

## 審議結果報告書

平成 29 年 2 月 17 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] レブラミドカプセル2.5 mg、同カプセル5 mg  
[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 28 年 6 月 24 日

### [審 議 結 果]

平成 29 年 2 月 3 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

### [承認条件]

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

## 審査報告書

平成 29 年 1 月 16 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販 売 名] レブラミドカプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg  
[一 般 名] レナリドミド水和物  
[申 請 者] セルジーン株式会社  
[申請年月日] 平成 28 年 6 月 24 日  
[剤形・含量] 1 カプセル中にレナリドミド水和物 2.587 又は 5.174 mg (レナリドミドとして 2.5 又は 5 mg) 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、(6) 新用量医薬品  
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (28 薬) 第 384 号、平成 28 年 6 月 20 日付け薬生審査発 0620 第 4 号)  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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]

1. 多発性骨髄腫
2. 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群
3. 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

(下線部追加)

### [用法・用量]

1. 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 25 mg 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。

2. 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10 mg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。

### 3. 再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25 mgを連日経口投与する。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・ポマリスト適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
2. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
3. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

## 審査報告(1)

平成28年11月28日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名] レブラミドカプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg  
 [一般名] レナリドミド水和物  
 [申請者] セルジーン株式会社  
 [申請年月日] 平成28年6月24日  
 [剤形・含量] 1 カプセル中にレナリドミド水和物 2.587 又は 5.174 mg (レナリドミドとして 2.5 又は 5 mg) を含有するカプセル剤

[申請時効能・効果] 1. 多発性骨髄腫  
 2. 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群  
 3. 再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫

(下線部追加)

[申請時用法・用量] 1. 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。  
 2. 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。  
 3. 再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫  
通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mgを連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.6

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	22
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	22

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
Ae <sub>24h</sub>	cumulative amount excreted in urine from 0-24 hours after a dose	投与後 24 時間までの累積尿中排泄量
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATLL	adult T-cell leukemia/lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
ATLL-001 試験		CC-5013-ATLL-001 試験
ATLL-002 試験		CC-5013-ATLL-002 試験
CCR4	CC chemokine receptor 4	CC ケモカイン受容体 4
CI	confidence interval	信頼区間
CL <sub>r</sub>	renal clearance	腎クリアランス
CR	complete response	完全奏効
CRBN	Cereblon	セレブロン
CRu	complete response unconfirmed	不確定完全奏効
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ESEC	Efficacy Safety Evaluation Committee	効果安全性評価委員会
Fe <sub>24h</sub>	cumulative fraction of administered dose excreted unchanged in urine 0-24 hours after a dose	投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type 1	ヒト T 細胞白血病ウイルス
JCOG - LSG	Japan Clinical Oncology Group - Lymphoma Study Group	日本臨床腫瘍研究グループ - リンパ腫研究グループ
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MDS-007 試験		CC-5013-MDS-007 試験
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MM-017/022 試験		CC-5013-MM-017 試験及び CC-5013-MM-022 試験
MM-025 試験		CC-5013-MM-025 試験
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluated	評価不能
PD	progressive disease	進行
PGA	physician's global assessment	医師総合評価
PK	pharmacokinetics	薬物動態

PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTCL	Peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
QD	quaque die	1 日 1 回
RD	relapsed disease	再発
SCID マウス	severe combined immunodeficiency mice	重症複合型免疫不全マウス
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版、日本血液学会編（金原出版株式会社、2013 年）
国際ヒトレトロウイルス会議基準		第 13 回国際ヒトレトロウイルス会議にて協議された判定基準
本薬		レナリドミド水和物
モガムリズマブ		モガムリズマブ（遺伝子組換え）

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、ヒトにおいて催奇形性（サリドマイド胎芽病：無肢症、海豹肢症、奇肢症等の四肢奇形、心臓疾患、消化器系の閉塞等の内臓障害等）を発現することが知られているサリドマイドの誘導体として米国 Celgene 社において創製された抗悪性腫瘍薬である。本薬は、カニクイザルを用いた毒性試験より催奇形性を有する可能性が示唆されており、化学構造及び非臨床試験成績からヒトにおいても本薬の妊娠期間中の投与は重篤な胎児奇形又は流産・死産を起こす可能性がある。

本薬は、サリドマイドと同様にアポトーシス誘導、腫瘍壊死因子（TNF）- $\alpha$  等のサイトカイン産生抑制、T リンパ球及びナチュラルキラー細胞の活性化、血管新生抑制等の作用を有しており、これらの作用により腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2010年6月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、2010年8月に「5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」、及び2015年12月に「多発性骨髄腫」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

ATLL に対する本薬の臨床開発として、本邦において、2010年7月から治療歴を有する ATLL 又は PTCL 患者を対象とした国内第 I 相試験（ATLL-001 試験）が実施された。その後、2012年11月から再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内第 II 相試験（ATLL-002 試験）が実施された。なお、2016年6月時点において、海外で ATLL を対象とした本薬の開発は行われていない。

今般、ATLL-002 試験を主要な試験成績として、ATLL に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を予定される効能・効果として、2016年6月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（28薬）第384号）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用等

##### 3.1.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1)

ヒト ATLL 由来 HuT102、ED40515、Su9T1、OATL4、OATL9、S1T、ST1、KOB、KK1 及び SO4 細胞株、ヒト皮膚 T 細胞リンパ腫由来 HuT78 細胞株、ヒト白血病由来 MOLT4、Jurkat、K562 及び HL60 細胞株、並びに HTLV-1 感染ヒト臍帯血由来 MT-2、MT-4 及び C8166 細胞株に対する本薬 0.1、1.0、10 及び 100  $\mu\text{mol/L}$  の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬は、OATL4 及び KOB 細胞株に対して最大 32% の増殖抑制作用を示し、また、HuT102 細胞株に対して統計学的に有意な増殖抑制作用 ( $p < 0.05$ , t 検定) を示した。一方、本薬は、他の細胞株に対しては増殖抑制作用を示さなかった。

また、上記の試験において本薬に感受性を示した HuT102 細胞株及び感受性を示さなかった HuT78 細胞株における CRBN の発現量が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、HuT102 細胞株において、HuT78 細胞株と比較して高い CRBN の発現が認められた。

### 3.1.1.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.2)

HuT102 細胞株を皮下移植した SCID マウス (5 又は 6 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日又は移植後第 11 日目 (腫瘍体積: 約 100 mm<sup>3</sup>) から、本薬 10、50 及び 100 mg/kg が 28 日間 QD 経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、本薬投与終了時点において、本薬投与開始時期にかかわらず、対照 (0.5%カルボキシメチルセルロース及び 0.25%ポリソルベート 80 水溶液) 群と比較して、すべての用量の本薬群において統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用 ( $p < 0.05$ , Dunnett's test) が認められた。

## 3.R 機構における審査の概略

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

### 3.R.1 本薬の ATLL に対する作用機序及び有効性について

申請者は、本薬は、MM と同様の作用機序 (「平成 22 年 5 月 12 日付け審査報告書 レブラミドカプセル 5 mg」参照) により ATLL に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる旨を説明している。

また、申請者は、検討された一部の ATLL 由来細胞株において本薬の増殖抑制作用が認められなかった (3.1.1.1 参照) 理由について、以下の点より、CRBN の発現量が本薬の ATLL に対する有効性に影響を及ぼした可能性が考えられる旨を説明している。

- 本薬の薬理作用の一部に CRBN が重要な役割を果たす旨が報告されていること (Blood 2011; 118: 4771-9、Leukemia 2012; 26: 2326-35)。
- 本薬に感受性を示した細胞株と感受性を示さなかった細胞株との間で CRBN の発現量に差異が認められたこと (3.1.1.1 参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が ATLL に対して腫瘍増殖抑制作用を示す分子レベルでの詳細な機序は不明であると考え、本薬が検討された一部の ATLL 由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したことから、ATLL に対して本薬の有効性が得られる可能性はあると考える。ただし、本薬による増殖抑制作用が認められなかった ATLL 由来細胞株における CRBN の発現量が検討されておらず、CRBN の発現量と本薬の ATLL に対する有効性との関連についての申請者の説明には限界があると考え。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。



## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

#### 6.1.1 定量法

ヒト血漿中及び尿中の本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はそれぞれ 5 及び 100 ng/mL であった。

### 6.2 臨床薬理試験

ATLL 及び PTCL 患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

#### 6.2.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : ATLL-001 試験<2010 年 7 月~2013 年 12 月>)

治療歴のある ATLL 又は PTCL 患者 14 例 (PK 解析対象は 13 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 25 又は 35 mg を QD 経口投与することとされ、血漿中及び尿中本薬濃度が検討された (表 1)。その結果、血漿中本薬濃度に基づく本薬の AUC 及び  $C_{max}$  は検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加し、本薬の反復投与に伴う蓄積性は認められなかった。また、尿中本薬濃度に基づく  $Ae_{24h}$  は検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加し、単回投与と反復投与との間で  $Ae_{24h}$  及び  $Fe_{24h}$  に明確な差異は認められなかった。

表 1 本薬の PK パラメータ

	25 mg		35 mg	
	1 日目 9 例	8 日目 8 例	1 日目 4 例	8 日目 4 例
$C_{max}$ (ng/mL)	493±72.6	503±82.8	765±301	853±436
$t_{max}^*$ (h)	1.03 (0.92, 2.02)	1.02 (0.95, 2.97)	0.95 (0.92, 1.97)	0.99 (0.83, 2.93)
$AUC_{24h}$ (ng·h/mL)	2,623±945.6	2,782±1,010	3,170±434.0	3,550±1,127
$AUC_{\infty}$ (ng·h/mL)	2,658±992.9	—	3,182±439.4	—
$t_{1/2,z}$ (h)	3.36±0.90	3.56±0.88	2.74±0.75	3.45±0.80
CL/F (mL/min)	175±55.2	165±47.8	186±26.1	176±52.1
$V_z/F$ (L)	47.2±5.59	48.0±9.05	43.8±10.7	50.9±11.2
$Ae_{24h}$ (mg)	20.0±3.88	19.0±2.27	25.3±2.08	24.7±3.02
$Fe_{24h}$ (%)	80.2±15.5	76.1±9.06	72.3±5.95	70.5±8.62
$CL_r$ (mL/min)	143±60.0	127±42.8	135±21.5	124±42.2

平均値±標準偏差、\*：中央値 (範囲)、—：該当せず

#### 6.2.2 MM 患者と ATLL 患者における本薬の PK の差異について

申請者は、MM 患者と ATLL 患者における本薬の PK の差異について、以下のように説明している。

ATLL-001 試験における ATLL 患者の試験成績及び MM 患者を対象とした国内第 I 相試験 (CC-5013-MM-017 試験) (「平成 22 年 5 月 12 日付け審査報告書 レブラミドカプセル 5 mg」参照) で得られた PK パラメータを基に、ATLL 患者と MM 患者との間における本薬の PK の差異について検討した結果、ATLL 患者と MM 患者との間で本薬の PK に明確な差異は認められなかった (表 2)。

表2 本薬25 mg単回投与時のPKパラメータ

	ATLL 患者 6 例	MM 患者 6 例
C <sub>max</sub> (ng/mL)	503±80.8	642±163
t <sub>max</sub> * (h)	1.06 (0.92, 2.00)	1.01 (0.43, 2.00)
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	2,800±1,136	2,867±1,099
t <sub>1/2,z</sub> (h)	3.51±1.04	3.20±0.83
CL/F (mL/min)	169±61.2	162±52.6
Vz/F (L)	46.8±6.14	42.0±8.52

平均値±標準偏差、\*：中央値（範囲）

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬のPKに関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表3に示す国内第I相試験及び国内第II相試験各1試験の計2試験が提出された。

表3 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	ATLL-001	I	治療歴のある ATLL 又は PTCL 患者	14 ① 3 ② 7 ③ 4	28 日間を 1 サイクルとして ① 第 1～21 日目に本薬 25 mg QD を経口投与 ② 第 1～28 日目に本薬 25 mg QD を経口投与 ③ 第 1～28 日目に本薬 35 mg QD を経口投与	安全性 PK
		ATLL-002	II	再発又は再燃の ATLL 患者	26	本薬 25 mg QD を経口投与	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験において認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 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、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

### 7.1 評価資料

#### 7.1.1 国内第I相試験（CTD5.3.5.2.2：ATLL-001試験＜2010年7月～2013年12月＞）

治療歴のある ATLL 又は PTCL 患者（目標症例数：各コホート 3～6 例、計 9～18 例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、①コホート 1 では、本薬 25 mg QD、21 日間経口投与後、7 日間休薬、②コホート 2 では、本薬 25 mg QD、連日経口投与、③コホート 3 では、本薬 35 mg QD、連日経口投与と設定され、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで本薬の投与を継続することとされた。

本試験に登録された 14 例（コホート 1：3 例、コホート 2：7 例、コホート 3：4 例）のうち、本薬が投与された 13 例（コホート 1：3 例、コホート 2：6 例、コホート 3：4 例）が安全性の解析対象とされた。

第 1 サイクルが DLT の評価期間とされた。DLT は、コホート 1 では認められず、コホート 2 では 1/6 例（Grade 4 の血小板数減少）、コホート 3 では 2/4 例（Grade 3 の疲労/Grade 4 の血小板数減少及び Grade

3の心電図QT延長各1例)に認められ、治療歴のあるATLL又はPTCL患者に対する本薬のMTD<sup>1)</sup>は25mg QD、連日投与と判断された。

安全性について、投与期間中又は投与終了後から28日以内の死亡は、2/13例(15.4%)に認められた。疾患進行を除く死因は、頭蓋内出血1例であり、本薬との因果関係は否定された。

### 7.1.2 国内第Ⅱ相試験(CTD5.3.5.2.1: ATLL-002試験<2012年11月~実施中[データカットオフ日: 2014年11月20日]>)

再発又は再燃<sup>2)</sup>のATLL患者<sup>3)</sup>(目標症例数: 25例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内20施設で実施された。

用法・用量は、本薬25mg QD、連日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された26例全例に本薬が投与され、全例が有効性の解析対象とされた。また、同一集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、国際ヒトレトロウイルス会議基準(J Clin Oncol 2009; 27: 453-9)を一部変更して設定した基準<sup>4)</sup>に基づくESEC判定による最良総合効果及び奏効(CR、CRu又はPR)率の結果は表4のとおりであり、主要評価項目とされた奏効率は予め設定された閾値奏効率(5%<sup>5)</sup>)を有意に上回った(有意水準片側0.05、 $p < 0.0001$ 、正確検定)。奏効持続期間の中央値[95%CI](週)はNE [2.00, NE]であった<sup>6)</sup>。

<sup>1)</sup> DLTを発現した患者数が1/6例以下で最も投与量が多い用法・用量をMTDとすることとされた。

<sup>2)</sup> 1種類以上の化学療法剤による治療を受け、直近の治療においてCR又はCRuと判定された後の増悪を「再発」、PR又はSDと判定された後の増悪を「再燃」と規定することとされた。

<sup>3)</sup> 急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型と診断された患者。

<sup>4)</sup> 国際ヒトレトロウイルス会議基準を一部変更して設定した効果判定基準。

総合効果	標的病変の二方向積和	非標的病変		肝腫大脾腫	皮膚病変(PGA) <sup>*1</sup>	末梢血液像	骨髄浸潤	新病変
		節性	節外性					
CR	正常	正常	消失	消失	Grade 0	正常	陰性	なし
CRu	75%以上縮小	正常	消失	消失	Grade 0	正常	陰性	なし
PR	50%以上縮小	正常又は非増大	消失又は非増大	消失又は非増悪	Grade 1, 2, 3	50%以上減少	問わない(未検可)	なし
SD	50%未満縮小又は50%未満増大	正常又は非増大	消失又は非増大	消失又は非増悪	Grade 4, 5	変化なし	変化なし	なし
RD/PD <sup>*2</sup>	50%以上増大	増大	増大	増悪	Grade 6	50%以上増加	陰性化後の陽性	あり

\*1: 皮膚病変は、PGA(J Clin Oncol 2001; 19: 2456-71)に準じて面積及び症状を総合して判定された。

\*2: CR又はCRuと判定された後にいずれかの基準に該当した場合はRD、CR又はCRuと判定される前にいずれかの基準に該当した場合はPDとする。

<sup>5)</sup> 試験開始時に再発又は再燃のATLL患者において確立した標準的治療がなかったことから、再発又は難治性のCCR4陽性のATLLを効能・効果として承認されているモガムリズマブの臨床試験(J Clin Oncol 2012; 30: 837-42)で設定された閾値を参考に設定された。

<sup>6)</sup> 奏効持続期間の範囲は、0.1~72.1週であった。

表 4 最良総合効果及び奏効率  
(ESEC 判定、有効性の解析対象集団、2014 年 11 月 20 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%) 26 例
CR	4 (15.4)
CRu	1 (3.8)
PR	6 (23.1)
SD	8 (30.8)
PD	7 (26.9)
奏効 (CR、CRu 又は PR) (奏効率 [95%CI] (%))	11 (42.3 [23.35, 63.08])
p 値 (片側) *	<0.0001

\*: 有意水準片側 0.05、正確検定

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は再燃の ATLL 患者に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

#### 7.R.1.1 主要評価項目及び有効性の評価結果について

ATLL-002 試験においては、奏効率が主要評価項目として設定された (7.1.2 参照)。

申請者は、主要評価項目の設定根拠及び本薬の有効性について、以下のように説明している。

奏効が得られることは腫瘍量の減少を意味し、それに伴う随伴症状の改善、次治療を開始するまでの期間の延長等が期待されることから、標準的な治療が確立していない再発又は再燃の ATLL 患者において、奏効が得られること自体に臨床的意義があると考え、ATLL-002 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。なお、非標的病変及び皮膚病変の判定基準を明確にすること等を目的として、JCOG - LSG が作成した基準 (JCOG - LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル第 1 版、JCOG - LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会編 (財団法人長寿科学振興財団、2003 年)) 及び PGA に基づく皮膚病変の評価 (J Clin Oncol 2001; 19: 2456-71) を参考に、国際ヒトレトロウイルス会議基準を一部変更して判定基準を作成し、最良総合効果の奏効率を評価することとした。

ATLL-002 試験における最良総合効果の奏効率 [95%CI] (%) は 42.3 [23.35, 63.08] (11/26 例) であり、事前に設定された閾値奏効率 (5%) を統計学的に有意に上回った (7.1.2 参照)。ATLL-002 試験における国際ヒトレトロウイルス会議基準に基づいた解析については、当該基準での解析に必要な計測データが得られておらず<sup>7)</sup>、評価できなかったものの、当該基準に可能な限り合わせた基準<sup>8)</sup> に基づく最良総合効果の奏効率 [95%CI] (%) は 26.9 [11.57, 47.79] (7/26 例) であった。また、国際ヒトレトロウイルス会議基準を一部変更して設定した基準に基づく病型別の最良総合効果の奏効率は、急性型

<sup>7)</sup> 国際ヒトレトロウイルス会議基準では、SD 以上の効果確定に対して 4 週間以上持続することを確認する規定とされているが、ATLL-002 試験における効果判定の間隔は 8 週間であり、SD 以上の持続期間が 4 週間以上 8 週間未満の場合には適切に判定されないこととなる。また、皮膚病変における RD/PD の判定について、国際ヒトレトロウイルス会議基準では 50%以上の悪化と規定されているが、ATLL-002 試験では 25%以上の悪化と規定して実施しており、50%以上の悪化と規定した場合のデータが得られていない。

<sup>8)</sup> 国際ヒトレトロウイルス会議基準のうち、効果確定のための SD 以上の持続期間を 8 週間以上、皮膚病変における RD/PD の基準を 25%以上の悪化とした基準。

33.3% (5/15 例)、リンパ腫型 57.1% (4/7 例)、予後不良因子<sup>9)</sup>を有する慢性型 50.0% (2/4 例)であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ATLL-002 試験の対象とされた、生存期間延長を示す標準的な治療が確立していない再発又は再燃の ATLL 患者において奏効が得られることの臨床的意義に関する申請者の説明は理解可能である。国際ヒトレトロウイルス会議基準に可能な限り合わせた基準に基づいた解析において、奏効例が認められていること等を考慮すると、ATLL-002 試験の結果から、再発又は再燃の ATLL 患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。また、病型別の有効性について、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## 7.R.2 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、ATLL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果である MM 及び MDS に係る承認時に注意が必要と判断された有害事象 (骨髄抑制、静脈血栓塞栓症、末梢性ニューロパチー、間質性肺疾患、心臓障害、甲状腺機能低下症、アレルギー/過敏症、創傷治癒遅延及び血管新生抑制に伴う事象、腫瘍崩壊症候群、白内障、二次発がん、感染症、出血、動脈血栓塞栓症、肝障害、腎不全、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣並びに傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視) (「平成 27 年 11 月 19 日付け審査報告書 レブラミドカプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg」参照) であると判断した。

また、機構は、ATLL 患者に使用する場合においても、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

### 7.R.2.1 本薬の安全性プロファイル及び疾患別の安全性の差異について

申請者は、ATLL-002 試験に基づき、ATLL 患者における本薬の安全性プロファイルについて、以下のよう説明している。

ATLL-002 試験における本薬の安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

表 5 安全性の概要 (ATLL-002 試験)

	例数 (%)
	ATLL-002 試験 26 例
有害事象	26 (100)
Grade 3 以上の有害事象	25 (96.2)
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象	9 (34.6)
投与中止に至った有害事象	6 (23.1)
休薬に至った有害事象	16 (61.5)
減量に至った有害事象	7 (26.9)

<sup>9)</sup> 血中尿素窒素高値、乳酸脱水素酵素高値又は血清アルブミン低値のいずれか。

ATLL-002 試験において複数例に認められた Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 17/26 例 (65.4%)、白血球減少症及びリンパ球減少症各 10/26 例 (38.5%)、血小板減少症 6/26 例 (23.1%)、貧血 5/26 例 (19.2%)、低カリウム血症 3/26 例 (11.5%)、発疹、好中球数減少及び低リン酸血症各 2/26 例 (7.7%)、複数例に認められた重篤な有害事象は、血小板減少症 2/26 例 (7.7%)、複数例に認められた投与中止に至った有害事象は、好中球減少症及び血小板減少症各 2/26 例 (7.7%) であった。

また、申請者は、本薬の疾患別の安全性の差異について、以下のように説明している。

本薬の国内臨床試験に基づき、疾患別の有害事象の発現状況を比較した。ATLL 患者を対象とした ATLL-002 試験、未治療の MM 患者を対象とした MM-025 試験、再発又は難治性の MM 患者を対象とした MM-017/022 試験及び MDS 患者を対象とした MDS-007 試験における安全性の概要は表 6 のとおりであった。

表 6 疾患別の安全性の概要 (ATLL-002 試験、MM-025 試験、MM-017/022 試験及び MDS-007 試験)

	例数 (%)			
	ATLL	MM		MDS
	ATLL-002 試験 26 例	MM-025 試験 26 例	MM-017/022 試験*1 31 例	MDS-007 試験*2 11 例
有害事象	26 (100)	26 (100)	31 (100)	11 (100)
Grade 3 以上の有害事象	25 (96.2)	18 (69.2)	28 (90.3)	11 (100)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (3.2)	0
重篤な有害事象	9 (34.6)	11 (42.3)	15 (48.4)	3 (27.3)
投与中止に至った有害事象	6 (23.1)	4 (15.4)	3 (9.7)	0
休薬に至った有害事象	16 (61.5)	18 (69.2)	19 (61.3)	10 (90.9)
減量に至った有害事象	7 (26.9)	13 (50.0)	10 (32.3)	9 (81.8)

\*1：本薬の開始用量が 25 mg の患者のみ、\*2：MDS に係る承認時から更新された成績 (試験終了時 (試験期間：2007 年 8 月～2010 年 8 月))

MM-025 試験、MM-017/022 試験又は MDS-007 試験と比較して ATLL-002 試験において、発現率が 10% 以上高かった有害事象は、表 7 のとおりであった。

表 7 MM-025 試験、MM-017/022 試験又は MDS-007 試験と比較して ATLL-002 試験において発現率が 10%以上高かった有害事象

PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)			
	ATLL	MM		MDS
	ATLL-002 試験 26 例	MM-025 試験 26 例	MM-017/022 試験*1 31 例	MDS-007 試験*2 11 例
血小板減少症	20 (76.9)	6 (23.1)	17 (54.8)	11 (100)
好中球減少症	19 (73.1)	7 (26.9)	25 (80.6)	11 (100)
リンパ球減少症	18 (69.2)	4 (15.4)	19 (61.3)	8 (72.7)
貧血	14 (53.8)	8 (30.8)	9 (29.0)	0
白血球減少症	13 (50.0)	6 (23.1)	20 (64.5)	10 (90.9)
C-反応性タンパク増加	11 (42.3)	0	2 (6.5)	0
低アルブミン血症	9 (34.6)	2 (7.7)	4 (12.9)	0
低タンパク血症	9 (34.6)	0	0	0
低カルシウム血症	8 (30.8)	1 (3.8)	1 (3.2)	0
低ナトリウム血症	8 (30.8)	2 (7.7)	2 (6.5)	0
低リン酸血症	7 (26.9)	3 (11.5)	4 (12.9)	1 (9.1)
ALT 増加	7 (26.9)	2 (7.7)	5 (16.1)	3 (27.3)
AST 増加	7 (26.9)	2 (7.7)	4 (12.9)	2 (18.2)
悪心	7 (26.9)	2 (7.7)	1 (3.2)	0
肝機能異常	6 (23.1)	3 (11.5)	7 (22.6)	1 (9.1)
嘔吐	6 (23.1)	2 (7.7)	2 (6.5)	1 (9.1)
低カリウム血症	6 (23.1)	1 (3.8)	4 (12.9)	0

PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)			
	ATLL	MM		MDS
	ATLL-002 試験 26 例	MM-025 試験 26 例	MM-017/022 試験*1 31 例	MDS-007 試験*2 11 例
倦怠感	5 (19.2)	4 (15.4)	9 (29.0)	0
そう痒症	5 (19.2)	3 (11.5)	2 (6.5)	5 (45.5)
白血球増加症	5 (19.2)	0	2 (6.5)	1 (9.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (19.2)	1 (3.8)	1 (3.2)	1 (9.1)
血中尿素増加	5 (19.2)	2 (7.7)	1 (3.2)	0
疲労	4 (15.4)	1 (3.8)	2 (6.5)	0
高カリウム血症	4 (15.4)	1 (3.8)	0	0
末梢性ニューロパチー	4 (15.4)	0	0	0
味覚異常	3 (11.5)	4 (15.4)	7 (22.6)	0
口内炎	3 (11.5)	3 (11.5)	4 (12.9)	0
好酸球増加症	3 (11.5)	0	1 (3.2)	5 (45.5)
好塩基球増加症	3 (11.5)	0	0	4 (36.4)
斑状丘疹状皮疹	3 (11.5)	3 (11.5)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	3 (11.5)	1 (3.8)	2 (6.5)	0
高クロール血症	3 (11.5)	0	0	0
低尿酸血症	3 (11.5)	0	0	0
白血球百分率数異常	3 (11.5)	0	0	0
腫瘍フレア	3 (11.5)	0	0	0

\*1：本薬の開始用量が 25 mg の患者のみ、\*2：MDS に係る承認時から更新された成績（試験終了時（試験期間：2007 年 8 月～2010 年 8 月））

MM-025 試験、MM-017/022 試験又は MDS-007 試験と比較して ATLL-002 試験で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（ATLL-002 試験 17/26 例（65.4%）、MM-025 試験 6/26 例（23.1%）、MM-017/022 試験 19/31 例（61.3%）、MDS-007 試験 11/11 例（100%）、以下、同順）、白血球減少症（10/26 例（38.5%）、3/26 例（11.5%）、9/31 例（29.0%）、6/11 例（54.5%））、リンパ球減少症（10/26 例（38.5%）、3/26 例（11.5%）、9/31 例（29.0%）、5/11 例（45.5%））、血小板減少症（6/26 例（23.1%）、4/26 例（15.4%）、3/31 例（9.7%）、5/11 例（45.5%））、貧血（5/26 例（19.2%）、5/26 例（19.2%）、4/31 例（12.9%）、0 例）、低カリウム血症（3/26 例（11.5%）、0 例、0 例、0 例）、発疹（2/26 例（7.7%）、3/26 例（11.5%）、2/31 例（6.5%）、0 例）、低リン酸血症（2/26 例（7.7%）、2/26 例（7.7%）、4/31 例（12.9%）、0 例）及び好中球数減少（2/26 例（7.7%）、0 例、0 例、0 例）であった。MM-025 試験、MM-017/022 試験又は MDS-007 試験と比較して ATLL-002 試験で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、血小板減少症（2/26 例（7.7%）、1/26 例（3.8%）、0 例、0 例）であった。MM-025 試験、MM-017/022 試験又は MDS-007 試験と比較して ATLL-002 試験で発現率が 5%以上高かった投与中止に至った有害事象は、好中球減少症（2/26 例（7.7%）、0 例、0 例、0 例）及び血小板減少症（2/26 例（7.7%）、0 例、0 例、0 例）であった。また、ATLL-002 試験において発現率が 10%以上であった有害事象のうち、腫瘍フレア、低尿酸血症及び白血球百分率数異常以外の有害事象については、MM 又は MDS を対象とした国内外の臨床試験<sup>10)</sup>において発現が認められた事象であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ATLL 患者において、MM-025 試験、MM-017/022 試験又は MDS-007 試験と比較して ATLL-002 試験において発現率が高かった好中球減少症、血小板減少症等には注意が必要であり、資材等を用いて、医

<sup>10)</sup> MM を対象とした国内臨床試験（MM-025 試験、MM-017/022 試験）、MDS を対象とした国内臨床試験（MDS-007 試験）、MM を対象とした海外臨床試験（CC-5013-MM-009 試験、CC-5013-MM-010 試験及び CC-5013-MM-020 試験）、及び MDS を対象とした海外臨床試験（CC-5013-MDS-003 試験及び CC-5013-MDS-004 試験）

療現場に適切に注意喚起する必要があると考えるものの、下記の点等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、ATLL 患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

- MM-025 試験、MM-017/022 試験及び MDS-007 試験と比較し、ATLL-002 試験において重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められていないこと。
- ATLL-002 試験において発現が認められた事象は、概ね MM-025 試験、MM-017/022 試験及び MDS-007 試験においても発現が認められた事象であったこと。
- 国内外の臨床試験<sup>11)</sup>のうち、ATLL を対象とした臨床試験で発現率が 10%以上であり、MM 又は MDS の臨床試験において発現が認められなかった腫瘍フレア、低尿酸血症及び白血球百分率数異常はいずれも Grade 1 又は 2 の事象であり、当該事象による投与中止は認められていないこと。

機構は、以下の項では、国内外の臨床試験<sup>11)</sup>のうち、ATLL を対象とした臨床試験のみで発現が認められ、かつ、海外の添付文書において注意喚起されている腫瘍フレアに着目して検討を行った。

### 7.R.2.2 腫瘍フレアについて

申請者は、本薬投与による腫瘍フレアについて、以下のように説明している。

腫瘍フレアとして、MedDRA/J の PT 「腫瘍フレア」を集計した。

ATLL-001 試験において、腫瘍フレアは 3/13 例 (23.1% : ATLL 患者 2/9 例 (22.2%)、PTCL 患者 1/4 例 (25.0%)) に認められ、いずれも Grade 1 又は 2 の非重篤な事象であった。投与中止に至った腫瘍フレアは認められなかった。

ATLL-002 試験において、腫瘍フレアは 3/26 例 (11.5%) に認められ、いずれも Grade 1 又は 2 の事象であった。重篤な腫瘍フレアは 1/26 例 (3.8%) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った腫瘍フレアは認められなかった。

ATLL-001 試験及び ATLL-002 試験において、腫瘍フレアは、いずれも本薬投与開始後 1 カ月以内に発現が認められた。また、ATLL-001 試験及び ATLL-002 試験で認められた腫瘍フレアは、いずれも鎮痛薬等の投与により、本薬は減量することなく投与継続可能であった。

製造販売後の使用経験を含む安全性データベース (データカットオフ: 20██年██月██日) において、死亡に至った腫瘍フレアは 4 例に認められ、うち 3 例では本薬との因果関係は否定されず、1 例では本薬との因果関係は報告されなかった。重篤な腫瘍フレアは 203 例に認められ、うち、128 例では本薬との因果関係は否定されず、71 例では本薬との因果関係が不明又は報告なしであった。重篤な腫瘍フレアが認められた患者の原疾患の内訳は、白血病 127 例 (うち、3 例は死亡例)<sup>12)</sup>、悪性リンパ腫 56 例 (うち、1 例は死亡例)<sup>13)</sup>、MM 5 例、MDS 1 例、その他 14 例<sup>14)</sup>であった。

<sup>11)</sup> ATLL を対象とした国内臨床試験 (ATLL-001 試験及び ATLL-002 試験)、MM を対象とした国内臨床試験 (MM-025 試験、MM-017/022 試験)、MDS を対象とした国内臨床試験 (MDS-007 試験)、MM を対象とした海外臨床試験 (CC-5013-MM-009 試験、CC-5013-MM-010 試験及び CC-5013-MM-020 試験)、及び MDS を対象とした海外臨床試験 (CC-5013-MDS-003 試験及び CC-5013-MDS-004 試験)

<sup>12)</sup> 慢性リンパ性白血病 118 例、B 細胞性慢性リンパ球性白血病 8 例、リンパ性白血病 1 例

<sup>13)</sup> マントル細胞リンパ腫 17 例、濾胞性リンパ腫 9 例、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及びホジキンリンパ腫各 4 例、その他 22 例

<sup>14)</sup> 混合型リンパ肉腫、再発骨髄肉腫、不明等



なお、米国においては、慢性リンパ性白血病を対象とした臨床試験、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床試験等の結果に基づき、添付文書にて、本薬投与による腫瘍フレアに関する注意喚起がなされている<sup>15)</sup>。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ATLL-001 試験及び ATLL-002 試験で認められた腫瘍フレアは、いずれも鎮痛薬等の投与により、本薬を減量することなく、投与継続可能であったことを踏まえると、ATLL 患者において、本薬投与による腫瘍フレアは忍容可能であると考えられる。ただし、MM 又は MDS 患者と比較して、ATLL 患者で腫瘍フレアの発現リスクが高い可能性が考えられること（7.R.2.1 参照）等を踏まえると、臨床試験における腫瘍フレアの発現状況について資材等を用いて情報提供するとともに、引き続き腫瘍フレアの発現状況を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫」であったが、申請後に、申請者より、効能・効果を「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」に変更する旨が提示された。

また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、以下の注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

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

機構は、7.R.1、7.R.2 及び以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を申請者が設定したとおり、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」と設定することは適切であると判断した。また、添付文書の臨床成績の項において、ATLL-002 試験で対象とされた患者の病型及び予後不良因子の有無等について情報提供し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「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。

#### 7.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン、並びに臨床腫瘍学及び血液学の代表的な教科書における、再発又は難治性の ATLL に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。なお、現時点では、国内診療ガイドライン、NCI-PDQ、並びに臨床腫瘍学及び血液学の代表的な教科書<sup>16)</sup>において、再発又は難治性の ATLL に対する本薬の記載はなかった。

<sup>15)</sup> マントル細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CC-5013-MCL-001 試験）において、腫瘍フレアは 13/134 例（9.7%）に認められた。

<sup>16)</sup> 新臨床腫瘍学 改訂第 4 版 日本臨床腫瘍学会編（南光堂、2015 年）、Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA)、Williams Hematology, Ninth Edition (The McGraw-Hill Company, Inc, 2016, USA) 及び DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, Tenth Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA)

## <診療ガイドライン>

NCCN ガイドライン (v.3.2016) : 本薬の単独投与は、急性型又はリンパ腫型で、再発又は難治性の ATLL 患者に対する治療選択肢の一つである<sup>17)</sup>。

申請者は、ATLL に対する本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

ATLL は、急性型、リンパ腫型、慢性型及びくすぶり型の 4 つの病型に分類され、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型が積極的な治療対象となる (国内診療ガイドライン)。急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型の ATLL 患者において、初回治療として、多剤併用化学療法が実施されているが、再発又は難治性の患者に対し生存期間延長を示す標準的治療は確立していない。当該 ATLL 患者のうち、再発又は再燃の患者を対象とした ATLL-002 試験において本薬の臨床的有用性が示されたことから、ATLL-002 試験の対象患者に対して、本薬の投与は推奨されると考える。また、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型のうち、直近の前治療に抵抗性であった患者、及びくすぶり型又は予後不良因子を有しない慢性型の ATLL 患者は ATLL-002 試験の対象としていないものの、下記の点等を考慮すると、ATLL-002 試験において対象とされていない再発又は難治性の ATLL 患者を本薬の投与対象としても差し支えないと考える。

- ATLL に対する二次以降の治療は、前治療に対する反応の有無別に確立していないこと。
- 国内診療ガイドラインにおいて、未治療のくすぶり型又は予後不良因子を有しない慢性型の ATLL に対しては、無治療経過観察とされているものの、急性転化した場合、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型と同様の治療が推奨されており、当該治療後に病勢進行した際にも急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型と同様の治療が推奨されていること。

以上より、本薬は、再発又は難治性の ATLL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考え、効能・効果を「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」と設定した。なお、ATLL-002 試験の開始時点は、モガムリズマブが再発又は難治性の ATLL 患者に対する治療選択肢の一つとして承認された時期とほぼ同一であったため、本薬とモガムリズマブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていない。ただし、ATLL-002 試験にはモガムリズマブによる治療歴のある患者が組み入れられており、モガムリズマブによる治療歴のある患者及びモガムリズマブによる治療歴のない患者における最良総合効果の奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 18.2 [2.28, 51.78] (2/11 例) 及び 60.0 [32.29, 83.66] (9/15 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ATLL-002 試験の開始時点において、再発又は難治性の ATLL 患者に対する治療選択肢の一つであったモガムリズマブと本薬の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、モガムリズマブの治療対象となる再発又は難治性の ATLL 患者における、モガムリズマブと比較した本薬の臨床的位置付けは不明である。しかしながら、ATLL-002 試験において本薬の臨床的有用性が示されており、下記の点を考慮すると、本薬は ATLL-002 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

<sup>17)</sup> 急性型又はリンパ腫型で、再発又は難治性の ATLL 患者に対して PTCL 患者に対する二次治療が治療選択肢となる旨が記載されており、PTCL 患者に対する二次治療の一つとして、本薬の単独投与が記載されている。

- ATLL-002 試験において、モガムリズマブの治療歴のある患者で奏効例が認められていること。
- CCR4 陰性の再発又は難治性の ATLL 患者は、モガムリズマブの投与対象にならないこと。

なお、再発又は難治性の ATLL 患者のうち、ATLL-002 試験において対象とされていない ATLL 患者における本薬の有効性及び安全性は不明であり、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

その上で、本薬が造血器悪性腫瘍に対する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薬剤であることを考慮すると、臨床試験の対象患者を的確に周知することにより、患者選択は適切になされると考える。したがって、臨床試験に組み入れられた患者の病型や予後不良因子の有無について、添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することを前提として、効能・効果を「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」と設定することは適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「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。

#### 7.R.3.2 同種 HSCT 後の ATLL 患者に対する本薬の使用について

同種 HSCT 後の MM 患者に対する本薬の維持投与と GVHD の関連を示唆する報告 (Blood 2011; 118: 2413-9) がある。ATLL 患者において、HLA が一致する血縁又は非血縁のドナーが得られた場合には、長期生存を期待できる治療法として同種 HSCT が医療現場で実施されていることから、機構は、同種 HSCT 後の再発又は難治性の ATLL 患者に対し本薬が使用された際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。

2014 年 6 月 26 日までに本薬が投与された患者において、同種 HSCT の既往歴のある患者 110 例<sup>18)</sup> で GVHD の発現が報告されており、同種 HSCT 後の ATLL 患者に対する本薬投与が GVHD の発現に影響を及ぼす可能性があると考えられる。しかしながら、ATLL-001 試験及び ATLL-002 試験では、同種 HSCT の既往歴のある患者を除外したことから、当該患者に対する本薬投与時の安全性は不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ATLL-001 試験及び ATLL-002 試験では同種 HSCT 後の患者が除外されており、投与経験がないことについて、資材等を用いて、医療現場に情報提供するとともに、当該患者での本薬の安全性に関する製造販売後での投与経験や非臨床を含めた公表論文等の知見を今後も情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

#### 7.R.4 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、今般の承認申請に際して、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、再発又は難治性の ATLL 患者における、本薬投与による有害事象が発現した場合の休薬、減量及び中止の目安、並びに再発又は難治性の ATLL 患者に対して、他

<sup>18)</sup> GVHD の発現が認められた患者の原疾患の内訳は、MM 74 例、白血病 24 例、MDS 7 例、悪性リンパ腫 5 例

の抗悪性腫瘍剤と併用されたときの有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起が新たに設定されていた。

機構は、7.R.1、7.R.2 及び以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり設定することは可能であると判断した。また、再発又は難治性の ATLL 患者に対して、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、新たに以下の旨を設定することが適切であると判断した。

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

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫での血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数/ 好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ $\mu$ L 未 満に減少	本薬を休薬する。 測定値が 50,000/ $\mu$ L 以上又は本薬投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本薬を次の用量で再開。 • 10,000/ $\mu$ L 未満に減少又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少の場合には、休薬前の用量から 1 用量レベル*下げた用量。 • 上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。
好中球減少	500/ $\mu$ L 未満 に減少	本薬を休薬する。 測定値が 1,000/ $\mu$ L 以上又は本薬投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本薬を次の用量で再開。 • 発熱性好中球減少症 [好中球数 500/ $\mu$ L 未満かつ体温 38.5 $^{\circ}$ C 以上の発熱 (適切な抗生剤による治療にもかかわらず、5 日以上持続)] の場合には、本薬を休薬前の用量から 1 用量レベル*下げた用量。 • 上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。

\* 再開時の用量レベル

用量レベル	本薬の用法・用量
開始用量	1 日 1 回 25 mg を連日経口投与する。
用量レベル 1	1 日 1 回 20 mg を連日経口投与する。
用量レベル 2	1 日 1 回 15 mg を連日経口投与する。
用量レベル 3	1 日 1 回 10 mg を連日経口投与する。

- 再発又は難治性の ATLL では、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

#### 7.R.4.1 本薬の用法・用量の設定について

申請者は、再発又は難治性の ATLL 患者に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のよう

に説明している。  
治療歴のある ATLL 又は PTCL 患者を対象とした ATLL-001 試験において、MTD は本薬 25 mg QD、連日投与と判断されたこと (7.1.1 参照) から、ATLL-002 試験では本薬の用法・用量を、休薬期間を設定しない 25 mg QD 投与として実施した。ATLL-002 試験において再発又は難治性の ATLL 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、ATLL-002 試験における用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4.2 本薬の用量調節について

申請者は、再発又は難治性の ATLL 患者に対する本薬の用量調節基準の設定根拠について、以下のよう

に説明している。

ATLL-002 試験では本薬投与による有害事象<sup>19)</sup>が発現した場合の本薬の休薬、減量及び中止基準を規定し、当該基準に従うことにより、本薬は忍容可能であった。したがって、ATLL-002 試験における本薬の休薬、減量及び中止基準に基づく、本薬投与による血小板減少症又は好中球減少症が発現した場合の用量調節の目安を、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注意喚起することとした。また、血小板減少症又は好中球減少症以外の有害事象が発現した場合の目安については、既承認の効能・効果に対する注意喚起と同様に、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した場合には、本薬の休薬又は中止を考慮する旨、及び本薬の投与再開は患者の状態に応じて判断する旨を設定することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、ATLL-002 試験における用量調節の規定については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

#### 7.R.4.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、再発又は難治性の ATLL 患者に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、以下のように説明している。

再発又は難治性の ATLL 患者を対象に本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られておらず、現時点では、再発又は難治性の ATLL に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考えることから、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本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用したときの有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のよう

に説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての再発又は難治性の ATLL 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目は、①本薬の特徴的なリスクである催奇形性、②既承認の効能・効果と比較して 28 日間あたりの本薬の投与量が増えることに伴い、発現率が上昇する可能性があると考えられる骨髄抑制、③骨髄抑制に伴って発現し、死亡に至る可能性が高いと考えられる感染症、及び④既承認の効能・効果と比較して ATLL 患者で発現率が高いと考えられる腫瘍フレアを設定した。

調査予定症例数については、既承認の効能・効果と比較して ATLL 患者で発現率が高いと考えられること（7.R.2.1 参照）から腫瘍フレアに着目し、ATLL-002 試験における重篤な腫瘍フレアの発現率を考

---

<sup>19)</sup> Grade 4 の血液毒性（リンパ球数減少を除く）又は非血液毒性（悪心・嘔吐又は下痢：適切な治療にもかかわらず Grade 3 以上が続く場合、AST 又は ALT：Grade 3 が 7 日間持続している場合又は Grade 4、その他：許容できない Grade 3 以上の非血液毒性）。

慮し、80例と設定した。

観察期間については、ATLL-001 試験及び ATLL-002 試験において、有害事象の多くが本薬投与開始後 3 カ月以内に発現したこと、本薬の投与継続により発現率が上昇する事象は認められなかったこと等から、製造販売後の使用実態下における有害事象の発現状況を十分に把握することが可能と考える期間として、本薬投与開始後 6 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、本調査を全例調査方式で実施する必要性は低いものの、臨床試験において検討された ATLL 患者数は限られており、再発又は難治性の ATLL 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報が乏しいことから、製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を医療現場に提供する必要があると考える。

- ① 既承認効能の患者を対象とした MM-025 試験、MM-017/022 試験又は MDS-007 試験で発現が認められた有害事象と、ATLL-002 試験で発現が認められた有害事象の発現状況を比較した結果、ATLL 患者に対し本薬投与時に特に注意を要する新たな有害事象は認められていないこと（7.R.2 参照）。
- ② 既承認の効能・効果のうち、再発又は難治性の MM、及び MDS に関する製造販売後調査（安全性解析対象症例：2,911 例）の結果が得られていること。

本調査の重点調査項目については、上記①を考慮すると、現時点では重点調査項目を設定する必要性は低いと考え、一定の症例数の ATLL 患者に対する本薬投与時の有害事象の発現状況を全般的に調査することで差し支えないと考える。調査予定症例数及び観察期間については、ATLL-002 試験と有害事象の発現率を比較することが可能となる症例数及び観察期間を設定することが適当と考える。

#### 7.R.6 適正管理手順について

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ATLL に対する本薬の使用に際しては、既承認の効能・効果に対する本薬の使用と同様に、胎児への薬剤曝露の防止を目的とした厳格な薬剤配布プログラムを利用し、製造販売後の安全管理を実施する必要があると考える。

なお、ATLL に対する本薬の使用における当該プログラムの手順の適切性等については、別途、厚生労働省において検討が行われている。

#### 7.2 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「7.1 評価資料」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。

### 7.2.1 国内第 I 相試験 (ATLL-001 試験)

有害事象は 13 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、全例に認められた。いずれかのコホートで発現率が 40%以上の有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかのコホートで発現率が 40%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.12.0)	例数 (%)					
	コホート 1 3 例		コホート 2 6 例		コホート 3 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	6 (100)	5 (83.3)	4 (100)	4 (100)
臨床検査						
ALT 増加	3 (100)	2 (66.7)	5 (83.3)	0	3 (75.0)	0
AST 増加	3 (100)	2 (66.7)	5 (83.3)	0	3 (75.0)	0
リンパ球数減少	3 (100)	3 (100)	5 (83.3)	2 (33.3)	3 (75.0)	2 (50.0)
好中球数減少	3 (100)	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (100)	3 (75.0)
血小板数減少	3 (100)	1 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (75.0)	1 (25.0)
血中アルカリホス ファターゼ増加	3 (100)	1 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	0
C-反応性タンパク増加	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0	3 (75.0)	0
総タンパク減少	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	2 (50.0)	0
白血球数減少	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (50.0)	0
血中ビリルビン増加	3 (100)	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	2 (50.0)	0
γ-グルタミルトランスフ ェラーゼ増加	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	0	1 (25.0)	0
好酸球数増加	0	0	3 (50.0)	0	1 (25.0)	0
体重増加	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	0	0
心電図 QT 延長	0	0	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)
代謝及び栄養障害						
低アルブミン血症	3 (100)	0	3 (50.0)	0	2 (50.0)	0
低リン酸血症	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (75.0)	1 (25.0)
低カリウム血症	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	2 (50.0)	1 (25.0)
低ナトリウム血症	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (50.0)	0
食欲不振	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0	1 (25.0)	1 (25.0)
皮膚及び皮下組織障害						
斑状丘疹状皮疹	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (83.3)	0	2 (50.0)	2 (50.0)
皮膚乾燥	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0
胃腸障害						
下痢	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	1 (25.0)	0
口内炎	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (75.0)	0
便秘	0	0	1 (16.7)	0	2 (50.0)	0
悪心	2 (66.7)	0	0	0	1 (25.0)	0
血液及びリンパ系障害						
貧血	3 (100)	2 (66.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (75.0)	0
好酸球増加症	0	0	1 (16.7)	0	2 (50.0)	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	2 (50.0)	1 (25.0)
発熱	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	2 (50.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	0	0
筋痙縮	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0
腎及び尿路障害						
血尿	0	0	2 (33.3)	0	2 (50.0)	0
着色尿	2 (66.7)	0	0	0	0	0
心臓障害						
洞性頻脈	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	2 (50.0)	0
傷害、中毒及び処置合併症						
処置による疼痛	0	0	0	0	2 (50.0)	0

重篤な有害事象はコホート1で2/3例(66.7%)、コホート2で3/6例(50.0%)、コホート3で3/4例(75.0%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート1ではALT増加、AST増加、血中クレアチニン増加、発熱及び脊椎圧迫骨折各1/3例(33.3%)、コホート2では血小板数減少2/6例(33.3%)、白血球数減少、播種性血管内凝固、頭蓋内出血及び剥脱性皮膚炎各1/6例(16.7%)、コホート3では血小板数減少、心電図QT延長、好中球数減少、疲労、帯状疱疹、敗血症及び成人T細胞リンパ腫・白血病各1/4例(25.0%)であった。うち、コホート1の血中クレアチニン増加及び脊椎圧迫骨折各1例、コホート2の血小板数減少及び剥脱性皮膚炎各1例、コホート3の血小板数減少、心電図QT延長、好中球数減少、帯状疱疹、敗血症及び疲労各1例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象はコホート1では認められず、コホート2で2/6例(33.3%)、コホート3で2/4例(50.0%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート2では血小板数減少及び頭蓋内出血各1/6例(16.7%)、コホート3では心電図QT延長及び疲労各1/4例(25.0%)であり、うち、コホート2の頭蓋内出血1例以外の事象では、本薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.2.2 国内第II相試験(ATLL-002試験)

有害事象は26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全例に認められた。発現率が20%以上の有害事象は表9のとおりであった。

表9 発現率が20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%) 26例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	26 (100)	25 (96.2)
血液及びリンパ系障害		
血小板減少症	20 (76.9)	6 (23.1)
好中球減少症	19 (73.1)	17 (65.4)
リンパ球減少症	18 (69.2)	10 (38.5)
貧血	14 (53.8)	5 (19.2)
白血球減少症	13 (50.0)	10 (38.5)
代謝及び栄養障害		
低アルブミン血症	9 (34.6)	0
低タンパク血症	9 (34.6)	0
低カルシウム血症	8 (30.8)	0
低ナトリウム血症	8 (30.8)	1 (3.8)
低リン酸血症	7 (26.9)	2 (7.7)
低カリウム血症	6 (23.1)	3 (11.5)
臨床検査		
C-反応性タンパク増加	11 (42.3)	0
ALT増加	7 (26.9)	1 (3.8)
AST増加	7 (26.9)	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	6 (23.1)	2 (7.7)
胃腸障害		
便秘	8 (30.8)	0
悪心	7 (26.9)	0
嘔吐	6 (23.1)	0
肝胆道系障害		
肝機能異常	6 (23.1)	0



重篤な有害事象は 9/26 例 (34.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、血小板減少症 2 例 (7.7%)、多形紅斑、発疹、中毒性皮疹、貧血、非心臓性胸痛、発熱、感染性小腸結腸炎、細菌性髄膜炎、肺炎、失神、一過性脳虚血発作、急性左室不全、頭位性回転性めまい、急性肝不全、血圧低下、腫瘍フレア、急性腎不全及び肺水腫各 1 例 (3.8%) であり、うち、非心臓性胸痛、失神及び頭位性回転性めまい各 1 例以外の事象では、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 6/26 例 (23.1%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症及び血小板減少症各 2 例 (7.7%)、発疹、中毒性皮疹及び急性肝不全各 1 例 (3.8%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

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

### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

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

### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

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

## **9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価**

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の ATLL に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、再発又は難治性の ATLL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 29 年 1 月 13 日

### 申請品目

[販 売 名]	レブラミドカプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg
[一 般 名]	レナリドミド水和物
[申 請 者]	セルジーン株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 6 月 24 日

### 1. 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、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫（以下、「ATLL」）患者を対象としたレナリドミド水和物（以下、「本薬」）の国内第 II 相試験（CC-5013-ATLL-002 試験、以下、「ATLL-002 試験」）において、主要評価項目とされた最良総合効果に基づく奏効率 [95%信頼区間] (%) は 42.3 [23.35, 63.08] (11/26 例) であったこと等から、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により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、ATLL患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果である多発性骨髄腫（以下、「MM」）及び5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群（以下、「MDS」）の承認時に注意が必要と判断された有害事象（骨髄抑制、静脈血栓塞栓症、末梢性ニューロパチー、間質性肺疾患、心臓障害、甲状腺機能低下症、アレルギー/過敏症、創傷治癒遅延及び血管新生抑制に伴う事象、腫瘍崩壊症候群、白内障、二次発がん、感染症、出血、動脈血栓塞栓症、肝障害、腎不全、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣並びに傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視）と同一であり、新たに注意喚起が必要となる有害事象の発現は認められていないと判断した。

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

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

- ATLL-002 試験において、本薬投与時の有害事象として発疹が 6/26 例（23.1%）に認められており、うち 2 例（7.7%）が Grade 3 であり、重篤な発疹、投与中止に至った発疹も認められていることから、当該事象には注意が必要と考える。

以上より、機構は、ATLL-002 試験における発疹の発現状況については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「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により支持された。

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

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を連日経口投与する。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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫での血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数/ 好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ $\mu$ L 未満に減少	本薬を休薬する。 測定値が 50,000/ $\mu$ L 以上又は本薬投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本薬を次の用量で再開。 <ul style="list-style-type: none"> <li>10,000/<math>\mu</math>L 未満に減少又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少の場合には、休薬前の用量から 1 用量レベル*下げた用量。</li> <li>上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。</li> </ul>
好中球減少	500/ $\mu$ L 未満に減少	本薬を休薬する。 測定値が 1,000/ $\mu$ L 以上又は本薬投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本薬を次の用量で再開。 <ul style="list-style-type: none"> <li>発熱性好中球減少症 [好中球数 500/<math>\mu</math>L 未満かつ体温 38.5<math>^{\circ}</math>C以上の発熱 (適切な抗生剤による治療にもかかわらず、5 日以上持続)] の場合には、本薬を休薬前の用量から 1 用量レベル*下げた用量。</li> <li>上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。</li> </ul>

\*再開時の用量レベル

用量レベル	本薬の用法・用量
開始用量	1 日 1 回 25 mg を連日経口投与する。
用量レベル 1	1 日 1 回 20 mg を連日経口投与する。
用量レベル 2	1 日 1 回 15 mg を連日経口投与する。
用量レベル 3	1 日 1 回 10 mg を連日経口投与する。

- 再発又は難治性の ATLL では、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 1.5 医薬品リスク管理計画 (案) について

### 1) 製造販売後調査

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての再発又は難治性の ATLL 患者を対象とする、調査予定症例数 80 例、観察期間 6 カ月間の製造販売後調査 (以下、「本調査」) の実施を計画している。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本調査を全例調査方式で実施する必要性は低いものの、臨床試験において検討された ATLL 患者数は限られており、再発又は難治性の ATLL 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報が限られていることから、製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を医療現場に情報提供する必要があると判断した。

また、機構は、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目を設定する必要性は低いと考え、一定の症例数の ATLL 患者に対する本薬投与時の有害事象の発現状況を全般的に調査することで差し支えない。
- 調査予定症例数及び観察期間については、ATLL-002 試験と有害事象の発現率を比較することが可能となる設定とすることが適当である。

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

- 腫瘍フレアについて、臨床試験から得られた情報は限られていることから、当該事象の情報が収集可能な調査とする必要がある。
- MM 及び 5 番染色体長腕部欠失を伴う MDS とは異なり、ATLL では本薬を連日投与することとなり、本薬投与による骨髄抑制からの回復期間が設定されていないことから、感染症の発現に留意する必要があると考える。

機構は、上記内容に基づき、本調査計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査は、全例調査方式とはせず、また、ATLL-002 試験における有害事象の発現状況を考慮し、調査予定症例数 80 例、観察期間 6 カ月間とする。
- 重点調査項目は設定しない。ただし、腫瘍フレア及び感染症については、本調査において発現が認められた場合には情報収集するよう対応し、得られた情報等に基づき新たな注意喚起の必要性について検討する。

機構は、申請者の回答を了承した。

## 2) 適正管理手順

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

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 適正管理手順について」の項における検討の結果、再発又は難治性の ATLL に対する本薬の使用に際しては、既承認の効能・効果に対する本薬の使用と同様に、胎児への薬剤曝露の防止を目的とした厳格な薬剤配布プログラムを利用し、引き続き製造販売後の安全管理を実施する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 10 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 11 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 10 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>催奇形性</li> <li>骨髄抑制</li> <li>出血</li> <li>感染症</li> <li>血栓塞栓症</li> <li>過敏症（皮膚反応を含む）</li> <li>腫瘍崩壊症候群</li> <li>末梢性ニューロパチー</li> <li>虚血性心疾患</li> <li>心不全</li> <li>不整脈</li> <li>腎不全</li> <li>間質性肺疾患</li> <li>肝障害</li> <li>甲状腺機能低下症</li> <li>消化管穿孔</li> <li>起立性低血圧</li> <li>痙攣</li> <li>傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視</li> <li>二次発がん</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>白内障</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>長期投与における安全性</li> <li>MDS から急性骨髄性白血病（以下、「AML」）への移行</li> </ul>
有効性に関する検討事項（今般の製造販売承認事項一部変更承認申請に係る事項）		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における再発又は難治性の ATLL 患者に対する有効性</li> </ul>		

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>ATLL 患者を対象とした製造販売後調査</li> <li>再発又は難治性の MM 及び 5 番染色体長腕部欠失を伴う MDS 患者を対象とした製造販売後調査（全例調査）</li> <li>再発又は難治性の MM 患者を対象とした製造販売後調査（長期使用）</li> <li>5 番染色体長腕部欠失を伴う MDS 患者を対象とした製造販売後調査（MDS から AML への移行）</li> <li>未治療の MM 患者を対象とした製造販売後調査</li> <li>未治療の MM 患者を対象とした製造販売後臨床試験（CC-5013-MM-025 試験の継続試験）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬剤配布プログラムの実施</li> <li>医療従事者向け資料の作成及び配布</li> <li>企業ホームページにおける本薬の副作用発現状況の公表</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 12 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された再発又は難治性の ATLL 患者
観察期間	6 カ月間
予定症例数	80 例
主な調査項目	患者背景（性別、年齢、妊娠の有無、既往歴、合併症等）、原疾患に対する前治療歴、本薬の投与状況、併用薬剤、有害事象（臨床検査値の変動も含む）等

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

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

## 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1、CTD 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（治験薬の休薬に係る規定の不遵守）

治験依頼者

- 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る定期報告の遅延

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

1. 多発性骨髄腫
2. 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群
3. 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

[用法・用量]（下線部追加）

1. 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 25 mg 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。

2. 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 10 mg 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。

3. 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

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

[警告] (変更なし)

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

[禁忌] (変更なし)

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

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加）

1. 多発性骨髄腫及び5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群では、「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。



- 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群では、IPSS\*によるリスク分類の中間-2 リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。
- 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫では、臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「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。

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

[用法・用量に関連する使用上の注意] (取消線部削除、下線部追加)

- 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。
- 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。
- 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫では、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 高脂肪食摂取後の投与によって AUC 及び C<sub>max</sub> の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。
- 血小板減少又は好中球減少を除く Grade 3\*又は 4\*の副作用—(血小板減少又は好中球減少を除く)— (Grade は CTCAE に基づく) 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、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。

\*: CTCAE V 3.0

未治療の多発性骨髄腫での血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5 mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5 mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回投与で再開。
好中球減少	500/ $\mu$ L 未満に減少又は発熱性好中球減少症 (1,000/ $\mu$ L 未満に減少及び体温 38.5°C 以上の場合)	本剤を休薬する。 その後 1,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5 mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5 mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回投与で再開。

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

再発又は難治性の多発性骨髄腫での血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	30,000/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤 15 mg を 1 日 1 回投与で再開。
	休薬 2 回目以降、再度 30,000/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5 mg 減量して 1 日 1 回で再開。

	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
好中球減少	1,000/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 1)その後 1,000/ $\mu$ L 以上に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤 25 mg を 1 日 1 回投与で再開。 2)その後 1,000/ $\mu$ L 以上に回復（但し、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤 15 mg を 1 日 1 回投与で再開。
	休薬 2 回目以降、再度 1,000/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5 mg 減量して 1 日 1 回で再開。

5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群での血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル <sup>*</sup> 下げた用量で再開。 <ul style="list-style-type: none"> <li>測定値が 50,000/<math>\mu</math>L 以上に回復した場合</li> <li>7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回以上 25,000/<math>\mu</math>L から 50,000/<math>\mu</math>L であった場合</li> </ul>
好中球減少	500/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 500/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル <sup>*</sup> 下げた用量で再開。

<sup>\*</sup>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 10 mg 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 5 mg を連日経口投与する。
用量レベル 2	2 日に 1 回 5 mg を経口投与する。
用量レベル 3	1 週間に 2 回 5 mg を経口投与する。

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫での血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 50,000/ $\mu$ L 以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 <ul style="list-style-type: none"> <li>10,000/<math>\mu</math>L 未満に減少又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少の場合には、休薬前の用量から 1 用量レベル<sup>**</sup>下げた用量。</li> <li>上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。</li> </ul>
好中球減少	500/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 1,000/ $\mu$ L 以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 <ul style="list-style-type: none"> <li>発熱性好中球減少症 [好中球数 500/<math>\mu</math>L 未満かつ体温 38.5°C 以上の発熱 (適切な抗生剤による治療にもかかわらず、5 日以上持続)] の場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル<sup>**</sup>下げた用量。</li> <li>上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。</li> </ul>

<sup>\*\*</sup>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 25 mg を連日経口投与する。
用量レベル 1	1 日 1 回 20 mg を連日経口投与する。
用量レベル 2	1 日 1 回 15 mg を連日経口投与する。
用量レベル 3	1 日 1 回 10 mg を連日経口投与する。