

## 審査報告書

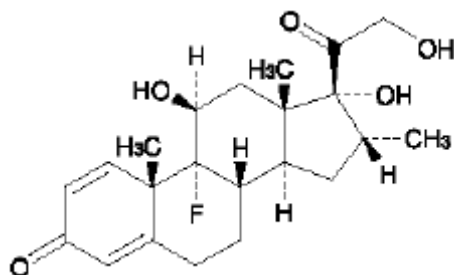
平成 22 年 5 月 12 日

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]	レナデックス錠 4mg
[一 般 名]	デキサメタゾン
[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 錠中にデキサメタゾン 4mg を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[化学構造]	



分子式：  $C_{22}H_{29}FO_5$

分子量： 392.46

化学名： 9-Fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione

[特 記 事 項]	迅速審査（薬食審査発第 1214 第 5 号、平成 21 年 12 月 14 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知） 「適応外使用に係わる医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請
[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]            レナデックス錠 4mg

[一 般 名]            デキサメタゾン

[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、本剤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。

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、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]            多発性骨髄腫

[用法・用量]            通常、成人にはデキサメタゾンとして **40mg** を 1 日 1 回、4 日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

## 審査報告 (1)

平成 22 年 2 月 26 日作成

### I. 申請品目

[販売名]	レナデックス錠 4mg
[一般名]	デキサメタゾン
[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 錠中にデキサメタゾン 4mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	レナリドミドとの併用による再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療
[申請時用法・用量]	通常、成人にデキサメタゾンとして 40mg を 1 日 1 回、28 日を 1 サイクルとして、その 1~4 日、9~12 日、17~20 日目に経口投与する。これを 4 サイクル繰り返す。5 サイクル目以降は、デキサメタゾンとして 40mg を 1 日 1 回、1~4 日目に経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。本剤はレナリドミド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) 本剤の概要

デキサメタゾン（以下、DEX）は、抗炎症作用や抗アレルギー作用を始め、糖・タンパク・脂質等の代謝、生体の免疫反応等に影響を及ぼすこと等、種々の薬理作用が知られており、また、細胞周期停止作用及びアポトーシス誘導作用により腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、DEX を有効成分とする既承認の錠剤（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」）は様々な効能・効果を有しており、悪性腫瘍については「悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患）、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移」が承認されている。一方、DEX のリン酸ナトリウムエステルを有効成分とする既承認の注射剤（販売名：オルガドロン注射液、デキサート注射液、デカドロン注射液（容れ目の記載は省略する。)) では悪性腫瘍について錠剤の効能・効果に加えて「以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 多発性骨髄腫」の効能・効果が承認されている。

多発性骨髄腫（以下、MM）に対しては、DEX 大量療法等の DEX の高用量投与を要するレジメンを用いた治療が行われている。しかしながら、本邦で承認されている経口 DEX 製剤において MM に対する効能・効果は未承認であり、また含量が 0.5mg の製剤のみのため、当該レジメンにおいて既承認の錠剤を MM に使用する場合には大量の錠数を服用する必要がある。

本剤は、Merck KGaA 社（オーストリア）により製造されている、DEX を 4mg 含有する錠剤であり、2010 年 1 月末時点で「Fortecortin® Tabletten 4 mg」として、抗悪性腫瘍剤投与に伴う嘔吐に対する予防と治療、活動性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等を効能・効果として欧州 6 カ国で承認・販売されている。なお、MM の効能・効果が承認されている国・地域はない。

## (2) 開発の経緯等

海外では、再発又は難治性の MM 患者に対してサリドマイドと DEX の併用投与でサリドマイド単独投与に比べて高い奏効率が得られたとの報告 (Ann Oncol 2001: 12; 991-5) に基づき、再発又は難治性 MM 患者を対象として経口 DEX 製剤の大量療法に対するレナリドミドと経口 DEX 製剤 (機構注: 2 試験のうち 1 つの試験で経口 DEX 製剤として本剤が用いられた。) 併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅲ相試験 2 試験が 2003 年 2 月及び同年 9 月から、米国 Celgene 社によりそれぞれ実施された。

国内では、2007 年 7 月より MM 患者を対象としてレナリドミドと本剤併用投与による第Ⅰ相試験が実施された。

今回、本剤の承認申請にあたり、申請者は上記試験成績に加えて、教科書、ガイドライン、公表論文等を基に検討を行った結果、経口 DEX 製剤である本剤の MM に対する有用性は期待し得るとして、平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号・医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づき本剤の承認申請がなされた。

日本血液学会より、本剤及びレナリドミド水和物の MM を適応とした承認の要望書が厚生労働大臣宛に提出されている。また、厚生労働省医薬食品局審査管理課より、保健衛生上特に審査及び調査を迅速に進める必要性が高い品目として、迅速処理の通知が機構宛発出されている (平成 21 年 12 月 14 日付薬食審査発 1214 第 5 号)。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

原薬である DEX はファルマシア アンド アップジョン カンパニー (米国) により原薬等登録番号 221MF10091 として原薬等登録原簿に登録されている。原薬は日局デキサメタゾンに適合しており、原薬の製造工程に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

#### (2) 製剤

##### 1) 製剤及び処方

製剤 (以下、本剤) は 1 錠中に DEX 4mg を含有する錠剤である。本剤の処方を以下に示す。

レナデックス錠 4mg の処方

成分	配合目的	1 錠中の配合量 (mg)
デキサメタゾン	有効成分	4.0
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	
精製白糖	結合剤	
トウモロコシデンプン	結合剤	
クロスボビドン	崩壊剤	
結晶セルロース	崩壊剤	
乳糖水和物	賦形剤	
合計		200.0

##### 2) 製剤開発

錠剤の標準的製造方法 ( ) により本剤は製造されている。

##### 3) 製造方法

本剤は、以下の 4 工程により製造される。

第 1 工程: 工程

スクリーン径 ■mm で篩過した原薬、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、精製白糖、結晶セルロース、クロスポビドン及びステアリン酸マグネシウムを ■後、スクリーン径 ■mm で篩過し、 ■を得る。

第2工程： ■工程

第1工程の ■とスクリーン径 ■mm で篩過したステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠用 ■を得る。

第3工程：打錠工程

第2工程の打錠用 ■を ■打錠機を用いて打錠し、素錠を得る。

第4工程：包装・表示工程

PTP 包装し、紙箱に入れる。

#### 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）、純度試験（類縁物質）、製剤均一性（含量均一性）、溶出性、水分及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

#### 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	保存形態	保存期間
長期保存試験	25℃	60%RH	PTP	36 カ月
中間的試験	30℃	65%RH	PTP	12 カ月
加速試験	40℃	75%RH	PTP	6 カ月

長期保存試験の結果、類縁物質総量の経時的な増加（試験開始時に比べ最大 ■%程度の増加）、及び水分量の増加（試験開始時に比べ最大 ■%）が認められたものの、いずれも品質上問題となる変化には至っていない。

中間的試験及び加速試験においても、類縁物質総量と水分量の変動が認められたものの、いずれも品質上問題となる変化には至っていない。

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

日局デキサメタゾン標準品が使用されている。

#### <審査の概略>

機構は、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、海外では DEX を 8mg 含有する錠剤も承認されていることから、本邦において 8mg 錠を開発する予定について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の開発は、米国 Celgene 社と Merck KGaA 社との契約に基づいており、4mg 錠のみが契約の範囲内である。したがって、現時点では、直ちに 8mg 錠の開発を行うことは不可能であるが、将来的に国内医療機関及び関係者の要望等を踏まえて、4mg を超える高含量製剤の国内開発の必要性を検討し、製造元と協議していきたいと考える。

機構は上記の説明を了承した。

#### 3. 非臨床に関する資料

##### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

DEX は、免疫抑制作用や抗炎症作用等、幅広い薬理作用を有するグルココルチコイドで

ある。DEX を含むグルココルチコイドはリンパ腫細胞及び血液系細胞に対しアポトーシス誘導能を有することから、白血病、悪性リンパ腫及び MM に対する臨床応用が進められてきた。今回の承認申請では、効力を裏付ける試験及び薬力学的相互作用試験としてそれぞれ 2 及び 3 つの報告書が評価資料として提出された。

### (1) 効力を裏付ける試験

#### 1) MM 細胞の増殖に及ぼす影響 (報告書 5422-185)

*in vitro* において、4 種類のヒト MM 由来細胞株に対する DEX 及びビンクリスチン硫酸塩 (以下、ビンクリスチン) の増殖抑制作用が検討された (下表)。

DEX の増殖抑制作用

細胞株	DEX の IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	ビンクリスチンの IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
NCI-H929	4.25±2.1	0.85, 1.17
RPMI-8226	5.62±1.9	0.30, 0.44
OPM-2	25.18±9.3	0.56, 1.01
LP-1	3.82±0.2	1.31, 0.57

n=3、平均値±標準偏差、ただしビンクリスチンは n=2 のため個別値

#### 2) マウス移植モデルにおける細胞増殖抑制 (報告書 H929-e208)

ヒト MM 由来 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 133~140mm<sup>3</sup>) より、DEX 1 又は 10mg/kg を 1 日 1 回 30 日間経口投与し、DEX の腫瘍増殖抑制作用が検討された。陽性対照としてビンクリスチン 1mg/kg が 4 日に 1 回計 3 回静脈内投与された。下式により、TTE (Time to endpoint、腫瘍体積が 2,000mm<sup>3</sup> 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)。

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

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

DEX 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 <sup>3</sup> )	TTE 中央値 (日)	T-C* <sup>1</sup> (日)	%TGD
溶媒対照群	1,602.7±221.6	16.9	—	—
DEX 1mg/kg	1,261.5±687.6	17.7	0.8	5
DEX 10mg/kg	839.2±164.9	24.1	7.2	43
ビンクリスチン 1mg/kg	328.0±59.0	30.9* <sup>2</sup>	14.0	83

DEX 群 5 例、DEX 群以外 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<0.001 (log-rank 検定)

申請者は上記の結果から、有意差は認められないものの *in vivo* でも DEX による腫瘍増殖抑制作用が示されたと説明している。なお、投与期間中に平均体重に 10%以上の減少が認められた投与群はなかった。

#### 3) DEX の作用機序について

申請者は、MM に対する DEX の腫瘍増殖抑制の作用機序についての詳細は明らかになっていないが、公表論文 (Chemotherapy 2004; 50: 190-3、Blood 2000; 96: 2943-50、Oncogene 1997; 15: 837-43) の情報から、アポトーシス誘導と細胞増殖抑制を介していると考えられると説明している。

## (2) 薬力学的相互作用試験

### 1) レナリドミド併用時の MM 細胞増殖抑制作用 (報告書 5286-186)

MM に対する DEX とレナリドミドとの併用を想定して、以下の検討資料が提出されている。

4 種類のヒト MM 由来細胞株に対する DEX とレナリドミド併用時の細胞増殖に及ぼす影響が検討された。OPM-2 細胞株では、DEX とレナリドミドの細胞増殖抑制作用は「相加的」、LP-1 細胞株、NCI-H929 細胞株及び RPMI-8226 細胞株では「一部相加的」であった (機構注: 併用時の増殖阻害率が、単独使用時の 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使用時の和に満たない場合を「一部相加的」と申請者は定義している)。

申請者は、DEX とレナリドミドの併用は DEX 単独での細胞増殖に及ぼす影響を減弱することなく、MM 細胞の増殖を阻害していることが示唆されたと説明している。

なお、今回の承認申請において薬力学的相互作用試験としてヒトバーキットリンパ腫由来細胞株に対する DEX とレナリドミド併用時の *in vitro* 腫瘍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。

### 2) マウス移植モデルにおける細胞増殖抑制 (報告書 SALA-151008)

ヒト MM 由来 MM.1S 細胞株を皮下移植した SCID マウスに DEX 1mg/kg、レナリドミド 25mg/kg 又はボルテゾミブ 0.5mg/kg が 5 日間投与後 2 日間休薬する投与スケジュールでそれぞれ 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)。

DEX とレナリドミド併用時の *in vivo* 腫瘍増殖抑制

投与群	腫瘍体積 (mm <sup>3</sup> )	
	投与 1 日目	投与 20 日目
溶媒対照	212±50	1145±206
DEX 単独	219±53	409±89*
レナリドミド単独	217±52	430±123*
DEX+レナリドミド	205±35	348±54*
ボルテゾミブ単独	216±53	506±79*
DEX+ボルテゾミブ	214±46	412±72*

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

レナリドミド又はボルテゾミブに DEX を併用した場合の腫瘍体積は、それぞれの薬剤の単独群の腫瘍体積を下回る傾向にあったことから、本試験成績は、臨床使用時に DEX をこれらの薬剤に併用することの裏付けとな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、その作用機序は明らかでないものの、MM に対する DEX の有効性は期待できると判断した。

### (1) DEX の有効性について

機構は、非臨床薬理試験成績を以て、DEX 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、DEX による細胞増殖抑制作用が検討され、IC<sub>50</sub> 値は 3.82~25.18nmol/L の範囲であった (「< 提出された資料の概略 > (1) 1) MM 細胞の増殖に及ぼす影響」の項参照)。この他に 7 種類の MM 細胞株でも IC<sub>50</sub> 値が検討されており、EJM 細胞株が 1,000nmol/L 以上 (機構注: 検討された DEX 最大濃度は 1,000nmol/L) であった他は、6 種類の細胞株で 7.7~210nmol/L の範囲であった。臨床試験において、日本人 MM 患者に DEX40mg の単回投与時の C<sub>max</sub> は 499ng/mL (1,274nmol/L)、レナリドミド 25mg

と併用反復投与時の  $C_{max}$  は 523ng/mL (1,333nmol/L) であった (CC-5013-MM-017 試験 (以下、MM-017 試験))。

臨床使用時の DEX の血漿中濃度が、*in vitro* 試験で検討された MM 細胞株の  $IC_{50}$  値を約 6 ~600 倍と上回ることから、DEX の臨床使用時の有効性はこれらの *in vitro* 試験の結果により裏付けられると考える。なお、MM 細胞を移植したマウスでの DEX 血漿中濃度は測定していないため、*in vivo* で腫瘍増殖抑制を検討した結果と臨床使用時の血漿中濃度の比較及び考察はできなかった。

機構は、血漿中薬物濃度について *in vivo* モデルと臨床使用時の直接的な比較はできないものの、体重への影響がみられない投与量 (1mg/kg) で腫瘍増殖抑制作用が認められたこと (「<提出された資料の概要> (2) 1) レナリドミド併用時の MM 細胞増殖抑制作用」の項参照)、複数の MM 細胞株の  $IC_{50}$  値を臨床使用時の血漿中濃度が上回り、臨床使用時に MM 細胞の増殖を抑制するために必要な DEX の曝露を受ける可能性が高いことも併せて、非臨床試験成績から臨床使用時の有効性を期待することは可能と考える。

## (2) DEX の耐性獲得機序について

機構は、DEX の耐性獲得機序を考察するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

DEX 感受性のヒト MM 由来 OPM-2 細胞株及び RPMI-8226 細胞株と DEX 低感受性のヒト MM 由来 OPM-1 細胞株では、グルココルチコイド受容体 (GR) の発現量及び DEX との結合親和性に細胞間で差はなく、各細胞株の DEX への感受性には DEX が GR に結合した後の細胞内シグナル伝達の違いが関与していることが示唆された (Cancer Res 1990; 50: 1873-8)。

上記のように DEX への感受性の異なる細胞株を用いた検討等が行われているが、DEX の耐性獲得機序については不明な点が多く、今後の課題であると考ええる。

機構は、DEX の腫瘍細胞増殖を抑制する機序及び耐性獲得機序は明確にされていないことから、今後、文献での情報収集を含めて、検討を継続していくことが望ましいと考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

DEX の非臨床薬物動態 (PK) について、参考資料としてラットを用いた検討結果及び 4 報の公表論文が提出された。

#### (1) 吸収

DEX の吸収に関する資料は提出されていない。

#### (2) 分布

##### 1) 組織分布

ラットに  $^3H$  標識したデキサメタゾンリン酸エステル 0.1mg/kg (DEX として 0.08mg/kg) を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。投与 5 分後の放射能濃度は肝臓、腎臓の順に高く、脳放射能濃度は血漿中放射能濃度の 5.3% と低く、その他の組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度と同程度か低かった。すべての組織で放射能は速やかに消失し、投与 24 時間後に肝臓以外の組織では 0.01 $\mu$ g/g 組織以下まで低下し、肝臓でも投与 5 分後の値の 1.9% であった。

##### 2) 血漿タンパク結合性及び血球移行性

ヒト、ラット、イヌ及びウシの血漿を用い、 $^3H$  標識した DEX の血漿タンパク結合が検討された結果、放射能の血漿タンパク結合率は DEX 濃度に依存せず、それぞれ 77.4、84.7、72.7 及び 73.8% であった (Biochem Pharmacol 1969; 18: 1655-63)。



ラットに<sup>3</sup>H標識したデキサメタゾンリン酸エステル0.1mg/kg (DEXとして0.08mg/kg) を単回静脈内投与した際、血球中/血漿中放射能濃度比は投与後8時間までは21~27%、投与後24時間では67%であった。

### (3) 代謝及び排泄

#### 1) *in vitro* 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いて DEX の主代謝経路に関する酵素が検討された結果、DEX の主代謝物 6β-水酸化デキサメタゾン及び 6α-水酸化デキサメタゾンの生成には CYP3A4 が関与することが示された (J Pharmacol Exp Ther 1996; 277: 105-12)。

#### 2) 尿及び糞中代謝物と排泄

ラットに<sup>3</sup>H標識したDEX 2μg又は2mgを単回筋肉内投与し、尿及び糞中排泄が検討された (日内分泌会誌 1976; 52: 1243-68)。放射能は48時間までの尿中に投与量の46.8%、糞中に25.6%排泄された。尿中主代謝物は6β-水酸化デキサメタゾンであった。

#### (4) 薬物動態学的相互作用 (酵素誘導)

ヒト肝細胞と DEX 2~250μmol/L を 3 日間インキュベートした際、ミクロソーム中のテストステロン 6β-水酸化活性 (CYP3A4 活性) は DEX 無添加時に比べて 1.7~6.9 倍上昇しており、DEX の主代謝酵素である CYP3A4 の誘導が認められた (Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 356-66)。

#### <審査の概略>

機構は、本申請においては、評価資料として非臨床の PK 試験成績は提出されていない。しかしながら、本剤の臨床使用時の用法・用量は、既承認の経口 DEX 製剤の 2 倍高用量であるが用法は同一であり、既承認製剤の用法・用量と著しく異なるものではないと考えられ、提出された参考資料の情報も踏まえ、DEX の非臨床 PK に関する知見は得られていると判断した。

なお、DEX とレナリドミドとの薬物動態学的相互作用については、臨床試験成績に基づいて検討した (「4 (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照)。

### 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DEX濃度はLC/MS/MS法又はHPLC/UV法により測定された。

#### (1) 絶対バイオアベイラビリティ

##### 1) 海外第 I 相試験 (EMD 5220-011 試験<19■■年■■月~■■月>)

健康成人12例を対象に本剤4mgを単回経口投与及びデキサメタゾンリン酸エステル4mg (DEXとして3.32mg) を静脈内投与し、絶対バイオアベイラビリティ (BA) を検討するクロスオーバー試験が実施された。PKパラメータは下表のとおりであり、絶対BA (平均値±標準偏差) は74.3±13.3%であった。

本剤 4mg 単回経口投与又は静脈内投与時の PK パラメータ

	経口投与	静脈内投与
C <sub>max</sub> (ng/mL)	29.9±6.1	239.8±162.2
t <sub>max</sub> (h)	2.8±1.3	NA
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	251±74	286±88
t <sub>1/2</sub> (h)	4.2±1.6	4.6±1.2
MRT (h)	7.2±1.9	5.5±1.7
CL/F (mL/min)	292±106	258±93

	経口投与	静脈内投与
Vz/F (L)	99.8±32.5	97.2±27.0

平均値±標準偏差、n=12、NA : not applicable

## <審査の概略>

### (1) 本剤のPKに及ぼす食事の影響

機構は、本剤のPKに及ぼす食事の影響を考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本剤のPKに対する食事の影響に関するデータは得られていない。一方、本邦で既承認の経口DEX製剤（販売名：デカドロン錠 0.5mg）では、添付文書において投与時期は規定されておらず、空腹時、食後のいずれでも投与可能と考えられることから、DEXのPKに対する食事の影響は殆どないと考える。したがって、本剤の投与方法に食事時期に関する規定を設定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

申請製剤のPKに及ぼす食事の影響を評価する目的は、申請製剤（製造販売予定製剤）を投与した際の崩壊、溶出過程等を含めたPKに及ぼす食事の影響を検討することであると考える。申請者は有効成分であるDEXについて言及しているが、申請製剤のPKに及ぼす食事の影響を評価及び結論することは困難であり、本剤のPKに及ぼす食事の影響は不明であると考える。

しかしながら、本剤が使用された海外第Ⅲ相試験（CC-5013-MM-010試験（以下、MM-010試験））において、本剤の投与時期（食事時期との関係）は治験実施計画書では規定されていなかったことから、本剤の投与時期を一律に規定するための情報は得られていないと考える。ただし、少なくとも製造販売後の早期に本剤のPKへの食事の影響を評価することが望ましいと考える。

### (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DEXのPKは、単独投与時及びレナリドミド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（EMD 5220-011試験<19■■年■■月～■■月>）

健康成人を対象に本剤4mgを単回経口投与及び静脈内投与した時のPKパラメータは、「(i) <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。

#### (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（本剤のPK解析対象は6例）を対象に、レナリドミドを単独又は本剤と併用投与し、血漿中DEX濃度並びに血漿及び尿中レナリドミド濃度が検討された。レナリドミド単独投与時はレナリドミド10又は25mgを1日1回12日間経口投与することとされ、レナリドミドと本剤併用（レナリドミド/本剤）時はレナリドミド25mgを1日1回11日間（2日目を除く投与初日～12日目）経口投与し、本剤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。

DEXの $t_{max}$ 及び $C_{max}$ は、2日目（単独、初回投与時）と12日目（レナリドミド併用、反復投与時）で大きな違いはなかった（下表）。また、2日目と比べて12日目では、 $AUC_{\tau}$ は24%低下し、 $CL/F$ は36%上昇した。

本剤単独又はレナリドミド併用投与時の DEX の PK パラメータ

	2 日目 (本剤単独)	12 日目 (レナリドミド併用)
$t_{max}$ (h) *	2.5	1.8
$C_{max}$ (ng/mL)	521±168	547±177
$AUC_t$ (ng·h/mL)	3,754±1,599	2,929±1,599
$t_{1/2}$ (h)	4.45±1.71	4.03±1.40
CL/F (mL/min)	194±66	263±78
Vz/F (L)	68.3±15.5	84.3±17.2
AR ( $C_{max}$ ) †	NA	1.06±0.198
AR ( $AUC_t$ ) †	NA	0.77±0.120

平均値±標準偏差、n=6、\*：中央値、†：蓄積比（12 日目/2 日目）、NA：not applicable

レナリドミドへの本剤併用の影響を検討した症例において、血漿中レナリドミドの $t_{max}$ 及び $C_{max}$ の被験者間変動は、投与1日目（レナリドミド単独投与時）に比べて12日目（本剤併用時）に拡大する傾向にあった。加えて、 $AUC$ は投与1日目（レナリドミド単独投与時）と比べて12日目（本剤併用時）で若干低下した（下表）。

レナリドミド単独又は本剤併用投与時のレナリドミドの PK パラメータ

	レナリドミド 25mg		レナリドミド 25mg/本剤	
	1 日目	12 日目	1 日目 (レナリドミド単独)	12 日目 (本剤併用)
$t_{max}$ (h) *	1.0	1.0	1.7	2.8
$C_{max}$ (ng/mL)	642±163	721±109	488±129	469±208
$AUC_t$ (ng·h/mL)	2,835±1,059	2,892±952	2,192±279	1,914±353
$t_{1/2}$ (h)	3.20±0.83	3.26±1.02	2.58±0.38	2.61±0.66
CL/F (mL/min)	162±53	156±45	192±24	223±36
Vz/F (L)	42.0±8.5	41.3±7.3	42.5±5.1	49.3±8.2
CLr (mL/min)	77.9±49.3	78.7±53.1	147±20	152±43
Fe <sub>48h</sub> (%)	46.2±23.7	47.9±23.3	76.7±8.8	68.9±18.1

平均値±標準偏差、n=6、\*：中央値

(3) 申請者による考察

1) 日本人MM患者と白人健康成人のPK

日本人MM患者を対象としたMM-017試験及び白人健康成人を対象としたEMD 5220-011試験のPKパラメータについて、申請者は以下のように考察している。

DEXの $t_{max}$ 及び $t_{1/2}$ は両試験で類似した。また、白人健康成人の $C_{max}$ 及び $AUC_t$ を国内MM-017試験と同一の40mg投与に単純換算した値はそれぞれ298.9ng/mL及び2,452ng·h/mLであり、日本人MM患者での値（それぞれ499ng/mL及び3,528ng·h/mL）に比べて低値を示したことから、白人健康成人と比べて、日本人MM患者ではDEXの曝露量が高い可能性が示唆された。

2) DEXのPKに影響を及ぼす外因性要因

DEXのPKに影響を及ぼす外因性要因として、本剤の欧州の添付文書では、他剤との相互作用について、下表の内容が記載されている。

本剤の欧州の添付文書における薬物相互作用

薬剤名等	臨床症状
エストロゲン（排卵抑制剤など）	コルチコイドの作用が増強されることがある。
制酸剤	水酸化アルミニウムまたは水酸化マグネシウムの併用投与により、デキサメサゾンのバイオアベイラビリティが低下することがある。
リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、バルビツレート、プリミドンなど CYP3A4 を誘導する薬剤	コルチコイドの作用が減弱することがある。
ケトコナゾール、イトラコナゾールなど CYP3A4 を阻害する薬剤	コルチコイドの作用が増強されることがある。

エフェドリン	グルココルチコイドの代謝が促進され、その作用が減弱することがある。
ACE-阻害剤	血液像変化の発現リスクの上昇
強心配糖体	カリウム不足のために強心配糖体の作用が増強されることがある。
塩類利尿薬／下剤	カリウム排泄が促進されることがある。
糖尿病治療薬	血糖値低下作用が減弱することがある。
クマリン誘導体	抗凝固作用が減弱することがある。
非ステロイド性抗炎症剤／抗リウマチ剤、サリチル酸剤、インドメタシン	消化管出血のリスクが上昇する。
非脱分極性筋弛緩剤	筋弛緩作用が長時間持続することがある。
アトロピン、その他の抗コリン作動薬	本剤との併用により眼内圧が上昇することがある。
プラジカンテル	コルチコステロイドとの併用により、血中のプラジカンテル濃度が低下することがある。
クロロキン、ヒドロキシクロロキン、メフロキン	ミオパシー、心ミオパシー等の発現リスクが上昇する。
ソマトロピン	ソマトロピンの作用が減弱することがある。
プロチレリン	プロチレリンの投与により、TSH 上昇が減弱することがある。
シクロスポリン	血中シクロスポリン濃度が上昇する。脳痙攣発作のリスクが上昇する。
検査法に対する影響	アレルギーテストの皮膚反応が減弱することがある。

また、国内で既承認の経口DEX製剤（販売名：デカドロン錠0.5mg）の添付文書の「相互作用」の項では、DEXがCYP3A4の基質及び誘導剤であることが示され、本剤の欧州の添付文書と同様の種々の薬剤が併用注意として挙げられている。

上記を踏まえ、申請者は、本剤の欧州の添付文書及び「デカドロン錠 0.5mg」の添付文書で注意喚起されている薬剤については、本剤との相互作用も同様に留意が必要である旨を説明している。

### 3) DEXのPKに影響を及ぼす内因性要因

DEXのPKに影響を及ぼす内因性要因として、本剤の欧州の添付文書では、重度肝疾患では $t_{1/2}$ が延長するが、DEXの消失に対する腎機能障害の影響は殆どない旨が記載されている。

なお、「デカドロン錠0.5mg」の添付文書には、甲状腺機能低下のある患者及び肝硬変の患者（慢性肝疾患患者）では、「血中半減期の延長がみられ、副作用が起こりやすい」と記載されている。

上記を踏まえ、申請者は、肝機能障害患者及び甲状腺機能低下患者では本剤でも $t_{1/2}$ が延長する可能性があるとして説明している。

#### <審査の概略>

##### (1) 日本人と外国人における本剤のPK

機構は、日本人と外国人におけるDEXのPKの差異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。

日本人MM患者に本剤40mgを単回経口投与したMM-017試験の $t_{max}$ 及び $t_{1/2}$ は、白人健康成人に本剤4mgを単回経口投与したEMD 5220-011試験の値とほぼ同じであった（「(i) <提出された資料の概略> (1) 1) 海外第I相試験、<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、MM-017試験及びEMD 5220-011試験で得られた $t_{max}$ 及び $t_{1/2}$ は、外国人成人被験者に本剤と異なるDEX製剤を1mg単回経口投与した際の文献値（それぞれ2.3及び5.5時間、Biol Psychiat 1997; 41: 574-84）や外国人癌患者にデキサメタゾンリン酸エステル製剤40~200mgを15分間かけて点滴静注したときの $t_{1/2}$ （4時間、Eur J Clin Pharmacol 1987; 32: 593-6）とほぼ同じであった。したがって、DEXの吸収及び排泄には人種差がないことが示唆された。また、DEXの主代謝酵素であるCYP3A4の遺伝的多型が薬物代謝に大きな影響を及ぼさないことから、CYP3A4の遺伝的多型がDEXのPKの人種差を引き起こすことを示すエビデンスは得られていない。以上より、日本人と外国人でのDEXのPKプロファイルに大きな差異はないと考える。

機構は、以下のように考える。

申請製剤を用いた国内 MM-017 試験と海外 EMD 5220-011 試験では、人種以外に投与量、疾患の有無等が異なっており、日本人と外国人における本剤の PK の比較に際しては留意すべきと考える。しかし、両試験の結果、DEX の CL/F 及び Vz/F は外国人健康成人に比べて日本人 MM 患者では低値を示す傾向が認められており、同一用量で補正した際の C<sub>max</sub> 及び AUC は外国人に比べて日本人で高値を示す可能性が示唆されたことから、DEX で既知の有害事象に対しては、本剤投与後にも慎重な観察及び適切な対応が必要であると考えられる。

## (2) DEX とレナリドミドの薬物動態学的相互作用

機構は、レナリドミドが DEX の PK に及ぼす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。

以下の理由に基づき、レナリドミドは DEX の PK に影響を及ぼさないと考える。

- ・ 国内 MM-017 試験において、本剤単独投与時 (2 日目) とレナリドミド併用投与時 (12 日目) の DEX の C<sub>max</sub> 及び t<sub>max</sub> に大きな違いはみられなかったことから、レナリドミドを併用しても DEX の経口吸収性は変化しないと考えられること。
- ・ DEX は CYP3A4 の基質かつ誘導物質であり、主に肝代謝を介して排泄される一方、レナリドミドは CYP の基質、阻害物質、誘導物質のいずれにも該当せず、主に未変化体として尿中排泄されるため、レナリドミドが DEX の排泄に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること。
- ・ MM-017 試験において、本剤単独投与時 (2 日目、初回投与) に比べてレナリドミド併用投与時 (12 日目、反復投与) の DEX の AUC<sub>t</sub> は 24% 低下し、CL/F は 36% 上昇した。しかし、DEX を高用量 (1 回 8mg、1 日 2 回) 経口投与した際には CYP3A4 が誘導されるため (Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 356-66)、MM-017 試験における 2 日目と 12 日目の AUC 及び CL/F の変化は、レナリドミド併用による影響ではなく、本剤反復投与後の代謝酵素誘導に起因した自己代謝能の亢進による可能性が高いと考えられること。

機構は、MM-017 試験において、本剤単独での初回投与時と比べてレナリドミド併用下における反復投与時の DEX の AUC<sub>t</sub> が低下し、CL/F が上昇した点については、レナリドミドと本剤の薬物動態学的相互作用の可能性は否定できないが、本剤の反復投与に伴う代謝酵素誘導も一因と考えられることから、回答を了承した。

## (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 試験及び海外第 III 相試験 1 試験が、参考資料として、海外第 III 相試験及び compassionate use 試験各 1 試験並びに教科書等を用いたエビデンス調査結果が提出された。

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 <sup>†</sup>	主な評価項目
評価	国内	CC-5013-MM-017	I	治療歴のある MM	15	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ LEN10 又は 25mg を 1 日 1 回 21 日間経口投与</li> <li>・ 本剤 40mg 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</li> </ul>	安全性 PK

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	海外	CC-5013-MM-010	III	再発又は難治性のMM	351 ①176 ②175	①LEN/本剤群：LEN25mgを1日1回21日間経口投与、本剤40mg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 ②本剤群：本剤40mg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
参考		CC-5013-MM-009	III	再発又は難治性のMM	352 ①177 ②175	CC-5013-MM-010 試験と同一*	無増悪期間 安全性
		CC-5013-MM-016	Compassionate use	再発又は難治性のMM	1438	CC-5013-MM-010 試験と同一*	安全性

LEN：レナリドミド、†：いずれも28日間を1サイクルとする。\*：DEX製剤は、本剤ではなく他の海外市販製剤が使用されている。

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) 教科書等を用いたエビデンス調査

MMの治療薬としてのDEXの有用性が医学薬学上公知であることを示すために、申請者は、教科書、診療ガイドライン、学術雑誌に掲載された公表論文についてそれぞれ調査を行っている。

#### 1) 教科書

以下の教科書において、MMの治療法として、DEXの単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が記載されている。

- ・ Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2009; p2382
- ・ Williams Hematology 7th edition, McGraw-Hill Medical Publishing, 2006; p1515 他
- ・ DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology 8th edition, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2008; Chapter 54
- ・ Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition, McGraw-Hill Medical Publishing, 2008; p705
- ・ CLINICAL HEMATOLOGY; p641-2
- ・ Blood: Principles and Practice of Hematology 2nd edition, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p903
- ・ 三輪血液病学 第3版; p1613-5
- ・ 臨床腫瘍学 第3版 日本臨床腫瘍学会編 2003; p988-93

#### 2) 診療ガイドライン

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) では、DEX単独投与が、MMの移植適応患者での初期寛解導入療法、移植非適応患者での初期標準化学療法、又は再発若しくは難治性のMMに対する救済療法の一つとして推奨されている。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与も推奨されている。

英国のMMの診断・治療ガイドライン (Br J Haematol 2001; 115: 522-40, Br J Haematol 2005;

132: 410-51) では、DEX単独投与は、重篤な汎血球減少が発現したために化学療法の継続が困難な患者、広範な局所放射線治療が必要な患者又は腎不全患者の初期治療法として、さらに、再発又は難治性のMMの治療法として推奨されている。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に関する記載もなされている。

National Cancer Institute の Physician Data Query (以下、NCI PDQ) では、MM の治療法の一つとして、DEX 単独投与 (1 日 40mg、4 日間連続経口投与) が記載されている。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与についても記載されている。

### 3) 学術雑誌

MEDLINE (1950年～2009年) 及びEMBASE (1974年～2009年) を用いて、「myeloma」を表題に含み、「dexamethasone」について記述されている684報を選定した後、ケースレポート、DEXと他の抗悪性腫瘍剤との併用投与での検討結果、及びDEXが比較対照として報告されている論文を除き(ただし、DEXの上乗せ効果を示した文献は含めることとした。)、さらに申請者が国際的なpeer-review誌であること等も考慮して選択した結果、最終的に3報(Ann Intern Med 1986; 105: 8-11、Blood 1992; 80: 887-90、J Clin Oncol 2003; 21: 16-9) が抽出された。

当該公表論文において、DEX単独投与は、VAD (ビンクリスチン、ドキソルビシン、DEX) レジメンと比較し、奏効率、奏効期間及び生存期間が同程度であったこと、またDEXとサリドマイドとの併用がMM治療に有効であることが記載されている。

また、MMに対する本邦でのDEXの使用実態の調査を目的として、MEDLINEで「Multiple myeloma」、「dexamethasone」、「Japanese」をキーワードとして2009年12月18日時点で検索された63報から、本邦での使用実態を反映しないと申請者が判断した臨床試験報告、ケースレポート等を除き、2000年以降の本邦でのDEX使用に該当すると考えられた論文として以下の5報(日本内科学会雑誌 2007; 96: 2312-8、日本臨床 2007; 65: 2167-76、日本臨床 2007; 65: 2280-4、臨床血液 2005; 46: 1263-72、癌と化学療法 2006; 33: 417-23) を抽出した。当該公表論文では、DEXを含む治療法の殆どが高用量DEX投与又はVADレジメンであり、また、これらの治療法は骨髄腫の初期治療の化学療法として、又は幹細胞移植の寛解導入として記載されている。

#### (2) 評価資料

##### 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 : 2007 年 12 月 11 日データカットオフ、MTD 決定後に新規参加した症例 : 2008 年 12 月 11 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、LEN の単独投与時の最大耐用量 (Maximum Tolerated Dose: MTD) (MTD 決定期) 及び LEN 単独若しくは本剤と LEN と併用 (本剤/LEN) 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 決定後には本剤との併用で LEN 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]

LEN10 又は 25mg を 1 日 1 回 21 日間投与し、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]

LEN 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。本剤は 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: LEN10mg 群 3 例、LEN25mg 群 6 例、治療期: LEN25mg/本剤群 6 例) 全例に治験薬 (LEN: 全例、本剤: LEN10mg 群 2 例、LEN25mg 群 4 例、LEN25mg/本剤群 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、LEN10mg 群に 3 例、LEN25mg 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 (Grade 3 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、LEN の MTD は 25mg と判断され、LEN25mg と本剤 40mg 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
LEN 10mg 群*	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)
LEN 25mg 群	6	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	0 (0)	0 (0)
LEN 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 決定期後に 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] >)

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、本剤単独投与に対する本剤と LEN 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欧州を中心とした海外 50 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、LEN25mg を各サイクルの 1~21 日目に 1 日 1 回経口投与、本剤 40mg 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。

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 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、米国食品医薬局 (以下、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 (本剤/LEN 群 176 例、本剤群 175 例) が intent-to-treat (ITT) 集団とされ、有効性解析対象とされた。

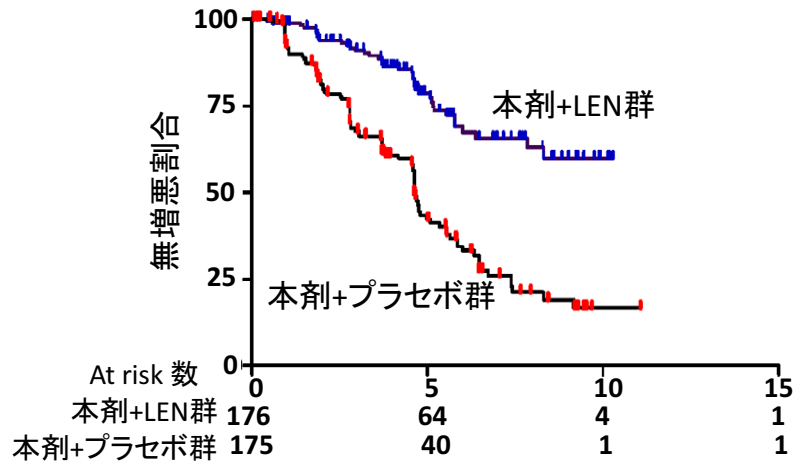
有効性について、TTP の中間解析結果は以下のとおりであり、本剤/LEN 群の本剤群に対する優越性が検証された。なお、病勢進行 (主治医判定) は、Bladé 基準に基づく治療効果判定基準を用いて判定された。



TTP の解析結果 (主治医判定)

	本剤/LEN 群	本剤群
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(本剤/LEN群176例、本剤群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剤/LEN群で17/176例(9.7%)、本剤群で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例ずつ増加し本剤/LEN群18/176例(10.2%)、本剤群19/175例(10.9%)であった。

二重盲検期間での本剤/LEN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、本剤群における死因は、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、本剤/LEN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、本剤群の不明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剤/LEN群及び本剤群各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。

(3) 参考資料

- 1) 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 [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 : 2005年12月15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-010試験と同一の試験デザインにて米国・カナダ55施設で実施された。

2005年12月15日までに治験薬が投与された352例(DEX/LEN群177例、DEX群175

例)において、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 DEX/LEN 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 DEX/LEN 群で更に 3 例増加し 16/177 例 (9.0%) であった。

二重盲検期間での DEX/LEN 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、DEX/LEN 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 DEX/LEN 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。

## 2) 海外 compassionate use 試験 (5.3.5.4.1: CC-5013-MM-016 試験 < 2005 年 9 月 ~ 実施中 [20 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治療歴のある再発又は難治性の MM 患者 1,438 例に LEN 及び DEX4mg 錠 (市販品) が MM-010 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。

### < 機構における審査の概略 >

#### (1) 審査方針について

提出された海外第Ⅲ相試験 (MM-010 試験) では、本剤単独投与を対照に本剤/LEN 併用投与の有効性及び安全性が検討されている。

機構は、提出された資料等を基に、MM 治療において、本剤の有効成分である DEX の有効性及び安全性が医学薬学上公知であるか否かについて検討することとし、評価資料として提出された海外 MM-010 試験については、本剤単独投与と本剤/LEN 併用投与の有効性及び安全性を、国内第Ⅰ相試験 (MM-017 試験) では、日本人 MM 患者での本剤/LEN 併用投与時の安全性を中心に検討する方針とした。

#### (2) MM 治療における DEX の公知性について

機構は、提出された国内外の教科書及び診療ガイドライン等の成書における記載の他、以下の記載を確認した。

- ・ 1967 年に MM に対する高用量コルチコステロイド投与の有効性が報告 (Cancer Chemoter Rep 1967; 51: 179-87) されて以来、高用量コルチコステロイド投与は未治療の MM では 40~50%、再発又は難治性の MM では 25%の奏効率が得られ、奏効例では 16~22 カ月の生存が認められている (Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2009; p2382)。また、高用量 DEX 単独投与についても報告されている (Blood 1992; 80: 887-90、Ann Intern Med 1986; 105: 8-11)。
- ・ 高用量 DEX 単独投与の標準治療への上乗せによる奏効率の向上が報告されている (Ann Intern Med 1986; 105: 8-11)。一方、再発又は難治性の MM に対しては、高用量 DEX 単独投与と VAD レジメンで奏効率に大きな差異はないことも報告されている (Ann Intern Med 1986; 105: 8-11)。しかし、これまでに高用量 DEX 単独投与と VAD

レジメンとの無作為化比較試験成績の報告はない(Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2009; p2382)。

- 1970年以降は、アルキル化剤、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、コルチコステロイド、インターフェロン等の組合せによる多剤併用化学療法が開発され、更に近年では、サリドマイドやボルテゾミブ等の新しい抗悪性腫瘍剤との組合せについて、無作為化比較試験での生存の延長は示されていないものの、既存治療に対する奏効率の向上が報告されており、上記の組合せの薬剤の中に DEX が含まれている (Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition; p2382, Hematology 2009, Am Soc Hematol; 555-86)。
- Cecil Medicine 23rd edition (Saunders Elsevier, 2008; p1432) では、再発又は難治性の MM に対する治療薬として高用量 DEX 単独投与が挙げられている。また、Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition (McGraw-Hill Medical Publishing, 2009; p705) には、移植適応のある MM に対する初期導入治療 (initial cytoreduction) として高用量 DEX 単独投与及び VAD レジメンが挙げられており、再発又は難治性の MM に対する治療として、他の抗悪性腫瘍剤との併用も記載されている。
- NCCN ガイドライン (version 3. 2010) には、未治療の MM、再発又は難治性の MM に対する治療として挙げられている複数の多剤併用化学療法に DEX が含まれており、再発又は難治性の MM に対する治療として DEX 単独投与も含まれている。

機構は、国内外の教科書及び診療ガイドライン等の成書における記載内容を総合的に検討した結果、初発未治療の MM 及び再発又は難治性の MM に対して、DEX は VAD レジメンを始めとした他の抗悪性腫瘍剤との組合せによる多剤併用化学療法、又は単独投与として国内外で広く使用されているキードラッグの一つと考えられ、MM 治療における DEX の有用性は医学薬学上公知であると判断した。

### (3) 提出された臨床試験について

#### 1) 有効性について

再発又は難治性の MM 患者を対象に、本剤/LEN 併用投与の有効性及び安全性が検討された海外第Ⅲ相試験 (MM-010 試験) について、以下のように検討した。

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、本剤単独群に比べて本剤/LEN 併用群で有意に延長したことから、機構は、本剤と LEN の併用時の有効性は期待できると判断した。

また、MM-010 試験の二重盲検期間 (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。

MM-010試験の二重盲検期間におけるTTP (中央判定)

	本剤/LEN群	本剤群
症例数 (ITT 集団) (例)	176	175
病勢進行数 (%)	68 (38.6)	130 (74.3)
TTP 中央値 [95%CI] (週)	52.1 [40.9, -]	20.1 [16.6, 20.7]
ハザード比 [95%CI]	0.324 [0.240, 0.438]	
p 値 (片側) *	< 0.001	

\* : log-rank検定、- : 推定不能

なお、MM-010試験の二重盲検期間における全生存期間 (overall survival: OS) の結果は、下表のとおりである。

MM-010試験の二重盲検期間におけるOS

	本剤/LEN群	本剤群
症例数 (ITT 集団) (例)	176	175
死亡数 (%)	48 (27.3)	60 (34.3)
OS 中央値 [95%CI] (週)	- [-, -]	- [71.6, -]
ハザード比 [95%CI]	0.730 [0.498, 1.070]	
p 値 (片側)*	0.105	

\* : log-rank検定、- : 推定不能

機構は、本剤/LEN併用投与の有効性について、以下のように考える。

MM-010 試験において、本剤単独投与に対して本剤/LEN 併用投与の TTP 延長効果が検証された。本剤/LEN 併用投与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、本剤/LEN 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、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、二重盲検期間における OS についても確認したが、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。

2) 安全性について

MM-010試験（二重盲検期間）での安全性の概要、器官別大分類別の有害事象、いずれかの投与群で複数例に認められた重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は下表のとおりであった。本剤群（175例）と比べて本剤/LEN群（176例）での発現例数が5例以上多かった重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はいずれも肺塞栓症のみであった。

MM-010 試験の安全性の概要

	MM-010 試験 (二重盲検期間 <sup>†</sup> )	
	本剤/LEN群 (176 例)	本剤群 (175 例)
有害事象	176 (100)	175 (100)
Grade3 以上の有害事象	139 (79.0)	114 (65.1)
重篤な有害事象	95 (54.0)	72 (41.1)
中止に至った有害事象	38 (21.6)	28 (16.0)
死亡*	17 (9.7)	18 (10.3)

例 (%), \*: 試験中及び治験薬最終投与後 30 日以内の死亡、† : 2005 年 8 月 3 日データカットオフ

器官別大分類別の有害事象

器官別大分類別の有害事象	MM-010 試験 (二重盲検期間 <sup>†</sup> )	
	本剤/LEN群 (176 例)	本剤群 (175 例)
血液およびリンパ系障害	100 (56.8)	64 (36.6)
全身障害および投与局所様態	145 (82.4)	131 (74.9)
胃腸障害	130 (73.9)	112 (64.0)
皮膚および皮下組織障害	80 (45.5)	65 (37.1)
筋骨格系および結合組織障害	143 (81.3)	121 (69.1)
神経系障害	123 (69.9)	102 (58.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	118 (67.0)	99 (56.6)
感染症および寄生虫症	112 (63.6)	107 (61.1)
精神障害	87 (49.4)	98 (56.0)
代謝および栄養障害	78 (44.3)	63 (36.0)
臨床検査	89 (50.6)	85 (48.6)
眼障害	48 (27.3)	42 (24.0)
血管障害	50 (28.4)	36 (20.6)
腎および尿路障害	32 (18.2)	33 (18.9)
心臓障害	24 (13.6)	24 (13.7)
傷害、中毒および処置合併症	21 (11.9)	13 (7.4)
耳および迷路傷害	17 (9.7)	15 (8.6)
内分泌障害	12 (6.8)	10 (5.7)
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)	9 (5.1)	2 (1.1)
肝胆道系障害	7 (4.0)	3 (1.7)

生殖系および乳房障害	7 (4.0)	3 (1.7)
免疫系障害	0 (0)	1 (0.6)

例 (%)、\* : 2005年8月3日データカットオフ

いずれかの投与群で複数例に発現した重篤な有害事象

重篤な有害事象	MM-010 試験 (二重盲検期間*)	
	本剤/LEN 群 (176 例)	本剤群 (175 例)
血液およびリンパ系障害		
血小板減少症	2 (1.1)	3 (1.7)
貧血 NOS	3 (1.7)	0 (0)
発熱性好中球減少症	2 (1.1)	0 (0)
好中球減少症	2 (1.1)	0 (0)
汎血球減少症	0 (0)	2 (1.1)
心臓障害		
肺浮腫 NOS	1 (0.6)	3 (1.7)
心房細動	2 (1.1)	1 (0.6)
胃腸障害		
下痢 NOS	2 (1.1)	2 (1.1)
下血	0 (0)	2 (1.1)
上部消化管出血	0 (0)	2 (1.1)
全身障害および投与局所様態		
発熱	5 (2.8)	7 (4.0)
衰弱 (General physical health deterioration)	4 (2.3)	1 (0.6)
無力症	2 (1.1)	1 (0.6)
歩行困難	2 (1.1)	0 (0)
他臓器障害	2 (1.1)	0 (0)
四肢浮腫	2 (1.1)	0 (0)
感染症および寄生虫症		
肺炎 NOS	10 (5.7)	6 (3.4)
気道感染 NOS	3 (1.7)	7 (4.0)
敗血症 NOS	2 (1.1)	3 (1.7)
気管支肺炎 NOS	3 (1.7)	0 (0)
蜂窩織炎	1 (0.6)	2 (1.1)
敗血症性ショック	1 (0.6)	2 (1.1)
上気道感染 NOS	3 (1.7)	0 (0)
細菌性関節炎	2 (1.1)	0 (0)
急性気管支炎 NOS	2 (1.1)	0 (0)
带状疱疹	2 (1.1)	0 (0)
葉状肺炎 NOS	2 (1.1)	0 (0)
ニューモシスティス肺炎	2 (1.1)	0 (0)
臨床検査		
血清クレアチニン増加	0 (0)	2 (1.1)
代謝および栄養障害		
高血糖 NOS	3 (1.7)	2 (1.1)
電解質異常	2 (1.1)	0 (0)
高カルシウム血症	0 (0)	2 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	4 (2.3)	1 (0.6)
骨痛	4 (2.3)	0 (0)
筋力低下 NOS	1 (0.6)	3 (1.7)
病的骨折	1 (0.6)	2 (1.1)
骨壊死	2 (1.1)	0 (0)
神経系障害		
脳血管障害	3 (1.7)	2 (1.1)
脊髄圧迫 NOS	2 (1.1)	0 (0)
精神障害		
うつ	2 (1.1)	1 (0.6)
腎および尿路障害		
急性腎不全	4 (2.3)	3 (1.7)
腎不全 NOS	2 (1.1)	3 (1.7)
腎機能障害 NOS	0 (0)	2 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		

肺塞栓症	7 (4.0)	2 (1.1)
呼吸不全	2 (1.1)	0 (0)
血管障害		
深部静脈血栓症	8 (4.5)	5 (2.9)
低血圧 NOS	2 (1.1)	2 (1.1)
静脈炎 NOS	1 (0.6)	2 (1.1)
四肢静脈塞栓症 NOS	2 (1.1)	1 (0.6)

例 (%)、\*: 2005年8月3日データカットオフ

#### いずれかの投与群で複数例に発現した中止に至った有害事象

中止に至った有害事象	MM-010 試験 (二重盲検期間*)	
	本剤/LEN 群 (176 例)	本剤群 (175 例)
血液およびリンパ系障害		
血小板減少症	2 (1.1)	1 (0.6)
貧血 NOS	0 (0)	2 (1.1)
好中球減少症	2 (1.1)	0 (0)
汎血球減少症	0 (0)	2 (1.1)
心臓障害		
肺浮腫 NOS	0 (0)	3 (1.7)
感染症および寄生虫症		
肺炎 NOS	3 (1.7)	1 (0.6)
代謝および栄養障害		
高血糖 NOS	1 (0.6)	2 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害		
筋力低下 NOS	2 (1.1)	2 (1.1)
神経系障害		
脳血管障害	2 (1.1)	0 (0)
神経障害 NOS	2 (1.1)	0 (0)
精神障害		
うつ	1 (0.6)	2 (1.1)
昏迷	2 (1.1)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
肺塞栓症	7 (4.0)	1 (0.6)

例 (%)、\*: 2005年8月3日データカットオフ

機構は、本剤単独投与及び本剤/LEN 併用投与の安全性について、以下のように考える。

本剤投与時の安全性について、MM-010 試験及び MM-017 試験成績を基に検討した。その結果、本剤の安全性プロファイルは、他の海外市販経口 DEX 製剤を MM 患者に高用量単独投与した海外第Ⅲ相試験 (CC-5013-MM-009 試験 (以下、MM-009 試験)) 成績と同様と考えられ、適切な管理下であれば本剤投与時の忍容性は許容可能であること、また本剤/LEN 併用投与については、発現した有害事象は各薬剤で特有の事象で、併用投与により新たな有害事象の発現は認められていないことから、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及び休薬・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、日本人患者でも忍容可能であると判断した。

また、機構は、MM治療においてDEXが多くの多剤併用化学療法レジメンに含まれており、本剤がMMに対して繰り返しかつ比較的長期間投与される可能性もあることから、本剤長期投与時の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

MM-010試験 (二重盲検期間) における初回発現時期別の発現状況を検討した結果、本剤単独群及び本剤/LEN群いずれの投与群においても、169日目 (6カ月) 以降の発現例数が168日目までと比べて大きく増加した事象はなかった。また、本剤投与開始6カ月以降の新規の有害事象の発現も少ないことから、本剤の長期投与による安全性上の特別な問題はないと考える。

機構は、回答を了承した。

#### (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、「(2) MM 治療における DEX の公知性について」及び「(3) 提出された臨床試験について」の項における検討結果を踏まえ、本剤の効能・効果は「多発性骨髄腫」とすることが適切と判断した。なお、機構は、再発又は難治性の MM に対しては、MM-010 試験では、本剤単独投与に比較して LEN との併用投与が良好な有効性を示していることから、LEN の使用が不適切な症例でない限りは、本剤単独投与より本剤/LEN 併用投与が優先して使用されるものとする。加えて、高齢 MM 患者に対する高用量 DEX 投与による初期治療 (initial therapy) は、治療関連死亡に関する報告 (Blood 2006; 107: 1292-8) もあり、高齢者への本剤の使用にあたっては、リスク・ベネフィットをより慎重に判断し、患者選択を行う必要があると考える。

#### (5) 用法・用量について

本剤の申請用法・用量は、提出された臨床試験の設定内容に基づき、「通常、成人にデキサメタゾンとして 40mg を 1 日 1 回、28 日を 1 サイクルとして、その 1~4 日、9~12 日、17~20 日目に経口投与する。これを 4 サイクル繰り返す。5 サイクル目以降は、デキサメタゾンとして 40mg を 1 日 1 回、1~4 日目に経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。本剤は LEN と併用して投与すること。」と設定されていた。

機構は、提出された臨床試験成績に加え、各種成書、公表論文、申請者による臨床実態調査の結果に基づく以下の検討を踏まえ、本剤の用法・用量は「通常、成人にはデキサメタゾンとして 40mg を 1 日 1 回、4 日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。」とし、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「本剤を単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で使用する場合は投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。」の旨を注意喚起することが適切と判断した。

#### 1) 用法・用量について

申請者は、MM-010 試験における本剤単独投与時の用法・用量が適切と判断した理由について、以下のように説明した。

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、各種成書における DEX の用法・用量について、下表のように確認した。

教科書・ガイドライン記載のまとめ (DEX 単独投与)

文献	DEX 単独投与	
	対象	DEX の用法・用量
NCCN の治療ガイドライン (version 3、2010)	再発又は難治性の MM に対する救援療法	記載なし
英国の MM の診断・治療ガイドライン	重篤な汎血球減少があつて化学療法の継続が困難な場合や、広範な局所放射線治療が必要な患者、腎不全患者の初期治療法、再発又は難治性の MM の治療法	記載なし
WINTROBE'S CLINICAL HEMATOLOGY (12th edition)	未治療の MM、再発又は難治性の MM	記載なし
HARRISON'S Principles of INTERNAL MEDICINE (17th edition)	移植適応 MM 患者での初期寛解導入法	40mg を 2 週間間隔で 4 日間投与
Cecil Medicine (23rd edition)	再発又は難治性の MM	40mg を 1~4 日目、9~12 日目及び 17~20 日目に投与

Williams Hematology (7th edition)	自家造血幹細胞移植に伴う大量化学療法 メルファランの毒性に耐えられないような高齢患者	記載なし 記載なし
DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (8th edition)		記載なし 記載なし
Blood: Principles and Practice of Hematology (2nd edition)	INITIAL TREATMENT	記載なし
三輪血液病学 (第3版)		記載なし
臨床腫瘍学 (第3版)		記載なし

### 教科書・ガイドライン記載のまとめ (DEX含有多剤併用化学療法)

文献	DEX 含有多剤併用化学療法		
	対象	レジメン	DEX の用法・用量*
英国の MM の診断・ 治療ガイドライン	大量化学療法前の初 期治療法、腎不全患 者の初期治療法	VAD	記載なし
	再発又は難治性の MM	サリドマイド/DEX/シクロホスファ ミド他	記載なし
WINTROBE'S CLINICAL HEMATOLOGY (12th edition)	移植非適応患者での 標準化学療法	メルファラン/DEX/サリドマイド	1 サイクル 5 週間で、12mg/m <sup>2</sup> を 3 サイ クル目まで 1~4 日目及び 14~18 日目に投 与、及びサイクル 4 以降 1~4 日目に投与
		サリドマイド/リポソーマルドキソ ルピシン/DEX	40mg を 1~4 日目及び 9~12 日目に投与
		ボルテゾミブ/サリドマイド/DEX	20mg を 1~4 日目、9~12 日目及び 17~20 日目に投与
	移植適応患者での寛 解導入法	サリドマイド/ドキソルピシン/DEX	40mg を 1~4 日目、9~12 日目及び 17~21 日目に投与
		ボルテゾミブ/ドキソルピシン/DEX	40mg を 1~4 日目及び 15~18 日目に投与
		ボルテゾミブ/ドキソルピシン/DEX (低用量)	40mg を 1 サイクル目は 1~4 日目、9~12 日目及び 17~21 日目に投与、並びに 2 サ イクル目以降 1~4 日目に投与
	再発又は難治性の MM 治療法	サリドマイド/DEX	40mg を 1~4 日目、9~12 日目及び 17~20 日目に投与、又は 1、8、15 及び 22 日目に 投与
		シクロホスファミド/DEX/サリドマ イド	1 サイクル 28 日間で、20mg/m <sup>2</sup> を 3 サイ クル目まで 1~5 日目及び 14~18 日目に投 与、並びに 4 サイクル目以降 1~5 日目に 投与
		サリドマイド/リポソーマルドキソ ルピシン/DEX	40mg を 1~4 日目及び 9~12 日目に投与
		ボルテゾミブ (低用量) /サリドマイ ド/DEX	1 サイクル 28 日間で、24mg/m <sup>2</sup> を 1、2、 4、5、8、9、11 及び 12 日目に投与
HARRISON'S Principles of INTERNAL MEDICINE (17th edition)	移植適応 MM 患者で の初期寛解導入法	VAD、サリドマイド/DEX	40mg を 4 日間/週で 3 週間投与 (VAD)、 DEX40mg を 2 週間間隔で 4 日間投与 (サ リドマイド/DEX)
		LEN/DEX 他	記載なし
	再発性の MM の治療	LEN/DEX 他	記載なし
Williams Hematology (7th edition)	自家造血幹細胞移植 に伴う大量化学療法 メルファランの毒性 に耐えられないよう な高齢患者	VAD、DT-PACE 他 サリドマイド/DEX	40mg を 4 日間投与 (DT-PACE) 記載なし
	DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (8th edition)	標準的治療法	VAD 1 サイクルを 5 週とし、DEX40mg を 1~4 日目、9~12 日目及び 17~20 日目に投与



Blood: Principles and Practice of Hematology (2nd edition)	INITIAL TREATMENT	VAD	記載なし
三輪血液病学 (第3版)	REFRACTORY DISEASE	VAD 他	記載なし
臨床腫瘍学 (第3版)	初期導入療法	VAD	40mg/body の div1~4 日
	初期治療	VAD	40mg 経口又は点滴の4日間投与、又は 20mg/m <sup>2</sup> を1~4日目、9~12日目及び17~20日目の12日間投与

\*：用量記載のあるレジメンを中心に記載

また、機構は、NCI PDQ (2009-11-23 版) における記載を基に、MM の治療における DEX の用法・用量について以下の内容を確認した。

- DEX は、VAD レジメンと同じスケジュールで 1 日 40mg を 4 日間連日経口投与されている。
- DEX 単独経口投与について、従来の高用量 (1 日 40mg、4 日間投与後 4 日休薬を繰り返す) と低用量 (40mg 以下を週 1 回) を比較する無作為化比較試験は実施されていない。
- 高用量 DEX 単独投与は、メルファランの試験で感染リスクの増加と関連したが、標準用量のステロイドと比べて効力に差は認められなかった (Br J Haematol 2007; 136: 203-11)。
- 米国及び欧州で現在実施中のほぼすべての臨床試験では、他の抗悪性腫瘍剤との併用の有無に関わらず、DEX は低用量のスケジュールで投与されている。

さらに、機構は、NCCN ガイドラインで未治療及び再発又は難治性の MM 患者に対する治療法として推奨されている DEX 含有多剤併用化学療法における DEX の用法・用量について、推奨の根拠とされた公表論文を調査した結果、上記の各種成書における設定内容と同様であることを確認した。

なお、申請者より提出された MM 治療に対する DEX 単独投与の国内使用実態調査 (20 年 月) を 医療機関の血液内科医師 名を対象に実施した結果では、DEX 単独投与での 1 日用量は、錠剤、注射剤ともに 40mg 又は 20mg が多く、用法としては連続 4 日間投与が多かったが、1 サイクルの期間 (1 カ月あたりの投与期間) は医師により様々であった。

機構は、以上の結果を踏まえて、本剤の用法・用量について、以下のように考える。

提出された MM-010 試験及び MM-017 試験において、本剤は「デキサメタゾンとして 40mg を 1 日 1 回、28 日を 1 サイクルとして、その 1~4 日、9~12 日、17~20 日目に経口投与する。これを 4 サイクル繰り返す。5 サイクル目以降は、デキサメタゾンとして 40mg を 1 日 1 回、1~4 日目に経口投与する。」と設定され、有効性、安全性及び忍容性が確認された。一方、各種成書における DEX の用法・用量は、1 サイクルの期間や投与サイクル数が、レジメンや投与対象 (移植適応の有無等) によって異なっているが、1 日 20~40mg を最大 4 日間の連日投与で用いられていることを確認した。

上記の内容に加え、本剤はがん化学療法に十分な知識と経験のある医師が最新の知見等に基づいて適切に使用される薬剤であることを踏まえ、本剤の用法・用量は、「通常、成人にはデキサメタゾンとして 40mg を 1 日 1 回、4 日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。」とし、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「本剤を単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で使用する場合の投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること」の旨を注意喚起することが適切と判断した。

なお、MM-010 試験及び MM-017 試験における本剤の用法・用量の設定及びその結果につ

いては、資材等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

## 2) 本剤の減量・休薬について

機構は、本剤／LEN 併用投与時の安全性情報は限定的であるため、本剤／LEN 併用投与が検討された MM-010 試験及び MM-017 試験で設定された用量調節基準については、資材等を用いて適切に情報提供することが必要と考える。

### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、LEN との併用投与に関しては、日本人での投与経験が国内 MM-017 試験の 6 例と極めて限られていることから、本邦における本剤／LEN 併用時の安全性及び有効性を確認することを目的として、本剤／LEN 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、中毒性表皮壊死融解症、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腫瘍崩壊症候群及び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、重点調査項目に挙げた事象（催奇形性を除く）中、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た。

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剤／LEN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%）が本剤／LEN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本剤／LEN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た。

また、申請者は、本剤／LEN 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観察期間である 6 カ月を超えて（7 サイクル以上）使用された 300 例（本剤／LEN 投与開始 3 年後の解析症例数：約 150 例）を対象とした最長 3 年間の長期使用に関する調査も計画している。

なお、両調査ともに、本剤及び「レブラミドカプセル 5mg」の製造販売後調査として実施予定とされている。

機構は、以下のように考える。

MM 治療における DEX について、提出された申請資料等から医学薬学上公知であると判断しており、国内外で一定の有効性及び安全性、並びに使用実績は蓄積されていると考える。また、本剤は、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって使用される限りにおいては、忍容可能であると考え（「(3) 提出された臨床試験について」の項参照）。したがって、製造販売後に直ちに製造販売後調査を開始する必要性は乏しく、通常の安全監視体制下で本剤の安全性情報を収集し、調査又は臨床試験の必要性について検討していくことが適切であると判断した。なお、「レブラミドカプセル 5mg」の製造販売後調査結果として確認された、LEN 併用投与時の本剤の安全性情報については、当該調査結果に基づいて適切に情報提供等を行う必要があると考える。

### (7) MM 以外の効能・効果の開発予定について

申請者は、現時点で、他の DEX 製剤が有する効能・効果に関する今後の開発予定はないと説明している。

機構は、抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）、関節リウマチを含むリウマチ性疾患、膠原病等、製造販売後には医療現場での開発の必要性を調査し、開発を積極的に検討す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) 評価資料

#### 1) 国内第 I 相試験 (CC-5013-MM-017 試験)

有害事象は、治験薬が投与された 15 例 (LEN 10mg 群 3 例、LEN 25mg 群 6 例、LEN 25mg / 本剤群 6 例) 全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も 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)	LEN 10mg 群 (3 例)		LEN 25mg 群 (6 例)		LEN 25mg / 本剤群 (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						
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)

器官別大分類 (SOC) /基本語 (PT)	LEN 10mg 群 (3 例) 例数 (%)		LEN 25mg 群 (6 例) 例数 (%)		LEN 25mg/本剤群 (6 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
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%) (LEN 10mg 群 2/3 例 (66.7%)、LEN 25mg 群 2/6 例 (33.3%)、LEN 25mg/本剤群 1/6 例 (16.7%)) に認められた。内訳は、LEN 10mg 群では、倦怠感、発熱、気管支炎各 1 例、LEN 25mg 群では心内膜炎、低酸素症、間質性肺疾患 (以下、ILD)、感染性小腸結腸炎及び胸痛各 1 例、LEN 25mg/本剤群では肝機能異常 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 ILD と LEN、胸痛と本剤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%) (LEN 25mg 群 1/6 例 (16.7%)) に ILD が認められ、LEN の因果関係は否定されなかった。

## 2) 海外第Ⅲ相試験 (CC-5013-MM-010 試験)

有害事象は、治験薬が投与された 351 例 (LEN/本剤群 176 例、本剤群 175 例) 全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 310/351 例 (88.3%) (LEN/本剤群 159 例 (90.3%)、本剤群 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)	LEN/本剤群 (176 例) 例数 (%)		本剤群 (175 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象発現例数 (%)	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)
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)

器官別大分類 (SOC) /基本語 (PT)	LEN/本剤群 (176 例) 例数 (%)		本剤群 (175 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
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、LEN/本剤群の 95/176 例 (54.0%) に、本剤群の 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、LEN/本剤群で、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、本剤群で、気道感染 NOS 及び発熱各 7 例、肺炎 NOS 6 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、LEN/本剤群で、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、本剤群で、深部静脈血栓症 4 例、肺炎 NOS、敗血症 NOS、静

肺炎 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、LEN/本剤群の38/176例（21.6%）に、本剤群の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、LEN/本剤群で、肺塞栓症7例、肺炎NOS 3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、本剤群で、肺水腫NOS 3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、LEN/本剤群で、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、本剤群で、筋脱力NOS 2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。

## (2) 参考資料

### 1) 海外第Ⅲ相試験（CC-5013-MM-009 試験）

有害事象は、治験薬が投与された 352 例（LEN/DEX 群 177 例、DEX 群 175 例）全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 300/352 例（85.2%）（LEN/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)	LEN/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)
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、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	46 (26.0)	0 (0)	47 (26.9)	0 (0)

器官別大分類 (SOC) /基本語 (PT)	LEN/DEX 群 (177 例) 例数 (%)		DEX 群 (175 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
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)
嘔声	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)

2005年6月7日データカットオフ

重篤な有害事象は、LEN/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、LEN/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、うつ血性心不全、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、高浸透圧をとまう糖尿病、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、LEN/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、高浸透圧をとともう糖尿病、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、LEN/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、LEN/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、LEN/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。

## 2) 海外第Ⅲ相試験（CC-5013-MM-016 試験）

有害事象は、LEN が投与された 1,438 例中 1,404 例（97.6%）に認められ、治験薬（LEN 又は本剤）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)	LEN (1,438 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 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)
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)



器官別大分類 (SOC) /基本語 (PT)	LEN (1,438 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
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、治験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。

治験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、治験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。

### 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 (公表文献等) から、本剤の「多発性骨髄腫」に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

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、本剤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]	レナデックス錠 4mg
[一 般 名]	デキサメタゾン
[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) 審査方針について

本申請では、教科書等を用いた申請者によるエビデンス調査結果のほか、再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、MM）患者を対象として、DEX を含有する新製剤である本剤単独投与を対照に本剤／レナリドミド（以下、LEN）併用投与の有効性及び安全性が検討された海外第Ⅲ相試験（CC-5013-MM-010 試験（以下、MM-010 試験））を始めとする臨床試験成績が提出された。

機構は、提出された教科書等を用いたエビデンス調査結果等を基に、MM 治療において、本剤の有効成分である DEX の有効性及び安全性が医学薬学上公知であるか否かについて検討するとともに、評価資料として提出された海外 MM-010 試験では、本剤の単独投与と本剤／LEN 併用投与の有効性及び安全性を確認し、国内第Ⅰ相試験（CC-5013-MM-017 試験（以下、MM-017 試験））では、日本人 MM 患者での本剤／LEN 併用投与時の安全性を中心に確認する方針とした。

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) MM 治療における DEX の公知性について

機構は、国内外の教科書及び診療ガイドライン等の成書における記載内容を総合的に検討した結果、初発未治療及び再発又は難治性の MM に対して、DEX は VAD（ビンクリスチン、ドキソルビシン、DEX）レジメンを始めとした他の抗悪性腫瘍薬との組合せによる多剤併用化学療法、又は単独投与として国内外で広く使用されているキードラッグの一つと考えられ、MM 治療における DEX の有用性は医学薬学上公知であると判断した。

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。

#### (3) 提出された臨床試験について

機構は、DEX を含有する新製剤である本剤の単独投与及び本剤／LEN 併用投与の有効性及び安全性について MM-010 試験及び MM-017 試験成績を中心に確認した。

機構は、MM-010 試験の中間解析の結果、主要評価項目とされた無増悪期間は、本剤単独群に比べて本剤／LEN 併用群で有意に延長したことから、再発又は難治性の MM 患者に対し、本剤と LEN の併用時の有効性は期待できると判断した。

また、安全性について、本剤の安全性プロファイルは、他の海外市販経口 DEX 製剤を MM 患者に高用量単独投与した海外第Ⅲ相試験（CC-5013-MM-009 試験）成績と同様と考えられ、適切な管理下であれば本剤投与時の忍容性は許容可能であること、また本剤／LEN

併用投与については、発現した有害事象は各薬剤で特有の事象であり、併用投与により新たな有害事象の発現は認められていないことから、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及び休薬・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、日本人患者で忍容可能であると判断した。

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。

#### (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、「(2) MM 治療における DEX の公知性について」及び「(3) 提出された臨床試験について」の項における検討結果を踏まえ、本剤の効能・効果は「多発性骨髄腫」とすることが適切と判断した。

なお、機構は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のよう考える。

- ・ 本剤は初発未治療及び再発又は難治性の MM に対して、他の抗悪性腫瘍剤との組合せによる多剤併用化学療法、又は単独投与として使用される。
- ・ 再発又は難治性の MM に対しては、MM-010 試験では、本剤単独投与に比較して LEN との併用投与が良好な有効性を示していることから、LEN の使用が不適切な症例でない限りは、本剤単独投与より本剤/LEN 併用投与が優先して使用される。
- ・ 高齢 MM 患者に対する高用量 DEX 投与による初期治療 (initial therapy) は、治療関連死亡に関与するとの報告 (Blood 2006; 107: 1292-8) もあり、高齢者への本剤の使用にあたっては、リスク・ベネフィットをより慎重に判断し、患者選択を行う必要がある。

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。

機構は、効能・効果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。

#### (5) 用法・用量について

機構は、提出された臨床試験における本剤の用法・用量、成書、公表論文、申請者による国内臨床現場での使用実態調査の結果における DEX の用法・用量に加え、本剤が、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師が最新の知見等に基づいて適切に使用される薬剤であることを踏まえ、本剤の用法・用量を「通常、成人にはデキサメタゾンとして 40mg を 1 日 1 回、4 日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において「本剤を単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で使用する場合は投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。」の旨を注意喚起することが適切と判断した。

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、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を上記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。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後には本剤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> (6) 製造販売後の検討事項について」の項参照)。

機構は、MM 治療における DEX について、提出された申請資料等から医学薬学上公知であると判断しており、国内外での一定の有効性及び安全性の評価、並びに使用実績は蓄積

されていると考える。また、本剤は、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって使用される限りにおいては、忍容可能であると考え。したがって、製造販売後に直ちに製造販売後調査を開始する必要性は乏しく、通常的安全監視体制下で本剤の安全性情報を収集し、調査又は臨床試験の必要性について検討していくことが適切であると判断した。また、申請者の提示した本剤の製造販売後調査は、同時に承認申請された LEN 製剤（予定販売名：レブラミドカプセル 5mg）の製造販売後調査とともに実施が計画されていることから、LEN 製剤の製造販売後調査において集積された、LEN 併用投与時の本剤の安全性情報については、当該調査結果に基づいて適切に情報提供等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。

機構は、LEN 製剤の製造販売後調査において集積された、LEN 併用投与時の本剤の安全性情報については、当該調査結果に基づいて適切に情報提供等を行うよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### (7) MM 以外の効能・効果の開発予定について

専門委員より、経口 DEX 製剤の高用量投与は、MM 治療以外に、がん化学療法施行時の悪心・嘔吐の管理を始め、医療現場で日常的に行われる診療行為であり、既承認の 0.5mg 製剤を多量に経口投与される患者の負担を軽減するために、MM 以外の適応についても迅速に開発されることが望ましいとの意見が出された。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、他の DEX 製剤が有する効能・効果のうち、MM 治療以外で高用量投与される適応について、遅滞なく本剤の開発を進めるよう申請者に指示し、申請者は、適応拡大に伴う使用予測を踏まえて本剤の供給体制を整備するとともに、他の適応の臨床開発を積極的に検討する旨を回答した。

### 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、本剤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、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した。

[効能・効果]	多発性骨髄腫
[用法・用量]	通常、成人にはデキサメタゾンとして 40mg を 1 日 1 回、4 日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

#### [警告]

本剤を含むがん化学療法は、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対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。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を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。

#### [用法・用量に関連する使用上の注意]

本剤を単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で使用する場合は投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。