TABLE OF CONTENTS

略号一覧 4
1. 製品開発の根拠 6
1.1. レナリドミドの薬理学的分類 6
1.2. 成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）の臨床的・病態生理学的側面 6
1.2.1. ATL の臨床的特徴 6
1.2.2. ATL の疫学 6
1.2.3. ATL の診断及び病期分類 7
1.3. 成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）に対する治療 7
1.3.1. ATL に対する初期治療 7
1.3.2. 再発又は病勢進行した ATL に対するサルベージ療法 8
1.3.3. ATL 治療の課題 8
1.4. レナリドミドの開発の経緯 8
1.4.1. 海外での開発の経緯 8
1.4.2. 国内での開発の経緯 8
1.4.3. レナリドミドの医療上の必要性と臨床的位置付け 9
1.4.4. 規制当局とのやりとり 9
1.5. 本申請で使用した臨床試験 10
1.5.1. 臨床薬理試験 10
1.5.2. 有効性及び安全性を検討した試験 10
2. 生物薬剤学に関する概括評価 11
3. 臨床薬理に関する概括評価 11
4. 有効性の概括評価 12
4.1. 試験デザイン 12
4.1.1. 試験対象集団 13
4.1.1.1. 患者の内訳 13
4.1.1.2. 患者背景及びベースライン時の疾患特性 13
4.1.2. 有効性の結果 13
4.1.2.1. 奏効割合 14
4.1.2.2. 病変部位別の最良奏効反応 15
4.1.2.3. 奏効持続期間 15
4.1.2.4. 奏効までの期間 16
4.1.2.5. 病勢コントロール割合 16

4.1.2.6. 無増悪生存期間（PFS） 16
4.1.2.7. 無増悪期間（TTP） 17
4.1.2.8. 全生存期間（OS） 17
4.1.3. 有効性のサブグループ解析 17
4.1.4. 効果の持続 17
4.2. 有効性の結論 18
5. 安全性の概括評価 19
5.1. 薬理学的分類に特徴的な有害作用とその観察・収集方法 19
5.2. 安全性の評価対象集団及び曝露状況 19
5.3. 有害事象 20
5.3.1. 有害事象の概要 20
5.3.2. 比較的よくみられる有害事象 20
5.3.2.1. 有害事象 20
5.3.2.2. 治験薬との関連性が否定できない有害事象 21
5.3.2.3. グレード 3 以上の有害事象 21
5.3.2.4. 有害事象の時期別発現状況 21
5.3.3. 死亡 22
5.3.4. その他の重篤な有害事象 22
5.3.5. その他の重要な有害事象 22
5.3.5.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 22
5.3.5.2. 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象 22
5.3.5.3. 特定の有害事象 23
5.4. 臨床検査及びバイタルサイン等 26
5.5. 安全性に関するその他の事項 26
5.5.1. 特別な患者集団及び状況下における安全性 26
5.5.1.1. 内因性要因 26
5.5.1.2. 外因性要因 27
5.5.2. 薬物相互作用 27
5.5.3. 妊娠 27
5.5.4. 過量投与 27
5.5.5. 薬物乱用 28
5.5.6. 離脱症状及び反跳現象 28
5.5.7. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 28

5.6. 市販後データ（定期的安全性最新報告） 28
5.7. 安全性の結論 28
6. ベネフィットとリスクに関する結論 29
6.1. ベネフィット 29
6.2. リスク 30
6.3. 全般的結論 30
7. 参考文献 31

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧 4
Table 2: 臨床薬理試験のデータパッケージ 10
Table 3: 有効性及び安全性の臨床データパッケージ 11
Table 4: 最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 14
Table 5: 最良奏効反応（有効性解析対象集団、ATL 患者のみ）［ATLL-001 試験］（治験責任医師判定） 14
Table 6: 奏効持続期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定） 15
Table 7: 奏効持続期間（有効性解析対象集団、ATL 患者のみ）［ATLL-001 試験］（治験責任医師判定） 16

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略号	定義
ATL	Adult T-cell leukemia-lymphoma 成人 T 細胞白血病リンパ腫
AUC	Area under the plasma concentration-time curve 血漿中濃度時間曲線下面積
CCR	Clinical complete response 臨床的完全奏効
CCR4	CC chemokine receptor type 4 CC ケモカイン受容体 4
CD	Cluster of differentiation 白血球分化抗原
CHOP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン
CL/F	Apparent total plasma clearance 経口クリアランス（全身クリアランス）
CL_r	Renal clearance 腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration 最高血漿中濃度
CR	Complete response 完全奏効
CRu	Complete response uncomfirmed 不確定完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events 有害事象共通用語規準
DLT	Dose-limiting toxicity 用量制限毒性
DNA	Deoxyribonucleic acid デオキシリボ核酸
ESEC	Efficacy-Safety Evaluation Committee 効果安全性評価委員会
HTLV-1	Human T-cell leukemia virus type 1 ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ITT	Intent to treat 登録された全患者
JCOG	Japan Clinical Oncology Group 日本臨床腫瘍研究グループ
LDH	Lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
LSG	Lymphoma Study Group リンパ腫研究グループ
LSG15	VCAP-AMP-VECP VCAP：ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン AMP：ドキソルビシン、ラニムスチン、プレドニゾロン VECP：ビンデシン、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン
MDS	Myelodysplastic syndrome 骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese ICH 国際医薬用語集日本語版
mLSG15	modified LSG15
MM	Multiple myeloma 多発性骨髄腫
MTD	Maximum tolerated dose 最大耐量
NA	Not assessable 評価不可
NCCN	National Comprehensive Cancer Network®
NCI	National Cancer Institute 米国国立がん研究所
NE	Not estimable 推定不可
NE	Not evaluable 評価不能
NK	Natural killer ナチュラルキラー
OS	Overall survival 全生存期間
PD	Progressive disease 病勢進行
PFS	Progression-free survival 無増悪生存期間
PGA	Physician's Global Assessment of Clinical Condition 皮膚病変の評価基準
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PR	Partial response 部分奏効
PSUR	Periodic Safety Update Report 定期的安全性最新報告
PT	Preferred term MedDRA の基本語
PTCL	Peripheral T-cell lymphoma 末梢性 T 細胞リンパ腫

略号	定義
RD	Relapsed disease 再発
SD	Stable disease 病勢安定
SOC	System organ class MedDRA の器官別大分類
$t_{1/2, z}$	Terminal phase half-life in plasma 終末相の消失半減期
t_{max}	Time to maximum plasma concentration 最高血漿中濃度到達時間
TTP	Time to progression 無増悪期間
WHO	World Health Organization 世界保健機関

1. 製品開発の根拠

1.1. レナリドミドの薬理学的分類

レナリドミドは、米国 Celgene 社が創製した免疫調節薬であり、造血器腫瘍細胞の増殖抑制作用、T 細胞やナチュラルキラー（NK）細胞を介した免疫賦活作用、血管内皮細胞の遊走や接着阻害又は微小血管形成阻害による血管新生抑制作用、$CD34^+$造血幹細胞による胎児ヘモグロビン産生促進作用、単球からの炎症性サイトカイン産生抑制作用などを有する。

これらの薬理作用に基づき、レナリドミドは血液腫瘍や固形腫瘍に対する治療薬として開発が進められ、本邦では「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 25 日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 20 日に承認事項一部変更承認を取得している。また、2015 年 12 月 21 日に未治療の多発性骨髄腫（MM）を含む「多発性骨髄腫」を効能・効果として承認事項一部変更承認を取得した。現在、レナリドミドは本邦で再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）に対する治療薬として開発を進めている。

1.2. 成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）の臨床的・病態生理学的側面

1.2.1. ATL の臨床的特徴

ATL は悪性リンパ腫の 1 つであり、世界保健機関（WHO）分類（2008 年）では成熟 T/NK 細胞腫瘍に分類される。成熟 T 細胞、すなわち胸腺での分化成熟を経て末梢臓器に移動した末梢性 T 細胞に由来し、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）プロウイルスが腫瘍細胞 DNA に単クローン性に組み込まれている末梢性 T 細胞腫瘍である（Swerdlow, 2008；押味 和夫, 2009）。HTLV-1 は免疫系細胞、特に $CD4^+$T 細胞に感染し、当該細胞を単クローン性に増殖させる。その結果、腫瘍化した $CD4^+$T 細胞がリンパ節内で急激に増殖するため、正常な $CD4^+$T 細胞や様々なリンパ系細胞が障害され、細胞性免疫不全に陥る。ATL では他のリンパ腫や白血病に比べると腫瘍細胞の増殖と拡がりが高度であるため免疫不全が強く、健康人にはみられないような特殊な感染症や日和見感染症（細菌性、真菌性、ウイルス性、原虫性等）を合併し、こうした感染症の合併は予後不良で致命的となることが多い。また、腫瘍化した細胞は腫瘍化の早期から種々の臓器や組織に多岐にわたって浸潤するため、発現する症状も多彩である。肝脾腫や腹腔リンパ節腫による黄疸や腹部膨満感、皮膚浸潤による皮疹、さらに、肺、胸腹水、骨、消化管、中枢神経などへの浸潤により、咳痰、呼吸困難感、胸痛、腹痛、腹部膨満感、骨痛、骨折、下痢、嘔気、髄膜刺激症状、意識障害などが現れる。加えて、サイトカイン過剰産生により高カルシウム血症を引き起こすこともある（木下 研一郎, 2003；渡邉 俊樹, 2007）。

1.2.2. ATL の疫学

本邦での ATL 患者は九州・沖縄地方に最も多く、世界的にはカリブ海沿岸、アフリカ中西部にみられ、発生する地方が偏在していることが特徴的である。ATL の病因には HTLV-1 の感染が関与しており、HTLV-1 の主要な感染経路には、母子感染（主に母乳）、性交渉、輸血の 3 つがある（Blattner, 1994）。本邦での全国調査によると、HTLV-1 キャリア（HTLV-1 抗体陽性者）の数は、2009 年の報告では 108 万人と推測されており、全国民の 1%に相当する。HTLV-1 キャリアでの ATL の生涯発症率は 5%程度、年間 1000 人に 0.6 人程度と考えられており、性別では女性に比べて

男性でやや多い。本邦での発症年齢の中央値は 67 歳であり、40 歳未満での発症は稀である（Tajima, 1992；HTLV-1 キャリア指導の手引, 2011）。厚生労働省の患者調査によると、本邦での ATL の総患者数は 2014 年 10 月の時点で 2000 人と推計されており（平成 26 年患者調査）、当該総患者数は 2008 年以降大きく変動していない（平成 20 年及び平成 23 年患者調査）。また、厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業による「本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」では、2006 年から 2007 年までの 2 年間に発症した ATL 患者が調査されており、ATL の年間発症者数は 1146 人と推測された（本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策　平成 21 年度総括研究報告書）。一方、厚生労働省の人口動態統計によると、本邦での ATL による死亡者数は 2006 年から 2014 年（最新）までほぼ 1000 人／年で推移しており（平成 18 年～平成 26 年人口動態統計）、年間発症者数と同程度の人数が毎年死亡している。

1.2.3. ATL の診断及び病期分類

ATL の病型としては、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）リンパ腫研究グループ（LSG）が行った全国調査に基づき、予後因子解析と臨床病態の特徴から白血化、臓器浸潤、乳酸脱水素酵素（LDH）高値、高カルシウム血症の有無と程度に応じて定義した病型分類が提唱されている（Shimoyama, 1991）。当該分類では、急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の 4 つに分けられる。予後は病型によって大きく異なり、最近の報告による各病型の生存期間中央値は、急性型 8.3 ヵ月、リンパ腫型 10.6 ヵ月、慢性型 31.5 ヵ月、くすぶり型 55.0 ヵ月であった（Katsuya, 2015）。一般に、急性型、リンパ腫型及び予後不良因子（血中尿素窒素高値、LDH 高値、又は血清アルブミン低値）を有する慢性型は「高悪性度（アグレッシブ）」、くすぶり型及び予後不良因子を有さない慢性型は「低悪性度（インドレント）」に大別され、治療方針が決定される。通常、治療の対象となるのは高悪性度 ATL であり、低悪性度 ATL は無治療経過観察となる。

1.3. 成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）に対する治療

前述したとおり、通常 ATL の治療は ATL の病型に基づいて高悪性度（急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型）の ATL に対して実施される。しかしながら、National Comprehensive Cancer Network®（NCCN）による治療ガイドライン（NCCN, 2016）や造血器腫瘍診療ガイドライン（日本血液学会, 2013）のいずれでも ATL に対する明確な標準的治療法は確立されておらず、臨床試験への参加等が推奨されている。以下に ATL に対する治療の現状を述べる。

1.3.1. ATL に対する初期治療

未治療の ATL 患者に対する初期治療としては、多剤併用化学療法が施行される。そして、治療が奏効し、全身状態が良好で適切なドナーが見つかった場合には同種造血幹細胞移植の施行が検討される。多剤併用化学療法には、JCOG-LSG 主導の臨床試験で最良の治療成績を示した modified LSG15（mLSG15）療法（VCAP［ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン］-AMP［ドキソルビシン、ラニムスチン、プレドニゾロン］-VECP［ビンデシン、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン］）があるが、1 年無増悪生存率は 28%で多くの患者が 1 年以内に再発又は病勢進行する（Tsukasaki, 2007）。また、同種造血幹細胞移植は移植片対宿主病や感染症等による移植関連死のリスクが高いことに加え、同種造血幹細胞移植に対する近年の全国後ろ向き調査（1996 ～ 2005 年）によると、当該移植を受け移植後 30 日以上生存した 333 名中 136 名に再発又は病勢進行が認められた（移植から再発又は病勢進行までの期間の中央値：76 日）（Hishizawa, 2010）。本邦では 2014 年にモガムリズマブが抗悪性腫瘍薬との併用で化学療法未治療の CC ケモカ

イン受容体 4（CCR4）陽性の ATL を含む「CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」の効能・効果を取得している。その治療効果として、モガムリズマブと mLSG15 療法との併用での無増悪生存期間（PFS）の中央値が 8.5 ヵ月とのデータがあるが（Ishida, 2015）、承認後間もないことから、当該治療を受けた未治療の ATL 患者でのその後の再発や病勢進行に関する十分なエビデンスレベルの報告が得られている段階ではない。

1.3.2. 再発又は病勢進行した ATL に対するサルベージ療法

上述のような初期治療後に再発又は病勢進行した ATL に対してはサルベージ療法が実施される。サルベージ療法としては、2012 年 3 月にモガムリズマブが「再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」の効能・効果で製造販売承認を取得している。化学療法後に再発又は再燃した CCR4 陽性の ATL 患者を対象としたモガムリズマブの国内第 2 相試験で、モガムリズマブ群の奏効割合は 50.0%であった。一方、PFS の中央値は 5.2 ヵ月、全生存期間（OS）の中央値は 13.7 ヵ月であり（Ishida, 2012）、再発又は病勢進行した ATL はモガムリズマブによる治療でも依然として予後不良である。また、安全性では、血球減少、注入に伴う有害反応（infusion reaction）、皮膚障害などの副作用が高頻度で発現しているほか、国内第 1 相試験では、モガムリズマブとの関連性が否定できない B 型肝炎（B 型肝炎ウイルスの再活性化に起因すると考えられる）も認められている（ポテリジオ審査報告書）。

その他、再発又は病勢進行した ATL に対して、従来より非ホジキンリンパ腫の二次治療法として用いられる各種化学療法が試みられているが（NCCN, 2016）、その有効性のまとまった報告はなく、効果は明らかではない。また、初期治療後に再発又は病勢進行した ATL に対する治療選択肢の一つとして、同種造血幹細胞移植が行われるが、対象は二次治療に感受性がある患者に限られる。

1.3.3. ATL 治療の課題

未治療の ATL 患者に対する初期治療としては、多剤併用化学療法や同種造血幹細胞移植が存在するが、それらの治療法で奏効が得られたとしても多くの場合再発する。再発後はサルベージ療法が実施されることになるが、ATL は各種の抗腫瘍薬に耐性を示して難治性に移行し、腫瘍の増大伸展（高カルシウム血症を含む）も加速して数ヵ月以内に死亡することも多く、未だ再発又は病勢進行時の治療法は十分ではない。したがって、再発又は病勢進行した ATL に対する有効な治療選択肢の開発及び充実は ATL の治療上極めて重要な課題であり、今後、当該 ATL 患者に対して奏効の獲得及び持続が期待できるような新規薬剤の開発が早急に望まれている。

1.4. レナリドミドの開発の経緯

1.4.1. 海外での開発の経緯

ATL の発症は地域偏在型であり、国内に比べると海外での医療ニーズは必ずしも高くないとの判断から、現在海外で ATL に対するレナリドミドの臨床開発は行われていない。

1.4.2. 国内での開発の経緯

レナリドミドは、造血器腫瘍細胞増殖の抑制、T 細胞や NK 細胞の活性化、幹細胞分化の調節、血管新生の抑制、炎症の抑制など多岐にわたる作用を有し、現在、腫瘍に対する治療薬として広く開

発されている。これまでに得られた臨床試験の成績等から、レナリドミドが ATL に対して有効であることが期待されたため、本邦で ATL に対するレナリドミドの臨床開発を進めることとなった。

レナリドミドの ATL に対する臨床開発は 2010 年に開始した。ATL に対する最初の臨床試験の国内第 1 相試験（CC-5013-ATLL-001 試験、以下「ATLL-001 試験」）では、治療歴のある日本人の ATL 患者及び末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象に、多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いて、レナリドミドの単独療法での最大耐量（MTD）、安全性、有効性、薬物動態を検討し、併せて ATL 患者を対象とした次相試験に用いるレナリドミドの用法・用量を決定した。その結果、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの MTD は 25 mg の 1 日 1 回連日投与と判断された。

ATLL-001 試験の結果を受けて、2012 年より化学療法治療歴がある再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象とした国内第 2 相試験（CC-5013-ATLL-002 試験、以下「ATLL-002 試験」）を開始した。当該試験でのレナリドミドの用法・用量は MTD である 25 mg 連日投与とし、有効性及び安全性を評価した。その主解析の結果、効果安全性評価委員会（ESEC）による中央判定で部分奏効（PR）以上の奏効を示した患者は、有効性解析対象集団 26 名中 11 名で、その奏効割合は 42.3%であった。また、病勢コントロール割合（病勢安定［SD］以上の効果を示した患者の割合）も 73.1%（19/26 名）と高かった。安全性では、グレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象も発現したが、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なく、レナリドミドの安全性プロファイルは忍容可能な範囲内と考えられた。

1.4.3. レナリドミドの医療上の必要性と臨床的位置付け

先述したとおり、高悪性度 ATL の未治療患者に対する初期治療としては多剤併用化学療法や同種造血幹細胞移植が存在するが、それらの治療法で奏効が得られたとしても多くの場合再発する。そして、再発又は病勢進行した ATL に対するサルベージ療法としては、モガムリズマブや各種化学療法が存在するが、ATL は各種の抗腫瘍薬に耐性を示して難治性に移行し、腫瘍の増大伸展も加速して数ヵ月以内に死亡することも多く、未だ再発又は病勢進行時の治療法は十分ではない。

このような状況下、レナリドミドは国内第 2 相試験（ATLL-002 試験）で急性型、リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型の再発又は再燃の ATL に対して、良好な奏効反応を示し、安全性も忍容可能な範囲内と考えられた。

したがって、再発又は再燃の ATL に対する治療法は未だ十分ではないという医療実態及び ATLL-002 試験の結果を考慮すると、レナリドミドは再発又は再燃の ATL 患者に対する新たな治療薬として期待でき、有用な治療選択肢の一つになると考えられる。

1.4.4. 規制当局とのやりとり

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）に先立ち、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]を相談する目的で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言を実施した（相談番号[redacted]）。

相談事項

[redacted]

PMDA の意見

上記相談事項に対する PMDA の意見は以下のとおりであった。

[redacted]と考える。

1.5. 本申請で使用した臨床試験

1.5.1. 臨床薬理試験

前述のとおり、レナリドミドは既に本邦で「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」を効能・効果として製造販売承認を取得している。したがって、本一変申請では既承認申請以降、レナリドミドの薬物動態に関して新たな知見が得られた臨床薬理試験を臨床データパッケージに含めた。

具体的には、日本人の ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの薬物動態を検討した国内第 1 相 ATLL-001 試験を評価資料とした（Table 2）。

Table 2: 臨床薬理試験のデータパッケージ

対象患者	実施地域	開発相	試験番号 報告書番号 （添付資料番号）	試験内容	登録 患者数
治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者	国内	第 1 相	CC-5013-ATLL-001 CC-5013-ATLL-001-PK （5.3.3.2.1）	日本人の ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの単回投与時及び反復投与時の薬物動態の検討	14 名

1.5.2. 有効性及び安全性を検討した試験

ATL 患者を対象にレナリドミドの有効性及び安全性を検討した試験としては、化学療法治療歴がある再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象とした国内第 2 相 ATLL-002 試験及び治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象とした国内第 1 相 ATLL-001 試験があり、当該 2 試験を評価資料とした（Table 3）。

Table 3: 有効性及び安全性の臨床データパッケージ

対象患者	開発相	試験番号（添付資料番号）	試験デザイン	用法・用量	登録患者数
国内試験（評価資料）					
化学療法治療歴がある再発又は再燃の日本人 ATL 患者	第 2 相	CC-5013-ATLL-002（5.3.5.2.1）	化学療法治療歴がある再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象とした多施設共同非対照オープンラベル試験	・レナリドミド 25 mg を 1 日 1 回連日経口投与	26 名
治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者	第 1 相	CC-5013-ATLL-001（5.3.5.2.2）	治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象とした多施設共同オープンラベル用量漸増試験	・コホート 1（28 日サイクルの 1-21 日目にレナリドミド 25 mg を 1 日 1 回経口投与） ・コホート 2（28 日サイクルの 1-28 日目にレナリドミド 25 mg を 1 日 1 回経口投与） ・コホート 3（28 日サイクルの 1-28 日目にレナリドミド 35 mg を 1 日 1 回経口投与）	14 名

2. 生物薬剤学に関する概括評価

本一変申請に際し、レナリドミド製剤に関する新たな生物薬剤学試験は実施していない。

本邦ではレナリドミドの 2.5 mg カプセル及び 5 mg カプセルが市販製剤として既に承認されている。本一変申請では、「再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果とし、予定市販製剤は 2.5 mg カプセル及び 5 mg カプセルとした。

3. 臨床薬理に関する概括評価

本一変申請では、ATL 患者に対するレナリドミドの薬物動態の特性を明らかにするために実施された国内第 1 相試験の ATLL-001 試験を臨床データパッケージに含めた。その他に、既承認申請以降、新たに得られたレナリドミドの臨床薬理に関する知見はない。ATLL-001 試験で得られた臨床薬理の結果の要約を以下に示す。

- 日本人の ATL 患者及び PTCL 患者にレナリドミドの 25 mg 又は 35 mg を単回経口投与したとき、t_{max}（中央値）は投与 1～2 時間後、$t_{1/2,z}$（幾何平均）は約 3 時間であった。また、尿中排泄されたレナリドミドの未変化体の割合は投与量の約 72%～82%であった。これらの結果は反復経口投与時でも同様であった。
- レナリドミドの曝露（AUC 及び C_{max}）は 25～35 mg の範囲で概ね用量増加に比例して増加した。一方、$t_{1/2,z}$、CL/F、CL_r は用量や単回・反復にかかわらず一定であった。

上記に加えて、既知の MM 患者でのレナリドミドの薬物動態データと比較したところ、以下の結果が得られた。

- 日本人の ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの薬物動態は、これまで得られている日本人 MM 患者及び白人 MM 患者の既知の薬物動態データと類似した。

4. 有効性の概括評価

再発又は再燃の ATL 患者に対するレナリドミドの有効性評価を主要目的として申請者が実施した臨床試験は、化学療法治療歴がある再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象とした国内第 2 相試験の ATLL-002 試験である。また、その他に、国内第 1 相試験として、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象にレナリドミドの安全性を検討した ATLL-001 試験を実施しており、当該試験では副次的に有効性も評価した。国内外を通じて ATL 患者を対象として申請者が実施した臨床試験はこれら 2 試験であり、本一変申請では当該 2 試験を有効性評価対象試験としてレナリドミドの有効性を評価する。なお、ATLL-001 試験には WHO 分類（2008 年）で ATL と同じ成熟 T 細胞腫瘍に分類される PTCL 患者も含まれたが、有効性の評価にあたっては ATL 患者に焦点を当てて示すこととした。

4.1. 試験デザイン

ATLL-002 試験は、化学療法治療歴がある再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象とした第 2 相試験であり、多施設共同非対照オープンラベルデザインを用いて、レナリドミドを単独投与したときの有効性及び安全性を評価した。レナリドミドの用法・用量は、25 mg の 1 日 1 回連日経口投与とし、原疾患の増悪（病勢進行［PD］又は再発［RD］）、忍容できない有害事象の発現、他の理由による治験薬の投与中止、もしくは治験薬が当該対象疾患を適応とした承認を取得するまで投与継続可能とした。主要評価項目は奏効割合（PR 以上の奏効を示した患者の割合）であり、副次評価項目として奏効持続期間、奏効までの期間、PFS、無増悪期間（TTP）、病勢コントロール割合、OS を評価した。本試験では、治験薬が投与された患者全員が投与開始後少なくとも 1 回の効果判定を実施又はその前（投与開始後 8 週経過より前）に中止した以降にデータをカットオフして主解析を実施した（データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日）。

ATLL-001 試験は、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象とした第 1 相試験であり、多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いて、レナリドミド単独投与時の MTD、安全性、有効性、薬物動態を検討し、併せて ATL 患者を対象とした次相試験に用いるレナリドミドの用法・用量を決定した。MTD は、以下の 3 つのコホートのサイクル 1 での用量制限毒性（DLT）の発現状況に基づき評価することとし、総投与量が最も少ないコホート 1 からコホート 2、コホート 3 の順に検討した。いずれのコホートも 1 サイクルを 28 日間とした。コホートごとの患者数は 3 名から 6 名とし、最終的に DLT の発現患者数が 6 名中 1 名以下で最も総投与量が多い用法・用量を MTD と決定することとした。

- コホート 1（25 mg 周期）：レナリドミド 25 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与
- コホート 2（25 mg 連日）：レナリドミド 25 mg を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与
- コホート 3（35 mg 連日）：レナリドミド 35 mg を各サイクルの 1～28 日目に 1 日 1 回経口投与

サイクル 1 終了後、治験薬の投与は PD、RD 又は何らかの理由で投与中止と判断されるまで継続可能とした。本試験では、有効性は副次目的として評価しており、評価項目は奏効割合及び奏効持続期間であった。その他、奏効までの期間、PFS、TTP も併せて評価した。2013 年 12 月 20 日に最後の患者の最終観察が終了したため、最終解析を実施した。

次項以降に、ATLL-002 試験では 2014 年 11 月 20 日カットオフデータに基づく有効性の主解析結果、及び ATLL-001 試験の ATL 患者での最終解析結果に基づく試験成績を示す。

4.1.1. 試験対象集団

4.1.1.1. 患者の内訳

ATLL-002 試験では ATL 患者 26 名に治験薬が投与された。データカットオフ時点で 5 名が治験薬の投与を継続中であり、21 名が中止していた。

ATLL-001 試験では ATL 患者 9 名に治験薬が投与された。ATL 患者のコホート別の内訳は、コホート 1（25 mg 周期）が 2 名、コホート 2（25 mg 連日）が 4 名、コホート 3（35 mg 連日）が 3 名であった。当該試験ではすべての患者が治験薬の投与を中止した（M 2.7.3-3.1.1 項）。

4.1.1.2. 患者背景及びベースライン時の疾患特性

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験では、ATL 患者に対する主な選択・除外基準に大きな違いはなく、全体として両試験の ATL 患者での患者背景及びベースライン時の疾患特性に顕著な差は認められなかった（M 2.7.3-3.1.3 項）。年齢の中央値（範囲）は ATLL-002 試験で 68.5 歳（53～81 歳）、ATLL-001 試験で 69.0 歳（60～74 歳）であった。性別では男性の割合が高く、ATLL-002 試験では 53.8%（14/26 名）、ATLL-001 試験では 66.7%（6/9 名）であった。また、両試験ともにクレアチニンクリアランスはすべての患者で 60 mL/min 以上であった。

ATL の病型の内訳は、ATLL-002 試験では急性型が最も多く（15 名、57.7%）、リンパ腫型（7 名、26.9%）、予後不良因子を有する慢性型（4 名、15.4%）と続いた。ATLL-001 試験でも急性型が最も多く（6 名、66.7%）、予後不良因子を有する慢性型（2 名、22.2%）、リンパ腫型（1 名、11.1%）と続いた。罹患期間の中央値は、ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験とも 2 年程度であり、リンパ腫の病期分類（Ann Arbor 分類）はステージ IV が最も多かった。両試験とも治験薬が投与されたすべての ATL 患者が原疾患に対する化学療法の治療歴を有しており、ATLL-002 試験での化学療法の主なレジメンは CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン）（7 名）、mLSG15 療法（6 名）、ATLL-001 試験での化学療法の主なレジメンは LSG15 療法（5 名）であった。化学療法以外の治療レジメンとしてモガムリズマブの治療歴も有する患者が、ATLL-002 試験で 11 名、ATLL-001 試験で 2 名に認められた。

4.1.2. 有効性の結果

ATLL-002 試験では有効性の主要評価項目として奏効割合を評価し、副次評価項目として奏効持続期間、奏効までの期間、PFS、TTP、病勢コントロール割合、OS を評価した。ATLL-001 試験では、有効性評価は副次目的であり、奏効割合、奏効持続期間、奏効までの期間、PFS、TTP を評価した。

有効性評価の基となる ATL の個々の患者での治療効果は、ATLL-002 試験、ATLL-001 試験ともに International Consensus Meeting で提唱された規準（Tsukasaki, 2009）を参考に規定した規準（M 2.7.3 Table 6）に基づき判定された。ATLL-002 試験での個々の ATL 患者の治療効果は ESEC（中央判定）及び治験責任医師が判定し、ESEC による中央判定を有効性の主解析に用いた。一方、ATLL-001 試験での個々の患者の治療効果は治験責任医師が判定した。

ATLL-002 試験では有効性の解析対象集団として intent to treat（ITT）集団（登録された全患者）及び有効性解析対象集団（適格性基準を満たし、治験薬が少なくとも 1 回投与され、治験薬投与開始後に有効性評価が実施された患者）を定義し、このうち有効性の主解析には有効性解析対象集団を用いた。ATLL-001 試験では有効性の解析対象集団として ATLL-002 試験と同様の有効性解析対象集団を解析に用いた。ATLL-002 試験での有効性解析対象集団は 26 名、ATLL-001 試験での有効性解

析対象集団（ATL 患者のみ）は 7 名（コホート 1［25 mg 周期］：2 名、コホート 2：［25 mg 連日］：2 名、コホート 3［35 mg 連日］：3 名）であった。

4.1.2.1. 奏効割合

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験の有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）での最良奏効反応の結果をそれぞれ Table 4 及び Table 5 に示す。PR 以上の奏効を示した患者の割合を奏効割合とした。

ATLL-002 試験のデータカットオフ時点での ESEC 中央判定で PR 以上の奏効を示した患者は 26 名中 11 名であり、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 42.3%［23.4%～63.1%］であった。最良奏効反応の内訳は、完全奏効（CR）が 4 名（15.4%）、不確定完全奏効（CRu）が 1 名（3.8%）、PR が 6 名（23.1%）であり、CR と CRu を合わせた完全奏効割合［正確 95%信頼区間］は 19.2%［6.6%～39.4%］であった。

一方、ATLL-001 試験では、ATL 患者で PR 以上の奏効を示した患者は 7 名中 3 名で、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 42.9%［9.9%～81.6%］であり、ATLL-002 試験と同程度であった。

Table 4: 最良奏効反応（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

		全体 （25 mg 連日）
有効性解析対象集団		**26**
奏効反応の分布 ［n（%）］	完全奏効（CR）	4 (15.4)
	不確定完全奏効（CRu）	1 (3.8)
	部分奏効（PR）	6 (23.1)
	病勢安定（SD）	8 (30.8)
	病勢進行（PD）	7 (26.9)
	評価不能（NE）	0 (0.0)
奏効反応の分布の要約	CR、CRu 又は PR［n（%）］	11 (42.3)
	［正確 95%信頼区間[a]］	[23.35, 63.08]

[a] 奏効割合（PR 以上）の正確 95%信頼区間
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.1.1

Table 5: 最良奏効反応（有効性解析対象集団、ATL 患者のみ）［ATLL-001 試験］（治験責任医師判定）

		コホート 1 （25 mg 周期）	コホート 2 （25 mg 連日）	コホート 3 （35 mg 連日）	全体
有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）		**2**	**2**	**3**	**7**
奏効反応の分布 ［n（%）］	完全奏効（CR）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不確定完全奏効（CRu）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	部分奏効（PR）	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)
	病勢安定（SD）	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
	病勢進行（PD）	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (42.9)
	評価不能（NE）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
奏効反応の分布の要約	CR、CRu 又は PR［n（%）］	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (33.3)	3 (42.9)
	［正確 95%信頼区間[a]］	[1.26, 98.74]	[1.26, 98.74]	[0.84, 90.57]	[9.90, 81.60]

[a] 奏効割合（PR 以上）の正確 95%信頼区間
Source: 5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.2.1.2

4.1.2.2. 病変部位別の最良奏効反応

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験の有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）で、個々の ATL 患者が有する病変部位を標的病変、皮膚病変、末梢血病変に分けて、ベースライン時に該当病変を有する患者を対象に病変部位別の最良奏効反応を評価した。

PR 以上の奏効を示した患者の内訳として、ATLL-002 試験のデータカットオフ時点での ESEC 中央判定で標的病変の評価対象患者 16 名中 4 名（25.0%）が CR、1 名（6.3%）が CRu を示した（PR は 0 名）。皮膚病変（Physician's Global Assessment of Clinical Condition［PGA］評価）では、評価対象患者 8 名中 4 名（50.0%）が臨床的完全奏効（CCR）、2 名（25.0%）が PR を示した。また、末梢血病変では、評価対象患者 10 名中 4 名（40.0%）が CR、2 名（20.0%）が PR を示した（M 2.7.3-3.2.1.2 項）。

一方、ATLL-001 試験では、標的病変の評価対象患者 4 名中 1 名（25.0%）が PR を示した。皮膚病変（PGA 評価）では、評価対象患者 3 名中 1 名（33.3%）が CCR、1 名（33.3%）が PR を示した。また、末梢血病変では、評価対象患者 7 名中 2 名（28.6%）が CR、2 名（28.6%）が PR を示した（M 2.7.3-3.2.1.2 項）。

4.1.2.3. 奏効持続期間

ATLL-002 試験の有効性解析対象集団で奏効を示した患者での奏効持続期間の結果を Table 6 に示す。また、ATLL-001 試験の有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）で奏効を示した患者での奏効持続期間を Table 7 に示す。奏効持続期間は、いずれの試験でも PR 以上の奏効反応の起点から PD 又は RD までの期間として算出した。

ATLL-002 試験のデータカットオフ時点での ESEC 中央判定で PR 以上の奏効を示した 11 名のうち PD 又は RD が認められたのは 4 名であり、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られなかった［95%信頼区間：2.0 週～NE］（M 2.7.3-3.2.1.3 項）。なお、奏効を示した 11 名のうち 5 名の奏効持続期間は 24 週以上、そのうち 2 名は 52 週以上であった（M 2.7.3-5 項）。

一方、ATLL-001 試験では、ATL 患者（7 名）で PR 以上の奏効を示した 3 名中 2 名に PD 又は RD が認められ、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値［95%信頼区間］は 88.1 週［72.1～104.1 週］であった（M 2.7.3-3.2.1.3 項）。

Table 6: 奏効持続期間（有効性解析対象集団）［ATLL-002 試験］（ESEC 中央判定）

		全体（25 mg 連日）
有効性解析対象集団		**26**
奏効持続期間	評価患者数	11
PD 又は RD	該当患者数（%）	4 (36.4)
評価打ち切り	該当患者数（%）	7 (63.6)
奏効持続期間（週）	中央値[a]	NE
	［95%信頼区間 [a]］	[2.00, NE]
	平均値[b]	22.49
	標準偏差	22.725
	最小値、最大値	0.1+, 72.1+

+ = 打ち切り; NE = 推定不可; PD = 病勢進行; RD = 再発
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
[b] 打ち切りを調整していない単変量解析により得られた平均値
データカットオフ日：2014 年 11 月 20 日
Source: 5.3.5.2.1 項 CC-5013-ATLL-002 治験総括報告書 Table 14.2.2.1、Listing 16.2.6.2.1

Table 7: 奏効持続期間（有効性解析対象集団、ATL 患者のみ）［ATLL-001 試験］（治験責任医師判定）

		コホート 1（25 mg 周期）	コホート 2（25 mg 連日）	コホート 3（35 mg 連日）	全体
有効性解析対象集団（ATL 患者のみ）		**2**	**2**	**3**	**7**
奏効持続期間	評価患者数	1	1	1	3
PD 又は RD	該当患者数（%）	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (66.7)
評価打ち切り	該当患者数（%）	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
奏効持続期間（週）	中央値[a]	72.10	NE	104.10	88.10
	［95%信頼区間 [a]］	[NE, NE]	[NE, NE]	[NE, NE]	[72.10, 104.10]
	平均値[b]	72.10	13.10	104.10	63.10
	標準偏差	NA	NA	NA	46.163
	最小値、最大値	72.1, 72.1	13.1, 13.1	104.1, 104.1	13.1, 104.1

NA = 評価不可; NE = 推定不可; PD = 病勢進行; RD = 再発
[a] Kaplan-Meier 法により推定された中央値とその 95%信頼区間
[b] 打ち切りを調整していない単変量解析により得られた平均値
Source: 5.3.5.2.2 項 CC-5013-ATLL-001 治験総括報告書 Table 14.2.2.2

4.1.2.4. 奏効までの期間

ATLL-002 試験のデータカットオフ時点で、ESEC 中央判定で PR 以上の奏効を示した 11 名での奏効までの期間（治験薬投与開始から PR 以上の奏効反応の起点までの期間）の中央値（範囲）は 8.1 週（7.9～16.0 週）であった（M 2.7.3-3.2.1.4 項）。

一方、ATLL-001 試験では、ATL 患者（7 名）で PR 以上の奏効を示した 3 名での奏効までの期間の中央値（範囲）は 7.9 週（7.7～8.1 週）であり、ATLL-002 試験と同程度であった（M 2.7.3-3.2.1.4 項）。

4.1.2.5. 病勢コントロール割合

病勢コントロール割合は SD 以上の効果を示した患者の割合とした。

ATLL-002 試験のデータカットオフ時点で、ESEC 中央判定で SD 以上の効果を示した患者は 26 名中 19 名で、その病勢コントロール割合［正確 95%信頼区間］は 73.1%［52.2%～88.4%］であった（M 2.7.3-3.2.2 項）。

一方、ATLL-001 試験では病勢コントロール割合は評価項目として設定していなかったが、7 名中 4 名が SD 以上の効果を示した（M 2.7.3-3.2.2 項）。

4.1.2.6. 無増悪生存期間（PFS）

PFS は、いずれの試験でも治験薬投与開始から治験期間中（治験薬投与中止後 28 日目まで）にみられた PD、RD 又はあらゆる理由による死亡のいずれか早い時点までの期間として算出した。なお、PD、RD 又は死亡のイベントが認められなかった患者では最終観察日で評価を打ち切った。

ATLL-002 試験では、データカットオフ時点で ATL 患者 26 名中 14 名にイベント（PD、RD 又は死亡）が認められており、Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は 16.3 週［8.1 週～NE］であった（M 2.7.3-3.2.3 項）。

一方、ATLL-001 試験では、ATL 患者 7 名中 6 名にイベント（PR、RD 又は死亡）が認められ、Kaplan-Meier 法による PFS の中央値［95%信頼区間］は 14.7 週［4.1～111.7 週］であった（M 2.7.3-3.2.3 項）。

4.1.2.7. 無増悪期間（TTP）

TTP は、いずれの試験でも治験薬投与開始から治験期間中（治験薬投与中止後 28 日目まで）にみられた PD 又は RD までの期間として算出した。なお、PD 又は RD が認められなかった患者では最終観察日で評価を打ち切った。

ATLL-002 試験では、データカットオフ時点で 26 名中 14 名に PD 又は RD が認められており、Kaplan-Meier 法による TTP の中央値［95%信頼区間］は 16.3 週［8.1 週～NE］であった（M 2.7.3-3.2.4 項）。

一方、ATLL-001 試験では、ATL 患者 7 名中 6 名に PD 又は RD が認められ、Kaplan-Meier 法による TTP の中央値［95%信頼区間］は 14.7 週［4.1～111.7 週］であった（M 2.7.3-3.2.4 項）。

4.1.2.8. 全生存期間（OS）

OS は、治験薬投与開始から死亡（死因を問わない）までの期間として算出した。なお、データカットオフ時点で生存していた又は追跡できなかった患者では最終観察日等で評価を打ち切った。

ATLL-002 試験では、データカットオフ時点で 26 名中 7 名が死亡しており、Kaplan-Meier 法による OS の中央値［95%信頼区間］は 88.1 週［39.4 週～NE］であった（M 2.7.3-3.2.5 項）。

なお、ATLL-001 試験では OS は評価項目として設定していなかった。

4.1.3. 有効性のサブグループ解析

ATLL-002 試験では、奏効割合に対して年齢別、性別、病型分類別及びモガムリズマブによる治療歴有無別のサブグループ解析を実施した（M 2.7.3-3.3 項）。

ATLL-002 試験の有効性解析対象集団で ESEC 中央判定による奏効割合をサブグループ別に解析した結果、年齢、性別、病型分類にかかわらず、いずれのサブグループでも全体と類似した有効性を示した。また、モガムリズマブによる治療歴有無別の解析では、モガムリズマブの治療歴がある患者 11 名中 2 名が PR 以上の奏効を示し、8 名が SD 以上の効果を示した。

4.1.4. 効果の持続

ATLL-002 試験では、データカットオフ時点で PR 以上の奏効を示した 11 名のうち 7 名で PD 又は RD が認められておらず、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られていない。データカットオフ時点で奏効を示した 11 名のうち 5 名の奏効持続期間は 24 週以上、そのうち 2 名は 52 週以上であった（M 2.7.3-5 項）。

4.2. 有効性の結論

ATLL-002 試験の結果、再発又は再燃の日本人 ATL 患者にレナリドミドの 25 mg を 1 日 1 回連日経口投与したとき、有効性解析対象集団 26 名中 11 名が ESEC による中央判定で PR 以上の奏効を示し、その奏効割合［正確 95%信頼区間］は 42.3%［23.4%～63.1%］と良好であった。また、CR 又は CRu を示した患者の割合（完全奏効割合）［正確 95%信頼区間］は 19.2%［6.6%～39.4%］であった。さらに、病勢コントロール割合（SD 以上の効果を示した患者の割合）［正確 95%信頼区間］も 73.1%［52.2%～88.4%］と良好であった。

また、PR 以上の奏効を示した 11 名中 7 名ではデータカットオフ時点で PD 又は RD が認められておらず、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られていないが、11 名中 5 名の奏効持続期間は 24 週以上、そのうち 2 名は 52 週以上であり、治療効果の一定の持続が認められた。

奏効割合に対するサブグループ解析の結果、年齢別、性別、病型分類別といったいずれのサブグループでも全体と類似した有効性が示され、さらに、モガムリズマブの治療歴がある再発又は再燃の ATL 患者に対しても一定の効果が認められた。

5. 安全性の概括評価

国内、海外を通じて ATL 患者を対象として申請者が実施した臨床試験は、日本人 ATL 患者を対象とした国内第 2 相試験の ATLL-002 試験、及び日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象とした国内第 1 相試験の ATLL-001 試験である。したがって、当該 2 試験を安全性評価対象試験としてレナリドミドの安全性を評価する。なお、ATLL-001 試験には PTCL 患者も含まれたが、PTCL は WHO 分類（2008 年）で ATL と同じ成熟 T 細胞腫瘍に分類される疾患であるため、当該試験で PTCL 患者も含めてレナリドミドの安全性を評価することは可能と考え、安全性の評価対象に含めることとした。

また、再発又は再燃の ATL 患者に対するレナリドミドの安全性を総合的に評価する上で、ATLL-002 試験と ATLL-001 試験は試験デザイン、用法・用量、試験期間といった点で異なることから、データを併合することなく個々の試験ごとに評価することが適切であると判断した。

5.1. 薬理学的分類に特徴的な有害作用とその観察・収集方法

ATLL-002 試験と ATLL-001 試験では、これまでに得られているレナリドミドの安全性プロファイルを参考に、安全性の観察検査項目として、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン、心電図検査等を実施し、有害事象の発現の有無を確認した。また、二次発がんの発現状況も調査することとした。さらに、レナリドミドはヒト催奇形性を有する可能性が否定できず、妊婦への投与は禁忌であることから、妊娠可能な女性に対してはレナリドミド投与に先立って妊娠反応検査を実施し、陰性を確認するとともに、治験中は異性との性交渉を完全に控える又は有効な避妊処置を施すよう患者に指導し、定期的な妊娠反応検査も実施した。

5.2. 安全性の評価対象集団及び曝露状況

ATLL-002 試験では、再発又は再燃の日本人 ATL 患者 26 名に治験薬が投与されたことから、当該 26 名を安全性解析対象集団とした。治験薬投与期間（中央値）は、2014 年 11 月 20 日データカットオフ時点で 16.0 週であった（M 2.7.4-1.2.1 項）。また、レナリドミドの平均 1 日投与量（中央値）は 25.0 mg、用量強度（中央値）は 18.9 mg/日であった（M 2.7.4-1.2.2 項）。

一方、ATLL-001 試験では、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者 13 名（コホート 1［25 mg 周期］：3 名、コホート 2［25 mg 連日］：6 名、コホート 3［35 mg 連日］：4 名）に治験薬が投与されたことから、当該 13 名を安全性解析対象集団とした。治験薬投与期間（中央値）は、安全性解析対象集団全体（13 名）で 9.4 週、コホート別ではコホート 1（25 mg 周期）で 14.7 週、コホート 2（25 mg 連日）で 8.7 週、コホート 3（35 mg 連日）で 6.9 週であった（M 2.7.4-1.2.1 項）。また、全体でのレナリドミドの平均 1 日投与量（中央値）は 25.0 mg、用量強度（中央値）は 24.1 mg/日であった。コホート別での平均 1 日投与量及び用量強度（いずれも中央値）は、コホート 1（25 mg 周期）で 25.0 mg 及び 19.0 mg/日、コホート 2（25 mg 連日）で 25.0 mg 及び 24.2 mg/日、コホート 3（35 mg 連日）で 35.0 mg 及び 28.7 mg/日であった（M 2.7.4-1.2.2 項）。

5.3. 有害事象

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験では、治験薬投与開始から最終投与後 28 日目までに発現した又は悪化した事象を有害事象として収集し、評価した。

有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングの上解析し、MedDRA 日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて表示した。MedDRA 及び MedDRA/J の version は、ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験でそれぞれ version 15.1 及び version 12.0 を用いた。なお、有害事象発現の時期別解析、器官別又は症候群別の有害事象の解析では MedDRA version 18.1 で再コーディングし、MedDRA/J version 18.1 を用いて表示した（M 2.7.4-2.1 項）。いずれの試験でも有害事象のグレードは米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）（version 4.0）に準じて判定した。有害事象と治験薬との関連性は「関連なし」、「関連あり」の 2 分類で判定した（M 2.7.4-1.1.2 項）。

5.3.1. 有害事象の概要

ATLL-002 試験では、有害事象は安全性解析対象集団 26 名全員に発現し（100%）、治験薬との関連性が否定できない有害事象も 26 名全員に発現した（100%）。グレード 3 以上の有害事象は 25 名（96.2%）、重篤な有害事象は 9 名（34.6%）に発現したが、死亡に至った有害事象は認められなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 名（23.1%）に発現し、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は 17 名（65.4%）に認められた（M 2.7.4 Table 9）。

ATLL-001 試験では、有害事象は安全性解析対象集団 13 名全員に発現し（100%）、治験薬との関連性が否定できない有害事象も 13 名全員に発現した（100%）。グレード 3 以上の有害事象は 12 名（92.3%）、重篤な有害事象は 8 名（61.5%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 名（30.8%）、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は 7 名（53.8%）に認められた。また、死亡に至った有害事象は 2 名（15.4%）に発現した（M 2.7.4 Table 9）。

5.3.2. 比較的よくみられる有害事象

5.3.2.1. 有害事象

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での主な有害事象（PT 別の発現割合 30%以上［8 名以上］）は、「血小板減少症」（20 名、76.9%）、「好中球減少症」（19 名、73.1%）、「リンパ球減少症」（18 名、69.2%）、「貧血」（14 名、53.8%）、「白血球減少症」（13 名、50.0%）、「C-反応性蛋白増加」（11 名、42.3%）、「低アルブミン血症」（9 名、34.6%）、「低蛋白血症」（9 名、34.6%）、「低カルシウム血症」（8 名、30.8%）、「低ナトリウム血症」（8 名、30.8%）、「便秘」（8 名、30.8%）であった（M 2.7.4-2.1.1.1 項）。

ATLL-001 試験全体（安全性解析対象集団 13 名）での主な有害事象（PT 別の発現割合 30%以上［4 名以上］）は、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」（11 名、84.6%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（11 名、84.6%）、「リンパ球数減少」（11 名、84.6%）、「好中球数減少」（11 名、84.6%）、「血小板数減少」（10 名、76.9%）、「貧血」（10 名、76.9%）、「斑状丘疹状皮疹」（9 名、69.2%）、「血中アルカリホスファターゼ増加」（8 名、61.5%）、「C-反応性蛋白増加」（8 名、61.5%）、「低アルブミン血症」（8 名、61.5%）、「低リン酸血症」（8 名、61.5%）、「総蛋白減少」（7 名、53.8%）、「白血球数減少」（7 名、53.8%）、「疲労」（7 名、53.8%）、「血中ビリルビン増加」（6 名、46.2%）、「血中乳酸脱水素酵素増加」（5 名、

38.5%）、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」（5 名、38.5%）、「低カリウム血症」（5 名、38.5%）、「低ナトリウム血症」（5 名、38.5%）、「下痢」（5 名、38.5%）、「口内炎」（5 名、38.5%）、「好酸球数増加」（4 名、30.8%）、「体重減少」（4 名、30.8%）、「体重増加」（4 名、30.8%）、「食欲不振」（4 名、30.8%）、「皮膚乾燥」（4 名、30.8%）、「発熱」（4 名、30.8%）、「背部痛」（4 名、30.8%）、「筋痙縮」（4 名、30.8%）、「血尿」（4 名、30.8%）、「洞性頻脈」（4 名、30.8%）、「傾眠」（4 名、30.8%）であった（M 2.7.4-2.1.1.1 項）。

5.3.2.2. 治験薬との関連性が否定できない有害事象

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（PT 別の発現割合 30%以上［8 名以上］）は、「血小板減少症」（20 名、76.9%）、「好中球減少症」（19 名、73.1%）、「リンパ球減少症」（18 名、69.2%）、「貧血」（14 名、53.8%）、「白血球減少症」（13 名、50.0%）、「C-反応性蛋白増加」（10 名、38.5%）、「低アルブミン血症」（9 名、34.6%）であった（M 2.7.4-2.1.1.2 項）。

ATLL-001 試験全体（安全性解析対象集団 13 名）での治験薬との関連性が否定できない主な有害事象（PT 別の発現割合 30%以上［4 名以上］）は、「リンパ球数減少」（11 名、84.6%）、「好中球数減少」（11 名、84.6%）、「血小板数減少」（10 名、76.9%）、「貧血」（10 名、76.9%）、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」（9 名、69.2%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（9 名、69.2%）、「斑状丘疹状皮疹」（9 名、69.2%）、「C-反応性蛋白増加」（7 名、53.8%）、「低リン酸血症」（7 名、53.8%）、「疲労」（7 名、53.8%）、「血中アルカリホスファターゼ増加」（6 名、46.2%）、「白血球数減少」（6 名、46.2%）、「血中ビリルビン増加」（5 名、38.5%）、「血中乳酸脱水素酵素増加」（5 名、38.5%）、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」（5 名、38.5%）、「総蛋白減少」（5 名、38.5%）、「低アルブミン血症」（5 名、38.5%）、「低カリウム血症」（5 名、38.5%）、「低ナトリウム血症」（5 名、38.5%）、「下痢」（5 名、38.5%）、「口内炎」（5 名、38.5%）、「好酸球数増加」（4 名、30.8%）、「皮膚乾燥」（4 名、30.8%）、「発熱」（4 名、30.8%）、「背部痛」（4 名、30.8%）、「筋痙縮」（4 名、30.8%）、「血尿」（4 名、30.8%）であった（M 2.7.4-2.1.1.2 項）。

5.3.2.3. グレード 3 以上の有害事象

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での主なグレード 3 以上の有害事象（PT 別の発現割合 20%以上［6 名以上］）は、「好中球減少症」（17 名、65.4%）、「白血球減少症」（10 名、38.5%）、「リンパ球減少症」（10 名、38.5%）、「血小板減少症」（6 名、23.1%）であった（M 2.7.4-2.1.1.3 項）。

ATLL-001 試験全体（安全性解析対象集団 13 名）での主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 20%以上［3 名以上］）は、「好中球数減少」（8 名、61.5%）、「リンパ球数減少」（7 名、53.8%）、「血小板数減少」（4 名、30.8%）、「白血球数減少」（3 名、23.1%）、「斑状丘疹状皮疹」（3 名、23.1%）、「貧血」（3 名、23.1%）、「低リン酸血症」（3 名、23.1%）であった（M 2.7.4-2.1.1.3 項）。

5.3.2.4. 有害事象の時期別発現状況

ATLL-002 試験で、有害事象の初回発現時での 3 ヵ月ごとの時期別解析を実施した結果、有害事象の多くは治験薬の投与開始後 3 ヵ月以内に発現した。投与開始 3 ヵ月後を過ぎてからの有害事象の発

現患者数はほとんどが 2 名以下であり、投与期間に依存して発現増加の傾向がみられた有害事象や遅発性の有害事象は認められなかった（M 2.7.4-2.1.1.4 項）。

5.3.3. 死亡

ATLL-002 試験では、データカットオフ時点で治験薬の投与開始から最終投与後 28 日目までに死亡した患者はいなかった。治験薬最終投与後 29 日目以降に 7 名が死亡したが、7 名中 6 名が原疾患による死亡であった（M 2.7.4-2.1.2 項）。

ATLL-001 試験では治験薬の投与開始から最終投与後 28 日目までに 2 名が死亡した。このうち 1 名（コホート 2）は、有害事象「頭蓋内出血」（グレード 5、関連なし）により治験薬投与開始 39 日目（治験薬最終投与後 2 日目）に死亡した。もう 1 名（コホート 3）は、有害事象として報告された悪性腫瘍の病勢進行「成人 T 細胞リンパ腫・白血病」（グレード 5、関連なし）により治験薬投与開始 33 日目（治験薬最終投与後 9 日目）に死亡した。なお、ATLL-001 試験では治験薬の最終投与後 29 日目以降の生存調査は実施していない（M 2.7.4-2.1.2 項）。

5.3.4. その他の重篤な有害事象

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）で 2 名以上に発現した PT 別の重篤な有害事象は、「血小板減少症」（2 名、7.7%）のみであった（M 2.7.4 Table 19）。

ATLL-001 試験全体（安全性解析対象集団 13 名）で 2 名以上に発現した PT 別の重篤な有害事象は、「血小板数減少」（3 名、23.1%）のみであった（M 2.7.4 Table 20）。

5.3.5. その他の重要な有害事象

5.3.5.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）で 2 名以上に発現した PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は、「好中球減少症」（2 名、7.7%）、「血小板減少症」（2 名、7.7%）であった（M 2.7.4 Table 21）。

ATLL-001 試験全体（安全性解析対象集団 13 名）で 2 名以上に発現した PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（M 2.7.4 Table 22）。

5.3.5.2. 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）で 2 名以上に発現した PT 別の治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は、「好中球減少症」（9 名、34.6%）、「血小板減少症」（4 名、15.4%）、「白血球減少症」（2 名、7.7%）、「発疹」（2 名、7.7%）であった（M 2.7.4 Table 23）。

ATLL-001 試験全体（安全性解析対象集団 13 名）で 2 名以上に発現した PT 別の治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は、「好中球減少症」（2 名、15.4%）であった（M 2.7.4 Table 24）。

5.3.5.3. 特定の有害事象

レナリドミドの作用機序及び既知の安全性プロファイルを考慮し、特定の有害事象のカテゴリーとして骨髄抑制、感染症、出血、肝障害、不整脈、心不全、皮膚反応、発疹、蕁麻疹、便秘、下痢、腎不全、疲労、末梢性ニューロパチー、血管浮腫、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症、混合型血栓塞栓症、錯乱、傾眠及び意識レベルの低下、霧視、二次発がんを評価した。これらの事象の評価は、主要な試験である ATLL-002 試験で実施することとした。なお、特定の有害事象の検索には、MedDRA version 18.1 の標準検索式又は MedDRA 階層用語（高位語及び PT）を用いることとし、その検索式の定義は M 2.7.4 Table 53 に示した。

5.3.5.3.1. 骨髄抑制

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「骨髄抑制」の発現割合は 96.2%（25 名）であり、主な PT 別の事象は、血小板減少症（76.9%、20 名）、好中球減少症（73.1%、19 名）、貧血（53.8%、14 名）、白血球減少症（50.0%、13 名）であった。グレード 3 以上の「骨髄抑制」の発現割合は 76.9%（20 名）、重篤な「骨髄抑制」の発現割合は 7.7%（2 名）であった（M 2.7.4 Table 26）。

5.3.5.3.2. 感染症

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「感染症」の発現割合は 57.7%（15 名）であり、主な PT 別の事象は、鼻咽頭炎（15.4%、4 名）、肺炎（15.4%、4 名）であった。グレード 3 以上の「感染症」の発現割合は 7.7%（2 名）、重篤な「感染症」の発現割合は 7.7%（2 名）であった（M 2.7.4 Table 27）。

5.3.5.3.3. 出血

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「出血」の発現割合は 30.8%（8 名）であり、主な PT 別の事象は、尿中血陽性（7.7%、2 名）、挫傷（7.7%、2 名）、播種性血管内凝固（7.7%、2 名）であった。グレード 3 以上の「出血」の発現割合は 3.8%（1 名）であった。重篤な「出血」は認められなかった（M 2.7.4 Table 28）。

5.3.5.3.4. 肝障害

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「肝障害」の発現割合は 73.1%（19 名）であり、主な PT 別の事象は、低アルブミン血症（34.6%、9 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（26.9%、7 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（26.9%、7 名）、肝機能異常（23.1%、6 名）、血中アルカリホスファターゼ増加（19.2%、5 名）であった。グレード 3 以上の「肝障害」の発現割合は 11.5%（3 名）、重篤な「肝障害」の発現割合は 3.8%（1 名）であった（M 2.7.4 Table 29）。

5.3.5.3.5. 不整脈

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「不整脈」の発現割合は 23.1%（6 名）であり、主な PT 別の事象は上室性期外収縮（7.7%、2 名）であった。グレード 3 以上の「不整脈」及び重篤な「不整脈」は認められなかった（M 2.7.4 Table 30）。

5.3.5.3.6. 心不全

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「心不全」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、その PT 別の事象は、急性左室不全（3.8%、1 名）、肺水腫（3.8%、1 名）であった。グレード 3 以上の「心不全」の発現割合は 3.8%（1 名）、重篤な「心不全」の発現割合は 3.8%（1 名）であった（M 2.7.4 Table 31）。

5.3.5.3.7. 皮膚反応

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「皮膚反応」の発現割合は 34.6%（9 名）であり、主な PT 別の事象は、口内炎（11.5%、3 名）であった。グレード 3 以上の「皮膚反応」の発現割合は 7.7%（2 名）、重篤な「皮膚反応」の発現割合は 7.7%（2 名）であった（M 2.7.4 Table 32）。

5.3.5.3.8. 発疹

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「発疹」の発現割合は 34.6%（9 名）であり、その PT 別の事象は、発疹（23.1%、6 名）、斑状丘疹状皮疹（11.5%、3 名）であった。グレード 3 以上の「発疹」の発現割合は 11.5%（3 名）、重篤な「発疹」の発現割合は 3.8%（1 名）であった（M 2.7.4 Table 33）。

5.3.5.3.9. 蕁麻疹

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「蕁麻疹」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、その PT 別の事象は蕁麻疹であった。グレード 3 以上の「蕁麻疹」及び重篤な「蕁麻疹」は認められなかった（M 2.7.4 Table 34）。

5.3.5.3.10. 便秘

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「便秘」の発現割合は 30.8%（8 名）であり、PT 別の事象はいずれも便秘であった。グレード 3 以上の「便秘」及び重篤な「便秘」は認められなかった（M 2.7.4 Table 35）。

5.3.5.3.11. 下痢

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「下痢」の発現割合は 7.7%（2 名）であり、PT 別の事象はいずれも下痢であった。グレード 3 以上の「下痢」及び重篤な「下痢」は認められなかった（M 2.7.4 Table 36）。

5.3.5.3.12. 腎不全

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「腎不全」の発現割合は 19.2%（5 名）であり、主な PT 別の事象は、血中尿素増加（19.2%、5 名）、血中クレアチニン増加（11.5%、3 名）であった。グレード 3 以上の「腎不全」は認められなかったが、重篤な「腎不全」は 3.8%（1 名）に発現した（M 2.7.4 Table 37）。

5.3.5.3.13. 疲労

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「疲労」の発現割合は 15.4%（4 名）であり、PT 別の事象はいずれも疲労であった。グレード 3 以上の「疲労」の発現割合は 3.8%（1 名）であったが、重篤な「疲労」は認められなかった（M 2.7.4 Table 38）。

5.3.5.3.14. 末梢性ニューロパチー

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「末梢性ニューロパチー」の発現割合は 15.4%（4 名）であり、PT 別の事象はいずれも末梢性ニューロパチーであった。グレード 3 以上の「末梢性ニューロパチー」及び重篤な「末梢性ニューロパチー」は認められなかった（M 2.7.4 Table 39）。

5.3.5.3.15. 血管浮腫

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「血管浮腫」の発現割合は 7.7%（2 名）であり、その PT 別の事象は眼瞼浮腫（3.8%、1 名）、顔面浮腫（3.8%、1 名）であった。グレード 3 以上の「血管浮腫」及び重篤な「血管浮腫」は認められなかった（M 2.7.4 Table 40）。

5.3.5.3.16. 静脈血栓塞栓症

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、その PT 別の事象は深部静脈血栓症であった。グレード 3 以上の「静脈血栓塞栓症」及び重篤な「静脈血栓塞栓症」の発現は認められなかった（M 2.7.4 Table 41）。

5.3.5.3.17. 動脈血栓塞栓症

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「動脈血栓塞栓症」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、その PT 別の事象は一過性脳虚血発作であった。グレード 3 以上の「動脈血栓塞栓症」は認められず、重篤な「動脈血栓塞栓症」の発現割合は 3.8%（1 名）であった（M 2.7.4 Table 42）。

5.3.5.3.18. 混合型血栓塞栓症

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「混合型血栓塞栓症」の発現割合は 7.7%（2 名）であり、PT 別の事象はいずれも播種性血管内凝固であった。グレード 3 以上の「混合型血栓塞栓症」の発現割合は 3.8%（1 名）であったが、重篤な「混合型血栓塞栓症」は認められなかった（M 2.7.4 Table 43）。

5.3.5.3.19. 錯乱

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「錯乱」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、その PT 別の事象は失見当識であった。グレード 3 以上の「錯乱」及び重篤な「錯乱」は認められなかった（M 2.7.4 Table 44）。

5.3.5.3.20. 傾眠及び意識レベルの低下

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「傾眠及び意識レベルの低下」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、その PT 別の事象は傾眠であった。グレード 3 以上の「傾眠及び意識レベルの低下」及び重篤な「傾眠及び意識レベルの低下」は認められなかった（M 2.7.4 Table 45）。

5.3.5.3.21. 霧視

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での「霧視」の発現割合は 3.8%（1 名）であり、その PT 別の事象は霧視であった。グレード 3 以上の「霧視」及び重篤な「霧視」は認められなかった（M 2.7.4 Table 46）。

5.3.5.3.22. 二次発がん

ATLL-002 試験では、最終患者の登録後 5 年が経過するまでに発現した二次発がんの情報を収集しているが、データカットオフ時点で二次発がんを発現した患者はいなかった。なお、データカットオフ以降に 1 名で二次発がん（骨髄異形成症候群［MDS］［疑い］及び急性骨髄性白血病［MDS から移行］）が報告された。また、ATLL-001 試験でも最終患者の登録後 5 年が経過するまでに発現した二次発がんは治験依頼者に報告するよう規定されており、これまでに 1 名で急性リンパ性白血病が報告されている（M 2.7.4-2.1.5.1.22 項）。

5.4. 臨床検査及びバイタルサイン等

臨床検査及びバイタルサインの安全性評価は M 2.7.4-3 項及び M 2.7.4-4 項に記載した。ATLL-002 試験の結果、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、体重）及び心電図で、安全性上大きな問題となるような新たな懸念は認められなかった。

5.5. 安全性に関するその他の事項

5.5.1. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.5.1.1. 内因性要因

ATLL-002 試験での有害事象の発現状況に対して、年齢別、性別でのサブグループ解析を実施した。

5.5.1.1.1. 年齢別

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での有害事象の発現状況を年齢別（65 歳未満：9 名、65 歳以上：17 名）に解析した。

有害事象は年齢別の患者集団にかかわらず、全員に発現した。また、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象のいずれも、年齢別の発現割合に大きな差はみられなかった（M 2.7.4-5.1.1 項）。

5.5.1.1.2. 性別

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での有害事象の発現状況を性別（男性：14 名、女性：12 名）に解析した。

有害事象は性別にかかわらず、全員に発現した。また、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象のいずれも、性別の発現割合に大きな差はみられなかった（M 2.7.4-5.1.2 項）。

5.5.1.2. 外因性要因

ATLL-002 試験での有害事象の発現状況に対して、モガムリズマブによる治療歴の有無別でのサブグループ解析を実施した。

5.5.1.2.1. モガムリズマブ治療歴有無別

ATLL-002 試験（安全性解析対象集団 26 名）での有害事象の発現状況をモガムリズマブによる治療歴の有無別（あり：11 名、なし：15 名）に解析した。

有害事象はモガムリズマブ治療歴の有無にかかわらず、全員に発現した。また、グレード 3 以上の有害事象の発現割合もモガムリズマブ治療歴の有無別で大きな差はみられなかった。重篤な有害事象の発現割合は、モガムリズマブ治療歴のない患者で高い傾向が認められた（M 2.7.4-5.2.1 項）。

5.5.2. 薬物相互作用

本一変申請に際し、新たな薬物相互作用は検討していない。

5.5.3. 妊娠

ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験で、レナリドミドの胎児への曝露はなかった。

5.5.4. 過量投与

ATL 患者での過量投与は検討していない。また、ATLL-002 試験及び ATLL-001 試験では過量投与は報告されていない。

5.5.5. 薬物乱用

薬物の乱用は検討していない。

5.5.6. 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象は検討していない。

5.5.7. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響は検討していない。また、精神機能障害に関する特別な試験も実施していない。

レナリドミドが投与された患者で、有害事象として「疲労」、「浮動性めまい」、「傾眠」、「霧視」、「錯乱」が報告されている。したがって、自動車運転及び機械操作の際には十分注意する必要がある。

5.6. 市販後データ（定期的安全性最新報告）

レナリドミドは、日本、米国、欧州をはじめ多くの国々で MDS、MM の治療薬として、また、米国をはじめとしたいくつかの国では再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の治療薬として承認を取得している。これまでに世界中でレナリドミドが臨床試験又は市販後で投与された患者数の累積推計値は 505,903 名（2015 年 12 月 26 日時点）である。

レナリドミドの最新の定期的安全性最新報告（PSUR）（報告対象期間：2014 年 12 月 27 日～2015 年 12 月 26 日）を 5.3.6.1 項に添付した。当該期間に新たな安全性の懸念は認められていない。

5.7. 安全性の結論

再発又は再燃の ATL 患者に対するレナリドミドの安全性は、全体としてこれまでのレナリドミドの既知の安全性プロファイルと類似した。主な有害事象は骨髄抑制であり、血球減少を中心としたグレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象も認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なく、対症療法やレナリドミドの用量調節によって臨床的にコントロール可能と考えられた。

以上より、再発又は再燃の ATL 患者に対するレナリドミドの安全性は、総合的に判断して忍容可能な範囲内と考えられた。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

ATL は HTLV-1 プロウイルスが腫瘍細胞 DNA に単クローン性に組み込まれている末梢性 T 細胞腫瘍である。他のリンパ腫や白血病に比べ、ATL は腫瘍細胞の増殖と拡がりが高度であるため免疫不全が強く、特殊な感染症や日和見感染症を合併し、一旦このような感染症を合併すると予後不良で致命的となることが多い。また、腫瘍化した細胞は腫瘍化の早期から種々の臓器や組織に多岐にわたって浸潤するため、発現する症状も多彩である。本邦での ATL の総患者数は 2000 人程度であるが、発症者数と死亡者数は約 1000 人／年と推定されており、発症者と同程度の人数が毎年死亡している。

ATL 患者の中で通常、高悪性度 ATL（急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型）に分類される患者が治療対象となる。このうち未治療 ATL 患者に対する初期治療としては、多剤併用化学療法や同種造血幹細胞移植が存在するが、それらの治療法で奏効が得られたとしても多くの場合再発する。また、本邦では 2014 年にモガムリズマブが抗悪性腫瘍薬との併用で化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL を含む「CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」の効能・効果を取得しているが、承認後まだ間もないことから、その後の再発や病勢進行に関する十分なデータは得られていない。そして、再発又は病勢進行した ATL に対するサルベージ療法としては、2012 年にモガムリズマブが「再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」の効能・効果で製造販売承認を取得しているが、モガムリズマブによる治療でも ATL は依然として予後不良である。その他、サルベージ療法として非ホジキンリンパ腫の二次治療法に用いられる化学療法が試みられているが、効果は明らかではない。このように、再発後の ATL に対していくつかのサルベージ療法が存在するが、ATL は各種の抗腫瘍薬に耐性を示して難治性に移行し、腫瘍の増大伸展も加速して数ヵ月以内に死亡することも多く、未だ再発又は病勢進行時の治療法は十分ではない。したがって、再発又は病勢進行した ATL に対する有効な治療選択肢の開発及び充実は ATL の治療上極めて重要な課題であり、当該 ATL 患者に対して有用な新規薬剤が早急に望まれている。

上述した Unmet medical needs が存在する中、レナリドミドは再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象とした国内第 2 相 ATLL-002 試験で良好な有効性と忍容可能な安全性を示した。これまで得られた臨床試験成績に基づき、当該患者に対するレナリドミドのベネフィットとリスクを以下に示す。

6.1. ベネフィット

（1）再発又は再燃の ATL 患者に対し、レナリドミドは良好な奏効反応を示した。

ATLL-002 試験の結果、再発又は再燃の日本人 ATL 患者に対してレナリドミドを単独投与したとき、奏効割合［正確 95%信頼区間］は 42.3%［23.4%～63.1%］と高く、CR と CRu を合わせた完全奏効割合は 19.2%［6.6%～39.4%］であった。また、病勢コントロール割合（SD 以上の効果を示した患者の割合）［正確 95%信頼区間］も 73.1%［52.2%～88.4%］と良好であった。

（2）再発又は再燃の ATL 患者に対し、レナリドミドによる一定の奏効持続が認められた。

ATLL-002 試験の結果、PR 以上の奏効を示した 11 名中 7 名ではデータカットオフ時点で PD 又は RD が認められておらず、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られていないが、11 名中 5 名の奏効持続期間は 24 週以上、そのうち 2 名は 52 週以上であり、治療効果の一定の持続が認められた。

（3）レナリドミドはサブグループ解析でも同様な有効性を示した。

ATLL-002 試験での奏効割合に対するサブグループ解析の結果、評価患者数は少ないものの、年齢別、性別及び病型分類別のいずれのサブグループでも、全体と類似した有効性が示された。また、モガムリズマブの前治療の有無別の解析では、11 名中 2 名に PR 以上の奏効、8 名に SD 以上の効果が得られ、モガムリズマブの治療歴がある再発又は再燃の ATL 患者に対しても一定の効果を示した。

（4）レナリドミドは経口投与であることから、治療に伴う患者の負担が軽減され、利便性が高い。

ATL のサルベージ療法として、近年本邦で製造販売承認を取得したモガムリズマブを始め、その他の各種化学療法の中には投与経路が静脈内投与である注射剤が少なくなく、このような注射剤では注入に関連した副作用や注射に伴う患者の苦痛が認められる。一方、レナリドミドは経口剤であることから、こうした副作用や患者の苦痛を回避できる等、患者の負担が軽減され、利便性が高い。

6.2. リスク

（1）再発又は再燃の ATL 患者に対するレナリドミド投与時の主な有害事象は骨髄抑制である。

ATLL-002 試験の結果、再発又は再燃の日本人 ATL 患者に対するレナリドミドの安全性は、全体としてこれまでのレナリドミドの既知の安全性プロファイルと類似した。主な有害事象は血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、貧血、白血球減少症などの骨髄抑制であり、主なグレード 3 以上の有害事象も好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症であった。これらの有害事象は血液学的検査等で早期かつ容易に特定でき、対症療法やレナリドミドの用量調節により、臨床的にコントロール可能と考えられる。

（2）レナリドミドは催奇形性を有する可能性が否定できない。

レナリドミドの非臨床試験で、ウサギやラットでは催奇形性を認めていないものの、妊娠サルではその出生サルに奇形が認められている。したがって、レナリドミドはヒトに対しても催奇形性を示す可能性が否定できないため、妊婦及び妊娠している可能性のある女性患者への投与は禁忌である。申請者は、レナリドミド投与による催奇形性のリスクを最小化するため、リスクマネジメント活動として RevMate®（レブラミド®・ポマリスト®適正管理手順）を策定して運用しており、ATL 患者に対しても同様に実施する計画である。

6.3. 全般的結論

ATL は、未だ明確な標準的治療法が確立されておらず、現行の治療法でも早期に再発又は病勢進行する予後不良の疾患である。したがって、再発又は病勢進行した ATL に対する有効な治療選択肢の開発及び充実は ATL の治療上極めて重要な課題である。

このような医療実態の中、レナリドミドは国内第 2 相 ATLL-002 試験の結果、再発又は再燃の日本人 ATL 患者に対し、良好な奏効反応を示した。また、安全性もレナリドミドの既知の安全性プロファイルと類似しており、忍容可能な範囲内と考えられた。

以上、レナリドミドのベネフィット／リスク比を総合的に判断すると、再発又は再燃の日本人 ATL 患者にとってレナリドミドは有用な治療選択肢の一つになると考えられる。

7. 参考文献

一般社団法人 日本血液学会 編．造血器腫瘍診療ガイドライン．2013 年版．金原出版株式会社；2013.

押味 和夫 監修、木崎 昌弘、田丸 淳一 編著．WHO 分類第 4 版による白血病・リンパ系腫瘍の病態学．中外医学社；2009.

木下 研一郎 編著．成人 T 細胞白血病・リンパ腫．第 1 版．新興医学出版社；2003.

厚生労働科学研究費補助金「本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」研究班．HTLV-1 キャリア指導の手引．2011.
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_d.pdf

厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業．本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策．平成 21 年度総括研究報告書．2010.
http://www0.nih.go.jp/niid/HTLV-1/yamaguchi2009.pdf

審査報告書「ポテリジオ点滴静注 20 mg」平成 24 年 1 月 17 日.
http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200046/230124000_22400AMX00660_A100_1.pdf

政府統計．平成 20 年患者調査（厚生労働省）.
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060268

政府統計．平成 23 年患者調査（厚生労働省）.
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001103075

政府統計．平成 26 年患者調査（厚生労働省）.
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001141598

政府統計．平成 18 年人口動態統計（厚生労働省）.
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001101804

政府統計．平成 19 年人口動態統計（厚生労働省）.
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001101921

政府統計．平成 20 年人口動態統計（厚生労働省）.
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001101902

政府統計．平成 21 年人口動態統計（厚生労働省）.
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001101598

政府統計．平成 22 年人口動態統計（厚生労働省）.
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001101825

政府統計．平成 23 年人口動態統計（厚生労働省）.
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001101884

政府統計．平成 24 年人口動態統計（厚生労働省）.
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001108739

政府統計．平成 25 年人口動態統計（厚生労働省）.
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001108740

政府統計．平成 26 年人口動態統計（厚生労働省）.
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001137965

渡邉 俊樹、上平 憲、山口 一成 編集．HTLV-1 と疾患．第 1 版．文光堂；2007.

Blattner WA, Gallo RC. Epidemiology of HTLV-I and HTLV-II infection. In: Takatsuki K, ed. Adult T-cell Leukemia. New York, NY: Oxford University Press; 1994. p. 45-90.

Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. Blood 2010;116(8):1369-76.

Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. J Clin Oncol 2012;30(8):837-42.

Ishida T, Jo T, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, et al. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study. Br J Haematol 2015;169(5):672-82.

Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. Blood 2015;126(24):2570-7.

National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) non-Hodgkin's lymphomas Version 2. 2016.

Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). Br J Haematol 1991;79(3):428-37.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. Lyon: IARC; 2008.

Tajima K, Hinuma Y. Epidemiology of HTLV-I/II in Japan and the world. Gann Monograph on Cancer Research 1992;39:129-49.

Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. J Clin Oncol 2007;25(34):5458-64.

Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W Jr, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. J Clin Oncol 2009;27(3):453-9.