

審議結果報告書

平成 22 年 5 月 31 日
医薬食品局審査管理課

[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] セルジーン株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 6 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 5 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

[承 認 条 件]

1. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから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。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、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。
3. 安全管理方策の適切な実施（案）
（安全管理の方策については、医薬品等安全対策部会安全対策調査会において検討を行う予定。）

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

審議結果報告書（2）

平成 22 年 6 月 18 日
医薬食品局審査管理課

[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] セルジーン株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 6 月 26 日

[審 議 結 果]

以下の承認条件を付した上で承認して差し支えないとされた。

[承 認 条 件]

1. 本剤の製造販売・管理・使用等に当たっては、「レブラミド適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
2. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
3. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

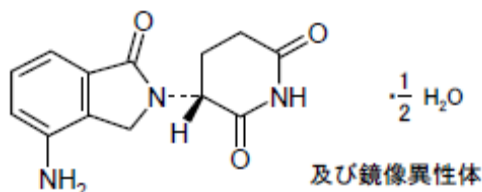
平成 22 年 5 月 12 日

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] 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 21 年 6 月 26 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
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式: $C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$

分子量: 268.27

化学名: (3RS)-3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) piperidine-2,6-dione hemihydrate

- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成 20 年 2 月 18 日付薬食審査発第 0218005 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- [審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成22年5月12日作成

[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 21 年 6 月 26 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の再発又は難治性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、血小板減少症及び出血、好中球減少症及び感染症、静脈血栓塞栓症、アレルギー反応（血管浮腫、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、蕁麻疹、過敏症、発疹等）、下痢又は便秘、末梢性ニューロパチー、心不全、不整脈、腎不全、腫瘍崩壊症候群及び心筋梗塞等については、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

[用法・用量] デキサメタゾンとの併用において、通常、成人には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。

[承認条件] 1.本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから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。
2.国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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

3.安全管理方策の適切な実施（案）

審査報告 (1)

平成 22 年 2 月 26 日作成

I. 申請品目

[販売名]	レブリミドカプセル 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 21 年 6 月 26 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]	再発又は難治性の多発性骨髄腫
[申請時用法・用量]	通常、成人にレナリドミドとして 25mg を 1 日 1 回 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。症状に応じ適宜減量する。本剤はデキサメタゾンと併用して投与すること。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 本薬の概要

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) - α 等のサイトカイン産生抑制、T リンパ球やナチュラルキラー細胞の活性化、血管新生抑制等の作用を有しており、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。

本邦では、類薬のサリドマイドが「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として 2008 年 10 月 16 日に承認されている。

(2) 開発の経緯等

海外では、米国 Celgene 社により 19 年 月及び 20 年 月から健康成人及び多発性骨髄腫（以下、MM）患者を対象とした本薬の第 I 相試験がそれぞれ開始された。2003 年 2 月及び同年 9 月からは再発又は難治性の MM 患者を対象に本薬とデキサメタゾン（以下、DEX）大量療法との併用投与による第 III 相試験 2 試験（CC-5013-MM-009（以下、MM-009 試験）及び CC-5013-MM-010（以下、MM-010 試験）、機構注：両試験は、実施地域及び DEX 製剤が異なることを除き、同一の試験デザインである。）が開始された。

米国では、MM-009 及び MM-010 試験結果に基づき、2005 年 12 月に本薬の承認申請が行われ、「REVLIMID (lenalidomide) in combination with dexamethasone is indicated for the treatment of multiple myeloma patients who have received at least one prior therapy.」の効能・効果にて 2006 年 6 月に承認された。また、EU でも同第 III 相試験結果を基に 2006 年 2 月に本薬の承認申請が行われ、米国と同一の効能・効果にて 2007 年 6 月に承認された。なお、本薬は 2010 年 1 月時点で、再発又は難治性の MM の効能・効果にて 53 の国・地域で承認されているが、いずれの

国・地域においても各国で設定された薬剤配布プログラムによる流通管理が行われている。

国内では、本薬の欧米での承認後の2007年7月より本薬単独投与及び本薬とDEX併用投与からなる治療歴のあるMM患者を対象とした第I相試験（CC-5013-MM-017（以下、MM-017試験））が実施された。今回、当該国内試験、MM-009試験及びMM-010試験成績を主な臨床データとして本薬の承認申請がなされた。また、本薬と併用される経口DEX製剤はMMに対して未承認であることから、患者の利便性等も考慮し、既承認の経口DEX製剤（販売名：デカドロン錠0.5mg、デキサメサゾン錠0.5mg「タイヨー」）より高含量の製剤として、MM-010試験及びMM-017試験で使用されたDEX4mg錠（予定販売名：レナデックス錠4mg）が同時に承認申請されている。

なお、国内における製造販売後の本薬の安全管理については、別途、厚生労働省にて検討が行われている。

本薬は「レブリミドカプセル5mg」を販売名として承認申請されたが、医療安全の観点から「レブラミドカプセル5mg」へ変更することとされた。

また、本薬は「再発又は難治性の多発性骨髄腫（治療歴を有する例に限る）」を予定される効能又は効果として、2008年2月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（20薬）第206号）。

以下の記載においては、特に断りのない限り、本薬の投与量及び濃度はレナリドミド相当量として表示する。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

一般特性

原薬であるレナリドミド水和物（以下、本薬）の一般特性として、性状（外観）、融点、溶解性、分配係数、酸解離定数（pKa）、旋光度及び結晶多形について検討されている。

本薬は黄白色～淡黄色の粉末で、融点は265～270℃、水、エタノール（95）又は2-プロパノールに極めて溶けにくく、アセトニトリル又はメタノールに溶けにくい。各種pH溶液に対する溶解性は、pH1.21では18mg/mL、pH4.59では0.51mg/mL、pH6.80では0.44mg/mL、pH7.41では0.44mg/mLであり、分配係数（1-オクタノール/水）は0.46、pKa=3.97、旋光度は0.00°（ラセミ体）である。本薬は複数の結晶多形（結晶型A～H）が同定されているが、本製造法では結晶型B（1/2水和物）のみが得られる。

構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）、粉末X線回折及び熱分析（示差走査熱量分析、熱質量測定）により支持されている。

2) 製造方法

本薬は [REDACTED] (RC3) と [REDACTED] (RC2) を出発物質として、スイスの [REDACTED] 社（乾燥工程はスイスの [REDACTED] 社）及び英国の [REDACTED] 社で合成され、英国の [REDACTED] 社で本薬の粉砕が行われる。

第1工程： [REDACTED] 雰囲気下、RC3とRC2を [REDACTED] に加え攪拌後、 [REDACTED]

■を加え還流する。冷却後、■で pH ■未満とし、冷却攪拌する。■に懸濁後、ろ過し、■を■で洗浄後乾燥し、■(RC4)を得る。

第2工程: ■雰囲気下、RC4 を■に加え攪拌し、■% ■を加え■雰囲気下で加温する。■を■に置換後、ろ過し、■を■へ懸濁させ、■を加え還流する。再度、冷却後ろ過し、■に■と■を加え、還流し、冷却ろ過後、■に■を加え冷却し、■を単離する。■を■で洗浄後、乾燥し、レナリドミド■を得る。

第3工程: ■雰囲気下、レナリドミド■を■に加え溶解攪拌する。ろ過後、■に■を加え■を析出させる。得られた■を■で洗浄後、乾燥、篩過し、レナリドミド結晶(未粉碎)を得る。

第4工程: レナリドミド結晶(未粉碎)を■で粉碎後、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ封をし、■に詰める。

重要工程及び重要中間体の管理

第1工程の反応終点、■及び乾燥終点、第2工程の反応終点及び乾燥終点、第3工程の乾燥終点は、中間体及び最終目的物質の■、■に影響を与えることから、これらの工程が重要工程とされた。また、RC4 及びレナリドミド■が重要中間体と設定されている。

製造工程の開発の経緯

スケールアップとプロセス改良の点から、合成法 A、B、C を経て、現行の合成法 D が最終的に確立された。なお、合成法 A、B、C 及び D の合成経路はいずれも同一である。

3) 本薬の管理

本薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(赤外吸収スペクトル、粉末 X 線回折)、純度試験(重金属、類縁物質、残留溶媒)、水分、強熱残分、粒度分布及び定量法(液体クロマトグラフィー)が設定されている。

4) 本薬の安定性

安定性試験における主な保存方法及び保存期間を以下に示す。

安定性試験における保存条件

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	25°C	60%RH	—	二重 LDPE バッグ	36 カ月
加速試験	40°C	75%RH	—	二重 LDPE バッグ	6 カ月
苛酷試験(光)	—	—	240 万 lux・h 420W・h/m ²	シャーレ開放	—

長期保存試験及び加速試験において、いずれの試験項目についても開始時と比較して経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験(光)において、いずれの試験項目についても遮光した対照と差は認められず、光に対して安定であった。

以上の結果から、本薬を二重ポリエチレン袋に入れて室温保存するとき 36 カ月間安定であったことから、本薬のリテスト期間は 36 カ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

製剤(以下、本剤)は 1 カプセル中にレナリドミド 5mg (レナリドミド水和物として 5.174mg) を含有するカプセル剤である。本剤の処方を以下に示す。

レナリドミドカプセル 5mg の処方

成分	配合目的	1 カプセル中の配合量 (mg)
レナリドミド水和物	有効成分	5.174
無水乳糖	賦形剤	■
結晶セルロース	賦形剤	
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	
合計		200

2) 製剤開発

開発初期は■原薬を使用していたが、その後は含量均一性及び溶出性を担保するために、■工程及び粒度分布を規定し、管理されている。

3) 製造方法

本剤は以下の 4 工程により製造される。本剤の製造は英国 ■社及びスイス ■社で行い、バルク製剤の一次包装、二次包装及び表示、並びに品質試験は ■社で行う。なお、二次包装、表示、検査をセルジーン株式会社古河事業所又は ■でも行えることとしている。

第 1 工程：予備混合

■ μm 篩過したレナリドミド原薬へ ■ μm 篩過した無水乳糖半量を添加し、混合する。

第 2 工程：混合

第 1 工程で得られた混合物へ ■ μm 篩過した結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム及び残りの無水乳糖を添加し、混合する。さらに ■ μm 篩過したステアリン酸マグネシウムを添加し混合する。

第 3 工程：カプセル充てん

第 2 工程で得られた混合物をゼラチンカプセル (2 号) に充てんする。

第 4 工程：包装

PTP 包装し、紙箱に入れる。

重要工程及び重要中間体の管理

第 3 工程のカプセル充てん工程が重要工程とされ、充てん量 (質量測定) が管理されている。なお、重要中間体は設定されていない。

4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (液体クロマトグラフィーによる保持時間、紫外吸収スペクトル)、純度試験 (類縁物質)、製剤均一性 (含量均一性)、溶出性、微生物限度試験 (スキップ試験) 及び定量法 (液体クロマトグラフィー) が設定されている。

5) 製剤の安定性

安定性試験における試験条件は以下のとおりである。

安定性試験における保存条件

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	25°C	60%RH	—	PTP 包装	36 カ月
加速試験	40°C	75%RH	—	PTP 包装	6 カ月

苛酷試験（光）	25℃	—	≥ 120 万 lx・h ≥ 200 W・h/m ²	シャーレ開放	1 週間
---------	-----	---	--	--------	------

長期保存試験及び加速試験において、類縁物質（分解物 CC-15192 及び CC-15193）の増加（試験開始時に比べ、長期保存試験で各々最大約 ■%、■%、加速試験で約 ■%、■%の増加）が認められたものの、その他の試験項目については経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（光）において、いずれの試験項目についても遮光した対照と差は認められず、光に対して安定であった。

以上の結果から、本剤を PTP 包装で室温保存した時、有効期間は 36 カ月と設定された。

(3) 標準物質

1) 規格及び試験方法

標準品の規格及び試験方法として、性状（外観、融点）、確認試験（質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）、粉末 X 線回折）、元素分析、熱分析（示差走査熱量測定）、純度試験（重金属、類縁物質、残留溶媒）、水分、強熱残分及び純度が設定されている。

<審査の概略>

機構は以下の検討結果を踏まえ、提出された資料より製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

機構は、ロット分析結果から、開発初期の製造においては含量値が ■%に近い低値を示すロットも認められていることを踏まえ、その理由について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

含量が低いロットは ■■■■■ 社で 2003 年 9 月以前に製造された開発初期のロットである。含量値が低い原因は、定量法が開発段階であったことに起因する。当時の試験法では充てん後のカプセルから内容物を取り、内容物のみを ■mol/L ■■■に溶かし、試料溶液としていた。しかし、当時、日常的に定量値が含量均一性試験の平均値及び溶出試験の定量値より低めであったことから、これらの差異を評価、原因究明した。その結果、内容物を取り除いた後の空のカプセル内壁に本薬が付着残存していることが判明し、2003 年 9 月 24 日より ■■■mol/L ■■■へ溶かし抽出する方法にて試験を実施しており、現在は解決に至っている。

機構は、含量値が低い値を示した原因が、製造方法に起因したものではなく、定量法に起因した問題であったこと、また現行の定量法ではカプセル内壁への付着残存の問題が解決されていることを踏まえ、上記の回答を了承した。

その他、システム適合性の検出の確認については日本薬局方に準じた設定に改められ、機構はこれを了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的相互作用試験としてそれぞれ 30、5、3 及び 5 つの報告書が評価資料として提出された。

なお、本薬の薬理試験はレナリドミドの無水物、水和物を用いて実施されていることから、水和物を使用している *in vivo* 試験については、無水物としての換算量を併記する。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 腫瘍細胞の増殖に及ぼす影響

①ヒト MM 細胞に対する増殖抑制（報告書 5286-186、5422-185）

MM 患者の 10～20%において、t (4;14) の染色体転座に伴う線維芽細胞増殖因子受容体 3 (FGFR3) の過剰発現が認められ、細胞の増殖に関わるチロシンキナーゼである FGFR3 のシグナル伝達を介して MM 細胞の増殖が調節される可能性が示唆されている。当該内容を踏まえ、FGFR3 と本薬の MM 細胞に対する有効性の関連を検討するため、FGFR3 遺伝子を有する又は欠損したヒト MM 由来細胞株に対する本薬 (0.0001～100 μ mol/L) の増殖抑制作用が検討された (下表)。FGFR3 を欠損している RPMI-8226 細胞株の IC₅₀ 値が他の細胞株に比して高い傾向があったため、本薬の増殖抑制は FGFR3 の発現の有無と関連することが示唆されたと申請者は説明している。

本薬による MM 細胞の増殖抑制作用

細胞株	FGFR3 status	IC ₅₀ 値 (μ mol/L)
NCI-H929	野生型	0.04455、0.2029
RPMI-8226	欠損	7.7、290.3、100 超*
OPM-2	構成的活性型	146 \pm 126
LP-1	リガンド結合型	0.82 \pm 0.33

n=2~3、平均値 \pm 標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、* : IC₅₀ 値が本薬の最大濃度 100 μ mol/L 以上であったため、平均値の算出が不可能であった。

さらに MM 細胞株を追加して本薬 (0.0001～100 μ mol/L) の増殖抑制効果が検討されたが、FGFR3 欠損型である KMS-12-BM 細胞株でも、野生型の NCI-H929 細胞株と同程度の感受性 (IC₅₀ 値=0.060 \pm 0.025 μ mol/L) が示されたため、申請者は、FGFR3 の発現の有無と本薬感受性の間に明確な相関性があるとは結論できないと説明している (機構注 : 当該検討では FGFR3 の発現量については検討されていないため、FGFR3 の発現量と本薬の有効性の関連については考察できないと申請者は説明している)。

なお、上記の表に示した検討では対照群にサリドマイドが設定され、その IC₅₀ 値はすべての細胞において 100 μ mol/L 超であったことから、サリドマイドに比して本薬が MM 細胞の増殖抑制に有効であることが示されたと申請者は考察している。

今回の申請において、ヒト非ホジキンリンパ腫、白血病等の MM 以外の造血管腫瘍由来細胞株 7 種及びヒト乳癌、非小細胞肺癌等の固形腫瘍由来細胞株 13 種に対する本薬の増殖抑制作用を検討した *in vitro* の試験成績が併せて提出されたが、申請適応とは異なる癌腫での検討のため、これらの試験成績の記載は省略する。

②マウス移植モデルにおける細胞増殖抑制（報告書 H929-e208）

申請時に提出された資料には、ヒト MM 細胞株を用いた *in vivo* での細胞増殖への影響に関する試験成績が含まれていなかった。しかし、申請後にヒト MM 細胞株を用いた以下の試験が実施、提出された。

NCI-H929 細胞株を皮下に移植した重症複合免疫不全 (以下、SCID) マウスに、移植後 21 日目 (各群の腫瘍体積 : 平均 133~140mm³) より、本薬 (水和物) 1、3、10 又は 30mg/kg (無水物として、1.0、2.9、9.7 又は 29mg/kg) を 1 日 1 回 30 日間経口投与、ビンクリスチン硫酸塩 (以下、ビンクリスチン、陽性対照) 1mg/kg を 4 日に 1 回計 3 回静脈内投与し、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。下式により、TTE (Time to endpoint、腫瘍体積が 2,000mm³ に到達するまでの期間。腫瘍増加量を対数変換した式より得られた回帰直線から切片及び傾きが算出された。) 及び %TGD (tumor growth delay) が算出された (下表)。

$$\text{TTE} = [\log_{10} (\text{腫瘍体積}) - (\text{切片})] \div \text{傾き}$$

$$\% \text{TGD} = \frac{(\text{各処理群の TTE 中央値}) - (\text{溶媒対照群の TTE 中央値})}{\text{溶媒対照群の TTE 中央値}} \times 100$$

本薬による *in vivo* 腫瘍増殖抑制効果

投与群	投与 15 日目の腫瘍体積 (mm ³)	TTE 中央値 (日)	T-C ^{*1} (日)	%TGD
溶媒対照群	1,602.7±221.6	16.9	—	—
本薬 1 (1.0) mg/kg	1,031.4±182.2	22.8	5.9	35
本薬 3 (2.9) mg/kg	789.7±152.1	25.1	8.2	49
本薬 10 (9.7) mg/kg	939.9±255.2	39.3 ^{*2}	22.4	133
本薬 30 (29) mg/kg	317.8±56.4	43.6 ^{*3}	26.7	158
ビンクリスチン 1mg/kg	328.0±59.0	30.9 ^{*3}	14.0	83

各群 9 例、平均値±標準誤差、*1：(各処理群の TTE 中央値) - (溶媒対照群の TTE 中央値)、*2：溶媒対照群に対して $p < 0.01$ (log-rank 検定)、*3：溶媒対照群に対して $p < 0.001$ (log-rank 検定)

申請者は、本薬群で用量依存的な TTE 中央値の延長が認められ、本薬 10 (9.7) mg/kg 以上の投与群では溶媒対照群に対して有意差が認められたことから、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められたと説明している。

なお、平均体重に 10%以上の減少が認められた投与群はなかった。

今回の申請において、ヒトマントル細胞リンパ腫、前立腺癌由来細胞株等をそれぞれ移植したマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用を検討した *in vivo* の試験成績が併せて提出されたが、申請適応とは異なる癌腫での検討のため、これらの試験成績の記載は省略する。

2) 作用機序について

①細胞増殖抑制への影響 (報告書 5422-185)

本薬の細胞増殖抑制について以下の検討が実施された。

- ・ 本薬の細胞周期への影響が、LP-1 細胞株 (本薬感受性、感受性は IC₅₀ 値の差から定義された。) 及び RPMI-8226 細胞株 (本薬耐性) において、フローサイトメトリーを用いて検討された。本薬により LP-1 細胞株では G0/G1 期の細胞の割合が増える傾向が認められたが、RPMI-8226 細胞株では細胞周期への影響は認められなかった。
- ・ 本薬によりサイクリン依存性キナーゼ阻害因子遺伝子 *p21* 及び初期成長応答因子遺伝子 *Egr1* の発現量が増加することが示されている (Cancer Res 2007; 67: 746-55、European Hematology Association 2006 Abstract)。当該遺伝子及びその関連遺伝子 (*p15*、*p16*、*p27*、*Egr2* 及び *Egr3*) を含めた計 7 種類のがん抑制遺伝子の発現に及ぼす本薬の影響が、KARPAS-620 等 6 種類の MM 細胞株で検討された。本薬 (1 又は 10 μmol/L) により *Egr1*、*Egr2*、*Egr3*、*p15* 及び *p21* の発現量が増加することが Real time-PCR 法で示された。
- ・ 本薬によるアポトーシス誘導能へのカスパーゼの関与を検討するために、7 種類の MM 細胞株においてカスパーゼ-3、8 及び 9 の活性が測定された。7 種類の MM 細胞間で一貫した結果は示されなかったが、本薬の IC₅₀ 値が低い KARPAS-620 細胞株及び KMS-12-BM 細胞株では本薬処理によりカスパーゼ-3、8、9 の活性化が示された。

申請者は、以上の結果から、本薬による細胞増殖抑制作用は細胞周期の停止及びアポトーシスの誘導によるものと考えられ、がん抑制遺伝子の発現量増加及びカスパーゼ活性の増加が関連していることが示唆されたと説明している。

②血管新生阻害 (報告書 5071-180、5127-132、5239-92～5239-188、5228-026)

サリドマイド誘導体は、血管新生阻害作用を有することが報告されている (Br J Cancer

2002; 87: 1166-72) ため、本薬の血管新生への影響及び作用機序が検討された。

- ・ ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) 培養時の細管形成に対する本薬の影響が検討され、本薬及びサリドマイドは、細管形成を阻害する傾向が示された。
- ・ ヒト臍帯動脈リング標本を本薬、サリドマイド又はフマギリン (陽性対照) 処理した際の血管芽形成に及ぼす影響が検討された。陰性対照の DMSO 処理時を 100%とした場合の本薬、サリドマイド及びフマギリンの血管芽形成阻害率 (IC₅₀) は、それぞれ 1.9、0.17 及び 0.036 μ mol/L であった。
- ・ 内皮細胞間の接着はカドヘリン-5、 β -カテニン等の細胞間接着分子の結合に依存し、血管新生において重要な役割を果たす。本薬処理した HUVEC では、本薬濃度に依存して β -カテニンと結合するカドヘリン-5 の量が減少することが免疫沈降及びウエスタンブロット法で示された。
- ・ 本薬 (1~100 μ mol/L) で処理した HUVEC の細胞遊走能に対する影響がトランスウェル法で検討された。血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) で誘導される HUVEC の遊走能は本薬の濃度依存的に阻害され、100 μ mol/L 処理時に最大で 37.18%の阻害が認められた。(機構注: 本検討は、報告書 5071-180 及び 5239-92~5239-188 でそれぞれ行われているが、試験間で一貫した結果は得られていない。申請者は、5239-92~5239-188 は予備的な検討結果であると説明している。) 同様にマトリゲルに対する HUVEC の浸潤能が検討され、本薬 100 μ mol/L 処理時に最大 50.79%の浸潤阻害が示されている。
- ・ VEGF の発現を制御する HIF-1 α の発現量に及ぼす本薬 (1~100 μ mol/L) の影響が、ヒト前立腺癌由来 PC-3 細胞株を用いてウエスタンブロット法で検討された。本薬により HIF-1 α の発現が抑制されたが、100 μ mol/L でもその抑制は僅かであった。同様に、PC-3 細胞株を用いて VEGF 発現への影響が ELISA 法で検討され、パクリタキセル (陽性対照) と同程度の VEGF 産生阻害が示されたが、本薬の濃度依存性は認められなかった。

申請者は、以上の結果から、本薬は VEGF 及び HIF-1 α の産生阻害を介して血管新生を阻害することが示唆されたと説明している。

③サイトカイン産生に及ぼす影響 (報告書 PD365、5116-86、5265-117、5196-175、5127-53、5197-189-5226-016)

MM では MM 細胞及び骨髄間質細胞から IL-6、IL-10、TNF- α 等のサイトカインが分泌され、MM 細胞の生存と増殖を調節すると考えられている (Blood 2000; 96: 2943-50) ことから、本薬のサイトカイン産生に及ぼす影響が ELISA 法で検討された。

- ・ リポポリサッカライド (LPS) 刺激によるヒト末梢血単核球 (PBMC) からの各種サイトカインの産生量に及ぼす本薬の影響が検討され、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等の産生が本薬により抑制された (各 IC₅₀ 値は 0.03、0.2、0.3 μ mol/L)。また、本薬は PBMC からの IL-10 産生を濃度依存的に増加させた (本薬 1 μ mol/L で約 8 倍に増加)。
- ・ 抗 CD3 抗体刺激による T 細胞 (PBMC から分離) からのサイトカイン産生は、本薬により IL-2 (EC₅₀ 値: 0.2 μ mol/L) 及び IFN- γ (EC₅₀ 値: 0.05 μ mol/L) の産生が上昇する傾向が認められた。
- ・ 全血を LPS 刺激した時の IL-8 産生に対する本薬の影響はヒト (阻害) と、ラット及びサル (阻害作用なし) とで異なり、TNF- α 産生に対する影響についてもヒト (濃度依存的に阻害) とラット (阻害作用なし) で異なっていた。

申請者は、以上の結果から、本薬のサイトカイン産生に及ぼす作用が、免疫調節を介して MM の骨髄微小環境に影響し、MM 細胞の増殖及び生存を抑制する可能性が示唆されたと考察している。

④PMBC を介した腫瘍細胞増殖抑制作用（報告書 PD467、PD468）

本薬が PBMC のサイトカイン産生を介して腫瘍細胞の増殖及び生存を抑制する可能性が示唆されたため、IL-2 及び本薬で処理した PBMC と 2 種類のヒト造血器腫瘍細胞株それぞれを共培養した時の本薬のアポトーシス誘導能が検討された。ヒト白血病由来細胞株及びバーキットリンパ腫由来細胞株において、本薬により Annexin V で染色される細胞数が増加したことから、本薬によるアポトーシス誘導能の増強が認められたと申請者は説明している。なお、サリドマイドではこのような影響は認められなかった。

⑤抗体依存性細胞障害活性（ADCC）作用による細胞増殖抑制（報告書 5422-8-CC-5013）

本薬の ADCC 増強作用が検討された。ヒト全血から調製したナチュラルキラー（NK）細胞を本薬で処理した後、リツキシマブ（遺伝子組換え）で前処理したヒト非ホジキンリンパ腫由来細胞株（Jeko-1 細胞等 4 種類）と共培養した結果、各腫瘍細胞に対する NK 細胞の細胞障害活性が本薬処理により増強されることが示された。

(2) 副次的薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（報告書 5572-001、PD444）

本薬により産生量が影響されるサイトカインには、炎症誘発性の IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、抗炎症サイトカイン IL-10 が含まれる。筋萎縮性側索硬化症及びアルツハイマー病では、中枢神経のミクログリア及びアストロサイトから分泌されるサイトカインが炎症に関連する神経変性を調節すると考えられるため、ミクログリア及びアストロサイトから産生されるサイトカイン発現量への本薬の影響が *in vitro* で検討された。LPS 刺激したマウスミクログリア細胞株 BV-2 及びヒトアストロサイト初代培養細胞からの IL-6 及び TNF- α の産生を本薬が抑制する傾向が示された。

2) 損傷血管に及ぼす影響（報告書 PD923、2006-4144）

内皮前駆細胞の分化誘導に対する本薬の影響が *in vitro* で検討された。VEGF 及び bFGF とともに CD133 陽性前駆細胞を培養した結果、本薬により CD31（PECAM-1）、KDR/Flk1（VEGFR-2）及び CD144（VE-cadherin）の発現量が増加することが示された。申請者は対照薬として用いたサリドマイドに比べ、内皮前駆細胞の分化誘導に対する本薬の影響は大きいと説明している。

本薬の *in vivo* での損傷血管に対する作用がウサギ頸動脈バルーン惹起急性剥皮血管損傷モデルを用いて検討された。本薬 10mg/kg の経口投与群では薬剤無投与群より狭窄範囲が 39%減少したことから、損傷血管の組織修復を示唆する結果が示されたと申請者は説明している。なお、損傷していない血管に対して本薬の影響は認められなかった。

申請者は、上記の結果から以下のように考察している。

新血管の形成は血管内皮前駆細胞の分化・増殖による脈管形成の過程及び既存血管の内皮細胞の移動・増殖による血管新生に大きく分けられる。HUVEC の遊走能を阻害する結果（「(1) 2) ②血管新生阻害」の項参照）から、本薬は腫瘍部位で認められる血管新生に対しては阻害作用を示し、内皮前駆細胞の分化誘導の結果から新脈管形成に対しては促進作用を有すると考えられる。

3) 紫外線惹起 TNF- α 産生に及ぼす影響（報告書 5448-74）

ヒト新生児上皮ケラチン産生細胞及びマウス上皮ケラチン産生細胞を紫外線 B 波照射（50mJ/cm²）することで惹起される TNF- α の遊離、及び細胞の生存に対する本薬の影響が *in vitro* で検討され、0.1 及び 1.0 μ mol/L の本薬処理により TNF- α の遊離が阻害される傾向が示された。上皮ケラチン産生細胞の生存に対しては本薬の影響は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (報告書 1398/437)

ラット (各群 6 例) に本薬 (水和物) 500、1000 又は 2000mg/kg (無水物として、496、992 又は 1,984mg/kg) を経口投与し、投与後 5 時間までの一般状態及び行動への影響が検討されたが、いずれの投与群においても本薬による影響は認められなかった。また、投与 7 日後まで一般状態が観察されたが、本薬による影響は認められなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響 (報告書 031205.DFN、報告書 1398/131)

ヒト胎児腎細胞由来 HEK-293 細胞株に発現させた hERG チャネルへの本薬 (22.1、66.3、203.6 及び 786.7 μ mol/L) の影響が検討され (n=3)、本薬 786.7 μ mol/L (203.6 μ g/mL) でも hERG チャネルの阻害率は 7.7 \pm 1.6% (平均値 \pm 標準誤差) と低かった。786.7 μ mol/L という本薬濃度は、複数の MM 細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値に比べ約 300 倍という高濃度であることから、本薬の臨床使用において hERG チャネルに対する阻害作用は懸念されないと申請者は説明している。

麻酔下のイヌ (各群 4 例) に本薬 2、10 又は 20mg/kg を静脈内に累積投与し、心血管系への影響 (血圧、心拍数、左心室圧、末梢動脈血流量及び ECG パラメータ) が検討された。本薬 2 及び 10mg/kg 投与では、投与終了後 30 分間、本薬 20mg/kg 投与では投与終了後 2 時間の測定が行われた。本薬 2mg/kg 投与では投与前に比して有意な (p<0.05) 血圧の上昇 (平均血圧の 7mmHg の上昇) が認められたが、一過性 (15 分間持続) であり、用量依存性は認められなかった。20% PEG400 を含む溶媒対照投与、本薬 10mg/kg 及び 20mg/kg 投与で投与前に比して末梢動脈血流量が低下したが、本薬投与において投与前との有意差はなかった。QTc 間隔の延長が本薬 20mg/kg 投与及び溶媒対照投与で認められた (それぞれ、投与された 4 例中の 1 例で 268msec から 372msec 及び 282msec から 326msec への延長が認められたことに起因していると考えられる。)。しかし、4 例の平均値に、本薬 20mg/kg 投与と溶媒対照投与に差は認められなかった。申請者は当該検討において、心血管パラメータの変化が認められたものの生理学的に意味のある変化、本薬に起因する変化ではないと考えられると説明している。加えて、最高用量である 20mg/kg 投与時のイヌの血漿中薬物濃度 (投与 2 分後に 95.8 μ mol/L) は、臨床予定用量 (25mg) 投与時の MM 患者の C_{max} (2.4 μ mol/L) の約 40 倍であったことから、申請者は、本試験は十分に高い用量で検討されており、本試験成績を以て、臨床使用時の安全性は推測可能であると説明している。

3) 呼吸器系に及ぼす影響 (報告書 1398/131)

麻酔下イヌにおいて、本薬の呼吸器系 (最大吸気流量、最大呼気流量、1 回換気量、分時換気量及び呼吸数) に及ぼす影響が検討された。本薬 10 又は 20mg/kg 投与では投与 10~15 分後に最大吸気流量が投与前に比べ増加し、その後減少したが溶媒投与でも同様の傾向が認められた。本薬 20mg/kg 投与で 1 回換気量の最大値が上昇 (56mL) したが、溶媒対照投与 (53mL) と同様の変化であった。最大吸気流量及び 1 回換気量の変化は本薬投与と溶媒対照投与で認められることから、本薬投与による影響ではないと考えられると申請者は説明している。

(4) 薬力学的相互作用試験

1) 腫瘍細胞の増殖に及ぼす影響

今回の承認申請では、本薬は DEX と併用することが予定されているため、主に DEX との併用での腫瘍増殖に及ぼす影響が検討された。

①腫瘍細胞の増殖に及ぼす影響 (報告書 5286-186、5394-98)

FGFR3 遺伝子変異を有する 4 種類の MM 細胞株に対して、DEX、ドキシソルピシン塩酸塩

(以下、ドキシソルピシン) 又はビンクリスチンと併用した際の本薬の細胞増殖抑制作用が検討された。FGFR3 遺伝子に変異を有する OPM-2 細胞株 (構成的活性型)、LP-1 細胞株 (リガンド結合型) 又は NCI-H929 細胞株 (野生型) では本薬と他剤の細胞増殖抑制作用は、「相加的」又は「一部相加的」であり、FGFR3 を欠損している RPMI-8226 細胞株では「一部相加的」又は「非相加的」と併用効果は殆ど認められなかった (機構注: 併用効果の検討時には細胞ごとに薬剤濃度を 1 つに決め、併用時の増殖阻害率が、単独処理時の 2 剤の増殖阻害率の和と一致する場合を「相加的」、単独使用時の増殖阻害率を上回るが単独処理時の和に満たない場合を「一部相加的」、単独使用時に強い阻害作用を示した一方の増殖阻害率と同様の場合を「非相加的」と申請者は定義している)。以上の結果から、申請者は変異の有無に関わらず FGFR3 を持つ MM 細胞株の増殖抑制に対しては、DEX 等の他剤の併用が本薬単独投与より有用であることが示唆されたと説明している。

FGFR3 を欠損している MM 由来細胞株 5 種類 (KARPAS-620、KMS-12-BM、JIN-3、SK-MM-2 及び EJM 細胞株) を用いて、ビンクリスチンを併用した際の本薬の細胞増殖抑制作用が検討された。3 種類の細胞において「一部相加的」な効果が示されたが、2 種類の細胞では「非相加的」と併用効果は認められなかったことから、FGFR3 欠損と本薬の併用効果には相関がないことが示唆されたと申請者は説明している。

②DEX 併用時の細胞増殖抑制 (報告書 5422-185)

本薬単独の細胞増殖抑制が検討された試験に併せ、7 種類の MM 細胞株に対する本薬と DEX 併用時の腫瘍増殖抑制作用が検討された (下表)。

本薬と DEX 併用時の増殖抑制作用

細胞株	本薬の IC ₅₀ 値 (μmol/L)	DEX の IC ₅₀ 値 (μmol/L)	併用効果*3
KMS-12-BM	0.06±0.03	0.089±0.085	非相加的
KARPAS-620	0.47±0.75	0.053±0.039	非相加的
LP-1	2.50±1.90	0.020±0.008	相加的
U266B1	2.8、4.6、>100 超*1	0.210±0.094	一部相加的
JIN-3	14±10	0.065±0.031	一部相加的
SKMM2	19.50±6.61	0.008±0.001	一部相加的
EJM	125±110	>1.0*2	非相加的

n=3、平均値±標準偏差、*1: IC₅₀ 値が本薬の最大濃度 100μmol/L 以上であったため、平均値の算出が不可能であった、*2: DEX は 0.0001~1μmol/L の範囲で検討され、IC₅₀ 値が最大濃度 1.0μmol/L 以上のため算出不可能であった、*3: 併用効果の定義は「①腫瘍細胞の増殖に及ぼす影響」の内容と同様

本薬と DEX 併用時の細胞増殖抑制の作用機序について、がん抑制遺伝子 (*p21* 及び *Egr1* に関連する 7 種類の遺伝子) の発現量、カスパーゼ活性の誘導、細胞周期、アポトーシス誘導及び免疫調節作用に与える影響が検討された。以下は、主な結果及び考察である。

- ・ 6 種類の MM 細胞株 (KARPAS-620、NCI-H929、LP-1、U266B、JIN-3 及び RPMI-8226) で本薬と DEX を併用することにより、発現量が増える遺伝子が認められた。また、本薬単独では活性化されなかったがん抑制遺伝子の発現が認められた。
- ・ DEX の併用により LP-1 細胞株で G0/G1 期の細胞の割合が増加した。本薬単独では細胞周期への影響が認められない RPMI-8226 細胞株では DEX を併用することで G0/G1 期の細胞の割合が増加することが示された。
- ・ 6 種類の MM 細胞株 (KARPAS-620、NCI-H929、LP-1、U266B、JIN-3 及び RPMI-8226) で DEX の併用によりカスパーゼ 3、8 及び 9 の活性化が上昇する傾向が認められた。
- ・ フローサイトメトリーを用いて本薬のアポトーシス誘導作用が検討され、LP-1 細胞株では本薬単独ではアポトーシスを誘導しないが、DEX を併用することでアポトーシスが誘導された。

- ・ DEX は、濃度依存的に本薬の抗 CD3 抗体刺激による T 細胞からの IL-2 の産生を抑制し、本薬による NK 細胞の活性化を抑制した。DEX は本薬の T 細胞及び NK 細胞を介した免疫調節作用を減弱させる可能性が示された。

申請者は、以上の結果から本薬に DEX を併用することは本薬単独での細胞増殖抑制作用を減弱させることなく、細胞周期の停止及びアポトーシスの誘導といった機序を介して、本薬単独使用時より MM 細胞の増殖抑制に効果を示すことが示唆されたと説明している。

なお、今回の申請において薬力学的相互作用試験としてバーキットリンパ腫、非小細胞肺癌等由来のヒト腫瘍細胞株 7 種及びマウス慢性リンパ球性白血病細胞株でピンクリスチン等の抗悪性腫瘍剤と本薬併用時の *in vitro* 細胞増殖抑制の検討結果が併せて提出されたが、申請適応とは異なる癌腫での検討のため、結果の記載は省略する。

③マウス移植モデルにおける細胞増殖抑制（報告書 SALA-151008）

申請時に提出された資料には、ヒト MM 細胞株に対する DEX との併用時の *in vivo* の細胞増殖抑制に関する試験成績が含まれていなかったが、以下の試験成績が申請後に提出された。

ヒト MM 由来 MM.1S 細胞株を皮下移植した SCID マウスに本薬（水和物）25mg/kg（無水物として、24.2mg/kg）、ボルテゾミブ 0.5mg/kg 又は DEX 1mg/kg が 5 日間投与後 2 日間休薬する投与スケジュールで 26 日目まで繰り返し腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された（下表）。

本薬とデキサメタゾン併用時の *in vivo* 腫瘍増殖抑制作用

投与群	腫瘍体積 (mm ³)	
	投与 1 日目	投与 20 日目
溶媒対照	212±50	1,145±206
ボルテゾミブ単独	216±53	506±79*
本薬単独	217±52	430±123*
DEX 単独	219±53	409±89*
本薬+DEX	205±35	348±54*

各群 9 例、平均値±標準誤差、*：溶媒対照群に対して p<0.001（Dunnnett の多重比較検定）

本薬単独、DEX 単独並びに本薬及び DEX 併用により、溶媒対照群に対して有意な腫瘍細胞増殖抑制作用が示され、本薬と DEX 併用時の腫瘍体積は、それぞれの単独投与時の腫瘍体積を下回ったことから、一定の併用効果がみられたと申請者は説明している。

<審査の概略>

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

(1) 本薬の作用機序について

申請者は、本薬は、MM 細胞に対する増殖抑制、血管新生阻害、サイトカイン産生調節及び免疫調節が総合的に影響し、骨髄微小環境における MM 細胞の増殖及び生存に関わるシグナルを遮断することにより MM に対して効力を発現すると考察している。機構は、当該作用のうち、MM 細胞に対する増殖抑制及び血管新生阻害について、更に以下のような検討を行った。なお、サイトカイン産生調節及び免疫調節については、PBMC 及び NK 細胞を介した腫瘍細胞の増殖抑制の検討に留まり、本薬がサイトカイン産生及び免疫調節に対して作用する機序について検討されていないため、現時点では当該作用機序に基づく有効性について評価・議論できる情報は少なく、今後の課題であると考えます。

1) MM 細胞の増殖抑制と p21 の発現調節

本薬による MM 細胞のアポトーシス誘導及び細胞周期停止に及ぼす影響が検討されている。機構は、本薬が MM 細胞のアポトーシス誘導及び細胞周期停止に対して作用する機序及びその作用における本薬の役割について文献報告等も含めて説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

今回提出した申請時資料中で検討された作用機序から本薬によるアポトーシス誘導及び細胞周期の停止が示唆されている（「<提出された資料の概略> (1) 2) ①細胞増殖抑制への影響」の項参照）。バーキットリンパ腫由来のナマルバ細胞株の増殖に対する影響を検討した論文（Cancer Res 2007; 67: 746-55）では、本薬により p21 タンパク質の発現が上昇し、CDK2、CDK4 及び CDK6 への結合増加が引き起こされ、結果として Rb リン酸化活性の低下が引き起こされることで細胞周期が停止すると考察されている。なお、当該検討はナマルバ細胞で行われた結果ではあるが、MM 由来の LP-1 細胞株でも本薬により p21 タンパク質の発現が上昇することが示されている（Cancer Res 2009; 69: 7347-56）。同論文では、本薬の類薬である pomalidomide 処理でナマルバ細胞の p21 プロモーター上のヒストン H3 が脱メチル化及びアセチル化されることが示されており、本薬による p21 タンパク質の発現上昇も、p21 プロモーター上のヒストン H3 の脱メチル化及びアセチル化により仲介されるものと考えられる。

以上より、本薬の作用機序については、まだ発展途上の段階であるが、p21 の発現増強を介した細胞周期の停止及びアポトーシスの誘導によって腫瘍細胞の増殖を抑制することが示唆されると考える。

機構は、以下のように考える。

MM 細胞で p21 タンパク質の発現量を本薬が調節する作用について、申請者は p21 プロモーター上のヒストン H3 の脱メチル化及びアセチル化が関与していると考えしているが、類薬である pomalidomide の情報からの推測であり、本薬でも p21 プロモーター上のヒストン修飾変化を介しているのかは示されていないと考える。本薬の腫瘍増殖抑制作用の機序について、現在までに示された情報からは、アポトーシス誘導及び細胞周期停止といった細胞の増殖抑制に関わる経路の一部への影響が明らかにされているに留まり、当該機序における本薬の役割及び詳細なメカニズムは示されていないと考える。本薬の作用機序については、申請者自身も検討段階にあると述べているとおり、今後も継続的に検討する必要があり、得られた情報については速やかに公表することが望ましいと考える。

2) 血管新生阻害

機構は本薬が血管新生を阻害する機序及び *in vivo* で本薬の血管新生阻害について検討された内容について文献報告等も含め説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬により微小血管の伸長、血管芽形成、内皮細胞の遊走が阻害されることが示されている（Br J Cancer 2002; 87: 1166-72）。本薬は HIF1- α タンパク質の発現及び VEGF タンパク質の産生を抑制し、VEGF により誘導される HUVEC の浸潤を阻害した（「<提出された資料の概略> (1) 2) ②血管新生阻害」の項参照）。また、本薬は VEGF 刺激による Akt のリン酸化を抑制し、Akt によって制御されている β -カテニンとカドヘリンの結合を低下させる（Microvasc Res 2009; 77: 78-86）。内皮細胞が管状構造を取ることが血管新生に必要であり、その際に β -カテニン、カドヘリン等の細胞間接着分子の結合が働くと考えられていることから、本薬による血管新生阻害作用は、Akt 経路を介する VEGF 受容体シグナル伝達の抑制、又は β -カテニンとカドヘリンの結合の調節によるものと考えられる。

本薬の *in vivo* での血管新生阻害作用については、ヒトバーキットリンパ腫由来 HS Sultan 細胞株を移植したヌードマウスに本薬 50mg/kg が連日腹腔内投与され、溶媒対照群に比して有意な腫瘍体積の減少及び生存期間の延長が認められた（Leukemia 2003; 17: 41-4）。腫瘍部位の抗 CD31 抗体による免疫組織染色で溶媒対照群に比して本薬群では微小管血管密度

の有意な減少が示された。試験期間中に腫瘍体積に変化が認められなかったことから、微小血管密度の減少は本薬の抗血管新生作用を示唆していると考えられる。

機構は、以下のように考える。

提出された本薬の血管新生抑制に関わる検討では、本薬による HIF1- α タンパク質の発現量の抑制作用等について、申請者は本薬の効力が認められると主張しているものの、抑制効果等が非常に弱い又は用量依存性が認められない（「<提出された資料の概略> (1) 2) ②血管新生阻害」の項参照）結果であり、本薬の効力が認められたとする主張の根拠として明確でない部分が少なくない。また、本薬が VEGF のシグナル伝達を阻害する機序及び HIF1- α の発現を調節する機序に関わる検討はなされていない。したがって、現時点、血管新生阻害が本薬の MM に対する効力として大きく関与しているかは不明と判断した。今後本薬による血管新生阻害の詳細な作用機序について検討する必要があると考える。なお、MM の進行に対して血管新生が持つ役割についても検討することが望ましいと考える。

(2) 本薬の有効性について

機構は、非臨床薬理試験成績から、本薬の臨床使用時の有効性が期待できると考える理由を説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

MM 細胞株を用いた *in vitro* 試験において、本薬による細胞増殖抑制作用が認められた。当該作用は、細胞株により差 (IC₅₀ 値：0.04~125 μ mol/L) は認められるものの、複数の細胞株 (KARPAS-620、KMS-12-BM、NCI-H929、LP-1 及び U266B1 細胞株) で IC₅₀ 値は数 μ mol/L 以下であった（「<提出された資料の概略> (1) 1) ①ヒト MM 細胞に対する増殖抑制」の項参照）。臨床試験において、日本人 MM 患者に本薬 25mg (臨床予定用量) を 1 日 1 回 12 日間経口投与した際の 1 及び 12 日目の C_{max} の幾何平均値は 622ng/mL (2.4 μ mol/L) 及び 714ng/mL (2.8 μ mol/L) であり (CC-5013-MM-017-PK 試験)、*in vitro* 試験における IC₅₀ 値と同程度若しくは上回っている。また、組織分布試験では本薬は経口投与後、組織内に広く分布することが示されており（「3 (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 組織分布」の項参照）、組織内濃度と血漿中濃度に大きな差異はないと考えられる。以上より、本薬の臨床予定用量 (25mg) 投与時には、本薬の有効性が期待できると考える。

また、ヒト MM 細胞株を移植したマウスでの血漿中薬物濃度は測定していないが、腫瘍を移植していない SCID マウスに本薬 (水和物) 1、3、10 又は 30mg/kg (無水物として、1.0、2.9、9.7 又は 29mg/kg) を単回経口投与した際の薬物動態パラメータ (C_{max}、AUC_{0-inf}) が検討されている。本薬 10mg/kg 投与時の C_{max} は及び AUC_{0-inf} は 13.3 μ mol/L 及び 5,680ng·h/mL、30mg/kg 投与時はそれぞれ 31.8 μ mol/L 及び 13,500ng·h/mL であり、ヒト臨床使用時の C_{max} (2.8 μ mol/L) 及び AUC_{0-inf} (2,710ng·h/mL) に近似している。NCI-H929 細胞株を移植したマウスでは本薬 10 及び 30mg/kg 投与時には、TTE 中央値において溶媒投与群に比べ有意な延長が認められている（「<提出された資料の概略> (1) 1) ②マウス移植モデルにおける細胞増殖抑制」の項参照）。以上の結果から、非臨床のマウスモデルで本薬の有効性が示された血漿中濃度と臨床有効血漿中濃度に大きな差異がなく、当該動物モデルでの検討結果から臨床使用時の有効性は期待できると考える。

機構は、腫瘍増殖抑制作用が検討された MM 細胞株移植マウスで本薬血漿中濃度が測定されていないため、申請者の MM 細胞株移植マウスの結果から臨床使用時の有効性が期待できると考える理由は推測に依存するものであると考える。したがって、提出された *in vivo* 腫瘍増殖抑制の検討結果から、臨床使用時の有効性が期待できるとする結論を導くことは難しいと考える。一方、*in vitro* で検討された非臨床試験については、MM 細胞の増殖を抑制する本薬濃度が臨床予定用量投与時のヒト血漿中濃度と近接していることから、MM 細胞の増殖を抑制するのに必要な本薬濃度に、臨床使用時の血漿中濃度が到達することが期待されると考え、申請者の回答を了承した。

(3) サリドマイドとの薬理作用の比較について

機構は、サリドマイドと本薬の薬理作用の差異について説明するよう求め、申請者は以下の内容を回答した。

本薬の有する作用についてサリドマイドと比較した結果、多くの作用について、本薬がサリドマイドの作用を上回った。

- ・ 造血器腫瘍細胞に対する *in vitro* 増殖阻害作用はサリドマイドに比べて同等若しくは強かった (IC₅₀ 値の活性比にして 40~250 倍以上)。
- ・ 本薬はバーキットリンパ腫由来 Hs Sultan 細胞株移植マウスの腫瘍増殖を抑制し、腫瘍体積増殖抑制はサリドマイドに比して有意であった (Leukemia 2003; 17: 41-4)。
- ・ PBMC からの IL-1β、IL-6、IL-12 等のサイトカイン産生抑制に対し、本薬はサリドマイドより強い作用を示した (IC₅₀ 値の活性比にして 10~1,500 倍)。
- ・ ヒト臍帯動脈血管芽形成阻害及び VEGF による HUVEC の浸潤阻害等、血管新生能に関連する現象に対してサリドマイドは、本薬より強い阻害作用を示した。

以上の結果から、本薬とサリドマイドでは薬理作用の強度は同一ではなく、その薬理学的特徴は量的にも質的にも異なると考えられる。

機構は、今回提出された申請資料及び文献報告から、本薬とサリドマイドの薬理学的な特徴については、本薬の作用機序の面から検討されているものの、現時点では不明であると考えられる。

(4) 耐性獲得機序について

機構は、本薬の耐性獲得機序について説明するよう求め、申請者は以下の内容を回答した。

現在、ヒト MM 細胞株を継続的に本薬に曝露して樹立した耐性細胞株 (親細胞株に比べて 30 倍の耐性を示す) を用いて耐性獲得機序を検討中である。本耐性株の遺伝子プロファイルの解析結果より、多剤耐性薬排出タンパク質の発現増加による耐性獲得ではないと推測されているが、詳細は検討段階である。

機構は、以下のように考える。

本薬には様々な薬理作用が見出されており、MM 細胞の増殖を抑制する明確な作用機序は不明である (「(1) 本薬の作用機序について」の項参照)。本薬に対する耐性獲得機序の検討は、本薬の作用機序の解明の一助になることも予想されるため、今後も継続的に検討し、新たに得られた情報は速やかに情報提供する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態 (PK) プロファイルは、ラット、イヌ又はサルにおいて、また本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素及びトランスポーターに及ぼす影響はヒト又は動物の生体試料を用いてそれぞれ検討されている。

なお、本薬の薬物動態試験はレナリドミドの無水物、水和物又は両者の混合物 (以下、混合物) を用いて実施されていることから、無水物以外を使用している試験については、無水物としての換算量を併記する。

(1) 吸収

1) 単回投与

ラットに本薬を 100mg/kg 単回経口投与又は 10mg/kg 単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が測定された (下表)。経口投与後の血漿中本薬濃度は投与 0.5 時間後に C_{max} を示した後、投与後 24 時間までに定量限界 (50ng/mL) 以下に低下した。静脈内投与後の血漿中本薬濃度は、投与後 12 時間までに定量限界以下に低下した。Vd は 3.6L/kg であり、血管外組織への良好な

分布が示唆された、と申請者は説明している。

ラットに本薬を単回経口投与又は静脈内投与した際の本薬のPKパラメータ

	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-48h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _{tot} (mL/min/kg)	Vd (L/kg)	BA (%)
経口投与	26.0	0.5	82.8	2.3	—	—	68
静脈内投与	18.1*	—	12.2	3.0	13.6	3.6	—

3例/測定時点、*：初回測定時点である投与2分後の値（2例/測定時点）、—：データなし

ラットに¹⁴C標識した本薬を150mg/kg単回経口投与又は20mg/kg静脈内投与し、血漿及び全血中総放射能が測定された。経口投与後の血漿中放射能濃度は雌雄でそれぞれ投与1.7及び1.3時間後にC_{max}（それぞれ31及び25µg eq./mL）を示した後、速やかに低下し、終末相のt_{1/2}はそれぞれ2.3及び2.1時間であった。BAは雌雄でそれぞれ75及び64%であった。全血中放射能濃度は血漿中濃度と同様に推移したが、投与48時間後でも約0.6µg eq./mLを示し、終末相のt_{1/2}は雌雄でそれぞれ32.8及び15.7時間であった。また、静脈内投与後の血漿中放射能は速やかに低下し、終末相のt_{1/2}は雌雄でそれぞれ6.0及び4.8時間であった。全血中放射能濃度は血漿中濃度推移と類似したが、投与48時間後でも検出され、終末相のt_{1/2}は雌雄でそれぞれ41.3及び16.7時間であった。経口及び静脈内投与後の放射能のPKに明らかな性差は認められなかった。経口及び静脈内投与後の血漿中と全血中放射能のt_{1/2}の差異について、申請者は、試料量の差異に起因して、血漿に比べ全血でより長期間測定可能（それぞれ12時間、48時間）であったことが影響している可能性がある、と考察している。

イヌに本薬を80mg/kg単回経口投与又は10mg/kg単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が測定された。経口投与後の血漿中本薬濃度は投与1.3時間後にC_{max} 45.1µg/mLを示し、投与48時間後には定量限界（100ng/mL）付近まで低下した。t_{1/2}は6.4時間、BAは88%であった。静脈内投与後の血漿中本薬濃度は投与後24時間までに定量限界以下に低下し、t_{1/2}は2.1時間、血漿CLは5.2mL/min/kg、Vdは1.0L/kgであった。

サルに本薬を100mg/kg単回経口投与又は10mg/kg単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が測定された（下表）。経口投与後の血漿中本薬濃度は投与1.5時間後にC_{max}を示し、投与48時間後には定量限界（50ng/mL）付近まで低下した。静脈内投与後の血漿中本薬濃度は、投与後12時間までに定量限界以下に低下した。

サルに本薬を単回経口投与又は静脈内投与した際の本薬のPKパラメータ

	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-48h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _{tot} (mL/min/kg)	Vd (L/kg)	BA (%)
経口投与	21.6±4.3	1.5±0.6	105.4±16.7	13.4±9.2	—	—	50
静脈内投与	28.7±5.4*	—	21.0±2.9	1.3±0.1	8.0±1.2	0.9±0.1	—

平均値±標準偏差、n=4、—：データなし、*：静脈内投与は初回測定時点である投与2分後の値

サルに¹⁴C標識した本薬を100mg/kg単回経口投与又は10mg/kg単回静脈内投与し、血漿及び全血中総放射能が測定された。経口投与後の血漿中放射能濃度は投与0.25～2時間後にC_{max}（雌雄でそれぞれ37.4及び37.1µg eq./g）を示した後に速やかに低下したが、8時間以降の低下は緩やかであった。BAは雌雄でそれぞれ62.0%及び50.1%であった。また、静脈内投与後の血漿中総放射能濃度は雌雄ともに二相性に低下し、投与後4時間で急激に低下したが、投与72時間後でも定量可能であった。t_{1/2}は雌雄ともに40時間以上と長く、CL_{tot}はそれぞれ8.1及び7.8g/min/kgと小さかった。Vdはそれぞれ28.3及び31.6L/kgと大きく、組織への良好な分布が示唆された。経口及び静脈内投与後のPKに明らかな性差は認められなかった。経口及び静脈内投与後の全血中総放射能濃度の推移とPKパラメータは、血漿中放射能濃度と類似したが、放射能濃度比（全血/血漿）はいずれの投与経路においても経時的に上昇する傾向を示した。この原因として代謝物が関与した可能性がある、と申請者は考察している（機

構注：代謝物の関与を裏付ける試験成績は得られていない。）。また、全血中放射能濃度が投与後48時間以降に上昇した個体が認められたものの、経時的な上昇は認められていないことから、24時間以降の低濃度の全血及び血漿中濃度の僅かな変化を反映した可能性もある、と申請者は考察している。

2) 反復投与

ラットに本薬（混合物）75、150又は300mg/kg（無水物として、73.9、147.8又は295.5mg/kg）を1日1回13週間経口投与し、血漿中本薬濃度が測定された（下表）。 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴って上昇したが、投与1日目の雌の AUC_{0-24h} が投与量比であった以外、投与量比より低かった。また、投与1日目と13週目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、雄の300mg/kg群で13週目に低下したのを除いて類似し、蓄積性は認められなかった。さらに、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与1日目及び13週目ともに雌雄で類似していた。

ラットに本薬を反復経口投与した際の本薬のPKパラメータ

投与量 (mg/kg/day)	測定日	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
75	初日	13,027*	10,886	1.0	1.0	45,026	38,833
	13週目	15,908	13,018	1.0	0.5	60,348	59,825
150	初日	20,206	21,116	1.0	2.0	75,057	100,622
	13週目	22,179	23,562	1.0	1.0	76,803	108,192
300	初日	27,432	30,747	2.0	1.0	132,203	157,667
	13週目	19,495	33,377	2.0	1.0	87,031	136,486

3例/測定時点、*：2例/測定時点

ラットに本薬（水和物）75、150又は300mg/kg（73.6、147.2又は294.3mg/kg）を1日1回26週間経口投与した試験では、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与量比を下回って上昇し、雄の150及び300mg/kg群の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与1日目と比べて27週目に低下する等、13週間経口投与した試験と同様の結果であった、と申請者は説明している。

サルに本薬20mg/kgを1日1回28日間経口投与し、血漿中本薬濃度が測定された。雄では C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与1日目と28日目で類似した。雌における28日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与1日目に比べてそれぞれ約80及び25%上昇した。これらの差について申請者は、28日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雌雄で類似しており、少数例（3例）の検討に伴う大きな個体間変動に起因したと思われる、雌でも投与1日目と28日目で曝露に大差はない、と考察している。

サルに本薬（水和物）0.2、1.0又は2.0mg/kg（0.20、0.98又は1.97mg/kg）を1日1回13週間経口投与し、血漿中本薬濃度が測定された（下表）。投与1日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雌雄ともに投与量にほぼ比例して上昇した。13週目も雌の2.0mg/kg群の C_{max} を除き、投与量に比例して上昇した。反復投与による蓄積性は認められなかった。また、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与1日目及び13週目ともに雌雄で類似していた。

サルに本薬を反復経口投与した際の本薬のPKパラメータ

投与量 (mg/kg/day)	測定日	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)		AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.2	初日	118.4±24.9	116.9±25.5	1.0±0.9	0.8*	250.6±51.6	234.7*
	13週目	83.8**	125.4±10.7	1.0**	0.7±0.3	—	241.6±10.8
1.0	初日	743.8±258.8	645.9±178.8	0.7±0.3	0.5±0.0	1,438.9±309.7	1,510.5±365.3
	13週目	359.2±60.0	509.9±54.8	1.3±0.6	1.0±0.0	1,023.9±37.3	1,225.0±113.6
2.0	初日	1,257.1±318.2	1,451.2±542.7	0.7±0.3	0.8±0.3	3,212.1±331.3	3,216.0±476.8
	13週目	986.6±291.7	830.0±256.9	1.2±0.8	1.3±0.6	2,742.7±179.7	2,275.1±333.2

平均値±標準偏差、n=3、*：n=2、**：n=1、—：データなし

サルに本薬（水和物）1、2、4又は6mg/kg（0.98、1.96、3.92又は5.89mg/kg）を1日1回52週間経口投与したトキシコキネティクス試験では、13週間経口投与した試験と同様の結果であった、と申請者は説明している。なお、当該試験成績については、（iii）毒性試験成績の概要＜提出された試験の概略＞（2）「反復投与毒性試験」の項に記載されている。

3) *in vitro*での膜透過性

機構は、海外の承認申請時に提出されているCaco-2細胞単層膜を用いた検討結果を申請資料として提出しない理由について説明を求めた。

申請者は、国内外で申請資料が異なった理由については、資料作成時におけるミスであり、当該試験成績を追加提出すると説明した。

Caco-2細胞単層膜の頂側膜側又は基底膜側に本薬10 μ mol/Lを添加し、120分間インキュベートした際の*in vitro*での膜透過性が検討された。本薬の見かけの透過係数 P_{app} （A \rightarrow B）は 1.7×10^{-6} cm/s未満、 P_{app} （B \rightarrow A）は 3.08×10^{-6} cm/sであり、トランスポーターを介した排出機序の存在、及び吸収性の膜透過は低いことが示唆された。なお、ヒトにおける本薬経口投与後の尿中未変化体排泄率は82%であり、投与放射能の少なくとも90%が尿中排泄されたことから（「4（ii）＜提出された資料の概略＞（1）1）海外第I相試験」の項参照）、本薬は*in vitro*における膜透過性は低いものの高い吸収率を示した、と申請者は説明している。

（2）分布

1) 組織分布

SD系白色ラット及びLister-Hooded系有色ラットに¹⁴C標識した本薬150mg/kgを単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。

白色ラットでの経口投与後の放射能は組織内に広く分布した。殆どの組織において最高濃度は初回測定時点である投与1時間後に認められ、腎臓（皮質、髄質）、肝臓、脾臓及び皮膚で血液中濃度より高い放射能が認められた。また、胃腸管粘膜にも高い放射能が認められたが、イメージングプレートを用いたラジオルミノグラフィ法を用いた検討であることから、胃腸管粘膜中放射能濃度の評価には胃腸管内容物中の未吸収の放射能が存在したことの影響（フレア）が含まれている、と申請者は説明している。投与24時間後には、殆どの組織中濃度は定量限界（1.37又は1.41 μ g eq./g）以下に低下し、吸収された放射能は急速に排泄されたことが示唆された。中枢神経系では放射能は脊髄にのみ認められた。投与7日後には放射能は皮膚においてのみ定量可能であった。

有色ラットでは、放射能の組織分布は白色ラットと概ね類似したが、メラニン含有組織であるブドウ膜及び有色皮膚における放射能濃度は白色ラットより高く、ブドウ膜には投与3日後まで、有色皮膚には14日後まで放射能が認められた。

サルに¹⁴C標識した本薬100mg/kgを単回経口投与し、組織分布が検討された。投与168時間後には、非常に低濃度（2.59 μ g eq./g以下）の放射能が甲状腺、皮膚及びブドウ膜にのみ認められ、ブドウ膜が最も高濃度（2.34～2.59 μ g eq./g）であった。また、胃腸管内容物について、オートラジオグラフィの放射能強度を肉眼で評価した結果、低又は中等度の放射能が認められた。

2) 胎児移行性

妊娠17日目のラットに¹⁴C標識した本薬150mg/kgを単回経口投与したとき、母動物組織中放射能濃度は同時点の雄よりも低かった。胎児組織における放射能濃度は、脳を除き、母動物の組織濃度よりも低かった。脳中放射能濃度が母動物に比べて胎児で高かった理由は、胎児の血液-脳関門が未熟なためである、と申請者は考察している。

3) 血漿タンパク結合性及び血球移行性

ラット、ウサギ、サル及びヒトの血漿を用い、¹⁴C標識した本薬（30～10,000ng/mL）の血漿タンパク結合性が限外ろ過法（37℃、15分間インキュベーション）により検討された。¹⁴C標識した本薬のタンパク結合率は本薬濃度に依存せず、ラット、ウサギ、サル、MM患者及び健康成人でそれぞれ18.9、18.8、19.1、22.7及び29.2%と低かった。

なお、血球移行性に関する*in vitro*試験は実施されていないが、ラット及びサルにおけるC_{max}及びAUCの全血／血漿比は1に近い値であったことから、本薬は血球に血漿中と同程度移行することが示唆されている、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro*

ヒト肝ミクロソーム又はヒト組換え CYP450 分子種（Supersomes™）に本薬 10μmol/L を添加し、β-NADPH（2mmol/L）の存在下又は非存在下、約 37℃で 30 分間インキュベートした。その結果、ヒト肝ミクロソームにおいて本薬の代謝は認められず、ヒト組換え CYP450 分子種を添加しても本薬の代謝は認められなかった。

ヒト肝細胞懸濁液と ¹⁴C 標識した本薬（1、5 及び 25μmol/L）を 37℃で 1～6 時間インキュベートした。その結果、インキュベート 6 時間後でも本薬の代謝はみられず、当該条件下で本薬は一次及び二次代謝に対して安定であることが示唆された、と申請者は説明している。

2) *in vivo*

① 血漿中代謝物

ラットに¹⁴C標識した本薬150mg/kgを単回経口投与し、血漿中代謝物が検討された。投与1.5、3.5及び8時間後の血漿では放射能の約20～34%を未変化体が占め、残りはグルタルイミド環の加水分解によって生じる2種類の加水分解物（それぞれ19～25%及び42～52%）が占めた。未変化体及び当該代謝物は投与1.5時間後にC_{max}を示した。

サルに¹⁴C標識した本薬100mg/kgを単回経口投与した際、投与1、2及び6時間後の血漿中に未変化体は検出されず、グルタルイミド環の加水分解によって生じる2種類の加水分解物が主代謝物として認められ、その他1種類の代謝物が少量認められた。当該代謝物はいずれも投与1時間後にC_{max}を示した。また、性差はみられなかった。

以上より、ラット、サルともに本薬の主要代謝経路はグルタルイミド環の加水分解であることが示唆された、と申請者は説明している。

② 尿及び糞中代謝物

ラットに¹⁴C標識した本薬150mg/kgを単回経口投与し、尿及び糞中代謝物が検討された。尿及び糞中では投与放射能の50%以上を未変化体が占め、尿及び糞中にはほぼ同程度分布していた。尿及び糞中の残りの放射能の殆どは、グルタルイミド環の加水分解物、グルコース抱合体2種類及びN-アセチル抱合体であった。以上より、ラットでは本薬が複数の機序（未変化体での排泄、加水分解及びその他の代謝経路）によって消失することが示された、と申請者は説明している。

サルに¹⁴C標識した本薬100mg/kgを単回経口投与後、尿及び糞中には多くの未変化体（投与放射能の53%以上）とともに、グルタルイミド環の加水分解物が認められた。糞中では更にグルコース抱合体2種類、N-アセチル抱合体、水酸化体及び脱水素化体も微量認められた。

(4) 排泄

1) 尿中及び糞中排泄

ラットに¹⁴C標識した本薬を150mg/kg単回経口投与又は20mg/kg単回静脈内投与し、尿、糞及び呼気中排泄が検討された。静脈内投与後の放射能の大部分は投与後168時間までに尿中排泄され(投与放射能の80~87%)、糞中排泄は少なかった(投与放射能の8~9%)。経口投与では、放射能は投与後168時間までに尿及び糞に同程度排泄された(それぞれ43~53%及び37~47%)。放射能の大部分は投与後48時間以内に排泄され、呼気中排泄は定量限界(ブランク試料dpmの2倍値)以下であった。投与168時間後の屍体中放射能は、いずれの投与経路でも投与放射能の1%以下であった。放射能の排泄パターンに明らかな性差は認められなかった。

サルに¹⁴C標識した本薬を100mg/kg単回経口投与又は10mg/kg単回静脈内投与し、尿及び糞中排泄が検討された。経口投与後168時間までの放射能の総回収率は69~81%で、尿及び糞中排泄率は投与量のそれぞれ33~46%及び15~33%であり、その殆どは投与後72時間までに排泄された。また、静脈内投与では、放射能の大部分は投与後48時間までに排泄された。放射能の大部分(投与量の65~74%)は尿中排泄され、糞中排泄は3%と少なかった。静脈内投与後168時間までの総放射能回収率は91~94%であった。

2) 胆汁中排泄及び腸肝循環

胆管カニューレションを施した動物を用いた胆汁中排泄を検討した試験は実施されていない。申請者は、ラット及びサルに¹⁴C標識した本薬を静脈内投与した際の糞中放射能排泄率は低く(「1)尿中及び糞中排泄」の項参照)、また本薬は広範に代謝される薬剤ではないことから、循環血中からの消失経路として胆汁中排泄は重要ではないと説明している。

3) 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄を検討した試験は実施されていない。なお、添付文書では、授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止する旨を注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素誘導

ラットに本薬(水和物)75、150又は300mg/kg(73.6、147.2又は294.3mg/kg)を1日1回26週間経口投与し、肝ミクロソームの総CYP450含量及び各種薬物代謝酵素活性に及ぼす影響が検討された。その結果、CYP450含量、エトキシレゾルフィンO-脱エチル化酵素活性(CYP1A)、テストステロン6β-水酸化酵素活性(CYP3A)、テストステロン16α-水酸化酵素活性(CYP2C)、ラウリン酸11-水酸化酵素活性(CYP2E)及びラウリン酸12-水酸化酵素活性(CYP4A)のいずれにも影響はみられず、本薬は反復経口投与でいずれのCYP450酵素に対しても誘導作用を示さなかった。

サルに本薬(水和物)1又は2mg/kg(0.98又は1.96mg/kg)を1日1回52週間経口投与し、ラットと同様に、肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響が検討された結果、CYP450含量、エトキシレゾルフィンO-脱エチル化酵素活性(CYP1A)、テストステロン水酸化酵素活性(CYP2B、2C、3A)及びラウリン酸水酸化酵素活性(CYP2E、4A)に明らかな影響はみられず、本薬は反復経口投与でいずれのCYP450酵素に対しても誘導作用を示さなかった。

初代培養ヒト肝細胞を本薬(1、3又は10μmol/L)又は陽性対照[オメプラゾール(100μmol/L)、フェノバルビタール(750μmol/L)、リファンピシン(10μmol/L)]で3日間処置し、CYP450の誘導作用が検討された。その結果、本薬は10μmol/Lでも、フェナセチンO-脱アルキル化

酵素活性 (CYP1A2)、ブプロピオン水酸化酵素活性 (CYP2B6)、ジクロフェナク4'-水酸化酵素活性 (CYP2C9)、S-メフェニトイン4'-水酸化酵素活性 (CYP2C19) 及びテストステロン6β-水酸化酵素活性 (CYP3A4/5) に殆ど影響を及ぼさなかった。

2) 酵素阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬 (10又は100μmol/L) のCYP450分子種に対する阻害活性が検討された。その結果、本薬はエトキシレゾルフィンO-脱アルキル化酵素活性 (CYP1A2)、トルブタミドメチル-水酸化酵素活性 (CYP2C9)、S-メフェニトイン4-水酸化酵素活性 (CYP2C19)、ブフラロール1-水酸化酵素活性 (CYP2D6)、ラウリン酸11-水酸化酵素活性 (CYP2E1)、テストステロン6β-水酸化酵素活性 (CYP3A4) の活性を阻害しなかった。

3) トランスポーター

申請者は、「(1) 3) *in vitro*での膜透過性」の項の冒頭の記載内容と同様の経緯により、以下の試験成績を承認申請後に提出した。

ヒトP-糖タンパク質 (P-gp) を発現させたブタ腎臓由来LLC-PK1細胞の単層膜に本薬 (10μmol/L) を添加し、120分間インキュベートした際の*in vitro*での透過性が検討された。その結果、本薬のP_{app}の比 (B→A/A→B) は、P-gpを発現させていないLLC-PK1細胞株に比べて3.4倍高く、K_m値は802±172μmol/Lであり、本薬はP-gpに対して低親和性であり、P-gpの弱い基質であることが示唆された。また、本薬300μmol/Lまでの濃度で、P-gp基質であるジゴキシンの輸送に対する阻害作用はみられなかった。

また、申請者は、機構からの指摘を受け、承認申請時に得られていた以下の2つの試験成績を承認申請後に提出した (機構注：申請者は、当該試験成績は海外における申請資料として使用されなかったため、本邦の承認申請資料として提出しなかった旨を説明している。)。

ヒトMRP1、MRP2又はMRP3と¹⁴C標識した本薬 (10μmol/L) との相互作用が、当該トランスポーターを発現させた反転膜小胞を用いて検討された。その結果、放射能の取込み比 (ATP存在下/非存在下) はそれぞれ1.5、1.2及び1.1であり、トランスポーターによる輸送が示唆されない2以下であり、本薬はMRP1、MRP2及びMRP3の基質でないことが示唆された。

ヒトOAT1、OAT3、OATP1B1 (OATP2) 又はOCT1を発現させたXenopus卵母細胞を用いて、当該トランスポーターと¹⁴C標識した本薬 (3μmol/L) との相互作用が検討された結果、当該細胞内への放射能の取り込みは定量限界 (50dpm) 付近と低く、本薬はOAT1、OAT3、OATP1B1 (OATP2) 及びOCT1の基質でないことが示唆された。

(6) その他

1) 鏡像異性体のキラル変換に関する検討

緩衝液及び血漿を用いて、¹⁴C標識した本薬の鏡像異性体 ((R) -レナリドミド、(S) -レナリドミド) の安定性及びキラル変換が検討された。

pH 4の緩衝液中では、いずれの鏡像異性体も安定であり、キラル変換は5%未満であった。pH 7の緩衝液中では、両鏡像異性体で中程度のキラル変換速度が認められ (機構注：キラル変換速度の程度は、健康成人における本薬のt_{1/2} (3~4時間) を考慮して判断した旨が説明されている。)、12時間後にラセミ化が完了した。また、最終測定時点の24時間後まで緩やかな加水分解が認められた。pH 10の緩衝液中では、インキュベーション開始時に強いキラル変換反応が認められ、その後のキラル変換の程度は急激な加水分解によって測定できなかった。以上より、pH 7以上の水性溶媒中で本薬のラセミ化及び加水分解が起こり、これらの反応速度はpHに依存する、と申請者は説明している。また、ラット、サル及びヒト血漿

では、加水分解のみならずキラル変換も中程度の速度で認められた。サル及びヒトの血漿では、ラセミ体が約6時間後に認められた。キラル変換速度はラット血漿で僅かに遅かった(8時間)。鏡像異性体のキラル変換速度に明らかな立体間での差異は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、ラットにおける本薬のPKに及ぼす反復投与の影響については明確ではないものの、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受け入れられると判断した。

(1) ラットにおける本薬のPK

機構は、ラット13週間経口投与試験の結果(「<提出された資料の概略>(1)2反復投与」の項参照)、① C_{max} 及び AUC_{0-24h} の用量間の比が、投与1日目の雌の AUC_{0-24h} 以外、投与量比より低かった点、②雄の300mg/kg群の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が13週目に投与1日目より低下した点について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

C_{max} 及び AUC_{0-24h} の上昇が投与量比より低かった理由について、代謝亢進及び排泄能の亢進が考えられたが、反復投与による肝薬物代謝酵素の誘導は認められず(「<提出された資料の概略>(5)1酵素誘導」の項参照)、毒性試験において腎機能の変化を示唆する所見も認められていないことから(「3(iii)<提出された資料の概略>(2)反復投与毒性試験」の項参照)、代謝及び排泄能の亢進によるものではなく、高投与量での経口吸収性の低下によるものと考えられる。

また、雄の300mg/kg群において、投与1日目と比べて13週目に C_{max} 及び AUC_{0-24h} が低下した理由として、代謝亢進又は排泄亢進が考えられる。しかし、上記のとおり、反復投与による肝薬物代謝酵素の誘導及び腎機能の変化は示唆されなかったこと、並びに高投与量における C_{max} 及び AUC_{0-24h} の低下は単回投与後においても認められる所見であることから、反復投与によって高用量の本薬の消化管内の溶解性が変化した可能性も一因として考えられ、結果として吸収がより低下したと考える。

機構は、本薬の消化管内の溶解性により高用量投与時に非線形性を示した点は理解できる。一方、反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の変化については、消化管内の溶解性の変化に伴う本薬の吸収性の更なる悪化を示唆する根拠は示されておらず、また消化管の毒性所見も確認されていないことから、提示された試験成績からは、反復投与による当該パラメータの変化が吸収性の低下に起因するとの根拠は乏しいと考える。

(2) 組織分布

^{14}C 標識した本薬の組織分布試験において、放射能のメラニン含有組織への残留性が認められている(「<提出された資料の概略>(2)1組織分布」の項参照)。

機構は、本薬又は代謝物のメラニンへの結合性がヒトへ有害な影響を及ぼす可能性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

ラットでの組織分布試験では、放射能はメラニン含有組織(ぶどう膜、有色皮膚)に高濃度で認められ、長時間残留したものの、経時的に低下したことから、本薬と当該組織との結合は可逆的であることが示唆された。サルを用いた52週間投与毒性試験の眼科学的検査及び皮膚の一般症状に異常所見はみられず、当該試験の無毒性量である2mg/kg投与時の52週目の C_{max} (1,604ng/mL)及び AUC_{0-24} (4,666ng・h/mL)は(「3(iii)<提出された資料の概略>(2)反復投与毒性試験」の項参照)、国内第I相試験(MM-017試験)における1日1回25mg反復投与時の12日目の C_{max} (721ng/mL)及び AUC_{0-24} (2,892ng・h/mL)より高値であった(「4(ii)<提出された資料の概略>(2)1国内第I相試験」の項参照)。

また、海外第III相試験(MM-009及びMM-010試験)では、メラニンとの結合に関連すると考えられる有害事象(色素沈着性疾患)の発現率は、本薬/DEX併用群3%(10/353例、

内訳は、皮膚色素過剰7例、色素沈着障害2例、口唇色素沈着1例)、DEX単独群0% (0/350例) であり、いずれもGrade 2以下で重篤な有害事象と判定されたものはなかった。国内第I相試験 (MM-017試験) では、色素沈着性疾患は認められなかった。

以上より、本薬投与後にメラニンとの結合に関連すると考えられる有害事象は臨床的に大きな問題となるものではないと考える。なお、上記の海外2試験の被験者は多くが白人で、他の人種は非常に少数であったこと、国内試験は15例での検討であったことから、メラニン含有組織に関する有害事象の人種差は分析できなかった。

機構は、本薬投与時に本薬又は代謝物がメラニン含有組織中に長期間にわたって分布する可能性があること、及び提示された臨床試験成績からは、日本人患者に本薬を使用した場合のメラニン含有組織に関する有害事象の発現状況の予測には限界があることから、当該事象の発現に留意する必要があると考えるが、現時点では、臨床使用において重大な問題をもたらす可能性は低いと考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験はレナリドミドの無水物、水和物又は混合物を用いて実施されていることから、無水物以外を使用している試験については、無水物としての換算量を併記する。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性は雌雄のCD-1系マウス及びWistar系ラットを用いて経口投与と静脈内投与で検討された。

マウス及びラットに対する本薬 2,000mg/kg の経口投与では、ラットで投与1及び2日目に糞の変色 (蒼白) が認められたのみであり、ラット及びマウスにおいて当該所見以外に投与に関連した異常所見は認められなかった。40mg/kg 静脈内投与では、マウス及びラットともに投与15分後に一過性の嗜眠が認められたのみであった。概略の致死量は、マウス及びラットともに経口投与で2,000mg/kg以上、静脈内投与で40mg/kg以上と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、CD-1系マウス、SD系ラット及びサル (カニクイザル) を用いて検討されている。

マウス7日間経口投与試験では、雌雄のマウスに本薬 (水和物) 0、500、1,000又は2,000mg/kg (無水物として0、490.5、981又は1,962mg/kg) が1日1回7日間経口投与された。2,000 (1,962) mg/kg 群の雌動物で肝臓重量の軽度な増加が認められた以外は、本薬投与に関連すると考えられる異常所見は認められなかった。本薬曝露量 (C_{max} 及び AUC) は投与量の増大に伴って増加したが、投与量比より低値を示した。また、本薬に蓄積性は認められなかった。

ラット28日間経口投与試験では、雌雄のラットに本薬0、100、300又は1,000mg/kgが1日1回28日間経口投与された。300mg/kg以上の投与群で尿中に本薬又は本薬関連物質からなる白色粉末の沈殿が確認された。1,000mg/kg群では、体重増加抑制 (雄)、赤血球パラメータの低値 (雄)、好中球数の高値 (雌雄)、尿素及びクレアチニン濃度の高値 (雌雄) が認められ、病理組織学的検査では腎臓で尿細管腎症及び腎炎の所見が観察された。本試験における無毒性量は300mg/kgと判断された。

ラット13週間経口投与試験では、雌雄のラットに本薬 (混合物) 0、75、150又は300mg/kg (無水物として0、73.9、147.8又は295.5mg/kg) が1日1回13週間経口投与された。150 (147.8) mg/kg以上の投与群で、有意ではない軽度な体重増加抑制及び尿中の結晶物質が

認められたが、関連する毒性所見等が認められなかったことから、本試験の無毒性量は 300 (295.5) mg/kg と判断された。

ラット 26 週間経口投与試験では、雌雄のラットに本薬（水和物）0、75、150 又は 300mg/kg（無水物として 0、73.6、147.2 又は 294.3mg/kg）が 1 日 1 回 26 週間経口投与（4 週間の回復群あり）された。300 (294.3) mg/kg 群で、体重増加抑制（雄）、肝臓重量の低値（雄）が認められた。また、すべての本薬投与群において腎盂の鈣質沈着（雌雄）が認められたが、腎機能には影響を与えるものではないと判断された。認められた所見については回復性のものと考えられており、本試験の無毒性量は 150 (147.2) mg/kg と判断された。

ラットの反復投与試験における本薬曝露量（ C_{max} 及び AUC）は、マウスと同様に投与量の増大に伴って増加が認められているが、投与量比より低値を示した。また、本薬に蓄積性は認められなかった。

サル 28 日間経口投与試験は、2 試験実施された。最初に実施された試験では、雌雄のサルに本薬 0 又は 20mg/kg が 1 日 1 回 28 日間経口投与された。20mg/kg 群の雄 1 例が投与 18 日目に一般状態悪化のために切迫屠殺された。当該動物では尿素及びクレアチニン濃度が高値を示した他、リンパ系組織の萎縮や骨髄の変化、消化管病変（食道潰瘍や胃・小腸の粘膜萎縮等）、肝・腎毒性所見等が認められた。生存動物では、一般状態の変化として嘔吐が散見された他、病理組織学的検査でリンパ系組織の萎縮や骨髄の造血組織に関する変化が認められており、雌動物では骨髄検査により、骨髄球系細胞数の減少や、M/E 比の低値が認められた。次に実施された試験では、雌雄のサルに本薬 0 又は 2mg/kg が 1 日 1 回 28 日間経口投与されたが、本薬投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。以上より、当該試験の無毒性量は 2mg/kg と判断された。

サル 13 週間経口投与試験では、雌雄のサルに本薬（水和物）0、0.2、1 又は 2mg/kg（無水物として 0、0.20、0.98 又は 1.97mg/kg）が 1 日 1 回 13 週間経口投与された。0.2 (0.20) mg/kg 群の雄 1 例が投与 58 日目に一般状態の悪化に伴い、切迫屠殺された。当該動物の死亡は自然発症的であり、本薬投与に直接起因するものではないと判断された。生存動物では、2 (1.97) mg/kg 群の雄動物の 1 例で血液学的検査において好中球百分率の低値が認められた。骨髄検査ではすべての本薬投与群で、用量依存的な好中球百分率の低値が確認され、2 (1.97) mg/kg 群では M/E 比の低値も認められた。これらの所見は、本薬の薬理作用（造血幹細胞に対する分化誘導作用）に起因するものと考えられており、無毒性量は 2(1.97) mg/kg と判断された。

サル 52 週間経口投与試験では、雌雄のサルに本薬（水和物）0、1、2、4 又は 6mg/kg（無水物として 0、0.98、1.96、3.92 又は 5.89mg/kg）が 1 日 1 回 52 週間経口投与された。一般状態の悪化により、4 (3.92) mg/kg 群の雌雄各 2 例、6 (5.89) mg/kg 群の雄 4 例及び雌 1 例が切迫屠殺された。このため、4 (3.92) 及び 6 (5.89) mg/kg 群の動物は投与 20 週後に投与を終了し、剖検が実施された（6 (5.89) mg/kg 群の雌雄各 2 例は、回復群として 7 週間の休薬の後剖検された）。死亡動物では、赤血球数、白血球数及び血小板数の低値が認められ、全身性の出血所見や胃腸管の炎症所見、リンパ節や骨髄の萎縮所見が認められた。投与 20 週目に剖検を実施した 4 (3.92) mg/kg 以上の投与群の生存動物では、血小板数の低値や、主として好中球数の減少に伴う白血球数の低値が認められた。なお、回復群の動物において、これらの所見に回復性があることが示された。1 (0.98) 及び 2 (1.96) mg/kg 群の動物では、死亡例は認められず、一般状態においても異常所見は認められなかった。2 (1.96) mg/kg 群の雄動物では血液学的検査において白血球数の低値が観察された。また、胸腺の萎縮所見が 1 (0.98) 及び 2 (1.96) mg/kg 群で観察され、雄動物では骨髄検査におけ

る M/E 比の低値も観察された。本試験の無毒性量は 2 (1.96) mg/kg と判断された。

反復投与毒性試験における TK パラメータは、サルではほぼ用量依存的な増加が認められたが、マウス及びラットでは投与量の増大比より低値を示した。なお、ラット 26 週間経口投与試験やサル 13 週間経口投与試験では、投与終了時の TK パラメータの低値が認められており、サル 52 週間経口投与試験では投与 1 日目に比較して、投与 19 週目で低値が認められ、52 週目では投与 1 日目のレベルに回復が認められているが、肝酵素誘導を示唆するような所見は認められておらず原因は不明と考察されている。サル 52 週間経口投与試験の投与 52 週目の無毒性量条件下における C_{max} は雌雄でそれぞれ 1,817.5 及び 1,389.6ng/mL、 AUC_{0-24h} は 4,919.6 及び 4,412.5ng・h/mL であり、ヒトに本薬を 1 日 1 回 25mg 反復投与した際の曝露量 (C_{max} : 721ng/mL、 AUC_{0-24h} : 2,892 ng・h/mL) (「4 (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 国内第 I 相試験」の項参照) を上回る値が得られている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、シリアンハムスター胚細胞を用いた形質転換試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びラット骨髄小核試験が実施され、いずれも陰性結果が得られている。

(4) がん原性試験

本薬は、抗悪性腫瘍剤として開発されており、反復投与毒性試験において本薬に関連すると考えられる前がん病変が認められず、遺伝毒性も有さないと考えられることから、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

受胎能及び初期胚発生に関する試験では、雌雄の SD 系ラットに本薬 (水和物) 0、100、300 又は 500mg/kg (無水物として 0、98.1、294.3 又は 490.5mg/kg) が交配前 2 週間から、雌では妊娠 6 日目まで、雄では交配開始 4 週間後まで 1 日 1 回経口投与された。いずれの投与群においても、本薬投与に起因すると考えられる異常所見は認められず、無毒性量は親動物の一般毒性及び生殖能並びに次世代に対していずれも 500 (490.5) mg/kg と判断された。

胚・胎児発生に関する試験として、ラット、ウサギ及びサルを用いた経口投与試験が実施された。

ラット胚・胎児発生に関する試験では、SD 系妊娠ラットに本薬 (水和物) 0、100、300 又は 500mg/kg (無水物として 0、98.1、294.3 又は 490.5mg/kg) が、妊娠 6~17 日目に 1 日 1 回経口投与された。500 (490.5) mg/kg 群の親動物で、投与初期に摂餌量の低値とともに体重増加抑制が認められた。胎児には本薬投与に起因すると考えられる異常所見は認められず、無毒性量は親動物の一般毒性に対して 300 (294.3) mg/kg、親動物の生殖能及び次世代に対して 500 (490.5) mg/kg と判断された。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、NZW 系妊娠ウサギ (Cri: NZW/Kbl BR) に本薬 (混合物) 0、5、15 又は 25mg/kg (無水物として 0、4.9、14.8 又は 24.6mg/kg) が、妊娠 7~19 日目に 1 日 1 回経口投与された。また、陽性対照としてサリドマイド 250mg/kg が設定された。本試験では、投与過誤等の理由による死亡、切迫屠殺動物が頻発したことに加え、母動物の状態が不良 (摂餌量の低値と体重増加抑制に加え、高頻度の流産及び胎児死亡) であったこと、陰性対照群の動物においても四肢の奇形が高頻度に認められたことから、使用したウサギの系統に問題があると判断し、再試験が実施された。

ウサギ胚・胎児発生に関する再試験では、NZW 系妊娠ウサギ (Hra: (NZW) SPF) に本

薬（水和物）0、3、10又は20mg/kg（無水物として0、2.9、9.6又は19.3mg/kg）が、妊娠7～19日目に1日1回経口投与された。また、陽性対照としてサリドマイド180mg/kgが設定された。本薬10（9.6）mg/kg以上の投与群では、母動物における摂餌量の低値と体重増加抑制が認められ、着床後胚損失率の高値、胎児体重の低値、死亡胎児等の胚・胎児毒性も認められた。また、本薬の薬理作用と考えられる胎児ヘモグロビンの増加に関連すると推察される胎児の皮膚の変色も観察された。10（9.6）mg/kg以上の投与群で肺の中葉欠損や前頭鼻骨縫合異常等の複数の異常所見が認められており、これらの投与群では母体毒性が生じていたことから、母体毒性に起因する変化である可能性も考えられたが、本薬の催奇形性による可能性も完全には否定できないと考察されている。サリドマイド群では、母体毒性は認められなかったものの、胎児において、四肢の異常を始めとした様々な催奇形性を示唆する所見が認められた。本試験の無毒性量は親動物の一般毒性及び生殖能並びに次世代に対していずれも3（2.9）mg/kgと判断された。

サル胚・胎児発生に関する試験では、妊娠サル（カニクイザル）に本薬（水和物）0、0.5、1、2又は4mg/kg（無水物として0、0.48、0.96、1.9又は3.9mg/kg）が、妊娠20～50日目に1日1回経口投与された。また、陽性対照としてサリドマイド15mg/kg（投与期間は、妊娠26～28日目）が設定された。母動物においては、本薬投与に関連した異常所見は認められなかった。一方、胎児ではすべての本薬投与群で、用量依存的な四肢の奇形が認められ、2（1.9）mg/kg以上の投与群では尾の奇形も認められた。また、鎖肛等の所見が認められた個体も存在し、本薬の催奇形性が示唆される結果であった。サリドマイド群では、胎児死亡等の所見に加え、重度の四肢奇形が観察された。本試験の無毒性量は母動物について4（3.9）mg/kg、胎児については0.5（0.48）mg/kg未満と判断された。

出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では、SD系妊娠ラットに本薬（水和物）0、100、300又は500mg/kg（無水物として0、98.1、294.3又は490.5mg/kg）が、妊娠6日目～分娩後21日目に1日1回経口投与された。F₀母動物においては、500（490.5）mg/kg群で妊娠期間中に軽度な体重増加抑制が認められた。F₁動物については300（294.3）mg/kg以上の投与群の雄動物で、包皮分離に軽度な遅延が認められた他、500（490.5）mg/kg群の雌動物で妊娠期間中に軽度な体重増加抑制が認められたが、いずれも生殖能自体への影響は認められなかった。本試験の無毒性量はF₀親動物の一般毒性に対して300（294.3）mg/kg、F₁動物の成長に対して100（98.1）mg/kg、F₀親動物及びF₁動物の生殖能に対して500（490.5）mg/kgと判断された。

<審査の概略>

機構は、サル52週間経口投与試験の成績を踏まえると、本薬を長期投与した際の一般毒性に対する安全域は殆どないものとする。また、本薬はサリドマイド同様、催奇形性の可能性を有しており、臨床予定投与量条件下の曝露においても奇形発現の可能性が示唆されることから、本薬の臨床使用に際しては極めて慎重な取扱いが必要と考える。

(1) 光毒性について

機構は、本薬がメラニン親和性を有しており、UV-A領域に小さな吸収のピークを有することが示されている一方、可視光領域での吸収に関するデータがないことから、当該データを提示し、本薬の光毒性誘発の可能性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の紫外部～可視光領域の吸収について検討を行い、可視光領域については吸収のピークを有さないことを確認した。また、本薬は光に対して安定であることが示されており、非臨床試験成績及び臨床使用条件下において本薬の光毒性を示唆する所見は認められなかったことから、本薬が光毒性を有する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 反復投与に伴う一時的な曝露量の低下について

本薬の曝露量について、ラット 26 週間経口投与試験及びサル 13 週間経口投与試験では、投与 1 日目と比較して反復投与後に低値が認められ、サル 52 週間経口投与試験では投与 1 日目に比較して投与 19 週目で低値が認められるが、52 週目では投与 1 日目と同一の曝露量まで回復が認められた（「<提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。

機構は、当該データより、本薬を長期反復投与した場合、一時的に曝露量が低下する可能性があると考え、原因及び同様の曝露量低下がヒトで起きる可能性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

一時的な曝露量の低下の原因については、肝薬物代謝酵素誘導等を示唆する所見が認められないことから不明である。現在、他の適応取得を目指して開発中の本薬の臨床試験においてヒトにおける長期反復投与時の薬物動態データが得られているが、これらの試験結果からはヒトにおいて動物で見られたような一時的な曝露量の低下は認められず、ヒトで同様の現象が生じる可能性はないものとする。

機構は、申請者の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ヒト血漿中、尿中及び精液中本薬濃度はLC/MS/MS法により、またヒト血漿中及び尿中レナリドミド異性体（R体、S体）濃度は光学異性体分離用カラムを用いたLC/MS/MS法により測定された。

(1) 食事の影響

1) 海外第 I 相試験（1398/142試験<19■■年■■月～■■月>）

本試験に登録された健康成人19例のうち6例を対象に、本薬200mg（50mgカプセル）を空腹時又は高脂肪食（総カロリーは927kcalで、脂肪及びタンパクがそれぞれ約57%及び19%）摂取後に単回経口投与し、本薬のバイオアベイラビリティ（BA）に及ぼす食事の影響が検討された。その結果、 AUC_{∞} 及び C_{max} の幾何平均比（高脂肪食後/空腹時）はそれぞれ1.03（95%信頼区間（CI）：0.76, 1.40）及び0.610（同：0.485, 0.767）であった。高脂肪食後投与時の t_{max} （中央値）は3.00時間であり、空腹時（0.625時間）より約2時間遅かった。

2) 海外第 I 相試験（CC-5013-PK-009 試験<20■■年■■月～■■月>）

健康成人21例（食事の影響に関する解析対象は17例）を対象に、本薬25mg（25mgカプセル）を空腹時又は高脂肪食（総カロリーは1,033kcalで、脂肪、タンパク及び炭水化物がそれぞれ約62%、13%及び26%）摂取後に単回経口投与し、本薬のBAに及ぼす食事の影響を検討するクロスオーバー試験が実施された。本薬のPKパラメータは下表のとおりであり、食後投与した本薬の吸収量及び吸収速度は、空腹時投与した場合と比べて低下した。

本薬を空腹時又は高脂肪食後に経口投与した時のPKパラメータ

	空腹時	高脂肪食後	幾何平均比%（90% CI） （高脂肪食後/空腹時）
C_{max} (ng/mL)	390	197	50.5 (46.6, 54.7)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1,369	1,111	81.2 (78.0, 84.5)
t_{max} (h) *	0.75	2.50	1.63 (1.38, 2.00) †
$t_{1/2}$ (h)	2.8	2.9	101.0 (95.1, 107.0)

幾何平均値、17例、*：中央値、†：中央値の差（90%信頼区間）

申請者は、食事を考慮した本薬投与時期が規定されなかった海外第III相試験（MM-009試

験、MM-010試験)において、有効性及び安全性が示されたことから、本薬は空腹時又は食後のいずれの条件下でも投与可能であると説明している。

(2) 生物学的同等性

1) 海外第 I 相試験 (CC-5013-BE-002試験<20■■年■■月～■■月>)

健康成人19例 (PK解析対象は18例) を対象に、5mgカプセル又は15mgカプセルを用いて本薬15mgを空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性 (BE) を検討するクロスオーバー試験が実施された。幾何平均比% (15mgカプセル/5mgカプセル) (90%CI) は、 AUC_{0-t} で97.4 (93.4, 101.5)、 C_{max} で103.3 (92.0, 115.9) であり、本薬5mgカプセルと15mgカプセルは生物学的に同等であることが示された。

2) 海外第 I 相試験 (CC-5013-BE-004試験<20■■年■■月>)

健康成人32例を対象に、5mgカプセル又は25mgカプセルを用いて本薬25mgを空腹時に単回経口投与し、両製剤のBEを検討するクロスオーバー試験が実施された。幾何平均比% (25mgカプセル/5mgカプセル) (90%CI) は、 AUC_{0-t} で101.8 (98.5, 105.2)、 C_{max} で107.7 (101.5, 114.3) であり、本薬5mgカプセルと25mgカプセルは生物学的に同等であることが示された。

BEを検討した上記2試験において、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 並びに25mg投与に補正した C_{max} 及び AUC_{∞} は5、15及び25mgカプセル間で類似した、と申請者は説明している。

<審査の概略>

(1) 本薬の PK に及ぼす消化管内 pH の影響

0.1mol/L塩酸、pH 4.5及びpH 6.8の緩衝液中での本剤の溶出性が検討された結果、本薬の溶出は0.1mol/L塩酸に比べてpH 4.5及びpH 6.8の緩衝液で遅く、0.1mol/L塩酸では94～98%溶出した45分後でもそれぞれ81～97% (pH 4.5緩衝液) 及び89～96% (pH 6.8緩衝液) と溶出率が低い傾向が認められた。また、pH 6.8の緩衝液中で24時間保存した際に2～3%の加水分解が認められた。

機構は、溶出試験結果を踏まえ、低胃酸状態又はプロトンポンプ阻害剤投与等に伴う胃内pHの上昇が本薬のPKに及ぼす影響について見解を示すよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は溶解性が高く、膜透過性が低い薬剤であり、Biopharmaceutics Classification System (BCS) ではClass 3 (high solubility, low permeability) に分類される。速放性製剤から放出される当該区分の薬剤では、溶出する速度に比べて腸管膜を透過する速度が遅く、吸収過程での律速は生体膜透過であるため、本薬の溶出速度に製剤間で変動が認められたとしても、血中濃度推移には影響を及ぼさないと考えられる。また、pH 6.8の緩衝液中での本薬の加水分解は24時間で2～3%であること、及び胃内滞留時間は絶食条件下で通常3時間以内であることから、胃内で加水分解される本薬量は極めて少ないと考えられる。以上より、胃内pHの上昇が本薬のPKに及ぼす影響は殆どないと考えられる。

機構は、回答を了承した。

(2) 本薬のPKに及ぼす食事の影響

機構は、海外第Ⅲ相試験 (MM-009試験、MM-010試験) 開始前に実施された海外第 I 相試験 (1398/142試験) において本薬のPKは食事の影響を受けることが示唆されていたものの、海外第Ⅲ相試験で食事を考慮した投与時期が規定されなかった経緯・理由を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

1398/142試験において本薬のPKに及ぼす食事の影響を予備的に検討した結果、空腹時投与と比べて食後投与では本薬の C_{max} に低下傾向がみられたが、 AUC_{∞} には食事の影響が殆ど

みられなかった（「<提出された資料の概略>（1）1）海外第Ⅰ相試験」の項参照）。また、海外第Ⅲ相試験では、安全性に応じて本薬を1日5～15mgに減量可能な規定を設けたため、本薬の曝露量は投与量によって大きく変動すると予想された。したがって、海外第Ⅲ相試験では、本薬の有効性及び安全性を評価する上で、投与時の食事の有無は臨床的に重要な因子ではないと判断し、本薬の投与時期に食事を考慮しなかった。

なお、欧米の承認取得後に実施した、本薬のPKに及ぼす食事の影響を検討した海外第Ⅰ相試験（CC-5013-PK-009試験）成績は、欧米の添付文書に追記する予定であるが、承認用法の変更予定はない。

機構は、以下のように考える。

PKに食事の影響が示唆される場合、用量調節に応じた曝露量の増減が期待どおり得られるよう、投与時期（食事との関係）を規定する意義はあると考えられる。したがって、減量基準を設けたこと自体が投与時期を規定しなかった主な理由に該当するとは考え難く、海外第Ⅲ相試験における用法の設定は、試験開始時点で得られていた試験成績からはAUC_{0-∞}に対する食事の影響が殆ど認められていなかった点を重視した判断であったと理解した。ただし、第Ⅲ相試験開始前に本薬のPKに及ぼす食事の影響を明確にしておくことがより適切であったと考える。

また、機構は、本薬のPKに及ぼす食事の影響は申請製剤である5mgカプセルではなく、25mgカプセル又は50mgカプセルを用いて検討されていることから（「<提出された資料の概略>（1）食事の影響」の項参照）、申請製剤である5mgカプセルのPKに及ぼす食事の影響について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

海外第Ⅰ相試験（CC-5013-BE-004試験）の結果、食事の影響が検討された25mgカプセルと申請製剤である5mgカプセルのBEが示されていること、また投与時期（食事との関係）が規定されなかった海外第Ⅲ相試験（MM-009試験、MM-010試験）において、再発又は難治性のMMに対する本薬の有効性及び安全性が検証されていることから、本薬は空腹時又は食後のいずれの条件下でも投与可能であると考ええる。なお、5mgカプセルのPKに及ぼす食事の影響について新たに検討する必要はないと考えている。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与時期（食事との関係）については、生物薬剤学的観点に加え、有効性及び安全性に関する試験成績を踏まえて総合的に判断すべきと考ええるが、海外第Ⅲ相試験終了後に実施された25mgカプセルの検討では、空腹時投与に比べて高脂肪食摂取後の投与で本薬のAUC及びC_{max}の低下（約20%及び50%）が認められたことから、現時点では、本薬は可能な限り高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましいと考える。

なお、本薬の投与時期を規定する必要性等を含めた、用法・用量の設定に関する審査の概要は、「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載する。

（ii）臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

健康成人及びMM患者における本薬のPKは、単独投与時、及びDEX、ワルファリン又はジゴキシン併用投与時について検討された。

（1）健康成人

1) 海外第Ⅰ相試験（CC-5013-PK-006試験<20■年■月～■月>）

健康成人6例を対象に、本薬及び¹⁴C標識した本薬を含む経口懸濁液として本薬25mgを単回投与し、マスバランスが検討された。10日間での総放射能回収率は投与量の約94%で

あり、尿、糞及び精液中回収率はそれぞれ投与量の90.3%、3.6%及び0.0059%であった。血漿中の本薬及び放射能のPKパラメータ (t_{max} 、 C_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ 及びCL/F)に大きな違いはなく、 C_{max} 及びAUC $_{\infty}$ の血漿中本薬/放射能比はそれぞれ0.98及び0.92であった。投与2～3時間後の精液中放射能は1361.41ng Eq (投与量の0.0054%)であり、精液中放射能濃度(453.6ng Eq/g)は血漿中放射能の C_{max} (415.6ng Eq/mL)に近かった。投与72～73時間後の精液中にも微量(31.2ng Eq/g)の放射能が認められた。また、血漿中放射能の77%が未変化体であり、水酸化体及びNアセチル体はそれぞれ投与量の2.3%及び3.3%であった。水酸化体及びNアセチル体ともに、排泄物中では投与量の5%未満、精液中では投与量の0.0003%未満であった。

2) 海外第I相試験(1398/142試験<19■■年■■月～■■月>)

健康成人19例を対象に、本薬5、20、50、100、200又は400mgを単回経口投与し、血漿及び尿中本薬濃度が検討された。本薬はいずれの用量でも速やかに吸収され、AUC及び C_{max} は検討した用量範囲で用量に比例して上昇した(下表)。 $t_{1/2}$ は50mg以下の用量に比べ、100mg以上の用量では延長した。CL/Fは用量に依存しなかった。腎クリアランス(CL_r)は糸球体ろ過量(120mL/min)を上回っていることから、腎臓における能動的な排泄が示唆された、と申請者は説明している(機構注:能動的な排泄の機序は明らかではない。)

健康成人における本薬単回投与後のPKパラメータ

	5mg	20mg	50mg [*]	100mg	200mg	400mg
AUC $_{\infty}$ (ng・h/mL)	282±63	1,402±191	2,657±966	6,078±1,068	12,774±4,735	21,970±2,008
C_{max} (ng/mL)	67±10	402±193	841±263	1,883±853	3,602±814	5,183±2,891
t_{max} (h) [†]	0.875	0.875	0.750	1.50	0.625	0.875
$t_{1/2}$ (h)	3.32±0.82	3.67±0.21	3.48±0.42	4.95±1.99	5.36±1.67	9.50±4.47
MRT (h)	4.65±0.68	4.67±0.43	4.46±0.80	4.71±0.79	4.72±0.58	7.99±3.13
CL/F (mL/min)	309±76	242±34	338±85	282±52	289±97	306±27
V _z /F (L)	85.1±10.7	76.7±12.3	99.7±18.4	124.0±66.8	127.0±32.3	252.0±128.0
Fe _{48h} (%)	64.9±8.2	65.2±5.6	67.5±11.1	64.5±7.4	68.3±5.8	66.3±8.0
CL _r (mL/min)	NC	NC	NC	189±30	199±70	206±34

平均値±標準偏差、6例、*:5例、†:中央値、Fe_{48h}:投与後48時間までの尿中未変化体排泄率、NC: not calculated

なお、本試験で実施された、本薬のPKに及ぼす食事の影響に関する検討結果は、「(i)生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要<提出された資料の概略>(1)1)海外第I相試験」の項に記載した。

3) 海外第I相試験(1398/180試験<20■■年■■月～■■月>)

健康成人8例(PK解析対象は6例)を対象に、本薬100mgを1日2回8日間経口投与し、血漿及び尿中本薬濃度が検討された。ただし、投与1日目及び8日目は1日1回投与とされた。血漿中本薬濃度推移は投与1日目と8日目で類似しており、AUC_τ及び C_{max} の比(投与8日目/初日)はそれぞれ0.997及び0.932と蓄積性は認められなかった。トラフ濃度の推移から、反復投与4日目には定常状態に達したと判断されている。 $t_{1/2}$ は投与1日目で3.5時間、8日目で7.6時間であり、投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は投与1日目で68.0%、8日目で84.5%であった。

4) 海外第I相試験(CC-5013-PK-005試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

海外在住の日本人及び白人の健康成人18例(PK解析対象はそれぞれ7例及び6例)を対象に、本薬5、10及び20mgを各被験者にそれぞれ単回経口投与し、血漿中本薬濃度が比較された。日本人と白人の血漿中本薬濃度推移は類似した。日本人及び白人ともに C_{max} 及びAUC $_{\infty}$ は用量に比例して上昇し、 C_{max} 及びAUC $_{\infty}$ の幾何平均比(日本人/白人)はいずれの用量でも100%に近い値であった(下表)。以上より、日本人と白人の本薬のPKは類似している、

と申請者は考察している。

日本人及び白人における本薬単回投与後の PK パラメータ

		日本人 7例	白人 6例	幾何平均比% (90%CI) (日本人/白人)
5mg	C _{max} (ng/mL)	113±35	113±33	99.7 (73.28, 135.53)
	AUC _∞ (ng·h/mL)	345±59	330±34	103.6 (89.43, 120.09)
	t _{max} (h) *	1.00	0.75	0.50 [†] (0.00, 1.00)
	t _{1/2} (h)	2.28±0.48	2.45±0.21	-0.19 [†] (-0.65, 0.30)
10mg	C _{max} (ng/mL)	227±46	236±46	95.9 (76.93, 119.56)
	AUC _∞ (ng·h/mL)	727±115	688±31	104.7 (92.74, 118.14)
	t _{max} (h) *	1.00	0.75	0.00 [†] (0.00, 0.50)
	t _{1/2} (h)	2.36±0.41	2.46±0.20	-0.11 [†] (-0.47, 0.22)
20mg	C _{max} (ng/mL)	521±195	556±108	90.1 (66.09, 122.87)
	AUC _∞ (ng·h/mL)	1462±174	1405±88	103.6 (93.85, 114.41)
	t _{max} (h) *	0.500	0.500	0.00 [†] (0.00, 0.50)
	t _{1/2} (h)	2.24±0.42	2.48±0.17	-0.31 [†] (-0.62, 0.14)

平均値±標準偏差、*：中央値、†：中央値の差

5) 海外第 I 相試験 (CC-5013-PK-008試験<20■■年■■月～■■月>)

健康成人24例を対象に、本薬25mgを1日1回4日間経口投与し、本薬の精液中への移行が検討された。精液は最終投与2、24、72又は168時間後に採取された(各時点6例)。本薬は最終投与2及び24時間後の精液中でのみ検出された。各時点の平均精液中本薬濃度(範囲)はそれぞれ478.2ng/mL(304～823ng/mL)及び10.0ng/mL(検出限界未満～17.8ng/mL)であり、同一時点の血漿中本薬濃度[それぞれ218.8ng/mL(153～311ng/mL)及び定量限界未満]より高かった。最終投与2及び24時間後の平均精液中本薬量(範囲)はそれぞれ1,379.4ng(726～1,924ng)及び35.0ng(0～108ng)であり、1日投与量25mgのそれぞれ0.0055%(4日間の総投与量100mgの約0.0014%)及び0.0002%未満に相当した。

(2) MM 患者

1) 国内第 I 相試験 (CC-5013-MM-017 試験<2007年7月～実施中 [PK 検討終了: 20■■年■■月]>)

MM患者15例を対象に、本薬を単独又はDEXと併用投与し、血漿及び尿中本薬濃度並びに血漿中DEX濃度が検討された。本薬単独投与時は本薬10又は25mgを1日1回12日間経口投与することとされ、DEX併用(本薬/DEX)時は本薬25mgを1日1回11日間(2日目を除く投与1～12日目)経口投与し、DEX 40mgを1日1回7日間(2～4日目及び9～12日目)経口投与することとされた。

本薬単独投与時の血漿中本薬濃度のt_{max}はいずれの用量でも投与1日目と12日目で大きな違いはなかった(下表)。投与1日目と12日目のC_{max}及びAUC_τから、反復投与による蓄積性は認められなかった。V_z/F、CL/F及びt_{1/2}はいずれの用量でも投与1日目と12日目で差はなく、用量間でも差はみられなかった。また、DEX併用の影響を検討した症例の血漿中本薬濃度のt_{max}及びC_{max}の被験者間のばらつきは、投与1日目(本薬単独投与時)に比べて12日目(DEX併用時)に拡大する傾向にあった。AUCは投与1日目と比べて12日目で若干低下した。

本薬単独又は DEX 併用投与時の本薬の PK パラメータ

	本薬 10mg		本薬 25mg		本薬 25mg/DEX	
	1日目 7例	12日目 3例	1日目 6例	12日目 6例	1日目 (本薬単独) 6例	12日目 (併用) 6例
t _{max} (h) *	0.93	0.50	1.0	1.0	1.7	2.8
C _{max} (ng/mL)	330±116	316±69	642±163	721±109	488±129	469±208
AUC _τ (ng·h/mL)	1,063±300	1,050±300	2,835±1,059	2,892±952	2,192±279	1,914±353

	本薬 10mg		本薬 25mg		本薬 25mg/DEX	
	1日目 7例	12日目 3例	1日目 6例	12日目 6例	1日目 (本薬単独) 6例	12日目 (併用) 6例
$t_{1/2}$ (h)	2.57±0.65	2.45±0.42	3.20±0.83	3.26±1.02	2.58±0.38	2.61±0.66
CL/F (mL/min)	166±50	167±42	162±53	156±45	192±24	223±36
Vz/F (L)	35.4±6.1	34.3±3.6	42.0±8.5	41.3±7.3	42.5±5.1	49.3±8.2
AR (C_{max}) †	NA	1.01±0.25	NA	1.18±0.31	NA	0.94±0.25
AR (AUC) †	NA	0.997±0.133	NA	1.040±0.100	NA	0.870±0.066
CLr (mL/min)	63.7±30.2	55.6±10.7	77.9±49.3	78.7±53.1	147.0±19.7	152.0±43.0
Fe _{48h} (%)	37.4±7.2	34.6±9.2	46.2±23.7	47.9±23.3	76.7±8.8	68.9±18.1

平均値±標準偏差、*：中央値、†：蓄積比（12日目/投与1日目）、Fe_{48h}：投与後48時間までの尿中未変化体排泄率、NA：not applicable

また、DEXの t_{max} 及び C_{max} は、2日目（単独、初回投与時）と12日目（本薬併用、反復投与時）で大きな違いはなかった。また、AUC_rは2日目3,754ng・h/mL、12日目2,929ng・h/mLであり、2日目と比べて12日目で22%低下した。CL/Fは2日目194mL/min、12日目263mL/minであり、2日目と比べて12日目で36%上昇した。

2) 海外第 I 相試験 (CDC-501-001 試験<20 年 月~20 年 月>)

MM患者27例を対象に、本薬5、10、25又は50mgを1日1回28日間経口投与し、血漿及び尿中本薬濃度が検討された。MRT、CL/F、Vz/Fはいずれの用量でも変化はみられなかった（下表）。投与1日目と28日目のAUC_r及び C_{max} より、反復投与による本薬の蓄積性は認められなかった。また、検討した用量範囲で C_{max} 及びAUC_rは用量に比例してほぼ上昇した。

MM 患者における本薬の PK パラメータ

	5mg		10mg		25mg		50mg	
	1日目 3例	28日目 3例	1日目 7例	28日目 5例	1日目 3例	28日目 2例	1日目 14例	28日目 13例
AUC _r (ng・h/mL)	372±20	376±55	1167±787	944±236	2268±517	NC	5009±2281	4753±1277
C_{max} (ng/mL)	73±15	72±34	221±50	184±52	524±68	NC	1004±170	974±211
t_{max} (h) *	1.5	1.0	1.0	1.5	1.0	NC	1.0	1.5
$t_{1/2}$ (h)	2.99±0.33	3.10±0.45	3.46±1.84	3.10±0.64	3.42±0.83	NC	4.31±2.09	3.97±0.45
MRT (h)	5.59±1.15	NC	5.83±3.37	5.55±1.18	5.45±1.92	NC	5.68±1.33	5.79±0.78
CL/F (mL/min)	218±13	NC	179±76	185±43	187±40	NC	191±72	186±45
Vz/F (L)	56.6±7.6	NC	44.9±10.3	47.7±3.9	53.6±0.8	NC	64.1±15.1	63.3±13.8
AR (AUC) †	NA	1.02±0.19	NA	1.11±0.27	NA	NC	NA	1.07±0.13
AR (C_{max}) †	NA	0.944±0.318	NA	0.897±0.112	NA	NC	NA	0.988±0.138

平均値±標準偏差、*：中央値、†：蓄積比（28日目/投与1日目）、NC：not calculated、NA：not applicable

(3) 腎機能障害者を対象とした第 I 相試験 (CC-5013-PK-001 試験<20 年 月~ 月>)

腎機能の異なる成人30例を対象に本薬25mgを単回経口投与し、本薬のPKに及ぼす腎機能障害と血液透析の影響が検討された。被験者は、腎機能別（クレアチニンクリアランス値：CLcr）に、①正常（80mL/min超）、②軽症（50mL/min以上80mL/min以下）、③中等症（30mL/min以上50mL/min未満）、④重症（30mL/min未満、透析不要）又は⑤末期腎不全（要透析）群に分類された（それぞれ7、5、6、6又は6例）。なお、末期腎不全群では、非透析施行日及び透析施行日（透析施行3時間前に投与）のPKが検討された。PKパラメータは下表のとおりであった。

C_{max} は腎機能の異なる群間で大きな違いはなかったが、AUCは中等症、重症及び末期腎不全群で上昇し、末期腎不全群（非透析時）のAUCは正常群と比べ約5倍高値であった。CL/Fは腎機能障害の重症化に伴い低下した。 $t_{1/2}$ は正常群と軽症群が約3~4時間で類似したが、中等症群と重症群では約9~10時間、末期腎不全群では約16時間に延長した。正常群と軽症

群でのPKパラメータの差は小さかった。

また、本薬の尿中排泄は、腎機能の程度によらず投与後24時間以内に殆ど完了し、本薬の尿中排泄率及びCLrは腎機能障害の重症化に伴って低下した。透析施行時のC_{max}及びAUCは、非透析時と比べてそれぞれ約30%及び約40%低かった。t_{1/2}は非透析時と透析時で差はみられなかった。

本薬の血漿タンパク結合率は、腎機能の程度によらず35～44%の範囲であった。

腎機能障害度別の本薬の PK パラメータ

	正常 7例	軽症 5例	中等症 6例	重症 6例	末期腎不全 (非透析時) 6例	末期腎不全 (透析時) 6例
C _{max} (ng/mL)	605±246	691±110	592±177	765±81.3	552±140	385±112
t _{max} (h) *	1.00	1.00	1.00	1.50	1.25	2.00
AUC _∞ (ng·h/mL)	2,181±703	2,767±1,094	6,021±847	8,191±1,317	11,121±2,133	6,830±919
CL/F (mL/min)	207±59	166±49	71±12	52±11	39±7	62±9
Vz/F (L)	58±15	51±13	62±15	41±8	52±8	86±14
t _{1/2} (h)	3.34±0.88	3.67±0.70	10.60±3.33	9.22±2.44	15.60±1.14	16.10±1.73
Fe _{72h} (%)	84.6±8.5 [†]	68.9±8.0	41.5±20.2	44.1±12.5	—	—
CLr (mL/min)	166.5±54.2 [†]	113.5±33.4	30.9±21.0	23.9±11.7	—	—

平均値±標準偏差、*：中央値、†：6例、Fe_{72h}：投与後72時間までの尿中未変化体排泄率

(4) 薬物相互作用試験

1) ワルファリンとの薬物相互作用試験 (CC-5013-PK-003試験<20■年■月～■月>)

健康成人18例を対象に、本薬とワルファリンの薬物動態学的相互作用を検討するクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬10mg又はプラセボを1日1回9日間経口投与し、本薬又はプラセボ投与開始4日目にワルファリン25mgを単回経口投与することとされた。

①ワルファリン(R体、S体)のC_{max}及びAUCの幾何平均比(本薬併用時/非併用時)、並びに②最大INR及びAUC_{INR}の幾何平均比(同)は、いずれも90%CIが80～125%の範囲内であった。したがって、本薬の反復経口投与はワルファリンのPK及び凝固能に影響を及ぼさない、と申請者は考察している。

また、本薬のC_{max}及びAUC_{24h}の幾何平均比(ワルファリン投与後/投与前)の90%CIはいずれも80～125%の範囲内であったことから、ワルファリンの単回経口投与は本薬のPKに影響を及ぼさない、と申請者は考察している。

2) ジゴキシンの薬物相互作用試験 (CC-5013-PK-004試験<20■年■月～20■年■月>)

健康成人19例を対象に、本薬とジゴキシンの薬物動態学的相互作用を検討するクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬10mg又はプラセボを1日1回7日間経口投与し、本薬又はプラセボ投与開始5日目にジゴキシンの0.5mgを単回経口投与することとされた。

本薬併用時のジゴキシンのC_{max}及びAUC_∞は、本薬非併用時と比べていずれも約14.0%上昇し、その幾何平均比(本薬併用時/非併用時)の90%CIも125%を僅かに超えた(それぞれ131%及び128%)。また、本薬併用時のジゴキシンのt_{1/2}(中央値)は36.9時間であり、非併用時(31.7時間)と比べて延長した。t_{max}は本薬併用により変化はみられなかった。以上より、ジゴキシンの曝露量は本薬併用時に上昇することが示唆されたことから、本薬投与中にジゴキシンを投与する場合には、ジゴキシンの用量に注意することが推奨される、と申請者は考察している。

一方、本薬のC_{max}及びAUC_{24h}の幾何平均比(ジゴキシンの投与後/投与前)の90%CIはいずれも80～125%の範囲内であったことから、ジゴキシンの単回経口投与は本薬のPKに影響を及ぼさない、と申請者は考察している。

(5) 申請者による考察

申請者は、各試験成績に基づいて以下のように考察している。

1) 日本人と白人のPK

日本人及び白人健康成人を対象としたCC-5013-PK-005試験（以下、PK-005試験）の結果、日本人と白人における本薬のPKは類似した。また、MM患者を対象とした国内MM-017試験及び海外CDC-501-001試験成績について、日本人患者及び白人患者における10及び25mg初回投与時の C_{max} 及び AUC_{∞} に大きな差はなく、 t_{max} 、CL/F及び $t_{1/2}$ も日本人患者と白人患者で類似した。

2) 健康成人とMM患者のPK

海外1398/142試験（本薬5、20及び50mg群のデータを C_{max} 及び AUC_{∞} は25mgに補正したデータ）、海外CDC-501-001試験及び国内MM-017試験の結果、本薬の t_{max} 、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ は健康成人とMM患者で同様であったが、健康成人と比べてMM患者では AUC_{∞} は高く、CL/Fは低かった。また、MM患者での本薬のPKパラメータは、腎機能障害者を対象とした海外CC-5013-PK-001試験（以下、PK-001試験）のCLcrが60mL/min以上の被験者の値と類似していた。

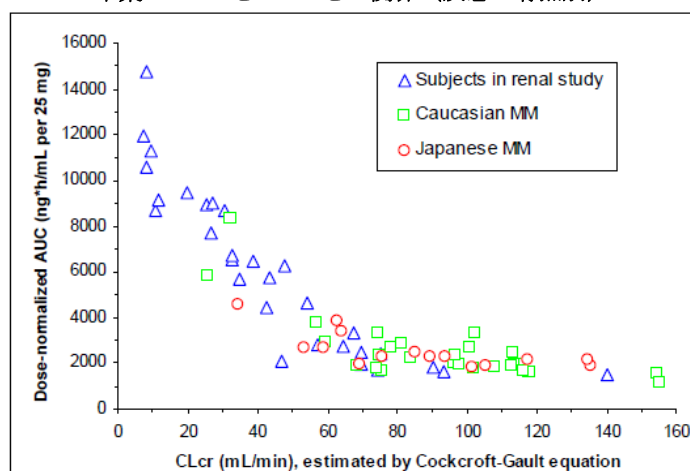
3) 鏡像異性体のPK

海外PK-005試験及び国内MM-017試験において、本薬の鏡像異性体のPKが検討された結果、本薬のR体とS体の AUC_{∞} 比（R体/S体）は、白人健康成人、日本人健康成人及び日本人MM患者で0.804~0.880と一定であり、S体の割合が若干高かった。白人と日本人の健康成人、日本人での健康成人とMM患者間でR体とS体の AUC_{∞} 比に大きな違いはなかった。

4) 腎機能障害患者に対する用法・用量

腎機能障害者を対象とした海外PK-001試験、MM患者を対象とした国内MM-017試験及び海外CDC-501-001試験を基に、単回投与後の本薬のAUC（25mgに補正）と腎機能（Cockcroft-Gault式で算出したベースライン時のCLcr）との関係を、疾患の有無別（MM患者、非MM患者）にプロットした。その結果、いずれのプロットでも本薬のAUCと腎機能との間に同様の関係が認められ（下図）、年齢層別（高齢者、非高齢者）又は男女別でも同様の傾向が確認された。したがって、本薬のAUCに影響を及ぼす最も重要な要因は腎機能であり、疾患、年齢及び性別は影響を及ぼさないと考えられた。

本薬のAUCとCLcrとの関係（疾患の有無別）



また、海外第Ⅲ相試験（MM-009試験、MM-010試験）について、ベースライン時のCLcr

が 50mL/min 超 60mL/min 未満の患者 (40 例) と 60mL/min 以上の患者 (243 例) の有害事象発現率を比較した結果、Grade 3/4 の事象 (それぞれ 95% 及び 77%)、重篤な事象 (それぞれ 70% 及び 51%) とともに、50mL/min 超 60mL/min 未満の患者で有意に高く ($p < 0.05$)、CLCr が 60mL/min 未満の患者では用法・用量を調節すべきと考えられた。

以上より、腎機能障害が中等症以上 (CLCr : 60mL/min 未満) の MM 患者では、本薬の用法・用量を下表のように調節することが推奨される。

申請者の推奨する腎機能障害患者に対する用法・用量

腎機能障害 (CLCr)	推奨される用法・用量
中等症 (30mL/min 以上 60mL/min 未満)	1 日 1 回 10mg*
重症 (30mL/min 未満、透析不要)	2 日に 1 回 15mg
末期腎不全 (30mL/min 未満、要透析)	1 日 1 回 5mg (透析施行日は透析後投与)

* : 治療効果がみられず、かつ忍容性に問題がない場合、2 サイクル以降は 1 日 1 回 15mg に変更可

<審査の概略>

(1) 健康成人と MM 患者の PK

機構は、MM 患者では健康成人に比べて本薬の AUC_{∞} が高く、CL/F が低かった点について (「<提出された資料の概略> (5) 2) 健康成人と MM 患者の PK」の項参照)、被験者の背景因子を踏まえて考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

該当する被験者 (海外 1398/142 試験、海外 CDC-501-001 試験、国内 MM-017 試験) の年齢及び CLCr は下表のとおりであり、MM 患者では健康成人よりも年齢層が高く、CLCr が低い被験者の割合が高かった。

健康成人及び MM 患者の年齢及び CLCr

		健康成人		MM 患者	
		1398/142 試験*		CDC-501-001 試験†	
		MM-017 試験†			
		14 例	3 例	本薬単独 6 例	本薬/DEX 併用 6 例
年齢		33 (22~47)	52 (45~56)	65 (43~76)	64 (47~81)
CLCr (mL/min)		109 (75~139)	96 (59~97)	89 (35~118)	83 (53~135)
腎機能 障害 (CLCr)	正常腎機能 (80mL/min 超)	13 例	2 例	4 例	3 例
	軽症腎機能障害 (60mL/min 以上 80mL/min 以下)	1 例	—	1 例	2 例
	中等症腎機能障害 (30 mL/min 以上 60mL/min 未満)	—	1 例	1 例	1 例

中央値 (範囲)、* : 5、20 及び 50mg 群、† : 25mg 群 (投与 1 日目)

以上より、MM 患者の腎機能が健康成人より相対的に低かったことが、健康成人と比べて MM 患者の AUC_{∞} が高く、CL/F が低かった要因と考えられる。

機構は、MM 患者と健康成人における AUC_{∞} 及び CL/F の差異は CLCr の違いが一因となった可能性があると考え、回答を了承した。

(2) PK と有効性及び安全性との関係

機構は、本薬の PK と有効性及び安全性との関係について得られている情報を説明するよう求めた。

申請者は、現時点の当該関係は以下の内容であると説明した。

MM 患者に本薬 5~50mg を 1 日 1 回単独経口投与した海外 CDC-501-001 試験成績を解析した結果、本薬の AUC 及び C_{max} と好中球数又は M タンパクの変化との間には相関性を示す傾向は認められなかった。一方、投与 4 週目時点で血小板数減少と本薬の AUC_{24h} との間には有意な相関関係が認められ ($R^2=0.42$, $p < 0.001$)、また C_{max} に比例した血小板数減少も示唆されたが、 C_{max} との相関性は低かった ($R^2=0.26$, $p=0.01$)。ただし、当該試験は本薬の 4

週間単独投与で行われており、DEX 併用時の本薬曝露量と血小板数の関係、並びに本薬曝露量と長期投与時の有効性及び安全性との関係は不明であると考え。なお、国内 MM-017 試験の PK 評価期間は投与開始後 12 日間であり、当該試験において本薬曝露量と有効性及び安全性との関係を検討することは困難であった。

(3) 腎機能障害患者における PK 及び用量調節

機構は、腎機能障害患者に対して申請者が推奨する用法・用量（「<提出された資料の概略> (5) 4) 腎機能障害患者に対する用法・用量」の項参照）の設定根拠を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

腎機能障害患者に対する用法・用量は、①腎機能障害者を対象とした第 I 相試験の PK データ、②海外第 III 相試験の有害事象の発現状況等に基づいて設定した。

① 腎機能障害者を対象とした第 I 相試験の PK データ

単回経口投与時の本薬の PK パラメータは、MM 患者（CDC-501-001 試験）と CLcr が 60mL/min 以上の腎機能障害者（PK-001 試験）とで類似し、また本薬の AUC と CLcr との関係は疾患の有無や人種によらないことが示唆されている（「<提出された資料の概略> (5) 申請者による考察」の項参照）。したがって、PK-001 試験の PK データ（「<提出された資料の概略> (3) 腎機能障害者を対象とした第 I 相試験」の項参照）を考慮した。

PK-001 試験の結果、本薬の尿中排泄率は正常群（CLcr : 80mL/min 超、以下同様）に比べ、中等症（30mL/min 以上 50mL/min 未満）及び重症（30mL/min 未満、透析不要）群では約 50% 低下した。また、正常群に比べて、中等症及び重症群では AUC が約 3~4 倍、 $t_{1/2}$ が約 3 倍高く、CL/F は約 70% 低く、また末期腎不全群（30mL/min 未満の要透析例、非透析日）では AUC 及び $t_{1/2}$ が約 5 倍高く、CL/F は約 80% 低かった。当該パラメータの差は、正常群と軽症群（50mL/min 以上 80mL/min 以下）との間では小さかった。

② 海外第 III 相試験の有害事象の発現状況等

MM 患者に対する 1 日 1 回投与時の本薬の最大耐用量（Maximum Tolerated Dose: MTD）は、第 I 相試験（CDC-501-001 試験）結果に基づき 25mg と判断されたが、当該試験では殆どの患者の CLcr が 60mL/min 以上であったこと、また海外第 III 相試験（MM-009 試験及び MM-010 試験）の結果、CLcr が 60mL/min 未満の患者では Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高かったことから、CLcr の 60mL/min を本薬の用法・用量調節のカットオフ値とし、60mL/min 未満の MM 患者では用法・用量の調節が必要と考えた。

また、本薬の曝露量と安全性又は有効性との関係を明確に示すデータは得られていないが、本薬の安全性は C_{max} より AUC の方が強い関連性を有すると示唆されること（「(2) PK と有効性及び安全性との関係」の項参照）、及び抗悪性腫瘍剤による治療では C_{max} より AUC を重要視する傾向があることを踏まえ、腎機能障害患者での本薬の用量調節の指標とする主要な PK パラメータとして AUC を用いることとし、CLcr が 60mL/min 以上の患者に 1 日 1 回 25mg 経口投与した時と同程度の AUC 値（下表）が得られることを考慮した設定とした。

申請者の推奨する腎機能障害患者に対する用法・用量と期待される AUC 値

腎機能障害 (CLcr)	推奨される用法・用量	定常状態の平均 AUC (範囲) * (ng/h/mL)
正常及び軽症 (60mL/min 以上)	1 日 1 回 25mg	2,228 (1,491~3,309)
中等症 (30mL/min 以上 60mL/min 未満)	1 日 1 回 10mg [†]	2,140 (834~2,678)
重症 (30mL/min 未満、透析不要)	2 日に 1 回 15mg	2,454 (1,693~2,725)
末期腎不全 (30mL/min 未満、要透析)	1 日 1 回 5mg	2,228 (1,739~2,969)

*: ノンパラメトリックの重ね合わせによりシミュレートした値

†: 治療効果がみられず、かつ忍容性に問題がない場合、2 サイクル以降は 1 日 1 回 15mg に変更可

また、機構は、中等症腎機能障害患者に対して、治療効果がみられず、かつ忍容性に問

題がない場合、2 サイクル以降は 1 日 1 回 15mg に変更可能と設定した臨床薬理学的根拠を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

当該規定に関する具体的な臨床薬理学的根拠はないが、下記の点を考慮して設定した。

PK-001 試験及び CDC-501-001 試験の結果、中等症腎機能障害者に本薬 1 日 1 回 25mg 経口投与時の AUC は 1,918~8,656ng・h/mL (25mg 投与への補正值を含む) であり、他の腎機能障害群と比べて個体間変動が非常に大きかった (機構注: 他の腎機能障害群との個体間変動の比較は明確に示されていない。)。中等症腎機能障害患者に対して申請者が推奨する本薬 1 日 1 回 10mg を経口投与した場合の AUC は、25mg 投与の値からの単純換算で 767~3,462ng・h/mL と推測され、患者によっては十分な AUC が得られないために治療効果がみられない場合があると想定された。したがって、当該患者に対しては、2 サイクル以降に 1 日 1 回 15mg へ増量可能な規定を設定した。

機構は、腎機能障害患者に対する用量調節について以下のように考える。

現時点では、①腎機能障害患者を対象に、提示された用量調節方法での有効性及び安全性を検討した試験成績、②AUC を指標とした本薬の用量調節の妥当性を裏付ける試験成績、及び③治療効果が認められない中等症腎機能障害患者に対して増量した時のリスク・ベネフィットを推測可能な根拠は、いずれも得られていない状況と考える。したがって、腎機能障害患者に対して、提示された用量調節方法を推奨する根拠は十分には得られていないと判断した。

なお、腎機能障害患者に対する用量調節を含めた、用法・用量の設定に関する審査の概要は、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載する。

(4) 本薬の投与間隔

欧州の添付文書及び CCDS では、本薬を毎日ほぼ同時刻に服用すること、及び服用し忘れた場合、通常の服用時刻から 12 時間以内であれば服用し、12 時間以上経過していれば翌日の通常の服用時刻まで服用しないことが記載されており、当該記載の根拠について、申請者は以下のように説明している。

毎日ほぼ同時刻に服用することについては、血漿中本薬濃度の日間変動が最小になると考えられることに基づいている。一方、服用し忘れた場合の対処方法については、本薬の $t_{1/2}$ 及び曝露量のシミュレーション結果に基づいて設定された。CLcr が 60mL/min 以上の患者では、本薬の $t_{1/2}$ は 3~4 時間であり、投与量の約 90% が 12 時間以内に血漿中から消失することから、服用し忘れた場合でも通常の服用時刻から 12 時間以内に服用すれば、次の通常の服用時刻まで 12 時間以上あり、次回服用時の本薬の曝露量 (AUC) への影響は殆どないと考えられた。また、CLcr が 60mL/min 未満の患者では、本薬の $t_{1/2}$ は 10~16 時間であるが、通常の服用時刻から 12 時間後に服用した場合の次の通常服用時 (腎機能障害患者に対して申請者が推奨する用法・用量) の本薬の曝露量をシミュレートした結果、 C_{max} 及び AUC の上昇はそれぞれ 12% 以内及び 15% 以内に留まり、当該患者でも、服用し忘れた場合は通常の服用時刻から 12 時間以内に服用することは可能と考えられた。なお、海外第 III 相試験 (MM-009 試験、MM-010 試験) では、本薬の投与時間及び服用し忘れた場合の対処方法は規定されていなかった。

機構は、本薬を毎日ほぼ同時刻に服用するよう患者に注意喚起し、服用し忘れた場合の対処方法について、適正使用のための資材等を用いて医療現場に情報提供する必要があると考える。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) DEX 併用時の薬物動態学的相互作用

機構は、本薬とワルファリン又はジゴキシンとの薬物動態学的相互作用が検討されてい

るが、本薬は DEX との併用で使用されることから、DEX 存在下での本薬とワルファリン又はジゴキシンの薬物動態学的相互作用について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

① DEX 併用時の本薬とワルファリンとの薬物動態学的相互作用

海外 CC-5013-PK-003 試験の結果、本薬とワルファリンは相互の PK に影響を及ぼさなかった。しかし、ワルファリンは主に CYP 酵素によって代謝されるが、CYP3A4 誘導作用を有する DEX がワルファリン代謝に及ぼす影響は検討されていないことから、本薬と DEX 併用時にワルファリンを使用した場合の本薬とワルファリンとの薬物動態学的相互作用は不明である。

② DEX 併用時の本薬とジゴキシンの薬物動態学的相互作用

海外 CC-5013-PK-004 試験（以下、PK-004 試験）結果から、ジゴキシンの曝露量は本薬併用時に若干上昇したが、本薬はジゴキシンの PK に大きく影響を及ぼさないと考えられる。また、DEX は主に CYP3A4 により代謝され、CYP3A4 誘導作用を有するが、ジゴキシンは CYP 酵素に依存した消失は示さず、CYP 酵素の誘導及び阻害作用も報告されていないため、DEX とジゴキシンの併用では代謝に関する相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。したがって、本薬と DEX 併用時にジゴキシンの使用した場合でも、本薬とジゴキシンの臨床的に重大な薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。

ワルファリンの代謝には CYP3A4 が一部関与することから、本薬と DEX による治療中にワルファリンを使用する場合には、デキサメタゾンによる CYP3A4 誘導作用を介した相互作用の可能性が考えられる。ワルファリン、ジゴキシンのともに DEX 併用時の申請用法・用量での本薬との相互作用は検討されていないことから、製造販売後調査等で、本薬及び DEX 併用下でワルファリン又はジゴキシンの投与された症例については、臨床経過、副作用について確認し、情報収集に努める必要があると考える。

2) ジゴキシンの併用時の注意喚起

本薬とジゴキシンの併用する場合は、ジゴキシンの用量に注意することが推奨される、と申請者は説明している（「<提出された資料の概略> (4) 2) ジゴキシンの薬物相互作用試験」の項参照）。

機構は、本薬と併用する際のジゴキシンの用量の注意喚起について、具体的な方策を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

海外 PK-004 試験の結果、ジゴキシンの PK に及ぼす本薬の影響は大きくないが、その影響は完全には否定できず、本薬とジゴキシンの併用する場合には患者の状態等を十分観察して注意を払うことが最善と考え、ジゴキシンのジギタリス製剤を「併用注意」の薬剤として、添付文書の「相互作用」の項で注意喚起する予定である。

機構は、海外添付文書及び CCDS では、本薬投与中にジゴキシンの使用する場合の注意喚起として血中ジゴキシンの濃度のモニタリングについて記載されていることを踏まえ、本薬とジゴキシンの併用する際には、血中ジゴキシンの濃度のモニタリングを含む十分な観察を行い、より慎重に投与するよう注意喚起する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 2 試験が提出された。また、参考資料として、海外 compassionate use 試験 1 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	地域	試験番号	相	対象	投与例数(例)	用法・用量*	主な評価項目
評価	国内	CC-5013-MM-017	I	治療歴のあるMM	15	・本薬 10 又は 25mg を 1 日 1 回 21 日間経口投与 ・DEX40mg を 4 サイクル目までは各サイクルの 1～4 日目、9～12 日目及び 17～20 日目に 5 サイクル目以降は各サイクルの 1～4 日目に 1 日 1 回経口投与	安全性 PK
	海外	CDC-501-001	I	再発又は難治性のMM	27	本薬 5、10、25 又は 50mg を 1 日 1 回 28 日間経口投与	安全性
		CC-5013-MM-009	III	再発又は難治性のMM	352 ①177 ②175	①本薬/DEX 群：本薬 25mg を 1 日 1 回 21 日間経口投与、DEX40mg を 4 サイクル目までは各サイクルの 1～4 日目、9～12 日目、17～20 日目に、5 サイクル目以降は各サイクルの 1～4 日目に 1 日 1 回経口投与 ②DEX 群：DEX40mg を 4 サイクル目までは各サイクルの 1～4 日目、9～12 日目、17～20 日目に、5 サイクル目以降は各サイクルの 1～4 日目に 1 日 1 回経口投与	無増悪期間 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	無増悪期間 安全性
参考		CC-5013-MM-016	Compassionate use	再発又は難治性のMM	1438	CC-5013-MM-009 試験と同一	安全性

*：いずれも 28 日間を 1 サイクルとする。

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。

(1) 国内試験

1) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2.1 : CC-5013-MM-017 試験<2007 年 7 月～実施中 [MTD 決定期に参加した症例：20 年 月 日データカットオフ、MTD 決定後に新規参加した症例：20 年 月 日データカットオフ]>)

治療歴のある MM 患者 (目標症例数：MTD 決定期 4～24 例、治療期 6 例) を対象に、本薬の単独投与時の最大耐用量 (Maximum Tolerated Dose: MTD) (MTD 決定期) 及び本薬単独若しくは本薬と DEX 併用 (本薬/DEX) 投与時の安全性 (治療期) を検討することを目的とした非盲検試験が、国内 5 施設で実施された。

本試験では、MTD 決定期が終了した症例は治療期へ移行できることとし、また、MTD 決定後には DEX との併用で本薬の投与を開始した際の安全性を検討することを目的として 6 例を治療期に追加登録することとされた。

用法・用量は、以下のとおり設定され、治療期では病勢進行が認められるまで又はその他の治験中止基準に抵触するまで継続投与可能とされた (最長投与期間は 156 週間)。

[MTD 決定期]

本薬 10 又は 25mg を 1 日 1 回 21 日間経口投与し、7 日間休薬する (10 及び 25mg での忍容性が不良の場合には、5、15 又は 20mg の用量レベルでの検討を追加)。

[治療期]

本薬は MTD が決定するまでは開始用量以下で、MTD 決定後は患者の忍容性に応じて MTD の用量まで増量可とし、1 日 1 回 21 日間経口投与後 7 日間休薬する 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。DEX は 40mg を 4 サイクル目までは (MTD 決定期からの継続投与例では 3 サイクル目以降より投与可とされた。) 各サイクルの 1～4 日目、9～12 日目及び 17

～20日目に、5サイクル目以降は各サイクルの1～4日目に1日1回経口投与する。

本試験に登録された15例（MTD決定期：本薬10mg群3例、本薬25mg群6例、治療期：本薬25mg/DEX群6例）全例に治験薬（本薬：全例、DEX：本薬10mg群2例、本薬25mg群4例、本薬25mg/DEX群6例）が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

MTD決定期に、本薬10mg群に3例、本薬25mg群に6例を登録し検討を行った結果、用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity: DLT）は25mg群の1例（Grade3の低酸素症）に認められた。当該結果を基に効果安全性評価委員会にて検討された結果、本薬のMTDは25mgと判断され、本薬25mgとDEXを併用投与することは可能との結論に至った。

有効性について、最良の治療効果（Bladé基準に準じた判定基準に基づく）は下表のとおりであった。

最良の治療効果

	有効性解析 対象例数	CR	RR	PR	MR	SD	PD	NE
本薬10mg群*	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)
本薬25mg群	6	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	0 (0)	0 (0)
本薬25mg/DEX群	6	0 (0)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

例数(%）、CR (Complete Response: CR) : 完全寛解、RR (Remission Response) : 中等度寛解、PR (Partial Response: PR) : 部分寛解、MR (Minimal Response) : 最小寛解、SD (Stable Disease) : 病勢安定、PD (Progressive Disease) : 病勢進行、NE (Not Evaluable) : 評価不能、* : 10mg群では全例がMTD決定後に25mgに増量した後10mgに減量した。

安全性について、治験期間中に死亡は認められなかった。

(2) 海外試験

1) 海外第I相試験 (5.3.3.2.2 : CDC-501-001 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

再発又は難治性のMM患者（目標症例数34例）を対象に、本薬の単独投与時のMTD及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、海外1施設で実施された。

用法・用量は、本薬5、10、25又は50mgを1日1回28日間経口投与することとされ、投与開始後28日時点でDLTが認められなかった場合には、継続投与可能とされた。本試験に登録された27例（5mg群3例、10mg群7例、25mg群3例、50mg群14例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、初回投与後に本薬の投与が中止された2例を除く25例（5mg群3例、10mg群6例、25mg群3例、50mg群13例）が有効性の解析対象とされた。

各用量群に3例ずつ（DLTが認められた群では更に3例追加）登録し検討を行った結果、DLT評価期間である本薬投与開始後28日間で10mg群の1例でDLT（Grade3の白血球減少及び好中球減少）が認められたが、その他50mgの用量群までDLTが認められなかったことから、50mg群へ11例が追加登録され、安全性が検討された。追加登録された11例（1例は初回投与後に中止）においても、本薬投与開始後28日間でDLTは認められなかった。しかし、投与開始後28日目以降50mg群の12/13例にGrade3以上の血液毒性が認められたことから25mgへ減量された。25mg群では、投与開始28日目以降に2/3例にGrade4の好中球減少症、Grade3の血小板減少症が認められたが、50mg群に追加登録され25mgへ減量された12例で本薬25mg投与時に忍容性に大きな問題がなかったことより、本薬のMTDは25mgとされ、推奨用量と決定された。

有効性について、CR0例、RR2例（50mg群2例）、PR4例（5mg群及び10mg群各1例、50mg群2例）、SD12例（5mg群2例、10mg群及び25mg群各1例、50mg群8例）、PD1例（25mg群1例）、NE6例（10mg群4例、25mg群及び50mg群各1例）であった。

安全性について、治験期間中に死亡は認められなかった。

2) 海外第III相試験 (5.3.5.1.1 : CC-5013-MM-009 試験<2003年2月～実施中 [中間解析 : 20■■年■■月■■日データカットオフ、二重盲検期間:2005年6月7日データカットオフ、

二重盲検期間を含む全試験期間：20■■年■■月■■日データカットオフ] >)

少なくとも1種類の治療レジメンを2サイクル以上実施した後に病勢進行又は再発した Durie-Salmon 分類の病期Ⅱ期又はⅢ期の MM 患者（目標症例数 302 例）を対象に、DEX 単独投与に対する本薬と DEX 併用投与の有効性及び安全性を比較検討することを目的とした二重盲検並行群間無作為化比較試験が海外（米国・カナダ）55 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 25mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与、DEX40mg を 4 サイクル目までは各サイクルの 1～4 日目、9～12 日目及び 17～20 日目に、5 サイクル目以降は各サイクルの 1～4 日目に 1 日 1 回経口投与し、病勢進行又はその他の治験中止基準に抵触するまで継続投与することとされた。なお、本試験で用いられた DEX 製剤は市販品であり、様々な DEX4mg 錠が使用された。

本試験の主要評価項目は無増悪期間（time to progression: TTP）とされ、1 回の中間解析が実施された。中間解析は目標イベント数の 57.2%が認められた時点（20■■年■■月■■日データカットオフ）のデータを用いて 20■■年■■月■■日に実施され、片側有意水準は O'Brien-Fleming のアルファ消費関数に基づき 0.0030 とされた。中間解析の結果、早期有効中止基準を達成していたため、米国 Celgene 社は、米国食品医薬局（以下、FDA）と協議し、2005 年 6 月 7 日に本試験の盲検性の解除を開始した。

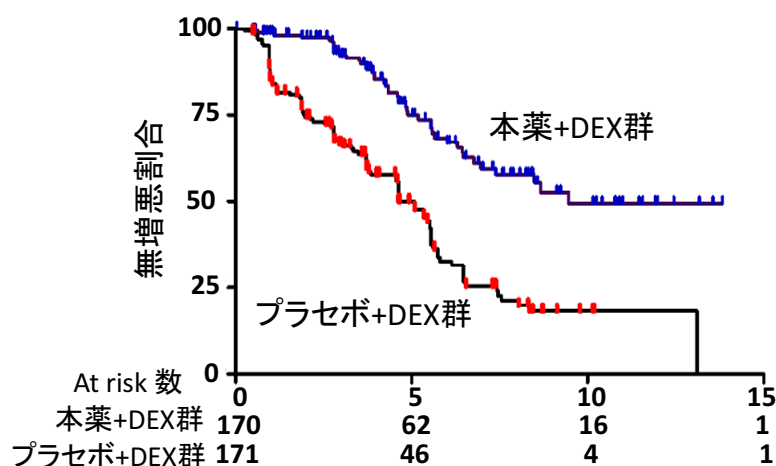
中間解析では、本試験に登録された 341 例（本薬/DEX 群 170 例、DEX 群 171 例）が intent-to-treat (ITT) 集団とされ、有効性の解析対象とされた。

有効性について、TTP の中間解析結果は以下のとおりであり、本薬/DEX 群の DEX 群に対する優越性が検証された。なお、病勢進行（主治医判定）は、Bladé 基準に基づく治療効果判定基準を用いて判定された。

TTP の解析結果（主治医判定）

	本薬/DEX 群	DEX 群
症例数 (ITT 集団) (例)	170	171
病勢進行数 (%)	44 (25.9)	98 (57.3)
TTP 中央値 [95%CI] (週)	41.1 [30.3, -]	20.1 [16.7, 24.1]
ハザード比 [95%CI]	0.325 [0.232, 0.456]	
p 値 (片側) *	< 0.001	

* : log-rank 検定、- : 推定不能



TTP の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

安全性について、2008 年 7 月 23 日までに治験薬が投与された 352 例（本薬/DEX 群 177 例、DEX 群 175 例）が安全性の解析対象とされた。治験薬最終投与から 30 日以内の死亡は、二重盲検期間では本薬/DEX 群で 13/177 例 (7.3%)、DEX 群で 13/175 例 (7.4%) に認められ、全試験期間では本薬/DEX 群で 3 例増加し 16/177 例 (9.0%) であった。

二重盲検期間での本薬/DEX 群における死因は、病勢進行 4 例、不明 3 例、うっ血性心不全、うっ血性心不全/肺炎 NOS、肺炎 NOS/敗血症 NOS、急性腎不全、多臓器不全、及び脳血管障害各 1 例であり、DEX 群における死因は、病勢進行及び MM（機構注：病勢進行と MM は同一の事象であるが、報告された事象名に従った表記とされている。）各 3 例、肺炎 NOS 2 例、病勢進行 NOS、病勢進行 NOS/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 例であった。このうち、本薬/DEX 群の病勢進行 4 例、不明 3 例、肺炎 NOS/敗血症 NOS 及び脳血管発作各 1 例、DEX 群の病勢進行 3 例、病勢進行 NOS、MM、心停止、及び肺炎 NOS 各 1 例について、治験薬との因果関係は否定されなかった。

また、全試験期間で認められた本薬/DEX 群の 3 例の死因は、腸管虚血/敗血症、心筋梗塞、及び不明各 1 例であり、不明の 1 例について治験薬との因果関係は否定されなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2 : CC-5013-MM-010 試験<2003 年 9 月～実施中 [中間解析 : 20 年 月 日データカットオフ、二重盲検期間:2005 年 8 月 3 日データカットオフ、二重盲検期間を含む全試験期間 20 年 月 日データカットオフ] >)

本試験は、実施地域及び使用された DEX 製剤の違いを除き、MM-009 試験と同一の試験デザインにて欧州を中心とした海外 50 施設で実施された。

本試験の主要評価項目は TTP とされ、1 回の中間解析が実施された。中間解析は目標イベント数の 59.9%が認められた時点 (20 年 月 日データカットオフ) のデータを用いて 20 年 月 日に実施され、有意水準は O'Brien-Fleming のアルファ消費関数に基づき 0.0038 とされた。中間解析の結果、早期有効中止基準を達成していたため、米国 Celgene 社は、FDA と協議し、2005 年 8 月 3 日に本試験の盲検性の解除を開始した。

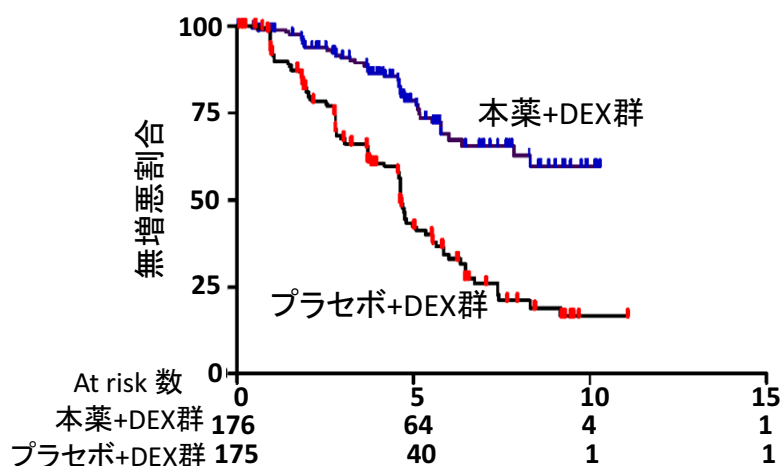
中間解析では、本試験に登録された 351 例 (本薬/DEX 群 176 例、DEX 群 175 例) が ITT 集団とされ、有効性解析対象とされた。

有効性について、TTP の中間解析結果は以下のとおりであり、本薬/DEX 群の DEX 群に対する優越性が検証された。なお、病勢進行 (主治医判定) は、Bladé 基準に基づく治療効果判定基準を用いて判定された。

TTP の解析結果 (主治医判定)

	本薬/DEX 群	DEX 群
症例数 (ITT 集団) (例)	176	175
病勢進行数 (%)	39 (22.2)	99 (56.6)
TTP 中央値 [95%CI] (週)	— [36.1, —]	20.1 [20.0, 22.1]
ハザード比 [95%CI]		0.318 [0.226, 0.446]
p 値 (片側) *		<0.001

* : log-rank 検定、— : 推定不能



TTP の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

安全性について、2008年3月2日までに本試験に登録された351例（本薬/DEX群176例、DEX群175例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。治験薬最終投与から30日以内の死亡は、二重盲検期間では本薬/DEX群で17/176例（9.7%）、DEX群で18/175例（10.3%）に認められ、全試験期間では各群でそれぞれ1例ずつ増加し本薬/DEX群18/176例（10.2%）、DEX群19/175例（10.9%）であった。

二重盲検期間での本薬/DEX群における死因は、不明5例、病勢進行2例、病勢進行NOS、脳低酸素症/肺炎NOS、心停止/神経疾患NOS、白質脳症、多臓器不全、多臓器不全/肺炎NOS、MM/急性腎不全、心筋梗塞、肺塞栓症、及び慢性腎不全各1例であり、DEX群における死因は、病勢進行及び病勢進行NOS各3例、不明2例、病勢進行/MM/上部消化管出血、脳浮腫/肺水腫NOS、心停止、心不全NOS/冠動脈疾患NOS、心肺停止/病勢進行NOS、脳血管発作、MM/肺炎NOS、MM/急性腎不全、敗血症NOS、及び敗血症ショック各1例であった。このうち、本薬/DEX群の不明5例、病勢進行2例、脳低酸素症/肺炎NOS、心停止/神経疾患NOS、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NOS、脳血管発作、及び敗血症NOS各1例について、治験薬との因果関係は否定されなかった。

また、全試験期間で認められた本薬/DEX群及びDEX群各1例の死因は、それぞれ腎不全NOS及び不明であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

4) 海外 compassionate use 試験 (5.3.5.4.1: CC-5013-MM-016 試験 < 2005年9月～実施中 [2005年 月 日 データカットオフ] >)

薬剤提供プログラムとして実施された本試験に登録された再発又は難治性のMM患者1,438例に本薬及びDEX4mg錠（市販品）がMM-009試験と同一の用法・用量にて投与され、治験薬最終投与から30日以内の死亡は125例（8.7%）に認められた。死因は病勢進行71例、有害事象51例及びその他3例（MMのみの病勢、失踪及び治験薬を投与せず病勢進行で死亡各1例）であった。なお、本試験は薬剤提供プログラムとして実施された試験であり、死因の詳細は情報収集されていない。

(3) 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、以下の11試験が提出されている（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。健康成人を対象とした以下の6) に示す1398/180試験において、プラセボ群の1例に死亡（突然死であり、死因は不明）が認められたことを除き、健康成人を対象とした以下1)～10) 9試験、及び腎機能障害患者を対象とした11) に示す1試験において、治験期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.1 : CC-5013-PK-009 試験<20 年 月~ 月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.1 : CC-5013-BE-002 試験<20 年 月~ 月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.2 : CC-5013-BE-004 試験<20 年 月>)
- 4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.4 : CC-5013-PK-006 試験<20 年 月~ 月>)
- 5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : 1398/142 試験<19 年 月~ 月>)
- 6) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.2 : 1398/180 試験<20 年 月~ 月>)
- 7) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.3、5.3.3.3.2 : CC-5013-PK-005 試験<20 年 月~20 年 月>)
- 8) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.5 : CC-5013-PK-008 試験<20 年 月~ 月>)
- 9) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.1 : CC-5013-PK-003 試験<20 年 月~ 月>)
- 10) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.2 : CC-5013-PK-004 試験<20 年 月~20 年 月>)
- 11) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : CC-5013-PK-001 試験<20 年 月~ 月>)

(4) その他

申請時点で実施中であった、以下の海外第 I 相試験(CC-5013-MM-011 試験(以下、MM-011 試験))が20 年 月 日付で総括報告書が完成したことから、承認申請後に、安全性に係る参考情報として、当該報告書の概要のみが提出された。概略は以下のとおりである。

再発又は難治性のMM 患者(目標症例数75例)を対象に、DVdレジメン(ドキシソルビシン/ビンクリスチン/DEX)に本薬を併用(DVd-Rレジメン)投与した際のMTDの検討を目的とした非盲検非対照用量漸増試験が米国1施設で実施された(20 年 月~20 年 月)。

用法・用量は、1サイクルを28日として、本薬5、10、15、20又は25mgを各サイクルの1~21日目に1日1回経口投与することとされた。併用されたDVdレジメンは、ドキシソルビシン40mg/m²及びビンクリスチン2mgを各サイクルの1日目、DEX40mgを各サイクルの1~4日目に投与することとされた。

本試験に登録された79例のうち77例に治験薬が投与され、本薬15mg併用群で3/3例にDLT(敗血症性ショック、肺炎及び血清クレアチニン増加各1例)が発現したため、DVd-Rレジメン併用時の本薬のMTDは10mgと判断された。有害事象は、本薬が投与された77例全例(5mg併用群4例、10mg併用群70例、15mg併用群3例)に発現し、Grade 3/4の有害事象は5mg併用群で4/4例(100%)、10mg併用群で60/70例(85.7%)、15mg併用群で3/3例(100%)、重篤な有害事象は5mg併用群で4/4例(100%)、10mg併用群で51/70例(72.9%)、15mg併用群で3/3例(100%)、治験薬の投与中止に至った有害事象は10mg併用群のみで2/70例(2.9%)に認められた。また、死亡は10mg群12例(悪性疾患9例、感染2例、心停止1例)、15mg併用群2例(悪性疾患、感染各1例)に認められた。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性のMM 患者を対象に、DEX 単独投与に対する本薬と DEX 併用投与の有効性及び安全性を比較検討した海外第 III 相試験(MM-009 試験及び MM-010 試験)と判断し、これら 2 試験を中心に評価する方針とした。

また、治療歴のある日本人MM 患者を対象に実施された国内第 I 相試験(MM-017 試験)については、安全性を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

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

1) 対照群について

機構は、MM-009 試験及び MM-010 試験において、対照群として高用量 DEX 単独投与を設定した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

再発又は難治性のMMに対し、高用量DEX単独投与は、既存の併用化学療法であるVAD（ビンクリスチン、ドキソルビシン、DEX）レジメンと同程度の有効性を有するとの報告（Ann Intern Med 1986; 105: 8-11）があること、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）の治療ガイドライン（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma.、以下、NCCNガイドライン）（version 2. 2010）でも推奨されていること等、再発又は難治性のMMに対する標準的治療の一つとされているため、MM-009試験及びMM-010試験における対照群として適切と判断した。なお、DEXの用法・用量は、SWOG（Southwest Oncology Group）の示す用法・用量等を参考に、4サイクルまでは、標準的とされる高用量DEX単独投与（Blood 1992; 80; 887-90）の用法・用量（「40mgを1日1回、各サイクルの1～4日目、9～12日目、17～20日目に経口投与する」）を設定した。また、5サイクル以降の用法・用量については、米国Celgene社と米国及び欧州の専門医との協議の結果、DEXを開始用法・用量のまま4サイクルを超えて継続投与することは、殆どのMM患者での安全性及び忍容性に悪影響を及ぼす可能性があると考えられたため、「40mgを1日1回、各サイクルの1～4日目に経口投与する」と設定した。

機構は、以下のように考える。

対照群として設定された「高用量 DEX 単独投与」は、①MM の治療法として汎用されていること（Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition (Walters Kluwer, 2009)）、②初回治療で奏効が得られない（primary refractory）MM に対する治療選択肢である VMCP（ビンクリスチン、メルファラン、シクロホスファミド、プレドニゾン（国内未承認））/VBAP（ビンクリスチン、carmustine（国内未承認）、ドキソルビシン、プレドニゾン（国内未承認））レジメンと同程度の奏効率を示し、奏効率及び全生存期間（overall survival: OS）は DEX の用量に依存すると報告されていること（J Clin Oncol 1994; 12: 2405-14）等から、対照群の設定は妥当であると考ええる。

2) 主要評価項目について

機構は、MM-009 試験及び MM-010 試験において、有効性の主要評価項目として TTP が適切と判断した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

TTPはMMの病勢進行までの期間を算出することから、病勢進行した後に行われる様々な救済療法の影響を受けず、治験薬による治療効果を明確に評価できる項目の一つと考えられる。MM-009試験及びMM-010試験計画時に、主要評価項目の設定についてFDAと協議した結果、MM治療の臨床的利益を示す指標としてTTPを設定することは可能であるとの結論に至った。なお、副次評価項目であるOSに関するFDAからの助言を踏まえ、これらの試験では統計学的にOSを評価できる検出力をもたせる計画とした。

機構は、再発又は難治性のMM患者におけるTTPの延長には、一定の臨床的意義があることは理解する。しかしながら、標準治療が確立していない再発又は難治性のMMに対する治療効果の評価では、OSも重要と考える。したがって、本薬の有効性はTTPを中心に評価を行い、OSの成績も確認した。

3) 有効性について

MM-009 試験及び MM-010 試験の中間解析の結果、主要評価項目とされた TTP（主治医判定）は、DEX 群に対して本薬/DEX 群で有意に延長し、機構は、本薬/DEX 群の有効性は検証されたと判断した。

また、各試験の二重盲検期間（MM-009 試験：2005 年 6 月 7 日データカットオフ、MM-010 試験：2005 年 8 月 3 日データカットオフ）における TTP（中央判定）は下表のとおりであ

り、中間解析時の結果を支持する結果であったことを確認した。

各試験のTTP（二重盲検期間、中央判定）

	MM-009 試験		MM-010 試験	
	本薬/DEX 群	DEX 群	本薬/DEX 群	DEX 群
症例数 (ITT 集団) (例)	177	176	176	175
病勢進行数 (%)	73 (41.2)	120 (68.2)	68 (38.6)	130 (74.3)
TTP 中央値 [95%CI] (週)	60.1 [41.1, 80.0]	20.1 [16.1, 21.1]	52.1 [40.9, -]	20.1 [16.6, 20.7]
ハザード比 [95%CI]	0.285 [0.210, 0.386]		0.324 [0.240, 0.438]	
p 値 (片側) *	< 0.001		< 0.001	

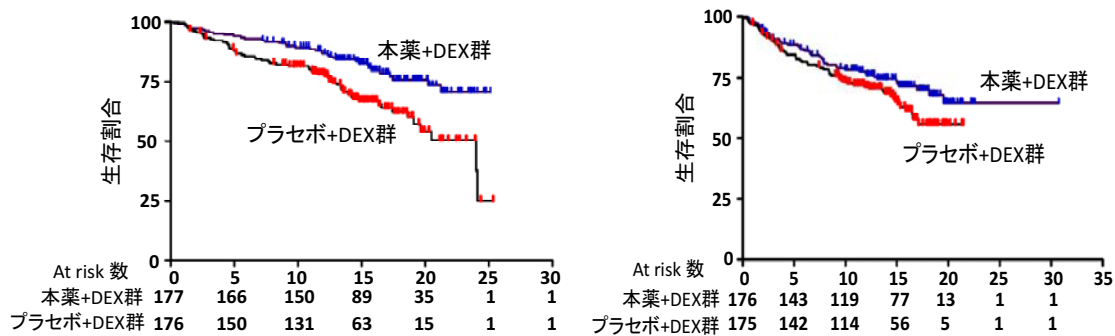
* : log-rank検定、- : 推定不能

なお、MM-009試験及びMM-010試験の二重盲検期間におけるOSの結果は、下表のとおりである。

各試験のOS（二重盲検期間）

	MM-009 試験		MM-010 試験	
	本薬/DEX 群	DEX 群	本薬/DEX 群	DEX 群
症例数 (ITT 集団) (例)	177	176	176	175
死亡数 (%)	37 (20.9)	60 (34.1)	48 (27.3)	60 (34.3)
OS 中央値 [95%CI] (週)	- [-, -]	103.7 [82.6, -]	- [-, -]	- [71.6, -]
ハザード比 [95%CI]	0.499 [0.330, 0.752]		0.730 [0.498, 1.070]	
p 値 (片側) *	< 0.001		0.105	

* : log-rank検定、- : 推定不能



MM-009試験、MM-010試験（二重盲検期間）におけるOSのKaplan-Meier曲線

機構は、以下のように考える。

MM-009試験及びMM-010試験において、本薬のTTP延長効果が検証された。両試験ともに本薬の高い臨床的有用性を推測させるTTPの延長効果が認められていることから、本薬/DEX併用投与の再発又は難治性のMMに対する有効性は期待できると考える。なお、二重盲検期間におけるOSについては、両試験ともにイベント数が不十分であり、評価が困難であると判断した。

4) 予後不良因子を有するMMにおける本薬の有効性について

機構は、MMの予後不良因子とされている t (4;14)、t (14;16)、17p-、13 番染色体異常、hypodiploidy、高 β 2-ミクログロブリン (MG) 血症、低アルブミン血症 (3.5g/dL 未満) (J Clin Oncol 2005; 23: 3412-20) 又は髄外腫瘍 (アミロイドーマ) (Hematology 2007 American Society of Hematology Education Program Book) を有する症例における本薬の有効性について、臨床試験成績を基に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

MM-009試験及びMM-010試験では、血清中 β 2-MG濃度別の有効性の解析を行い、血清中 β 2-MG濃度が低いMM患者 (2.5mg/L以下)、高いMM患者 (2.5mg/L超) のいずれでも、本

薬／DEX併用投与は、DEX単独投与と比べて、有意にTTPを延長し、良好な有効性を示した（下表）。なお、その他の因子については、両試験では情報収集しておらず、本薬の有効性に及ぼす影響を検討できなかった。

血清中β2-MG濃度別のTTPの結果（MM-009試験、中間解析結果）

血清中 β2-MG 濃度	2.5 mg/L 以下		2.5 mg/L 超	
	本薬／DEX 群	DEX 群	本薬／DEX 群	DEX 群
投与群				
症例数 (例)	49	50	121	121
中央値 [95%CI] (週)	— [41.1, —]	26.7 [20.1, —]	36.9 [27.4, —]	19.9 [15.1, 23.7]
ハザード比 [95%CI]	0.300 [0.134, 0.672]		0.319 [0.214, 0.476]	
p 値*	0.002		<0.001	

* : log-rank検定、— : 推定不能

血清中β2-MG濃度別のTTPの結果（MM-010試験、中間解析結果）

血清中 β2-MG 濃度	2.5 mg/L 以下		2.5 mg/L 超	
	本薬／DEX 群	DEX 群	本薬／DEX 群	DEX 群
投与群				
症例数 (例)	51	48	125	127
中央値 [95%CI] (週)	— [34.1, —]	28.1 [20.9, 32.1]	— [26.1, —]	19.7 [13.3, 20.3]
ハザード比 [95%CI]	0.255 [0.104, 0.626]		0.303 [0.201, 0.458]	
p 値*	<0.001		<0.001	

* : log-rank検定、— : 推定不能

機構は、公表論文（Blood 2009; 114: 522-5）では、再発又は難治性のMM 患者130例を対象に、t (4;14)、del (13q)、del (17p13)の有無別に本薬の有効性を検討した知見も得られているが、情報は少なく、他の予後不良因子を有するMMにおける本薬の有効性についても、製造販売後も引き続き公表論文等を含めた情報収集を行い、適宜情報提供する必要があると考える。

5) サリドマイドの前治療歴のある患者での有効性について

MM-009 試験及びMM-010 試験において、本薬と同一の基本骨格を有するサリドマイドによる前治療歴がある集団における各群の TTP は下表のとおりである。本薬はサリドマイドによる前治療歴のある患者に対しても治療効果は期待できると考える。

サリドマイドによる前治療歴がある集団における各群の TTP（中間解析結果）

	MM-009 試験		MM-010 試験	
	本薬／DEX 群	DEX 群	本薬／DEX 群	DEX 群
症例数 (ITT 集団) (例)	72	78	52	67
病勢進行数 (%)	25 (34.7)	46 (59.0)	16 (30.8)	42 (62.7)
TTP 中央値 (週)	30.3	20.1	36.1	20.1
ハザード比 [95%CI]	0.414 [0.254, 0.675]		0.325 [0.180, 0.589]	
p 値 (片側) *	< 0.001		< 0.001	

* : log-rank 検定

(3) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本薬に特徴的な有害事象として、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（以下、ILD）、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作用に伴う事象及び腫瘍崩壊症候群（以下、TLS）があり、本薬の使用においては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると考えます。

本薬の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を始めとした適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、検討された日本人での安全性情報は極めて限定的であるため、製造販売後も継続的に情報収集・提供を行う必要があると考える。

1) 国内外の差異について

機構は、有害事象発現プロファイルの国内外差について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

MM-017試験で発現したすべての有害事象のうち、MM-009/MM-010試験併合（二重盲検期間）の本薬/DEX群と比べて、発現割合が20%以上高かった有害事象は、好中球減少症（MM-017試験での発現割合80.0%、MM-009/MM-010試験併合の本薬/DEX群での発現割合42.2%、以下、同順）、血小板減少症（80.0%、21.5%）、白血球減少症（73.3%、7.9%）、リンパ球減少症（60.0%、5.4%）、高血糖（46.7%、15.3%）、倦怠感（46.7%、2.5%）、ALT増加（40.0%、1.7%）、AST増加（33.3%、1.1%）、ヘモグロビン減少（33.3%、0.3%）、低アルブミン血症（26.7%、1.4%）、Dダイマー増加（20.0%、0%）、フィブリン分解産物増加（20.0%、0%）であった。また、MM-017試験で発現したすべてのGrade 3/4の有害事象のうち、MM-009/MM-010試験併合の本薬/DEX群と比べて、発現割合が20%以上高かった事象は好中球減少症（MM-017試験66.7%、MM-009/MM-010試験併合33.4%）であった。これらの国内外における有害事象の発現割合の差異は、主として評価例数、凝固系検査の実施規定や安全性情報の収集方法等の臨床試験のデザインが試験間で大きく異なることによると考えられる。また、MM-017試験でみられた有害事象の種類や発現傾向は全体的にMM-009/MM-010試験併合と類似しており、日本人特有の安全性上の問題は認められておらず、日本人と外国人との間で本薬の安全性に大きな差異はないと考える。

機構は、本薬/DEX併用投与時の安全性が検討された日本人症例は極めて少なく、日本人と外国人における安全性プロファイルの比較には限界があるものの、日本人と外国人との間で本薬の安全性に著しい差異はないと考える。ただし、外国人に比べて日本人で発現割合が高い可能性が示唆されている事象については、留意が必要と考える。

2) 本薬/DEX 併用時の安全性について

MM-009/MM-010試験併合（二重盲検期間）で、本薬/DEX群（353例）での発現例数がDEX群（350例）よりも5例以上多かった重篤な有害事象（本薬/DEX群、DEX群）は、肺炎NOS（33例（9.3%）、21例（6.0%））、深部静脈血栓症（26例（7.4%）、11例（3.1%））、肺塞栓症（13例（3.7%）、3例（0.9%））、心房細動（11例（3.1%）、2例（0.6%））、発熱性好中球減少症（6例（1.7%）、0例（0%））、うっ血性心不全（5例（1.4%）、0例（0%））であった。また、MM-009/MM-010試験併合で、本薬/DEX群での発現例数がDEX群よりも5例以上多く治験中止に至った有害事象は、肺塞栓症（9例（2.5%）、1例（0.3%））、好中球減少症（7例（2.0%）、2例（0.6%））であった。

申請者は、本薬/DEX併用投与時の安全性の留意点について、以下のように説明している。

MM-009/MM-010試験併合（二重盲検期間）では、重篤な有害事象（本薬/DEX群192/353例（54.4%）、DEX群160/350例（45.7%）以下、同順）及び治験中止に至った有害事象（84/353例（23.8%）、61/350例（17.4%））の発現割合は本薬/DEX群で高い傾向が見られるものの、本薬/DEX群とDEX群での投与期間（中央値）（本薬/DEX群：DEX36.8週、本薬42.6週、DEX群：DEX20.5週、プラセボ22.3週）の差を踏まえると、大きな差異はないと考える。しかしながら、Grade 3/4の有害事象については、本薬/DEX群での発現割合は高く（289/353例（81.9%）、241/350例（68.9%））、本薬/DEX群でDEX群よりも発現割合が2倍以上高かったGrade 3/4の好中球減少症、血小板減少症、並びに重篤及びGrade 3/4の深部静脈血栓症は、本薬/DEX併用投与時に留意すべき有害事象と考える。

機構は、本薬/DEX 併用投与時の安全性について、以下のように本薬に特徴的な事象別に検討した。

①血液毒性（骨髄抑制）について

MM-009/MM-010 試験併合（二重盲検期間）で、血液およびリンパ系障害は本薬/DEX

群 219/353 例 (62.0%)、DEX 群 117/350 例 (33.4%) に発現し、本薬/DEX 群での発現割合は DEX 群と比べて高かった。

本薬/DEX 群で発現割合が 5%以上の有害事象は好中球減少症 (149 例、42.2%)、貧血 NOS (111 例、31.4%)、血小板減少症 (76 例、21.5%)、白血球減少症 NOS (28 例、7.9%) 及びリンパ球減少症 (19 例、5.4%) であり、このうち、好中球減少症及び血小板減少症の発現割合は DEX 群と比べて 10%以上高かった。また、本薬/DEX 群で最も多かった重篤な有害事象は発熱性好中球減少症 (6 例、1.7%) であり、最も多かった治験中止に至った有害事象は好中球減少症 (7 例、2.0%) であった。

一方、MM-017 試験で「血液およびリンパ系障害」は本薬/DEX 群で 5/6 例 (83.3%) に発現し、好中球減少症、血小板減少症及び白血球減少症が各 4 例 (66.7%)、リンパ球減少症 3 例 (50.0%)、貧血 2 例 (33.3%)、好酸球増加症及び白血球増加症各 1 例 (16.7%) であった。また、Grade 3/4 の有害事象は本薬/DEX 群で 3/6 例 (50.0%) に発現し、全例が好中球減少症であった。重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

血液およびリンパ系障害の発現状況

	MM-009/MM-010 試験併合 (二重盲検期間)		MM-017 試験 (6 例)	MM-016 試験 (1,438 例)
	本薬/DEX 群 (353 例)	DEX 群 (350 例)		
有害事象	219 (62.0)	117 (33.4)	5 (83.3)	700 (48.7)
Grade 3/4 の有害事象	160 (45.3)	50 (14.3)	3 (50.0)	488 (33.9)
重篤な有害事象	20 (5.7)	9 (2.6)	0 (0)	115 (8.0)
中止に至った有害事象	18 (5.1)	9 (2.6)	0 (0)	58 (4.0)

例 (%)

また、血液学的検査値の Grade 3 又は 4 への悪化状況 (「正常、Grade 1、2」から「Grade 3」、又は「正常、Grade 1、2、3」から「Grade 4」) は、下表のとおりであった。

MM-009/MM-010試験併合 (二重盲検期間) で血液学的検査値の Grade 3 又は 4 への悪化

	本薬/DEX 群 (329 例*)		DEX 群 (338 例*)	
	Grade 3 へ悪化	Grade 4 へ悪化	Grade 3 へ悪化	Grade 4 へ悪化
好中球絶対数†	129 (38.4)	11 (3.4)	12 (3.6)	2 (0.6)
ヘモグロビン濃度	26 (7.9)	5 (1.5)	32 (9.5)	5 (1.5)
血小板数	36 (10.9)	2 (0.6)	28 (8.3)	0 (0)
白血球数	77 (23.4)	4 (1.2)	11 (3.3)	1 (0.3)

例 (%)、*：治験薬投与前後の検査値が揃っている症例、†：好中球絶対数の本薬/DEX 群、DEX 群の評価例数はそれぞれ 328 例、337 例

なお、MM-009/MM-010試験併合の本薬/DEX群 (353例) において、治験薬の休薬又は投与中止に至った有害事象のうち、転帰が未回復であった有害事象として、血小板減少症 12例 (3.4%)、好中球減少症 9例 (2.5%)、貧血 NOS 4例 (1.1%)、汎血球減少症 3例 (0.8%)、発熱性好中球減少症及びリンパ節症各 1例 (0.3%) が認められている。

以上より、機構は、本薬/DEX併用投与後には、定期的に血液検査を実施して骨髄抑制の発現に注意し、発現時には、減量・休薬基準に準じた対応を行う必要があると考える。

②静脈血栓塞栓症について

MM-009/MM-010試験併合 (二重盲検期間) では、静脈性の血栓塞栓系事象 (venous thromboembolism: VTE) は本薬/DEX群の 46/353 例 (13.0%)、DEX群の 14/350 例 (4.0%) に発現した。VTEのうち、深部静脈血栓症 (deep venous thromboembolism: DVT) 及び肺血栓塞栓症 (pulmonary embolism: PE) が多くを占めた (下表)。また、MM-017試験では、VTEは報告されなかった。

本薬/DEX群での DVT の発現割合は DEX 群と比べて高い傾向がみられたが、本薬/DEX 群で治験中止に至った DVT は 2 例のみに認められた。また、本薬/DEX 群での PE の発現割合は DEX 群と比べて高い傾向がみられた。

DVT及びPEの発現状況

	MM-009/MM-010 試験併合 (二重盲検期間)		MM-016 試験 (1,438 例)	
	本薬/DEX 群 (353 例)	DEX 群 (350 例)		
DVT	有害事象	33 (9.3)	15 (4.3)	87 (6.1)
	Grade 3/4 の有害事象	29 (8.2)	12 (3.4)	65 (4.5)
	重篤な有害事象	26 (7.4)	11 (3.1)	43 (3.0)
	中止に至った有害事象	2 (0.6)	0 (0)	4 (0.3)
PE	有害事象	14 (4.0)	3 (0.9)	22 (1.5)
	Grade 3/4 の有害事象	14 (4.0)	3 (0.9)	19 (1.3)
	重篤な有害事象	13 (3.7)	3 (0.9)	22 (1.5)
	中止に至った有害事象	9 (2.5)	1 (0.3)	2 (0.1)

例 (%)

申請者は、本薬の臨床試験で得られたデータ及び2005年12月27日～2009年6月26日までに得られたデータを基に、血栓塞栓症について以下のように説明している。

製造販売後の15,713件の報告から計1,100件の血栓塞栓症の報告 (1,076/98,331例 (1.1%)、1,228件) が検索された。血栓塞栓症のうち、静脈血栓塞栓症の割合が83% (1,016/1,228件)、動脈血栓塞栓症の割合が5% (63/1,228件)、静動脈混合型血栓塞栓症の割合が12% (149/1,228件) であった。最も報告が多かった血栓塞栓症の事象名は、DVT (47%、575/1,228件) で、次いでPE (29%、358/1,228件) であった。また、報告症例1,076例の基礎疾患は、MM 834例 (78%)、骨髄異形成症候群113例 (10%)、他の疾患129例 (12%) であった。

また、本薬が、血液凝固系検査値に与える影響については以下のとおりであった。

MM-009 試験、MM-010 試験及び MM-016 試験では凝固系検査は実施されておらず、国内 MM-017 試験においてのみ、APTT、PT-INR、FDP 及び D-ダイマーが測定された (下表)。

凝固系検査 (APTT及びPT-INR) の変動状況 (ベースライン値対投与後の最悪値)

検査値		本薬投与全例 (15 例)			本薬/DEX 群 (6 例)			
		投与後の最悪値			投与後の最悪値			
		正常	異常*	全体	正常	異常*	全体	
APTT	ベース ライン 値	正常	14 (93.3)	1 (6.7)	15 (100)	6 (100)	0 (0)	6 (100)
		異常*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		全体	14 (93.3)	1 (6.7)	—	6 (100)	0 (0)	—
PT-INR	ベース ライン 値	正常	7 (46.7)	5 (33.3)	12 (80.0)	4 (66.7)	1 (16.7)	5 (83.3)
		異常*	0 (0)	3 (20.0)	3 (20.0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (16.7)
		全体	7 (46.7)	8 (53.3)	—	4 (66.7)	2 (33.3)	—

例 (%)、* : 異常は全例 Grade 1 であった。

凝固系検査値 (FDP及びD-ダイマー) の変動状況 (ベースライン値対投与後の最悪値)

検査値		本薬投与全例 (15 例)			本薬/DEX 群 (6 例)			
		投与後の最悪値			投与後の最悪値			
		正常	異常*	全体	正常	異常*	全体	
D-ダイマー	ベース ライン 値	正常	5 (33.3)	5 (33.3)	10 (66.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (83.3)
		異常*	0 (0)	5 (33.3)	5 (33.3)	0 (0)	1 (16.7)	1 (16.7)
		全体	5 (33.3)	10 (66.7)	—	3 (50.0)	3 (50.0)	—
FDP	ベース ライン 値	正常	12 (80.0)	3 (20.0)	15 (100)	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (100)
		異常*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		全体	12 (80.0)	3 (20.0)	—	4 (66.7)	2 (33.3)	—

例 (%)、* : CTCAEに基づく判定はなされていない。

申請者は、本薬投与が凝固能に与える影響について、以下のように説明している。

治験薬投与開始後に凝固系検査値に異常を示した症例は、APTTについては本薬10mg単独投与例の1例 (6.7%) のみであり、PT-INR、D-ダイマー及びFDPについては、本薬単独投与例、本薬/DEX併用投与例のいずれでも認められた。PT-INR、D-ダイマー及びFDPに異常を示した例数に本薬単独投与例と本薬/DEX併用投与例との間で差は認められなかった。

したがって、MM-017試験では、本薬単独投与と本薬/DEX併用投与での凝固能に差異はみられないと考える。

機構は、臨床試験における血栓塞栓症予防のための併用薬の使用状況と血栓塞栓症の発現との関係を説明し、本薬/DEX併用投与時の抗血小板薬等の予防投与の必要性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

MM-009/MM-010試験併合（二重盲検期間）では、VTE発現例はいずれもアセチルサリチル酸（アスピリン）非併用例であったことから（下表）、アスピリンを使用した場合には、使用しない場合と比べて、VTEの発現が抑えられる可能性が示唆された。

アスピリン併用の有無別のVTE発現状況（MM-009/MM-010試験併合、二重盲検期間）

	本薬/DEX群（353例）		DEX群（350例）	
	アスピリン併用* （8例）	アスピリン非併用 （345例）	アスピリン併用* （15例）	アスピリン非併用 （335例）
少なくとも一つのVTE [†] 発現例	0（0）	46（13.3）	0（0）	14（4.2）

例（%）

*：治験薬投与開始1カ月間のアスピリン（アセチルサリチル酸、サリチル酸、サリチル酸誘導体、サリチル酸製剤、アセチルサリチル酸カルシウム、アセチルサリチル酸リジンを使用した場合）使用例

†：DVT、肺塞栓症、肺梗塞、血栓症、静脈血栓症、血栓性静脈炎、表在性血栓性静脈炎、四肢静脈血栓症NOS、血栓塞栓症、脾静脈血栓症、静脈炎NOS、表在性静脈炎を指す

また、MMに対して本薬を含む併用化学療法を行う場合、主要なガイドラインパネル [American Society of Clinical Oncology (ASCO)、NCCN、Italian Association of Medical Oncology (AIOM)、European Society of Medical Oncology (ESMO)] では、VTEに対する予防が推奨されている (J Clin Oncol 2009; 27: 4919-26)。さらに、MM患者に本薬を他剤と併用（クラリスロマイシン/本薬/DEX）した試験で、低用量アスピリンにより血栓症の発現割合が低下することが示唆された文献報告もある (Leuk Lymph 2007; 48: 2330-7)。

以上より、MM患者に本薬/DEX併用投与を行う場合、VTE、特にDVTやPEの発現に注意するとともに、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行う必要があると考える。また、DVTやPEの既往を有する患者では慎重に投与しなければならない。臨床試験成績や文献報告から、アスピリン等の抗凝固薬・抗血小板薬の予防投与は、VTE発現の抑制に効果的であることが示唆されているが、予防的な抗凝固薬・抗血小板薬投与を行うか否かは、公表論文 (Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007; 2007: 158-64、Expert Rev Anticancer Ther 2007; 7: 307-15等) 等を参考に、個々の患者のリスクを考慮した上で判断すべきと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬/DEX併用投与時には、DVT及びPEを始めとするVTEの発現に注意する必要があると考える。本薬の血栓塞栓症の危険因子として、高用量DEXとの併用投与等 (N Engl J Med 2006; 354: 2079-80) が報告されており、また、NCCNガイドライン (version 2. 2010) では、本薬/DEX併用投与時には抗凝固薬・抗血小板薬の予防投与が推奨されている。提出された臨床試験成績からは、本薬/DEX併用投与時の全例に対して予防投与は必須ではないと考えるものの、MM-009/MM-010試験併合（二重盲検期間）では、本薬/DEX併用群のVTE既往歴のある症例において、VTEの発現割合が高い傾向が示されていること（下表）を踏まえると、患者ごとの血栓塞栓症のリスクや上記の公表論文及びNCCNガイドラインの内容を考慮して、抗凝固薬・抗血小板薬の使用の必要性を判断していくことが適切であると考えられる。なお、当該関連情報の情報提供に際しては、International Myeloma Working Groupが推奨する危険因子に基づいた血栓塞栓症の予防及び管理方法 (Leukemia 2008; 22: 414-23) 等についても、情報提供する必要があると考える。

VTE既往歴別のVTE発現状況 (MM-009/MM-010試験併合解析、二重盲検期間)

	本薬/DEX 群		DEX 群	
	症例数	VTE の発現例	症例数	VTE の発現例
安全性解析対象集団	353	46 (13.0)	350	14 (4.0)
VTE の既往	あり	48	49	2 (4.1)
	なし	305	301	12 (4.0)

例 (%)

③末梢性ニューロパチーについて

MM-009/MM-010試験併合 (二重盲検期間) で、神経系障害は本薬/DEX群272/353例 (77.1%)、DEX群222/350例 (63.4%) に発現し、本薬/DEX群での発現割合はDEX群と比べて高かった。本薬/DEX群での主な有害事象の内訳は頭痛 (89例、25.2%)、浮動性めまい (82例、23.2%)、振戦 (75例、21.2%)、錯感覚 (50例、14.2%)、味覚異常 (54例、15.3%) 及び感覚減退 (36例、10.2%) であり、末梢性ニューロパチーNOSは30例 (8.5%) 35件に発現した。このうち、振戦の発現割合はDEX群と比べて10%以上高かった。また、本薬/DEX群で最も多かったGrade 3/4の有害事象は失神 (10例、2.8%)、及び最も多かった重篤な有害事象は脳血管発作 (7例、2.0%) であり、治験中止に至った有害事象 (重複例含む) は脳血管発作及びニューロパチーNOS (各4例、1.1%)、末梢性ニューロパチーNOS、小脳梗塞、脳虚血、浮動性めまい、味覚障害、感覚減退、頭蓋内静脈洞血栓症NOS、白質脳症、及び一過性脳虚血発作 (各1例、0.3%) であった。

一方、MM-017試験では、神経系障害は本薬/DEX群4/6例 (66.7%) に発現し、主な有害事象の内訳は味覚異常、感覚鈍麻、知覚過敏、意識消失、感覚障害及び振戦 (各1例、16.7%) であった。末梢性ニューロパチーNOSは発現しなかった。また、Grade 3/4の有害事象として意識消失 (1例、16.7%) が発現したが、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

神経系障害の発現状況の概要

	MM-009/MM-010 試験併合 (二重盲検期間)		MM-017 試験	MM-016 試験
	本薬/DEX 群 (353 例)	DEX 群 (350 例)	本薬/DEX 群 (6 例)	(1,438 例)
有害事象	272 (77.1)	222 (63.4)	4 (66.7)	731 (50.8)
Grade3/4 の有害事象	52 (14.7)	35 (10.0)	1 (16.7)	151 (10.5)
重篤な有害事象	25 (7.1)	17 (4.9)	0 (0)	58 (4.0)
治験中止に至った有害事象	15 (4.2)	7 (2.0)	0 (0)	30 (2.1)

例 (%)

また、市販後の2005年12月27日～2009年6月26日に入手した副作用報告について、申請者は以下のように説明した。

「末梢性ニューロパチー」として467件 (自発報告177件、登録患者258件、文献12件、その他20件) が報告された。当該期間中の使用患者数は83,285例と推定されることから、「末梢性ニューロパチー」の報告頻度は0.6%であった。

さらに、申請者は、MM-009/MM-010試験併合 (二重盲検期間) の結果を踏まえ、本薬の末梢性ニューロパチーの特徴について、以下のように説明している。

「末梢性ニューロパチーNOS」の多く (13/30例) は治験薬投与開始56日間以内に発現した (下表)。転帰は、17/35件が回復し、18/35件が未回復であった。

末梢性ニューロパチーNOSの初発発現時期

(MM-009/MM-010試験併合 (二重盲検期間)、本薬/DEX群)

初発発現時期 (日)	1～28	29～56	57～84	85～112	113～140	141～168	169～252	253～336	337～
発現例数 (例)	7	6	1	1	5	3	3	1	3

機構は、MM-017試験では、本薬/DEX併用投与は6例の検討に留まることに加えて、Grade 2以上の神経障害を有する患者は組入れ除外されていたことに留意する必要があるが、MM-009試験及びMM-010試験では、本薬投与による末梢性ニューロパチーは、高い割合

(8.5%)で発現し、Grade 3以上の事象も認められたこと、及び発現時期は一定せず、約半数が未回復であったことから、製造販売後には当該事象についての情報提供を徹底し、発現時には、減量・休薬基準に準じた対応を行うこと、及び末梢性ニューロパチーを有する患者に対しては、リスク・ベネフィットをより慎重に判断した上で、本薬の使用を検討することが必要と考える。

④ILDについて

MM-017試験で、Grade 3/4の有害事象及び重篤な有害事象は、本薬25mg群の1例で認められ、それぞれ低酸素症及び低酸素症/ILDであった。ILDは治験中止に至った有害事象にも該当した。

MM-017試験でILDを発現した症例は、本薬25mg群の71歳女性であり、本薬投与開始29日目にILD(Grade 2)、30日目に低酸素症(Grade 3)を発現し、2サイクル目から本薬が休薬された。ILD及び低酸素症は40日目に回復したが、本薬は再開されず、63日目に治験中止となった。治験責任医師は、ILDと低酸素症に対し、本薬との関連性を「関連が疑われる」と判定した。当該症例に対して、効果安全性評価委員会では経過から判断して、ILDとは考えにくく、感染症に関連した気管支肺炎の可能性が高いと評価されてはいるものの、申請者は、ILDを否定することはできないと判断している。

また、海外の臨床試験及び製造販売後におけるILD及び関連した事象の発現は、米国Celgene社安全性データベース(2008年12月26日まで)において、122例に認められ、うちMMは78例(臨床試験17例(下表)、医師主導試験29例、市販後29例、文献3例)に認められている。

MMを対象とした臨床試験でのILD発現症例の概要

試験	性別	年齢	喫煙歴	前治療歴	報告事象名 (基本語)	重症度 (Grade)	重篤度	投与開始 から発現 日までの 期間(日)	転帰	発現から 転帰まで の期間 (日)
CC-5013- MM-018	M	71	情報なし	情報なし	間質性肺疾患	3	重篤	63	死亡	33
	M	51	情報なし	情報なし	細気管支炎	3	重篤	14	回復	8
	F	61	情報なし	情報なし	肺浸潤	5	重篤	112	死亡	20
	M	61	情報なし	情報なし	肺臓炎	3	重篤	223	回復	9
	M	61	情報なし	情報なし	肺浸潤	3	重篤	37	回復	24
	M	51	情報なし	情報なし	肺臓炎	3	重篤	97	回復	9
	F	61	情報なし	情報なし	肺臓炎	3	重篤	188	回復	26
MM-016	F	41	情報なし	情報なし	肺浸潤	3	重篤	26	死亡時まで 継続	10
	M	61	情報なし	情報なし	細気管支炎	3	重篤	55	回復	8
	M	51	情報なし	情報なし	肺臓炎	3	重篤	45	回復	10
	M	81	あり	情報なし	肺浸潤	3	重篤	5	回復	8
	F	71	情報なし	情報なし	肺浸潤	3	重篤	142	回復	3
	M	61	情報なし	情報なし	間質性肺疾患	3	重篤	54	回復した が後遺症 あり	11
	M	71	情報なし	情報なし	肺臓炎	3	重篤	52	死亡時まで 継続	4
MM-017	F	71	情報なし	情報なし	間質性肺疾患	2	重篤	28	回復	12
MM-009	M	61	情報なし	情報なし	間質性肺疾患	3	重篤	1,115	回復	25
	M	71	情報なし	情報なし	肺浸潤	1	非重篤	239	回復	25

また、当該期間に米国Celgene社が実施した臨床試験では「重篤」と判断された肺臓炎が25例(MM:16例、MDS:4例、慢性リンパ性白血病(以下、CLL):2例、悪性リンパ腫:2例、その他:1例)認められ、死亡はMMの2例及びMDSの1例に認められた。

本期間中に本薬の投与を受けた患者は推定66,693例であり、肺臓炎が50例（MM：29例、MDS：15例、その他：6例）に報告された。うち45例が重篤とされ、転帰は、死亡7例（14.0%）、回復／回復しつつある23例（46.0%）、回復せず6例（12.0%）、報告なし／不明14例（28.0%）であった。13例（26.0%）は本薬との因果関係が否定され、23例（46.0%）は不明であった。

さらに、上記期間での安全性情報に加え、2008年12月27日～2009年6月26日に報告されたILD発現状況が以下のように説明している。

当該期間中に、新たに15例（うち重篤12例）のILD発現の報告があり、報告事象は、間質性肺疾患、肺臓炎、及び肺浸潤各4例、アレルギー性胞隔炎2例、急性間質性肺臓炎1例であった。

申請者は、本薬投与中のILDの特徴について、以下のように説明した。

市販後の2005年12月27日～2009年6月26日に入手した（報告医又は米国Celgene社のいずれかが本薬との因果関係を否定していない）肺臓炎の累積数は83例で、うち21例は情報不足のため評価不能であり、54例は合併症等の他の要因で肺臓炎の説明が可能と考えられた。したがって、殆どの肺臓炎は本薬投与との直接的な関連性は認められず、現在入手している情報からは、本薬によるILDの特徴を明確に述べることはできないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内外において本薬との因果関係が否定できないILDが発現していること、Grade 3以上の症例及び重篤例が認められていること、並びにMM患者を対象とした海外試験においてILDによる死亡例が認められていること、については詳細な情報提供をする必要があると考える。また、製造販売後にILDに関連する情報を収集し、一定期間後には情報を解析の上、適切に当該調査結果を医療現場に周知するとともに、更なる情報収集や安全対策の必要性を検討していく必要があると考える。

⑤心臓障害について

MM-009/MM-010試験併合（二重盲検期間）で、「心臓障害」は本薬/DEX群59/353例（16.7%）、DEX群38/350例（10.9%）に発現した。本薬/DEX群での有害事象はいずれも5%未満であり、最も発現割合が高かった有害事象は心房細動（14例、4.0%）であった。14例の心房細動のうち、13例（3.7%）がGrade 3以上であった。

一方、MM-017試験では、本薬25mg群1/6例（16.7%）に心臓障害（心嚢液貯留）が認められたが、本薬/DEX群に心臓障害は認められなかった。また、Grade 3/4の有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

心臓障害の発現状況の概要

	MM-009/MM-010 試験併合（二重盲検期間）		MM-016 試験（1,438例）
	本薬/DEX群（353例）	DEX群（350例）	
有害事象	59（16.7）	38（10.9）	146（10.2）
Grade 3/4の有害事象	30（8.5）	15（4.3）	58（4.0）
重篤な有害事象	25（7.1）	11（3.1）	69（4.8）
中止に至った有害事象	6（1.7）	5（1.4）	18（1.3）

例（%）

機構は、MM-009/MM-010試験併合において、DEX群に比して本薬/DEX群で心臓障害の発現割合が高い傾向を示すことから、本薬の心臓に対する影響について説明するよう求め、申請者は、以下のように説明した。

安全性薬理試験の結果、心臓に対する直接的な作用はみられず、本薬の心臓に対する影響は認められていない（「3（i）＜提出された資料の概略＞（3）2）心血管系に及ぼす影響」の項参照）。また、MM-009/MM-010試験併合結果における治験薬投与観察期間（中央値：本薬/DEX群で44.0週、DEX群で23.1週）の差異や登録症例の年齢層が高齢であることを考慮すると、観察された「心臓障害」の発現割合は予想される範囲内と考えられ、本薬投与との関連性を示すものではない。したがって、本薬が心臓に影響を及ぼすことを示

すデータではないと考える。

機構は、本薬／DEX併用投与時に重篤な心臓障害が発現していること、及び前述（「② 静脈血栓塞栓症について」の項参照）のとおり、市販後情報では動脈血栓が報告されていることから、注意喚起を徹底すること、及び虚血性心疾患も含めた心臓障害については製造販売後も引き続き情報収集することが必要であると考えます。

⑥甲状腺機能低下症について

本薬投与に伴う甲状腺機能低下症が報告されている（Leukemia Lymphoma 2007; 48: 2465-7）。

MM-009／MM-010 試験併合（二重盲検期間）での本薬／DEX 併用投与時の甲状腺関連ホルモンに与える影響は、下表のとおりであった。なお、両試験において、遊離型 T3 値は測定されていない。

一方、MM-017 試験では、TSH、T4 及び T3 について、いずれも臨床的に問題となる変化はみられなかった。

MM-009／MM-010 試験併合（二重盲検期間）での甲状腺関連ホルモンの変動状況
（ベースライン値対投与後の最悪値、本薬／DEX 群）

症例数	ベースライン値	投与後の最悪値			
		正常*	低値	高値	
遊離型 T4	74	正常	65 (87.8)	8 (10.8)	0 (0)
		低値	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)
		高値	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		合計	65 (87.8)	9 (12.2)	0 (0)
TSH	325	正常	229 (70.5)	40 (12.3)	12 (3.7)
		低値	8 (2.5)	7 (2.2)	2 (0.6)
		高値	11 (3.4)	2 (0.6)	14 (4.3)
		合計	248 (76.3)	49 (15.1)	28 (8.6)

例 (%)、*：遊離型 T4；0.32～5.00µIU/mL、TSH；9.0～24.0pmol/L

また、PSUR（2005年12月27日～2009年6月26日）において、23件の「甲状腺機能低下症」が報告された。当該期間中の使用患者数は83,285例と推定されることから、「甲状腺機能低下症」の報告頻度は0.03%であった。

申請者は、本薬による甲状腺機能低下症の発症機序について、公表論文（Leuk Lymph 2007; 48: 2465-7）を参考に、T細胞の免疫応答を増強し、インターロイキン-2及びインターフェロン-γの産生を亢進させる本薬の免疫調節作用による可能性を説明し、添付文書において甲状腺機能低下症に関連する「TSH増加」を注意喚起する旨を説明した。

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

⑦アレルギー／過敏症について

2009年8月7日付で、特性概要（Summary of product characteristics: SmPC）の「Special Warnings and Precautions」へのアレルギー反応／過敏症反応（サリドマイド免疫交叉性を含む）及び重度の皮膚反応が追加された。

機構は、本薬のアレルギー／過敏症及び重度の皮膚反応とSmPC改訂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-009／MM-010試験併合（二重盲検期間）において、血管浮腫に関連する有害事象の発現割合はDEX群で9.1%（32/350例）であり、本薬／DEX群の7.1%（25/353例）と比較して高い傾向にあり、Grade 3/4の有害事象もDEX群でのみ1例（0.3%）認められた。以上の結果から、本薬と血管浮腫との関連性が認められたとは考えられないが、本薬再投与（re-challenge）後に再度血管浮腫が発現した2例が認められたことを根拠として、本薬の

SmPCへの追記が欧州医薬品庁（EMA）より勧告された。また、スティーブンス・ジョンソン症候群（Stevens-Johnson Syndrome: SJS）及び中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis: TEN）は提出した臨床試験では認められていないが、製造販売後の安全性情報として稀に報告されており、本薬投与とSJS/TEN発現の時間的な関係から因果関係を明確に除外することができない等の理由から、「重度の皮膚反応」のSmPCへの追記がEMAより勧告された。

過敏症については、40例40件の副作用報告が確認され、このうち重篤は19件、死亡の報告はなかった。以上の報告以外に、米国における市販後の薬剤配布プログラム（RevAssist）下に基づき入手した「依頼に基づく非自発的な報告」で、担当医により確認された58件の副作用（重篤6件）が特定された。過敏症の事象の種類はSmPCに既に記載されている副作用と一致したが、「過敏症」のSmPCへの追記がEMAより勧告された。

なお、本邦で実施中のMM-017試験において、血管浮腫及び関連する事象並びにSJS/TENは認められていない。

MM-009/MM-010 試験併合における血管浮腫の発現割合		
	MM-009/MM-010 試験併合（二重盲検期間）	
	本薬/DEX 群 (353 例)	DEX 群 (350 例)
1 回以上の血管浮腫を認めた例数	25 (7.1)	32 (9.1)
顔面浮腫	15 (4.2)	20 (5.7)
顔面腫脹	4 (1.1)	5 (1.4)
眼窩周囲浮腫	3 (0.8)	4 (1.1)
眼瞼浮腫	3 (0.8)	3 (0.9)
舌腫脹	0 (0)	1 (0.3)
眼部腫脹	2 (0.6)	1 (0.3)
局所腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)
結膜浮腫	1 (0.3)	0 (0)
口腔咽頭腫脹	0 (0)	1 (0.3)

例 (%)

また、重度の発疹、蕁麻疹及びそう痒症によりサリドマイドの投与が中止された症例に対して本薬が投与された際に、蕁麻疹、そう痒症及び発熱を伴う重度の発疹を発現した 1 例が報告されている（Am J Hematol 2007; 82: 1030）。機構は、本薬とサリドマイドの免疫交叉性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

サリドマイドに対するアレルギーを有する症例に本薬が3日間投与された後に、そう痒症、灼熱感、蕁麻疹を伴う限局性斑状丘疹状皮疹、水疱性又は小水疱性皮疹（SJS型皮疹）が発現した1例が報告されているが、現在のところ、前治療の種類によって特別に注意すべき安全性の懸念事項は明確となっていない。

機構は、以下のように考える。

本薬投与後に重篤な過敏症の発現例が報告されていることを情報提供する必要があると考える。また、サリドマイド投与中に重度の発疹等が発現した患者に対して本薬を投与した際の安全性情報を周知の上、当該症例に対してはリスク・ベネフィットをより慎重に判断した上で本薬が使用される必要があると考える。

③創傷治癒遅延及び血管新生抑制作用に伴う安全性について

本薬は、非臨床試験成績から血管新生阻害作用を有することが示唆されている（「3 (i) <提出された資料の概略> (1) 2) ②血管新生阻害」の項参照）。

機構は、臨床試験において、本薬投与中に外科的処置を施行した症例の外科的処置の治癒経過について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

検査を除く併用処置/外科的処置は、MM-009/MM-010試験併合（二重盲検期間）の本薬/DEX群で170/353例（48.2%）、DEX群で133/350例（38.0%）に実施され、MM-017試験では6/15例（40.0%）に実施されたが、いずれの試験でも外科的処置の治癒経過は追跡していない。なお、有害事象としての「治癒不良」は、MM-009/MM-010試験併合の本薬/DEX

群に1例(0.3%)、DEX群に2例(0.6%)認められ、MM-017試験では認められなかった。

また、PSUR(2005年12月27日～2009年6月26日)においても、本薬投与中の外科的処置として54件が報告されているが、外科的処置自体の経過は追跡していない。なお、Celgene社の2009年12月16日時点の安全性データベースでは、本薬治療中のMM患者で「治癒不良」の有害事象が23件報告されているが、本薬の血管新生抑制作用に起因した事象であるか否かは不明である。

以上より、外科的処置後の治癒状況は不明であるものの、「治癒不良」の有害事象は殆ど認められていないことから、本薬投与中に外科的処置を行う場合でも、特別大きな問題が生じることはないと考ええる。

機構は、本薬投与中の創傷治癒遅延については、製造販売後にも引き続き情報を収集する必要があると考える。

⑨TLSについて

機構は、本薬による腫瘍崩壊症候群(以下、TLS)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。

2005年12月27日に本薬が米国において骨髄異形成症候群を適応症として承認される以前に、臨床試験(医師主導治験を含む)781例から8例(MM:6例、CLL:2例)のTLSが報告されているが、いずれも回復しており、死亡例は報告されていない。

PSUR(2005年12月27日～2009年6月26日)において、24例(MM:8例(形質細胞腫1例を含む)、CLL:13例及び悪性リンパ腫:3例)のTLS(報告医又はCelgeneのいずれかが本薬との関連性を否定していないもの)の発現が、海外の臨床試験(医師主導治験を含む)及び市販後の自発報告等から報告されている。その中で死亡は7例(MM:2例、CLL:4例及び悪性リンパ腫:1例)に認められた。死亡した2例のMM患者の死因は、腎不全(急性腎不全後の腎不全の既往歴/合併症を有する患者)及び疾患進行各1例であった。

機構は、本薬を投与したMM患者において、TLSによる死亡例が報告されていることについては、適切に情報提供し注意喚起を徹底する必要があると考える。

3) 長期投与時の安全性について

MM-009試験及びMM-010試験での本薬/DEX群のうち、二重盲検期間に投与観察期間が52週以上であった症例はそれぞれ87/177例(49.2%)及び75/176例(42.6%)であった一方、国内MM-017試験は継続中であり、中間解析での投与観察期間の中央値(範囲)は15例全体で26.3週(12.0～51.1週)、本薬/DEX群6例では25.3週(22.7～28.0週)である。

申請者は、長期投与時の安全性について、以下のように説明した。

MM-009/MM-010試験併合(二重盲検期間)での本薬/DEX群に認められた有害事象について、各事象が初めて発現した時期を分析した結果、投与初期に多く経時的に減少する傾向がみられた。

また、以下の点より、日本人MM患者に24週を超えて本薬/DEXを併用投与しても、海外MM-009試験及びMM-010試験と同様の安全性プロファイルが得られ、日本人特有の安全性上の大きな問題はないと考える。

- MM-009試験及びMM-010試験では、本薬/DEX群での主な有害事象の殆どが治験薬投与開始後24週(168日)以内に発現していること
- 24週までと比べて24週以降に大きく発現例数が増加する有害事象はみられないことから、本薬の総投与量や投与回数に相関する有害事象は認められていないと考えること
- MM-017試験の治験薬投与開始後24週でみられた有害事象の殆どは、MM-009試験及びMM-010試験で認められた事象であり、国内外の臨床試験で有害事象の内容に大きな違いはないこと
- MM-017試験の本薬25mg群、本薬/DEX群での有害事象の発現時期別分析の結果、主な

- 有害事象の殆どは治験薬投与開始後4週（28日）以内に発現していること
- ・ 本薬のPKプロファイルは日本人MM患者と白人MM患者とで類似しており、本薬及びDEXの反復経口投与による蓄積性も認められていないこと

機構は、本薬は比較的長期間投与されることが想定されるが、日本人患者での安全性情報は限定的であるため、製造販売後も継続して情報を収集し、得られた情報は速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

4) 催奇形性について

妊娠中の雌カニクイザルに本薬を経口投与した胚・胎児発生試験の結果、本薬はサリドマイド同様、催奇形性を有することが示されている（「3 (iii) <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性」の項参照）。

機構は、本薬の妊婦への曝露経験の有無と、胎児、出生児及び周産期における母体への影響を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

2009年11月25日現在、海外では、女性患者の妊娠が5例（臨床試験4例、RevAssist 1例）、本薬投与中の男性患者のパートナーの妊娠が2例（臨床試験、RevAssist各1例）、男性被験者（健康成人）パートナーの妊娠時の本薬曝露が1例（臨床試験）報告されている。女性患者の妊娠5例のうち、4例は人工妊娠中絶、1例は自然流産となった。人工妊娠中絶4例中1例に「胎児に異常は認められていない」旨が報告され、他の3例は胎児に関する報告はなかった。男性患者のパートナーの妊娠2例については、自然流産、転帰不明各1例である。臨床試験において報告された男性被験者パートナーの妊娠時に本薬が曝露された1例について、その後の情報は得られていない。また、本邦では、本薬が妊娠中に投与された報告はない。

なお、本薬に関するリスクマネジメント計画を策定しており、すべての患者を対象にした適切な患者モニタリングや、医療機関・医療従事者への包括的な指導、カウンセリングを実施し、本薬の投与による催奇形性のリスクをなくすための安全性監視計画を策定している。

機構は、サリドマイドでの知見を踏まえ、本薬の製造販売後には厳重な安全管理対策がなされる必要があると考える。なお、国内における本薬の安全管理については「1 (2) 開発の経緯等」の項に記載したとおり、別途検討がなされている。

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、MM 治療における本薬/DEX 併用投与について、各種成書での以下の記載内容を確認した。

NCCN ガイドライン (version 2. 2010) では、救援療法として本薬/DEX 併用投与が category 1 (The recommendation is based on high-level evidence (e.g. randomized controlled trials) and there is uniform NCCN consensus.) として推奨されている。

また、国際的な内科学の標準的教科書 (Cecil Medicine 23rd edition (Saunders, 2008)、Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition (McGraw-Hill, 2008)) 及び血液学の教科書 (Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition (Wolters Kluwer, 2009)、Williams Hematology 7th edition (McGraw-Hill, 2006)) にも、再発又は難治性の MM に対する治療選択肢の一つとして本薬/DEX 併用投与が記載されている。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の検討結果並びに上記の各種成書における記載内容を踏まえ、本薬/DEX併用投与は再発又は難治性のMMに対する治療選択肢の一つとして位置付けられるものと判断した。MMは、奏効は一次的なものであり、現時点では根治はしない疾患である (NCCNガイドライン) こと、既存の治療法では完治せず、

ほぼすべての患者が初回治療後に再発すること（Mayo Clinic Proceedings 1994; 69: 781-6）、及び再発又は難治性のMMに対する治療薬が限られていることに鑑み、本邦において、本薬／DEX併用投与が当該患者に対する治療選択肢として加わることは臨床的に重要と考える。なお、未治療MMに対する本薬とサリドマイドのretrospective解析の報告はあるものの（Blood 2010; 115: 1343-1350）、本薬とサリドマイドやボルテゾミブとの前向き比較試験は実施されていないため、申請者の主張にあるような再発又は難治性のMMに対して本薬が第一選択薬に位置付けられるとする根拠は得られておらず、本薬とサリドマイド及びボルテゾミブは、薬剤ごとの安全性プロファイルや患者の状態等を考慮して選択されるものとする。

(5) 効能・効果について

申請効能・効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定され、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、「本剤による治療は少なくとも一つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること」の内容が設定されていた。

機構は、効能・効果について、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項で検討したとおり、少なくとも1種類の治療レジメンを2サイクル以上の骨髄腫治療後に病勢進行又は再発したMM患者を対象として実施された海外MM-009試験及びMM-010試験成績を踏まえ、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については、申請者の提示した内容を設定することは可能と判断した。

(6) 用法・用量について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性のMMに対する本薬の用法・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、①本薬を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で行うこと、②本薬を単独で使用した場合の有効性及び安全性は確立していないこと、③海外第Ⅲ相試験（MM-009試験及びMM-010試験）及び国内MM-017試験で設定された、有害事象が発現した場合の休薬・減量・中止基準に関する内容、及び④腎機能障害及び高脂肪食摂取時の投与時期に関する注意喚起の内容を、それぞれ設定することが適切と判断した。加えて、DEXの用法・用量について、MM-017試験、MM-009試験及びMM-010試験で設定された内容を、添付文書等で情報提供する必要があると考える。

1) 用法・用量について

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項で検討した結果、MM-009試験、MM-010試験及びMM-017試験で検討された本薬の用法・用量を設定することは可能と考える。

2) 腎機能障害患者の用法・用量について

申請者は、腎機能障害患者を対象とした第Ⅰ相試験のPKデータ、海外第Ⅲ相試験の有害事象の発現状況等に基づいて、腎機能障害が中等症以上（CLcr：60mL/min未満）のMM患者では、本薬の用法・用量を下表のように調節することが推奨されると説明している（「(ii) <提出された資料の概略> (5) 4) 腎機能障害患者に対する用法・用量」及び「(ii) <審査の概略> (3) 腎機能障害患者におけるPK及び用量調節」の項参照）。ただし、当該調節基準を用いて有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施されていない。

申請者の推奨する腎機能障害患者に対する用法・用量

腎機能障害 (CLcr)	推奨される用法・用量
中等症 (30mL/min 以上 60mL/min 未満)	1 日 1 回 10mg *
重症 (30mL/min 未満、透析不要)	2 日に 1 回 15mg
末期腎不全 (30mL/min 未満、要透析)	1 日 1 回 5mg (透析施行日は透析後投与)

*: 治療効果がみられず、かつ忍容性に問題がない場合、2 サイクル以降は 1 日 1 回 15mg に変更可。

機構は、「(ii) <提出された資料の概略> (5) 4) 腎機能障害患者に対する用法・用量」及び「(ii) <審査の概略> (3) 腎機能障害患者における PK 及び用量調節」の項の内容を踏まえ、以下のように考える。

腎機能障害患者に対する用量調節の必要性は PK の観点から理解できるものの、申請者の提示した開始用法・用量の調節方法下での有効性及び安全性情報はなため、現時点では、当該調節方法の適切性について判断できる情報はない。したがって、腎機能障害患者に対しては、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旨の注意喚起が必要と考える。

3) 高脂肪食摂取時の投与に関する注意喚起について

海外 1398/142 試験及び CC-5013-PK-009 試験の結果、本薬の PK は食事の影響を受けることが示されているが、申請者は、海外 MM-009 試験及び MM-010 試験において本薬の投与時期 (食事との関係) が規定されていない条件下で有効性及び安全性が示されたことから、本薬は空腹時又は食後のいずれの条件下でも投与可能であると説明している (「(i) <提出された資料の概略> (1) 食事の影響」)

機構は、「(i) <提出された資料の概略> (1) 食事の影響」及び「(i) <審査の概略> (2) 本薬の PK に及ぼす食事の影響」の項の検討内容を踏まえ、以下のように考える。

本薬の投与時期 (食事との関係) が規定されていなかった海外 MM-009 試験及び MM-010 試験において、本薬/DEX 併用投与の有効性及び安全性が検証されたことを踏まえると、本薬の投与時期 (食事との関係) を一律に規定するための情報は得られていないと判断した。しかしながら、当該試験終了後に得られた PK-009 試験成績を踏まえ、現時点では、高脂肪食摂取後の投与によって AUC 及び C_{max} の低下が認められることから、本薬は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましいことを注意喚起する必要があると考える。

4) DEX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用について

DEX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用に関する試験成績として、本薬と DEX、ドキソルビシン及びビンクリスチンを併用した第 I 相試験 (MM-011 試験) が申請後に提出された (「<提出された資料の概略> (4) その他」の項参照)。

機構は、提出された資料では、DEX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与における有用性は確認できないこと、また DEX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与については日本人での忍容性及び安全性が不明であることから、現時点では DEX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨できないと考える。したがって、製造販売後には、資材等も活用して本薬の適正使用が徹底されるよう、注意喚起及び情報提供を十分に行う必要があると考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、国内 MM-017 試験における検討例数が 15 例 (本薬/DEX 併用は 6 例) と極めて限られていることから、本邦における本薬/DEX 併用投与時の安全性及び有効性を確認することを目的として、本薬の使用全例を対象とした製造販売後調査 (全例調査) の実施を計画している。本全例調査は、目標症例数 (解析症例数) 1,000 例 (登録目標症例数 1,500 例)、観察期間 6 カ月 (6 サイクル)、登録期間を約 1 年間とし、重点調査項目は、海外で行われて

いる本薬のリスクマネジメントプランを参考に、①催奇形性、②血小板減少症及び出血、③好中球減少症及び感染症、④静脈血栓塞栓症、⑤アレルギー反応（血管浮腫、皮膚粘膜眼症候群、TEN、蕁麻疹、過敏症、発疹等）、⑥下痢又は便秘、⑦末梢性ニューロパチー、⑧心不全、⑨不整脈、⑩腎不全、⑪TLS及び⑫心筋梗塞を設定することが予定されている。

全例調査の目標症例数1,000例は、重点調査項目とした事象（催奇形性を除く）のうち、海外臨床試験において重篤な有害事象として最も発現割合が低かった「重篤な発疹」（0.3%）を95%以上の確率で1例以上収集するのに必要な症例数として設定されている。

観察期間の6カ月（6サイクル）は、①国内MM-017試験では、主な有害事象の殆どが本薬／DEX併用投与開始から1カ月以内に発現していること、②海外MM-009試験及びMM-010試験では、発現した全有害事象の種類の約80%、また催奇形性を除く重点調査項目の事象の全発現件数のほぼ70%以上（63.0～100%）が本薬／DEX併用投与開始から6サイクル（6カ月）以内に発現していること、③本薬／DEX併用投与における治療開始から奏効反応（部分寛解以上）の起点までの期間の中央値（範囲）が、国内MM-017試験では4.1週（4.0～4.3週）であったことを考慮して設定されている。

また、申請者は、本薬／DEX併用投与は長期間施行されることが推測されるため、全例調査の登録症例のうち6カ月を超えて（7サイクル以上）本薬が使用された300例（本薬投与開始3年後の解析症例数：約150例）を対象とした長期使用（最長観察期間3年）に関する調査も計画している。国内外の試験において、殆どの有害事象は投与開始から6カ月以内に発現していることから（「(3) 3 長期投与での安全性について」の項参照）、長期投与に伴い着目する有害事象は特になく、登録予定症例数は実現可能性を考えて300例と設定された。登録期間は、登録予定症例数に達するまでとし、調査開始から約1年6カ月と推定されている。

なお、申請者は、腎機能障害患者を対象とした調査又は臨床試験を実施する計画はないが、全例調査において、腎機能障害患者のデータも入手できると考えているため、当該調査の中で腎機能障害を有するMM患者での解析を予定している。

機構は、提示された重点調査項目に加えて、以下の項目についても情報収集が可能となるように調査票を作成する必要があると考える。

- ・ VTE 予防を目的として使用された抗凝固・抗血小板療法等の有無
- ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の実施状況及び併用投与時の安全性情報
- ・ サリドマイドが忍容不能であった症例に対し、本薬が使用された場合の安全性の情報
- ・ 腎機能障害患者における安全性情報と使用された本薬の用法・用量

また、製造販売後調査から得られる情報は、製造販売後の比較的早い段階で解析を実施し、必要な情報分析と調査計画の見直し等を行う必要があると考える。また、当該調査の実施状況及び解析結果については、申請者のウェブサイト等も利用して、医療現場には適切な情報提供が迅速になされる必要があると考える。

なお、実施中の国内MM-017試験は、第2回目の中間解析の総括報告書が20■年■月に、最終報告書は20■年■月（20■年■月試験終了予定）に作成が予定されており、当該報告書の概要については、適切かつ迅速に情報提供する必要があると考える。

(8) 実施中の臨床試験（維持療法及び未治療のMM）について

未治療のMMに対する開発について、申請者は以下のように説明している。

現在、自家造血幹細胞移植（ASCT）に適合しない未治療のMM患者を対象に、2つの臨床試験（CC-5013-MM-015試験（以下、MM-015試験）、CC-5013-MM-020試験（以下、MM-020

試験)) を実施中である。MM-015試験は既に症例登録が終了し、初回の中間解析を20 年 月に実施し、20 年 月に総括報告書が完成予定である。MM-020試験は現在登録中で、症例登録は20 年の までに完了する予定である。

未治療 MM を対象とした臨床試験

試験	試験デザイン	対象	目的
MM-015	プラセボ対照Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験	65歳以上の未治療のMM患者 (予定例数：450例)	メルファラン／プレドニゾン／プラセボ併用レジメン (MP) に対するメルファラン／プレドニゾン／本薬 (10 mg) 併用レジメン (MPR) の有効性 (主要評価項目：PFS)、安全性を検討する。
MM-020	Ⅲ相非盲検無作為化比較試験	未治療のMM患者 (予定例数：1589例)	欧州の現行の標準レジメンであるメルファラン／プレドニゾン／サリドマイド併用レジメンに対する本薬／低用量DEX併用レジメンの有効性 (主要評価項目：PFS)、安全性を検討する。

PFS (progression free survival) : 無増悪生存期間

また、ASCTを受けたMMに対する本薬単独投与での維持療法の検討を目的として、2つの臨床研究グループ (Intergroupe Francais du Myelome及びCancer and Leukemia Group B) と共同で本薬の開発を計画、実施している (IFM05-02試験、CALGB 100104試験)。

なお、現時点では、国内での具体的な開発計画はないものの、海外での開発の進捗状況や承認状況を踏まえて国内開発については検討する。

機構は、製造販売後には、臨床現場での未治療MMや維持療法に対する国内開発の必要性を調査し、適切な対応をとる必要があると考える。

(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) 国内試験

1) 国内第 I 相試験 (試験番号 CC-5013-MM-017)

有害事象は、治験薬が投与された 15 例 (本薬 10mg 群 3 例、本薬 25mg 群 6 例、本薬 25mg/DEX 群 6 例) 全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も 15 例全例に認められた。いずれかの用量群において、2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現例数 2 例以上)

器官別大分類 (SOC) /基本語 (PT)	本薬 10mg 群 (3 例) 例数 (%)		本薬 25mg 群 (6 例) 例数 (%)		本薬 25mg/DEX 群 (6 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象発現例数 (%)	3 (100)	3 (100)	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	4 (66.7)
血液およびリンパ系障害						
白血球減少症	3 (100)	2 (66.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	0 (0)
好中球減少症	3 (100)	3 (100)	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)
血小板減少症	3 (100)	0 (0)	5 (83.3)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
貧血	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (33.3)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
リンパ球減少症	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	0 (0)
胃腸障害						
悪心	2 (66.7)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
便秘	1 (33.3)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
下痢	1 (33.3)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歯痛	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
全身障害および投与局所様態						

器官別大分類 (SOC) /基本語 (PT)	本薬 10mg 群 (3 例) 例数 (%)		本薬 25mg 群 (6 例) 例数 (%)		本薬 25mg/DEX 群 (6 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発熱	3 (100)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
倦怠感	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	1 (33.3)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発声障害	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
臨床検査						
ALT 増加	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0)
AST 増加	2 (66.7)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
体重減少	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
活性化部分トロンボプラスチ ン時間短縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
フィブリン D ダイマー増加	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
フィブリン分解産物増加	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
ヘモグロビン減少	0 (0)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
代謝および栄養障害						
高血糖	3 (100)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	4 (66.7)	1 (16.7)
低カリウム血症	2 (66.7)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低アルブミン血症	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)
神経系障害						
味覚異常	2 (66.7)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
頭痛	1 (33.3)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	1 (33.3)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
湿疹	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害						
気分変動	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)

重篤な有害事象は 5/15 例 (33.3%) (本薬 10mg 群 2/3 例 (66.7%)、本薬 25mg 群 2/6 例 (33.3%)、本薬 25mg/DEX 群 1/6 例 (16.7%)) に認められた。内訳は、本薬 10mg 群では、倦怠感、発熱、気管支炎各 1 例、本薬 25mg 群では心内膜炎、低酸素症、間質性肺疾患、感染性小腸結腸炎及び胸痛各 1 例、本薬 25mg/DEX 群では肝機能異常 1 例であり、倦怠感、発熱及び肝機能異常と治験薬、低酸素症及び間質性肺疾患と本薬、胸痛と DEX 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 1/15 例 (6.7%) (本薬 25mg 群 1/6 例 (16.7%)) に ILD が認められ、本薬の因果関係は否定されなかった。

(2) 海外試験

1) 海外第 I 相試験 (試験番号 CDC-501-001)

有害事象は、本薬が投与された 27 例 (5mg 群 3 例、10mg 群 7 例、25mg 群 3 例、50mg 群 14 例) 全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 25/27 例 (92.6%) に認められた。いずれかの用量群において、2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現例数 2 例以上)

器官別大分類 (SOC) /基本語 (PT) †	5mg 群 (3 例) 例数 (%)	10mg 群 (7 例) 例数 (%)	25mg 群 (3 例) 例数 (%)	50mg 群 (14 例) 例数 (%)
-----------------------------	-----------------------	------------------------	------------------------	-------------------------

	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象発現例数 (%)	3 (100)	2 (66.7)	7 (100)	5 (71.4)	3 (100)	3 (100)	14 (100)	13 (92.9)
血液およびリンパ系障害								
白血球減少症	1 (33.3)	0 (0)	3 (42.9)	2 (28.6)	3 (100)	3 (100)	12 (85.7)	12 (85.7)
血小板減少症	0 (0)	0 (0)	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (66.7)	2 (66.7)	9 (64.3)	5 (35.7)
貧血	0 (0)	0 (0)	3 (42.9)	1 (14.3)	2 (66.7)	0 (0)	1 (7.1)	1 (7.1)
全身障害および投与局所様態								
疼痛	2 (66.7)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	2 (66.7)	0 (0)	5 (35.7)	0 (0)
無力症	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	2 (66.7)	0 (0)	7 (50.0)	0 (0)
発熱	1 (33.3)	0 (0)	3 (42.9)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	3 (21.4)	0 (0)
胃腸障害								
下痢	2 (66.7)	0 (0)	3 (42.9)	0 (0)	2 (66.7)	0 (0)	4 (28.6)	0 (0)
便秘	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (66.7)	0 (0)	5 (35.7)	0 (0)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)
感染症および寄生虫症								
ウイルス感染	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (66.7)	0 (0)	6 (42.9)	0 (0)
感染	1 (33.3)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (28.6)	0 (0)
単純ヘルペス	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (21.4)	0 (0)
口腔カンジダ症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14.3)	1 (7.1)
鼻炎	0 (0)	0 (0)	3 (42.9)	0 (0)	2 (66.7)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)
咽頭炎	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (28.6)	0 (0)
肺炎	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (14.3)	0 (0)	2 (66.7)	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)
副鼻腔炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	3 (21.4)	0 (0)
神経系障害								
頭痛	2 (66.7)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (42.9)	0 (0)
筋緊張亢進	1 (33.3)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	4 (28.6)	0 (0)
錯感覚	1 (33.3)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (50.0)	0 (0)
浮動性めまい	1 (33.3)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	3 (21.4)	0 (0)
傾眠	1 (33.3)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢性ニューロパチー [†]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害								
発疹	1 (33.3)	0 (0)	3 (42.9)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	4 (28.6)	0 (0)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0)	0 (0)	3 (42.9)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚乾燥	0 (0)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害								
骨痛	1 (33.3)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)
筋痙縮	0 (0)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)
筋力低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (21.4)	0 (0)
精神障害								
不眠症	1 (33.3)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)
不安	1 (33.3)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼障害								
結膜炎	1 (33.3)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)
弱視	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (66.7)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)
肺障害	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)
代謝および栄養障害								
高尿酸血症	0 (0)	0 (0)	3 (42.9)	2 (28.6)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	1 (7.1)
心臓障害								

器官別大分類 (SOC) /基本語 (PT) †	5mg 群 (3 例) 例数 (%)		10mg 群 (7 例) 例数 (%)		25mg 群 (3 例) 例数 (%)		50mg 群 (14 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
頻脈	0 (0)	0 (0)	3 (42.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)
洞性徐脈	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)
臨床検査								
心電図異常	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)
心電図 T 波振幅減少	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)
心電図 ST 部分下降	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中クレアチニン増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝胆道系障害								
高ビリルビン血症	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)
血管障害								
静脈炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)

†: 有害事象名は COSTART の PT を MedDRA/J version 11.1 の PT とその Primary SOC で読替

‡: COSTART Term は「NEURITIS PERIPH」

重篤な有害事象は 14/27 例 (51.9%) (5mg 群 1/3 例 (33.3%)、10mg 群 3/7 例 (42.9%)、25mg 群 3/3 例 (100%)、50mg 群 5/14 例 (35.7%)) に認められた。内訳は、5mg 群で肺炎、10mg 群で深部静脈血栓症、高尿酸血症、呼吸困難、血小板減少症各 1 例、25mg 群で好中球減少症 3 例、肺炎及び白血球減少症各 2 例、副鼻腔炎 1 例、50mg 群で血小板減少症及び好中球減少症各 2 例、呼吸困難、発熱、肺感染、深部静脈血栓症及びカンジダ感染各 1 例であった。このうち、25mg 群の副鼻腔炎及び 50mg 群のカンジダ感染以外は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 4/27 例 (14.8%) (10mg 及び 25mg 群各 2 例) に認められた。内訳は、10mg 群で白血球減少症、好中球減少症及び呼吸困難各 1 例、25mg 群で白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症各 1 例であり、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 (試験番号 CC-5013-MM-009)

有害事象は、本薬が投与された 352 例 (本薬/DEX 群 177 例、DEX 群 175 例) 全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 300/352 例 (85.2%) (本薬/DEX 群 164 例 (92.7%)、DEX 群 136 例 (77.7%)) に認められた。いずれかの投与群において 10% 以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現率 10%以上)

器官別大分類 (SOC) /基本語 (PT)	本薬/DEX 群 (177 例) 例数 (%)		DEX 群 (175 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象発現例数 (%)	177 (100)	150 (84.7)	175 (100)	127 (72.6)
全身障害および投与局所様態				
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)
疼痛 NOS	18 (10.2)	2 (1.1)	19 (10.9)	1 (0.6)
胸痛	20 (11.3)	1 (0.6)	14 (8.0)	3 (1.7)
浮腫 NOS	13 (7.3)	0 (0)	18 (10.3)	1 (0.6)
胃腸障害				
下痢 NOS	77 (43.5)	6 (3.4)	51 (29.1)	0 (0)
悪心	54 (30.5)	4 (2.3)	56 (32.0)	2 (1.1)

器官別大分類 (SOC) /基本語 (PT)	本薬/DEX 群 (177 例) 例数 (%)		DEX 群 (175 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
便秘	71 (40.1)	4 (2.3)	35 (20.0)	0 (0)
消化不良	34 (19.2)	1 (0.6)	28 (16.0)	1 (0.6)
嘔吐 NOS	23 (13.0)	2 (1.1)	23 (13.1)	4 (2.3)
腹痛 NOS	21 (11.9)	1 (0.6)	12 (6.9)	1 (0.6)
神経系障害				
頭痛	52 (29.4)	2 (1.1)	53 (30.3)	0 (0)
浮動性めまい	48 (27.1)	6 (3.4)	43 (24.6)	2 (1.1)
味覚異常	34 (19.2)	0 (0)	18 (10.3)	0 (0)
振戦	36 (20.3)	0 (0)	12 (6.9)	2 (1.1)
感覚減退	23 (13.0)	0 (0)	18 (10.3)	0 (0)
末梢性ニューロパシーNOS	23 (13.0)	3 (1.7)	18 (10.3)	2 (1.1)
錯感覚	21 (11.9)	0 (0)	18 (10.3)	0 (0)
ニューロパシーNOS	21 (11.9)	6 (3.4)	10 (5.7)	2 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害				
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)
関節痛	33 (18.6)	1 (0.6)	34 (19.4)	4 (2.3)
筋脱力 NOS	26 (14.7)	7 (4.0)	28 (16.0)	3 (1.7)
筋痛	17 (9.6)	2 (1.1)	21 (12.0)	2 (1.1)
四肢痛	20 (11.3)	0 (0)	12 (6.9)	0 (0)
呼吸器、胸部および縦隔障害				
咳嗽	46 (26.0)	0 (0)	47 (26.9)	0 (0)
呼吸困難 NOS	48 (27.1)	4 (2.3)	39 (22.3)	7 (4.0)
咽頭炎	27 (15.3)	0 (0)	17 (9.7)	0 (0)
鼻咽頭炎	32 (18.1)	1 (0.6)	11 (6.3)	0 (0)
嗄声	18 (10.2)	0 (0)	14 (8.0)	0 (0)
精神障害				
不眠症	76 (42.9)	2 (1.1)	70 (40.0)	0 (0)
不安	30 (16.9)	4 (2.3)	20 (11.4)	1 (0.6)
うつ病	26 (14.7)	4 (2.3)	16 (9.1)	3 (1.7)
錯乱状態	19 (10.7)	3 (1.7)	14 (8.0)	6 (3.4)
易刺激性	19 (10.7)	0 (0)	10 (5.7)	0 (0)
感染症および寄生虫症				
上気道感染 NOS	58 (32.8)	2 (1.1)	39 (22.3)	2 (1.1)
肺炎 NOS	35 (19.8)	21 (11.9)	19 (10.9)	13 (7.4)
副鼻腔炎 NOS	21 (11.9)	2 (1.1)	10 (5.7)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害				
発疹 NOS	53 (29.9)	1 (0.6)	25 (14.3)	0 (0)
そう痒症	19 (10.7)	0 (0)	10 (5.7)	0 (0)
多汗	18 (10.2)	0 (0)	10 (5.7)	0 (0)
代謝および栄養障害				
高血糖 NOS	34 (19.2)	18 (10.2)	26 (14.9)	15 (8.6)
食欲不振	32 (18.1)	1 (0.6)	22 (12.6)	3 (1.7)
低カリウム血症	32 (18.1)	9 (5.1)	12 (6.9)	2 (1.1)
脱水	20 (11.3)	4 (2.3)	14 (8.0)	7 (4.0)
食欲減退 NOS	18 (10.2)	0 (0)	12 (6.9)	0 (0)
低マグネシウム血症	19 (10.7)	1 (0.6)	8 (4.6)	0 (0)
血液およびリンパ系障害				
貧血 NOS	65 (36.7)	21 (11.9)	38 (21.7)	9 (5.1)
好中球減少症	83 (46.9)	68 (38.4)	12 (6.9)	8 (4.6)
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 (0)	27 (15.4)	1 (0.6)
血管障害				
深部静脈血栓症	24 (13.6)	21 (11.9)	6 (3.4)	6 (3.4)
臨床検査				
体重減少	19 (10.7)	0 (0)	8 (4.6)	0 (0)

重篤な有害事象は、本薬/DEX群の97/177例(54.8%)に、DEX群の88/175(50.3%)に認められた。2例以上に認められた有害事象は、本薬/DEX群で、肺炎NOS 23例、深部静脈血栓症18例、心房細動9例、肺塞栓症及び発熱各6例、脱水5例、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、失神及び血小板減少症各3例、敗血症NOS、感染NOS、副鼻腔炎NOS、尿路感染NOS、高血糖NOS、低カルシウム血症、低血糖症NOS、低マグネシウム血症、急性心筋梗塞、心房粗動、冠動脈疾患NOS、浮動性めまい、呼吸困難NOS、腹痛NOS、貧血NOS、好中球減少症、腎不全NOS、肝転移及びINR増加各2例であり、DEX群で、肺炎NOS 15例、深部静脈血栓症及び発熱各6例、脱水、高カルシウム血症及び腎不全NOS各5例、高血糖NOS 4例、精神状態変化3例、敗血症NOS、高浸透圧をともなう糖尿病、低血圧NOS、痙攣NOS、脊髄圧迫NOS、慢性閉塞性気道疾患、呼吸不全、血小板減少症、貧血NOS、急性腎不全、精神病性障害NOS、脊椎圧迫骨折、形質細胞性白血病及びステロイド性ミオパシー各2例であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本薬/DEX群で、肺炎NOS 10例、深部静脈血栓症15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、浮動性めまい、高血糖NOS、発熱、血小板減少症及びINR増加各2例、敗血症NOS、副鼻腔炎NOS、脱水、低カルシウム血症、好中球減少症、貧血NOS、急性心筋梗塞、心房粗動、うっ血性心不全、腹痛NOS、下痢NOS、失神及び腎不全NOS各1例であり、DEX群で、深部静脈血栓症5例、高血糖NOS 3例、肺炎NOS、精神状態変化及びステロイド性ミオパシー各2例、高浸透圧をともなう糖尿病、精神病性障害NOS、発熱及び脱水各1例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/DEX群の46/177例(26.0%)に、DEX群の33/175例(18.9%)に認められた。2例以上に認められた有害事象は、本薬/DEX群で、好中球減少症5例、血小板減少症4例、汎血球減少症3例、脳血管発作、ニューロパシーNOS、低カルシウム血症、無力症、肺炎NOS、腎不全NOS、急性心筋梗塞、心房細動、肝転移、肺塞栓症及び発疹NOS各2例であり、DEX群で、貧血NOS、脱水、悪心、無力症、疲労及び肺炎NOS各3例、好中球減少症、血小板減少症、食欲不振、精神病性障害NOS、腎不全NOS及び呼吸困難NOSであった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本薬/DEX群で、好中球減少症5例、血小板減少症4例、汎血球減少症、脳血管発作、ニューロパシーNOS、心房細動及び発疹NOS各2例、低カルシウム血症、無力症、肺炎NOS、腎不全NOS、急性心筋梗塞及び肺塞栓症各1例であり、DEX群で、悪心3例、疲労及び好中球減少症各2例、脱水、無力症、食欲不振及び精神病性障害NOS各1例であった。

3) 海外第Ⅲ相試験(試験番号 CC-5013-MM-010)

有害事象は、治験薬が投与された351例(本薬/DEX群176例、DEX群175例)全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は310/351例(88.3%) (本薬/DEX群159例(90.3%)、DEX群151例(86.3%))に認められた。いずれかの投与群において10%以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象(発現割合10%以上)

器官別大分類(SOC) /基本語(PT)	本薬/DEX群(176例)		DEX群(175例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
有害事象発現例数(%)	176(100)	139(79.0)	175(100.0)	114(65.1)
全身障害および投与局所様態				
無力症	62(35.2)	11(6.3)	47(26.9)	10(5.7)
発熱	47(26.7)	1(0.6)	45(25.7)	6(3.4)
疲労	50(28.4)	12(6.8)	41(23.4)	6(3.4)
末梢性浮腫	42(23.9)	2(1.1)	33(18.9)	3(1.7)
浮腫NOS	22(12.5)	3(1.7)	15(8.6)	1(0.6)

器官別大分類 (SOC) /基本語 (PT)	本薬/DEX 群 (176 例) 例数 (%)		DEX 群 (175 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋骨格系および結合組織障害				
筋痙攣	55 (31.3)	1 (0.6)	35 (20.0)	0 (0)
背部痛	39 (22.2)	5 (2.8)	27 (15.4)	3 (1.7)
骨痛	33 (18.8)	5 (2.8)	25 (14.3)	3 (1.7)
筋脱力 NOS	31 (17.6)	13 (7.4)	27 (15.4)	7 (4.0)
関節痛	27 (15.3)	1 (0.6)	28 (16.0)	3 (1.7)
四肢痛	22 (12.5)	1 (0.6)	20 (11.4)	4 (2.3)
筋痛	19 (10.8)	2 (1.1)	15 (8.6)	0 (0)
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 (0)
消化不良	22 (12.5)	0 (0)	22 (12.6)	1 (0.6)
嘔吐 NOS	20 (11.4)	1 (0.6)	10 (5.7)	0 (0)
上腹部痛	19 (10.8)	0 (0)	10 (5.7)	0 (0)
神経系障害				
頭痛	37 (21.0)	1 (0.6)	32 (18.3)	1 (0.6)
錯感覚	29 (16.5)	1 (0.6)	29 (16.6)	0 (0)
振戦	39 (22.2)	2 (1.1)	14 (8.0)	2 (1.1)
浮動性めまい	34 (19.3)	1 (0.6)	16 (9.1)	1 (0.6)
味覚異常	20 (11.4)	0 (0)	16 (9.1)	0 (0)
感染症および寄生虫症				
上気道感染 NOS	29 (16.5)	3 (1.7)	16 (9.1)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	40 (22.7)	2 (1.1)	39 (22.3)	1 (0.6)
呼吸困難 NOS	35 (19.9)	5 (2.8)	21 (12.0)	3 (1.7)
気管支炎 NOS	26 (14.8)	1 (0.6)	26 (14.9)	3 (1.7)
鼻咽頭炎	30 (17.0)	1 (0.6)	20 (11.4)	0 (0)
咽頭炎	21 (11.9)	0 (0)	16 (9.1)	0 (0)
精神障害				
不眠症	50 (28.4)	2 (1.1)	62 (35.4)	1 (0.6)
うつ病	16 (9.1)	6 (3.4)	19 (10.9)	3 (1.7)
臨床検査				
体重減少	50 (28.4)	3 (1.7)	44 (25.1)	1 (0.6)
体重増加	16 (9.1)	0 (0)	23 (13.1)	0 (0)
血液およびリンパ系障害				
貧血 NOS	46 (26.1)	14 (8.0)	45 (25.7)	11 (6.3)
好中球減少症	66 (37.5)	50 (28.4)	10 (5.7)	4 (2.3)
血小板減少症	32 (18.2)	18 (10.2)	18 (10.3)	10 (5.7)
皮膚および皮下組織障害				
発疹 NOS	22 (12.5)	1 (0.6)	8 (4.6)	0 (0)
代謝および栄養障害				
高血糖 NOS	20 (11.4)	8 (4.5)	24 (13.7)	12 (6.9)
食欲不振	23 (13.1)	1 (0.6)	12 (6.9)	0 (0)

2005年8月3日データカットオフ

重篤な有害事象は、本薬/DEX 群の 95/176 例 (54.0%) に、DEX 群の 72/175 (41.1%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、本薬/DEX 群で、肺炎 NOS 10 例、深部静脈血栓症 8 例、肺塞栓症 7 例、発熱 5 例、全身健康状態低下、背部痛、骨痛及び急性腎不全各 4 例、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、敗血症 NOS、細菌性関節炎、急性気管支炎 NOS、帯状疱疹、大葉性肺炎 NOS、ニューモシスティスカリニ肺炎、無力症、歩行困難、多臓器不全、末梢性浮腫、骨壊死、低血圧 NOS、四肢静脈血栓症 NOS、呼吸不全、脊髄圧迫 NOS、下痢 NOS、腎不全 NOS、電解質失調、血小板減少症、発熱性好中球減少症、好中球減少症、心房細動

及びうつ病各2例であり、DEX群で、気道感染NOS及び発熱各7例、肺炎NOS6例、深部静脈血栓症5例、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、蜂巣炎、敗血症性ショック、病的骨折、低血圧NOS、静脈炎NOS、肺塞栓症、脳血管発作、下痢NOS、メレナ、上部消化管出血、腎機能障害NOS、高血糖NOS、高カルシウム血症、汎血球減少症及び血中クリアチニン増加各2例であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本薬/DEX群で、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、四肢静脈血栓症NOS、脳血管発作、全身健康状態低下、発熱性好中球減少症、好中球減少症、血小板減少症、うつ病及び急性腎不全各2例、敗血症NOS、帯状疱疹、ニューモシスティスカリニ肺炎、気道感染NOS、上気道感染NOS、低血圧NOS、無力症、背部痛及び心房細動各1例であり、DEX群で、深部静脈血栓症4例、肺炎NOS、敗血症NOS、静脈炎NOS、肺塞栓症及び筋脱力NOS各2例、蜂巣炎、敗血症性ショック、脳血管発作、汎血球減少症、発熱、高血糖NOS、低血圧NOS及び上部消化管出血各1例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/DEX群の38/176例(21.6%)に、DEX群の28/175例(16.0%)に認められた。2例以上に認められた有害事象は、本薬/DEX群で、肺塞栓症7例、肺炎NOS3例、筋脱力NOS、脳血管発作、ニューロパシーNOS、血小板減少症、好中球減少症及び錯乱状態各2例であり、DEX群で、肺水腫NOS3例、筋脱力NOS、貧血NOS、汎血球減少症、うつ病及び高血糖NOS各2例であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本薬/DEX群で、肺塞栓症5例、筋脱力NOS、脳血管発作、ニューロパシーNOS及び好中球減少症各2例、血小板減少症及び錯乱状態各1例であり、DEX群で、筋脱力NOS2例、肺水腫NOS、汎血球減少症、うつ病及び高血糖NOS各1例であった。

4) 海外第Ⅲ相試験(試験番号 CC-5013-MM-016)

有害事象は、本薬が投与された1,438例中1,404例(97.6%)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1,264例(87.9%)に認められた。発現割合が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象(発現割合10%以上)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	本薬(1,438例)例数(%)	
	全Grade	Grade3以上
有害事象発現患者数(%)	1,404(97.6)	1,002(69.7)
全身障害および投与局所様態		
疲労	796(55.4)	149(10.4)
無力症	220(15.3)	53(3.7)
発熱	215(15.0)	28(1.9)
末梢性浮腫	202(14.0)	12(0.8)
胃腸障害		
便秘	341(23.7)	7(0.5)
下痢NOS	297(20.7)	21(1.5)
悪心	272(18.9)	15(1.0)
筋骨格系および結合組織障害		
筋痙攣	338(23.5)	23(1.6)
背部痛	190(13.2)	39(2.7)
関節痛	145(10.1)	20(1.4)
神経系障害		
浮動性めまい	170(11.8)	14(1.0)
ニューロパシーNOS	145(10.1)	28(1.9)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	425(29.6)	315(21.9)
貧血NOS	340(23.6)	111(7.7)
血小板減少症	306(21.3)	195(13.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難NOS	235(16.3)	57(4.0)

器官別大分類 (SOC) /基本語 (PT)	本薬 (1,438 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
咳嗽	223 (15.5)	4 (0.3)
感染症および寄生虫症		
肺炎 NOS	155 (10.8)	102 (7.1)
上気道感染 NOS	144 (10.0)	5 (0.3)
精神障害		
不眠症	286 (19.9)	9 (0.6)
皮膚および皮下組織障害		
発疹 NOS	186 (12.9)	9 (0.6)
代謝および栄養障害		
食欲不振	147 (10.2)	10 (0.7)

重篤な有害事象は、650/1,438 例 (45.2%) に認められた。10 例以上に認められた有害事象は、肺炎 NOS 117 例、発熱 54 例、深部静脈血栓症 43 例、血小板減少症及び多発性骨髄腫各 42 例、発熱性好中球減少症及び脱水各 36 例、貧血 NOS 35 例、呼吸困難 NOS 29 例、敗血症 NOS 27 例、無力症及び疲労各 25 例、急性腎不全 24 例、背部痛 23 例、好中球減少症及び肺塞栓症各 22 例、汎血球減少症及び心房細動各 20 例、腎不全 NOS 19 例、うっ血性心不全及び錯乱状態各 18 例、高血糖 NOS 及び低血圧 NOS 各 17 例、感染 NOS 16 例、胃腸出血 NOS、失神及び精神状態変化各 15 例、下痢 NOS 13 例、胸水 12 例、蜂巣炎、尿路感染 NOS 及び血中クレアチニン増加各 11 例、敗血症性ショック、呼吸不全、高カルシウム血症、嘔吐 NOS 及び関節痛各 10 例であった。このうち、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、肺炎 NOS 46 例、深部静脈血栓症 37 例、発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 31 例、発熱 24 例、脱水及び肺塞栓症各 19 例、貧血 NOS 17 例、好中球減少症 15 例、汎血球減少症 13 例、高血糖 NOS 11 例、敗血症 NOS 及び疲労各 9 例、感染 NOS、無力症及び下痢 NOS 各 7 例、嘔吐 NOS 6 例、低血圧 NOS、胃腸出血 NOS、失神、心房細動及び錯乱状態各 5 例、急性腎不全 4 例、蜂巣炎、敗血症性ショック及び腎不全 NOS 各 3 例、尿路感染 NOS 及び精神状態変化各 2 例、胸水、呼吸不全、うっ血性心不全、血中クレアチニン増加及び関節痛各 1 例であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、266/1,438 例 (18.5%) に認められた。5 例以上に認められた有害事象は、血小板減少症 23 例、好中球減少症 21 例、肺炎 NOS 19 例、敗血症 NOS 14 例、汎血球減少症及び疲労各 11 例、貧血 NOS 及び無力症各 10 例、急性腎不全、多発性骨髄腫及び発疹 NOS 各 9 例、発熱及び呼吸困難 NOS 各 8 例、ニューロパシー NOS 及びうっ血性心不全各 6 例、敗血症性ショック、末梢性ニューロパシー NOS、血中クレアチニン増加及び筋脱力 NOS 各 5 例であった。このうち、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、血小板減少症 20 例、好中球減少症 16 例、発疹 NOS 9 例、肺炎 NOS、疲労、貧血 NOS 及び無力症各 7 例、汎血球減少症及びニューロパシー NOS 各 6 例、発熱及び筋脱力 NOS 各 5 例、敗血症 NOS 及び末梢性ニューロパシー NOS 各 4 例、急性腎不全、うっ血性心不全及び血中クレアチニン増加各 3 例、呼吸困難 2 例、敗血症性ショック 1 例であった。

(3) 臨床薬理試験

1) 海外第 I 相試験 (CC-5013-PK-009 試験)

有害事象は、本薬が投与された 21 例中 6 例 (28.6%) 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認められなかった。2 例以上に認められた有害事象は、AST 増加及び咽喉頭疼痛各 2 例であった。

重篤な有害事象は認められず、本薬の投与中止に至った有害事象は 3/21 例 (14.3%) に認められ、内訳は AST 増加 2 例、浮動性めまい、ALT 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 γ -GTP 増加各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第 I 相試験 (CC-5013-BE-002試験)

有害事象は、本薬が投与された 19 例中 3 例 (15.8%) 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 2/19 例 (10.5%) に認められた。有害事象の内訳は、血中ブドウ糖増加 2 例、頻尿 1 例であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 海外第 I 相試験 (CC-5013-BE-004試験)

有害事象は、本薬が投与された 32 例中 14 例 (43.8%) 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 11/32 例 (34.4%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、頭痛 3 例、浮動性めまい及び悪心各 2 例であった。

重篤な有害事象及び本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-PK-006試験)

有害事象は、本薬が投与された 6 例中 4 例 (66.7%) 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 1/6 例 (16.7%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象及び本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 (1398/142試験)

有害事象は、絶食下投与での 5mg 群 6 例中 5 例 (83.3%)、20mg 群 6 例中 2 例 (33.3%)、50mg 群 5 例中 3 例 (60.0%)、100mg 群 6 例中 1 例 (16.7%)、200mg 群 6 例中 4 例 (66.7%)、400mg 群 6 例中 3 例 (50.0%)、食後投与での 200mg 群 5 例中 3 例 (60.0%) 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絶食下投与での 50mg 群 1/5 例 (20.0%)、200mg 群 3/6 例 (50.0%)、食後投与での 200mg 群 1/5 例 (20.0%) に認められた。本薬が投与された全群で、2 例以上に認められた有害事象は、鼻炎 5 例、頭痛、そう痒症、発疹及び咳嗽各 3 例、腹痛及び下痢各 2 例であった。

重篤な有害事象は認められず、本薬の投与中止に至った有害事象は絶食下投与での 200mg 群 1/6 例 (16.7%) で蕁麻疹が認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

6) 海外第 I 相試験 (1398/180試験)

有害事象は、本薬が投与された 6 例中 5 例 (83.3%) 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 4/6 例 (66.7%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、そう痒症及び発疹各 4 例であった。

重篤な有害事象は認められず、本薬の投与中止に至った有害事象は 2/6 例 (33.3%) に認められ、内訳はそう痒症及び発疹各 2 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

7) 海外第 I 相試験 (CC-5013-PK-005試験)

有害事象は、本薬が投与された 14 例中 7 例 (50%) 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 3/14 例 (21.4%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、上気道感染 2 例であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8) 海外第 I 相試験 (CC-5013-PK-008試験)

有害事象は、本薬が投与された 24 例中 9 例 (37.5%) 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 3/24 例 (12.5%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、悪心、胸痛及び血管穿刺部位血腫各 2 例であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

9) 海外第 I 相試験 (CC-5013-PK-001試験)

有害事象は、本薬が投与された 30 例中 11 例 (36.7%) 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 7/30 例 (23.3%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、頭痛及びそう痒症各 3 例、無力症、疲労、背部痛及び浮動性めまい各 2 例であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

10) 海外第 I 相試験 (CC-5013-PK-003試験)

有害事象は、ワルファリン投与前及び投与後で、本薬が投与された 17 例中 4 例 (23.5%) 及び 9 例 (52.9%) 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それぞれ 3/17 例 (17.6%) 及び 5/17 例 (29.4%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、ワルファリン投与後のそう痒症 3 例、耳垢栓塞及び鼻漏各 2 例であった。

重篤な有害事象は認められず、本薬の投与中止に至った有害事象は 1/17 例 (5.9%) にそう痒性皮疹が認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

11) 海外第 I 相試験 (CC-5013-PK-004試験)

本薬が投与された 18 例において、有害事象は認められなかった。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2.1) に対してGCP実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において治験実施計画書からの逸脱 (臨床検査及び心電図検査の一部未実施) が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱に対し適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い状況が認められた。しかし、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。

総合評価

提出された資料から、本薬の「再発又は難治性の多発性骨髄腫」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、再発又は難治性の多発性骨髄腫の効能・効果を有するサリドマイドの誘導体であり、新規性は認められないと考えるが、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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

審査報告 (2)

平成 22 年 5 月 11 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 21 年 6 月 26 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 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、再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、MM）患者を対象に、デキサメタゾン（以下、DEX）単独投与に対する本薬／DEX 併用投与の有効性を比較検討した二つの海外第Ⅲ相試験（CC-5013-MM-009 試験（以下、MM-009 試験）、及び CC-5013-MM-010 試験（以下、MM-010 試験））において、本薬の高い臨床的有用性を推測させる無増悪期間の延長効果が認められたことから、本薬／DEX 併用投与の再発又は難治性の MM に対する有効性は期待できると判断した。

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

- ・ DEX 単独群の全生存期間（overall survival: OS）について、DEX 単独群では病勢進行後に本薬投与が許容されていたことから、「クロスオーバー後の本薬投与例」と「本薬未投与例」のサブグループに分けて、試験全期間での結果を探索的に比較した資料が提出されているが、この群間差には、本薬の OS 延長への寄与以外の要因として、患者状態の悪化等の理由によりクロスオーバー時に本薬投与が選択されなかった症例やクロスオーバー前に死亡した症例が「本薬未投与例」に含まれているため、「本薬未投与例」の成績を過小評価していることが影響したと考えられる。このような探索的な解析結果の解釈は慎重に行う必要があることから、製造販売後の情報提供時には適切に解釈されるよう申請者は留意する必要がある。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、MM-009 試験及び MM-010 試験の OS の最終解析結果やサブグループ解析結果等の探索的な解析結果については、本薬の有効性が過大評価されることのないよう適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(2) 安全性について

機構は、本薬に特徴的な有害事象として、血液毒性（骨髄抑制）、静脈血栓塞栓症（以下、VTE）、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作用に伴う事象、腫瘍崩壊症候群（以下、TLS）があることから、これらの有害事象の発現に注意すべきであると考えられる。しかしながら、本薬の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を始めとした適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、検討された日本人での安全性情報

は極めて限定的であるため、製造販売後も継続的に安全性に関する情報収集・提供を行う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から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 日本人患者に対する本薬の投与経験は、国内第 I 相試験（CC-5013-MM-017 試験（以下、MM-017 試験））の 15 例、うち本薬/DEX 群は 6 例のみであり、日本人での本薬の安全性情報は極めて限定的であるが、現時点では、本薬の安全性に関して日本人と外国人との間で大きな差異を示唆するようなデータは得られていないと考える。
- ・ 安全性薬理試験の結果では、本薬の心臓に対する影響は認められていないと申請者は説明しているが、溶媒対照に対して hERG チャンネルの阻害率は本薬濃度依存的に単調増加しており、本薬は心伝導系に影響を及ぼす可能性を潜在的に有していると解釈可能であると考ええる。
- ・ MM-009/MM-010 試験併合（二重盲検期間）において DEX 群に比べて本薬/DEX 群で心臓障害の発現割合が高かったことについて、治験薬投与観察期間（中央値：本薬/DEX 群 44.0 週、DEX 群 23.1 週）の差異が原因であると申請者は考察している。一方、海外臨床試験では発現した全有害事象の種類約 80%が、また重点調査項目の事象の全発現件数の約 70%以上が投与開始 6 カ月以内に発現したと説明されている。有害事象発現時期に関する申請者の説明を踏まえると、DEX 群の観察期間でも有害事象の大部分が発現していると考えられ、本薬/DEX 群と同程度の観察期間であっても DEX 群の心臓障害の発現割合が著しく変化するとは考え難いことから、申請者の考察は適切とは言えない。DEX 群に比べて本薬/DEX 群で心臓障害の発現割合が高かったことは、本薬に起因すると判断すべきと考ええる。
- ・ 国内 MM-017 試験では、末梢性ニューロパチーの発現は認められていないが、サリドマイド製剤の臨床使用経験等も考慮すると、末梢性ニューロパチーが高い割合で発現する可能性もあると考えられるため、本薬でも注意喚起が必要である。
- ・ サリドマイドの MM を対象とした国内外臨床試験成績と比較すると、本薬はサリドマイドより強い骨髄抑制が発現する可能性があり、本薬の使用にあたっては留意する必要がある。
- ・ VTE は本薬/DEX に特徴的な副作用であり、発現した場合には重篤となることが多い事象であるため、抗凝固薬・抗血栓症薬の予防投与の必要性等も含め、適切に情報提供を行う必要がある。
- ・ 抗凝固薬・抗血栓症薬の予防投与が行われた症例で出血性事象の発現が高まっていないかを確認しておく必要がある。

機構は、以下のように考える。

本薬/DEX 投与時の心臓障害については、非臨床及び臨床試験成績から本薬投与時に留意すべき有害事象の一つと認識しており、医療現場に情報提供及び注意喚起するとともに、製造販売後に得られた情報を迅速に解析し、適切な対応の要否を検討する必要があると考える（「(5) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。また、日本人での本薬の安全性情報は限定的であるものの、現時点で得られている情報からは、本薬の安全性に著しい国内外差はないと考える。さらに、本薬とサリドマイド製剤を直接比較した試験成績は得られていないことから、サリドマイド製剤と比較した日本人における本薬の安全性は必ずしも明確ではないが、既存の試験成績から本薬に特徴的と考えられる末梢性ニューロパチー、骨髄抑制等の有害事象の発現については、サリドマイド製剤と同様に十分注意する必要があると考える。以上より、心臓障害、末梢性ニューロパチー及び骨髄抑制について、添付文書や資材等を用いて注意喚起するよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

また、機構は、抗凝固薬・抗血栓症薬の予防投与による出血性事象の発現状況及び予防投与の内容を説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

国内 MM-017 試験では、血栓予防目的でアスピリンが 7/15 例に投与されたが、アスピリン投与後に出血性事象は認められていない。一方、海外 MM-009 試験及び MM-010 試験では、抗凝固薬・抗血栓症薬の投与目的に関する情報を収集していないため、抗凝固薬・抗血栓症薬の予防投与による出血性事象の発現状況は不明であるが、本薬/DEX 群の出血性事象は、抗凝固薬・抗血栓症薬投与例で 35/150 例 (23.3%)、非投与例で 40/203 例 (19.7%) であり、各事象の発現割合も両集団で大きな差はみられなかった。

機構は、抗凝固薬・抗血栓症薬の予防投与によって出血性事象の発現割合が高くなるものではないと考える。しかし、現時点における情報は限定的であり、本薬による骨髄抑制を踏まえると、抗凝固薬・抗血栓症薬を併用投与する場合には、出血性事象の発現に留意する必要があると考える。また、本薬使用時の VTE のリスクについて注意喚起を徹底するとともに、各患者の VTE に対するリスクを考慮して抗凝固薬・抗血栓症薬の予防投与の必要性が最新の情報に基づいて判断できるよう、International Myeloma Working Group が推奨する危険因子に基づいた血栓塞栓症の予防、管理方法等についても情報提供及び注意喚起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。

審査報告 (1) 作成時点で申請者に確認中であった本薬投与中の妊娠例に関しての最新情報が、申請者より以下のように報告された。

2010 年 4 月 26 日時点では、女性患者の妊娠に関して前回回答に示した 2009 年 11 月 25 日以降に、国内外において、本薬が妊娠中に投与された経験又は投与中に妊娠した経験に関する新たな報告は入手していないが、海外において男性患者のパートナーの妊娠が 3 例追加された。

症例 1 は、2007 年 11 月 27 日に第一報を入手した転帰不明の 1 例 (RevAssist による集積例) と同一の夫婦から 2009 年 12 月 8 日に入手した 2 件目の報告である。1 件目及び 2 件目の妊娠ともに、奇形や障害を伴わない正常な出産が確認されている。

症例 2 は、男性患者への本薬投与開始時 (初回処方日 20■■年■■月■■日) にパートナーが妊娠 7 カ月であったとの情報が 2009 年 12 月 15 日に得られたが、当該パートナーへの本薬の曝露や妊娠の転帰を含めた追加情報は得られていない。

症例 3 は、男性患者からパートナーの妊娠が報告された旨の情報が 2010 年 3 月 31 日に医師より得られたが、■■月■■日には当該患者のパートナーの人工妊娠中絶が実施されたとの情報が 4 月 2 日に得られた。

なお、前回回答に示した海外臨床試験において報告された男性被験者 (健康成人) パートナーの妊娠時に本薬が曝露された 1 例については、2010 年 4 月 26 日現在においてもその後の情報は得られていない。

専門委員より、霊長類を用いた試験において本薬の催奇形性が認められていること、及び海外では薬剤配布プログラム (RevAssist) の管理下においても、本薬投与中の患者又はそのパートナーの妊娠や妊娠時の本薬曝露が報告されていることから、本薬についてもサリドマイド製剤で用いられている本邦の安全管理手順に準じた包括的かつ厳重な薬剤管理が求められる、との意見が出された。

機構は、以下のように考える。

本薬を適正使用するためには、本薬の製造販売後の安全管理システムが適切に実施される必要があると考える。また、確実かつ安全に適切な避妊が実施されることが重要であり、患者及びそのパートナーに対する教育が徹底されるよう、申請者は医療関係者と協力して患者の教育体制を確立する等、本薬の製造販売を予定している申請者の果たすべき責務は大きいと考える。

なお、本薬の国内における製造販売後の安全管理システムについては、厚生労働省で関係各方面の意見を聴きつつ、別途検討されている。

また、機構は、審査報告(1)作成段階で照会中であつた本薬投与時の消化管穿孔の発現状況について、以下のとおり確認した。

機構は、本薬と同一の基本骨格を有するサリドマイドの添付文書において、重大な副作用として挙げられている消化管穿孔について、本薬のリスクを説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の臨床試験で得られたデータ及び2005年12月27日～2009年12月26日までに得られたデータを基に検索した結果、医療機関からの自発報告、契約薬局からの報告、医師主導臨床試験、臨床試験からの情報を合わせて合計28例(MM 20例、骨髄異形成症候群2例、アミロイドーシス、B細胞性リンパ腫、良性単クローン性高 γ グロブリン血症、膀胱の転移性癌、転移性前立腺癌及び不明各1例)で消化管穿孔の副作用が報告された。内訳は、腸管穿孔12例、大腸穿孔5例、憩室穿孔及び消化管穿孔各4例、穿孔性胃潰瘍、食道破裂及び穿孔性潰瘍各1例で、うちMMの1例で腸管穿孔による死亡が報告された。MM患者の治療時に本薬と併用されるDEXの副作用として消化管穿孔は広く認識されており、併用されたDEXが関与した可能性が示唆される等、現時点で本薬により消化管穿孔の発現リスクが上昇するという結果は得られていないと考える。

機構は、本薬/DEX併用例における消化管穿孔の発現は、DEXに起因した可能性も考えられるが、本薬投与によって、消化管穿孔から死亡に至った症例が報告されているため、製造販売後には当該事象についての情報提供を徹底する必要があると考え、適切に情報提供するよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

機構は、製造販売後に消化管穿孔に関連する情報が収集された場合には、得られた情報を迅速かつ適切に医療現場に周知するとともに、更なる情報収集や安全対策の必要性を検討していく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

機構は、有効性及び安全性に関する検討結果、並びに成書における本薬を用いたMM治療に関する記載内容を踏まえ、本薬とDEXとの併用投与は再発又は難治性のMMに対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

また、有効性、安全性及び上記の臨床的位置付けに関する検討結果を踏まえ、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定し、また効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載し、注意喚起することが適切と判断した。

- ・ 本薬による治療は少なくとも一つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本薬の投与を開始すること

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項について、上記のとおり設定することを指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

(4) 用法・用量について

1) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量を、MM-009試験、MM-010試験及びMM-017試験に基づいて「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。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の

項にて、①本薬を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で行うこと、②本薬を単独で使用した場合の有効性及び安全性は確立していないこと、③海外第Ⅲ相試験（MM-009 試験及び MM-010 試験）で設定された、有害事象が発現した場合の休薬・減量・中止基準に関する内容について注意喚起することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

2) 腎機能障害患者の用法・用量について

申請者は、腎機能障害患者に対して推奨する用法・用量を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で提示することを予定している（「審査報告（1）4（iii）＜審査の概略＞（6）2）腎機能障害患者の用法・用量」の項参照）。

機構は、腎機能障害患者に対する用量調節の必要性は薬物動態（PK）の観点から理解できるものの、申請者の提示した開始用法・用量の調節方法の適切性を臨床効果の観点から裏付ける情報はなため、用法・用量に関連する使用上の注意の項で当該調節方法を情報提供する根拠は乏しいと考える。このため、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項等には、腎機能障害患者に対する投与量及び投与間隔の調節等に関して、「腎機能障害患者では、本薬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、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。」の旨の注意喚起し、当該調節方法は情報提供用資材等を用いて情報提供することが妥当であると判断した。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬は主に腎排泄により消失し、AUC とクレアチニンクリアランス（CLcr）値に明確な相関が認められていることから、腎機能に応じた用法・用量の設定内容は医療現場において有用な情報である。一方、本薬の腎クリアランスは糸球体ろ過速度を上回ったことから、尿細管分泌の寄与も示唆されている。したがって、CLcr 値に基づく用法・用量の調節内容は、腎機能障害患者に対する開始用法・用量の目安として添付文書にて情報提供し、投与開始以降は患者の状態に応じて適宜調節することが望ましいと考える。
- ・ 腎機能障害を合併している MM 患者は少なくないため、CLcr 値又は血清クレアチニン値に基づく具体的な減量方法を、参考情報として添付文書等で提供することが望ましい。ただし、申請者が推奨する用法・用量は実際に有効性及び安全性が確認された調節方法ではなく、同程度の AUC 値となるようシミュレートした結果を根拠としたものである点を明記すべきである。
- ・ MM-009 試験及び MM-010 試験における投与開始前の CLcr 値が 50mL/min 未満であった症例での安全性情報及び休薬・減量・中止例の割合を確認しておく必要がある。

機構は、MM-009 試験及び MM-010 試験において CLcr 値が 50mL/min 未満であった症例における安全性情報及び休薬・減量・中止例の割合を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

MM-009 試験及び MM-010 試験における本薬/DEX 群の CLcr 値の分布は、30mL/min 未満が 16 例、30mL/min 以上 50mL/min 未満が 42 例、50mL/min 以上が 283 例であった。当該試験では、有害事象は CLcr 値にかかわらず、本薬/DEX 群の全症例に発現したが、Grade 3/4 の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、CLcr 値別の症例数に大きな違いがあるものの、CLcr 値が低いほど発現割合が高い傾向が認められた（下表）。

MM-009/MM-010 試験併合（二重盲検期間）での CLcr 値別の有害事象の発現状況

ベースラインの CLcr 値	本薬/DEX 群 (341 例) *			DEX 群 (340 例) *		
	30mL/min 未満	30mL/min 以上、 50mL/min 未満	50mL/min 以上	30mL/min 未満	30mL/min 以上、 50mL/min 未満	50mL/min 以上
例数	16	42	283	12	34	294
有害事象	16 (100)	42 (100)	283 (100)	12 (100)	34 (100)	294 (100)
Grade 3/4 の有害事象	16 (100)	42 (100)	220 (77.7)	11 (91.7)	24 (70.6)	199 (67.7)
重篤な有害事象	14 (87.5)	26 (61.9)	144 (50.9)	8 (66.7)	19 (55.9)	128 (43.5)
中止に至った有害事象	8 (50.0)	12 (28.6)	61 (21.6)	3 (25.0)	9 (26.5)	46 (15.6)
減量又は休薬に至った有害事象	14 (87.5)	37 (88.1)	211 (74.6)	7 (58.3)	14 (41.2)	173 (58.8)

例 (%), *: ベースラインの CLcr 値が算出可能であった症例

機構は、専門協議での議論、及び CLcr 値が低い患者集団では、Grade 3/4 の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められていることを踏まえ、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、「腎機能障害患者では、本薬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」の旨を注意喚起するとともに、「薬物動態」の項に、①腎機能障害者を対象とした PK-001 試験成績、②シミュレーション結果に基づく腎機能障害患者に対する開始用法・用量の目安を記載することが適切であると判断した。

3) 高脂肪食摂取時の投与について

機構は、本薬の投与時期（食事との関係）が規定されていなかった海外 MM-009 試験及び MM-010 試験成績を踏まえ、本薬の投与時期（食事との関係）を一律に規定するための情報は得られていないと判断したが、本薬の PK に影響を及ぼす投与条件（高脂肪食摂取時）に関しては、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項等において、「高脂肪食摂取後に本薬を投与した場合、本薬の血中濃度の低下が報告されているため、高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。」の旨の注意喚起をすることが妥当であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、上記 1) ～3) の専門協議での議論を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下のように設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

[用法・用量]

デキサメタゾンとの併用において、通常、成人には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]

- ・ 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で行うこと。
- ・ 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 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、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。
- ・ 高脂肪食摂取後の投与によって AUC 及び C_{max} 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。

- 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。
- 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し休薬等を考慮すること。

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	30,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/ μ 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/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後、30,000/ μ 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/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 1) その後1,000/ μ 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/ μ 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/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後、1,000/ μ 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) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後には本薬の使用全例を対象とした使用成績調査（全例調査）及び長期使用（最長観察期間3年）に関する特定使用成績調査を行うと説明している（「審査報告(1) 4 (iii) <審査の概略> (7) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

機構は、本薬の日本人患者に対する安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬を使用した全症例を対象とした調査を行い、情報を収集するべきであると判断した。また、申請者から提示された重点調査項目（①催奇形性、②血小板減少症及び出血、③好中球減少症及び感染症、④VTE、⑤アレルギー反応（血管浮腫、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、蕁麻疹、過敏症、発疹等）、⑥下痢又は便秘、⑦末梢性ニューロパチー、⑧心不全、⑨不整脈、⑩腎不全、⑪TLS 及び⑫心筋梗塞）に加えて、以下の項目についても情報収集が可能となるように調査票を作成する必要があると判断した。

- VTE 予防を目的として使用された抗凝固薬・抗血小板薬等の投与状況
- 他の抗悪性腫瘍薬との併用投与の実施状況及び併用時の安全性情報
- サリドマイドが忍容不能であった症例に対し、本薬が使用された場合の安全性情報
- 腎機能障害患者における安全性情報と使用された本薬の用法・用量

また、製造販売後調査から得られる情報は、製造販売開始後の比較的早い段階で解析を実施し、必要な情報分析と調査計画の見直し等を行う必要があり、当該調査の実施状況及び解析結果については、申請者のウェブサイト等も利用して、医療現場には適切な情報提供が迅速になされ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から支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 現時点では、DEX との併用以外の情報はないため、DEX 以外の抗悪性腫瘍薬との併用投与がなされないよう適正使用の徹底が必要である。
- 未治療例や MM 以外の疾患での使用等の適応外使用がなされた場合でも、どのような使用状況で認められた事象であるかを含めて解析できるよう、本薬の使用実態に

ついて可能な限り正確に情報収集しておく必要がある。

- ・ 中等度以上の腎機能障害を有する MM 患者は少なくないため、腎機能障害患者における安全性情報は特に検討が必要と考える。
- ・ 各事象と本薬との関連性を検討するために、前治療の内容（サリドマイド、幹細胞移植等）、治療開始時合併症、既往歴を情報収集しておくことが望ましい。
- ・ 本薬の有害事象発現時期及び観察期間に関する申請者の説明を踏まえると、DEX 群に比べて本薬/DEX 群で発現割合が高かった事象は、観察期間の群間差によるものではなく、基本的に本薬に起因すると考えるべきであるため、その前提で調査結果を解析する必要がある。
- ・ 未治療 MM や維持療法に対する国内開発の必要性はあり、申請者は開発計画を早急に検討すべきである。

機構は、専門協議での議論を踏まえて、以下のように考える。

目標症例数を 1,000 例（登録症例数 1,500 例）、観察期間 6 カ月とする全例調査を実施することは適当と考えるが、製造販売後の本薬の使用状況については発売前に十分に想定することが困難な部分もあり、製造販売後調査計画については、製造販売後の本薬の使用状況も踏まえて、必要に応じて適宜改訂していく必要があると考える。したがって、調査開始後一定期間若しくは一定例数の情報が集積した時点で中間解析を実施し、調査方法や調査内容の変更の要否等を判断する必要があると考える。また、300 例を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査についても、可能な限り多くの施設の協力の下、得られた情報を早急に解析し、必要な情報分析を行い、医療現場には適切な情報提供がなされることが必要と考える。また、医療現場への速やかな情報公開、必要な注意喚起等が滞ることのないよう、製造販売後の社内体制の整備等も必要であると考え。

機構は、専門協議での上記の議論及び検討内容を踏まえ、製造販売後の調査計画を再考するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

3 カ月目までの調査票を固定した症例が 500 例以上集積された時点で、製造販売後調査結果の収集状況（症例固定状況）、副作用発現状況等の集計・解析結果について検討・分析し（中間解析）、調査計画の改訂の要否について検討する。また、申請者のウェブサイトを用いて、調査の実施状況及び副作用・感染症の発現状況を情報提供する予定であり、当該情報の更新は原則 2 週間に 1 回を予定している。

なお、海外のリスクマネジメントプランの「重要な特定されたリスク」に ILD が追加されたことも踏まえ、重点調査項目に ILD を追加する。

機構は、回答を了承した。

また、機構は、製造販売後には、申請者が添付文書のみならず、情報提供用資材、ウェブサイト等も用いて、本薬の安全性情報や適正使用に関する情報を的確に医療現場へ情報提供することが必須と考え、本薬の適正使用のための方策について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬は、再発又は難治性の MM に対する治療選択肢の一つであるが、本薬の製造販売後には、未治療 MM 又は自家造血幹細胞移植後の維持療法で使用される可能性や DEX 以外の抗悪性腫瘍薬と併用される可能性も否定できないことから、添付文書以外の情報提供用資材も用いて、本薬の国内外の臨床試験成績を正確に情報提供し、適正使用を周知徹底する予定である。また、製造販売後調査では、登録票を用いた事前の症例選択確認時に適正使用であるか否かを明確に認識いただく等の注意喚起を行う予定である。

機構は、回答を了承した。

さらに、機構は、未治療 MM や維持療法の国内臨床開発について、遅滞なく着手することを検討するよう指示し、申請者は国際共同試験への国内からの参加を含めて国内開発計画を検討する旨を回答した。

(6) 申請資料の不備等について

今般の承認申請においては、①承認申請後に、500を超える申請資料の記載内容の不備等が報告されたこと、②承認申請後に、機構からの照会に対して海外承認申請資料に含まれていた複数の資料が追加提出されたこと、③機構からの照会に対して不明瞭な回答の提出や回答内容の改訂（機構から改訂依頼を行っていない回答箇所の改訂も含む）が繰り返し行われたこと、等が認められた。

これらの申請資料の膨大な変更（誤記訂正、資料の追加提出等）、回答内容の度重なる変更等については、本薬の承認申請資料及び回答の作成過程において申請者自身による十分な議論・検討が行われず、また申請資料や回答の品質管理・品質保証が徹底されずに提出されたと考えざるを得ない。今般の審査においては、このような度重なる申請資料や回答の改訂・変更に伴う確認等に非常に膨大な時間及び労力を費やし、効率的な審査の実施が妨げられた状況であった。今後、申請者は、①申請資料について承認申請前に社内で十分な議論・検討を行った上で承認申請すること、②回答作成のための手順を十分に整備し、社内で十分な議論・検討を行った上で回答を提出すること、③承認申請後の回答も含め、申請資料にかかる品質管理・品質保証及び資料内容や事実関係を厳密に把握すること、の重要性を十分認識し、適切な社内体制整備を速やかに実現するべきと考える。

加えて、製造販売後の安全対策については、極めて厳重に行われる必要があると考えており、本薬の製造販売業者として、本薬の安全性に関する特徴を十分に理解・把握し、医療現場へ正確な情報提供を行うとともに、新たな情報等が得られた場合には、遅滞なく医療現場へ提供することが必須と考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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、がん化学療法の治療に十分な知識・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、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。本薬の再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも毒薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	再発又は難治性の多発性骨髄腫
[用法・用量]	デキサメタゾンとの併用において、通常、成人には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。
[承認条件]	1.本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから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。 2.国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータ

を早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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

3.安全管理方策の適切な実施（案）

[警告]

1. 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。
2. 本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性が否定できないため、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。
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うえで投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了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と。また、この期間中は妊婦との性交渉は行なわせないこと。
5. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。
6. 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

本剤による治療は少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で行うこと。
2. 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_{max} 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、下表を参照し休薬等を考慮すること。

と。

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	30,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/ μ 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/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後、30,000/ μ 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/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 1) その後1,000/ μ 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/ μ 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/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後、1,000/ μ 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。

* CTCAE V 3.0