

## 審査報告書

令和7年1月9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] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申 請 年 月 日] 令和6年6月14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 (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、未治療の多発性骨髄腫に対する本品目のイサツキシマブ (遺伝子組換え)、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用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、以下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。

### [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

(変更なし)

### [用法及び用量]

多発性骨髄腫

他の抗悪性腫瘍剤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、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法または B 法で経口投与する。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。~~

A法：1日1回25mgを21日間連日投与した後、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。

B法：1日1回25mgを14日間連日投与した後、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。

#### 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髓異形成症候群

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 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25mgを連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 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20mg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、取消線部削除）

#### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順」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。
3. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

## 審査報告(1)

令和6年11月26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] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申請年月日] 令和6年6月14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

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

(変更なし)

## [申請時の用法・用量]

多発性骨髄腫

他の抗悪性腫瘍剤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、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法または B 法で経口投与する 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。

A 法：1 日 1 回 25 mg を 21 日間連続投与した後、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。

B 法：1 日 1 回 25 mg を 14 日間連続投与した後、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。

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20mg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、取消線部削除）

[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 .....	3
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 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
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 .....	4
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 .....	4
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 .....	19
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	19

[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

LEN は、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り、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、LEN 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」、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」及び 2020 年 2 月に「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」を効能・効果として承認されている。

なお、LEN 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 LEN 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。

### 1.2 開発の経緯等

未治療の MM に対する ISA/BLd 投与の臨床開発として、海外において、フランス Sanofi-aventis 社（現フランス Sanofi 社）により、未治療の MM 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（IMROZ 試験）が 2017 年 12 月から実施された。

なお、2024 年 10 月時点において、LEN の未治療の MM に対する ISA/BLd 投与に係る用法・用量が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、サノフィ社により、上記の IMROZ 試験への患者の組入れが 2018 年 4 月から開始された。

今般、IMROZ 試験を主要な試験成績として、未治療の MM に対する ISA/BLd 投与に係る用法・用量を追加する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

本申請は新用量に係るものであるが、「非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。

## 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及び参考資料として、表 1 に示す試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	IMROZ	III	ASCT の適応とならない未治療の MM 患者	446 ①265 ②181	寛解導入期 ①1 サイクルを 42 日間とし、BLd <sup>*1</sup> との併用で ISA 10 mg/kg を第 1 サイクルは第 1、8、15、22 及び 29 日目、第 2~4 サイクルは Q2W で静脈内投与 ②BLd 投与 <sup>*1</sup> (最大 4 サイクル) 継続投与期 ①1 サイクルを 28 日間とし、Ld <sup>*2</sup> との併用で ISA 10 mg/kg を第 5~17 サイクルは Q2W で静脈内投与、第 18 サイクル以降は Q4W で静脈内投与 ②Ld <sup>*2</sup> 投与	有効性 安全性
	海外	13983 パート B	I b	ASCT の適応とならない又は直近で ASCT を予定していない未治療の MM 患者	46	寛解導入期 1 サイクルを 42 日間とし、BLd <sup>*1</sup> との併用で ISA 10 mg/kg を第 1 サイクルは第 1、8、15、22 及び 29 日目、第 2~4 サイクルは Q2W で静脈内投与 継続投与期 Ld <sup>*2</sup> との併用で ISA 10 mg/kg を Q4W で投与	安全性 PK
参考	海外	13983 パート A	I b	ASCT の適応とならない未治療の MM 患者	27	寛解導入期 1 サイクルを 42 日間とし、BLd <sup>*1</sup> との併用で ISA 10 mg/kg を第 1 サイクルは第 1、8、15、22 及び 29 日目、第 2~4 サイクルは Q2W で静脈内投与 継続投与期 Ld <sup>*2</sup> との併用で ISA 10 mg/kg を Q4W で投与	安全性 PK
		15403 <sup>*3</sup>	III	ASCT の適応となる未治療の MM 患者	662 ①331 ②331	寛解導入期 ①1 サイクルを 42 日間とし、BLd <sup>*1</sup> との併用で ISA 10 mg/kg を第 1 サイクルは第 1、8、15、22 及び 29 日目、第 2~3 サイクルは Q2W で静脈内投与 ②BLd <sup>*1</sup> 投与 (最大 3 サイクル) ASCT の実施 <sup>*4</sup> 維持療法期 以下のいずれかの投与を実施 • Ld <sup>*5</sup> との併用で ISA 10 mg/kg を QW で 4 回、Q2W で 4 回、以降は Q4W で静脈内投与 • Ld 投与 <sup>*5</sup>	有効性 安全性

\*1 : 1 サイクルを 42 日間とし、第 1、4、8、11、22、25、29 及び 32 日目に BOR 1.3 mg/m<sup>2</sup> を皮下投与、第 1~14 日目及び第 22~35 日目に LEN 25 mg を QD 経口投与、第 1、2、4、5、8、9、11、12、15、22、23、25、26、29、30、32 及び 33 日目に DEX 20 mg を静脈内又は経口投与、\*2 : 1 サイクルを 28 日間とし、第 1~21 日目に LEN 25 mg を QD 経口投与、第 1、8、15、及び 22 日目に DEX 20 mg (13983 試験では 40 mg) を静脈内又は経口投与、\*3 : 本一変申請時点で実施中のため、参考資料として寛解導入期までの結果が提出された、\*4 : CAD (シクロホスファミド、ドキシソルピシン塩酸塩及び DEX) 又はシクロホスファミドを含む他の治療、及び G-CSF を用いて、患者体重あたり 7.5×10<sup>6</sup>/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取し、その 4~6 週後にメルファラン 200 mg/m<sup>2</sup> による大量化学療法及び ASCT が実施された。その上で、CR を達成しなかった患者及び高リスクの患者は、3 カ月以内に 2 回目の大量化学療法及び ASCT が実施された、\*5 : 1 サイクル

ルを28日間とし、第1～3サイクルはLEN 10 mg、第3サイクル以降はLEN 15 mgをQD経口投与、第1サイクルの第1、8、15、及び22日目にDEX 20 mgを静脈内又は経口投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で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。

## 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 (CTD 5.3.5.1-1 : IMROZ 試験<2017年12月～実施中 [データカットオフ日 : 2023年9月26日] >)

ASCTの適応とならない未治療のMM患者<sup>1)</sup> (目標症例数440例<sup>2)</sup> (ISA/BLd投与群 : 264例、BLd投与群 : 176例) ) を対象に、ISA/BLd投与の有効性及び安全性をBLd投与と比較することを目的とした非盲検無作為化試験が、本邦を含む21の国又は地域、96施設で実施された。

本試験は寛解導入期及び継続投与期 (寛解導入4サイクル完了後に移行) で構成され、用法・用量は、それぞれ以下のとおり設定された。なお、BLd群に組み入れられた患者については、継続投与期に疾患進行が認められた場合、治験担当医師の判断でISA/BLd群に切り替えることが可能とされた。

寛解導入期 : 1サイクルを42日間とし、ISA/BLd群では、BLd<sup>3)</sup>との併用で、ISA 10 mg/kg<sup>4)</sup>を、第1サイクルは第1、8、15、22及び29日目、第2サイクル以降はQ2Wで静脈内投与する。BLd群ではBLdを投与する。いずれの群も疾患進行又は投与中止基準に該当するまで最大4サイクルまで投与する。

継続投与期 : 1サイクルを28日間とし、ISA/BLd群では、Ld<sup>5)</sup>との併用で、ISA 10 mg/kg<sup>4)</sup>を、第5～17サイクルはQ2W、第18サイクル以降はQ4Wで静脈内投与する。BLd群ではLdを投与する。いずれの群も疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続する。

本試験に登録され、無作為化された446例 (ISA/BLd群265例、BLd群181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ISA/BLd群18例、BLd群7例) 。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった2例 (ISA/BLd群2例) を除く444例 (ISA/BLd群263例、BLd群181例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者はISA/BLd群17例、BLd群7例) 。なお、寛解

<sup>1)</sup> IMWG基準に基づく未治療のMM患者であり、以下①又は②に該当する患者が組入れ対象とされた。

①65歳以上

②65歳未満の場合、幹細胞移植併用大量化学療法に悪影響を及ぼす可能性の高い重大な合併症を有し、大量化学療法に不適応

<sup>2)</sup> 主要評価項目とされたIMWG基準に基づくIRC判定によるPFSについて、BLd投与群に対するISA/BLd投与群のハザード比を0.64、ISA/BLd投与群の中央値を62.5カ月、BLd投与群の中央値を40カ月と仮定し、有意水準 (片側) を2.5%とした場合に、90%の検出力を確保するために必要となるPFSイベント数は222件 (割付比率は、ISA/BLd投与群 : BLd投与群=3 : 2) と算出されたことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は440例と設定された。

<sup>3)</sup> 1サイクルを42日間とし、LEN 25 mg (CrCLが30 mL/min以上60 mL/min未満の患者は10 mg) を第1～14及び22～35日目にQDで経口投与、BOR 1.3 mg/m<sup>2</sup>を第1、4、8、11、22、25、29及び32日目に皮下投与、並びにDEX 20 mgを第1、2、4、5、8、9、11、12、15、22、23、25、26、29、30、32及び33日目 (75歳以上の患者は第1、4、8、11、15、22、25、29及び32日目) に経口又は静脈内投与する。

<sup>4)</sup> ISAの投与速度について、IMROZ試験の実施途中に既承認投与速度 (mg/時) から申請投与速度 (mL/時) に変更された (治験実施計画書改訂第4版 (2020年6月4日付け) ) 。

<sup>5)</sup> 1サイクルを28日間とし、LEN 25 mg (CrCLが30 mL/min以上60 mL/min未満の患者は10 mg) を第1～21日目にQDで経口投与、並びにDEX 20 mgをQWで経口又は静脈内投与する。

導入期の ISA/BLd 群 239 例、BLd 群 152 例が継続投与期に移行し、継続投与期に移行した BLd 群 152 例のうち、25 例が ISA/BLd 群に切り替えられた。

本試験の主要評価項目は、IMWG 基準（Lancet Oncol 2014; 15: e538-48）に基づく IRC 判定による PFS とされた。有効性の評価を目的とした中間解析は、PFS の解析計画における最終目標イベント数（222 イベント）の 60%（133 件）、75%（167 件）及び 85%（189 件）が発生した段階でそれぞれ実施することとされ、本一変申請においては 2 回目の中間解析結果が提出された。多重性の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。

有効性について、第 2 回中間解析時点（データカットオフ日：2023 年 9 月 26 日）における、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、BLd 群に対する ISA/BLd 群の優越性が検証された。

表 2 第 2 回中間解析における PFS の解析結果 (ITT 集団、IRC 判定、2023 年 9 月 26 日データカットオフ)

	ISA/BLd 群	BLd 群
例数	265	181
死亡又は増悪数 (%)	84 (31.7)	78 (43.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	54.34 [45.207, —]
ハザード比*1 [98.5154%CI]	0.596 [0.406, 0.876]	
p 値 (片側) *2	0.0005	

—：推定不能、\*1：年齢（70 歳未満又は 70 歳以上）及び R-ISS（Stage I/II、III 又は分類不能）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（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（片側）0.007423

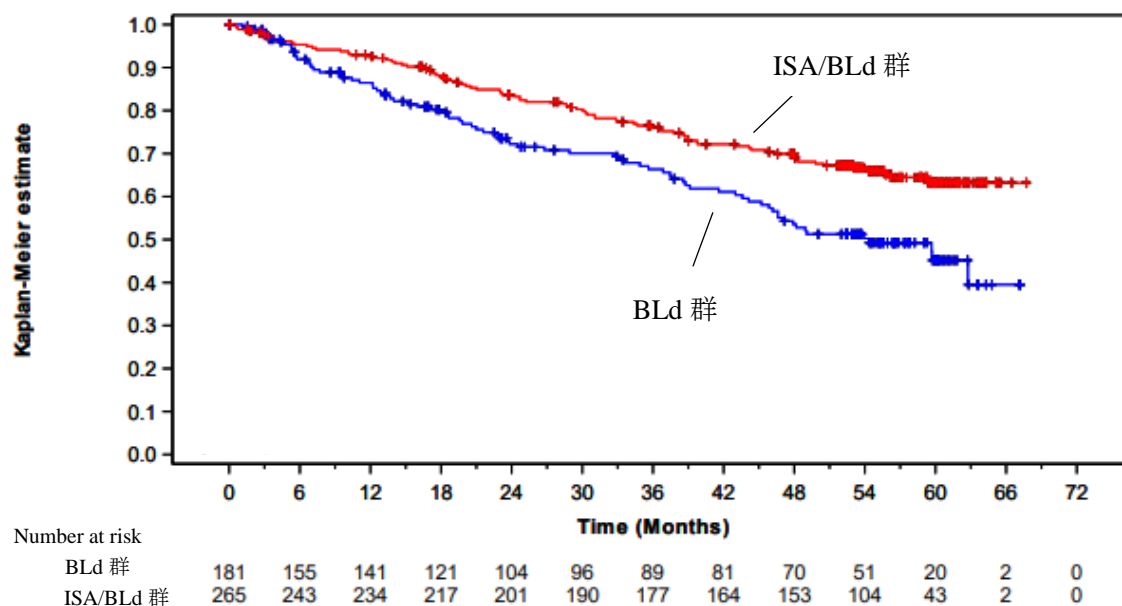


図 1 第 2 回中間解析における PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、IRC 判定、2023 年 9 月 26 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、ISA/BLd 群 29/263 例（11.0%）、BLd 群 9/181 例（5.0%）に認められた。死因は、ISA/BLd 群で COVID-19 肺炎 7 例、肺炎及び突然死<sup>6)</sup>

<sup>6)</sup> ①71歳女性、第2サイクルの23日目（初回投与から67日目）に突然死が報告された（死因は不明）、②71歳男性、第48サイクルの28日目（初回投与から1468日目）に突然死が報告された（死因は不明）、③71歳男性、第25サイクルの21日目（初回投与から748日目）に突然死が報告された（死因は不明）、④61歳女性、第3サイクルの18日目に不安（Grade 3、重篤、因果関係なし）が認められ、未回復のまま第6サイクルの15日目（初回投与から224日目）に突然死が報告された（死因は不明）。



各 4 例、クレブシエラ菌性肺炎/敗血症、敗血症性ショック、肺塞栓症、皮膚神経内分泌癌、シュードモナス性肺炎、肝硬変、呼吸不全、COVID-19 肺炎/多臓器機能不全症候群、カンジダ性敗血症、敗血症、腎尿管管性アシドーシス/TLS、発熱性好中球減少症、呼吸困難及び死亡<sup>7)</sup> 各 1 例、BLd 群で肺炎及び COVID-19 肺炎各 2 例、肺塞栓症、敗血症、誤嚥性肺炎、気管支炎及び死亡<sup>8)</sup> 各 1 例であった。このうち、ISA/BLd 群の腎尿管管性アシドーシス/TLS 及び敗血症各 1 例、BLd 群の肺炎及び誤嚥性肺炎各 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）。

## 7.1.2 海外臨床試験

### 7.1.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-2：13983 試験 パート B<2019 年 3 月～2022 年 1 月>）

ASCT の適応とならない又は直近で ASCT を予定していない未治療の MM 患者（目標症例数 44 例）を対象に、ISA/BLd 投与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 11 施設で実施された。

本試験は寛解導入期及び継続投与期（寛解導入 4 サイクル完了後に移行）で構成され、用法・用量は、それぞれ以下のとおり設定された。

寛解導入期：1 サイクルを 42 日間とし、ISA/BLd 群では、BLd<sup>9)</sup> との併用で、ISA10 mg/kg<sup>10)</sup> を、第 1 サイクルは第 1、8、15、22 及び 29 日目、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与する。BLd 群では BLd<sup>9)</sup> を投与する。いずれの群も疾患進行又は投与中止基準に該当するまで最大 4 サイクルまで投与する。

継続投与期：1 サイクルを 28 日間とし、ISA/BLd 群では、Ld<sup>11)</sup> との併用で、ISA 10 mg/kg<sup>10)</sup> を Q4W で静脈内投与する。BLd 群では Ld<sup>11)</sup> を投与する。いずれの群も疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続する。

本試験に登録された患者のうち、疾患進行と判定された又は第 1 サイクルを完了し、ISA が 3 回以上投与され、かつ治験担当医師判定により SD 以上が得られた 45 例が有効性の解析対象とされ、また、治験薬が投与された 46 例が安全性の解析対象とされた。なお、寛解導入期の 40 例が継続投与期に移行した。

有効性について、主要評価項目とされた治験担当医師判定による IMWG 基準に基づく完全奏効（sCR + CR）率は 53.3%（24/45 例）であった。

安全性について、治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 4/46 例（8.7%）に認められた。疾患進行による死亡（1 例）を除く死因は、遠隔転移を伴う乳癌/肝細胞融解、急性腎障害/急性呼吸窮迫症候群/COVID-19 及び COVID-19/心筋梗塞各 1 例であった。このうち、COVID-19/心筋梗塞 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<sup>7)</sup> 71 歳女性、第 1 サイクルの 15 日目に末梢性感覚運動ニューロパチー（Grade 1、非重篤）が認められ、BOR の休業に至ったものの未回復のまま、第 2 サイクルの 4 日目（初回投与から 45 日目）に死亡に至った（死因は不明）。

<sup>8)</sup> 71 歳男性、第 1 サイクルの 71 日目に脱水（Grade 2、非重篤）が認められ、未回復のまま第 2 サイクルの 11 日目（初回投与から 87 日目）に死亡に至った（死因は不明）。

<sup>9)</sup> 1 サイクルを 42 日間とし、LEN 25 mg（CrCL が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者は 10 mg）を第 1～14 及び 22～35 日目に QD で経口投与、BOR 1.3 mg/m<sup>2</sup> を第 1、4、8、11、22、25、29 及び 32 日目に皮下投与、並びに DEX 20 mg を第 1、2、4、5、8、9、11、12、15、22、23、25、26、29、30、32 及び 33 日目に経口又は静脈内投与する。

<sup>10)</sup> 13983 試験パート B は、「2 回目の投与開始 90 分以降は 300 mL/時」と設定されている点以外は申請投与速度（mL/時）と同一である。

<sup>11)</sup> 1 サイクルを 28 日間とし、LEN 25 mg（CrCL が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者は 10 mg）を第 1～21 日目に QD で経口投与、並びに DEX 40 mg（75 歳超の患者は 20 mg）を QW で経口又は静脈内投与する。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 海外試験

#### 7.2.1.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-1：13983 試験 パートA＜2017年5月～2021年4月＞）

治験薬投与中又は最終投与後30日以内の死亡は1/27例（3.7%）に認められた。死因は、リステリア血症1例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：15403 試験＜2018年10月～実施中〔データカットオフ日：2021年4月21日〕＞）

治験薬投与中又は最終投与後30日以内の死亡は、ISA/BLd群4/330例（1.2%）、BLd群4/328例（1.2%）に認められた。死因は、ISA/BLd群で敗血症性ショック、COVID-19、インフルエンザ性肺炎及び頭蓋内出血各1例、BLd群で心停止、急性心不全、突然死<sup>12)</sup>及び心不全各1例であった。このうち、ISA/BLd群の敗血症性ショック1例、BLd群の心停止及び心不全各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、ISA/BLd投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、ASCTの適応とならない未治療のMM患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（IMROZ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）」の一部改正について」（令和3年12月10日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号）等を踏まえ、IMROZ試験等に基づき体系的に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、ASCTの適応とならない未治療のMM患者に対するISA/BLd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、IMROZ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。

IMROZ試験が計画された当時（2017年）、NCCNガイドライン（v3.2017）において、ASCTの適応とならない未治療のMM患者に対する標準的な治療として、BLd投与が推奨（Category 1<sup>13)</sup>）されていたことから、IMROZ試験の対照群としてBLd投与を設定した。なお、LENの投与サイクルは、上記の診療ガイドラインで引用されている、ASCTの適応とならない未治療のMM患者を対してBLd投与を行った際の臨床試験（Lancet 2017; 389: 519-27）を踏まえ、第1～8サイクルは21日間（IMROZ試験では

<sup>12)</sup> 91歳男性、第1サイクルの8日目（初回投与から7日目）に死亡に至った（死因は不明）。なお、気管支肺感染（Grade 2）及び動脈性高血圧（Grade 2）は死亡時点でいずれも継続中であった。

<sup>13)</sup> 高レベルのエビデンスに基づき、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。

第1～4サイクルは42日間)、第9サイクル以降(IMROZ試験では第5サイクル以降)は28日間をそれぞれ1サイクルとした。

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、IMROZ試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

MMは、既存の治療法では治癒が困難な再発を繰り返す難治性の疾患である。MM患者において、PFSが延長することは、病勢コントロール、次治療までの期間の延長等が期待され(Leukemia 2006; 20: 1467-73)、臨床的意義があると考えることから、IMROZ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。

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、ISA/BLd投与の有効性を考察するにあたっては、副次評価項目として設定されたOSの結果も重要と考えることから、ISA/BLd投与の有効性については、主要評価項目として設定されたIMWG基準に基づくIRC判定によるPFSを中心に評価し、OS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

IMROZ試験において、主要評価項目とされたIMWG基準に基づくIRC判定によるPFSについて、BLd群に対するISA/BLd群の優越性が検証された(7.1.1.1参照)。

なお、PFSの打ち切り規則について、試験開始当初は骨髄腫に対する次治療の開始を打ち切りとしない規定であったが、海外規制当局の指示により治験実施計画書改訂第4版(2020年6月4日付け)において、骨髄腫に対する次治療の開始を打ち切りとする規定に変更された。上記の変更前の規定とした補足的解析では、層別ハザード比[95%CI]は0.625 [0.427, 0.916]であったことから、主解析との頑健性が確認された。

副次的評価項目の一つとされたOSの第2回中間解析(データカットオフ日: 2023年9月26日)における解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表3及び図2のとおりであった。

表3 第2回中間解析におけるOSの解析結果(ITT集団、2023年9月26日データカットオフ)

	ISA/BLd 群	BLd 群
例数	265	181
死亡数 (%)	69 (26.0)	59 (32.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [-, -]	- [-, -]
ハザード比* [99.9725%CI]		0.776 [0.407, 1.48]

-: 推定不能、\*: 年齢(70歳未満又は70歳以上)及びR-ISS(Stage I/II、III又は分類不能)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

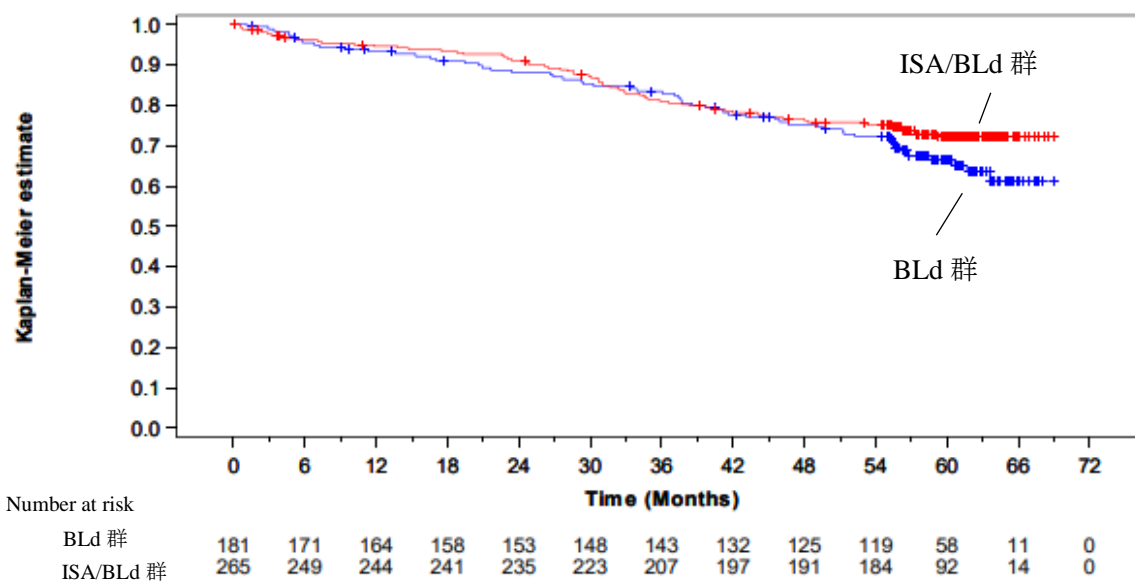


図2 第2回中間解析におけるOSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2023年9月26日データカットオフ)

なお、OSについて、BLd群の患者25例におけるISA/BLd投与への切替えによる影響を考慮した補足的解析<sup>14)</sup> (RPSFTモデル) が実施された。当該モデルに基づき生存期間が調整され、推定されたハザード比 [95%CI] は0.839 [0.588, 1.199] であった。本解析の推定されたハザード比が主解析のハザード比よりも数値的に高くなった理由として、BLd群においてISA/BLd投与へ切り替えた患者で5件のOSイベントがデータカットオフ日近くで発生したため、当該イベントを再打ち切りとしたことが、Kaplan-Meier曲線間の分離に影響を及ぼした可能性が考えられる。

また、IMROZ試験の日本人集団における、第2回中間解析時点でのIMWG基準に基づくIRC判定によるPFSの結果及びKaplan-Meier曲線はそれぞれ表4及び図3のとおりであった。

表4 日本人集団におけるPFSの解析結果 (ITT集団、IRC判定、2023年9月26日データカットオフ)

	ISA/BLd 群	BLd 群
例数	18	7
死亡又は増悪数 (%)	5 (27.8)	3 (42.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [30.390, —]	26.78 [13.306, —]
ハザード比 [95%CI]	0.107 [0.017, 0.674]	

— : 推定不能

<sup>14)</sup> 統計解析計画書 (第2版 (2021年7月22日付け)) において、当該補足的解析を実施することが事前に規定されていた。

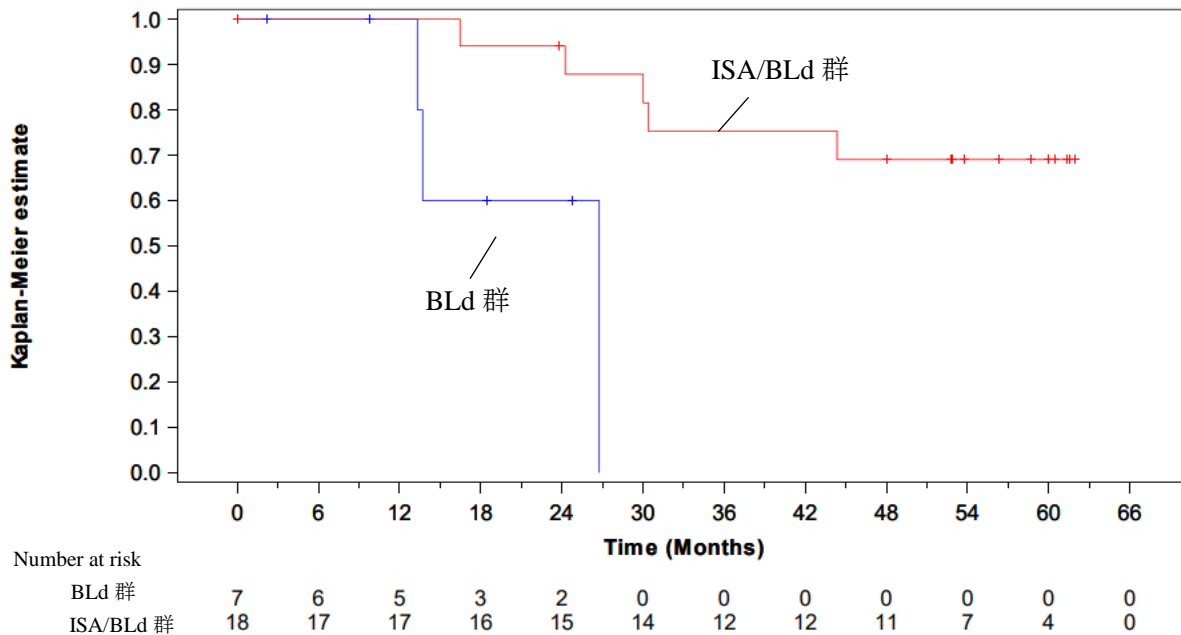


図3 日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線  
(ITT 集団、IRC 判定、2023 年 9 月 26 日データカットオフ)

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、IMROZ 試験の対象患者に対する ISA/BLd 投与の有効性は示されたと判断した。

- IMROZ 試験において、主要評価項目とされた IWMG 基準に基づく IRC 判定による PFS について、BLd 群に対する ISA/BLd 群の優越性が検証され、かつ BLd 群と比較して臨床的に意義のある PFS の延長効果が認められたこと
- IMROZ 試験の副次評価項目とされた OS について、当該結果の統計学的な解釈は困難であることから結果解釈には注意が必要である。その上で、OS の結果について、ISA/BLd 群への切替え投与による影響を考慮した補足的解析では、主解析と比べて推定されたハザード比が数値的に高かったものの、BLd 群と比較して ISA/BLd 群で短縮する傾向は認められなかったこと
- IMROZ 試験における日本人患者数が限られていること等から評価には限界があるものの、日本人集団の PFS の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと

### 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、未治療の MM 患者に対する ISA/BLd 投与時に注意を要する有害事象は、ISA 又は BLd 投与で既知の有害事象であり、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、ISA/BLd 投与は忍容可能であると判断した。

#### 7.R.3.1 ISA/BLd 投与の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、IMROZ 試験において認められた安全性情報を基に、ISA/BLd 投与の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、以下のように説明している。

IMROZ 試験における安全性の概要<sup>15)</sup> は、表 5 のとおりであった。なお、IMROZ 試験における安全性について、BLd 群における有害事象は、BLd（寛解導入療法期）又は Ld（継続投与期）投与中に認められた事象を集計し、BLd 群のうち Ld 投与から ISA/Ld 投与に切り替えた後に認められた有害事象は、ISA 切替え投与例として集計した。

表 5 安全性の概要（IMROZ 試験）

	例数 (%)		
	ISA/BLd 群 263 例	BLd 群 181 例	ISA 切替え投与例 25 例
全有害事象	262 (99.6)	178 (98.3)	25 (100)
Grade 3 以上の有害事象	241 (91.6)	152 (84.0)	19 (76.0)
死亡に至った有害事象	36 (13.7)	13 (7.2)	2 (8.0)
重篤な有害事象	186 (70.7)	122 (67.4)	10 (40.0)
治験薬の投与中止 <sup>*1</sup> に至った有害事象	121 (46.0)	82 (45.3)	5 (20.0)
治験薬の休薬又は減量 <sup>*2</sup> に至った有害事象	250 (95.1)	169 (93.4)	21 (84.0)

\*1：ISA、LEN、BOR 又は DEX のいずれか 1 剤以上の投与中止、\*2：①ISA、LEN、BOR 若しくは DEX のいずれか 1 剤以上の休薬、又は②LEN、BOR 若しくは DEX のいずれか 1 剤以上の減量。なお、ISA の減量基準は設定されなかった。

IMROZ 試験において ISA/BLd 群で一定以上<sup>16)</sup>の発現が認められた有害事象は表 6 のとおりであった。

<sup>15)</sup> IMROZ 試験では、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象が「休薬及び減量に至った有害事象」と定義されていたことから、当該事象を休薬又は減量に該当する有害事象として集計した。

<sup>16)</sup> 全 Grade の有害事象は発現割合が 20%以上、死亡に至った有害事象は発現割合が 1%以上、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は発現割合が 10%以上、Grade 3 以上の有害事象、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発現割合が 5%以上の事象

表 6 ISA/BLd 群で一定以上の発現が認められた有害事象 (IMROZ 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	ISA/BLd 群 263 例	BLd 群 181 例	ISA 切替え投与例 25 例
全 Grade の有害事象			
下痢	144 (54.8)	88 (48.6)	5 (20.0)
末梢性感覚ニューロパチー	143 (54.4)	110 (60.8)	0
白内障	100 (38.0)	46 (25.4)	4 (16.0)
便秘	94 (35.7)	74 (40.9)	0
疲労	91 (34.6)	48 (26.5)	2 (8.0)
上気道感染	90 (34.2)	61 (33.7)	4 (16.0)
末梢性浮腫	86 (32.7)	59 (32.6)	2 (8.0)
肺炎	79 (30.0)	35 (19.3)	3 (12.0)
好中球減少症	79 (30.0)	39 (21.5)	11 (44.0)
注入に伴う反応	62 (23.6)	2 (1.1)	13 (52.0)
COVID-19	59 (22.4)	30 (16.6)	5 (20.0)
不眠症	59 (22.4)	44 (24.3)	1 (4.0)
気管支炎	58 (22.1)	32 (17.7)	0
背部痛	58 (22.1)	31 (17.1)	3 (12.0)
無力症	57 (21.7)	44 (24.3)	0
Grade 3 以上の有害事象			
好中球減少症	79 (30.0)	37 (20.4)	11 (44.0)
肺炎	53 (20.2)	23 (12.7)	2 (8.0)
白内障	41 (15.6)	20 (11.0)	2 (8.0)
血小板減少症	31 (11.8)	19 (10.5)	1 (4.0)
疲労	21 (8.0)	12 (6.6)	0
下痢	20 (7.6)	15 (8.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	19 (7.2)	11 (6.1)	0
死亡に至った有害事象			
COVID-19 肺炎	8 (3.0)	0	1 (4.0)
肺炎	4 (1.5)	3 (1.7)	1 (4.0)
突然死	4 (1.5)	0	0
重篤な有害事象			
肺炎	50 (19.0)	23 (12.7)	2 (8.0)
COVID-19 肺炎	21 (8.0)	7 (3.9)	1 (4.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象			
末梢性感覚ニューロパチー	25 (9.5)	9 (5.0)	0
治験薬の休薬又は減量に至った有害事象			
末梢性感覚ニューロパチー	93 (35.4)	61 (33.7)	0
好中球減少症	79 (30.0)	38 (21.0)	11 (44.0)
肺炎	62 (23.6)	27 (14.9)	2 (8.0)
下痢	54 (20.5)	36 (19.9)	1 (4.0)
上気道感染	50 (19.0)	27 (14.9)	3 (12.0)
COVID-19	46 (17.5)	18 (9.9)	5 (20.0)
血小板減少症	38 (14.4)	22 (12.2)	1 (4.0)
疲労	36 (13.7)	20 (11.0)	0
気管支炎	32 (12.2)	16 (8.8)	0

申請者は、IMROZ 試験において認められた安全性情報を基に、ISA/BLd 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。

IMROZ 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 7 のとおりであった。

表 7 安全性の国内外差の概要 (IMROZ 試験)

	例数 (%)			
	外国人患者		日本人患者	
	ISA/BLd 群 246 例	BLd 群 174 例	ISA/BLd 群 17 例	BLd 群 7 例
全有害事象	245 (99.6)	171 (98.3)	17 (100)	7 (100)
Grade 3 以上の有害事象	226 (91.9)	147 (84.5)	15 (88.2)	5 (71.4)
死亡に至った有害事象	36 (14.6)	13 (7.5)	0	0
重篤な有害事象	174 (70.7)	119 (68.4)	12 (70.6)	3 (42.9)
治験薬の投与中止*1に至った有害事象	115 (46.7)	79 (45.4)	6 (35.3)	3 (42.9)
治験薬の休薬又は減量*2に至った有害事象	234 (95.1)	163 (93.7)	16 (94.1)	6 (85.7)

\*1 : ISA、LEN、BOR 又は DEX のいずれか 1 剤以上の投与中止、\*2 : ①ISA、LEN、BOR 若しくは DEX のいずれか 1 剤以上の休薬、又は②LEN、BOR 若しくは DEX のいずれか 1 剤以上の減量。なお、ISA の減量基準は設定されなかった。

IMROZ 試験の ISA/BLd 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高く、かつ複数例で認められた有害事象は表 8 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10% 以上高かった死亡に至った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。

表 8 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象 (IMROZ 試験の ISA/BLd 群)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	日本人患者 17 例	外国人患者 246 例
全 Grade の有害事象*1		
便秘	13 (76.5)	81 (32.9)
気管支炎	8 (47.1)	50 (20.3)
味覚不全	8 (47.1)	11 (4.5)
発疹	7 (41.2)	45 (18.3)
上咽頭炎	7 (41.2)	39 (15.9)
Grade 3 以上の有害事象*2		
好中球減少症	7 (41.2)	72 (29.3)
血小板減少症	4 (23.5)	27 (11.0)
重篤な有害事象*2		
肺炎	5 (29.4)	45 (18.3)
白内障	4 (23.5)	2 (0.8)
治験薬の休薬又は減量に至った有害事象*2		
好中球減少症	7 (41.2)	72 (29.3)
上咽頭炎	3 (17.6)	16 (6.5)
蜂巣炎	2 (11.8)	3 (1.2)
薬疹	2 (11.8)	0
小腸炎	2 (11.8)	0
間質性肺疾患	2 (11.8)	0

\*1 : 発現割合が 20% 以上高かった事象、\*2 : 発現割合が 10% 以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMROZ 試験の ISA/BLd 群で認められた上記の事象は ISA 又は BLd 投与で既知の有害事象であり、また、日本人患者で比較的発現割合が高い事象も既に注意喚起されていること等を考慮すると、造血管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、未治療の MM 患者において ISA/BLd 投与は忍容可能と判断した。



#### 7.R.4 ISA/BLd 投与の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン<sup>17)</sup>、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、未治療の MM に対する ISA/BLd 投与の記載は、以下のとおりであった。

- NCCN ガイドライン (v1.2025) : ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対して ISA/BLd 投与は治療選択肢の一つである (Category 1<sup>13)</sup>)。

申請者は、ISA/BLd 投与の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する治療について、国内の診療ガイドライン (造血管腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 (日本血液学会編)) では DLd 投与及び Dara-MPB 投与が推奨されており、海外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (v1.2025)) では ISA/BLd 投与、DLd 投与、BLd 投与等が推奨されている。以上のような状況において、IMROZ 試験の結果、ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する ISA/BLd 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、ISA/BLd 投与は当該患者における標準的治療の一つとして位置付けられると考える。なお、未治療の MM に対する ISA/BLd 投与と、DLd 投与及び Dara-MPB 投与との使い分けについて、各治療間の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、現時点で ISA/BLd 投与と、DLd 投与又は Dara-MPB 投与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、患者の全身状態や合併症の有無等を考慮して選択されるものとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る LEN の MM に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた (現行の内容から下線部追加、取消線部削除)。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>〈多発性骨髄腫〉  <del>他の抗悪性腫瘍剤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、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法または B 法で経口投与する。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。</del>  <u>A 法: 1 日 1 回 25 mg を 21 日間連続投与した後、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。</u>  <u>B 法: 1 日 1 回 25 mg を 14 日間連続投与した後、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。</u></p>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 腎機能障害患者では、LEN 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。</li> <li>• 高脂肪食摂取後の投与によって AUC 及び C<sub>max</sub> の低下が認められることから、LEN は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。</li> <li>• 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、LEN 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。</li> </ul> <p>〈多発性骨髄腫〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>LEN の投与サイクル、LEN と併用する抗悪性腫瘍剤等についてを含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、特に、用法・用量を十分に理解した上で選択する行うこと。</u></li> <li>• <u>LEN 単独投与での有効性及び安全性は確立していない。</u></li> <li>• <u>血球減少が発現した場合の休薬等について</u></li> </ul>

<sup>17)</sup> 造血管腫瘍診療ガイドライン 2023 年度版 (日本血液学会編)、NCCN ガイドライン (v1.2025)、ASCO ガイドライン (J Clin Oncol 2019; 37: 1228-63)、ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2021; 32: 309-22) 及び NCI-PDQ (2024 年 6 月最終更新) を確認し、NCCN ガイドライン (v1.2025) 以外は未治療の MM に対する ISA/BLd 投与の記載はなかった。

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、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る LEN の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定することが適切であると判断した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>〈多発性骨髄腫〉  <del>他の抗悪性腫瘍剤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、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法または B 法で経口投与する。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。</del>  <b>A 法: 1 日 1 回 25 mg を 21 日間連日投与した後、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。</b>  <b>B 法: 1 日 1 回 25 mg を 14 日間連日投与した後、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。</b></p>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>腎機能障害患者では、LEN 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。</li> <li>高脂肪食摂取後の投与によって AUC 及び C<sub>max</sub> の低下が認められることから、LEN は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。</li> <li>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、LEN 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。</li> </ul> <p>〈多発性骨髄腫〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LEN の投与サイクル、LEN と併用する抗悪性腫瘍剤等についてを含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択する。特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。</li> <li>LEN 単独投与での有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>血球減少が発現した場合の休薬等について</li> </ul>

#### 7.R.5.1 LEN の用法・用量について

申請者は、未治療の MM 患者に対する LEN の用法・用量について、以下のように説明している。

IMROZ 試験における LEN の用法・用量は、寛解導入期は、42 日間を 1 サイクルとして、ISA、BOR 及び DEX との併用で、LEN 25 mg（CrCL が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者は 10 mg）を第 1～14 日目及び第 22～35 日目<sup>18)</sup> に合計 4 サイクル経口投与し、継続投与期である第 5 サイクル以降は 28 日間を 1 サイクルとして、DEX との併用で、LEN 25 mg を QD で 21 日間経口投与することとされた。その結果、ISA/BLd 投与の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の設定に基づき、申請用法・用量を設定した。なお、LEN は、本一変申請の ISA/BLd 投与のみならず、MM に対して種々の抗悪性腫瘍剤と併用投与されることから、具体的な LEN の投与サイクル、併用する抗悪性腫瘍剤の内容等については LEN の臨床成績の項又は併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書の臨床成績の項を参照し、効能・効果に関連する注意の項で、臨床成績の項の内容を熟知して投与する旨の注意喚起を設定することを前提とした上で、申請用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤と併用する際の LEN の投与方法（A 法又は B 法）を記載することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。なお、LEN は MM の治療において様々な併用レジメンに組み込まれており、当該併用レジメンが国内外の診療ガイドラインにおいて記載されていることを踏まえ、LEN の適正使用にあたっては、LEN の添付文書の臨床成績の項のみならず、最新の国内外の診療ガイドラインも

<sup>18)</sup> IMROZ 試験計画当時のガイドライン（NCCN ガイドライン（v3.2017））等において、BLd 投与において、LEN は 2 週間投与後に 1 週間休薬するとの用法が推奨されていた（Lancet 2017; 389: 519-27）ことを踏まえ設定された。

参照することが適切と考えることから、MMに係る LEN の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項<sup>19)</sup> を下記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（下線部追加、取消線部削除）	用法・用量に関連する注意（下線部追加、取消線部削除）
<p>（多発性骨髄腫）</p> <p><del>他の抗悪性腫瘍剤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、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法または B 法で経口投与する。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。</del></p> <p><u>A 法：1 日 1 回 25 mg を 21 日間連日投与した後、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。</u></p> <p><u>B 法：1 日 1 回 25 mg を 14 日間連日投与した後、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。</u></p>	<p>（多発性骨髄腫）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>LEN の投与サイクル、LEN と併用する抗悪性腫瘍剤等についてを含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択する、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。</u></li> <li>• <u>LEN 単独投与での有効性及び安全性は確立していない。</u></li> <li>• <u>血球減少が発現した場合の休薬等について</u></li> </ul>

### 7.R.6 RMP（案）について

LEN は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP<sup>20)</sup> が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本一変申請に係る RMP（案）において、現在公表されている RMP<sup>20)</sup> における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、MM における LEN の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- IMROZ 試験の ISA/BLd 群において発現が認められた有害事象は、ISA 又は BLd 投与で既知の有害事象であると考えること（7.R.3 参照）
- LEN について、既承認の効能・効果の患者を対象とした製造販売後調査において、収集された安全性情報からは新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.8 適正管理手順について

申請者は、LEN による胎児への薬剤曝露の防止を目的として、LEN 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（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順（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。

<sup>19)</sup> 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については、現行の内容と変更はないため、省略。

<sup>20)</sup> レブラミドカプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg に係る RMP（2024 年 8 月 22 日提出）

### 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（IMROZ 試験）

有害事象は、①ISA/BLd 群で 262/263 例（99.6%）、②BLd 群で 178/181 例（98.3%）、③ISA 切替え投与例で 25/25 例（100%）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、①257/263 例（97.7%）、②175/181 例（96.7%）、③23/25 例（92.0%）に認められた（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の概要は表 5 参照、ISA/BLd 群で一定以上の発現が認められた全 Grade の有害事象、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表 6 参照）。

#### 7.3.2 海外第 I b 相試験（13983 試験） パート B

有害事象は全例（46/46 例）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 43/46 例（93.5%）に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、便秘 32 例（69.6%）、無力症 31 例（67.4%）、下痢 29 例（63.0%）、末梢性感覚ニューロパチー 25 例（54.3%）、末梢性浮腫 18 例（39.1%）、不眠症、白内障、背部痛、四肢痛及び注入に伴う反応各 13 例（28.3%）、悪心及び発疹各 11 例（23.9%）、好中球減少症、食欲減退、浮動性めまい、末梢性感覚運動ニューロパチー及び呼吸困難各 10 例（21.7%）であった。

重篤な有害事象は 24/46 例（52.2%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、COVID-19、肺炎、肺塞栓症、心不全及び骨痛各 2 例（4.3%）であった。このうち、肺塞栓症 2 例、COVID-19、肺炎及び心不全各 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 16/46 例（34.8%）に認められた。3 例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚運動ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー各 3 例（6.5%）であり、末梢性感覚運動ニューロパチー 1 例を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.3 海外第 I b 相試験（13983 試験） パート A

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象はいずれも全例（27/27 例）に認められた。発現割合が 25%以上の有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー 20 例（74.1%）、便秘及び下痢各 18 例（66.7%）、注入に伴う反応 17 例（63.0%）、末梢性浮腫 16 例（59.3%）、無力症 15 例（55.6%）、咳嗽 12 例（44.4%）、上気道感染、低血圧、背部痛、疲労及び発熱各 11 例（40.7%）、気管支炎、上咽頭炎及び呼吸困難各 10 例（37.0%）、浮動性めまい及び関節痛各 9 例（33.3%）、頭痛及び白内障各 8 例（29.6%）、筋骨格系胸痛、筋肉痛及び偶発的過量投与各 7 例（25.9%）であった。

重篤な有害事象は 15/27 例（55.6%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、気管支炎 3 例（11.1%）、肺炎、呼吸困難及び注入に伴う反応各 2 例（7.4%）であった。このうち、肺炎及び注入に伴う反応各 2 例、気管支炎及び呼吸困難各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 17/27 例（63.0%）に認められた。2 例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー 5 例（18.5%）、注入に伴う反応 2 例（7.4%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.4 海外第Ⅲ相試験（15403 試験）<sup>21)</sup>

有害事象は ISA/BLd 群で 271/330 例（82.1%）、BLd 群で 257/328 例（78.4%）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 ISA/BLd 群で 210/330 例（63.6%）、BLd 群で 178/328 例（54.3%）に認められた。各群で発現割合が 10%以上の有害事象は、ISA/BLd 群で多発ニューロパチー 62 例（18.8%）、好中球減少症 53 例（16.1%）、注入に伴う反応 41 例（12.4%）、リンパ球数減少 37 例（11.2%）、BLd 群で多発ニューロパチー 74 例（22.6%）、リンパ球数減少 45 例（13.7%）であった。

重篤な有害事象は ISA/BLd 群で 114/330 例（34.5%）、BLd 群で 119/328 例（36.3%）に認められた。発現割合が 3%以上の重篤な有害事象は、ISA/BLd 群で肺炎 12 例（3.6%）、発熱 10 例（3.0%）、BLd 群で発熱 11 例（3.4%）であった。このうち、ISA/BLd 群の肺炎 11 例、発熱 6 例、BLd 群の発熱 10 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は ISA/BLd 群で 9/330 例（2.7%）、BLd 群で 13/328 例（4.0%）に認められた。2 例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、ISA/BLd 群では認められず、BLd 群で敗血症及び小腸炎各 2 例（0.6%）であり、いずれも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、未治療の MM に対する ISA/BLd 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。ISA/BLd 投与は未治療の MM に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、用法・用量については、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

<sup>21)</sup> 以下の有害事象は Grade 2 以上、その他の有害事象は Grade 3 以上が収集された。

多発ニューロパチー、血栓塞栓症（表在性血栓性静脈炎及び肛門血栓症は除く）、感染症、心イベント、注入に伴う反応

## 審査報告 (2)

令和7年1月8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]                   ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申請年月日]               令和6年6月14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、ASCTの適応とならない未治療のMM患者<sup>1)</sup>を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(IMROZ試験)において、主要評価項目とされたIMWG基準に基づくIRC判定によるPFSについて、BLd群に対するISA/BLd群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対するISA/BLd投与の有効性は示されたと判断した。

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。

- 審査報告(1)の7.R.2.3項に記載されているIMROZ試験のBLd群の患者でISA/BLd投与への切替えを考慮したOSの解析について、ISAのOSへの影響を解釈するに当たり追加の検討を行うことが望ましい。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、IMROZ試験におけるISA/BLd投与への切替えによるOSに及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

OSの結果解釈にあたって、事前に規定された補足的解析(RPSFTモデル)に加えて、BLd群においてISA/BLd投与へ切り替えた患者で発生した5件のOSイベントを再打ち切りとしない事後的な解析を実施した。その結果、RPSFTモデルによって調整され、推定されたハザード比[95%CI]は0.769[0.543, 1.089]であり、表11に示す解析結果よりも数値的には良好であったことから、BLd投与に対するISAの上乗せ投与によるOSへの悪影響はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMROZ 試験の OS の結果解釈について、審査報告 (1) の 7.R.2.3 項に記載したとおり、IMROZ 試験の OS に関する統計学的な評価は困難であることに加え、BLd 群では ISA/BLd 投与への切替えを許容した試験計画での成績であることから、当該試験成績に基づき ISA による OS に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難であると考えられるものの、少なくとも BLd 群と比較して ISA/BLd 群で短縮する傾向は認められなかったことは確認した。

## 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、未治療の MM 患者に対する ISA/BLd 投与時に注意を要する有害事象は、ISA 又は BLd 投与で既知の有害事象であり、造血管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、ISA/BLd 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より支持された。

## 1.3 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、LEN の MM に係る用法・用量及び用量・用量に関連する注意の項を、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>〈多発性骨髄腫〉 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法または B 法で経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 A 法：1 日 1 回 25 mg を 21 日間連日投与した後、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。 B 法：1 日 1 回 25 mg を 14 日間連日投与した後、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。</p>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 腎機能障害患者では、LEN 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。</li> <li>• 高脂肪食摂取後の投与によって AUC 及び C<sub>max</sub> の低下が認められることから、LEN は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。</li> <li>• 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、LEN 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。</li> </ul> <p>〈多発性骨髄腫〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LEN の投与サイクル、LEN と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。</li> <li>• LEN 単独投与での有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• 血球減少が発現した場合の休薬等について</li> </ul>

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申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 1.4 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点におけるLENのRMP（案）について、現在公表されているRMP<sup>20</sup>における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はなく、表9に示すとおり設定することが適切と判断した。

表9 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク		重要な潜在的リスク
<ul style="list-style-type: none"> <li>催奇形性</li> <li>骨髄抑制</li> <li>出血</li> <li>感染症</li> <li>血栓塞栓症</li> <li>過敏症（皮膚反応を含む）</li> <li>TLS</li> <li>末梢性ニューロパチー</li> <li>虚血性心疾患</li> <li>心不全</li> <li>不整脈</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎不全</li> <li>間質性肺疾患</li> <li>肝障害</li> <li>甲状腺機能低下症</li> <li>消化管穿孔</li> <li>起立性低血圧</li> <li>痙攣</li> <li>傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視</li> <li>二次発がん</li> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>白内障</li> </ul>
		重要な不足情報
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫患者に対する使用実態下における有効性</li> </ul>		

今般の一変申請において変更なし

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 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、MMにおけるLENの安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点におけるLENのRMP（案）について、表10に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表10 RMP（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
<ul style="list-style-type: none"> <li>一般使用成績調査（再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬剤配布プログラム：RevMate（レナリドミド・ボマリドミド適正管理手順）の実施</li> <li>医療従事者向け資料の作成及び提供</li> <li>企業ホームページにおけるLENの副作用発現状況の公表</li> </ul>

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

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

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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（CTD5.3.5.1-1）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。

### 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、LEN 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。

[効能・効果]（変更なし）

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

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除）

多発性骨髄腫

他の抗悪性腫瘍剤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、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法または B 法で経口投与する。1日1回25mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

A 法：1日1回25mgを21日間連日投与した後、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。

B 法：1日1回25mgを14日間連日投与した後、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。

5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

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25mgを連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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20mg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. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順」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。
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<sub>max</sub> の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。
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. 本剤の投与サイクル、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等についてを含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択する、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/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5 mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5 mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回投与で再開。
好中球減少	500/ $\mu$ L 未満に減少又は発熱性好中球減少症 (1,000/ $\mu$ L 未満に減少及び体温 38.5 $^{\circ}$ C 以上の場合)	本剤を休薬する。 その後 1,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5 mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5 mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回投与で再開。

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

再発又は難治性の多発性骨髄腫での血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	30,000/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤 15 mg を 1 日 1 回投与で再開。
	休薬 2 回目以降、再度 30,000/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5 mg 減量して 1 日 1 回で再開。
好中球減少	1,000/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>その後 1,000/<math>\mu</math>L 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。</li> <li>その後 1,000/<math>\mu</math>L 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。</li> </ul>
	休薬 2 回目以降、再度 1,000/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5 mg 減量して 1 日 1 回で再開。

〈5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

7. 血小板減少又は好中球減少が発現時の場合には、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/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル <sup>注)</sup> 下げた用量で再開。 <ul style="list-style-type: none"> <li>測定値が 50,000/<math>\mu</math>L 以上に回復した場合。</li> <li>7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回以上 25,000/<math>\mu</math>L から 50,000/<math>\mu</math>L であった場合。</li> </ul>
好中球減少	500/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 500/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル <sup>注)</sup> 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時の場合には、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/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 50,000/ $\mu$ L 以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 <ul style="list-style-type: none"> <li>10,000/<math>\mu</math>L 未満に減少又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少の場合には、休薬前の用量から 1 用量レベル<sup>注)</sup> 下げた用量。</li> <li>上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。</li> </ul>
好中球減少	500/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 1,000/ $\mu$ L 以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 <ul style="list-style-type: none"> <li>発熱性好中球減少症 [好中球数 500/<math>\mu</math>L 未満かつ体温 38.5°C 以上の発熱 (適切な抗生剤による治療にもかかわらず、5 日以上持続)] の場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル<sup>注)</sup> 下げた用量。</li> <li>上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。</li> </ul>

**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/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤 15 mg を 1 日 1 回投与で再開。
	休薬 2 回目以降、再度 50,000/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5 mg 減量して 1 日 1 回で再開。
好中球減少	1,000/ $\mu$ L 未満が 7 日以上持続 又は 発熱性好中球減少症 (1,000/ $\mu$ L 未満に減少及び体温 38.5°C 以上の場合) 又は 500/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤 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/ $\mu$ L 未満が 7 日以上持続 又は 発熱性好中球減少症 (1,000/ $\mu$ L 未満に減少及び体温 38.5°C 以上の場合) 又は 500/ $\mu$ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/ $\mu$ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5 mg 減量して 1 日 1 回で再開。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ASCO	American Society of Clinical Oncology	
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BLd		BOR、LEN 及び DEX 併用
BOR	bortezomib	ボルテゾミブ
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CI	confidence interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	maximum concentration	最高濃度
COVID-19	corona virus infectious disease emerged in 2019	SARS-CoV-2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Dara-MPB		ダラツムマブ、BOR、メルファラン及びプレドニゾロン又 prednisone (本邦未承認) の併用
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLd		ダラツムマブ、LEN 及び DEX の併用
ESMO	European Society of Medical Oncology	
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IMWG 基準		IMWG が作成した評価基準
IRC	independent response committee	独立効果判定委員会
ISA	isatuximab (genetical recombination)	イサツキシマブ (遺伝子組換え)
ISA/BLd		ISA と BLd との併用
ISA/Ld		ISA と Ld との併用
ITT	intent-to-treat	
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
Ld		LEN と DEX との併用
LEN	lenalidomide hydrate	レナリドミド水和物
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
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回

略語	英語	日本語
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
R-ISS	revised international staging system	改訂版国際病期分類
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
IMROZ 試験		EFC12522 試験
13983 試験		TCD13983 試験
13983 試験パート A		TCD13983 試験 VRDI パート A
13983 試験パート B		TCD13983 試験 VRDI パート B
15403 試験		IIT15403 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
シクロホスファミド		シクロホスファミド水和物
ダラツムマブ		ダラツムマブ (遺伝子組換え)