TABLE OF CONTENTS

略語一覧 2
1. 諸言 3
1.1. 医薬品の構造及び薬理学的特性に関する簡潔な情報 3
1.2. 申請された臨床適応、用量及び投与期間に関する情報 4
1.2.1. 予定する効能・効果 4
1.2.2. 予定する用法・用量 4
2. 参考文献 5

LIST OF FIGURES

Figure 1: レナリドミド水和物の構造式 3

略語一覧

略語	定義
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-1　ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型

1. 諸言

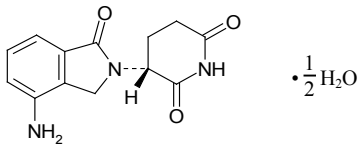
1.1. 医薬品の構造及び薬理学的特性に関する簡潔な情報

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）細胞に対する殺腫瘍作用の他、各種免疫細胞のサイトカインの産生調整作用、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。

「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 Figure 1 に示す。

Figure 1: レナリドミド水和物の構造式



及び鏡像異性体

Dueck らはレナリドミドが再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者に有効であることを報告した（Dueck, 2009）。ATL は PTCL のサブタイプであり、従ってレナリドミドが ATL 患者にも有効である可能性が考えられた。Kitagawa らは IL-2 刺激ヒト末梢血単核細胞による ATL 細胞障害活性がレナリドミドにより増強されることが報告されている（Kitagawa, 2011；Kitagawa, 2012）。さらに、種々の血液疾患において Zhu らはレナリドミドが NK 細胞を活性化すること（Zhu, 2008）、Kotla らはレナリドミドの直接的な造血器系腫瘍細胞に対する増殖抑制作用とともに、サイトカイン調節作用、T 細胞の活性化作用、NK 細胞活性増強作用、血管新生阻害作用を有することを報告している（Kotla, 2009）。

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 形質転換細胞株等に対しレナリドミド最大 100 μM を 3 日間曝露した。その結果、ヒト ATL 関連細胞株のうちヒト ATL 患者由来 HuT102 細胞において顕著な増殖阻害作用が認められた。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* における腫瘍増殖阻害を検討した。その結果、SCID マウスモデルにおいてもレナリドミドの経口投与により著明な腫瘍増殖阻害作用が認められた。その作用は、ある程度腫瘍が大きくなった時点でレナリドミドを経口投与した場合の方が、移植直後より投与を開始した場合より顕著であった。SCID マウスは重度複合免疫不全マウスであり、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、今回行った *in vivo* での効力を

裏付ける試験でみられた抗腫瘍作用は、レナリドミドの免疫増強作用に基づく抗腫瘍作用によるものではなく、直接的な抗腫瘍作用に基づくものと考えられた。

1.2. 申請された臨床適応、用量及び投与期間に関する情報

1.2.1. 予定する効能・効果

再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫

1.2.2. 予定する用法・用量

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。

2. 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, Nischal 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.

TABLE OF CONTENTS

略語一覧 2
1. 薬理試験の概要文 3
1.1. まとめ 3
2. 効力を裏付ける試験 4
2.1. ATL 腫瘍に対する増殖阻害作用 4
2.1.1. *in vitro* での腫瘍増殖阻害作用 4
2.1.2. *in vivo* での抗腫瘍作用の検討 6
3. 副次的薬理試験 10
4. 安全性薬理試験 11
5. 薬力学的薬物相互作用試験 12
6. 考察及び結論 13
7. 参考文献 14

LIST OF TABLES

Table 1: 本試験で使用したヒト ATL 関連細胞株とその特徴（添付資料 4.2.1.1.1 より抜粋） 4
Table 2: 実験デザイン 7

LIST OF FIGURES

Figure 1: レナリドミドで 3 日間処理した場合の ATL 関連細胞の増殖阻害活性（添付資料 4.2.1.1.1 の表の内、ATL 関連細胞株のみを抜粋して図示） 5
Figure 2: レナリドミドの ATL 患者由来 HuT102 細胞に対する増殖阻害活性：接触時間による影響 6
Figure 3: HuT102 細胞移植マウスにおけるレナリドミドの腫瘍増殖阻害作用 ：実験 1（腫瘍移植直後からレナリドミドを経口投与） 8
Figure 4: HuT102 細胞移植マウスにおけるレナリドミドの腫瘍増殖阻害作用 ：実験 2 （腫瘍体積が約 100 mm^3 に達した時点からレナリドミドを経口投与） 9

略語一覧

略語	定義
ATL	Adult T-cell leukemia-lymphoma　成人 T 細胞白血病リンパ腫
CMC	Carboxymethylcellulose　カルボキシメチルセルロース
DMSO	Dimethyl sulfoxide　ジメチルスルホキシド
HTLV-1	Human T cell lymphotropic virus-1　ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
MM	Multiple myeloma　多発性骨髄腫
SCID	Severe combined immunodeficiency　重症複合免疫不全

1. 薬理試験の概要文

1.1. まとめ

成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATL）に対するレナリドミドの薬理作用に関し、効力を裏付ける試験として、各種ヒト ATL 関連腫瘍細胞株を用いた *in vitro* 試験で実施し、さらにその試験でレナリドミドに対して感受性が見られた ATL 患者由来 HuT102 腫瘍細胞を移植した SCID マウスを用いた *in vivo* 試験を実施した。

ATL 細胞に対する *in vitro* でのレナリドミドの効果を調べるため、10 種類のヒト ATL 患者由来細胞株、及び 3 種の HTLV-1 形質転換細胞株を、レナリドミド（0.1、1.0、10 及び 100 μM）で 3 日間処理し、処理後 Cell Titer Assay を実施したところ、ヒト ATL 患者由来 HuT102 細胞において著明な細胞増殖抑制が認められた［報告書番号[redacted]22122015HI］。

HuT102 細胞は ATL の原因ウイルスである HTLV-1 を産生し、感染能力を有する代表的な ATL 細胞で、HTLV-I 感染細胞の不死化に中心的に作用する調節遺伝子の 1 つである Tax を発現している。

さらに、*in vitro* での結果から、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、28 日間の連日強制経口投与によるレナリドミド（10、50 及び 100 mg/kg/day）の薬理作用について *in vivo* での検討を行った。*in vivo* 試験では、HuT102 細胞の移植直後からレナリドミドの経口投与を開始する実験 1 と、HuT102 細胞移植後に腫瘍体積が約 100 mm^3 に達した時点から投薬を開始する実験 2 の 2 つの実験系で薬理作用を評価した。いずれの系においても、溶媒対照群と比較して著明な腫瘍増殖阻害作用が認められた。その阻害作用は、腫瘍細胞移植直後にレナリドミドを投与した実験 1 よりも、腫瘍塊が一定の体積に達してからレナリドミドを投与した実験 2 においてより顕著であった。さらに、実験 1 の 100 mg/kg 投与群の 6 匹中 2 匹に、また、実験 2 の 10 及び 100 mg/kg 投与群の各々5 匹中 1 匹に腫瘍の消失がみられた。また、使用した SCID マウスの体重増加は溶媒対照群と大きな違いはなく、死亡動物も見られなかったことより、今回の i*n vivo* 試験では重篤な毒性は発現していなかったと考えられた。［報告書番号[redacted]13102015KM］。

2. 効力を裏付ける試験

2.1. ATL 腫瘍に対する増殖阻害作用

2.1.1. *in vitro* での腫瘍増殖阻害作用

［報告書番号[redacted]22122015HI、添付資料 4.2.1.1.1、参考資料］

［目的及び方法］

ATL の進行度合いを特徴付けるものとして、Tax タンパクの発現と HTLV-1 産生放出能が知られている。本試験で使用した細胞株でのパターンを Table 1 に記載する。10 種類のヒト ATL 患者由来細胞株（HuT102、ED40515、Su9T1、OATL4、OATL9、S1T、ST1、KOB、KK1、SO4）及び 3 種の HTLV-1 形質転換細胞株（MT-2、MT-4 及び C8166）をレナリドミド（0.1、1.0、10 及び 100μM）で 3 日間処理した。処理後、Cell Titer Assay を行いレナリドミドの細胞増殖阻害作用を検討した。なお本試験では、レナリドミドは DMSO で溶解した後に培養液で 200 倍に希釈しており、溶媒対照にはレナリドミドを含まない DMSO を 200 倍に希釈した培養液を使用した。試験は 4 回繰り返して行い、溶媒対照群（コントロール）の細胞生存数 を 1.0 とした時の相対値の平均（%）を比較した。

Table 1: 本試験で使用したヒト ATL 関連細胞株とその特徴（添付資料 4.2.1.1.1 より抜粋）

ATL Related Cells	Origin	Cell Lineage	Tax Expression	Infectivity
HuT102	ATL*	T-cell	Yes	Yes
ED40515			No	No
Su9T1				
OATL4			Yes	ND**
OATL9		B-cell		
S1T		T-cell	No	No
ST1				
KOB			Yes	ND**
KK1			No	No
SO4				
MT-2	HTLV-1 transformed cord blood	T-cell	Yes	Yes
MT-4				
C8166		Lymphoblast		No

* Adult T-cell Leukemia Lymphoma
** Not Determined

［結果］

各種ヒト ATL 関連腫瘍細胞株をレナリドミド 0.1、1.0、10 及び 100μM の各濃度で 3 日間処理し、溶媒対照群（コントロール）の生存細胞数を 1.0 とした時の相対値の平均を Figure 1 に示した。これら 13 種類のヒト ATL 関連細胞株のうち、ヒト ATL 患者由来 HuT102 細胞で統計学的に有意な細胞生存率の低下（細胞増殖阻害作用）が認められた。また、ヒト ATL 患者由来 KOB 細胞及び OATL4 細胞ではコントロールに比べ、統計学的に有意な差はみられなかったものの、各々最大 32%の腫瘍細胞増殖阻害がみられた。他の ATL 関連細胞株ではレナリドミド処理による明らかな細胞生存率の低下は認められなかった。

さらに、上記のレナリドミド 3 日間の処理でレナリドミドに感受性を示したヒト ATL 患者由来 HuT102 細胞に対する細胞増殖阻害活性を、レナリドミド非感受性ヒト T リンパ腫由来 HuT78 細胞を対照として比較検討した。試験結果はレナリドミド 10 μM で最大 3 日間処理した際の細胞生存率の変化（各時点での溶媒対照群の生存細胞を 1.0 とした時の相対値）として Figure 2 に示した。レナリドミドに感受性を示す HuT102 細胞では、レナリドミド処理により著明で経時的な細胞生存率の低下が認められたが、非感受性の HuT78 細胞では細胞生存率に明らかな変化は認められなかった。

Figure 1: レナリドミドで 3 日間処理した場合の ATL 関連細胞の増殖阻害活性（添付資料 4.2.1.1.1 の表の内、ATL 関連細胞株のみを抜粋して図示）

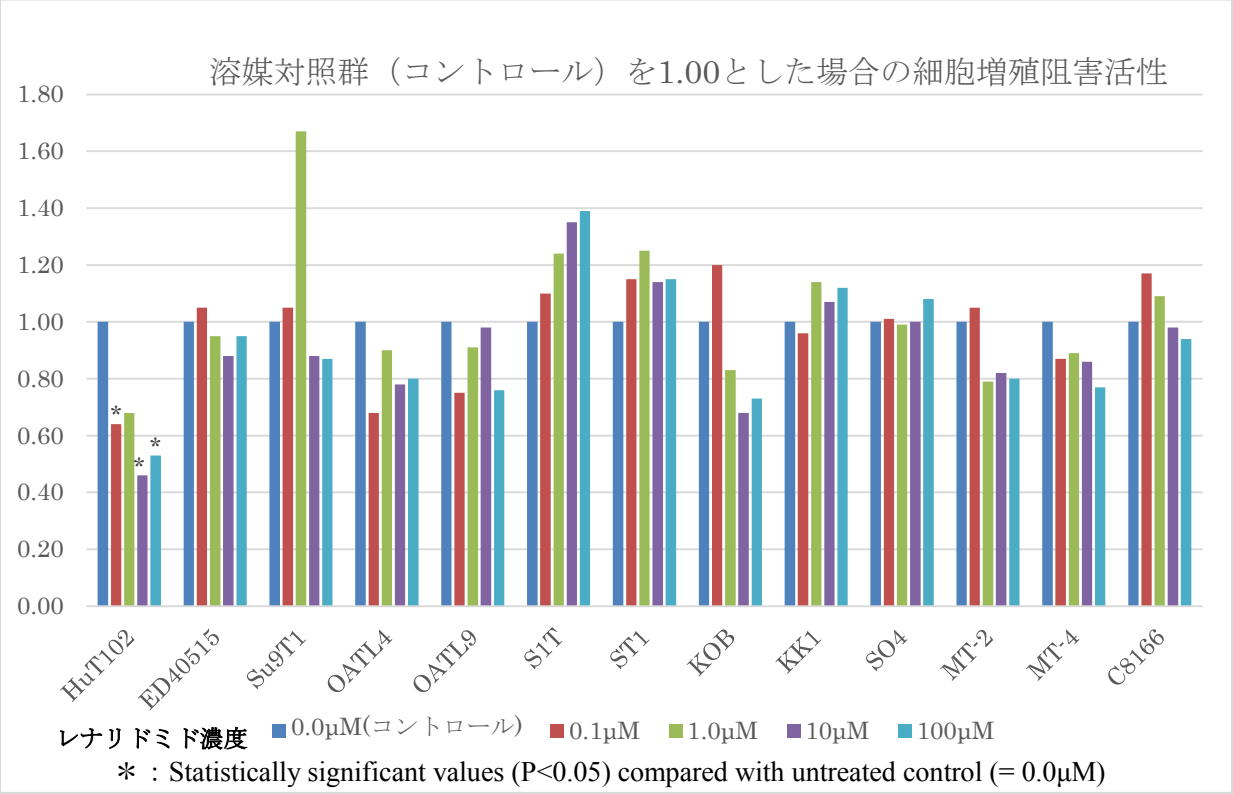
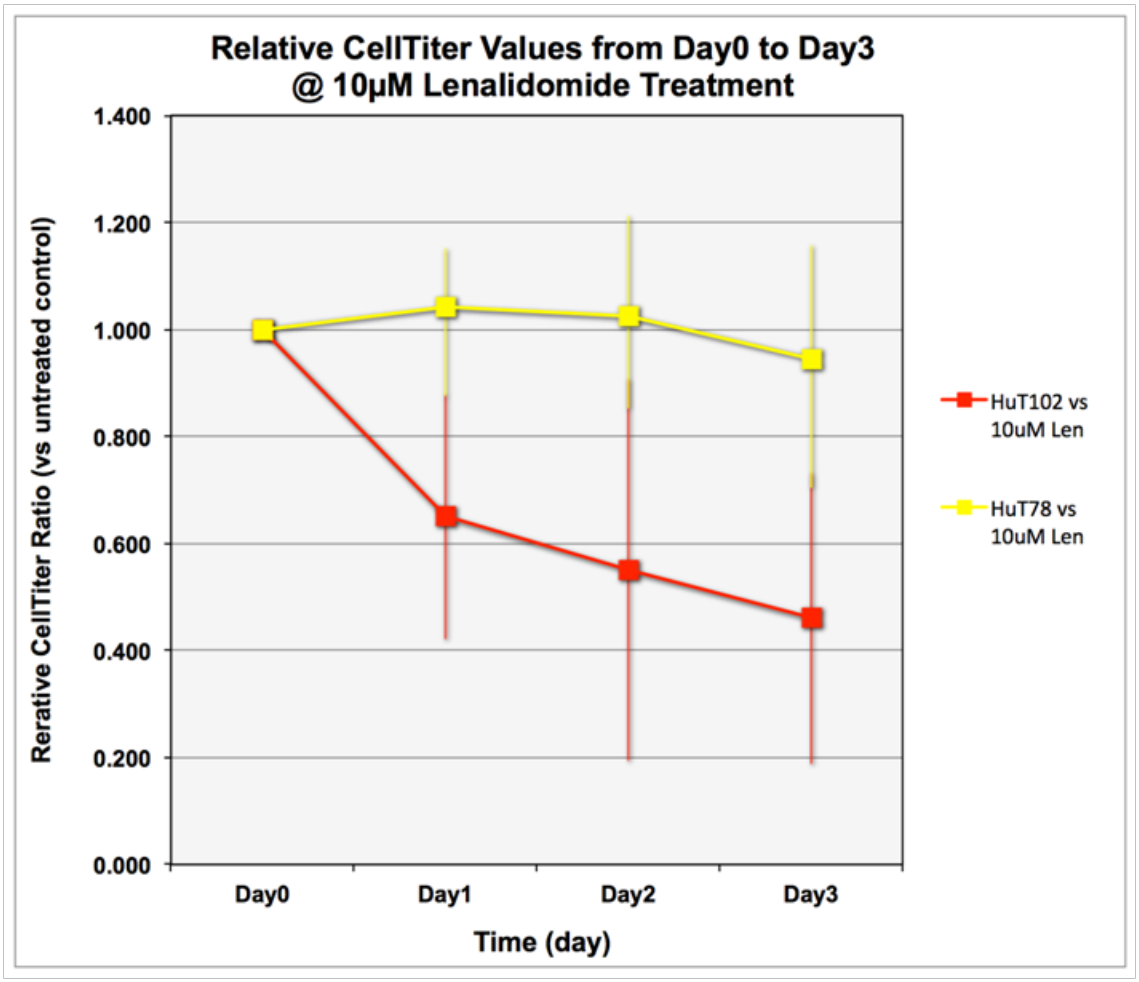


Figure 2: レナリドミドの ATL 患者由来 HuT102 細胞に対する増殖阻害活性：接触時間による影響



注：レナリドミド感受性の Hut102（赤色線）及び非感受性 HuT78（黄色線）をレナリドミド 10 μM と 3 日間処理後の細胞増殖活性を CellTiter Assay Kit で測定した。平均値及び標準偏差（SD）は試験を 4 回繰り返し行い求めた。

2.1.2. *in vivo* での抗腫瘍作用の検討

［報告書番号 [redacted]13102015KM、添付資料 4.2.1.1.2、参考資料］

［目的及び方法］*in vitro* の試験でレナリドミドに感受性を示したヒト ATL 由来 HuT102 細胞を SCID マウス（7～8 週齢）に移植し、レナリドミド（10、50 及び 100 mg/kg/day）の *in vivo* での腫瘍増殖阻害作用を検討した。HuT102 細胞を雌性 CB.17 SCID マウス（1 群 5 又は 6 匹）の右側の体側皮下に移植した。レナリドミドは、0.25% Tween80 を含む 0.5% CMC 水溶液に懸濁し、1 日 1 回で 28 日間連日経口投与した（投与容量：1 mL/kg/day）。本試験では、2 つの実験群（実験 1 及び 2）に分けて行った。実験 1 では HuT102 の SCID マウスへの移植当日から投薬を開始し、実験 2 では移植後 11 日に移植した腫瘍体積が約 100 mm^3 になったことを確認した後、投与を開始した。さらに、28 日間の薬剤投与を終了した後に薬剤なしで観察を行った。実験デザインを Table 2 に示す。

1 週間に 2 回の頻度で腫瘍体積を測定し、溶媒対照（0.25% Tween80 を含む 0.5% CMC 水溶液）群と比較することで腫瘍増殖阻害作用を評価した。

Table 2: 実験デザイン

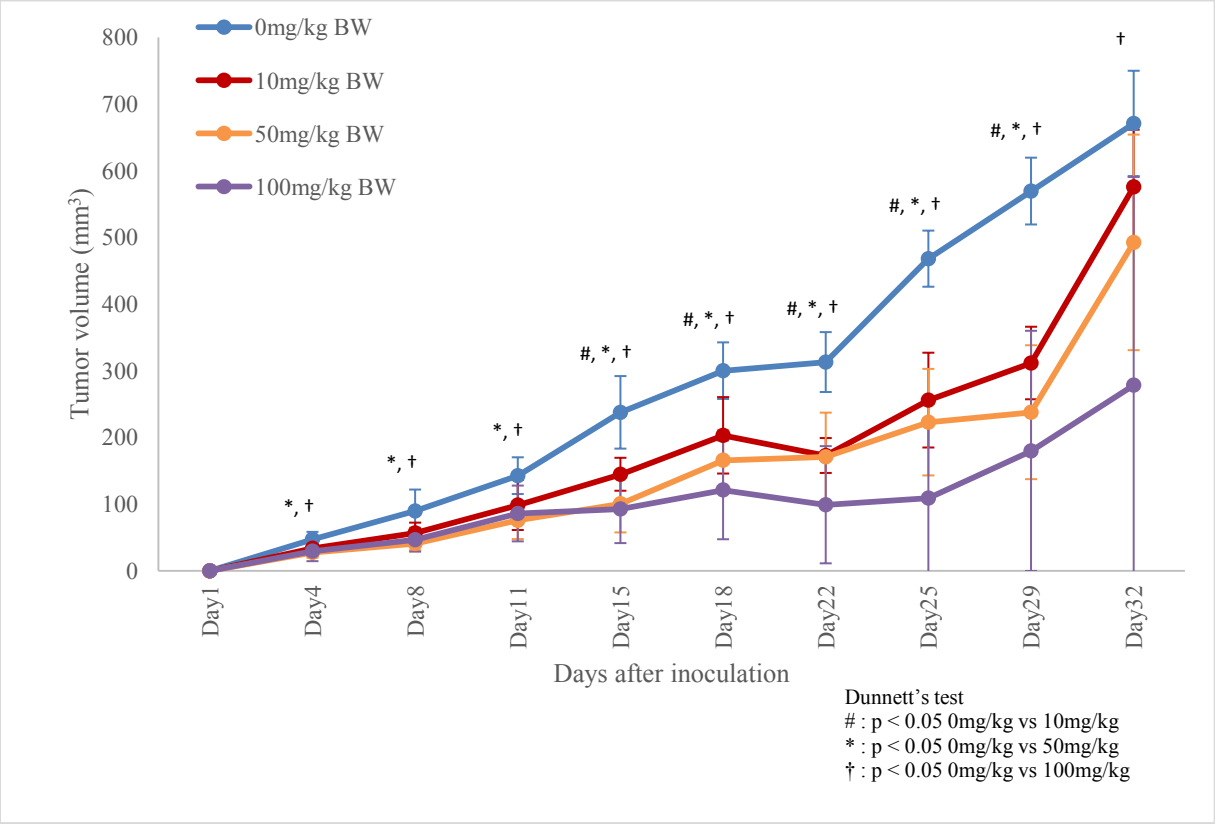
薬剤投与群	投与用量（mg/kg/day）	動物数	投与経路	薬剤投与期間
実験 1：移植直後から投与開始				
溶媒対照（0.5%CMC＋0.25%Tween80）群	0	6	経口	28 日間、その後 drug free で 3 日間観察
レナリドミド投与群	10	6		
	50	6		
	100	6		
実験 2：移植後 11 日（腫瘍体積約 100 mm^3）から投与開始				
溶媒対照（0.5%CMC＋0.25%Tween80）群	0	5	経口	28 日間、その後 drug free で観察
レナリドミド投与群	10	5		
	50	5		
	100	5		

［結果］HuT102 細胞を移植したマウスにおける、レナリドミド経口投与による腫瘍増殖阻害作用を実験 1 及び 2 の結果をそれぞれ Figure 3 及び Figure 4 に示す。

移植後からレナリドミドの投薬を開始した実験 1 では、レナリドミドはいずれの投与用量でも溶媒対照群と比較して腫瘍体積の増加が抑制された。投薬終了時、溶媒対照群の平均腫瘍体積（平均±標準偏差）が 569 ± 50 mm^3 であったのに対し、レナリドミド 10 mg/kg/day 投与群では 312 ± 54 mm^3、50 mg/kg/day 投与群では 238 ± 100 mm^3、100 mg/kg/day 投与群では 180 ± 180 mm^3 と、ほぼ用量に依存した腫瘍増殖抑制が認められた。また、投与期間終了後の観察期間においてレナリドミド投与群、特に 10 及び 50 mg/kg/day 投与群で急激な腫瘍の再増殖が認められた。観察期間の腫瘍体積増加率は、投与期間終了時点より溶媒対照群が 18%であったのに対し、レナリドミド 10 mg/kg/day 投与群では 85%、50 mg/kg/day 投与群では 107%、100 mg/kg/day 投与群では 55%であった。また、レナリドミド 100 mg/kg/day 投与群の 2/6 匹に、腫瘍塊の消失が認められた（薬剤投与開始 18 日目及び 22 日目）。

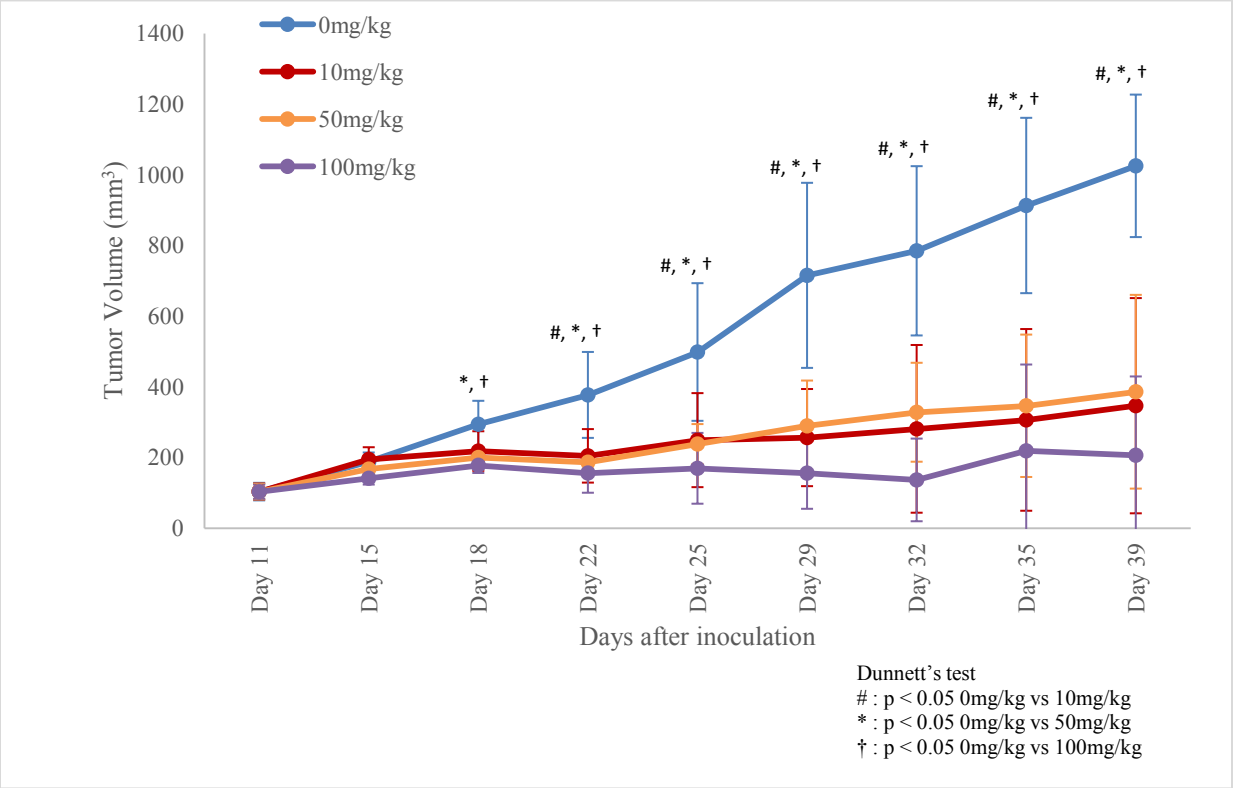
実験 2 では、腫瘍塊が一定の大きさに増大した後に、レナリドミドを投与し腫瘍抑制効果を評価した。HuT102 細胞移植後 10 日に、腫瘍体積の平均が約 100 mm^3（65-141 mm^3）になった。この時点でレナリドミドの投与を開始したところ、実験 1 と同様に溶媒投与群と比較し明らかな腫瘍増殖の阻害が認められた。投与期間終了時点での平均腫瘍体積（平均 ± 標準偏差）は、溶媒対照群で 1025 ± 202 mm^3 であったのに対し、レナリドミド 10 mg/kg/day 投与群では 346 ± 304 mm^3、50 mg/kg/day 投与群では 386 ± 274 mm^3、100 mg/kg/day 投与群では 206 ± 223 mm^3 であった。また、レナリドミド 10 mg/kg/day 投与群の 1/5 匹及び 100 mg/kg/day 投与群の 1/5 匹の動物で、腫瘍塊の消失が認められた（腫瘍細胞移植後 25 日目）。

Figure 3: HuT102 細胞移植マウスにおけるレナリドミドの腫瘍増殖阻害作用
：実験 1（腫瘍移植直後からレナリドミドを経口投与）



注：各測定点における腫瘍体積は平均 ± 標準偏差（SD）で示した（n = 5-6）。

Figure 4: HuT102 細胞移植マウスにおけるレナリドミドの腫瘍増殖阻害作用
：実験 2（腫瘍体積が約 100 mm^3 に達した時点からレナリドミドを経口投与）



注：各測定点における腫瘍体積は平均 ± 標準偏差（SD）で示した（n = 4-5）。

また、両実験系ともに、薬剤投与期間中及び投与後の観察期間中において、死亡はみられず、体重の増加も溶媒対照群と有意差はなく、安全性に問題はなかった。

3. 副次的薬理試験

該当なし。

4. 安全性薬理試験

該当なし。

5. 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

6. 考察及び結論

レナリドミドは、MM 細胞に対し直接的及び免疫増強作用などで間接的に作用し、腫瘍増殖阻害作用をもたらす（Mcdaniel, 2012）。MM 細胞に加え、今回実施した ATL 細胞に対する薬理作用試験においても腫瘍増殖阻害作用を示すことが明らかとなった。

ヒト ATL 患者由来の細胞株 10 種類及び HTLV-1 の形質転換細胞 3 株を用いた *in vitro* の試験系において、レナリドミド最大 100 μM で 3 日間処理したところ、Tax を発現要請で HTLV-1 産生放出能を特徴とする HuT102 細胞で顕著な増殖阻害作用が認められた。また、KOB 及び OATL4 細胞株では約 30%の増殖阻害作用がみられた。これに対し、他のヒト ATL 関連腫瘍細胞株では増殖阻害作用が認められなかった。本試験は、*in vitro* での単一培養処理（末梢血球などを含む共培養系ではない）であったことから、HuT102 細胞で認められた増殖阻害作用は、レナリドミドの直接的な細胞増殖阻害作用によるものと考えられる。

in vitro 試験系においてレナリドミドの増殖阻害作用が認められたヒト ATL 患者由来 HuT102 細胞を移植したマウスを用い、*in vivo* でのレナリドミド経口投与による腫瘍増殖阻害作用を検討した。その結果、*in vivo* においても腫瘍増殖が抑制されることが明らかとなった。本試験では、レナリドミドの経口投与を HuT102 細胞の移植時（実験 1）及び移植後 11 日（腫瘍体積約 100 mm^3）（実験 2）から投与を実施したが、いずれの実験系においてもほぼ用量に依存した明らかな抗腫瘍作用が認められた。その抗腫瘍作用は、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より顕著であった。また、実験 1 の 100 mg/kg/day 投与群では 2/6 例に、実験 2 の 10 及び 100 mg/kg/day 投与群の各 1/5 例に腫瘍塊の完全な消失が認められた。

レナリドミドの腫瘍増殖阻害作用は、腫瘍細胞に対する直接作用及び免疫系を介する間接作用によると考えられているが、SCID マウスは免疫系が著しく低下していることが知られており、従って今回行った効力を裏付ける試験の結果は、レナリドミドの直接的な抗腫瘍効果に基づくものと考えられた。

本結果から、レナリドミドが ATL 患者に対して有効な治療法となり得ることが示唆された。

7. 参考文献

McDaniel JM, Pinilla-Ibarz J, Epling-Burnette PK, Molecular Action of Lenalidomide in Lymphocytes and Hematologic Malignancies, Adv Hematol. 2012;2012:513702. doi: 10.1155/2012/513702.

TABLE OF CONTENTS

1. 薬理試験概要表 2
1.1. 薬理試験一覧表 2
1.2. 効力を裏付ける試験 3
1.3. 副次的薬理試験 5
1.4. 安全性薬理試験 5
1.5. 薬力学的薬物相互作用試験 5

1. 薬理試験概要表

1.1. 薬理試験一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	試験実施施設	試験番号	資料番号
効力を裏付ける試験 • ATL 関連腫瘍細胞株に対する腫瘍増殖阻害作用 [a] • ヒト ATL 患者由来 HuT102 細胞移植マウスにおける抗腫瘍活性 [a]	• ヒト ATL 由来細胞株及び HTLV-1 形質転換細胞株等 • SCID マウス	• *in vitro* • *in vivo*：経口	• [redacted] • [redacted]	[redacted]22122015HI [redacted]13102015KM	4.2.1.1.1 4.2.1.1.2
副次的薬理試験 該当なし。					
安全性薬理試験 該当なし。					
薬力学的薬物相互作用試験 該当なし。					

a: GLP に非適合
被験物質：レナリドミド

1.2. 効力を裏付ける試験

試験項目	試験系	性別・ 各群動物数	投与方法	用量・曝露期間	試験成績	資料番号
ATL 関連腫瘍細胞株に対する腫瘍増殖阻害作用	• ヒト ATL 患者由来細胞株（10 株）： HuT102、ED40515、Su9T1、OATL4、OATL9、S1T、ST1、KOB、KK1、SO4 • HTLV-1 形質転換細胞株（3 株）： MT-2、MT-4、C8166 • 多発性骨髄腫 MM 細胞株（コントロール 2 株）： RPMI-8226、 NCI-H929	該当せず	*in vitro*：	レナリドミド用量： 0.1、1.0、10、100 μM 3 日間培養	レナリドミドを最大 100 μM の濃度で 3 日間処理したところ、ATL 関連細胞株 13 種の中で、ヒト ATL 患者由来 HuT102 細胞において、有意な腫瘍細胞増殖阻害作用が確認された。また、レナリドミドとの曝露時間が長いほど、その阻害活性は増強された。また、KOB 及び OATL4 細胞でもある程度の腫瘍細胞増殖阻害作用が確認された。他の ATL 関連腫瘍細胞では、腫瘍増殖阻害作用は明らかではなかった。	4.2.1.1.1

試験項目	試験系	性別・ 各群動物数	投与方法	用量・曝露期間	試験成績	資料番号
ヒト ATL 患者由来 HuT102 細胞移植マウスにおける抗腫瘍活性	SCID マウスにヒト ATL 患者由来 HuT102 細胞を皮下移植したモデル	雌 実験 1：各群 6 匹 実験 2：各群 5 匹	*in vivo:* 経口	溶媒対照群： CMC/Tween80 混合液 レナリドミド投与群： 10、50、100 mg/kg/day 実験 1： 腫瘍移植直後から 1 日 1 回 28 日間投与。その後、drug free で 3 日観察 実験 2： 腫瘍移植 11 日目（腫瘍体積が約 100 mm^3 に成長後）から 1 日 1 回 28 日間投与。その後、drug free で観察	実験 1： 溶媒対照群と比較し、明らかな腫瘍体積の増加抑制がレナリドミドを投与したいずれの投与群でも認められた。 100 mg/kg/day 投与群では、2/6 匹で完全な腫瘍消失が認められた。 28 日間の投与期間終了後の観察期間中に対照群と比較して明らかな腫瘍体積の増加がレナリドミド投与群で認められた。 実験 2： 溶媒対照群と比較し、明らかな抗腫瘍作用がレナリドミドを投与したいずれの投与群でも認められた。 10、及び 100 mg/kg/day 投与群では、各々1/5 匹で完全な腫瘍消失が認められた。 実験 1 及び 2 ともに死亡動物はみられず、体重の増加は溶媒対照群と大きな差はなかった。	4.2.1.1.2

1.3. 副次的薬理試験

該当なし。

1.4. 安全性薬理試験

該当なし。

1.5. 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。