体の血漿中濃度は同様に推移した。また、(+)-(R)-体又は(-)-(S)-体のみ投与した際に、生体内でキラル反転が認められた。

### 4) 排泄

本薬の排泄に関する下記の知見が認められた、と申請者は説明している。

マウス、ラット、ウサギ又はサルに放射標識した本薬を経口投与した際、放射能は主に尿中排泄され、胆汁中及び呼気中で認められた動物種もあった。

ウサギ及びサルの尿中未変化体排泄率はそれぞれ排泄量の約2.7%及び0.9%であり、尿中ではほとんどが代謝物であった。未変化体の消失経路は腎排泄以外の経路であると考えられた。

ウサギにおいて乳汁中排泄が確認され、乳汁中濃度は血漿中濃度よりも高かった。

### 5) 薬物動態学的相互作用

本薬の薬物動態学的相互作用に関する下記の知見が報告されている。

本薬はヒトCYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4の活性に影響を及ぼさなかった。

ラットに本薬を反復投与した結果、肝臓中CYP450含量が増加したことから、ヒトにおいても酵素誘導が生じる可能性が示唆された。

本薬はP-gpに対して誘導や阻害が認められず、P-gpを介した薬物動態学的相互作用の可能性はない、と申請者は考察している。

#### <機構における審査の概要>

##### (1) 公表論文に基づく本薬の非臨床 PK に関する考察

本申請においては、評価資料として非臨床の PK 試験成績は提出されていないため、提出された資料について評価は実施していない。

PK 試験成績等資料が提出されていない理由について、申請者は、有効成分であるサリドマイドは、承認申請に必要な検討結果を含めて多くの公表論文が報告されており、当該公表論文は本薬の承認申請に使用可能と考えたことから、新有効成分含有医薬品の承認申請に必要な非臨床 PK 試験の実施を省略可能と判断した、と説明している。

機構は、以下のように考える。

本申請においては、非臨床 PK 試験は評価資料として提出されていないものの、本薬の PK に関する公表論文に基づき、吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する知見は概ね得られていると判断した。ただし、申請者が、異なる試験条件下で実施された試験成績を単純に比較・考察している点（例えば、放射標識位置の異なるサリドマイド投与時の尿中放射能排泄率の差異に及ぼす溶媒の影響等）は、適切ではないと考える。また、下記のように（「3.2 機構における審査の概要（2）薬物動態学的相互作用」の項参照）薬物動態学的相互作用のうち、特に臨床使用時に本薬との併用が想定される薬剤との相互作用の可能性については、非臨床における情報収集にも努め、今後得られる知見を踏まえ、更なる検討の要否を判断する必要があると考える。

##### (2) 薬物動態学的相互作用

機構は、P-gp 以外のトランスポーターを介した本薬の相互作用について、現時点で得られている知見を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬と P-gp 以外のトランスポーターとの相互作用の可能性について、公表論文（Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2005; 30: 49-61）より下記の知見が得られ、本薬の膜透過には能動輸送（ヌクレオシドトランスポーター等）と受動拡散の両方の関与が示唆されている。

- ・ Caco-2細胞を用いた検討の結果、本薬（10 $\mu$ mol/L）存在下で、グルタミン酸、シチジン、アデニン、シクロホスファミド又はフルオロウラシルを添加することにより、本薬の膜透過係数が対照群に比べ低値を示した。
- ・ 本薬（10 $\mu$ mol/L）存在下で、ATP阻害薬である2,4-ジニトロフェノールやアジ化ナトリウムの添加、Na濃度の変化及びpHの変化により、本薬の膜透過係数は対照群に比べ低値を示したが、本薬100 $\mu$ mol/Lではその影響は消失した。

また、機構は、本薬連日投与によるラット肝臓中 CYP450 含量の上昇が認められていることから（「3.2 提出された資料の概略 5）薬物動態学的相互作用」の項参照）、CYP450 基質との薬物動態学的相互作用の可能性を注意喚起する必要性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

ラットを用いた検討結果から、本薬反復投与後のヒトでの酵素誘導の影響が示唆された。しかし、健康女性に本薬 200mg を 21 日間反復投与した結果、CYP3A4 で代謝されることが知られているエチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの PK パラメータには本薬投与前後での差がないと報告されたため（「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照）本薬はヒトにおいて CYP3A4 を誘導しないと考えられた。また、その他の CYP450 分子種の誘導に関する知見はなく、米国で承認されたサリドマイド製剤の添付文書にも酵素誘導に関する

知見や注意喚起は記載されていない。

以上より、現時点では、本薬による酵素誘導による薬物相互作用に関する注意喚起を行う必要はないと考えるが、今後、CYP450 分子種について安全性への影響が懸念される報告が認められた場合には、更なる検討を実施する。

機構は、以下のように考える。

本薬がトランスポーターを介して他の薬剤の PK 及び薬力学に影響する可能性が示唆されていることから (J Pharmacol Exp Ther 2006; 319: 82-104)、P-gp 以外のトランスポーターを介した相互作用の可能性等の本薬の基礎的知見は本薬の適正使用に供し得ると考えられる。したがって、公表論文、学会報告等による情報収集に留まらず、申請者が自主的に検討することが望ましいと考える。特に、本薬反復投与時の酵素誘導の可能性については、申請者自身も認識している事項であることから、誘導される CYP450 分子種の検討等を申請者において速やかに検討し、情報提供すべき内容と考える。

### 3.3 毒性試験に関する資料

#### < 提出された試験成績の概要 >

本薬の毒性については、評価資料は提出されておらず、公表論文のデータを用いて考察がなされている。なお、試験データについては各種の国内ガイドラインを充足していないものもあるが、本薬の臨床における使用実績等を加味した上で、本薬の安全性を考察する上で利用することは差し支えないものと判断した。

#### (1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性は、マウス、ラット及びイヌのデータが提出されている。マウスにおける LD<sub>50</sub> 値は、経口投与及び皮下投与で 5,000mg/kg 以上、腹腔内投与では 5,000mg/kg 以上という報告と 10,000mg/kg 以上という報告が示されている。ラットにおける LD<sub>50</sub> 値は、経口投与で 8,000mg/kg 以上、腹腔内投与で 6,000mg/kg 以上とされている。イヌの最小致死量は、経口投与で 1,538mg/kg 以上とされている。いずれの動物種及び投与経路においても本薬の致死量は高く、急性毒性は低いものと判断されている。

#### (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性は、マウス、ラット及びイヌのデータが提出されており、いずれの試験においても本薬に関連した死亡動物は認められていない。

マウスでは 13 週間経口投与試験 (0、30、300、3,000mg/kg/日) のデータが示されており、雄動物では 300mg/kg/日以上以上の投与群でリンパ球数の低値 (300mg/kg/日群では有意に低値、3,000mg/kg/日群では低値傾向)、雌動物では 3,000mg/kg/日群で白血球数及びリンパ球数の低値が認められている。尿検査では橙桃色の尿が認められているが、これは本薬の分解物に起因するものと推察されている。また、酵素誘導に関連すると考えられる肝重量の高値と肝細胞の小葉中心性肥大が観察されている。無毒性量は雄動物 30mg/kg/日、雌動物 300mg/kg/日と判断されている。

ラットでは 13 週間経口投与試験 (0、30、300、3,000mg/kg/日) のデータが示されており、雌雄ともに全ての本薬投与群で体重増加抑制が認められている。雄では摂餌量の減少も認められており、体重増加抑制の程度も雌に比べて顕著であった。内分泌系では甲状腺ホルモン T3 及び T4 の低値が雌雄ともに認められている (30mg/kg/日投与群では雌のみ)。精巣重量 (全ての本薬投与群) 及び肝重量 (3,000mg/kg/日群の雌雄) の高値が認められているが、病理組織学的には精巣及び肝臓の異常所見は認められていない。神経行動学的評価において、雄動物のみで前肢握力の低下が認められているが、当該所見は体重増加抑制との関連が示唆されており、他の評価指標及び神経の病理組織学的検査に異常は認められず、ラットにおいて末梢神経障害は誘発されないものと考えられている。無毒性量は雄 30mg/kg、雌 30mg/kg

未満と判断されている。

イヌでは 53 週間経口投与試験（0、43、200、1,000mg/kg/日、回復期間 5 週間）のデータが示されており、血液学的検査及び血液生化学検査では種々の項目で変動が観察されたが、関連した臓器に組織学的変化は認められず、5 週間の休薬の後には正常値を示していることから、毒性学的意義の低い変化であると考えられている。本薬投与に関連する変化として大腿骨、肋骨等の黄緑色化、緑色尿、糞中の白色物質（未吸収の本薬と推察されている）が認められている。また、本薬投与群の雌動物では発情期の延長と乳腺の肥大が認められ、病理組織学的検査では乳腺の腺腔の拡張と腺上皮の過形成が認められている。高投与量群の雄では毛細胆管への胆汁色素沈着が認められている。内分泌系では TSH 及び T3 に変化は認められていないが、T4 は用量依存的な低値が認められている。神経系に関しては特段の変化は認められていない。ほとんどの変化は休薬により回復が認められているが、緑色尿、骨の変色、乳腺の変化は 5 週間の休薬期間後にも認められている。無毒性量は雌動物 43mg/kg 未満、雄動物 200mg/kg/日と判断されているが、当該試験成績の記載されている論文中には T4 の低値に関して詳細なデータが記載されておらず（機構注：「T4 は 1000mg/kg/日投与群で対照群に比して 34.8%の低値を示した」との記載のみ。）この点では雄動物においても無毒性量が 200mg/kg/日より低い可能性は否定できない。

### （3）遺伝毒性試験

遺伝毒性は、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験のデータが示されており、いずれも陰性結果が得られている。

### （4）がん原性試験

がん原性は、マウスにおける週 1 回 57 週間皮下投与（15mg/匹）及びマウスにおける 1 日 1 回 220 日間皮下投与（7.5mg/匹）の 2 試験成績が示されている。57 週投与試験の 2/20 例と 220 日間投与試験の 1/3 例の動物で投与部位に肉腫の形成が認められているが、本薬の発がん性は低いものと判断されている。なお、申請製剤と異なるサリドマイド製剤の米国添付文書にはマウス及びラットの 2 年間発がん性試験において、雌雄マウス 3,000mg/kg/日、雌ラット 3,000mg/kg/日、雄ラット 300mg/kg/日投与群で、本薬に関連した発がん作用は観察されなかったことが記載されている。

### （5）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性は、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおけるデータが示されている。動物種や試験計画により結果の差異はあるものの、本薬における胎児毒性（胚致死作用、催奇形性）が示されている。また、本薬が乳汁中へ分泌することが示されている。

本薬のヒトに対する催奇形性の存在は既知の事実であり、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与は禁忌とし、妊娠する可能性のある婦人についてはパートナーとともに厳格な避妊を行うことが必須である。また、本薬は乳汁や精液中への移行も報告されていることから、授乳婦の場合は授乳を中止し、男性患者においても厳格な避妊（精管結紮を行っていてもコンドームの使用は必須である。）が必要である。これらの点は添付文書等で十分に注意喚起が行われる予定である。

### （6）その他の毒性試験

本薬の神経毒性について明らかにするために、ウサギ及びイヌを用いた試験が実施されている。ウサギでは 33 週間の経口投与試験（0、100mg/kg/日）を実施されており、腓腹神経における伝導速度の低下とミエリン鞘の厚さの減少が認められている。イヌでは 53 週間の経口投与試験（0、43、200、1,000mg/kg/日）が実施されているが、末梢神経障害は認められず、本薬投与による神経障害の発症には種差があるものと推察されている。

#### <機構における審査の概略>

本申請においては、非臨床毒性試験について評価資料は提出されていないため、提出された資料について評価は実施していない。

機構は、申請時に提出された参考資料において、本薬の甲状腺機能に対する影響について申請者が重視していない点に着目した。本薬の海外における臨床使用では甲状腺機能低下との関連性が疑われる症例も報告されている（Am J Med 2002; 112: 412-3）ことから、本薬投与と甲状腺機能低下との関連性を再度考察するとともに、添付文書等での情報提供の必要性について考察を求め、申請者は以下のように回答した。

ラットやイヌで観察された T4 の低値は本薬投与に起因するものと考える。また、海外における報告を参考にし、本邦においても添付文書中に本薬の副作用として甲状腺機能低下を追記する。

機構は、回答内容を了承した。

以上、機構は、本薬の臨床使用では既知の催奇形性、神経毒性、消化器毒性、皮膚毒性及び白血球数減少について注意が必要と考える。また、T4 の低値や乳腺の変化等が生じていることから、甲状腺機能低下や他の内分泌系への影響についても十分に注意する必要があると考える。

#### 4. 臨床試験成績に関する資料

##### 4.1 生物薬剤学に関する資料

##### <提出された資料の概略>

本薬のバイオアベイラビリティ（BA）及び申請製剤の PK に及ぼす食事の影響は検討されていない。なお、参考資料として、海外で市販されているサリドマイド製剤の生物薬剤学的知見に関する以下の公表論文が提出された。

##### 1) 海外市販製剤の生物薬剤学的知見に関する公表論文

健康成人を対象に Celgene 社製サリドマイドカプセルとブラジル Tortuga 社製サリドマイドカプセルの生物学的同等性（BE）を検討したクロスオーバー試験では、二つの製剤の  $C_{max}$  は BE が示されなかったが、 $AUC_{0-\infty}$  は同程度であった（J Clin Pharmacol. 1999; 39: 1162-8）。

健康成人を対象に、Celgene 社製サリドマイドカプセルと、メキシコ Serral 社製錠剤の相対的 BA、Celgene 社製サリドマイドカプセルの PK に及ぼす食事の影響、を検討したクロスオーバー試験（Biopharm Drug Dispos 2000; 21: 33-40）では、Serral 社製錠剤に比べて Celgene 社製カプセル剤では、 $T_{max}$  及び  $t_{1/2}$  が低値を示し、 $C_{max}$  は約 2 倍、 $AUC_{0-\infty}$  は約 10% 高値を示した。また、Celgene 社製カプセル剤を高脂肪食下で投与した際の  $T_{max}$  は空腹時投与に比べて 2 時間延長したが、高脂肪食が  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  に及ぼす影響は小さかった。

#### <機構における審査の概略>

本申請では生物薬剤学に関する評価資料は提出されていないため、提出された資料について評価は実施していない。

##### 1) 本薬の PK に及ぼす食事の影響

申請製剤の PK に及ぼす食事の影響は検討されておらず、申請製剤と異なる海外市販サリドマイド製剤での検討結果に基づいて推察されている。

なお、国内臨床試験（「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照）において本薬の PK が評価された際の食事開始時刻と本薬投与時刻の間隔は約 60 分（12/13 例）～90 分（1/13 例）であり、国内臨床試験の PK データは食後投与時のデータである。

機構は、申請製剤の PK に及ぼす食事の影響を検討する必要性について見解を示すよう求



め、申請者は以下の旨を回答した。

公表論文 (Biopharm Drug Dispos 2000; 21: 33-40) では、Celgene 社製カプセル剤の吸収量は高脂肪食による影響を殆ど受けないと考察されている。また、申請製剤と英国 Penn 社製サリドマイドカプセル 100mg は、ほぼ同じ溶出率及び溶出パターンを示した (「4.1 機構における審査の概略 2) 本薬と海外市販製剤との溶出試験成績の比較」の項参照)。更に、国内臨床試験 (FPF300-02-01 試験) において、本薬 100mg 経口投与時の平均  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  を体重補正した場合、外国人 HIV 患者に同用量の Celgene 社製カプセル剤を経口投与した際 (AIDS Res Hum Retroviruses 1999; 15: 1047-52) と同様の値であった (「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照)。

以上より、申請製剤と Celgene 社製カプセル剤は同様の挙動を示すと推察され、Celgene 社製カプセル剤と同様、申請製剤の PK にも食事の影響はないと考えられるため、申請製剤の PK に及ぼす食事の影響を検討する必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。

申請製剤の PK に及ぼす食事の影響を評価する目的は、申請製剤 (製造販売予定製剤) を投与した際の崩壊、溶出過程等を含めた PK に及ぼす食事の影響を検討することであると考える。申請者の回答内容は、製剤処方等が異なる他のサリドマイド製剤での生物薬剤学に関する試験成績に基づいた考察であるため、申請製剤の PK に及ぼす食事の影響を評価及び結論することは困難であり、本薬の PK に及ぼす食事の影響は不明であるとする。

本薬の PK と有効性及び安全性との関係は現時点では明確ではないため (「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照)、可能な限り食事が本薬の PK に影響しないよう、治験での用法である就寝時投与を遵守するとともに、食事から本薬投与までの間隔を国内臨床試験と同程度確保することを、十分に注意喚起する必要があると考える。用法に関する前記の注意喚起を徹底することで食事が本薬の PK に及ぼす影響を最小限にする対応をとり、少なくとも製造販売後の早期に食事の影響を評価し、適切な情報提供を行うことが必要であるとする。

なお、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討する製造販売後臨床試験等の実施については、専門協議において議論したい。

## 2) 本薬と海外市販製剤との溶出試験成績の比較

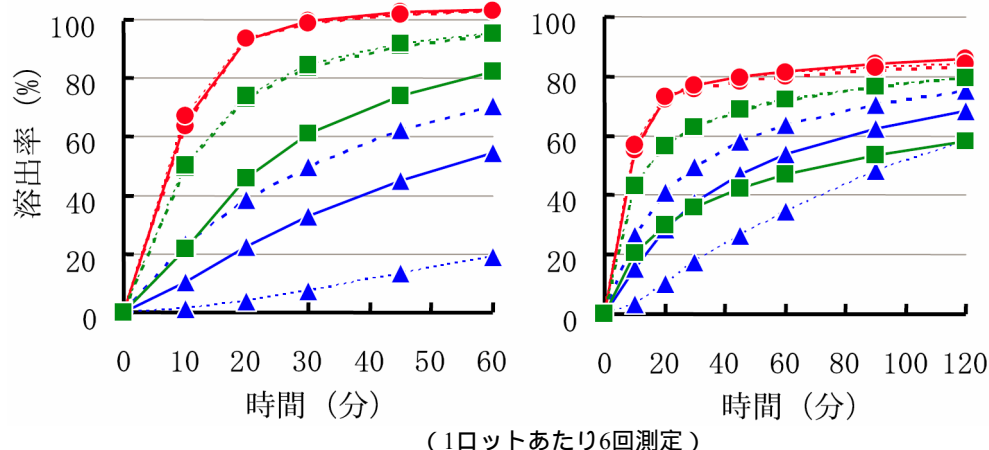
機構は、国立大学法人群馬大学医学部附属病院薬剤部等の研究者から学会報告されたサリドマイド製剤の溶出性に関する試験成績について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

サリドマイド製剤の溶出試験として申請者からの委託研究として実施された下記の試験成績が学会報告されている。

- ・ 溶出試験による日本製および海外製サリドマイド製剤における製剤的均一性の検討 (藤田ら、日本薬学会第 127 年会、2007 年 3 月、富山)
- ・ 日本製および海外製サリドマイド製剤における溶出性と血中濃度推移の関連性の検討 (藤田ら、第 17 回日本医療薬学会年会、2007 年 9 月、群馬)

申請製剤及び海外で市販されているサリドマイド製剤 (Penn 社製サリドマイドカプセル 100mg、Serral 社製サリドマイド錠 100mg) の溶出性が、米国薬局方第 2 法及び申請者が開発した溶出試験法 (パドル法、毎分 75 回転、ポリソルベート 80 の溶出試験第 1 液溶液 (900mL、37°C)) にて検討された。その結果、申請製剤 (下図: ■ 3 ロット) 及び Penn 社製サリドマイドカプセル 100mg (下図: ● 3 ロット) は同様の溶出挙動を示し、ロット間差の大きかった Penn 社製サリドマイドカプセル 100mg の 1 ロットを除き、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の  $f_2$  関数に基づいて判定した結果、申請製剤と Penn 社製サリドマイドカプセル 100mg は各試験法で「類似」と判定された。一方、Serral 社製サリドマイド錠 100mg (下図: ▲ 3 ロット) は申請製剤に比べて溶出性が低く、申請製剤と Serral 社製サリドマイド錠 100mg は各試験法で「類似でない」と判定された (下図参照)。

各サリドマイド製剤の溶出率の経時変化（米国薬局方第2法：左、申請者が開発した溶出試験法：右）



申請者は、上記の研究報告より、申請製剤の溶出性はPenn社製サリドマイドカプセル100mgとほぼ同等であり、本薬の臨床効果が期待できる、と考察している。

### 3) 海外市販サリドマイド製剤から申請製剤への切替えについて

申請製剤と海外市販サリドマイド製剤を用いた溶出試験の結果、申請製剤の溶出性は一部の海外市販製剤と異なることが示されている（「4.1 機構における審査の概略2）本薬と海外市販製剤との溶出試験成績の比較」の項参照）。

機構は、生物薬剤学の観点から、海外市販製剤から申請製剤に切り替える際に留意すべき事項を説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬の承認申請後に、申請製剤及び海外市販製剤の生物薬剤学的知見に関する2つの報告（「4.1機構における審査の概略2）本薬と海外市販製剤との溶出試験成績の比較」の項参照）では、申請製剤及び海外市販サリドマイド製剤について溶出試験を実施し、また、各製剤の血漿中濃度推移に関する公表論文等を比較し〔国内臨床試験（FPF300-02-01試験）「4.2臨床薬理に関する資料」の項参照、Biol Pharm Bull 2006; 29: 2331-4、Biopharm Drug Dispos 2000; 21: 33-40〕、以下のように結論されている。

- ・ メキシコ製錠剤と申請製剤では、溶出性の違いにより血中濃度推移が異なる。
- ・ 個人輸入されたメキシコ製錠剤から申請製剤へ切り替える場合、血中濃度推移の変化（ $C_{max}$ の上昇、 $T_{max}$ の短縮、見かけの $t_{1/2}$ の短縮、トラフ値の低下等）及びそれに伴う副作用発現の変化に注意が必要である。

機構は、以下のように考える。

溶出試験では、検討した海外市販製剤に比べて申請製剤の溶出性は良好であることが示されている（「4.1 機構における審査の概略2）本薬と海外市販製剤との溶出試験成績の比較」の項参照）。また、ヒトにおいては、海外市販製剤での公表論文の値と国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）成績は製剤以外の試験条件が異なることから、製剤間の直接的な比較は困難であると考えられるものの、本薬 100mg 投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、海外臨床試験成績より国内臨床試験で高値を示す傾向が認められている（「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照）。したがって、本品目の承認後、個人輸入した海外市販製剤から申請製剤へ切り替えた場合には、相対的に高曝露となる可能性があることから、切替え直後は極めて慎重に患者の状態を観察する等の注意喚起が必要であると考ええる。

### 4.2 臨床薬理に関する資料

#### < 提出された資料の概略 >

ヒトにおける本薬のPKは、多発性骨髄腫患者を対象とした国内臨床試験において検討された。

## 1) 国内臨床試験 (FPF300-02-01 試験)

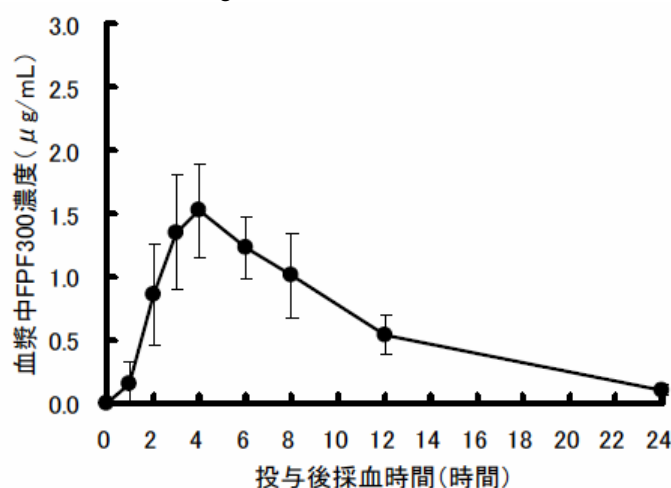
再発又は化学療法剤抵抗性の多発性骨髄腫患者37例(うちPK解析対象は13例)を対象に本薬100mgを1日1回就寝前(PK評価例の初回投与は朝食後)に経口投与し、初回投与後の血漿中本薬濃度が測定された。血漿中本薬濃度は投与後4時間に $C_{max}$ に到達後、徐々に低下し、投与後24時間の値は $C_{max}$ の1/16であった。血漿中本薬濃度のPKパラメータを下表に示す。

本薬100mg初回投与後のPKパラメータ

$C_{max}$ (μg/mL)	$t_{max}$ * (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)
$1.68 \pm 0.411$	4 (3~8)	$4.86 \pm 0.437$	$15.9 \pm 3.05$

平均値±標準偏差(13例)、\*: 中央値(範囲)

本薬100mg初回投与後の血漿中本薬濃度推移



## 2) 本薬のヒトPKに関する知見

### (1) 単回経口投与 (J Clin Pharmacol 2001; 41: 662-7、AIDS Res Hum Retroviruses 1999; 15: 1047-52)

外国人健康成人を対象に、Celgene社製カプセル剤50、200及び400mgを単回経口投与したクロスオーバー試験の結果、 $C_{max}$ の上昇は用量比より低かったが、 $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例した上昇が認められた。 $T_{max}$ は用量の上昇に伴い遅延し、 $CL/F$ は用量間で殆ど差は認められなかった。 $t_{1/2}$ は50及び200mgでは5.5時間であったが、400mgでは7.3時間に延長した。

外国人HIV患者を対象に、Celgene社製カプセル剤100及び200mgを単回経口投与したクロスオーバー試験の結果、 $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例して上昇し、他の報告 (Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2797-9) と同様の結果が認められた。用量で補正した平均 $C_{max}$ は100mg投与時に比べて200mg投与時で低値を示した。また、喫煙者と非喫煙者では本薬のPKに差は認められなかった。

### (2) 反復経口投与 (J Clin Oncol 2000; 18: 708-15、J Pharm Sci 1999; 88: 121-5、Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 597-602)

外国人前立腺癌患者を対象に、本薬を1日1回反復経口投与した。用量は、低用量群では200mgを、高用量群では初回投与日に800mgを投与した後200mgとし、2週間毎に200mgずつ1,200mgまで増量した。反復投与時の $t_{1/2}$ は、低用量群で $7.08 \pm 1.87$ 時間、高用量群(200~1200mg投与時の平均値)で $16.19 \pm 9.57$ 時間であり、高用量群で高値を示した。定常状態の $C_{max}$ は200

～1,200mgで用量依存的に上昇し、CL/Fに用量依存性は見られなかった。CL/F及び $t_{1/2}$ に年齢による差は見られなかった。

外国人神経腫瘍患者を対象に、本薬を1日1回800mgから投与を開始し、2週間毎に200mgずつ1,200mgまで増量した。反復投与時のCL/F、Vd/F及び $t_{1/2}$ (800～1200mg投与時の平均値)は、それぞれ $12.65 \pm 6.63$  L/h、 $123.75 \pm 72.90$  L及び $8.31 \pm 7.12$  時間であった。年齢とCL/Fの間には負の相関が認められた。

外国人健康女性を対象に、Andrulis社製カプセル剤200mgを1日1回21日間反復経口投与した際、投与初日及び21日目の $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及びCL/Fに殆ど変化は見られなかった。

### (3) 分布 (J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2002; 767: 145-51)

外国人HIV感染患者に本薬100mgを1日1回8週間反復経口投与した際、投与開始後4及び8週目の血漿及び精液中に未変化体が検出された。

### (4) 代謝 (Br J Pharmacol Chemother 1965; 25: 324-37、Clin Cancer Res 2003; 9: 1680-8、J Pharm Pharmacol 1998; 50: 1409-16、J Biochem Mol Toxicol 2000; 14: 140-7、Cancer Biol Ther. 2002; 1: 669-73、Clin Cancer Res. 2004; 10: 5949-56、J Pharmacol Exp Ther 2004; 310: 571-7)

本薬は非酵素的な加水分解による、12種の加水分解物の生成が報告されている。

また、ヒト肝ミクロソーム又は肝臓S9画分を用いた*in vitro*試験の結果、加水分解物に加えて5位水酸化体及び5'位水酸化体が確認されたが、両水酸化体は僅かであったこと、及び両水酸化体の生成に關与するP450分子種はCYP2C19であることが報告されている。

外国人健康成人、ハンセン病患者、多発性骨髄腫患者及び前立腺癌患者に本薬を経口投与した際の血漿中及び尿中から、3種類の加水分解物(4-フタルイミドグルタル酸モノアミド、2-フタルイミドグルタル酸モノアミド、 $\alpha$ -(*o*-カルボキシベンズアミド)グルタルイミド)、5位水酸化体及び5'位水酸化体が認められた。

### (5) 尿中排泄 (Clin Cancer Res 2004; 10: 5949-56、Drug Metab Dispos 1989; 17: 402-5)

外国人多発性骨髄腫患者に本薬200mgを単回経口投与した際、投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は1%未満であった。

外国人健康成人男性にChampion製錠剤200mgを単回経口投与した際、投与後24時間の尿中未変化体排泄率は0.6%であり、腎クリアランスは $0.08 \pm 0.03$  L/hであった。同様に検討した多発性骨髄腫患者の尿中未変化体排泄率は0.9%であった。本薬の腎排泄は少なく、主要な消失経路は腎臓以外の経路であると報告されている。

### (6) 薬物動態学的相互作用 (Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 597-602)

外国人健康女性を対象に、Andrulis社製カプセル剤200mg1日1回21日間反復経口投与し、本薬のPKパラメータ、及び経口避妊剤(エチニルエストラジオール、ノルエチンドロン)のPKに及ぼす影響が検討された。投与初日と21日目の本薬の $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及びCL/Fに殆ど変化は見られなかった。また、エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及びCL/Fに本薬の影響は認められなかった。

### (7) 光学異性体 (Chirality 1995; 7: 44-52)

外国人健康男性に1.0mg/kgの本薬の(+)-(R)-体、(-)-(S)-体又はラセミ体1.5mg/kgを単回経口投与した際、血中でキラル反転が確認された。R体のキラル反転速度はS体よりも速く、S体の消失速度はR体より速かった。ラセミ体投与後、S体に対するR体の $AUC_{0-\infty}$ 比は



1.60±0.12であった。*in vivo*においてサリドマイドは速やかにキラル反転するため、エナンチオマー間の薬理作用の違いは殆どないと報告されている。

#### (8) 血液透析患者におけるPK (J Pharm Pharmacol 2003; 55: 1701-6)

外国人進行期腎疾患患者にCelgene製カプセル剤200mgを1日1回5日間反復経口投与した際、CL/Fは非血液透析時に比べて血液透析時に2倍に上昇したが、サリドマイド製剤投与10～15時間後に血液透析が施行された場合の補充量 ( supplementary dose ) の計算から、血液透析患者に対して用量調節する必要はないと報告されている。

#### (9) 本薬のPKへ影響を及ぼす可能性のある因子に関する申請者の考察

##### 性別

国内臨床試験 ( FPF300-02-01試験 ) における $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ を体重補正して比較した結果 ( 下表 )、 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は男性に比べて女性でそれぞれ6.1%及び10%高かったが、個体間変動の範囲内であると申請者は考察している。

	例数	平均体重 ( kg )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )		$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	
			実測値	体重補正值*	実測値	体重補正值*
男性	5	63	1.54 ± 0.43	1.58 ± 0.37	14.30 ± 2.41	14.67 ± 1.35
女性	8	59	1.76 ± 0.41	1.68 ± 0.27	16.85 ± 3.11	16.20 ± 2.47

平均値±標準誤差、\*：体重60kgに補正した値

なお、公表論文 ( Biopharm Drug Dispos 2000; 21: 33-40 ) では、 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ が男性に比べて女性で僅かに大きい点について、体重の違い ( 22% ) によって説明可能と報告されている。また、国内臨床試験及び当該公表論文ともに、 $T_{max}$ 及び $t_{1/2}$ は男女間で殆ど変わらなかった。以上より、本薬のPKに男女差はないと申請者は考察している。

##### 年齢

神経膠腫患者 ( 28～72歳 ) に本薬を反復投与した公表論文 ( J Clin Oncol 2000; 18: 708-15 ) では、年齢とCL/Fとの間に負の相関がみられたが、前立腺癌患者 ( 55～80歳 ) を対象とした公表論文 ( J Pharm Sci 1999; 88: 121-5 ) では、CL/F及び $t_{1/2}$ と年齢との間に相関は認められなかった。

申請者は、本薬のPKに及ぼす年齢の影響は評価できなかったと説明している。

#### < 機構における審査の概要 >

##### 1) 100mg 以外の用量の PK 及び反復投与時の PK

申請用法・用量は、最高400mg/日まで連日投与可能と設定されているが、申請製剤の100mg以外の用量及び反復投与時のPKは検討されていない。

機構は、申請製剤の100mg以外の用量及び反復投与時のPKを検討する必要性について見解を求め、申請者は以下の旨を回答した。

100mg 以外の用量の PK を検討する必要性について

国内臨床試験 ( FPF300-02-01 試験 ) で得られた  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ を体重補正し、Celgene社製カプセル剤の公表論文 ( AIDS Res Hum Retroviruses 1999; 15: 1047-52 ) の値と比較した結果、同程度の値であった ( 下表参照 )。

	例数 ( 男/女 )	平均体重 ( kg )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )
国内臨床試験	13 ( 5/8 )	60	1.68 ± 0.41	15.9 ± 3.0
		77	1.28 ± 0.23	12.2 ± 1.7
AIDS Res Hum Retroviruses 1999; 15: 1047-52	14 ( 14/0 )	77*	1.15 ± 0.24	9.8 ± 1.6

平均値±標準偏差、\*：PKパラメータは14例のデータであるが、体重は登録された全16例の平均値

また、Celgene 社製カプセル剤を用いた公表論文では、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は 50 ~ 400mg で用量依存的に増加する傾向が示された（「4.2 提出された資料の概要 2」（1）単回経口投与」の項参照）。

以上より、申請製剤について 100mg 以外の用量の PK パラメータ（用量依存性）は、公表論文より推定可能と判断した。

#### 反復投与時の PK を検討する必要性について

申請者は、本薬反復投与時の PK パラメータから、本薬は反復投与により蓄積性を示さず、血中濃度推移は用量依存的な定常状態の  $C_{max}$  上昇及び CL/F の用量非依存的変動を示していることから（「4.2 提出された資料の概要 2」（2）反復経口投与」の項参照）申請製剤についても同様の傾向を示すことが推察され、新たな検討の必要性はないと説明している。

機構は、申請製剤単回投与時の PK パラメータから反復投与時の蓄積性を考察するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

国内臨床試験（FPF300-02-01 試験）における単回投与時の消失速度定数（ $K_{el}$ ）投与間隔より算出した蓄積係数（平均 ± 標準偏差）は  $1.034 \pm 0.012$  であった。また、公表論文（AIDS Res Hum Retroviruses 1999; 15: 1047-52）における単回投与時の PK パラメータより算出した蓄積係数の平均は 1.029 であった。また、反復投与時の実測値（ $AUC_{0-24}$ ）は公表論文に記載されていないが、反復投与による蓄積性はないと報告している公表論文（Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 597-602）が認められた。

以上より、申請製剤反復投与時の蓄積性は、他のサリドマイド製剤と同様の結果を示し、申請製剤でも蓄積性はないと予測された。

機構は、申請製剤を用いて 100mg 以外の用量と反復投与時の PK を各々検討する必要性について以下のように考える。

国内臨床試験と申請者の引用した公表論文のサリドマイド製剤の処方、対象被験者背景等の差異が PK の評価に及ぼす影響は不明であり、他の製剤の知見を利用可能と判断した合理的な説明はなされておらず、他の製剤の公表論文の知見から申請製剤の PK を的確に把握することは困難であると考ええる。

一方、医療現場では、本薬の増量の可否は個々の患者の臨床的有効性及び安全性を踏まえて総合的に判断されると想定されること、申請製剤 100mg 単回投与時の PK データから反復投与時の蓄積性は予測されないこと、及び様々な海外市販サリドマイド製剤が個人輸入により使用されている現状を考慮すると、申請製剤での 100mg 以外の用量の PK 及び反復投与時の PK に関する更なる検討がなされるまで承認を留保することなく、製造販売後速やかに、100mg 以外の用量の PK、反復投与時の PK について、試験成績を収集し、医療現場に適切に情報提供することが適当であると考ええる。

なお、製造販売後臨床試験等において本薬の PK を検討することについては、専門協議にて議論したいと考える。

## 2) 本薬の PK に影響を及ぼす因子

機構は、本薬の PK に影響する可能性のある因子を考察するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

薬物動態に関する資料、生物薬剤学に関する資料、及び臨床薬理に関する資料から、食事、性別及び P-gp が本薬の PK に影響する可能性はないと考える。また、年齢が本薬の PK に及ぼす影響は考察できなかった（「4.2 提出された資料の概略 2」本薬のヒト PK に関する知見）。他の因子について下記のとおり考察した結果、本薬の PK に影響する因子は体重のみであると考えられた。

## 体重

国内臨床試験 ( FPF300-02-01試験 ) の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  と体重との間に負の相関が認められ (  $C_{\max}$  :  $r=-0.620$ ,  $p=0.024$ ,  $AUC_{0-\infty}$  :  $r=-0.661$ ,  $p=0.014$  ) 体重は本薬のPKに影響を及ぼすと考ええる。

## CYP450

本薬は生理的なpHで非酵素的に加水分解される代謝経路の他に、CYP2C19を介した水酸化体の生成が報告されているが、水酸化体の生成量は加水分解物に比べて少ないと報告されている ( 「 4.2提出された資料の概略2」 本薬のヒトPKに関する知見」 の項参照 ) 。また、臨床試験においては、水酸化体が確認されたとする公表論文と検出されなかったとする公表論文がある。以上より、本薬は肝臓で僅かに代謝されるが、非酵素的な加水分解が主な消失経路と考えられるため、CYP450は本薬のPKに影響を与えないと考える。

## 腎機能

本薬の主な消失経路は腎排泄以外の経路と考えられ ( 「 4.2提出された資料の概略2」 本薬のヒトPKに関する知見」 の項参照 ) 本薬のPKへの影響はないと考える。

機構は、以下のように考える。

体重以外の因子については、必ずしも十分な解析がなされていないこと、及び公表論文間で一貫性がない報告もされていることから、本薬のPKに影響する因子については不明確な点があると考ええる。体重が本薬のPKに影響する可能性が現時点で示唆されていることを注意喚起するとともに、本薬のPKに影響を及ぼす可能性のある因子については、公表論文を含めた情報収集を継続的にを行い、適切に情報提供する必要があると考える。

## 3) 曝露量と有効性及び安全性との関係

機構は、本薬の有効性及び安全性とPKパラメータとの関係について考察するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

### 有効性

国内臨床試験 ( FPF300-02-01 試験 ) の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  と 2 週時 ( 初回の寛解度評価時期 ) の M 蛋白変化率に相関は認められなかった ( 各々  $C_{\max}$  :  $r=0.26678$  (  $p=0.4019$  ) 及び  $AUC_{0-\infty}$  :  $r=0.17749$  (  $p=0.5811$  ) ) 。検討された PK パラメータは初回投与時の結果であり、有効性は投与開始 2 週時点の結果であることから、本薬の PK パラメータと有効性の関係を評価することは困難と考える。

### 安全性

国内臨床試験 ( FPF300-02-01 試験 ) で PK が検討された 3/13 例以上に認められた副作用は、便秘、好中球減少、眠気、口内乾燥、白血球減少、味覚異常、皮疹、疲労、尿蛋白陽性、単球増多、唇のしびれ、CRP 上昇、嘔気、浮腫、好塩基球増多、ふるえ及び D-ダイマー上昇であった。各副作用の発現例と非発現例の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  について、集団間差の検定 ( student t 検定 ) を行った結果、眠気では  $C_{\max}$  (  $p=0.0016$  ) 及び  $AUC_{0-\infty}$  (  $p=0.0386$  ) に、またふるえは  $C_{\max}$  (  $p=0.0306$  ) に有意差がみられ、ともに非発現例より発現例において高値を示していた。その他の症状では有意差は認められなかった。

眠気が発現した 8 例の発現時期は、3 例が投与初日、2 例が投与開始後 2 日、2 例が投与開始後 8 日、1 例が投与開始後 15 日であり、投与開始後比較的早期に発現していることから、初回投与時の PK パラメータとの関係が考えられる。一方、ふるえが発現した 3 例の発現時期は、投与開始後 22 日 ( 100mg ) 、29 日 ( 100mg ) 及び 43 日 ( 200mg ) であり、初回投与時の PK パラメータとの関係は評価困難と考える。

機構は、本薬の PK が検討された用量は限定されており、本薬曝露量と有効性及び安全性との関係については、十分な検討がなされておらず、現時点で明確とはなっていないと判断した。なお、申請者の回答は、蓄積性に関する考察と矛盾する部分があると考ええる。

#### 4) 薬物動態学的相互作用について

機構は、本薬と併用が想定される薬物との薬物動態学的相互作用について最新の知見に基づく見解を尋ね、申請者は以下の旨を回答した。

シクロホスファミド、インターフェロン、ボルテゾミブ、メルファラン、プレドニゾン、硫酸ビンクリスチン、塩酸ドキシソルピシン、リン酸デキサメタゾン及びゾレドロン酸水和物について、本薬との薬物動態学的相互作用に関する知見は得られていない。

機構は、本薬と併用が想定される上記の薬物との薬物動態学的相互作用については、米国及び欧州で承認されている他のサリドマイド製剤の添付文書には記載されていないことを確認した。また、国内既承認のデキサメタゾン製剤、リン酸デキサメタゾン製剤及びゾレドロン酸水和物製剤と同様、本薬の添付文書においても本薬とデキサメタゾン、リン酸デキサメタゾン及びゾレドロン酸水和物との相互作用について注意喚起がなされていることを確認した。

機構は、本薬との相互作用の機序に関する知見については、継続的に収集・検討すべきと考える。また、今後本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用の検討を行う場合には、本薬と他剤との薬物動態学的相互作用についても検討できる試験計画を立案すべきと考える。

#### 4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

##### <提出された資料の概略>

本薬の臨床的有効性及び安全性に関する評価資料として、一つの国内臨床試験が提出された。

##### 1) 国内臨床試験 (試験番号 FPF300-02-01、公表論文なし、治験実施期間 20 年 月 ～ 20 年 月)

造血幹細胞移植後の再発又は化学療法剤抵抗性〔初発例でステロイド単独投与を含む既治療（放射線療法を除く）3レジメン以内の症例〕の多発性骨髄腫（以下、MMと略す。）患者（目標症例数35例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的の多施設共同非盲検用量漸増試験が、国内22施設で実施された。

本薬の用法・用量は、1日1回就寝前に100mgを4週間連日経口投与し、原則として投与開始5週間目、9週間目及び13週間目に100mgずつ増量し、投与開始から16週間投与とされた。評価基準として以下に定義する寛解度が使用された。

- ① 完全寛解 (CR) : 血清中 M 蛋白又は尿中 Bence Jones 蛋白を含む M 蛋白の消失を認める。
- ② 部分寛解 (PR) : 血清中 M 蛋白又は尿中 Bence Jones 蛋白の減少（治療前値の 50%以上）を認める。
- ③ 軽度寛解 (MR) : 血清中 M 蛋白又は尿中 Bence Jones 蛋白を含む M 蛋白の減少（治療前値の 25%以上）を認める。
- ④ 不変 (NC) : M 蛋白質の減少又は増加が治療前値の 25%未満、なおかつ骨髄腫に直接関連する新たな症状（骨病変、形質細胞腫、腎障害、貧血、高カルシウム血症、白血化）の出現がない。
- ⑤ 進行 (PD) : M 蛋白の 25%以上の上昇を認める。若しくは、M 蛋白の減少又は増加が治療前値の 25%未満であるが、骨髄腫に直接関連する新たな症状（骨病変、形質細胞腫、腎障害、貧血、高カルシウム血症、白血化）の出現を認める。
- ⑥ 判定不能

増量の変更は、投与開始 4、8 及び 12 週時の評価時期（当日又は翌日）に主治医判定で MR 以上とされた場合は増量を行わず、その用量を維持することとされ、投与量の維持期間



中に寛解度が不変と評価された場合には、投与開始 8 及び 12 週時に 100mg 増量することとされた。減量・中止基準について、本薬 100mg 投与中に、Grade 2 の非血液毒性又は Grade 3 の血液毒性が認められた場合は、治験薬の投与を中止、200mg 以上投与中に、Grade 2 の非血液毒性又は Grade 3 の血液毒性が認められた場合は、投与量を 100mg 減量して投与を継続し、減量 1 週間後に症状の回復又は軽快がみられない場合には、さらに 100mg 減量することとされた。

本試験では、MM患者のうち非分泌型MMは除外され、またデキサメタゾンやプレドニゾン等のステロイド剤（外用剤を除く）は併用禁止とされた。

なお、治験実施期間中の2006年1月12日に、以下の4項目の内容について治験実施計画書の改定がなされているが、いずれの変更内容も結果への影響はないと申請者は説明している。

除外基準のFDP値は「5 $\mu$ g/mL以上」を「5 $\mu$ g/mL（施設基準値上限）以上」に変更（理由：治験実施医療機関の4/22施設で、FDP値の施設基準値上限が5 $\mu$ g/mLではなかったことが判明したため。）

治験実施期間の変更（理由：治験実施医療機関 1 施設において、治験実施依頼の手続きが遅延したため治験実施期間を3カ月延長した。）

治験薬の使用期間を9カ月から12カ月に変更（理由：治験用製剤の長期保存試験が、12カ月まで終了し、最新情報に更新されたため。）

M蛋白値の算出方法について、「総蛋白 $\times$  $\gamma$ -グロブリン画分より算出される」を、「総蛋白 $\times$  $\gamma$ -グロブリン画分（M蛋白に相当する画分）より算出される」に変更（理由：患者の病型によって、必ずしも $\gamma$ -グロブリン画分に限定されないため、病型に合わせることが可能となるように変更した。）

本試験には42例が登録され、不適格例5例（投与前中止4例、除外基準抵触1例）を除外した37例が適格例とされた。適格例のうち投与期間16週間終了例は21例、中止・脱落例は16例（副作用発現による中止9例、症状の悪化による中止7例）であった。中止・脱落例のうち3例は投与4週間未満であったため有効性評価不採用とされ、最終的に中止・脱落例のうち有効性評価採用例は13例とされた。有効性評価採用例は16週終了例全例及び中止・脱落例の有効性評価採用例の計34例とされた。適格例37例全例が安全性評価採用例とされた。

有効性の主要評価項目である寛解度は、Myeloma Task Force の基準（Cancer Chemother Rep 3（Cancer Treat Rep）1973; 4: 145-8）をもとにした村上らの方法（臨床血液 2004; 45: 468-72）を用い、治験薬投与 2、4、6、8、10、12、14、16 週間後又は中止・脱落時に血清中 M 蛋白又は尿中 Bence Jones 蛋白の治験薬投与開始前からの減少率に基づいて評価された。

最終有効性評価は CR、PR、MR のいずれかが認められた症例を「有効症例（治療前値からの 25%以上の M 蛋白の減少が 4 週間以上持続した症例）」と定義され、有効症例の割合を期待有効割合と比較することとされた。なお、申請者は、申請製剤と異なる製剤が使用された公表論文（Jpn J Cancer Res 2002; 93: 1029-36）をもとに、期待有効割合を 42%、閾値有効割合を 7%と設定した。

有効性評価集団 34 例の内訳は CR 0 例、PR 5 例（14.7%）、MR 7 例（20.6%）、NC 12 例（35.3%）、PD 6 例（17.6%）、判定不能 4 例（11.8%）であり、有効症例の割合は 35.3%[95%信頼区間：19.8%, 53.5%]であった。

安全性解析対象 37 例全例に有害事象が発現し、また臨床検査値異常は 35 例（94.6%）に発現した。主な有害事象は下表のとおりである。なお、不適格例のうち治験薬を投与された除外基準抵触例 1 例（除外基準の FDP 値上限を超える症例）に発現した特記すべき有害事象は Grade 2 の皮疹であった。なお、併用薬剤としてビスホスホン酸製剤が 22 例（59.5%）、アスピリン製剤が 5 例（13.5%）、ワルファリンが 2 例（5.4%）に使用された。

本薬との因果関係の否定できない有害事象（以下、副作用）は 37 例（100%）に発現し、10%以上に発現した事象は便秘 23 例（62.2%）、眠気 20 例（54.1%）、口内乾燥 16 例（43.2%）、

疲労 11 例 (29.7%)、ふるえ、皮疹各 10 例 (27.0%)、唇のしびれ 8 例 (21.6%)、めまい、味覚異常、嘔気各 7 例 (18.9%)、四肢のしびれ、腹部膨満感、浮腫各 6 例 (16.2%)、頭重、洞性徐脈、眼のかすみ、倦怠感各 5 例 (13.5%)、皮膚掻痒感、四肢冷感各 4 例 (10.8%) であった。

本薬の副作用のうち 10%以上に発現した臨床検査値異常は、好中球減少 17 例 (45.9%)、白血球減少 15 例 (40.5%)、単球増加、D-ダイマー上昇、CRP 上昇各 12 例 (32.4%)、FDP 上昇 11 例 (29.7%)、 $\gamma$ -GTP 低下、好塩基球増多、好酸球増多、尿蛋白陽性各 10 例 (27.0%)、 $\alpha$ 1-グロブリン上昇、リンパ球減少、血小板減少各 7 例 (18.9%)、CK 低下 6 例 (16.2%)、BUN 上昇、ナトリウム低下、ヘモグロビン減少、総コレステロール低下各 5 例 (13.5%)、AST 上昇、ALT 上昇、 $\alpha$ 2-グロブリン上昇 4 例、クレアチニン上昇、リンパ球増多、好中球増多、赤血球減少、尿糖陽性各 4 例 (10.8%) であった。

器官大分類別有害事象一覧

有害事象 大分類	例数 (%)	
	有害事象	副作用
皮膚・皮膚付属器障害	20 (54.1%)	13 (35.1%)
筋・骨格系障害	11 (29.7%)	5 (13.5%)
膠原病	0 (0%)	0 (0%)
中枢・末梢神経系障害	24 (64.9%)	23 (62.2%)
自律神経系障害	2 (5.4%)	0 (0%)
視覚障害	8 (21.6%)	5 (13.5%)
聴覚・前庭障害	0 (0%)	0 (0%)
その他の特殊感覚障害	10 (27.0%)	8 (21.6%)
精神障害	23 (62.2%)	20 (54.1%)
消化管障害	32 (86.5%)	30 (81.1%)
肝臓・胆管系障害	24 (64.9%)	15 (40.5%)
代謝・栄養障害	36 (97.3%)	24 (64.9%)
内分泌障害	2 (5.4%)	1 (2.7%)
心・血管障害 (一般)	4 (10.8%)	2 (5.4%)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0 (0%)	0 (0%)
心拍数・心リズム障害	12 (32.4%)	8 (21.6%)
血管 (心臓外) 障害	9 (24.3%)	5 (13.5%)
呼吸器系障害	14 (37.8%)	4 (10.8%)
赤血球障害	13 (35.1%)	7 (18.9%)
白血球・網内系障害	35 (94.6%)	27 (73.0%)
血小板・出血凝血障害	28 (75.7%)	19 (51.4%)
泌尿器系障害	27 (73.0%)	18 (48.6%)
男性生殖 (器) 障害	0 (0%)	0 (0%)
女性生殖 (器) 障害	0 (0%)	0 (0%)
胎児障害	0 (0%)	0 (0%)
新生児・乳児障害	0 (0%)	0 (0%)
新生物 (腫瘍)	0 (0%)	0 (0%)
一般的全身障害	35 (94.6%)	29 (78.4%)
適用部位障害	2 (5.4%)	0 (0%)
抵抗機構障害	10 (27.0%)	0 (0%)
二次用語	0 (0%)	0 (0%)
中毒	0 (0%)	0 (0%)
赤血球障害	13 (35.1%)	7 (18.9%)
ヘマトクリット減少	3 (8.1%)	2 (5.4%)
ヘマトクリット上昇	1 (2.7%)	0 (0%)
ヘモグロビン減少	10 (27.0%)	5 (13.5%)
赤血球減少	4 (10.8%)	4 (10.8%)
貧血	1 (2.7%)	0 (0%)

また、10%以上の症例に認められた主な有害事象は、以下のとおりであった。なお、しびれは、「顔面のしびれ」、「四肢のしびれ」、「上肢のしびれ」及び「口唇のしびれ」が計18例（48.6%）に発現し、全例が副作用とされた。

発現率10%以上の有害事象

事象名	例数（%）		事象名	例数（%）	
	有害事象	副作用		有害事象	副作用
便秘	24（64.9%）	23（62.2%）	洞性除脈	6（16.2%）	5（13.5%）
眠気	22（59.5%）	20（54.1%）	感冒	7（18.9%）	0（0%）
口内乾燥	19（51.4%）	16（43.2%）	頭痛	5（13.5%）	3（8.1%）
ふるえ	12（32.4%）	10（27.0%）	不安	5（13.5%）	3（8.1%）
疲労	12（32.4%）	11（29.7%）	四肢冷感	5（13.5%）	4（10.8%）
めまい	11（29.7%）	7（18.9%）	咳	5（13.5%）	1（2.7%）
皮疹	10（27.0%）	10（27.0%）	胸痛	5（13.5%）	2（5.4%）
腹部膨満感	10（27.0%）	6（16.2%）	倦怠感	5（13.5%）	5（13.5%）
味覚異常	9（24.3%）	7（18.9%）	体重減少	5（13.5%）	3（8.1%）
下痢	9（24.3%）	2（5.4%）	脱力感	5（13.5%）	3（8.1%）
嘔気	9（24.3%）	7（18.9%）	発疹	4（10.8%）	2（5.4%）
浮腫	9（24.3%）	6（16.2%）	運動障害	4（10.8%）	1（2.7%）
口唇の痺れ	8（21.6%）	8（21.6%）	腹痛	4（10.8%）	3（8.1%）
食欲不振	8（21.6%）	3（8.1%）	嘔吐	4（10.8%）	1（2.7%）
頭重	7（18.9%）	5（13.5%）	血圧上昇	4（10.8%）	2（5.4%）
目のかすみ	7（18.9%）	5（13.5%）	動悸	4（10.8%）	1（2.7%）
皮膚掻痒感	6（16.2%）	4（10.8%）	鼻出血	4（10.8%）	1（2.7%）
四肢の痺れ	6（16.2%）	6（16.2%）	息苦しさ	4（10.8%）	1（2.7%）
胸やけ	6（16.2%）	3（8.1%）	肺炎	4（10.8%）	0（0%）

副作用として発現率10%以上の臨床検査値異常

臨床検査異常	例数（%）	
	有害事象	副作用
CRP 上昇	27（73.0%）	12（32.4%）
好中球減少	21（56.8%）	17（45.9%）
尿タンパク陽性	21（56.8%）	10（27.0%）
単球増多	20（54.1%）	12（32.4%）
CK 低下	18（48.6%）	6（16.2%）
好塩基球増多	18（48.6%）	10（27.0%）
好酸球増多	18（48.6%）	10（27.0%）
白血球減少	17（45.9%）	15（40.5%）
リンパ球減少	16（43.2%）	7（18.9%）
D-ダイマー上昇	14（37.8%）	12（32.4%）
-GTP 低下	13（35.1%）	10（27.0%）
FDP 上昇	12（32.4%）	11（29.7%）
血小板減少	11（29.7%）	7（18.9%）
AST 上昇	10（27.0%）	4（10.8%）
BUN 上昇	10（27.0%）	5（13.5%）
1-グロブリン上昇	10（27.0%）	7（18.9%）
ヘモグロビン減少	10（27.0%）	5（13.5%）
リンパ球増多	10（27.0%）	4（10.8%）
総コレステロール低下	10（27.0%）	5（13.5%）
ALT 上昇	9（24.3%）	4（10.8%）
ナトリウム低下	9（24.3%）	5（13.5%）
好中球増多	9（24.3%）	4（10.8%）
2-グロブリン上昇	8（21.6%）	4（10.8%）
クレアチニン上昇	8（21.6%）	4（10.8%）
尿糖陽性	8（21.6%）	4（10.8%）

臨床検査異常	例数 (%)	
	有害事象	副作用
赤血球減少	4 (10.8%)	4 (10.8%)

死亡例は1例認められ、本薬との因果関係は「不明」とされた。

当該症例（症例番号 ※32）は、7歳男性のIgG型MM患者で、本薬100mg/日投与後、約1カ月で血清カルシウム上昇による病状悪化で投与中止となった。中止後、1週間で消化管穿孔が発生し、その後肺炎等を併発し、中止2週間後に呼吸不全のため死亡した。治験担当医師は、治験薬との因果関係を完全に否定するだけの解剖所見等の情報がないことから、治験薬との因果関係については「不明」と判断している。

死亡以外の重篤な有害事象は5例（肺炎2例、虚血性心疾患、腰椎圧迫骨折、胸椎圧迫骨折各1例）に認められた。このうち1例（症例番号 ※26、虚血性心疾患）は、治験薬投与開始1週間後に胸痛を訴え、虚血性心疾患と診断された。本薬100mg/日は胸痛発現の前日まで投与され、本有害事象にて治験中止とされた。硝酸薬の投与により、翌日に胸痛は消失したが、2日後に再度胸部圧迫感を訴えた。この際には硝酸薬では回復しなかった。本薬との因果関係は「多分関係あり」と判定された。

なお、本薬の海外臨床試験で静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism: VTE）の発現頻度が高いことが知られており、国内臨床試験でも予防的にアスピリン製剤が5例（13.5%）、ワルファリンが2例（5.4%）に使用されたが、VTE発症例は認められなかった。

国内臨床試験において、治験薬投与が中止された16例のうち、上記2例を除き、有害事象発現のために中止となった症例は8例で、全例が副作用とされた（下表参照）。

死亡例及び重篤な有害事象を除く副作用発現による中止症例一覧（国内臨床試験）

年齢	性別	投与量 (mg)	中止理由となった有害事象	Grade	発現時期(日)	持続時間 (日)	転帰
6■	女性	100	ヘモグロビン減少	3	8	56	未回復
6■	女性	100	白血球数減少	3	7	23	回復
7■	女性	200	嘔気、味覚異常、体重減少	1, 1, 1	31, 31, 42	40, 40, 29	未回復
7■	男性	100	好中球減少	3	29	8	回復
7■	女性	100	白血球減少、ヘモグロビン減少	3, 3	8, 8	3, 22	回復
6■	女性	100	洞性徐脈	2	55	17	回復
7■	男性	100	尿蛋白陽性	2	64	21	軽快
4■	女性	200	好中球減少	3	85	43	軽快

## <機構における審査の概略>

### 1) 本薬の審査方針について

機構は、評価資料として提出された国内臨床試験は、本薬の有効性、安全性及び用法・用量が評価可能な試験計画として十分な検討が行われたとは言い難く、当該試験から得られた情報は極めて限られたものと考えられる。

機構は、国内外の医学成書、治療ガイドライン、公表文献等の記載、国内外でのMMに対するサリドマイド製剤の使用実績に加え、①国内外ともに再発又は難治例MMに対する標準的治療法は現時点でコンセンサスが得られたものではなく、また、当該患者集団の治療体系や予後に国内外で大きな差異がないと考えられること、②MMの病態に民族差はないと考えられること、③本薬のヒトにおける薬物動態については、民族差は現時点では報告されていないこと、④MMは進行と寛解を繰り返す臨床経過が特徴であり、初回治療後再発又は治療抵抗性を示した患者に対して治療選択肢は乏しいこと、⑤本薬は希少疾病用医薬品に指定されており、国内の臨床試験で症例集積が困難であると考えられること、⑥医学成書及び臨床現場において、腫瘍量を反映する指標としてコンセンサスが得られている血清M蛋白による評価での奏効が国内臨床試験において認められており、日本人での有用性が期待できること、⑦外来治療で利用しやすい経口薬であることの有用性も期待できること等を踏ま

えると、申請製剤では全生存期間等の time to event の有効性に関する結果は得られていないものの、本薬の有効性は国内臨床試験成績をもとに評価し、さらに申請製剤と異なる製剤での試験成績であるが、本薬の再発又は難治性 MM に対する有効性が検討された海外の公表論文を参考として補完的に確認して、本薬の有効性について総合的に判断することとした。

以上の機構の判断については、専門協議において議論をしたい。

## 2) 有効性の評価指標について

本薬の国内臨床試験における有効性の主要評価項目は、M 蛋白の低下を評価する「寛解度」と設定された。

機構は、再発又は難治性 MM に対する抗悪性腫瘍薬の薬効評価の指標として、全生存期間等を用いず、「寛解度」を選択した理由を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

MMの治療は、骨髄腫細胞を減少させることが基本であり、骨髄腫細胞が特異的に産生し、かつその細胞数(腫瘍量)と関係があるM蛋白を腫瘍マーカーとして経時的に測定する方法が日常診療では一般的である。また、国内外の臨床研究(N Engl J Med 1999; 341: 1565-71、Jpn J Cancer Res 2002; 93: 1029-36)では、治療によるM蛋白減少率は骨髄形質細胞数の減少率と一定の相関があると報告されている。以上から、M蛋白の変動を指標とした「寛解度」を評価することで、本薬のMM治療に関する有効性評価が可能と考える。

機構は、本薬の国内臨床試験で「寛解度」の判定基準として使用された村上らの方法(臨床血液 2004; 45: 468-72)は、「日本骨髄腫研究会」の参加施設におけるサリドマイド製剤の使用実態及び治療成績を後向きに評価する場合に使用された基準と理解している。しかしながら、以下の理由から、本薬の薬効を探索する一つの目安として血清M蛋白推移を村上らの方法で評価することは可能と判断した。

MMの治療効果判定基準について国際的に広く用いられているEBMT/IBMT/ABMT/ABMTRの基準(Br J Haematol 1998; 102: 1115-23)は、CRの判定について、免疫固定法で血清及び尿中のM蛋白消失が6週間持続、骨髄穿刺で形質細胞5%以下、溶骨性病変の大きさ又は数に増加のないこと(圧迫骨折は考慮しない)、軟部組織の形質細胞腫の消失、の4条件を全て満たすこととされており、形質細胞腫の変化や骨病変、骨髄穿刺液中の形質細胞比率、他の間接病変(腎障害、高Ca血症等)の評価を加え、M蛋白の実測値の変動も考慮されている等、より厳格に規定されている。しかしながら、当該基準は、大量化学療法及び造血幹細胞移植施行患者における治療効果判定基準として設定されたため、国内臨床試験の対象とされた再発又は治療抵抗性MMに対する救済治療の有効性評価にはなじまない点もあると考えられること。

International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria (Leukemia 2006; 20: 1467-73)(以下、IWMG基準)は、現時点ではバリデートされていない(National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインv2 2008; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf) <2008年7月>)こと。

MMに対する救済治療としての本薬の有効性及び安全性が検討された最近の公表論文(N Engl J Med 1999; 341: 1565-71、Br J Haematol 2004; 125: 149-55、J Clin Oncol 2003; 21: 2732-9等)では、腫瘍縮小の判定基準は各試験間で統一されておらず、コンセンサスは得られていないと考えられること。

血清M蛋白は腫瘍量の目安(excellent tumor marker)であると考えられている(Harrison's Principles of Internal Medicine 17<sup>th</sup> ed. McGraw Hill 2008, USA)こと。

国内外の実地医療ではM蛋白量は腫瘍量を反映する指標として利用されていること。複数の公表論文(N Engl J Med 1999; 341: 1565-71、Haematologica 2002; 87: 408-14、Semin Oncol 2002; 29: 34、Hematology J 2002; 3: 185-92等)でもM蛋白を指標とした奏効判定基準が採用されていること。

ただし、血清M蛋白の減少は、臨床症状の改善から4～6週間遅れて認められる（Harrison's Principles of Internal Medicine 17<sup>th</sup> ed. McGraw Hill 2008, USA）ことに加え、国内臨床試験では血清M蛋白が総蛋白× $\gamma$ -グロブリン画分（M蛋白に相当する画分）より算出されるため、免疫固定法を採用したより高い精度の検討ではないと考える。また、骨髄穿刺やX線検査は、患者への身体的な負担が大きいことを理由とし、本薬の国内臨床試験の実施計画に当該検査の実施を規定しなかったとする申請者の説明は妥当なものとは解釈できない。機構は、今回の国内臨床試験では、これらの検査・評価を併せて実施すべきであったと考える。

また、M蛋白減少を伴う髄外腫瘍の増大症例が報告されていること（Br J Haematol 2004; 101: 101-3）等、M蛋白減少効果のみでの有効性評価には限界があると考えられる。したがって、薬効評価においては、死亡や増悪等のイベント発現までの期間（全生存期間、無病生存期間、無増悪期間等）の比較検討も必要であったと考える。

なお、治験実施期間（16週間）及び増量スケジュール（4週間間隔）の設定根拠について、申請者は複数の公表論文を引用し、以下のように説明している。

16週間は短期的な有効性及び安全性の評価に関しては十分な期間である。また、4週間毎の100mg増量を計画した理由は、申請製剤と異なるサリドマイド製剤がMM治療薬として承認されている豪州及びニュージーランドでの用法は1週間間隔で増量するとされていること等がある。

機構は、本薬の投与目的が標準的治療法は確立されていない再発又は治療抵抗性のMM患者に対する救済治療であることを踏まえると、本薬で奏効が得られた患者に対しては長期投与される可能性が考えられるため、16週間の観察期間は十分でないとする。また、国内臨床試験で計画された増量スケジュールと豪州の承認用法は異なっており、国内臨床試験の増量スケジュールの設定について海外承認用法を根拠とすることも適切ではないと考える。

機構は、本薬の3カ月間の総投与量が全生存期間に大きく関与するとの報告もあり（Clin Cancer Res 2002; 8: 3377-82）、製造販売後においては、死亡等のイベント発現までの期間を含めた長期の有効性及び安全性に関わる情報を収集する等の検討が必要と考える。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

### 3) 有効性について

機構は、国内臨床試験のM蛋白減少効果を検討した結果、投与16週間までは概ね良好な傾向が示されていること、申請製剤と異なるサリドマイド製剤が使用された海外の公表論文のM蛋白減少効果と特段の差異は認められないこと等を総合的に判断して、申請製剤の日本人MM患者での有効性は期待でき、また、MMの効能・効果を有する薬剤の多くは注射剤である一方で、申請製剤が外来治療で利用しやすい経口剤であることから、再発又は難治性のMMに対する治療選択肢の一つとして、国内臨床現場に供することは有用であると判断した。この機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### (1) 血清M蛋白減少効果について

国内臨床試験の試験計画では、血清中M蛋白の増減を指標とした国内研究報告（Jpn J Cancer Res 2002; 93: 1029-36）で報告されている有効割合（42%）及び海外の総説（J Natl Cancer Inst 2003; 95: 19-29）でのプラセボ効果（範囲0～7%）に基づいて、本薬の期待有効割合42%、閾値有効割合7%と設定された。

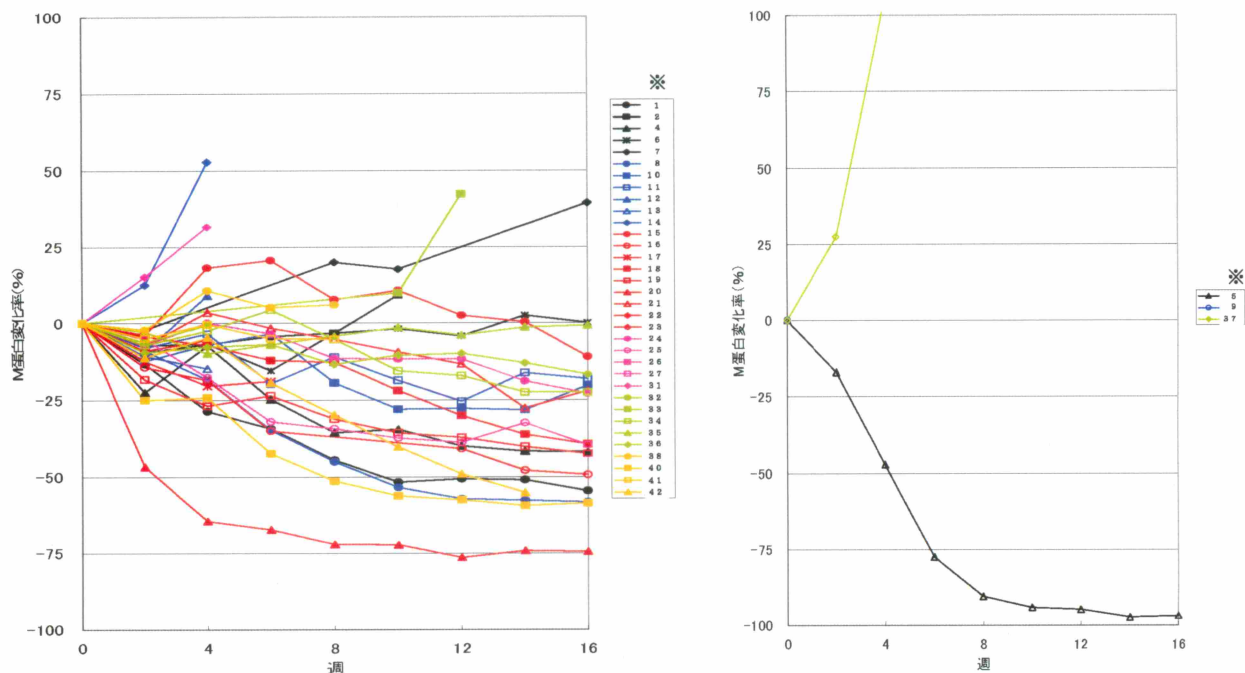
最終有効性評価における有効割合（CR+PR+MR、治療前値から25%以上の血清M蛋白の減少が4週間以上持続した症例）は35.3%[95%信頼区間：19.8%, 53.5%]（12/34例）で、有効割合の95%信頼区間の下限は閾値有効割合7%を上回っていた。各評価時期別のM蛋白減少効果は下表のとおりであった。

評価時期別 M 蛋白減少効果

	検討 例数	例数 (%)						
		CR	PR	MR	NC	PD	判定不能	MR 以上
投与 2 週後	34	0	0	2 (5.9)	29 (85.3)	1 (2.9)	2 (5.9)	2 (5.9)
投与 4 週後	30	0	1 (3.3)	3 (10.0)	22 (73.3)	1 (3.3)	3 (10.0)	4 (13.3)
投与 6 週後	27	0	2 (7.4)	5 (18.5)	17 (63.0)	0	3 (11.1)	7 (25.9)
投与 8 週後	25	0	3 (12.0)	6 (24.0)	14 (56.0)	0	2 (8.0)	9 (36.0)
投与 10 週後	22	0	5 (22.7)	5 (22.7)	11 (55.0)	0	1 (4.5)	10 (45.5)
投与 12 週後	22	0	5 (22.7)	8 (36.4)	7 (31.8)	0	2 (9.1)	13 (59.1)
投与 14 週後	21	0	5 (23.8)	7 (33.3)	7 (33.3)	0	2 (9.5)	12 (57.1)
投与 16 週後	21	0	5 (23.8)	5 (23.8)	9 (42.9)	1 (4.8)	1 (4.8)	10 (47.6)
投与 16 週後又は中止時	34	0	6 (17.6)	5 (14.7)	17 (50.0)	5 (14.7)	1 (2.9)	11 (32.4)

また、個々の症例の M 蛋白の推移を下図に示す。機構は、本薬投与によりほとんどの症例で低下傾向を示しているものと判断した。

症例別 M 蛋白の推移 (左図：血清 M 蛋白、右図：尿 M 蛋白)



また、免疫固定法検査や free light chain 検査は未実施であるものの、International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria (Leukemia 2006; 20: 1467-73) に準じて有効性解析集団を再評価するよう申請者に指示したところ、申請者は CR 0%、PR 18.2% (6/33 例)、SD 63.6% (21/33 例)、PD 18.2% (6/33 例) であると回答した。

再発又は難治性の MM を対象としたサリドマイド単独投与の主な公表論文における M 蛋白減少効果は、機構の確認した範囲では下表のとおりであった。公表論文で報告された臨床試験で使用されたサリドマイド製剤は申請製剤と製剤処方が異なるが、国内臨床試験の結果は、当該論文の結果と大きく異なることはないことを機構は確認した。

本薬単独投与での M 蛋白減少効果

引用文献	用量	症例数	M 蛋白減少割合				
			>75%	50 ~ 75%	25 ~ 50%	SD/no response	PD
N Engl J Med 1999; 341: 1565-71	200-800	84	14 ( 17% )	7 ( 8% )	6 ( 7% )	57 ( 68% )	
Blood 1999; 94 suppl 1: 604a ( abstract #2686 )	200-800	44	11 ( 25% )		33 ( 75% )		
Blood 1999; 94 suppl 1: 316a ( abstract #1413 )	50-400	33	4 ( 12% )	8 ( 24% )	21 ( 64% )		
Blood 1999; 94 suppl 1: 316a ( abstract #1414 )	200-800	14	3 ( 21% )		1 ( 7% )	5 ( 36% )	5 ( 36% )
Mayo Clin Proc 2000; 75: 897-901	200-800	16		4 ( 25% )	1 ( 6% )	5 ( 31% )	6 ( 38% )
Br J Haematol 2000; 108: 391-3	200-800	17	5 ( 29% )	5 ( 29% )	1 ( 6% )	1 ( 6% )	5 ( 29% )
Br J Haematol 2000; 109: 89-96	200-800	23	10 ( 43% )		6 ( 26% )		7 ( 30% )
Semin Oncol 2001 ; 28: 588-92	100-800	23	3 ( 13% )		9 ( 39% )	2 ( 9% )	9 ( 39% )
Br J Haematol 2001; 115: 605	100-400	51	9 ( 18% )		17 ( 33% )	14 ( 27% )	11 ( 22% )
Blood 2001;98:492-4*	200-800	169	20%	10%	7%	63%	
Haematologica 2001; 86: 409-13	100-800	11	1 ( 9% )	3 ( 27% )	4 ( 36% )	3 ( 27% )	
Haematologica 2001; 86: 404-8	200-400	53	7 ( 13% )	12 ( 23% )	8 ( 15% )	4 ( 8% )	22 ( 42% )
Semin Oncol 2002; 29 ( 6 suppl 17 ) : 34-8	50-200	36	6 ( 17% )	3 ( 8% )	7 ( 19% )	0 ( 0% )	20(56%)
Hematol J 2002; 3: 185-92	50-800	83	11 ( 13% )	29 ( 35% )	15 ( 18% )	13 ( 16% )	15 ( 18% )
Haematologica 2002; 87: 408-14	100-800	65	5 ( 8% )	12 ( 18% )	11 ( 17% )	18 ( 28% )	19 ( 29% )
Leuk Lymphoma 2002; 43: 351-4	50-500	12	3 ( 25% )	2 ( 17% )	2 ( 17% )	4 ( 33% )	1 ( 8% )
Mayo Clin Proc 2003;78:34**	200-800	32	10 ( 31% )		7 ( 22% )	10 ( 31% )	4 ( 13% )
Leuk Res 2003 ; 27: 909-14	100-600	69	7 ( 10% )	12 ( 17% )	15 ( 22% )	35 ( 51% )	
Leukemia 2005; 19: 156-9	100-400	32	19 ( 59% )		6 ( 19% )	6 ( 19% )	1 ( 3% )
Bone Marrow Transplant 2005; 35: 165-9***	50-600	31	3 ( 10% )	6 ( 19% )	0 ( 0% )	9 ( 29% )	12 ( 39% )
Acta Haematol 2006; 116: 70-1	50-100	18	3 ( 17% )	5 ( 28% )	3 ( 17% )	3 ( 17% )	4 ( 22% )
国内臨床試験***	100-400	34	0	6 ( 17.6% )	5 ( 14.7% )	17 ( 50.0% )	5 ( 14.7% )

\* : 症例数記載なし、\*\*:1 例は unconfirmed PR、\*\*\* : 1 例は判定不能

以上から、機構は、提出された試験成績からは、本薬投与により再発又は難治性 MM で腫瘍縮小効果を有する症例があり、血清 M 蛋白減少を指標とした有効性は期待できるものと判断した。

## (2) 骨病変に関連する臨床検査値について

機構は、MM における骨病変では溶骨が主体で高カルシウム血症を高頻度に併発し、また骨芽細胞の活動性指標として ALP も用いられることから、骨病変に関連する臨床検査値変動について確認し、申請者は、以下の表を提出した。

骨関連臨床検査値変動 (有効性評価対象 34 例)

	例数	カルシウム ( mg/dL )	*補正カルシウム ( mg/dL )	ALP ( IU/L )	ALB ( g/dL )
投与前	34	9.27±0.77	9.34±0.92	244.5±150.9	4.16±0.43
投与 2 週後	34	8.96±0.81	9.12±1.00	221.9±109.9	3.93±0.44
投与 4 週後	30	9.10±0.60	9.16±0.58	237.9±101.3	4.13±0.36
投与 6 週後	28	9.04±0.62	9.14±0.63	256.8±110.9	4.00±0.37
投与 8 週後	27	8.97±0.54	9.10±0.49	261.8±119.2	3.98±0.43
投与 10 週後	23	8.98±0.46	9.04±0.42	268.5±160.6	4.09±0.30
投与 12 週後	22	9.01±0.56	9.11±0.50	276.3±172.4	4.05±0.36
投与 14 週後	21	9.00±0.59	9.09±0.54	276.1±158.0	4.07±0.38
投与 16 週後	21	9.00±0.56	9.06±0.52	270.0±144.5	4.13±0.35
投与 16 週後又は中止時	34	9.19±1.06	9.30±1.24	254.8±124.7	4.07±0.47
p 値		0.5427	0.7944	0.6499	0.1712

平均値 ± 標準偏差、p 値 (投与前 vs.投与 16 週後又は中止時) (paired t-test)

\*補正カルシウム値は ALB 値による

機構は、本薬投与中の補正血清カルシウム値は僅かに低下傾向、ALP は増加傾向にあるものの明確な結論は困難と考える。また、国内臨床試験においてビスホスホン酸製剤が併用

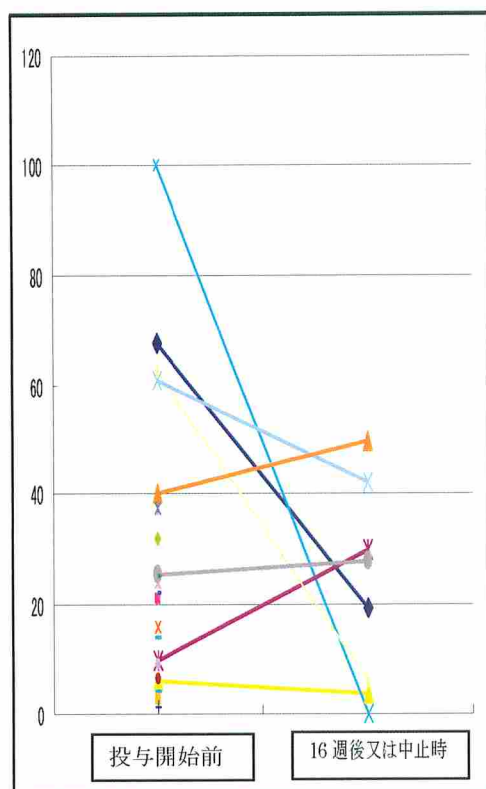


禁忌とされており、22例（59.5%）で実際に併用され、この影響も除外できないことから、本薬の骨病変に関連する臨床検査値への影響について評価不能と判断した。

### （3）骨髄中の形質細胞に対する影響について

骨髄穿刺は患者に対する侵襲が大きく負担となり、同意を得るのが難しいと申請者は判断し、治験実施計画では骨髄穿刺は必要に応じて、原疾患進行の指標として治験薬投与開始前及び治験薬投与終了時に実施することと規定された。また、骨髄穿刺では、骨髄中形質細胞の割合（%）を観察項目としたため、総細胞数、巨核球数、分画の情報は得られていない。

骨髄検査を実施した症例における骨髄中形質細胞の割合（%）は、下表及び下図のとおりである。



症例番号 ※	投与開始前 (%)	16 週後又は中 止時 (%)	有効性判定
1	67.6	19.5	PR
2	20.6	21.0	NC
4	6.1	3.6	MR
5	100.0	0.0	PR
6	10.0	30.0	NC
8	6.6	未実施	PR
9	1.4	未実施	判定不能
12	22.0	未実施	判定不能
13	4.0	未実施	判定不能
18	32.2	未実施	MR
19	30.8	未実施	MR
20	62.4	6.0	PR
21	61.0	42.2	NC
22	24.0	未実施	判定不能
24	9.2	未実施	NC
25	14.0	未実施	MR
26	38.8	未実施	不採用
31	10.8	未実施	PD
33	31.8	未実施	PD
34	2.8	未実施	NC
35	40.2	49.8	NC
36	16.0	未実施	NC
37	37.5	未実施	PD
38	25.4	27.8	NC
40	1.2	未実施	PR
42	25.2	未実施	MR

申請者から提示された骨髄形質細胞割合の検査方法は、病理組織、塗抹標本、フローサイトメトリーによる細胞表面マーカーと、各症例で計算法が異なっている。形質細胞が顕著に減少した症例は認められるが、M 蛋白減少効果と形質細胞の減少が一致していない症例もあり、かつ骨髄検査未実施の症例も多く、機構は当該項目の評価は困難であると判断した。

### （4）赤血球数増加効果について

申請者は、血中ヘモグロビン値は徐々に増加し、貧血傾向の改善傾向がみられた（投与前 vs 16 週後又は中止時； $10.35 \pm 2.01 \text{ g/dL}$  vs  $10.91 \pm 1.97 \text{ g/dL}$ ）。同様に、赤血球数（ $3.260 \pm 0.710 \times 10^6 / \mu\text{L}$  vs  $3.556 \pm 0.775 \times 10^6 / \mu\text{L}$ ）及びヘマトクリット（ $31.89 \pm 6.11\%$  vs  $34.13 \pm 6.26\%$ ）についても上昇傾向が認められたと説明している。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの推移

	赤血球数 ( $\times 10^6 / \text{mm}^3$ )		ヘモグロビン (g/dL)		ヘマトクリット (%)	
	例数	平均値 $\pm$ 標準偏差	例数	平均値 $\pm$ 標準偏差	例数	平均値 $\pm$ 標準偏差
投与開始前	37	$3.26 \pm 0.71$	37	$10.35 \pm 2.01$	37	$31.89 \pm 6.11$

	赤血球数 ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )		ヘモグロビン (g/dL)		ヘマトクリット (%)	
	例数	平均値 $\pm$ 標準偏差	例数	平均値 $\pm$ 標準偏差	例数	平均値 $\pm$ 標準偏差
投与 2 週間後	36	3.18 $\pm$ 0.69	36	10.15 $\pm$ 2.01	36	31.19 $\pm$ 5.98
投与 4 週間後	31	3.40 $\pm$ 0.63	31	10.75 $\pm$ 1.72	31	33.18 $\pm$ 5.30
投与 6 週間後	28	3.45 $\pm$ 0.65	28	10.79 $\pm$ 1.70	28	33.58 $\pm$ 5.33
投与 8 週間後	27	3.59 $\pm$ 0.59	27	11.06 $\pm$ 1.50	27	34.62 $\pm$ 4.88
投与 10 週間後	23	3.76 $\pm$ 0.57	23	11.51 $\pm$ 1.48	23	35.86 $\pm$ 4.54
投与 12 週間後	22	3.81 $\pm$ 0.57	22	11.58 $\pm$ 1.44	22	36.23 $\pm$ 4.59
投与 14 週間後	21	3.93 $\pm$ 0.48	21	11.79 $\pm$ 1.19	21	37.00 $\pm$ 3.68
投与 16 週間後	21	3.99 $\pm$ 0.53	21	11.93 $\pm$ 1.22	21	37.48 $\pm$ 3.84
投与 16 週間後又は中止時	37	3.56 $\pm$ 0.78	37	10.91 $\pm$ 1.97	37	34.13 $\pm$ 6.26

機構は、上記の赤血球数の増加は、本薬の直接作用によるものか、又は腫瘍増殖抑制効果に伴う変化であるか説明を求め、申請者は以下のように回答した。

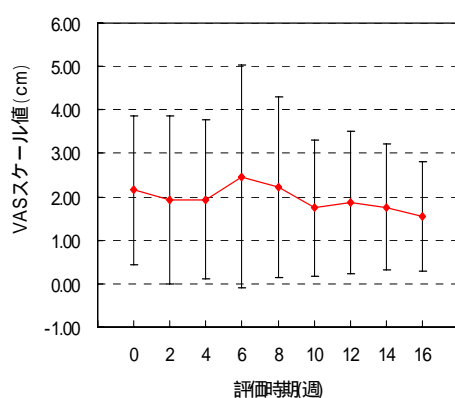
赤血球増加は、「ヘモグロビンの増加は抗腫瘍効果によるものである」(機構注：原文は「which are consistent with the presence of a true antitumor effect」)との報告 (N Engl J Med 1999; 341: 1565-71)があるものの、本薬が直接赤血球を増加させるという薬理作用の報告はなく、腫瘍増殖抑制効果に伴う変化であると考える。

機構は、本薬の類縁化合物であるレナリドマイドでは、骨髓異形成症候群の 5q 欠失症候群に対する貧血改善効果が認められるとの報告 (N Engl J Med 2005; 352: 549-57) もあり、現時点では本薬の MM における貧血改善効果の機序については明らかではないと考える。

#### (5) 骨痛について

骨痛は VAS スケール値で検討され、投与前 (1.64 $\pm$ 1.77cm) に比較して、16 週間後又は中止時 (1.25 $\pm$ 1.44cm) に改善傾向を示したと申請者は説明している。

機構は、各々の症例について、その推移を説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。



	例数	平均値 $\pm$ 標準偏差
投与開始前	28	2.15 $\pm$ 1.71
投与 2 週間後	28	1.93 $\pm$ 1.93
投与 4 週間後	23	1.94 $\pm$ 1.84
投与 6 週間後	22	2.46 $\pm$ 2.56
投与 8 週間後	22	2.21 $\pm$ 2.08
投与 10 週間後	18	1.74 $\pm$ 1.57
投与 12 週間後	17	1.87 $\pm$ 1.64
投与 14 週間後	17	1.76 $\pm$ 1.45
投与 16 週間後	17	1.55 $\pm$ 1.26
投与 16 週間後又は中止時	36	1.25 $\pm$ 1.44

機構は、骨痛の評価は全例で実施されておらず、また、国内臨床試験において、ビスホスホン酸製剤が併用禁忌とされておらず 22 例 (59.5%) で使用されていたことも踏まえると、本薬の骨痛改善効果の評価は困難であると考える。

#### (6) 予後因子と有効性の関係

申請者は予後因子について以下のように説明している。

多発性骨髄腫の診療指針 第 1 版 (日本骨髄腫研究会 編, 文光堂, 2004) では、血小板数減少、骨髄腫細胞の異形成、血清アルブミン低値、LDH 異常、CRP 異常、高カルシウム血

症、血清クレアチニン値 2mg/dL 以上である場合、それらは予後不良因子であるとされている。また、年齢、PS、 $\beta_2$ -マイクログロブリン ( $\beta_2$ -MG)、血清クレアチニン、LDH、CRP、血清アルブミン、ヘモグロビン、血小板数、Plasma cell labeling index、Plasma cell morphology、13 番染色体異常、全身 FDG/PET での髄外病変が予後因子である (Hematology J 2003; 4: 379-98) との報告もある。一方、本薬投与後の有効性に関する予後因子については報告がない。

機構は、患者背景及び予後因子と本薬の有効性の関係について説明を求めたところ、申請者は国内臨床試験では、本薬の有効性と患者背景及び予後因子との関連性が明確にならなかったと回答した。

また、各患者層における有効率の結果は下表のとおりであった。

各項目別の M 蛋白減少効果

項目		症例数	MR 以上の M 蛋白減少症例数	有効率 (%)	p 値 (Fisher の直接確率法)
病型	IgG 型	20	8	40.0	0.86
	IgA 型	11	3	27.3	
	B-J 型	3	1	33.3	
性別	男	13	6	46.2	0.462
	女	21	6	28.6	
年齢 (歳)	40 ~ 49	4	3	75.0	0.25
	50 ~ 59	10	4	40.0	
	60 ~ 69	9	3	33.3	
	70 以上	11	2	18.2	
罹病期間 (年)	3 未満	9	4	44.4	0.746
	3 以上 5 未満	14	6	42.9	
	5 以上 10 未満	7	1	14.3	
	10 以上	3	1	33.3	
	不明	1	0	0	
PS	0	20	9	45.0	0.064
	1	13	2	15.4	
	2	1	1	100	
自家造血幹細胞移植の有無	なし	18	6	33.3	1.000
	あり	16	6	37.5	
$\beta_2$ -MG (mg/L)	3.5 未満	23	8	34.8	1.000
	3.5 以上 5.5 未満	4	1	25.0	
	5.5 以上	7	3	42.9	
アルブミン (g/dL)	3.5 未満	1	0	0	1.000
	3.5 以上	33	12	36.4	
LDH 値異常の有無	なし	26	9	34.6	1.000
	あり	8	3	37.5	
CRP 値異常の有無	なし	29	9	31.0	0.319
	あり	5	3	60.0	
ヘモグロビン (g/dL)	8.5 未満	6	2	33.3	1.000
	8.5 以上 10 未満	4	1	25.0	
	10 以上	24	9	37.5	
クレアチニン (mg/dL)	2.0 未満	34	12	35.3	検定不可
	2.0 以上	0	0	-	
血小板数 (/mm <sup>3</sup> )	$10 \times 10^4$ 未満	3	0	0	0.537
	$10 \times 10^4$ 以上	31	12	38.7	
カルシウム (mg/dL)	11 未満	32	11	34.4	1.000
	11 以上	2	1	50.0	

機構は、MM の予後不良因子とされている t(4;14)、t(14;16)、17p-、13 番染色体異常、hypodiploidy、高  $\beta_2$ -MG 血症 (3.5mg/L 以上)、低アルブミン血症 (3.5g/dL 未満) (J Clin Oncol 2005; 23: 3412-20)、髄外腫瘍 (アミロイドーマ) (Hematology 2007 American Society of Hematology Education Program Book) を有する症例における本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験の登録患者には、t(4;14)、t(14;16)、17p-、13 番染色体異常、hypodiploidy、髄外腫瘍 (アミロイドーマ) を明らかに有する症例は認めなかったが、高  $\beta_2$ -MG 血症 (3.5mg/L 以上) 症例 11 例、低アルブミン血症 (3.5g/dL 未満) 症例 1 例の M 蛋白の減少経過は下表のとおりであった。

高  $\beta_2$ -MG 血症及び低アルブミン血症例の M 蛋白減少効果

症例番号 ※	$\beta_2$ -MG (mg/L)	アルブ ミン (g/dL)	M 蛋白変化率 (%)							
			2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週	14 週	16 週又は 中止時
2	4.31	4.22	-9.6	-7.0	-4.4	-3.3	—	—	—	9.2
5	8.10	3.92	-17.2	-47.2	-77.5	-90.5	-94.1	-94.7	-97.2	-96.8
8	10.24	4.26	-9.1	-18.5	-34.7	-45.1	-53.4	-57.0	-57.5	-58.0
20	4.30	4.15	-46.7	-64.3	-67.1	-72.0	-72.1	-76.4	-74.1	-74.4
21	5.80	4.18	-7.4	3.5	-1.6	-5.4	-9.5	-13.5	-27.7	-22.2
22	6.05	4.34	-9.1	-5.6	*	—	—	—	—	-6.7
32	6.40	2.33	-6.37	—	—	—	—	—	—	-0.65
33	3.60	3.98	*	*	*	*	9.9	—	—	42.4
36	5.72	4.13	-9.7	-7.8	-7.0	-13.6	-10.6	-10.0	-13.2	-16.9
40	5.98	3.98	-25.1	-24.3	-42.4	-51.3	-56.1	-57.4	-59.3	-58.5
41	4.61	3.82	-5.0	-0.4	-5.1	-5.3	—	—	—	-1.3

さらに、機構は、International Staging System (ISS) (J Clin Oncol 2005; 23: 3412-20) に従って、国内臨床試験の全症例を分類し、各々の血清 M 蛋白を指標とした有効性について説明を求め、申請者は下表を提出した。

ISS 別血清 M 蛋白減少効果

		症例数	CR	PR	MR	NC	PD	判定不能
Stage I	$\beta_2$ -MG 3.5 mg/L 未満、 かつアルブミン 3.5 g/dL 以上	21	0 (0)	0 (0)	6 (28.6%)	8 (38.1%)	4 (19.0%)	3 (14.3%)
Stage II	Stage I 及び III 以外	6	0 (0)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0 (0)
Stage III	$\beta_2$ -MG 5.5 mg/L 超	7	0 (0)	3 (42.9%)	0 (0)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)

機構は、背景因子及び予後因子と本薬の有効性の関係については、製造販売後にも引き続き情報を収集し、検討を行う必要があると考える。

#### 4) 安全性について

本試験の治験実施計画書には、有害事象は有害事象共通用語規準 v3.0 に準じて評価する旨が規定されていたが、MedDRA/J 及び医薬品副作用用語集 (J-ART) の 2 種類の標準的辞書によって解析されて報告された。

機構は、本薬の安全性について検討を行った結果、神経障害、深部静脈血栓塞栓症、嗜眠・傾眠傾向、起立性低血圧、血管新生抑制、皮疹、便秘、甲状腺機能低下症、催奇形性 (サリドマイド胎芽病)、骨髓抑制等に注意する必要があると判断した。なお、提出された国内臨床試験の安全性情報は申請時に提出された評価資料では最長 16 週間投与までのもののみであり、16 週間を超える長期投与の安全性情報については、審査時点でも継続投与試験に移行した 20 例 (最長 116 週間) に関するものに過ぎないことから、製造販売後にはより長期の投与に伴う安全性情報も含め、

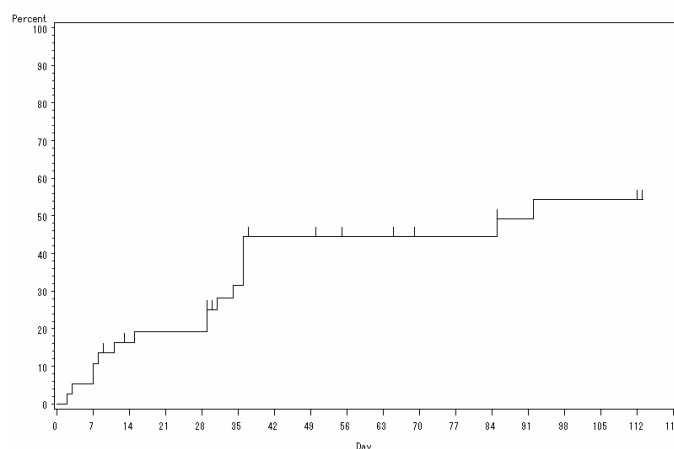
情報収集が必要と考える。

### (1) 末梢神経障害

本薬は、高頻度に末梢神経障害を発現する抗悪性腫瘍薬の一つとされている（Cancer Principles and Practice of Oncology 8<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins 2008, PA, USA）。国内臨床試験では、「顔面のしびれ」等の末梢神経障害が計18例（48.6%）に発現し、全例が副作用とされた。

機構は、総投与量又は投与回数と末梢神経障害発現との関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

末梢神経障害は投与開始早期に発現する傾向があり（下図）、総投与量とは関係がなく、増量した直後（1週間後）にも発現する可能性がある。



末梢神経障害発現の Kaplan-Meier 曲線

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は、国内臨床試験成績に基づくもので限定的な解析であり、また、再発又は治療抵抗性 MM では、硫酸ビンクリスチン等の末梢神経障害の発現が知られている薬剤の治療歴の影響や、アミロイドーシス等の MM に伴う末梢神経障害が発現する可能性もあることから、末梢神経障害と本薬投与との関連を評価することは困難であると考え。国内臨床試験では、末梢神経障害による投与中止例や重症例は認めなかったものの、約半数例にしびれが発現しており、また、長期投与に伴う神経症状の推移及び転帰についての情報もないことから、製造販売後も引き続き情報収集が必要と考える。

### (2) VTE

MM では paraprotein の増加によって凝固異常を来すことがあり、IgG MM の 15%、IgA MM では 33%以上に凝固関連合併症が認められる（Cancer Principles and Practice of Oncology 8<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins 2008, PA, USA、Semin Thromb Hemost 2003; 29: 275-82）。また、MM に対する治療が、過凝固を更に増強することが報告されており、本薬を使用した患者、特にデキサメタゾンや他の抗悪性腫瘍薬との併用例では、12～24%の患者に VTE が報告されている（Cancer Principles and Practice of Oncology 8<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins 2008, PA, USA、Blood 2001; 98: 1614-5）。このため機構は、国内 MM 患者に対する本薬投与においても、VTE の発現に注意が必要であると考え。

国内臨床試験では VTE は報告されなかったが、FDP 上昇の有害事象は 12 例（32.4%）に認められており、このうち本薬との因果関係が否定できない事象は 11 例（29.7%）であった。なお、因果関係がないと判断された 1 例について申請者は以下のように説明している。

FDP 上昇は軽微（3.3μg/mL→5.0μg/mL）で、かつ 200mg/日に増量後の次回検査では正常

範囲内 (4.1 $\mu$ g/mL) に回復していること、また 9 週目及び 13 週目より各々 100mg/日ずつ増量しているにもかかわらず、FDP 値は 5 週後から 16 週後まですべて基準値内の値を示したことから、本薬との因果関係はないと判断された。

機構は回答を了承した。

次に機構は、D-ダイマー値上昇の有害事象は 14 例 (37.8%) に認められ、このうち 12 例 (32.4%) で本薬との因果関係が否定できない事象とされていることを確認した。なお、因果関係がないと判断された 2 例について申請者は以下のように説明している。

治験担当医師が治験薬との因果関係がないと判断した理由は、各々「一時的生理的変化」(症例番号※ 16)、「生理的範囲内である」(症例番号※ 31) とされている。症例番号※ 16 は、D-ダイマー高値は 1 回のみであり、翌週以降の検査では基準値内で推移していること、また症例番号※ 31 は、投与中止時に基準値内であった。

機構は、症例番号※ 16 は、Grade 2 の肺炎 (因果関係なし) のため 200mg/日から休薬しているが、休薬に伴い D-ダイマーが正常範囲に復しており (1.7 $\mu$ g/mL $\rightarrow$ 0.7 $\mu$ g/mL)、本薬との因果関係なしとは断定できないと考える。また、症例番号※ 31 は、投与中止時は基準値内であるが、投与前値からは上昇しており、因果関係なしという判断は適切ではなく、D-ダイマー値上昇例 14 例 (37.8%) 全例が、本薬との関連が否定できないと評価することが妥当と考える。

海外報告によると、1998 年から 2006 年 7 月に米国食品医薬局 MedWatch に自発報告された VTE は本薬 1,118 例であった。また、米国・欧州・オーストラリアでの第 II/III 相試験及び観察研究では、本薬治療の患者 4,862 例中 VTE は 585 例 (12%) が報告された。このうち MM 患者 4,068 例の VTE 発現率は、本薬単独投与 3% (95%信頼区間: [2%, 4%]) (25/986 例)、デキサメタゾン併用 10% (95%信頼区間: [9%, 12%]) (162/1,544 例)、塩酸ドキシソルビン併用 12% (95%信頼区間: [3%, 21%]) (6/50 例)、デキサメサゾン/塩酸ドキシソルビン併用 19% (17~21%) (217/1,137 人)、メルファラン/プレドニゾン併用 13% (95%CI: [9%, 16%]) (45/351 例) 等、他の抗悪性腫瘍薬との併用投与では 10%以上の発現率が報告されている (JAMA 2006; 296: 2558-60)。このため、アスピリン、ワルファリンナトリウム又は低分子量ヘパリンを VTE に対して予防的に投与し、VTE 発症の頻度を減少し得るとの海外報告もある (Blood 2008; 111: 3968-77)。

機構は、VTE は国内臨床試験では認められなかったが、凝固因子 (FDP、D-ダイマー) の変動は、本薬投与により日本人でも潜在的に VTE のリスクが存在することを示しているものと考え、製造販売後には血液凝固因子 (FDP、D-ダイマー、TAT) の検査実施とともに、臨床症状の注意深い観察を徹底する必要があると判断した。

また、国内臨床試験では、VTE の既往を有する患者は除外されているが、製造販売後には VTE の高リスク患者にも本薬が使用される可能性があることから、機構は、VTE の既往を有する患者に対する本薬の使用についての注意喚起等の必要性、及び VTE を予防するための抗凝固療法の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

申請者は、添付文書の慎重投与の項に「静脈血栓塞栓症の既往又は合併のある患者〔本剤により症状が増悪することがある。〕」を記載する旨を回答した。また、本薬投与に伴う抗凝固療法等の VTE 予防法の必要性については更なる検討が必要であると考えられ、製造販売後において情報を収集した上で国内外におけるエビデンスが十分集積された段階で添付文書による注意喚起の必要性の検討を行うこととする。

機構は、VTE の既往を有する患者に対する本薬の安全性情報は得られていないものの、現時点ではこれらの患者への使用を禁忌とするまでの根拠は得られておらず、申請者の回答は了承可能と考える。また、製造販売後には、本薬は他の抗悪性腫瘍薬との併用も予想され、特にデキサメタゾン等のステロイドとの併用では、本薬単独投与よりも VTE の発現頻度が増加するとの報告があることから (Blood 2008; 111: 3968-77)、特に注意を払う必要がある

と考える。デキサメタゾン等の他の抗悪性腫瘍薬との併用投与では、血液凝固因子検査を頻回に行う等、慎重な経過観察が必要である。本薬による VTE に対する低分子ヘパリン、ワルファリン、アスピリン等の予防的投与の有用性は現時点では国内では十分なエビデンスがない。海外で行われているエノキサパリン vs. アスピリン vs. 低用量ワルファリンによる比較試験 (Blood 2007; 110: abst #310) のように、VTE 予防法の有用性は国内臨床試験等による検討が必要と考える。また、経口避妊薬の副作用として VTE が知られていることから、本薬と経口避妊薬を併用した場合は VTE 発症のリスクが更に上昇する懸念があることに十分注意する必要があると考える。加えて、本薬と類似化学構造のレナリドマイドでは、デキサメタゾンとの併用時に、エリスロポエチン製剤を使用した患者では VTE の発現率が約 3 倍高い (28% 対 9%) との報告 (JAMA 2006; 296: 2558-60) もあり、抗悪性腫瘍薬以外の薬剤でも併用投与には十分な注意が必要である。

VTE に対する注意喚起については専門協議での議論を踏まえて判断する。

### (3) 嗜眠・傾眠傾向

本薬は 1957 年から鎮静薬として販売され、不眠症治療にも用いられており、主な副作用の一つとして、薬理作用による嗜眠・傾眠傾向が知られている (Cancer Principles and Practice of Oncology 8<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins 2008, PA, USA 等)。国内臨床試験では、傾眠/意識レベルの低下は認めなかったが、特に日中の傾眠傾向については、製造販売後にも引き続き注意が必要である。

### (4) 起立性低血圧

国内臨床試験では、心拍数・心リズム障害 12 例 (32.4%)、洞性徐脈 6 例 (16.2%) が発現した。これらの事象は自律神経障害による可能性もあるが、眩暈も 11 例 (29.7%) に認められている。重篤性は Grade 2 の徐脈 2 例で、Grade 3 以上は認められていない。

本薬による徐脈の発現頻度は海外では 0.12% (Mayo Clin Proc. 2000; 75: 897-901) と報告されていることを踏まえると、日本人において起立性低血圧等が多く発現する可能性が懸念される。また、申請製剤と異なるサリドマイド製剤の米国添付文書には、起立性低血圧、眩暈、及び徐脈が副作用として注意喚起されており、合併症等に対してβ受容体阻害薬等の陰性変時作用を有する薬剤を使用する場合には、本薬の投与回避や併用降圧薬の用量調整等の注意が特に必要と考える。

### (5) 血管新生抑制

本薬は新生血管阻害作用を有することが示唆されている (Wintrobe's Clinical Hematology 11<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins 2004, PA, USA, Cancer Principles and Practice of Oncology 8<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins 2008, PA, USA 等)。

国内臨床試験では、消化管穿孔による死亡 1 例が報告されている。当該症例 (症例番号 ※ 32, 71 歳男性) は原疾患の悪化のため、投与開始 8 日目に本薬投与が中止され、中止 17 日後に消化管穿孔で死亡した。本事象は治験担当医師より、本薬との因果関係は「不明」と判断された。

血管新生抑制作用を有する抗 VEGF 抗体のベバシズマブ (遺伝子組換え) は、副作用として創傷治癒遅延や消化管穿孔が知られている。本薬の国内臨床試験では、上記の消化管穿孔以外にベバシズマブ (遺伝子組換え) で知られている副作用として、血圧上昇 4 例 (10.8%、うち副作用 2 例) 尿蛋白陽性 21 例 (56.8%、うち副作用 10 例) も認められている。

機構は、本薬の血管新生抑制作用に伴う安全性の懸念とその注意喚起について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

消化管穿孔及び創傷治癒遅延は、添付文書において重大な副作用として注意喚起を行う。

機構は、消化管穿孔及び創傷治癒遅延に注意が必要であり、また創傷治癒遅延の可能性に加えて好中球数減少等の骨髄抑制も認められていることから、術後の使用には特に注意が必



要であると考える。

#### (6) 皮疹

機構は、国内臨床試験において、皮膚及び皮膚付属器障害は 20 例 (54.1%) に認められ、このうち主な事象は皮疹・発疹 14 例 (37.8%)、皮膚掻痒感 6 例 (16.2%) であった。軽度から中等度の皮疹の発現率は、本薬単独投与 46%、デキサメタゾンとの併用 43%との報告があり (J Am Acad Dermatol 2003; 48: 548-52)、国内臨床試験での発現率は海外報告と大きな差異はないことを確認した。

未治療 MM 患者を対象とした海外第 Ⅲ 相試験では、中毒性表皮壊死症が報告されている (N Engl J Med. 2000; 343: 972-3)。当該症例は、デキサメタゾンとの併用例であるが、本薬との因果関係は否定できないため、申請者は添付文書において併用注意とすると説明している。

機構は、申請製剤とは異なる製剤では、再発 MM に対する本薬単独投与による剥脱性皮膚炎、デキサメタゾンとの併用での多形滲出性紅斑も報告されており (J Am Acad Dermatol 2003; 48: 548-52)、申請製剤の投与中に皮疹が発現した場合には、休薬・中止や皮膚科受診の指導を含め、迅速に対処する必要があると考える。

#### (7) 便秘

国内臨床試験では、便秘は 24 例 (64.9%) に発現した。便秘は最低投与量の 100mg 投与でも認められる。機構は、特に高齢者では、便秘は腸閉塞や虚血性腸疾患の原因となり得るため、緩下剤の使用等による便通コントロールに注意を払う必要があると考える。

#### (8) 甲状腺機能低下症

国内臨床試験では甲状腺機能低下症の報告例はなかったが、MM 患者に対して、化学療法単独群 (9% (7/82 例)) に比べて、本薬併用群で有意に甲状腺刺激ホルモン (TSH) の 5μIU/mL 超の上昇を認め (20% (18/92 例))、また再発 MM 患者に対する本薬投与 2~6 カ月後には TSH の 5μIU/mL 超の上昇が 22% (18/81 例) に認められたとの報告がなされている (Am J Med 2002; 112: 412-3)。

機構は、抑うつ等の臨床症状を訴える症例では、甲状腺機能低下症も考慮し、検査を実施する必要があると考える。

#### (9) 催奇形性

国内臨床試験では、妊娠・出産例は報告されていない。国内におけるサリドマイド胎芽病の報告 (Lancet 1962; 151、Lancet 1963; 501-2) 以後、約 1,000 名のサリドマイド被害者 (うち認定被害者 309 名) (平成 15 及び 16 年厚生労働省関係学会医薬品等適正使用推進事業「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」(日本臨床血液学会医薬品等適正使用評価委員会; <http://www.rinketsu.jp/> <2008 年 7 月>)) が報告され、世界では約 12,000 例の四肢奇形児の出産が報告されている (Br Med J 2007; 334: 933)。

妊娠初期、特に妊娠 3 カ月は、身体の各器官が形成される時期として胎芽期と呼ばれ、この期間に妊婦が本薬を服用すると、毛細血管等の組織の成長が阻害され、胎児の器官形成に異常が発生する。また、本薬は精液中への移行も認められている。

したがって、本薬の承認の可否を判断するにあたっては、催奇形性への対応が最も重要な要素の一つであると考えるが、その安全管理については前記 (「1.2 開発の経緯等」の項参照) のとおり別途検討されている。

#### (10) 骨髄抑制

国内臨床試験で認められた骨髄抑制は下表のとおりである。



	例数（割合）	
	全有害事象	Grade3 以上の有害事象
白血球減少	17 (45.9%)	6 (16.2%)
好中球減少	21 (56.8%)	10 (27.0%)
リンパ球減少	16 (43.2%)	5 (13.5%)
好塩基球減少	2 (5.4%)	0 (0%)
好酸球減少	5 (13.5%)	0 (0%)
単球減少	5 (13.5%)	0 (0%)
赤血球減少	4 (10.8%)	0 (0%)
貧血	1 (2.7%)	1 (2.7%)
ヘモグロビン減少	10 (27.0%)	4 (10.8%)
ヘマトクリット減少	3 (8.1%)	0 (0%)
血小板減少	11 (29.7%)	0 (0%)

また、国内臨床試験で骨髄抑制により投与中止に至った骨髄抑制は下表のとおりである。

骨髄抑制による中止症例一覧（国内臨床試験）

年齢	性別	投与量（mg）	中止理由となった有害事象	Grade	発現時期(日)	持続時間（日）	転帰
6	女性	100	ヘモグロビン減少	3	8	56	未回復
6	女性	100	白血球数減少	3	7	23	回復
7	男性	100	好中球減少	3	29	8	回復
7	女性	100	白血球減少、ヘモグロビン減少	3, 3	8, 8	3, 22	回復
4	女性	200	好中球減少	3	85	43	軽快

機構は、好中球減少は約60%の症例に認められ、うちGrade 3以上は約30%の症例に発現しており、当該疾患が免疫能の低下を伴い、複数の抗悪性腫瘍薬の投与歴を有する再発又は治療抵抗性の患者が対象であることを踏まえると、本薬投与中の感染症発症には十分な注意が必要と考える。

#### (11) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染患者への投与における留意事項

HIV感染者を対象とした海外臨床試験において、本薬群16/29例で本薬投与4週後にHIV RNA量の増加（HIV RNA量変化量の中央値；本薬群0.42 log<sub>10</sub> copies HIV RNA/mL、プラセボ群0.05 log<sub>10</sub> copies HIV RNA/mL）が認められたと報告されている（N Engl J Med 1997; 336: 1487-93）。本事象に伴う臨床的意義は明らかではないものの、HIV感染者に対する抗ウイルス療法の主目的がウイルス血症の抑制である（米国保健福祉省 Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents 2008年1月29日版）ことを踏まえると、HIV RNA量の増加は治療に相反する事象である。したがって、HIV感染合併患者に本薬を使用する場合には、HIV RNA量を頻回に検査する等、注意が必要と考える。なお、B型肝炎ウイルスやヘルペスウイルスなど他のウイルスに関しても本薬投与により増悪したとの症例報告があることから（J Clin Microbiol 2002; 40:2302-2304等）、他のウイルスも含め今後も情報収集を行い、新たな報告が得られた場合は迅速かつ確実に情報公開する必要があると考える。

#### (12) 長期投与

実施中の長期投与試験における、2006年11月30日時点の状況（モニタリング記録に基づく結果）は下表のとおりである。20例が長期投与試験に移行し、このうち14症例が投与継続中、6症例が投与中止であり、新たな重篤な副作用は報告されていない。

現在の状況	投与量（mg/日）	M蛋白増減率	備考
104週目継続中	100	-24.1%	

現在の状況	投与量 (mg/日)	M 蛋白増減率	備考
104 週目継続中	100	- 19.5%	
104 週目継続中	100	- 94.9%	
71 週時中止	200	- 7.8%	副作用発現( 右下肢 VTE : 自覚症状がみられていないため、非重篤と評価された。各治験実施医療機関には報告済み。) のため中止
31 週時中止	100	- 70.9%	原疾患の悪化( 死亡 : 本剤との因果関係なし ) のため中止
96 週目継続中	100	+ 1791.8%	患者の希望により継続中。本症例は BJ 型であり、開始前の M 蛋白量が微量であったため大きな増加率を示している。
96 週目継続中	100	- 1.2%	
96 週目継続中	100	+ 18.9%	
104 週目継続中	100	- 67.4%	
100 週目継続中	100	- 67.0%	
116 週時中止	100	- 4.0%	原疾患の悪化 ( IgG 上昇 : 本剤との因果関係なし ) のため中止
96 週目継続中	100	- 35.1%	
104 週目継続中	100	- 78.6%	
92 週時中止	100	- 55.6%	原疾患の悪化 ( 髄外腫瘤形成 : 本剤との因果関係なし ) のため中止
104 週目継続中	300	- 44.2%	
100 週目継続中	100	- 12.6%	
104 週目継続中	400	- 52.2%	
52 週時中止	400	+ 41.5%	患者より辞退の要望 ( 治療方法の変更 ) があり中止
78 週時中止	200	- 19.2%	治療方法の変更のため中止
108 週目継続中	100	- 69.0%	

機構は、国内臨床試験は 16 週間投与までの安全性情報に留まっており、申請製剤を 16 週間を超えて長期投与した報告も極めて限定的であるため、製造販売後には、長期投与例の安全性について情報収集が必要と考える ( 「9」 製造販売後の検討事項について ) の項参照 )

## 5) 臨床的位置付けについて

国内における 0 ～ 74 歳までの MM の累積罹患率 ( 1999 年 ) は、男性 0.17%、女性 0.14% である ( The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan. Jpn J Clin Oncol 2004; 34: 352-6 )。年齢別罹患率からは、主に 40 歳以上の成人、特に 60 ～ 70 歳の高齢者に多く、30 歳以下の若年者は稀な疾患である ( 三輪血液病学 第三版, 文光堂, 2006, 東京 )。1999 年の MM の全国推定罹患数は 3,655 人で、全悪性新生物罹患数の 0.7%、造血器腫瘍罹患数の 15% を占めるが、1990 年以降の罹患率はほぼ一定である。MM は死亡/新規発生比率が 3 : 4 で、生存中央値は約 33 カ月 ( Mayo Clin. Proc 2003; 78: 21-33 ) と予後不良であり、また治療法が確立されていないため、新規の治療薬が望まれる疾患の一つである。

国内外の臨床腫瘍医が参考の一つとしている NCCN 作成のがん診療ガイドライン ( clinical practice guideline version 2. 2008、以下、NCCN ガイドライン ) ( [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf) < 2008 年 6 月 > ) では、造血幹細胞移植の適応者に対する寛解導入療法として本薬/デキサメタゾン併用 ( カテゴリー 2A : based on lower-level evidence including clinical experience and uniform consensus )、ボルテゾミブ/本薬/デキサメタゾン併用 ( カテゴリー 2B : based on lower-level evidence including clinical experience and non-uniform consensus ( but no major disagreement ) )、造血幹細胞移植の適応のない患者に対する寛解導入療法としてメルファラン/プレドニゾン/本薬併用 ( カテゴリー 1 : based on

high-level evidence and uniform consensus)、本薬/デキサメタゾン併用(カテゴリー2A)、救援治療として本薬単独、本薬/デキサメタゾン併用、DT-PACE 療法(デキサメタゾン/本薬/シスプラチン/塩酸ドキソルビシン/シクロホスファミド/エトポシド併用療法)(カテゴリー2A)が記載されていることを機構は確認した。

内科学の標準的教科書である Harrison's Principles of Internal Medicine 17<sup>th</sup> ed.( McGraw-Hill 2008, USA )では、造血幹細胞移植の適応のない初回治療ではメルファラン/プレドニゾン併用療法(MP 療法)があげられており、65 歳以上では初回治療でのメルファラン/プレドニゾン/本薬併用が標準的な治療として記載されている。また、造血幹細胞移植後の維持療法としての使用は評価中である旨の記載、本薬は再発又は治療抵抗性 MM に奏効する旨の記載を確認した。血液学の標準的教科書である Wintrobe's Clinical Hematology 11<sup>th</sup> ed. ( Lippincott Williams & Wilkins 2004, PA, USA )では、本薬は MM に対する標準的な治療薬の一つ(Thalidomide is now considered a standard therapy for multiple myeloma.)とされている。臨床腫瘍学の標準的教科書である Cancer Principles and Practice of Oncology 8<sup>th</sup> ed.( Lippincott Williams & Wilkins 2008, PA, USA )では、本薬が再発又は治療抵抗性 MM における有効性が確認され、初回治療での併用療法でも有効性が示されていることが記載されている。米国血液学会の Hematology 2007 ( The American Society of Hematology Education Program Book )には、再発又は治療抵抗性 MM に対する治療薬として、ボルテゾミブ、レナリドマイドとともに本薬が記載されており、公表文献をもとに本薬単独( Blood 2001; 98: 492-4)、本薬/デキサメタゾン併用( Hematol J 2004; 5: 318-24)、本薬/シクロホスファミド/デキサメタゾン併用( Hematol J 2004; 5: 112-7)等が例示されている。国内の血液学の標準的教科書である三輪血液病学 第三版(文光堂, 2006, 東京)では、研究的治療の項に本薬が記載されており、引用文献(Leuk Lymphoma 2003;44:1943-6、Leuk Lymphoma 2003; 44: 989-91、Mayo Clin. Proc 2003; 78: 34-9)を基に、治療抵抗性の MM 症例の約 1/3 の割合で効果が認められ、100 ~ 200mg/日の用量は高齢者も使用可能と記載されている。

機構は、MM 治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

造血幹細胞移植後の再発又は化学療法剤抵抗性〔初発例でステロイド単独投与を含む既治療(放射線療法を除く)3 レジメン以内の症例〕を対象とした国内臨床試験では、申請製剤の M 蛋白の減少効果は確認され、国内外の成書における本薬の記載内容を踏まえると再発又は難治性の MM に対する救援治療として申請製剤も適切に使用される場合において有効性が期待できることを確認した。

MM は従来の治療法では治癒しないと考えられており(NCCN ガイドライン)、ほぼすべての患者が初回治療後に再発すること(Mayo Clinic Proceedings 1994; 69: 781-6)、再発又は治療抵抗性 MM の生存中央値は 6 ~ 9 カ月(Hematology 2007 American Society of Hematology Education Program Book)であることから、再発又は治療抵抗性 MM に対する薬物療法は延命を期待して行われるものと理解している。一方、本薬の国内臨床試験の有効性は血清中 M 蛋白の増減を指標とした評価に留まっている。

以上より、機構は、申請製剤の本邦における臨床的位置付けは、現時点では造血幹細胞移植後の再発又は化学療法剤抵抗性の MM 患者のうち、他の治療法が無効又は実施できない場合に限定されると判断した。しかしながら、申請製剤の日本人での全生存期間に関する情報は現時点において得られていないことから、製造販売後には、公表論文等も含め、本薬の全生存期間、及び申請製剤の長期投与に伴う安全性に関する情報の収集、並びに一定期間後の解析結果の迅速な公表が必要であると考ええる。

以上の機構の判断は、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

## 6) 効能・効果について

機構は、下記の検討の結果、本薬の効能・効果は、今回申請された評価資料を踏まえて「再発又は難治性の多発性骨髄腫」とすることが適切であると考ええる。

### (1) 再発又は難治性の MM について

評価資料として提出された国内臨床試験は、再発又は化学療法剤抵抗性 MM を対象として実施された。機構は、「5) 臨床的位置付けについて」の項に記載したように、国内臨床試験成績及び国内外の成書の記載内容を踏まえ、本薬単独投与は再発又は難治性 MM に対する救済治療の一つとして位置付けられると考える。

### (2) 未治療の MM について

米国では、本薬の効能・効果は新規に診断された MM に対するデキサメタゾンとの併用の内容で承認されている。

機構は、海外市販製剤と異なる申請製剤の未治療 MM に対する今後の開発計画を尋ね、申請者は以下のように回答した。

未治療 MM に対する具体的開発計画はない。承認取得後、使用方法や安全管理システムが普及し、未治療の MM 患者に適応外で 사용되는ことがある場合には、一次治療での効能・効果を追加するために臨床試験を実施する予定である。

機構は以下のように考える。

申請製剤と異なるサリドマイド製剤を使用した下記の検討が行われている状況を踏まえ、日本人における申請製剤の未治療 MM に対する検討が実施されることが期待される。また、NCCN ガイドラインで推奨されている（カテゴリー2A）造血幹細胞移植の適応者に対する寛解導入療法としての本薬/デキサメタゾン併用についても、日本人における申請製剤の検討が実施されることが望まれる。なお、くすぶり型骨髄腫（smoldering myeloma）に対する一次治療としても、本薬の有効性が報告されている（Leukemia. 2003; 17: 775-9）が、現時点においては、くすぶり型骨髄腫に対する積極的な治療の意義は確立しておらず（NCCN ガイドライン）、今後の検討課題と考える。

未治療 MM 患者を対象とした本薬/デキサメタゾン併用投与 vs. デキサメタゾン単独投与の二重盲検ランダム化第 Ⅲ 相試験では、奏効割合（ECOG criteria）（63% vs. 46%）、無増悪期間（Time to Progression: TTP）（22.6 カ月 vs. 6.5 カ月）で、本薬/デキサメタゾン併用投与群が有意に優れているとの報告がある（J Clin Oncol 2008; 26: 2171-7）。ただし、当該試験では非血液毒性に関し、本薬/デキサメタゾン併用投与群及びデキサメタゾン単独群でそれぞれ、Grade 3 以上が 80%（186/234 例）及び 64%（149/232 例）、並びに Grade 4 以上が 30%（71/234 例）及び 23%（53/232 例）であり、非血液毒性が併用群で多く発現している。特に、Grade 3 以上の VTE は本薬/デキサメタゾン併用投与群で多く認められている（11.5%（27/234 例）及び 1.7%（4/232 例））。したがって、デキサメタゾン併用時におけるリスク・ベネフィットについては、今後の検討課題であると考え。デキサメタゾン以外にも、ビンクリスチン/デキサメタゾン/pegylated liposomal doxorubicine（MM に対しては国内未承認）併用療法（Ann Oncol 2007; 18: 1369-75）や、メルファラン/プレドニゾン（Blood 2007; 110: 32a（abst #78））に本薬を上乗せすることによる比較試験等が実施されている。また、未治療 MM 患者での併用療法他、大量化学療法併用自家移植前の治療としての使用や寛解維持療法としての使用（Blood 2008; 111: 1805-10、Lancet 2007; 370:1209-18、N Engl J Med 2006; 354: 2079-80、Lancet 2006; 367:825-31、Bone Marrow Transplant 2005; 36: 193-8、Blood 2005; 106: 35-9、J Clin Oncol 2003; 21: 16-9、J Clin Oncol 2002; 20: 4319 等）も検討されている。

### (3) 国内臨床試験の投与対象外の MM について

国内臨床試験で除外された非分泌型骨髄腫（non-secretary myeloma）への使用について申請者は以下のように説明している。

MM 患者に現れる症状は、骨髄中で腫瘍化した形質細胞の増殖が主な原因であり、M 蛋白が検出されない非分泌型でも他と同様の治療がなされている（Myeloma Today 2000; 4: 2）

こと、また多発性骨髄腫の診療指針（日本骨髄腫研究会 編、文光堂）では、治療法で非分泌型の多発性骨髄腫を特に区分していないことから、非分泌型骨髄腫を効能の範囲に含めることは妥当である。

機構は、本薬の非分泌型骨髄腫に対する有効性は国内臨床試験では検討されておらず、申請者の回答は妥当とは判断できない。しかし、非分泌型骨髄腫は極めて稀な疾患であり、これらを対象として本薬の有効性を検討する試験を実施することは困難であること、及び非分泌型骨髄腫において特有の安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えられることから、形質細胞腫瘍である非分泌型骨髄腫を申請製剤の適応から除外する必要はないものと判断した。

再発又は治療抵抗性の形質細胞性白血病（plasma cell leukemia）においても、公表論文で本薬の有効性が報告されており（Leuk Lymphoma 2002; 43: 351-4、Acta Haematol 2003; 109: 153-5 等）、非分泌型骨髄腫と同様、これも極めて稀な疾患であること、及び当該患者の生存の期間中央値は2～7カ月（Leuk Lymphoma 2007; 48: 5-6）と予後不良であることから、申請製剤の効能から除外する必要はないものと判断した。ただし、形質細胞性白血病での本薬単独での予後改善が示されないとの報告（Leuk. Lymphoma 2007; 48: 180-2）もあることから、製造販売後に情報を収集し、一定期間以内に検討する必要があると考える。

## 7) 用法・用量について

申請用法・用量は「通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100mgを就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日400mgを超えないこととする。」とされている。

機構は、国内臨床試験の増量法として、4、8、12週時の寛解度によって増量の可否が異なる漸増法を選択した理由を申請者に尋ね、以下のような回答がなされた。

国内臨床試験は、単一固定用量（200mg）での実施を計画したが、疾患の悪化が認められる症例に対しては救済治療が必要と判断し、また安全性を重視して100mgからの漸増法を選択した。

機構は、申請者が設定した漸増法は、4、8、12週時の寛解度によって増量の可否が異なり、さらに、この設定に減量基準と再増量基準が加わることから、当該試験における用法・用量の規定は複雑であったと考える。実際に、当該試験では、治験実施計画に減量基準が規定されていたにもかかわらず、その規定から逸脱して減量されていた症例が複数存在していた。機構は、探索的試験として位置付けられた本試験では、本薬の推奨用法・用量を決定できる計画はなされておらず、さらに当該試験では規定外の減量を実施されていることから、提出された国内臨床試験からは申請製剤の日本人における適正用量、増量・減量の目安等、用法・用量の詳細については明確な結論は得られなかったものと判断した。

用法・用量について、機構は以下のように考える。

海外においても、本薬50～100mg/日以上で有効性は認められるものの、最適な用法・用量は見出されていない（Lancet 2004; 363: 875-87）、Wintrobe's Clinical Hematology 11<sup>th</sup> ed.（Lippincott Williams & Wilkins 2004, PA, USA）においても、公表論文（Br J Haematol 2000; 111: 986、Haematologica 2000; 85: 1111-2）を基に、本薬の有効性の用量相関は不明である（「The role of dose intensity in thalidomide effectiveness is unclear.」）と記載されている。高リスク患者においては、本薬1日600mg以上の高用量によって、高い奏効割合と生存期間の延長が示唆されるとの報告（Blood 2001; 98: 492-4）や、1日100mgの低用量で奏効するとの報告（Haematologica 2000; 85: 1111-2）もある。海外臨床試験では、1日50～800mgでMM患者のM蛋白減少効果が確認され（「3）有効性について（1）M蛋白減少効果」についての表参照）、国内臨床試験で検討されなかった100mg未満や400mg超の用量での検討も行

われている。また、国内申請用法・用量及び海外の承認用量では、ともに初期投与量は設定されているものの、本薬の適正固定用量は設定されていない。

以上、公表論文等の報告も含め、本薬の用量と有効性の関係の詳細は明らかになっておらず、国内臨床試験の増量計画（最大 400mg/日）を超える高用量の安全性は検討されていないため、国内臨床試験で検討された用法・用量である 1 日 1 回 100～400mg と設定することが適切であると判断した。

以下に、機構における検討内容を記載する。

#### (1) 用法・用量及び用量調節規定について

国内臨床試験の用法・用量は、初回投与量は就寝前投与にて100mgとし、投与開始5週間目、9週間目及び13週間目に100mgずつ増量し、4、8及び12週時の評価時にMR以上の効果が示された場合はその用量で維持することとされ、Grade2の非血液毒性又はGrade 3の血液毒性が認められた場合は、200mg以上投与中の場合には減量、100mg投与中の場合には中止することとされた。また、減量1週間後に症状の回復又は軽快がみられない場合には、さらに減量することとされた。また、投与量の維持期間中に、寛解度が不変（NC）と評価された場合には、8及び12週時に100mg増量することとされた。

申請者から提示された、試験実施方法に問題があった症例については下表のとおりである

試験実施方法に問題があった症例の内容とその理由

症例番号	理 由
※ 8	Grade 3 の血液毒性（リンパ球減少）発現時に投与中止しなかった
	Grade 3 の血液毒性（リンパ球減少）発現時に 100mg 減量しなかった
※ 1 2	Grade 3 の血液毒性（白血球、リンパ球、好中球、ヘモグロビン減少）発現時に投与中止しなかった
※ 1 3	Grade 3 の血液毒性（白血球減少）発現時に投与中止しなかった
	Grade 3 の血液毒性（好中球減少）発現時に投与中止しなかった
※ 2 0	Grade 3 の血液毒性（白血球、好中球減少）発現時に投与中止しなかった
	Grade 3 の血液毒性（好中球減少）発現時に投与中止しなかった
※ 2 2	Grade 3 の血液毒性（好中球減少）発現時に投与中止しなかった
※ 2 7	Grade 3 の血液毒性（ヘモグロビン、白血球、好中球減少）発現時に投与中止しなかった
	Grade 3 の血液毒性（ヘモグロビン低下）発現時に投与中止しなかった
※ 3 8	Grade 2 の非血液毒性（便秘）発現時に投与中止しなかった
	Grade 2 の非血液毒性（全身倦怠感）発現時に投与中止しなかった
※ 4 0	Grade 2 の非血液毒性（クレアチニン上昇）発現時に投与中止しなかった
	Grade 3 の血液毒性（リンパ球減少）発現時に 100mg 減量しなかった
※ 4 1	Grade 3 の血液毒性（好中球減少）発現時に 100mg 減量しなかった
	Grade 2 の非血液毒性（蛋白尿）発現時に投与中止しなかった

治験実施計画書の用量調節規定には、有害事象の因果関係は明記されていない。

申請者は、①治験実施計画書では、投与方法の減量規定及び中止基準に「非血液毒性」及び「血液毒性」という用語を使用しており、治験実施計画書の中では有害事象と明確に使い分けて使用していること、②「非血液毒性」及び「血液毒性」という用語は、多発性骨髄腫を診療する分野にて使用される用語であり、通常の「副作用」に該当する場合（有害事象の中で因果関係が「関連なし」以外と判定された場合）のみ中止基準及び投与方法の減量規定に該当すると説明している。

機構は、全症例を「副作用」以外の有害事象を含めて検討した結果、申請者が提示した症例以外の用量調節における問題例を確認した（下表参照）。

症例番号	理 由
※ 2	病状悪化のため中止とされているが、寛解度、最終評価ともに NC
※ 4	投与開始 5 週間目に、NC であるにもかかわらず増量されず、100mg/日を維持投与。

症例番号	理 由
※ 5	投与開始 5 週間目に、MR であるにもかかわらず 200mg/日へ増量。
※ 6	Grade2 の白血球減少のため 300mg/日から 200mg/日へ減量。
※ 7	Grade 1 の嘔気にて 200mg/日から 100mg/日へ減量。
※ 10	寛解度 NC であるため増量すべきであるが 200mg/日に維持され、Grade1 の嘔気により休薬（患者による自己判断）。
※ 17	二度にわたり、本人の判断により、200mg/日から休薬。
※ 25	Grade 1 の眠気にて 200mg/日から 100mg/日へ減量。
※ 37	中止基準を逸脱し、100mg/日から 200mg/日へ増量。
※ 40	Grade 3 のリンパ球数減少にもかかわらず投与量が 200mg/日に維持され、Grade1 の発疹により 100mg/日に減量。

国内臨床試験における最終用量は、100mg が 20 例（58.8%）、200mg が 7 例（20.6%）、300mg が 2 例（5.9%）、400mg が 5 例（14.7%）であった。国内試験成績から、本薬の推奨用法・用量を決定することは困難であるものの 1 日 100～400mg までの治験例があることから、個々の患者の状態に注意しながら、1 日 100～400mg の範囲で用量調整することはやむを得ないものとする。ただし、公表論文においては、本薬の用法・用量として、100mg/日未満での有効性の報告や 400mg 超についての報告例も存在している（「3）有効性について（1）M 蛋白減少効果について」の表参照）。したがって、申請製剤においても低い入れ目の製剤を開発し、将来的には日本人における 100mg/日未満の検討や、400mg 超についての検討も必要であると機構は考える。

以上の機構の見解は専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## （2）他の抗悪性腫瘍薬との併用について

今回提出された国内臨床試験は本薬単独投与であり、他の抗悪性腫瘍薬との併用に関する試験成績は評価資料として提出されていない。

機構は、提出された試験では他の抗悪性腫瘍薬との併用は検討されていないことから、現時点では他の抗悪性腫瘍薬との併用投与は推奨できないと考える。併用に関連する情報としては、*in vitro* において、デキサメタゾンとの併用により骨髄腫細胞に対する増殖抑制効果は相乗効果が認められ（*In: Cancer Principles and Practice of Oncology 8<sup>th</sup> ed.*, Lippincott Williams & Wilkins 2008, PA, USA、*Wintrobe's Clinical Hematology 11<sup>th</sup> ed.*, Lippincott Williams & Wilkins 2004, PA, USA）ている旨の記載や、海外臨床試験成績で、再発又は難治性 MM に対してデキサメタゾンとの併用投与で良好な成績が報告されている（下表参照）。

再発又は難治性 MM に対する本薬/デキサメタゾン併用投与

用量（本薬+デキサメタゾン）	症例数	奏効例（%）	引用文献
100mg/日+40mg（day1-4）	120	62（51.6）	Hematol J 2004; 5: 318
200～400mg/日+20mg/m <sup>2</sup> （day1～4、最初の 1 カ月のみ day 9～12 及び day 17～20 を追加）	44	24（54.5）	Ann Oncol 2001; 12: 991
100mg/日+40mg（day1～4）	77	32（41.6）	Haematologica 2001; 86: 399-403

デキサメタゾン以外の併用薬剤に関連する情報としては、再発又は難治性の MM 患者に対するインターフェロンとの併用第Ⅱ相試験（*Blood* 2003; 102: 69-77）、未治療の高齢 MM 患者に対する MP 療法（メルファラン/プレドニゾロン併用投与）vs. MP 療法/本薬併用投与のランダム化試験（*Lancet* 2006; 367: 825-31）の成績が報告されている。また、2007 年開催の米国臨床腫瘍学会（The American Society of Clinical Oncology: ASCO）においては、未治療 MM に対して MP 療法に本薬を併用した成績（*J Clin Oncol* 2007; 25(18suppl), 441s(abstract-No. 8001)）や、低用量デキサメタゾン及びゾレドロン酸水和物を併用した成績（*J Clin Oncol* 2007; 25(18suppl), 702s(abstract-No. 18506)）が報告され、他の抗悪性腫瘍薬との併用による良好な成績が治療歴を問わず報告されている。

申請者は、「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」(日本臨床血液学会、平成 15・16 年度厚生労働省関係学会医薬品等適正使用推進事業、2003.) 日本骨髄腫研究会参加施設によるサリドマイド使用実態調査、及び公表論文を基に、デキサメタゾン等の他の抗悪性腫瘍薬が本薬と併用される可能性があり、塩酸ドキソルビシンとの併用における VTE の発現リスク、硫酸ビンクリスチンとの併用における末梢神経障害の発現リスク上昇の可能性、デキサメタゾンとの併用における中毒性表皮壊死症の発現リスク、ゾレドロン酸水和物との併用における腎機能不全の発現リスクについて、添付文書で注意喚起すると説明している。

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用に関しては、公表論文の情報に限られており、申請者の説明した上記 4 成分のみの注意喚起では不十分と考え、製造販売後には、申請製剤では併用投与の情報がないことも添付文書等で医療現場に情報提供する必要があると考える。

## 8) 避妊について

国内臨床試験では、避妊が必要な患者(妊娠する可能性のある女性をパートナーとする男性患者及び妊娠する可能性のある女性患者)及びそのパートナーに対しては、指定された避妊方法(妊娠する可能性のある女性患者の避妊方法: ホルモン性避妊薬、子宮内避妊器具(IUD)、卵管結紮術の中より少なくとも 1 種類の方法、男性の避妊方法: ラテックスコンドームの着用)で避妊を行うことが求められている。

申請者からは、国内臨床試験において妊娠した事例はなく、避妊が必要な対象患者及びパートナーに該当する 15 例すべてで避妊の遵守を確認しているとの回答が得られている。実際に行われた避妊方法については、経口避妊薬服用が 1 例、治験期間中に性交渉なし(可能性なしを含む)は 8 例、具体的な避妊方法を確認できない症例は 6 例とされている。

機構は、確実な避妊の実施とそのために必要な方策(確認の方法を含む)が適切に実施されることが本薬の承認の前提になるものと考え、これらについては安全管理の最大の論点の一つとして別途検討がなされている。

## 9) 製造販売後の検討事項について

### (1) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査として以下の調査を行うことを予定している。なお、調査期間及び症例数の設定根拠は、本薬の効能・効果(「多発性骨髄腫(既治療で効果不十分な場合に限る)」)を踏まえると、他の治療法を併用する可能性は少なく、また、MM 患者も少数であることから、必要な症例数を集積することは困難と考えられると説明している。

目的: 海外から輸入されているサリドマイド製剤から申請製剤に切り換えた場合の有効性及び安全性の検討  
重篤な副作用の把握  
長期投与の安全性

調査方式: 全例調査方式

調査期間: 製造販売後 1 年 6 カ月間

調査症例数: 400 施設で製造販売後 1 年間で登録される 700 例(評価期間 4 週間)

100 施設で製造販売後 1 年間に登録される症例数又は 200 例(評価期間 16 週間)

上記の症例のうち 16 週間以降も投与が継続された症例(最大追跡調査期間 2 年間)

主な調査事項: 他の治療薬との併用による安全性への影響

また、評価期間を 16 週間と設定した根拠について説明を求めたところ、申請者は、日本



人での本薬による M 蛋白の有意な減少は、すべての奏効例において投与後 4 週間以内に認められていた ( Jpn J Cancer Res 2002; 93: 1029-36 ) ことを根拠として説明した。

機構は、本薬の製造販売後調査について以下のように考える。

本薬投与による有害事象の発現は 16 週以後にも認められること、申請製剤による長期投与での安全性情報が極めて限定的であること、及び申請者が引用する試験は申請製剤とは異なるサリドマイド製剤が使用されていることから、評価期間の設定根拠として十分ではなく、長期投与での安全性情報の収集も含め、使用全期間を評価期間とすることが適当と考える。

症例数に関しては、具体的な調査目的が提示されておらず、具体的な目的もなく全例を調査対象とすることは妥当ではないと考える。ただし、提出された臨床試験からある程度の情報は得られているが、製造販売後に収集すべき情報は多岐に及ぶため、製造販売後の一定期間は全例を調査対象とする必要があると考える。製造販売後調査から得られる情報は、必要に応じて中間解析を実施し、必要な情報分析と調査計画の見直し等を行い、また医療現場には適切な情報提供が申請者の HP 等も利用して迅速になされる必要があると考える。

## (2) 製造販売後の臨床試験について

機構は、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対しては、前記のように、申請製剤の腫瘍縮小効果 ( M 蛋白減少効果 ) を確認したが、延命効果は検討されていない。MM の二次治療においては、再発又は再燃までの期間が延長することは臨床的に意義があり、TTP、無増悪生存期間 ( Progression Free Survival: PFS )、全生存期間 ( Overall Survival: OS ) 等への影響についての検討も必要と考えた。

機構は、申請製剤の OS 等への影響に関する製造販売後の検討予定を尋ね、申請者は以下のように回答した。

現在、予定している申請製剤での製造販売後の臨床試験では、再発又は治療抵抗性の MM 患者を対象に、国内外の医療現場で MM に対して広く使用されている高用量デキサメタゾンを対照として、TTP、PFS 及び OS を主要評価項目とした中央登録方式の多施設共同ランダム化非盲検試験 ( 目標症例数 180 例、各群 90 例 ) を実施する予定である。

機構は、申請者から提示された回答では、三つの主要評価項目が設定されている等の問題点に加え、具体的な実施計画が定まっていないこと、その実施可能性について申請者の見解等が提示されていないことより、計画予定の製造販売後の臨床試験の適否については判断できないと考える。今回の申請で提示された臨床試験での患者取扱い上の問題点等を踏まえると、申請者が企画する臨床試験が円滑に実施可能か否かについて機構は懸念を有している。また、再発又は難治性の MM に対する申請製剤の OS 等への影響、申請製剤の未治療の MM に対する一次治療での有用性や他の抗悪性腫瘍薬との併用時の有用性等検討課題も多いことから、機構は、製造販売後調査等で得られた情報の分析をまず行った上で臨床試験計画を検討する必要があると考える。当該事項を含めて製造販売後に行う臨床試験の取扱いについては、専門協議で議論し最終的に判断したい。

## ・資料適合性調査結果及び機構の判断

### 1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施され、その結果、治験責任医師による症例報告書への記名捺印もれ、投与方法・投与期間の不遵守、有害事象に対する追跡調査の未実施等が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき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) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法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 ) に対して GCP 実地

調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（除外基準に抵触する患者の組入れ、一部の臨床検査の未実施、治験薬投与に係る中止及び増量規定の不遵守）が認められ、治験依頼者において当該事例に対して手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難いことが認められたが、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき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。

#### ・総合評価

機構は、上記の検討結果を踏まえて、国内における本品目の承認の可否について以下のよう考える。

今回の承認申請では、非臨床試験成績として申請者から提出された資料は参考資料のみであり、評価は極めて困難であった。また、申請製剤と海外の臨床試験で使用された製剤のヒトでの生物学的同等性は検討されていないため、公表論文として提出された海外臨床試験成績（薬物動態の検討を含む）は同一有効成分の試験結果であるものの、今回の申請製剤の薬物動態、有効性及び安全性についての参考情報に留まるものと考ええる。

提出された国内臨床試験では、申請用法・用量に関する情報はある程度得られているものの、試験実施上での問題例も認められ、適切な投与方法（用法・用量）を設定するために必要な情報は不足していると考ええる。また、薬力学的指標として血清 M 蛋白の減少効果が確認されることから、申請製剤の MM に対する有効性は期待されるものと考ええるが、延命効果については、今後、更なる検討が必要と考ええる。加えて、申請製剤の長期投与の安全性は更に情報を集積する必要があると考ええる。

以上、評価資料として提出された国内臨床試験成績は、有効性、安全性、用法・用量のいずれの検討においても不十分であると考ええる。

しかしながら、機構は、別途検討されている安全管理（「1.2 開発の経緯等」の項参照）が適正に実施されることを前提に、本薬は希少疾病用医薬品として指定され、国内の臨床試験で更なる症例集積は容易ではないと考えられること、国内臨床試験では本薬投与により M 蛋白が減少した症例も認められており、有効性が期待されること、国内臨床試験成績より本薬 400mg/日までの安全性は、潜在的な催奇形性のリスクを除き、疾患の重篤性を考慮すると忍容可能と考えられ、緊急時に対応可能な医療施設において、がん化学療法の知識・経験を有する医師により管理可能な副作用であると考えられること、多くの患者がサリドマイド製剤を個人輸入により使用していることなどから、製造販売後の全例調査方式による調査及び臨床試験等により安全性及び有効性に関する情報を集積させることとし、総合的に検討した結果、現時点において本薬の承認は可能であると判断したが、専門協議において下記の点を中心に議論を行い、本申請の承認の可否について最終的に判断したい。

- ・ 本薬の有効性について
- ・ 本薬の安全性について
- ・ 効能・効果及び臨床的位置付けについて
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について

## 審査報告(2)

平成 20 年 8 月 11 日作成

### ・申請品目

[ 販 売 名 ] サレドカプセル 100  
[ 一 般 名 ] サリドマイド  
[ 申 請 者 ] 藤本製薬株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 18 年 8 月 8 日

### ・審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### 1) 海外臨床試験成績について

海外において申請製剤の臨床開発は行われていないが、海外では、サリドマイドを含有する数種類の製剤が市販されている。今回の承認申請では海外既承認のサリドマイド製剤(以下、海外市販製剤と略す)が使用された臨床試験成績の公表論文が参考資料として提出されている。

申請製剤と海外市販製剤との溶出挙動の比較検討結果は国内研究者より学会報告されているが、「審査報告(1) 4.1 生物薬剤学に関する資料」の項参照) 申請製剤と海外市販製剤の生物学的同等性試験は未実施である。

機構は、溶出挙動の同等性は生物学的に同等であることを意味するものではなく、申請製剤と海外市販製剤との生物学的同等性が明らかでないため、公表論文等で報告されている海外市販製剤の有効性及び安全性と同等の結果が申請製剤で得られることは担保されていないと判断し、参考資料として提出されている公表論文の内容は申請製剤の審査においては参考情報の位置付けに留まるものと考えた。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員から支持された。

#### 2) 有効性について

今回の承認申請で評価資料として提出された非盲検非対照デザインの国内臨床試験では、全生存期間(Overall Survival: OS)等についての time to event の評価はなされておらず、血清 M 蛋白の増減を評価する「寛解度」が主要評価項目として設定されている。

機構は、腫瘍量を反映する指標として血清 M 蛋白による臨床的な評価は国内外でコンセンサスが得られているものと考え、本薬の薬効を「寛解度」を用いて評価することは可能と判断した。国内臨床試験の各症例の M 蛋白減少効果を検討した結果、投与 16 週間までは概ね良好な傾向が示されていること、申請製剤と異なる海外市販製剤が使用された海外の公表論文の M 蛋白減少効果と顕著な差異は認められないこと等を総合的に判断して、申請製剤の日本人多発性骨髄腫(multiple myeloma: MM)患者での有効性は期待できると判断した。

専門協議では、上記の機構の判断に対して専門委員より以下のような意見が出された。

- ・ 国内臨床試験成績からは、申請製剤が血清 M 蛋白減少効果を有しているという判断は受け入れられる。しかしながら、当該試験では血清 M 蛋白減少効果の持続期間は 4 週間以上として判定されているが、持続時間を 6 週間以上で判定すると「有効割合」は 4 週間の 35.3%(12/34 例)から 26.5%(9/34 例)に低下する等、評価時期と持続時

間の時間的要素が「有効割合」に与える影響が懸念され、これを指標に申請製剤の M 蛋白減少効果の強さを外部対照と比較するには注意が必要である。また、審査報告 (1) で提示された公表論文における M 蛋白減少効果の評価時期、判定基準及び用法・用量は、各論文によって異なっているため、申請製剤の効果の強さを外部対照と比較するには注意する必要がある。なお、国内臨床試験で有効性評価集団から除外された投与期間 4 週間未満の 3 例は、無効例として分母に含めるべき (32.4%、12/37 例) である。

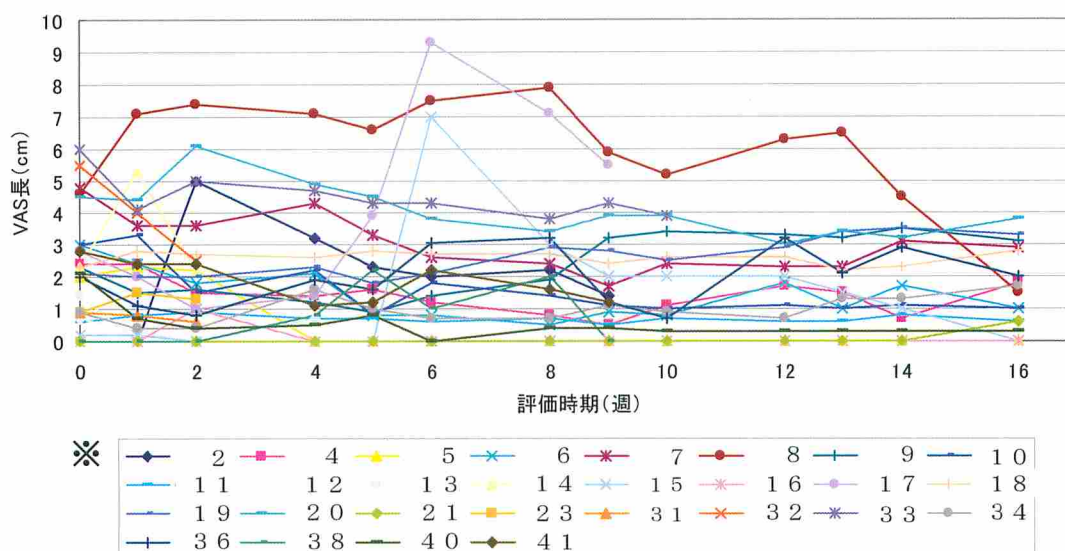
- 種々のガイドライン、教科書等でサリドマイドは MM 治療の選択肢の一つであることが認識されていると考えられること、公表論文で報告されている海外市販製剤の M 蛋白減少効果に対して申請製剤の効果が著しく劣るという結果は認められないことを総合的に判断すると、MM 患者に対する申請製剤の有効性は期待できる。

以上の専門協議での議論の結果、申請製剤の日本人 MM 患者での有効性は期待できるとの機構の判断は専門委員より支持された。なお、申請製剤の臨床的有用性に関しては、国内臨床試験では OS 等についての time to event の評価がされていないため、製造販売後調査等で OS 等に関する情報収集を行い、申請製剤の効果を検討する必要があるとの意見が出された (「審査報告 (2) 6) 製造販売後の検討事項について」の項参照)。

また、専門委員より骨痛の評価においては症例毎の推移を検討すべきであるとの意見が出された。

機構は、申請者から提出された国内臨床試験の安全性解析対象 37 例のうち全評価期間中に骨痛が認められなかった 9 例を除く 28 例の骨痛の VAS 推移を症例毎に確認した結果、当該試験では申請製剤の骨痛緩和効果は明確ではないことを確認した (下図参照)。

被験者別の骨痛 (VAS 長) の推移 (28 例)



### 3) 安全性について

機構は、申請製剤の国内臨床試験で得られた安全性に関する情報について検討を行った結果、当該試験で報告された有害事象は、造血器悪性腫瘍の治療に知識・経験を有する医師の管理下では忍容可能と判断した。しかしながら、提出された国内臨床試験の安全性情報は申請時に提出された評価資料では最長 16 週間投与までのもののみであり、16 週間を超える長期投

与の安全性情報については、審査時点でも継続投与試験に移行した 20 例（最長 116 週間）に関するものに過ぎない。したがって、製造販売後の一定期間は申請製剤の使用全期間を調査期間として安全性情報の集積が必要であると考え（「審査報告（2）6）製造販売後の検討事項について」の項参照）。また、公表論文では、サリドマイドは静脈血栓塞栓症（VTE）の既往を有する患者に限らず、デキサメタゾンや経口避妊薬等との併用により VTE の発症リスクが上昇する可能性が報告されており、VTE の副作用が報告されている薬剤との併用については添付文書で適切に注意喚起を行うことが必要であると考え。加えて、日本人のサリドマイド投与による VTE の発現頻度、及び適切な VTE の予防法は明らかでないことから、製造販売後調査では、これらの情報収集を行い適切な方策を検討する必要があると考えた。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員からは下記の意見も出された。

- ・ 長期投与が予想される申請製剤の安全性情報は、現時点で極めて限定的であるため、製造販売後には長期投与時の安全性に関する情報の収集は必要であり、定期的に情報の解析を実施し、申請者のウェブサイト等を利用し、迅速かつ適切に医療現場に情報提供する必要がある。
- ・ 国内臨床試験では VTE は大きな問題とはなっていないが、製造販売後は様々な背景の多数の患者に使用され、かつデキサメタゾンや経口避妊薬等との併用も想定されることから、添付文書で VTE に関して適切に注意喚起を行うことが必要である。年齢、D-ダイマー上昇、合併症（糖尿病、感染症、心疾患）の存在、PS 不良（車椅子、臥床）等も VTE 発症のリスク因子であることが報告されている（Leukemia 2008; 22: 414-43）ため、医療現場に対する情報提供・注意喚起が望まれる。また、製造販売後調査では、使用された VTE 予防薬等の情報も含めて、情報収集が必要である（「審査報告（2）6）製造販売後の検討事項について」の項参照）。
- ・ 甲状腺機能低下症や消化管穿孔は、稀な合併症ではあるものの、これらの事象の発現を念頭に置いた上で、理学的所見等を注意深く観察する必要がある。
- ・ 国内臨床試験で得られている申請製剤の安全性情報には限界があるため、海外市販製剤で報告されている安全性情報も、申請製剤の情報提供用資料や申請者のウェブサイト等を利用して、医療現場に適切に情報提供・注意喚起する必要がある。

機構は、専門委員からの上記の意見に対応するよう申請者を指導し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

#### 4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、海外市販製剤は、未治療 MM 患者を対象としてデキサメタゾンとの併用等で既存の標準的な治療よりも良好な臨床試験成績が報告されているが、申請製剤と海外市販製剤の薬物動態の関係を直接比較した試験成績はないため、現時点においては本申請製剤における未治療 MM 患者や併用療法でのエビデンスはないと考える。したがって、機構は、申請製剤の国内臨床試験成績を踏まえ、本薬の臨床的位置付けは、現時点では造血幹細胞移植後の再発又は化学療法剤抵抗性の MM 患者のうち、他の治療法が無効又は施行できない患者に対する救済治療の一つであると考え。

機構は、申請製剤の臨床的位置付けを踏まえ、本薬の効能・効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」とし、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、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の注意喚起を行うことが適切と判断した。

専門協議では、効能・効果に関する上記の機構の意見は専門委員より支持された。

また、専門委員から「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」の内容を明確にする必要があるとの指摘がなされた。

機構は、標準的な治療と考えられるメルファラン/プレドニゾロン併用療法（MP療法）やビンクリスチン/ドキソルビシン/デキサメタゾン併用療法（VAD療法）施行後、又は造血幹細胞移植後の無効若しくは再発例を想定している旨を説明し、申請製剤の国内臨床試験から得られている情報量は極めて限定的ではあるが、申請製剤は現時点では救済治療の一つとして位置付けられるとの機構の意見は専門委員より支持された。

加えて、65歳以上の造血幹細胞移植の適応のない患者に対しサリドマイドをMP療法に上乗せした3剤併用による初回治療成績はMP療法と比して奏効割合、PFSは改善するが、再発後のサリドマイド又はボルテゾミブを含む治療法への反応性はMP療法が上回り、最終的なOSに有意差がないとの長期成績（Blood 2008; doi:10.1182/blood-2008-04-149427）が海外で報告されていることから、現時点ではサリドマイドを使用する時期については必ずしもコンセンサスが得られていない状況であるとの意見が専門委員より出された。

申請製剤では初回治療例に関する情報が得られていないことを踏まえ、未治療MM患者に対する使用については、製造販売後の検討課題の一つであるとする機構の判断は専門委員から支持された。

また、くすぶり型骨髄腫や非分泌型骨髄腫等、国内臨床試験で検討されていない形質細胞腫瘍についても本剤の投与対象とし、製造販売後にこれらの患者での安全性及び有効性の情報を収集することを前提として、承認可能とする機構の判断は、専門委員から支持された。

以上の専門協議での議論を踏まえ、機構は効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を下記のように設定するよう申請者に指示した。

効能又は効果：再発又は難治性の多発性骨髄腫

効能又は効果に関連する使用上の注意：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患者を対象とし、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。

## 5) 用法・用量について

機構は、国内臨床試験では100mgからの漸増法が設定されたこと、公表論文等の報告も含め、サリドマイドの有効性と用量との関係は明らかになっていないこと、国内臨床試験の増量計画（最大400mg/日）を超える高用量での安全性は検討されていないことから、国内臨床試験で検討された用法・用量である1日1回100～400mgと設定することはやむを得ないと判断した。

一方、申請製剤とは処方が異なる海外市販製剤では、海外公表論文において、デキサメタゾン等を含む他の抗悪性腫瘍薬との併用によるサリドマイド製剤の有効性が報告されているため、製造販売後には国内でも申請製剤と他の抗悪性腫瘍薬が併用されることが予想される。現時点では、申請製剤と他の抗悪性腫瘍薬（デキサメタゾンを含む）との併用投与の情報はないことから、添付文書で当該内容についての注意喚起が必要と考える。

専門協議では、上記の機構の判断は専門委員から支持された。また専門委員から下記の意見が出された。

- ・ 国内臨床試験で検討された用法・用量である、100mg/日を開始用量とすることを明確にする必要がある。
- ・ 製造販売後には、申請製剤と異なるサリドマイド製剤が使用された海外臨床試験成績を参考として、申請製剤でもデキサメタゾン等との併用投与の検討が行われる可能性



があることから、デキサメタゾンを含む他の抗悪性腫瘍薬との併用を禁止すべきではないと考えるが、申請製剤では併用投与の情報がない点は適切に臨床現場へ情報提供する必要がある。

- ・ デキサメタゾンとの併用による VTE リスク上昇の可能性等の安全性情報を含め、申請製剤以外のサリドマイド製剤で認められている注意すべき安全性情報を整理し、情報提供用資材や申請者のウェブサイト等を利用して適切に医療現場に情報提供を行うべきである。
- ・ 患者の状態に応じて 1 日用量として 50mg を投与する場合等、国内臨床試験で検討された下限の 100mg よりも低い含量製剤（50mg 製剤等）が临床上必要となる可能性があるため、早期に含量の異なる製剤の開発を行うことが望ましい。
- ・ 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症例のみが選択されることや、催奇形性や VTE の危険性、避妊の徹底等については、警告欄において、厳重に注意喚起するべきである。

以上の専門協議での議論を踏まえ、機構は下記の用法・用量を設定するよう申請者に指示し、また添付文書案の改訂を指示した。

用法及び用量：通常、成人にはサリドマイドとして 1 日 1 回 100mg を就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 400mg を超えないこと。

また、機構は、用法及び用量に関連する使用上の注意の項において、初回投与量は 1 日 1 回 100mg として、少なくとも 4 週間毎に患者の状態を考慮して 100mg ずつ漸増すること、及び投与量の調節にあたっては国内臨床試験における基準を考慮する旨を注意喚起するよう指示した。加えて、申請製剤の国内臨床試験では、16 週間を超えて投与した場合の情報は限られていることから、重要な基本的注意の項で 16 週間を超えて本剤の投与を継続する場合には、投与を継続することのリスク・ベネフィットを考慮して、慎重に判断する旨を注意喚起するよう申請者に指示した。なお、本剤の適正使用に関し関係学会や専門家と協議のうえ、ガイドライン策定を検討するとの申請者の回答を機構は了承した。

## 6) 製造販売後の検討事項について

機構は、本薬投与による神経毒性等の QOL を悪化させる有害事象の発現は投与開始 16 週間以後にも認められ、長期投与により発現頻度の増加も懸念されること、申請製剤による長期投与での安全性情報が極めて限定的であることから、長期投与での安全性情報の収集も含め、投与調査症例全例を対象に使用全期間を調査期間とすることが適切と考えた。また、収集すべき主な情報としては以下の項目が必要と考えた。

- ・ 投与開始から原病の増悪や有害事象による使用中止や死亡等のイベント発生までの期間
- ・ 長期投与に伴う神経症状の推移及び転帰を含む、16 週間を超える長期投与時の安全性に関わる情報
- ・ VTE の発現状況と VTE 予防を目的として使用された抗凝固療法等の有無
- ・ デキサメタゾンを含む他の抗悪性腫瘍薬との併用療法実施状況及び併用時の安全性情報

加えて、製造販売後調査から得られる情報は、製造販売後 1 年間を目処に解析を実施し、必要な情報分析と調査計画の見直し等を行う必要があると考える。また医療現場には適切な情報提供が申請者のウェブサイト等も利用して迅速になされる必要があると考える。

専門協議では、投与症例全例を対象に使用全期間を調査期間とする製造販売後調査を実施する必要があるとする機構の意見は、専門委員より支持された。

また、専門委員から、申請資料からは申請者のデータ解析の考え方には問題があり、製造販売後の調査や試験の実施及びその解析については医学・生物統計学の専門家の助言を受けて実施すべきである旨の意見が出された。

機構は、上記の協議内容を踏まえ、申請者に製造販売後の一定期間は投与症例全例を対象に使用全期間を調査期間とする製造販売後調査を行うよう指示した。加えて、製造販売後の調査や試験については、計画段階から医学・生物統計学の専門家に助言を受け、適切なデータ解析を行うよう申請者に指示した。

## 7) 製造販売後の臨床試験について

申請者は、製造販売後の臨床試験として、再発又は治療抵抗性の MM 患者を対象に、国内外の医療現場で MM に対して広く使用されている高用量デキサメタゾンを対照として、無増悪期間（Time to Progression: TTP）、無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）及び OS を主要評価項目とした中央登録方式の多施設共同ランダム化非盲検試験（目標症例数 180 例、各群 90 例）を実施する予定としている。

機構は、申請者から提示された臨床試験計画は、三つの主要評価項目が設定されている等の問題点がある上、申請者が今回の承認申請で実施した臨床試験での患者取扱い上の問題点等を踏まえると、申請者が計画する臨床試験の実施可能性に懸念がある。しかしながら、承認申請時に提出された国内臨床試験では、申請製剤による OS 等に関する情報は得られていないため、製造販売後には、time-to event に関する情報を収集することも必要であると考ええる。したがって、機構は、再発又は難治性の MM に対する申請製剤の OS 等への影響を含め、検討課題も多いことから、製造販売後調査等で得られた情報の分析を先行して行った上で、臨床試験計画を検討する必要があると考えた。

専門協議では、上記の機構の判断に対して、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 申請者の提示する臨床試験骨子は、対象患者、対照群、主要評価項目等の設定について実施可能性及び科学的妥当性に疑問がある。このことは、承認審査時点で適切で具体的な計画案が提示されていないことを示しており、申請者の医薬品開発者としての姿勢は極めて問題である。
- ・ 製造販売後の臨床試験においては、未治療 MM 患者を対象として、主要評価項目を PFS、TTP 等とする臨床試験は実施可能と考えられる。ただし、関係学会や専門家の意見を集約し、適切な対照群の設定が検討されるべきである。
- ・ サリドマイドを大量化学療法前後に組み入れる投与法によって、8 年生存率が有意に改善したこと、細胞遺伝学的異常を有する症例においても改善効果は維持されていることが報告されている（N Engl J Med 2008; 359: 210-2）。大量化学療法に適応のある日本人症例に対する申請製剤の有用性についても検討されることが望ましい。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、製造販売後の一定期間経過後に、得られた情報の分析を行い、並行して関係学会や医学・生物統計学の専門家の意見を踏まえ、適切な臨床試験の実施を検討するよう申請者に指示した。

## 8) 薬物動態について

機構は、食事摂取の PK に及ぼす影響は実地医療における服薬上でも問題になると考えるが、製剤処方等が異なる海外市販製剤での生物薬剤学に関する試験成績に基づく推察にとどまっているため、申請製剤の PK に及ぼす食事の影響は不明であると判断した。また、申請製剤を用いた PK は 100mg 単回投与時の試験成績しか得られておらず、申請製剤の臨床使



用される用量範囲のうち情報が得られていない 100mg 以外の用量での PK、及び蓄積性について考察を行うための反復投与時の PK についても、海外市販製剤で得られた知見から申請製剤の PK を的確に把握することは困難であると考え。したがって、機構は、申請製剤を用いた PK に関して製造販売後速やかに食事摂取の PK に及ぼす影響、100mg 以外の用量での PK 及び反復投与時の PK の検討を行い、その臨床試験成績を適切に医療現場へ情報提供する必要があると判断した。

専門協議では、上記の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から下記の意見が出された。

- ・ 臨床使用される用量範囲（1 日 100～400mg）での PK 及び反復投与時の PK は、医薬品開発における基本情報である。また、就寝前投与の用法で臨床開発を行うにあたって PK に対する食事の影響も検討が必要である。
- ・ PK の検討については、患者の協力が得られれば実施可能であり、薬物動態試験の対象として健康成人は適切ではない。

機構は、以上の意見を踏まえ PK 試験の実施を申請者に指示した。

また、専門委員より、本薬の非臨床薬物動態について、Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験の結果、本薬は濃度依存的な透過を示したことから本薬の吸収は良好であると申請者は考察しているが（「審査報告（1）3.2 薬物動態試験に関する資料」の項参照）、申請者が引用した公表論文の一つでは、一部の濃度範囲では見かけの透過係数が濃度依存的に低下していることから、申請者の説明内容は適切ではないとの意見が示された。

機構は、非臨床薬物動態に関する資料はすべて参考資料であるが、試験条件の差異等がまったく考慮されずに申請者が文献考察している点は、適切ではないと考える（「審査報告（1）3.2 薬物動態試験に関する資料」の項参照）。

## 9) その他

専門協議では、専門委員より下記の意見が示された。

- ・ 本薬を未承認とするリスクは保健衛生上の観点から本薬を承認するリスクを上回るとする機構の判断は妥当であるものの、厚生労働省で別途検討されている本薬の製造販売後の安全管理システムが適正に実施されることを前提に、製造販売後の全例調査方式による調査等により安全性及び有効性に関する情報を集積させることは必須である。
- ・ 国内臨床試験では「具体的な避妊方法を確認できない症例は 6 例」（「審査報告（1）4.3 8）避妊について」の項参照）とされているが、申請者の調査に対して治験に参加した医師から「答える必要はない」との当事者意識を欠いたコメントがなされたことは問題である。本薬を適切に使用するためには規制当局、企業、医療関係者、患者及びその家族が、当事者であることの啓発も重要であり、そのためにも、厚生労働省で別途検討されている本薬の製造販売後の安全管理システムが適正に実施されることが必要である。

機構は、以上の専門委員の指摘を踏まえ、避妊方法に関して以下のように考える。

機構は、本薬の催奇形性の回避は、適正使用における最重要事項と認識されるべきであり、国内臨床試験では当該確認に関する申請者の情報収集・分析が不足していたと考える。製造販売後において、経口避妊薬の副作用として VTE が知られていることから本薬と併用した場合に VTE 発症のリスクが上昇する懸念があることや、避妊方法の選択にあたっては、個々の避妊方法及び患者の特性を勘案し、その上で確実に安全に適切な避妊が実施されること

が重要であり、また、患者及びそのパートナーに対する教育の徹底も行われるよう、医療関係者のみならず申請者の責務も大きいと考える。

#### 10) 申請資料の誤記等について

本薬は未承認薬使用問題検討会議で検討された品目であり、また患者を含む関係者からの早期承認要望書が厚生労働大臣宛提出され、早期承認が切望された品目である。しかしながら、承認申請に添付される資料に関しては、試験実施方法に問題があった症例が相当数認められたことに加えて、申請者の社内チェック体制は基準書等にて規定されておらず、申請時に提出された資料には100を超える誤記が存在し、また機構からの照会に対して一部不明瞭な回答が繰り返し提出される等の問題が審査途中で明確となり、申請後の申請資料や照会の回答内容の改訂が繰り返された。申請資料の、このような膨大な変更が行われたことは、申請資料の品質管理・品質保証の徹底がされずに申請や回答提出がされていると言っても過言ではないと考える。今回の審査に際しては、当該改訂の確認の繰り返しの多大な時間及び労力を費やさざるを得ず、効率的な審査の実施が妨げられた状況であった。今後、申請者は申請資料にかかる品質管理・品質保証の重要性をより認識し、適切な体制整備を速やかに実施するべきと考える。

#### ・総合評価

本薬は、臨床使用において催奇形性（サリドマイド胎芽病）が報告されており、本薬の臨床使用においては別途検討されている安全管理の遵守が必須と考える。

機構は、別途検討が行われている本薬の安全管理が遵守されることを前提として、提出された申請内容について、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、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、以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。なお、本申請は希少疾病用医薬品に指定された新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は10年とすることが適当であり、原薬及び製剤は毒薬に該当すると判断する。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

#### [ 効能・効果 ]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

#### [ 用法・用量 ]

通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100mgを就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日400mgを超えないこと。

#### [ 承認条件 ]

1. 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始めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施し、定期的に、その結果を公表すること。また、製造販売後の一定期間経過後に、それまでに得られた情報や医学・生物統計学の専門家の意見を踏まえ、適切な臨床試験を実施するなど、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[ 指示事項 ]

本薬の薬物動態の更なる明確化を目的として、適切なデザインの試験を実施し、結果を公表すること。

[ 警 告 ]

1. 本剤はヒトにおいて催奇形性(サリドマイド胎芽病)が確認されており、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ため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には決して投与しないこと。(「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
2. 本剤の胎児への曝露を可能な限り避けるため、本剤の使用については、安全管理基準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基準を遵守すること。(「禁忌」の項参照)
3. 妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、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うえ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8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(男性は必ずラテックスコンドームを着用)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。(「重要な基本的注意(1)」の項参照)  
本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、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、男性患者に投与する際は、投与開始から投与終了8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(男性は必ずラテックスコンドームを着用)させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。
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、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. 深部静脈血栓症を引き起こすおそれがあるので、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。

[ 効能・効果に関連する使用上の注意 ]

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患者を対象とし、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。

[ 用法・用量に関連する使用上の注意 ]

- (1) 本剤の投与は 1 日 1 回 100mg より開始し、効果不十分な場合には 4 週間間隔で 100mg ずつ漸増すること。
- (2) 本剤を 16 週間を超えて投与した場合の有効性・安全性についてのデータは限られている。16 週間を超えて本剤の投与を継続する場合には、投与を継続することのリスク・ベネフィットを考慮して、慎重に判断すること。
- (3) 本剤の用量を調整する場合には、国内臨床試験で使用された下記の減量・休薬、中止基準を考慮すること。

投与量	休薬・減量	中止
100mg	休薬:Grade2 の非血液毒性または Grade3 の血液毒性が認められた場合	深部静脈血栓症、Grade4 の血液毒性または Grade3 以上の非血液毒性
200mg 以上	減量:Grade2 の非血液毒性または Grade3 の血液毒性が認められた場合、100mg 減量する。減量後 1 週間で症状の回復または軽快がみられない場合、さらに 100mg 減量する。	

(Grade は、有害事象共通用語基準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じ、血液毒性、非血液毒性は、本剤との因果関係が否定できない有害事象を示す。)