

審査報告書

平成 22 年 7 月 6 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 22 年 7 月 1 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 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[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 0218003 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7月6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 22 年 7 月 1 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群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、中毒性表皮壊死融解症、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、心筋梗塞、間質性肺炎及び骨髄異形成症候群から急性骨髄性白血病への移行等については、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、5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群
(下線部追加)

[用法・用量] 再発又は難治性の多発性骨髄腫
デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群
通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 10mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
(下線部追加)

[承認条件] 1.本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レブラミド適正管理手順」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 (1)

平成 22 年 5 月 14 日作成

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 10 月 28 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]	5 番染色体長腕部異常を伴う骨髄異形成症候群による貧血
[申請時用法・用量]	通常、成人にレナリドミドとして 10mg 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。

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により催奇形性を有することが認められており、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、血管新生抑制等の種々の作用を有し、これらの作用により骨髄異形成症候群（以下、MDS）に伴う貧血の改善や骨髄腫細胞の増殖抑制を示すと考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外においては、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。2002 年 2 月から MDS 患者を対象とした第 II 相試験 (CC-5013-MDS-501-001 (以下、MDS-001 試験) 及び 2003 年 7 月から 5 番染色体長腕部の腕内部位 q31q33 の細胞遺伝学的欠失 (以下、del (5) (q31q33)) を伴う MDS 患者を対象とした第 II 相試験 (CC-5013-MDS-003 (以下、MDS-003 試験)) がそれぞれ実施された。また、20■■年■■月からは、5 番染色体長腕部の腕内部位 q31 の細胞遺伝学的欠失 (以下、del (5) (q31)) を伴う MDS 患者を対象とした第 III 相試験 (CC-5013-MDS-004 (以下、MDS-004 試験)) が開始されている。

米国及び EU では、MDS-003 試験を主な臨床試験成績として 2005 年 4 月及び同年 8 月に本薬の承認申請が行われ、米国では「REVLIMID (lenalidomide) is indicated for the treatment of patients with transfusion-dependent anemia due to Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes associated with a deletion 5q cytogenetic abnormality with or without additional cytogenetic abnormalities.」の効能・効果にて 2005 年 12 月に承認された。一方、欧州医薬品庁 (EMA) は、MDS-003 試験において本薬投与により MDS から急性骨髄性白血病 (以下、AML) への移行リスクを増大させる可能性があり、対照群の設定されていない MDS-003 試

験成績からは、リスクを上回るベネフィットが示されたとは言えないと判断したこと等を理由に、2008年5月に承認申請取り下げの最終勧告を発出した。欧州 Celgene 社は MDS に関する承認申請を取下げ、MDS-003 及び MDS-004 試験を主要な臨床試験として 20■年■月に再申請を予定している。なお、本薬は 2010 年 4 月時点で、MDS の貧血に対する治療薬として 15 の国・地域で承認されており、本薬の使用に関する患者教育を含め、薬剤の使用上の安全管理を目的とした薬剤配布プログラムが各国ごとに設定され、流通管理が行われている。

国内では、本薬の米国での承認後の 2007 年 7 月より MM 患者を対象とした第 I 相試験 (CC-5013-MM-017 (以下、MM-017 試験)) が開始され、■年■月より del (5) (q31q33) を伴う MDS 患者を対象とした第 II 相試験 (CC-5013-MDS-007 (以下、MDS-007 試験)) が実施された。本薬は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を予定効能・効果として、本申請前の平成 21 年 6 月 26 日付で別途承認申請がなされており、今回、国内 MDS-007 試験成績、海外 MDS-003 及び MDS-004 試験成績を主な臨床試験成績として MDS による貧血に対する本薬の承認申請がなされた。

本邦において実施予定の安全管理システムの内容、妥当性並びに効率性等については、別途、厚生労働省にて関係各方面の意見を聴きつつ、検討が行われている。

本薬は「5 (q31-33) 欠失を伴う (他の付加的細胞遺伝的異常の有無を問わない) 低あるいは中間-1 リスクの骨髄異形成症候群による貧血」を予定される効能・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 207 号)。

今般の承認申請で提出された資料のうち、品質に関する資料、効力を裏付ける試験成績の一部を除いた非臨床に関する資料、及び MDS 患者を対象とした臨床試験を除いた臨床に関する資料は、平成 21 年 6 月 26 日付で別途承認申請された添付資料と同一であり、既に評価が行われている (「平成 22 年 5 月 12 日付審査報告書 レブラミドカプセル 5mg」参照)。

なお、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を示す。

2. 非臨床に関する資料

(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 5 番染色体欠失造血器由来腫瘍細胞に対する増殖抑制 (報告書 5232-59-76)

MDS 患者の細胞遺伝学的な特徴として、約 15% の患者で 5 番染色体長腕部 (以下、5q) の欠失が報告されている (Leukemia 2002; 16: 2366-78、Leukemia 2005; 19: 1424-31)。そのため、5q を欠失しているヒトバーキットリンパ腫由来 Namalwa 細胞株及び AML 由来 KG-1 細胞株に対する本薬 (0.0001~100µmol/L) の細胞増殖抑制作用が検討された (下表)。なお、ヒト急性リンパ芽球性白血病由来 MUTZ-5 細胞株及びヒト AML 由来 UT-7 細胞株はそれぞれ B 細胞由来である Namalwa 細胞株及び AML 由来 KG-1 細胞株の対照として用いられた。

5q 欠失造血器由来腫瘍細胞に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	5q status	IC ₅₀ 値 (µmol/L)
Namalwa	欠失型	2.49
KG-1	欠失型	112
MUTZ-5 (対照)	正常型	>100
UT-7 (対照)	5q13 欠失型	>100

n=1

本薬は、Namalwa 細胞株の増殖を最も強く抑制し、KG-1 細胞株、UT-7 細胞株及び MUTZ-5

細胞株に対しては、高濃度で処理した場合に増殖抑制作用を示した（本薬 100 μ mol/L における増殖抑制率はそれぞれ、45、30 及び 40%）。B 細胞由来の Namalwa 細胞株では、対照とした MUTZ-5 細胞株に比べ、感受性が高いことから、5q 欠失細胞株で本薬の感受性が高い傾向が示され、5q 欠失細胞株に対する本薬の有効性が期待されると申請者は考察している。

②細胞増殖抑制の作用機序（報告書 5232-59-76）

Namalwa 細胞株、KG-1 細胞株及び UT-7 細胞株に対する本薬（1、10 又は 100 μ mol/L）の細胞周期進行に及ぼす影響がフローサイトメトリー法で検討された。その結果、Namalwa 細胞株のみで、検討されたすべての濃度において、本薬処理により溶媒（DMSO）に比べ G0 又は G1 期の細胞の割合が増加し、S 期の細胞の割合が減少した。

また、Namalwa 細胞株、UT-7 細胞株及び KG-1 細胞株に対して本薬 10 μ mol/L を処理した後、Annexin-V 及び Propidium Iodide 染色し、染色された細胞の数がフローサイトメトリー法で測定された。すべての細胞株で、溶媒（DMSO）と比べ、染色された細胞数の割合に差は認められなかった。

以上の検討結果から、本薬の細胞増殖抑制作用は、細胞死の誘導ではなく S 期への移行阻害によるものであることが示唆された、と申請者は説明している。

2) 赤血球分化誘導に及ぼす影響（報告書 1327-026）

赤血球系への分化誘導に及ぼす本薬の影響を明らかにする目的で、ヒト骨髄由来 CD34 陽性造血幹細胞を赤血球分化誘導した時の胎児ヘモグロビン（以下、HbF）発現量に対する本薬の作用が検討された。幹細胞因子（以下、SCF）（50ng/mL）及びエリスロポエチン（以下、Epo）（4U/mL）処理により、赤血球系へ分化誘導した細胞に対して本薬 0.001~30 μ mol/L を処理した後、HbF 発現量が ELISA 法で測定された（下表）。

本薬による HbF 発現量への影響

本薬 (μ mol/L)	HbF 発現量 ^a
0	100
0.001	109 \pm 9
0.01	114 \pm 16
0.1	151 \pm 45
1	201 \pm 79 ^b
10	245 \pm 124 ^b
30	269 \pm 146 ^b

n=11

a : 対照群（DMSO）の HbF 発現量を 100 とした時の値、平均値 \pm 標準偏差

b : 対照群に対して p<0.01、Dunnett の多重比較検定

本薬により、HbF の発現量が濃度依存的に増加したことから、本薬が造血幹細胞の赤血球への分化を促進させることが示唆された、と申請者は説明している。

(2) 薬力学的相互作用試験

1) ヒドロキシカルバミドとの相互作用（報告書 9516172999）

ヒドロキシカルバミドは HbF 発現を増加させることから組織への酸素供給を増加させると考えられ、鎌状赤血球症の治療薬に用いられている。ヒト骨髄由来 CD34 陽性造血幹細胞を SCF（50ng/mL）及び Epo（4U/mL）存在下で赤血球分化誘導した時の HbF 発現への影響が検討された。本薬（10 μ mol/L）及びヒドロキシカルバミド（10 μ mol/L）で 6 日間処理した後、HbF を発現する細胞の割合がフローサイトメトリー法で測定された。本薬及びヒドロキシカルバミドを併用した結果、HbF 発現細胞の割合が相乗的に増加した。本薬が細胞毒性を示さない濃度で、ヒドロキシカルバミドと相乗的に HbF の発現を増加させる結果は、赤血球産生障害による貧血の治療薬となる可能性を示唆するものである、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、本薬が MDS による貧血を改善することを示す十分な根拠は現時点で得られておらず、本薬が貧血を改善する作用機序についても明確にされていないと考える。したがって、非臨床試験の検討結果を以て、臨床使用時の有効性が裏付けられたと結論するまでには至っていないと判断した。

機構は、本薬の有効性及び作用機序について、非臨床の観点から説明することは重要であると考え。5q 欠失 MDS で無効造血により貧血が生じる機序が不明であること、また、5q 欠失 MDS と同様な病態を示すマウスモデルは文献で報告されるに留まり、薬剤の有効性及び作用機序を検討する *in vivo* の試験系としての適切性は明らかでないことから、現時点、更なる薬理試験成績入手には限界があると判断した。しかしながら、今後も申請者は、5q 欠失 MDS による貧血に対する本薬の有効性及び作用機序を明らかにするための検討を継続して行うべきであり、新たな情報が得られた場合には、積極的に情報提供等を行う必要があると考える。

(1) 本薬の薬理作用について

申請者は、MDS の病態に対する本薬の薬理作用について以下のように説明している。

MDS は、骨髄中の造血幹細胞の異常のため、無効造血と呼ばれる血球産生障害及び形成異常を生じると共に、AML への進行リスクを増大させることを特徴とする疾患群と考えられている。MDS で最も共通した細胞遺伝学的異常は 5q 欠失であり、5q 欠失を有する MDS 患者は、重度の大球性貧血を伴うことが報告されている (N Engl J Med 1999; 340: 1649-60, N Engl J Med 2005; 352: 536-8)。

本薬の申請効能・効果である「5 番染色体長腕部異常を伴う MDS による貧血」に対する本薬の薬理作用は解明されていないが、本薬の造血器由来腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、赤血球への分化誘導作用、血管新生阻害作用、サイトカイン産生調節作用及び免疫調節作用が総合的に関与している可能性がある。

機構は、申請者が説明している上記作用のうち、提出された 5q 欠失造血器由来腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、及び赤血球系への分化誘導作用について、申請者に当該結果から MDS の貧血改善に対する有効性が期待できると考えた経緯について説明するように求め、申請者は以下の 1) 及び 2) に示す内容を回答した。

1) 5q 欠失造血器由来腫瘍細胞に対する増殖抑制作用

本薬が 5q 欠失造血器由来腫瘍細胞の増殖を抑制することから、5q を欠失した MDS 患者の骨髄で異常なクローンの増殖を阻害することが示唆される (「(1) 1) ①5 番染色体欠失造血器由来腫瘍細胞に対する増殖抑制」の項参照)。

また、以下の公表論文が報告されている。

- ・ 本薬は、5q 正常 MDS 患者由来赤芽球及び健常者由来赤芽球の増殖には影響を及ぼさないが、5q 欠失 MDS 患者由来の赤芽球の増殖を抑制する (Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 11406-11)。
- ・ MDS から AML へ進展した患者由来の骨髄単核球を用いた検討では、本薬は 5q 正常細胞の生存に対して影響を及ぼさなかった一方、5q 欠失細胞に対しては G₂ 期で細胞周期を停止するとともにアポトーシスを誘導した。5q 欠失部位には G₂/M チェックポイントの進行に働く脱リン酸化酵素 (Cdc25c 及び PP2A) 遺伝子が存在すること、及び 5q 正常細胞株における当該遺伝子の発現を shRNA 法で減少させることにより、本薬によるアポトーシス誘導能が増強することから、本薬の感受性に 5q 欠失部位の脱リン酸化酵素の活性が関連していることが示唆される (Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 12974-9)。

以上の結果から、本薬は 5q 欠失 MDS の異常な細胞の増殖を抑制することにより、5q 欠

失 MDS 患者の造血器系を正常化に向かわせると考えられる。

機構は、①本薬が 5q 欠失細胞に対して増殖抑制作用を示すことが複数の文献で報告されていること、及び②5q 欠失 MDS では、骨髄中で異常クローンが正常な幹細胞に対して優位に増殖すると考えられていること（三輪血液病学 第 3 版 文光堂）を踏まえると、5q 欠失細胞に対する増殖抑制作用の結果により、5q 欠失 MDS による貧血が改善される可能性はあると考える。しかし、5q 欠失細胞の減少が、造血能の回復に繋がること、非臨床の検討から示されていないため、5q 欠失細胞の増殖抑制の結果を以て、5q 欠失 MDS の貧血の改善を結論することはできないと考える。

また、5q 欠失 MDS では、異常なクローンに由来する血球が分化・成熟を遂げる過程で、アポトーシスが過剰に起こり、血球が早期に細胞死することが、無効造血に繋がると考えられている（三輪血液病学 第 3 版 文光堂）。5q 欠失赤芽球の増殖抑制が MDS の貧血改善に果たす役割は不明であると考ええる。

以上の検討から、本薬の有効性が期待できるとまで結論することはできないと考える。

2) 赤血球系への分化誘導作用

ヒト CD34 陽性造血幹細胞の分化誘導時に本薬（10 μ mol/L）で処理することで、成人ヘモグロビン（HbA）を発現している細胞の割合は約 10%減少したものの、HbF を発現している細胞の割合は約 2 倍に増加したことから、総ヘモグロビン（Hb）量が上昇する傾向が示されている（J Clin Invest 2008; 118: 248-58）。総 Hb 量が増えることは、赤血球への分化及び成熟を示す指標となると考える。

MDS で認められる赤血球産生障害に対して、本薬による赤血球への分化誘導作用が正常な造血幹細胞の分化を促し、赤血球数を増やすことで貧血改善に働いていると考えている。

機構は、以下のように考える。

申請者は、総 Hb 量を指標とした検討から、本薬の作用として CD34 陽性造血幹細胞の赤血球系への分化誘導を主張している。しかし、総 Hb 量の増加が、「分化誘導促進による赤血球数の増加」、又は「赤血球の総 Hb 含有量の増加」の何れに起因するのか当該検討からは明確でない。さらに、細胞表面抗原マーカーを用いた検討で、本薬が、5q 欠失 CD34 陽性造血幹細胞の赤血球分化を抑制するが、5q 正常 CD34 陽性造血幹細胞の赤血球分化には影響を及ぼさないという報告（Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 11406-11）もあり、本薬が 5q 欠失 MDS 患者の赤血球系への分化誘導能を持つかは明らかにされていないと考える。

また、貧血改善には末梢血での Hb 量上昇が必要であることから、*in vitro* 試験で示された総 Hb 量の増加の結果を以て、本薬の MDS による貧血に対する有効性を裏付けるとまでは結論できないと考える。

機構は、以上の 1) 及び 2) の検討の結果、本薬の 5q 欠失 MDS による貧血に対する有効性が裏付けられたと結論することは出来ないと考える。

(2) 効力を裏付ける *in vivo* 試験について

今回の申請に際し、*in vivo* 試験系での効力を裏付ける検討は実施されていない。申請者は当該検討未実施の理由について、以下のように説明している。

近年、申請適応である 5q 欠失 MDS と同様な病態を示すマウスモデルが報告されている（PLoS One 2009; 4: e7102、Nat Med 2009; 16: 59-66、Nat Med 2010; 16: 49-58 等）。しかし、本薬の開発時期において、利用可能な 5q 欠失 MDS の動物モデルは存在しなかったことから、効力を裏付ける *in vivo* 試験は実施していない。5q 欠失 MDS に対する本薬の有効性及び作用機序について、*in vivo* 試験で検討することは重要であると認識しており、動物モデルの作製も含めて検討中である。

機構は以下のように考える。

開発当時の科学水準を考慮すると、*in vivo* 試験が実施されなかったことはやむを得ないと考える。5q 欠失 MDS と同様の病態を示す動物モデルが報告されてきている状況を踏まえ、今後、本薬の有効性及び作用機序を検討するための、動物モデルの選択、作製も含めて申請者は積極的に検討することが望ましいと考える。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請では、MDS 患者における本薬の薬物動態 (PK) 等の検討結果が提出された。

(1) 国内第Ⅱ相試験 (CC-5013-MDS-007試験<20■年■月～実施中 [PK検討終了: 20■年■月] >)

del (5) (q31q33) を伴う、かつMDSの国際予後スコアリングシステム (International Prognostic Scoring System: IPSS) によるリスク分類で低リスク又は中間-1リスクのMDS患者11例 (PK解析対象は7例) を対象に、本薬10mgを1日1回経口投与し、血漿及び尿中本薬濃度が検討された。血漿中本薬濃度は C_{max} 到達後に速やかに消失し、その推移は投与1日目と4日目で類似した。投与1日目に対する4日目の C_{max} 及び AUC_{τ} の比から、反復投与による蓄積性は認められず、 CL/F 、 Vz/F 及び $t_{1/2}$ も投与1日目と4日目で大きな差は認められなかった (下表)。また、尿中未変化体排泄率は、個体間変動が大きかったが (変動係数 (CV%) 64%超)、個体内では投与1日目と4日目で同程度であった。

日本人 MDS 患者における本薬の PK パラメータ

	1 日目 n = 6	4 日目 n = 5
t_{max} (h) *	2.5	2.9
C_{max} (ng/mL)	145 ± 56	155 ± 47
AUC_{τ} (ng·h/mL)	925 ± 344 [‡]	936 ± 355
CL/F (mL/min)	205 ± 92 [‡]	204 ± 88
Vz/F (L)	55.5 ± 16.3 [‡]	60.1 ± 14.9
$t_{1/2}$ (h)	3.33 ± 0.81 [‡]	3.70 ± 1.20
CLr_{24h} (mL/min)	65.9 ± 52.4	76.5 ± 49.0
Fe_{24h} (%)	29.3 ± 16.9 [§]	32.5 ± 20.9 [§]
AR (C_{max}) [†]	NA	1.24 ± 0.55
AR (AUC_{τ}) [†]	NA	1.05 ± 0.13 [¶]

平均値±標準偏差、*：中央値、†：蓄積比 (4日目/投与1日目)、‡：n=5、§：n=7、¶：n=4、 Fe_{24h} ：投与後24時間までの尿中未変化体排泄率、NA：not applicable

(2) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (CC-5013- PK-002 試験<2005年1月～実施中 [PK検討終了: 20■年■月] >)

赤血球輸血依存の貧血又は症候性貧血 (Hb 9g/dL未満) を伴うIPSSによるリスク分類で低リスク又は中間-1リスクのMDS患者25例を対象に、本薬10mgを1日1回経口投与し、血漿及び尿中本薬濃度が検討された (下表)。単回投与のPK検討期 (12例) と反復投与のPK検討期 (単回投与のPK検討期の11例を含む24例) が設定された。単回及び反復投与時のデータがともに得られた11例では、 C_{max} 及び AUC_{5h} の比 (反復/単回) はそれぞれ0.911及び0.984であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

外国人 MDS 患者における本薬の PK パラメータ

	単回投与時 n = 12	反復投与時 (14 日目) n = 24
t _{max} (h) *	1.0	0.77
C _{max} (ng/mL)	188 ± 60	198 ± 76
AUC _{5h} (ng·h/mL)	562 ± 159	591 ± 195
CL/F (mL/min)	187 ± 55	NA
Vz/F (L)	59.7 ± 16.4	NA
t _{1/2} (h)	3.78 ± 0.72	NA
CLr _{24h} (mL/min)	127 ± 28 [†]	NA
Fe _{24h} (%)	65.6 ± 6.9 [†]	NA

平均値±標準偏差、*：中央値、†：n=8、Fe_{24h}：投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率、NA：not applicable

(3) 申請者による考察

腎機能障害者又は MM 患者を対象とした国内外の臨床試験 (CC-5013-PK-001 試験 (以下、PK-001 試験) 等) を基に、単回投与後の本薬の AUC と Cockcroft-Gault 式で算出したベースライン時のクレアチニンクリアランス (以下、CLcr) 値との関係が、疾患の有無、年齢層及び性別に検討された結果、本薬の AUC に影響を及ぼす最も重要な要因は腎機能の程度 (CLcr 値) 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 (「レブラミドカプセル 5mg 初回承認申請時資料」参照)。

本申請では、腎機能障害者を対象とした海外 PK-001 試験及び MDS 患者を対象とした海外 PK-002 試験を基に AUC に影響を及ぼす因子について検討した結果、初回承認申請時の検討結果と同様に、疾患の有無、年齢層及び性別によらず、CLcr 値が約 60mL/min 未満では CLcr 値が低くなるに従って AUC が上昇した。したがって、腎機能障害が中等症以上 (CLcr：60mL/min 未満) の MM 患者と同様に、腎機能障害が中等症以上の MDS 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、と申請者は考察している。

申請者の推奨する腎機能障害患者に対する用法・用量

腎機能障害の程度 (CLcr 値)	推奨される用法・用量
中等症 (30mL/min 以上 60mL/min 未満)	1 日 1 回 5mg
重症 (30mL/min 未満、透析不要)	2 日に 1 回 5mg
末期腎不全 (30mL/min 未満、要透析)	1 回 5mg を週 3 回 (透析施行日は透析後投与)

また、本薬単回投与時の CLr_{24h} 値は海外 PK-002 試験 (127±28mL/min) に比べて国内 MDS-007 試験 (65.9±52.4mL/min) で低値であった点について、申請者は以下のように考察している。

PK-002 試験では CLr が算出された全 8 例のうち中等症以上の腎機能障害を有する被験者はいなかったが、MDS-007 試験では 3/6 例が中等症以上の腎機能障害を有しており (CLcr：29、41、52mL/min)、当該被験者の CLr_{24h} はそれぞれ 19、29、58mL/min であった。CLr_{24h} の範囲 (CV%) は、PK-002 試験では 86～166mL/min (22.4%) であったが、MDS-007 試験では 19～156mL/min (79.5%) であり、CLr の個体間変動は PK-002 試験と比べて MDS-007 試験で大きかった。したがって、MDS-007 試験においてのみ中等症以上の腎機能障害を有する被験者が存在したことにより、当該試験の CLr の個体間変動が大きくなり、PK-002 試験に比べて MDS-007 試験の CLr 値が低値を示したと考えられる。

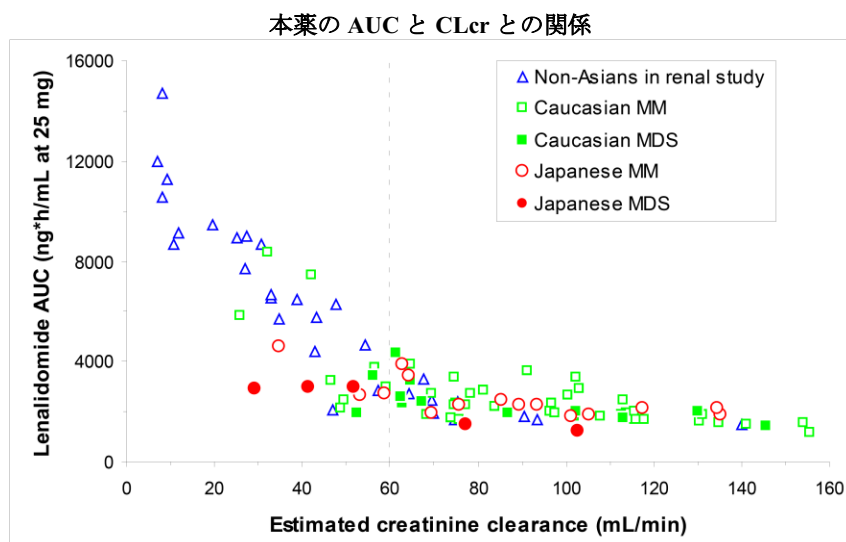
<審査の概略>

(1) MM 患者と MDS 患者の PK

機構は、本薬の PK に及ぼす疾患 (MDS、MM) の違いの影響について、国内試験成績も含めて考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

海外 PK-001 試験 (腎機能障害者) 及び海外 PK-002 試験 (MDS 患者) に加え、海外 CDC-501-001 試験 (MM 患者)、国内 MDS-007 試験 (MDS 患者) 及び国内 MM-017 試験 (MM

患者) のデータを踏まえて、本薬の PK に及ぼす疾患の影響を検討した。その結果、PK-002 試験、CDC-501-001 試験、MDS-007 試験及び MM-017 試験では重症の腎機能障害患者のデータは少ないものの、CLcr 別の本薬の AUC の分布は PK-001 試験のデータと重なった (下図)。



したがって、本薬の PK に影響を及ぼす最も重要な要因は腎機能であり、本薬の PK は MDS 患者と MM 患者で大きな違いはないと考えられた。なお、本薬は高脂肪食摂取後の投与で曝露量が低下すること (「レブラミドカプセル 5mg 初回承認申請時資料」参照)、及び国内 MDS-007 試験は他試験と異なり、本薬投与時期 (食事との関係) が規定されず、PK パラメータの算出例はいずれも食後 1 時間以内に投与されていたことから、MDS-007 試験成績には食事の影響が含まれる可能性に留意する必要があると考える。

機構は、提示された資料から、MDS 患者と MM 患者とで本薬の PK に明らかな差異はないと判断した。

(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、現時点で得られている情報を説明するよう求め、申請者は以下の内容を説明した。

MDS 患者に本薬 10mg を 1 日 1 回経口投与した海外 PK-002 試験に基づき、本薬の AUC 及び C_{max} と血小板数又は好中球数の減少率との関係を検討した結果、血小板数減少と本薬の AUC 及び C_{max} は相関し [$R^2=0.440$ ($p<0.001$) 及び $R^2=0.287$ ($p=0.007$)]、好中球数減少と本薬の AUC 及び C_{max} との間には弱い相関がみられた [$R^2=0.262$ ($p=0.01$) 及び $R^2=0.078$ ($p=0.187$)]。一方、5 番染色体長腕部欠失を伴う MDS 患者において PK が検討された被験者は 7 例のみであることから、曝露量と有効性との関係は検討しなかった。なお、国内 MDS-007 試験では、本薬の PK の検討は 4 日間のみと限られていることから、当該データを用いて本薬の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と考えた。

(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> (3) 申請者による考察」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。

MDS 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (MDS-004 試験) では、多くの患者の CLcr が 60mL/min 以上であり、有効性及び安全性が認められたことから、開始用法・用量の調節は不

要と判断した。一方、既存の試験成績から、現時点で下記の知見等が得られている。

- MM 患者では、PK 及び安全性を考慮して、CLcr が 60mL/min 未満の患者に対して用法・用量の調節が必要と判断した（「平成 22 年 5 月 12 日付審査報告書 レブラミドカプセル 5mg」参照）。
- MDS 患者における検討でも、単回経口投与時の本薬の PK パラメータは MDS 患者（PK-002 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種類によらないことが示唆された（「<提出された資料の概略>（3）申請者による考察」、「（1）MM 患者と MDS 患者の PK」の項参照）。
- 海外 PK-002 試験及び国内 MDS-007 試験結果から、日本人及び外国人 MDS 患者における PK に大きな違いはないと考えられた。
- 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た（「（2）PK と有効性及び安全性との関係」の項参照）。

以上を踏まえ、腎機能障害を有する MM 患者と同様に、CLcr が 60mL/min 未満の MDS 患者に対して用法・用量の調節が必要と判断し、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 を用いて、CLcr が 60mL/min 以上の患者に 1 日 1 回 10mg 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することが適切であると判断した。

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

腎機能障害の程度（CLcr 値）	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 10mg	891（596～1,323）
中等症（30mL/min 以上 60mL/min 未満）	1 日 1 回 5mg	1,070（417～1,339）
重症（30mL/min 未満、透析不要）	2 日に 1 回 5mg	818（564～909）
末期腎不全（30mL/min 未満、要透析）	1 回 5mg を週 3 回 (透析施行日は透析後投与)	955（745～1,273）

*：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

なお、中等症の腎機能障害（CLcr 30mL/min 以上 60mL/min 未満）を有する MM 患者においては、申請者の推奨する用量調節方法（1 日 1 回 10mg）では、期待される AUC 値（範囲：834～2,678ng·h/mL）が、CLcr 60mL/min 以上の患者の用法・用量（1 日 1 回 25mg）における AUC 値（同：1,491～3,309ng·h/mL）に比べて低くなることも想定されたことから、治療効果がみられず、かつ忍容性に問題がない場合に 1 日 1 回 15mg に増量可能な規定を設定することが適切と考えたが、腎機能障害を有する MDS 患者においては、腎機能障害の程度に基づく各区分で期待される AUC 値の範囲は CLcr が 60mL/min 以上の患者と同レベルであり、増量規定の設定は必要ないとする。

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。

PK の観点からは、腎機能障害患者に対する用量調節の必要性は理解できる。しかしながら、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、及び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は、いずれも得られていない状況と考える。また、期待される AUC 値の範囲に基づく増量規定の有無についても、明確な判断基準に基づく設定ではないと理解した。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おらず、当該調節方法は参考情報に留まると判断した。

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、「（ii）有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載する。

(ii) 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>

MDS に対する有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第II相試験 1 試験、海外第II相試験 2 試験及び海外第III相試験 1 試験の計 4 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-MDS-007	II	del (5) (q31q33) を伴い貧血症状を示す低リスク又は中間-1 リスクの MDS	11	10mg周期投与	安全性 赤血球反応等 PK
		CC-5013-MDS-501-001	II	de novo MDS	45 ①13 ②12 ③20	①25mg連日投与 ②10mg連日投与 ③10mg周期投与	赤血球反応 安全性
	海外	CC-5013-MDS-003	II	del (5) (q31q33) を伴う低リスク又は中間-1 リスクの赤血球輸血依存の MDS	148 ①46 ②102	①10mg周期投与 ②10mg連日投与	赤血球輸血依存からの離脱 (連続 56 日以上) 安全性
		CC-5013-MDS-004	III	del (5) (q31) を伴う低リスク又は中間-1 リスクの赤血球輸血依存の MDS	205 ①69 ②69 ③67	①10mg周期投与 ②5mg連日投与 ③プラセボ	赤血球輸血依存からの離脱 (連続 182 日以上) 安全性

*: 10mg 周期投与; 本薬 10mg を 1 日 1 回 21 日間経口投与後 7 日間休薬、25mg 連日投与; 本薬 25mg の 1 日 1 回経口投与、10mg 連日投与; 本薬 10mg の 1 日 1 回経口投与、5mg 連日投与; 本薬 5mg の 1 日 1 回経口投与

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、「(iii) 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) 臨床薬理試験の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

1) 国内第II相試験 (5.3.5.2.2 : CC-5013-MDS-007試験<2011年11月~実施中 [2008年10月15日データカットオフ]>)

del (5) (q31q33) を伴い、かつIPSSによるリスク分類で低リスク又は中間-1リスクの貧血症状*を示すMDS (機構注: FAB分類による) 患者 (目標症例数8例) を対象に、本薬投与時のPK、安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内9施設で実施された。

*: 以下の①又は②の定義に該当; ① 輸血非依存で、Hb濃度10g/dL未満かつFACT-An貧血サブスコア74以下 (ただし、Hb値は同意取得前の直近2回の平均値とし、輸血後7日以内の値は次の輸血前3日以内でない限り、算出に使用しない) ② 輸血依存の貧血 (連続56日間で、4.5単位以上の赤血球輸血を実施)

用法・用量は、本薬10mgを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 (以下、10mg周期投与) として、病勢の進行・再発が認められるまで、又はその他の治験中止の要件に抵触するまで投与を繰り返すこととされた (最長156週間)。

本試験に登録された14例のうち11例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、赤血球反応 (赤血球メジャー反応又は赤血球マイナー反応、International Working Group (IWG) 2000基準 (Blood 2000; 96:3671-4) を参考に設定) は11例全例 (パー

スライン時に、赤血球輸血依存5例、赤血球輸血非依存6例)に認められ、全例に赤血球メジャー反応(下表)が認められた。

MDS-007 試験での赤血球反応の定義

赤血球反応	ベースラインの状態	定義
赤血球メジャー反応	赤血球輸血依存	治療期間中の連続 56 日以上にわたり、赤血球輸血依存から離脱かつ Hb 濃度がベースライン時の値に比べて 1g/dL 以上増加
	赤血球輸血非依存で Hb 濃度 10g/dL 未満の貧血	治療期間中の連続 56 日以上にわたり、Hb 濃度がベースライン時の値に比べて 2g/dL を超えて増加
赤血球マイナー反応	赤血球輸血依存	治療期間中の連続 56 日間の輸血量が治験薬投与前に比べて 50%以上減少(治験薬投与前の輸血は、治験薬投与開始前 56 日間に必要とされた赤血球総輸血量)
	赤血球輸血非依存で Hb 濃度 10g/dL 未満の貧血	治療期間中の連続 56 日以上にわたり、Hb 濃度がベースライン時の値に比べて 1g/dL 以上 2g/dL 以下の増加

安全性について、データカットオフまでに死亡例は認められなかった。また、データカットオフ以降に、死亡が1例認められた。当該症例は、本薬投与開始後367日目(サイクル14)に病勢進行(AMLに移行)が認められ、374日目の試験中止から約3カ月後に重症肺炎のため死亡した。なお、病勢進行及び重症肺炎は、いずれも本薬との因果関係は否定された。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅱ相試験(5.3.5.2.3 : CC-5013-MDS-501-001試験<2002年2月~2007年1月>)

de novo MDS (FAB分類)患者(目標症例数:各用法・用量25例)を対象に、本薬投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外1施設で実施された。

用法・用量は、28日間を1サイクルとし、本薬25mgの1日1回経口投与(以下、25mg連日投与)、本薬10mgの1日1回経口投与(以下、10mg連日投与)及び10mg周期投与とされ、これを4サイクル繰り返すこととされた(治療期)。また、治療期を終了した患者は、少なくとも赤血球反応が認められている間は、病勢の進行が認められるまで、若しくは忍容できない有害事象が発現するまで又は同意を撤回するまで継続投与可能とされた(52週目までを継続投与期)。なお、各用法・用量は、25mg連日投与、10mg連日投与、10mg周期投与の順で評価することとされた。

各用法・用量の症例数は、Flemingの2段階デザインに基づき決定された。第1ステージには15例が組み入れられ、治療期終了時点で、15例のうち4例以上に赤血球反応が認められた場合(十分な有効性が確認できたと判断)、及び赤血球反応が1例も認められなかった場合(有効性不十分)には試験を終了することとされた。第2ステージには、第1ステージで赤血球反応が1~3例に認められた場合に10例を追加で組み入れることとされた。第2ステージ終了後、本薬が投与された25例のうち4例以上で赤血球反応が認められた場合は、十分な臨床効果が得られたと結論づけることとされた。

25mg連日投与の第1ステージに13例が組み入れられたが、投与開始4~8週目に好中球減少症、血小板減少症が高い割合(9/13例(69.2%))で発現したことから、開始用量を25mgよりも低用量である10mg連日投与を検討することとした。10mg連日投与の第1ステージには12例が組み入れられたが、用量制限毒性(好中球減少症及び血小板減少症)が発現したため、10mg周期投与を検討することとされた。10mg周期投与の第1ステージには5例が組み入れられ、3例に赤血球反応が認められたことから、第2ステージに新たに15例が組み入れられた。

本試験に登録された45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、試験開始後にMDSでないことが判明した2例を除く43例がmodified intent-to-treat (MITT) 集団

とされ、有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた赤血球反応は下表のとおりであった。

赤血球反応 (MITT集団)				
	赤血球反応	25mg 連日投与集団	10mg 連日投与集団	10mg 周期投与集団
	症例数 (例)	13	12	18
治療期 (16 週間)	赤血球メジャー反応*	3 (23.1)	5 (41.7)	6 (33.3)
	赤血球マイナー反応†	1 (7.7)	0	0
治療期及び継続投与期	赤血球メジャー反応*	4 (30.8)	6 (50.0)	10 (55.6)
	赤血球マイナー反応†	2 (15.4)	0	0

例数 (%)

*: ベースライン時に赤血球輸血依存 (ベースライン前8週間に4単位 (米国単位) 以上の赤血球輸血を受けた患者) であった患者で、本薬投与開始後に連続56日以上、輸血依存からの離脱に成功。または、ベースライン時に赤血球輸血非依存かつHb濃度が11g/dL未満 (本薬投与前56日間の平均値) であった患者で、本薬投与開始後にHb濃度が輸血なしに連続56日以上2g/dLを越えて増加。

†: ベースライン時に赤血球輸血依存であった患者で、本薬投与開始後の輸血量 (連続56日間の総輸血量) がベースライン時 (本薬投与前56日間の総輸血量) と比べて50%以上減少。または、ベースライン時に赤血球輸血非依存かつHb濃度が11g/dL未満 (本薬投与前56日間の平均値) であった患者で、本薬投与開始後にHb濃度が輸血なしに連続56日以上1~2g/dLの範囲で増加。

安全性について、試験期間中に3例 (25mg連日投与集団2例、10mg周期投与集団1例) に死亡が認められた。死因は25mg連日投与集団の2例が多臓器不全、10mg周期投与集団の1例が脾臓梗塞とされたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第II相試験 (5.3.5.2.1 : CC-5013-MDS-003試験<2003年7月~2008年8月>)

del (5) (q31q33) を伴い、かつIPSSによるリスク分類で低リスク又は中間-1リスクの赤血球輸血依存^{*1}のMDS患者 (目標症例数90例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外33施設で実施された。

*1: 治験薬投与開始前56日以内に2単位 (米国単位) 以上の赤血球輸血を受けた患者

用法・用量は、10mg周期投与 (投与開始後、用法・用量の変更が必要となる有害事象が発現しない場合には10mg連日投与へ変更可能)、及び10mg連日投与とされた。本試験開始当初の用法・用量は、CC-5013-MDS-501-001試験 (以下、MDS-001試験、「1) 海外第II相試験」の項参照) に基づき、10mg周期投与のみが設定されていた。しかし、試験開始後、MDS-001試験 (「1) 海外第II相試験」の項参照) から、10mg連日投与の安全性は許容可能であり、かつ10mg連日投与で早期に有効性が認められるとの追加情報が得られたことに基づき、10mg連日投与の追加、及び10mg周期投与から連日投与への変更を可能とする設定とされた。

本試験に登録された148例 (10mg周期投与集団: 46例、10mg連日投与集団: 102例) 全例に本薬が投与され、intent-to-treat (ITT) 集団とされ、安全性の解析対象とされた。MITT集団^{*2}とされた94例 (10mg周期投与集団31例、10mg連日投与集団63例) が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた赤血球輸血依存からの離脱 (連続56日以上)^{*3} は、10mg周期投与集団18/31例 (58.1% [95%CI; 39.1%, 75.5%])、10mg連日投与集団41/63例 (65.1% [95%CI; 52.0%, 76.7%]) であった。

*2: 本薬が1回でも投与された患者のうち、骨髓生検又は骨髓穿刺の血液学的中央判定、及び細胞遺伝学的検査の中央判定で、del (5) (q31q33) を伴う低リスク又は中間-1リスクのMDSと診断され、治験薬投与開始直前16週間のうち、前半と後半の8週間 (1週~8週の56日間、9週~16週の56日間) それぞれで赤血球が2単位 (米国単位) 以上輸血され、かつこの16週間で輸血していない連続最長期間が56日未満

*3: 連続56日以上赤血球輸血を必要とせず、当該離脱期間の最大Hb濃度 (ただし、直近の赤血球輸血後30日間のHb値を除く) がベースライン値 (治験薬投与開始前56日間の最低Hb値) に比べて1g/dL以上増加すること

安全性について、試験中又は最終観察後30日以内に20例 (10mg周期投与集団8例、10mg

連日投与集団12例)の死亡が認められた。10mg周期投与集団の死因は、多臓器不全2例、転移性肺癌、うっ血性心不全/心房細動/肺炎、直腸出血、AML、肺塞栓症、及びくも膜下出血各1例、10mg連日投与集団の死因は、急性白血病NOS 3例、心不全NOS 2例、敗血症NOS、呼吸窮迫/敗血症NOS、クレブシエラ性敗血症、突然死、肺炎、脳出血、及び腸管穿孔各1例であった。10mg周期投与集団の直腸出血、10mg連日投与集団の呼吸窮迫、クレブシエラ性敗血症、及び肺炎については、本薬との因果関係は否定されなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : CC-5013-MDS-004試験<20■年■月～実施中 [2008年6月データカットオフ] >)

del (5) (q31) を伴い、かつIPSSによるリスク分類で低リスク又は中間-1リスクの赤血球輸血依存^{*1}のMDS患者 (目標症例数135例) を対象に、本薬 (5mg及び10mg) の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が、海外38施設で実施された。

*1 : 少なくとも直近の112日以内に、赤血球輸血していない最長期間が56日未満

用法・用量は、本薬5mgの1日1回経口投与 (以下、5mg連日投与) 及び10mg周期投与とされ、二重盲検期 (最長52週間) 及び継続投与期 (最長156週間) とともに、以下の基準に抵触するまで継続可能とされた。

- ・ (継続) 投与開始後16週以内に赤血球反応 (赤血球マイナー反応以上 : 少なくとも、二重盲検期の57日目から112日目までの赤血球総輸血量がベースライン時の50%以上減少) が認められない場合
- ・ 病勢進行 (骨髓芽球が50%以上増加し、MDSのIPSSによるリスク分類が中間-2リスクに移行) がみられた場合
- ・ 赤血球輸血量がベースライン時の輸血量に戻った場合 (ただし、甲状腺機能低下症の被験者、性腺機能低下症の男性被験者を除く)

本試験では、二重盲検期の52週を完了し、疾患進行や再発が認められなかった患者は、52週以降に盲検性を解除し、その時点での投与量で継続投与期に参加可能とされた。また、(継続) 投与開始後16週時点で赤血球反応を示さなかった患者は、二重盲検期でプラセボ群の場合には5mg連日投与にて継続投与期へ、二重盲検期及び継続投与期ともに5mg連日投与群の場合にはそれまでに忍容性に問題がなければ10mg周期投与に変更可とされた。

本試験に登録され、無作為割付けされた205例 (10mg周期投与群 : 69例、5mg連日投与群 : 69例、プラセボ群 : 67例) に治験薬が投与され、全例がITT集団とされ、安全性の解析対象とされた。MITT集団^{*2}とされた138/205例 (5mg連日投与群46例、10mg周期投与群41例、プラセボ群51例) が、有効性の解析対象とされた。

*2 : 治験薬が1回でも投与された症例のうち、骨髓生検又は骨髓穿刺の中央判定により、細胞遺伝学的異常del (5) (q31) を伴い、かつIPSSによるリスク分類で低リスク又は中間-1リスクのMDSと診断され、プレランダム割付け前112日間 (4カ月) で、赤血球輸血していない連続最長期間が56日未満

なお、データカットオフ時点 (2008年6月26日) までに全例が二重盲検期を終了 (完了又は中止) しており、継続投与期には145/205例 (5mg連日投与群42/69例、10mg周期投与群47/69例、プラセボ群56/67例) が登録された。

有効性について、主要評価項目とされた赤血球輸血依存からの離脱 (連続26週 (182日) 以上^{*3}) の割合は、下表のとおりであり、5mg連日投与群、10mg周期投与群の離脱症例の割合は、プラセボ群よりも有意に高かった。

*3 : 連続182日 (26週間) 以上赤血球輸血を必要とせず、この輸血されていない期間の最大Hb濃度 (ただし、直近の赤血球輸血後7日間のHb値を除く) がベースライン値 (スクリーニング/ベースライン時の最低Hb値) に比べて1g/dL以上増加すること

赤血球輸血依存からの離脱（連続182日以上）割合（MITT集団）

	プラセボ群	5mg連日投与群	10mg周期投与群
症例数（例）	51	46	41
離脱症例数（例）	3	19	23
離脱割合（%） [95%CI]	5.9 [1.2, 16.2]	41.3 [27.0, 56.8]	56.1 [39.7, 71.5]
p値*		< 0.001	< 0.001

*: IPSSによるリスク分類の層（0, >0）を調整したCochran-Mantel-Haenszel検定、Hochbergの方法により多重性を調整

安全性について、データカットオフ時点までで、試験中又は最終投与後30日以内に8例（3.9%）（プラセボ群2例（成人呼吸窮迫症候群2例）、5mg連日投与群2例（肺塞栓症及び嚥下性肺炎各1例）、10mg周期投与群4例（敗血症性ショック、原疾患、AML及び詳細不明各1例））の死亡が報告されたが、本試験においては、死因に対する本薬との因果関係の有無については情報収集しておらず、因果関係については不明である。

(3) 臨床薬理試験

1) 海外第 I / II 相試験 (5.3.3.2.1 : CC-5013-PK-002 試験<2005年1月～継続中>)

臨床薬理試験として、赤血球輸血依存貧血又は症候性貧血（Hb 9g/dL未満）を示す低リスク又は中間-1リスクのMDS患者を対象とした試験が提出され（「4（i）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、死亡が1例認められ、死因は病勢進行であった。なお、本試験では、安全性の評価は実施されておらず、有害事象の発現状況については不明である。

<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最も重要な試験は、del (5) (q31) を伴う低リスク又は中間-1 リスク（機構注：以下、特に断りのない限り IPSS によるリスク分類による）の赤血球輸血依存の MDS 患者を対象に、プラセボに対する本薬の有効性及び安全性を比較検討した海外第 III 相試験（MDS-004 試験）と判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、国内第 II 相試験（MDS-007 試験）については、日本人 MDS 患者における本薬の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、del (5) (q31) を伴う低リスク又は中間-1 リスクの赤血球輸血依存の MDS 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1) MDS-004 試験の対象患者の設定について

機構は、MDS-004 試験の対象患者を、del (5) (q31) を伴う低リスク又は中間-1 リスクの赤血球輸血依存の MDS 患者と設定した理由・経緯を説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

MDS-004 試験の対象患者については、下記の点を考慮して設定した。

- 海外第 II 相試験（MDS-001 試験）の部分集団解析において、赤血球反応が認められた症例は、細胞遺伝学的異常別では、del (5) (q31q33) を伴う患者 9/13 例（69.2%）、del (5) (q31q33) を伴わない患者 13/30 例（43.3%）であり、また、IPSS によるリスク分類別では、低リスク又は中間-1 リスク患者 22/38 例（57.9%）、中間-2 リスク又は高リスク患者は 0/5 例（0%）であったことから、del (5) (q31q33) を伴う低リスク又は中間-1 リスクの患者において、有効性が高い傾向が示唆されたこと。
- del (5) (q31q33) を伴う低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者を対象とした海外第 II 相試験（MDS-003 試験）において、本薬の有効性及び安全性が示唆されたこと。
- MDS での 5 番染色体長腕部異常の共通異常部位は q31 であることから、染色体異常の表記を MDS-003 試験で設定した del (5) (q31q33) から del (5) (q31) に変更して

も、結果的に同一集団とみなせると考えたこと（「(5) 1) 染色体異常について」の項参照）。

機構は、MDS-004 試験における対象患者が設定された理由・経緯について、申請者の説明を了解した。

2) 有効性の評価項目について

MDS-004 試験の主要評価項目は、「赤血球輸血依存からの離脱の割合」と設定され、「赤血球輸血依存からの離脱」は「連続 182 日（26 週間）以上赤血球輸血を必要とせず、この輸血されていない期間の最大 Hb 濃度（ただし、直近の赤血球輸血後 7 日間の Hb 値を除く）がベースライン値（スクリーニング/ベースライン時の最低 Hb 値）に比べて 1g/dL 以上増加すること」と定義された。

申請者は、MDS 患者において、貧血が改善し、赤血球輸血依存から離脱することの臨床的意義について、以下のように説明している。

MDS の主要な臨床症状の一つとして貧血が挙げられる。貧血が増悪すると全身への酸素供給が低下し、その代償として循環器系に多大な負担がかかり、心肥大、浮腫、胸水貯留、肺水腫、意識レベルの低下等の病態を引き起こすことから、輸血が必要な貧血状態への進展は、臨床的に重篤な MDS の病期と考えられる。本邦における貧血症状の治療は赤血球輸血療法が中心であるが、①長期にわたる赤血球輸血の繰り返しは鉄過剰症を引き起こし、鉄過剰症が進行すると心筋障害、肝機能障害、耐糖能異常等の様々な臓器障害に至り、MDS の死因の一つとなること（Eur J Haematol 2007; 78: 487-94 等）、②赤血球輸血に伴う鉄過剰症の予防・治療のため鉄キレート剤等の追加投与を要すること、③赤血球輸血には感染等の副作用・合併症のリスクも伴うことから、赤血球輸血は必要最小限に留めるべきとされている。したがって、MDS 患者において、貧血症状が改善し、赤血球輸血依存から離脱することの臨床的意義は大きいと考える。

機構は、MDS-004 試験の主要評価項目における赤血球輸血依存からの離脱の具体的な定義が決定された経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

MDS 患者を対象とした本薬の臨床試験における有効性の評価項目は、当該患者における国際的な有効性評価基準として用いられている IWG 2000 基準（Blood 2000; 96: 3671-4）を参考に設定した。IWG 2000 基準では、MDS-004 試験で対象とした赤血球輸血依存の MDS 患者における血液学的回復の評価について、輸血依存からの離脱の定義は「連続 2 カ月以上輸血を必要としない」とされている。MDS-004 試験における主要評価項目の設定では、IWG 2000 基準に加え、MDS-004 試験開始前に実施した MDS-003 試験の計画に関する FDA との協議、及び MDS-004 試験計画に関する EMA との協議を踏まえ、MDS-004 試験では、臨床的意義がより大きいと考えられる長期の離脱持続期間での評価を行う目的で、赤血球輸血依存からの離脱の期間について、IWG 2000 基準よりも長期間である「連続 182 日以上」と設定した。また、Hb 濃度の規定については、FDA との協議において、赤血球輸血実施の判断が治験担当医師間でばらつく可能性が指摘されたことから、客観的な血液学的回復の指標として、Hb 値がベースライン値に比べて 1g/dL 以上増加することを設定した。

機構は、本薬の有効性の評価項目について、以下のように考える。

MDS 患者における長期にわたる赤血球輸血の問題点等について、下記の知見を確認し、MDS-004 試験の対象となる MDS 患者において、貧血が改善し赤血球輸血からの離脱が達成されることは一定の臨床的意義を有するものと判断した。

- ・ IPSS によるリスク分類において、生存期間中央値は低リスクでは 97 カ月、中間-1 リスクでは 63 カ月と報告されており（N Engl J Med 2009; 361: 1872-85 等）、MDS のな

かでも予後が良好な集団ではあるが、輸血依存となり長期間にわたり赤血球輸血が繰り返される場合は鉄過剰症等が問題となること（Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009; 664-72 等）。

- MDS 患者においては、赤血球輸血量の増加に伴い生命予後が短縮するとの報告があること（Haematologica 2006; 91: 1588-90 等）。
- IPSS によるリスク分類に替わる予後分類として提案されている WPSS 分類 (the WHO classification-based prognostic scoring system) では、予後不良因子の一つとして赤血球輸血依存（4 カ月にわたり 8 週毎に少なくとも 1 回の赤血球輸血の実施）が挙げられていること（J Clin Oncol 2007; 25: 3503-10）。

また、赤血球輸血依存からの離脱の期間の設定について、①IWG 2000 基準よりも長期間である「連続 182 日以上」と定義した指標に基づいていること、②年単位の予後を有する低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者では、MDS-004 試験で設定した期間の輸血依存からの離脱によって臨床経過における輸血量の軽減が期待できることから、MDS-004 試験で設定された赤血球輸血依存からの離脱を指標として評価を行うことは可能であると考えられる。ただし、赤血球輸血依存からの離脱の期間として設定された「連続 182 日以上」の設定根拠及び臨床的意義は明確ではないため、本薬の有効性を補足する指標として、「赤血球メジャー反応（赤血球輸血依存からの離脱）の持続期間」、「血中 Hb 濃度の変化量」及び「細胞遺伝学的反応」についても評価することとし、また、全生存期間（Overall Survival: OS）に与える影響についても検討した。

3) 有効性評価について

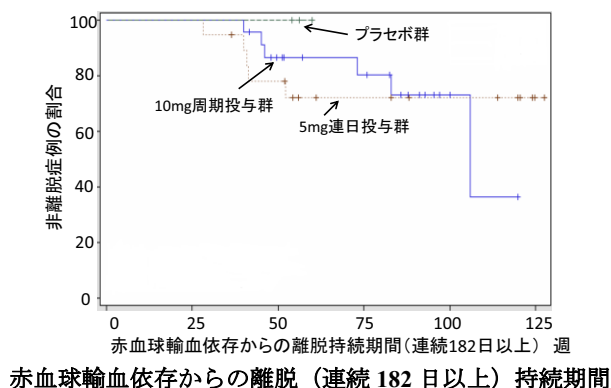
機構は、下記の検討結果を踏まえ、本薬の有効性について以下のように考える。

MDS-004 試験において、赤血球輸血依存からの離脱の割合について、プラセボに対して本薬（5mg 連日投与及び 10mg 周期投与）の優越性が検証され、また血中 Hb 濃度の変化量についても、本薬の有効性を示唆する結果であったことから、del (5) (q31) を伴う低リスク又は中間-1 リスクの赤血球輸血依存の MDS 患者に対して、本薬の有効性は認められると判断した。なお、本薬が OS に及ぼす影響は明確ではないと考える。

① 赤血球輸血依存からの離脱について

MDS-004 試験において、プラセボ群と本薬 5mg 連日投与群及び 10mg 周期投与群の赤血球輸血依存からの離脱（連続 182 日以上）の割合にそれぞれ有意差が認められた。

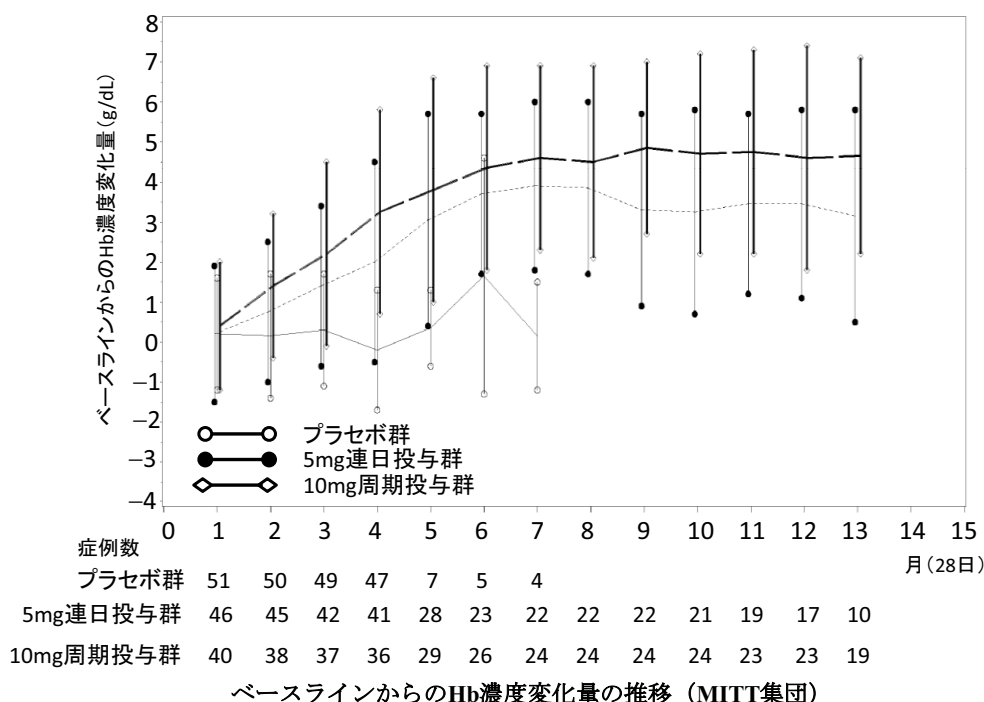
また、赤血球輸血依存から連続 182 日以上離脱した症例における各群の離脱持続期間の Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりであった。なお、赤血球輸血依存から離脱（連続 182 日以上）した症例のうち、再度輸血依存になった症例は、プラセボ群で 0/3 例（0%）、5mg 連日投与群 5/19 例（26.3%）、10mg 周期投与群 6/23 例（26.1%）であった。



機構は、MDS-004 試験成績では症例数や観察期間が限られていることから離脱持続期間を正確に評価することは困難であるものの、本薬投与により、赤血球輸血依存からの離脱（連続 182 日以上）が達成され、離脱の一定期間の持続が期待されると考える。なお、赤血球輸血依存から一旦離脱した患者でも、再度輸血依存となる患者が存在することを情報提供するとともに、本薬投与中には血球数の定期的な測定等のモニタリングを適切に行う必要があると考える。

② 血中 Hb 濃度変化量について

機構は、MDS-004試験におけるベースラインからの血中Hb濃度変化量の推移（下図）を確認し、本薬投与によりHb濃度の一定の上昇が得られること、及びその上昇は一定期間持続することを確認した。



なお、好中球反応及び血小板反応については下表のとおりであり、本薬のMDSに対する効果は、主に赤血球系の異常に対するものであると考える。

好中球反応及び血小板反応 (MDS-004試験、MITT集団)

		プラセボ群	5mg 連日投与群	10mg 周期投与群
好中球反応	評価例数 (例)	11	18	17
	好中球メジャー反応を示した症例数 (%)	1 (9.1)	3 (16.7)	2 (11.8)
血小板反応	評価例数 (例)	3	6	4
	血小板メジャー反応を示した症例数 (%)	0	1 (16.7)	1 (25.0)

好中球反応：好中球メジャー反応として、ベースライン時に1,500/ μ L未満であった好中球数が、治療期間中の連続56日以上にわたり100%以上増加、又は500/ μ L以上増加（いずれか大きい方）、好中球マイナー反応として、ベースライン時に1,500/ μ L未満であった好中球数が、治療期間中の連続56日以上にわたり100%以上増加。ただし、増加の絶対数は500/ μ L未満。

血小板反応：血小板メジャー反応として、ベースライン時に血小板数が100,000/ μ L未満の場合、治療期間中の連続56日以上にわたり、血小板数が30,000/ μ L以上増加、又は、ベースライン時に血小板輸血依存の場合、治療期間中の連続56日以上にわたり、血小板数が安定、かつ血小板輸血からの離脱、血小板マイナー反応として、ベースライン時に100,000/ μ L未満であつ

た血小板数が、治療期間中の連続56日以上にわたり、50%以上増加し、かつ増加の絶対数が10,000/ μ Lを超え、30,000/ μ L未滿。

③ 細胞遺伝学的反応について

MDS-004試験における細胞遺伝学的反応の結果は下表のとおりであった。

細胞遺伝学的反応 (MDS-004試験、ITT集団)

用法・用量群	プラセボ群 n = 67	5mg 連日投与群 n = 69	10mg 周期投与群 n = 69
細胞遺伝学的メジャー反応*	0	9 (13.0)	15 (21.7)
細胞遺伝学的マイナー反応†	0	4 (5.8)	12 (17.4)

*：ベースライン時にみられた細胞遺伝学的異常が、治療期間中の連続56日以上にわたり検出されない。

†：治療期間中の連続56日以上にわたり、異常な分裂中期の細胞がベースライン時に比べて50%以上減少。

細胞遺伝学的反応別の赤血球輸血依存からの離脱 (連続182日以上) 状況 (MDS-004試験、ITT集団)

用法・用量群	プラセボ群 n = 67	5mg 連日投与群 n = 69	10mg 周期投与群 n = 69
細胞遺伝学的メジャー反応*	NA/0 (NA)	4/9 (44.4)	12/15 (80.0)
細胞遺伝学的マイナー反応†	NA/0 (NA)	2/4 (50.0)	9/12 (75.0)
細胞遺伝学的反応なし	4/40 (10.0)	12/30 (40.0)	13/23 (56.5)
評価不能	0/27	5/26 (19.2)	3/19 (15.8)

赤血球輸血依存からの離脱 (連続182日以上) 被験者数/細胞遺伝学的反応別の被験者数 (%), NA: Not applicable (該当データなし)

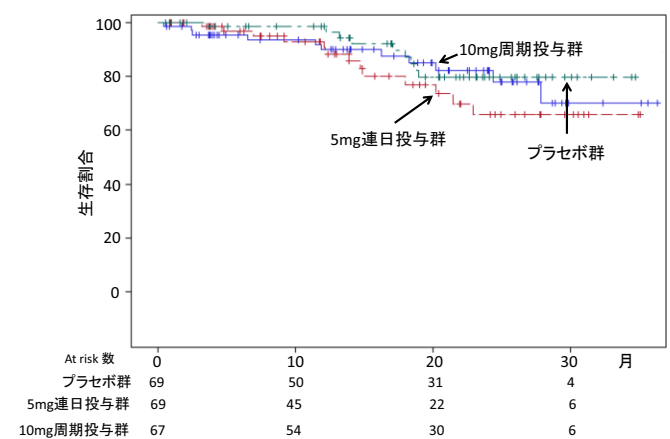
*：ベースライン時にみられた細胞遺伝学的異常が、治療期間中の連続56日以上にわたり検出されない。

†：治療期間中の連続56日以上にわたり、異常な分裂中期の細胞がベースライン時に比べて50%以上減少。

機構は、本薬により細胞遺伝学的反応が認められる症例があるものの、細胞遺伝学的反応と赤血球輸血依存からの離脱との関係は明確ではなく、当該反応の臨床的意義は不明であると考えられる。

④ OSへの影響について

機構は、MDS-004試験における投与群別のOSを確認した結果 (下図)、現時点では、本薬がOSに及ぼす影響は明確ではないと判断した。



投与群別のOSのKaplan-Meier曲線 (MDS-004試験、ITT集団)

4) 日本人患者における有効性について

海外 MDS-004 試験では、「ベースライン時に赤血球輸血依存であった患者」のみが対象とされた一方、国内 MDS-007 試験では、国内外で輸血実施環境が異なることから、当該患者に加え、「ベースライン時に赤血球輸血非依存で Hb 濃度が 10g/dL 未滿であった患者」も対象とされた (下表)。

臨床試験で規定した対象患者の貧血の基準

	赤血球輸血依存貧血の基準	その他の基準
MDS-004 試験	少なくともランダム割付前 112 日以内で、赤血球輸血していない最長期間が 56 日未満の患者	赤血球輸血依存貧血の定義を満たさず、Hb 濃度 10g/dL 未満、かつ貧血症状を有する患者
MDS-007 試験	赤血球輸血依存貧血の患者〔治験薬投与前の連続 56 日間で、赤血球輸血 4.5 単位以上（本邦では全血 200mL/単位由来）を受けた患者〕	

機構注：輸血単位数について、本邦は 1 単位 200mL であるが、イタリア、英国、米国では 1 単位 450mL である。

機構は、日本人 MDS 患者における本薬の有効性について、輸血実施環境及び臨床試験における対象患者に関する国内外の差異を踏まえ、以下の検討を行った。

① 国内外の輸血実施環境の差異について

機構は、MDS-007 試験と MDS-004 試験のベースライン時の Hb 濃度、及び国内外の日常臨床における輸血実施基準の差異について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

輸血の実施基準について、本邦では、「血液製剤の使用指針（改定版）」（平成 17 年 9 月、厚生労働省医薬食品局血液対策課）において、血液疾患に伴う貧血に対する輸血の目安は Hb 値 7g/dL であるものの、貧血の進行度や罹病期間、患者の活動状況、合併症の有無等により、輸血の必要性を判断していく旨が記載されている。一方、イタリア血液学会の MDS ガイドライン（Haematologica 2002; 87: 1286-306）では、重症貧血を Hb 値 8g/dL 未満として赤血球輸血を考慮すべきとされ、英国研究グループにより作成された成人 MDS ガイドライン（Br J Haematol 2003; 120: 187-200）や MDS に対する NCCN ガイドライン version 2.2010 では、貧血症状を有する者には輸血を考慮する旨が記載されている。また、各国の輸血実態調査による結果は下表のとおり報告されている（Hematol Oncol Clin North Am 2005; 19: 18-25）。

輸血の実態調査結果（第 8 回国際 MDS シンポジウムでの鉄キレート療法に関するコンセンサス会議）

	日本	日本を含むアジア・太平洋地域	欧州	ラテンアメリカ
輸血開始の目安となる Hb 値	6~8g/dL	6~9g/dL	8~10g/dL	7~10g/dL
輸血による Hb 目標値	7~10g/dL	7~10g/dL	8~10g/dL	9~10g/dL

また、臨床試験におけるベースライン Hb 値の中央値（範囲）は、MDS-007 試験では全被験者で 7.0g/dL（4.7~9.1g/dL、n=11）、赤血球輸血依存貧血の被験者で 7.1g/dL（5.5~8.0g/dL、n=5）である一方、MDS-004 試験では、MITT 集団でプラセボ群 8.3g/dL（5.6~10.8g/dL、n=51）、5mg 連日投与群 8.1g/dL（5.7~11.0g/dL、n=46）及び 10mg 周期投与群 8.6g/dL（6.8~11.0g/dL、n=41）であった。

以上より、日本と欧米では輸血開始の目安に差があり、輸血後 Hb 値の目標値は日本より欧米で高めに設定される傾向がみられ、MDS-004 試験には、本邦では輸血が必要とは判断されない患者も含まれていた可能性がある。

② 国内外の臨床試験における有効性について

機構は、国内外の臨床試験における本薬の有効性について、以下の内容を確認した。

MDS-007 試験の規定に基づく赤血球反応（定義は「<提出された資料の概略>（1）1）国内第 II 相試験」の項参照）の結果は、下表のとおりであった。

MDS-007 試験で規定した赤血球反応 (MITT 集団)

試験名 用法・用量群	MDS-007	MDS-004 (二重盲検期)		
	10mg 周期投与群 n = 11	プラセボ群 n = 51	5mg 連日投与群 n = 46	10mg 周期投与群 n = 41
赤血球メジャー又はマイナー 反応を示した症例数 (%)	11 (100)	14 (27.5)	27 (58.7)	27 (65.9)
赤血球メジャー反応を示した 症例数 (%)	11 (100)	4 (7.8)	23 (50.0)	25 (61.0)

また、MDS-007 試験における赤血球輸血依存症例では、3/5 例が輸血依存から離脱（連続 182 日以上）した。更に、MDS-004 試験の症例のうち、MDS-007 試験で規定した赤血球輸血依存貧血の基準にも合致する集団では、赤血球輸血依存からの離脱状況（連続 182 日以上、MITT 集団、二重盲検期）は、プラセボ群 3/51 例 (5.9%)、5mg 連日投与群 19/46 例 (41.3%)、10mg 周期投与群 23/41 例 (56.1%) であった。

機構は、上記①及び②の検討結果を踏まえ、日本人患者における有効性について以下のように考える。

日本人 MDS 患者における本薬の有効性を MDS-004 試験成績に基づいて検討する上では、国内外の輸血実施基準の差異に留意する必要があると考えるが、MDS-004 試験の症例のうち、MDS-007 試験で規定した赤血球輸血依存貧血の基準に合致した集団においても本薬の有効性が認められていることから、赤血球輸血依存の日本人 MDS 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

(3) 安全性について

機構は、本薬の MDS 患者での安全性について、以下の検討を行った結果、MM 患者において本薬に特徴的な有害事象であると判断した事象（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）、「平成 22 年 5 月 12 日付審査報告書 レブラミドカプセル 5mg」参照）の発現には、MDS 患者でも同様に注意すべきであり、特に好中球減少症及び血小板減少症については MM 患者よりも発現割合が高い可能性があり、注意が必要であると考え。また、現時点で得られているデータからは、本薬投与による AML への移行リスクの亢進は明確ではないものの、MDS 患者では注目すべき有害事象の一つとして製造販売後に引き続き情報収集が必要と考える。

上記の点を踏まえ、本薬を MDS 患者に使用する場合には、造血器腫瘍に対する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行われるのであれば、忍容可能であると判断した。

1) 疾患別の安全性の差異について

機構は、MM 患者と MDS 患者における本薬の安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

MM 患者を対象とした海外 CC-5013-MM-009 試験と CC-5013-MM-010 試験の併合データ、MDS 患者を対象とした海外 MDS-003 試験及び MDS-004 試験の有害事象を比較検討した（下表）。その結果、MM 患者と MDS 患者における本薬の安全性プロファイルは同様であった。また、MDS 患者で発現割合が高かった有害事象は、好中球減少症及び血小板減少症であった。

いずれかの試験において発現割合 20%以上の有害事象

器官区分・事象名	全 Grade		
	MM-009/MM-010 試験併合 (本薬 25mg+デ キサメタゾン群) n = 353	MDS-003 試験 (10mg 連日投与 及び 10mg 周期投与 群) n = 148	MDS-004 試験 (10 mg 周期投与 群) n = 69
全有害事象	353 (100)	148 (100)	69 (100)
血液およびリンパ系障害			
好中球減少症	149 (42.2)	98 (66.2)	53 (76.8)
血小板減少症	76 (21.5)	96 (64.9)	34 (49.3)
貧血 NOS	111 (31.4)	39 (26.4)	3 (4.3)
胃腸障害			
悪心	92 (26.1)	41 (27.7)	14 (20.3)
便秘	143 (40.5)	39 (26.4)	12 (17.4)
下痢 NOS	136 (38.5)	89 (60.1)	25 (36.2)
全身障害および投与局所様態			
発熱	97 (27.5)	38 (25.7)	11 (15.9)
末梢性浮腫	93 (26.3)	40 (27.0)	8 (11.6)
疲労	155 (43.9)	63 (42.6)	13 (18.8)
無力症	100 (28.3)	23 (15.5)	8 (11.6)
感染症および寄生虫症			
上気道感染 NOS	87 (24.6)	33 (22.3)	2 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	86 (24.4)	38 (25.7)	9 (13.0)
呼吸困難 NOS	83 (23.5)	38 (25.7)	5 (7.2)
鼻咽頭炎	62 (17.5)	44 (29.7)	11 (15.9)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	91 (25.8)	40 (27.0)	6 (8.7)
関節痛	60 (17.0)	47 (31.8)	7 (10.1)
筋痙攣	118 (33.4)	31 (20.9)	10 (14.5)
神経系障害			
頭痛	89 (25.2)	33 (22.3)	10 (14.5)
浮動性めまい	82 (23.2)	37 (25.0)	8 (11.6)
振戦	75 (21.2)	6 (4.1)	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害			
発疹 NOS	75 (21.2)	56 (37.8)	6 (8.7)
そう痒症	27 (7.6)	66 (44.6)	19 (27.5)
精神障害			
不眠症	126 (35.7)	19 (12.8)	7 (10.1)

例数 (%)

いずれかの試験において発現割合 10%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象

器官区分・事象名	Grade 3 又は 4		
	MM-009/MM-010 試験併合 (本薬 25mg+デ キサメタゾン群) n = 353	MDS-003 試験 (10mg 連日投与 及び 10mg 周期投与 群) n = 148	MDS-004 試験 (10 mg 周期投与群) n = 69
全有害事象	289 (81.9)	140 (94.6)	65 (94.2)
血液およびリンパ系障害			
白血球減少症	14 (4.0)	16 (10.8)	6 (8.7)
好中球減少症	118 (33.4)	96 (64.9)	52 (75.4)
血小板減少症	43 (12.2)	81 (54.7)	28 (40.6)
貧血 NOS	35 (9.9)	23 (15.5)	2 (2.9)

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

各疾患を対象とした臨床試験では、本薬の用量、併用薬剤の有無等が異なる点に留意すべきであるが、MDS患者では、MM患者に比べて好中球減少症、血小板減少症等の発現割合が高い可能性があることから、当該事象の発現に特に留意する必要があると考える（「3）好中球減少及び血小板減少について」の項参照）。その他の有害事象については、MM患者と概ね同様なプロファイルの有害事象の発現が認められており、MM患者で注意が必要な有害事象（「平成22年5月12日付審査報告書 レブラミドカプセル5mg」参照）については、MDS患者でも引き続き注意すべきであると考え。

2) 日本人での安全性について

機構は、本薬をMDS患者に投与した際の安全性の民族差について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

MDS-007試験で発現した有害事象のうち、MDS-004試験（二重盲検期）の10mg周期投与群と比べて、発現割合が10%以上高い有害事象及びGrade 3又は4の有害事象は下表のとおりであった。国内外の臨床試験では、評価例数や試験デザインが異なることから比較は困難であるものの、日本人特有の安全性上の問題は認められていないことから、国内外での安全性プロファイルに大きな差異はないものと考え。

MDS-007試験で発現割合が10%以上高い有害事象

	MDS-007 試験 n = 11	MDS-004 試験 10mg 周期投与 (二重盲検期) n = 69
血小板減少症	11 (100)	34 (49.3)
白血球減少症	10 (90.9)	6 (8.7)
好中球減少症	10 (90.9)	53 (76.8)
リンパ球減少症	7 (63.6)	1 (1.4)
好酸球増加症	5 (45.5)	0
便秘	9 (81.8)	12 (17.4)
発疹	7 (63.6)	6 (8.7)
そう痒症	5 (45.5)	19 (27.5)
鼻咽頭炎	6 (54.5)	11 (15.9)
ALT 増加	2 (18.2)	3 (4.3)
AST 増加	2 (18.2)	1 (1.4)
背部痛	3 (27.3)	6 (8.7)
筋痙縮	3 (27.3)	10 (14.5)
圧迫骨折	2 (18.2)	0
挫傷	2 (18.2)	1 (1.4)
高血圧	3 (27.3)	4 (5.8)

例数 (%)

MDS-007試験で発現割合が10%以上高いGrade 3又は4の有害事象

	MDS-007 試験 n = 11	MDS-004 試験 10mg 周期投与 (二重盲検期) n = 69
好中球減少症	10 (90.9)	52 (75.4)
白血球減少症	6 (54.5)	6 (8.7)
リンパ球減少症	3 (27.3)	0

例数 (%)

* : MedDRA/JにおいてMDS-007試験ではversion 10.0、MDS-004試験ではversion5.1で報告のため前者で表示。

機構は、本薬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、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好中球減少症や白血球減少症等の事象については留意が必要と考える。ただし、造血器腫瘍に対するがん化学療法に十分な知識と経験のある医師の管理下では、日本人MDS患者でも本薬は忍容可能であると判断した。

3) 好中球減少及び血小板減少について

白血球減少症関連の有害事象及び血小板減少症の発現状況は下表のとおりであり、申請者は、本薬治療中に認められる好中球減少症及び血小板減少症について、殆どが本薬との関連性が否定できないことから、本薬の特徴的な有害事象と考えられる旨を説明している。

白血球減少症関連の有害事象及び血小板減少症の発現状況

試験 投与群	MDS-007		MDS-003		MDS-004 (二重盲検期)	
	10mg 周期投 与群 (n=11)	10mg 周期投 与群 (n=46)	10mg 連日投 与群 (n=102)	プラセボ (n=67)	5mg 連日投 与群 (n=69)	10mg 周期投 与群 (n=69)
白血球減少症	10 (90.9)	4 (8.7)	17 (16.7)	2 (3.0)	11 (15.9)	6 (8.7)
好中球減少症	10 (90.9)	18 (39.1)	80 (78.4)	12 (17.9)	53 (76.8)	53 (76.8)
発熱性好中球減少症	0	4 (8.7)	7 (6.9)	0	2 (2.9)	2 (2.9)
顆粒球減少症	0	1 (2.2)	1 (1.0)	0	0	0
血小板減少症	11 (100)	29 (63.0)	67 (65.7)	2 (3.0)	30 (43.5)	34 (49.3)

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

好中球減少症及び血小板減少症については、MDS-004試験ではプラセボ群に比べて本薬群で高い発現割合で認められていることから、特に注意すべき有害事象であると判断した。したがって、本薬投与中には定期的な血液検査によるモニタリングを行い、好中球減少症や血小板減少症の発現時には休薬・減量等を考慮し、必要に応じて適切な支持療法を実施する必要があると考える。

4) AML への移行リスクの亢進について

MDSの自然経過において一部はAMLへ移行することが知られており (Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition等)、その移行リスクは、染色体異常の種類やIPSSによるリスク分類等の患者背景により異なっている (N Engl J Med 2009; 361: 1872-85、Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:664-72等)。

機構は、以下の検討を行った結果、提示された試験成績では、本薬投与によるAMLへの移行リスクを明らかに亢進する傾向は認められていないと考えるものの、①MDSでは自然経過としてAMLへ移行し得ること、②臨床試験には、診断から投与開始までの期間や病型等の背景が異なる様々な患者が組み入れられていること、③提示された臨床試験のAMLへの移行例及び観察期間は限定的であることから、現有の試験成績では患者背景因子別の詳細な解析の実施には限界があり、本薬によるAMLへの移行リスクの亢進について、現時点で明確に結論付けることは困難であると判断した。MDS患者におけるAMLへの移行に関する既知のリスク因子として、病型、IPSSによるリスク分類等が知られており (Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition、NCCNガイドライン2010年第2版等)、個々の患者が有するリスク因子によりAMLへの移行リスクが大きく異なることも踏まえ、製造販売後にはAMLへの移行リスクに関する情報収集を引き続き行い、新たな知見が得られた場合は適切に注意喚起等が行われる必要があると考える。

① AMLの定義について

申請者は、AMLの定義について以下の旨を説明している。

本薬のMDSに対する臨床開発の開始時点で最も一般的であったMDSの病型分類はFAB分類であり、当該分類では急性白血病の基準である骨髄中の芽球の有核球に占める最低比率は30%とされている。また、MDS-003試験、MDS-004試験及びMDS-007試験の効果判定基準は、MDSに対する臨床開発開始時からの一貫性を考慮してIWG 2000基準を用いているが、IWG 2000基準で定義される「AMLへの移行（芽球が30%以上）」はFAB分類におけるAMLの定義に相当する。一方、近年用いられつつある病型分類であるWHO分類では、当該最低比率は20%とされている。

機構は、申請者の説明を踏まえ、AMLへの移行割合の評価においては、FAB分類に基づく評価に加えて、補足的にWHO分類での結果も確認することとした。

② AMLへの移行割合及び移行時期について

申請者は、本薬によるAMLへの移行リスクについて、以下のように説明した。

MDS患者のAMLへの累積移行割合は、低リスク又は中間-1リスクでは2年で6～18%であるとの報告（Blood 1997; 89: 2079-88）、支持療法のみを受けた低リスク又は中間-1リスクのMDS患者での自然経過によるAMLへの2年及び5年累積移行割合はそれぞれ9%及び25%との報告（Leuk Res 2009; 33 (Supplement 1) : S74 abstract #P027）がある。

MDS-003試験では、FAB分類によるAMLへの5年累積移行割合は試験全体で21.1%（31/147例）であった（下表）。なお、WHO分類によるAMLへの移行割合は21.8%（32/147例）であった。

MDS-003試験でのAML（FAB分類）への移行状況（ITT集団*）

	治験薬投与開始からAMLへの移行までの期間	10mg周期投与群 n = 45	10mg連日投与群 n = 102	合計 n = 147
AMLへ移行した例数（%）	期間合計	9 (20.0)	22 (21.6)	31 (21.1)
	365日以内	0	8 (7.8)	8 (5.4)
	366日以上730日以内	2 (4.4)	6 (5.9)	8 (5.4)
	731日以上1095日以内	3 (6.7)	0	3 (2.0)
	1096日以上	0	4 (3.9)	4 (2.7)
	不明	4 (8.9)	4 (3.9)	8 (5.4)

*：ベースライン時にAMLであった1例を除く

また、MDS-004試験でのFAB分類によるAMLへの移行は下表のとおりであり、WHO分類によるAMLへの移行割合（期間合計）は、プラセボ群2/11例（18.2%）、プラセボ群→5mg継続例6/56例（10.7%）、5mg連日投与群8/69例（11.6%）及び10mg周期投与群5/69例（7.2%）であった。

MDS-004試験でのAML（FAB分類）への移行状況（安全性解析対象集団）

	二重盲検期の治験薬投与開始からAMLへの移行までの期間	プラセボ群 n = 11	プラセボ→5mg継続群 n = 56	5mg連日投与群 n = 69	10mg周期投与群 n = 69	合計 n = 194
AMLへ移行した例数（%）	期間合計	1 (9.1)	5 (8.9)	7 (10.1)	5 (7.2)	17 (8.8)
	365日以内	1 (9.1)	4 (7.1)	4 (5.8)	1 (1.4)	9 (4.6)
	366日以上730日以内	0	1 (1.8)	3 (4.3)	3 (4.3)	7 (3.6)
	731日以上1095日以内	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.5)
	1096日以上	0	0	0	0	0

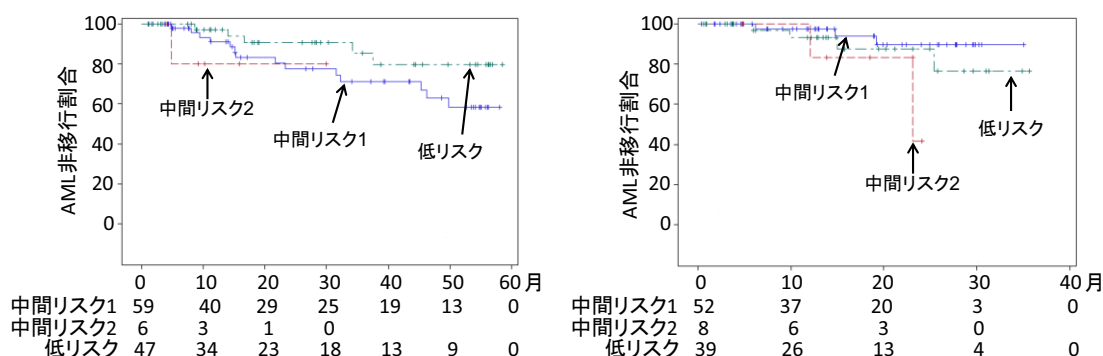
以上より、MDS-003 試験及び MDS-004 試験における AML への移行割合は自然経過と同程度であり、本薬投与により AML への移行割合が上昇する傾向は認められなかった。

なお、Celgene 社の安全性データベースにおいて、海外市販後の 2005 年 12 月 27 日～2009 年 12 月 26 日に入手した、MedDRA の器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類された有害事象から、MDS 患者における MDS の報告、及び MM 患者における MM の報告を除くと、計 187 件の報告（MM 74 件、MDS 84 件、その他の適応疾患 29 件）があり、MDS 患者では AML への移行が 57 件、白血病が 14 件報告されている。

機構は、MDS-004 試験成績では、AML への移行割合及び AML への移行時期に本薬群とプラセボ群とで大きな差異は認められておらず、現時点では、本薬による AML への移行リスク上昇を示すデータは得られていないと考える。

③ IPSSによるリスク分類別のAMLへの移行割合について

申請者は、IPSSによるリスク分類別のAMLへの移行について下図を提出し、機構は、AML への移行について、IPSSによるリスク分類別の明確な差は認められていないことを確認した。しかしながら、現有の試験成績では、症例数や観察期間が限られていることから患者背景因子別の詳細な解析の実施には限界があると考えられる。



IPSSによるリスク分類別のAMLへの移行までの期間のKaplan-Meier曲線
(左図：MDS-003試験、右図：MDS-004試験)

5) VTEについて

機構は、VTE は本薬に特徴的な有害事象の一つであり（「平成 22 年 5 月 12 日付審査報告書 レブラミドカプセル 5mg」参照）、MDS 患者では本薬投与後に Hb 値の上昇が認められること、及び Hb 値の過度な上昇により VTE 発症のリスク上昇が懸念されることから、本薬投与後の VTE について以下の検討を行った。

機構は、VTE の予防薬投与状況及び血栓塞栓症に関連する有害事象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。

MDS-003 試験、MDS-004 試験及び MDS-007 試験における抗血小板薬、抗凝固薬の使用状況（血栓塞栓症の予防目的か否かは不明）は下表のとおりである。

抗血小板薬、抗凝固薬の使用状況

	MDS-003 試験		MDS-004 試験			MDS-007 試験
	10mg 連日投与群 (n = 102)	10mg 周期投与群 (n = 46)	プラセボ群 (n = 67)	5mg 連日投与群 (n = 69)	10mg 周期投与群 (n = 69)	10mg 周期投与群 (n = 11)
抗血小板薬	48 (47.1)	19 (41.3)	25 (37.3)	21 (30.4)	25 (36.2)	1 (9.1)
抗凝固薬	27 (26.5)	13 (28.3)	18 (26.9)	11 (15.9)	24 (34.8)	5 (45.5)

例数 (%)

抗血小板薬、抗凝固薬の使用の有無別の血栓塞栓症に関連する有害事象の発現状況について、MDS-003 試験では、抗血小板薬等が使用された症例で、10mg 連日投与群 9/59 例 (15.3%) 及び 10mg 周期投与群 5/27 例 (18.5%)、使用されなかった症例で、10mg 連日投与群 1/43 例 (2.3%) 及び 10mg 周期投与群 0/19 例 (0%) であり、MDS-004 試験 (二重盲検期) では、使用ありで、プラセボ群 2/37 例 (5.4%)、5mg 連日投与群 3/29 例 (10.3%) 及び 10mg 周期投与群 7/42 例 (16.7%)、使用なしで、プラセボ群 0/30 例 (0%)、5mg 連日投与群 0/40 例 (0%) 及び 10mg 周期投与群 1/27 例 (3.7%) であった。血栓塞栓症に関連する有害事象は主に抗血小板薬等の使用例で発現していたことから、殆どが予防投与ではなく対症療法を目的とした使用であったと考えられる。なお、MDS-007 試験では血栓塞栓症に関連する有害事象は発現していない。

深部静脈血栓症の発現割合は、MDS-003 試験全体で 8/148 例 (5.4%)、MDS-004 試験の 10mg 周期投与群で 4/69 例 (5.8%) であり、MDS-004 試験のプラセボ群 1/67 例 (1.5%) よりも高い傾向が認められた。また、肺塞栓症の発現割合でも、MDS-003 試験全体で 6/148 例 (4.1%)、MDS-004 試験の 10mg 周期投与群で 3/69 例 (4.3%) であり、MDS-004 試験のプラセボ群 0/67 例 (0%) よりも高い傾向が認められた。

また、申請者は、本薬による VTE の発現を上昇させるリスクの参考として、MM 患者で既知のリスク因子とされている、高齢、VTE の既往、凝固能亢進を示す検査値異常の既往、中心静脈カテーテルの使用、合併症 (感染症、糖尿病、心疾患)、不動状態、手術、遺伝性血栓症、11 番染色体の異常及びデキサメタゾンとの併用を挙げ (Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007; 2007: 158-64 等)、血栓塞栓症に対する予防の要否については、個々の患者の当該リスクに基づいて判断すべき旨を説明している。

機構は、MDS 患者への本薬投与による血栓塞栓症に関連する有害事象の発現については、MM 患者への投与と同様に、注意すべき有害事象の一つであると考え。ただし、現時点で得られている臨床試験成績からは抗凝固薬・抗血小板薬の予防投与の有効性は明確でなく、また、個々の患者で血栓塞栓症のリスク因子の有無が異なることから、本薬投与全例に対しての予防投与は必須ではなく、患者毎のリスク因子の有無等を考慮して、予防投与の必要性について判断することが適切と考える。

また、機構は、Hb 値の上昇に伴う血栓塞栓症のリスクについて説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

国内外の臨床試験における Hb 濃度に基づく休薬基準と Hb 濃度上限値の設定は下表のとおりであった。MDS 患者における赤血球輸血依存からの離脱効果の発現には投与開始後 4～6 週間を要し、同時に Hb 濃度の上昇を伴うが、これまでの臨床試験成績では、血栓塞栓症発現と、投与前値又は血栓塞栓症発現時の Hb 値との間に一定の関連性は見出されておらず、Hb 濃度の上昇と心血管系事象や血栓塞栓系事象の発現との関係は明確ではない。したがって、一部の臨床試験では Hb 濃度に基づく休薬基準を設定したものの、製造販売後の中止・休薬基準として、Hb 濃度に基づく規定を設定する必要性はないと考える。

国内外の臨床試験における Hb 濃度上限値と休薬基準

	Hb 濃度上限	治験薬の措置
MDS-003 試験	>ULN	<ULN まで中断
MDS-004 試験	設定なし	設定なし
MDS-007 試験	15g/dL 超	12g/dL 未満まで中断

ULN：施設基準値上限

なお、MDS-004 試験では Hb 濃度上限値と休薬基準について設定されていなかったが、一部の患者では、Hb 濃度上昇時に休薬、減量又は抗血栓薬投与等の処置が実施されていた。

機構は、以下のように考える。

臨床試験では、Hb 濃度上昇と血栓塞栓系事象の発現に明確な関係は認められていないものの、当該関係は限られた症例数での検討結果であり、Hb 濃度の過度な上昇により血栓塞栓症に関連する有害事象が発現する可能性は否定できないこと、及び本薬は主に MDS 患者における輸血依存からの離脱を期待して投与されることから、本薬投与時には Hb 濃度及び血小板数の推移等の患者の状態を慎重に観察する必要があると考える。なお、「血液製剤の使用指針及び輸血療法の実施に関する指針について(医薬発第 715 号 平成 11 年 6 月 10 日)」では、赤血球輸血の目安として、投与後の Hb 値を 10g/dL 以上にする必要はない旨が記載されており、赤血球輸血依存からの離脱を目的とする本薬の使用においても、目標とする Hb 濃度を必要以上に高く設定する必要はないと考えられることから、国内外の臨床試験で設定された Hb 濃度上限値及び休薬基準については、参考情報として情報提供することが適切と考える。

6) 催奇形性について

国内における本薬の安全管理については、「II. 提出された資料の概略及び審査の概略 1 (2) 開発の経緯等」に記載したとおり、別途検討がなされている。なお、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に関する最新情報について照会中である。

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、海外及び国内の主要な診療ガイドライン及び主要な教科書を調査し、以下の記載を確認した。

NCCNガイドライン2010年第2版には、IPSSによるリスク分類の低リスク及び中間-1リスク群の治療の項に、MDS-003試験の結果を踏まえ、症候性の貧血の治療において、5q欠失単独又は5q欠失と他の染色体異常を伴う場合には本薬が推奨することが記載されている。同様にNCI-PDQ[®]2010/3/19版、及び国内のガイドライン(造血細胞移植ガイドライン 骨髓異形成症候群(成人)、日本造血細胞移植学会2009年8月)では本薬の臨床試験成績が記載されており、国際的な教科書であるWintrobe's Clinical Hematology 12th edition、Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8th editionでも同様に、5q-症候群及びdel(5q)を伴うMDSの赤血球輸血依存の低リスク症例に対する治療選択肢として記載されている。

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成書等における記載内容を踏まえ、本薬は del(5)(q31)を伴う赤血球輸血依存の低リスク又は中間-1リスクの MDS 患者に対する治療選択肢として位置付けられるものと判断した。

なお、MDS では、赤血球系の異常のみならず、白血球系及び血小板系の異常も出現し得るが、本薬の有効性は主に貧血の改善であり、有害事象として好中球減少症及び血小板減少症が高頻度に出現することから、本薬投与にあたっては、患者の状態、特に本薬投与開始前の各血球の検査値を考慮し、本薬投与の適否を判断すべきと考える。

(5) 効能・効果について

MDS-004 試験では、del(5)(q31)を伴い、IPSS によるリスク分類で低リスク又は中間-1リスクの MDS で赤血球輸血依存の患者を対象として実施され、申請効能・効果は、「5番染色体長腕部異常を伴う骨髓異形成症候群による貧血」とされていた。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項における検討結果、並びに以下の検討内容を踏まえ、効能・効果を「5番染色体長腕部欠失を伴う骨髓異形成症候群」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関連する使用

上の注意の項において、以下の内容を注意喚起する必要があると判断した。

- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと
- ・ IPSS によるリスク分類の中間-2 リスク及び高リスクの MDS 患者に対する有効性及び安全性は確立していないこと

1) 染色体異常について

機構は、国内外の臨床試験で用いられた染色体の分析方法、及び本邦の医療環境で一般に用いられる分析方法について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

現在、染色体分析方法として、染色体分染法、FISH法及びSKY法がある。標準的な方法である染色体分染法の中でも、G染色法が最も一般的であり、MDS-007試験、MDS-003試験及びMDS-004試験では当該方法を使用し、またMDS-007試験及びMDS-004試験では更にFISH法を補完的に用いて5q31領域の欠失を同定した。SKY法は日常診療で一般的に用いられないと考える。通常の染色体分染法は最適条件下で標本を作成し20細胞を評価した場合には、5q欠失の検出について95%以上の診断性能を有するとされており（染色体異常の基礎と臨床 医薬ジャーナル社 2006）、またFISH法を5q欠失の検出に用いた場合には、G分染法で20細胞を評価して診断した患者に加えて新たに2.5%の患者が、またG分染法で10～19細胞を用いて診断した場合には新たに4.9%の患者が5q欠失と診断されたことが報告されている（Cancer Genetics and Cytogenetics 2008; 187: 101-11）。

機構は、MDS-004試験では、del (5) (q31) の確認されたMDS患者が対象とされていたことを踏まえ、申請効能・効果の表記を「5番染色体長腕部異常」とした理由を説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

MDSでの5番染色体長腕部異常の共通異常部位はq31であり（臨床血液 2006; 47: 47-68、N Engl J Med 2009; 361: 1872-85等）、5番染色体長腕部に異常があることが確認できれば、通常その腕内異常部位にq31が含まれると考えられることから、5番染色体長腕部異常を有するMDS患者と5番染色体長腕部q31異常を有するMDS患者は一致すると考えられる。また、5番染色体長腕部の腕内異常部位を特定するにはFISH法やSKY法といった特殊な検査が必要であり、日常診療で行う検査の範囲内ではすべての患者で腕内異常部位を特定することは困難と考える。更に、q31の「欠失」について、欠失の大きさや切断点は様々であり5番染色体の一部分のみを失った場合もあるため、「5番染色体長腕部すべてを失った場合」と解釈されることのないように「5番染色体長腕部異常」の表記とした。

さらに、機構は、染色体異常がdel (5q) のみと定義されている5q-症候群は、WHO分類では独立した疾患単位として区分されていること（Blood 2009; 114: 937-51等）、また、染色体異常の種類はMDSにおける重要な予後因子の一つであり、del (5) (q31) を伴うMDSでも他の付加的染色体異常の有無で予後が異なることが報告されている（Cancer 2009; 115: 5202-9）ことから、ベースラインの染色体異常別の本薬の有効性を確認した（下表）。

ベースラインの染色体異常別の赤血球輸血依存からの離脱状況（連続182日以上）、ITT集団

	MDS-004試験（二重盲検期間）		
	10mg周期投与群	5mg連日投与群	プラセボ群
5q-症候群	10/17 (58.8)	7/16 (43.8)	2/27 (7.4)
Isolated 5q- (5q-症候群以外)	17/31 (54.8)	9/27 (33.3)	0/19
Complex 5q	10/21 (47.6)	7/26 (26.9)	2/21 (9.5)

例数 (%)

機構は、効能・効果における「5番染色体長腕部異常」について、以下のように考える。MDS-004試験と同様に、del (5) (q31) が確認されたMDS患者を対象とすることが望まし

いと考えるが、本邦の日常診療で一般的に用いられている染色体分染法であるG染色法によって、5番染色体長腕部欠失が同定されれば、q31欠失を伴うものと判断して治療が行われていることから、効能・効果において染色体欠失部位を表記する必要はないと考える。

また、「異常」は「欠失」の他「転座」等も含む広義の用語であることから、効能・効果における表記は「5番染色体長腕部欠失」とすることが適切であると考え。ただし、「欠失」の内容に誤解が生じないように、臨床試験の対象患者の具体的な規定について添付文書等で情報提供する必要があると考える。

また、機構は、del (5) (q31) を伴うMDSにおいて、5q-症候群とそれ以外の5q欠失を伴うMDSの症例とで、本薬の有効性に明確な差は認められていないことから、5q-症候群及び付加的染色体異常の有無に関しては、特に注意喚起する必要はないと考える。

なお、del (5q) を伴わないMDSに対する開発状況については、「(8) 実施中の臨床試験について」の項に記載した。

2) リスク分類について

MDSの病型分類としてFAB分類を用いた際は、リスク分類としてIPSSが提唱されており、MDS-003試験、MDS-004試験及びMDS-007試験では、MDS-001試験の結果を踏まえ、IPSSによるリスク分類の低リスク及び中間-1リスクが対象とされた。また、MDS-004試験におけるIPSSによるリスク分類の有効性の結果は下表のとおりであった（機構注：ITT集団のため中央判定により中間-2リスク、高リスク及び分類不能とされた患者も含まれている。）。

IPSS によるリスク分類別の赤血球輸血依存からの離脱（連続 182 日以上）割合（ITT 集団）

	MDS-004 試験		
	プラセボ群 (n = 67)	5mg 連日投与群 (n = 69)	10mg 周期投与群 (n = 69)
全体	4/67 (6.0)	23/69 (33.3)	37/69 (53.6)
低リスク	2/29 (6.9)	8/19 (42.1)	11/20 (55.0)
中間-1 リスク	2/23 (8.7)	11/29 (37.9)	13/23 (56.5)
中間-2 リスク	0/2	1/5 (20.0)	2/3 (66.7)
高リスク	0/0 (—)	0/0 (—)	0/1
分類不能	0/13	3/16 (18.8)	11/22 (50.0)

例数 (%)

申請者は、IPSSによるリスク分類で中間-2リスク及び高リスクのMDS患者も本薬の投与対象であるとしていたが、申請後に、当該患者での有効性及び安全性の評価は十分に行われていないことから、当該患者は本薬の投与対象ではないことが明確となるよう、申請効能・効果を「5番染色体長腕部異常を伴う低リスク又は中間-1リスクの骨髄異形成症候群による貧血」に変更する旨を説明した。

機構は、効能・効果における IPSS によるリスク分類の設定について、以下のように考える。

本薬の投与が推奨される対象は、MDS-004 試験等で対象とされた IPSS によるリスク分類の低リスク又は中間-1 リスクの患者であると考え（「(4) 臨床的位置付けについて」の項参照）、IPSS を含めリスク分類法は変遷し得ること、及び本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を有する医師による慎重な患者選択が行われる薬剤であることから、投与対象のリスク分類は効能・効果には設定せず、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、IPSS によるリスク分類の中間-2 リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起し、情報提供用資材等で投与対象のリスク分類について医療現場に適切に情報提供すべきと判断した。

なお、MDS の病型分類については、近年では WHO 分類（Blood 2009; 114: 937-51 等）に

よる診断も用いられつつあり、特に慢性骨髄単球性白血病のように、当該分類と FAB 分類では MDS の病型の範囲が異なっていることから、本薬の臨床試験では FAB 分類に基づく MDS 患者が対象とされた点や臨床試験に組み入れられた病型についても、情報提供用資材等で医療現場に情報提供することが適切と考える。

3) 貧血及び輸血依存について

申請者は、本邦における本薬の投与対象は、del (5) (q31) の染色体異常を有する低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者のうち、臨床症状として、「治療が必要な貧血症状を有する (Hb 濃度 10g/dL 未満で、貧血症状を有する)」患者、すなわち、①赤血球輸血依存の貧血を有する患者 (継続的に赤血球輸血が実施されている患者) 及び②赤血球輸血による治療の開始が必要と判断される貧血症状を有する患者であると説明している。また、申請効能・効果の一部に MDS による「貧血」と設定されている。

機構は、本薬の有効性及び安全性が検討された海外 MDS-004 試験では、赤血球輸血依存の貧血を有する患者のみが対象とされていたことを踏まえ、本邦で実施された MDS-007 試験における本薬の投与対象を「赤血球輸血依存の貧血を有する患者」に限定せず、「赤血球輸血による治療の開始が必要と判断される貧血症状を有する患者」を含めた理由について説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

国内 MDS-007 試験では、国内外で赤血球輸血の開始基準が異なること (「(2) 4) 日本人患者における有効性について」の項参照)、及び赤血球輸血依存の MDS 患者のみとした場合、国内では対象患者が限定され試験の実施が困難になる可能性があったことから、赤血球輸血依存の MDS 患者に加え、貧血症状 (赤血球輸血依存の貧血、又は Hb 濃度が 10g/dL 未満で FACT-An 貧血サブスコアが 74 以下) を伴う MDS 患者も対象とし、赤血球輸血非依存の患者でも本薬の赤血球反応及び忍容性が認められた。したがって、本邦における本薬の投与対象として、赤血球輸血依存の患者に加え、赤血球輸血非依存の患者も含めることは可能と考えた。ただし、日常診療において、FACT-An 貧血サブスコアを用いた基準等、赤血球輸血非依存の患者で治療が必要な貧血症状に関する基準を明示することは困難である。

なお、申請者は、赤血球輸血依存からの離脱以外の本薬投与のベネフィットについて、以下のように説明している。

Hb 濃度と QOL の関係を示す報告は複数あり (Br J Haematol 2003; 121: 270-4 等)、MDS-004 試験で用いた FACT-An とは異なる評価尺度であるものの、日本人における Hb 濃度と QOL を検討した公表論文 (Clin Exp Nephrol 2010; 14: 28-35、Quality of Life Research 2006; 15: 1559-63) においても、Hb 濃度の上昇に伴って QOL が改善することが示唆されている。また、MDS-004 試験では、本薬投与群では投与開始前と比較して臨床的意義のある最少変化量とされる FACT-An の 7 ポイント以上の改善が認められた (MDS-007 試験では FACT-An の評価は実施されていない)。したがって、赤血球輸血非依存の患者においても本薬を投与する臨床的意義はあると考える。

機構は、本薬の投与対象及び効能・効果における「貧血」の設定について、以下のように考える。

申請者の主張する本邦における本薬の投与対象のうち、赤血球輸血非依存性の貧血症状を有する MDS 患者については、国内 MDS-007 試験においてのみ対象とされ、当該患者に対する本薬投与のリスク・ベネフィットを評価できる臨床試験成績は得られていないことから、当該患者を本薬の投与対象として推奨することはできないと考える。

また、申請効能・効果における「骨髄異形成症候群による貧血」については、①本薬の有効性は赤血球輸血依存からの離脱等の赤血球系の異常に起因する症状に対して期待され、

かつ当該症状の改善は低リスク又は中間-1リスクのMDS患者における主な治療目的の一つと考えられること、②本薬は、有効性及び安全性が検証されたMDS-004試験の対象患者及び当該試験成績を踏まえて、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師の管理下で使用される薬剤であることから、効能・効果において、「貧血」部分の表記を設定する必要はないと判断した。ただし、MDS-004試験の対象患者が赤血球輸血依存の貧血を有するMDS患者であったこと、及び当該試験における赤血球輸血依存の貧血の定義については、添付文書等を用いて医療現場に情報提供することが適切と考える。

(6) 用法・用量について

申請用法・用量は、「通常、成人にレナリドミドとして10mg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。症状に並び適宜減量する。」と設定されている。

機構は、以下の検討を行った結果、MDS患者に対する本薬の用法・用量として「通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」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において、①MDS-004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、②腎機能障害を有する患者に対して用量調節を考慮すべき旨の注意喚起を設定する必要があると判断した。

1) 用法・用量の設定について

申請者は、申請用法・用量の設定経緯について以下のように説明している。

MM患者を対象としたCDC-501-001試験で、本薬の1日1回投与時の最大耐用量が25mgであったことに基づき、MDS患者を対象とした最初の臨床試験であるMDS-001試験では、25mg連日投与にて試験を開始した。しかしながら、好中球減少症や血小板減少症の発現状況を踏まえ、より低用量である10mg連日投与及び10mg周期投与にて検討した結果、いずれの用法・用量でも有効性、忍容性が認められた。

次に実施したMDS-003試験においても、10mg周期投与と10mg連日投与のいずれの用法・用量も同程度の有効性、忍容性が認められたが、Grade 3又は4の好中球減少症は、10mg周期投与で14/45例(31.1%)、10mg連日投与で65/103例(63.1%)に認められ、10mg周期投与で低い傾向が認められた。

上記の試験成績から、10mg周期投与は10mg連日投与と比べて、有効性が同様に期待され、かつ安全性のリスクが低いと判断されたことから、MDS-007試験では、10mg周期投与を設定し、日本人における忍容性が確認された。また、MDS-003試験において1回10mgで治療開始した後の減量の目安として5mg連日投与を設定しており、当該用量への減量を要する被験者が認められたことから、MDS-004試験では、10mg周期投与に加え、5mg連日投与も設定し、いずれの用法・用量もプラセボに対する優越性が検証された。

以上より、本邦における申請用法・用量を10mg周期投与と設定することが適切であると判断した。

機構は、以下のように考える。

MDS-004試験において、10mg周期投与又は5mg連日投与のいずれもプラセボに対する有効性が検証されたが、MDS-007試験により日本人MDS患者における本薬の忍容性は10mg周期投与でのみ確認されていることから、MDSに対する本薬の用法・用量を、「通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

2) 休薬・中止及び再開基準について

MDS-004 試験及び MDS-007 試験で設定された休薬・減量基準は、一部の設定が試験間で異なっている（下表）。

好中球減少症発現時の用量調節

試験	定義	処置
MDS-007 試験 (投与開始後 4 週以内)	ベースラインの好中球絶対数 (absolute neutrophil count ; ANC) 1,000/ μ L 以上、投与後の ANC750/ μ L 未満	本薬を休薬 ANC が 1,000/ μ L 以上に回復後、5mg/日で投与再開
	ベースラインの ANC1,000/ μ L 未 満、投与後の ANC500/ μ L 未満	本薬を休薬 ANC が 500/ μ L 以上に回復後、5mg/日で投与再開
MDS-007 試験 (投与開始後 4 週以降)	Grade 4 が 7 日間以上持続、又は Grade 4 で発熱 (38.5 $^{\circ}$ C以上) を伴 う	そのサイクル中は本薬休薬 ANC が 500/ μ L 以上に回復後、次サイクルから投与再開 (用量を 1 レベル下げる)
MDS-004 試験	ANC500/ μ L 未満	休薬 ANC が 500/ μ L 以上に回復した時に休薬前投与量から 1 段階減量して再開

血小板減少症発現時の用量調節

試験	定義	処置
MDS-007 試験 (投与開始後 4 週以内)	ベースラインの血小板数 100,000/ μ L 以上、投与後の血小板数 50,000/ μ L 未満	本薬を休薬 血小板数が 50,000/ μ L 以上に回復後、5mg/日で投与再開
	ベースラインの血小板 100,000/ μ L 未満、投与後の血小板数がベース ライン値の 50%以下	ベースライン値が 60,000/ μ L 以上の場合：本薬を休薬 し、血小板数が 50,000/ μ L 以上に回復後、投与再開 ベースライン値が 60,000/ μ L 未満の場合：本薬を休薬 し、血小板数が 30,000/ μ L 以上に回復後、投与再開
MDS-007 試験 (投与開始後 4 週以降)	血小板数 30,000/ μ L 未満又は血小板 数 50,000/ μ L 未満で血小板輸血を伴 う	そのサイクル中は本薬休薬 止血障害がなく、血小板数が 30,000/ μ L 以上に回復後、 次サイクルから投与再開 (用量を 1 レベル下げる) 止血障害がみられる場合は医学専門家と相談すること
MDS-004 試験	血小板数 25,000/ μ L 未満	休薬 血小板数が以下のいずれかに回復したときは休薬前投 与量から 1 段階減量して再開 ・ 7 日間以上の間に 25,000/ μ L から 50,000/ μ L の測定 値が 2 回以上 ・ 50,000/ μ L 以上

申請者は、本薬のリスクとして好中球減少症及び血小板減少症が重要であると考えており、当該事象の用量調節方法として、下表の内容を情報提供すると説明している。

好中球数又は血小板数減少時の用量調節

検査項目	休薬基準		対応
	本薬投与前	本薬投与開始後	
好中球数	1,000/ μ L 以上	750/ μ L 未満	本薬を休薬し、必要に応じて G-CSF 製剤による 支持療法を行う。なお、投与の再開は、患者の 症状及び状態に応じて判断すること。
	1,000/ μ L 未満	500/ μ L 未満	
血小板数	100,000/ μ L 以上	50,000/ μ L 未満	本薬を休薬する。なお、投与の再開は、患者の 症状及び状態に応じて判断すること。
	100,000/ μ L 未満	投与前値の 50%以下	

機構は、以下のように考える。

申請者の提示した用量調節方法は、MDS-007試験で使用された基準を参考に設定したものと考えられるが、有害事象発現時の休薬・減量・中止基準については、本薬の有効性及び安全性が検証されたMDS-004試験の設定内容に準じて適切な対応が必要と考えており、MDS-004試験で設定された当該基準の内容を注意喚起することが適切であると判断した。なお、MDS-007試験とMDS-004試験における休薬・減量・中止基準の設定経緯の詳細につ

いては、照会中である。

なお、申請者は、本薬の中止の判断に関し、有効性が期待できないと判断する基準及び時期について、以下のように説明している。

本薬の治療効果（赤血球反応）は投与開始後 4～5 週目から発現し始めること、本薬の有効性の判断基準として一定期間の効果の持続が必要であること、臨床試験での有効性判断時期の規定等を総合的に判断し、本薬の治療開始後 16 週目時点で赤血球マイナー反応以上が認められない場合には、本薬の有効性が期待できないと判断し、投与を中止することは可能と考える。

機構は、有効性が期待できないと判断する際の基準等についても、適切な情報提供がなされる必要があると考える。

3) 腎機能障害患者の用法・用量について

申請者は、腎機能障害者、MDS 患者等を対象とした臨床試験成績に基づいて、腎機能障害が中等症以上（CLcr：60mL/min 未満）の MDS 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（「3（i）＜提出された資料の概略＞（3）申請者による考察」及び「3（i）＜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、MDS 患者において、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を有する MDS 患者での用法・用量、及び期待される AUC 値

腎機能障害の程度（CLcr 値）	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 10mg	891（596～1,323）
中等症（30mL/min 以上 60mL/min 未満）	1 日 1 回 5mg	1,070（417～1,339）
重症（30mL/min 未満、透析不要）	2 日に 1 回 5mg	818（564～909）
末期腎不全（30mL/min 未満、要透析）	1 回 5mg を週 3 回 （透析施行日は透析後投与）	955（745～1,273）

*：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

機構は、「3（i）＜提出された資料の概略＞（3）申請者による考察」及び「3（i）＜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に関する情報は十分には得られていないため、現時点では当該調節方法を推奨できるものと結論づけられないと考える。しかしながら、既に評価された MM と同様に（「平成 22 年 5 月 12 日付審査報告書 レブラミドカプセル 5mg」参照）、腎機能障害を有する MDS 患者に対しても、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、腎機能障害患者に対しては用量調節を考慮すべき旨の注意喚起を行うとともに、「薬物動態」の項に、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・用量の目安を参考情報として記載することが適切であると考えられる。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、日本人 MDS 患者における検討例数が 11 例と極めて限られていること、及び MM 患者に対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）を実施予定であることを踏まえ（「平成 22 年 5 月 12 日付審査報告書 レブラミドカプセル 5mg」参照）、del（5q）を伴う MDS に対する使用実態下の安全性及び有効性の把握を目的として、先行する MM を対象とした全例調査と共に MDS でも同一の調査計画を用いた製造販売後調査の実施を計画している。

製造販売後調査における MDS の目標症例数は登録期間（約 8 年間）中に本薬が投与された del (5q) を伴う MDS の全患者（最大約 250 例）、観察期間は最長 5 年間とし、重点調査項目は、MM の全例調査における重点調査項目（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、⑪心筋梗塞、⑫間質性肺疾患）に加えて、⑬MDS から AML への移行を設定予定とされている。なお、MM の全例調査では、上記①～⑫に加えて、TLS も重点調査項目に設定されていたが、MDS では骨髄芽球の割合が 5%未満であり、体内総腫瘍量は極めて少量と考えられ、TLS の発症は考え難いため、del (5q) の MDS では重点調査項目として設定しない旨を申請者は説明している。

機構は、以下のように考える。

MDS から AML への移行については、本薬投与開始から比較的長期の観察期間を要することから、MM 患者を対象とした全例調査とは別に、当該調査項目のみを観察する目的で MDS 患者のみを対象とした調査を別途計画することが望ましいと考える。加えて、MDS 患者では MM 患者より骨髄抑制が高い割合で発現する可能性が考えられるものの、本薬の安全性プロファイルに大きな違いはないと考えられることから（「(3) 1) 疾患別の安全性の差異について」の項参照）、全例調査の目標症例数を MM 患者の 1,500 例に加えて 250 例の MDS 患者を登録する必要性は乏しいと考える。

また、機構は、提示された重点調査項目に加えて、MDS 患者を対象とした調査では、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。

- ・本薬投与前の赤血球輸血量及び輸血頻度
- ・病型分類（FAB 分類及び WHO 分類）
- ・離脱持続期間（離脱時期、再発時期）
- ・AML への移行に関する既知のリスク因子（IPSS によるリスク分類、細胞遺伝学的異常の種類等）

(8) 実施中の臨床試験について

del (5q) を伴わない MDS における有効性が示唆されており（Blood 2008; 111: 86-93）、NCCN ガイドライン 2010 年第 2 版では、del (5q) を伴わない MDS における初期治療に抵抗性の貧血に対する治療として本薬の使用を考慮することが推奨されている。

機構は、del (5q) を伴わない MDS に対する開発状況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。

現在、赤血球造血刺激因子製剤に不応性又は治療抵抗性の赤血球輸血依存の貧血を有する、del (5q) を伴わない低又は中間-1 リスクの MDS 患者を対象として、本薬の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較第Ⅲ相試験（CC-5013-MDS-005 試験、以下、MDS-005 試験）を実施中である。MDS-005 試験には本邦からも参加する計画であり、本邦での登録開始は 20 年 月 日を予定している。

機構は、MDS-005 試験への本邦からの参加が速やかになされるよう早急に準備を進めるとともに、当該試験成績が得られた場合には承認申請の可否も含め速やかに適切な対応をとる必要があると考える。

(iii) 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「(ii) 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) 国内臨床試験

1) 国内第Ⅱ相試験（試験番号 CC-5013-MDS-007）

有害事象は、本薬が投与された 11 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 11 例全例に認められた。20%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 20%以上）

器官区分・事象例	例数 (%) (11 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象発現例数 (%)	11 (100)	11 (100)
血液およびリンパ系障害		
血小板減少症	11 (100)	1 (9.1)
白血球減少症	10 (90.9)	6 (54.5)
好中球減少症	10 (90.9)	10 (90.9)
リンパ球減少症	7 (63.6)	3 (27.3)
好酸球増加症	5 (45.5)	0
胃腸障害		
便秘	9 (81.8)	0
下痢	3 (27.3)	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹	7 (63.6)	0
そう痒症	5 (45.5)	0
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	6 (54.5)	0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	3 (27.3)	0
筋痙縮	3 (27.3)	0
血管障害		
高血圧	3 (27.3)	1 (9.1)

重篤な有害事象は 1/11 例 (9.1%) に圧迫骨折 1 例 (9.1%) が認められ、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 CC-5013-MDS-501-001）

有害事象は、本薬が投与された 45 例全例 (25mg 連日投与群 13 例、10mg 連日投与群 12 例、10mg 周期投与群 20 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 42/45 例 (93.3%) (25mg 連日投与群 13 例 (100%)、10mg 連日投与群 12 例 (100%)、10mg 周期投与群 17 例 (85.0%)) に認められた。

いずれかの投与群で 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）

器官区分・事象例	全 Grade、例数 (%)			Grade 3 以上、例数 (%)		
	25 mg 連日 投与群 (13 例)	10 mg 連日 投与群 (12 例)	10 mg 周期 投与群 (20 例)	25 mg 連日 投与群 (13 例)	10 mg 連日 投与群 (12 例)	10 mg 周期 投与群 (20 例)
有害事象発現例数 (%)	13 (100)	12 (100)	20 (100)	13 (100)	12 (100)	18 (90.0)
胃腸障害						
下痢 NOS	7 (53.8)	6 (50.0)	11 (55.0)	1 (7.7)	3 (25.0)	1 (5.0)
腹部膨満	1 (7.7)	3 (25.0)	2 (10.0)	0	0	0
悪心	4 (30.8)	3 (25.0)	7 (35.0)	0	0	0
腹痛 NOS	3 (23.1)	2 (16.7)	2 (10.0)	0	0	0
上腹部痛	1 (7.7)	2 (16.7)	3 (15.0)	0	0	0
便秘	3 (23.1)	2 (16.7)	6 (30.0)	1 (7.7)	0	0
嘔吐 NOS	1 (7.7)	2 (16.7)	4 (20.0)	0	0	0
腹部不快感	2 (15.4)	0	0	0	0	0

器官区分・事象例	全 Grade、例数 (%)			Grade 3 以上、例数 (%)		
	25 mg 連日 投与群 (13 例)	10 mg 連日 投与群 (12 例)	10 mg 周期 投与群 (20 例)	25 mg 連日 投与群 (13 例)	10 mg 連日 投与群 (12 例)	10 mg 周期 投与群 (20 例)
腹水	0	0	2 (10.0)	0	0	1 (5.0)
消化不良	0	0	3 (15.0)	0	0	0
口腔内痛	0	0	2 (10.0)	0	0	0
全身障害および投与局所様態						
疲労	9 (69.2)	10 (83.3)	15 (75.0)	4 (30.8)	5 (41.7)	6 (30.0)
発熱	2 (15.4)	7 (58.3)	6 (30.0)	0	0	0
胸痛	1 (7.7)	4 (33.3)	1 (5.0)	1 (7.7)	0	0
無力症	4 (30.8)	2 (16.7)	0	3 (23.1)	0	0
疼痛 NOS	0	2 (16.7)	2 (10.0)	0	0	1 (5.0)
末梢性浮腫	4 (30.8)	1 (8.3)	6 (30.0)	0	0	0
多臓器不全	2 (15.4)	0	0	2 (15.4)	0	0
悪寒	2 (15.4)	0	3 (15.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	8 (61.5)	6 (50.0)	4 (20.0)	0	0	0
発疹 NOS	4 (30.8)	5 (41.7)	3 (15.0)	0	0	0
挫傷	5 (38.5)	2 (16.7)	1 (5.0)	0	0	0
挫傷発生の増加傾向	1 (7.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
皮膚病変 NOS	0	2 (16.7)	0	0	2 (16.7)	0
多汗	0	2 (16.7)	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (7.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
蕁麻疹 NOS	2 (15.4)	2 (16.7)	1 (5.0)	0	0	0
皮膚乾燥	1 (7.7)	1 (8.3)	2 (10.0)	0	0	0
全身性そう痒症	2 (15.4)	0	0	0	0	0
皮膚変色	2 (15.4)	0	1 (5.0)	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	9 (69.2)	7 (58.3)	10 (50.0)	9 (69.2)	7 (58.3)	10 (50.0)
貧血 NOS	1 (7.7)	5 (41.7)	3 (15.0)	0	4 (33.3)	2 (10.0)
血小板減少症	7 (53.8)	5 (41.7)	14 (70.0)	7 (53.8)	4 (33.3)	13 (65.0)
発熱性好中球減少症	2 (15.4)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	3 (23.1)	7 (58.3)	9 (45.0)	0	1 (8.3)	5 (25.0)
末梢腫脹	0	5 (41.7)	1 (5.0)	0	1 (8.3)	0
背部痛	2 (15.4)	3 (25.0)	4 (20.0)	1 (7.7)	2 (16.7)	0
四肢痛	2 (15.4)	3 (25.0)	5 (25.0)	0	0	3 (15.0)
骨痛	0	2 (16.7)	2 (10.0)	0	0	1 (5.0)
筋痙攣	1 (7.7)	2 (16.7)	5 (25.0)	0	0	0
足部痛	1 (7.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
胸壁痛	0	1 (8.3)	2 (10.0)	0	0	0
関節腫脹	0	1 (8.3)	3 (15.0)	0	0	0
頸部痛	2 (15.4)	1 (8.3)	1 (5.0)	0	0	0
顎痛	0	1 (8.3)	2 (10.0)	0	0	0
筋痛	3 (23.1)	1 (8.3)	3 (15.0)	0	0	0
感染症および寄生虫症						
上気道感染 NOS	5 (38.5)	4 (33.3)	4 (20.0)	2 (15.4)	0	0
肺炎 NOS	2 (15.4)	3 (25.0)	2 (10.0)	0	3 (25.0)	1 (5.0)
副鼻腔炎 NOS	1 (7.7)	3 (25.0)	2 (10.0)	0	0	0
尿路感染 NOS	4 (30.8)	1 (8.3)	3 (15.0)	1 (7.7)	0	0
蜂巣炎	0	0	2 (10.0)	0	0	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	5 (38.5)	4 (33.3)	5 (25.0)	0	0	0
呼吸困難 NOS	5 (38.5)	4 (33.3)	3 (15.0)	2 (15.4)	2 (16.7)	0
鼻出血	1 (7.7)	2 (16.7)	1 (5.0)	0	1 (8.3)	1 (5.0)
労作性呼吸困難	2 (15.4)	1 (8.3)	1 (5.0)	0	0	0
気管支炎 NOS	1 (7.7)	0	4 (20.0)	0	0	0
呼吸困難増悪	0	0	2 (10.0)	0	0	2 (10.0)
咽頭炎	1 (7.7)	0	3 (15.0)	0	0	0

器官区分・事象例	全 Grade、例数 (%)			Grade 3 以上、例数 (%)		
	25 mg 連日 投与群 (13 例)	10 mg 連日 投与群 (12 例)	10 mg 周期 投与群 (20 例)	25 mg 連日 投与群 (13 例)	10 mg 連日 投与群 (12 例)	10 mg 周期 投与群 (20 例)
副鼻腔うっ血	2 (15.4)	0	0	0	0	0
神経系障害						
頭痛	3 (23.1)	4 (33.3)	10 (50.0)	0	0	0
浮動性めまい	2 (15.4)	3 (25.0)	10 (50.0)	0	0	1 (5.0)
振戦	1 (7.7)	1 (8.3)	2 (10.0)	0	0	0
ニューロパシー-NOS	0	0	2 (10.0)	0	0	0
末梢性ニューロパシー-NOS	1 (7.7)	0	2 (10.0)	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退 NOS	1 (7.7)	4 (33.3)	3 (15.0)	0	0	0
食欲不振	1 (7.7)	1 (8.3)	3 (15.0)	0	0	0
脱水	1 (7.7)	1 (8.3)	5 (25.0)	1 (7.7)	0	0
ヘモクロマトーシス	1 (7.7)	1 (8.3)	2 (10.0)	1 (7.7)	0	2 (10.0)
臨床検査						
ALT 増加	0	0	3 (15.0)	0	0	1 (5.0)
AST 増加	0	0	2 (10.0)	0	0	0
血中アルブミン減少	0	0	2 (10.0)	0	0	0
精神障害						
うつ病	1 (7.7)	3 (25.0)	3 (15.0)	0	1 (8.3)	0
不安	0	2 (16.7)	0	0	0	0
不眠症	0	0	2 (10.0)	0	0	0
内分泌障害						
性腺機能低下	0	2 (16.7)	1 (5.0)	0	0	0
腎および尿路障害						
血尿	0	2 (16.7)	0	0	0	0
血管障害						
深部静脈血栓症	0	2 (16.7)	1 (5.0)	0	1 (8.3)	1 (5.0)
眼障害						
霧視	0	1 (8.3)	2 (10.0)	0	0	0
生殖系および乳房障害						
乳房痛	0	0	2 (10.0)	0	0	0

重篤な有害事象は 25 mg 連日投与群 5/13 例 (38.5%)、10 mg 連日投与群 7/12 例 (58.3%)、10 mg 周期投与群 8/20 例 (40.0%) に認められた。内訳は 25 mg 連日投与群で、発熱性好中球減少症、肺炎 NOS、及び多臓器不全各 2 例 (15.4%)、溶血性貧血 NOS、上気道感染 NOS、発熱、胸痛、腹痛 NOS、背部痛、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、及び低血圧 NOS 各 1 例 (7.7%) であり、10 mg 連日投与群で、貧血 NOS 3 例 (25.0%)、肺炎 NOS、及び発熱各 2 例 (16.7%)、不応性貧血、上気道感染 NOS、胸壁膿瘍、小腸閉塞 NOS、背部痛、脱水、肺小結節、血尿、骨盤痛 NOS、及び呼吸困難 NOS 各 1 例 (8.3%) であり、10 mg 周期投与群で、血小板減少症、肺炎 NOS、及び発熱各 2 例 (10.0%)、貧血 NOS、脾臓梗塞、蜂巣炎、尿路感染 NOS、歩行異常、頸静脈血栓症、回転性眩暈、脳梗塞、及び錯乱状態各 1 例 (5.0%) であった。このうち、25 mg 連日投与群の発熱性好中球減少症 2 例及び肺炎 NOS 1 例は、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 25 mg 連日投与群で 6/13 例 (46.2%)、10 mg 連日投与群 3/12 例 (25.0%)、10 mg 周期投与群 8/20 例 (40.0%) に認められた。内訳は 25 mg 連日投与群で、好中球減少症 4 例 (30.8%)、血小板減少症 2 例 (15.4%)、溶血性貧血 NOS、無力症、倦怠感、及び出血 NOS 各 1 例 (7.7%)、10 mg 連日投与群で好中球減少症、下痢 NOS、及び小腸閉塞 NOS 各 1 例 (8.3%)、10 mg 周期投与群で血小板減少症 5 例 (25.0%)、好中球減少症、貧血 NOS、下痢 NOS、門脈圧亢進症、及び関節痛各 1 例 (5.0%) であった。このうち、25 mg 連日投与群の好中球減少症 4 例、血小板減少症 2 例、無力症、倦怠感、出血 NOS 各 1 例、10 mg 連日投与群の好中球減少症、下痢 NOS 各 1 例、10 mg 周期投与群の

血小板減少症 3 例、好中球減少症、下痢 NOS、関節痛各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 CC-5013-MDS-003）

有害事象は、本薬が投与された 148 例全例（10mg 連日投与群 102 例、10mg 周期投与群 46 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 143/148 例（96.6%）（10mg 連日投与群 101 例（99.0%）、10mg 周期投与群 42 例（91.3%））に認められた。

いずれかの投与群で 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）

器官区分・事象例	全 Grade、例数 (%)		Grade 3 以上、例数 (%)	
	10 mg 連日 投与群 (102 例)	10 mg 周期 投与群 (46 例)	10 mg 連日 投与群 (102 例)	10 mg 周期 投与群 (46 例)
有害事象発現例数 (%)	102 (100)	46 (100)	100 (98.0)	40 (87.0)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	80 (78.4)	18 (39.1)	78 (76.5)	18 (39.1)
血小板減少症	67 (65.7)	29 (63.0)	56 (54.9)	25 (54.3)
貧血 NOS	28 (27.5)	11 (23.9)	17 (16.7)	6 (13.0)
白血球減少症 NOS	17 (16.7)	4 (8.7)	13 (12.7)	3 (6.5)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	46 (45.1)	20 (43.5)	2 (2.0)	2 (4.3)
発疹 NOS	40 (39.2)	16 (34.8)	6 (5.9)	4 (8.7)
皮膚乾燥	17 (16.7)	4 (8.7)	0	0
挫傷	13 (12.7)	5 (10.9)	0	0
寝汗	13 (12.7)	3 (6.5)	1 (1.0)	0
斑状出血	5 (4.9)	5 (10.9)	0	0
胃腸障害				
下痢 NOS	63 (61.8)	26 (56.5)	7 (6.9)	3 (6.5)
便秘	30 (29.4)	9 (19.6)	1 (1.0)	0
悪心	29 (28.4)	12 (26.1)	6 (5.9)	1 (2.2)
腹痛 NOS	22 (21.6)	6 (13.0)	1 (1.0)	2 (4.3)
嘔吐 NOS	14 (13.7)	7 (15.2)	2 (2.0)	1 (2.2)
上腹部痛	11 (10.8)	3 (6.5)	1 (1.0)	1 (2.2)
全身障害および投与局所様態				
疲労	41 (40.2)	22 (47.8)	6 (5.9)	3 (6.5)
発熱	28 (27.5)	10 (21.7)	3 (2.9)	2 (4.3)
末梢性浮腫	23 (22.5)	17 (37.0)	2 (2.0)	1 (2.2)
無力症	19 (18.6)	4 (8.7)	2 (2.0)	1 (2.2)
転倒	13 (12.7)	2 (4.3)	2 (2.0)	1 (2.2)
浮腫 NOS	11 (10.8)	7 (15.2)	0	0
疼痛 NOS	9 (8.8)	5 (10.9)	0	2 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻咽頭炎	39 (38.2)	5 (10.9)	2 (2.0)	0
咳嗽	24 (23.5)	14 (30.4)	0	0
咽頭炎	23 (22.5)	6 (13.0)	0	0
呼吸困難 NOS	22 (21.6)	16 (34.8)	4 (3.9)	4 (8.7)
鼻出血	15 (14.7)	9 (19.6)	2 (2.0)	0
気管支炎 NOS	13 (12.7)	4 (8.7)	0	0
労作性呼吸困難	8 (7.8)	8 (17.4)	2 (2.0)	0
感染症および寄生虫症				
上気道感染 NOS	24 (23.5)	9 (19.6)	2 (2.0)	0
尿路感染 NOS	15 (14.7)	8 (17.4)	2 (2.0)	1 (2.2)
副鼻腔炎 NOS	14 (13.7)	6 (13.0)	1 (1.0)	1 (2.2)
肺炎 NOS	13 (12.7)	7 (15.2)	7 (6.9)	7 (15.2)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	33 (32.4)	14 (30.4)	5 (4.9)	0
背部痛	25 (24.5)	15 (32.6)	8 (7.8)	1 (2.2)

器官区分・事象例	全 Grade、例数 (%)		Grade 3 以上、例数 (%)	
	10 mg 連日 投与群 (102 例)	10 mg 周期 投与群 (46 例)	10 mg 連日 投与群 (102 例)	10 mg 周期 投与群 (46 例)
筋痙攣	23 (22.5)	8 (17.4)	3 (2.9)	0
四肢痛	18 (17.6)	7 (15.2)	2 (2.0)	1 (2.2)
筋痛	12 (11.8)	7 (15.2)	0	0
関節炎 NOS	1 (1.0)	5 (10.9)	0	0
神経系障害				
浮動性めまい	26 (25.5)	11 (23.9)	5 (4.9)	0
頭痛	21 (20.6)	12 (26.1)	2 (2.0)	1 (2.2)
末梢性ニューロパシー NOS	4 (3.9)	6 (13.0)	0	0
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	18 (17.6)	4 (8.7)	6 (5.9)	1 (2.2)
食欲不振	14 (13.7)	6 (13.0)	1 (1.0)	1 (2.2)
臨床検査				
ALT 増加	11 (10.8)	1 (2.2)	4 (3.9)	0
血管障害				
高血圧 NOS	7 (6.9)	6 (13.0)	3 (2.9)	4 (8.7)
精神障害				
うつ病	12 (11.8)	2 (4.3)	1 (1.0)	0
不眠症	12 (11.8)	7 (15.2)	0	0
心臓障害				
動悸	4 (3.9)	6 (13.0)	0	0
うっ血性心不全	1 (1.0)	6 (13.0)	1 (1.0)	5 (10.9)
内分泌障害				
後天性甲状腺機能低下症	13 (12.7)	1 (2.2)	1 (1.0)	0

重篤な有害事象は、10 mg 連日投与群 61/102 例 (59.8%) 及び 10 mg 周期投与群 28/46 例 (60.9%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、10 mg 連日投与群で、肺炎 NOS 9 例 (8.8%)、好中球減少症 8 例 (7.8%)、発熱性好中球減少症、急性白血病 NOS、及び脱水各 6 例 (5.9%)、貧血 NOS 5 例 (4.9%)、敗血症 NOS、血小板減少症、嘔吐 NOS、悪心、急性骨髄性白血病 NOS、浮動性めまい、発熱、及び深部静脈血栓症各 3 例 (2.9%)、蜂巣炎、尿路感染 NOS、白血球減少症 NOS、汎血球減少症、腹痛 NOS、下痢 NOS、胃腸炎 NOS、失神、一過性脳虚血発作、心房細動、心不全 NOS、心筋梗塞、疲労、大腿骨頸部骨折、及び発疹 NOS 各 2 例 (2.0%) であり、10 mg 周期投与群で、肺炎 NOS 6 例 (13.0%)、うっ血性心不全 5 例 (10.9%)、肺塞栓症 4 例 (8.7%)、敗血症 NOS、貧血 NOS、及び血小板減少症各 3 例 (6.5%)、好中球減少症、発熱性好中球減少症、嘔吐 NOS、腹痛 NOS、下痢 NOS、直腸出血、肺高血圧症 NOS、多臓器不全、脱水、及び深部静脈血栓症各 2 例 (4.3%) であった。このうち、10 mg 連日投与群の好中球減少症 7 例、発熱性好中球減少症 5 例、肺炎 NOS 4 例、血小板減少症、貧血 NOS、白血球減少症 NOS、発疹 NOS、発熱、深部静脈血栓症各 2 例、汎血球減少症、蜂巣炎、胃腸炎 NOS、疲労各 1 例、10 mg 周期投与群の肺塞栓症 3 例、好中球減少症、血小板減少症、肺炎 NOS、肺高血圧症 NOS 各 2 例、発熱性好中球減少症、貧血 NOS、腹痛 NOS、直腸出血、嘔吐 NOS、深部静脈血栓症、うっ血性心不全各 1 例は、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、10 mg 連日投与群 29/102 例 (28.4%)、10 mg 周期投与群 18/46 例 (39.1%) に認められ、内訳は 10 mg 連日投与群で、血小板減少症 6 例 (5.9%)、好中球減少症 5 例 (4.9%)、急性骨髄性白血病 NOS 4 例 (3.9%)、急性白血病 NOS 2 例 (2.0%)、白血球減少症 NOS、貧血 NOS、卵巣癌 NOS、RAEB in T、発疹 NOS、斑状皮疹、蕁麻疹 NOS、脳血管発作、痴呆 NOS、意識レベルの低下、末梢性感覚ニューロパシー、下痢 NOS、腸管穿孔 NOS、肺炎 NOS、クレブシエラ性敗血症、突然死、血中クレアチニン増加、労作性呼吸困難、及び呼吸困難 NOS 各 1 例 (1.0%) であり、10 mg 周期投与群で、血小板減少

症 4 例 (8.7%)、貧血 NOS 2 例 (4.3%)、好中球減少症、結腸癌 NOS、発疹 NOS、薬剤性皮膚炎、顔面浮腫、頭痛、虚血性大腸炎、胃腸炎 NOS、肺炎 NOS、副鼻腔炎 NOS、発熱、体重減少、血腫 NOS、低血圧 NOS、心房細動、うっ血性心不全、及び腎不全 NOS 各 1 例 (2.2%) であった。このうち、10 mg 連日投与群の血小板減少症 6 例、好中球減少症 4 例、貧血 NOS、白血球減少症 NOS、発疹 NOS、斑状皮疹、蕁麻疹 NOS、下痢 NOS、クレブシエラ性敗血症、肺炎 NOS、血中クレアチニン増加、脳血管発作、末梢性感覚ニューロパシー各 1 例、10 mg 周期投与群の血小板減少症 3 例、好中球減少症、薬剤性皮膚炎、顔面浮腫、発疹 NOS、虚血性大腸炎、胃腸炎 NOS、副鼻腔炎 NOS 各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (試験番号 CC-5013-MDS-004)

有害事象は、2008 年 6 月のデータカットオフまでに、プラセボ群 63/67 例 (94.0%)、5 mg 連日投与群 69 例全例、10 mg 周期投与群 69 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、プラセボ群 33/67 例 (49.3%)、5 mg 連日投与群 68/69 例 (98.6%)、10 mg 周期投与群 66/69 例 (95.7%) に認められた。

いずれかの投与群で 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)

器官区分・事象名	全 Grade、例数 (%)			Grade 3 以上、例数 (%)		
	プラセボ群 (67 例)	5 mg 連日 投与群 (69 例)	10 mg 周期 投与群 (69 例)	プラセボ群 (67 例)	5 mg 連日 投与群 (69 例)	10 mg 周期 投与群 (69 例)
有害事象発現例数 (%)	63 (94.0)	69 (100)	69 (100)	29 (43.3)	62 (89.9)	65 (94.2)
胃腸障害						
下痢 NOS	13 (19.4)	21 (30.4)	25 (36.2)	0	3 (4.3)	1 (1.4)
悪心	6 (9.0)	13 (18.8)	14 (20.3)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
便秘	5 (7.5)	15 (21.7)	12 (17.4)	0	0	1 (1.4)
腹痛 NOS	4 (6.0)	6 (8.7)	9 (13.0)	0	0	0
嘔吐 NOS	4 (6.0)	6 (8.7)	7 (10.1)	0	0	1 (1.4)
全身障害および投与局所様態						
無力症	11 (16.4)	8 (11.6)	8 (11.6)	1 (1.5)	0	0
疲労	5 (7.5)	12 (17.4)	13 (18.8)	1 (1.5)	0	2 (2.9)
末梢性浮腫	5 (7.5)	11 (15.9)	8 (11.6)	0	1 (1.4)	0
発熱	4 (6.0)	8 (11.6)	11 (15.9)	0	0	2 (2.9)
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	12 (17.9)	53 (76.8)	53 (76.8)	10 (14.9)	51 (73.9)	52 (75.4)
貧血 NOS	6 (9.0)	8 (11.6)	3 (4.3)	6 (9.0)	4 (5.8)	2 (2.9)
白血球減少症 NOS	2 (3.0)	11 (15.9)	6 (8.7)	0	9 (13.0)	6 (8.7)
血小板減少症	2 (3.0)	30 (43.5)	34 (49.3)	1 (1.5)	23 (33.3)	28 (40.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻咽頭炎	5 (7.5)	5 (7.2)	11 (15.9)	0	0	0
咳嗽	4 (6.0)	8 (11.6)	9 (13.0)	0	0	0
気管支炎 NOS	3 (4.5)	6 (8.7)	10 (14.5)	0	0	2 (2.9)
咽頭炎	1 (1.5)	7 (10.1)	6 (8.7)	0	0	0
感染症および寄生虫症						
尿路感染 NOS	3 (4.5)	5 (7.2)	8 (11.6)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
気道感染 NOS	2 (3.0)	10 (14.5)	9 (13.0)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
単純ヘルペス	1 (1.5)	7 (10.1)	0	0	0	0
神経系障害						
頭痛	5 (7.5)	10 (14.5)	10 (14.5)	0	0	1 (1.4)
浮動性めまい	3 (4.5)	6 (8.7)	8 (11.6)	0	0	0
錯感覚	3 (4.5)	7 (10.1)	3 (4.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	4 (6.0)	7 (10.1)	6 (8.7)	0	1 (1.4)	2 (2.9)
筋痙攣	4 (6.0)	11 (15.9)	10 (14.5)	0	0	0
関節痛	2 (3.0)	5 (7.2)	7 (10.1)	0	0	0

器官区分・事象名	全 Grade、例数 (%)			Grade 3 以上、例数 (%)		
	プラセボ群 (67 例)	5 mg 連日 投与群 (69 例)	10 mg 周期 投与群 (69 例)	プラセボ群 (67 例)	5 mg 連日 投与群 (69 例)	10 mg 周期 投与群 (69 例)
代謝および栄養障害						
食欲不振	2 (3.0)	5 (7.2)	7 (10.1)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	3 (4.5)	14 (20.3)	19 (27.5)	0	0	2 (2.9)
皮膚乾燥	1 (1.5)	7 (10.1)	7 (10.1)	0	0	0
発疹 NOS	1 (1.5)	15 (21.7)	6 (8.7)	0	3 (4.3)	0
精神障害						
不眠症	5 (7.5)	5 (7.2)	7 (10.1)	0	0	1 (1.4)

例数 (%), 2008 年 6 月 26 日データカットオフ

重篤な有害事象は、プラセボ群 14/67 例 (20.9%)、5 mg 連日投与群 28/69 例 (40.6%)、10 mg 周期投与群 31/69 例 (44.9%) に認められた。内訳は、10 mg 周期投与群で、深部静脈血栓症、及び好中球減少症各 4 例 (5.8%)、血小板減少症 3 例 (4.3%)、肺炎 NOS、肺塞栓症、急性心筋梗塞、及び背部痛各 2 例 (2.9%)、発熱、疲労、粘膜の炎症 NOS、全身健康状態低下、気管支肺炎 NOS、蜂巣炎、丹毒、肛門周囲膿瘍、腎盂腎炎 NOS、敗血症性ショック、尿路感染 NOS、鼻出血、錯乱状態、気分変動 NOS、心不全 NOS、心筋梗塞、頻脈性不整脈、腹痛 NOS、上部腹痛、便秘、下痢 NOS、胃腸炎 NOS、大腿骨頸部骨折、高血糖 NOS、急性骨髄性白血病 NOS、乳癌 NOS、脳出血、昏睡、腎仙痛、腎不全 NOS、動脈閉塞、低血圧 NOS、起立性低血圧、静脈性潰瘍 NOS、貧血 NOS、自己免疫性血小板減少症、発熱性好中球減少症、血球貪食症候群、骨髄抑制、汎血球減少症、脾腫、関節運動範囲減少、筋骨格痛、及び蕁麻疹 NOS 各 1 例 (1.4%) であり、5 mg 連日投与群で、血小板減少症 5 例 (7.2%)、発熱、及び好中球減少症各 4 例 (5.8%)、貧血 NOS 3 例 (4.3%)、肺炎 NOS、肺塞栓症、心不全 NOS、急性骨髄性白血病 NOS、及び発熱性好中球減少症各 2 例 (2.9%)、無力症、全身浮腫、胸痛、転倒、丹毒、感染 NOS、下気道感染 NOS、気道感染 NOS、ブドウ球菌性敗血症、尿路感染 NOS、尿路性敗血症、呼吸困難 NOS、低酸素症、嚥下性肺臓炎、呼吸不全、心房細動、下痢 NOS、腸重積症、歯の障害 NOS、損傷 NOS、輸血反応、コントロール不良の糖尿病、高血糖 NOS、低血糖症 NOS、白血病 NOS、転移性肺癌、腎不全 NOS、尿失禁、深部静脈血栓症、静脈炎 NOS、筋痛、及び壊疽性膿皮症各 1 例 (1.4%) であり、プラセボ群で、発熱 2 例 (3.0%)、無力症、細菌性関節炎、気管支肺炎 NOS、肺炎 NOS、急性呼吸窮迫症候群、呼吸困難 NOS、胸水、肺線維症、妄想性障害、身体型、自殺企図、心房粗動、白内障、胃腸出血 NOS、脊椎骨折 NOS、栄養障害 NOS、急性骨髄性白血病 NOS、坐骨神経痛、尿道小丘、及び深部静脈血栓症各 1 例 (1.5%) であった。このうち、10 mg 周期投与群の好中球減少症 4 例、血小板減少症 3 例、深部静脈血栓症 2 例、貧血 NOS、発熱性好中球減少症、血球貪食症候群、骨髄抑制、汎血球減少症、心不全 NOS、心筋梗塞、便秘、発熱、蜂巣炎、背部痛、肺塞栓症各 1 例、5 mg 連日投与群の好中球減少症、血小板減少症各 4 例、発熱性好中球減少症 2 例、深部静脈血栓症、貧血 NOS、心不全 NOS、下痢 NOS、全身浮腫、丹毒、感染 NOS、下気道感染 NOS、肺炎 NOS、低血糖症 NOS、急性骨髄性白血病 NOS、肺塞栓症各 1 例は、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、プラセボ群 3/67 例 (4.5%)、5 mg 連日投与群 11/69 例 (15.9%)、10 mg 周期投与群 6/69 例 (8.7%) に認められた。内訳は 10 mg 周期投与群で心筋梗塞、急性骨髄性白血病 NOS、血球貪食症候群、好中球減少症、肺炎 NOS、腎不全 NOS、肺塞栓症、及び深部静脈血栓症各 1 例 (1.4%) であり、5 mg 連日投与群で好中球減少症 4 例 (5.8%)、心房細動、急性骨髄性白血病 NOS、白血病 NOS、転移性肺癌、貧血 NOS、膿疱性皮疹、低血糖症 NOS、筋痛、発疹 NOS、及び深部静脈血栓症各 1 例 (1.4%) であり、プラセボ群で動悸、急性骨髄性白血病 NOS、及び妄想性障害、身体型各 1 例 (1.5%) であった。このうち、10 mg 周期投与群の血球貪食症候群、深部静脈血栓症、心筋梗塞、肺塞栓

症各 1 例、5 mg 連日投与群の好中球減少症 3 例、低血糖症 NOS、貧血 NOS、膿疱性皮疹、筋痛、発疹 NOS、深部静脈血栓症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

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

現在、確認中である。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、確認中である。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の「5 番染色体長腕部異常を伴う骨髄異形成症候群による貧血」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、骨髄異形成症候群の貧血治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。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 7 月 2 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 10 月 28 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、5 番染色体長腕部の腕内部位 q31 の細胞遺伝学的欠失（以下、del (5) (q31)）を伴う、国際予後スコアリングシステム（International Prognostic Scoring System: IPSS）によるリスク分類で低リスク又は中間-1 リスクに該当する、赤血球輸血依存の骨髄異形成症候群（以下、MDS）患者を対象とした、海外第Ⅲ相試験（CC-5013-MDS-004 試験（以下、MDS-004 試験））において、主要評価項目として設定された「赤血球輸血依存からの離脱（連続 182 日以上）の割合」について、プラセボに対する本薬の優越性が検証され、血中 Hb 濃度の変化量についても本薬の有効性が示唆されたことから、当該患者に対する本薬の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。

- ・ MDS 患者において、全生存期間の情報も重要であるものの、低リスク又は中間-1 リスクの MDS においては、貧血による赤血球輸血依存は臨床上的重大な問題であることから、有効性の評価項目を「赤血球輸血依存からの離脱（連続 182 日以上）の割合」とすることに問題はない。
- ・ 赤血球輸血依存からの離脱を生命予後の代替指標として評価しているわけではなく、本薬が生命予後に及ぼす影響は不明であることは情報提供する必要がある。
- ・ 現時点では、本薬による細胞遺伝学的反応の臨床的意義が不明であることは、的確に情報提供する必要がある。

機構は、本薬の生命予後に及ぼす影響及び本薬投与による細胞遺伝学的反応の臨床的意義は不明であることを、情報提供用資材を用いて医療現場に適切に情報提供するよう指示し、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、本薬の MDS 患者での安全性を検討した結果、多発性骨髄腫（以下、MM）患者において本薬に特徴的な有害事象であると判断した事象（血液毒性（骨髄抑制）、静脈血栓塞栓症、末梢性ニューロパチー、間質性肺疾患、心臓障害、甲状腺機能低下症、アレルギー／過敏症、創傷治癒遅延及び血管新生抑制作用に伴う事象及び腫瘍崩壊症候群（以下、TLS）、「平成 22 年 5 月 12 日付審査報告書 レブラミドカプセル 5mg」参照）の発現には、MDS 患者でも同様に注意すべきであり、好中球減少症及び血小板減少症については特に注意が必要であると判断した。しかしながら、造血器腫瘍に対する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行われるのであれば、MDS 患者においても忍容可能であると判断した。

また、現時点で得られているデータからは、本薬投与による急性骨髄性白血病（以下、AML）への移行リスクの亢進は明確ではないものの、MDS 患者では注目すべき有害事象の一つとして製造販売後に引き続き情報収集が必要と考える。

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

- 日本人 MDS 患者では、欧米人 MDS 患者に比べて白血球数及び血小板数がより低値の患者が多いことが報告されている（Blood 2005; 106: 2633-40）。また、製造販売後には、国内臨床試験の対象患者の投与前血球値（好中球数 750/ μ L 以上、血小板数 50,000/ μ L 以上）より低値を示す患者に対する使用も予想されることから、本薬投与による重篤な血球減少は臨床試験成績以上の頻度で認められる可能性が考えられる。したがって、本薬の副作用である好中球減少症及び血小板減少症には特に注意が必要であり、休薬・減量・中止の目安、及び臨床試験で認められた本薬中止後の血球回復の推移を適切に情報提供する必要がある。

機構は、本薬投与時の好中球減少症及び血小板減少症を含む有害事象の管理に関して、MDS-004 試験を参考とした休薬・減量・中止の目安等を医療現場に適切に情報提供及び注意喚起するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、機構は、審査報告（1）作成段階で照会中であった細胞遺伝学的反応と安全性の関係について、以下のとおり確認した。

申請者は、MDS-004試験において、細胞遺伝学的異常の進行（定義：新たな染色体異常の出現、又は新たな異常クローンの出現）が認められた患者の割合が、プラセボ群に比較して本薬群で高かった（下表）ことについて、群間で有意な差はなかったが、プラセボ群では早期に試験中止となった患者が多く、治験薬投与観察期間（治験薬投与期間中央値：プラセボ群16.0週、5mg連日投与群18.0週及び10mg周期投与群50.0週）が本薬群で長かったことが一因と考える、と説明している。

MDS-004試験での細胞遺伝学的異常の進行（MITT集団、二重盲検期）

	評価例数	細胞遺伝学的異常の進行 が認められた患者数 (%)	p値 (χ^2 検定)
プラセボ群	51	5 (9.8)	—
5mg連日投与群	46	9 (19.6)	0.1719
10mg周期投与群	41	8 (19.5)	0.1839

また、細胞遺伝学的反応別のAMLへの移行状況は下表のとおりであり、申請者は、現段階では細胞遺伝学的反応とAMLへの移行の関連は明らかでないものの、本薬により赤血球反応や細胞遺伝学的改善が認められない患者、及び本薬による治療中に赤血球反応の消失や細胞遺伝学的異常の進行が認められた患者では、他の治療法と同様に必要に応じて骨髄検査等を実施し、AMLへの移行に留意することが重要であると説明している。

細胞遺伝学的反応別のAMLへの移行状況（MDS-004試験、ITT集団）

用法・用量群	プラセボ群 n = 67	5mg 連日投与群 n = 69	10mg 周期投与群 n = 69
細胞遺伝学的メジャー反応*	NA/0 (NA)	0/9	2/15 (13.3)
細胞遺伝学的マイナー反応†	NA/0 (NA)	0/4	0/12
細胞遺伝学的反応なし	5/40 (12.5)	5/30 (16.7)	3/23 (13.0)
評価不能	1/27 (3.7)	2/26 (7.7)	0/19

上記の MDS-004 試験成績を踏まえ、本薬投与による AML 移行リスクの亢進について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ ベースラインの染色体異常の種類によって AML への移行リスクが異なる可能性もあることから、臨床試験で本薬が投与された患者の染色体異常の種類について情報提供することが望ましい。
- ・ 本薬投与開始後の細胞遺伝学的反応や細胞遺伝学的異常の進行の臨床的意義は明確でないことから、本薬投与中に骨髄検査を定期的実施することを推奨する根拠はなく、骨髄検査は血球減少の進行等の新たな検査値異常の出現時や休薬・中止時等、日常診療で実施されるタイミングで検査を行うことで十分と考える。なお、当該検査結果については、製造販売後調査の中でも情報収集することが適切と考える。
- ・ 本薬投与による AML への移行リスクの亢進は現時点では不明である。しかしながら、del (5) (q31) を伴う MDS 患者を対象に、本薬投与後の細胞遺伝学的反応と AML への移行リスク等についての検討では、血液学的及び細胞遺伝学的効果が低い症例又は再燃例において AML への移行リスクが高い可能性が示唆された、との報告がある (Ann Hematol 2010; 89: 365-74)。また、del (5q) を伴うクローン以外の異常クローン又は p53 mutation 等を有するサブクローンの存在が AML への移行と関連する可能性が示唆されているとの報告 (Haematologica 2009; 94: 1762-6) がある。AML への移行は MDS 患者において着目される有害事象の一つであるため、国内外の製造販売後調査や文献等を含めて引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合は適切に注意喚起等が行われる必要があると考える。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点で得られている試験成績では、本薬による細胞遺伝学的異常の進行と AML への移行リスクの亢進との関連性を厳密に評価することには限界があり、本薬投与中に細胞遺伝学的異常が進行することの臨床的意義は不明であると考え

る。したがって、機構は、本薬投与中の骨髄検査は他の治療法と同様に必要に応じて実施することで差し支えないと考えるものの、本薬による細胞遺伝学的異常の進行や AML への移行リスクの亢進に関して現時点で得られている知見を医療現場に情報提供し、製造販売後には本薬投与中の細胞遺伝学的異常に関する情報について情報収集する必要があると考える。機構は、上記の情報提供・収集を行うよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

なお、機構は、審査報告 (1) 作成段階で照会中であつた、本薬投与中の患者若しくはパートナーの妊娠の有無、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に関する最新情報として、以下の内容を確認した。

申請者により、2010 年 4 月 26 日付の報告内容 (「平成 22 年 5 月 12 日付審査報告書 レブラミドカプセル 5mg」参照) 以降、2010 年 6 月 15 日時点で、新たに海外において女性患者の妊娠が 2 例 (症例 1 及び 2)、パートナーの妊娠が 1 例 (症例 3) 報告された。

症例 1 は、20■年■月～20■年■月■日まで本薬を服薬していた女性患者であり、20■年■月■日に妊娠 7 週であることが判明したとの情報が 2010 年 5 月 29 日付で得られた。なお、患者は妊娠中絶を望んでいないとのことであるが、その後の情報は得られていない。

症例 2 は、20■年■月～20■年■月まで本薬を服薬していた女性患者であり、20■年■月■日に妊娠反応検査により妊娠が確認されたとの情報が 2010 年 6 月 9 日付で得られた。当該患者は、人工妊娠中絶を希望しており、実施予定である。

症例 3 は、20■年■月■日まで本薬を服用していた男性患者のパートナーであり、妊娠 3 カ月である旨の情報が 2010 年 6 月 9 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。

(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各種成書における記載内容を踏まえ、本薬は del (5) (q31) を伴う赤血球輸血依存の低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者に対する治療選択肢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「5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」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。

- ・ IPSS によるリスク分類の中間-2 リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していないこと。
- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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。

- ・ 染色体異常部位 (del (5) (q31)) の特定は困難な場合があり、G 分染法の技術的問題に加えて、FISH 法や Single nucleotide polymorphism array 法でのみ検出される症例が存在することが報告されている (Leuk Res 2010; 34: 447-53)。しかし、「5 番染色体長腕部欠失」を伴う MDS の診断は、殆どの症例において日常診療の範囲内で可能と思われる。
- ・ MDS においては 5 番染色体の転座も存在することから (Blood 2007; 110: 4385-95)、「異常」よりも「欠失」の表記が適切である。
- ・ 5 番染色体モノソミー等、本薬の投与対象でない染色体異常が明確に判断できるよう情報提供することが望ましい。
- ・ 臨床現場では本薬の細胞遺伝学的効果が期待されているが、臨床試験成績からは本薬の細胞遺伝学的効果及びその臨床的意義は不明であることから、主要評価項目として有効性が検証された項目は赤血球輸血依存からの離脱であることを的確に情報提供し、適切な投与対象が選択されるよう注意喚起する必要がある。
- ・ 慢性骨髄単球性白血病 (以下、CMML) については、MDS-007 試験及び MDS-004 試験では、白血球数が 12,000/ μ L 以上の症例を除いて組入れ対象とされていたため、本薬の投与対象として差し支えない。しかしながら、FAB 分類では MDS の病型の一つに含まれていた CMML は、WHO 分類では MDS とは別の病型として分類されている。MDS の病型分類として、FAB 分類に加え、WHO 分類が用いられる機会も多くなってきていることから、投与対象となる病型について分かり易く情報提供する必要がある。
- ・ MDS のリスク分類については、国内外の臨床試験で用いられた IPSS 以外に、WHO 分類に基づく予後スコアリングシステム (the WHO classification-based prognostic scoring system : WPSS) があり、また今後新たなリスク分類が提唱されることも予想されるため、承認事項である効能・効果にリスク分類の規定を含めるべきではない。
- ・ 臨床試験で設定された「輸血依存」の定義は一般的とは言えないことから、効能・効果に「赤血球輸血依存」を設定した場合には、医療現場の混乱を招くと考えられる。
- ・ 「貧血」については、定義が「ヘモグロビン濃度が正常範囲より低値」を指すのか、「貧血に伴う症状の発現」を指すのか解釈によって異なる。また、「赤血球輸血依存」については、「血液製剤の使用指針 (改定版) (平成 17 年 9 月、厚生労働省医薬食品局血液対策課) にも記載のとおり、貧血の進行度や患者の活動状況、合併症等により個々のケースで赤血球輸血の目安は異なる。したがって、「貧血」及び「赤血球輸血依存」のいずれも具体的な一定の基準を明示することは困難であるため、効能・効果に設定する必要はないと考える。ただし、添付文書等においては、臨床試験における投与対象及び主な有効性の結果を情報提供する必要がある。

機構は、以上の専門協議での議論を踏まえ、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よう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、推奨される投与対象及び本薬の主な有効性は赤血球輸血依存からの離脱であることが明確となるように、添付文書の「臨床成績」の項では、MDS-004 試験について、①IPSS によるリスク分類が低リスク又は中間-1 リスクであったこと、②MDS の病型分類として FAB 分類が用いられ、白血球数が 12,000/ μ L 以上の CMMoL は除外されていたこと、③del (5) (q31) を有する MDS 患者が対象となったこと、④「赤血球輸血依存」に関する規定、⑤主要評価項目に関する成績を明記するとともに、他の情報提供用資材も用いて適切に情報提供するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

1) 用法・用量について

機構は、有効性及び安全性に関する検討結果に基づいて、本薬の用法・用量を「通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 10mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項にて、MDS-004 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。また、専門委員から、当該用法・用量は段階を経て検討され、選択されたものではないため、より適切な用法・用量を検討する余地はあるとの意見が出された。

機構は、本薬の臨床開発経緯を踏まえると、より適切な用法・用量を検討する余地はあると考える。しかし、現時点において、有効性及び安全性が検証された上記の用法・用量を設定することは可能と判断し、用法・用量を上記のとおり設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、機構は、審査報告 (1) 作成段階で照会中であった休薬・減量・中止基準の設定経緯について、MDS-007 試験では MDS-003 試験と同一の基準を採用していた一方、MDS-004 試験では MDS-003 試験の安全性の結果を踏まえ改訂されたものであるとの申請者の回答を確認した。加えて、申請者は、MDS-004 試験での設定を踏まえ、MDS 患者における本薬の休薬・減量・中止の目安を以下のように設定する旨を回答し、機構は了承した。

- ・ 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。

※：CTCAE V 3.0

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル***下げた用量で再開。 ・ 測定値が 50,000/ μ L 以上に回復した場合 ・ 7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回以上 25,000/ μ L から 50,000/ μ L であった場合
好中球減少	500/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 500/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル***下げた用量で再開。

※※：再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
用量レベル1	1日1回5mgを連日経口投与する。
用量レベル2	2日に1回5mgを経口投与する。
用量レベル3	1週間に2回5mgを経口投与する。

2) 腎機能障害患者の用法・用量について

機構は、既に評価されたMMと同様に（「平成22年5月12日付審査報告書 レブラミドカプセル5mg」参照）、腎機能障害を有するMDS患者に対しても、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、腎機能障害患者に対しては用量調節を考慮すべき旨の注意喚起を行うとともに、「薬物動態」の項に、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・用量の目安を参考情報として記載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より支持された。

機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項、及び「薬物動態」の項について、上記の内容を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、先行するMMを対象として実施予定の全例調査と共にMDSでも同一の調査計画を用い、TLSを除くMMと同様の重点調査項目にMDSからAMLへの移行を加えた製造販売後調査を実施予定と説明している（「審査報告(1)3(ii)<審査の概略>(7)製造販売後の検討事項について」の項参照）。なお、本薬の投与対象である低リスク又は中間-1リスクのMDSでは、腫瘍量は多くないため、TLSの発症は考え難いとする申請者の見解は理解できる。したがって、機構は、del(5q)を伴うMDSでは製造販売後調査の重点調査項目として設定しないことは了承可能と判断した。

機構は、MDSからAMLへの移行については、MDS-003試験及びMDS-004試験において本薬投与開始から年単位経過後の発現例も認められており、比較的長期の観察期間を要することから、MM患者及びMDS患者を対象とした全例調査とは別に、MDS患者のみを対象に、当該調査項目の観察を主目的とする調査を別途計画することが望ましいと判断した。また、本薬の安全性プロファイルにMMとMDSとで大きな違いはないと考えられることから（「審査報告(1)3(ii)<審査の概略>(3)1疾患別の安全性の差異について」の項参照）、全例調査の登録症例数をMM患者の1,500例に加えて250例のMDS患者を設定する必要性は乏しいと判断した。ただし、提示された重点調査項目に加えて、MDS患者を対象とした調査では、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た。

- ・ 本薬投与前の赤血球輸血量及び輸血頻度
- ・ 病型分類（FAB分類及びWHO分類）
- ・ 離脱持続期間（離脱時期、再発時期）
- ・ AMLへの移行に関する既知のリスク因子（IPSSによるリスク分類、細胞遺伝学的異常の種類等）

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。

- ・ 本薬による治療経過中の細胞遺伝学的異常についても、日常診療で得られた検査結果を情報収集することが望ましい。

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。

MDS患者を対象とした製造販売後調査については、MMと同一の調査計画を用いた全例調査に加えて、全例調査に登録された全てのMDS患者を対象として本薬投与開始から3年間におけるMDSからAMLへの移行を確認するための特定使用成績調査を別途計画する。

MMと同一の調査計画を用いた全例調査における登録症例数は、対象疾患に関わらず1,500例、解析対象症例数は1,000例と設定する。登録症例数の対象疾患別の内訳は、MM患者約1,400例、MDS患者約100例と推定している。なお、3サイクル(約3カ月)までの調査票を固定した症例が500例以上(内訳(推定):MM患者約410例、MDS患者約90例)収集された時点で中間解析を実施し、調査計画の変更の要否、登録予定症例数等の適否について検討する予定である。加えて、当該中間解析結果を基に、MDSからAMLへの移行に関する特定使用成績調査計画の変更の要否についても検討する予定である。

また、MDSからAMLへの移行に関する特定使用成績調査における観察期間は、MDS患者における本薬未投与時のAMLへの移行率が5年で25~35.5%と報告されており(Leukemia research 2009; 33 Sup1, Haematologica 2005; 90: 1168-78, Blood 1997; 89: 2079-88)、本薬投与によって、未投与時よりも早期にAMLへ移行した症例の発現状況を確認することを目的として、本薬投与開始から3年間と設定したが、本薬投与開始から2年までの調査票が固定した時点で中間解析を実施し、観察期間等の適否を検討する予定である。

なお、製造販売後調査の実施状況については原則2週間に1回、解析結果については、作成後速やかに申請者のウェブサイトを用いて、医療現場に適切かつ迅速に情報提供することを予定している。

機構は、回答を了承した。

また、機構は、専門協議での議論も踏まえ、製造販売後調査において、以下の事項について情報収集が可能となるように調査票を工夫するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

- ・ 本薬投与前の赤血球輸血量及び輸血頻度
- ・ 病型分類 (FAB分類及びWHO分類)
- ・ 離脱持続期間 (離脱時期、再発時期)
- ・ AMLへの移行に関する既知のリスク因子 (IPSSによるリスク分類、細胞遺伝学的異常の種類等)
- ・ MDSに対する前治療歴
- ・ 本薬投与開始までのMDSの罹病期間
- ・ 本薬投与中の骨髄検査及び細胞遺伝学的検査に関する情報

(6) その他

1) 本薬の承認事項一部変更承認申請の経緯

本申請については、平成21年10月28日に承認申請された資料を基に専門協議を実施したが、本薬が、平成21年6月26日付で別途承認申請されていた「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の効能・効果にて承認されたことに伴い、平成21年10月28日申請時と同一の非臨床試験及び臨床試験の試験成績に関する資料(本薬の初回承認申請時の資料と重複する資料は省いている)を添付資料として、平成22年7月1日に申請区分1-(4)及び(6)の承認事項一部変更承認申請がなされた。

III. 審査報告(1)の追記

審査報告(1)作成時に確認中であった資料適合性調査結果及び機構の判断については、以下のとおりである。

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き審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.2.2、5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 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、造血器腫瘍に対する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。なお、再審査期間は平成 32 年 6 月 24 日まで（残余期間）とすることが適当であると判断する。

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

(下線部追加)

[用法・用量] 再発又は難治性の多発性骨髄腫
デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 10mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[承認条件] 1.本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レブラミド適正管理手順」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。

[警告] (変更なし)

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あるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないこと。
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こと。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]（下線部追加）

再発又は難治性の多発性骨髄腫

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

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

1. IPSSによるリスク分類の中間-2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]（下線部追加）

1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫では、本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。
2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫では、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
3. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
4. 高脂肪食摂取後の投与によってAUC及びC_{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。

※：CTCAE V 3.0

再発又は難治性の多発性骨髄腫での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	30,000/ 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番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル ^{※※} 下げた用量で再開。 ・測定値が50,000/ μ L以上に回復した場合 ・7日以上の間隔をあけて測定値が2回以上25,000/ μ Lから50,000/ μ Lであった場合
好中球減少	500/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が500/ μ L以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル ^{※※} 下げた用量で再開。

※※：再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
用量レベル1	1日1回5mgを連日経口投与する。
用量レベル2	2日に1回5mgを経口投与する。
用量レベル3	1週間に2回5mgを経口投与する。