

審議結果報告書

平成 27 年 3 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ポマリストカプセル1mg、同カプセル2mg、同カプセル3mg、
同カプセル4mg
[一 般 名] ポマリドミド
[申 請 者 名] セルジーン株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 7 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 2 月 26 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報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも毒薬に該当し、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された。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
3. 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することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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。
4. 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、医薬品等安全対策部会安全対策調査会において検討を行う予定。）

なお、「安全管理方策の適切な実施（案）」に関する具体的な承認条件については、部会長に一任することとされた。

審議結果報告書（２）

平成 27 年 3 月 20 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ポマリストカプセル1mg、同カプセル2mg、同カプセル3mg、
同カプセル4mg
[一 般 名] ポマリドミド
[申 請 者 名] セルジーン株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 7 月 25 日

[審 議 結 果]

以下の承認条件を付した上で承認して差し支えないとされた。

[承認条件]

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

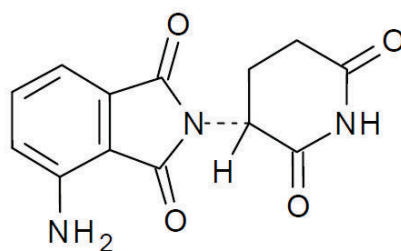
審査報告書

平成 27 年 2 月 16 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	ポマリストカプセル 1mg、同カプセル 2mg、同カプセル 3mg、同カプセル 4mg
[一 般 名]	ポマリドミド
[申 請 者 名]	セルジーン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 25 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にポマリドミド 1mg、2mg、3mg 又は 4mg を含有するカプセル剤
[申 請 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：C₁₃H₁₁N₃O₄

分子量：273.24

化学名：

(日本名) 4-アミノ-2-[(3*RS*)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2*H*-イソインドール-1,3-ジオン

(英 名) 4-Amino-2-[(3*RS*)-2,6-dioxopiperidin-3-yl]-2*H*-isoindole-1,3-dione

[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (指定番号：(26 薬) 第 342 号、平成 26 年 6 月 11 日付け薬食審査発 0611 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 27 年 2 月 16 日

[販 売 名] ポマリストカプセル 1mg、同カプセル 2mg、同カプセル 3mg、同カプセル 4mg

[一 般 名] ポマリドミド

[申 請 者 名] セルジーン株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 7 月 25 日

[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に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、催奇形性、骨髄抑制、末梢性ニューロパチー、血栓塞栓症、感染症、不整脈、心不全、急性腎不全、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、傾眠・意識レベル低下・錯乱・疲労・めまい及び過敏症については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・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、本薬の安全管理の方策については、厚生労働省において別途検討が行われる予定である。

[効能・効果] 再発又は難治性の多発性骨髄腫

[用法・用量] デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはポマリドミドとして 1 日 1 回 4mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
3. 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することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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。

なお、本薬の安全管理の方策の適切な実施に関する承認条件については、厚生労働省において別途検討が行われる予定である。

4. 安全管理方策の適切な実施（案）

審査報告 (1)

平成 26 年 12 月 26 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ポマリストカプセル 1mg、同カプセル 2mg、同カプセル 3mg、同カプセル 4mg
〔一 般 名〕	ポマリドミド
〔申 請 者 名〕	セルジーン株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 7 月 25 日
〔剤形・含量〕	1 カプセル中にポマリドミド 1mg、2mg、3mg 又は 4mg を含有するカプセル剤
〔申請時効能・効果〕	再発又は難治性の多発性骨髄腫
〔申請時用法・用量〕	デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはポマリドミドとして 1 日 1 回 4mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

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) 申請品目の概要

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

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

(2) 開発の経緯等

海外において、米国 Celgene 社により、19■■ 年 ■ 月及び 20■■ 年 ■ 月から健康成人及び再発の多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者を対象とした第 I 相試験（CC-4047-1398/132 試験及び CC-4047-MM-001 試験）が実施された。2009 年 12 月からレナリドミド及びボルテゾミブの治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした第 I / II 相試験（CC-4047-MM-002 試験）が実施された。さらに、2011 年 3 月から同様の患者を対象とした第 III 相試験（CC-4047-MM-003 試験）が実施された。

米国では CC-4047-MM-002 試験成績、EU では CC-4047-MM-003 試験成績を主要な試験成績として、それぞれ 2012 年 4 月及び 5 月に本薬の製造販売承認申請が行われ、米国では 2013 年 2 月に「POMALYST is indicated for patients with multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and bortezomib and have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy.」、EU では 2013 年 8 月に「Imnovid in combination with dexamethasone is indicated in the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least two prior treatment regimens,

including both lenalidomide and bortezomib, and have demonstrated disease progression on the last therapy.」を効能・効果として承認された。

なお、2014 年 11 月時点において、本薬は MM に関する効能・効果にて、36 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の MM 患者を対象として、2012 年 4 月から第 I 相試験 (CC-4047-MM-004 試験) が、また 2013 年 12 月から第 II 相試験 (CC-4047-MM-011 試験) が実施されている。

今般、2014 年 7 月に CC-4047-MM-003 試験成績を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

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

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は黄色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、旋光性、融点、酸解離定数、分配係数及び粒子径分布について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、核磁気共鳴スペクトル (^1H -、 ^{13}C -NMR)、単結晶 X 線回折、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル (以下、「UV/VIS」) 及び赤外吸収スペクトル (以下、「IR」) により確認されている。また、原薬は分子中に 1 個の不斉炭素を有するラセミ体である。

2) 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX を出発物質として合成される。

クオリティ・バイ・デザイン (以下、「QbD」) の手法が利用され、主に以下の検討がなされている。

- ・ 重要品質特性として、粒子径及び結晶多形を特定。
- ・ 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの検討。

重要工程として、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX 工程及び精製工程が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、XXXXXXXXXXXX が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 (類縁物質 A* (高速液体クロマトグラフィー (以下、「HPLC」)) 及びその他の類縁物質 (HPLC))、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー)、水分、強熱残分、粒子径分布及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

* 新薬承認情報提供時に置換え

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）＋高密度ポリエチレン容器	24 カ月
加速試験	実生産スケール：3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン容器に入れて室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 1、2、3 又は 4mg を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、D-マンニトール、アルファ化デンプン及びフマル酸ステアリルナトリウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、混合、カプセル充填、包装及び外観検査からなる工程により製造される。なお、XXXXXXXXXXに工程管理項目及び工程管理基準が設定されている。

QbD の手法が利用され、主に以下の検討がなされている。

- ・ 実験計画法に基づく工程パラメータの頑健性の検討。
- ・ 製造工程のリスク分析。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV/VIS 及び HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、微生物限度、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	24 カ月
加速試験	実生産スケール：3 ロット	40℃	75%RH	PTP 包装	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロトリフルオロエチレンラミネートフィルム/アルミニウム箔）に包装して室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

光学純度の管理について

原薬がラセミ体である旨が説明されていることから、機構は、原薬の光学純度に関する管理方法について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

原薬の不斉中心は XXXXXXXXXX に由来する。XXXXXXXXXX

は、によってが管理され、される。また、では、の原薬においてされていることをにて確認している。さらに、原薬の安定性試験においても、長期保存試験条件下で 月 日及び加速試験条件下で 月 日保存した原薬について、の変化は %とほとんど変化は認められていない。以上の点から、原薬の光学純度は及びその後の保管期間を通じて維持されと考え、原薬がラセミ体であることを担保するために、のを管理している。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) セレブロンに対する作用（報告書 DM2528）

ポマリドミド（以下、「本薬」）は、サリドマイドの誘導体である。サリドマイドは、ユビキチン E3 リガーゼ複合体の構成因子であるセレブロン（以下、「CRBN」）と結合することにより、ユビキチンリガーゼ活性を阻害することから（Science 2010; 327: 1345-50）、本薬と CRBN との結合等について、以下の検討が行われた。

- CRBN と損傷 DNA 結合タンパク（DDB）-1 とのタンパク複合体に対する本薬の結合性が蛍光熱シフトアッセイ法を用いて検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は約 3μmol/L であった。
- 細胞内在性の CRBN と本薬との結合について、本薬を付加したビーズと細胞溶解液中の CRBN との結合に対する本薬及びレナリドミドの競争阻害作用が、イムノブロット法を用いて測定することにより検討された。その結果、本薬及びレナリドミドの IC₅₀ 値はそれぞれ 2.1 及び 2.3μmol/L（いずれも 2 例）であった。
- ヒト多発性骨髄腫（以下、「MM」）由来 U266 細胞株を用いて CRBN を small interfering RNA（siRNA）によりノックダウンすることにより、CRBN の発現量と本薬による増殖抑制作用との関係が検討された。その結果、CRBN 発現量の減少により、本薬による増殖抑制作用も減弱した。
- ヒト MM 由来 H929 細胞株をレナリドミド存在下で培養し、耐性を獲得した細胞株を用いて、CRBN の発現量を RT-PCR 法により検討した結果、親株の H929 細胞株と比較してレナリドミド耐性 H929 細胞株では CRBN の発現量が低下した。また、生細胞数を指標に本薬の増殖抑制作用を検討した結果、親株と比較して弱いものの、レナリドミド耐性 H929 細胞株に対して本薬による増殖抑制作用が認められた。

2) 免疫調節作用（報告書 PD365、PD408、5043-152-5119-172、PD522、5304-79、5197-189-5226-016、7596-09、5422-8-CC-4047）

- 本薬は、ヒト末梢血単核球（以下、「PBMC」）から単離した CD4 陽性 T 細胞における抗 CD3 抗体刺激によるサイトカイン（インターフェロン ガンマ（以下、「IFN-γ」）、インターロイキン（以下、「IL」）-2 及び regulated on activation, normal T cell expressed and secreted（RANTES））の産生を促進し、IL-10 の産生を抑制した。また、PBMC より単離した T 細胞に対するフィトヘマグルチニン（PHA）刺激による T 細胞活性を、IL-2 産生量を指標として検討した結果、本薬による T 細胞活性の増強が認められた。
- 健康成人より採取した B 細胞を用いて、免疫グロブリン（以下、「Ig」）M 抗体及び抗

CD40 抗体刺激による B 細胞の活性化が CD69 及び Toll 様受容体 (TLR9) を指標としたフローサイトメトリーにより検討され、本薬による B 細胞の活性化が認められた。

- ヒト末梢血を用いて、コンカナバリン A (ConA) 刺激による IL-2 産生に対する本薬の影響が検討され、本薬により IL-2 産生が促進された。
- ヒト末梢血を用いて、抗 CD3 抗体刺激による Th1 サイトカイン (顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (以下、「GM-CSF」)、IFN- γ 、腫瘍壊死因子 (以下、「TNF」) - α 及び IL-2) 及び Th2 サイトカイン (IL-4、IL-5、IL-10 及び IL-13) 産生に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬は、GM-CSF、IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-5 及び IL-13 の産生を促進し、IL-10 の産生を抑制した。また、CD4 陽性 T 細胞の Th1 及び Th2 への分化誘導に対する本薬の作用を確認する目的で、それぞれの分化誘導を制御する転写因子である T-bet 及び GATA-3 の発現量を検討した結果、T-bet のタンパク発現量は増加し、GATA-3 の発現量は減少した。
- ヒト非ホジキンリンパ腫 (以下、「NHL」) 由来 Farage、Raji 及び Namalwa 細胞株、ヒト乳癌由来 SK-BR-3 及び MCF-7 細胞株、並びにヒト結腸・直腸癌由来 HCT-116 及び HT-29 細胞株を用いて、各種抗体医薬品 (トラスツズマブ (遺伝子組換え)、セツキシマブ (遺伝子組換え) 及びリツキシマブ (遺伝子組換え)) と本薬を併用した際の抗体依存性細胞傷害 (以下、「ADCC」) 活性が検討された。その結果、いずれの細胞株に対しても、サイトカイン (IL-2 又は IL-12) で処理したヒト末梢血から単離したナチュラルキラー (以下、「NK」) 細胞による ADCC 活性が本薬により増強された。

3) 細胞周期停止作用等 (報告書 1110-038)

ヒト MM 由来 Arp-1、U266、Norway U266、UUN、ARK、CAG、DF-15、H929、RPMI-8226、ANBL-6、W182 及び MM-1S 細胞株を用いて細胞周期及びアポトーシス誘導に対する本薬の影響が検討された。その結果、DF-15、H929 及び MM-1S 細胞株に対して、本薬による G1 期の細胞周期停止作用及びアポトーシス誘導作用が認められた。

4) 血管新生阻害作用 (報告書 5071-180、5127-132、5239-92-5239-188、SRI-P10.0101)

- ヒト臍帯静脈内皮細胞 (以下、「HUVEC」) を用いて管腔形成に及ぼす本薬の影響が検討され、本薬による管腔形成阻害作用が認められた。
- ヒト臍帯動脈リングを用いて血管芽形成に及ぼす本薬の影響が検討され、本薬による血管芽形成阻害作用が認められた。
- HUVEC を用いて内皮細胞の浸潤に対する本薬の影響が検討され、本薬による浸潤阻害作用が認められた。
- マウスに本薬を投与し、CD31 抗体による免疫組織化学染色 (IHC) 法により、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 及び塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) で誘発した血管新生に対する本薬の影響が検討され、本薬投与による血管新生阻害作用が認められた。

5) サイトカイン産生抑制作用等 (報告書 5374-10、PD365、5196-175、5127-53、5197-130、5116-86)

- リポポリサッカライド (以下、「LPS」) で刺激した PBMC による炎症性サイトカイン及びケモカイン産生に対する本薬の影響が検討され、本薬は、IL-12、IL-1 β 、IL-6、単球遊走因子 (MCP) -1、マクロファージ炎症性タンパク (MIP) -1 α 、TNF- α 、GM-CSF 及び顆粒球コロニー刺激因子 (以下、「G-CSF」) の産生を抑制し、抗炎症性サイトカインである IL-10 の産生を促進した。
- 本薬は、LPS で刺激した PBMC による COX-2 発現及び PGE2 産生を抑制した。

6) 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

i) *in vitro*

①MM 由来細胞株 (報告書 5286-186、5710-048)

MM 患者の 15% に t (4;14) 転座が認められ、当該転座による線維芽細胞増殖因子受容体 (以下、「FGFR」) の過剰発現が、MM 細胞の増殖に関与している可能性が示唆されていることから (Leukemia 2009; 23: 2210-21、Nat Genet 1997; 16: 260-4、Blood 1998; 92: 3025-34)、種々の FGFR3 の遺伝子型を有するヒト MM 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が ³H-チミジンの取込み量を指標に検討され、IC₅₀ 値は下表のとおりであった。また、同様の方法で H929 細胞株に対する増殖抑制作用に必要な本薬の処理時間を検討した結果、本薬の増殖抑制作用が認められるためには少なくとも 48 時間の処理が必要であった。

本薬の MM 細胞株に対する増殖抑制作用

細胞株	FGFR3	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
H929	野生型	0.02
RPMI-8226	—	1.4
OPM-2	K650E	3.4
LP-1	F384L	0.05

n=1、—: FGFR3 を発現していない

②MM 以外の腫瘍由来細胞株 (報告書 SF-ALM-0012、PD385、5286-14、5232-59-76)

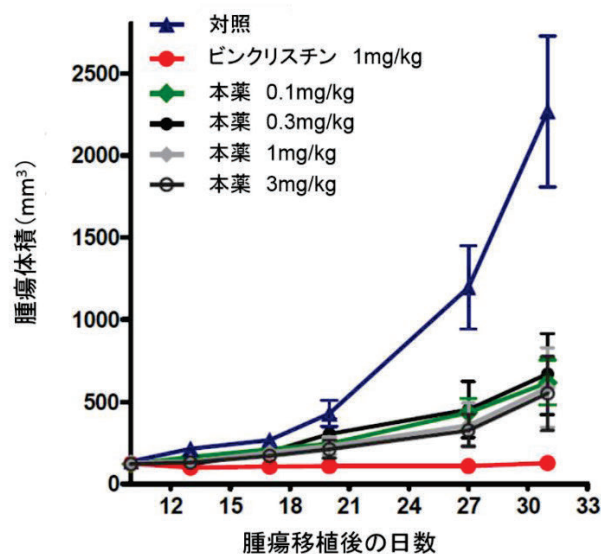
ヒト急性骨髄性白血病 (以下、「AML」) 由来 HNT-34、HL-60、KASUMI-3、KG-1a、MOLM-13、OCI-AML3 及び THP-1 細胞株、並びにヒト骨髄異形成症候群 (MDS) 由来 MDS-L 細胞株を本薬存在下で培養した結果、HL-60、KG-1a、OCI-AML3 及び MDS-L 細胞株に対して、本薬による殺細胞作用が認められた。

ヒト乳癌由来 SKBR3、ZR-75-1、MDA-MB-231、MDA-MB-468、MCF-7 及び BT-474 細胞株、並びにヒト非小細胞肺癌 (NSCLC) 由来 NCI-H460 及び A549 細胞株を用いて、本薬の細胞増殖抑制作用が検討された。その結果、MDA-MB-468 及び MCF-7 細胞株に対して、本薬による増殖抑制作用が認められた。

Namalwa 細胞株、ヒト AML 由来 KG-1 及び UT-7 細胞株、並びにヒト急性リンパ性白血病 (ALL) 由来 MUTZ-5 細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が検討された。その結果、Namalwa 及び KG-1 細胞株に対して、本薬による増殖抑制作用が認められた。

ii) *in vivo* (報告書 AP3975/4416/4462/4479/4524、IMBCR-03162010)

H929 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全 (以下、「SCID」) マウスを用い、ビンクリスチン硫酸塩を陽性対照として、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植 10 日後 (腫瘍体積: 約 125mm³) から、本薬 (0.1、0.3、1 及び 3mg/kg) が 1 日 1 回 20 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された (下図)。その結果、移植後 31 日目において、いずれの本薬投与群でも対照 (溶媒 (0.5%カルボキシメチルセルロース、0.25% Tween-80)) 群に対して統計学的な有意差が認められた (p<0.001、Dunnett 検定)。



本薬の腫瘍増殖抑制作用
 平均値±標準誤差、n=7~10

また、ヒト MM 由来 LAGκ-1A、LAGκ-1B 及び LAGλ-1 腫瘍組織を筋肉内に移植した SCID マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用が検討された。本薬（1 回 0.3、1、3 及び 10mg/kg）を 1 日 1 回 8 週間連日経口投与し、腫瘍体積を算出した。その結果、いずれの本薬投与群でも溶媒（0.5%カルボキシメチルセルロース）群と比較して統計学的な有意差は認められなかった（いずれも $p \geq 0.05$ 、Student's t 検定）。

7) レナリドミド耐性の MM 由来細胞株に対する増殖抑制作用（報告書号 1785-4047、7596-01、AP3975/4416/4462/4479/4524）

H929 細胞株をレナリドミド存在下で 5 カ月以上培養し、レナリドミド耐性の細胞株（H929-1051、H929-1052、H929-1053 及び H929-1054）を作成し、本薬の増殖抑制作用が検討された。その結果、いずれの細胞に対しても本薬の増殖抑制作用が認められた。

H929 細胞株及びヒト MM 由来 KMS-12-BM 細胞株を用いて、レナリドミド又は本薬存在下で 3~4 カ月培養し、1 カ月ごとの IC_{50} 値を指標に耐性（ IC_{50} 値 $100 \mu\text{mol/L}$ 超）獲得に必要な時間を検討した。その結果、いずれの細胞株においても、レナリドミドに対する耐性を獲得するまでの時間と比較して、本薬に対する耐性を獲得するまでの時間が長かった。

H929-1051 細胞株を皮下移植した SCID マウス用いて本薬（1 及び 3mg/kg）とデキサメタゾン（以下、「DEX」）（5mg/kg）との併用による腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、本薬又は DEX 単独投与群と比較して本薬 3mg/kg 及び DEX 併用投与群で、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた（ $p < 0.01$ 、Bonferroni 法）

8) その他の作用（報告書 CGN-04、CLG-10、1110-028、7600-025、1200-066、UEN11162010JD、UEN07052012JD、2231-24、1270RC35.001、PD444、5572-001、5448-74）

分化誘導後のヒト正常骨髄由来細胞を用いて、本薬の増殖抑制作用が検討された。その結果、ヒト赤血球前駆細胞、赤芽球コロニー形成細胞及び巨核球コロニー形成細胞に対して本薬の増殖抑制作用が認められた。

CD34 陽性細胞の樹状細胞への分化誘導に対する本薬の影響が検討され、本薬により樹状細胞への分化が阻害された。

OPM-2、H929 及び U266 細胞株を用いて、本薬の代謝物（CC-17372、M16（CC-17369）、M17（CC-17368）、M19（CC-12074）、M10（CC-15262）、M11（CC-8017）及び M18（CC-4067））の増殖抑制作用が検討された。その結果、 IC_{50} 値はいずれの代謝物も $10 \mu\text{mol/L}$ 超

であった。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (報告書 CC-4047-TOX-011)

ラット (20 例/群) に本薬 (250、1,000 及び 2,000mg/kg) が単回経口投与され、一般症状及び外観、自律神経性機能、握力、体重及び体温に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響

i) hERG 電流に及ぼす影響 (報告書 CC-4047-TOX-009)

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (以下、「hERG」) 導入ヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬 7.9 μ mol/L で $0.8 \pm 0.4\%$ (3 例)、87.5 μ mol/L で $0.9 \pm 0.3\%$ (4 例) の阻害率であった。

ii) 血圧及び心電図等に及ぼす影響 (報告書 1398/110-D6146、CC-4047-TOX-012)

イヌ (4 例) に本薬 (2.5、10 及び 25mg/kg) が投与間隔を 30 分以上空けて順次投与量を上げて静脈内投与され、動脈圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧)、心拍数、左室圧、最大立ち上がり速度、大腿動脈血流量、大腿動脈抵抗の最大値及び平均値、並びに心電図パラメータ (RR 時間、ST 時間、QRS 幅、PR 時間、QT 時間及び QTc、並びに R 波、P 波及び T 波の振幅) に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

カニクイザル (4 例/群) に本薬 (0.2、2 及び 10mg/kg) が単回経口投与され、心電図パラメータ (PR 時間、QRS 幅、QT 時間及び QTc)、血圧、心拍数、生存率、体重、体温、摂取量及び一般症状に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3) 呼吸系に及ぼす影響 (報告書 CC-4047-TOX-014、1398/110-D6146)

ラット (8 例/群) に本薬 (250、1,000 及び 2,000mg/kg) が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

イヌ (4 例/群) に本薬 (2.5、10 及び 25mg/kg) が投与間隔を 30 分以上空けて順次投与量を上げて静脈内投与され、最大呼吸流量、最大呼気流量、1 回換気量、分時換気量及び呼吸数に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

(3) 薬力学的薬物相互作用試験 (報告書 7609-111、1785-4047、DM2775-49、7596-01、SALA-151008)

本薬と DEX との併用 (以下、「本薬/DEX」) が増殖抑制作用に及ぼす影響について、H929、KMS-12-BM、LP-1 及び OPM-2 細胞株を用いて、細胞内 ATP 濃度を指標として検討された。その結果、H929、LP-1 及び OPM-2 細胞株において、DEX 単独処理と比較して本薬/DEX 処理で増殖抑制作用の増強が認められた。なお、KMS-12-BM 細胞株は DEX 非感受性のため、併用による増強作用が認められなかった。

さらに、レナリドミド耐性 H929-1051 細胞株においても、トリパンブルー染色及び 7-アクチノマイシン D 染色により、本薬の増殖抑制作用及び細胞死誘導作用が検討された。その結果、本薬又は DEX 単独処理と比較して本薬/DEX 処理で増殖抑制作用及び細胞死誘導作用の増強が認められた。

H929 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬/DEX が腫瘍増殖抑制作用に及ぼす影響が検討された。移植 12 日後 (腫瘍体積：約 125mm³) から、本薬 (0.03mg/kg) 及

び DEX (5mg/kg) が 1 日 1 回 21 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された。移植後 34 日目における本薬単独群、DEX 単独群及び本薬/DEX 群での腫瘍縮小率（対照（0.5%カルボキシメチルセルロース、Tween-80）群との比較における p 値（Dunnett 検定））はそれぞれ 49% ($p<0.01$)、44.9% ($p<0.01$) 及び 64% ($p<0.001$) であり、本薬又は DEX 単独投与時と比較して、本薬/DEX 投与時で、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

MM.1S 細胞株を SCID マウスに皮下移植し、移植 4～6 週後（腫瘍体積：約 209mm³）から、本薬（25mg/kg）及び DEX（1mg/kg）を 1 日 1 回 5 日間投与、2 日間休薬し、腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、統計学的な検討はされていないものの、本薬単独投与群と本薬/DEX 投与群で同程度の腫瘍増殖抑制作用が認められた。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、MM に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、MM に対する本薬の作用機序について結論付けることは困難であると考え、免疫調節作用（「＜提出された資料の概略＞（1）2）免疫調節作用」の項参照）等が考えられ、作用機序の一部には CRBN と結合すること（「＜提出された資料の概略＞（1）1）セレブロンに対する作用」の項参照）が関与している、と説明している。

機構は、MM 細胞株又は腫瘍組織により、本薬の増殖抑制作用等に差異が生じたこと（「＜提出された資料の概略＞（1）3）細胞周期停止作用等」及び「＜提出された資料の概略＞（1）6）悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用」の項参照）から、感受性に差異が生じた理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

小胞体ストレスを制御する因子の発現が高い MM 患者が存在すること（Oncogene 2005; 24: 6936-44）から、小胞体ストレス等の細胞内環境の差異が本薬の有効性に影響した可能性はあると考える。また、CRBN に変異が生じた細胞において、本薬の増殖抑制作用が認められなかったこと（Nat Struct Mol Biol 2014; 21: 803-9）、及び CRBN の発現を抑制した細胞において、本薬の感受性が低下したこと（「＜提出された資料の概略＞（1）1）セレブロンに対する作用」の項参照）から、CRBN の変異及び発現量の低下が本薬の有効性に影響した可能性はあると考える。しかしながら、現時点では、感受性の差異が生じた明確な機序は不明であると考え。

機構は、以下のように考える。

レナリドミド耐性細胞株を含め、MM 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が認められたが、現時点で得られている情報からは、本薬が免疫調節作用等を示す分子レベルでの詳細な機序が不明であると考え。本薬の作用機序については、今後も引き続き情報収集等を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、本薬の感受性の差異については、今般提出された薬理試験で用いられた各細胞株又は腫瘍組織において検討が行われていないことから、申請者の考察には限界があると考え。一部の MM 細胞株又は腫瘍組織において、本薬による増殖抑制作用が認められなかった要因については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択といった観点から重要となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集等を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

(1) 吸収

1) 単回投与

雄性ラットに本薬 2.5mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 100mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。本薬の CL 及び V_d はそれぞれラットの肝血流量の 1/10 未満及び体液量の約 4 倍であった（Toxicol Ind Health 1997; 13: 407-84、Pharm Res 1993; 10: 1093-5）。

雄性サルに本薬 100mg/kg を単回経口投与し、休薬後に本薬 10mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。本薬の CL 及び V_d はそれぞれサルの肝血流量の 1/10 未満及び体液量の約 3 倍であった（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）。

本薬の PK パラメータ（雄性ラット及びサル、単回静脈内又は経口投与）

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_d (mL/kg)	F (%)
ラット*	静脈内	2.5	3*2	3,185.7	0.083*3	8,703.4	6.2	285.5	2,564.2	—
	経口	100	3*2	4,896.7	4.0	45,127.6	5.5	—	—	13.0
サル	静脈内	10	4	6,930.6	0.333*3	42,083.7	6.7	239.5	2,283.3	—
	経口	100	4	3,714.2	2.0	63,110.4	25.0	—	—	15.0

算術平均、*1：測定時点ごとに異なるラットから採血されたため、PK パラメータは各測定時点における血漿中本薬濃度の算術平均に基づき算出、*2：各測定時点の例数、*3：初回測定時点、F：経口バイオアベイラビリティ、—：該当せず

2) 反復投与

雌雄ラットに本薬 50、250 及び 1,000mg/kg を 1 日 1 回（以下、「QD」）6 カ月間反復経口投与し、本薬及び鏡像異性体（(R) -ポマリドミド（以下、「R 体」）、(S) -ポマリドミド（以下、「S 体」））の血漿中濃度が検討された。本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。初回及び反復投与時において、 C_{max} 及び AUC_t は雌雄ともに用量比を下回って上昇した。本薬の曝露量が用量比を下回って上昇した理由として、投与量の増加に伴う吸収過程の飽和及び本薬の溶解性の低下が考えられる、と申請者は説明している。また、雌における C_{max} 及び AUC_t は雄と比較して高値を示す傾向が認められた。本薬の曝露量に性差が認められた理由として、ラットにおけるシトクロム P450（以下、「CYP」）分子種の性差が影響したと考えられる（Mol Pharmacol 2009; 76: 215-28、Drug Metab Rev 1998; 30: 441-98）、と申請者は説明している。雄では反復投与による本薬の蓄積が認められなかった一方、雌では蓄積が認められた。なお、投与開始 92 日目における本薬の鏡像異性体の AUC_t の幾何平均値の比 (S 体/R 体) は、50、250 及び 1,000mg/kg 群において、雄でそれぞれ 0.47、0.43 及び 0.45 であり、雌でそれぞれ 0.55、0.57 及び 0.57 であった。

本薬の PK パラメータ（雌雄ラット、6 カ月間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)		AUC_t (ng·h/mL)		R_c^*	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	50	1,457	2,043	21,710	30,260	—	—
	250	2,045	2,949	30,770	47,440	—	—
	1,000	2,887	4,078	38,490	63,050	—	—
180	50	1,566	3,377	21,440	40,420	0.99	1.34
	250	2,277	4,322	31,120	70,170	1.01	1.48
	1,000	3,813	6,776	42,530	98,010	1.10	1.55

測定時点ごとに異なるラットから採血されたため、PK パラメータは各測定時点における血漿中本薬濃度の算術平均に基づき算出、3 例/測定時点、*：蓄積比（投与開始 180 日目の AUC_t を投与開始 1 日目の AUC_t で除した値）、—：該当せず

雌雄サルに本薬 0.05、0.1 及び 1.0mg/kg QD を 9 カ月間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。初回及び反復投与時において、本薬の C_{max} 及び AUC_t は用量比例性を示さなかった。本薬の曝露量が用量比例性を示さなかった理由について、検出限界（1ng/mL）に近い濃度での試料の測定が起因していると考えられる、と申請者は説明している。本薬の C_{max} 及び AUC_t に明確な性差は認められなかった。1.0mg/kg 群において、雌雄ともに反復投与による本薬の蓄積性が認められた。なお、投与開始 28 日目における本薬の鏡像異性体の AUC_t の幾何平均値の比（S 体/R 体）は、本薬 0.05、0.1 及び 1.0mg/kg QD 反復経口投与時に、雄でそれぞれ 0.73、0.82 及び 1.07、雌でそれぞれ 0.78、0.76 及び 0.89 であった。

本薬の PK パラメータ（雌雄サル、反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)		AUC_t (ng·h/mL)		R_c^{*1}	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0.05	17.77±5.725	25.32±8.275	98.46±30.84	215.1±126.0	—	—
	0.1	31.07±6.902	30.44±5.085	242.4±84.23	173.2±46.60	—	—
	1.0	277.9±46.32 ^{*2}	224.2±49.34 ^{*2}	2,892±709.3 ^{*2}	2,653±574.9 ^{*2}	—	—
272	0.05	15.23±3.400	16.94±4.095	132.7±80.59	169.9±88.69	1.34±0.69	0.81±0.11
	0.1	29.64±8.523	26.79±8.077	227.3±130.2	211.4±130.7	0.89±0.28	1.16±0.50
	1.0	554.5±89.77 ^{*3}	751.8±513.1 ^{*4}	5,640±1,840 ^{*3}	6,540±6,886 ^{*4}	2.19±0.51 ^{*3}	2.12±1.78 ^{*4}

算術平均±標準偏差、n=6、*1：蓄積比（投与開始 272 日目の AUC_t を投与開始 1 日目の AUC_t で除した値）、*2：n=7、*3：n=4、*4：n=3、—：該当せず

3) *in vitro* での膜透過性

イヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。本薬 1、5 及び 10 μ mol/L での頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数（以下、「 $P_{app A \rightarrow B}$ 」）は、それぞれ 3.68×10^{-6} 、 7.12×10^{-6} 及び 9.74×10^{-6} cm/sec であり、陰性対照である 14 C 標識したマンニトール（以下、「 14 C 標識マンニトール」）（5 μ mol/L）及び陽性対照である 14 C 標識したカフェイン（以下、「 14 C 標識カフェイン」）（5 μ mol/L）の $P_{app A \rightarrow B}$ は、それぞれ 3.92×10^{-6} 及び 26.7×10^{-6} cm/sec であった。

以上より、本薬は中等度の膜透過性を示すと考える、と申請者は説明している。

(2) 分布

1) 組織分布

雄性有色ラットに 14 C 標識した本薬（以下、「 14 C 標識体」）100mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィー法により、放射能の組織分布が検討された。

ほとんどの組織において、放射能濃度は投与 3 時間後に最も高値を示した後、投与 12 時間後には定量下限（0.42 μ g eq/g）未満まで低下したことから、本薬又は代謝物が特定の組織に蓄積する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。放射能濃度の C_{max} が高値を示した組織は、盲腸、膀胱、小腸、胃、腎皮質及び腎髄質であった（それぞれ 197.58、28.47、14.49、12.49、5.64 及び 5.48 μ g eq/g）。投与 3 時間後において、脊髄及び大脳放射活性の血液中放射活性に対する濃度比はそれぞれ 0.43 及び 0.27 であった。メラニン含有組織（有色皮膚及びブドウ膜）においても放射活性が検出されたが、当該組織における放射活性は投与 12 時間後には定量下限未満となったことから、本薬又は代謝物とメラニンとの結合性は弱いと考える、と申請者は説明している。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの血漿と、本薬（30、100、300 及び 1,000ng/mL）をインキュベートし、限外濾過法により、S 体及び R 体の血漿タンパク結合が検討された。S 体及び R 体の血漿タンパク結合率は、いずれの動物種においても濃度によらず概ね一定

であった。マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトにおいて、S 体の血漿タンパク結合率（全検討濃度の平均値）はそれぞれ 40.3、16.8、37.8、55.2 及び 42.2%、R 体の血漿タンパク結合率（全検討濃度の平均値）はそれぞれ 35.7、40.2、31.2、17.3 及び 15.8%であり、ヒト及びサルにおける血漿タンパク結合率は、R 体と比較して S 体で高値を示した。S 体と R 体の血漿タンパク結合率に差異が認められた理由は不明であるものの、健康成人に ^{14}C 標識体 2mg を単回経口投与した際の S 体及び R 体の PK に明確な差異は認められなかったことから（「4.（ii）＜提出された資料の概略＞（1）3）海外第 I 相試験」の項参照）、S 体及び R 体の血漿タンパク結合率の差異は本薬の PK に影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

雄性サルに ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回経口投与又は ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回静脈内投与し、血球移行性が検討された。経口及び静脈内投与ともに、投与後 10 時間以内に採取した試料から算出した血液/血漿中放射能濃度比は 0.89～1.11 であった。血液/血漿中濃度比は、経口投与 48 時間後に 2.15、静脈内投与 24 時間後に 1.52 まで上昇したが、いずれも 72 時間後以降では血液及び血漿中に放射活性は認められなかった。

以上より、本薬が血球に移行することが示唆された、と申請者は説明している。

3) 中枢移行性

雄性マウスに本薬 10 及び 50mg/kg を単回経口投与した際、投与 2 時間後において、脊髄/血漿中本薬濃度比は 10 及び 50mg/kg 群でいずれも 0.34 であり、脳/血漿中本薬濃度比は 10 及び 50mg/kg 群でそれぞれ 0.49 及び 0.46 であった。

また、雄性ラットに本薬 50mg/kg を単回経口投与した際、本薬（非結合型）の AUC_t の脳/血液比は 0.39 であった。

以上より、本薬は中枢に移行することが示唆された、と申請者は説明している。

4) 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ウサギに本薬 5、10、100 及び 250mg/kg QD を妊娠 7～20 日目に反復経口投与し、母動物及び胎児における血漿中本薬濃度が検討された。妊娠 20 日目の投与 1.5～2 時間後における胎児の血漿中濃度は、母動物血漿中における本薬の C_{max} の $50 \pm 14\%$ に相当した。

以上より、本薬は胎盤を透過することが示唆された、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro* 代謝

本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ をウサギ及びヒト肝細胞と 3 時間インキュベートした結果、未変化体の残存率は、肝細胞非存在下では 85.0%、ウサギ及びヒト肝細胞存在下ではそれぞれ 24.0 及び 81.4%であり、本薬の代謝はヒト肝細胞と比較してウサギ肝細胞で速かった。

^{14}C 標識体 0.2 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ をウサギ及びヒト肝細胞と 2 及び 4 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。ヒト肝細胞存在下では、M11（加水分解物）、M17（5 位水酸化体）、並びに M12 及び M13（いずれも M17 のグルクロン酸抱合体）が検出された。ウサギ肝細胞存在下では、これらの他に 2 種類の代謝物が検出された。

^{14}C 標識体 1 $\mu\text{mol/L}$ を遺伝子組換えヒト CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5）と 1 時間インキュベートし、ヒトにおける主な血漿中代謝物である加水分解物（M11）及び水酸化体（M16 及び M17）（「4.（ii）＜提出された資料の概略＞（1）3）海外第 I 相試験」の項参照）の生成に関与する CYP 分子種が検討された。申請者は、以下の結果を基に、本薬の代謝には主に CYP1A2 及び CYP3A4、一部 CYP2C19 及び CYP2D6 が関与すると考えられる、と説明している。

- M11 は、いずれの CYP 分子種発現系においても 2.5～5.9%の割合で検出されたが、

CYP 分子種非存在下においても 5.5%の割合で生成されたことから、M11 は CYP を介さない反応によって生成することが示唆された。

- M16 はいずれの CYP 分子種発現系においても生成されなかった。
- M17 は、CYP1A2、2C19、2D6 及び 3A4 発現系において生成されたが、CYP 分子種非存在下では生成されなかった。肝臓における各 CYP 分子種の存在比を基に、M17 の生成には CYP1A2、2C19、2D6 及び 3A4 がそれぞれ 54、11、4 及び 30%の割合で関与していることが推定された。

2) *in vivo* 代謝

胆管カニューレ未施術及び挿入施術後のラットに、¹⁴C 標識体 10mg/kg を単回経口投与（雌雄各 3 例）又は ¹⁴C 標識体 1mg/kg を単回静脈内投与（雄 3 例）し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物に関する以下の検討が行われた。

- 経口投与 24 時間後までのいずれの測定時点においても、血漿中には主に未変化体が検出された（雄及び雌でそれぞれ血漿中総放射能の 81.12～95.20 及び 85.81～93.94%に相当）。主な血漿中代謝物（血漿中総放射能に対する%）として、雄では M16(15.34%)、M17 (2.53%) 及び M13 (1.77%) が検出され、雌では M16 (4.96%)、M13 (3.75%)、M17 (2.96%)、M12 (2.50%) 及び M10（加水分解物）(1.25%) が検出された。
- 胆管カニューレ未施術のラットにおいて、経口投与 48 時間後までの未変化体の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する%、以下、同様）は、雄でそれぞれ 1.54 及び 82.73%、雌でそれぞれ 1.84 及び 79.66%であった。また、胆管カニューレ挿入施術後のラットにおいて、経口投与 48 時間後までの未変化体の尿、糞及び胆汁中排泄率は、雄でそれぞれ 3.35、65.83 及び 0.13%、雌でそれぞれ 3.72、71.73 及び 0.10%であった。胆管カニューレの有無によらず、経口投与後において、投与放射能のほとんどが糞中に未変化体として検出されたことから、未吸収の未変化体が糞中に排泄されたと考えられる、と申請者は説明している。胆管カニューレ未施術のラットにおいて、主な尿中代謝物（投与放射能に対する%、以下、同様）として M16（雄及び雌でそれぞれ 3.03 及び 0.28%、以下、同順）、M17 (1.54 及び 1.46%)、M11 (0.93 及び 1.10%) 及び M13 (0.39 及び 1.43%) が、主な糞中代謝物として M17 (2.98 及び 3.29%) が検出された。また、胆管カニューレ挿入施術後のラットにおいて、主な尿中代謝物として M16 (6.18 及び 0.76%)、M17 (2.29 及び 2.09%)、M13 (1.93 及び 3.83%) 及び M11 (1.53 及び 2.33%) が、主な胆汁中代謝物として M16 (3.00 及び 0.38%) 及び M13 (2.73 及び 3.87%) が検出された。なお、糞中代謝物として、M17、M11 及び M16 が検出されたが、いずれも微量であった（0.20%以下）。
- 静脈内投与 0.25～12 時間後において、血漿中には主に未変化体が検出された（血漿中総放射能の 49.10～81.94%）。いずれの測定時点においても、血漿中代謝物として M16 が最も多く検出された。胆管カニューレ未施術のラットにおける投与 48 時間後までの未変化体の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する%）はそれぞれ 8.65 及び 0.39%であり、胆管カニューレ挿入施術後のラットにおける投与 48 時間後までの未変化体の尿、糞及び胆汁中排泄率はそれぞれ 12.85、1.60 及び 0.46%であった。主な尿中代謝物（投与放射能に対する%、以下、同様）として、M16（胆管カニューレ未施術及び挿入施術後のラットでそれぞれ 20.14 及び 16.20%、以下、同順）、M17 (9.52 及び 7.45%)、M10 (8.06 及び 9.91%)、M13 (4.03 及び 6.69%) 及び M12 (1.62 及び 3.00%) が検出された。胆管カニューレ未施術のラットにおいて、主な糞中代謝物として M17 (21.49%) が検出されたが、胆管カニューレ挿入施術後のラットでは微量 (1.10%) であった。主な胆汁中代謝物として、M16、M13 及び M12 が検出された（それぞれ 11.97、8.25 及び 4.12%）。

雄性サルに、¹⁴C 標識体 10mg/kg を単回経口投与、又は ¹⁴C 標識体 1mg/kg を単回静脈内

投与し、血漿、尿及び糞中代謝物が検討された。

経口投与 48 時間後までのいずれの測定時点においても、血漿中には主に未変化体が検出された（血漿中総放射能の 83.46～90.49%に相当）。主な血漿中代謝物として M11、M13、M16、M17 及び M12 が検出されたが、いずれも微量であった（それぞれ血漿中総放射能の最大 5.47、3.98、3.35、3.25 及び 2.33%に相当）。また、投与 48 時間後までの未変化体の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する%）はそれぞれ 6.08 及び 2.80%であり、尿及び糞中に排泄された未変化体は微量であった。主な代謝物として、尿中では M11、M13、M12、M16、M17、M10 及び M2（それぞれ投与総放射能の 16.69、13.38、10.58、6.61、5.66、2.96 及び 2.74%に相当）が検出され、糞中では M17、M11、M2 及び M10（それぞれ投与放射能の 4.04、0.50、0.41 及び 0.04%に相当）が検出された。静脈内投与時における血漿、尿及び糞中での本薬の代謝プロファイルは経口投与時と同様であったことから、サルにおいて、本薬はほとんど初回通過効果を受けないと考えられる、と申請者は説明している。

(4) 排泄

1) 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未手術及び挿入手術後のラットに、¹⁴C 標識体 10mg/kg を単回経口投与（雌雄各 3 例）又は ¹⁴C 標識体 1mg/kg を単回静脈内投与（雄 3 例）し、放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する%）が検討された。

胆管カニューレ未手術のラットにおいて、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、経口投与時では、雄でそれぞれ 9.12 及び 87.71%、雌でそれぞれ 8.02 及び 85.03%であり、静脈内投与時ではそれぞれ 57.47 及び 30.53%であった。胆管カニューレ挿入手術後のラットにおいて、投与 72 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、経口投与時では、雄でそれぞれ 18.29、67.12 及び 8.01%、雌でそれぞれ 17.06、73.27 及び 7.44%であり、静脈内投与時ではそれぞれ 59.52、3.58 及び 26.91%であった。

以上より、ラットにおける本薬の主要排泄経路は、経口投与時では糞中であり、静脈内投与時では尿中であると考えられる、と申請者は説明している。

雄性サルに、¹⁴C 標識体 10mg/kg を単回経口投与又は ¹⁴C 標識体 1mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する%）が検討された。投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、経口投与時ではそれぞれ 72.86 及び 13.09%、静脈内投与時ではそれぞれ 71.56 及び 11.63%であった。

以上より、サルにおける本薬の主要排泄経路は尿中であると考えられる、と申請者は説明している。

申請者は、本薬を経口投与した際の主要排泄経路に種差が認められた理由について、経口投与時における未変化体の糞中排泄率がサルと比較してラットで高く、本薬の経口投与時の吸収性が動物種により異なること（「(3) 2) *in vivo* 代謝」の項参照）に起因すると考えられる、と説明している。

2) 乳汁中排泄

授乳中の雌性ラット（分娩約 14 日後）に本薬 10mg/kg を単回経口投与した結果、投与 1～24 時間後における乳汁中/血漿中濃度比は 0.63～1.5 であった。

以上より、本薬は乳汁中に排泄されることが示唆された、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

本薬 0.1～30μmol/L 存在下で、CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5）の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートした結果、検討された最

高濃度において、本薬は、いずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても明確な阻害作用を示さなかった。また、本薬は CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 に対する時間依存的な阻害作用を示さなかった。

以上より、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

2) 酵素誘導

ヒト肝細胞に本薬 (0.3、1 及び 3 μ mol/L) を 3 日間処置し、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4/5) の酵素活性が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種についても、本薬処置による酵素活性の上昇は溶媒対照の 1.3 倍以下であった。

MM 患者に本薬 5mg を反復経口投与した際の本薬の C_{max} は約 50ng/mL (約 0.2 μ mol/L) であること (「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 海外第 I 相試験」の項参照) を踏まえると、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

3) トランスポーター

トランスポーターに対する本薬の基質性に関する以下の試験成績を基に、本薬は P-糖タンパク (以下、「P-gp」) の基質であることが示唆された、と申請者は説明している。

- ・ ヒト P-gp を発現させた MDCK 細胞株 (以下、「P-gp 発現 MDCK 細胞株」) を用いて、本薬 5 μ mol/L における P-gp を介した本薬の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は、P-gp 阻害剤非存在下では 13.0 であったが、P-gp 阻害剤 (ベラパミル (250 μ mol/L) 及びケトコナゾール (25 μ mol/L)) 存在下ではそれぞれ 1.72 及び 1.37 に低下した。
- ・ ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (以下、「OATP」) 1B1 及び 1B3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 及び 1B3 を介した本薬 (0.25 及び 2.5 μ mol/L) の輸送が検討された。その結果、いずれのトランスポーター発現細胞株においても、本薬の細胞内への取込み量は空ベクターを導入した HEK293 細胞株と同程度であった。

また、申請者は、以下の試験成績に加え、MM 患者に本薬 5mg を反復経口投与した際の本薬の C_{max} は約 50ng/mL (約 0.2 μ mol/L) であること (「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 海外第 I 相試験」の項参照) に基づくと、臨床使用時において、本薬による P-gp、乳癌耐性タンパク (以下、「BCRP」)、有機アニオントランスポーター (以下、「OAT」) 1 及び 3、有機カチオントランスポーター (以下、「OCT」) 2、並びに OATP1B1 及び 1B3 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と説明している。

- ・ P-gp 発現 MDCK 細胞株を用いて、P-gp を介した 3 H 標識したジゴキシシン (以下、「 3 H 標識ジゴキシシン」) (100nmol/L) の輸送に対する本薬 (0.03~10 μ mol/L) の阻害作用を検討した結果、検討された濃度範囲において、濃度依存的な阻害作用は認められなかった。また、内在的に P-gp を発現するヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介した 3 H 標識ジゴキシシン (10 μ mol/L) の輸送に対する本薬 (0.1~30 μ mol/L) の阻害作用を検討した結果、検討された濃度範囲において、濃度依存的な阻害作用は認められなかった。
- ・ ヒト BCRP を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株、ヒト OCT2 を発現させたマウス腎臓由来 S2 細胞株、並びにヒト OATP1B1 及び 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した基質の輸送に対する本薬 (2 及び 20 μ mol/L) の阻害作用が検討された。なお、BCRP の基質として 3 H 標識したプラゾシン (10nmol/L)、OCT2 の基質として 14 C 標識したメトホルミン (10 μ mol/L)、並びに OATP1B1 及び 1B3 の基質として 3 H 標識したグルクロン酸エストラジオール (50nmol/L) が用いられた。

その結果、検討された最高濃度においても、本薬は BCRP、OCT2 並びに OATP1B1 及び IB3 に対して明確な阻害作用を示さなかった。

- OAT1 及び 3 を発現させた S2 細胞株を用いて、OAT1 及び 3 を介した基質の輸送に対する本薬（2 及び 20 μ mol/L）の阻害作用が検討された。なお、OAT1 及び 3 の基質として、それぞれ³H 標識した p-アミノ馬尿酸（以下、「³H 標識 p-アミノ馬尿酸」）（1 μ mol/L）及び³H 標識した硫酸エストロン（以下、「³H 標識硫酸エストロン」）（50nmol/L）が用いられた。その結果、本薬 2 μ mol/L では、OAT1 及び 3 に対して明確な阻害作用を示さなかったが、本薬 20 μ mol/L では、本薬非存在下と比較して³H 標識 p-アミノ馬尿酸及び³H 標識硫酸エストロンの細胞内への取り込み量がそれぞれ 25.9 及び 30.2%減少した。

（6）鏡像異性体の PK に関する検討

1) *in vitro*

本薬の R 体及び S 体（各 200ng/mL）をリン酸緩衝液並びにサル及びヒト血漿と 0.5～24 時間インキュベートし、本薬の鏡像異性体の安定性及び異性化が検討された。その結果、リン酸緩衝液中における R 体及び S 体の分解は緩徐であった（ $t_{1/2}$ ：24 時間）が、サル及びヒト血漿中ではリン酸緩衝液中と比較して R 体及び S 体の分解は速やかであった（ $t_{1/2}$ ：約 3～4 時間）。

2) *in vivo*

雄性サルに R 体 0.5mg/kg 及び S 体 0.5mg/kg を単回静脈内投与し、約 2 週間の休薬後に、R 体 1mg/kg 及び S 体 1mg/kg を単回経口投与した際の、R 体及び S 体の血漿中濃度が検討された（下表）。S 体を経口及び静脈内投与した際の S 体から R 体への異性体変換率（S 体及び R 体の AUC_{inf} の和に対する R 体の AUC_{inf} の%）はそれぞれ 26 及び 32%であり、R 体を経口及び静脈内投与した際の R 体から S 体への異性体変換率（S 体及び R 体の AUC_{inf} の和に対する S 体の AUC_{inf} の%）はいずれも 18%であった。

R 体及び S 体の PK パラメータ（雄性サル、単回静脈内又は経口投与）

投与経路	投与化合物	n	測定対象	C _{max} ^{*1} (ng/mL)	T _{max} ^{*2} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)	F (%)
静脈内	S 体	3	S 体	698±13.6	—	1,230±390	4.1±14	457±147	1,140±116	—
			R 体	25.4±4.65	—	576±200	3.8±1.3	—	—	—
	R 体	3	S 体	15.3±4.17	—	553±162	3.3±0.7	—	—	—
			R 体	703±124	—	2,470±382	3.8±0.4	203±33.1	769±57.6	—
経口	S 体	3	S 体	910±191	1.0 (0.5, 2.0)	3,000±406	3.5±1.3	—	—	130
			R 体	132±33.2	3.0 (2.0, 3.0)	1,030±501	4.1±0.6	—	—	—
	R 体	3	S 体	97.9±20.2	3.0 (2.0, 3.0)	898±293	4.4±0.8	—	—	111
			R 体	780±47.1	2.0 (2.0, 3.0)	4,120±1,020	3.9±0.7	—	—	—

算術平均±標準偏差、*1：静脈内投与時は投与 5 分後の血漿中濃度、*2：中央値（範囲）、—：算出せず

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄、薬物動態学的相互作用及び鏡像異性体の PK に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

in vivo 試験において、溶媒を特記した試験を除き、本薬は、1%カルボキシメチルセルロース（以下、「CMC」）水溶液に懸濁して投与された。

（1）単回投与毒性試験

1) マウス単回経口・静脈内投与毒性試験

マウス (CD-1、雌雄各 5 例) に本薬 2,000mg/kg が単回経口投与された試験において、死亡又は本薬投与に関連した所見は認められなかった。以上より、経口投与による概略の致死量は 2,000mg/kg 超と判断された。

マウス (CD-1、雌雄各 5 例) に本薬 80mg/kg (溶媒: 20v/v%ポリエチレングリコール (以下、「PEG」) 400 のイントラリピッド 20%溶液) が単回静脈内投与された試験において、死亡は認められなかった。過呼吸、嗜眠、泌尿器及び生殖器の汚れ並びに円背位が認められたが投与日中に回復した。以上より、静脈内投与による概略の致死量は 80mg/kg 超と判断された。

2) ラット単回経口・静脈内投与毒性試験

ラット (CDBR、雌雄各 5 例) に本薬 2,000mg/kg が単回経口投与された試験において、死亡又は本薬投与に関連した所見は認められなかった。以上より、経口投与による概略の致死量は 2,000mg/kg 超と判断された。

ラット (CDBR、雌雄各 1~2 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、10、25、50 及び 80mg/kg (溶媒: 20v/v%PEG400 のイントラリピッド 20%溶液) が単回静脈内投与された用量設定試験において、80mg/kg 群で 3/4 例の死亡が認められ、最大耐量は 50mg/kg と判断された。

ラット (CDBR、雌雄各 5 例/群) に本薬 50mg/kg が単回静脈内投与された試験において、死亡は認められず、活動量低下及び呼吸異常が認められたが投与 4 日後までに回復した。以上より、静脈内投与による概略の致死量は 50mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウス 13 週間反復経口投与毒性試験

マウス (CD-1、雌雄各 15 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、2.5、25 及び 250mg/kg/日が 13 週間経口投与された。

25mg/kg/日群で 1/30 例の死亡が認められたが、本薬投与に関連する所見は認められず、本薬投与との関連性はないと判断された。

25mg/kg/日以上群で尿の変色が認められたが、被験物質及びその代謝物の尿中排泄によるものと考察されており、毒性所見とは判断されなかった。

以上より、本試験における無毒性量は 250mg/kg/日と判断された。

2) ラット 28 日間反復経口投与毒性試験

ラット (CDBR、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、300、800 及び 2,000mg/kg/日が 28 日間経口投与された。

試験期間中に本薬投与に関連する死亡及び毒性所見は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は 2,000mg/kg/日と判断された。

3) ラット 90 日間反復経口投与毒性試験

ラット (CDBR、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、100、500 及び 1,500mg/kg/日が 90 日間経口投与された。

誤投与によると考えられる死亡 3 例を除き、死亡は認められなかった。

1,500mg/kg/日群の雄で対照群と比較して約 8~9%の体重減少が認められたが、軽微な減少であることから、毒性学的意義は低いと判断された。

以上より、本試験における無毒性量は 1,500mg/kg/日と判断された。

4) ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復試験

ラット (SD、雌雄各 20 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、50、250 及び 1,000mg/kg/日が 6 カ月間経口投与された。各群の雌雄各 5 例では 28 日間の回復期間が設定され、回復性が検討

された。

50mg/kg/日群で 2/40 例、250mg/kg/日群で 2/40 例及び 1,000mg/kg/日群で 4/40 例の死亡又は切迫屠殺動物が認められたが、いずれも本薬投与に関連するものではないと判断された。

250mg/kg/日以上群で、小腸及び大腸に黄色の消化物又は糞便物が認められたが、これらの所見は 28 日間の回復期間後には認められなかったこと及び被験物質の色が黄色であることから、毒性学的意義は低いと判断された。

以上より、本試験における無毒性量は 1,000mg/kg/日と判断された。

5) サル最大耐量 (MTD) 試験 (参考資料、GLP 試験)

カニクイザル (雌雄各 2 例) に本薬 100mg/kg/日が 4 日間、300mg/kg/日が 3 日間、600mg/kg/日が 4 日間及び 1,200mg/kg/日が 3 日間、漸増的に投与された。その結果、明らかな毒性所見は認められなかった。

以上より、本薬の概略の致死量は 1,200mg/kg 超と判断された。

上記の結果を踏まえ、カニクイザルに本薬 0 (溶媒対照) 及び 50mg/kg/日が 7 日間反復経口投与され、また本薬 300 及び 1,200mg/kg/日が 14 日間経口投与された。その結果、すべての本薬投与群で、糞及び尿の黄変、並びに脾臓重量増加及び脾臓腫大が認められた。300mg/kg/日以上群の投与群で体重減少、赤血球数、ヘモグロビン (以下、「Hb」)、ヘマトクリット (以下、「HCT」)、及び白血球減少が用量依存的に認められた。300mg/kg/日群の白血球減少は回復傾向が認められたのに対し、1,200mg/kg/日群の白血球数の減少は回復傾向が認められなかった。

以上の結果より、本試験における MTD は 300mg/kg/日と判断された。

6) サル 28 日間反復経口投与毒性試験

カニクイザル (雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、30、100 及び 300mg/kg/日が反復経口投与された。本試験では 28 日間投与される予定であったが、投与 15 日目から 18 日目までに本薬群の 6/18 例 (30mg/kg/日群の 1/6 例、100mg/kg/日群の 2/6 例、300mg/kg/日群の 3/6 例) が死亡又は状態不良による切迫屠殺となったため、18 日で投与が中止され、剖検及び病理組織学的検査が実施された。早期に試験が中止されたことから、眼科学的検査、心電図検査及び尿検査は実施されていない。

全ての本薬群で、軟便、水様便及び尿の黄変、円背位、立毛、沈静、振戦、顔面及び四肢の腫脹、歯肉の出血、眼球陥没、摂餌量減少、体重増加抑制並びに体重減少が認められた。また、血液学的検査では、赤血球数、Hb、HCT 及び白血球数の減少、血液生化学的検査では、乳酸脱水素酵素活性、グルコース、尿素、クレアチニン及びトリグリセリドの増加、並びにアルブミン及び総タンパクの減少、剖検及び病理組織学的検査では、肝重量及び脾重量増加、胸腺萎縮、骨髄萎縮、骨髄造血機能変化、骨髄過形成、並びにリンパ節、脾臓、胸腺及び回腸リンパ組織におけるリンパ球萎縮が認められた。その他二次的变化として、栄養不良に関連する脾臓の腺房細胞脱顆粒、状態不良によるストレスに関連する副腎皮質肥大、及び免疫抑制に関連する細菌叢による皮膚炎/毛嚢炎が認められた。

以上より、本試験 (投与期間 18 日間) における無毒性量は 30mg/kg/日未満と判断された。

上記の試験結果を踏まえ、投与量を減量した 28 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

カニクイザル (雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、0.2 及び 2mg/kg/日が 28 日間経口投与された。

2mg/kg/日群の 1/6 例が投与 26 日目に状態不良により切迫屠殺された。当該動物では白血球数の減少、上唇内部の潰瘍及び壊死を伴う顔面腫脹が認められた。

生存例では、2mg/kg/日群で軟便又は水様便、及び投与 14 日目から白血球数の減少が認められたが、白血球数の減少については、投与 21 日目を以降に回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 0.2mg/kg/日と判断された。

7) サル 13 週間反復経口投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 5 例/群（0 及び 10mg/kg/日群）又は雌雄各 3 例/群（0.05、0.2 及び 2mg/kg/日群））に本薬 0（溶媒対照）、0.05、0.2、2 及び 10mg/kg/日が反復経口投与された。本試験では 13 週間投与される予定であったが、10mg/kg/日群で状態不良等が認められたことから、10mg/kg/日群は 5 週間で投与が中止され、その他の群は 13 週間投与された。なお、10mg/kg/日群では試験 6 週目に雌雄各 3 例、試験 13 週目に残りの雌雄各 2 例がそれぞれ屠殺された。

2mg/kg/日群で、水様便、アルブミン低値、桿状核好中球増加、B リンパ球（CD20 陽性）、NK 細胞（CD3 陰性/CD16 陽性）及び単球数の減少、胸腺萎縮、骨髄の細胞充実性増加、骨髄系細胞の未成熟、巨核球の減少、脾臓のリンパ球枯渇又はリンパ過形成、並びに胸腺の限局性リンパ球枯渇が認められた。10mg/kg/日群では投与 5 又は 6 週目に、体重減少、水様便、炎症反応の二次的作用と判断されているフィブリノゲンの増加、アルブミン及び総タンパク濃度減少、桿状核好中球の出現、好中球数の増加又は減少、好中球中のデレー小体発現、B リンパ球（CD20 陽性）、NK 細胞（CD3 陰性/CD16 陽性）及び単球数の減少、総 T リンパ球（CD3 陽性）、ヘルパー T リンパ球（CD3 陽性/CD4 陽性）及び細胞障害性/サプレッサー T リンパ球（CD3 陽性/CD8 陽性）の減少、赤血球数、Hb 及び HCT の減少、網状赤血球増加、グルコース濃度の減少、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）の増加、胸腺萎縮、胸腺のリンパ球枯渇、骨髄の細胞充実性増加、骨髄系細胞の未成熟、巨核球の減少、並びに脾臓のリンパ球枯渇又はリンパ過形成が認められた。脾臓のリンパ過形成を除き、いずれの所見も試験 13 週目の休薬後までに回復傾向又は回復が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 0.2mg/kg/日と判断された。

8) サル 9 カ月間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復試験

カニクイザル（雌雄各 6 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.05、0.1 及び 1mg/kg/日が 39 週間経口投与され、各群の雌雄各 2 例では 8 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

1mg/kg/日群で、投与 40 及び 44 日目にそれぞれ 1 例ずつ早期死亡/切迫屠殺例が認められ、このうち死亡例（1 例）では本薬投与に関連しない嘔吐及び肺浮腫が認められ、切迫屠殺例（1 例）では本薬投与に関連する脊椎へのブドウ球菌感染が認められた。その後 1mg/kg/日群に雌雄各 1 例が追加され、さらに本薬投与に関連する状態不良が 6 例に認められたことから、投与 139～253 日目に切迫屠殺された。これらの切迫屠殺例の状態不良は、本薬の免疫調整/免疫抑制活性（末梢血リンパ球数減少、リンパ系器官でのリンパ球枯渇及び骨髄の細胞充実性低下）に関連すると判断されており、二次的变化としてブドウ球菌感染、大腸の慢性炎症及び小腸の絨毛萎縮が認められた。さらに雌 1 例では AML 様所見（異常な白血球増加、多臓器浸潤及び骨髄芽球浸潤）が認められ、以下の理由から本薬の免疫抑制活性に関連する所見と判断された。

- 本薬の遺伝毒性試験において、遺伝毒性は示されていないこと。
- ヒトでは免疫抑制が AML 発症の重要な要因であることが報告されており（Leukemia 2012; 26: 422-3）、本薬には免疫抑制作用が認められること。

0.05 及び 0.1mg/kg/日群では脾臓のリンパ球枯渇が認められたが、出現頻度が低かったこと（0.05mg/kg/日群の 2/8 例、0.1mg/kg/日群の 1/8 例）、程度が軽微から軽度であったこと並びに末梢血リンパ球減少及び細菌感染等の全身所見を伴っていなかったことから、毒性所見とは判断されなかった。

1mg/kg/日群の生存例で認められた主な毒性所見として、水様便、摂餌量減少、ALP 及び γ -グルタミルトランスフェラーゼの増加、末梢血リンパ球数、骨髓系リンパ球、リンパ系組織のリンパ球及び腸関連リンパ組織 (GALT) 内リンパ球数の減少、胸腺萎縮、下顎、腸間膜リンパ節、パイエル板、胸腺及び脾臓のリンパ球枯渇、大腸のびまん性慢性炎症、並びに肝内胆管増殖が認められた。8 週間の回復期間後には、肝内胆管増殖を除き、いずれの所見も回復性が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 0.1mg/kg/日と判断された。なお、0.1mg/kg/日における AUC_{0-24h} (211~227ng・h/mL) は、臨床曝露量*の約 0.3 倍であった。

*: 国内第 I 相試験 (CC-4047-MM-004 試験) において、MM 患者に本薬 4mg 反復経口投与した際の、投与 10 日目の AUC_{24h} (平均値) は 713.8ng・h/mL であった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた骨髓の小核試験が実施され、いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は認められなかった。マウスリンフォーマ TK 試験の 1 回目の実験で S9 mix 存在下で本薬 150 μ g/mL でのみ突然変異頻度の軽度な増加が認められたが、1 回目の実験の本薬 300 及び 600 μ g/mL 並びに 2 回目の実験のすべての濃度 (18.75~600 μ g/mL) で統計学的に有意な突然変異頻度の増加は認められなかったことから、本試験において本薬の変異原性は陰性と判断された。

(4) がん原性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験

ラット (SD、雌雄各 25 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、25、250 及び 1,000mg/kg/日が雌には交配 14 日前から妊娠 7 日まで、雄には交配 28 日前から交配後まで 100 日間経口投与され、雌雄生殖能に対する影響が検討された。さらに本薬を投与した雄と無処置の雌 (25 例/群) とを交配し、雄生殖能に対する影響が検討された。

本薬を投与した雌雄を交配した場合、25mg/kg/日以上群で、最初の交配による妊娠で生存胚数の低下、吸収胚数及び着床後胚損失率の増加が認められた。母動物では、妊娠期間中の体重低値が認められたが、生存胚数の低値等に関連するものであり、母動物への毒性影響を示唆する所見ではないと判断されている。

以上より、本試験における受胎能に関する無毒性量は 25mg/kg/日未満と判断された。なお、本薬を投与した雄ラットと無処置の雌ラットを交配させた場合には、生殖能への影響は認められなかったことから、本試験で認められた受胎能への影響は雄に対する本薬の投与によるものではないと判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット (SD、22 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、25、250 及び 1,000mg/kg/日が妊娠 6~17 日まで反復経口投与された。

母動物への影響として、25mg/kg/日以上群で妊娠後期の体重の低値及び体重増加抑制が認められたが、妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を引いた調整後の妊娠 0~20 日目の体重増加は対照群と差が認められなかったことから、着床後胚損失率の増加によるものと判断された。

胚・胎児発生への影響として、25mg/kg/日以上で着床後胚損失率及び吸収胚数の増加、生存胎児数及び同腹児数の減少、胎児体重の減少、胎児の内臓異常（膀胱欠損及び甲状腺欠損）及び骨格異常（腰椎及び胸椎の癒合並びに異常配列）、内臓変異（腎空胞化、腎乳頭未発達及び尿管拡張）、並びに骨化変異（肋骨短縮及び胸骨分節未骨化）、250mg/kg/日以上で第13肋骨の欠如、1,000mg/kg/日群で腕頭動脈無発生の頻度増加が認められた。

以上より、本試験における母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に関する本薬の無毒性量は、それぞれ1,000mg/kg/日及び25mg/kg/日未満と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ（NZW、20例/群）に本薬0（溶媒対照）、10、100及び250mg/kg/日が妊娠7～19日に反復経口投与された。陽性対照群（NZW、5例）にはサリドマイド180mg/kg/日が経口投与された。

母動物への影響として、100mg/kg/日以上で体重増加抑制、トリグリセリド値の低下及び脾臓重量の低下、250mg/kg/日群で赤血球数、Hb及びHCTの減少、カルシウム及び無機リンの増加が認められた。

胚・胎児への影響として、10mg/kg/日以上で心臓の形成異常頻度の増加傾向（250mg/kg/日群で有意に増加）、100mg/kg/日以上で着床後胚損失率の増加、胎児体重低下、並びに胎児1匹に四肢の回転及び短尾、250mg/kg/日群で胎児の四肢異常（前肢又は後肢の回転又は屈曲、及び指の欠損又は未結合）及びそれに関連する骨格異常（中手骨の未骨化、指骨及び中手骨の異常配列、指の欠損、指骨の未骨化、及び頸骨の短縮、未骨化又は湾曲）、中等度の側脳室拡大、右鎖骨下動脈の位置異常、肺中葉欠損、低位腎、肝臓の形態異常、骨盤の骨化遅延又は未骨化、過剰肋、並びに骨化足根骨の減少が認められた。これらの胎児への影響はサリドマイド投与群で認められた所見（前肢又は後肢の回転又は屈曲、及び指の欠損又は未結合）と酷似していると判断された。

以上より、本試験における母体及び胚・胎児発生に関する本薬の無毒性量は、それぞれ10mg/kg/日及び10mg/kg/日未満と判断された。なお、10mg/kg/日における妊娠19日のAUC_{24h}（418ng・h/mL）は、臨床曝露量*の約0.6倍であった。

*: 国内第I相試験（CC-4047-MM-004試験）において、MM患者に本薬4mg反復経口投与した際の、投与10日目のAUC_{24h}（平均値）は713.8ng・h/mLであった。

(6) その他の毒性試験

1) サル28日間反復経口投与免疫毒性試験及び30日間回復試験

カニクイザル（雌雄各6例/群）に本薬0（溶媒対照）及び2mg/kg/日が28日間経口投与され、各群の雌雄各2例では30日間の回復期間が設定され、回復性が検討された。また、NK細胞活性、顆粒球及び単球の機能並びに試験12日にKeyhole limpet hemocyanin（以下、「KLH」）投与後のKLH特異的IgM及びIgG産生についても検討された。

2mg/kg/日群の1/12例に摂餌量減少、水様便及び体重減少が認められたため、投与22日目に切迫屠殺された。当該切迫屠殺例において、CD3陰性/CD16陽性NK細胞の細胞数及び機能低下、並びにCD3陰性/CD14陽性単球数の増加が認められ、これらの本薬投与に関連する免疫への作用が、状態不良に関連している可能性があると判断された。その他にリンパ組織の胚中心、皮質、髄質及び副皮質にリンパ球枯渇が認められ、関連する末梢血リンパ球数の減少及び胸腺萎縮が認められた。

投与終了後まで生存した動物で本薬投与に関連した免疫毒性所見として、一次及び二次液性免疫反応（KLH投与後のKLH特異的IgM及びIgG産生低下）、末梢血リンパ球（CD20陽性Bリンパ球、CD3陽性Tリンパ球、CD3陽性/CD4陽性ヘルパーTリンパ球、CD3陽性/CD8陽性細胞傷害性Tリンパ球、CD3陰性/CD16陽性NK細胞及びCD3陰性/CD14陽性単球）の減少、骨髄リンパ球の細胞充実性低下、胸腺重量の減少、脾臓重量の増加、胸

腺萎縮、脾臓のリンパ球枯渇、リンパ球溶解、赤脾髄細胞の増加、下顎・腸間膜リンパ球枯渇、並びに傍皮質領域の膨張が認められた。しかし、顆粒球、単球及びNK細胞機能に関しては本薬投与に関連する所見は認められなかった。

さらに、本薬投与に関連する所見として、水様便、胃潰瘍及び粘膜出血が認められた。

回復群では、CD20陽性Bリンパ球の減少は部分的に回復し、その他の所見については、胸腺重量の減少、下顎リンパ節傍皮質の膨張及び腸間膜リンパ節胚中心のリンパ球枯渇を除き回復した。

以上の結果より、本薬2mg/kg/日投与は自然免疫（顆粒球、単球及びNK細胞機能）に影響を及ぼさないが、獲得免疫に対しては影響する（T細胞依存性反応及びリンパ球減少）と判断された。

2) 光毒性について

本薬の光毒性初期評価において、波長392nmの吸収ピークでモル吸光係数5,462であり、基準となる1,000を超えたが、光安定性試験では細胞毒性を有する光反応物質の形成は認められなかった。また、薬物動態試験において、本薬投与後に皮膚及び眼においても本薬の局在が認められたが投与12時間後には定量限界未満となっていたこと及び各組織での半減期は0.5～8.0時間となっていたこと（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 組織分布」の項参照）から、光毒性が惹起されるリスクは低いと判断された。さらに、米国セルジーン社の安全性情報データベース（20██年██月██日データカットオフ）に収集されている本薬の投与を受けた1,577例の安全性データ及び市販後調査において、光毒性に関連した事象は認められていない。

以上より、本薬の光毒性リスクは低いと考えられたため、光毒性試験を実施する必要はないと判断された。

<審査の概略>

機構は、本薬がサリドマイドと同様に催奇形性の可能性を有しており、臨床予定投与量条件下の曝露においても奇形発現の可能性が示唆されることから、本薬の臨床使用に際しては極めて慎重な取扱いが必要と考える。なお、催奇形性を除いては、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められていないと判断した。

(1) 毒性試験で認められた本薬の毒性プロファイルの種差について

機構は、げっ歯類（マウス及びラット）とサルとの反復経口投与毒性試験において本薬の一般毒性に顕著な種差が認められた原因について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の標的分子であるCRBNの種によるアミノ酸配列の違いが、本薬を含むサリドマイドアナログの活性に重要であり（Nat Struct Mol Biol 2014; 21: 803-9）、CRBNのサリドマイドアナログ結合部位において、³⁸⁰His（ヒスチジン）*及び³⁸²Trp（トリプトファン）*がサリドマイドアナログのグルタリイミド環との結合に重要である（Nature 2014; 512: 49-53）。この³⁸⁰His直前のアミノ酸がマウス及びラットではバリンであるのに対し、ヒト、サル及びウサギではグルタミン酸である。本薬による細胞増殖抑制及びIKZF1/3分解を指標とした際、このアミノ酸の違いにより、マウスCRBNは本薬に反応しないことが示された（Nat Struct Mol Biol 2014; 21: 803-9）。これらの作用は本薬の重要な薬理反応であることから、マウスのCRBNとヒトのCRBNは本薬に対して全く異なる反応をすると考えられた。

*: アミノ酸番号は種により異なり、当該記載はニワトリのアミノ酸配列を基にした。

以上より、反復経口投与毒性試験で認められたマウス及びラットとサルとの毒性プロファイルに差異が生じた主要因として、本薬の標的分子であるCRBNの種差があることが

考えられる。当該 CRBN の種差に関する知見から、マウス及びラットを用いた毒性試験結果のヒトへの外挿性は乏しいと考えられるが、サル反復経口投与毒性試験及びウサギ生殖発生毒性試験の結果を基に、本薬の毒性は適切に評価可能であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) サルにおける AML 様症状について

機構は、サル 9 カ月間反復経口投与毒性試験において認められた AML 様症状発現の原因及び臨床における AML を含む発がんリスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は、サイトカイン産生を介する免疫抑制又は NK 様細胞に対する免疫亢進を誘起する。本薬によるサイトカイン産生を介した免疫抑制が、発がん刺激である腫瘍細胞周囲の微小環境の変化と関連すること、及びヒトでの AML 発症の重要な要因であることが報告されている (Leukemia 2012; 26: 422-3) ことから、カンクイザルにおける AML 様症状の発現についても本薬による免疫抑制に起因するものと考えられる。

また、下記の点を踏まえると、本薬の臨床使用時においても AML を含む発がんリスクは否定できないと考える。

- ・ サルにおいて AML 様症状が認められた 1.0mg/kg/日投与群の投与 272 日目の雌の AUC_{24h} (6,540ng・h/mL) は臨床曝露量*の約 9.2 倍であるものの、AML 様症状に関する無毒性量 0.1mg/kg/day の投与 272 日目における AUC_{24h} (雌 211ng・h/mL、雄 227ng・h/mL) は臨床曝露量*の約 0.3 倍であること。
- ・ サルにおいて AML 様症状が発現した要因と考えられる免疫抑制は、本薬の主薬理作用であること。
- ・ 本薬の臨床試験において、基底細胞癌等の悪性腫瘍発現が報告されていること。

*：国内第 I 相試験 (CC-4047-MM-004 試験) において、MM 患者に本薬 4mg 反復経口投与した際の、投与 10 日目の AUC_{24h} (平均値) は 713.8ng・h/mL であった。

機構は、申請者の説明を了承した。本薬の臨床使用時における二次発がんについては、「4. (iii) <審査の概略> (3) 12) ③二次発がん」の項において議論する。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ポマリドミド (以下、「本薬」) の臨床試験で使用された主な製剤として、処方 1 の 1 及び 5mg カプセル剤、処方 3 の 0.5、1、2、3、4 及び 5mg カプセル剤、並びに処方 4 の 2mg カプセル剤がある。製剤に含有される添加剤について、処方 1 ()、及び () から、処方 3 及び 4 (D-マンニトール、アルファー化デンプン及びフマル酸ステアリルナトリウム) に変更された。処方 3 の製剤は、① mg カプセル剤、並びに② mg であり、また上記①及び②の製剤間。処方 mg カプセル剤は、処方 mg 製剤である。

多発性骨髄腫 (以下、「MM」) 患者を対象とした本薬の臨床試験のうち、海外第 I 相試験 (CC-4047-MM-001 試験) では処方 1 のカプセル剤が使用されたが、当該試験以降に実施された海外第 I / II 相試験 (CC-4047-MM-002 試験)、海外第 III 相試験 (CC-4047-MM-003 試験)、国内第 I 相試験 (CC-4047-MM-004 試験) 及び国内第 II 相試験 (CC-4047-MM-011 試験) では処方 3 のカプセル剤が使用された。なお、市販予定製剤は処方 3 の 1mg、2mg、3mg 及び 4mg カプセル剤であり、うち 1mg カプセル剤及び 2mg カプセル剤、並びに 3mg カプセル剤及び 4mg カプセル剤の製剤間で、溶出試験による生物学的同等性が確認され

ている。

(1) 定量法

本薬のヒト血漿、尿及び精液中濃度は LC/MS/MS 法により測定された。ヒト血漿中濃度の定量下限値は 0.2ng/mL (CC-4047-1398/132 試験)、0.25ng/mL (CC-4047-CP-005 試験、CC-4047-CP-006 試験、CC-4047-CP-007 試験、CC-4047-MM-003 試験及び CC-4047-MM-004 試験)、0.4ng/mL (CC-4047-MM-001 試験) 又は 0.5ng/mL (CC-4047-MM-002 試験) であった。また、ヒト尿及び精液中濃度の定量下限値は、それぞれ 20 及び 0.5ng/mL であった。

(2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.1 : CC-4047-CP-005 試験<20 年 月 月>)

健康成人 28 例を対象に、①処方 3 及び 4 の 2mg カプセル剤を用いて、絶食下 (投与前 10 時間以上) に本薬 2mg を単回経口投与し、処方 3 の 2mg カプセル剤と処方 4 の 2mg カプセル剤との生物学的同等性 (以下、「BE」) を検討すること、並びに②処方 4 の 2mg カプセル剤を用いて、絶食下又は高脂肪食 (計 800~1,000kcal のうち約 50%が脂肪) 摂取後に本薬 2mg を単回経口投与し、本薬の薬物動態 (以下、「PK」) に及ぼす食事の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。

①について、本薬の AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 (処方 4/処方 3) [90%信頼区間 (以下、「CI」)] はいずれも 0.96 [0.92, 1.01] であったが、 C_{max} の幾何平均値の比 (処方 4/処方 3) [90%CI] は 0.73 [0.70, 0.76] であり、 C_{max} の 90%CI は BE の判定基準 (0.80~1.25) を満たさなかったことから、本試験以降の臨床試験において、処方 4 の 2mg カプセル剤は使用しなかった、と申請者は説明している。

②について、処方 4 の 2mg カプセル剤を絶食下又は高脂肪食摂取後に投与した際の本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。絶食下投与と食後投与との間で、本薬の $t_{1/2}$ 、CL/F 及び V_z/F に明確な差異は認められなかったが、絶食下投与と比較して、本薬の T_{max} は食後投与で遅延した。また、本薬の AUC_{0-t} 、 AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比 (食後投与/絶食下投与) [90%CI] は、それぞれ 0.92 [0.88, 0.95]、0.92 [0.89, 0.95] 及び 0.76 [0.72, 0.80] であり、絶食下投与と比較して、食後投与で C_{max} が低値を示した。なお、食後投与において、本薬の C_{max} の低下及び T_{max} の遅延が認められた機序について、食事による胃内容排出速度の低下が考えられる、と申請者は説明している。

食事条件別の本薬 (処方 4 の 2mg カプセル剤) の PK パラメータ

食事条件	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	T_{max}^* (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
絶食下	28	22.8 (17.6)	262 (22.3)	267 (22.4)	3.00 (2.50, 6.00)	7.01 (14.2)	7.5 (22.4)	75.8 (17.4)
食後	26	17.4 (14.9)	245 (21.6)	250 (21.3)	6.00 (4.00, 8.00)	7.4 (13.7)	7.99 (21.3)	85.3 (16.2)

幾何平均値 (変動係数%)、*: 中央値 (範囲)

(3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.1 : CC-4047-CP-007 試験<20 年 月 月>)

健康成人 72 例を対象に、処方 3 のカプセル剤を用いて、本薬を絶食下で単回経口投与し、①4mg カプセル剤 1 カプセルと 2mg カプセル剤 2 カプセルとの BE を検討すること、並びに②3mg カプセル剤 1 カプセルと 2mg カプセル剤 1 カプセル及び 1mg カプセル剤 1 カプセルの BE を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。

①について、本薬の AUC_{0-t} 、 AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比 (4mg カプセル剤 1 カプセル/2mg カプセル剤 2 カプセル) [90%CI] はそれぞれ 1.05 [1.01, 1.08]、1.05 [1.01, 1.08] 及び 1.04 [0.99, 1.09] であり、本薬の AUC_{0-t} 、 AUC_{inf} 及び C_{max} の 90%CI はいずれも BE の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であった。

②について、本薬の AUC_{0-t} 、 AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比 (3mg カプセル剤 1 カプセル/2mg カプセル剤 1 カプセル及び 1mg カプセル剤 1 カプセル) [90%CI] はそれぞれ 1.03 [1.00, 1.06]、1.03 [1.00, 1.06] 及び 1.03 [0.99, 1.07] であり、本薬の AUC_{0-t} 、 AUC_{inf} 及び

C_{\max} の 90%CI はいずれも BE の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であった。

以上より、処方 3 のカプセル剤について、4mg カプセル剤 1 カプセルと 2mg カプセル剤 2 カプセル、並びに 3mg カプセル剤 1 カプセルと 2mg カプセル剤 1 カプセル及び 1mg カプセル剤 1 カプセルは生物学的に同等であることが示された、と申請者は説明している。

(4) 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響に関する申請者の考察

本薬の溶解度は、pH 1.2、4.5 及び 6.8 の緩衝液中において、それぞれ 15.04、14.64 及び 13.15 μ g/mL であり、pH によらず同程度であった。また、0.1mol/L の塩酸、pH4.5 及び 6.8 の緩衝液を用いた溶出試験において、製剤からの本薬の溶出性は pH によらず同等であると判定された。

以上より、本薬の溶解性及び製剤からの本薬の溶出性に明確な pH 依存性は認められていないことから、胃内 pH の変動が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

<審査の概略>

食事の影響について

機構は、申請時点において、本薬の PK に及ぼす食事の影響に関する検討は、市販予定製剤 (処方 3) ではなく、処方 4 の 2mg カプセル剤を用いて行われていたこと (「<提出された資料の概略> (2) 海外第 I 相試験」の項参照) から、市販予定製剤を投与した際の本薬の PK に及ぼす食事の影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

市販予定製剤を投与した際の本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討した臨床試験成績として、承認申請時に実施中であった海外第 I 相試験 (CC-4047-CP-011 試験) の成績が得られた。当該試験成績の概略は、以下のとおりである。

健康成人 28 例を対象に、処方 3 の 4mg カプセル剤を用いて、絶食下又は高脂肪食 (計 800~1,000kcal のうち約 50%が脂肪) 摂取後に本薬 4mg を単回経口投与し、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。処方 3 の 4mg カプセル剤を絶食下又は高脂肪食摂取後に投与した際の本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。絶食下投与と食後投与との間で、本薬の $t_{1/2}$ 、CL/F 及び V_z/F に明確な差異は認められなかったが、絶食下投与と比較して、本薬の T_{\max} は食後投与で遅延した。また、本薬の AUC_{0-t} 、 AUC_{inf} 及び C_{\max} の幾何平均値の比 (食後投与/絶食下投与) [90%CI] は、それぞれ 0.92 [0.90, 0.94]、0.92 [0.90, 0.94] 及び 0.73 [0.69, 0.78] であった。

食事条件別の本薬 (処方 3 の 4mg カプセル剤) の PK パラメータ

食事条件	n	C_{\max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	T_{\max}^* (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
絶食下	27	73.4 (19.5)	734 (22.1)	744 (22.1)	2.02 (0.5, 6.0)	7.29 (15.2)	5.38 (22.1)	56.5 (16.7)
食後	25	53.8 (17.2)	667 (20.9)	675 (20.9)	5.98 (3.0, 6.0)	7.01 (14.0)	5.92 (20.9)	59.9 (15.9)

幾何平均値 (変動係数%)、* : 中央値 (範囲)

以上より、市販予定製剤を用いた検討においても、CC-4047-CP-005 試験の結果 (「<提出された資料の概略> (2) 海外第 I 相試験」の項参照) と同様、本薬の AUC は食後投与と絶食下投与との間で同程度であったが、本薬の C_{\max} は絶食下投与と比較して食後投与で低下する傾向が認められた。しかしながら、本薬の C_{\max} と有効性及び安全性との間に明確な関連は認められておらず (「(ii) <提出された資料の概略> (6) 曝露量と有効性及び安全性との関連」の項参照)、当該 C_{\max} の変動は临床上重要ではないと考えられ、また、本薬の用法・用量に食事の規定を設定しなかった海外第 III 相試験 (CC-4047-MM-003 試験) 及び国内第 II 相試験 (CC-4047-MM-011 試験) において、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の有効性及び安全性が示されたことから、本薬の用法・用量において、食事に関する内容を設定する必要性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

健康成人及び MM 患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及びデキサメタゾン（以下、「DEX」）、ボルテゾミブ、ケトコナゾール、フルボキサミンマレイン酸塩（以下、「フルボキサミン」）又はカルバマゼピンとの併用投与時について検討された。

(1) 健康成人

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : CC-4047-1398/132 試験<19■■年■月〜■■月>)

健康成人 30 例（本薬群 20 例、プラセボ群 10 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした単盲検無作為化試験が実施された。本薬 1、5、10、25 又は 50mg を絶食下で単回経口投与し、本薬の血漿及び尿中濃度が検討された（下表）。

検討された用量範囲において、本薬の AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} は概ね用量比例性を示したが、 C_{max} は用量比を下回って上昇した。本薬の C_{max} が用量比を下回って上昇した理由について、本薬は溶解性が低いことから、投与量の増加に伴い吸収速度が低下した可能性が考えられる、と申請者は説明している。本薬の $t_{1/2}$ 及び CL/F は、用量によらず概ね一定であった。

投与 48 時間後における本薬の尿中排泄率 (Fe) はいずれの用量においても 3%未満と低値を示した。本薬の腎クリアランス (以下、「 CL_R 」) は、10~50mg 群では同程度であったが、5mg 群ではその他の群と比較して低値を示す傾向が認められた。本薬の CL_R が 5mg 群で低値を示したことについて、尿中本薬濃度が定量可能であった測定時点は、25 及び 50mg 群では投与 48 時間後まで、10mg 群では投与 24 時間後までであったのに対し、5mg 群では投与 16 時間後までに全例で尿中本薬濃度が定量下限未満まで低下したことを考慮すると、尿中の本薬が定量可能であった測定時点に投与群間で差異が認められたことに起因する可能性があると考え、と申請者は説明している。

単回投与時における血漿及び尿中の本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	血漿中							尿中	
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	T_{max}^* (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)	Fe (%)	CL_R (mL/min)
1	4	11.2 (18.1)	118 (17.7)	122 (17.3)	3.00 (0.50, 4.00)	8.65 (14.6)	137 (17.3)	102 (21.8)	—	—
5	4	51.8 (12.2)	516 (21.3)	529 (21.5)	2.50 (1.50, 3.00)	10.1 (14.2)	158 (21.5)	138 (29.9)	1.37 (30.8)	6.66 (12.2)
10	4	80.8 (11.3)	911 (13.5)	930 (14.0)	3.25 (2.00, 6.00)	8.17 (33.7)	179 (14.0)	127 (32.0)	2.41 (22.1)	13.3 (13.3)
25	4	176 (19.7)	2,647 (20.6)	2,778 (21.1)	3.25 (2.00, 6.00)	10.8 (23.7)	150 (21.1)	140 (31.9)	2.66 (30.2)	12.3 (33.0)
50	4	288 (30.9)	4,730 (30.4)	5,001 (31.5)	6.00 (3.00, 8.00)	9.69 (42.9)	167 (31.5)	140 (50.5)	2.84 (23.4)	14.4 (17.8)

幾何平均値（変動係数%）、*：中央値（範囲）、—：算出せず

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.2 : CC-4047-CP-006 試験<2011 年 9 月〜11 月>)

健康成人 33 例（本薬群 24 例、プラセボ群 9 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした二重盲検無作為化試験が実施された。本薬 0.5、1 又は 2mg を 1 日 1 回（以下、「QD」）反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。また、本薬 2mg 群において、精液中本薬濃度が検討された。なお、精液検体は、投与開始 1 日目の投与前及び投与開始 4 日目の投与 4 時間後に採取された。

本薬は多相性の消失推移を示し、投与 5 日目（最終投与）における血漿中本薬濃度は、0.5 及び 1mg 群では投与 36 時間後までに、2mg 群では投与 48 時間後までに検出下限 (0.25ng/mL) 未満となった。投与 1 及び 5 日目の検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね用量比例性を示した。投与 1 日目と比較して、投与 5 日目における

本薬の C_{\max} 及び AUC_{0-24} は高値を示した。本薬の血漿中トラフ濃度は投与 3 日目までに概ね定常状態に達した。また、 CL/F 及び V_z/F は用量によらず概ね一定であった。

投与 4 日目の投与 4 時間後における精液中本薬濃度の幾何平均値は 16.4ng/mL であった。当該精液中濃度は、投与 5 日目における投与 4 時間後の平均血漿中濃度 (24.5ng/mL) の約 67%に相当した。

反復投与時における血漿中の本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	測定日 (日)	n	C_{\max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	T_{\max}^* (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)
0.5	1	8	6.73 (17.8)	58.6 (24.5)	—	—	1.75 (1.00, 3.00)	—	—	—
	5		7.69 (20.8)	66.5 (24.0)	68.8 (28.2)	73.7 (27.7)	2.00 (1.00, 4.00)	6.96 (22.2)	113 (27.6)	68.1 (12.7)
1	1	8	13.1 (18.0)	95.0 (35.4)	—	—	1.76 (1.00, 3.00)	—	—	—
	5		13.6 (18.2)	103 (39.4)	106 (46.7)	110 (45.3)	1.50 (1.50, 3.10)	5.67 (34.2)	152 (45.3)	74.3 (14.2)
2	1	8	28.5 (18.6)	232 (24.5)	—	—	2.25 (1.50, 4.00)	—	—	—
	5		30.6 (26.2)	242 (25.0)	254 (28.0)	259 (26.7)	2.25 (1.50, 4.00)	6.33 (16.5)	129 (26.8)	70.5 (16.0)

幾何平均値 (変動係数%)、*：中央値 (範囲)、—：該当せず

3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.3 : CC-4047-CP-004試験<20 年 月～ 月>)

健康成人 8 例を対象に、本薬のマスバランス及び代謝プロファイルを検討することを目的とした非盲検試験が実施された。 ^{14}C 標識した本薬 (ラセミ体 (「2. <審査の概略> 光学純度の管理について」の項参照)) 2mg を絶食下で単回経口投与し、放射能の全血及び血漿中濃度、並びに S 体及び R 体の血漿中濃度が検討された (下表)。なお、血漿中本薬濃度は、S 体及び R 体の血漿中濃度の合計とされた。

血漿中放射能に対する全血中放射能の割合は、投与後 48 時間までに 74.88～111.5%であったことから、放射能が赤血球へ移行すると考えられる、と申請者は説明している。本薬の未変化体に対する S 体の C_{\max} 及び AUC_{0-t} の割合はそれぞれ 52 及び 49%であり、本薬の未変化体に対する R 体の C_{\max} 及び AUC_{0-t} の割合はそれぞれ 49 及び 50%であったことから、S 体及び R 体は血漿中で約 1 : 1 の割合で存在することが示唆された。

血漿中放射能に対する血漿中未変化体の放射能の AUC_{0-t} の割合は 69.6%であり、血中放射能のほとんどは未変化体由来することが示唆された。主な血漿中代謝物として、M2 (3-アミノフタル酸)、M11 (加水分解物)、M12 及び M13 (ともに M17 (水酸化体) のグルクロン酸抱合体)、並びに M16 (水酸化体) 及び M17 が認められたが、血漿中放射能に対する各代謝物の放射能の AUC_{0-t} の割合はいずれも 10%未満であった。

投与 72 時間後までの放射能の尿中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) 及び投与 96 時間後までの放射能の糞中排泄率はそれぞれ 72.1 及び 15.3%であり、放射能は主に尿中に排泄されたが、未変化体は尿中にほとんど排泄されなかった (尿中排泄率: 2.17%)。投与 72 時間後までの尿中において、主な代謝物として M11、M12 及び M13 が認められた (尿中排泄率はそれぞれ 23.3、17.1 及び 12.4%)。また、投与 96 時間後までの未変化体の糞中排泄率は 7.72%であり、糞中代謝物として M10、M11、M17 及び M18 が認められたが、糞中排泄率はいずれも微量 (2.78%以下) であった。以上より、ヒトにおける本薬の主な代謝経路は加水分解、水酸化、及び水酸化体のグルクロン酸抱合であることが推定された、と申請者は説明している。

本薬、S 体、R 体及び放射能濃度の PK パラメータ

測定対象	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	T _{max} ^{*5} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	V _z /F (L)
本薬	8	12.95 ± 3.93	136.65 ± 67.23	189.05 ± 51.81 ^{*6}	3.00 (2.00, 6.00)	8.90 ± 3.40 ^{*6}	9.85 ± 2.72 ^{*6}	116.49 ± 14.13 ^{*6}
S 体	8	6.78 ± 1.99	66.88 ± 34.08	84.27 ± 28.77 ^{*6}	3.00 (1.00, 6.00)	8.21 ± 3.34 ^{*6}	22.84 ± 9.02 ^{*6}	247.53 ± 73.41 ^{*6}
R 体	8	6.36 ± 2.08	67.68 ± 33.84	116.61 ± 11.55 ^{*7}	3.00 (2.50, 6.00)	12.01 ± 1.75 ^{*7}	15.82 ± 3.27 ^{*7}	268.74 ± 16.68 ^{*7}
放射能	8	15.14 ± 2.68 ^{*1}	224.75 ± 98.95 ^{*3}	260.20 ± 101.99 ^{*3}	2.50 (1.00, 4.00)	10.21 ± 1.93	7.96 ± 2.43	112.69 ± 26.20
	8	12.10 ± 2.19 ^{*2}	188.58 ± 88.23 ^{*4}	225.09 ± 94.14 ^{*4}	3.25 (1.00, 4.00)	11.21 ± 2.52	—	—

算術平均値±標準偏差、*1：ngEq/mL、*2：ngEq/g、*3：ngEq・h/mL、*4：ngEq・h/g、*5：中央値（範囲）、*6：n=4、*7：n=3、—：該当せず

(2) がん患者

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.1 及び 5.3.3.2.2：CC-4047-MM-001 試験<20 年 月～20 年 月>)

MM 患者 45 例 (PK 解析対象は 28 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本試験はコホート 1 及び 2 から構成され、コホート 1 では本薬 1、2、5 又は 10mg を QD 反復経口投与、コホート 2 では本薬 1、2、5 又は 10mg を 2 日に 1 回 (以下、「QOD」) 反復経口投与することとされた。血漿中本薬濃度の検討はコホート 1 及びコホート 2 (本薬 5mg 投与例のみ) において実施された (下表)。

投与 1 日目における本薬の AUC_{0-τ}、AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} は検討された用量範囲で概ね用量比例性を示したが、C_{max} は用量比を下回って上昇した。本薬 1 又は 2mg QD 投与時において、投与 1 日目と比較して、投与 28 日目における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-τ} は高値を示し、反復投与による本薬の蓄積が認められた。なお、本薬 5mg QD 投与時においては、投与 1 日目と投与 28 日目との間で本薬の C_{max} 及び AUC_{0-τ} に明確な差異は認められなかったが、投与 28 日目における PK 解析対象が少数例での検討であることから、個体間変動に起因する偶発的なものである可能性が考えられる、と申請者は説明している。本薬の t_{1/2} は用量及び測定日によらず概ね一定であった。

本薬の PK パラメータ

	用法・用量	n	測定日 (日)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	T _{max} * ¹ (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	V _z /F (L)
コホート 1	1mg QD	6	1	14.6 (25.8)	132 (21.0)	149 (25.3)	2.75 (0.750, 8.00)	6.76 (46.5)	112 (25.3)	65.3 (38.9)
		5	28	22.2 (34.2)	256* ³ (42.4)	—	3.00 (2.00, 6.00)	6.45* ² (5.23)	65.1* ³ (42.4)	42.4* ² (28.6)
	2mg QD	8	1	24.5 (34.6)	205 (39.3)	232 (43.3)	2.50 (0.750, 4.00)	7.21 (18.1)	144 (43.3)	89.7 (36.4)
		7	28	31.9 (40.6)	306* ⁴ (55.4)	—	2.92 (0.500, 4.00)	7.87* ⁴ (25.2)	109* ⁴ (55.4)	74.2* ⁴ (28.9)
	5mg QD	6	1	45.2 (20.9)	493 (39.3)	598 (51.4)	2.50 (2.00, 6.00)	7.95 (45.5)	139 (51.4)	95.9 (22.5)
		3	28	48.1 (95.1)	502 (93.2)	—	4.00 (3.00, 8.00)	6.99 (64.0)	166 (93.2)	101 (24.0)
	10mg QD	3	1	95.0 (11.1)	849 (22.5)	1009 (24.3)	1.50 (0.750, 2.50)	6.79 (7.12)	165 (24.3)	97.1 (23.3)
		0	28	—	—	—	—	—	—	—
コホート 2	5mg QOD	4	1	45.8* ² (52.8)	470* ² (93.0)	590* ² (126)	3.00* ² (1.50, 8.17)	8.92* ² (34.8)	141* ² (126)	109* ² (70.9)
		4	28	62.9* ² (62.1)	662* ² (123)	—	2.50* ² (1.58, 4.00)	8.43* ² (58.4)	126* ² (123)	91.8* ² (44.7)

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (範囲)、*2: n=3、*3: n=4、*4: n=6、—: 該当せず

2) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (5.3.5.2.3: CC-4047-MM-002 試験<2008 年 6 月～実施中 [データ カットオフ: 2011 年 4 月 1 日] >)

MM 患者 259 例 (PK 解析対象は第Ⅱ相部分の 14 例) を対象に、本薬単独投与及び本薬と DEX との併用投与 (以下、「本薬/DEX」) の安全性等を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。本試験は第Ⅰ相部分 (本薬単独投与) 及び第Ⅱ相部分 (本薬単独投与又は DEX との併用投与) から構成され、第Ⅱ相部分においては、28 日間を 1 サイクルとして、第Ⅰ相部分で決定した最大耐量である本薬 4mg を各サイクルの第 1～21 日目に QD 反復経口投与するとともに、DEX 併用投与群においては、DEX 1 回 40mg (75 歳を超える患者では 1 回 20mg) を各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与し、第 1 サイクルの第 1 及び 8 日目における血漿中本薬濃度が検討された (下表)。

DEX との併用投与の有無によらず、投与 1 日目と比較して、投与 8 日目における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} は高値を示した。投与 1 及び 8 日目における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} に本薬単独投与群と DEX 併用投与群との間で明確な差異は認められなかったことから、DEX の併用投与が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

本薬単独又は DEX 併用投与時の本薬の PK パラメータ (第 1 サイクルの第 1 及び 8 日目)

	n	測定日 (日)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} * ¹ (h)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)
本薬単独投与群	7	1	64.6 (39.2)	2.00 (1.00, 4.00)	314 (43.9)
	5	8	78.8 (27.7)	2.00 (1.00, 3.00)	411 (28.2)
DEX 併用投与群* ²	7	1	62.4 (28.1)	2.00 (1.00, 3.00)	300 (39.9)
	7	8	73.2 (35.3)	3.00 (2.00, 6.00)	382 (55.5)

幾何平均値 (変動係数%の幾何平均値)、*1: 中央値 (範囲)、*2: 1 例が DEX 20mg 投与例

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: CC-4047-MM-003 試験<2011 年 3 月～実施中 [データ カットオフ: 2013 年 3 月 1 日] >)

MM 患者 455 例を対象に、本薬/DEX 群と高用量 DEX 単独投与 (以下、「DEX 群」) の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。本薬/DEX 群では、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 4mg を各サイクルの第 1～21 日目に QD

反復経口投与するとともに、DEX 1 回 40mg（75 歳を超える患者では 1 回 20mg）を各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与し、第 1 サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目の投与前及び投与 2 時間後における血漿中本薬濃度が検討された。

血漿中本薬濃度（算術平均）は第 8、15 及び 22 日目の投与前でそれぞれ 14.56、12.48 及び 10.03ng/mL であった。また、投与 2 時間後（ T_{max} 付近）における血漿中本薬濃度（算術平均）は第 1 日目（44.28ng/mL）、第 8 日目（47.37ng/mL）及び第 15 日目（51.03ng/mL）で同様であった。

4) 国内第 I 相試験（5.3.5.2.2：CC-4047-MM-004 試験＜2012 年 4 月～実施中〔データカットオフ：2013 年 11 月 19 日〕＞）

MM 患者 12 例（PK 解析対象は 12 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本試験は耐量決定期（本薬単独投与）及び治療期（本薬と DEX との併用投与）から構成され、血漿中本薬濃度の検討は耐量決定期に実施された（治療期については、「(iii) <提出された資料の概略><評価資料> (2) 1) 国内第 I 相試験」の項参照）。耐量決定期においては、本薬投与開始 7 日前に本薬 0.5mg を単回経口投与後に、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 2 又は 4mg を第 1 日目に経口投与し、第 2 日目に休薬後、第 3～21 日目に QD 反復経口投与された（下表）。

投与 1 日目及び 8 日間反復投与後の本薬の C_{max} 、 AUC_{24} 及び AUC_{inf} は概ね用量比例性を示し、試験開始 1 日目と試験開始 10 日目との間で C_{max} 及び AUC_{24} に明確な差異は認められなかった。用量及び測定日によらず、本薬の $t_{1/2}$ 、CL/F 及び V_z/F は概ね一定であった。

本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	測定日 (日)	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (ng・h/mL)	AUC_{inf} (ng・h/mL)	T_{max}^{*1} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
0.5	1	6	9.1 (18.8)	84.9 (14.9)	92.6 (14.6)	2.0 (0.9, 4.0)	6.4 (12.4)	5.4 (14.6)	50 (18.5)
2	1	6	35.6 (15.9)	364.4 (20.3)	411.0 (26.4)	3.0 (2.0, 6.0)	6.9 (20.7)	4.9 (26.4)	48.2 (15.9)
	10 ^{*2}		37.6 (20.9)	411.5 (17.7)	463.6 (19.4)	3.0 (1.0, 4.0)	7.3 (8.8)	4.9 (17.7)	45.6 (15.4)
4	1	6	70.2 (49.7)	685.7 (43.1)	750.1 (44.8)	3.0 (1.0, 5.8)	6.0 (21.1)	5.3 (44.8)	46 (37.4)
	10 ^{*2}		71.2 (40.6)	713.8 (40.1)	764.3 (40.8)	4.0 (2.0, 4.0)	5.5 (24.4)	5.6 (40.1)	41.6 (42.0)

幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）*2：8 日間反復投与後（第 1 サイクルの第 2 日目は休薬）

(3) ケトコナゾール、フルボキサミン又はカルバマゼピンとの薬物相互作用試験（5.3.3.1.4：CC-4047-CP-008 試験＜2012 年 9 月～11 月＞）

健康成人 32 例を対象（PK 解析対象は 32 例）に、本薬の PK に及ぼすケトコナゾール（CYP3A4 及び P-gp 阻害剤）及びフルボキサミン（CYP1A2 阻害剤）又はカルバマゼピン（CYP3A4 誘導剤）の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本試験はパート 1 及び 2 から構成され、①パート 1 における用法・用量は、本薬単独投与期では本薬 4mg を単回経口投与、ケトコナゾール併用投与期又はケトコナゾール及びフルボキサミン併用投与期ではケトコナゾール 200mg 若しくはケトコナゾール 200mg 及びフルボキサミン 50mg を第 1～7 日目まで 1 日 2 回反復経口投与し、第 5 日目に本薬 4mg を単回経口投与することとされ、②パート 2 における用法・用量は、本薬単独投与期では本薬 4mg を単回経口投与、カルバマゼピン併用投与期ではカルバマゼピン 100mg を第 1 日目及び第 2～3 日目にそれぞれ 1 日 1 回及び 1 日 2 回反復経口投与し、200mg を第 4～11 日目まで 1 日 2 回反復経口投与するとともに、第 10 日目に本薬 4mg を単回経口投与することとされた。

パート 1 について、本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の本薬の C_{max} 及

び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.07 [1.01, 1.14] 及び 1.19 [1.10, 1.28] であり、本薬単独投与時に対するケトコナゾール及びフルボキサミン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.21 [1.14, 1.30] 及び 2.46 [2.26, 2.67] であった。また、本薬単独投与時、ケトコナゾール併用投与時並びにケトコナゾール及びフルボキサミン併用投与時における本薬の $t_{1/2}$ は、それぞれ 6.07、6.77 及び 12.37 時間であった。以上より、ケトコナゾール及びフルボキサミンとの併用投与により、本薬の AUC_{inf} は約 2.5 倍に上昇し、また $t_{1/2}$ は約 2 倍に延長した。

パート 2 について、本薬単独投与時に対するカルバマゼピン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.75 [0.68, 0.83] 及び 0.80 [0.73, 0.87] であり、また本薬単独投与時及びカルバマゼピン併用投与時における本薬の $t_{1/2}$ は、それぞれ 6.05 及び 5.85 時間であった。以上より、カルバマゼピン併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} について、本薬単独投与時と比較してわずかに低下したが、明確な差異は認められなかった。

(4) 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討 (5.3.4.1.1 : CC-4047-CP-010 試験<2013 年 10 月~12 月>)

健康成人 72 例を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシン塩酸塩（以下、「モキシフロキサシン」）を対照として、Fridericia 法を用いて QT 間隔（以下、「QTcF」）に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした二重盲検無作為化クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 4 若しくは 20mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400mg を絶食下で単回経口投与することとされた。

本薬 4 及び 20mg 投与時において、プラセボ群の値で調整した QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値を算出した結果、その両側 90%CI の上限値は、いずれの測定時間においても 10msec 未満であった。なお、陽性対照であるモキシフロキサシンの投与 2~4 時間後において、プラセボ群の値で調整した QTcF のベースラインからの変化量の 90%CI の下限値は 5msec を超えていた。また、本薬 4 及び 20mg 投与時において、QTcF（連続した 3 測定時点の平均値）が 450msec を超えた被験者、及び QTcF のベースラインからの変化量が 30msec を超えた被験者は認められなかった。さらに、血漿中本薬濃度と QTcF 間隔との間に明確な関連は認められなかった。

以上より、本薬の投与により臨床的に意義のある QTcF の延長作用を示す可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

(5) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CC-4047-CP-006 試験及び CC-4047-CP-007 試験) 並びに MM 患者を対象とした海外第 I 相試験 (CC-4047-MM-001 試験及び CC-4047-MM-005 試験)、海外第 I / II 相試験 (CC-4047-MM-002 試験) 及び海外第 III 相試験 (CC-4047-MM-003 試験) から得られた PK データ (236 例、3,909 測定時点) に基づき、1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルを用いた非線形混合効果モデル法 (NONMEM (Ver.7.2)) により母集団 PK (以下、「PPK」) 解析が実施された。本薬の CL/F 及び V_2/F に対する共変量として、年齢、性別、体重、民族、人種、アルブミン、総ビリルビン、総タンパク質、アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)、アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 及びクレアチニンクリアランス (以下、「CLcr」) が検討された。本解析結果について、申請者は以下のように説明している。

- CL/F に対する有意な共変量として性別が、 V_2/F に対する有意な共変量として体重及び総タンパク質が選択された。ただし、 CL/F の個体間変動について、基本モデル及び共変量 (性別) を組み込んだ最終モデルでそれぞれ 44.1 及び 42.77%、また V_2/F の個体間変動について、基本モデル及び共変量 (体重及び総タンパク質) を組み込んだ最終モデルでそれぞれ 22.3 及び 18.9%と明らかな差異は認められないことから、 CL/F 及

び V_2/F の個体間変動に及ぼす上記共変量の影響は限定的であり、臨床的な意義は乏しいと考える。

- 健康成人（男性）及び MM 患者（男性及び女性はそれぞれ 79 及び 61 例）における本薬の CL/F はそれぞれ 8.52 及び 7.78L/h、 V_2/F はそれぞれ 58.3 及び 69.9L、 V_3/F はそれぞれ 8.45 及び 71.5L、みかけのコンパートメント間クリアランスはそれぞれ 1.0 及び 3.75L/h であることが推定され、健康成人と MM 患者との間で CL/F 及び V_2/F は同程度であったが、 V_3/F 及びみかけのコンパートメント間クリアランスは健康成人と比較して MM 患者で高値を示した。健康成人と MM 患者との間で V_3/F 及びみかけのコンパートメント間クリアランスに差異が認められた理由として、本薬が MM 患者の腫瘍に分布することに起因すると考える。

(6) 曝露量と有効性及び安全性との関連

MM 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (CC-4047-MM-002 試験) 及び海外第 III 相試験 (CC-4047-MM-003 試験) の結果を基に、本薬 4mg を反復投与した際の定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC_{24} と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC_{24} は上記の PPK モデル (「(5) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照) を用いて推定された。

1) 曝露量と有効性との関連

定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC_{24} と、国際骨髄腫ワーキンググループ (以下、「IMWG」) 基準に基づく腫瘍縮小効果との関連を検討した。その結果、最良部分奏効 (VGPR) 3 例、病勢安定 (SD) 37 例、病勢進行 (PD) 9 例、部分奏効 (PR) 13 例、評価不能 (NE) 2 例及び評価可能*7 例における本薬の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 51.4、41.6、47.5、48.5、47.2 及び 49ng/mL、 AUC_{24} の幾何平均値はそれぞれ 574.1、602、510.5、517.3、615 及び 450.7 ng・h/mL であり、定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC_{24} と IMWG 基準に基づく腫瘍縮小効果との間に明確な関連は認められなかった。

*: 本薬投与前の臨床検査データ (M タンパク等) は収集されたが、投与開始後の有効性評価のための臨床検査データが収集されなかった患者

また、定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC_{24} と、血清及び尿中 M タンパク、血清中免疫グロブリン 1、2 及び 3、血清中遊離軽鎖 1 及び 2 並びに $\beta 2$ -ミクログロブリンのベースラインからの最大変化率との関連を検討した結果、いずれも明確な関連は認められなかった。

2) 曝露量と安全性との関連

定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC_{24} と、第 1 サイクル (投与開始 28 日間) における用量調節及び休薬の有無との関連を検討した。その結果、第 1 サイクルに用量調節を行わなかった患者 71 例、及び 1 回以上の用量調節を行った患者 19 例において、本薬の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 44.8 及び 50.7ng/mL、 AUC_{24} の幾何平均値はそれぞれ 537.5 及び 646.1ng・h/mL であり定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC_{24} と用量調節の有無との間に明確な関連は認められなかった。一方、第 1 サイクルに休薬しなかった患者 65 例、及び休薬した患者 25 例において、本薬の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 43.0 及び 54.9ng/mL、 AUC_{24} の幾何平均値はそれぞれ 520 及び 673.9ng・h/mL であり、定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC_{24} はいずれも、第 1 サイクルに休薬しなかった患者と比較して、休薬した患者で統計学的に有意に高かった。

また、定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC_{24} と、好中球数、血小板数及びヘモグロビン数のベースラインからの最大変化率との関連を検討した結果、いずれも明確な関連は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

MM 患者を対象に、①本薬及び低用量 DEX を併用投与^{*}し、本薬の PK に及ぼす腎機能障害の影響を検討した海外第 I 相試験 (CC-4047-MM-008 試験) (腎機能が正常 (CL_{Cr} : 60mL/min 以上) の患者における PK の結果のみ)、並びに②本薬を単独投与した国内第 I 相試験 (CC-4047-MM-004 試験) (「<提出された資料の概略> (2) 4) 国内第 I 相試験」の項参照) で得られた本薬の PK データを基に、本薬の PK における国内外差を検討した (下表)。その結果、本薬 4mg を QD 反復経口投与した際の本薬の AUC₂₄ について、外国人と比較して日本人で低い傾向が認められたが、統計学的に有意な差ではなく、個体間変動が大きかったことに起因するものと考えられることから、日本人と外国人との間で本薬の PK に明確な差異は認められていないと考える。なお、CC-4047-MM-008 試験及び CC-4047-MM-004 試験との間で併用された薬剤は異なるものの、CC-4047-MM-002 試験の結果を基に、本薬の PK に DEX は明確な影響を及ぼさないと考えられること (「<提出された資料の概略> (2) 2) 海外第 I / II 相試験」の項参照) に基づくと、両試験間で本薬の PK を比較することは可能と考える。

^{*}: 1 サイクルを 28 日間として、本薬 4mg を各サイクルの第 1~21 日目に QD 反復経口投与するとともに、DEX 1 回 40mg (75 歳を超える患者では 1 回 20mg) を各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与することとされた。なお、第 1 サイクルのみ、DEX は第 2、8、15 及び 22 日目に投与することとされた。

日本人及び外国人における本薬の PK パラメータ

	試験名	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC ₂₄ (ng•h/mL)	T _{max} ^{*1} (h)	T _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	V _z /F (L)
日本人	CC-4047-MM-004	1	6	70.2 (49.7)	685.7 (43.1)	3.0 (1.0, 5.8)	6.0 (21.1)	88.3 (44.8)	46 (37.4)
外国人	CC-4047-MM-008	1	8	59.4 (41.3)	638.1 (43.0)	2 (1, 3.9)	7.3 (27.5)	90.0 (49.6)	56.9 (33.0)
日本人	CC-4047-MM-004	10 ^{*2}	6	71.2 (40.6)	713.8 (40.1)	4.0 (2.0, 4.0)	5.5 (24.4)	93.3 (40.1)	41.6 (42.0)
外国人	CC-4047-MM-008	21	7	79.3 (25.1)	997.9 (27.4)	3 (1, 4)	8.7 (11.5)	66.67 (27.4)	50.6 (24.6)

幾何平均値 (変動係数%)、^{*1}: 中央値 (範囲) ^{*2}: 8 日間反復投与後 (第 1 サイクルの第 2 日目は休業)

また、PPK 解析の結果、人種は本薬の PK に対する有意な共変量として選択されなかった (「<提出された資料の概略> (5) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照) ことから、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 本薬の PK に及ぼす腎機能低下の影響について

申請者は、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

下記の点から、腎機能障害が本薬の PK に明確な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- 本薬の大部分は代謝され、尿中に排泄される本薬の未変化体の割合は投与量の 2.17% であることが示されていること (「<提出された資料の概略> (1) 3) 海外第 I 相試験」の項参照)。
- PPK 解析において、CL_{Cr} (中央値 (範囲) : 100.4 (20.8, 188.2) mL/min) は本薬の PK に対する有意な共変量として選択されなかったこと。

なお、腎機能が正常 (CL_{Cr} : 60mL/min 以上) の MM 患者及び重度 (CL_{Cr} : 30mL/min 未満) の腎機能障害を有する MM 患者を対象に、本薬及び低用量 DEX を併用投与した際の

本薬の PK に及ぼす腎機能障害の影響を検討することを目的とした海外第 I 相試験 (CC-4047-MM-008 試験) が実施中である。

機構は、以下のように考える。

①海外第 I 相試験 (CC-4047-CP-004 試験) の結果に基づくと、本薬及び代謝物は主に尿中に排泄され则认为られること (「<提出された資料の概略> (1) 3) 海外第 I 相試験」の項参照)、②CL_{cr} が 45mL/min 未満の患者は本薬の臨床試験から除外されていたこと、並びに③腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験成績は現時点では得られていないことを考慮すると、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響について結論付けることは困難である。したがって、腎機能障害患者に対しては本薬を慎重に投与する必要がある旨について、添付文書等を用いて注意喚起すべきと考える。また、CC-4047-MM-008 試験について、試験成績が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(3) 本薬のPKに及ぼす肝機能低下の影響について

申請者は、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

PPK 解析の結果、アルブミン、総ビリルビン及び AST は本薬の PK に対する有意な共変量として選択されなかったこと (「<提出された資料の概略> (5) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照) から、肝機能障害が本薬の PK に明確な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

なお、肝機能低下例を対象とした海外第 I 相試験 (CC-4047-CP-009 試験) が実施中である。

機構は、以下のように考える。

①海外第 I 相試験 (CC-4047-CP-004 試験) の結果に基づくと、本薬の大部分は代謝を受けると考えられること (「<提出された資料の概略> (1) 3) 海外第 I 相試験」の項参照)、②肝トランスアミナーゼ値が施設基準値上限の 3 倍超の患者は本薬の臨床試験から除外されていたこと、及び③肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験成績は現時点では得られていないことを考慮すると、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響について結論付けることは困難である。したがって、肝機能障害患者に対しては本薬を慎重に投与する必要がある旨について、添付文書等を用いて注意喚起すべきと考える。また、CC-4047-CP-009 試験について、試験成績が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(4) 薬物動態学的相互作用について

申請者は、CYP3A4 阻害剤、CYP1A2 阻害剤及び CYP3A4 誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

- 本薬単独投与と比較して、ケトコナゾール及びフルボキサミンとの併用投与時において、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 21 及び 146%上昇した (「<提出された資料の概略> (3) ケトコナゾール、フルボキサミン又はカルバマゼピンの薬物相互作用試験」の項参照) ことから、本薬と CYP3A4 阻害剤及び CYP1A2 阻害剤の併用投与について、添付文書等を用いて注意喚起を行う必要があると考える。
- 本薬単独投与と比較して、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、ケトコナゾールとの併用投与時ではそれぞれ 7 及び 19%上昇し、カルバマゼピンの併用投与時ではそれぞれ 25 及び 20%低下することが示された (「<提出された資料の概略> (3) ケトコナゾール、フルボキサミン又はカルバマゼピンの薬物相互作用試験」の項参照)。ただし、本薬の PK の個体間変動の大きさを考慮すると、当該 C_{max} 及び AUC_{inf} の変動はいずれも臨床意義のあるものではないとされることから、本薬と CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用投与について注意喚起を行う必要性は低いと考える。

- ケトコナゾールとの併用投与時と比較して、ケトコナゾール及びフルボキサミンとの併用投与時において、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} はいずれも高値を示していることを考慮すると、本薬と CYP1A2 阻害剤を併用投与した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性は否定できないと考える。なお、本薬の PK に及ぼす CYP1A2 阻害剤（フルボキサミン）の影響を検討することを目的とした海外第 I 相試験（CC-4047-CP-012 試験）を 2014 年第 4 四半期から開始する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、実施予定の CC-4047-CP-012 試験については、試験成績が得られ次第、医療現場へ適切に情報提供する必要があると考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験、国内第 II 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 8 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 II 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 1 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	地域	試験番号	相	対象	投与例数(例)	用法・用量	主な評価項目
評価	国内	CC-4047-MM-004	I	再発又は難治性の MM	12	本薬 2 及び 4mg QD を単独、又は DEX との併用で 28 日サイクルの第 1～21 日目に経口投与	安全性 有効性 PK
		CC-4047-MM-011	II	再発の MM	36	本薬 4mg QD を DEX との併用で 28 日サイクルの第 1～21 日目に経口投与	有効性 安全性
	海外	CC-4047-CP-005	I	健康成人	28	本薬 2mg (試験製剤又は対照製剤) を絶食下又は食後に単回経口投与	PK 安全性
		CC-4047-CP-007	I	健康成人	72	本薬 4mg カプセル 1 つ又は 2mg カプセル 2 つ、及び 3mg カプセル 1 つ又は 2mg カプセル 1 つと 1mg カプセル 1 つを絶食下に単回経口投与	PK 安全性
		CC-4047-1398/132	I	健康成人	30	本薬 1、5、10、25 及び 50mg 又はプラセボを絶食下に単回経口投与	PK PD 安全性
		CC-4047-CP-006	I	健康成人	33	本薬 0.5、1 及び 2mg QD を 5 日間経口投与	PK 安全性
		CC-4047-CP-004	I	健康成人	8	[¹⁴ C] -ポマリドミド 2mg を単回経口投与	PK 安全性
		CC-4047-CP-008	I	健康成人	32	本薬 4mg QD、ケトコナゾール、フルボキサミン、又はカルマバゼピンを経口投与	PK 安全性
		CC-4047-CP-010	I	健康成人	72	本薬 4、20mg、プラセボ及びモキシフロキサシンを単回経口投与	PK 安全性
		CC-4047-MM-001	I	再発の MM	45	本薬 1、2、5 及び 10mg を 4 週間反復経口投与 (毎日又は隔日)	安全性 有効性 PK
		CC-4047-MM-002	I / II	再発の MM	38	第 I 相パート：本薬 2、3、4、5mg QD を 28 日サイクルの第 1～21 日目に経口投与	有効性 安全性 PK
					119 ①107 ②112	第 II 相パート： ①本薬 4mg QD を 28 日サイクルの第 1～21 日目に経口投与 ②本薬 4mg QD を DEX 1 回 40mg* (1、8、15、22 日目) との併用で 28 日サイクルの第 1～21 日目に経口投与	
		CC-4047-MM-003	III	再発又は難治性の MM	450 ①300 ②150	①本薬 4mg QD を DEX 1 回 40mg* (1、8、15、22 日目) との併用で 28 日サイクルの第 1～21 日目に経口投与 ②DEX 1 回 40mg* を 28 日サイクルの第 1～4、9～12、17～20 日目に投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	IFM 2009-02	II	再発の MM	84 ①43 ②41	①本薬 4mg QD を DEX 1 回 40mg (1、8、15、22 日目) との併用で 28 日サイクルの第 1～21 日目に経口投与 ②本薬 4mg QD を DEX 1 回 40mg (1、8、15、22 日目) との併用で 28 日サイクルの第 1～28 日目に経口投与	有効性 安全性
	国際共同	CC-4047-MF-002	III	骨髄線維症	250 ①167 ②83	①本薬 0.5mg QD を連日経口投与 ②プラセボ QD を連日経口投与	有効性 安全性 PK

MM：多発性骨髄腫、QD：1 日 1 回、DEX：デキサメタゾン、*：75 歳を超える患者においては 1 回 20mg

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、以下の試験が提出されている（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。健康成人を対象とした以下 1) ～7) の 7 試験について、治験期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.1 : CC-4047-CP-005 試験<20 年 月 月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.1 : CC-4047-CP-007 試験<20 年 月 月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : CC-4047-1398/132 試験<19 年 月 月>)
- 4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.2 : CC-4047-CP-006 試験<2011 年 9 月～11 月>)
- 5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.3 : CC-4047-CP-004 試験<20 年 月 月>)
- 6) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.4 : CC-4047-CP-008 試験<2012 年 9 月～11 月>)
- 7) 海外第 I 相試験 (5.3.4.1.1 : CC-4047-CP-010 試験<2013 年 10 月～12 月>)

(2) 国内臨床試験

- 1) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2.2 : CC-4047-MM-004 試験<2012 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2013 年 11 月 19 日] >)

再発又は難治性*の MM 患者（目標症例数：12 例）を対象に、本薬の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 7 施設で実施された。

*：「難治性」は過去に受けた MM に対する治療で病勢進行 (PD) を上回る効果が認められなかった場合とされた。

本試験は耐量決定期（本薬単独投与）及び治療期（本薬と DEX との併用投与）から構成された。耐量決定期における用法・用量について、本薬投与開始 7 日前に本薬 0.5mg を単回経口投与後に、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 2 又は 4mg を第 1 日目に経口投与し、第 2 日目に休薬後、第 3～21 日目に QD 反復経口投与された。治療期における用法・用量について、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 2mg 又は 4mg QD を各サイクルの第 1～21 日目に経口投与し、DEX 1 回 40mg（75 歳を超える患者では 1 回 20mg）を各サイクルの第 1、8、15、22 日目に経口投与で併用することとされた。

本試験に登録された 12 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

第 1 サイクルまでが用量制限毒性（以下、「DLT」）の評価期間とされ、忍容性が評価された。DLT が認められた患者は、2mg 群で 7 日以上継続する Grade 4 の好中球数減少 1 例のみで、4mg 群では DLT は認められなかった。以上より、日本人 MM 患者にとって本薬 4mg は耐量であることが確認された。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

- 2) 国内第 II 相試験 (5.3.5.2.1 : CC-4047-MM-011 試験<2013 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

再発の MM 患者（目標症例数：37 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 14 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 4mg QD を各サイクルの第 1～21 日目に経口投与し、DEX 1 回 40mg（75 歳を超える患者では 1 回 20mg）を各サイクルの第 1、8、15、22 日目に経口投与で併用することとされた。

本試験に登録された 36 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。このうち、本薬を少なくとも 1 回投与され、ベースライン及び少なくとも 1 回の本薬投与後の有効性評価が実施された 36 例が有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた IMWG 基準（Leukemia 2006; 20: 1467-73）に基づく腫瘍縮小効果は下表のとおりであった。

腫瘍縮小効果（治験責任医師判定、有効性解析対象、36 例、20 年 月 日データカットオフ）

	例数 (%)
最良総合効果*1	
厳密完全奏効 (sCR)	0
完全奏効 (CR)	1 (2.8)
最良部分奏効 (VGPR)	0
部分奏効 (PR)	8 (22.2)
病勢安定 (SD)	22 (61.1)
病勢進行 (PD)	5 (13.9)
評価不能 (NE) *2	0
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) (奏効率 [95%CI (%)])	9*3 (25.0 [10.9, 39.1]*4)

*1：腫瘍縮小効果の判定のために、以下に示す IMWG 基準が用いられた

- sCR：以下に定義された CR 基準を満たすとともに、免疫グロブリン遊離軽鎖（以下、「FLC」）比が正常で、免疫組織化学検査又は免疫蛍光検査で骨髄中にクローン性細胞が見つからない場合
- CR：血清と尿での免疫固定法検査が陰性で、いかなる軟部組織にも形質細胞腫が認められず、骨髄中の形質細胞が 5%未満の場合
- VGPR：電気泳動検査では血清と尿で M タンパクが検出されないが免疫固定法検査では検出される場合、又は、血清 M タンパクの 90%以上の減少があり、かつ尿中 M タンパクが 100mg/24 時間未満である場合
- PR：血清 M タンパクが 50%以上減少し、かつ 24 時間蓄尿の M タンパクが 90%以上減少、又は 200mg/24 時間未満まで減少した場合。血清と尿の M タンパクが測定不可能な場合は、相対する FLC レベル間の差に 50%以上の減少が必要である。また血清と尿の M タンパクが測定不可能で、血清 FLC 検査も測定できない場合、初診時の骨髄形質細胞比率が 30%以上であることが判明しているなら、M タンパクの代わりに形質細胞の 50%以上の減少が必要である。上記の基準に加えて、初診時に軟部組織に形質細胞腫がある場合は、その大きさが 50%以上縮小することも必要である。
- SD：sCR、CR、VGPR、PR 又は PD のいずれの基準も満たさない。
- PD：次のどれか 1 つ以上の検査値が 25%以上上昇することが必要である。
①血清 M タンパク（絶対値では 0.5g/dL 以上の増加が必要）、②尿の M タンパク（絶対値では 200mg/24 時間以上の増加が必要）、③血清と尿の M タンパクが測定できない患者のみ：相対する FLC レベル間の差（絶対値では 10mg/dL を超える増加が必要）、④骨髄形質細胞の割合（絶対値では 10%以上が必要）、⑤新しい骨病変又は軟部組織の形質細胞腫の明確な発生、あるいは、既存の骨病変又は軟部組織の形質細胞腫のサイズの明らかな増加、⑥唯一形質細胞増殖疾患に起因すると考えられる高カルシウム血症（血清カルシウム補正值が 11.5mg/dL か 2.65mmol/L を超える）の発生
- sCR、CR、VGPR 及び PR の判定には 2 回の連続した検査が必要。

*2：本薬投与前の臨床検査データ（M タンパク等）は収集されたが、投与開始後の有効性評価のための臨床検査データが収集されなかった患者（評価可能例（「(ii)」）＜提出された資料の概略＞（6）1）曝露量と有効性との関連の項参照）を含む。

*3：いずれの患者についても、奏効が最初に確定してから 4 週後の効果確定のための判定が実施済みである。

*4：申請後に、本試験における主解析の位置付けとして解析が実施された（「＜審査の概略＞（2）4）日本人における本薬の有効性について」の項参照）。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は 3/36 例に認められ、死因は肺炎及び喘息、多臓器不全並びに低酸素症各 1 例であった。このうち、肺炎及び喘息は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.2 : CC-4047-MM-001/CDC-407-00-001 試験<20 年 月~20 年 月>)

再発の MM 患者（目標症例数：DLT の発現状況に依存）を対象に、本薬の忍容性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1 mg、2 mg、5 mg 及び 10mg QD（コホート 1）又は 2 日に 1 回（コホート 2）、4 週間反復経口投与することとされた。

本試験に登録された 45 例（コホート 1：24 例、コホート 2：21 例）全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。コホート 1 では、DLT は 1mg 群で 1/6 例（Grade 3 の深部静脈血栓症）、2mg 群で 2/9 例（いずれも Grade 4 の好中球減少症）、5mg 群で 1/6 例（Grade 4 の好中球減少症）、10mg 群で 2/3 例（いずれも Grade 4 の好中球減少症）に発現した。以上より、本薬 QD 投与時の最大耐用量（以下、「MTD」）は 2mg と判断された。また、コホ

ート2では、DLTは1mg群で0/4例、2mg群で1/4例（Grade3の好中球減少症を伴う感染）、5mg群で1/10例（Grade3の好中球減少症を伴う感染）、10mg群で3/3例（Grade3の好中球減少症を伴う感染1例、Grade4の好中球減少症2例）に発現した。以上より、本薬の2日に1回投与時のMTDは5mgと判断された。

安全性について、投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は認められなかった。

2) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.3.2.3 及び 5.3.5.2.3：CC-4047-MM-002 試験＜2008年6月～実施中〔データカットオフ：2011年4月1日〕＞）

再発のMM患者（目標症例数：第Ⅰ相パート60例、第Ⅱ相パート192例）を対象に、本薬の忍容性、有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外18施設で実施された。

第Ⅰ相パートの用法・用量は、1サイクルを28日間とし、本薬2、3、4、5、6、8、10及び12mg QDを第1～21日目に経口投与した。サイクル1完了後、いずれかの時点で病勢進行（PD）が認められた患者、又は尿中Mタンパク量が50%以上低下しなかった患者は各サイクルの第1、8、15、22日目にDEX 40mgの併用が許容された。

第Ⅰ相パートで本試験に登録された38例全例がITT集団として安全性及び有効性の解析対象とされた。DLTは2mg群で1/6例（Grade3の疲労）、3mg群で1/8例（Grade4の好中球減少症）、4mgで2/14例（いずれもGrade4の好中球減少症）、5mgで4/10例（いずれもGrade4の好中球減少症）に発現した。以上より、本薬のMTDは4mg（1サイクル28日間の第1～21日目に投与時）と判断された。

第Ⅱ相パートの用法・用量は、1サイクルを28日間とし、本薬群では本薬4mg QDを各サイクルの第1～21日目に経口投与、本薬/DEX群では本薬4mg QDを各サイクルの第1～21日目に経口投与し、DEX 1回40mg（75歳を超える患者では1回20mg）を各サイクルの第1、8、15、22日目に経口投与で併用することとされた。

第Ⅱ相パートで本試験に登録された221例（本薬/DEX群：113例、本薬群108例）全例がITT集団として有効性の解析対象とされた。このうち219例（本薬/DEX群：112例、本薬群107例）に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目はEuropean Group for Blood and Marrow Transplant（以下、「EBMT」）が作成した基準（Br J Haematol 1998; 102: 1115-23）に基づく独立効果判定委員会（以下、「独立判定」）による無増悪生存期間（以下、「PFS」）とされた。

PFSの最終解析（2011年4月1日データカットオフ）の結果は下表のとおりであり、本薬群と比較して本薬/DEX群でPFSの延長が示された。

PFSの最終解析結果（独立判定、ITT集団、2011年4月1日データカットオフ）		
	本薬/DEX 群	本薬群
例数	113	108
打ち切り	27 (23.9%)	27 (25.0%)
イベント数	86 (76.1%)	81 (75.0%)
中央値 [95%CI] (週)	16.6 [14.1, 21.1]	10.7 [8.3, 16.1]
ハザード比*1 [95%CI]	0.73 [0.54, 0.99]	
p 値 (両側) *2	0.037	

*1：Cox 比例ハザードモデルで算出、*2：log-rank 検定

安全性について、第Ⅰ相パートでは、投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は3/38例（7.9%）に認められ、投与群別では3mg群で1/8例（12.5%）、4mg群で2/14例（14.3%）に認められた。死因は3mg群で胃腸出血1例、4mg群で細菌性髄膜炎及びシュードモナス菌性肺感染各1例であった。第Ⅱ相パートでは、投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は32/219例（14.6%）に認められ、投与群別では本薬/DEX群で16/112例（14.3%）、また本薬群で16/107例（15.0%）に認められた。このうち疾患進行（本薬/DEX群8例、本薬群8例）以外の死因は本薬/DEX群で肺炎及び呼吸不全各2例、気管支肺炎、脳出血、うつ

血性心不全、心肺機能窮迫、自殺既遂及びくも膜下出血各 1 例、本薬群で肺炎 3 例、敗血症 2 例、気管支肺炎、大葉性肺炎、脳出血、ブドウ球菌性敗血症及び心肺停止各 1 例であった（重複例あり）。このうち、本薬/DEX 群で認められた肺炎及び呼吸不全各 1 例、本薬群で認められた肺炎 2 例、敗血症及びブドウ球菌性敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : CC-4047-MM-003 試験<2011 年 3 月～実施中 [データカットオフ : 2013 年 3 月 1 日] >)

再発又は難治性の MM 患者（目標症例数：426 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を高用量 DEX 単独投与と比較することを検討することを目的とした非盲検対照試験が、海外 93 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬/DEX 群では本薬 4mg QD を各サイクルの第 1～21 日目に経口投与し、DEX 1 回 40mg（75 歳を超える患者では 1 回 20mg）を各サイクルの第 1、8、15、22 日目に経口投与で併用することとされた。DEX 群では DEX 40mg（75 歳を超える患者では 20mg）QD を各サイクルの第 1～4、9～12、17～20 日目に経口投与することとされた。

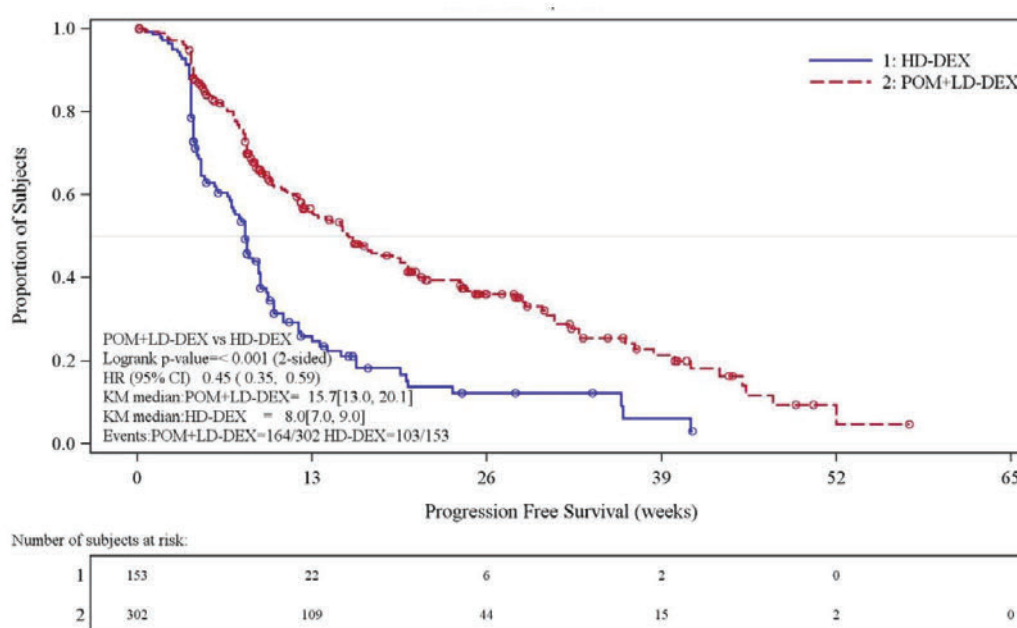
本試験に登録された 455 例（本薬/DEX 群：302 例、DEX 群：153 例）が ITT 集団として有効性の解析対象とされ、うち本薬又は DEX の投与を受けた 450 例（本薬/DEX 群：300 例、DEX 群：150 例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目は IMWG 基準に基づく独立判定による PFS とされた。PFS の最終解析（2012 年 9 月 7 日データカットオフ）の結果は下表及び下図のとおりであり、DEX 群に対する本薬/DEX 群の優越性が示された。

PFS の最終解析結果 (独立判定、ITT 集団、2012 年 9 月 7 日データカットオフ)

	本薬/DEX 群	DEX 群
例数	302	153
打ち切り	138 (45.7%)	50 (32.7%)
イベント数	164 (54.3%)	103 (67.3%)
中央値 [95%CI] (週)	15.7 [13.0, 20.1]	8.0 [7.0, 9.0]
ハザード比*1 [95%CI]	0.45 [0.35, 0.59]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

*1: 層別因子 (年齢、過去の治療反応性、抗骨髄腫治療レジメン数) により調整した Cox 比例ハザードモデルで算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox モデルと同様の層別化)、有意水準両側 0.05



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2012 年 9 月 7 日データカットオフ)

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は 65/450 例 (14.4%) に認められ、投与群別では本薬/DEX 群で 44/300 例 (14.7%)、また DEX 群で 21/150 例 (14.0%) に認められた。死因は本薬/DEX 群で全身健康状態低下 17 例、肺炎及び急性腎不全各 3 例、多臓器不全及び敗血症各 2 例、突然死、気管支肺炎、クレブシエラ性敗血症、下気道感染、肺感染、肺炎球菌性肺炎、敗血症性ショック、尿閉、心アミロイドーシス、心停止、心肺停止、脳出血、虚血性脳梗塞、くも膜下出血、骨盤骨折、硬膜下血腫、慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全及び悪液質各 1 例 (重複例あり)、DEX 群で全身健康状態低下 6 例、敗血症性ショック 5 例、肺炎 3 例、敗血症及び下気道感染各 2 例、シュードモナス菌性肺感染、心停止及び胃腸出血各 1 例であった。このうち本薬/DEX 群の肺炎 3 例、多臓器不全、肺感染、クレブシエラ性敗血症、肺炎球菌性肺炎、下気道感染、突然死、虚血性脳梗塞及び敗血症性ショック各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

<参考資料>

(1) 海外臨床試験

海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.4: IFM 2009-02 試験<2009 年 1 月～実施中 [データカットオフ: 2011 年 3 月 1 日]>)

再発の MM 患者 (目標症例数: 84 例) を対象に、本薬/DEX の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 22 施設で実施された。

用法・用量は1サイクルを28日間とし、本薬を1サイクルのうち21日間投与する群(21日群)では、本薬4mg QDを第1～21日目に、DEX1回40mgを第1、8、15、22日目に経口投与することとされた。1サイクルのうち28日間投与する群(28日群)では、本薬4mg QDを第1～28日目に、DEX1回40mgを第1、8、15、22日目に経口投与することとされた。

本試験に登録された84例(21日群:43例、28日群:41例)がITT集団として有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされたIMWG基準に基づく奏効率[95%CI]は、21日群で34.9%[21.0, 50.9](15/43例)、28日群で34.1%[20.1, 50.6](14/41例)であった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は21例に認められ、その内訳は21日群11/43例(25.6%)、28日群10/41例(24.4%)であった。死因は21日群で全身健康状態低下及び肺炎各2例、出血性卒中、眼窩周囲蜂巣炎、四肢不全麻痺、腎不全、肺感染、呼吸不全及び死亡各1例、28日群で肺炎2例、形成不全、呼吸窮迫、脳出血、ブドウ球菌性敗血症、肺水腫、腎不全、鼻出血、呼吸困難及び全身健康状態低下各1例(重複例あり)であった。このうち28日群で認められた呼吸窮迫1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 国際共同試験

国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.4.1: CC-4047-MF-002 試験<2010年9月～2013年1月>)

骨髄線維症患者(目標症例数:本薬群140例、プラセボ群70例、計210例)を対象に、本薬の有効性、安全性及びPKを検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外72施設で実施された。

用法・用量は、本薬0.5mg QD又はプラセボQDを連日経口投与することとされた。

本試験に登録された252例(本薬群:168例、プラセボ群:84例)がITT集団として有効性の解析対象とされ、うち本薬又はプラセボの投与を受けた250例(本薬群:167例、プラセボ群:83例)が安全性の解析対象とされた。投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は本薬群で17/167例(10.2%)、プラセボ群で10/83例(12.0%)に認められ、うち疾患進行(本薬群3例、プラセボ群3例)以外の死因は、本薬群で心停止及び肺炎各2例、敗血性ショック、貧血、汎血球減少症、多臓器不全、腎不全、肺臓炎、心不全、うつ血性心不全、間質性肺疾患、呼吸不全、全身性浮腫及び硬膜下出血各1例(重複例あり)、プラセボ群で多臓器不全2例、胆嚢炎、心突然死、突然死、硬膜下血腫及び急性腎不全各1例であった。このうち本薬群で認められた心不全1例、プラセボ群で認められた硬膜下血腫及び多臓器不全各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性のMM患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(CC-4047-MM-003試験、以下、「MM-003試験」)であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、再発のMM患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(CC-4047-MM-011試験、以下、「MM-011試験」)を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

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

1) 対照群について

機構は、MM-003 試験において、対照群として高用量 DEX 単独投与を設定した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

MM-003 試験を計画した当時の診断ガイドライン、血液疾患に関する教科書等に掲載されている再発又は難治性の MM に対する DEX 投与の臨床的位置付けは、以下のとおりであった。

- National Comprehensive Cancer Network (以下、「NCCN」) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma (version 3, 2010) : 再発又は難治性の MM に対するサルベージ療法として、DEX の単独投与、ボルテゾミブ単独投与及びレナリドミドと DEX との併用投与が推奨されていた。なお、レナリドミドと DEX との併用投与を推奨する根拠となった第Ⅲ相臨床試験では、その対照群は高用量 DEX 単独投与であった旨が記載されている。
- Wintrobe's Clinical Hematology 12th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2009, USA) : 再発又は難治性の MM に対する高用量 DEX の単独投与による奏効率は、25%であった旨が記載されている。
- Cecil Medicine 23th Edition (Saunders Elsevier, 2008, USA) : 高用量 DEX 単独投与が再発又は難治性の MM に対する治療薬として記載されている。また、当該治療法の典型的な用法・用量として、40mg QD を第 1～4、9～12、17～20 日目に投与する旨が記載されている。

MM-003 試験を計画した当時の NCCN ガイドライン等では、再発又は難治性の MM の治療選択肢として DEX 単独投与が推奨されていた。また、当時の血液疾患に関する教科書でも DEX 単独投与は MM の治療法として記載されており、広く汎用されていたことを示すものとする。加えて、MM-003 試験ではボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療に反応不良の再発又は難治性の MM を対象としており、計画当時に高いエビデンスを有する治療法はなかった。したがって、MM-003 試験を計画した当時の背景を考慮すると、対照群として、高用量 DEX 単独投与を設定したことは適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 主要評価項目について

申請者は、MM-003 試験の主要評価項目として、中央判定による PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

MM-003 試験の対象とされた再発又は難治性の MM 患者に対する治療は、延命を期待して施行されるものであり、生存期間の延長が重要である。しかしながら、再発又は難治性の MM 患者では、PFS が全生存期間（以下、「OS」）の代替的指標として位置付けられ、また臨床試験成績を示す上で推奨される評価項目であると考えられている (Leukemia 2006; 20: 1467-73) ことから、再発又は難治性の MM 患者を対象とした MM-003 試験において、PFS を主要評価項目に設定したことは適切であるとする。

機構は、申請者の説明は理解可能と考える。しかしながら、標準治療が確立していない再発又は難治性の MM に対する治療効果の評価では、OS も重要と考える。したがって、本薬の有効性は PFS を中心に評価を行い、OS の成績も確認することとした。

3) 有効性について

MM-003 試験の主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく独立判定による PFS の結果について、DEX 群に対する本薬群の優越性が示された（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞ (3) 3 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。また、副次評価項目の一つとされた OS の中間解析（主解析）^{*1}の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりで

あった。なお、OS の最終解析（追加解析）*2 の結果について、本薬/DEX 群及び DEX 群における OS のイベント数はそれぞれ 147/302 例（48.7%）及び 86/153 例（56.2%）、また OS（中央値）[95%CI]（週）はそれぞれ 54.0 [45.3, 66.4] 及び 34.9 [29.9, 39.1] であった（2013 年 3 月 1 日データカットオフ）。

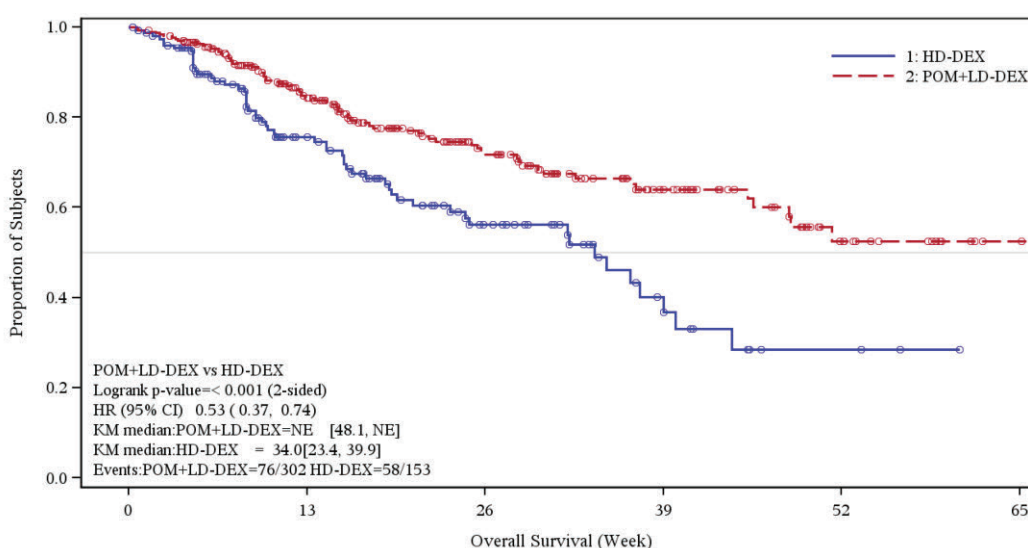
*1：PFS の最終解析時点（PFS が統計学的に有意であったときのみ実施することとされた）又は 50% の OS のイベント情報が収集された時点（両群合わせて 106 例が死亡した時点）のいずれか遅い時点で実施することとされた。OS の中間解析（主解析）時における有意水準（両側）は、Lan and DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて 0.0031 とされた。

*2：両群合わせて 212 例が死亡した時点で実施することとされた。

OS の中間解析結果（ITT 集団、2012 年 9 月 7 日データカットオフ）

	本薬/DEX 群	DEX 群
例数	302	153
打ち切り	226 (74.8%)	95 (62.1%)
イベント数	76 (25.2%)	58 (37.9%)
中央値 [95%CI] (週)	NE [48.1, NE]	34.0 [23.4, 39.9]
ハザード比*1 [95%CI]	0.53 [0.37, 0.74]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

NE：推定不可、*1：Cox 比例ハザードモデルで算出、*2：非層別化 log-rank 検定



Number of subjects at risk:

1	153	78	35	12	3	0
2	302	184	97	45	16	2

OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2012 年 9 月 7 日データカットオフ）

機構は、下記の理由から、MM-003 試験の対象患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

- MM-003 試験の主要評価項目とされた中央判定による PFS について、DEX 群に対する本薬/DEX 群の優越性が検証されたこと。
- OS の中間解析（主解析）の結果（2012 年 9 月 7 日データカットオフ）から、DEX 群と比較して本薬/DEX 群の OS が延長したこと。

4) 日本人における本薬の有効性について

申請者は、日本人患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

MM-011 試験における患者数は、閾値奏効率を 10%、真の奏効率を 25%と仮定し、有意水準両側 10%で検定した場合の検出力が 80%以上となる患者数として 33 例と算出され、脱落例を 10%考慮し 37 例と設定された。また、MM-011 試験の治験実施計画書（20 年 月 日付け）において、本奏効率の主解析はすべての患者が投与開始 24 週後の評価を終了した以降に実施することと規定された。なお、主解析の実施時期については、MM-003 試験の本薬/DEX 群において奏効が得られた 71/302 例（23.5%）での、ランダム化から奏効までの期間（中央値（最小値、最大値））が 8.1 週（4.0 週、48.0 週）であったこと、MM-011 試験での有効性の検査観察が 4 週間隔と規定されたこと等を考慮して、大部分の患者で奏効の有無が評価可能と見込まれる期間として、投与開始 24 週後の評価終了以降と設定された。

MM-011 試験において有効性の評価項目として設定された IMWG 基準に基づく奏効率は 25.0%（9/36 例）であった（20 年 月 日データカットオフ）（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（2）2）国内第Ⅱ相試験」の項参照）。当該成績については、すべての患者が投与開始 4 週後の評価を終了した時点での結果であるが、評価項目は最良効果を総合した腫瘍縮小効果であり、MM-011 試験において奏効が得られる患者数は 9 例（25.0%）以上となることが確定した。以上より、当該成績（20 年 月 日データカットオフ）を基に日本人における本薬の有効性を評価することは可能と判断し、本試験における主解析の位置付けとして解析を実施した。その結果、MM-011 試験における奏効率 [95%CI] は 25% [10.8%, 39.1%]、両側 p 値=0.0027（二項検定（Wald 型の正規近似））であり、予め設定した有効性の基準とされた閾値奏効率（10%）を上回ったことから、外国人 MM 患者と同様に、日本人 MM 患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、①MM-011 試験において難治性の MM 患者が組み入れられなかったこと、及び②MM-011 試験における PFS、奏効持続期間等のフォローアップ解析の結果については成績が得られ次第、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

（3）安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本薬に特徴的な有害事象として、骨髄抑制、末梢性ニューロパチー、血栓塞栓症、感染症、不整脈、心不全、急性腎不全、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、傾眠・意識レベル低下・錯乱・疲労・めまい、及び二次発がんがあり、本薬の使用においては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると考ええる。

本薬の使用にあたって、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を始めとした適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、検討された日本人での安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると考ええる。

1) 本薬の安全性プロファイル及び日本人患者における安全性について

再発又は難治性の MM を対象として実施された海外臨床試験（MM-003 試験及び CC-4047-MM-002 試験（以下、「MM-002 試験」））並びに国内臨床試験（CC-4047-MM-004 試験（以下、「MM-004 試験」））及び MM-011 試験）における安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要

	例数 (%)					
	MM-003 試験		MM-002 試験		MM-004 試験	MM-011 試験
	本薬/DEX 群 300 例	DEX 群 150 例	本薬/DEX 群 112 例	本薬群 107 例	12 例	36 例
有害事象	297 (99.0)	149 (99.3)	112 (100)	106 (99.1)	12 (100)	33 (91.7)
Grade 3 以上の有害事象	259 (86.3)	127 (84.7)	90 (88.4)	90 (84.1)	11 (91.7)	28 (77.8)
死亡	44 (14.7)	22 (14.7)	20 (17.9)	21 (19.6)	0	3 (8.3)
重篤な有害事象	183 (61.0)	80 (53.3)	69 (61.6)	50 (46.7)	5 (41.7)	11 (30.6)
投与中止に至った有害事象	31 (10.3)	16 (10.7)	9 (8.0)	11 (10.3)	0	3 (8.3)
休薬に至った有害事象	206 (68.7)	73 (48.7)	74 (66.1)	51 (47.7)	7 (58.3)	12 (33.3)
減量に至った有害事象	113 (37.7)	47 (31.3)	44 (39.3)	27 (25.2)	5 (41.7)	14 (38.9)

申請者は、本薬の安全性プロファイルの国内外差について、以下のように説明している。

再発又は難治性の MM を対象として実施された臨床試験 (MM-003 試験、MM-002 試験、MM-004 試験及び MM-011 試験) の成績を基に国内外別に併合解析を実施した結果 (外国人患者は本薬/DEX 群の計 412 例、日本人患者は本薬/DEX 群 (ただし、MM-004 試験のサイクル 1 は本薬単独群) の計 48 例)、日本人患者において発現率が 5%以上高かった有害事象 (外国人患者及び日本人患者、以下、同順) は、白血球減少症 (58 例 (14.1%)、13 例 (27.1%))、リンパ球減少症 (30 例 (7.3%)、13 例 (27.1%))、好中球減少症 (207 例 (50.2%)、37 例 (77.1%))、血小板減少症 (115 例 (27.9%)、25 例 (52.1%))、齲歯 (1 例 (0.2%)、3 例 (6.3%))、倦怠感 (14 例 (3.4%)、8 例 (16.7%))、末梢性浮腫 (70 例 (17.0%)、13 例 (27.1%))、肝機能異常 (0 例、6 例 (12.5%))、鼻咽頭炎 (29 例 (7.0%)、6 例 (12.5%))、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (11 例 (2.7%)、4 例 (8.3%))、低アルブミン血症 (17 例 (4.1%)、6 例 (12.5%))、低リン酸血症 (11 例 (2.7%)、4 例 (8.3%))、筋肉痛 (16 例 (3.9%)、5 例 (10.4%))、味覚異常 (14 例 (3.4%)、6 例 (12.5%))、喘息 (0 例、3 例 (6.3%))、低酸素症 (6 例 (1.5%)、4 例 (8.3%))、胸水 (8 例 (1.9%)、4 例 (8.3%))、発疹 (41 例 (10.0%)、9 例 (18.8%))、斑状丘疹状皮疹 (2 例 (0.5%)、5 例 (10.4%)) であった。3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (121 例 (29.4%)、17 例 (35.4%))、好中球減少症 (188 例 (45.6%)、30 例 (62.5%))、リンパ球減少症 (19 例 (4.6%)、9 例 (18.8%))、白血球減少症 (38 例 (9.2%)、6 例 (12.5%))、血小板減少症 (87 例 (21.1%)、13 例 (27.1%))、齲歯 (0 例、2 例 (4.2%))、肝機能異常 (0 例、2 例 (4.2%))、食欲減退 (3 例 (0.7%)、3 例 (6.3%))、低ナトリウム血症 (13 例 (3.2%)、3 例 (6.3%))、低リン酸血症 (6 例 (1.5%)、4 例 (8.3%))、癌疼痛 (2 例 (0.5%)、2 例 (4.2%)) であった。3%以上高かった重篤な有害事象は、貧血 (12 例 (2.9%)、4 例 (8.3%))、癌疼痛 (0 例、2 例 (4.2%)) であった。

MM-004 試験でのみ認められた有害事象のうち、2 例以上で認められた事象は肝機能異常 3 例及び喘息 2 例であった。Grade 3 以上の事象は腸骨骨折及び肝機能異常各 1 例のみであった。重篤な有害事象は腸骨骨折 1 例であり、当該事象と本薬との因果関係は否定された。

MM-011 試験で認められた日本人にのみ発現した有害事象のうち、複数の患者に認められた事象は肝機能異常 3 例、肛門周囲痛及び血中フィブリノゲン減少各 2 例であった。Grade 3 以上の事象は、Grade 5 が喘息 1 例、Grade 4 がアンチトロンビン III 減少 1 例、Grade 3 が出血性ショック、栄養障害、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、限局性浮腫、上室性頻脈、肝機能異常及び血中フィブリノゲン減少各 1 例であった。重篤な有害事象は、喘息、出血性ショック、肝機能異常及び血中フィブリノゲン減少各 1 例であり、うち喘息は本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

再発又は難治性の MM を対象として実施された臨床試験 (MM-003 試験、MM-002 試験、MM-011 試験及び MM-004 試験) で得られた安全性情報からは、有害事象の種類及び頻度に試験間で明らかな差異はないと考える。ただし、日本人患者における本薬/DEX 投与時における安全性情報は極めて限られており、本薬の安全性プロファイルの国内外差についての比較考察には限界もあると考えることから、MM-011 試験及び MM-004 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった肝機能異常、喘息等については注意が必要であるとする。

2) 本薬/DEX 投与時における安全性について

申請者は、本薬/DEX 投与時の安全性について、以下のように説明している。

MM-003 試験において、DEX 群 (150 例) と比較して本薬/DEX 群 (300 例) における発現率が 5%以上高かった有害事象 (本薬/DEX 群及び DEX 群、以下、同順) は、好中球減少症 (154 例 (51.3%)、30 例 (20.0%))、咳嗽 (60 例 (20.0%)、15 例 (10.0%))、白血球減少症 (38 例 (12.7%)、8 例 (5.3%))、疲労 (101 例 (33.7%)、40 例 (26.7%))、末梢性浮腫 (52 例 (17.3%)、17 例 (11.3%))、上気道感染 (48 例 (16.0%)、11 例 (7.3%))、便秘 (65 例 (21.7%)、22 例 (14.7%))、筋痙縮 (46 例 (15.3%)、11 例 (7.3%))、呼吸困難 (59 例 (19.7%)、22 例 (14.7%))、食欲減退 (38 例 (12.7%)、11 例 (7.3%))、発疹 (23 例 (7.7%)、1 例 (0.7%))、発熱性好中球減少症 (28 例 (9.3%)、0 例)、鼻咽頭炎 (25 例 (8.3%)、1 例 (0.7%))、末梢性感覚ニューロパチー (24 例 (8.0%)、4 例 (2.7%)) であった。3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (145 例 (48.3%)、23 例 (15.3%))、発熱性好中球減少症 (28 例 (9.3%)、0 例)、白血球減少症 (27 例 (9.0%)、5 例 (3.3%))、肺炎 (38 例 (12.7%)、12 例 (8.0%))、好中球数減少 (14 例 (4.7%)、1 例 (0.7%)) であった。また、3%以上高かった重篤な有害事象は肺炎 (39 例 (13.0%)、13 例 (8.7%))、発熱 (23 例 (7.7%)、7 例 (4.7%))、発熱性好中球減少症 (17 例 (5.7%)、0 例) であった。

機構は、以下のように考える。

MM-003 試験において、重篤な有害事象 (本薬/DEX 群及び DEX 群において、それぞれ 183/300 例 (61.0%) 及び 80/150 例 (53.3%)、以下、同順) 及び休薬に至った有害事象 (206/300 例 (68.7%)、73/150 例 (48.7%)) の発現率が本薬/DEX 群で高い傾向が認められたこと、また本薬/DEX 群における特徴的な事象として、DEX 群と比較して本薬群で Grade 3 以上の発現率が 2 倍以上高かった好中球減少症、発熱性好中球減少症、白血球減少症等については、適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では MM-003 試験及び MM-002 試験における本薬/DEX 群、並びに MM-004 試験及び MM-011 試験での安全性の結果を基に、死亡に至った有害事象、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象、及び日本人で発現頻度が高かった有害事象等の注意を要すると考えられる有害事象等に着目して検討を行った。

3) 骨髄抑制

①骨髄抑制

MedDRA 標準検索式 (以下、「SMQ」) の「造血障害による血球減少症」及び高位用語 (以下、「HLT」) の「骨髄抑制および低形成性貧血」に該当する有害事象を集計した。

日本人患者において死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。

骨髄抑制の発現状況（いずれかの群で5%以上）

基本語	例数（%）			
	MM-003 試験	MM-002 試験	MM-004 試験	MM-011 試験
	本薬/DEX 群 300 例	本薬/DEX 群 112 例	12 例	36 例
貧血	156 (52.0)	44 (39.3)	7 (58.3)	16 (44.4)
好中球減少症	154 (51.3)	53 (47.3)	12 (100)	25 (69.4)
血小板減少症	89 (29.7)	26 (23.2)	8 (66.7)	17 (47.2)
白血球減少症	38 (12.7)	20 (17.9)	7 (58.3)	6 (16.7)
発熱性好中球減少症	28 (9.3)	2 (1.8)	0	1 (2.8)
リンパ球減少症	13 (4.3)	17 (15.2)	6 (50.0)	7 (19.4)
好中球数減少	15 (5.0)	8 (7.1)	0	0
白血球数減少	8 (2.7)	8 (7.1)	0	0

各試験で用いたMedDRAのバージョンは、MM-003試験はv14.0、MM-002試験はv14.0、MM-004試験はv14.1、MM-011試験はv16.1である。

MM-003 試験の本薬/DEX 群では骨髄抑制は 236/300 例（78.7%）に認められ、うち Grade 3 以上は 215/300 例（71.7%）であった。本薬との因果関係が否定できない骨髄抑制は 185/300 例（61.7%）に認められ、うち Grade 3 以上は 168/300 例（56.0%）であった。重篤な骨髄抑制は 36/300 例（12.0%）に認められ、うち 26/300 例（8.7%）では本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は 4/300 例（1.3%）に認められ、うち 3/300 例（1.0%）では本薬との因果関係が否定されなかった。減量又は休薬に至った骨髄抑制は 113/300 例（37.7%）に認められ、うち 97/300 例（32.3%）では本薬との因果関係が否定されなかった。

MM-002 試験の本薬/DEX 群では骨髄抑制は 85/112 例（75.9%）に認められ、うち Grade 3 以上は 63/112 例（56.3%）であった。本薬との因果関係が否定できない骨髄抑制は 77/112 例（68.8%）に認められ、うち Grade 3 以上は 58/112 例（51.8%）であった。重篤な骨髄抑制は 6/112 例（5.4%）に認められ、うち 3/112 例（2.7%）では本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は 1/112 例（0.9%）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。減量又は休薬に至った骨髄抑制は 18/112 例（16.1%）に認められ、うち 16/112 例（14.3%）では本薬との因果関係が否定されなかった。

MM-004 試験では骨髄抑制は 12/12 例（100%）に認められ、うち Grade 3 以上は 10/12 例（83.3%）であり、すべての骨髄抑制で本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な骨髄抑制及び投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。減量又は休薬に至った骨髄抑制は 3/12 例（25.0%）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

MM-011 試験では骨髄抑制は 30/36 例（83.3%）に認められ、うち Grade 3 以上は 27/36 例（75.0%）であった。本薬との因果関係が否定できない骨髄抑制は 29/36 例（80.6%）に認められ、うち Grade 3 以上は 26/36 例（72.2%）であった。重篤な骨髄抑制は 5/36 例（13.9%）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。投与中止に至った骨髄抑制は 1/36 例（2.8%）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。減量又は休薬に至った骨髄抑制は 8/36 例（22.2%）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

②出血

MedDRA SMQ の「出血」に該当する有害事象を集計した。

死亡に至った出血は、MM-003 試験の本薬/DEX 群では 3/300 例（1.0%）に認められ、事象の内訳は脳出血、くも膜下出血及び硬膜下血腫各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。MM-002 試験の本薬/DEX 群では 2/112 例（1.8%）に認められ、事象の内訳は脳出血及びくも膜下出血各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。MM-004 試験及び MM-011 試験において死亡に至った出血は認められなかった。

MM-003 試験の本薬/DEX 群では出血は 67/300 例（22.3%）に認められ、うち Grade 3 以

上は 12/300 例 (4.0%) であった。本薬との因果関係が否定できない出血は 7/300 例 (2.3%) に認められた。このうち Grade 3 以上は 1/300 例 (0.3%) であり、当該事象は痔出血であった。重篤な出血は 11/300 例 (3.7%) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。投与中止に至った出血は 1/300 例 (0.3%) に認められ、当該事象は硬膜下血腫であり、本薬との因果関係は否定された。減量又は休薬に至った出血は 2/300 例 (0.7%) に認められ、事象の内訳は痔出血及びくも膜下出血各 1 例 (0.3%) であり、うち痔出血 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

MM-002 試験の本薬/DEX 群では出血は 30/112 例 (26.8%) に認められ、うち Grade 3 以上は 6/112 例 (5.4%) であった。本薬との因果関係が否定できない出血は 9/112 例 (8.0%) に認められた。このうち Grade 3 以上は 1/112 例 (0.9%) であり、当該事象はヘモグロビン減少であった。重篤な出血は 2/112 例 (1.8%) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。投与中止に至った出血は認められなかった。減量又は休薬に至った出血は 2/112 例 (1.8%) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。

MM-004 試験では出血は 3/12 例 (25.0%) に認められ、いずれも Grade 2 以下であった。本薬との因果関係が否定できない出血は 1/12 例 (8.3%) に認められた。重篤な出血、投与中止に至った出血及び減量又は休薬に至った出血は認められなかった。

MM-011 試験では出血は 10/36 例 (27.8%) に認められた。このうち Grade 3 以上は 2/36 例 (5.6%) であり、事象の内訳は血中フィブリノゲン減少及び出血性ショック各 1 例 (2.8%) であった。本薬との因果関係が否定できない出血は 3/36 例 (8.3%) に認められ、事象の内訳は、結膜出血、鼻出血及び点状出血各 1 例 (2.8%) であり、いずれも Grade 2 以下であった。重篤な出血は 2/36 例 (5.6%) に認められ、事象の内訳は血中フィブリノゲン減少及び出血性ショック各 1 例 (2.8%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。投与中止に至った出血及び減量又は休薬に至った出血は認められなかった。

機構は、MM-003 試験及び MM-011 試験において、本薬を投与するすべての患者に対して、治験薬投与期間中は抗血栓薬又は抗凝固薬を投与することとされていたことから(「5) 血栓塞栓症」の項参照)、抗血栓薬又は抗凝固薬の併用と出血性事象との関連性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

MM-003 試験の本薬/DEX 群における、抗血栓薬又は抗凝固薬の併用の有無別の出血性事象の発現状況(併用例及び非併用例、以下、同順)は、それぞれ 59/277 例 (21.3%) 及び 8/23 例 (34.8%) *、MM-002 試験の本薬/DEX 群においてはそれぞれ 28/108 例 (25.9%) 及び 2/4 例 (50.0%)、MM-004 試験においてはそれぞれ 3/12 例 (25.0%) 及び 0 例、MM-011 試験においては 10/36 例 (27.8%) 及び 0 例であった。抗血栓薬又は抗凝固薬の非併用例の患者数が限られることから考察に限界はあるが、本薬と抗血栓薬又は抗凝固薬との併用にとまなう出血性事象の発現リスクの上昇は認められていないと考える。

*: 出血性事象を発現した後に抗血栓薬又は抗凝固薬が併用された 1 例は、非併用例として集計された。

なお、申請者は、MM-003 試験の本薬/DEX 群で認められた出血のうち、血小板減少症合併の有無別の発現状況について、合併例及び非合併例でそれぞれ 27/67 例 (40.3%) 及び 40/67 例 (59.7%)、Grade 3 以上では、それぞれ 7/12 例 (58.3%) 及び 5/12 例 (41.7%) である旨を説明している。MM-003 試験以外の臨床試験を含む、出血を認めた患者における血小板減少症合併の有無の状況等については、申請者に照会中である。

機構は、以下のように考える。

骨髓抑制については、好中球減少症等の骨髓抑制の発現率が外国人患者と比較して日本人患者で高く、また、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象も認められていることから、本薬投与に際して注意すべきと考える。臨床試験における骨髓抑制の発現状況につ

いては医療現場に適切に情報提供した上で、好中球減少症及び血小板減少症が発現した際に適切な対処が可能となるよう、臨床試験で規定された本薬の減量・休薬・中止の目安について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える（「(6) 3) 減量・休薬・中止基準について」の項参照）。

4) 末梢性ニューロパチー

MedDRA SMQ の「末梢性ニューロパチー」に該当する有害事象を集計した。

MM-003 試験の本薬/DEX 群、MM-002 試験の本薬/DEX 群、MM-004 試験及び MM-011 試験において死亡に至った末梢性ニューロパチーは認められなかった。

MM-003 試験の本薬/DEX 群では末梢性ニューロパチーは 66/300 例 (22.0%) に認められ、うち Grade 3 以上は 8/300 例 (2.7%) であった。本薬との因果関係が否定できない末梢性ニューロパチーは 32/300 例 (10.7%) に認められた。このうち Grade 3 以上は 5/300 例 (1.7%) であり、事象の内訳は多発ニューロパチー 2 例 (0.7%)、筋力低下、末梢性運動ニューロパチー及び腓骨神経麻痺各 1 例 (0.3%) であった。重篤な末梢性ニューロパチー及び投与中止に至った末梢性ニューロパチーは認められなかった。減量又は休薬に至った末梢性ニューロパチーは 7/300 例 (2.3%) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

MM-002 試験の本薬/DEX 群では末梢性ニューロパチーは 29/112 例 (25.9%) に認められ、うち Grade 3 以上は 4/112 例 (3.6%) であった。本薬との因果関係が否定できない末梢性ニューロパチーは 10/112 例 (8.9%) に認められ、いずれも Grade 2 以下であった。重篤な末梢性ニューロパチーは 1/112 例 (0.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定された。投与中止に至った末梢性ニューロパチーは認められなかった。減量又は休薬に至った末梢性ニューロパチーは 2/112 例 (1.8%) に認められ、うち 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

MM-004 試験では末梢性ニューロパチーは 5/12 例 (41.7%) に認められ、いずれも Grade 2 以下であった。本薬との因果関係が否定できない末梢性ニューロパチーは 2/12 例 (16.7%) に認められた。重篤な末梢性ニューロパチー及び投与中止に至った末梢性ニューロパチーは認められなかった。減量又は休薬に至った末梢性ニューロパチーは 1/12 例 (8.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

MM-011 試験では末梢性ニューロパチーは 4/36 例 (11.1%) に認められ、いずれも Grade 2 以下であった。重篤な末梢性ニューロパチー、投与中止に至った末梢性ニューロパチー及び減量又は休薬に至った末梢性ニューロパチーは認められなかった。

機構は、以下のように考える。

末梢性ニューロパチーについて、本薬の用量調節が必要とされた本薬との因果関係を否定できない患者が認められていること等から、本薬投与に際して注意すべきと考える。本薬の投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

5) 血栓塞栓症

MedDRA SMQ の「塞栓および血栓」（血栓塞栓症（動脈）、血栓塞栓症（動脈及び静脈）並びに血栓塞栓症（静脈））に該当する有害事象を集計した。

死亡に至った血栓塞栓症は MM-003 試験の本薬/DEX 群で 1/300 例 (0.3%) に認められた。当該事象は虚血性脳梗塞であり、本薬との因果関係が否定されなかった。MM-002 試験の本薬/DEX 群、MM-004 試験及び MM-011 試験において死亡に至った血栓塞栓症は認められなかった。

MM-003 試験の本薬/DEX 群では血栓塞栓症（動脈）、血栓塞栓症（動脈及び静脈）並びに血栓塞栓症（静脈）（以下、同順）はそれぞれ 5/300 例 (1.7%)、6/300 例 (2.0%)、12/300

例 (4.0%) に認められ、うち Grade 3 以上はそれぞれ 3/300 例 (1.0%)、0 例、5/300 例 (1.7%) であった。本薬との因果関係が否定できない血栓塞栓症はそれぞれ 3/300 例 (1.0%)、4/300 例 (1.3%)、10/300 例 (3.3%) に認められ、うち Grade 3 以上は 1/300 例 (0.3%)、0 例、4/300 例 (1.3%) であった。本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の血栓塞栓症の内訳は、深部静脈血栓症及び肺塞栓症各 2 例、虚血性脳梗塞 1 例であった。重篤な血栓塞栓症はそれぞれ 3/300 例 (1.0%)、1/300 例 (0.3%)、6/300 例 (2.0%) に認められ、うち虚血性脳梗塞 1 例、脳血管発作 1 例、肺塞栓症 3 例、深部静脈血栓症 2 例では本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った血栓塞栓症は認められなかった。減量又は休薬に至った血栓塞栓症はそれぞれ 2/300 例 (0.7%)、2/300 例 (0.7%)、6/300 例 (2.0%) に認められ、うち 2/300 例 (0.7%)、2/300 例 (0.7%)、5/300 例 (1.7%) では本薬との因果関係が否定されなかった。

MM-002 試験の本薬/DEX 群では血栓塞栓症はそれぞれ 0 例、0 例、3/112 例 (2.7%) に認められた。当該 3 例で認められた事象についてはいずれも重篤であり、本薬との因果関係が否定されなかった。また、事象の内訳は深部静脈血栓症及び肺塞栓症各 2 例 (重複例あり) であった。投与中止に至った血栓塞栓症は認められなかった。減量又は休薬に至った血栓塞栓症は 1/112 例 (0.9%) に認められた。当該事象は深部静脈血栓症 1 例であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

MM-004 試験及び MM-011 試験では血栓塞栓症は認められなかった。

機構は、MM-003 試験及び MM-011 試験において、本薬を投与するすべての患者に対して、治験薬投与期間中は抗血栓薬又は抗凝固薬を投与することとされていたことから、本薬/DEX 投与時における抗凝固薬又は抗血栓薬の併用投与状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

サリドマイド及びレナリドミドの臨床試験において、静脈血栓塞栓症のリスクの増加が報告され、またサリドマイド又はレナリドミドによる治療を受けた MM 患者に対するアスピリンの投与により、静脈血栓塞栓症の発現率が低下したことが報告 (Mayor Clin Proc 2005; 80: 1568-74 等) されており、MM-003 試験及び MM-011 試験では、すべての患者に対して抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定とされた。MM-003 試験において、本薬/DEX 群の 278/300 例 (92.7%) で抗凝固薬又は抗血栓薬が併用投与され、併用される頻度が 10% 以上であった薬剤はアスピリン 170/300 例 (56.7%)、エノキサパリンナトリウム 47/300 例 (15.7%)、acetylsalicylate lysine (本邦未承認) 35/300 例 (11.7%) であった。また、22/300 例 (7.3%) で抗血栓薬又は抗凝固薬は投与されなかったが、いずれの患者でも血栓塞栓症は認められなかった。なお、当該患者で抗血栓薬又は抗凝固薬が投与されなかった理由については収集しておらず不明である。

MM-011 試験ではすべての患者で抗凝固薬又は抗血栓薬が併用投与され、併用薬の内訳はアスピリン 33/36 例 (91.7%)、アスピリン・ダイアルミネート配合剤 4/36 例 (11.1%) 及びワルファリンカリウム 1/36 例 (2.8%) (重複例あり) であった。

機構は、以下のように考える。

血栓塞栓症について、本薬/DEX 投与後に、本薬との因果関係が否定できない血栓塞栓症による死亡例等が認められていることから、本薬投与に際して注意すべきと考える。本薬投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、必要に応じて抗血栓薬等の予防投与を考慮する等の適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。また、MM-003 試験及び MM-011 試験において、本薬/DEX 投与時の全例に対して抗血栓薬又は抗凝固薬の予防投与が規定されたことについても、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

6) 感染症

MedDRA 器官別大分類（以下、「SOC」）の「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象を集計した。

死亡に至った感染症は、MM-003 試験の本薬/DEX 群では 11/300 例（3.7%）に認められ、事象の内訳は肺炎 3 例（1.0%）、敗血症 2 例（0.7%）、気管支肺炎、クレブシエラ性敗血症、下気道感染、肺感染、肺炎球菌性肺炎及び敗血症性ショック各 1 例（0.3%）であり、うち肺炎 3 例、クレブシエラ性敗血症、下気道感染、肺感染、肺炎球菌性肺炎及び敗血症性ショック各 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。MM-002 試験の本薬/DEX 群では 3/112 例（2.7%）に認められ、事象の内訳は肺炎 2 例（1.8%）及び気管支肺炎 1 例（0.9%）であり、うち肺炎 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。MM-004 試験において死亡に至った感染症は認められなかった。MM-011 試験では 1/36 例（2.8%）に認められ、当該事象は肺炎であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

MM-003 試験の本薬/DEX 群では感染症は 203/300 例（67.7%）に認められ、うち Grade 3 以上は 91/300 例（30.3%）であった。本薬との因果関係が否定できない感染症は 72/300 例（24.0%）に認められ、うち Grade 3 以上は 40/300 例（13.3%）であった。重篤な感染症は 97/300 例（32.3%）に認められ、うち 41/300 例（13.7%）では本薬との因果関係が否定されなかった。最も発現率が高い重篤な感染症は肺炎 39/300 例（13.0%）であり、うち 19/300 例（6.3%）では本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った感染症は 6/300 例（2.0%）に認められ、うち 2/300 例（0.7%）では本薬との因果関係が否定されなかった。減量又は休薬に至った感染症は 68/300 例（22.7%）に認められ、うち 34/300 例（11.3%）では本薬との因果関係が否定されなかった。

MM-002 試験の本薬/DEX 群では感染症は 80/112 例（71.4%）に認められ、うち Grade 3 以上は 43/112 例（38.4%）であった。本薬との因果関係が否定できない感染症は 25/112 例（22.3%）に認められ、うち Grade 3 以上は 12/112 例（10.7%）であった。重篤な感染症は 38/112 例（33.9%）に認められ、うち 9/112 例（8.0%）では本薬との因果関係が否定されなかった。最も発現率が高い重篤な感染症は肺炎 21/112 例（18.8%）であり、うち 6/112 例（5.4%）では本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った感染症は 1/112 例（0.9%）に認められ、本薬との因果関係が否定された。減量又は休薬に至った感染症は 34/112 例（30.4%）に認められ、うち 8/112 例（7.1%）では本薬との因果関係が否定されなかった。

MM-004 試験では感染症は 10/12 例（83.3%）に認められ、うち Grade 3 以上は 4/12 例（33.3%）であった。本薬との因果関係が否定できない感染症は 6/12 例（50.0%）に認められ、うち Grade 3 以上は 3/12 例（25.0%）であった。重篤な感染症は 3/12 例（25.0%）に認められ、事象の内訳は肺炎 2 例（16.7%）及び肺感染 1 例（8.3%）であり、うち肺炎及び肺感染各 1 例では本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った感染症は認められなかった。減量又は休薬に至った感染症は 4/12 例（33.3%）に認められ、うち 3/12 例（25.0%）では本薬との因果関係は否定されなかった。

MM-011 試験では感染症は 13/36 例（36.1%）に認められ、うち Grade 3 以上は 3/36 例（8.3%）であった。本薬との因果関係が否定できない感染症は 7/36 例（19.4%）に認められ、うち Grade 3 以上は 2/36 例（5.6%）であった。重篤な感染症は 3/36 例（8.3%）に認められ、事象の内訳は肺炎 3 例（8.3%）及び肺炎球菌性肺炎 1 例（2.8%）であり、うち肺炎 2 例では本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った感染症は 1/36 例（2.8%）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。減量又は休薬に至った感染症は 1/36 例（2.8%）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

感染症について、肺感染や気管支肺炎等の呼吸器感染症の発現率が外国人患者と比較して日本人患者で高く、また本薬との因果関係が否定できない感染症による死亡例等が認められていること等から、本薬投与に際して注意すべきと考える。また、臨床試験における

感染症の発現状況については医療現場に適切に情報提供した上で、本薬投与中は血液学的検査及び画像検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

7) 不整脈

MedDRA SMQ の「不整脈」に該当する有害事象を集計した。

死亡に至った不整脈は、MM-003 試験の本薬/DEX 群で 3/300 例 (1.0%) に認められ、事象の内訳は心停止、心肺停止及び突然死各 1 例 (0.3%) であり、うち突然死 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。MM-002 試験の本薬/DEX 群、MM-004 試験及び MM-011 試験において死亡に至った不整脈は認められなかった。

MM-003 試験の本薬/DEX 群では不整脈は 51/300 例 (17.0%) に認められ、うち Grade 3 以上は 17/300 例 (5.7%) であった。本薬との因果関係が否定できない不整脈は 9/300 例 (3.0%) に認められた。このうち Grade 3 以上は 3/300 例 (1.0%) であり、事象の内訳は突然死、失神及び頻脈性不整脈各 1 例 (0.3%) であった。重篤な不整脈は 14/300 例 (4.7%) に認められ、事象の内訳は心房細動 4 例 (1.3%)、失神 2 例 (0.7%)、心房粗動、心停止、心肺停止、意識消失、洞不全症候群、突然死、頻脈性不整脈及び心室性頻脈各 1 例 (0.3%) であり、うち心房細動、意識消失、突然死及び頻脈性不整脈各 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った不整脈は認められなかった。減量又は休薬に至った不整脈は 7/300 例 (2.3%) に認められ、うち 4/300 例 (1.3%) では本薬との因果関係が否定されなかった。

MM-002 試験の本薬/DEX 群では不整脈は 20/112 例 (17.9%) に認められ、うち Grade 3 以上は 7/112 例 (6.3%) であった。本薬との因果関係が否定できない不整脈は 2/112 例 (1.8%) に認められた。このうち Grade 3 以上は 1/112 例 (0.9%) であり、当該事象は心電図 QT 延長であった。重篤な不整脈は 4/112 例 (3.6%) に認められ、事象の内訳は心房細動 3 例 (2.7%)、心電図 QT 延長 1 例 (0.9%) であり、うち心電図 QT 延長 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った不整脈は 1/112 例 (0.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。減量又は休薬に至った不整脈は 3/112 例 (2.7%) に認められ、うち 1/112 例 (0.9%) では本薬との因果関係が否定されなかった。

MM-004 試験では不整脈は 3/12 例 (25.0%) に認められ、いずれも Grade 2 以下であった。このうち 1/12 例 (8.3%) では本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な不整脈及び投与中止に至った不整脈は認められなかった。減量又は休薬に至った不整脈は 1/12 例 (8.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定された。

MM-011 試験では不整脈は 2/36 例 (5.6%) で認められ、うち Grade 3 以上は 1/36 例 (2.8%) であった。本薬との因果関係が否定できない不整脈は認められなかった。重篤な不整脈、投与中止、減量又は休薬に至った不整脈は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

不整脈について、心房細動等の不整脈の発現率が外国人患者と比較して日本人患者で高い傾向が認められ、また本薬との因果関係が否定できない不整脈による死亡例等が認められていることから、本薬投与に際して注意すべきと考える。臨床試験における不整脈の発現状況については添付文書を用いて適切に情報提供した上で、本薬投与中は十二誘導心電図検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう注意喚起する必要があると考える。

8) 心不全

MedDRA SMQ の「心不全」に該当する有害事象を集計した。

死亡に至った事象について、MM-002 試験の本薬/DEX 群においてうっ血性心不全 1/112 例 (0.9%) が認められ、当該事象と本薬との因果関係は否定された。MM-003 試験の本薬

/DEX 群、MM-004 試験及び MM-011 試験において死亡に至った事例は認められなかった。

MM-003 試験の本薬/DEX 群では、心不全 6/300 例 (2.0%)、うっ血性心不全 2/300 例 (0.7%)、急性心不全 1/300 例 (0.3%)、肺水腫 1/300 例 (0.3%)、急性肺水腫 2/300 例 (0.7%) が認められ、うち Grade 3 以上はそれぞれ 3/300 例 (1.0%)、1/300 例 (0.3%)、0 例、1/300 例 (0.3%)、2/300 例 (0.7%) であった。なお、Grade 3 以上の事象のうち心不全 3 例、うっ血性心不全 1 例、急性肺水腫 1 例は重篤と判断され、うち心不全 1 例について本薬との因果関係が否定されなかった。

MM-002 試験の本薬/DEX 群では、うっ血性心不全 4/112 例 (3.6%) が認められ、うち Grade 3 以上は 3/112 例 (2.7%) であった。Grade 3 以上の事象のうち 2/3 例が重篤と判断された。いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。

MM-004 試験及び MM-011 試験では、うっ血性心不全各 1 例が認められ、いずれの事象も非重篤であり、本薬との因果関係は否定された。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められていることから、臨床試験における心不全の発現状況について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

9) 急性腎不全

MedDRA SMQ の「急性腎不全」に該当する有害事象を集計した。

死亡に至った急性腎不全は、MM-003 試験の本薬/DEX 群では 3/300 例 (1.0%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。MM-002 試験の本薬/DEX 群、MM-004 試験及び MM-011 試験において死亡に至った急性腎不全は認められなかった。

MM-003 試験の本薬/DEX 群では急性腎不全は 48/300 例 (16.0%) に認められ、うち Grade 3 以上は 24/300 例 (8.0%) であった。本薬との因果関係が否定できない急性腎不全は 6/300 例 (2.0%) に認められた。このうち Grade 3 以上は 4/300 例 (1.3%) であり、事象の内訳は腎不全 3 例 (1.0%)、急性腎不全及び糸球体濾過率減少各 1 例 (0.3%) (重複例あり) であった。重篤な急性腎不全は 22/300 例 (7.3%) に認められ、事象の内訳は急性腎不全 11 例 (3.7%)、腎不全 8 例 (2.7%)、腎機能障害 4 例 (1.3%)、血中クレアチニン増加 1 例 (0.3%) であり、このうち腎不全 3 例、急性腎不全 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った急性腎不全は 3/300 例 (1.0%) に認められ、うち 2/300 例 (0.7%) では本薬との因果関係が否定されなかった。減量又は休薬に至った急性腎不全は 13/300 例 (4.3%) に認められ、うち 3/300 例 (1.0%) では本薬との因果関係が否定されなかった。

MM-002 試験の本薬/DEX 群では急性腎不全は 21/112 例 (18.8%) に認められた。このうち Grade 3 以上は 9/112 例 (8.0%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。重篤な急性腎不全は 8/112 例 (7.1%) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。投与中止に至った急性腎不全は 2/112 例 (1.8%) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。減量又は休薬に至った急性腎不全は 4/112 例 (3.6%) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。

MM-004 試験では急性腎不全は 3/12 例 (25.0%) に認められ、いずれも Grade 2 以下であった。本薬との因果関係が否定できない急性腎不全は 2/12 例 (16.7%) に認められた。重篤な急性腎不全、投与中止に至った急性腎不全及び減量又は休薬に至った急性腎不全は認められなかった。

MM-011 試験では急性腎不全は 2/36 例 (5.6%) で認められ、うち Grade 3 以上は 1/36 例 (2.8%) であった。本薬との因果関係が否定できない急性腎不全は認められなかった。重篤な急性腎不全及び投与中止に至った急性腎不全は認められなかった。減量又は休薬に至った急性腎不全は 1/36 例 (2.8%) に認められた。

機構は、以下のように考える。

急性腎不全について、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められていることから、本薬投与に際して注意すべきと考える。本薬投与中は定期的に血液学的検査、尿検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

10) 間質性肺疾患

MedDRA PT の「間質性肺疾患」に該当する有害事象を集計した（下表）。なお、MM-004 試験及び MM-011 試験において、間質性肺疾患は認められなかった。

臨床試験で間質性肺疾患を発現した患者一覧

試験名	群	年齢	性別	発現時期*	因果関係	重篤度	転帰	Grade
MM-003	本薬/DEX	57	女	431日	なし	非重篤	回復	2
MM-002	本薬単独	65	女	56日	あり	重篤	軽快	3
				66日	なし	非重篤	継続	2
IFM 2009-02	本薬/DEX	42	男	87日	あり	重篤	回復	2

*：治験薬投与開始日を第1日目とした。

機構は、以下のように考える。

間質性肺疾患について、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められていることから、臨床試験における間質性肺疾患の発現状況について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

11) 腫瘍崩壊症候群

MedDRA PT の「腫瘍崩壊症候群」に該当する有害事象を集計した。

本薬/DEX 投与例において、腫瘍崩壊症候群は認められなかった。MM-002 試験の本薬単独群において腫瘍崩壊症候群 1 例が認められ、当該患者は Grade 3 及び重篤と判断され、また本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

腫瘍崩壊症候群について、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められていることから、臨床試験における腫瘍崩壊症候群の発現状況について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

12) その他

①催奇形性

妊娠中の雌ラット及びウサギに本薬を経口投与した胚・胎児発生試験の結果、本薬はサリドマイド同様、催奇形性を有することが示されている（「3. (iii) <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。申請者は、本薬の妊婦への曝露経験の有無、並びに胎児、出生児及び周産期における母体への影響について、以下のように説明している。

本薬の妊婦に対する曝露に関する報告は確認されていない（20 年 月 日データカットオフ）。なお、妊婦に対する曝露に関連する情報として、本薬の製造工場が妊婦が作業したことが確認されているが、当該妊婦は製造エリアには立ち入っておらず、また本薬を服用していないことから、妊婦への曝露例とは考えられない。以上より、本薬の妊婦に対する曝露に関する報告は集積されていないことから、本薬の胎児、出生児及び周産期における母体への影響は不明である。ただし、本薬はヒトでの催奇形性が確認されているサリドマイドの誘導体であり、ウサギ及びラットの生殖発生毒性試験で胎児に催奇形性が認められたことから、本薬の胎児、出生児及び周産期における母体への影響については否定できないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の製造販売後には、本薬の妊婦に対する曝露を回避するための厳重な安全管理を実施する必要があると考える（「(8) 適正管理手順について」の項参照）。

②傾眠・意識レベル低下・錯乱・疲労・めまい

申請者は、国内外の臨床試験において、精神神経障害、意識障害等が報告されていることから、本薬投与において、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際の注意喚起が必要である、と説明している。また、MedDRA PT の「傾眠、意識レベルの低下、錯乱状態、疲労、浮動性めまい、回転性めまい、中枢神経系に起因する回転性めまい」に該当する有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

MM-003 試験の本薬/DEX 群、MM-002 試験及び MM-011 試験における、傾眠、意識レベルの低下、錯乱状態、疲労、浮動性めまい、回転性めまい及び中枢神経系に起因する回転性めまいの発現状況は下表のとおりであり、Grade 3 以上とされた有害事象のうち、錯乱状態 2 例（MM-003 試験 2 例）、疲労 18 例（MM-003 試験 10 例及び MM-002 試験 8 例）、浮動性めまい 4 例（MM-003 試験 3 例及び MM-002 試験 1 例）、中枢神経系に起因する回転性めまい 1 例（MM-003 試験）について本薬との因果関係が否定されなかった。なお、MM-004 試験においては錯乱状態及び疲労各 1 例が認められ、いずれも Grade 2 以下及び非重篤と判断され、また本薬との因果関係は否定された。

傾眠・意識レベル低下・錯乱・疲労・めまいの発現状況

基本語	例数 (%)					
	MM-003 試験 (本薬/DEX 群) 300 例		MM-002 試験*		MM-011 試験	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
傾眠	4 (1.3)	1 (0.3)	7 (2.7)	0	2 (5.6)	0
意識レベルの低下	5 (1.7)	3 (1.0)	0	0	0	0
錯乱状態	13 (4.3)	8 (2.7)	19 (7.4)	4 (1.6)	0	0
疲労	101 (33.7)	16 (5.3)	87 (33.9)	17 (6.6)	2 (5.6)	0
浮動性めまい	37 (12.3)	4 (1.3)	27 (10.5)	1 (0.4)	1 (2.8)	0
回転性めまい	11 (3.7)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	1 (2.8)	0
中枢神経系に起因する回転性めまい	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

各試験で用いた MedDRA のバージョンは、MM-003 試験は v14.0、MM-002 試験は v14.0、MM-004 試験は v14.1、MM-011 試験は v16.1 である、*：第 I 相パートと第 II 相パートの合算

機構は、以下のように考える。

傾眠、意識レベル低下、錯乱、疲労及びめまいについて、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の事象が認められていること等から、本薬投与に際して注意すべきと考える。本薬投与による傾眠、意識レベル低下、錯乱、疲労及びめまいについては、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際の注意喚起に加えて、臨床試験におけるこれらの事象の発現状況について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

③二次発がん

申請者は本薬投与による二次発がんについて、以下のように説明している。

二次発がんについては、MM を対象として実施された海外臨床試験のうち MM-003 試験及び MM-002 試験において評価され、それぞれ 5 例（本薬/DEX 群 4 例、DEX 群 1 例）及び 8 例（本薬/DEX 群 2 例、本薬単独群 6 例）で認められた（下表）。なお、MM-004 試験及び MM-011 試験では二次発がんは認められなかった。

臨床試験で二次発がんを発現した患者一覧（本薬投与例）

試験名	群	年齢	性別	名称	発現時期*	因果関係	重篤度	転帰	Grade
MM-003	本薬/DEX	59	男	基底細胞癌	60日	なし	重篤	未回復	3
		78	男	基底細胞癌	105日	なし	重篤	回復	2
				基底細胞癌	136日	なし	重篤	回復	2
				基底細胞癌	165日	なし	重篤	回復	2
				基底細胞癌	186日	なし	重篤	回復	2
		67	女	上皮性腫瘍	182日	あり	重篤	後遺症	3
		84	女	上皮性腫瘍	58日	なし	重篤	死亡	5
MM-002	本薬	75	男	皮膚有棘細胞癌	14日	なし	非重篤	回復	1
				扁平上皮癌	163日	なし	非重篤	回復	1
		76	男	基底細胞癌	92日	不明	不明	不明	不明
		73	男	基底細胞癌	104日	なし	非重篤	回復	1
		53	男	皮膚の新生物	71日	なし	非重篤	回復	1
	本薬/DEX	65	女	形質細胞白血病	67日	なし	重篤	回復	3
		68	女	甲状腺新生物	42日	なし	非重篤	継続	1
		67	男	皮膚の新生物	126日	なし	非重篤	継続	1
		67	男	結腸癌	312日	なし	重篤	継続	4

*：治験薬投与開始日を第1日目とした。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が明確な二次発がんは認められていないが、臨床試験における二次発がんの発現状況については、添付文書等を用いて注意喚起が必要であると考え。

（4）臨床的位置付けについて

機構は、国内外の臨床腫瘍学の代表的な教科書及び海外の診療ガイドラインにおける、MM 治療における本薬/DEX 投与について、以下の記載内容を確認した。

<診療ガイドライン>

- NCCN Multiple Myeloma Clinical Practice Guidelines in Oncology（version 2, 2015）：既治療の MM 患者に対する推奨レジメンとして本薬/DEX 投与が記載されている。当該併用投与の対象として、少なくとも2回のボルテゾミブ及び免疫調節薬（レナリドミド又はボルテゾミブ）の治療を受け、最終治療終了から60日以内に疾患進行を示した患者である旨が記載されている。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query（NCI-PDQ）（2014年6月24日版）：ボルテゾミブやレナリドミドによる治療後の患者に対していくつかの第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験が実施され、26から63%の奏効率が得られた。また、安全性について、本薬は類薬のサリドマイドよりニューロパチーや無力症が、レナリドミドより骨髄抑制や発疹の発現率が低い旨が記載されている。

<教科書>

- Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2013, USA）：海外第Ⅱ相試験（J Clin Oncol 2009; 27:5008-14）において、2又は3レジメンの治療歴のある再発 MM 患者に対して、本薬 2mg 連日投与と DEX の併用投与によって、前治療の種類に係らず奏効が得られた。なお、本薬の至適用法・用量は未知である旨が記載されている。
- 多発性骨髄腫治療マニュアル 第1版（南江堂、2012年）：MM-001 試験等の結果から、本薬はボルテゾミブやレナリドミドなど新規治療薬に難治性の MM に対しても有効であることが示唆された旨が記載されている。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の検討結果並びに上記の各種成書における記載内容を踏まえ、本薬/DEX投与はレナリドミド及びボルテゾミブによる治療歴を有する再発又は難治性のMMに対する治療選択肢の一つとして位置付けられるものと判断した。

(5) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定されていた。また、申請者は、承認申請時点において、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、本薬による治療は、レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤の治療歴がある患者を対象とし、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本薬の投与を開始する旨を注意喚起する予定であると説明していた。

機構は、効能・効果について、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項で検討したとおり、レナリドミド及びボルテゾミブを含む過去の治療に再発又は難治性の MM 患者を対象として実施された MM-003 試験及び MM-011 試験の成績を踏まえ、臨床成績の項にレナリドミド及びボルテゾミブによる前治療歴を有する再発又は難治性の MM が対象とされたことを記載し、また本薬の効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することを前提として、効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定することは可能と判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

(6) 用法・用量について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり「デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはボマリドミドとして 1 日 1 回 4mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することは可能と判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を設定することが適切と判断した。

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

血小板減少及び好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ μ L 未満に減少	50,000/ μ L 以上に回復するまで本薬を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1mg 減量すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。
好中球減少	500/ μ L 未満に減少又は発熱性好中球減少症（好中球数が 1,000/ μ L 未満で、かつ 1 回でも 38.3℃を超える又は 1 時間を超えて持続する 38℃以上の発熱）	1,000/ μ L 以上に回復するまで本薬を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1mg 減量すること。G-CSF 製剤を使用していない場合には、使用について考慮すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。

1) 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定について、以下のように説明している。

MM-001 試験（海外第 I 相試験）において、本薬 1、2、5 及び 10mg QD の 4 週間連日経口投与（コホート 1）及び 4 週間隔日経口投与（コホート 2）における MTD が検討され、連日経口投与及び隔日経口投与での MTD はそれぞれ 2 及び 5mg と判断された。MM-002 試験（海外第 I / II 相試験）の第 I 相パートにおいて、本薬による骨髄抑制の軽減を目的として 1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの第 1～21 日目に投与する用法に係る MTD を評価した結果、MTD は 4mg と判断された。MM-002 試験の第 II 相パートでは、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの第 1～21 日目に本薬 4mg QD 投与する規定において、本薬単独投与及び本薬/DEX 投与における本薬の有効性及び安全性が比較され、本薬単独投与と比較して本薬/DEX 投与で、本薬のより高い有効性が示され、また安全性は忍容可能と判断された。MM-003 試験（海外第 III 相試験）では、DEX 単独投与及び本薬/DEX 投与（本薬については、1 サイクル 28 日間として各サイクルに第 1～21 日目に、本薬 4mg QD を投与する規定とされた）における有効性及び安全性が比較され、DEX 単独投与と比較して本薬/DEX 投与により、より高い有効性が示され、また安全性は忍容可能と判断された。MM-004 試験（国内第 I 相試験）では、1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの第 1～21 日目に、本薬 2mg QD、その後 4mg QD に漸増する規定とされた。その結果、2mg 群及び 4mg 群における DLT は、それぞれ 1/6 例（Grade 4 の好中球減少症）及び 0 例であり、日本人 MM 患者においても本薬 4mg QD を投与することは忍容可能と判断された。また、1 サイクル 28 日間として、DEX との併用において、各サイクルの第 1～21 日目に本薬 4mg QD を投与する規定とされた MM-011 試験（国内第 II 相試験）において、日本人 MM 患者での有効性は示され、また安全性は忍容可能と判断された。以上より、MM-003 試験及び MM-011 試験で検討された用法・用量を申請用法・用量として設定した。

また、申請者は、申請用法・用量において、本薬を投与する際には DEX を併用投与する旨を設定した根拠について、以下のように説明している。

サリドマイド及びレナリドミドと DEX との併用により、より高い有効性が期待されることが報告されていたこと（Ann Oncol 2001; 12: 991-5、Blood 2000; 96: 2943-50、J Clin Oncol 2003; 21: 16-9）等から、本薬を投与する際には DEX を併用投与する旨を設定した。なお、MM-003 試験、MM-011 試験等の主要な本薬の臨床試験において、DEX の用法・用量は、レナリドミドの臨床試験を参考に、1 サイクル 28 日間として DEX 1 回 40mg を各サイクルの第 1、8、15、22 日目に経口投与で併用することと規定した。なお、高齢患者では老化に伴う生理機能の低下や多臓器疾患を伴う場合が多く、薬剤による有害事象が多く発現する可能性があること等から、75 歳を超える患者での DEX の用量を 1 回 20mg と規定した。

機構は、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項で検討した結果、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の用法・用量として、1 サイクル 28 日間として、DEX との併用において、各サイクルの第 1～21 日目に本薬 4mg QD を設定することは可能と判断した。また、MM-003 試験及び MM-011 試験における DEX の併用投与に関する規定については本薬投与に際しての目安とすべきであると考えことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要があると判断した。

2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、本薬が、DEX を除く他の抗悪性腫瘍剤と併用投与される可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

DEX を除く、他の抗悪性腫瘍剤との併用時における本薬の有効性及び安全性を評価した成績は現時点で得られておらず、当該併用投与時における本薬の有効性及び安全性は不明である。なお、海外において、本薬、DEX 及びボルテゾミブを併用した際の本薬の MTD を決定すること等を目的とした第 I 相試験 (CC-4047-MM-005 試験) が、2012 年 3 月から実施されている。

機構は、以下のように考える。

DEX を除く他の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用投与における有効性及び安全性は不明であることから、当該併用投与は推奨されないと考える。したがって、DEX を除く他の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用投与時の有効性及び安全性が確立していないことについては、資料等を用いて医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

3) 減量・休薬・中止基準について

機構は、承認申請時の用法・用量に関連する使用上の注意の項において設定されていた副作用発現時における本薬の減量・休薬・中止の目安の設定の経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定した副作用発現時における本薬の減量・休薬・中止の目安は、MM-002 試験において規定された副作用発現時における減量・休薬・中止に関する規定を基に設定した。血小板減少及び好中球減少については、本薬投与による主な副作用であり特に注意を要すること、減量・休薬・中止の目安が具体的な臨床検査値を基に規定されたこと等から、血小板減少及び好中球減少を除くその他の副作用とは別途、注意喚起を設定した。

MM-002 試験と MM-003 試験及び MM-011 試験との間で減量・休薬・中止に関する規定は概ね共通であったが、規定に差異があった内容として、MM-002 試験では、好中球減少発現後、好中球数が 500/ μ L 以上に回復した場合には、本薬を休薬前の投与量から 1mg 減量して再開することとされたが、MM-003 試験及び MM-011 試験では、好中球数が 1,000/ μ L 以上に回復した場合とより厳しい規定であった。MM-003 試験の当該規定を計画した当時、MM-002 試験の結果が得られておらず、規定に差異が生じたが、MM-002 試験において本薬投与による好中球減少は管理可能であったと考えることから、添付文書における好中球減少発現後の本薬の再開の目安については、MM-002 試験での規定を基に、好中球数が 500/ μ L 以上に回復した場合には、本薬を休薬前の投与量から 1mg 減量して再開する旨を注意喚起することによりよいと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の安全性等は MM-003 試験及び MM-011 試験を中心に評価したことから、添付文書における好中球減少発現後の本薬の再開の目安については、MM-002 試験での規定ではなく、MM-003 試験及び MM-011 試験での規定を基に設定すべきと考える。その他の、添付

文書での副作用発現時における本薬の減量・休薬・中止の目安に関する申請者の説明については了承した。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、再発又は難治性の MM 患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、重点調査項目は、MM-003 試験等において発現した有害事象のうち、発現頻度、重篤度を基に重要と考えられる好中球減少症、血栓塞栓症、末梢性ニューロパチー、感染症、血小板減少症及び出血、腫瘍崩壊症候群並びに傾眠を設定した。また、これらの事象に加えて、本薬はヒトでの催奇形性が確認されているサリドマイドの誘導体であり、ウサギ及びラットの生殖発生毒性試験で胎児に催奇形性が認められたことから、催奇形性も重点調査項目に設定した。

目標症例数は、本薬の投与対象となり得る少なくともレナリドミド及びボルテゾミブを含む治療に無効又は治療後に再発した MM の患者数（年間 3,000 人程度）のうち、本薬の使用患者数は年間 400 人と想定されることから、登録期間を 1 年間と設定し、目標症例数を 400 例と設定した。なお、重点調査項目に設定した事象のうち、MM-003 試験において致死的で最も発現率が低い事象である動脈血栓塞栓症を 95%以上の確率で 1 例検出可能な症例数である。

観察期間は、MM-003 試験における本薬の PFS 中央値が 15.7 週であり、投与サイクル中央値が 5 サイクルであったこと、また、有害事象のほとんどが投与初期に発現し、6 サイクルを超えて投与した患者において、安全性に関する新たな事象の発現は認められず、6 サイクル以内と比べて 7 サイクル以降で有害事象の発現率の上昇は認められなかったことから、観察期間を 6 サイクル（24 週）と設定した。

機構は、以下のように考える。

日本人再発又は難治性の MM 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査において、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性情報を迅速に医療現場に提供する必要があると考える。また、調査結果を基にさらなる安全性上の懸念点についての調査等を実施する必要性を検討すべきと考える。

本調査の重点調査項目については、申請者が設定した項目に加え、本薬投与時に注意を要する有害事象である急性腎不全、不整脈、心不全、間質性肺疾患及び意識レベル低下・錯乱・疲労・めまいを設定することが適切であると考えている。なお、好中球減少症、血小板減少症及び出血については、その他の骨髄抑制の発現状況及び重篤性も考慮し、骨髄抑制と設定すべきと考える。目標症例数及び観察期間については、申請者の提示する内容で差し支えないと考える。

(8) 適正管理手順について

申請者は、本薬による胎児への薬剤暴露の防止を目的とし、本薬が投与された全患者を登録・管理し、妊娠状況を含めた患者情報を把握するために薬剤配布プログラム（レブラミド・ポマリスト適正管理手順、以下、「RevMate」）の実施を計画しており、実施計画について、以下のように説明している。

RevMate において、①本薬を使用できる医療機関を制限、②流通管理、③処方医師及び責任薬剤師への教育の実施と登録・管理、④本薬投与前の全患者への教育の実施と登録・管理、⑤本薬使用中の全患者への定期的な教育の実施及び遵守状況確認、⑥妊娠可能な女性における定期的な妊娠反応検査の実施、⑦薬剤の管理を実施するとともに、RevMate 運営委員会及び RevMate 第三者評価委員会による定期的な評価の実施とその結果等に基づき実施方法の改訂等を行う。

機構は、以下のように考える。

「(3) 12) ①催奇形性」の項で検討した結果、本薬の使用に際しては、胎児への薬剤曝露の防止を目的とした厳格な薬剤配布プログラムを構築し、製造販売後の安全管理を実施する必要があると考える。

なお、当該プログラムの手順の適切性等については、別途、厚生労働省において検討が行われている。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

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

(1) 国内第 I 相試験 (CC-4047-MM-004 試験)

有害事象は、コホート 1 (2mg) で 6/6 例 (100%)、コホート 2 (4mg) で 6/6 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象もそれぞれ全例に認められた。いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 14.1)	例数 (%)			
	コホート 1 (2mg) *		コホート 2 (4mg)	
	6 例		6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)
血液及びリンパ系障害				
貧血	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)
白血球減少症	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	0
リンパ球減少症	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)
好中球減少症	6 (100)	4 (66.7)	6 (100)	4 (66.7)
血小板減少症	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	0
心臓障害				
心房細動	3 (50.0)	0	0	0
胃腸障害				
便秘	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0
下痢	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0
悪心	2 (33.3)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
倦怠感	3 (50.0)	0	0	0
末梢性浮腫	3 (50.0)	0	4 (66.7)	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0
肺炎	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)
上気道感染	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0
臨床検査				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (33.3)	0
C-反応性蛋白増加	2 (33.3)	0	0	0
代謝及び栄養障害				
脱水	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
高血糖	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)
低アルブミン血症	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0
低カリウム血症	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0
低ナトリウム血症	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 14.1)	例数 (%)			
	コホート 1 (2mg) *		コホート 2 (4mg)	
	6 例		6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	2 (33.3)	0	0	0
筋力低下	3 (50.0)	0	0	0
筋肉痛	2 (33.3)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
喘息	2 (33.3)	0	0	0
呼吸困難	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	3 (50.0)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (33.3)	0	0	0

* : 0.5mg 単回投与時の有害事象を含む。

重篤な有害事象は、コホート 1 (2mg) で 3/6 例 (50.0%)、コホート 2 (4mg) で 2/6 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート 1 (2mg) では、肺炎、肺感染、腸骨骨折及び背部痛各 1 例 (16.7%)、コホート 2 (4mg) では、肺炎、兎径ヘルニア各 1 例 (16.7%) であり、うちコホート 1 (2mg) の肺感染 1 例、コホート 2 (4mg) の肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 国内第Ⅱ相試験 (CC-4047-MM-011 試験)

有害事象は 33/36 例 (91.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 32/36 例 (88.9%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 16.1)	例数 (%)	
	本薬群 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	33 (91.7)	28 (77.8)
血液及びリンパ系障害		
貧血	16 (44.4)	14 (38.9)
白血球減少症	6 (16.7)	4 (11.1)
リンパ球減少症	7 (19.4)	6 (16.7)
好中球減少症	25 (69.4)	22 (61.1)
血小板減少症	17 (47.2)	11 (30.6)
胃腸障害		
便秘	7 (19.4)	2 (5.6)
下痢	7 (19.4)	0
悪心	7 (19.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	5 (13.9)	0
末梢性浮腫	6 (16.7)	0
発熱	9 (25.0)	0
感染症及び寄生虫症		
肺炎	4 (11.1)	3 (8.3)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	5 (13.9)	3 (8.3)
神経系障害		
味覚異常	4 (11.1)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 16.1)	例数 (%)	
	本薬群 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
精神障害		
不眠症	6 (16.7)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	4 (11.1)	0
低酸素症	4 (11.1)	1 (2.8)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	6 (16.7)	0

重篤な有害事象は 11/36 例 (30.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、貧血 4 例 (11.1%)、肺炎 3 例 (8.3%)、好中球減少症及び癌疼痛各 2 例 (5.6%)、血小板減少症、肺炎球菌性肺炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、低酸素症、胸水、多臓器不全、発熱、食欲減退、低ナトリウム血症、便秘、肝機能異常、脊椎圧迫骨折、血中フィブリノゲン減少、背部痛、尿閉及び出血性ショック各 1 例 (2.8%) であり、うち肺炎 2 例、喘息、便秘、低ナトリウム血症、発熱及び尿閉各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3/36 例 (8.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎、喘息、呼吸困難、胸水、貧血及び発熱各 1 例 (2.8%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第 I 相試験 (CC-4047-CP-005 試験)

有害事象は 11/28 例 (39.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 6/28 例 (21.4%) に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/28 例 (3.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、蕁麻疹 1 例 (3.6%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第 I 相試験 (CC-4047-CP-007 試験)

有害事象は、投与 A (4mg を 1 カプセル) で 3/36 例 (8.3%)、投与 B (2mg を 2 カプセル) で 5/35 例 (14.3%)、投与 C (3mg を 1 カプセル) で 3/35 例 (8.6%)、投与 D (2mg を 1 カプセル及び 1mg を 1 カプセル) で 2/35 例 (5.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、投与 A で 3/36 例 (8.3%)、投与 B で 4/35 例 (11.4%)、投与 C で 2/35 例 (5.7%)、投与 D で 1/35 例 (2.9%) に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は投与 B で 1/35 例 (2.9%) に認められた。認められた有害事象は、心房細動 1 例 (2.9%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は投与 D で 1/35 例 (2.9%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、尿中白血球 1 例 (2.9%) であり、治験薬との因果関係が否定された。

(5) 海外第 I 相試験 (CC-4047-1398/132 試験)

有害事象は、1mg 群で 0/4 例 (0%)、5mg 群で 2/4 例 (50.0%)、10mg 群で 1/4 例 (25.0%)、25mg 群で 2/4 例 (50.0%)、50mg 群で 4/4 例 (100%)、プラセボ群で 3/10 例 (30.0%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、5mg 群で 1/4 例 (25.0%)、50mg 群で 3/4 例 (75.0%) に認められた。

2 例以上に認められた有害事象は、50mg 群の皮膚障害 2 例 (50.0%) であり、重症度はいずれも軽度であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (CC-4047-CP-006 試験)

有害事象は、0.5mg 群で 3/8 例 (37.5%)、1mg 群で 0/8 例 (0%)、2mg 群で 1/8 例 (12.5%)、プラセボ群で 2/9 例 (22.2%) であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

2 例以上に認められた有害事象は、0.5mg 群の鼻閉 2 例 (25.0%) であり、重症度はいずれも軽度であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(7) 海外第 I 相試験 (CC-4047-CP-004 試験)

有害事象は 3/8 例 (37.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

2 例以上に認められた有害事象は、下痢 2 例 (25.0%) であり、重症度はいずれも軽度であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(8) 海外第 I 相試験 (CC-4047-CP-008 試験)

有害事象は、Part 1 (A 期：本薬単独投与) で 9/16 例 (56.3%)、Part 1 (B 期：本薬/ケトコナゾール併用投与) で 9/16 例 (56.3%)、Part 1 (C 期：本薬/ケトコナゾール/フルボキサミン併用投与) で 10/16 例 (62.5%)、Part 2 (D 期：本薬単独投与) で 5/16 例 (31.3%)、Part 2 (E 期：本薬/カルバマゼピン併用投与) で 4/16 例 (25.0%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、A 期で 2/16 例 (12.5%)、B 期で 2/16 例 (12.5%)、C 期で 2/16 例 (12.5%)、D 期で 1/16 例 (6.3%)、E 期で 0/16 例 (0%) に認められた。

発現率が 20%以上の有害事象は、C 期の頭痛 6 例 (37.5%)、悪心 5 例 (31.3%)、浮動性めまい 4 例 (25.0%) であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、C 期で 3/16 例 (18.8%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、嘔吐、浮動性めまい及び頭痛各 2 例 (12.5%)、腹部圧痛及び血中クレアチニン増加各 1 例 (6.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

(9) 海外第 I 相試験 (CC-4047-CP-010 試験)

有害事象は、本薬 4mg 投与で 1/70 例 (1.4%)、本薬 20mg 投与で 7/68 例 (10.3%)、モキシフロキサシン投与で 9/67 例 (13.4%)、プラセボ投与で 1/67 例 (1.5%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬 20mg 投与で 4/68 例 (5.9%)、モキシフロキサシン投与で 8/67 例 (11.9%) に認められ、本薬 4mg 投与及びプラセボ投与では認められなかった。

発現率が 10%以上の有害事象、及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 20mg 投与で 1/68 例 (1.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、紅斑 1 例 (1.5%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(10) 海外第 I 相試験 (CC-4047-MM-001 試験)

1) コホート 1 (連日投与)

有害事象は、1mg 群で 6/6 例 (100%)、2mg 群で 8/9 例 (88.9%)、5mg 群で 6/6 例 (100%)、10mg 群で 3/3 例 (100%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、

1mg 群で 4/6 例 (66.7%)、2mg 群で 7/9 例 (77.8%)、5mg 群で 4/6 例 (66.7%)、10mg 群で 3/3 例 (100%) に認められた。

発現率が 40%以上の有害事象は、2mg 群の好中球減少症 4 例 (44.4%)、5mg 群の好中球減少症 5 例 (83.3%)、10mg 群の好中球減少症 2 例 (66.7%) であり、重症度はいずれも Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、1mg 群で 1/6 例 (16.7%)、2mg 群で 3/9 例 (33.3%)、5mg 群で 2/6 例 (33.3%)、10mg 群で 2/3 例 (66.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、1mg 群では、深部静脈血栓症 1 例 (16.7%)、2mg 群では、好中球減少症 2 例 (22.2%)、好中球減少症を伴わない感染 1 例 (11.1%)、5mg 群では、好中球減少症 2 例 (33.3%)、10mg 群では、好中球減少症 2 例 (66.7%) であり、うち 1mg 群の深部静脈血栓症 1 例、2mg 群の好中球減少症 2 例、5mg 群の好中球減少症 2 例、10mg 群の好中球減少症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1mg 群で 1/6 例 (16.7%)、2mg 群で 2/9 例 (22.2%)、5mg 群で 3/6 例 (50.0%)、10mg 群で 3/3 例 (100%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、1mg 群では深部静脈血栓症 1 例 (16.7%)、2mg 群では好中球減少症 2 例 (22.2%)、5mg 群では好中球減少症 3 例 (50.0%)、10mg 群では好中球減少症 3 例 (100%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

2) コホート 2 (隔日投与)

有害事象は、1mg 群で 4/4 例 (100%)、2mg 群で 4/4 例 (100%)、5mg 群で 8/10 例 (80.0%)、10mg 群で 3/3 例 (100%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1mg 群で 2/4 例 (50.0%)、2mg 群で 2/4 例 (50.0%)、5mg 群で 8/10 例 (80.0%)、10mg 群で 3/3 例 (100%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は、下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 14.0)	いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象 例数 (%)							
	1mg 群 4 例		2mg 群 4 例		5mg 群 10 例		10mg 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4 (100)	3 (75.0)	4 (100)	2 (50.0)	8 (80.0)	3 (30.0)	3 (100)	3 (100)
血液及びリンパ系障害								
好中球減少症	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (100)	3 (100)
血小板減少症	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
胃腸障害								
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	2 (66.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態								
胸痛	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (66.7)	0
疼痛	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害								
筋骨格系胸痛	0	0	2 (50.0)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
口腔咽頭痛	0	0	0	0	5 (50.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)

重篤な有害事象は、1mg 群で 1/4 例 (25.0%)、10mg 群で 3/3 例 (100%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、1mg 群で好中球減少症を伴わない感染 1 例 (25.0%)、10mg 群で好中球減少症 3 例 (100%) であった。このうち 10mg 群で認められた好中球減少症 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1mg 群で 1/4 例 (25.0%)、2mg 群で 1/4 例 (25.0%)、10mg 群で 3/3 例 (100%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

は、1mg 群で好中球減少症及び血小板減少症が各 1 例（25.0%）、2mg 群で好中球減少症 1 例（25.0%）、10mg 群で好中球減少症 3 例（100%）であった。このうち 10mg 群の好中球減少症 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

（11）海外第 I / II 相試験（CC-4047-MM-002 試験）

1) 第 I 相パート

有害事象は、2mg 群で 6/6 例（100%）、3mg 群で 8/8 例（100%）、4mg 群で 14/14 例（100%）、5mg 群で 10/10 例（100%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、2mg 群で 4/6 例（66.7%）、3mg 群で 6/8 例（75.0%）、4mg 群で 13/14 例（92.9%）、5mg 群で 10/10 例（100%）に認められた。

いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 14.0)	例数 (%)							
	2mg 群 6 例		3mg 群 8 例		4mg 群 14 例		5mg 群 10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	5 (83.3)	8 (100)	6 (75.0)	14 (100)	12 (85.7)	10 (100)	9 (90.0)
血液及びリンパ系障害								
貧血	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (50.0)	2 (25.0)	5 (35.7)	2 (14.3)	3 (30.0)	0
好中球減少症	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (62.5)	4 (50.0)	8 (57.1)	7 (50.0)	9 (90.0)	8 (80.0)
血小板減少症	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (37.5)	2 (25.0)	2 (14.3)	1 (7.1)	3 (30.0)	2 (20.0)
眼障害								
霧視	0	0	1 (12.5)	0	2 (14.3)	0	3 (30.0)	0
胃腸障害								
便秘	2 (33.3)	0	1 (12.5)	0	2 (14.3)	0	4 (40.0)	0
下痢	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	2 (14.3)	1 (7.1)	4 (40.0)	1 (10.0)
悪心	2 (33.3)	0	1 (12.5)	0	3 (21.4)	0	5 (50.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態								
無力症	3 (50.0)	0	2 (25.0)	0	2 (14.3)	1 (7.1)	0	0
疲労	4 (66.7)	2 (33.3)	5 (62.5)	1 (12.5)	9 (64.3)	2 (14.3)	7 (70.0)	1 (10.0)
倦怠感	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (14.3)	0	3 (30.0)	0
末梢性浮腫	2 (33.3)	0	1 (12.5)	0	1 (7.1)	0	2 (20.0)	0
発熱	2 (33.3)	0	2 (25.0)	0	3 (21.4)	0	3 (30.0)	0
感染症及び寄生虫症								
上気道感染	0	0	2 (25.0)	0	5 (35.7)	0	2 (20.0)	0
代謝及び栄養障害								
食欲減退	1 (16.7)	0	2 (25.0)	0	3 (21.4)	0	3 (30.0)	0
脱水	2 (33.3)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (14.3)	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害								
背部痛	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	3 (21.4)	0	2 (20.0)	1 (10.0)
筋痙攣	2 (33.3)	0	1 (12.5)	0	6 (42.9)	0	2 (20.0)	0
筋骨格痛	0	0	1 (12.5)	0	0	0	3 (30.0)	0
末梢性ニューロパチー	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (7.1)	0	3 (30.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
咳嗽	1 (16.7)	0	0	0	7 (50.0)	0	2 (20.0)	0
呼吸困難	3 (50.0)	0	6 (75.0)	0	2 (14.3)	0	3 (30.0)	0
鼻閉	2 (33.3)	0	1 (12.5)	0	1 (7.1)	0	0	0

重篤な有害事象は、2mg 群で 3/6 例（50.0%）、3mg 群で 4/8 例（50.0%）、4mg 群で 8/14 例（57.1%）、5mg 群で 4/10 例（40.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、2mg 群で敗血症、肺炎、菌血症、背部痛、腎不全及び錯乱状態各 1 例（16.7%）、3mg 群で敗血症 2 例（25.0%）、感染性関節炎、咽頭膿瘍、貧血、胃腸出血、失神、第二度房室ブロック

及び脱水各 1 例 (12.5%)、4mg 群で肺炎 2 例 (14.3%)、四肢膿瘍、蜂巣炎、H1N1 インフルエンザ、インフルエンザ、シェードモナス菌性肺感染、細菌性髄膜炎、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、筋骨格系胸痛、下痢、頭痛、腎不全、深部静脈血栓症、無力症及び髄膜転移各 1 例 (7.1%)、5mg 群で敗血症、RS ウイルス感染、背部痛、深部静脈血栓症、大腿骨骨折、上腕骨骨折及び肺浸潤各 1 例 (10.0%) であった。このうち、3mg 群の咽頭膿瘍、敗血症、第二度房室ブロック及び失神各 1 例、4mg 群の蜂巣炎、深部静脈血栓症、好中球減少症、無力症及び筋骨格系胸痛各 1 例、5mg 群の深部静脈血栓症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2mg 群で 1/6 例 (16.7%)、3mg 群で 1/8 例 (12.5%)、4mg 群で 5/14 例 (35.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、2mg 群で血小板減少症 1 例 (16.7%)、3mg 群で胃腸出血 1 例 (12.5%)、4mg 群で貧血、好中球減少症、嘔吐、悪寒、疲労、発熱、細菌性髄膜炎、髄膜転移及び腎不全各 1 例 (7.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

2) 第Ⅱ相パート

有害事象は、本薬/DEX 群で 112/112 例 (100%)、本薬群 (全体) で 107/107 例 (100%) に認められた。治験薬 (本薬) との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/DEX 群で 100/112 例 (89.3%)、本薬群 (全体) で 95/107 例 (88.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 14.0)	例数 (%)							
	本薬/DEX 群				本薬群		全体	
	112 例		DEX 追加前 107 例		DEX 追加後 61 例		107 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	112 (100)	101 (90.2)	106 (99.1)	92 (86.0)	57 (93.4)	43 (70.5)	107 (100)	98 (91.6)
血液及びリンパ系障害								
貧血	44 (39.3)	23 (20.5)	36 (33.6)	18 (16.8)	11 (18.0)	8 (13.1)	41 (38.3)	24 (22.4)
白血球減少症	20 (17.9)	11 (9.8)	11 (10.3)	5 (4.7)	2 (3.3)	1 (1.6)	12 (11.2)	6 (5.6)
リンパ球減少症	17 (15.2)	8 (7.1)	4 (3.7)	2 (1.9)	0	0	4 (3.7)	2 (1.9)
好中球減少症	53 (47.3)	43 (38.4)	54 (50.5)	48 (44.9)	18 (29.5)	12 (19.7)	56 (52.3)	50 (46.7)
血小板減少症	26 (23.2)	21 (18.8)	25 (23.4)	22 (20.6)	7 (11.5)	5 (8.2)	27 (25.2)	24 (22.4)
胃腸障害								
便秘	39 (34.8)	3 (2.7)	29 (27.1)	1 (0.9)	11 (18.0)	1 (1.6)	38 (35.5)	2 (1.9)
下痢	37 (33.0)	2 (1.8)	22 (20.6)	0	18 (29.5)	1 (1.6)	36 (33.6)	1 (0.9)
悪心	25 (22.3)	3 (2.7)	29 (27.1)	4 (3.7)	11 (18.0)	1 (1.6)	38 (35.5)	5 (4.7)
嘔吐	15 (13.4)	0	10 (9.3)	1 (0.9)	5 (8.2)	2 (3.3)	15 (14.0)	3 (2.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態								
無力症	22 (19.6)	3 (2.7)	11 (10.3)	1 (0.9)	5 (8.2)	0	15 (14.0)	1 (0.9)
悪寒	12 (10.7)	0	9 (8.4)	0	2 (3.3)	0	10 (9.3)	0
疲労	62 (55.4)	11 (9.8)	47 (43.9)	8 (7.5)	11 (18.0)	3 (4.9)	54 (50.5)	11 (10.3)
末梢性浮腫	18 (16.1)	0	18 (16.8)	0	8 (13.1)	0	25 (23.4)	0
発熱	34 (30.4)	2 (1.8)	16 (15.0)	2 (1.9)	6 (9.8)	1 (1.6)	20 (18.7)	3 (2.8)
感染症及び寄生虫症								
肺炎	27 (24.1)	22 (19.6)	14 (13.1)	10 (9.3)	10 (16.4)	7 (11.5)	23 (21.5)	16 (15.0)
上気道感染	23 (20.5)	1 (0.9)	17 (15.9)	0	10 (16.4)	0	27 (25.2)	0
尿路感染	18 (16.1)	9 (8.0)	7 (6.5)	2 (1.9)	2 (3.3)	0	8 (7.5)	2 (1.9)
臨床検査								
血中クレアチニン増加	12 (10.7)	3 (2.7)	13 (12.1)	5 (4.7)	6 (9.8)	2 (3.3)	16 (15.0)	6 (5.6)
体重減少	9 (8.0)	0	9 (8.4)	0	6 (9.8)	0	15 (14.0)	0
体重増加	12 (10.7)	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (0.9)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 14.0)	例数 (%)							
	本薬/DEX 群 112 例		DEX 追加前 107 例		本薬群 DEX 追加後 61 例		全体 107 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
代謝及び栄養障害								
食欲減退	20 (17.9)	0	15 (14.0)	1 (0.9)	8 (13.1)	0	23 (21.5)	1 (0.9)
高カルシウム血症	13 (11.6)	1 (0.9)	20 (18.7)	8 (7.5)	4 (6.6)	3 (4.9)	22 (20.6)	10 (9.3)
高血糖	17 (15.2)	3 (2.7)	10 (9.3)	1 (0.9)	4 (6.6)	2 (3.3)	13 (12.1)	3 (2.8)
低カルシウム血症	13 (11.6)	1 (0.9)	5 (4.7)	0	2 (3.3)	0	6 (5.6)	0
低カリウム血症	12 (10.7)	2 (1.8)	6 (5.6)	2 (1.9)	5 (8.2)	1 (1.6)	11 (10.3)	3 (2.8)
低ナトリウム血症	14 (12.5)	5 (4.5)	7 (6.5)	3 (2.8)	4 (6.6)	2 (3.3)	11 (10.3)	5 (4.7)
筋骨格系及び結合組織障害								
関節痛	17 (15.2)	1 (0.9)	14 (13.1)	3 (2.8)	3 (4.9)	2 (3.3)	17 (15.9)	5 (4.7)
背部痛	34 (30.4)	10 (8.9)	27 (25.2)	9 (8.4)	11 (18.0)	6 (9.8)	34 (31.8)	13 (12.1)
骨痛	5 (4.5)	1 (0.9)	8 (7.5)	1 (0.9)	6 (9.8)	1 (1.6)	13 (12.1)	2 (1.9)
筋痙攣	21 (18.8)	1 (0.9)	17 (15.9)	3 (2.8)	7 (11.5)	0	20 (18.7)	3 (2.8)
筋力低下	13 (11.6)	4 (3.6)	8 (7.5)	4 (3.7)	5 (8.2)	2 (3.3)	13 (12.1)	6 (5.6)
筋骨格系胸痛	22 (19.6)	0	17 (15.9)	3 (2.8)	8 (13.1)	0	23 (21.5)	3 (2.8)
筋骨格痛	17 (15.2)	2 (1.8)	8 (7.5)	1 (0.9)	4 (6.6)	1 (1.6)	12 (11.2)	2 (1.9)
四肢痛	16 (14.3)	2 (1.8)	4 (3.7)	0	1 (1.6)	0	5 (4.7)	0
神経系障害								
浮動性めまい	19 (17.0)	1 (0.9)	17 (15.9)	1 (0.9)	4 (6.6)	1 (1.6)	21 (19.6)	2 (1.9)
頭痛	9 (8.0)	1 (0.9)	12 (11.2)	0	2 (3.3)	0	14 (13.1)	0
末梢性ニューロパチー	8 (7.1)	0	11 (10.3)	0	0	0	11 (10.3)	0
振戦	14 (12.5)	0	7 (6.5)	0	3 (4.9)	0	10 (9.3)	0
精神障害								
不安	8 (7.1)	0	9 (8.4)	0	3 (4.9)	0	12 (11.2)	0
錯乱状態	15 (13.4)	3 (2.7)	6 (5.6)	1 (0.9)	5 (8.2)	3 (4.9)	11 (10.3)	4 (3.7)
不眠症	16 (14.3)	0	0	0	7 (11.5)	0	7 (6.5)	0
腎及び尿路障害								
急性腎不全	8 (7.1)	5 (4.5)	8 (7.5)	6 (5.6)	4 (6.6)	2 (3.3)	12 (11.2)	8 (7.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
咳嗽	23 (20.5)	0	14 (13.1)	0	4 (6.6)	0	15 (14.0)	0
呼吸困難	37 (33.0)	14 (12.5)	24 (22.4)	4 (3.7)	8 (13.1)	3 (4.9)	28 (26.2)	7 (6.5)
労作性呼吸困難	17 (15.2)	1 (0.9)	9 (8.4)	0	4 (6.6)	0	12 (11.2)	0
鼻出血	12 (10.7)	0	12 (11.2)	2 (1.9)	4 (6.6)	0	16 (15.0)	2 (1.9)
皮膚及び皮下組織障害								
皮膚乾燥	12 (10.7)	0	9 (8.4)	0	1 (1.6)	0	10 (9.3)	0
多汗症	18 (16.1)	0	4 (3.7)	0	2 (3.3)	0	6 (5.6)	0
寝汗	14 (12.5)	0	3 (2.8)	0	2 (3.3)	0	5 (4.7)	0
そう痒症	8 (7.1)	0	14 (13.1)	0	1 (1.6)	0	15 (14.0)	0
発疹	18 (16.1)	1 (0.9)	22 (20.6)	0	2 (3.3)	0	23 (21.5)	0

重篤な有害事象は、本薬/DEX 群で 69/112 例 (61.6%)、本薬群全体で 72/107 例 (67.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/DEX 群では肺炎 21 例 (18.8%)、多発性骨髄腫 8 例 (7.1%)、呼吸困難 7 例 (6.3%)、尿路感染及び急性腎不全各 6 例 (5.4%)、発熱 5 例 (4.5%)、敗血症、脱水、便秘、心房細動及びうっ血性心不全各 3 例 (2.7%)、RS ウイルス肺炎、尿路性敗血症、気管支痙攣、肺塞栓症、呼吸不全、高カルシウム血症、圧迫骨折、全身健康状態低下、貧血、好中球減少症、血小板減少症、背部痛、狭心症、錯乱状態及び精神状態変化各 2 例 (1.8%)、本薬群全体では肺炎 15 例 (14.0%)、多発性骨髄腫 10 例 (9.3%)、急性腎不全 7 例 (6.5%)、敗血症 6 例 (5.6%)、呼吸困難、脱水、高カルシウム血症及び発熱性好中球減少症各 5 例 (4.7%)、背部痛 4 例 (3.7%)、発熱 3 例 (2.8%)、

大葉性肺炎、ウイルス感染、成長障害、腎不全、転倒、股関節部骨折、疲労、非心臓性胸痛、貧血、好中球減少症、血小板減少症、悪心、嘔吐、心房細動、錯乱状態、精神状態変化、血中クレアチニン増加及びヘモグロビン減少各 2 例（1.9%）であった。このうち、本薬/DEX 群の肺炎 7 例、肺塞栓症、好中球減少症及び便秘各 2 例、RS ウイルス肺炎、貧血、血小板減少症、呼吸困難及び呼吸不全各 1 例、本薬群の肺炎 7 例、発熱性好中球減少症 2 例、大葉性肺炎、敗血症、ウイルス感染、好中球減少症、ヘモグロビン減少、転倒及び多発性骨髄腫各 1 例は治験薬（本薬）との因果関係が否定されなかった。

治験薬（本薬）の投与中止に至った有害事象は、本薬/DEX 群で 9/112 例（8.0%）、本薬群全体で 13/107 例（12.1%）に認められた。認められた治験薬（本薬）の投与中止に至った有害事象は、本薬/DEX 群では好中球減少症、全身健康状態低下、憩室炎、血中クレアチニン増加、心電図 QT 延長、急性腎不全、胸水、盲腸炎、結腸癌及び自殺既遂各 1 例（0.9%）、本薬群全体で血小板減少症、疲労及び急性腎不全各 2 例（1.9%）、発熱性好中球減少症、発熱、肺炎、敗血症、ブドウ球菌性敗血症、血中クレアチニン増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、咳嗽及び末梢性ニューロパチー各 1 例（0.9%）であった。このうち、本薬/DEX 群の心電図 QT 延長、盲腸炎及び好中球減少症各 1 例、本薬群の発熱性好中球減少症、疲労、ブドウ球菌性敗血症及び末梢性ニューロパチー各 1 例は、治験薬（本薬）との因果関係が否定されなかった。

（12）海外第Ⅲ相試験（CC-4047-MM-003 試験）

有害事象は、本薬/DEX 群の 297/300 例（99.0%）、DEX 群（クロスオーバー前）の 149/150 例（99.3%）に認められた。治験薬（本薬及び DEX）との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/DEX 群で 269/300 例（89.7%）、DEX 群で 115/150 例（76.7%）に認められた。いずれかの群（本薬/DEX 群又は DEX 群全体）で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群（本薬/DEX 群又は DEX 群）で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 14.0)	例数 (%)							
	本薬/DEX 群		クロスオーバー前		DEX 群		全体	
	300 例		150 例		9 例		150 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	297 (99.0)	261 (87.0)	149 (99.3)	127 (84.7)	7 (77.8)	1 (11.1)	149 (99.3)	127 (84.7)
血液及びリンパ系障害								
貧血	156 (52.0)	98 (32.7)	77 (51.3)	58 (38.7)	1 (11.1)	0	78 (52.0)	58 (38.7)
白血球減少症	38 (12.7)	27 (9.0)	8 (5.3)	5 (3.3)	0	0	8 (5.3)	5 (3.3)
好中球減少症	154 (51.3)	145 (48.3)	30 (20.0)	23 (15.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	31 (20.7)	24 (16.0)
血小板減少症	89 (29.7)	66 (22.0)	44 (29.3)	39 (26.0)	0	0	44 (29.3)	39 (26.0)
胃腸障害								
便秘	65 (21.7)	7 (2.3)	22 (14.7)	0	0	0	22 (14.7)	0
下痢	66 (22.0)	3 (1.0)	28 (18.7)	2 (1.3)	0	0	28 (18.7)	2 (1.3)
悪心	45 (15.0)	3 (1.0)	16 (10.7)	2 (1.3)	1 (11.1)	0	17 (11.3)	2 (1.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態								
無力症	50 (16.7)	11 (3.7)	27 (18.0)	10 (6.7)	1 (11.1)	0	28 (18.7)	10 (6.7)
疲労	101 (33.7)	16 (5.3)	40 (26.7)	9 (6.0)	1 (11.1)	0	41 (27.3)	9 (6.0)
全身健康状態低下	35 (11.7)	31 (10.3)	16 (10.7)	14 (9.3)	0	0	16 (10.7)	14 (9.3)
末梢性浮腫	52 (17.3)	4 (1.3)	17 (11.3)	3 (2.0)	0	0	17 (11.3)	3 (2.0)
発熱	80 (26.7)	9 (3.0)	35 (23.3)	7 (4.7)	0	0	35 (23.3)	7 (4.7)
感染症及び寄生虫症								
気管支炎	30 (10.0)	4 (1.3)	8 (5.3)	0	0	0	8 (5.3)	0
肺炎	45 (15.0)	38 (12.7)	16 (10.7)	12 (8.0)	0	0	16 (10.7)	12 (8.0)
上気道感染	48 (16.0)	5 (1.7)	11 (7.3)	1 (0.7)	1 (11.1)	0	11 (7.3)	1 (0.7)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 14.0)	例数 (%)							
	本薬/DEX 群		クロスオーバー前		DEX 群		全体	
	300 例		150 例		9 例		150 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
代謝及び栄養障害								
食欲減退	38 (12.7)	3 (1.0)	11 (7.3)	2 (1.3)	1 (11.1)	0	12 (8.0)	2 (1.3)
高カルシウム血症	21 (7.0)	13 (4.3)	16 (10.7)	7 (4.7)	0	0	16 (10.7)	7 (4.7)
筋骨格系及び結合組織障害								
背部痛	59 (19.7)	15 (5.0)	24 (16.0)	6 (4.0)	0	0	24 (16.0)	6 (4.0)
骨痛	54 (18.0)	22 (7.3)	20 (13.3)	7 (4.7)	0	0	21 (14.0)	7 (4.7)
筋痙縮	46 (15.3)	1 (0.3)	11 (7.3)	1 (0.7)	0	0	11 (7.3)	1 (0.7)
筋力低下	9 (3.0)	2 (0.7)	19 (12.7)	5 (3.3)	1 (11.1)	0	20 (13.3)	5 (3.3)
神経系障害								
浮動性めまい	37 (12.3)	4 (1.3)	14 (9.3)	2 (1.3)	0	0	14 (9.3)	2 (1.3)
精神障害								
不眠症	32 (10.7)	3 (1.0)	32 (21.3)	5 (3.3)	0	0	32 (21.3)	5 (3.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
咳嗽	60 (20.0)	2 (0.7)	15 (10.0)	1 (0.7)	0	0	15 (10.0)	1 (0.7)
呼吸困難	59 (19.7)	15 (5.0)	22 (14.7)	7 (4.7)	0	0	22 (14.7)	7 (4.7)
鼻出血	28 (9.3)	3 (1.0)	15 (10.0)	3 (2.0)	1 (11.1)	0	16 (10.7)	3 (2.0)

重篤な有害事象は、本薬/DEX 群で 183/300 例 (61.0%)、DEX 群で 80/150 例 (53.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/DEX 群では肺炎 39 例 (13.0%)、全身健康状態低下 26 例 (8.7%)、発熱 23 例 (7.7%)、発熱性好中球減少症 17 例 (5.7%)、高カルシウム血症 13 例 (4.3%)、急性腎不全 11 例 (3.7%)、貧血及び骨痛各 10 例 (3.3%)、好中球減少症 9 例 (3.0%)、背部痛及び腎不全各 8 例 (2.7%)、敗血症及び呼吸困難各 7 例 (2.3%)、上気道感染及び血小板減少症各 6 例 (2.0%)、気管支炎、気管支肺炎、下気道感染、肺感染及び大腿骨骨折各 5 例 (1.7%)、気道感染、多臓器不全、腎機能障害、心房細動及び心不全各 4 例 (1.3%)、感染、好中球減少性敗血症、敗血症性ショック、疲労、尿閉、脱水、低ナトリウム血症、慢性閉塞性肺疾患、鼻出血、肺塞栓症、形質細胞腫及び錯乱状態各 3 例 (1.0%)、蜂巣炎、大腸菌性敗血症、細菌性肺炎、副鼻腔炎、倦怠感、疼痛、汎血球減少症、四肢痛、病的骨折、咳嗽、肺障害、呼吸不全、意識レベルの低下、失神、心筋梗塞、腹痛、下痢、嘔吐、基底細胞癌、深部静脈血栓症及び低血圧各 2 例 (0.7%)、DEX 群では肺炎 13 例 (8.7%)、全身健康状態低下 12 例 (8.0%)、発熱、急性腎不全及び貧血各 7 例 (4.7%)、敗血症性ショック 6 例 (4.0%)、高カルシウム血症及び尿路感染各 5 例 (3.3%)、血小板減少症及び下気道感染各 4 例 (2.7%)、敗血症、錯乱状態及び高血糖各 3 例 (2.0%)、背部痛、腎機能障害、心不全、脱水、鼻出血、汎血球減少症、下痢、無力症、過粘稠度症候群、形質細胞性白血病、血中クレアチニン増加、筋力低下及び肺水腫各 2 例 (1.3%) であった。このうち、本薬/DEX 群の肺炎 19 例、発熱性好中球減少症 14 例、発熱 10 例、好中球減少症 8 例、貧血 6 例、呼吸困難 5 例、血小板減少症、肺塞栓症及び腎不全各 3 例、気管支肺炎、下気道感染、肺感染、気道感染、敗血症、全身健康状態低下、慢性閉塞性肺疾患、肺障害、深部静脈血栓症及び低血圧各 2 例、気管支炎、蜂巣炎、大腸菌性敗血症、感染、好中球減少性敗血症、細菌性肺炎、敗血症性ショック、副鼻腔炎、上気道感染、疲労、多臓器不全、心房細動、心不全、急性腎不全及び脱水各 1 例は、治験薬（本薬）との因果関係が否定されなかった。

治験薬（本薬）の投与中止に至った有害事象は、本薬/DEX 群で 24/300 例 (8.0%) に認められた。認められた治験薬（本薬）の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症 3 例 (1.0%)、急性腎不全、全身健康状態低下及び高カルシウム血症各 2 例 (0.7%)、気管支肺炎、気管支肺炎アスペルギルス症、クリプトコッカス性髄膜炎、肺炎、肺炎球菌性肺炎、敗

血症、好中球減少症、腎不全、心アミロイドーシス、虚血性心筋症、骨盤骨折、硬膜下血腫、意識レベルの低下、浮動性めまい、慢性閉塞性肺疾患、肺障害、背部痛及び精神緩慢各1例（0.3%）であった。このうち、血小板減少症2例、肺障害、気管支肺アスペルギルス症、虚血性心筋症、急性腎不全、肺炎球菌性肺炎、精神緩慢、腎不全、浮動性めまい及び好中球減少症各1例は、治験薬（本薬）との因果関係が否定されなかった。

（13）海外第Ⅱ相試験（IMF 2009-02 試験）

有害事象は、21日群で43/43例（100%）、28日群で41/41例（100%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、21日群で42/43例（97.7%）、28日群で37/41例（90.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 13.0)	例数 (%)			
	21日群 43例		28日群 41例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	43 (100)	40 (93.0)	41 (100)	34 (82.9)
血液及びリンパ系障害				
貧血	19 (44.2)	14 (32.6)	20 (48.8)	13 (31.7)
好中球減少症	29 (67.4)	27 (62.8)	24 (58.5)	23 (56.1)
血小板減少症	17 (39.5)	12 (27.9)	11 (26.8)	10 (24.4)
胃腸障害				
便秘	9 (20.9)	0	11 (26.8)	0
下痢	9 (20.9)	0	8 (19.5)	2 (4.9)
悪心	11 (25.6)	0	4 (9.8)	0
全身障害及び投与局所様態				
無力症	20 (46.5)	6 (14.0)	20 (48.8)	2 (4.9)
末梢性浮腫	5 (11.6)	0	9 (22.0)	1 (2.4)
疼痛	5 (11.6)	2 (4.7)	5 (12.2)	2 (4.9)
発熱	11 (25.6)	1 (2.3)	8 (19.5)	0
感染症及び寄生虫症				
気管支炎	12 (27.9)	2 (4.7)	12 (29.3)	2 (4.9)
鼻咽頭炎	5 (11.6)	0	3 (7.3)	0
肺炎	9 (20.9)	5 (11.6)	9 (22.0)	5 (12.2)
代謝及び栄養障害				
高カルシウム血症	4 (9.3)	2 (4.7)	5 (12.2)	2 (4.9)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	5 (11.6)	1 (2.3)	10 (24.4)	1 (2.4)
骨痛	13 (30.2)	6 (14.0)	7 (17.1)	3 (7.3)
筋痙攣	8 (18.6)	1 (2.3)	15 (36.6)	2 (4.9)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）				
形質細胞腫	6 (14.0)	0	2 (4.9)	0
神経系障害				
浮動性めまい	7 (16.3)	0	3 (7.3)	0
振戦	3 (7.0)	0	8 (19.5)	1 (2.4)
精神障害				
不眠症	5 (11.6)	0	6 (14.6)	0
腎及び尿路障害				
腎不全	9 (20.9)	5 (11.6)	7 (17.1)	3 (7.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	4 (9.3)	1 (2.3)	5 (12.2)	0
呼吸困難	5 (11.6)	4 (9.3)	7 (17.1)	1 (2.4)
皮膚及び皮下組織障害				

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 13.0)	例数 (%)			
	21 日群 43 例		28 日群 41 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
そう痒症	4 (9.3)	0	5 (12.2)	0

重篤な有害事象は、21 日群で 32/43 例 (74.4%)、28 日群で 30/41 例 (73.2%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、21 日群では肺炎 10 例 (23.3%)、全身健康状態低下 4 例 (9.3%)、腎不全 3 例 (7.0%)、高熱、肺感染、高カルシウム血症、骨痛及び呼吸困難各 2 例 (4.7%)、28 日群では肺炎 7 例 (17.1%)、腎不全 3 例 (7.3%)、骨痛、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎及び四肢手術各 2 例 (4.9%) であった。このうち、21 日群の肺炎 5 例、呼吸困難 1 例、28 日群の肺炎 4 例、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、21 日群で 14/43 例 (32.6%)、28 日群で 13/41 例 (31.7%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、21 日群では全身健康状態低下 3 例 (7.0%)、高カルシウム血症及び形質細胞腫各 2 例 (4.7%)、28 日群では肺炎 4 例 (9.8%)、腎不全 3 例 (7.3%)、高カルシウム血症 2 例 (4.9%) であった。このうち、28 日群の肺炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(14) 海外第Ⅲ相試験 (CC-4047-MF-002 試験)

有害事象は、本薬群で 163/167 例 (97.6%)、プラセボ群で 80/83 例 (96.4%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 89/167 例 (53.3%)、プラセボ群で 32/83 例 (38.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 15.1)	例数 (%)			
	本薬群 167 例		プラセボ群 83 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	163 (97.6)	94 (56.3)	80 (96.4)	45 (54.2)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	26 (15.6)	24 (14.4)	5 (6.0)	5 (6.0)
血小板減少症	22 (13.2)	21 (12.6)	12 (14.5)	9 (10.8)
胃腸障害				
腹痛	17 (10.2)	0	10 (12.0)	0
便秘	23 (13.8)	0	9 (10.8)	0
下痢	32 (19.2)	0	18 (21.7)	3 (3.6)
悪心	18 (10.8)	1 (0.6)	16 (19.3)	2 (2.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	22 (13.2)	6 (3.6)	8 (9.6)	1 (1.2)
疲労	33 (19.8)	6 (3.6)	16 (19.3)	2 (2.4)
末梢性浮腫	53 (31.7)	5 (3.0)	14 (16.9)	0
発熱	32 (19.2)	1 (0.6)	12 (14.5)	1 (1.2)
代謝および栄養障害				
食欲減退	18 (10.8)	2 (1.2)	7 (8.4)	0
神経系障害				
浮動性めまい	17 (10.2)	0	12 (14.5)	1 (1.2)
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
咳嗽	23 (13.8)	1 (0.6)	9 (10.8)	0
呼吸困難	27 (16.2)	5 (3.0)	9 (10.8)	1 (1.2)

重篤な有害事象は、本薬群で 72/167 例 (43.1%)、プラセボ群全体で 28/83 例 (33.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群では骨髄線維症 9 例 (5.4%)、貧血 7 例 (4.2%)、肺炎 6 例 (3.6%)、発熱及び心不全各 5 例 (3.0%)、末梢性浮腫 4 例 (2.4%)、肺感染、発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 3 例 (1.8%)、気管支炎、ブドウ球菌性敗血症、無力症、多臓器不全、心房細動、心停止、うっ血性心不全、肺塞栓症、肺高血圧症、呼吸不全及び腎不全各 2 例 (1.2%)、プラセボ群全体では骨髄線維症、貧血、肺炎及び発熱各 3 例 (3.6%)、血小板減少症、多臓器不全及び下痢各 2 例 (2.4%) であった。このうち、本薬群の貧血、発熱、心不全及び肺高血圧症各 2 例、発熱性好中球減少症、血小板減少症、無力症、末梢性浮腫、ブドウ球菌性敗血症及び肺塞栓症各 1 例、プラセボ群の貧血、血小板減少症、多臓器不全、骨髄線維症 及び下痢各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 46/167 例 (27.5%)、プラセボ群で 14/83 例 (16.9%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群では血小板減少症及び骨髄線維症各 6 例 (3.6%)、好中球減少症 3 例 (1.8%)、疲労 2 例 (1.2%)、プラセボ群全体では骨髄線維症 4 例 (4.8%) であった。このうち、本薬群の血小板減少症 5 例、好中球減少症及び疲労各 1 例、プラセボ群の骨髄線維症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、アポトーシス誘導、腫瘍壊死因子 (TNF) $-\alpha$ 等のサイトカイン産生抑制、T リンパ球やナチュラルキラー細胞の活性化、血管新生抑制等の作用を有しており、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新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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

審査報告 (2)

平成 27 年 2 月 16 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ポマリストカプセル 1mg、同カプセル 2mg、同カプセル 3mg、 同カプセル 4mg
[一 般 名]	ポマリドミド
[申 請 者 名]	セルジーン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 25 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CC-4047-MM-003 試験、以下、「MM-003 試験」）において、対照群として設定された高用量デキサメタゾン（以下、「DEX」）群と比較して、ポマリドミド（以下、「本薬」）と DEX との併用投与（以下、「本薬/DEX」）群で、主要評価項目とされた無増悪生存期間（以下、「PFS」）の優越性が認められたこと等から、再発又は難治性の MM 患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- ・ 実施中の国内第Ⅱ相試験（CC-4047-MM-011 試験、以下、「MM-011 試験」）における最新の PFS の結果（20■年■月■日データカットオフ）について、MM-003 試験成績と比較して明らかな差異は認められていないと考える。MM-011 試験が非対照試験であること等から PFS の比較には限界はあるが、外国人患者と比較して日本人患者における本薬の有効性が明らかに劣る結果ではないと考える。ただし、MM-011 試験における PFS、奏効持続期間等のフォローアップ解析の結果については、成績が得られ次第、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、MM-011 試験における PFS を含む本薬の有効性のフォローアップ解析の成績が得られ次第、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬の投与に際しては、骨髄抑制、末梢性ニューロパチー、血栓塞栓症、感染症、不整脈、心不全、急性腎不全、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、傾眠・意識レベル低下・錯乱・疲労・めまい、及び二次発がんの発現に注意が必要であると判断した。

また、本薬の使用にあたって、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

加えて、審査報告(1)の作成時点で申請者に確認中であった、本薬の臨床試験における血小板減少症合併の有無別での出血の発現状況について、申請者は以下のように回答した。

再発又は難治性の MM を対象として実施された海外臨床試験 (MM-003 試験及び CC-4047-MM-002 試験 (以下、「MM-002 試験」)) 並びに国内臨床試験 (CC-4047-MM-004 試験 (以下、「MM-004 試験」) 及び MM-011 試験) における出血について、血小板減少症合併の有無別での出血の発現状況は下表のとおりであった。

血小板減少症合併の有無別での出血の発現状況

試験番号	群	例数 (%)			
		血小板減少症合併の有無			
		あり		なし	
		全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
MM-003	本薬/DEX	27/67 (40.3)	7/12 (58.3)	40/67 (59.7)	5/12 (41.7)
	DEX	13/40 (32.5)	4/8 (50.0)	27/40 (67.5)	4/8 (50.0)
MM-002	本薬/DEX	7/30 (23.3)	2/6 (33.3)	23/30 (76.7)	4/6 (66.7)
	本薬	14/32 (43.8)	5/5 (100)	18/32 (56.3)	0
MM-004	本薬/DEX*	2/3 (66.7)	0	1/3 (33.3)	0
MM-011	本薬/DEX	6/10 (60.0)	1/2 (50.0)	4/10 (40.0)	1/2 (50.0)

*：耐量決定期（第1サイクル）は本薬単独投与

なお、出血性事象のリスク因子として、MM-003 試験における出血性事象の発現の有無別に、年齢、性別、体重、罹病期間、病期、MM に対する治療レジメン数といった主な患者背景を群別に検討したが、出血性事象の有無別で明らかな差異は認められなかった。また、本薬/DEX 群と DEX 群との間でも、出血性事象の有無別で患者背景に明らかな差異は認められなかった。MM-002 試験、MM-004 試験及び MM-011 試験の結果からも、MM-003 試験の患者背景と比較して明らかな差異は認められなかった。以上より、出血性事象に対するリスク因子は特定されなかった。

また、申請者より、20 年 月 日に、本薬投与による血管浮腫及び重篤な皮膚反応に関する注意喚起をするために、本薬の Core Data Sheet が 20 年 月 日付けで改訂された旨が連絡された。申請者は、当該改訂の経緯について以下のように説明している。

米国 Celgene 社は、20 年 月 に欧州医薬品庁より、本薬による血管浮腫の発現状況を精査し、評価結果を提出するよう指示されたことから、海外の製造販売後の成績を含む安全性データベース (20 年 月 日データカットオフ) における、MedDRA SMQ「血管浮腫 (狭域)」に該当する有害事象の発現状況を評価した。その結果、「血管浮腫 (狭域)」に該当する事象が 74 例で認められ、うち 43 例が重篤であり、当該重篤例のうち 29 例で本薬との因果関係が否定できないと判定された。「血管浮腫」に該当する事象が認められた例のうち、19 例でレナリドミド水和物 (以下、「レナリドミド」) 又はサリドマイドに対する過敏症の既往があり、また、本薬の再投与により 5 例で血管浮腫が再発し、うち 4 例では本薬以外に血管浮腫発現の要因はないと判断された。以上より、Core Data Sheet に血管浮腫が記載された。なお、MM-002 試験、MM-003 試験及び MM-011 試験では、「血管浮腫」に該当する事象がそれぞれ 11、2 及び 1 例で認められたが、いずれも非重篤の事象であり、MM-004 試験において「血管浮腫」に該当する事象は認められなかった。

さらに、機構は、本薬投与による血管浮腫に加えて、重篤皮膚反応及びアナフィラキシーを含む過敏症の最新の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記の安全性データベース*における、MedDRA SMQ「血管浮腫 (広域)」、「重症皮膚反応」又は「過敏症」に該当する有害事象の発現状況を評価した。その結果、「血管浮腫 (広域)」に該当する事象は 276 例で認められ、4 例以上で認められた事象は、末梢性浮腫 96 例 (うち重篤 28 例)、末梢腫脹 45 例 (うち重篤 19 例)、蕁麻疹 27 例 (うち重篤 14 例)、

顔面腫脹 22 例（うち重篤 13 例）、過敏症 21 例（うち重篤 16 例）、浮腫 18 例（うち重篤 6 例）、腫脹 12 例（うち重篤 8 例）、全身性浮腫（うち重篤 3 例）及び喘鳴（うち重篤 2 例）各 6 例、眼瞼浮腫（いずれも非重篤）、眼部腫脹（うち重篤 2 例）、血管浮腫（いずれも重篤）及び口唇腫脹（うち重篤 1 例）各 5 例、顔面浮腫（うち重篤 3 例）、舌腫脹（うち重篤 1 例）及び薬剤過敏症（うち重篤 3 例）各 4 例であり、これらの重篤例について、末梢性浮腫 20 例、末梢腫脹 17 例、蕁麻疹 12 例、顔面腫脹 13 例、過敏症 14 例、浮腫 4 例、腫脹 7 例、全身性浮腫 2 例、喘鳴 1 例、眼部腫脹 1 例、血管浮腫 5 例、口唇腫脹 1 例、顔面浮腫 3 例、舌腫脹 1 例、薬物過敏症 3 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

「重症皮膚反応」に該当する事象として水疱性皮膚炎 2 例（うち重篤 1 例）が認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。また、当該非重篤例では、レナリドミドに対する過敏症の既往が認められた。

「過敏症」に該当する事象は 420 例で認められ、うち本薬との因果関係が否定されず、また、10 例以上の集積が認められた事象の内訳は、発疹 221 例（うち重篤 58 例）、そう痒性皮疹 42 例（うち重篤 9 例）、蕁麻疹 25 例（うち重篤 12 例）、顔面腫脹 22 例（うち重篤 13 例）、過敏症 19 例（うち重篤 14 例）、全身性皮疹 17 例（うち重篤 7 例）、斑状皮疹 12 例（うち重篤 3 例）、紅斑性皮疹 10 例（うち重篤 4 例）であった。アナフィラキシーについては 1 例（重篤例）が認められたが、本薬との因果関係は否定された。なお、MM-002 試験、MM-003 試験、MM-004 試験及び MM-011 試験では、「重症皮膚反応」に該当する事象は認められず、「過敏症」に該当する事象がそれぞれ 55 例（うち重篤 3 例）、43 例（いずれも非重篤）、4 例（いずれも非重篤）及び 10 例（いずれも非重篤）で認められた。

*: MedDRA SMQ「血管浮腫（広域）」については 20 年 月 日カットオフ、「重症皮膚反応」及び「過敏症」については 20 年 月 日カットオフのデータに基づく。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による骨髄抑制について医療現場に情報提供する際には、出血の発現状況を含めて、適切に情報提供する必要があると考える（「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (3) 3) 骨髄抑制」の項参照）。

また、血管浮腫、発疹、蕁麻疹等の過敏症について、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められていることから、本薬投与に際して注意すべきと考える。海外の製造販売後における血管浮腫、発疹、蕁麻疹等の過敏症の発現状況については添付文書等を用いて適切に情報提供した上で、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、注意喚起する必要があると考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、本薬/DEX 投与は、レナリドミド及びボルテゾミブによる治療歴を有する再発又は難治性の MM に対する治療選択肢の一つとなると判断した。

また、機構は、審査報告 (1) の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (5) 効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項では下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬の臨床的位置付けを踏まえ、本薬の投与対象がレナリドミド及びボルテゾミブの前治療歴を有する患者であることがより明確に注意喚起されるよう、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、上記の薬剤名を記載する必要性を検討すべきと考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本薬の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬の投与対象がレナリドミド及びボルテゾミブによる治療歴を有する患者である旨を記載し、注意喚起する必要があると判断した。

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

<効能・効果>

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本薬による治療は、レナリドミド及びボルテゾミブの治療歴がある患者を対象とし、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本薬の投与を開始すること。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (6) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項では下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはボマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

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

血小板減少及び好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ μ L 未満に減少	50,000/ μ L 以上に回復するまで本薬を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。
好中球減少	500/ μ L 未満に減少又は発熱性好中球減少症（好中球数が 1,000/ μ L 未満で、かつ 1 回でも 38.3℃を超える又は 1 時間を超えて持続する 38℃以上の発熱）	1,000/ μ L 以上に回復するまで本薬を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1mg 減量すること。 G-CSF 製剤を使用していない場合には、使用について考慮すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは以下の意見が出された。

- MM-003 試験の本薬/DEX 群において奏効が得られた患者において、無作為化から奏効までの期間（中央値（最小値、最大値））が 8.1 週（4.0 週、48.0 週）であったこと（「Ⅱ. 4. (iii) < 審査の概略 > (2) 4) 日本人における本薬の有効性について」の項参照）から、MM-003 試験における本薬の奏効が得られるまでの期間及び奏効持続期間に係る成績については適切に情報提供すべきと考える。

機構は、以下のように考える。

MM-003 試験における、本薬の奏効が得られるまでの期間及び奏効持続期間については、本薬の治療継続を判断する際の参考となると考えることから、資材等を用いて適切に医療現場に情報提供すべきと考える。

以上より、機構は、上記について適切に対応した上で、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項等を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

1) 製造販売後調査

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、再発又は難治性の MM の治療を目的に本薬が投与されたすべての患者を対象とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 4. (iii) < 審査の概略 > (7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、日本人再発又は難治性の MM 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査において、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性情報を迅速に医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の重点調査項目について、①申請者が設定した項目に加え、本薬投与時に注意を要する有害事象である不整脈、心不全、急性腎不全、間質性肺疾患及び意識レベル低下・錯乱・疲労・めまいに関しても設定するとともに、②好中球減少症、血小板減少症及び出血について、その他の骨髓抑制の発現状況及び重篤性を考慮し、骨髓抑制として設定する必要があると判断した。

さらに、海外の製造販売後の使用成績において、血管浮腫、発疹、蕁麻疹等の過敏症が認められていること及び国内臨床試験において発疹、斑状丘疹状皮疹の発現率が海外臨床試験より高いことを考慮し（「(2) 安全性について」の項参照）、過敏症を重点調査項目に追加する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

2) 適正管理手順

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

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4．（iii）＜審査の概略＞（8）適正管理手順について」の項における検討の結果、本薬の使用に際しては、胎児への薬剤曝露の防止を目的とした厳格な薬剤配布プログラムを構築し、製造販売後の安全管理を実施する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、上記の製造販売後調査及び適正管理手順に関する議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 製造販売後調査（全例調査） 解析対象症例数：400 例 観察期間：6 サイクル（24 週間） ・ 製造販売後臨床試験（MM-004 試験の継続試験） ・ 製造販売後臨床試験（MM-011 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 薬剤配布プログラムの実施 ・ 医療従事者向け資材の作成及び配布 ・ 患者向け資材の作成及び配布 ・ 企業ホームページにおける本薬の副作用発現状況の公表

製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本薬が投与された全ての患者
観察期間	6 サイクル（24 週間）
予定症例数	400 例
主な調査項目	<p>重点調査項目：催奇形性、骨髄抑制、末梢性ニューロパチー、血栓塞栓症、感染症、不整脈、心不全、急性腎不全、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、傾眠・意識レベル低下・錯乱・疲労・めまい及び過敏症</p> <p>上記以外の主な調査項目：患者背景（患者識別情報、性別、妊娠の有無、生年月日、年齢、PS、既往歴、合併症、前治療歴等）、本薬投与状況、併用薬剤・併用療法、骨病変の有無、臨床検査、有害事象等</p>

（6）その他

MM-011 試験における有効性の主要評価項目である IMWG 基準に基づく奏効率の主解析の結果として、申請後の 20 年 月 日にデータカットオフされた成績が提出された(「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (2) 4) 日本人における本薬の有効性について」の項参照)。

機構は、以下のよう考える。

再発の日本人 MM 患者を対象とした MM-011 試験は、日本人における本薬の有効性等を評価するために重要な試験であり、上記の有効性の主解析の結果は、主要な評価資料とされた海外第Ⅲ相試験の結果に遅滞なく提出することが可能となるよう、開発計画を立案すべきであったと考える。

機構は、上記の内容を申請者に伝達し、申請者は、今後の開発計画の立案に際しては上記の内容を考慮して適切に対応する旨を説明した。

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

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) 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 (5.3.5.2.1、5.3.5.4.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者 (治験依頼者) に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- ・ 実施医療機関の長に対する安全性情報に係る定期報告の遅延

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、下記の承認条件を付した上で、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも毒薬に該当し、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]	デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはポマリドミドとして 1 日 1 回 4mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
[承認条件]	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判

断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

3. 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することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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。

なお、本薬の安全管理の方策の適切な実施に関する承認条件については、厚生労働省において別途検討が行われる予定である。

4. 安全管理方策の適切な実施（案）

〔警告〕

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

〔禁忌〕

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

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

本剤による治療は、レナリドミド及びボルテゾミブの治療歴がある患者を対象とし、本剤

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

血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安

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