TABLE OF CONTENTS

略語一覧 2
非臨床試験の概括評価 3
1. はじめに 3
2. 非臨床試験計画概略 4
2.1. 薬理試験 4
2.1.1. 効力を裏付ける試験 4
2.1.1.1. 腫瘍細胞増殖阻害作用 4
2.2. 副次的薬理試験 4
2.3. 安全性薬理試験 4
2.4. 薬力学的薬物相互作用試験 4
3. 薬物動態試験 5
4. 毒性試験 6
5. 総括及び結論 7
6. 参考文献 8

略語一覧

略語	定義
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals　日本医薬品一般名称
ATL	Adult T-cell leukemia-lymphoma　成人 T 細胞白血病リンパ腫
IMiDs®	Immunomodulatory drugs　免疫調節薬
MM	Multiple myeloma　多発性骨髄腫
PTCL	Peripheral T-cell lymphoma　末梢性 T 細胞リンパ腫
HTLV-1	Human T-cell leukemia virus type 1　ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
SCID	Severe combined immunodeficiency　重症複合免疫不全

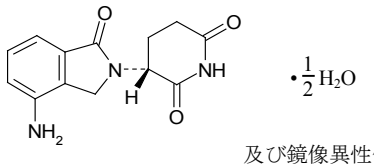
非臨床試験の概括評価

1. はじめに

レナリドミド水和物（JAN、以下「レナリドミド」）は、サリドマイドの構造類似体であり、多発性骨髄腫（MM）細胞等の造血器腫瘍細胞に対して腫瘍増殖阻害作用、各種免疫細胞における各種サイトカインの産生調節作用、血管新生阻害作用を有し、IMiDs®化合物として知られる免疫調節薬である。現在、詳細な作用機序の解明が進められている。

「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として 2010 年 6 月に製造販売承認を取得し、「5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」の効能・効果で 2010 年 8 月に承認事項一部変更承認を取得した。さらに、未治療の多発性骨髄腫を含む「多発性骨髄腫」を効能・効果として 2015 年 12 月に承認事項一部変更承認を取得した。

レナリドミドの化学名は、（3RS）-3-（4-アミノ-1-オキソ-1、3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン1/2水和物で、分子式は$C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot 1/2\ H_2O$、分子量は268.27である。化学構造式を以下に示す。



及び鏡像異性体

Dueck らは、レナリドミド 25 mg の連日経口投与（21 日間投与＋7 日間休薬を 1 サイクルとし病態の悪化もしくは死亡もしくは耐え難い毒性が出るまで継続）が再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者に有効であったことを報告している（Dueck, 2009）。成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）は PTCL のサブタイプであり、従って PTCL と同じく成熟 T 細胞腫瘍に分類される ATL に対してもレナリドミドが有効である可能性が考えられた。また、Kitagawa らはレナリドミドが IL-2 刺激ヒト末梢血単核細胞を活性化し、ATL 細胞に対する細胞障害活性を増強することを報告している（Kitagawa, 2011；Kitagawa, 2012）。さらに、種々の血液疾患において NK 細胞の活性増強作用、各種サイトカイン調整作用が報告されている（Zhu, 2008；Kotla, 2009）。

以上のように、レナリドミドが ATL 患者に有効である可能性が示唆され、臨床試験においても有効性が確認されたため、レナリドミドの ATL を適応とする承認事象一部変更承認申請を計画した。効力を裏付ける試験は、非臨床試験として 2 試験を実施した。各種ヒト ATL 関連腫瘍細胞を用いて *in vitro* の腫瘍細胞増殖阻害作用を検討した。さらに、*in vitro* 試験で明らかな腫瘍細胞増殖阻害作用がみられたヒト ATL 患者由来細胞株 HuT102 を SCID マウス皮下に移植し、*in vivo* での抗腫瘍効果を検討した。

2. 非臨床試験計画概略

今回の再発又は再燃の ATL の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請にあたっては、効力を裏付ける試験として、まず、10 種類のヒト ATL 患者由来細胞株と 3 種の HTLV-1 形質転換細胞株について、0、0.1、1.0、10 及び 100 μM の各濃度のレナリドミドによる *in vitro* における腫瘍増殖阻害作用を検討した。更に、これらの腫瘍細胞のうち、レナリドミドに感受性を示したヒト ATL 患者由来細胞株 HuT102 を SCID マウス皮下に移植し、*in vivo* での抗腫瘍効果を検討した。*in vivo* 試験では、腫瘍細胞移植直後からレナリドミドを 28 日間連続経口投与する実験 1 と、腫瘍が一定の大きさに成長した後に同様に 28 日間連続経口投与する実験 2 の 2 つの試験を行った。また、レナリドミド連続投与終了後の腫瘍の再増殖についても検討した。

2.1. 薬理試験

2.1.1. 効力を裏付ける試験

2.1.1.1. 腫瘍細胞増殖阻害作用

ATL 細胞に対するレナリドミドの効果を検討するため、*in vitro* でのレナリドミドに対する感受性試験を実施した。2 種類の MM 細胞株をコントロールとして、10 種のヒト ATL 由来細胞株（HuT102、ED40515、Su9T1、OATL4、OATL9、S1T、ST1、KOB、KK1、SO4）及び 3 種類の HTLV-1 形質転換細胞株（MT-2、MT-4 及び C8166）をレナリドミドで 3 日間処理したところ、HuT102 で著明な増殖阻害が認められた。KOB 及び OATL4 でもある程度の細胞増殖阻害作用が確認されたが、他の腫瘍細胞では増殖阻害作用は明らかではなかった。

上記 *in vitro* 試験において、HuT102 細胞がレナリドミドに対して感受性を示したことから、HuT102 細胞を SCID マウスの皮下に移植し、*in vivo* でのレナリドミドの抗腫瘍効果を検討した。本試験では、レナリドミドの 28 日間経口投与を HuT102 細胞の移植と同時に行った実験群（実験 1）と、移植 10 日後に腫瘍塊がある程度大きく（約 100 mm^3）なったのを確認し、その翌日（11 日目）からレナリドミドの投与を開始する実験群（実験 2）を設定した。いずれの実験群においても、レナリドミドの投与により腫瘍増殖が阻害されたが、その阻害作用は、ある程度腫瘍が大きくなってから投与した実験 2 の群の方が、実験 1 の移植直後より投与を開始した群に比べて顕著であった。また、実験 1 では 100 mg/kg 投与群の 2/6 例に、また実験 2 では 10 及び 100 mg/kg 投与群において各々1/5 例に腫瘍の完全な消失がみられた。

2.2. 副次的薬理試験

該当なし。

2.3. 安全性薬理試験

該当なし。

2.4. 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

3. 薬物動態試験

該当なし。

4. 毒性試験

該当なし。

5. 総括及び結論

レナリドミドは、多発性骨髄腫（MM）細胞等の造血器腫瘍細胞に対して腫瘍増殖阻害作用、各種免疫細胞における各種サイトカインの産生調節作用、血管新生阻害作用を有し、IMiDs®化合物として知られる免疫調節薬である。

Dueck らはレナリドミドが再発又は難治性の PTCL 患者に有効性が認められたことを報告しているが（Dueck, 2009）、PTCL と同じ成熟 T 細胞腫瘍に分類される ATL に対してもレナリドミドが有効である可能性が考えられた。さらに、Kitagawa らは IL-2 刺激ヒト末梢血単核細胞をレナリドミドが活性化することを報告している（Kitagawa, 2011；Kitagawa, 2012）。以上のように、レナリドミドが ATL 患者の治療に有効である可能性が示唆されたため、レナリドミドの ATL を適応とする効能追加申請を計画し、効力を裏付けるための非臨床試験を 2 試験実施した。

in vitro の試験として、10 種類のヒト ATL 患者由来細胞株、及び 3 種類の HTLV-1 形質転換細胞株に対しレナリドミド最大 100 μM を 3 日間曝露したところ、ヒト ATL 患者由来細胞株 HuT102 において顕著な増殖阻害作用が認められた。KOB 及び OATL4 でもある程度の細胞増殖阻害作用が確認された。しかしながら、他の ATL 関連腫瘍細胞では明らかな増殖阻害作用は認められなかった。

さらに、レナリドミドに感受性を示した HuT102 細胞を SCID マウスの皮下に移植し、*in vivo* における抗腫瘍活性を検討した。

レナリドミド最大 100 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与したところ、SCID マウスモデルにおいてもレナリドミドによる抗腫瘍作用が認められた。また本試験では、腫瘍細胞移植と同時（実験 1）、及び移植 10 日後に腫瘍が一定の大きさに成長した後の 11 日目からレナリドミドの投与を開始する（実験 2）の 2 つの実験群で試験したが、いずれの実験群においても著明な腫瘍増殖阻害作用が認められた。その阻害作用は、ある程度腫瘍が大きくなってから投与した実験 2 の方が、実験 1 の移植直後より投与を開始した群に比べて顕著であった。SCID マウスは重度の複合免疫不全を呈し、免疫系が著しく低下していることが知られている。従って、本試験系からは、レナリドミドの免疫増強作用に基づく間接的な腫瘍増殖阻害作用は期待できず、観察された腫瘍増殖阻害作用はレナリドミドの直接的な抗腫瘍効果によるものと考えられる。

以上のことから、レナリドミドが ATL に有効であることが非臨床試験によって示唆された。

6. 参考文献

Dueck GS, Chua N, Prasad A, et al., Activity of lenalidomide in a phase II trial for T-cell lymphoma: Report on the first 24 cases, J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 8524)

Kitagawa Y, Matsuoka M, Mitani S, Effect of lenalidomide on antileukemia activity in vitro against T-cell leukemia (ATL), J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 6580)

Kitagawa Y, Matsuoka M, Mitani S, Effect of lenalidomide on antileukemia activity in vitro against adult T-cell leukemia (ATL), Proceedings of the 103rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2012 Mar 31-Apr 4; Chicago, IL. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2012; 72(8 Suppl): Abstract nr 5385. doi: 1538-7445.AM2012-5385

Zhu D, Corral LG, Fleming YW, et al., Immunomodulatory drugs Revlimid(lenalidomide) and CC-4047 induce apoptosis of both hematological and solid tumor cells through NK cell activation, Cancer Immunol Immunother. 2008 Dec;57 (12):1849-59. doi: 10.1007/s00262-008-0512-7.

Kotla V, Goel S, Nichal S, et al., Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies, J Hematol Oncol. 2009 Aug 12;2:36. doi: 10.1186/1756-8722-2-36.