審議結果報告書

令 和 ２ 年 ２ 月 １３ 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31年３月12日

［審 議 結 果］
令和２年１月 29 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５年 10 カ月とされた。

［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

令和 2 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 31 年 3 月 12 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］　なし
［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濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、骨髄抑制（好中球減少）について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

［効能又は効果］
多発性骨髄腫
5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群
再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

（下線部追加）

［用法及び用量］
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。

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。

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。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫
リツキシマブ（遺伝子組換え）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 20 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 サイクルとして最大 12 サイクルまで投与を繰り返す。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。

別　紙

審査報告（1）

令和元年 11 月 21 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 31 年 3 月 12 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

［申請時の効能・効果］　多発性骨髄腫
5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群
再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫
再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

（下線部追加）

［申請時の用法・用量］　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。

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。

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。

再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫
リツキシマブ（遺伝子組換え）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 20 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 サイクルとして最大 12 サイクルまで投与を繰り返す。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 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
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 6
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 6
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 28
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 28

［略語等一覧］

別記のとおり。

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剤である。本薬は、カニクイザルを用いた毒性試験において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妊娠期間中の本薬の投与により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、アポトーシス誘導、T リンパ球及び NK 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」、2015 年 12 月に「多発性骨髄腫」及び 2017 年 3 月に「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

低悪性度 B-NHL に対する本薬の臨床開発として、海外において、米国 Celgene 社により、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 患者を対象とした本薬単独投与の第Ⅱ相試験（001 試験）が 2005 年 8 月から実施された。また、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした本薬/RIT 投与の国際共同第Ⅲ相試験（007 試験）が 2013 年 11 月から実施された。

米国及び EU では、007 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2018 年 12 月及び 2019 年 1 月に FL 及び MZL に係る本薬の申請が行われ、米国では 2019 年 5 月に「REVLIMID in combination with a rituximab product, is indicated for the treatment of adult patients with previously treated follicular lymphoma (FL).」及び「REVLIMID in combination with a rituximab product, is indicated for the treatment of adult patients with previously treated marginal zone lymphoma (MZL).」を効能・効果として承認された。EU では、EMA より、提出された臨床試験成績では MZL に対する本薬/RIT 投与の臨床的有用性が示されていないため、追加データの提出が必要である旨の見解が出され、20[redacted]年[redacted]月に MZL に係る効能・効果が取り下げられた上で、FL に係る効能・効果について審査中である。

なお、2019 年 10 月時点において、本薬は、再発又は難治性の FL 及び MZL に関する効能・効果にて、米国のみで承認されている。

本邦においては、申請者により、007 試験の患者登録が 2014 年 10 月から実施された。

今般、007 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

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 B-NHL 由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.1.1 *in vitro*（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3）

FL 患者（6 例）由来 FL 細胞に対する、本薬単独、RIT 単独及び本薬/RIT の増殖抑制作用が、FL 患者由来 PBMC から調製した NK 細胞との共培養下で、アネキシン V 及び TO-PRO-3 染色を指標に、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、対照（0.1% DMSO）と比較して、各単独及び本薬/RIT でそれぞれ統計学的に有意な増殖抑制作用の増強が認められた（いずれも $p<0.01$、一元配置分散分析）。また、本薬単独と比較して、本薬/RIT で統計学的に有意な増殖抑制作用の増強が認められた（$p<0.05$、一元配置分散分析）。

また、上記の試験において、以下の作用が認められた。

- FL 細胞及び NK 細胞の接触領域における F アクチン及びグランザイム B の発現量が IHC 法により検討され、本薬単独と比較して、本薬/RIT で F アクチン及びグランザイム B の統計学的に有意な発現量の増加が認められた（いずれも $p<0.05$、一元配置分散分析）。
- FL 患者由来 PBMC 等において、本薬により、GM-CSF、IL-13、TNFα 及び IL-5 の産生の増加が認められた。
- FL 患者由来 PBMC 等において、本薬により、活性化したリンパ球（NK 細胞等）のマーカーである CD56、OX40 等の発現上昇が認められた。

ヒト FL 由来 DOHH-2 及び RL 細胞株、並びにベンダムスチン抵抗性[1)] の RL 細胞株に対する、本薬単独、RIT 単独及び本薬/RIT の増殖抑制作用が、FL 患者由来 PBMC との共培養下で、アネキシン V 及び TO-PRO-3 染色を指標に、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬単独（1 μmol/L）、RIT 単独（10 ng/mL）、及び本薬（1 μmol/L）と RIT（10 ng/mL）との併用による細胞生存率は、表 1 のとおりであった。

表 1　DOHH-2 及び RL 細胞株並びにベンダムスチン抵抗性の RL 細胞株に対する増殖抑制作用

細胞株	細胞生存率（%）		
	本薬	RIT	本薬/RIT
DOHH-2	80.3±7.65	78.7±7.84	59.3±14.1
RL	88.3±5.15	87.7±7.96	69.0±14.2
ベンダムスチン抵抗性の RL	88.0±2.30	77.3±11.9	63.3±7.17

平均値±標準誤差、n＝3～6

DOHH-2 及び RL 細胞株に対する、本薬単独、RIT 単独及び本薬/RIT の増殖抑制作用が、アネキシン V 及び TO-PRO-3 染色を指標に、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬単独（10 μmol/L）、RIT 単独（10 μg/mL）及び本薬（10 μmol/L）と RIT（10 μg/mL）との併用による細胞生存率は、表 2 のとおりであった。

1) RL 細胞株を用いて、ベンダムスチンを最大 85 μmol/L まで漸増しながら添加することにより、ベンダムスチンによる増殖抑制作用が認められなくなった RL 細胞株。

表 2　DOHH-2 及び RL 細胞株に対する増殖抑制作用

細胞株	細胞生存率（%）		
	本薬	RIT	本薬/RIT
DOHH-2	59、67	58、62	17、17
RL	60、64	65、68	36、37

n＝2（個別値）

ヒト SMZL 由来 SLVL 細胞株に対する、本薬単独、RIT 単独及び本薬/RIT の増殖抑制作用が、健康成人又は MZL 患者由来 PBMC との共培養下で、アネキシン V 及び TO-PRO-3 染色を指標に、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬単独（1 μmol/L）、RIT 単独（1 μg/mL）及び本薬（1 μmol/L）と RIT（1 μg/mL）との併用による細胞生存率は、表 3 のとおりであった。

表 3　SLVL 細胞株に対する増殖抑制作用

PBMC の由来	細胞生存率（%）		
	本薬	RIT	本薬/RIT
健康成人（1）	63.0±5.35	63.3±11.0	37.0±7.84
健康成人（2）	86.8±12.6	59.3±17.4	54.8±19.7
MZL 患者	82.3±13.5	69.3±18.6	63.3±21.8

平均値±標準誤差、n＝4

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に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1　本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序並びに FL 及び MZL に対する有効性について、以下のように説明している。

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、FL 及び MZL に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられ、本薬が FL 及び SMZL 由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと（3.1.1 参照）等から、FL 及び MZL に対する本薬の有効性は期待できると考える。

なお、FL 及び MZL 以外の低悪性度 B-NHL（SLL、WM 等）に対する有効性について、本薬の作用機序（「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）を考慮すると有効性を示す可能性はあるが、SLL、WM 等に対して本薬の有効性を示唆する非臨床試験成績等は得られていないことから、現時点において明確に結論付けることは困難である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬が FL 及び MZL 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については未解明な部分があると考える。本薬の作用機序等に関する情報については、本薬の臨床使用時における有効性の予測の観点から有益な情報となる可能性があるため、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供すべきと判断した。

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り、「毒性試験に関する資料」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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」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。

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 4 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 4 に示す国際共同第Ⅲ相試験、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲb 相試験各 1 試験の計 3 試験が提出された。

表 4　有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

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	国際共同	007	Ⅲ	再発又は難治性の FL 及び MZL 患者	358 ①178 ②180	1 サイクルを 28 日間とし、RIT[2)] との併用で、各サイクルの第 1～21 日目に、①本薬 20 mg 又は②プラセボを QD 経口投与（最大 12 サイクルまで）	有効性 安全性
参考	国際共同	683/683C	Ⅲ	未治療の FL 患者	1,030 ①513 ②517	①1 サイクルを 28 日間とし、RIT との併用で、第 1～6 サイクルの第 2～22 日目に本薬 20 mg、第 7～18 サイクルの第 2～22 日目に本薬 20 又は 10 mg[*1] を QD 経口投与 ②R-CHOP を 6 サイクル、R-CVP を 8 サイクル又は BR を 6 サイクル実施後、RIT を投与	有効性 安全性
	海外	001	Ⅱ	再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 患者	43	1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの第 1～21 日目に本薬 25 mg を QD 経口投与（最大 13 サイクルまで）	有効性 安全性
		008	Ⅲb	再発又は難治性の FL、MZL 及び MCL 患者	232[*2]	寛解導入期（第 1～12 サイクル）： 1 サイクルを 28 日間とし、RIT との併用で、各サイクルの第 1～21 日目に本薬 20 mg を QD 経口投与 維持療法期（第 13～30 サイクル）[*3]： ①1 サイクルを 28 日間とし、RIT との併用で、各サイクルの第 1～21 日目に、本薬 10 mg を QD 経口投与 ②1 サイクルを 28 日間とし、RIT を投与	有効性 安全性

*1：第 6 サイクル終了時点で CR 又は CRu を達成した場合、第 7～18 サイクルにおいて本薬 10 mg を投与することとされた。また、第 6 サイクル投与終了時点で PR を得た場合、第 7～12 サイクルでは CR 又は CRu を達成するまで本薬 20 mg を投与し、達成後又は第 13 サイクル目以降は本薬 10 mg を投与することとされた、*2：WHO 分類における grade 1～3a の FL 及び MZL 患者のみ、*3：維持療法期における試験成績は提出されていない。

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、「7.3　臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

2) 第 1 サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目並びに第 2～5 サイクルの第 1 日目に、375 mg/m^2 を静脈内投与することとされた。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：007 試験＜2013 年 11 月～実施中［データカットオフ日：2018 年 6 月 22 日］＞）

再発又は難治性の FL 及び MZL 患者[3)]（目標症例数：350 例）を対象に、RIT への本薬又はプラセボの上乗せ投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 15 の国又は地域、96 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、RIT[2)] との併用で、各サイクルの第 1～21 日目に本薬 20 mg 又はプラセボを QD で経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 12 サイクル投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 358 例（本薬群 178 例、プラセボ群 180 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は各群 18 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 356 例（本薬群 176 例、プラセボ群 180 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は各群 18 例）。

本試験の主要評価項目は、改変版 Revised RC[4)]（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく中央判定による PFS とされ、PFS の解析は約 193 イベントが観察された時点で実施される計画とされた。

有効性について、主要評価項目とされた改変版 Revised RC に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 5　PFS の最終解析結果（ITT 集団、中央判定、2018 年 6 月 22 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	178	180
死亡又は増悪数（%）	68（38.2）	115（63.9）
中央値［95%CI］（カ月）	39.4［22.9, NE］	14.1［11.4, 16.7］
ハザード比［95%CI］*1	0.46［0.34, 0.62］	
p 値（両側）*2	＜0.0001	

*1：RIT による前治療の有無、直近の治療からの期間（2 年以内、2 年超）及び組織型（FL、MZL）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）、有意水準両側 0.05

3) WHO 分類における grade 1～3a の FL 並びに脾性、節性及び節外性の MZL 患者が対象とされた。
4) 画像評価において、PET ではなく、CT 又は MRI を用いて評価が実施された。

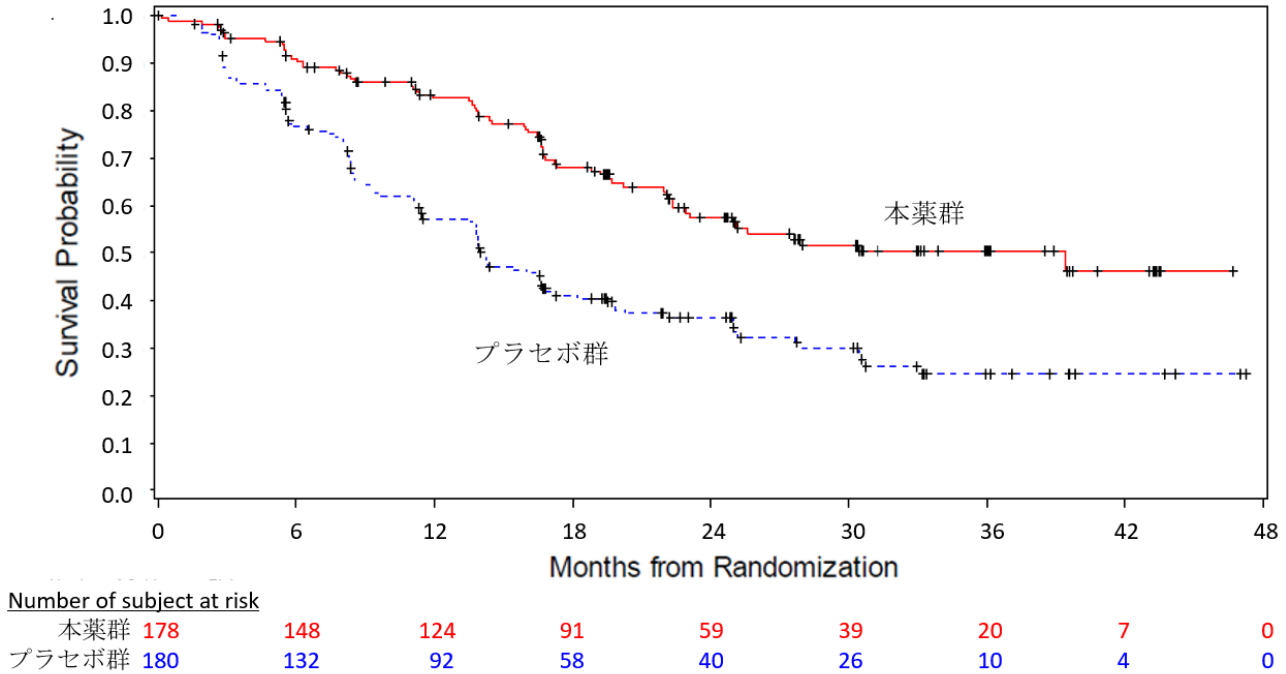

図 1　PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、中央判定、2018 年 6 月 22 日データカットオフ）

なお、再発[5] の FL 及び MZL 患者（本薬群 148 例、プラセボ群 154 例）における中央判定による PFS の中央値は、本薬群 39.4 カ月、プラセボ群 15.5 カ月（ハザード比［95%CI］：0.51［0.36, 0.72］）、難治性[6] の FL 及び MZL 患者（本薬群 30 例、プラセボ群 26 例）における中央判定による PFS の中央値は、本薬群 25.6 カ月、プラセボ群 5.7 カ月（ハザード比［95%CI］：0.27［0.13, 0.59］）であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本薬群 2/176 例（1.1%）、プラセボ群 2/180 例（1.1%）に認められた。疾患進行による死亡（プラセボ群 1 例）以外の死因は、本薬群で不整脈及び心肺不全各 1 例、プラセボ群で肺炎 1 例であった。このうち、本薬群の不整脈 1 例及びプラセボ群の肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡は、本薬群の不整脈 1 例であり、治験薬との因果関係は否定されなかった）。

7.2　参考資料

7.2.1　国際共同試験

7.2.1.1　国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.3：683/683C 試験＜2011 年 12 月～実施中［データカットオフ日：2017 年 5 月 31 日］＞）

未治療の FL 患者[7]（目標症例数：1,000 例）を対象に、本薬/RIT 投与の有効性及び安全性を RIT と治験責任医師が選択した化学療法（R-CHOP、R-CVP 又は BR）との併用と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 10 の国又は地域、136 施設で実施された。

本試験に登録され、無作為化された 1,030 例（本薬/RIT 群 513 例、RIT 併用化学療法群 517 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/RIT 群 20 例、RIT 併用化学療法群 14 例）。また、ITT 集団のうち、1,010 例（本薬/RIT 群 507 例、RIT 併用化学療法群 503 例）に治験薬

---

5) 全身療法による前治療に対して CR 達成後に再発が認められた患者及び SD 又は PR が認められた後に病勢進行した患者。

6) RIT を含まない全身療法による前治療に対して治療反応性を示さない患者。

7) WHO 分類における grade 1～3a の FL 患者が対象とされた。

が投与され、安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/RIT 群 20 例、RIT 併用化学療法群 14 例）。

有効性について、主要評価項目の一つとされた IWC1999 基準（J Clin Oncol 1999; 17: 1244-53）に基づく中央判定による PFS の結果は、表 6 のとおりであり、RIT 併用化学療法群に対する本薬/RIT 群の優越性は検証されなかった。

表 6　PFS の中間解析結果（ITT 集団、中央判定、2017 年 5 月 31 日データカットオフ）

	本薬/RIT 群	RIT 併用化学療法群
例数	513	517
死亡又は増悪数（%）	119（23.2）	111（21.5）
中央値［95%CI］（カ月）	NE［50.1, NE］	NE［NE, NE］
ハザード比［95%CI］*1	1.10［0.85, 1.43］	
p 値（両側）*2	0.478	

*1：FLIPI スコア（0～1、2、3～5）、年齢（60 歳以下、60 歳超）及び最大リンパ節の最長径（6 cm 以下、6 cm 超）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）、有意水準両側 0.05

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本薬/RIT 群 4/507 例（0.8%）、RIT 併用化学療法群 4/503 例（0.8%）に認められた。疾患進行による死亡 1 例（本薬/RIT 群 1 例）以外の死因は、本薬/RIT 群で心停止、敗血症/肺塞栓症及び大動脈瘤破裂各 1 例、RIT 併用化学療法群で心筋梗塞 2 例、心臓死及び大腸菌性敗血症/胸水各 1 例であった。このうち、本薬/RIT 群の肺塞栓症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡は認められなかった）。

7.2.2　海外臨床試験

7.2.2.1　海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.2.1：001 試験＜2005 年 8 月～2008 年 4 月＞）

再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 患者[8)]（目標症例数：40 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、海外 15 施設で実施された。

本試験に登録された 43 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、7/43 例（16.3%）に認められた。疾患進行による死亡（2 例）以外の死因は、クロストリジウム感染 NOS、感染 NOS、敗血症 NOS、心肺停止及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例であった。このうち、敗血症 NOS 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.2　海外第Ⅲb 相試験（CTD5.3.5.1.2：008 試験＜2014 年 9 月～実施中［データカットオフ日：2017 年 5 月 1 日］＞）

再発又は難治性の FL[9)]、MZL 及び MCL 患者（目標症例数：500 例）を対象に、本薬/RIT 投与による寛解導入療法後に、本薬/RIT 投与による維持療法の有効性及び安全性を RIT 単独投与による維持療法と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 80 施設で実施された。

8)　WHO 分類における grade 1 又は 2 の FL、脾性、節性及び節外性の MZL、SLL 並びに LPL 患者が対象とされた。
9)　WHO 分類における grade 1～3b 又は形質転換した FL 患者が対象とされた。

寛解導入期の安全性等を評価することを目的とした中間解析までに、本試験に登録された 232 例（WHO 分類における grade 1～3a の FL 及び MZL 患者）のうち、222 例に治験薬が投与され[10)]、寛解導入期の安全性の解析対象とされた。

寛解導入期の安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、8/222 例（3.6%）に認められた。疾患進行による死亡（2 例）以外の死因は、心肺停止、多臓器機能不全症候群、敗血症、急性腎不全、リンパ腫の合併症[11)]及び不明[12)]各 1 例であった。このうち、敗血症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（007 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）等に基づき、007 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2　有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の FL 及び MZL に対して、本薬/RIT 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1　対照群について

申請者は、007 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

007 試験の計画当時（2013 年）、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, non-Hodgkin’s Lymphomas（v.1.2013）等において、再発又は難治性の FL 及び MZL の治療選択肢の一つとして、RIT 単独投与が推奨されていたこと等から、007 試験の対照群として RIT 群を設定した。なお、007 試験における RIT の用法・用量[2)]は、低悪性度 B-NHL に対する RIT 単独投与の有用性等を検討した複数の臨床試験結果（Blood 2004: 103; 4416-23 等）に基づき設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2　有効性の評価項目について

申請者は、007 試験の主要評価項目として PFS を設定した理由について、以下のように説明している。

FL及びMZLの臨床経過は緩徐であるものの、既存の治療法では治癒が困難であり、寛解と再発を繰り返す難治性の疾患である。また、前治療数が増えるにつれて奏効を得ることが困難となり、疾患進行又は治療に関連する有害事象により致死的な経過をたどる（Cancer 2013; 119: 629-38、J Clin Oncol 2019; 37:

10) 主要評価項目とされた IWC1999 基準に基づく中央判定による PFS の解析は、維持療法の開始後に 191 イベントが観察された時点で実施する計画とされ、中間解析（2017 年 5 月 1 日データカットオフ）時点では実施されなかった。

11) 7[redacted]歳、男性、第 2 サイクル開始前に誤嚥性肺炎等の肺合併症を発現し、その 7 日後に死亡した。肺合併症の原因は FL とされたものの、画像評価による疾患進行が確認されていなかったことから、死因はリンパ腫の合併症とされた。

12) 6[redacted]歳、女性、第 3 サイクルの第 9 日目に死亡したものの、剖検は実施されず、死因は不明とされた。

144-52）。したがって、FL及びMZLの治療目的は、病勢進行の延長であり、PFSの延長は、病勢進行の遅延だけではなく、次治療までの期間の延長等が期待され、臨床的に意義があると考えられることから、007試験の主要評価項目としてPFSを設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FL 及び MZL に対する治療は延命を期待して実施されることから、当該患者に対する本薬の有効性を評価する上では、OS を主要評価項目として設定することが適切であったと考える。しかしながら、PFS に関する上記の申請者の説明は一定の理解は可能であることから、本薬の有効性については、主要評価項目とされた改変版 Revised RC に基づく中央判定による PFS の結果を中心に評価し、OS の結果についても確認することとした。

7.R.2.3　有効性の評価結果について

007 試験において、主要評価項目として設定された改変版 Revised RC に基づく中央判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.1.1 参照）。

また、感度解析として実施された、改変版 Revised RC に基づく治験責任医師判定による PFS の結果は、表 7 のとおりであった。

表 7　PFS の最終解析結果（ITT 集団、治験責任医師判定、2018 年 6 月 22 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	178	180
死亡又は増悪数（%）	80（44.9）	119（66.1）
中央値［95%CI］（カ月）	25.3［21.2, NE］	14.3［12.4, 17.7］
ハザード比［95%CI］*1	0.51［0.38, 0.69］	
p 値（両側）*2	＜0.0001	

*1：RIT による前治療の有無、直近の治療からの期間（2 年以内、2 年超）及び組織型（FL、MZL）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）

007試験において、副次評価項目とされたOSの中間解析（2018年6月22日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表8及び図2のとおりであった。

表 8　OS の中間解析結果（ITT 集団、2018 年 6 月 22 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	178	180
死亡数（%）	16（9.0）	26（14.4）
中央値［95%CI］（カ月）	NE［NE, NE］	NE［NE, NE］
ハザード比［95%CI］*	0.61［0.33, 1.13］	

*：RIT による前治療の有無、直近の治療からの期間（2 年以内、2 年超）及び組織型（FL、MZL）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

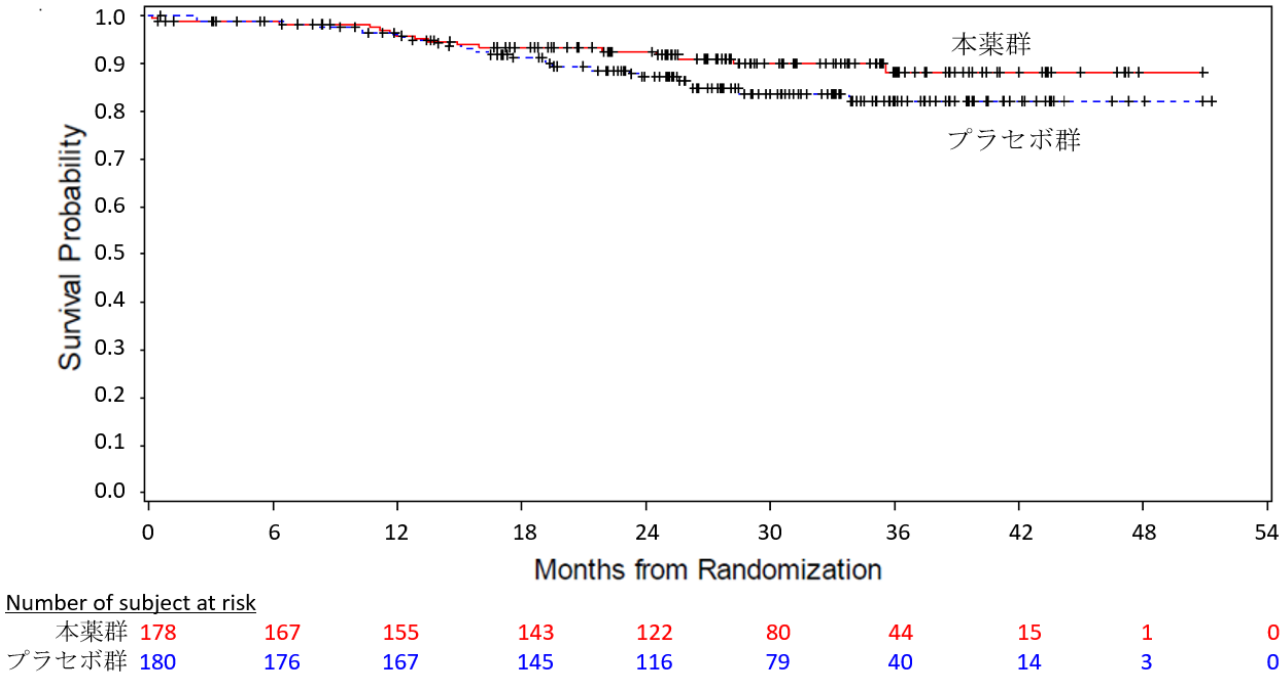

図 2　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2018 年 6 月 22 日データカットオフ）

また、007 試験の日本人集団における、改訂版 Revised RC に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 及び図 3 のとおりであった。

表 9　日本人集団における PFS の最終解析結果（ITT 集団、中央判定、2018 年 6 月 22 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	18	18
死亡又は増悪数（%）	5（27.8）	14（77.8）
中央値［95%CI］（カ月）	NE［19.7, NE］	16.5［11.3, 30.6］
ハザード比［95%CI］*1	0.32［0.11, 0.96］	
p 値（両側）*2	0.033	

*1：RIT を含む前治療の有無、直近の治療からの期間（2 年以内、2 年超）及び組織型（FL、MZL）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）

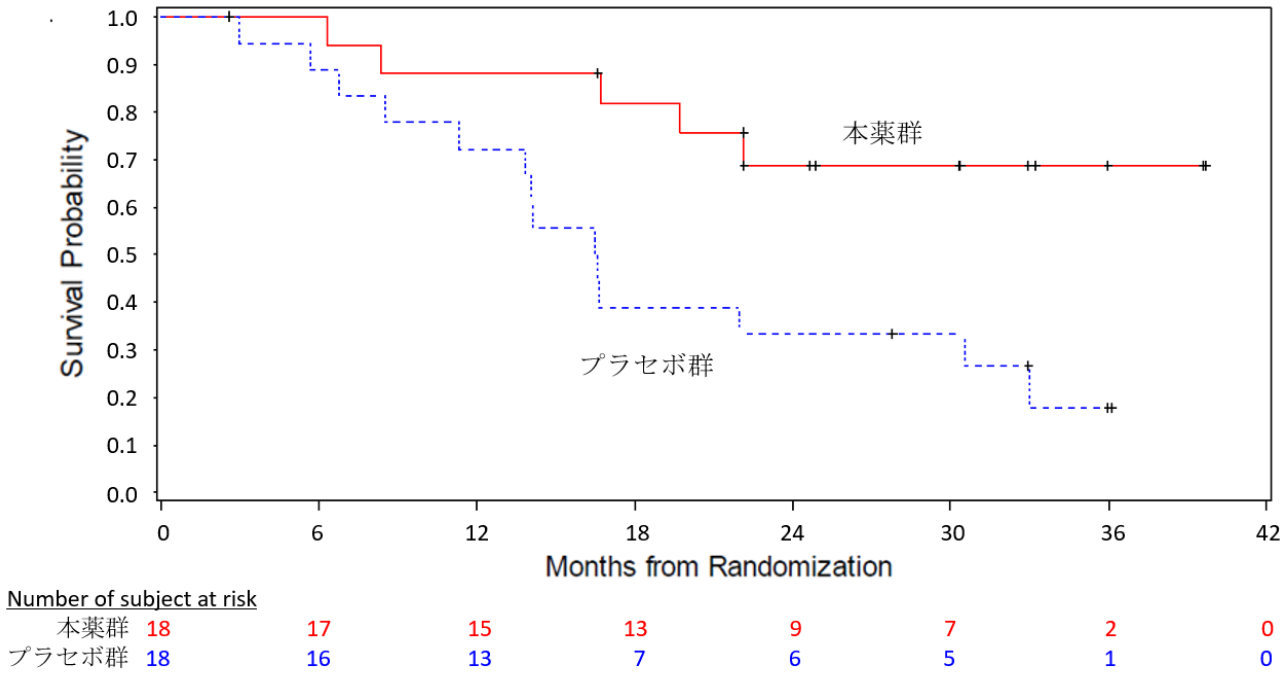

図 3　日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
（ITT 集団、中央判定、2018 年 6 月 22 日データカットオフ）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、007 試験の対象患者に対する本薬/RIT 投与の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた改訂版 Revised RC に基づく中央判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ当該結果は臨床的に意義があると考えること。
- 副次評価項目とされたOSの中間解析の結果、プラセボ群と比較して本薬群で明確に短縮する傾向は認められなかったこと。
- 007 試験における日本人患者数は限られており評価には限界があるものの、007 試験の PFS の結果について、全体集団と日本人集団との間で一貫した結果が得られたこと。

7.R.3　安全性について（有害事象については、「7.3　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、再発又は難治性の FL 及び MZL 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・効果に対す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、TLS、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」、「平成 29 年 1 月 16 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」等参照）に加え、アナフィラキシーであると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、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、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1　本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

007 試験における安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

表 10　安全性の概要（007 試験）

	例数（%）	
	本薬群 176 例	プラセボ群 180 例
全有害事象	174（98.9）	173（96.1）
Grade 3 以上の有害事象[13)]	125（71.0）	59（32.8）
死亡に至った有害事象	2（1.1）	2（1.1）
重篤な有害事象	45（25.6）	25（13.9）
治験薬[*1]の投与中止に至った有害事象	18（10.2）	10（5.6）
本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象	15（8.5）	9（5.0）
RIT の投与中止に至った有害事象	6（3.4）	2（1.1）
治験薬[*1]の休薬に至った有害事象	122（69.3）	68（37.8）
本薬又はプラセボの休薬に至った有害事象	112（63.6）	47（26.1）
RIT の休薬に至った有害事象	60（34.1）	37（20.6）
治験薬[*2]の減量に至った有害事象	46（26.1）	6（3.3）

*1：本薬、プラセボ又は RIT のいずれか 1 剤以上

*2：本薬又はプラセボのいずれか 1 剤以上。RIT の減量基準は設定されなかった

007 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、好中球減少症（本薬群：102 例（58.0%）、プラセボ群：40 例（22.2%）、以下、同順）、便秘（46 例（26.1%）、25 例（13.9%））、貧血（28 例（15.9%）、8 例（4.4%））、白血球減少症（36 例（20.5%）、17 例（9.4%））、血小板減少症（26 例（14.8%）、8 例（4.4%））、腫瘍フレア（19 例（10.8%）、1 例（0.6%））であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象[13)]は、好中球減少症（88 例（50.0%）、23 例（12.8%））、白血球減少症（12 例（6.8%）、3 例（1.7%））であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症（70 例（39.8%）、18 例（10.0%））、白血球減少症（12 例（6.8%）、3 例（1.7%））であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症（32 例（18.2%）、4 例（2.2%））であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、並びに発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本薬/RIT 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

007 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

[13)] Grade が不明の有害事象を含む。

表 11　安全性の国内外差の概要（007 試験）

	例数（%）			
	日本人患者		外国人患者	
	本薬群 18 例	プラセボ群 18 例	本薬群 158 例	プラセボ群 162 例
全有害事象	18（100）	17（94.4）	156（98.7）	156（96.3）
Grade 3 以上の有害事象 [13)]	13（72.2）	4（22.2）	112（70.9）	55（34.0）
死亡に至った有害事象	1（5.6）	0	1（0.6）	2（1.2）
重篤な有害事象	4（22.2）	0	41（25.9）	25（15.4）
治験薬*1 の投与中止に至った有害事象	3（16.7）	1（5.6）	15（9.5）	9（5.6）
治験薬*1 の休薬に至った有害事象	15（83.3）	12（66.7）	107（67.7）	56（34.6）
治験薬*2 の減量に至った有害事象	6（33.3）	1（5.6）	40（25.3）	5（3.1）

*1：本薬、プラセボ又は RIT のいずれか 1 剤以上
*2：本薬又はプラセボのいずれか 1 剤以上。RIT の減量基準は設定されなかった

007 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった有害事象は、注入に伴う反応（日本人患者：13 例（72.2%）、外国人患者：13 例（8.2%）、以下、同順）、上咽頭炎（7 例（38.9%）、6 例（3.8%））、便秘（10 例（55.6%）、36 例（22.8%））、発疹（7 例（38.9%）、12 例（7.6%））、リンパ球数減少（5 例（27.8%）、7 例（4.4%））、斑状丘疹状皮疹（5 例（27.8%）、9 例（5.7%））、血中免疫グロブリン M 減少（4 例（22.2%）、1 例（0.6%））、白血球数減少（5 例（27.8%）、11 例（7.0%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少（3 例（16.7%）、3 例（1.9%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、注入に伴う反応（11 例（61.1%）、12 例（7.6%））、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例（11.1%）、0 例）、インフルエンザ（2 例（11.1%）、1 例（0.6%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症（5 例（27.8%）、27 例（17.1%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構は、FL 及び MZL と本薬の既承認の効能・効果における疾患との間の安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

007 試験の本薬群、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）[14)]、未治療の MM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MM-020 試験）の Ld 群及び Ld18 群[15)]、並びに MDS 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MDS-004 試験）の 10 mg 投与群[16)] における安全性の概要は、表 12 のとおりであった。

14)　本薬 25 mg を QD 経口連日投与することとされた。
15)　1 サイクルを 28 日間とし、DEX との併用で、各サイクルの第 1～21 日目に、本薬 25 mg を QD 経口投与することとされた。なお、Ld 群では病勢進行又は忍容できない有害事象が認められるまで Ld を継続投与することとされ、Ld18 群では病勢進行又は忍容できない有害事象が認められるまで Ld を最大 18 サイクル投与することとされた。
16)　1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの第 1～21 日目に、本薬 10 mg を QD 経口投与することとされた。

表 12　疾患別の安全性の概要（007 試験、ATLL-002 試験、MM-020 試験及び MDS-004 試験）

	例数（%）			
	FL 及び MZL	ATLL	MM	MDS
	007 試験 本薬群 （本薬/RIT 投与） 176 例	ATLL-002 試験 （本薬単独投与） 26 例	MM-020 試験 Ld 群及び Ld18 群 （Ld 投与） 1,072 例	MDS-004 試験 10 mg 投与群 （本薬単独投与） 69 例
有害事象	174（98.9）	26（100）	1,065（99.3）	69（100）
Grade 3 以上の有害事象 [13)]	125（71.0）	25（96.2）	896（83.6）	68（98.6）
死亡に至った有害事象	2（1.1）	0	86（8.0）	8（11.6）
重篤な有害事象	45（25.6）	9（34.6）	667（62.2）	43（62.3）
本薬の投与中止に至った有害事象	15（8.5）	6（23.1）	202（18.8）	13（18.8）
本薬の休薬に至った有害事象	112（63.6）	16（61.5）	654（61.0）	41（59.4）
本薬の減量に至った有害事象	46（26.1）	7（26.9）	358（33.4）	42（60.9）

ATLL-002 試験、MM-020 試験の Ld 群及び Ld18 群又は MDS-004 試験の 10 mg 投与群と比較して、007 試験の本薬群において発現率が 10%以上高かった有害事象は、表 13 のとおりであった。

表 13　ATLL-002 試験、MM-020 試験又は MDS-004 試験と比較して
007 試験において発現率が 10%以上高かった有害事象

PT*	例数（%）			
	FL 及び MZL	ATLL	MM	MDS
	007 試験 本薬群 176 例	ATLL-002 試験 26 例	MM-020 試験 Ld 群及び Ld18 群 1,072 例	MDS-004 試験 10 mg 投与群 69 例
好中球減少症	102（58.0）	19（73.1）	364（34.0）	57（82.6）
下痢	55（31.3）	2（7.7）	450（42.0）	38（55.1）
咳嗽	40（22.7）	1（3.8）	215（20.1）	10（14.5）
上気道感染	32（18.2）	2（7.7）	122（11.4）	12（17.4）
頭痛	26（14.8）	0	127（11.8）	14（20.3）
注入に伴う反応	26（14.8）	0	1（0.1）	0
無力症	24（13.6）	0	273（25.5）	10（14.5）
腹痛	22（12.5）	0	110（10.3）	15（21.7）
腫瘍フレア	19（10.8）	3（11.5）	0	0

*：MedDRA/J ver.21.0（007 試験）、MedDRA/J ver.18.1（ATLL-002 試験）、MedDRA/J ver.15.1（MM-020 試験）、MedDRA/J ver.16.1（MDS-004 試験）

ATLL-002 試験、MM-020 試験の Ld 群及び Ld18 群、又は MDS-004 試験の 10 mg 投与群と比較して、007 試験の本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（007 試験：88/176 例（50.0%）、ATLL-002 試験：17/26 例（65.4%）、MM-020 試験の Ld 群及び Ld18 群：291/1,072 例（27.1%）、MDS-004 試験の 10 mg 投与群：55/69 例（79.7%）、以下、同順）であった。ATLL-002 試験、MM-020 試験の Ld 群及び Ld18 群、又は MDS-004 試験の 10 mg 投与群と比較して、007 試験の本薬群で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球減少症（69/176 例（39.2%）、8/26 例（30.8%）、215/1,072 例（20.1%）、20/69 例（29.0%））であった。ATLL-002 試験、MM-020 試験の Ld 群及び Ld18 群、又は MDS-004 試験の 10 mg 投与群と比較して、007 試験の本薬群で発現率が 5%以上高かった減量に至った有害事象は、好中球減少症（32/176 例（18.2%）、2/26 例（7.7%）、70/1,072 例（6.5%）、26/69 例（37.7%））であった。ATLL-002 試験、MM-020 試験の Ld 群及び Ld18 群、又は MDS-004 試験の 10 mg 投与群と比較して、007 試験の本薬群で発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象並びに 5%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

007 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象については、本薬/RIT 投与時に注意が必要である。

安全性の国内外差について、日本人患者数が極めて限られていることから、007 試験の結果を基に本薬/RIT 投与の安全性の国内外差について結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった事象には注意が必要である。

既承認の効能・効果である ATLL、MM 及び MDS との安全性の比較について、本薬の用法・用量、併用薬等が異なるため評価には限界があるものの、ATLL-002 試験、MM-020 試験の Ld 群及び Ld18 群、又は MDS-004 試験の 10 mg 投与群と比較して、007 試験の本薬群で発現率が高かった事象には注意が必要である。

しかしながら、上記の有害事象はいずれも本薬又は併用薬である RIT の既知の有害事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に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、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者において、本薬/RIT 投与は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、①既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断されているアレルギー/過敏症に関連すると考えられる事象であり、かつ臨床試験及び製造販売後の使用経験において、重篤例が複数に認められたアナフィラキシー、並びに②ATLL、FL 及び MZL 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.3.2　アナフィラキシー

申請者は、本薬投与によるアナフィラキシーの発現状況について、以下のように説明している。

アナフィラキシーに関連する有害事象として、MedDRA SMQ[17] の「アナフィラキシー反応（狭域）」に該当する事象を集計した。

007 試験において、アナフィラキシーに関連する有害事象は、本薬群 1/176 例（0.6%）、プラセボ群 2/180 例（1.1%）に認められた。また、未治療の FL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（683/683C 試験）において、アナフィラキシーに関連する有害事象は、本薬/RIT 群 6/507 例（1.2%）、RIT 併用化学療法群 0/503 例（0%）に認められた。

臨床試験及び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[redacted]年[redacted]月[redacted]日）について、アナフィラキシーに関連する有害事象のうち、申請者による medical review[18] においてアナフィラキシーに該当すると判断された事象は 73 例に認められた。死亡に至ったアナフィラキシーに関連する有害事象は 1 例[19]（アナフィラキシー反応）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤なアナフィラキシーに関連する有害事象は 72 例（アナフィラキシー反応 49 例、アナフィラキシーショック 18 例、アナフィラキシー様反応 4 例、アナフィラキシー様ショック 1 例）に認められ、うち、

17) 007 試験では MedDRA/J ver.21.0、683/683C 試験では MedDRA/J ver.20.0。
18) 社内の医師等が評価を実施した。
19) 原疾患は MM であった。

54 例[20)]（アナフィラキシー反応 39 例、アナフィラキシーショック 12 例及びアナフィラキシー様反応 3 例）は本薬との因果関係が否定されなかった[21)]。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験におけるアナフィラキシーに関連する有害事象の発現例数は限定的であるものの、国内外の臨床試験及び製造販売後の使用経験において本薬との因果関係が否定されない重篤なアナフィラキシーに関連する有害事象が複数報告されていること、当該事象が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行う必要があること等を考慮すると、本薬の投与に際しては当該事象の発現に注意が必要であり、臨床試験における当該事象の発現状況について、添付文書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判断した。

7.R.3.3　腫瘍フレア

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。

腫瘍フレアに関連する有害事象として、MedDRA PT（MedDRA/J ver.21.0）の「腫瘍フレア」を集計した。

007 試験において、全 Grade の腫瘍フレアは本薬群 19/176 例（10.8%）、プラセボ群 1/180 例（0.6%）、Grade 3 以上の腫瘍フレアは本薬群 1/176 例（0.6%）に認められた。重篤な腫瘍フレアは本薬群 1/176 例（0.6%）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の休薬に至った腫瘍フレアは、本薬群 2/176 例（1.1%）に認められた。当該事象が認められた患者 2 例では、いずれも本薬投与の再開後に当該事象の再燃は認められなかった。治験薬の投与中止又は減量に至った腫瘍フレアは、認められなかった。007 試験において、腫瘍フレアの発現までの期間（中央値（範囲））（日）は、本薬群 7（2～127）、プラセボ群 30 であった。

臨床試験及び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[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において、死亡に至った腫瘍フレアは 4 例（CLL 患者 3 例及び MCL 患者 1 例）に認められ、うち、3 例（いずれも CLL 患者）では本薬との因果関係は否定されず、1 例（MCL 患者）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 231 例に認められ、うち、225 例[21)]では本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な腫瘍フレアが認められた患者において、最も多かった原疾患は CLL（135/231 例）であった。

腫瘍フレアのリスク因子は特定されていないものの、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした 007 試験並びに再発又は難治性の ATLL 患者を対象とした ATLL-002 試験における腫瘍フレアの発現状況に加えて、①再発又は難治性の CLL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験及び再発又は難治性の MCL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験においても当該事象が報告されていること（J Clin Oncol 2006; 24: 5343-49、J Clin Oncol 2013; 31: 3688-95 等）、②MM 患者を対象とした MM-020 試験、MM-009 試験及び MM-010 試験並びに MDS 患者を対象とした MDS-004 試験では当該事象は認められなかったこと等を考慮すると、一部のリンパ系腫瘍では腫瘍フレアの発現リスクが高いことが考えられる。

---

20) 原疾患の内訳は、MM 及び MM 類縁疾患 41 例、MDS 5 例、B 細胞リンパ腫 2 例、CLL 2 例、非ホジキンリンパ腫 1 例並びに不明 3 例であった。

21) 因果関係が不明又は報告なしを含む。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、現時点において再発又は難治性の FL 及び MZL 患者における本薬投与による腫瘍フレアの発現リスクについて明確に結論付けることは困難であり、当該事象の発現状況については資材等を用いて情報提供するととともに、ATLL 患者と同様に、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判断した。

- 臨床試験及び製造販売後の使用経験における死亡に至った又は重篤な腫瘍フレアは、本邦で未承認の効能・効果である CLL 患者で多く認められたこと。
- 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした 007 試験で認められた腫瘍フレアはいずれも休薬等により対応可能であったこと。
- 007 試験で認められた腫瘍フレアの発現状況は、既承認の効能・効果である再発又は難治性の ATLL 患者での発現状況と同様であること（「平成 29 年 1 月 16 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）。

7.R.4　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、「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病型等について、「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。
- CLL に対して、本薬の有効性及び安全性は確立していない。未治療の CLL に本薬を単独にて用いた海外の臨床試験において、本薬の有効性が示されず、かつ、致死的な転帰に至る重篤な副作用の発現等の安全性上の重大な懸念があることが示されている。

機構は、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関連する注意については、効能・効果で病理組織型について明記すること等から、設定する必要はないと判断した。

7.R.4.1　本薬の臨床的位置付けについて

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 FL 及び MZL 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。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン（v.1.2019）：二次治療以降の FL 及び MZL 患者に対して、本薬/RIT 投与又は本薬単独投与は治療選択肢の一つとして推奨される（Category 2A[22)]）。
- 米国 NCI-PDQ（2018 年 2 月 7 日版）：再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 患者（主に FL 患者）に対して、RIT 単独投与と比較して、本薬/RIT 投与で PFS の有意な延長が認められた（エビデンスレベル 1ⅱDⅲ[23)]）。

22) 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。
23) 非盲検無作為化比較試験で、評価項目は PFS で評価。

＜教科書＞

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 11th edition（Wolters Kluwer. 2018, USA）：第Ⅱ相試験において、再発又は難治性の FL 患者に対する本薬/RIT 投与の高い奏効率が認められた。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした 007 試験の結果、本薬/RIT 投与の臨床的有用性が示されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、本薬/RIT 投与は当該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。

なお、FL 及び MZL に対する治療について、国内外の診療ガイドラインでは、局所放射線照射、RIT 単独、抗 CD20 モノクローナル抗体と化学療法との併用、イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）等が治療選択肢として記載されている（NCCN ガイドライン（v.1.2019）等）ものの、当該治療の選択のための明確な基準はないことから、本薬/RIT 投与と上記の治療選択肢との使い分けについて明確に結論付けることは困難であり、前治療歴、患者背景（年齢、合併症等）、治療薬の毒性プロファイル等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2　本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

① FL 及び MZL について

007 試験における病理組織型別の改変版 Revised RC に基づく中央判定による PFS の結果及び安全性の概要は、それぞれ表 14 及び表 15 のとおりであった。

表 14　病理組織型別の PFS の最終解析結果（007 試験、ITT 集団、中央判定、2018 年 6 月 22 日データカットオフ）

	FL 患者		MZL 患者	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	147	148	31	32
死亡又は増悪数（%）	56（38.1）	99（66.9）	12（38.7）	16（50.0）
中央値［95%CI］（カ月）	39.4［23.1, NE］	13.9［11.2, 16.0］	20.2［16.0, NE］	25.2［11.1, NE］
ハザード比［95%CI］*1	0.40［0.29, 0.56］		1.00［0.47, 2.13］	
p 値（両側）*2	＜0.0001		0.9984	

*1：Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：log-rank 検定

表 15　病理組織型別の安全性の概要（007 試験）

	例数（%）			
	FL 患者		MZL 患者	
	本薬群 146 例	プラセボ群 148 例	本薬群 30 例	プラセボ群 32 例
全有害事象	144（98.6）	141（95.3）	30（100）	32（100）
Grade 3 以上の有害事象 [13)]	101（69.2）	49（33.1）	24（80.0）	10（31.3）
死亡に至った有害事象	1（0.7）	1（0.7）	1（3.3）	1（3.3）
重篤な有害事象	34（23.3）	19（12.8）	11（36.7）	6（18.8）
投与中止に至った有害事象*1	13（8.9）	8（5.4）	5（16.7）	2（6.3）
休薬に至った有害事象*1	100（68.5）	54（36.5）	22（73.3）	14（43.8）
減量に至った有害事象*2	40（27.4）	4（2.7）	6（20.0）	2（6.3）

*1：本薬、プラセボ又は RIT のいずれか 1 剤以上
*2：本薬又はプラセボのいずれか 1 剤以上。RIT の減量基準は設定されなかった

MZL 患者集団での PFS の結果において、全体集団での PFS の結果と異なる傾向が認められたものの、下記の点等を考慮すると、MZL 患者に対しても本薬/RIT 投与の臨床的有用性は期待できると考える。

- MZL 患者での部分集団解析結果について、MZL 患者の症例数が限定的であったことに加え、事後的な解析として、MZL 患者集団において特定された予後因子（Ann Arbor 分類に基づく病期（Ⅳ期、Ⅰ～Ⅲ期）、LDH 上昇の有無及び化学療法適応の有無）で調整した解析を実施した結果、MZL 患者集団における PFS のハザード比［95%CI］は、0.51［0.20, 1.28］であった。以上を考慮すると、MZL 患者集団における本薬群とプラセボ群の間で上記の予後因子の分布に偏りが生じた可能性が考えられること。
- 007 試験での病理組織型別の奏効率の結果は、FL 患者集団では本薬群 80.3%（118/147 例）、プラセボ群 55.4%（82/148 例）、MZL 患者集団では本薬群 64.5%（20/31 例）、プラセボ群 43.8%（14/32 例）であったこと。
- 007 試験の全体集団において、本薬/RIT 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。
- 再発又は難治性の MZL と FL との間で治療体系に明確な差異は認められていないこと（NCCN ガイドライン（v.1.2019）、造血器腫瘍診療ガイドライン　2018 年版（日本血液学会編）等）。

② FL 及び MZL 以外の再発又は難治性の低悪性度 B-NHL について

FL及びMZL以外の再発又は難治性の低悪性度B-NHLのうち、（ⅰ）WM及びLPL並びに（ⅱ）CLL及びSLLについては、当該組織型の患者を対象とした臨床試験の結果、本薬単独又は本薬/RIT投与の臨床的有用性は認められなかったことから（Clin Cancer Res 2009; 15: 355-61及びLeukemia 2017; 31: 1240-3）、本薬/RIT投与は推奨されない。一方、再発又は難治性のMCLについては、NCCNガイドライン（v.4.2019）で本薬/RIT投与が治療選択肢の一つとして記載されていること等から、本薬/RIT投与は推奨されると考える。

以上より、添付文書の効能・効果に関連する注意の項で、臨床試験に組み入れられた患者の病型等について、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「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MCL 以外の病理組織型に関する申請者の説明を了承した。一方、再発又は難治性の MCL について、MCL の治療体系は、FL 及び MZL と明確に異なることに加えて、再発又は難治性の MCL 患者を対象に、本薬/RIT 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことを考慮すると、現時点において当該患者に対して本薬/RIT 投与を推奨することは困難である。

以上より、本薬の投与対象となる患者の病理組織型が明確になるように、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。ただし、007 試験の MZL 患者集団において、全体集団での PFS の結果と異なる傾向が認められたことについては、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、効能・効果に関連する注意については、効能・効果で病理組織型について明記すること等から、設定する必要はないと判断した。

7.R.5　用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「リツキシマブ（遺伝子組換え）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 20 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 サイクルとして最大 12 サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」とされていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、既承認の用法・用量に関連する注意に加えて、以下の旨が注意喚起されていた。

- RIT の投与に際して、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。
- RIT 以外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。
- 血小板減少又は好中球減少が発現した場合の用量調節について。

機構は、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、再発又は難治性の FL 及び MZL に係る用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定[24)]した上で、用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。なお、重度の腎機能障害[25)]を有する再発又は難治性の FL 及び MZL 患者に対する本薬の開始用法・用量については、申請者に確認中であり、審査報告（2）で記載する。

- 腎機能障害患者では、本薬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_{max} の低下が認められることから、本薬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（Grade は CTCAE に基づく）が発現した場合には、本薬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。
- RIT の投与に際しては、「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投与すること。
- 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本薬の休薬等を考慮すること。

24)　既承認の効能・効果に係る用法・用量に関連する注意と共通の内容を含む。
25)　クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の患者。

血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安

有害事象	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	50,000 /μL 未満に減少	本薬を休薬する。 その後、50,000 /μL 以上に回復した場合には、本薬 15 mg を QD 投与で再開。
	休薬 2 回目以降、再度 50,000 /μL 未満に減少	本薬を休薬する。 その後、50,000 /μL 以上に回復した場合には、本薬を前回投与量から 5 mg 減量して QD で再開。
好中球減少	1,000 /μL 未満が 7 日以上持続 又は 発熱性好中球減少症（1,000 /μL 未満に減少及び体温 38.5℃以上の場合） 又は 500 /μL 未満に減少	本薬を休薬する。 その後、1,000 /μL 以上に回復した場合には、本薬 15 mg を QD 投与で再開。
	休薬 2 回目以降、再度以下の事象が発現 1,000 /μL 未満が 7 日以上持続 又は 発熱性好中球減少症（1,000 /μL 未満に減少及び体温 38.5℃以上の場合） 又は 500 /μL 未満に減少	本薬を休薬する。 その後、1,000 /μL 以上に回復した場合には、本薬を前回投与量から 5 mg 減量して QD で再開。

7.R.5.1　本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、1 サイクルを 28 日間とし、RIT との併用で、各サイクルの第 1～21 日目に本薬 25 mg を QD で経口投与した結果、2/4 例に TLS が発現[26)] したことから、本薬の投与量を 20 mg に減量した。当該試験で本薬 20 mg を QD で投与された患者では TLS は認められず、かつ一定の有効性が認められたこと（Br J of Haematol 2014; 165: 375-81）等から、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした 007 試験における本薬の用法・用量を、1 サイクルを 28 日間とし、RIT との併用で、各サイクルの第 1～21 日目に本薬 20 mg を QD で経口投与し、最大 12 サイクルまで投与を繰り返すこととした。

007 試験の結果、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者に対する本薬/RIT 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の用法・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.5.2　本薬の用量調節について

申請者は、再発又は難治性の FL 及び MZL 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。

血小板減少又は好中球減少が発現した場合の用量調節基準の目安については、007 試験における当該事象発現時の本薬の休薬、減量及び中止基準に準じた内容を添付文書の用法・用量に関連する注意の項に設定した。また、血小板減少又は好中球減少以外の有害事象が発現した場合の用量調節基準の目安については、下記の点を考慮し、既承認の効能・効果に対する注意喚起と同じ内容を設定した。

26)　既承認の添付文書で注意喚起されている有害事象。

① 007 試験では、血小板減少又は好中球減少以外の Grade 3 以上の有害事象の事象の多くは、投与中止又は休薬する設定とされ、当該事象が Grade 1 以下まで回復した場合に医師の判断で投与を再開できる旨が規定されていたこと。

② 上記①の対応は既承認の効能・効果に関する臨床試験の設定と同様であり、既承認の効能・効果では、用法・用量に関連する注意の項において、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が注意喚起されていること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.3 本薬単独投与及び本薬と併用する抗悪性腫瘍剤について

申請者は、本薬単独投与及び本薬と RIT 以外の抗悪性腫瘍剤との併用について、以下のように説明している。

本薬単独投与及び本薬と RIT 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、推奨されないと考える。したがって、用法・用量に関連する注意の項で、RIT 以外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旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の FL 及び MZL 患者に対する本薬単独投与及び本薬と RIT 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与における有効性及び安全性は不明であり、現時点において再発又は難治性の FL 及び MZL 患者に対して当該投与は推奨されないと考えることから、申請どおり、用法・用量において、本薬は RIT と併用する旨を明記することが適切であると判断した。

また、本薬の用法・用量において本薬と併用する抗悪性腫瘍剤を明記することから、申請者が設定した上記の用法・用量に関連する注意を設定する必要性は低いと判断した。

7.R.6 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/RIT 投与の安全性を検討することを目的として、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、①007 試験の本薬群で好中球減少症の発現率は高く、かつ既承認の効能・効果での臨床試験と比較して、007 試験で本薬の休薬に至った好中球減少症の発現率は高かったこと（7.R.3.1 参照）、及び②リンパ系腫瘍では本薬による腫瘍フレアの発現リスクが高い可能性があること（7.R.3.3 参照）から、骨髄抑制（好中球減少）及び腫瘍フレアを設定した。

調査予定症例数については、007試験における骨髄抑制（好中球減少）の発現状況を考慮し、110例と設定した。

観察期間については、007 試験において認められた本調査の安全性検討事項として設定する事象は本薬の投与開始から概ね6カ月以内に認められていること等から、本薬投与開始から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。

日本人の FL 及び MZL 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、上記の好中球減少に関する申請者の説明を考慮すると、骨髄抑制（好中球減少）を設定することが適切である。一方、腫瘍フレアについては、臨床試験に組み入れられた FL 及び MZL 患者において発現した事象の多くが Grade 2 以下の非重篤な事象であったこと（7.R.3.3 参照）を考慮すると、安全性検討事項に設定する必要性は低いと判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、申請者の提示する内容で差し支えないと判断した。

7.R.7　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て、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の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旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.3　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」及び「7.2　参考資料」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。

7.3.1　国際共同第Ⅲ相試験（007 試験）

有害事象は本薬群で 174/176 例（98.9%）、プラセボ群で 173/180 例（96.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 163/176 例（92.6%）、プラセボ群で 136/180 例（75.6%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16　いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA/J ver. 21.0）	例数（%）			
	本薬群 176 例		プラセボ群 180 例	
	全 Grade	Grade 3 以上 [13)]	全 Grade	Grade 3 以上 [13)]
全有害事象	174（98.9）	125（71.0）	173（96.1）	59（32.8）
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	102（58.0）	88（50.0）	40（22.2）	23（12.8）
白血球減少症	36（20.5）	12（6.8）	17（9.4）	3（1.7）
貧血	28（15.9）	8（4.5）	8（4.4）	1（0.6）
血小板減少症	26（14.8）	4（2.3）	8（4.4）	2（1.1）
胃腸障害				
下痢	55（31.3）	5（2.8）	41（22.8）	0
便秘	46（26.1）	0	25（13.9）	0
腹痛	22（12.5）	2（1.1）	16（8.9）	0
悪心	20（11.4）	0	23（12.8）	1（0.6）
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	32（18.2）	2（1.1）	23（12.8）	4（2.2）
上咽頭炎	13（7.4）	0	18（10.0）	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	38（21.6）	2（1.1）	33（18.3）	1（0.6）
発熱	37（21.0）	1（0.6）	27（15.0）	3（1.7）
無力症	24（13.6）	2（1.1）	19（10.6）	1（0.6）

SOC PT （MedDRA/J ver. 21.0）	例数（%）			
	本薬群 176 例		プラセボ群 180 例	
	全 Grade	Grade 3 以上 [13)]	全 Grade	Grade 3 以上 [13)]
末梢性浮腫	23（13.1）	0	16（8.9）	0
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	21（11.9）	0	7（3.9）	0
発疹	19（10.8）	2（1.1）	7（3.9）	1（0.6）
筋骨格系及び結合組織障害				
筋痙縮	23（13.1）	1（0.6）	9（5.0）	1（0.6）
背部痛	14（8.0）	0	18（10.0）	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	40（22.7）	1（0.6）	31（17.2）	0
呼吸困難	19（10.8）	2（1.1）	8（4.4）	1（0.6）
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18（10.2）	3（1.7）	15（8.3）	1（0.6）
代謝及び栄養障害				
食欲減退	23（13.1）	2（1.1）	11（6.1）	0
神経系障害				
頭痛	26（14.8）	1（0.6）	17（9.4）	0
傷害、中毒及び処置合併症				
注入に伴う反応	26（14.8）	4（2.3）	24（13.3）	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）				
腫瘍フレア	19（10.8）	1（0.6）	1（0.6）	0

重篤な有害事象は、本薬群で 45/176 例（25.6%）、プラセボ群で 25/180 例（13.9%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎及び発熱性好中球減少症各 5 例（2.8%）、肺塞栓症 4 例（2.3%）、敗血症、好中球減少症及び発熱各 3 例（1.7%）、貧血、呼吸不全、皮膚有棘細胞癌、上室性頻脈、急性腎障害、全身健康状態低下及び注入に伴う反応各 2 例（1.1%）、プラセボ群で肺炎 5 例（2.8%）、胸水 3 例（1.7%）、敗血症、上気道感染、心房細動、失神及び一過性脳虚血発作各 2 例（1.1%）であった。このうち、本薬群の発熱性好中球減少症 5 例、肺炎、肺塞栓症各 4 例、好中球減少症 3 例、貧血、発熱、注入に伴う反応各 2 例、皮膚有棘細胞癌、全身健康状態低下及び急性腎障害各 1 例、プラセボ群の肺炎、上気道感染、胸水及び一過性脳虚血発作各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 18/176 例（10.2%）、プラセボ群で 10/180 例（5.6%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬群で好中球減少症 5 例（2.8%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.2　国際共同第Ⅲ相試験（683/683C 試験）

有害事象は本薬/RIT 群で 507/507 例（100%）、RIT 併用化学療法群で 496/503 例（98.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/RIT 群で 476/507 例（93.9%）、RIT 併用化学療法群で 469/503 例（93.2%）に認められた。各群で発現率が 20%以上の有害事象は、本薬/RIT 群で好中球減少症 199 例（39.3%）、下痢 187 例（36.9%）、便秘 178 例（35.1%）、発疹 147 例（29.0%）、無力症 145 例（28.6%）、疲労 115 例（22.7%）、咳嗽 103 例（20.3%）、RIT 併用化学療法群で悪心 209 例（41.6%）、好中球減少症 182 例（36.2%）、便秘 167 例（33.2%）、疲労 147 例（29.2%）、無力症 140 例（27.8%）であった。

重篤な有害事象は、本薬/RIT 群で 177/507 例（34.9%）、RIT 併用化学療法群で 147/503 例（29.2%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/RIT 群で発熱 13 例（2.6%）、発熱性好中球減少症、胸水、注入に伴う反応及び発疹各 9 例（1.8%）、肺炎 6 例（1.2%）、尿路感染、肺塞栓症及び腎不全各 5 例（1.0%）、肺感染、皮膚有棘細胞癌、腫瘍フレア、下痢、全身健康状態低下及び評価不能の事象各 4 例（0.8%）、敗血症、好中球減少症、血小板減少症、基底細胞癌、急性腎障害、TLS、背部痛、脳血管発作及び中毒性皮疹各 3 例（0.6%）、RIT 併用化学療法群で発熱性好中球減少症 24 例（4.8%）、基底細胞癌 9 例（1.8%）、肺感染 5 例（1.0%）、皮膚有棘細胞癌、腹痛及び悪心各 4 例（0.8%）、肺炎、インフルエンザ、好中球減少症、有熱性骨髄無形成、肺塞栓症、肺障害、肺臓炎、扁平上皮癌、下痢、嘔吐、便秘、急性腎障害、発熱、胸痛、評価不能の事象及び失神各 3 例（0.6%）であった。このうち、本薬/RIT 群の注入に伴う反応 9 例、発熱性好中球減少症 8 例、肺塞栓症 5 例、腫瘍フレア、胸水、発熱及び発疹各 4 例、好中球減少症、血小板減少症、皮膚有棘細胞癌、下痢、TLS 及び中毒性皮疹各 3 例、肺炎、尿路感染及び脳血管発作各 2 例、肺感染、評価不能の事象、急性腎障害及び腎不全各 1 例、RIT 併用化学療法群の発熱性好中球減少症 23 例、悪心 4 例、有熱性骨髄無形成、肺感染及び嘔吐各 3 例、肺炎及び下痢各 2 例、好中球減少症、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌、肺障害、肺臓炎、発熱、腹痛及び便秘各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/RIT 群で 58/507 例（11.4%）に、RIT 併用化学療法群で 16/503 例（3.2%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬/RIT 群で好中球減少症 5 例（1.0%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.3 海外第Ⅱ相試験（001 試験）

有害事象は 42/43 例（97.7%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、37/43 例（86.0%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 22/43 例（51.2%）、好中球減少症 19/43 例（44.2%）、血小板減少症 16/43 例（37.2%）、下痢 NOS 14/43 例（32.6%）、便秘 13/43 例（30.2%）、白血球減少症 NOS 及び発疹 NOS 各 10/43 例（23.3%）であった。

重篤な有害事象は、18/43 例（41.9%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、無力症、疲労、発熱、腹痛 NOS 及び肺炎 NOS 各 2 例（4.7%）であった。このうち、腹痛 NOS 2 例、発熱 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、9/43 例（20.9%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、血小板減少症及び腫瘍フレア各 2 例（4.7%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.4 海外第Ⅲb 相試験（008 試験）

有害事象は 216/222 例（97.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、202/222 例（91.0%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 109/222 例（49.1%）、好中球減少症 87/222 例（39.2%）、下痢 74/222 例（33.3%）、悪心 64/222 例（28.8%）、便秘 62/222 例（27.9%）、貧血 46/222 例（20.7%）、血小板減少症 45/222 例（20.3%）であった。

重篤な有害事象は、65/222 例（29.3%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症及び急性腎障害各 7 例（3.2%）、好中球減少症、基底細胞癌、脱水及び高カルシウム血症各 5 例（2.3%）、肺炎、敗血症、貧血、血小板減少症及び皮膚有棘細胞癌各 4 例（1.8%）、呼吸困難、腹痛及び心房細動各 3 例（1.4%）、蜂巣炎、尿路感染、慢性閉塞性肺疾患、下痢、大腸炎、無力症及び

頭痛各 2 例（0.9%）であった。このうち、発熱性好中球減少症 7 例、好中球減少症及び急性腎障害各 5 例、血小板減少症 4 例、貧血及び敗血症各 3 例、皮膚有棘細胞癌及び基底細胞癌各 2 例、肺炎、蜂巣炎、呼吸困難、無力症、下痢、腹痛、大腸炎、心房細動、脱水及び高カルシウム血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、40/222 例（18.0%）に認められた。2 例以上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 14 例（6.3%）、血小板減少症、肺炎、敗血症、血管浮腫及び下痢各 2 例（0.9%）であった。このうち、肺炎 2 例以外は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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、再発又は難治性の FL 及び MZL に対する本薬/RIT 投与の有効性は示され、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/RIT 投与は、再発又は難治性の FL 及び MZL 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る。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、効能・効果等については、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）

令和 2 年 1 月 15 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 31 年 3 月 12 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の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.2　有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（007 試験）において、主要評価項目とされた改変版 Revised RC に基づく中央判定による PFS について、プラセボと RIT との併用投与に対する本薬/RIT 投与の優越性が検証されたこと等から、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者に対する本薬/RIT 投与の有効性は示されたと判断した。

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.3　安全性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者に対する本薬/RIT 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（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、TLS、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）に加え、アナフィラキシーであると判断した。

また、機構は、本薬/RIT 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、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/RIT 投与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支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 007 試験で認められている腫瘍フレアは、既承認の効能・効果である MM 及び MDS の臨床試験では認められてない一方で、リンパ系腫瘍で特徴的に認められる事象であることから、診断、対処方法等も含め、医療現場に適切に情報提供すべきである。
- 本薬の適応外ではあるが、低悪性度 B-NHL の一つである未治療の CLL 患者を対象とした海外臨床試験において、対照群（chlorambucil（本邦未承認））と比較して本薬単独投与群で死亡リスクが高かったこと（Leukemia 2017; 31: 1240-3）については、医療現場に適切に情報提供すべきである。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門協議における議論を踏まえ、腫瘍フレアの診断、対処方法等については、添付文書等により医療現場に情報提供するとともに、当該事象の発現状況等について本薬の製造販売後において引き続き情報収集し、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ことが適切であると判断した。また、上記の CLL 患者を対象とした海外臨床試験成績については、添付文書により情報提供することが適切であると判断した。

以上より、機構は、上記の内容について適切に対応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.4　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、本薬/RIT 投与は再発又は難治性の FL 及び MZL に対する治療選択肢の一つとして位置付けられること等から、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。なお、効能・効果に関連する注意の項については、効能・効果で病理組織型等を明記することから設定する必要はないと判断した。

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。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するように申請者に指示し、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.5　用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞

リツキシマブ（遺伝子組換え）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 20 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 サイクルとして最大 12 サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 腎機能障害患者では、本薬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_{max} の低下が認められることから、本薬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（Grade は CTCAE に基づく）が発現した場合には、本薬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。
- RIT の投与に際しては、「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投与すること。
- 血小板減少又は好中球減少が発現した場合の用量調節について。

また、審査報告（1）の作成時点において確認中であった、重度の腎機能障害[27)]を有する FL 及び MZL 患者に対する開始用法・用量について、申請者より以下のように説明された。

①本薬の薬物動態に影響を及ぼす最も重要な因子は腎機能であり、原疾患は本薬の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆されていること（「平成 22 年 7 月 6 日付け審査報告書　レブラミドカプセル 5 mg」、「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 及び同カプセル 5 mg」及び「平成 29 年 1 月 16 日付け審査報告書　レブラミドカプセル 2.5 mg 及び同カプセル 5 mg」参照）、②腎機能障害のない FL 及び MZL 患者に対する開始用量（20 mg）は、MDS 患者に対する開始用量（10 mg）の 2 倍であること、③重度の腎機能障害を有する MDS 患者に対する開始用法・用量の目安は、5 mg の隔日若しくは週 3 回投与、又は 2.5 mg QD 投与[28)]であること等を考慮し、重症の腎機能障害を有する FL 及び MZL 患者に対する開始用法・用量の目安を 5 mg QD 投与と設定する。なお、中等度の腎機能障害[29)]を有する FL 及び MZL 患者に対する開始用法・用量の目安については、007 試験における当該患者の開始用法・用量に準じて本薬 10 mg QD 投与と設定した。

以上より、腎機能障害を有するFL及びMZL患者に対する本薬の開始用法・用量の目安として、既承認のMM、MDS及びATLLと同様の内容を添付文書の薬物動態の項に参考情報として記載する。また、既承認のMDSでの重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節の目安について、現時点で本薬2.5 mg製剤が承認されていること等を考慮し、当該患者に対する開始用法・用量の目安として2.5 mg QD投与を設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節について明確に結論付けることは困難であるものの、服用コンプライアンスの観点から、隔日又は週 3 回投与よりも QD 投与の方が望ましいこと等を考慮すると、上記の申請者の説明は一定の理解は可能である。ただし、現時点では、重度の腎機能障害を有する FL 及び MZL 患者を対象に、上記の用量調節方法での有効性及び安全性を検討した試験成績が得られていないこと等から、腎機能障害を有する FL 及び MZL 患者における本薬の安全性等について、製造販

27) クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の患者。

28) 本邦における MDS の効能追加に係る一変承認時（平成 22 年 8 月）には本薬 2.5 mg 製剤が承認されていなかったことから、重度の腎機能障害を有する患者（標準的用量：10 mg）に対する本薬の開始用法・用量の目安は、透析が必要な患者には 5 mg の週 3 回投与、透析が不要な患者には 5 mg の隔日投与と設定されている。一方、米国では重度の腎機能障害を有する MDS 患者に対する開始用法・用量は、透析の有無にかかわらず 2.5 mg QD 投与と設定されている。

29) クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者。

売後も引き続き情報収集を行い、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べきと判断した。また、既承認の MDS での重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節の目安について、2.5 mg QD 投与を設定することは可能と判断した。

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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するように申請者に指示し、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/RIT 投与の安全性を検討することを目的として、本薬が投与された再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とする、調査予定症例数 110 例、観察期間 6 カ月間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6　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、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、腫瘍フレアを設定する必要性は低く、骨髄抑制（好中球減少）を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、申請者の提示する内容で差し支えない。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 腫瘍フレアについては、既承認の効能・効果である MM 及び MDS の臨床試験では認められてないものの、①リンパ系腫瘍で特徴的に認められる事象であること、②臨床試験で得られた情報は極めて限られていること等から、当該事象の情報が収集可能な調査とすべきである。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、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。

本調査の安全性検討事項は、骨髄抑制（好中球減少）のみを設定する。また、本調査において腫瘍フレアの発現が認められた場合には、当該事象の発現状況、対処法等を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.7　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 FL 及び MZL 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 17 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 18 及び表 19 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験、及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。

表 17　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

<table>
<tr><td colspan="3">安全性検討事項</td></tr>
<tr><td colspan="2">重要な特定されたリスク</td><td>重要な潜在的リスク</td></tr>
<tr><td>• 催奇形性
• 骨髄抑制
• 出血
• 感染症
• 血栓塞栓症
• 過敏症（皮膚反応を含む）
• TLS
• 末梢性ニューロパチー
• 虚血性心疾患
• 心不全
• 不整脈</td><td>• 腎不全
• 間質性肺疾患
• 肝障害
• 甲状腺機能低下症
• 消化管穿孔
• 起立性低血圧
• 痙攣
• 傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視
• 二次発がん
• 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用</td><td>• 白内障

重要な不足情報
• 長期投与における安全性
• del(5q)MDS から急性骨髄性白血病への移行</td></tr>
<tr><td colspan="3">有効性に関する検討事項</td></tr>
<tr><td colspan="3">• 未治療の MM 患者に対する使用実態下における有効性
• 再発又は難治性の MM 患者及び del(5q)MDS 患者に対する使用実態下における有効性
• 再発又は難治性の MM 患者に対する使用実態下での長期投与時における有効性
• 再発又は難治性の ATLL 患者に対する使用実態下における有効性</td></tr>
</table>

今般の一変申請において変更なし

表 18　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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 特定使用成績調査（未治療の MM） • 特定使用成績調査（全例調査：再発又は難治性の MM 及び del(5q)MDS） • 長期使用に関する特定使用成績調査（再発又は難治性の MM） • 急性骨髄性白血病への移行に関する特定使用成績調査（del(5q)MDS） • 使用成績調査（再発又は難治性の ATLL） • 一般使用成績調査（再発又は難治性の FL 及び MZL） • 製造販売後臨床試験（CC5013-MM-025 試験及び 007 試験の継続試験）	• 特定使用成績調査（未治療の MM） • 特定使用成績調査（全例調査：再発又は難治性の MM 及び del(5q)MDS） • 長期使用に関する特定使用成績調査（再発又は難治性の MM） • 使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）	• 薬剤配布プログラム：RevMate（レブラミド・ポマリスト適正管理手順）の実施 • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 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

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 19　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/RIT 投与の安全性を検討すること
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 FL 及び MZL 患者
観察期間	6 カ月間
予定症例数	110 例
主な調査項目	安全性検討事項：骨髄抑制（好中球減少） 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、妊娠の有無、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬剤、有害事象（腫瘍フレア）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（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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。なお、本一変申請は希少疾病用医薬品として指定された効能・効果のみを有する医薬品に対する希少疾病用医薬品に指定されていない効能・効果等の追加に係るものであることから、本一変申請に係る効能・効果等の再審査期間は 5 年 10 カ月と設定することが適切と判断する。

［効能・効果］（下線部追加）

多発性骨髄腫

5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

<u>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫</u>

［用法・用量］（下線部追加）

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。

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。

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。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫
リツキシマブ（遺伝子組換え）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 20 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 サイクルとして最大 12 サイクルまで投与を繰り返す。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
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・効果に関連する注意］（変更なし）

〈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〉

1. 「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〉

2. 国際予後判定システム（International prognostic scoring system : 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〉

3. 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。

［用法・用量に関連する注意］（下線部追加）

〈効能共通〉

1. 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。
2. 高脂肪食摂取後の投与によって AUC 及び C_{max} 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。
3. 血小板減少又は好中球減少を除く Grade 3 又は 4 の副作用（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。

〈多発性骨髄腫〉

4. 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。
5. 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
6. 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。

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/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/μL 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/μL 未満に減少又は発熱性好中球減少症（1,000/μL 未満に減少及び体温 38.5℃以上の場合）	本剤を休薬する。 その後 1,000/μL 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/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/μL 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/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/μL 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。
好中球減少	1,000/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 • その後 1,000/μL 以上に回復（ただし、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。 • その後 1,000/μL 以上に回復（ただし、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/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/μL 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〉

7. 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。

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/μL 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[注)] 下げた用量で再開。 • 測定値が 50,000/μL 以上に回復した場合。 • 7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回以上 25,000/μL から 50,000/μL であった場合。
好中球減少	500/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 500/μL 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[注)] 下げた用量で再開。

注）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〉

8. 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。

9. 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。

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/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 50,000/μL 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。 • 10,000/μL 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[注)] 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/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 1,000/μL 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。 • 発熱性好中球減少症［好中球数 500/μL 未満かつ体温 38.5℃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[注)] 下げた用量。 • 上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。

注）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。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

10. リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与に際しては、「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投与すること。

11. 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。

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	50,000/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/μL 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 50,000/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/μL 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。
好中球減少	1,000/μL 未満が 7 日以上持続 又は 発熱性好中球減少症（1,000/μL 未満に減少及び体温 38.5℃以上の場合） 又は 500/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/μL 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、再度以下の事象が発現 1,000/μL 未満が 7 日以上持続 又は 発熱性好中球減少症（1,000/μL 未満に減少及び体温 38.5℃以上の場合） 又は 500/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/μL 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。

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ATLL	Adult T-cell leukemia/lymphoma	成人 T 細胞白血病/リンパ腫
ATLL-002 試験		CC-5013-ATLL-002 試験
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BR		ベンダムスチンと RIT との併用
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CR	complete response	完全奏効
CRu	complete response unconfirmed	不確定完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	
del(5q)MDS		5 番染色体長腕部欠失を伴う MDS
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index	濾胞性リンパ腫国際予後指標
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
IL	interleukin	インターロイキン
ITT	intent-to-treat	
IWC1999 基準	International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas（1999）	非ホジキンリンパ腫の国際ワークショップ判定基準（1999 年）
Ld		本薬と DEX との併用
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LPL	Lymphoplasmacytic lymphoma	リンパ形質細胞リンパ腫
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MDS	myelodyslastic syndrome	骨髄異形成症候群
MDS-004 試験		CC-5013-MDS-004 試験
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MM-009 試験		CC-5013-MM-009 試験
MM-010 試験		CC-5013-MM-010 試験
MM-020 試験		CC-5013-MM-020 試験
MRI	magnetic resonanse imaging	磁気共鳴映像法
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-cell Lymphomas	
NE	not estimable	推定不可
NK 細胞	natural killer cells	ナチュラルキラー細胞

略語	英語	日本語
NOS	not otherwise specified	非特定型
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred terms	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
R-CHOP	rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone/ prednisolone	RIT、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone（本邦未承認）又はプレドニゾロンの併用
R-CVP	rituximab, cyclophosphamide,vincristine, prednisone/ prednisolone	RIT、シクロホスファミド、ビンクリスチン及び prednisone（本邦未承認）又はプレドニゾロンの併用
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	改訂版非ホジキンリンパ腫の効果判定基準の標準化国際ワークショップレポート
RIT	rituximab	リツキシマブ（遺伝子組換え）
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SMZL	splenic marginal zone lymphoma	脾辺縁帯リンパ腫
SMQ	standard MedDRA queries	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumorlysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TNFα	tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
WM	waldenström's macroglobulinemia	原発性マクログロブリン血症
001 試験		CC-5013-NHL-001 試験
007 試験		CC-5013-NHL-007 試験
008 試験		CC-5013-NHL-008 試験
683/683C 試験		RV-FOL-GELARC-0683/ RV-FOL-GELARC-0683C 試験
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
本薬		レナリドミド水和物
本薬/RIT		本薬と RIT との併用
ベンダムスチン		ベンダムスチン塩酸塩