

## 審査報告書

平成 27 年 11 月 19 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]	①レブラミドカプセル 2.5mg ②レブラミドカプセル 5mg
[一 般 名]	①②レナリドミド水和物
[申 請 者 名]	①②セルジーン株式会社
[申請年月日]	①平成 27 年 10 月 30 日 ②平成 26 年 12 月 22 日
[剤形・含量]	①②1 カプセル中にレナリドミド水和物 2.587mg 又は 5.174mg (レナリドミドとして 2.5mg 又は 5mg) を含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	①②医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	①迅速審査(平成 27 年 10 月 30 日付け薬生審査発 1030 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知) ②なし
[審査担当部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成 27 年 11 月 19 日

[販 売 名]	①レブラミドカプセル 2.5mg ②レブラミドカプセル 5mg
[一 般 名]	①②レナリドミド水和物
[申 請 者 名]	①②セルジーン株式会社
[申請年月日]	①平成 27 年 10 月 30 日 ②平成 26 年 12 月 22 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の未治療の多発性骨髄腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、催奇形性、骨髄抑制、血栓塞栓症、末梢性ニューロパチー、間質性肺疾患、心不全、不整脈、虚血性心疾患、甲状腺機能低下症、過敏症（皮膚反応を含む）、腫瘍崩壊症候群、二次発がん、感染症、出血、肝障害、腎不全、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣、傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視及び白内障については、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。

[効能・効果] ~~再発又は難治性の多発性骨髄腫~~  
5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群  
(取消線部削除)

[用法・用量] ~~再発又は難治性の多発性骨髄腫~~  
デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25mg 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。  
5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群  
通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 10mg 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。  
(取消線部削除)

[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。

再発又は難治性の多発性骨髄腫、5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

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 (1)

平成 27 年 8 月 25 日

### I. 申請品目

[販売名]	レブラミドカプセル 5mg
[一般名]	レナリドミド水和物
[申請者名]	セルジーン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 22 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にレナリドミド水和物 5.174mg (レナリドミドとして 5mg) を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	<del>再発又は難治性の多発性骨髄腫</del> 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 (取消線部削除)
[申請時用法・用量]	<del>再発又は難治性の多発性骨髄腫</del> デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25mg 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。 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 10mg 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。 (取消線部削除)

### 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。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」並びに「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

#### 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

レナリドミド水和物（以下、「本薬」）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いるサリドマイドの誘導体として米国 Celgene 社において創製された抗悪性腫瘍薬である。本薬は、カニクイザル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おり、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) - $\alpha$  等のサイトカイン産生抑制、T リンパ球及び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。

本邦において、本薬は、2010 年 6 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、及び 2010 年 8 月に「5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」を効能・効果として承認されている。

##### (2) 開発の経緯等

海外において、米国 Celgene 社により、2008 年 8 月から未治療の多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者を対象とした第Ⅲ相試験（CC-5013-MM-020 試験（以下、「MM-020 試験」））が実施された。MM-020 試験を主要な試験成績として、米国及び EU では、それぞれ 2014 年 4 月及び 2 月に未治療の MM に関する適応を追加する承認申請が行われ、米国では 2015 年 2 月に「REVLIMID in combination with dexamethasone is indicated for the treatment of patients with multiple myeloma (MM) .」を効能・効果として、EU では 2015 年 2 月に「Revlimid is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated multiple myeloma who are not eligible for transplant. Revlimid in combination with dexamethasone is indicated for the treatment of multiple myeloma in adult patients who have received at least one prior therapy.」を効能・効果として、それぞれ承認されている。なお、2015 年 6 月時点において、本薬は、未治療の MM に関する効能・効果では 32 カ国で承認されている。

本邦においては、申請者により、2012 年 10 月から未治療の MM 患者を対象とした第Ⅱ相試験（CC-5013-MM-025 試験（以下、「MM-025 試験」））が実施された。今般、MM-020 試験及び MM-025 試験を主要な試験成績として、承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

多発性骨髄腫（以下、「MM」）に対するレナリドミド水和物（以下、「本薬」）の効力を裏付ける試験成績については、再発又は難治性の MM に係る承認申請時（平成 22 年 5 月 12 日付け審査報告書「レブラミドカプセル 5mg」参照）に提出されており、当該資料より有効成分であるレナリドミドの MM に対する薬効は期待できるものと考えられる。

### <提出された資料の概略>

本項目の *in vitro* 試験においては、本薬の無水物を用いて実施された。

#### (1) 効力を裏付ける試験（報告書 DM2528）

サリドマイドが、ユビキチン E3 リガーゼ複合体の構成タンパクであるセレブロン（以下、「CRBN」）と結合することが示されていること（Science 2010; 327: 1345-50）から、サリドマイドの誘導体である本薬と CRBN との結合等に関する以下の検討が行われた。

- 蛍光熱シフトアッセイ法により、CRBN 及び損傷 DNA 結合タンパク（以下、「DDB」）-1 のタンパク複合体と本薬の結合性が検討された。その結果、本薬が CRBN/DDB-1 複合体に結合することが示された。
- ヒト MM 由来 U266 細胞株を用いて、本薬と CRBN との結合性が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬が CRBN と結合することが示された。
- 本薬に耐性を獲得した MM 由来 NCI-H929 細胞株を用いて、ウエスタンブロット法及びリアルタイム PCR 法により、CRBN タンパク及び mRNA の発現量が検討された。その結果、本薬により、CRBN タンパク及び mRNA の発現量が低下することが示された。
- small interfering RNA (siRNA) により CRBN の発現を減少させた U266 細胞株を用いて、CRBN タンパクの発現量と細胞増殖抑制作用等との関係が検討された。その結果、CRBN タンパクの発現減少により、本薬による細胞増殖抑制作用、細胞周期 S 期の減少作用、細胞周期停止作用を有する p21 タンパクの発現増加作用等が抑制されることが示された。

#### (2) 薬力学的薬物相互作用試験（報告書 CLG-19-H929-e210）

NCI-H929 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスを用いて、腫瘍体積が 100～196mm<sup>3</sup> となった移植 14 日後から、本薬 1 日 1 回 3 又は 10mg/kg 及びデキサメタゾン 1 日 1 回 10mg/kg が 30 日間連日併用経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、本薬とデキサメタゾンとの併用投与により、本薬又はデキサメタゾン単独投与群と比較して、統計

学的に有意な腫瘍増殖抑制作用の増強が示された ( $p \leq 0.01$ , log-rank 検定)。

#### <審査の概略>

申請者は、本承認事項一部変更承認申請において提出した、本薬と CRBN の結合に係る試験 (<提出された資料の概略> (1) 「効力を裏付ける試験」の項参照) を基に、本薬の腫瘍増殖抑制作用に CRBN が重要な役割を果たすことが示唆された旨を説明している。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

本薬の薬理作用の一部に CRBN が関与する可能性が示唆されたものの、MM に対する本薬の有効性への CRBN の寄与については不明な点が多く、申請者が今後も積極的に検討することが望ましいと考える。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

本薬の薬物代謝酵素及びトランスポーターに関する検討は、ヒトの生体試料を用いて行われた。

#### 薬物動態学的相互作用

##### 1) 酵素阻害

本薬 0.1~50 $\mu\text{mol/L}$  存在下で、UDP-グルクロン酸転移酵素 (以下、「UGT」) 1A1 の遺伝子型が \*1/\*1 (野生型)、\*1/\*28 又は \*28/\*28 を有するヒト由来の肝ミクロソームと、UGT1A1 の基質であるビリルビンをインキュベーションし、UGT1A1 に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、検討された本薬の最高濃度においても、UGT1A1 の遺伝子型にかかわらず UGT1A1 に対して本薬は明確な阻害作用を示さなかった。日本人 MM 患者に本薬 1 日 1 回 25mg を反復投与した際 (「平成 22 年 5 月 12 日付け審査報告書 レブラミドカプセル 5mg」参照) の本薬の  $C_{\text{max}}$  は 896ng/mL (3.5 $\mu\text{mol/L}$ ) であることを考慮すると、本薬は臨床使用時において UGT1A1 に対する阻害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。

##### 2) 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検討結果を基に、本薬は、乳癌耐性タンパク (以下、「BCRP」)、ヒト有機カチオントランスポーター (以下、「OCT」) 2、有機カチオン/カルニチントランスポーター (以下、「OCTN」) 1 及び 2、並びに多剤排出トランスポーター (以下、「MATE」) 1 の基質ではないことが示唆された、と申請者は説明している。

- BCRP を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞 (以下、「BCRP 発現膜小胞」) を用いて、BCRP を介した本薬 (2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、BCRP 発現膜小胞への本薬 (2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ ) の取込み量は、BCRP 非発現膜小胞と比較して、明確な差異は認められなかった。
- OCT2 又は MATE1 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて OCT2 又は MATE1 を介した本薬 (2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ ) 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 (2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ ) の細胞内への取込み量は空ベクターを導入した HEK293 細胞株と比較して、明確な差異は認められなかった。
- OCTN1 又は 2 を発現させたマウス近位尿細管由来 S<sub>2</sub> 細胞株を用いて OCTN1 又は 2 を介した本薬 (2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ ) 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 (2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ ) の細胞内への取込み量は空ベクターを導入した S<sub>2</sub> 細胞株と比較して、明確な差異は認められなかった。

また、以下の検討結果に加え、日本人 MM 患者に本薬 1 日 1 回 25mg を反復投与した際（「平成 22 年 5 月 12 日付け審査報告書 レブラミドカプセル 5mg」参照）の本薬の  $C_{max}$  は 896ng/mL (3.5 $\mu$ mol/L) であることを考慮すると、臨床使用時において、本薬による BCRP、胆汁酸排泄ポンプ（以下、「BSEP」）、多剤耐性関連タンパク（以下、「MRP」）2、有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「OATP」）1B1 及び 1B3、有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1 及び 3、並びに OCT2 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。

- BCRP 発現膜小胞を用いて、BCRP を介したメトトレキサートの  $^3\text{H}$  標識体 (100 $\mu$ mol/L) の輸送に対する本薬 (2 及び 20 $\mu$ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、検討された最高濃度においても本薬は BCRP に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- BSEP 又は MRP2 を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、BSEP 又は MRP2 を介した基質の輸送に対する本薬 (2 及び 20 $\mu$ mol/L) の阻害作用が検討された。なお、BSEP の基質としてタウロコール酸の  $^3\text{H}$  標識体 (2 $\mu$ mol/L) 及び MRP2 の基質としてエストラジオール-17 $\beta$ -D-グルクロニドの  $^3\text{H}$  標識体 (50 $\mu$ mol/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 BSEP 及び MRP2 に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- OATP1B1 若しくは 1B3、OAT1 又は OCT2 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株、又は OAT3 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 $\mu$ mol/L) の阻害作用が検討された。なお、OATP1B1 及び OAT3 の基質として硫酸エストロンの  $^3\text{H}$  標識体 (それぞれ 0.1 及び 1 $\mu$ mol/L)、OATP1B3 の基質として Fluo-3 (10 $\mu$ mol/L)、OAT1 の基質として p-アミノ馬尿酸の  $^3\text{H}$  標識体 (0.4 $\mu$ mol/L)、OCT2 の基質として塩化テトラエチルアンモニウムの  $^{14}\text{C}$  標識体 (3.64 $\mu$ mol/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 OATP1B1 及び 1B3、OAT1 及び 3、並びに OCT2 に対して明確な阻害作用を示さなかった。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料から、本薬の薬物動態学的相互作用に関する申請者の説明は受け入れられると判断した。

### 3. 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>

レナリドミド水和物（以下、「本薬」）の臨床試験で使用された製剤として、2.5、5、10、15、20 及び 25mg カプセル剤がある。

評価資料として提出された国内第 II 相試験 (CC-5013-MM-025、以下、「MM-025 試験」) 及び海外第 III 相試験 (CC-5013-MM-020、以下、「MM-020 試験」) では、2.5、5、10、15、20 及び 25mg カプセル剤が使用された。市販製剤である 5mg カプセル剤と、15mg カプセル剤及び 25mg カプセル剤との間で生物学的同等性（以下、「BE」）が示されている（「平成 22 年 5 月 12 日付け審査報告書 レブラミドカプセル 5mg」参照）。また、5mg カプセル剤と 10mg カプセル剤との製剤間の処方変更水準は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）に従うと「■水準」に相当し、溶出試験により製剤間の BE が示されている。

今般、5mg カプセル剤と、2.5mg カプセル剤及び 20mg カプセル剤との間での BE を検討することを目的とした海外第 I 相試験 (それぞれ CC-5013-CP-010 試験及び CC-5013-BE-005 試験) が実施された。

## (1) 定量法

ヒト血漿中の本薬の定量は、LC-MS/MS 法（定量下限値\*：5ng/mL）により行われた。

\*：CC-5013-CP-010 試験における本薬の定量下限値は 1ng/mL

## (2) 生物学的同等性

### 1) 海外第 I 相試験（5.3.1.2.1：CC-5013-BE-005 試験<20 年 月～20 年 月>）

健康成人 28 例を対象に、5mg カプセル剤 4 カプセルと 20mg カプセル剤 1 カプセルとの間の 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。用法・用量は、本薬 20mg を絶食下で単回経口投与することとされた。

5mg カプセル剤 4 カプセル投与時に対する 20mg カプセル剤 1 カプセル投与時の、本薬の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間（以下、「CI」）] は、それぞれ 1.04 [0.97, 1.11]、1.02 [1.00, 1.04] 及び 1.03 [1.00, 1.05] であり、本薬の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{inf}$  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、5mg カプセル剤 4 カプセルと 20mg 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。

### 2) 海外第 I 相試験（5.3.1.2.2：CC-5013-CP-010 試験<20 年 月～ 月>）

健康成人 27 例を対象に、2.5mg カプセル剤 4 カプセルと 5mg カプセル剤 2 カプセルとの間の 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。用法・用量は、本薬 10mg を絶食下で単回経口投与することとされた。なお、2.5mg カプセル剤 4 カプセルが投与されなかった 1 例は、BE の評価対象から除外した。

5mg カプセル剤 2 カプセル投与時に対する 2.5mg カプセル剤 4 カプセル投与時の、本薬の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.02 [0.93, 1.12]、1.02 [0.98, 1.05] 及び 1.01 [0.98, 1.04] であり、本薬の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{inf}$  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、2.5mg カプセル剤 4 カプセルと 5mg カプセル剤 2 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。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

健康成人及び多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者における本薬の薬物動態（以下、「PK」）が、本薬単独投与時及びデキサメタゾン（以下、「DEX」）、キニジン硫酸塩水和物（以下、「キニジン」）又はテムシロリムスとの併用投与時について検討された。

### (1) 海外第 II 相試験（5.3.3.2.1：CC-5013-MM-021-PK 試験<20 年 月～ 月>）

再発又は難治性の MM 患者 11 例を対象に、DEX との併用投与時の本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 1 日 1 回 25mg を第 1～21 日目に経口投与し、DEX 1 日 1 回 40mg を第 8、15 及び 22 日目に経口投与することとされた。

本薬単独投与時（第 7 日目）に対する DEX 併用投与時（第 8 日目）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 1.03 [0.96, 1.11] 及び 1.01 [0.95, 1.07] であり、DEX は本薬の PK に影響を及ぼさないと考えられた。

### (2) キニジン又はテムシロリムスとの薬物相互作用試験（5.3.3.4.1：CC-5013-CP-011 試験<2012 年 10 月～2013 年 1 月>）

*in vitro* での検討において、本薬が基質となることが示唆されている P 糖タンパク（以下、「P-gp」）について（「平成 22 年 5 月 12 日付け審査報告書 レブラミドカプセル 5mg」参照）、本薬の臨床薬物動態学的相互作用に関する検討が行われた。

健康成人 31 例を対象に、P-gp 阻害剤であるキニジン又はテムシロリムスと本薬の薬物動

態学的相互作用を検討する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 25mg を単回経口投与、キニジン併用投与期では第 1 日目にキニジン 1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与、第 2～5 日目にキニジン 1 回 600mg を 1 日 2 回経口投与し、第 4 日目に本薬 25mg 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 25mg を単回経口投与、テムシロリムス単独投与期ではテムシロリムス 25mg を単回静脈内投与、テムシロリムス併用投与期ではテムシロリムス 25mg を単回静脈内投与し、テムシロリムス投与後 2 分以内に本薬 25mg を単回経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するキニジ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 0.92 [0.81, 1.04] 及び 0.88 [0.85, 0.91] であり、本薬単独投与時に対するテムシロリムス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 0.99 [0.85, 1.15] 及び 1.05 [1.01, 1.09] であった。また、テムシロリムス単独投与時に対する本薬併用投与時のテムシロリムスの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.04 [0.96, 1.13] 及び 0.95 [0.88, 1.02] であった。なお、テムシロリムス単独投与時に対する本薬併用投与時のシロリムス（テムシロリムスの活性代謝物）の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.08 [0.98, 1.18] 及び 1.01 [0.93, 1.09] であった。

以上より、キニジン及びテムシロリムスは本薬の PK に影響を及ぼさないと考える。また、本薬はテムシロリムスの 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。

### (3) QTc 間隔に及ぼす影響に関する検討 (5.3.4.1.1 : CC-5013-PK-007 試験<20██年██月～██月>)

健康成人 60 例（解析対象は 52 例）を対象に、プラセボ又は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、QTc 間隔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 10 又は 50mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400mg を単回経口投与することとされた。

本薬 10 及び 50mg 投与時において、個別の被験者データを用いた心拍数補正法で補正した QT（以下、「QTcI」）のベースラインからの変化量（以下、「 $\Delta QTcI$ 」）の最小二乗平均値について、プラセボ投与時との差（以下、「 $\Delta \Delta QTcI$ 」）を算出した結果、 $\Delta \Delta QTcI$  の両側 90%CI の上限値はいずれの測定時点においても 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 1～4 時間後において、 $\Delta \Delta QTcI$  の平均値は 5msec を超えていた。また、本薬 10 又は 50mg 投与時において、QTcI が 450msec を超えた被験者、及び  $\Delta QTcI$  が 60msec を超えた被験者は認められなかった。

以上より、本薬の投与により臨床的意義のある QTc 間隔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。

### (4) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

MM 患者を対象とした臨床薬理試験 (1398/271 試験、1398/272 試験、CC-5013-MM-017-PK 試験及び CC-5013-MM-021-PK 試験)、骨髄異形成症候群（以下、「MDS」）患者を対象とした臨床薬理試験 (CC-5013-PK-002 試験)、マンツル細胞リンパ腫（以下、「MCL」）患者を対象とした臨床薬理試験 (CC-5013-MCL-001 試験) 並びに腎機能障害患者を対象とした第 I 相試験 (CC-5013-PK-001 試験) から得られた PK データ (147 例、2,495 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM version 7.2）。なお、本薬の PK は、一次吸収過程及び一次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL/F に対する共変量として、年齢、体重、性別、人種、腎機能（クレアチニンクリアランス、以下、「CLcr」）、肝機能（NCI Organ Dysfunction Working Group 基準によるカテゴリー分類）が、②中央コンパートメント分布容積（以下、「V2/F」）に対す

る共変量として、年齢、体重、性別、人種、肝機能（NCI Organ Dysfunction Working Group 基準によるカテゴリー分類）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腎機能が、V2/Fに対する有意な共変量として体重及び性別が選択された。CL/Fの個体間変動について、基本モデル及び共変量（腎機能）を組み込んだ最終モデルでそれぞれ52.8及び29.0%であり、CL/Fは腎機能障害の重症化に伴い低下することが推定された。一方、V2/Fの個体間変動について、基本モデル及び共変量（体重及び性別）を組み込んだ最終モデルでそれぞれ27.5及び20.1%と明らかな差異は認められないことから、V2/Fの個体間変動に及ぼす上記の共変量の影響は限定的であり、臨床的意義は乏しいと考える。
- PKパラメータの個体別ベイズ推定値から、MM患者、MDS患者及びMCL患者における本薬のCL/F（幾何平均値）はそれぞれ10.1、10.1及び9.47L/h、V2/Fはそれぞれ40.3、46.2及び46.1Lであることが推定され、がん腫間で明確な差異は認められなかった。
- PKパラメータの個体別ベイズ推定値を用いて算出したMM患者、MDS患者及びMCL患者における本薬の定常状態のAUCとGrade 3若しくは4の好中球減少症又は血小板減少症の発現率との関連について、ロジスティック回帰分析により検討した結果、本薬のAUCとGrade 3又は4の好中球減少症の発現率との間に統計学的に有意な関連は認められなかったものの、AUCの増加に伴い、Grade 3又は4の好中球減少症の発現率が増加する傾向が認められた。また、本薬のAUCとGrade 3又は4の血小板減少症の発現率との間に統計学的に有意な関連が認められた（ $p=0.0196$ 、 $\chi^2$ 検定）。

#### <審査の概略>

##### 前治療歴の有無による本薬のPKの差異について

本承認申請において、未治療のMM患者における本薬のPKを検討した試験成績は提出されていない。申請者は、MM患者における前治療歴の有無による本薬のPKの差異について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、前治療歴の有無により、本薬のPKに差異が生じる可能性は低いと考える。

- 既治療のMM患者を対象としたCDC-501-001試験でのCLCrが60mL/min以上の患者における本薬（5～50mg）単回投与時の投与量（25mg）で標準化したAUC<sub>inf</sub>の幾何平均値は2.07 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、腎機能障害患者を対象としたCC-5013-PK-001試験での腎機能正常（CLCr：60mL/min以上）の被験者における本薬25mg単回投与時のAUC<sub>inf</sub>の幾何平均値（2.10 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）と明確な差異は認められなかったこと。
- PPK解析の結果から、本薬のPKに影響を及ぼすと考えられた因子は腎機能（CLCr）のみであり、これまでに本薬のPKが検討された対象集団（健康成人、MM、MDS及びMCL）においては、集団間でPKに明らかな差異は認められなかったこと（<提出された資料の概略>「(4)母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）。
- MM患者において治療歴の有無別で、本薬のPKに影響を及ぼす明確な病態の差異はないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は理解可能である。しかしながら、MMに対する治療歴の違い等が本薬のPKに及ぼす影響については検討されていないことから、未治療のMM患者における本薬のPKについては、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が認められた場合には、速やかに医療現場へ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

本項において、各臨床試験における本薬及び低用量DEXの併用投与（以下、「Ldレジメ

ン」)並びに本薬及び高用量 DEX の併用投与(以下、「LD レジメン」)の用法・用量は、特記しない限り下表のとおりである。

	用法・用量
Ld レジメン	28 日間を 1 サイクルとして、本薬 1 日 1 回 25mg を第 1～21 日目に経口投与、DEX1 日 1 回 40mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与
LD レジメン	28 日間を 1 サイクルとして、本薬 1 日 1 回 25mg を第 1～21 日目に経口投与、DEX1 日 1 回 40mg を 1～4 サイクルは第 1～4、9～12 及び 17～20 日目に、5 サイクル目以後は第 1～4 日目に経口投与

### <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、国内で実施された第Ⅱ相試験 1 試験及び海外で実施された第Ⅲ相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、国内で実施された第Ⅰ相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 1 試験並びに海外で実施された第Ⅰ相試験 4 試験、第Ⅱ相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 7 試験の計 14 試験が提出された。

### 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国内	CC-5013-MM-025	Ⅱ	65 歳以上又は ASCT が不適応の未治療の MM	26	Ld レジメン、病勢進行まで継続	有効性 安全性
	海外	CC-5013-MM-020	Ⅲ	65 歳以上又は ASCT が不適応の未治療の MM	1,623 ①535 ②541 ③547	①Ld 群：Ld レジメン、病勢進行まで継続 ②Ld18 群：Ld レジメン、最大 18 サイクル ③MPT 群：42 日間を 1 サイクルとして、メルファラン 1 日 1 回 0.25mg/kg 及びプレドニゾン 1 日 1 回 2mg/kg を、第 1～4 日目に経口投与、サリドマイド 1 日 1 回 200mg を、第 1～42 日目に経口投与、最大 12 サイクル	有効性 安全性
参考	国内	CC-5013-MM-017	Ⅰ	治療歴のある MM	15	28 日間を 1 サイクルとして、本薬 1 日 1 回 10 又は 25mg を第 1～21 日目に経口投与 3 サイクル目以後(最大耐量決定後は 1 サイクル目から)、DEX1 日 1 回 40mg を DEX 開始から 1～4 サイクル目は第 1～4、9～12 及び 17～20 日目、DEX 開始から 5 サイクル目以後は第 1～4 日目に経口投与	安全性
		CC-5013-MM-022	Ⅲ	治療歴のある MM	25	LD レジメン、病勢進行まで継続	安全性
	海外	CC-5013-BE-005	Ⅰ	健康成人	28	本薬 20mg を絶食下で単回経口投与	安全性 PK
		CC-5013-CP-010	Ⅰ	健康成人	27	本薬 10mg を絶食下で単回経口投与	安全性 PK
		CC-5013-CP-011	Ⅰ	健康成人	31 ①14 ②17	①パート 1 本薬単独投与期：本薬 25mg を単回経口投与 キニジン併用投与期：キニジン 1 回 300mg を 1 日 2 回、第 1 日目に経口投与、キニジン 1 回 600mg を 1 日 2 回、第 2～5 日目に経口投与、本薬 25mg を第 4 日目に単回経口投与 ②パート 2 本薬単独投与期：本薬 25mg を単回経口投与 テムシロリムス単独投与期：テムシロリムス 25mg を単回静脈内投与 テムシロリムス併用投与期：テムシロリムス 25mg を単回静脈内投与、テムシロリムス投与後 2 分以内に本薬 25mg を単回経口投与	安全性 PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量	主な評価項目
		CC-5013-PK-007	I	健康成人	60	本薬 10 又は 50mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400mg を単回経口投与	安全性 QT/QTc
		CC-5013-MM-021	II	再発又は難治性の MM	199 ①11 ②188	①PK 評価コホート：28 日間を 1 サイクルとして、本薬 1 日 1 回 25mg を、第 1～21 日目に経口投与、DEX1 日 1 回 40mg を第 8、15 及び 22 日目に経口投与 2 サイクル目以後、Ld レジメン、病勢進行まで継続 ②治療コホート：Ld レジメン、病勢進行まで継続	安全性 PK
		CC-5013-MM-015	III	65 歳以上の未治療の MM	459 ①152 ②153 ③154	28 日間を 1 サイクルとして、 ①MPL-L 群： 1～9 サイクル：メルファラン 1 日 1 回 0.18mg/kg 及びプレドニゾン 1 日 1 回 2mg/kg を第 1～4 日目に経口投与、本薬 1 日 1 回 10mg を第 1～21 日目に経口投与 10 サイクル目以後：本薬 1 日 1 回 10mg を第 1～21 日目に経口投与、病勢進行まで継続 ②MPL-p 群： 1～9 サイクル：MPL-L 群と同一 10 サイクル目以後：プラセボ 1 日 1 回を第 1～21 日目に経口投与、病勢進行まで継続 ③MPp-p 群： 1～9 サイクル：メルファラン 1 日 1 回 0.18mg/kg 及びプレドニゾン 1 日 1 回 2mg/kg を第 1～4 日目に経口投与、プラセボ 1 日 1 回を第 1～21 日目に経口投与 10 サイクル目以後：プラセボ 1 日 1 回を第 1～21 日目に経口投与、病勢進行まで継続	安全性
		ECOG E4A03	III	未治療の MM	445 ①222 ②223	①Ld レジメン、最大 4 サイクル ②LD レジメン、最大 4 サイクル	安全性
		SWOG S0232	III	未治療の MM	198 ①100 ②98	1～3 サイクル：35 日間を 1 サイクルとして、本薬 1 日 1 回 25mg 又はプラセボ 1 日 1 回を第 1～28 日目に経口投与、DEX1 日 1 回 40mg を第 1～4、9～12 及び 17～20 日目に経口投与 4 サイクル目以後：28 日間を 1 サイクルとして、 ①本薬 1 日 1 回 25mg を第 1～21 日目に経口投与、DEX1 日 1 回 40mg を第 1～4 及び 15～18 日目に経口投与、病勢進行まで継続 ②プラセボ 1 日 1 回を第 1～21 日目に経口投与、DEX1 日 1 回 40mg を第 1～4 及び 15～18 日目に経口投与、病勢進行まで継続	安全性
		IFM 2005-02	III	ASCT が実施された 65 歳未満の MM	614 ①307 ②307	28 日間を 1 サイクルとして、 1 及び 2 サイクル：本薬 1 日 1 回 25mg を第 1～21 日目に経口投与 3 サイクル目以後： ①本薬 1 日 1 回 10mg を連日経口投与、病勢進行まで継続 ②プラセボ 1 日 1 回を連日経口投与、病勢進行まで継続	安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量	主な評価項目
		CALGB 100104	III	ASCT が実施された 70 歳以下の MM	460 ①231 ②229	①本薬 1 日 1 回 10mg を連日経口投与、病勢進行まで継続 ②プラセボ 1 日 1 回を連日経口投与、病勢進行まで継続 投与開始 3 カ月後に好中球数が 1,000/ $\mu$ L 以上、血小板数が 75,000/ $\mu$ L 以上であり、かつ Grade 2 以上の非血液毒性が認められない場合、本薬を 1 回 15mg に増量又はプラセボを増量	安全性
		CC-5013-MM-009	III	再発又は難治性の MM	353 ①177 ②176	28 日間を 1 サイクルとして、 ①本薬 1 日 1 回 25mg を第 1～21 日目に経口投与、プラセボ 1 日 1 回を第 22～28 日目に経口投与、DEX1 日 1 回 40mg を 1～4 サイクルは第 1～4、9～12 及び 17～20 日目に、5 サイクル目以後は第 1～4 日目に経口投与、病勢進行まで継続 ②プラセボ 1 日 1 回を第 1～28 日目に経口投与、DEX1 日 1 回 40mg を 1～4 サイクルは第 1～4、9～12 及び 17～20 日目に、5 サイクル目以後は第 1～4 日目に経口投与、病勢進行まで継続	安全性
		CC-5013-MM-010	III	再発又は難治性の MM	351 ①176 ②175	CC-5013-MM-009 試験と同一	安全性

MM：多発性骨髄腫、ASCT：自家造血幹細胞移植

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) 国内臨床試験

##### 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1 : CC-5013-MM-025 試験<2012年10月～実施中 [データカットオフ: 2013年11月26日]>)

65 歳以上又は自家造血幹細胞移植 (以下、「ASCT」) が不適応の未治療の MM 患者 (目標症例数: 20 例) を対象に、Ld レジメン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 24 施設で実施された。

用法・用量は、Ld レジメンを病勢進行又は他の中止理由 (有害事象、同意撤回等) に該当するまで継続することとされた。なお、75 歳を超える患者では、DEX を 1 回 20mg に減量して投与された。

本試験に登録された 26 例全例が intent-to-treat (以下、「ITT」) 集団とされた。ITT 集団のうち、有効性が評価されなかった 1 例及び適格基準を満たさないことが判明した 1 例を除く 24 例が有効性解析対象集団とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 26 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は有効性解析対象集団における国際骨髄腫ワーキンググループの効果判定基準 (以下、「IMWG 基準」) (Leukemia 2006; 20: 1467-73) に基づく治験責任医師判定による奏効 (完全寛解 (以下、「CR」)、最良部分寛解 (以下、「VGPR」) 又は部分寛解 (以下、「PR」)) 率と設定された。IMWG 基準に基づく奏効率 [95%CI] (%) は、下表のとおりであった。なお、本試験における閾値奏効率は、開発継続の観点から、未治療の MM 患者を対象に、メルファラン、プレドニゾン (本邦未承認) 及びボルテゾミブの併用投与 (MPB レジメン) の有効性及び安全性を検討した非盲検無作為化比較試

験において、対照群とされたメルファラン及びプレドニゾンの併用投与（以下、「MP レジメン」）の奏効率が 39%であったこと（N Engl J Med 2008; 359: 906-17）を参考にして、30%と設定された。

**最良総合効果（有効性解析対象集団、治験責任医師判定、2013 年 11 月 26 日データカットオフ）**

最良総合効果	例数 (%) (24 例)
完全寛解 (CR)	0
最良部分寛解 (VGPR)	3 (12.5)
部分寛解 (PR)	17 (70.8)
病勢安定 (SD)	3 (12.5)
病勢進行 (PD)	0
評価不能 (NE)	1 (4.2)
奏効 (CR、VGPR 又は PR) (奏効率 [95%CI] (%))	20 (83.3 [68.4, 98.2])
p 値 (両側) *	<0.0001

\*: 1 標本二項検定、有意水準両側 0.05

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は認められなかった。

**(2) 海外臨床試験**

**海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : CC-5013-MM-020 試験<2008 年 8 月～実施中 [データカットオフ : 2013 年 5 月 24 日] >)**

65 歳以上又は ASCT が不適応の未治療の MM 患者（目標症例数 : 1,590 例）を対象に、Ld レジメンの有効性及び安全性をメルファラン、プレドニゾン及びサリドマイドの併用投与（以下、「MPT レジメン」）と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 246 施設で実施された。

用法・用量は、Ld 群では Ld レジメンを病勢進行又は忍容できない有害事象が認められるまで継続することとされ、Ld18 群では Ld レジメンを病勢進行又は忍容できない有害事象が認められるまで最大 18 サイクル投与することとされ、MPT 群では 42 日間を 1 サイクルとして、メルファラン 1 日 1 回 0.25mg/kg 及びプレドニゾン 1 日 1 回 2mg/kg を第 1～4 日目に経口投与、サリドマイド 1 日 1 回 200mg を第 1～42 日目に経口投与し、病勢進行又は忍容できない有害事象が認められるまで最大 12 サイクル\*投与することとされた。なお、75 歳を超える患者に対しては、Ld 群及び Ld18 群では DEX を 1 回 20mg、MPT 群ではメルファランを 1 回 0.20mg/kg、サリドマイドを 1 回 100mg に減量して投与された。

\*: IFM 99-06 試験 (Lancet 2007; 370: 1209-18) での MPT レジメンの投与期間が 12 サイクルであったこと、メルファランは長期投与により二次発がんの発現リスクが高まることから、治療期間は一般的に 6～18 カ月とされること (N Engl J Med 2004; 351: 1860-73 等) 等から 12 サイクルと設定された。

本試験に登録された 1,623 例 (Ld 群 535 例、Ld18 群 541 例、MPT 群 547 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 1,613 例 (Ld 群 532 例、Ld18 群 540 例、MPT 群 541 例) が安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は独立評価委員会（以下、「IRC」）判定による IMWG 基準に基づく無増悪生存期間（以下、「PFS」）とされた。また、本試験では、目標イベント数 (634 件) の 50% (317 件) の PFS イベントが観察されると予想される時点で、主解析である Ld 群と MPT 群の有効性を比較することを目的とした中間解析の実施が計画された。なお、試験途中で各群のイベント数を知ることなく解析を実施するために、3 群併せた目標イベント数 950 件の 50%となる 475 件の PFS イベントが観察された時点で中間解析を実施することとされた。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。その結果、3 群合わせて 595

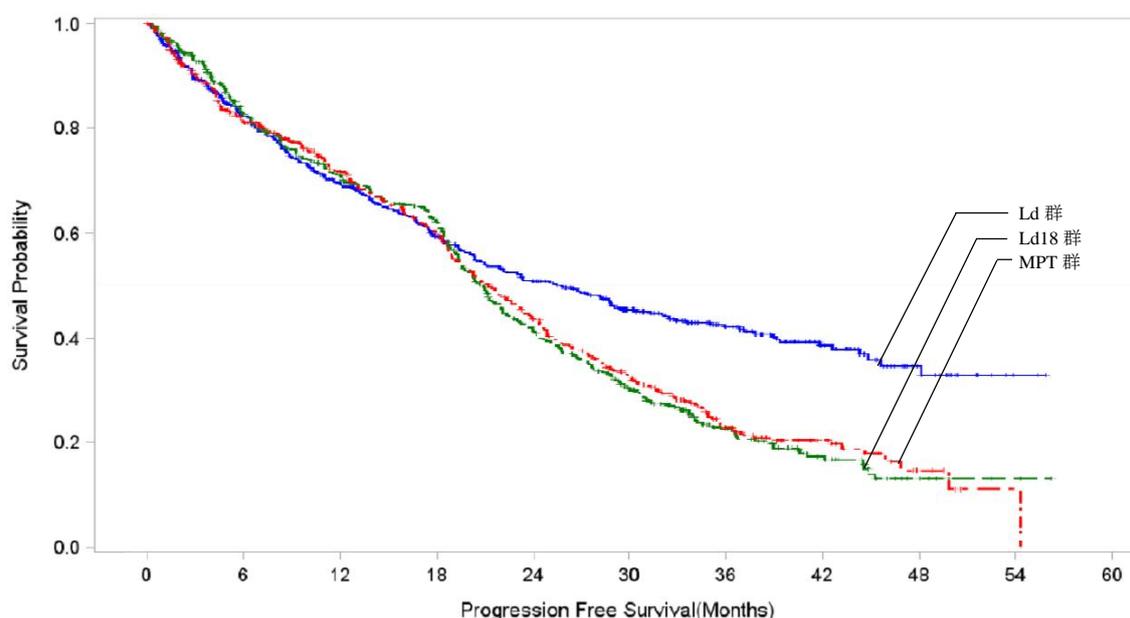
件の PFS イベントが観察された時点で中間解析が実施され、独立データモニタリング委員会（以下、「DMC」）により試験の継続が勧告された。

PFS の最終解析（2013 年 5 月 24 日データカットオフ）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り、MPT 群に対する Ld 群の優越性が示された。

**PFS の最終解析結果（ITT 集団、IRC 判定、2013 年 5 月 24 日データカットオフ）**

	Ld 群	Ld18 群	MPT 群
例数	535	541	547
死亡又は増悪数 (%)	278 (52.0)	348 (64.3)	334 (61.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	25.5 [20.7, 29.4]	20.7 [19.4, 22.0]	21.2 [19.3, 23.2]
ハザード比*1 [95%CI]		0.72 [0.61, 0.85]	
p 値 (両側) *2, *3		0.00006	

\*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル（主解析とされた Ld 群と MPT 群の比較）、\*2：非層別 log-rank 検定（主解析とされた Ld 群と MPT 群の比較）、\*3：有意水準両側 0.0478



Ld 群	536	400	319	265	218	168	105	66	19	2	0
Ld18 群	541	391	319	265	167	108	56	30	7	2	0
MPT 群	547	380	304	244	170	116	58	28	6	1	0

**PFS の最終解析の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、IRC 判定、2013 年 5 月 24 日データカットオフ）**

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、Ld 群で 51/532 例 (9.6%)、Ld18 群で 37/540 例 (6.9%) 及び MPT 群で 38/541 例 (7.0%) に認められた。死因は、Ld 群で敗血症 7 例、突然死及び肺炎各 5 例、心停止 3 例、敗血症性ショック、心筋梗塞、全身健康状態低下、心不全、心原性ショック及び不明各 2 例、腸管虚血/敗血症性ショック、敗血症性ショック/肺炎、憩室穿孔、インフルエンザ、大葉性肺炎、好中球減少性敗血症、ブドウ球菌性敗血症、髄膜炎菌性敗血症、脳血管発作、脳幹梗塞、肺塞栓症、急性肺水腫、急性呼吸不全、自殺既遂、大動脈瘤破裂、急性腎不全、慢性腎不全、中枢神経系転移及び肝不全各 1 例、Ld18 群で敗血症性ショック及び全身健康状態低下各 4 例、不明 3 例、多臓器不全、敗血症、突然死及び心不全各 2 例、呼吸不全/敗血症/肺炎球菌性肺炎、腎不全/多臓器不全/敗血症性ショック、気管支肺炎/呼吸不全、急性心筋梗塞/呼吸不全、心停止/肺炎、肺炎、心停止、肺感染、好中球減少性敗血症、シュードモナス性敗血症、脳出血、急性呼吸不全、錯乱状態、硬膜下出血、心肺停止、心筋梗塞、左室不全及び MM 各 1 例、MPT 群で全身健康状態低下 5 例、敗血症 3 例、敗血症性ショック、腎不全、脳血管発作、突然死及び心肺不全各 2 例、胸骨骨折/胸痛/骨痛/全身健康状態低下、B 型肝炎/多臓器不全/敗血症、胸水/腎

不全、多臓器不全/敗血症性ショック、多臓器不全、脳出血、出血性消化性潰瘍、肺感染、好中球減少性敗血症、シュードモナス性肺感染、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、肺塞栓症、急性呼吸不全、肺出血、心不全、心筋梗塞、急性腎不全、形質細胞腫、MM 及び不明各 1 例であった。うち、Ld 群の敗血症、突然死、肺炎、全身健康状態低下、腸管虚血/敗血症性ショック、敗血症性ショック/肺炎、インフルエンザ、好中球減少性敗血症、ブドウ球菌性敗血症、髄膜炎菌性敗血症、肺塞栓症及び不明各 1 例、Ld18 群の呼吸不全/敗血症/肺炎球菌性肺炎、気管支肺炎/呼吸不全、急性心筋梗塞/呼吸不全、好中球減少性敗血症、シュードモナス性敗血症、急性呼吸不全、心肺停止、心筋梗塞及び不明各 1 例、MPT 群の全身健康状態低下、敗血症、心肺不全、B 型肝炎/多臓器不全/敗血症、出血性消化性潰瘍、好中球減少性敗血症、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、急性呼吸不全、心筋梗塞及び不明各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### <参考資料>

#### (1) 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 4 試験が提出され（「(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）、当該試験において、投与期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.1 : CC-5013-BE-005 試験<20 年 月~20 年 月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.2 : CC-5013-CP-010 試験<20 年 月~ 月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.1 : CC-5013-CP-011 試験<2012 年 10 月~2013 年 1 月>)
- 4) 海外第 I 相試験 (5.3.4.1.1 : CC-5013-PK-007 試験<20 年 月~ 月>)

#### (2) 国内臨床試験

- 1) 国内第 I 相試験 (5.3.5.4.3 : CC-5013-MM-017 試験<2007 年 7 月~20 年 月>)

治療歴のある MM 患者（目標症例数：最大耐量（以下、「MTD」）決定期 4~24 例、治療期 6 例）を対象に、LD レジメンの安全性、PK 及び有効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 5 施設で実施された。

本試験に登録された 15 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

第 1 サイクルが用量制限毒性（以下、「DLT」）評価期間とされ、その結果、25mg 群の 1/6 例において DLT（Grade 3 の低酸素症）が認められ、25mg が MTD とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は認められなかった。

- 2) 国内第 III 相試験 (5.3.5.4.4 : CC-5013-MM-022 試験<20 年 月~20 年 月>)

治療歴のある MM 患者（目標症例数：25 例）を対象に、LD レジメン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 8 施設で実施された。

本試験に登録された 25 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

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 1/25 例（4.0%）に認められた。当該患者の死因は疾患進行であり、当該事象の治験薬との因果関係は否定された。

#### (3) 海外臨床試験

- 1) 海外第 II 相試験 (5.3.5.4.7 : CC-5013-MM-021 試験<2010 年 9 月~2013 年 1 月>)

再発又は難治性の MM 患者（目標症例数：194 例）を対象に、Ld レジメンの有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 13 施設で実施された。

本試験に登録された 199 例全例に治験薬が投与され、全例が安全性の解析対象集団とされた。

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 25/199 例（12.6%）に認められ、死因は、不明 6 例、頭蓋内出血 3 例、肺炎、MM 及び心肺不全各 2 例、呼吸不全/心不全/肺炎/慢性腎不全、腫瘍崩壊症候群/播種性血管内凝固/敗血症性ショック、心不全/

腎不全、多臓器不全/肺炎、MM/痙攣、急性心筋梗塞、不整脈、脊髄圧迫、急性腎不全及び胃腸出血各1例であった。うち、肺炎2例、腫瘍崩壊症候群/敗血症性ショック、肺炎/慢性腎不全、死亡及び痙攣各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2 : CC-5013-MM-015 試験<2007年2月～実施中 [データカットオフ : 2013年4月30日] >)

65歳以上の未治療のMM患者(目標症例数:450例)を対象に、メルファラン、プレドニゾン及び本薬の併用投与(以下、「MPL レジメン」)の有効性及び安全性をメルファラン、プレドニゾン及びプラセボの併用投与(以下、「MPp レジメン」)と比較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82施設で実施された。

本試験に登録された459例(MPL-L群152例、MPL-p群153例、MPp-p群154例)全例がITT集団とされ、うち、治験薬を少なくとも1回以上投与された455例(MPL-L群150例、MPL-p群152例、MPp-p群153例)が安全性の解析対象集団とされた。

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、MPL-L群9/150例(6.0%)、MPL-p群5/152例(3.3%)、MPp-p群7/153例(4.6%)に認められた。死因は、MPL-L群でクロストリジウム性大腸炎/偽膜性大腸炎、感染/敗血症性ショック、呼吸不全/心原性ショック、心原性ショック、心停止、心障害、肺炎、くも膜下出血及び心血管不全各1例、MPL-p群で形質細胞性白血病/肺塞栓症/肺出血、急性腎不全/MM、急性腎不全、肺の悪性新生物及び肺炎各1例、MPp-p群で急性腎不全/心不全/汎血球減少症、急性腎不全/全身健康状態低下、徐脈/心原性ショック、MM/脳出血、MM、下気道感染及び不明各1例であり、うち、MPL-L群の感染/敗血症性ショック、心原性ショック及び肺炎各1例、MPL-p群の肺塞栓症及び肺炎各1例、MPp-p群の徐脈/心原性ショック、脳出血及び下気道感染各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 (5.3.5.1.3 : ECOG E4A03 試験<2004年10月～実施中 [データカットオフ : 2007年3月26日] >)

未治療のMM患者(目標症例数:有効性及び安全性の評価期412例、抗凝固療法の検討期270例)を対象に、Ldレジメンの有効性及び安全性をLDレジメンと比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外138施設で実施された。

本試験の有効性及び安全性の評価期に登録された445例(Ld群222例、LD群223例)全例がITT集団とされ、うち、治験薬を少なくとも1回以上投与された442例(Ld群220例、LD群222例)が安全性の解析対象集団とされた。

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、Ld群4/220例(1.8%)、LD群10/222例(4.5%)に認められた。死因は、Ld群で感染/MM、病勢進行/MM、敗血症/肺の悪性新生物及び突然死各1例、LD群で心筋虚血/心筋梗塞/心停止、急性呼吸不全/肺臓炎、血栓症/低酸素症、血栓症/肺塞栓症、死亡/突然死、病勢進行/MM、心筋虚血/心筋梗塞、心房細動/不整脈、敗血症及び肺炎各1例であり、うち、Ld群の突然死1例、LD群の心筋虚血/心筋梗塞/心停止、急性呼吸不全/肺臓炎、血栓症/低酸素症、血栓症/肺塞栓症、心房細動/不整脈、心筋虚血、敗血症及び肺炎各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 4) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.4 : SWOG S0232 試験<2004年10月～2007年5月>)

ASCTを即時施行する予定のない未治療のMM患者(目標症例数:500例)を対象に、本薬及びDEXの併用投与の有効性及び安全性をプラセボ及びDEXの併用投与と比較、並びに本薬の維持投与の有効性及び安全性をDEXと比較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41施設で実施された。

本試験に登録された198例(本薬/DEX群100例、プラセボ/DEX群98例)全例がITT集団とされ、うち、治験薬を少なくとも1回以上投与された194例(本薬/DEX群98例、

プラセボ/DEX 群 96 例) が安全性の解析対象集団とされた。

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、本薬/DEX 群 6/100 例 (6.0%)、プラセボ/DEX 群 6/98 例 (6.1%) に認められた。死因は、本薬/DEX 群で心障害、病勢進行/MM、低酸素症/呼吸窮迫、突然死、トロポニン T 上昇及び敗血症各 1 例、プラセボ/DEX 群で呼吸困難/低酸素症/敗血症、病勢進行、小腸穿孔、誤嚥/嚥下性肺炎、膵癌及び不明各 1 例であり、うち、本薬/DEX 群の突然死及び敗血症各 1 例、プラセボ/DEX 群の呼吸困難/低酸素症/敗血症、病勢進行、小腸穿孔及び嚥下性肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 5) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.4.1 : IFM 2005-02 試験<2006 年 6 月～実施中 [データカットオフ : 2010 年 7 月 7 日] >)

65 歳未満の ASCT が実施された MM 患者 (目標症例数 : 614 例) を対象に、本薬の維持投与の有効性及び安全性をプラセボと比較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 78 施設で実施された。

本試験に登録された 614 例 (本薬群 307 例、プラセボ群 307 例) 全例が ITT 集団とされ、うち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 608 例 (本薬群 306 例、プラセボ群 302 例) が安全性の解析対象集団とされた。

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、本薬群 7/306 例 (2.3%)、プラセボ群 2/302 例 (0.7%) に認められた。死因は、本薬群で転移性結腸癌、突然死、食道癌、虚血、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病及びブドウ球菌性敗血症各 1 例、プラセボ群で交通事故及びブドウ球菌感染/腎不全各 1 例であり、うち、本薬群の食道癌、虚血、骨髄異形成症候群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。

#### 6) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.4.2 : CALGB 100104 試験<2005 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2009 年 12 月 17 日] >)

70 歳以下の ASCT が実施された MM 患者 (目標症例数 : 544 例) を対象に、本薬の維持投与の有効性及び安全性をプラセボと比較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 47 施設で実施された。

本試験に登録された 568 例のうち、登録後に ASCT が実施され、適格であることが確認された 460 例 (本薬群 231 例、プラセボ群 229 例) 全例が ITT 集団とされ、うち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 431 例 (本薬群 219 例、プラセボ群 212 例) が安全性の解析対象集団とされた。

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、本薬群 2/219 例 (0.9%)、プラセボ群 4/212 例 (1.9%) に認められた。死因は、本薬群で感染 (MedDRA 基本語 (以下、「PT」) 不明) 2 例、プラセボ群で病勢進行 2 例、房室ブロック及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例であり、うち、本薬群の感染 1 例、プラセボ群の房室ブロック 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.4.5 : CC-5013-MM-009 試験<2003 年 2 月～2008 年 10 月>)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 302 例) を対象に、LD レジメンの有効性及び安全性をプラセボ及び DEX の併用投与と比較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 55 施設で実施された。

本試験に登録された 353 例 (LD 群 177 例、DEX 群 176 例) のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 352 例 (LD 群 177 例、DEX 群 175 例) が安全性の解析対象集団とされた。

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、LD 群 13/177 例 (7.3%)、DEX 群 13/175 例 (7.4%) に認められた。死因は、LD 群で病勢進行 4 例、不明 3 例、うち

血性心不全、うっ血性心不全/肺炎、肺炎/敗血症、急性腎不全、多臓器不全及び脳血管発作各 1 例、DEX 群で病勢進行 4 例、MM3 例、肺炎 2 例、病勢進行/多臓器不全、MM/呼吸不全、心停止及び心停止/急性腎不全/心室性頻脈各 1 例であり、うち、LD 群の病勢進行 4 例、不明 3 例、肺炎/敗血症及び脳血管発作各 1 例、DEX 群の病勢進行 4 例、MM、心停止及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 8) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.4.6 : CC-5013-MM-010 試験<2003 年 9 月~2013 年 6 月>)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 302 例) を対象に、LD レジメンの有効性及び安全性をプラセボ及び DEX の併用投与と比較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 55 施設で実施された。

本試験に登録された 351 例 (LD 群 176 例、DEX 群 175 例) 全例が安全性の解析対象集団とされた。

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、LD 群 17/176 例 (9.7%)、DEX 群 18/175 例 (10.3%) に認められた。死因は、LD 群で不明 5 例、病勢進行 3 例、脳低酸素症/肺炎、心停止/神経疾患、白質脳症、多臓器不全、多臓器不全/肺炎、MM/急性腎不全、心筋梗塞、肺塞栓症及び患者による治療拒否/慢性腎不全各 1 例、DEX 群で病勢進行 6 例、不明 2 例、病勢進行/MM/上部消化管出血、脳浮腫/肺水腫、心停止、心不全/冠動脈疾患、心肺停止/病勢進行、脳血管発作、MM/肺炎、MM/急性腎不全、敗血症及び敗血症性ショック各 1 例であり、うち、LD 群の不明 5 例、病勢進行 2 例、脳低酸素症/肺炎、心停止/神経疾患、白質脳症、心筋梗塞及び肺塞栓症各 1 例、DEX 群の不明 2 例、病勢進行、脳浮腫/肺水腫、脳血管発作及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### <審査の概略>

##### (1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、65 歳以上又は ASCT が不適応の未治療の MM 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

##### 1) 対照群について

申請者は、MM-020 試験において、対照群として MPT レジメンを設定した理由について、以下のように説明している。

MM-020 試験の計画時における米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma (以下、「NCCN ガイドライン」) (version 3, 2007) では、ASCT が不適応の未治療の MM 患者を対象に、MPT レジメンが唯一カテゴリー1\*で推奨されていた。また、海外の代表的な臨床腫瘍学等の教科書において、MPT レジメンは、ASCT が不適応の未治療の MM 患者に対する標準的治療と考えられる旨が記載されていた (DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8<sup>th</sup> edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2008, USA) 等)。

以上より、65 歳以上又は ASCT が不適応の未治療の MM 患者を対象とした MM-020 試験において、MPT レジメンを対照群として設定した。なお、MM-020 試験での MPT レジメンの用法・用量については、NCCN ガイドラインで引用された臨床試験のうち、65 歳以上 75 歳以下又は大量化学療法不適応の 65 歳未満の未治療の MM 患者を対象に、MP レジメンと比較して MPT レジメンが全生存期間 (以下、「OS」) の有意な延長を示した非盲検無作為化比較試験である IFM 99-06 試験 (Lancet 2007; 370: 1209-18) を参考にして設定した。

\*: 高いレベルのエビデンスに基づき、その治療が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

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-020 試験において、主要評価項目として 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 は、治癒が期待できない造血器腫瘍疾患であり、疾患の再発等により治療を繰り返すにつれ、奏効持続期間が短縮することが報告されている (Mayo Clin Proc 2004; 79: 867-74)。また、病勢進行の過程で、溶骨性変化による骨痛や病的骨折、高カルシウム血症、貧血、腎機能障害、易感染性による感染症等の様々な臨床症状が認められる。MM-020 試験の対象とされた 65 歳以上又は ASCT が不適応の未治療の MM 患者に対して、PFS を延長することは、病勢進行による後治療開始までの期間が延長することに加えて、MM の臨床症状の発現等を遅らせる可能性がある。

以上より、65 歳以上又は ASCT が不適応の未治療の MM 患者に対して、PFS を延長することには臨床的意義があると考えることから、MM-020 試験において、主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は理解可能である。しかしながら、MM に対する治療効果を評価するには、OS の結果も重要と考えることから、本薬の有効性の評価は PFS を中心に行い、OS についても確認することとした。

### 3) 有効性について

MM-020 試験の主要評価項目とされた、IRC 判定による、中央検査機関での検査結果を用いた IMWG 基準に基づく PFS の結果について、MPT 群に対する Ld 群の優越性が示された (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 海外第Ⅲ相試験」の項参照)。

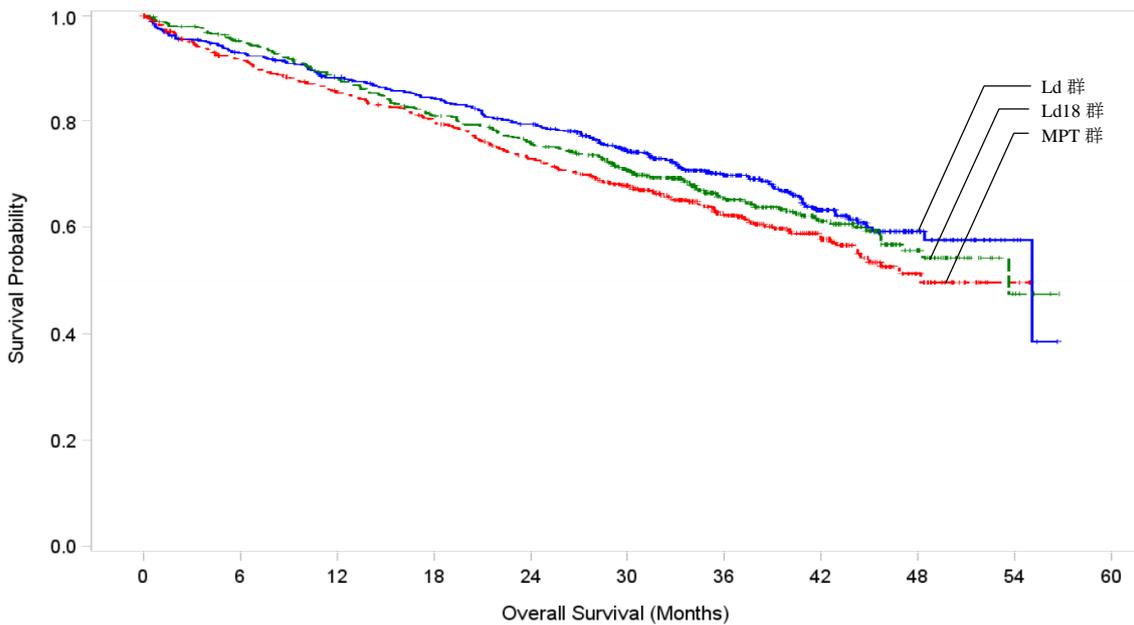
また、副次評価項目の一つとされた OS について、PFS の中間解析及び最終解析時点で OS の中間解析が 2 回実施される計画とされた。PFS の最終解析時点で実施された OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。なお、OS の解析については、PFS の主解析において統計学的な有意差が得られた場合に実施することとされ、有意水準を①Ld 群と MPT 群の比較、並びに②Ld 群及び Ld18 群の併合群と MPT 群の比較のそれぞれに対して両側 2.5% ずつに分割した上で、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく Pocock 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。

なお、OS の最終解析結果は 20 年 第 四半期に得られる見込みである。

OS の中間解析結果 (ITT 集団、2013 年 5 月 24 日データカットオフ)

	Ld 群	Ld18 群	MPT 群
例数	535	541	547
死亡数 (%)	173 (32.3%)	192 (35.5%)	209 (38.2%)
中央値 [95%CI] (カ月)	55.1 [55.1, NE]	53.6 [47.0, NE]	48.2 [44.3, NE]
ハザード比*1 [95%CI]		0.78 [0.64, 0.96]	
p 値 (両側) *2、*3		0.01685	

NE : 推定不能、\*1 : Ld 群と MPT 群の比較、非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2 : Ld 群と MPT 群の比較、非層別 log-rank 検定、\*3 : 有意水準両側 0.0096



Ld 群	535	488	457	433	403	338	224	121	43	5	0
Ld18 群	541	505	465	425	393	324	209	124	44	6	0
MPT 群	547	484	448	418	375	312	205	106	30	3	0

OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2013 年 5 月 24 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MM-020 試験において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく PFS の結果について、MPT 群に対する Ld 群の優越性が検証されたこと、及び OS の中間解析の結果について、MPT 群と比較して Ld 群で劣る傾向は認められなかったことから、65 歳以上又は ASCT が不適応の未治療の MM 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。なお、MM-020 試験の OS の最終解析については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

#### 4) 日本人患者における本薬の有効性について

申請者は、以下の理由から、日本人の未治療の MM 患者においても本薬の有効性は期待できると考える旨を説明している。

- MM-025 試験の主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく奏効率 [95%CI] (%) は 83.3 [68.4, 98.2] (20/24 例) であり、予め設定した閾値奏効率 (30%) を上回ったこと。
- MM-020 試験の Ld 群及び MPT 群における IMWG 基準に基づく奏効率 [95%CI] (%) はそれぞれ 75.1 [71.3, 78.8] (402/535 例) 及び 62.3 [58.1, 66.4] (341/547 例) であり、MM-025 試験で認められた奏効率 83.3% (20/24 例) は、MM-020 試験の Ld 群と同様に MPT 群と比較して高値であったこと。
- MM-025 試験において、追加解析 (2014 年 7 月 15 日データカットオフ) の時点で 57.7% (15/26 例) が本薬の投与を継続しており、うち 2 例は 72 週間以上の期間で病勢進行することなく本薬を継続投与中であることから、外国人の未治療の MM 患者と同様に、本薬投与による臨床的有用性が期待できる 72 週間以上継続投与が可能な日本人の未治療の MM 患者が認められていること。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

機構は、以下に示す検討の結果、未治療の MM 患者に本薬を投与する際に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果である再発又は難治性の MM に係る審査時に、本薬投与時に注意を要すると判断した有害事象（血液毒性（骨髄抑制）、静脈血栓塞栓症、末梢性ニューロパチー、間質性肺疾患、心臓障害、甲状腺機能低下症、アレルギー/過敏症、創傷治癒遅延及び血管新生抑制に伴う事象、腫瘍崩壊症候群）（「平成 22 年 5 月 12 日付け審査報告書 レブラミドカプセル 5mg」参照）に加えて、白内障、二次発がん、感染症、出血、動脈血栓塞栓症、肝障害、腎不全、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣及び傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視であると判断した。

また、機構は、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。

### 1) 本薬の安全性プロファイル及び国内外の安全性の差異について

申請者は、MM-020 試験及び MM-025 試験において認められた安全性情報を基に、未治療の MM 患者における本薬の安全性プロファイル及び国内外の安全性の差異について、以下のように説明している。

MM-020 試験及び MM-025 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 (MM-020 試験及び MM-025 試験)			
	例数 (%)			MM-025 試験*
	MM-020 試験	MM-020 試験		
Ld 群 532 例	Ld18 群 540 例	MPT 群 541 例	26 例	
全有害事象	529 (99.4)	536 (99.3)	539 (99.6)	26 (100)
Grade 3 以上の有害事象	459 (86.3)	435 (80.6)	486 (89.8)	18 (69.2)
死亡に至った有害事象	50 (9.4)	36 (6.7)	38 (7.0)	0
重篤な有害事象	359 (67.5)	308 (57.0)	270 (49.9)	11 (42.3)
投与中止に至った有害事象	157 (29.5)	109 (20.2)	153 (28.3)	4 (15.4)
休薬に至った有害事象	368 (69.2)	321 (59.4)	419 (77.4)	18 (69.2)
減量に至った有害事象	279 (52.4)	214 (39.6)	348 (64.3)	15 (57.7)

\*: 2014 年 7 月 15 日データカットオフ

MM-020 試験において、MPT 群と比較して Ld 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、下痢 (Ld 群 242/532 例 (45.5%)、Ld18 群 208/540 例 (38.5%)、MPT 群 89/541 例 (16.5%)、以下、同順)、背部痛 (170/532 例 (32.0%)、145/540 例 (26.9%)、116/541 例 (21.4%) )、不眠症 (147/532 例 (27.6%)、127/540 例 (23.5%)、53/541 例 (9.8%) )、咳嗽 (121/532 例 (22.7%)、94/540 例 (17.4%)、68/541 例 (12.6%) )、低カリウム血症 (91/532 例 (17.1%)、62/540 例 (11.5%)、38/541 例 (7.0%) ) 及び白内障 (73/532 例 (13.7%)、31/540 例 (5.7%)、5/541 例 (0.9%) ) であった。MPT 群と比較して Ld 群で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。MPT 群と比較して Ld 群で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎 (52/532 例 (9.8%)、48/540 例 (8.9%)、35/541 例 (6.5%) ) であった。MPT 群と比較して Ld 群で発現率が 3%以上高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。MPT 群と比較して Ld 群で発現率が 3%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、肺炎 (42/532 例 (7.9%)、33/540 例 (6.1%)、18/541 例 (3.3%) )、下痢 (22/532 例 (4.1%)、17/540 例 (3.1%)、4/541 例 (0.7%) ) 及び気管支炎 (16/532 例 (3.0%)、6/540 例 (1.1%)、0 例) であった。MPT 群と比較して Ld 群で発現率が 3%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、下痢 (17/532 例 (3.2%)、11/540 例 (2.0%)、1/541 例 (0.2%) ) であった。

また、MM-020 試験の Ld 群 (海外臨床試験) 及び MM-025 試験 (国内臨床試験) におい

て、発現率に 10%以上の差異が認められた有害事象は、下表のとおりであった。

MM-020 試験の Ld 群及び MM-025 試験で発現率に 10%以上の差異が認められた有害事象

基本語 (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)			
	MM-020 試験 (Ld 群) 532 例		MM-025 試験* 26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	529 (99.4)	459 (86.3)	26 (100)	18 (69.2)
下痢	242 (45.5)	21 (3.9)	2 (7.7)	0
貧血	233 (43.8)	97 (18.2)	8 (30.8)	5 (19.2)
便秘	229 (43.0)	12 (2.3)	8 (30.8)	0
末梢性浮腫	211 (39.7)	18 (3.4)	6 (23.1)	0
疲労	173 (32.5)	39 (7.3)	1 (3.8)	0
背部痛	170 (32.0)	37 (7.0)	3 (11.5)	0
悪心	152 (28.6)	5 (0.9)	2 (7.7)	0
無力症	150 (28.2)	41 (7.7)	0	0
食欲減退	123 (23.1)	14 (2.6)	3 (11.5)	0
咳嗽	121 (22.7)	4 (0.8)	1 (3.8)	0
呼吸困難	117 (22.0)	30 (5.6)	2 (7.7)	0
発疹	114 (21.4)	33 (6.2)	13 (50.0)	3 (11.5)
発熱	114 (21.4)	13 (2.4)	1 (3.8)	0
末梢性感覚ニューロパチー	109 (20.5)	6 (1.1)	0	0
筋痙縮	109 (20.5)	3 (0.6)	2 (7.7)	0
関節痛	101 (19.0)	9 (1.7)	1 (3.8)	0
低カリウム血症	91 (17.1)	35 (6.6)	1 (3.8)	0
気管支炎	90 (16.9)	9 (1.7)	1 (3.8)	0
骨痛	87 (16.4)	16 (3.0)	0	0
錯感覚	85 (16.0)	0	0	0
浮動性めまい	84 (15.8)	4 (0.8)	1 (3.8)	0
鼻咽頭炎	80 (15.0)	0	11 (42.3)	0
四肢痛	79 (14.8)	8 (1.5)	1 (3.8)	0
尿路感染	76 (14.3)	8 (1.5)	1 (3.8)	1 (3.8)
頭痛	75 (14.1)	3 (0.6)	1 (3.8)	0
振戦	75 (14.1)	5 (0.9)	0	0
腹痛	69 (13.0)	7 (1.3)	0	0
白血球減少症	63 (11.8)	24 (4.5)	6 (23.1)	3 (11.5)
うつ病	58 (10.9)	10 (1.9)	0	0
消化不良	57 (10.7)	2 (0.4)	0	0
皮膚乾燥	30 (5.6)	1 (0.2)	5 (19.2)	0
倦怠感	16 (3.0)	0	4 (15.4)	0
しゃっくり	13 (2.4)	1 (0.2)	4 (15.4)	0
斑状丘疹状皮疹	6 (1.1)	3 (0.6)	3 (11.5)	1 (3.8)
齲歯	5 (0.9)	0	3 (11.5)	1 (3.8)
頭部損傷	1 (0.2)	0	3 (11.5)	0
肝機能異常	0	0	3 (11.5)	1 (3.8)

\*: 2014 年 7 月 15 日データカットオフ

MM-020 試験の Ld 群と比較して MM-025 試験で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、間質性肺疾患、誤嚥性肺炎及び冠動脈狭窄(各 MM-020 試験の Ld 群 1/532 例 (0.2%)、MM-025 試験 1/26 例 (3.8%)、以下、同順)、急性心不全、下部消化管出血、腫瘍崩壊症候群、中毒性皮疹及び肝機能異常(各 0 例、1/26 例 (3.8%)) であった。MM-020 試験の Ld 群と比較して MM-025 試験で発現率が 3%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、間質性肺疾患、悪心、食欲減退、中毒性皮疹及びトランスアミナーゼ上昇(各 0 例、1/26 例 (3.8%)) であった。MM-020 試験の Ld 群と比較して MM-025 試験で発現率が 3%以上

高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、発疹（35/532例（6.6%）、5/26例（19.2%））、貧血（29/532例（5.5%）、4/26例（15.4%））、白血球減少症（7/532例（1.3%）、3/26例（11.5%））、鼻咽頭炎（9/532例（1.7%）、2/26例（7.7%））、斑状丘疹状皮疹（1/532例（0.2%）、2/26例（7.7%））、食欲減退及び不眠症（各4/532例（0.8%）、1/26例（3.8%））、倦怠感（3/532例（0.6%）、1/26例（3.8%））、腹部膨満（2/532例（0.4%）、1/26例（3.8%））、胃腸炎、誤嚥性肺炎及びトランスアミナーゼ上昇（各1/532例（0.2%）、1/26例（3.8%））、咽頭炎、下部消化管出血、蕁麻疹、急性心不全、アルツハイマー型認知症、腫瘍崩壊症候群、出血性膀胱炎及び肝機能異常（各0例、1/26例（3.8%））であった。MM-020試験のLd群と比較してMM-025試験で発現率が3%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症（40/532例（7.5%）、4/26例（15.4%））、貧血（12/532例（2.3%）、3/26例（11.5%））、発疹（24/532例（4.5%）、2/26例（7.7%））、糖尿病（4/532例（0.8%）、2/26例（7.7%））、白血球減少症（3/532例（0.6%）、2/26例（7.7%））、斑状丘疹状皮疹（2/532例（0.4%）、2/26例（7.7%））、倦怠感（2/532例（0.4%）、1/26例（3.8%））、尿路感染（1/532例（0.2%）、1/26例（3.8%））、慢性腎不全（1/532例（0.2%）、1/26例（3.8%））、アルツハイマー型認知症、腹部膨満、トランスアミナーゼ上昇及び肝機能異常（各0例、1/26例（3.8%））であった。

なお、MM-020試験のLd群では発現が認められず、MM-025試験でのみ発現が認められた有害事象は、結腸ポリープ、イレウス、下部消化管出血、食道潰瘍、軟骨疾患、大腸菌性膀胱炎、腎性貧血、皮脂欠乏性湿疹、皮下出血、皮膚色素減少、節足動物刺傷、圧迫骨折、黄斑線維症、血中尿素増加、急性心不全及び肝機能異常であり、発現率は肝機能異常3/26例（11.5%）及び血中尿素増加2/26例（7.7%）を除いて、いずれも各1/26例（3.8%）であった。重症度は、下部消化管出血、腎性貧血、急性心不全及び肝機能異常各1例でGrade3であったことを除いて、いずれもGrade1又は2であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

未治療のMM患者を対象とした本薬の臨床試験の結果からは、新たに注目すべき事象は認められていないと考える。ただし、MM-020試験において、MPT群と比較してLd群で高発現した肺炎等の有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

また、MM-025試験において検討された日本人患者数は限られており、未治療のMM患者における本薬の安全性の国内外差を検討することには限界があると考えられるものの、外国人患者と比較して日本人患者において高発現した間質性肺疾患、誤嚥性肺炎、冠動脈狭窄、急性心不全、下部消化管出血、腫瘍崩壊症候群、中毒性皮疹、肝機能異常等の有害事象の発現には注意が必要であると考えられる。加えて、日本人の未治療のMM患者における本薬の投与経験は限られることから、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が認められた場合には、速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

## 2) 前治療歴の有無別での本薬の安全性プロファイルの差異について

申請者は、MM患者における前治療歴の有無別での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

未治療のMM患者を対象としたMM-020試験及びMM-025試験、再発又は難治性のMM患者を対象としたCC-5013-MM-009試験（以下、「MM-009試験」）とCC-5013-MM-010試験（以下、「MM-010試験」）の併合解析（以下、「MM-009/010試験」）、並びに再発又は難治性のMM患者を対象としたCC-5013-MM-017試験とCC-5013-MM-022試験の併合解析（以下、「MM-017/022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 (MM-020 試験、MM-009/010 試験、MM-025 試験及び MM-017/022 試験)

	例数 (%)			
	MM-020 試験	MM-009/010 試験*	MM-025 試験	MM-017/022 試験
	(Ld 群) 532 例	(LD 群) 353 例	(Ld) 26 例	(LD) 40 例
全有害事象	529 (99.4)	353 (100)	26 (100)	40 (100)
Grade 3 以上の有害事象	459 (86.3)	289 (81.9)	18 (69.2)	37 (92.5)
死亡に至った有害事象	50 (9.4)	30 (8.5)	0	1 (2.5)
重篤な有害事象	359 (67.5)	192 (54.4)	11 (42.3)	20 (50.0)
投与中止に至った有害事象	157 (29.5)	84 (23.8)	4 (15.4)	5 (12.5)
休薬に至った有害事象	368 (69.2)	218 (61.8)	18 (69.2)	30 (75.0)
減量に至った有害事象	279 (52.4)	170 (48.2)	15 (57.7)	22 (55.0)

\*: 二重盲検期 (データカットオフ日: MM-009 試験は 2005 年 6 月 7 日、MM-010 試験は 2005 年 8 月 3 日)

MM-009/010 試験の LD 群と比較して、MM-020 試験の Ld 群において、発現率が 10%以上高かった有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー (Ld 群 109/532 例 (20.5%)、LD 群 15/353 例 (4.2%)、以下、同順) であった。MM-009/010 試験の LD 群と比較して、MM-020 試験の Ld 群で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。MM-009/010 試験の LD 群と比較して、MM-020 試験の Ld 群で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は認められなかった。MM-009/010 試験の LD 群と比較して、MM-020 試験の Ld 群で発現率が 3%以上高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。MM-009/010 試験の LD 群と比較して、MM-020 試験の Ld 群で発現率が 3%以上高かった治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、いずれも発疹 (休薬に至った有害事象: 35/532 例 (6.6%)、6/353 例 (1.7%)、減量に至った有害事象: 24/532 例 (4.5%)、3/353 例 (0.8%)) であった。

また、MM-017/022 試験と比較して、MM-025 試験において、発現率が 10%以上高かった有害事象は、発疹 (MM-025 試験 (Ld) 13/26 例 (50.0%)、MM-017/022 試験 (LD) 13/40 例 (32.5%)、以下、同順)、末梢性浮腫 (6/26 例 (23.1%)、5/40 例 (12.5%))、しゃっくり (4/26 例 (15.4%)、2/40 例 (5.0%)) 及び斑状丘疹状皮疹 (3/26 例 (11.5%)、0 例) であった。MM-017/022 試験と比較して、MM-025 試験で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。MM-017/022 試験と比較して、MM-025 試験で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、急性心不全、冠動脈狭窄、尿路感染、誤嚥性肺炎、血小板減少症、下部消化管出血、腫瘍崩壊症候群、失神寸前の状態及び中毒性皮疹 (各 1/26 例 (3.8%)、0 例) であった。MM-017/022 試験と比較して、MM-025 試験で発現率が 3%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、悪心、嘔吐、トランスアミナーゼ上昇、食欲減退及び中毒性皮疹 (各 1/26 例 (3.8%)、0 例) であった。MM-017/022 試験と比較して、MM-025 試験で発現率が 3%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (6/26 例 (23.1%)、6/40 例 (15.0%))、発疹 (5/26 例 (19.2%)、4/40 例 (10.0%))、貧血 (4/26 例 (15.4%)、3/40 例 (7.5%))、斑状丘疹状皮疹 (2/26 例 (7.7%)、0 例)、蕁麻疹、気管支炎、胃腸炎、咽頭炎、尿路感染、腹部膨満、下部消化管出血、血中クレアチニン (以下、「Cr」) 増加、トランスアミナーゼ上昇、腫瘍崩壊症候群、急性心不全、筋力低下、アルツハイマー型認知症、不眠症、出血性膀胱炎及び誤嚥性肺炎 (各 1/26 例 (3.8%)、0 例) であった。MM-017/022 試験と比較して、MM-025 試験で発現率が 3%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症 (4/26 例 (15.4%)、3/40 例 (7.5%))、貧血 (3/26 例 (11.5%)、3/40 例 (7.5%))、発疹、斑状丘疹状皮疹及び糖尿病 (各 2/26 例 (7.7%)、0 例)、腹部膨満、肺炎、尿路感染、トランスアミナーゼ上昇、筋力低下、アルツハイマー型認知症及び慢性腎不全 (各 1/26 例 (3.8%)、0 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MM 患者において、本薬投与による有害事象の種類等に、前治療歴の有無による明らかな

差異はないと考える。ただし、再発又は難治性の MM 患者を対象とした臨床試験と比較して未治療の MM 患者を対象とした臨床試験において発現率が高かった急性心不全、冠動脈狭窄、尿路感染、誤嚥性肺炎、血小板減少症、下部消化管出血、腫瘍崩壊症候群、失神寸前の状態及び中毒性皮疹等の有害事象については、本薬投与に際して注意が必要であると考えられる。

### 3) 長期投与時における本薬の安全性

申請者は、未治療の MM 患者に対する本薬の長期投与時における安全性について、以下のように説明している。

MM-020 試験において、Ld18 群と比較して Ld 群で発現率が 10%以上高かった有害事象及び Grade 3 以上の有害事象、発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は認められなかった。また、Ld18 群と比較して Ld 群で発現率が 3%以上高かった事象のうち、治験薬の投与中止又は減量に至った有害事象は認められず、治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (Ld 群 116/532 例 (21.8%)、Ld18 群 99/540 例 (18.3%)) であった。

MM-020 試験の Ld 群において、有害事象の時期別発現状況は下表のとおりであった。

有害事象の時期別発現状況 (MM-020 試験、Ld 群、いずれかの期間での発現率が 10%以上)

	例数 (%)						
	0~6 カ月 532 例	6~12 カ月 420 例	12~18 カ月 329 例	18~24 カ月 264 例	24~30 カ月 201 例	30~36 カ月 157 例	36 カ月~ 94 例
全有害事象	525 (98.7)	397 (94.5)	305 (92.7)	242 (91.7)	178 (88.6)	121 (77.1)	71 (75.5)
便秘	188 (35.3)	45 (10.7)	26 (7.9)	8 (3.0)	8 (4.0)	4 (2.5)	3 (3.2)
貧血	159 (29.9)	67 (16.0)	49 (14.9)	33 (12.5)	32 (15.9)	20 (12.7)	9 (9.6)
下痢	147 (27.6)	97 (23.1)	66 (20.1)	39 (14.8)	31 (15.4)	12 (7.6)	14 (14.9)
好中球減少症	128 (24.1)	86 (20.5)	63 (19.1)	43 (16.3)	28 (13.9)	20 (12.7)	8 (8.5)
末梢性浮腫	122 (22.9)	77 (18.3)	50 (15.2)	27 (10.2)	12 (6.0)	12 (7.6)	7 (7.4)
疲労	117 (22.0)	41 (9.8)	34 (10.3)	25 (9.5)	14 (7.0)	16 (10.2)	12 (12.8)
悪心	110 (20.7)	31 (7.4)	19 (5.8)	15 (5.7)	6 (3.0)	3 (1.9)	3 (3.2)
無力症	105 (19.7)	49 (11.7)	34 (10.3)	20 (7.6)	13 (6.5)	8 (5.1)	6 (6.4)
不眠症	103 (19.4)	18 (4.3)	18 (5.5)	12 (4.5)	8 (4.0)	7 (4.5)	5 (5.3)
発疹	95 (17.9)	20 (4.8)	5 (1.5)	5 (1.9)	4 (2.0)	4 (2.5)	1 (1.1)
背部痛	90 (16.9)	49 (11.7)	31 (9.4)	25 (9.5)	18 (9.0)	6 (3.8)	2 (2.1)
筋攣縮	73 (13.7)	30 (7.1)	16 (4.9)	7 (2.7)	3 (1.5)	3 (1.9)	5 (5.3)
呼吸困難	70 (13.2)	31 (7.4)	20 (6.1)	18 (6.8)	7 (3.5)	1 (0.6)	1 (1.1)
血小板減少症	68 (12.8)	37 (8.8)	40 (12.2)	24 (9.1)	12 (6.0)	5 (3.2)	2 (2.1)
発熱	66 (12.4)	27 (6.4)	16 (4.9)	9 (3.4)	13 (6.5)	2 (1.3)	1 (1.1)
咳嗽	59 (11.1)	42 (10.0)	26 (7.9)	10 (3.8)	12 (6.0)	7 (4.5)	2 (2.1)
嘔吐	56 (10.5)	15 (3.6)	14 (4.3)	5 (1.9)	6 (3.0)	6 (3.8)	2 (2.1)
振戦	56 (10.5)	19 (4.5)	11 (3.3)	3 (1.1)	2 (1.0)	1 (0.6)	1 (1.1)
浮動性めまい	53 (10.0)	12 (2.9)	6 (1.8)	13 (4.9)	6 (3.0)	4 (2.5)	3 (3.2)
鼻咽頭炎	30 (5.6)	28 (6.7)	18 (5.5)	9 (3.4)	10 (5.0)	1 (0.6)	10 (10.6)
白内障	4 (0.8)	8 (1.9)	16 (4.9)	21 (8.0)	20 (10.0)	4 (2.5)	2 (2.1)

機構は、日本人の未治療の MM 患者に対する長期投与時における本薬の安全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-025 試験の追加解析 (2014 年 7 月 15 日データカットオフ) の時点で、72 週間以上の本薬継続投与は 2 例で認められた (それぞれ 88 及び 74 週間)。うち 1 例で、Grade 3 以上の有害事象として高カリウム血症 (Grade 3、第 5 週目)、慢性腎不全 (Grade 4、第 66 週目) 及び腎性貧血 (Grade 3、第 82 週目) が認められ、いずれの事象についても非重篤であった。なお、当該患者では本薬投与開始から第 66 週目に白内障 (Grade 1) が認められた。別の 1 例で Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

白内障について、MM-020 試験の Ld 群において、長期投与により経時的に発現率が増加したこと、及び MM-025 試験の長期投与例において白内障の発現が認められていることから、本薬の長期投与時には注意が必要であると考え。なお、日本人の未治療の MM 患者における本薬の長期投与の経験は極めて限られることから、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が認められた場合には、速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

白内障を除いて、本薬の有害事象の時期別発現状況及び 72 週間以降の安全性情報からは、長期投与時に特に注意を要する安全上の懸念は認められなかったと考える。

機構は、以下の項では、本薬の長期投与時に注意が必要であると判断した白内障、及び国内外の診療ガイドラインにおいて未治療の MM 患者等に対する本薬の投与時に注意を要するとの記載がある二次発がんに着目して検討を行った。

#### 4) 白内障

申請者は、本薬投与による白内障の発現状況について、以下のように説明している。

白内障に関連する有害事象として、MedDRA 高位用語 (MedDRA/J ver.15.1) の「白内障状態」に該当する PT から「先天性白内障」を除いた PT を集計した (下表)。

白内障の発現状況 (MM-020 試験及び MM-025 試験)

事象名 (MedDRA/ J ver.15.1)	例数 (%)							
	MM-020 試験						MM-025 試験	
	Ld 群 532 例		Ld18 群 540 例		MPT 群 541 例		26 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
白内障	84 (15.8)	39 (7.3)	33 (6.1)	15 (2.8)	7 (1.3)	4 (0.7)	3 (11.5)	0
白内障	73 (13.7)	31 (5.8)	31 (5.7)	14 (2.6)	5 (0.9)	3 (0.6)	3 (11.5)	0
嚢下白内障	11 (2.1)	7 (1.3)	2 (0.4)	0	0	0	0	0
核性白内障	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
水晶体混濁	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0

MM-020 試験において、重篤な白内障は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 4/532 例 (0.8%)、0 例及び 1/541 例 (0.2%) に認められた。事象の内訳はいずれも白内障であり、MPT 群の 1 例では治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の休薬に至った白内障はそれぞれ 13/532 例 (2.4%)、0 例及び 1/541 例 (0.2%)、治験薬の減量に至った白内障はそれぞれ 1/532 例 (0.2%)、0 例及び 1/541 例 (0.2%) に認められた。治験薬の投与中止に至った白内障は認められなかった。

MM-025 試験において、重篤な白内障、治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った白内障は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

白内障は DEX の長期投与により発現することが知られているものの、本薬との因果関係を否定できない白内障が認められていること等から、当該事象は本薬投与時に注意すべきと考える。したがって、MM-020 試験及び MM-025 試験における、当該事象の発現状況等について、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

#### 5) 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。

二次発がんに関連する有害事象として、MedDRA 器官別大分類 (以下、「SOC」) (MedDRA/J) の「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)」に該当する PT から、①MedDRA 高位グループ語の「転移又は新生物関連疾患」、②明らかに良性と判断することが可能な腫瘍、③原疾患の進行及び④合併していた腫瘍を除いた PT を集計した。なお、

二次発がんに関連する PT については、「血液腫瘍」、「固形腫瘍」及び「悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍」に分類し、「血液腫瘍」については急性骨髄性白血病（以下、「AML」）、MDS、MDS から AML への移行、B 細胞性腫瘍及びホジキン病並びにその他に再分類したうえで集計した。

CC-5013-MM-015 試験（以下、「MM-015 試験」）、IFM 2005-02 試験及び CALGB 100104 試験において、対照群と比較して本薬が投与された群では二次発がんの発現率が高かった（下表）。

二次発がんの発現状況（MM-015 試験、IFM 2005-02 試験、CALGB 100104 試験）

事象名 (MedDRA <sup>®</sup> )	例数 (%)						
	MM-015 試験			IFM 2005-02 試験		CALGB 100104 試験	
	MPL-L 群 150 例	MPL-p 群 152 例	MPP-p 群 153 例	本薬群 306 例	プラセボ群 302 例	本薬群 220 例	プラセボ群 216 群
二次発がん	18 (12.0)	22 (14.5)	14 (9.2)	34 (11.1)	19 (6.3)	32 (14.5)	18 (8.3)
血液腫瘍	9 (6.0)	7 (4.6)	2 (1.3)	16 (5.2)	6 (2.0)	13 (5.9)	4 (1.9)
AML	4 (2.7)	4 (2.6)	1 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.0)	5 (2.3)	0
MDS	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.4)	3 (1.4)
MDS から AML への移行	1 (0.7)	1 (0.7)	0	4 (1.3)	0	1 (0.5)	0
B 細胞性腫瘍及びホジキン病	0	0	0	10 (3.3)	1 (0.3)	4 (1.8)	1 (0.5)
その他	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
固形腫瘍	5 (3.3)	11 (7.2)	4 (2.6)	12 (3.9)	10 (3.3)	13 (5.9)	9 (4.2)
悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍	4 (2.7)	6 (3.9)	8 (5.2)	9 (2.9)	5 (1.7)	8 (3.6)	6 (2.8)

\*：MM-015試験ではver.10.0、IFM 2005-02試験ではver.13.0、CALGB 100104試験ではver.15.0を用いて集計された

また、MM-020 試験及び MM-009/010 試験における二次発がんの発現状況は下表のとおりであり、MM-009/010 試験では、対照群と比較して LD 群で二次発がんの発現率が高く、MM-020 試験では、Ld 群、Ld18 群及び MPT 群のいずれにおいても一定の発現率で二次発がんが認められた。なお、MM-025 試験において二次発がんは認められなかった。

二次発がんの発現状況（MM-020 試験及び MM-009/010 試験）

事象名 (MedDRA <sup>®</sup> )	例数 (%)				
	MM-020 試験			MM-009/010 試験	
	Ld 群 532 例	Ld18 群 540 例	MPT 群 541 例	LD 群 350 例	DEX 群 350 例
二次発がん	37 (7.0)	44 (8.1)	47 (8.7)	18 (5.1)	3 (0.9)
血液腫瘍	2 (0.4)	2 (0.4)	12 (2.2)	2 (0.6)	0
AML	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.7)	0	0
MDS	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (1.1)	2 (0.6)	0
MDS から AML への移行	0	0	2 (0.4)	0	0
固形腫瘍	15 (2.8)	29 (5.4)	15 (2.8)	6 (1.7)	2 (0.6)
悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍	22 (4.1)	17 (3.1)	21 (3.9)	11 (3.1)	2 (0.6)

\*：MM-020 試験では ver.15.1、MM-009/010 試験では ver.5.1 を用いて集計された

MM-020 試験において、死亡に至った二次発がんは、Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 6/532 例 (1.1%)、10/540 例 (1.9%) 及び 8/541 例 (1.5%) に認められた。死因の内訳は、Ld 群では骨髄異形成症候群、結腸癌、肺腺癌、中枢神経系転移、膵癌及び小腸癌各 1 例、Ld18 群では胆管癌及び結腸癌各 2 例、肺腺癌、肺扁平上皮癌、膀胱癌、乳癌、子宮内膜癌及び消化器新生物各 1 例、MPT 群では骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病各 2 例、肺腺癌、子宮内膜癌、食道癌及び前立腺癌各 1 例であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由から、本薬投与に際しては二次発がんに対する注意が必要であり、臨床試験に

おける二次発がん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。また、MM-025 試験では MM-020 試験と比較して追跡期間が短い患者が多いこと等を踏まえると、日本人患者における本薬による二次発がんのリスクについては不明であることから、製造販売後も引き続き情報収集を行い、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。

- MM-015 試験、IFM 2005-02 試験及び CALGB 100104 試験において、未治療の MM 患者に対する本薬とメルファランの併用レジメン、及びメルファランの前治療歴を有する未治療の MM 患者における本薬投与による、二次発がんのリスク上昇が認められたこと。
- 上記の知見に加えて、MM-020 試験において、本薬と DEX の併用レジメン及びメルファランを含む併用レジメンによる二次発がんの発現状況に明らかな差異は認められず、本薬が二次発がんのリスクを上昇させる可能性があること。

## 6) その他

機構は、以下の項では、本邦の製造販売後における使用経験を基に添付文書を用いて注意喚起が必要であると判断された事象等である感染症、出血、動脈血栓塞栓症、肝障害、腎不全、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣及び傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視に着目して検討を行った。

### ①感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC (MedDRA/J ver.15.1) の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した (下表)。

感染症の発現状況 (MM-020 試験及び MM-025 試験、いずれかの群で発現率が 10%以上)

事象名 (MedDRA/ J ver.15.1)	MM-020 試験						MM-025 試験	
	Ld 群 532 例		Ld18 群 540 例		MPT 群 541 例		全 Grade 26 例	Grade 3 以上
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上		
感染症	399 (75.0)	157 (29.5)	378 (70.0)	120 (22.2)	305 (56.4)	95 (17.6)	18 (69.2)	2 (7.7)
気管支炎	90 (16.9)	9 (1.7)	59 (10.9)	6 (1.1)	43 (7.9)	3 (0.6)	1 (3.8)	0
鼻咽頭炎	80 (15.0)	0	54 (10.0)	0	33 (6.1)	0	11 (42.3)	0
尿路感染	76 (14.3)	8 (1.5)	63 (11.7)	8 (1.5)	41 (7.6)	3 (0.6)	1 (3.8)	1 (3.8)
上気道感染	69 (13.0)	3 (0.6)	53 (9.8)	8 (1.5)	31 (5.7)	3 (0.6)	3 (11.5)	0
肺炎	66 (12.4)	44 (8.3)	68 (12.6)	46 (8.5)	40 (7.4)	31 (5.7)	2 (7.7)	2 (7.7)

MM-020 試験において、死亡に至った感染症は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 20/532 例 (3.8%)、14/540 例 (2.6%) 及び 11/541 例 (2.0%) に認められた。死因の内訳は、Ld 群で敗血症 7 例、肺炎 5 例、敗血症性ショック 4 例、インフルエンザ、大葉性肺炎、好中球減少性敗血症、ブドウ球菌性敗血症及び髄膜炎菌性敗血症各 1 例、Ld18 群で敗血症性ショック 5 例、敗血症 3 例、肺炎 2 例、肺炎球菌性肺炎、気管支肺炎、肺感染、好中球減少性敗血症及びシュードモナス性敗血症各 1 例、MPT 群で敗血症 4 例、敗血症性ショック 3 例、B 型肝炎、肺感染、好中球減少性敗血症、シュードモナス性肺感染及びニューモシステイシス肺炎各 1 例であった (重複あり)。重篤な感染症は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 164/532 例 (30.8%)、129/540 例 (23.9%) 及び 89/541 例 (16.5%) に認められ、いずれかの群で発現率が 3% 以上の重篤な感染症は肺炎 (それぞれ 52/532 例 (9.8%)、48/540 例 (8.9%) 及び 35/541 例 (6.5%)) であった。治験薬の投与中止に至った感染症は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 19/532 例 (3.6%)、12/540 例 (2.2%) 及び 7/541 例 (1.3%)、治験薬の休薬に至った感染症はそれぞれ 154/532 例 (28.9%)、98/540 例 (18.1%)

及び 68/541 例 (12.6%)、治験薬の減量に至った感染症はそれぞれ 18/532 例 (3.4%)、8/540 例 (1.5%) 及び 9/541 例 (1.7%) に認められた。

MM-025 試験において、死亡に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症は 2/26 例 (7.7%) に認められ、事象の内訳は肺炎及び尿路感染各 1 例であった。治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。治験薬の休薬に至った感染症は 5/26 例 (19.2%) に認められ、事象の内訳は鼻咽頭炎、鼻咽頭炎/咽頭炎、気管支炎、胃腸炎及び肺炎/尿路感染各 1 例であった。治験薬の減量に至った感染症は 1/26 例 (3.8%) に認められ、事象の内訳は肺炎/尿路感染 1 例であった。

## ②出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のように説明している。

出血に関連する有害事象として、MedDRA 標準検索式 (以下、「SMQ」) (MedDRA/J ver.15.1) の「出血関連用語 (臨床検査用語を除く)」に該当する PT を集計した (下表)。

出血の発現状況 (MM-020 試験及び MM-025 試験、いずれかの群で発現率が 1%以上)

事象名 (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)							
	MM-020 試験						MM-025 試験	
	Ld 群 532 例		Ld18 群 540 例		MPT 群 541 例		26 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
出血	136 (25.6)	17 (3.2)	116 (21.5)	13 (2.4)	87 (16.1)	17 (3.1)	6 (23.1)	1 (3.8)
挫傷	33 (6.2)	1 (0.2)	24 (4.4)	1 (0.2)	15 (2.8)	0	3 (11.5)	0
鼻出血	32 (6.0)	2 (0.4)	31 (5.7)	2 (0.4)	17 (3.1)	0	0	0
血腫	19 (3.6)	1 (0.2)	11 (2.0)	1 (0.2)	6 (1.1)	1 (0.2)	0	0
直腸出血	14 (2.6)	1 (0.2)	6 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0
血尿	12 (2.3)	0	8 (1.5)	0	9 (1.7)	1 (0.2)	0	0
斑状出血	8 (1.5)	0	9 (1.7)	0	2 (0.4)	0	0	0
結膜出血	8 (1.5)	0	5 (0.9)	0	0	0	0	0
紫斑	7 (1.3)	1 (0.2)	5 (0.9)	0	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
血便排泄	6 (1.1)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0
点状出血	4 (0.8)	0	5 (0.9)	0	8 (1.5)	1 (0.2)	0	0
咯血	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.7)	0	2 (0.4)	0	1 (3.8)	0
肛門出血	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (3.8)	0
出血性膀胱炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0
下部消化管出血	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)
皮下出血	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0

MM-020 試験において、死亡に至った出血は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 1/532 例 (0.2%)、2/540 例 (0.4%) 及び 3/541 例 (0.6%) に認められた。死因の内訳は、Ld 群で大動脈瘤破裂 1 例、Ld18 群で脳出血及び硬膜下出血各 1 例、MPT 群で出血性消化性潰瘍、肺出血及び脳出血各 1 例であった。重篤な出血は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 17/532 例 (3.2%)、11/540 例 (2.0%) 及び 10/541 例 (1.8%) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な出血の内訳は、胃腸出血 (それぞれ 3/532 例 (0.6%)、0 例及び 0 例) 及び鼻出血 (それぞれ 2/532 例 (0.4%)、1/540 例 (0.2%) 及び 0 例) であった。治験薬の投与中止に至った出血は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 1/532 例 (0.2%)、2/540 例 (0.4%) 及び 3/541 例 (0.6%)、治験薬の休薬に至った出血はそれぞれ 8/532 例 (1.5%)、3/540 例 (0.6%) 及び 5/541 例 (0.9%)、治験薬の減量に至った出血はそれぞれ 3/532 例 (0.6%)、0 例及び 2/541 例 (0.4%) に認められた。なお、Grade 3 以上の出血を発現した患者のうち、血小板減少症の合併が認められた割合は、Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 1/17 例 (5.9%)、3/13 例 (23.1%) 及び 5/17 例 (29.4%) であった。

MM-025 試験において、死亡、治験薬の投与中止又は減量に至った出血は認められなかつ

た。重篤な出血として下部消化管出血 1/26 例 (3.8%) が認められた。治験薬の休薬に至った出血は 2/26 例 (7.7%) に認められ、事象の内訳は出血性膀胱炎及び下部消化管出血各 1 例であった。なお、Grade 3 の下部消化管出血を発現した 1 例では、血小板減少症の合併は認められなかった。

### ③動脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による動脈血栓塞栓症について、以下のように説明している。

動脈血栓塞栓症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.15.1) の「動脈の塞栓及び血栓 (狭域)」に該当する PT を集計した (下表)。

動脈血栓塞栓症の発現状況 (MM-020 試験)

事象名 (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)					
	Ld 群 532 例		Ld18 群 540 例		MPT 群 541 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
動脈血栓塞栓症	25 (4.7)	18 (3.4)	6 (1.1)	4 (0.7)	12 (2.2)	9 (1.7)
心筋梗塞	8 (1.5)	7 (1.3)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)
急性心筋梗塞	6 (1.1)	6 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.7)	4 (0.7)
一過性脳虚血発作	5 (0.9)	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.9)	2 (0.4)
末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.4)	0	0	0	0	0
大脳動脈塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
虚血性脳梗塞	1 (0.2)	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
ラクナ梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
動脈閉塞性疾患	1 (0.2)	0	0	0	0	0
大腿動脈閉塞	1 (0.2)	0	0	0	0	0
黒内障	1 (0.2)	0	0	0	0	0
動脈血栓症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
末梢動脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

MM-020 試験において、死亡に至った動脈血栓塞栓症は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 2/532 例 (0.4%)、2/540 例 (0.4%) 及び 1/541 例 (0.2%) に認められた。死因の内訳は、Ld 群で心筋梗塞 2 例、Ld18 群で心筋梗塞及び急性心筋梗塞各 1 例、MPT 群で心筋梗塞 1 例であった。重篤な動脈血栓塞栓症は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 18/532 例 (3.4%)、5/540 例 (0.9%) 及び 9/541 例 (1.7%) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な動脈血栓塞栓症の内訳は、心筋梗塞 (それぞれ 7/532 例 (1.3%)、2/540 例 (0.4%) 及び 2/541 例 (0.4%))、急性心筋梗塞 (それぞれ 6/532 例 (1.1%)、1/540 例 (0.2%) 及び 4/541 例 (0.7%)) 及び一過性脳虚血発作 (それぞれ 2/532 例 (0.4%)、2/540 例 (0.4%) 及び 2/541 例 (0.4%)) であった。治験薬の投与中止に至った動脈血栓塞栓症は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 3/532 例 (0.6%)、0 例及び 2/541 例 (0.4%)、治験薬の休薬に至った動脈血栓塞栓症はそれぞれ 10/532 例 (1.9%)、4/540 例 (0.7%) 及び 5/541 例 (0.9%)、治験薬の減量に至った動脈血栓塞栓症はそれぞれ 0 例、0 例及び 1/541 例 (0.2%) に認められた。

MM-025 試験において、動脈血栓塞栓症は認められなかった。

### ④肝障害

申請者は、本薬投与による肝障害について、以下のように説明している。

肝障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.15.1) の「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」に該当する PT を集計した (下表)。

肝障害の発現状況（MM-020 試験及び MM-025 試験、いずれかの群で発現率が 1%以上）

事象名 (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)							
	MM-020 試験						MM-025 試験	
	Ld 群 532 例		Ld18 群 540 例		MPT 群 541 例		26 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
肝障害	47 (8.8)	17 (3.2)	41 (7.6)	16 (3.0)	32 (5.9)	11 (2.0)	9 (34.6)	5 (19.2)
低アルブミン血症	14 (2.6)	3 (0.6)	13 (2.4)	2 (0.4)	10 (1.8)	1 (0.2)	2 (7.7)	2 (7.7)
GGT 増加	9 (1.7)	5 (0.9)	6 (1.1)	3 (0.6)	6 (1.1)	2 (0.4)	0	0
ALT 増加	6 (1.1)	3 (0.6)	8 (1.5)	2 (0.4)	8 (1.5)	3 (0.6)	2 (7.7)	0
血中 ALP 増加	6 (1.1)	0	12 (2.2)	2 (0.4)	4 (0.7)	1 (0.2)	1 (3.8)	0
AST 増加	5 (0.9)	3 (0.6)	7 (1.3)	3 (0.6)	7 (1.3)	2 (0.4)	2 (7.7)	0
トランスアミナーゼ上昇	5 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (3.8)	1 (3.8)
国際標準比増加	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (0.9)	2 (0.4)	2 (0.4)	0	1 (3.8)	0
肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)
肝機能異常	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	3 (11.5)	1 (3.8)

GGT: γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP: アルカリホスファターゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

MM-020 試験において、死亡に至った肝障害は Ld 群の 1/532 例 (0.2%) に認められ、死因は肝不全であった。当該患者では、肝障害発現時に B 型肝炎ウイルス感染と診断された。重篤な肝障害は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 6/532 例 (1.1%)、7/540 例 (1.3%) 及び 2/541 例 (0.4%) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な肝障害の内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加 (それぞれ 2/532 例 (0.4%)、0 例及び 0 例) 及び低アルブミン血症 (それぞれ 1/532 例 (0.2%)、2/540 例 (0.4%) 及び 0 例) であった。治験薬の投与中止に至った肝障害は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 1/532 例 (0.2%)、1/540 例 (0.2%) 及び 0 例、治験薬の休薬に至った肝障害はそれぞれ 10/532 例 (1.9%)、5/540 例 (0.9%) 及び 3/541 例 (0.6%)、治験薬の減量に至った肝障害はそれぞれ 2/532 例 (0.4%)、1/540 例 (0.2%) 及び 0 例に認められた。

MM-025 試験において、死亡に至った肝障害は認められなかった。重篤な肝障害として肝機能異常 1/26 例 (3.8%) が認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象としてトランスアミナーゼ上昇が 1/26 例 (3.8%) に認められた。治験薬の休薬及び減量に至った有害事象は各 2/26 例 (7.7%) に認められ、事象の内訳は肝機能異常及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例であった。

### ⑤腎不全

申請者は、本薬投与による腎不全について、以下のように説明している。

腎不全に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.15.1) の「急性腎不全 (狭域)」及び MedDRA 高位用語 (以下、「HLT」) の「腎不全及び腎機能障害」に該当する PT、並びに PT の「血中 Cr 増加」、「血中尿素増加」及び「血中尿素窒素/Cr 比増加」を集計した (下表)。

腎不全の発現状況 (MM-020 試験及び MM-025 試験、いずれかの群で発現率が 1%以上)

事象名 (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)							
	MM-020 試験						MM-025 試験	
	Ld 群 532 例		Ld18 群 540 例		MPT 群 541 例		26 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
腎不全	94 (17.7)	40 (7.5)	79 (14.6)	37 (6.9)	61 (11.3)	35 (6.5)	4 (15.4)	1 (3.8)
血中 Cr 増加	35 (6.6)	8 (1.5)	25 (4.6)	5 (0.9)	24 (4.4)	6 (1.1)	2 (7.7)	0
腎不全	28 (5.3)	12 (2.3)	33 (6.1)	19 (3.5)	22 (4.1)	17 (3.1)	0	0
急性腎不全	23 (4.3)	18 (3.4)	22 (4.1)	16 (3.0)	15 (2.8)	13 (2.4)	0	0
腎機能障害	15 (2.8)	6 (1.1)	6 (1.1)	0	7 (1.3)	2 (0.4)	0	0
慢性腎不全	7 (1.3)	3 (0.6)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (3.8)	1 (3.8)
血中尿素増加	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (7.7)	0

Cr : クレアチニン

MM-020 試験において、死亡に至った腎不全は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 2/532 例 (0.4%)、1/540 例 (0.2%) 及び 4/541 例 (0.7%) に認められた。死因の内訳は、Ld 群では急性腎不全及び慢性腎不全各 1 例、Ld18 群では腎不全 1 例、MPT 群では腎不全 3 例、急性腎不全 1 例であった。重篤な腎不全は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 38/532 例 (7.1%)、38/540 例 (7.0%) 及び 29/541 例 (5.4%) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な腎不全の内訳は、急性腎不全 (それぞれ 20/532 例 (3.8%)、16/540 例 (3.0%) 及び 10/541 例 (1.8%))、腎不全 (それぞれ 8/532 例 (1.5%)、18/540 例 (3.3%) 及び 14/541 例 (2.6%))、腎機能障害 (それぞれ 5/532 例 (0.9%)、2/540 例 (0.4%) 及び 4/541 例 (0.7%))、血中 Cr 増加 (それぞれ 2/532 例 (0.4%)、2/540 例 (0.4%) 及び 0 例) 及び慢性腎不全 (それぞれ 2/532 例 (0.4%)、1/540 例 (0.2%) 及び 1/541 例 (0.2%)) であった。治験薬の投与中止に至った腎不全は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 7/532 例 (1.3%)、9/540 例 (1.7%) 及び 7/541 例 (1.3%)、治験薬の休薬に至った腎不全はそれぞれ 27/532 例 (5.1%)、14/540 例 (2.6%) 及び 10/541 例 (1.8%)、治験薬の減量に至った腎不全はそれぞれ 22/532 例 (4.1%)、10/540 例 (1.9%) 及び 5/541 例 (0.9%) に認められた。

MM-025 試験において、死亡に至った腎不全、重篤な腎不全又は治験薬の投与中止に至った腎不全は認められなかった。治験薬の休薬に至った腎不全として血中 Cr 増加 1/26 例 (3.8%) が認められた。治験薬の減量に至った腎不全は 1/26 例 (3.8%) に認められた。

### ⑥消化管穿孔

申請者は、本薬投与による消化管穿孔について、以下のように説明している。

消化管穿孔に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.15.1) の「消化管穿孔 (狭域)」に該当する PT を集計した (下表)。

消化管穿孔の発現状況 (MM-020 試験)

事象名 (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)					
	MM-020 試験					
	Ld 群 532 例		Ld18 群 540 例		MPT 群 541 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管穿孔	7 (1.3)	7 (1.3)	4 (0.7)	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)
憩室穿孔	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腹膜炎	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
大腸穿孔	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0
腸管穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
直腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
腸膀胱瘻	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
ダグラス窩膿瘍	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腹壁膿瘍	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腸管皮膚瘻	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腹部膿瘍	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

MM-020 試験において、死亡に至った消化管穿孔は Ld 群の 1/532 例 (0.2%) で認められ、死因は憩室穿孔であった。重篤な消化管穿孔は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群でそれぞれ 6/532 例 (1.1%)、4/540 例 (0.7%) 及び 2/541 例 (0.4%) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な消化管穿孔の内訳は、憩室穿孔 (それぞれ 2/532 例 (0.4%)、1/540 例 (0.2%) 及び 0 例) であった。治験薬の休薬に至った消化管穿孔はそれぞれ 4/532 例 (0.8%)、3/540 例 (0.6%) 及び 2/541 例 (0.4%) に認められた。

MM-025 試験において、消化管穿孔は認められなかった。

⑦起立性低血圧

申請者は、本薬投与による起立性低血圧について、以下のように説明している。

起立性低血圧に関連する有害事象として、MedDRA PT (MedDRA/J ver.15.1) の「起立性低血圧」を集計した。

MM-020 試験において、起立性低血圧は Ld 群、Ld18 群及び MPT 群においてそれぞれ 11/532 例 (2.1%)、5/540 例 (0.9%) 及び 8/541 例 (1.5%) に認められ、うち Grade 3 以上の起立性低血圧は、それぞれ 2/532 例 (0.4%)、0 例及び 1/541 例 (0.2%) に認められた。また、重篤な起立性低血圧はそれぞれ 2/532 例 (0.4%)、0 例及び 1/541 例 (0.2%) に認められた。治験薬の投与中止に至った起立性低血圧は MPT 群で 1/541 例 (0.2%)、治験薬の休薬に至った起立性低血圧は Ld 群で 1/532 例 (0.2%)、治験薬の減量に至った起立性低血圧は MPT 群で 1/541 例 (0.2%) に認められた。

MM-025 試験において、起立性低血圧は認められなかった。

⑧痙攣

申請者は、本薬投与による痙攣について、以下のように説明している。

痙攣に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.15.1) の「痙攣 (狭域)」に該当する PT を集計した (下表)。

痙攣の発現状況 (MM-020 試験)

事象名 (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)					
	MM-020 試験					
	Ld 群 532 例		Ld18 群 540 例		MPT 群 541 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
痙攣	6 (1.1)	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	0
痙攣	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
てんかん	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0
大発作痙攣	0	0	1 (0.2)	0	0	0
局在性痙攣	0	0	0	0	1 (0.2)	0
てんかん重積状態	0	0	0	0	1 (0.2)	0

MM-020 試験において、死亡に至った痙攣は認められなかった。重篤な痙攣は Ld 群及び Ld18 群でそれぞれ 4/532 例 (0.8%) 及び 2/540 例 (0.4%) に認められ、事象の内訳は、Ld 群では痙攣及びてんかん各 2 例、Ld18 群ではてんかん及び大発作痙攣各 1 例であった。治験薬の休薬に至った痙攣は Ld 群及び Ld18 群でそれぞれ 1/532 例 (0.2%) 及び 1/540 例 (0.2%) に認められた。

MM-025 試験において、痙攣は認められなかった。

⑨傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視

申請者は、本薬投与による傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視について、以下のように説明している。

傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視に関連する有害事象として、MedDRA HLT (MedDRA/J ver.15.1) の「錯乱及び失見当識」に該当する PT、並びに PT の「傾眠」、「鎮静」、「疲労」、「浮動性めまい」、「労作性めまい」、「体位性めまい」、「処置によるめまい」及び「霧視」を集計した (下表)。

傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視の発現状況 (MM-020 試験及び MM-025 試験)

事象名 (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)							
	MM-020 試験						MM-025 試験	
	Ld 群 532 例		Ld18 群 540 例		MPT 群 541 例		26 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
錯乱状態	38 (7.1)	14 (2.6)	29 (5.4)	11 (2.0)	25 (4.6)	4 (0.7)	0	0
失見当識	5 (0.9)	1 (0.2)	6 (1.1)	2 (0.4)	4 (0.7)	1 (0.2)	0	0
傾眠	31 (5.8)	4 (0.8)	21 (3.9)	1 (0.2)	51 (9.4)	7 (1.3)	1 (3.8)	0
疲労	173 (32.5)	39 (7.3)	177 (32.8)	46 (8.5)	154 (28.5)	31 (5.7)	1 (3.8)	0
浮動性めまい	84 (15.8)	4 (0.8)	70 (13.0)	4 (0.7)	114 (21.1)	16 (3.0)	1 (3.8)	0
体位性めまい	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0	6 (1.1)	0	0	0
霧視	29 (5.5)	1 (0.2)	20 (3.7)	2 (0.4)	24 (4.4)	2 (0.4)	0	0

MM-020 試験において、死亡に至った傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視として、Ld18 群で錯乱状態 1/540 例 (0.2%) が認められた。重篤な傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視は、Ld 群、Ld18 群及び MPT 群で傾眠 (それぞれ 1/532 例 (0.2%)、0 例及び 0 例)、錯乱状態 (それぞれ 7/532 例 (1.3%)、7/540 例 (1.3%) 及び 2/541 例 (0.4%))、疲労 (それぞれ 3/532 例 (0.6%)、3/540 例 (0.6%) 及び 3/541 例 (0.6%))、めまい (それぞれ 5/532 例 (0.9%)、0 例及び 3/541 例 (0.6%)) 及び霧視 (それぞれ 0 例、1/540 例 (0.2%) 及び 1/541 例 (0.2%)) が認められた。治験薬の投与中止に至った事象として、Ld 群、Ld18 群及び MPT 群で錯乱状態 (それぞれ 3/532 例 (0.6%)、2/540 例 (0.4%) 及び 1/541 例 (0.2%))、疲労 (それ

ぞれ 2/532 例 (0.4%)、4/540 例 (0.7%) 及び 4/541 例 (0.7%) ) 及びめまい (それぞれ 0 例、0 例及び 3/541 例 (0.6%) ) が認められた。治験薬の休薬に至った事象として、傾眠 (それぞれ 0 例、1/540 例 (0.2%) 及び 8/541 例 (1.5%) )、錯乱状態 (それぞれ 6/532 例 (1.1%)、7/540 例 (1.3%) 及び 2/541 例 (0.4%) )、疲労 (それぞれ 17/532 例 (3.2%)、18/540 例 (3.3%) 及び 28/541 例 (5.2%) )、めまい (それぞれ 5/532 例 (0.9%)、2/540 例 (0.4%) 及び 17/541 例 (3.1%) ) 及び霧視 (それぞれ 0 例、0 例及び 3/541 例 (0.6%) ) が認められた。治験薬の減量に至った事象として、傾眠 (それぞれ 0 例、0 例及び 8/541 例 (1.5%) )、錯乱状態 (それぞれ 1/532 例 (0.2%)、1/540 例 (0.2%) 及び 7/541 例 (1.3%) )、疲労 (それぞれ 19/532 例 (3.6%)、24/540 例 (4.4%) 及び 25/541 例 (4.6%) )、めまい (それぞれ 3/532 例 (0.6%)、1/540 例 (0.2%) 及び 11/541 例 (2.0%) ) 及び霧視 (それぞれ 0 例、0 例及び 3/541 例 (0.6%) ) が認められた。

MM-025 試験において、死亡に至った傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視、重篤な傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視、及び治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

感染症、出血、動脈血栓塞栓症、肝障害、腎不全、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣及び傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視のいずれの事象についても、未治療の MM 患者を対象とした臨床試験において、本薬投与により重篤例が認められていること等から、本薬投与に際しては、引き続きこれらの事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、MM-020 試験及び MM-025 試験における、感染症、出血、動脈血栓塞栓症、肝障害、腎不全、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣及び傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視の発現状況等については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「多発性骨髄腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、以下の旨を注意喚起する予定であると、申請者は説明していた。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項、並びに以下の本項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することは可能と判断した。

#### 1) 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な血液学又は臨床腫瘍学の診療ガイドライン及び教科書において、未治療の MM に対する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (version 4, 2015) : ASCT が不適応の未治療の MM 患者に対する初回治療として、Ld レジメン及び MPL レジメン等が推奨される。ASCT が適応となる未治療の MM 患者に対して、本薬及び DEX の併用投与等が推奨される。また、初回治療後に本薬等の投与が推奨される。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) , Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (2015 年 5 月 22 日版) : 初回治療として、本薬等の併用投与が行われることが多い。初回治療後の継続投与が計画される場合には、少なくとも 8 カ月間又は最良効果が得られるまで、本薬と DEX が併用される。ASCT 施行後の MM 患者を対象とした IFM 2005-02 試験及び CALGB 100104 試験並びに ASCT

が不適応の MM 患者を対象とした MM-015 試験の結果、本薬の維持投与を支持する結果が得られたが、いずれの試験においても血液腫瘍の発現率が対照群に比べて本薬継続投与群で 3%から 7%に増加することが示された。

- 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 日本血液学会編(金原出版株式会社、2013 年) : ASCT が不適応の未治療の MM 患者に対して、MP レジメンに本薬等を併用したレジメンは、PFS を延長したため推奨される。MM-020 試験では、Ld レジメンを病勢増悪まで継続することは MPT レジメンと比較して、PFS 等の成績が有意に良好であり、患者の生活の質 (QOL) の向上に寄与することが期待できるため推奨される。ASCT の実施を前提とした初回治療として、本薬 (本邦未承認) を含むレジメンが推奨される。ASCT が適応となる患者に対する初回治療として、本薬の長期投与を施行すると、造血幹細胞採取効率の低下につながるということが知られており注意が必要である。ASCT 施行後の本薬の維持投与により、二次発がんの可能性が示唆されている。
- 多発性骨髄腫診療指針 第 3 版 日本骨髄腫学会編 (文光堂、2012 年) : ASCT が不適応の未治療の MM 患者に対して、欧米では本薬等が初回治療に導入されている。ASCT が適応となる未治療の MM 患者の初回治療として、本薬等が推奨される。なお、本薬を含む治療は幹細胞採取を困難にすることが指摘されており、治療開始後 6 カ月以内の採取やシクロホスファミド水和物 (以下、「シクロホスファミド」) と顆粒球コロニー刺激因子 (以下、「G-CSF」) 製剤の併用による採取が推奨されている。ASCT の適応の有無にかかわらず、初回治療後に本薬 10~15mg の投与が推奨される。

#### <教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10<sup>th</sup> edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) : 非盲検無作為化比較試験 (MM-020 試験) の結果、高齢の未治療の MM 患者に対して、Ld レジメンを病勢進行まで継続する用法・用量が標準的治療となった。
- Wintrobe's Clinical Hematology, 13<sup>th</sup> Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2013, USA) : ASCT の適応の有無にかかわらず、Ld レジメンが米国で最もよく使用される初回治療の 1 つである。MP レジメンとの比較試験ではないものの、ECOG E4A03 試験の結果から、70 歳を超える高齢の未治療の MM 患者に対して、本薬及び DEX の併用投与は有効で忍容性のある治療選択肢であると考えられている。Ld レジメンと MPT レジメンの比較試験 (MM-020 試験) は登録が完了したが、結果は報告されていない。
- Williams Hematology, 8<sup>th</sup> Edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2010, USA) : ASCT が適応とならない高齢の未治療の MM 患者に対して、MPL レジメンが有用であるかもしれない。
- 新臨床腫瘍学 改訂第 4 版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2015 年) : ASCT が適応となる未治療の MM 患者に対して、欧米では Ld レジメン等が投与されるが、本邦では本薬は未治療の MM 患者に対する適応がない。ASCT が不適応の未治療の MM 患者を対象に、MP レジメンに対する本薬の上乗せ効果を評価するための二重盲検無作為化試験 (MM-015 試験) が海外で実施され、MPL-L 群で PFS の改善効果が認められた一方で、二次発がんのリスクが上昇することが示唆された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MM-020 試験及び MM-025 試験の結果、並びに国内外の最新の診療ガイドライン及び教科書の記載を総合的に判断すると、Ld レジメンは 65 歳以上又は ASCT が不適応の未治療の MM 患者に対する治療選択肢の一つに位置付けられると考える。

## 2) ASCT が適応となる未治療の MM 患者に対する本薬の投与について

機構は、ASCT が適応となる未治療の MM 患者に対する本薬の有効性及び安全性につい

て説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ASCT が適応となる患者を含む未治療の MM 患者を対象として、海外で実施された 2 つの無作為化比較試験 (ECOG E4A03 試験及び SWOG S0232 試験) において、本薬及び DEX の併用投与の有効性及び安全性が検討された (「<提出された資料の概略><参考資料> (3) 3) 海外第Ⅲ相試験」及び「<提出された資料の概略><参考資料> (3) 4) 海外第Ⅲ相試験」の項参照)。有効性について、ECOG E4A03 試験では、Ld 群及び LD 群における、4 サイクルでの欧州血液骨髄移植学会基準 (Br J Haematol 1998; 102: 1115-23) を改変した基準 (以下、「改変 EBMT 基準」) に基づく IRC 判定による奏効率は、それぞれ 64.4% 及び 77.1% であった。また、SWOG S0232 試験では、本薬/DEX 群及びプラセボ/DEX 群における、改変 EBMT 基準に基づく IRC 判定による PFS の中央値 [95%CI] (週) は、それぞれ到達せず及び 51.4 [31.4, 到達せず] (ハザード比 [95%CI] : 0.369 [0.199, 0.684]) であった。安全性について、ECOG E4A03 試験では、Ld 群及び LD 群における有害事象はそれぞれ 214/220 例 (97.3%) 及び 221/222 例 (99.5%)、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 140/220 例 (63.6%) 及び 164/222 例 (73.9%) に認められた。また、SWOG S0232 試験では、本薬/DEX 群及びプラセボ/DEX 群における有害事象はそれぞれ 98/98 例 (100%) 及び 92/96 例 (95.8%)、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 82/98 例 (83.7%) 及び 70/96 例 (72.9%) に認められた。なお、ASCT が適応となる未治療の MM 患者に対して、4 サイクルを超えて本薬を投与した場合、G-CSF 製剤単独投与によって採取される CD34 陽性細胞数が減少すると報告されており、国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) から、本薬を含む新規製剤による造血幹細胞の動員や生着等に及ぼす影響に関する指針が提唱されている (Blood 2009; 114: 1729-35)。

以上の試験成績に基づき、国内外の診療ガイドライン等において、ASCT が適応となる未治療の MM 患者に対する本薬の投与が推奨されていることから、ASCT が適応となる未治療の MM 患者に対して、本薬は治療選択肢の一つになると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ASCT が適応となる未治療の MM 患者に対する本薬投与について、本薬が造血幹細胞の動員や生着に及ぼす影響等について評価可能な臨床試験成績は提出されていないことから、ASCT が適応となる未治療の MM 患者に対する本薬の有効性及び安全性は不明であると考ええる。しかしながら、下記の点等を考慮すると、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項等において MM-020 試験及び MM-025 試験の対象集団を注意喚起し、医療現場に適切に周知することを前提として、効能・効果に ASCT 適用の可否を記載する必要性は乏しいと考える。

- ASCT 適用の可否については、患者の年齢、合併症等に依存しており、効能・効果において対象患者を厳密に定義することは困難であること。
- 本薬は造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師が安全性に配慮して使用する薬剤であること。

#### (4) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25mg 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。」と設定されていた。また、今般の承認申請に際して、用法・用量に関連する使用上の注意の項の注意喚起について、以下のように変更することとされていた。

- 前治療歴の有無にかかわらず MM に対して、以下の旨の注意喚起を行うこと。
  - 本薬を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。
  - 本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していないこと。

- 本薬投与後に血小板減少症又は好中球減少症が発現した場合の、本薬の休薬等の目安について、再発又は難治性のMM及び5番染色体長腕部欠失を伴うMDSに加えて、未治療のMMに対する目安を追加すること。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、新たに以下の旨を設定することが適切と判断した。

- MMでは、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。
- MMでは、本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していないこと。
- 血小板減少症又は好中球減少症が発現した場合には、下表を参照し本薬の休薬等を考慮すること。

未治療のMMでの血小板減少症/好中球減少症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/ $\mu$ L未満に減少	本薬を休薬する。 その後50,000/ $\mu$ L以上に回復した場合には、本薬を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本薬2.5mgを1日1回投与で再開。
好中球減少	500/ $\mu$ L未満に減少 発熱性好中球減少症 (1,000/ $\mu$ L未満に減少及び体温38.5℃以上の場合)	本薬を休薬する。 その後1,000/ $\mu$ L以上に回復した場合には、本薬を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本薬2.5mgを1日1回投与で再開。

本薬を減量した後、医師により骨髄機能が回復したと判断される場合には用量を5mgずつ増量(2.5mg投与の場合は5mgへ増量)することができる。ただし、開始用量を超えないこと。

## 1) 用法・用量の設定について

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-020試験及びMM-025試験は、再発又は難治性のMMに対する既承認用法・用量で実施され、本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、未治療のMMに対しても、再発又は難治性のMMと同一の用法・用量を設定することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における検討結果を踏まえ、MM-020試験及びMM-025試験で検討された用法・用量を、未治療のMMに対する本薬の用法・用量として設定することは可能と判断した。

また、75歳を超える患者ではDEXの用量を1回20mgと設定したこと等、MM-025試験及びMM-020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、再発又は難治性のMMに対する注意喚起と同様に、①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旨、及び②本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切であると判断した。

## 2) 用量調節について

申請者は、副作用が発現した場合の、本薬の休薬、減量及び中止の目安について、以下のように説明している。

MM-020試験及びMM-025試験において、血小板減少症若しくは好中球減少症又はその他の有害事象(発疹/水疱形成、便秘、血栓症/塞栓症、甲状腺機能低下症/亢進症、末梢性ニューロパチー等)が発現した場合の用量調節基準として同一の基準が規定され、当該基準

を基に本薬の休薬、減量及び中止を行うことにより、本薬の忍容が可能であった。以上より、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項では、副作用が発現した場合の、本薬の休薬、減量及び中止の目安として、MM-020 試験及び MM-025 試験における規定を基に設定した上で、注意喚起することとした。

ただし、本薬の投与が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の判断で行われるものであることを考慮して、添付文書における注意喚起は、MM-020 試験及び MM-025 試験における一部の用量調節基準を、下記のように変更することとした。

- ①好中球減少症が発現した場合の目安のうち、医師の判断により G-CSF 製剤の投与を開始することとされた規定、及び②本薬の投与再開時において好中球減少症の他に用量調節が必要となる有害事象が発現しておらず、G-CSF 製剤の投与を継続する場合に、本薬を減量しないことが許容された規定については、用法・用量に関連する使用上の注意の項には設定せず、既承認の効能・効果である再発又は難治性の MM 及び 5 番染色体長腕部欠失を伴う MDS に対する注意喚起と同様に、重要な基本的注意の項において、本薬投与に際して G-CSF 製剤の使用を考慮する旨を設定することとした。
- 本薬の減量後、少なくとも連続する 2 サイクルの間、用量調節を要する血液毒性が発現せず、好中球数及び血小板数がそれぞれ 1,500/ $\mu$ L 以上及び 100,000/ $\mu$ L 以上の場合には、本薬の用量を 5mg ずつ、開始用量まで増量することが許容された規定については、医師により骨髓機能が回復したと判断される場合と変更した上で設定することとした。
- 血小板減少症及び好中球減少症以外の有害事象が発現した場合の目安については、既承認の効能・効果である再発又は難治性の MM 及び 5 番染色体長腕部欠失を伴う MDS に対する注意喚起と同様に、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、Grade 3 又は 4 の有害事象（血小板減少又は好中球減少を除く）が発現した場合には、本薬の休薬又は中止を考慮する旨、及び本薬の投与再開は患者の状態に応じて判断する旨を設定することとした。

また、申請者は、MM-020 試験及び MM-025 試験では、本薬の投与量が 1 日 1 回 5mg まで減量された後に、用量調節を要する血液毒性を発現し、本薬を再開する場合の投与量として、1 日 1 回 2.5mg が規定されたことから、患者の安全性確保の観点から 2.5mg 製剤を提供することが必要であると判断し、2.5mg 製剤について、本製造販売承認申請後の 20 年 月に剤型追加に係る製造販売承認申請を行った。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MM-020 試験及び MM-025 試験の規定を基に、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、未治療の MM 患者に対する、有害事象が発現した場合の本薬の休薬等の目安を設定する旨の申請者の説明を了承した。ただし、MM-020 試験及び MM-025 試験における用量調節の規定については、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) 腎機能障害患者に対する開始用量について

今般の承認申請に際して、腎機能障害を有する未治療の MM 患者に対する本薬の開始用量について、再発又は難治性の MM 患者と同一の規定を、添付文書を用いて情報提供することとされていた。

機構は、腎機能障害を有する未治療の MM 患者に対する本薬の開始用量を、再発又は難治性の MM 患者と同一の規定とすることとした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。

MM-020 試験及び MM-025 試験における、腎機能障害を有する未治療の MM 患者に対する本薬の開始用量調節基準は下表のとおりであった。なお、MM-020 試験では、腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (CC-5013-PK-001 試験) において CLcr が 50mL/分未満の患

者で本薬の曝露量が上昇したことから、CLcr 50mL/分未満の患者に対して本薬の開始用量を調節することが規定された。

一方、MM-025 試験では、MM-009/010 試験（血中 Cr 値が 2.5mg/dL 以下の患者が適格とされ、腎機能に基づく本薬の開始用量調節は行われなかった）において、CLcr 50mL/分超 60mL/分未満の患者では CLcr 60mL/分以上の患者と比較して Grade 3 以上及び重篤な有害事象の発現率が高かったとの成績が、MM-020 試験の開始後の時期に得られたことから、CLcr 60mL/分未満の患者に対して本薬の開始用量を調節することが規定された。

腎機能に基づく本薬の開始用量の調節基準（MM-020 試験及び MM-025 試験）

腎機能障害	クレアチニンクリアランス*1		本薬の開始用量
	MM-020 試験	MM-025 試験	
正常～軽症	50mL/分以上	60mL/分以上	28 日間を 1 サイクルとして、1 日 1 回 25mg を第 1～21 日目に経口投与
中等症	30mL/分以上 50mL/分未満	30mL/分以上 60mL/分未満	28 日間を 1 サイクルとして、1 日 1 回 10mg を第 1～21 日目に経口投与*2
重症 (透析不要)	30mL/分未満	30mL/分未満	28 日間を 1 サイクルとして、1 回 15mg を 2 日に 1 回第 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19 及び 21 日目に経口投与
末期腎不全 (透析必要)	除外	除外	設定なし

\*1：MM-020 試験では Cockcroft-Gault 式で算出、MM-025 試験では実測値又は Cockcroft-Gault 式で算出

\*2：サイクル 2 終了後、本薬の用量調節が必要な本薬との因果関係が否定できない有害事象が発現せず、治験責任医師等により忍容可能と判断された場合、15mg への増量が許容された

MM-020 試験において、CLcr 60mL/分以上の患者と CLcr 50mL/分超 60mL/分未満の患者の安全性を比較した結果、Ld 群では死亡に至った有害事象はそれぞれ 10/267 例 (3.7%) 及び 12/96 例 (12.5%)、重篤な有害事象はそれぞれ 162/267 例 (60.7%) 及び 66/96 例 (68.8%)、Grade 3 以上の有害事象は 223/267 例 (83.5%) 及び 81/96 例 (84.4%) であり、Ld18 群では死亡に至った有害事象はそれぞれ 12/287 例 (4.2%) 及び 8/87 例 (9.2%)、重篤な有害事象はそれぞれ 147/287 例 (51.2%) 及び 51/87 例 (58.6%)、Grade 3 以上の有害事象は 225/287 例 (78.4%) 及び 73/87 例 (83.9%) であった。CLcr 60mL/分以上の患者と比較して CLcr 50mL/分超 60mL/分未満の患者で本薬投与による有害事象が高発現したこと、CLcr 50mL/分超 60mL/分未満の日本人の未治療の MM 患者\*に対して 1 回 25mg を投与した経験がないこと等から、再発又は難治性の MM 患者と同一の規定である、MM-025 試験における腎機能障害を有する未治療の MM 患者に対する本薬の開始用量調節基準を、添付文書を用いて情報提供することとした。

\*：MM-025 試験において、CLcr 50mL/分超 60mL/分未満であった患者（本薬 1 回 10mg 投与）は、2 例認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MM 患者において、前治療歴の有無により本薬の PK に差異が生じる可能性は低い（「(ii) <審査の概略> 前治療歴の有無による本薬の PK の差異について」の項参照）こと等を考慮して、申請者の説明を了承した。なお、CLcr 50mL/分超 60mL/分未満の未治療の MM 患者に対する本薬の開始用量を 1 回 10mg とすることの適切性を MM-020 試験及び MM-025 試験の結果から評価することには限界があること等から、腎機能障害を有する未治療の MM 患者における本薬の安全性等については、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

#### 4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、未治療の MM 患者に対して、DEX 以外の抗悪性腫瘍剤と本薬が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。

国内外の診療ガイドラインでは、ASCT が不適応の未治療の MM 患者を対象に、MPL レジメンの有効性及び安全性が検討された MM-015 試験（「＜提出された資料の概略＞＜参考資料＞（3）2）海外第Ⅲ相試験」の項参照）等の成績を基に、MPL レジメンが治療選択肢の一つとして記載されている。また、ASCT が適応となる未治療の MM 患者に対しては、本薬、DEX 及びボルテゾミブの併用投与、並びに本薬、DEX 及び carfilzomib（本邦未承認）の併用投与等が治療選択肢として記載されている。

以上より、未治療の MM 患者に対して、DEX 以外の抗悪性腫瘍剤と本薬が併用投与される可能性はあると考える。しかしながら、日本人の未治療の MM 患者に対して、DEX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与による本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、未治療の MM に対する、DEX 以外の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用投与は推奨されないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### **(5) 製造販売後の検討事項について**

申請者は、未治療の 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、未治療の MM の治療を目的に本薬の投与を開始した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。

本調査の重点調査項目は、未治療の MM 患者に対する本薬とメルファランの併用レジメン、及びメルファランの前治療歴を有する未治療の MM 患者における本薬投与による、二次発がん（血液腫瘍及び固形腫瘍）のリスク上昇が認められたこと、並びに MM-020 試験において本薬と DEX との併用を長期投与した場合の白内障の発現率の増加が認められたことから悪性腫瘍及び白内障を設定した。

目標症例数は、重点調査項目に設定した 2 事象について、MM-020 試験の本薬群における二次発がん（血液腫瘍及び固形腫瘍）の発現率 4.4%（47/1,072 例）及び白内障の発現率 9.7%（104/1,072 例）を考慮して、300 例と設定した。

観察期間は、MM-020 試験の本薬群において、二次発がん（血液腫瘍及び固形腫瘍）の発現までの期間の中央値 [95%CI] が 24.1 [17.54~29.60] カ月であったこと、及び白内障の発現率が投与開始後約 30 カ月でほぼ一定に達したことを踏まえ、3 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の未治療の 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、当該患者での十分な期間における二次発がん及び白内障の発現状況についての評価が限定的であること等から、本邦での長期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た製造販売後調査を実施し、得られた安全性等の調査結果を医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目のうち悪性腫瘍については二次発がんに記載を整備した上で、臨床試験において悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍として集計された事象の発現状況も考慮して、目標症例数及び観察期間を再検討する必要があると考える。

#### **(6) 適正管理手順について**

申請者は、本薬による胎児への薬剤曝露の防止を目的とし、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））を引き続き実施することを計画している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

未治療の MM に対する本薬の使用に際しては、既承認の効能・効果である再発又は難治性の MM 及び 5 番染色体長腕部異常を伴う MDS に対する本薬の使用と同様に、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利用し、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Ⅱ相試験 (CC-5013-MM-025 試験)

有害事象は 26/26 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 25/26 例 (96.2%) に認められた。

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.15.1)	発現率が 20%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	26 (100)	18 (69.2)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	13 (50.0)	3 (11.5)
胃腸障害		
便秘	8 (30.8)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	11 (42.3)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	8 (30.8)	5 (19.2)
好中球減少症	7 (26.9)	6 (23.1)
白血球減少症	6 (23.1)	3 (11.5)
血小板減少症	6 (23.1)	4 (15.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
末梢性浮腫	6 (23.1)	0
精神障害		
不眠症	6 (23.1)	0

重篤な有害事象は 11/26 例 (42.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、急性心不全、冠動脈狭窄、肺炎、尿路感染、間質性肺疾患、誤嚥性肺炎、血小板減少症、下部消化管出血、肝機能異常、腫瘍崩壊症候群、失神寸前の状態及び中毒性皮疹各 1 例 (3.8%) であった。このうち、肝機能異常、腫瘍崩壊症候群、冠動脈狭窄、尿路感染、中毒性皮疹、失神寸前の状態、肺炎、間質性肺疾患及び血小板減少症各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 4/26 例 (15.4%) 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、悪心、嘔吐、トランスアミナーゼ上昇、食欲減退、間質性肺疾患及び中毒性皮疹各 1 例 (3.8%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

#### (2) 海外第Ⅲ相試験 (CC-5013-MM-020 試験)

有害事象は Ld 群で 529/532 例 (99.4%)、Ld18 群で 536/540 例 (99.3%)、MPT 群で 539/541 例 (99.6%) 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 Ld 群で 506/532 例 (95.1%)、Ld18 群で 501/540 例 (92.8%)、MPT 群で 527/541 例 (97.4%) に認められた。

いずれかの投与群で発現率が20%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20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)					
	Ld 群 532 例		Ld18 群 540 例		MPT 群 541 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	529 (99.4)	459 (86.3)	536 (99.3)	435 (80.6)	539 (99.6)	486 (89.8)
一般・全身障害及び投与部位の 状態						
末梢性浮腫	211 (39.7)	18 (3.4)	169 (31.3)	10 (1.9)	215 (39.7)	16 (3.0)
疲労	173 (32.5)	39 (7.3)	177 (32.8)	46 (8.5)	154 (28.5)	31 (5.7)
無力症	150 (28.2)	41 (7.7)	123 (22.8)	33 (6.1)	124 (22.9)	32 (5.9)
発熱	114 (21.4)	13 (2.4)	102 (18.9)	7 (1.3)	76 (14.0)	7 (1.3)
胃腸障害						
下痢	242 (45.5)	21 (3.9)	208 (38.5)	18 (3.3)	89 (16.5)	8 (1.5)
便秘	229 (43.0)	12 (2.3)	212 (39.3)	10 (1.9)	285 (52.7)	29 (5.4)
悪心	152 (28.6)	5 (0.9)	128 (23.7)	4 (0.7)	165 (30.5)	13 (2.4)
嘔吐	93 (17.5)	4 (0.8)	68 (12.6)	2 (0.4)	109 (20.1)	10 (1.8)
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	170 (32.0)	37 (7.0)	145 (26.9)	34 (6.3)	116 (21.4)	28 (5.2)
筋痙縮	109 (20.5)	3 (0.6)	102 (18.9)	3 (0.6)	61 (11.3)	4 (0.7)
神経系障害						
末梢性感覚ニューロパチー	109 (20.5)	6 (1.1)	92 (17.0)	2 (0.4)	191 (35.3)	51 (9.4)
浮動性めまい	84 (15.8)	4 (0.8)	70 (13.0)	4 (0.7)	114 (21.1)	16 (3.0)
血液及びリンパ系障害						
貧血	233 (43.8)	97 (18.2)	193 (35.7)	85 (15.7)	229 (42.3)	102 (18.9)
好中球減少症	186 (35.0)	148 (27.8)	178 (33.0)	143 (26.5)	328 (60.6)	243 (44.9)
血小板減少症	104 (19.5)	44 (8.3)	100 (18.5)	43 (8.0)	135 (25.0)	60 (11.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	121 (22.7)	4 (0.8)	94 (17.4)	1 (0.2)	68 (12.6)	3 (0.6)
呼吸困難	117 (22.0)	30 (5.6)	89 (16.5)	22 (4.1)	113 (20.9)	18 (3.3)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	123 (23.1)	14 (2.6)	115 (21.3)	7 (1.3)	72 (13.3)	5 (0.9)
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	114 (21.4)	33 (6.2)	131 (24.3)	28 (5.2)	93 (17.2)	28 (5.2)
精神障害						
不眠症	147 (27.6)	4 (0.8)	127 (23.5)	6 (1.1)	53 (9.8)	0

重篤な有害事象はLd群で359/532例(67.5%)、Ld18群で308/540例(57.0%)、MPT群で270/541例(49.9%)に認められた。各群で発現率が2%以上の重篤な有害事象は、Ld群で肺炎52例(9.8%)、貧血24例(4.5%)、肺塞栓症及び急性腎不全各20例(3.8%)、背部痛及び深部静脈血栓症各19例(3.6%)、心房細動及び発熱各18例(3.4%)、敗血症15例(2.8%)、呼吸困難及び皮膚有棘細胞癌各14例(2.6%)、全身健康状態低下13例(2.4%)、気管支炎12例(2.3%)、Ld18群で肺炎48例(8.9%)、背部痛19例(3.5%)、腎不全18例(3.3%)、急性腎不全16例(3.0%)、肺塞栓症及び貧血各15例(2.8%)、全身健康状態低下13例(2.4%)、心房細動12例(2.2%)、心不全、発熱及び深部静脈血栓症各11例(2.0%)、MPT群で肺炎35例(6.5%)、貧血23例(4.3%)、肺塞栓症20例(3.7%)、腎不全14例(2.6%)、発熱性好中球減少症13例(2.4%)、全身健康状態低下12例(2.2%)であった。このうち、Ld群の肺炎23例、肺塞栓症20例、深部静脈血栓症17例、貧血7例、皮膚有棘細胞癌6例、全身健康状態低下5例、心房細動及び急性腎不全各4例、気管支炎3例、敗血症、呼吸困難及び発熱各2例、Ld18群の肺炎19例、肺塞栓症15例、貧血9例、

深部静脈血栓症 9 例、急性腎不全 5 例、全身健康状態低下及び腎不全各 4 例、発熱、心房細動及び心不全各 3 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は Ld 群で 157/532 例 (29.5%)、Ld18 群で 109/540 例 (20.2%)、MPT 群で 153/541 例 (28.3%) に認められた。いずれかの群で 3 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、Ld 群で肺塞栓症 8 例 (1.5%)、好中球減少症 6 例 (1.1%)、錯乱状態、下痢及び高血糖各 5 例 (0.9%)、肺炎、全身健康状態低下及び深部静脈血栓症各 4 例 (0.8%)、気管支炎、疲労、末梢性浮腫、振戦、呼吸困難、筋力低下及び急性腎不全各 3 例 (0.6%)、Ld18 群で全身健康状態低下 11 例 (2.0%)、腎不全 6 例 (1.1%)、発疹 5 例 (0.9%)、疲労、貧血、心不全及び肺塞栓症各 4 例 (0.7%)、敗血症性ショック、脳血管発作及び高血糖各 3 例 (0.6%)、MPT 群で末梢性感覚ニューロパチー 37 例 (6.8%)、好中球減少症 11 例 (2.0%)、肺塞栓症 10 例 (1.8%)、血小板減少症 7 例 (1.3%)、末梢性ニューロパチー、錯感覚及び発疹各 6 例 (1.1%)、腎不全 5 例 (0.9%)、疲労 4 例 (0.7%)、浮動性めまい、肺炎及び深部静脈血栓症各 3 例 (0.6%) であった。このうち、Ld 群の好中球減少症及び肺塞栓症各 6 例、下痢及び深部静脈血栓症各 4 例、全身健康状態低下 3 例、疲労及び錯乱状態各 2 例、末梢性浮腫及び呼吸困難各 1 例、Ld18 群の全身健康状態低下及び発疹各 5 例、肺塞栓症 4 例、貧血、脳血管発作及び疲労各 3 例、腎不全 2 例、心不全 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

### (3) 海外第 I 相試験 (CC-5013-BE-005 試験)

有害事象は 20mg カプセル投与群で 5/28 例 (17.9%)、5mg カプセル投与群で 4/28 例 (14.3%) 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 20mg カプセル投与群で 1/28 例 (3.6%)、5mg カプセル投与群で 3/28 例 (10.7%) に認められた。

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。

### (4) 海外第 I 相試験 (CC-5013-CP-010 試験)

有害事象は 2.5mg カプセル投与群で 2/26 例 (7.7%)、5mg カプセル投与群で 7/27 例 (25.9%) 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 2.5mg カプセル投与群で 1/26 例 (3.8%)、5mg カプセル投与群で 2/27 例 (7.4%) に認められた。

重篤な有害事象、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。

### (5) 海外第 I 相試験 (CC-5013-CP-011 試験)

有害事象は本薬単独投与 (パート 1) 期で 5/14 例 (35.7%)、キニジン併用投与期で 2/14 例 (14.3%)、本薬単独投与 (パート 2) 期で 2/17 例 (11.8%)、テムシロリムス単独投与期で 3/14 例 (21.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬単独投与 (パート 1) 期で 3/14 例 (21.4%)、キニジン併用投与期で 1/14 例 (7.1%)、テムシロリムス単独投与期で 2/14 例 (14.3%) に認められた。

重篤な有害事象はいずれの投与期でも認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はテムシロリムス単独投与期で 1/14 例 (7.1%) 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せつ 1 例 (7.1%) であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### (6) 海外第 I 相試験 (CC-5013-PK-007 試験)

有害事象はプラセボ投与時で 4/57 例 (7.0%)、モキシフロキサシン投与時で 12/56 例 (21.4%)、本薬 10mg 投与時で 9/56 例 (16.1%)、本薬 50mg 投与時で 8/54 例 (14.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はプラセボ投与時で 1/57 例 (1.8%)、モキシフロキサシン投与時で 4/56 例 (7.1%)、本薬 50mg 投与時で 1/54 例 (1.9%) に認められた。

重篤な有害事象はいずれの投与時でも認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ投与時点で 1/57 例 (1.8%) 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 ALT 増加 1 例 (1.8%) であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### (7) 国内第 I 相試験 (CC-5013-MM-017 試験)

有害事象は 10mg 群で 3/3 例 (100%)、25mg 群で 6/6 例 (100%)、25mg+DEX 群で 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は 10mg 群で 3/3 例 (100%)、25mg 群で 6/6 例 (100%)、25mg+DEX 群で 6/6 例 (100%) に認められた。

いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.10.0)	例数 (%)					
	10mg 群 3 例		25mg 群 6 例		25mg+DEX 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
血液及びリンパ系障害						
白血球減少症	3 (100)	2 (66.7)	5 (83.3)	2 (33.3)	5 (83.3)	2 (33.3)
好中球減少症	3 (100)	3 (100)	6 (100)	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)
血小板減少症	3 (100)	0	5 (83.3)	0	4 (66.7)	1 (16.7)
貧血	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0
リンパ球減少症	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	0
胃腸障害						
便秘	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	4 (66.7)	0
下痢	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	0	0
全身障害及び投与局所様態						
発熱	3 (100)	0	4 (66.7)	0	1 (16.7)	0
倦怠感	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	3 (50.0)	0
感染症及び寄生虫症						
鼻咽頭炎	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0	2 (33.3)	0
臨床検査						
ALT 増加	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0
AST 増加	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0
ヘモグロビン減少	0	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0
代謝及び栄養障害						
高血糖	3 (100)	1 (33.3)	0	0	4 (66.7)	2 (33.3)
低カリウム血症	2 (66.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は 10mg 群で 2/3 例 (66.7%)、25mg 群で 3/6 例 (50.0%)、25mg+DEX 群で 3/6 例 (50.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は 10mg 群で気管支炎、倦怠感及び発熱各 1 例 (33.3%)、25mg 群で心内膜炎、感染性小腸結腸炎、好中球減少症、心臓神経症、低酸素症及び間質性肺疾患各 1 例 (16.7%)、25mg+DEX 群で肺炎 2 例 (33.3%)、インフルエンザ、黄斑症及び肝機能異常各 1 例 (16.7%) であった。このうち、10mg 群の発熱及び倦怠感各 1 例、25mg 群の好中球減少症、間質性肺疾患及び低酸素症各 1 例、25mg+DEX 群の肝機能異常、肺炎及び黄斑症各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 25mg 群で 1/6 例 (16.7%) 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間質性肺疾患 1 例 (16.7%) であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

### (8) 国内第Ⅲ相試験 (CC-5013-MM-022 試験)

有害事象は 25/25 例 (100%) に認められ、治験薬 (本薬又は DEX) との因果関係が否定できない有害事象は 25/25 例 (100%) に認められた。

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.12.0)	発現率が 20%以上の有害事象 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	25 (100)	22 (88.0)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	20 (80.0)	14 (56.0)
リンパ球減少症	16 (64.0)	9 (36.0)
白血球減少症	15 (60.0)	7 (28.0)
血小板減少症	13 (52.0)	2 (8.0)
貧血	7 (28.0)	4 (16.0)
胃腸障害		
便秘	13 (52.0)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	12 (48.0)	0
臨床検査		
フィブリン D ダイマー増加	6 (24.0)	0
血中ブドウ糖増加	5 (20.0)	0
フィブリン分解産物増加	5 (20.0)	0
神経系障害		
味覚異常	6 (24.0)	0
全身障害及び投与局所様態		
倦怠感	7 (28.0)	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	8 (32.0)	2 (8.0)
肝胆道系障害		
肝機能異常	6 (24.0)	1 (4.0)
精神障害		
不眠症	6 (24.0)	0

重篤な有害事象は 12/25 例 (48.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は死亡、発熱、胆嚢炎、肝機能異常、胃癌、ワルデンストローム・マクログロブリン血症、心筋梗塞、頭位性回転性めまい、白内障、下痢、アミロイドーシス、帯状疱疹、仙骨骨折、骨盤骨折、高カルシウム血症、骨痛、両麻痺、発疹及び起立性低血圧各 1 例 (4.0%) であった。このうち、発熱、胆嚢炎、肝機能異常、胃癌、ワルデンストローム・マクログロブリン血症、心筋梗塞、発疹及び起立性低血圧各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 4/25 例 (16.0%) 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、胃癌、ワルデンストローム・マクログロブリン血症、アミロイドーシス及び両麻痺各 1 例 (4.0%) であった。このうち、胃癌及びワルデンストローム・マクログロブリン血症各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

### (9) 海外第Ⅱ相試験 (CC-5013-MM-021 試験)

有害事象は 191/199 例 (96.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 153/199 例 (76.9%) に認められた。

発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.14.0)	例数 (%)	
	199 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	191 (96.0)	144 (72.4)
血液及びリンパ系障害		
貧血	121 (60.8)	52 (26.1)
好中球減少症	71 (35.7)	50 (25.1)
血小板減少症	43 (21.6)	29 (14.6)
臨床検査		
好中球数減少	82 (41.2)	17 (8.5)
白血球数減少	66 (33.2)	14 (7.0)
血小板数減少	43 (21.6)	14 (7.0)

重篤な有害事象は 58/199 例 (29.1%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 23 例 (11.6%)、血小板減少症 7 例 (3.5%)、死亡 6 例 (3.0%)、心不全、貧血及び多発性骨髄腫各 4 例 (2.0%)、急性腎不全 3 例 (1.5%) であった。このうち、肺炎 10 例、血小板減少症 2 例、貧血、急性腎不全及び死亡各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 18/199 例 (9.0%) 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、死亡 3 例 (1.5%)、心不全、血小板減少症、肺炎及び便秘各 2 例 (1.0%) であった。このうち、便秘 2 例、死亡 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

(10) 海外第Ⅲ相試験 (CC-5013-MM-015 試験)

有害事象は MPL-L 群で 150/150 例 (100%)、MPL-p 群で 151/152 例 (99.3%)、MPp-p 群で 153/153 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は MPL-L 群で 148/150 例 (98.7%)、MPL-p 群で 147/152 例 (96.7%)、MPp-p 群で 141/153 例 (92.2%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 20%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 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.10.0)	例数 (%)					
	MPL-L 群 150 例		MPL-p 群 152 例		MPp-p 群 153 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	150 (100)	140 (93.3)	151 (99.3)	129 (84.9)	153 (100)	108 (70.6)
血液及びリンパ系障害						
好中球減少症	125 (83.3)	109 (72.7)	120 (78.9)	100 (65.8)	79 (51.6)	47 (30.7)
貧血	106 (70.7)	40 (26.7)	99 (65.1)	43 (28.3)	84 (54.9)	26 (17.0)
血小板減少症	105 (70.0)	59 (39.3)	104 (68.4)	62 (40.8)	69 (45.1)	21 (13.7)
白血球減少症	54 (36.0)	36 (24.0)	59 (38.8)	41 (27.0)	50 (32.7)	22 (14.4)
胃腸障害						
便秘	51 (34.0)	2 (1.3)	42 (27.6)	1 (0.7)	38 (24.8)	2 (1.3)
下痢	50 (33.3)	8 (5.3)	37 (24.3)	2 (1.3)	39 (25.5)	0
悪心	42 (28.0)	3 (2.0)	41 (27.0)	2 (1.3)	53 (34.6)	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	53 (35.3)	10 (6.7)	55 (36.2)	4 (2.6)	58 (37.9)	5 (3.3)
発熱	39 (26.0)	4 (2.7)	41 (27.0)	5 (3.3)	35 (22.9)	9 (5.9)
無力症	33 (22.0)	4 (2.7)	23 (15.1)	5 (3.3)	26 (17.0)	2 (1.3)
末梢性浮腫	31 (20.7)	0	38 (25.0)	2 (1.3)	29 (19.0)	1 (0.7)
筋骨格系及び結合組織障害						

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.10.0)	例数 (%)					
	MPL-L 群 150 例		MPL-p 群 152 例		MPp-p 群 153 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨痛	53 (35.3)	9 (6.0)	47 (30.9)	7 (4.6)	55 (35.9)	11 (7.2)
背部痛	25 (16.7)	4 (2.7)	22 (14.5)	2 (1.3)	35 (22.9)	2 (1.3)
代謝及び栄養障害						
食欲不振	25 (16.7)	3 (2.0)	36 (23.7)	1 (0.7)	23 (15.0)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	36 (24.0)	0	28 (18.4)	0	22 (14.4)	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	31 (20.7)	7 (4.7)	43 (28.3)	7 (4.6)	14 (9.2)	1 (0.7)

重篤な有害事象は MPL-L 群で 76/150 例 (50.7%)、MPL-p 群で 64/152 例 (42.1%)、MPp-p 群で 57/153 例 (37.3%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、MPL-L 群で発熱性好中球減少症 9 例 (6.0%)、発熱 8 例 (5.3%)、好中球減少症 6 例 (4.0%)、肺炎及び貧血各 5 例 (3.3%)、疲労、急性骨髄性白血病、骨痛及び嘔吐各 4 例 (2.7%)、血小板減少症、心不全、悪心及び下痢各 3 例 (2.0%)、MPL-p 群で肺炎及び貧血各 8 例 (5.3%)、深部静脈血栓症 6 例 (3.9%)、好中球減少症及び血小板減少症各 4 例 (2.6%)、敗血症、心房細動、多発性骨髄腫、便秘、呼吸困難、肺塞栓症、急性腎不全及び腎不全各 3 例 (2.0%)、MPp-p 群で肺炎 8 例 (5.2%)、発熱 7 例 (4.6%)、骨痛 6 例 (3.9%)、心房細動 5 例 (3.3%)、急性腎不全 4 例 (2.6%)、尿路感染、狭心症及び嘔吐各 3 例 (2.0%) であった。このうち、MPL-L 群の発熱性好中球減少症 7 例、貧血、好中球減少症及び発熱各 4 例、肺炎及び疲労各 3 例、血小板減少症、悪心及び嘔吐各 2 例、下痢及び急性骨髄性白血病各 1 例、MPL-p 群の肺炎 6 例、貧血及び深部静脈血栓症各 5 例、肺塞栓症 3 例、好中球減少症、血小板減少症及び便秘各 2 例、敗血症 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は MPL-L 群で 41/150 例 (27.3%)、MPL-p 群で 27/152 例 (17.8%)、MPp-p 群で 14/153 例 (9.2%) に認められた。各群で 3 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、MPL-L 群で血小板減少症 5 例 (3.3%)、急性骨髄性白血病 4 例 (2.7%)、好中球減少症及び下痢各 3 例 (2.0%)、MPL-p 群で血小板減少症 8 例 (5.3%)、好中球減少症 6 例 (3.9%)、貧血 3 例 (2.0%)、MPp-p 群で急性腎不全 3 例 (2.0%) であった。このうち、MPL-L 群の血小板減少症 5 例、好中球減少症 2 例、急性骨髄性白血病及び下痢各 1 例、MPL-p 群の血小板減少症 7 例、好中球減少症 5 例、貧血 3 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

#### (11) 海外第Ⅲ相試験 (ECOG E4A03 試験)

有害事象は LD 群で 221/222 例 (99.5%)、Ld 群で 214/220 例 (97.3%) 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 LD 群で 215/222 例 (96.8%)、Ld 群で 205/220 例 (93.2%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 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.11.0)	いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象			
	例数 (%)			
	LD 群 222 例		Ld 群 220 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	221 (99.5)	164 (73.9)	214 (97.3)	140 (63.6)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	169 (76.1)	42 (18.9)	156 (70.9)	27 (12.3)
末梢性浮腫	115 (51.8)	16 (7.2)	92 (41.8)	4 (1.8)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.11.0)	例数 (%)			
	LD 群 222 例		Ld 群 220 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	106 (47.7)	25 (11.3)	99 (45.0)	18 (8.2)
筋力低下	86 (38.7)	29 (13.1)	47 (21.4)	9 (4.1)
胃腸障害				
便秘	99 (44.6)	3 (1.4)	105 (47.7)	2 (0.9)
悪心	70 (31.5)	5 (2.3)	58 (26.4)	6 (2.7)
下痢	52 (23.4)	6 (2.7)	62 (28.2)	6 (2.7)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	94 (42.3)	3 (1.4)	87 (39.5)	6 (2.7)
浮動性めまい	59 (26.6)	7 (3.2)	39 (17.7)	3 (1.4)
振戦	58 (26.1)	5 (2.3)	44 (20.0)	1 (0.5)
精神障害				
不眠症	86 (38.7)	5 (2.3)	96 (43.6)	2 (0.9)
うつ病	69 (31.1)	9 (4.1)	63 (28.6)	6 (2.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	89 (40.1)	22 (9.9)	75 (34.1)	11 (5.0)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	51 (23.0)	5 (2.3)	77 (35.0)	11 (5.0)
血管障害				
血栓症	54 (24.3)	53 (23.9)	29 (13.2)	27 (12.3)
眼障害				
霧視	48 (21.6)	3 (1.4)	45 (20.5)	0

重篤な有害事象はLD群で166/222例(74.8%)、Ld群で139/220例(63.2%)に認められた。各群で発現率が3%以上の重篤な有害事象は、LD群で疲労41例(18.5%)、深部静脈血栓症37例(16.7%)、低カルシウム血症及び筋力低下各27例(12.2%)、低ナトリウム血症26例(11.7%)、呼吸困難23例(10.4%)、高血糖及び肺炎各22例(9.9%)、背部痛20例(9.0%)、低カリウム血症及び肺塞栓症各17例(7.7%)、脱水16例(7.2%)、ヘモグロビン減少及び心房細動各12例(5.4%)、食欲不振、骨痛及び錯乱状態各11例(5.0%)、振戦、下痢、うつ病及び霧視各10例(4.5%)、発熱、感染、浮動性めまい、血栓症、ALT増加、血中Cr増加及び血小板数減少各9例(4.1%)、末梢性浮腫及び好中球数減少各8例(3.6%)、敗血症、低酸素症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)増加、悪心及び心筋虚血各7例(3.2%)、Ld群で疲労28例(12.7%)、低カルシウム血症及び呼吸困難各22例(10.0%)、深部静脈血栓症19例(8.6%)、背部痛16例(7.3%)、高血糖14例(6.4%)、肺炎及び末梢性感覚ニューロパチー各12例(5.5%)、下痢10例(4.5%)、筋力低下、肺塞栓症、うつ病及び発疹各8例(3.6%)、末梢性浮腫、ALT増加及び好中球数減少各7例(3.2%)であった。このうち、LD群の深部静脈血栓症35例、疲労32例、肺塞栓症及び筋力低下各16例、低カルシウム血症15例、呼吸困難13例、低カリウム血症11例、肺炎10例、血栓症及び血小板数減少各9例、高血糖、低ナトリウム血症、食欲不振、ALT増加、ヘモグロビン減少及び心房細動各8例、脱水、好中球数減少、AST増加及び錯乱状態各7例、浮動性めまい6例、末梢性浮腫、感染、下痢、うつ病及び霧視各5例、発熱、振戦及び心筋虚血各4例、低酸素症及び悪心各3例、敗血症及び背部痛各1例、Ld群の疲労19例、深部静脈血栓症18例、呼吸困難12例、低カルシウム血症11例、末梢性感覚ニューロパチー9例、肺塞栓症8例、ALT増加、好中球数減少、下痢及び発疹各7例、肺炎及びうつ病各6例、高血糖及び筋力低下各4例、末梢性浮腫3例、背部痛2例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象（ITT 集団）は LD 群で 51/223 例（22.9%）、Ld 群で 31/222 例（14.0%）に認められた。なお、本試験では治験薬の投与中止に至った個々の有害事象は収集されなかった。

## （12）海外第Ⅲ相試験（SWOG S0232 試験）

有害事象は LD 群で 98/98 例（100%）、DEX 群で 92/96 例（95.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は LD 群で 95/98 例（96.9%）、DEX 群で 92/96 例（95.8%）に認められた。

いずれかの群で発現率が 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.11.0)	いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象 例数 (%)			
	LD 群 98 例		DEX 群 96 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	98 (100)	82 (83.7)	92 (95.8)	70 (72.9)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	74 (75.5)	20 (20.4)	70 (72.9)	11 (11.5)
末梢性浮腫	32 (32.7)	1 (1.0)	30 (31.3)	1 (1.0)
胃腸障害				
便秘	41 (41.8)	0	33 (34.4)	2 (2.1)
下痢	40 (40.8)	5 (5.1)	21 (21.9)	1 (1.0)
悪心	34 (34.7)	3 (3.1)	21 (21.9)	2 (2.1)
臨床検査				
ヘモグロビン異常	64 (65.3)	11 (11.2)	61 (63.5)	8 (8.3)
好中球数異常	42 (42.9)	15 (15.3)	14 (14.6)	2 (2.1)
体重減少	20 (20.4)	1 (1.0)	12 (12.5)	0
代謝及び栄養障害				
高血糖	50 (51.0)	6 (6.1)	59 (61.5)	20 (20.8)
低カルシウム血症	44 (44.9)	12 (12.2)	34 (35.4)	4 (4.2)
低カリウム血症	34 (34.7)	9 (9.2)	21 (21.9)	3 (3.1)
食欲不振	24 (24.5)	3 (3.1)	15 (15.6)	1 (1.0)
低アルブミン血症	23 (23.5)	5 (5.1)	19 (19.8)	1 (1.0)
低ナトリウム血症	11 (11.2)	4 (4.1)	21 (21.9)	3 (3.1)
筋骨格系及び結合組織障害				
筋力低下	30 (30.6)	9 (9.2)	24 (25.0)	8 (8.3)
背部痛	27 (27.6)	5 (5.1)	23 (24.0)	2 (2.1)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	40 (40.8)	1 (1.0)	30 (31.3)	4 (4.2)
味覚異常	24 (24.5)	0	15 (15.6)	0
血液及びリンパ系障害				
白血球障害	50 (51.0)	10 (10.2)	20 (20.8)	5 (5.2)
血小板障害	33 (33.7)	6 (6.1)	14 (14.6)	2 (2.1)
リンパ球減少症	31 (31.6)	11 (11.2)	23 (24.0)	5 (5.2)
精神障害				
不眠症	33 (33.7)	4 (4.1)	48 (50.0)	6 (6.3)
うつ病	30 (30.6)	11 (11.2)	22 (22.9)	8 (8.3)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	24 (24.5)	6 (6.1)	15 (15.6)	2 (2.1)
血管障害				
血栓症	23 (23.5)	22 (22.4)	5 (5.2)	5 (5.2)

重篤な有害事象（緊急報告された有害事象）は LD 群で 43/98 例（43.9%）、DEX 群で 35/96 例（36.5%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は LD 群で深部静

脈血栓症 15 例 (15.3%)、肺塞栓症 7 例 (7.1%)、肺炎 6 例 (6.1%)、肺浸潤 5 例 (5.1%)、尿路感染及びヘモグロビン減少各 4 例 (4.1%)、背部痛、筋力低下及び貧血各 3 例 (3.1%)、憩室炎、低酸素症、嚥下性肺炎、下痢、白血球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症、うっ血性心不全、腎不全及び低カルシウム血症各 2 例 (2.0%)、DEX 群で肺炎 6 例 (6.3%)、深部静脈血栓症 5 例 (5.2%)、ヘモグロビン減少及び筋力低下各 4 例 (4.2%)、背部痛、疲労、腎不全、低ナトリウム血症及び脊椎圧迫骨折各 3 例 (3.1%)、尿路感染、呼吸困難、血小板数減少、便秘、心房細動、無力症、高血糖、低リン酸血症、脳虚血、形質細胞腫及びうつ病各 2 例 (2.1%) であった。このうち、LD 群の深部静脈血栓症 14 例、肺塞栓症 7 例、肺浸潤 5 例、肺炎 4 例、ヘモグロビン減少、貧血及び筋力低下各 3 例、嚥下性肺炎、憩室炎、尿路感染、リンパ球減少症及び血小板減少症各 2 例、低酸素症、白血球減少症、うっ血性心不全、腎不全及び低カルシウム血症各 1 例、DEX 群の肺炎 6 例、深部静脈血栓症 5 例、ヘモグロビン減少 4 例、疲労、筋力低下、背部痛及び腎不全各 3 例、呼吸困難、尿路感染、心房細動、無力症、脳虚血、便秘、高血糖、低ナトリウム血症、低リン酸血症、形質細胞腫、脊椎圧迫骨折及びうつ病各 2 例、血小板数減少 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は LD 群で 15/98 例 (15.3%)、DEX 群で 14/96 例 (14.6%) に認められた。なお、治験薬の投与中止に至った個々の有害事象は収集されなかった。

### (13) 海外第Ⅲ相試験 (IFM 2005-02 試験)

有害事象は本薬群で 305/306 例 (99.7%)、プラセボ群で 297/302 例 (98.3%) 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本薬群で 279/306 例 (91.2%)、プラセボ群で 208/302 例 (68.9%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 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.13.0)	いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象 例数 (%)			
	本薬群 306 例		プラセボ群 302 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	305 (99.7)	227 (74.2)	297 (98.3)	131 (43.4)
感染症及び寄生虫症				
気管支炎	140 (45.8)	3 (1.0)	115 (38.1)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	103 (33.7)	1 (0.3)	90 (29.8)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
筋痙縮	119 (38.9)	2 (0.7)	70 (23.2)	1 (0.3)
背部痛	79 (25.8)	4 (1.3)	83 (27.5)	4 (1.3)
胃腸障害				
下痢	123 (40.2)	5 (1.6)	61 (20.2)	1 (0.3)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	180 (58.8)	157 (51.3)	78 (25.8)	53 (17.5)
白血球減少症	95 (31.0)	68 (22.2)	39 (12.9)	14 (4.6)
血小板減少症	74 (24.2)	44 (14.4)	45 (14.9)	20 (6.6)
全身障害及び投与局所様態				
無力症	115 (37.6)	12 (3.9)	100 (33.1)	6 (2.0)
発熱	62 (20.3)	1 (0.3)	33 (10.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	83 (27.1)	0	61 (20.2)	0

重篤な有害事象は本薬群で 132/306 例 (43.1%)、プラセボ群で 81/302 例 (26.8%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺障害 18 例 (5.9%)、

好中球減少症 11 例 (3.6%)、発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 6 例 (2.0%)、気管支炎、带状疱疹及び肺塞栓症各 5 例 (1.6%)、汎血球減少症及び肺炎球菌性肺炎各 4 例 (1.3%)、発熱、胃腸炎、インフルエンザ、ブドウ球菌性敗血症、基底細胞癌、薬疹及び深部静脈血栓症各 3 例 (1.0%)、プラセボ群で肺障害 7 例 (2.3%)、椎体形成術 4 例 (1.3%)、汎血球減少症及び背部痛各 3 例 (1.0%) であった。このうち、本薬群の肺障害 14 例、好中球減少症 10 例、発熱性好中球減少症 6 例、血小板減少症、気管支炎及び肺塞栓症各 5 例、肺炎球菌性肺炎 4 例、带状疱疹、薬疹及び深部静脈血栓症各 3 例、汎血球減少症及びブドウ球菌性敗血症各 2 例、発熱、胃腸炎、インフルエンザ及び基底細胞癌各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 83/306 例 (27.1%)、プラセボ群で 44/302 例 (14.6%) に認められた。各群で 3 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、本薬群で無力症 7 例 (2.3%)、好中球減少症 6 例 (2.0%)、下痢、末梢性ニューロパチー及び肺障害各 4 例 (1.3%)、血小板減少症、胃腸障害、発熱、薬疹及び深部静脈血栓症各 3 例 (1.0%)、プラセボ群で血小板減少症 5 例 (1.7%) であった。このうち、本薬群の好中球減少症及び無力症各 6 例、下痢、末梢性ニューロパチー及び肺障害各 4 例、血小板減少症、胃腸障害、薬疹及び深部静脈血栓症各 3 例、発熱 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

#### (14) 海外第Ⅲ相試験 (CALGB 100104 試験)

有害事象は本薬群で 180/219 例 (82.2%)、プラセボ群で 145/212 例 (68.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 175/219 例 (79.9%)、プラセボ群で 115/212 例 (54.2%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 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.6.0)	いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象 例数 (%)			
	本薬群 219 例		プラセボ群 212 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	180 (82.2)	128 (58.4)	145 (68.4)	77 (36.3)
血液/骨髄				
好中球数	140 (63.9)	88 (40.2)	54 (25.5)	19 (9.0)
血小板数減少	116 (53.0)	28 (12.8)	52 (24.5)	9 (4.2)
消化管				
下痢 NOS	74 (33.8)	11 (5.0)	35 (16.5)	4 (1.9)
皮膚科/皮膚				
剥脱性皮膚炎 NOS	54 (24.7)	8 (3.7)	29 (13.7)	2 (0.9)

重篤な有害事象\*は本薬群で 42/219 例 (19.2%)、プラセボ群で 27/212 例 (12.7%) に認められた。3 例以上で認められた重篤な有害事象は、本薬群で好中球数が正常又は Grade 1-2 の好中球数減少を伴う感染 15 例 (6.8%)、Grade 3-4 の好中球数減少を伴う感染 (臨床的または微生物学的に確認) (ANC < 1.0×10<sup>9</sup>/L) 10 例 (4.6%)、好中球/顆粒球 (ANC/AGC) 5 例 (2.3%)、発熱性好中球減少症 (臨床的または微生物学的に感染が確認されない感染巣不明の発熱) (ANC < 1.0×10<sup>9</sup>/L、発熱 ≥ 38.5°C) 4 例 (1.8%)、呼吸困難 (息切れ) 及び発熱 (ANC < 1.0×10<sup>9</sup>/L と定義される好中球数減少がない場合)、疼痛及び肺臓炎/肺浸潤各 3 例 (1.4%)、プラセボ群で好中球数が正常または Grade 1-2 の好中球数減少を伴う感染 8 例 (3.8%)、疼痛及び肺臓炎/肺浸潤各 5 例 (2.4%)、下痢、悪心及び嘔吐各 3 例 (1.4%) であった。

なお、治験薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。

\*: 緊急報告された有害事象 (治験薬との因果関係が否定されない重篤な事象 (NCICTCAE ver.3.0 の

事象名又は MedDRA PT )

(15) 海外第Ⅲ相試験 (CC-5013-MM-009 試験)

有害事象は LD 群で 177/177 例 (100%)、DEX 群で 175/175 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は LD 群、DEX 群でそれぞれ 164/177 例 (92.7%)、136/175 例 (77.7%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 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.5.1)	いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象 例数 (%)			
	LD 群 177 例		DEX 群 175 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	177 (100)	150 (84.7)	175 (100)	127 (72.6)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	105 (59.3)	11 (6.2)	105 (60.0)	11 (6.3)
末梢性浮腫	51 (28.8)	4 (2.3)	41 (23.4)	1 (0.6)
発熱	50 (28.2)	4 (2.3)	37 (21.1)	6 (3.4)
無力症	38 (21.5)	6 (3.4)	46 (26.3)	8 (4.6)
胃腸障害				
下痢 NOS	77 (43.5)	6 (3.4)	51 (29.1)	0
便秘	71 (40.1)	4 (2.3)	35 (20.0)	0
悪心	54 (30.5)	4 (2.3)	56 (32.0)	2 (1.1)
神経系障害				
頭痛	52 (29.4)	2 (1.1)	53 (30.3)	0
浮動性めまい	48 (27.1)	6 (3.4)	43 (24.6)	2 (1.1)
振戦	36 (20.3)	0	12 (6.9)	2 (1.1)
筋骨格系及び結合組織障害				
筋痙攣	63 (35.6)	2 (1.1)	39 (22.3)	1 (0.6)
背部痛	52 (29.4)	2 (1.1)	38 (21.7)	3 (1.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難 NOS	48 (27.1)	4 (2.3)	39 (22.3)	7 (4.0)
咳嗽	46 (26.0)	0	47 (26.9)	0
感染症及び寄生虫症				
上気道感染 NOS	58 (32.8)	2 (1.1)	39 (22.3)	2 (1.1)
精神障害				
不眠症	76 (42.9)	2 (1.1)	70 (40.0)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹 NOS	53 (29.9)	1 (0.6)	25 (14.3)	0
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	83 (46.9)	68 (38.4)	12 (6.9)	8 (4.6)
貧血 NOS	65 (36.7)	21 (11.9)	38 (21.7)	9 (5.1)
血小板減少症	44 (24.9)	25 (14.1)	19 (10.9)	12 (6.9)
眼障害				
霧視	48 (27.1)	0	27 (15.4)	1 (0.6)

重篤な有害事象は LD 群で 97/177 例 (54.8%)、DEX 群で 88/175 例 (50.3%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、LD 群で肺炎 NOS 23 例 (13.0%)、深部静脈血栓症 18 例 (10.2%)、心房細動 9 例 (5.1%)、肺塞栓症及び発熱各 6 例 (3.4%)、脱水 5 例 (2.8%)、うっ血性心不全、脳血管発作、下痢 NOS 及び発熱性好中球減少症各 4 例 (2.3%)、失神及び血小板減少症各 3 例 (1.7%)、DEX 群で肺炎 NOS 15 例 (8.6%)、深部静脈血栓症及び発熱各 6 例 (3.4%)、脱水、高カルシウム血症及び腎不全 NOS 各 5 例 (2.9%)、高血糖 NOS 4 例 (2.3%)、精神状態変化 3 例 (1.7%) であった。このうち、LD 群の深部静脈血栓症 15 例、肺炎 NOS 10 例、心房細動 6 例、肺塞栓症 4 例、脳血管発作及

び発熱性好中球減少症各 3 例、血小板減少症及び発熱各 2 例、失神、脱水、うっ血性心不全及び下痢 NOS 各 1 例、DEX 群の深部静脈血栓症 5 例、高血糖 NOS 3 例、肺炎 NOS 及び精神状態変化各 2 例、脱水及び発熱各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は LD 群で 46/177 例 (26.0%)、DEX 群で 33/175 例 (18.9%) に認められた。各群で 3 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、LD 群で好中球減少症 5 例 (2.8%)、血小板減少症 4 例 (2.3%)、汎血球減少症 3 例 (1.7%)、DEX 群で貧血 NOS、脱水、悪心、無力症、疲労及び肺炎 NOS 各 3 例 (1.7%) であった。このうち、LD 群の好中球減少症 5 例、血小板減少症 4 例、汎血球減少症 2 例、DEX 群の悪心 3 例、疲労 2 例、無力症及び脱水各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### (16) 海外第Ⅲ相試験 (CC-5013-MM-010 試験)

有害事象は LD 群で 176/176 例 (100%)、DEX 群で 175/175 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は LD 群で 159/176 例 (90.3%)、DEX 群で 151/175 例 (86.3%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 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.5.1)	いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象			
	例数 (%)			
	LD 群 176 例		DEX 群 175 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	176 (100)	139 (79.0)	175 (100)	114 (65.1)
全身障害及び投与局所様態				
無力症	62 (35.2)	11 (6.3)	47 (26.9)	10 (5.7)
疲労	50 (28.4)	12 (6.8)	41 (23.4)	6 (3.4)
発熱	47 (26.7)	1 (0.6)	45 (25.7)	6 (3.4)
末梢性浮腫	42 (23.9)	2 (1.1)	33 (18.9)	3 (1.7)
筋骨格系及び結合組織障害				
筋痙攣	55 (31.3)	1 (0.6)	35 (20.0)	0
背部痛	39 (22.2)	5 (2.8)	27 (15.4)	3 (1.7)
胃腸障害				
便秘	72 (40.9)	3 (1.7)	39 (22.3)	1 (0.6)
下痢 NOS	59 (33.5)	5 (2.8)	45 (25.7)	4 (2.3)
悪心	38 (21.6)	2 (1.1)	19 (10.9)	0
神経系障害				
振戦	39 (22.2)	2 (1.1)	14 (8.0)	2 (1.1)
頭痛	37 (21.0)	1 (0.6)	32 (18.3)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	40 (22.7)	2 (1.1)	39 (22.3)	1 (0.6)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	66 (37.5)	50 (28.4)	10 (5.7)	4 (2.3)
貧血 NOS	46 (26.1)	14 (8.0)	45 (25.7)	11 (6.3)
臨床検査				
体重減少	50 (28.4)	3 (1.7)	44 (25.1)	1 (0.6)
精神障害				
不眠症	50 (28.4)	2 (1.1)	62 (35.4)	1 (0.6)

重篤な有害事象は LD 群で 95/176 例 (54.0%)、DEX 群で 72/175 例 (41.1%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、LD 群で肺炎 NOS 10 例 (5.7%)、深部静脈血栓症 8 例 (4.5%)、肺塞栓症 7 例 (4.0%)、発熱 5 例 (2.8%)、全身健康状態低下、背部痛、骨痛及び急性腎不全各 4 例 (2.3%)、気道感染 NOS、気管支肺炎 NOS、上気

道感染 NOS、脳血管発作、高血糖 NOS 及び貧血 NOS 各 3 例 (1.7%)、DEX 群で気道感染 NOS 及び発熱各 7 例 (4.0%)、肺炎 NOS 6 例 (3.4%)、深部静脈血栓症 5 例 (2.9%)、敗血症 NOS、筋脱力 NOS、急性腎不全、腎不全 NOS、血小板減少症及び肺水腫 NOS 各 3 例 (1.7%) であった。このうち、LD 群の深部静脈血栓症 6 例、肺塞栓症 5 例、発熱 4 例、肺炎 NOS、貧血 NOS 及び高血糖 NOS 各 3 例、気管支肺炎 NOS、脳血管発作、全身健康状態低下及び急性腎不全各 2 例、気道感染 NOS、上気道感染 NOS、及び背部痛各 1 例、DEX 群の深部静脈血栓症 4 例、肺炎 NOS、敗血症 NOS 及び筋脱力 NOS 各 2 例、発熱 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は LD 群で 38/176 例 (21.6%)、DEX 群で 28/175 例 (16.0%) に認められた。各群で 3 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、LD 群で肺塞栓症 7 例 (4.0%)、肺炎 NOS 3 例 (1.7%)、DEX 群で肺水腫 NOS 3 例 (1.7%) であった。このうち、LD 群の肺塞栓症 5 例、DEX 群の肺水腫 NOS 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 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、未治療の多発性骨髄腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、未治療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られる。また、機構は用法・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 11 月 18 日

### I. 申請品目

[販売名]	①レブラミドカプセル 2.5mg ②レブラミドカプセル 5mg
[一般名]	①②レナリドミド水和物
[申請者名]	①②セルジーン株式会社
[申請年月日]	①平成 27 年 10 月 30 日 ②平成 26 年 12 月 22 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. 3. (iii) <審査の概略> (1) 有効性について」の項での検討の結果、65 歳以上又は自家造血幹細胞移植（以下、「ASCT」）が不適応の未治療の多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CC-5013-MM-020 試験、以下、「MM-020 試験」）において、対照群として設定されたメルファラン、プレドニゾン（本邦未承認）及びサリドマイドの併用投与（以下、「MPT レジメン」）群と比較して、レナリドミド水和物（以下、「本薬」）及び低用量デキサメタゾン（以下、「DEX」）の併用投与（以下、「Ld レジメン」）群において、主要評価項目とされた無増悪生存期間の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する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。

#### (2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象として、既承認の効能・効果である再発又は難治性の MM の承認審査時に、本薬投与時に注意を要すると判断した有害事象（血液毒性（骨髄抑制）、静脈血栓塞栓症、末梢性ニューロパチー、間質性肺疾患、心臓障害、甲状腺機能低下症、アレルギー/過敏症、創傷治癒遅延及び血管新生抑制に伴う事象、腫瘍崩壊症候群）に加えて、白内障、二次発がん、感染症、出血、動脈血栓塞栓症、肝障害、腎不全、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣及び傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視があり、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、上記の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。

また、機構は、本邦での申請後の 2015 年 2 月に、欧米において未治療の MM に係る効能・効果での本薬が承認されたこと等から、本薬の最新の安全性情報について確認した。その結果、米国での未治療の MM に係る承認時に改訂された本薬の米国添付文書において、抗血栓剤の予防的な投与が推奨されていることから、当該改訂の経緯及び予防的な投与の有無別での血栓塞栓症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。

抗血栓剤又は抗凝固剤の予防的な投与の規定が設けられなかった、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-5013-MM-009 試験及び CC-5013-MM-010 試験）における、血栓塞栓症（静脈血栓塞栓症及び動脈血栓塞栓症）の発現率（当該 2 試験の併合解析）は、静脈血栓塞栓症が本薬及び高用量 DEX の併用投与（LD レジメン）群及び DEX 単独投与群でそれぞれ 56/353 例（15.9%）及び 19/350 例（5.4%）であり、動脈血栓塞栓症がそれぞれ 12/353 例（3.4%）及び 3/350 例（0.9%）であった。

また、治験薬投与期間中は抗血栓剤又は抗凝固剤を全例で予防的に投与する規定が設けられた、未治療の MM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MM-020 試験）では、静脈血栓塞栓症が Ld レジメン群及び MPT レジメン群でそれぞれ 75/532 例（14.1%）及び 43/541 例（7.9%）であり、動脈血栓塞栓症がそれぞれ 25/532 例（4.7%）及び 12/541 例（2.2%）であった。なお、治験薬の投与期間を考慮した 100 人年あたりの発現率 [95%信頼区間] (%) は、静脈血栓塞栓症が Ld レジメン群及び MPT レジメン群でそれぞれ 10.1 [8.2, 12.4] 及び 9.5 [7.2, 12.4] であり、動脈血栓塞栓症がそれぞれ 3.0 [2.1, 4.4] 及び 2.2 [1.2, 3.9] であった。

以上より、当該事象の発現率について、抗血栓剤又は抗凝固剤の予防的な投与の規定が設けられなかった CC-5013-MM-009 試験及び CC-5013-MM-010 試験では対照群と比較して本薬投与群で高い傾向が認められたが、抗血栓剤等を予防的に投与する規定が設けられた MM-020 試験では本薬投与群と対照群との間で明らかな差異が認められなかったことから、米国添付文書において抗血栓剤の予防的な投与を推奨する旨が記載された。

CC-5013-MM-009 試験及び CC-5013-MM-010 試験では、抗血栓剤又は抗凝固剤の予防的な投与の規定が設けられておらず、併用された抗血栓剤又は抗凝固剤の投与目的に関する情報を収集していなかった。また、MM-020 試験、及び MM-020 試験と同一の規定が設けられた国内第Ⅱ相試験（CC-5013-MM-025 試験、以下、「MM-025 試験」）における、抗血栓剤等の予防的な投与の有無別での血栓塞栓症の発現状況は下表のとおりであった。

抗血栓剤等の予防的な投与の有無別での血栓塞栓症の発現状況

予防投与の有無*1	例数 (%)							
	MM-020 試験						MM-025 試験	
	Ld 群		Ld18 群		MPT 群		あり	なし
あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	
例数	530	2	539	1	533	8	25	1
全有害事象*2	95 (17.9)	1 (50.0)	68 (12.6)	0	52 (9.8)	2 (25.0)	1 (4.0)	0
Grade 3 以上の有害事象	61 (11.5)	1 (50.0)	37 (6.9)	0	37 (6.9)	2 (25.0)	0	0
重篤な有害事象	54 (10.2)	0	28 (5.2)	0	33 (6.2)	2 (25.0)	0	0

\*1: MM-020 試験において予防投与が実施されなかった理由は収集されていない。MM-025 試験の 1 例については、適格性基準に合致せず治験薬投与後早期に試験中止に至った、\*2: 血栓塞栓症として、MedDRA 標準検索式 (MedDRA/J ver.15.0) の「静脈の塞栓及び血栓」並びに「動脈の塞栓及び血栓」に該当する事象を集計した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

未治療の MM 患者を対象とした本薬の臨床試験において、本薬投与により重篤な血栓塞栓症が認められていること等から、引き続き、本薬投与時には血栓塞栓症の発現に注意が必要であると考え。抗血栓剤等の予防的な投与については、予防投与の有無別での血栓塞栓症の発現状況の比較には限界があると考え、MM-020 試験及び MM-025 試験における抗血栓剤等の予防的な投与の規定については、添付文書等を用いて適切に医療現場に情報提供する必要があると考え。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記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。

### (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. 3. (iii) <審査の概略> (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、Ld レジメンは65歳以上又はASCTが不適応の未治療のMM患者に対する治療選択肢の一つに位置付けられると判断した。したがって、以下の点を前提として、本薬の「再発又は難治性の多発性骨髄腫」に係る効能・効果を、申請どおり「多発性骨髄腫」に変更することは可能であると判断した。

- MM-020 試験及びMM-025 試験の対象とされた患者の詳細について添付文書の臨床成績の項に記載すること。
- 効能・効果に関連する使用上の注意の項において当該内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を医療現場に注意喚起すること。

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。

以上より、機構は、以下のように効能・効果を設定し、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項を変更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>  
多発性骨髄腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

### (4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 3. (iii) <審査の概略> (4) 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以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を既承認用法・用量と同一の「デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mg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。

- MMでは、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。
- MMでは、本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していないこと。
- 血小板減少症又は好中球減少症が発現した場合の、本薬の休薬等の目安について。

専門協議において、上記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。

- 本薬とDEX以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が推奨されないことについて、本薬が適正使用されるための注意喚起の方策を検討すべきと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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、本薬とDEX以外の他の抗悪性腫瘍剤との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。

以上より、機構は、上記について適切に対応した上で、以下のように用法・用量を設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項を変更するよう申請者に指示し、申請者はこれに返す旨を回答した。

<用法・用量>

DEX との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25mg 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- MM では、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。
- MM では、本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していないこと。
- 血小板減少症又は好中球減少症が発現した場合には、下表を参照し本薬の休薬等を考慮すること。

未治療の MM での血小板減少症/好中球減少症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/ $\mu$ L 未満に減少	本薬を休薬する。 その後 50,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本薬を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の 1 日 1 回投与の場合は、本薬 2.5mg を 1 日 1 回投与で再開。
好中球減少	500/ $\mu$ L 未満に減少 発熱性好中球減少症 (1,000/ $\mu$ L 未満に減少及び体温 38.5 $^{\circ}$ C 以上の場合)	本薬を休薬する。 その後 1,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本薬を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の 1 日 1 回投与の場合は、本薬 2.5mg を 1 日 1 回投与で再開。

本薬を減量した後、医師により骨髄機能が回復したと判断される場合には用量を 5mg ずつ増量 (2.5mg 投与の場合は 5mg へ増量) することができる。ただし、開始用量を超えないこと。

(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、未治療の MM に対する治療を目的に本薬の投与を開始した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. 3. (iii) <審査の概略> (5) 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、日本人の未治療の 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、当該患者での十分な期間における二次発がん及び白内障の発現状況についての評価が限定的であること等から、本邦での長期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た製造販売後調査を実施し、得られた安全性等の調査結果を医療現場に適切に情報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のうち悪性腫瘍については二次発がんに記載を整備した上で、臨床試験において悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍として集計された事象の発現状況も考慮して、目標症例数及び観察期間を再検討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、以上の専門協議での議論を踏まえ、本調査の計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 重点調査項目の悪性腫瘍については、二次発がんに変更する。
- 目標症例数は、MM-020 試験の本薬投与群における二次発がん及び白内障の発現率を考慮し、450 例と設定する。
- 観察期間は、MM-020 試験の本薬投与群において、二次発がんの発現率は投与開始後 24 カ月以降ほぼ一定となり、二次発がん発現までの期間の中央値 [95%信頼区間] が 22.5 [18.6, 26.9] カ月であったこと、及び白内障の発現率が投与開始後 24～30 カ月まで投与期間に依存して上昇したが、それ以降の投与期間で発現率の上昇は認められなかったことを踏まえ、3 年間と設定する。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 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））を引き続き実施することを計画している。

機構は、審査報告（1）の「II. 3. (iii) <審査の概略>（6）適正管理手順について」の項における検討の結果、未治療の MM に対する本薬の使用に際しては、既承認の効能・効果である再発又は難治性の MM 及び 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群（以下、「MDS」）に対する本薬の使用と同様に、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利用し、引き続き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"> <li>• 催奇形性</li> <li>• 骨髄抑制</li> <li>• 出血</li> <li>• 感染症</li> <li>• 血栓塞栓症</li> <li>• 過敏症（皮膚反応を含む）</li> <li>• 腫瘍崩壊症候群</li> <li>• 末梢性ニューロパチー</li> <li>• 虚血性心疾患</li> <li>• 心不全</li> <li>• 不整脈</li> <li>• 腎不全</li> <li>• 間質性肺疾患</li> <li>• 肝障害</li> <li>• 甲状腺機能低下症</li> <li>• 消化管穿孔</li> <li>• 起立性低血圧</li> <li>• 痙攣</li> <li>• 傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 白内障</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 長期投与における安全性</li> <li>• MDS から急性骨髄性白血病（以下、「AML」）への移行</li> </ul>

・ 二次発がん		
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用実態下における有効性</li> <li>・ 使用実態下での長期投与時における有効性</li> </ul>		

#### 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"> <li>・ 製造販売後調査（再発又は難治性の MM 及び 5 番染色体長腕部欠失を伴う MDS 患者対象：全例調査）</li> <li>・ 製造販売後調査（再発又は難治性の MM 患者対象：長期使用）</li> <li>・ 製造販売後調査（5 番染色体長腕部欠失を伴う MDS 患者対象：MDS から AML への移行に関する調査）</li> <li>・ 製造販売後調査（未治療の MM 患者対象）（計画骨子（案）は下表参照）</li> <li>・ 製造販売後臨床試験（MM-025 試験の継続試験）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 薬剤配布プログラムの実施</li> <li>・ 医療従事者向け資料の作成及び配布</li> <li>・ 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</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

#### 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
対象患者	未治療の MM 患者
観察期間	3 年間
予定症例数	450 例
主な調査項目	重点調査項目：二次発がん及び白内障 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、合併症等）、本薬投与状況、併用薬剤・併用療法、抗腫瘍効果判定、生存状況、二次発がんの有無、白内障の有無、有害事象等

### 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

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

#### 2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1）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

- ・ 治験責任医師及び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\*
- ・ 実施医療機関の長に対する安全性情報に係る年次報告の遅延

\*：薬事法施行規則等の一部を改正する省令（平成 24 年厚生労働省令第 161 号）公布以前

### IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が

遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。今般変更される効能・効果について、本薬の再審査期間は平成 32 年 6 月 24 日（残余期間）までとすることが適当であると判断する。

[効能・効果] 再発又は難治性の多発性骨髄腫  
5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群  
(取消線部削除)

[用法・用量] 再発又は難治性の多発性骨髄腫  
デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25mg 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。  
5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群  
通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 10mg 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。  
(取消線部削除)

[承認条件] 1. 本剤の製造販売・管理・使用等に当たっては、「レブラミド・ボ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。

再発又は難治性の多発性骨髄腫、5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

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。

[警告] (変更なし)

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

陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。

4. 本剤は精液中へ移行することから投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性患者は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わないこと。
5. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。
6. 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[禁忌]（変更なし）

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

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加又は変更）

1. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群では、IPSS\*によるリスク分類の中間-2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。

\*：International prognostic scoring system（国際予後判定システム）

[用法・用量に関連する使用上の注意]（取消線部削除、下線部追加）

1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫では、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. 再発又は難治性の多発性骨髄腫では、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
3. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
4. 高脂肪食摂取後の投与によってAUC及びC<sub>max</sub>の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。
5. 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、本剤の休薬か中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。
6. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。

\*：CTCAE V 3.0

未治療の多発性骨髄腫での血小板減少/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/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の 1 日 1 回投与の場合には、本剤 2.5mg を 1 日 1 回投与で再開。
好中球減少	500/ $\mu$ L 未満に減少又は発熱性好中球減少症 (1,000/ $\mu$ L 未満に減少及び体温 38.5 $^{\circ}$ C 以上の場合)	本剤を休薬する。 その後 1,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の 1 日 1 回投与の場合には、本剤 2.5mg を 1 日 1 回投与で再開。

本剤を減量した後、医師により骨髄機能が回復したと判断される場合には用量を 5mg ずつ増量 (2.5mg 投与の場合は 5mg へ増量) することができる。ただし、開始用量を超えないこと。

再発又は難治性の多発性骨髄腫での血小板減少/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	30,000/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。
	休薬 2 回目以降、再度 30,000/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。
好中球減少	1,000/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 1) その後 1,000/ $\mu$ L 以上に回復 (但し、副作用は好中球減少のみ) した場合には、本剤 25mg を 1 日 1 回投与で再開。 2) その後 1,000/ $\mu$ L 以上に回復 (但し、好中球減少以外の副作用を認める) した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。
	休薬 2 回目以降、再度 1,000/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。

5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群での血小板減少/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/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。 ・測定値が 50,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合 ・7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回以上 25,000/ $\mu$ L から 50,000/ $\mu$ L であった場合
好中球減少	500/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 500/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。

\*\*：再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1 日 1 回 10mg 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。
用量レベル 1	1 日 1 回 5mg を連日経口投与する。
用量レベル 2	2 日に 1 回 5mg を経口投与する。
用量レベル 3	1 週間に 2 回 5mg を経口投与する。