

再審査報告書

令和3年10月28日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	① レブラミドカプセル 2.5 mg ② レブラミドカプセル 5 mg
有効成分名	レナリドミド水和物
申請者名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社*
承認の 効能・効果	1. <u>多発性骨髄腫**</u> 2. <u>5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群</u> 3. <u>再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫</u> 4. <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>
承認の 用法・用量	1. <u>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。</u> 2. <u>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。</u> 3. <u>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。</u> 4. <u>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。</u>
承認年月日	1. -② <u>平成22年6月25日（効能・効果：「再発又は難治性の多発性骨髄腫」としての承認）</u> 2. -② <u>平成22年8月20日（効能追加）</u> 1. 2. -① <u>平成27年10月28日（剤型追加）</u> 1. -①② <u>平成27年12月21日（効能・効果：「多発性骨髄腫」としての承認）</u> 3. -①② <u>平成29年3月2日（効能追加）</u> 4. -①② <u>令和2年2月21日（効能追加）</u>
再審査期間	1. -② <u>10年</u> 2. -② <u>1. -②の残余期間（平成22年8月20日～令和2年6月24日まで）</u> 1. 2. -① <u>1. -②の残余期間（平成27年10月28日～令和2年6月24日まで）</u> 1. -①② <u>1. -②の残余期間（平成27年12月21日～令和2年6月24日まで）</u> 3. -①② <u>10年</u> 4. -①② <u>5年10カ月</u>
承認条件	(1) <u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。***</u> (2) <u>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」を適正に順守すること。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。</u> (3) <u>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でもって説明され、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ずること。</u> (4) <u>国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握する</u>

	<u>とともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、 本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</u>
備 考	<p>*事業統合のため、申請者名が「セルジーン株式会社」から「ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社」に変更された（令和3年7月1日付け）。</p> <p>**初回承認時の効能効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」であったが、平成27年12月21日に承認事項の一部変更承認により「多発性骨髄腫」に変更された。</p> <p>***平成27年12月21日の承認事項の一部変更承認時に承認条件として付された。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

承認条件（4）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討等が実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

承認条件（1）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されたものと判断した。承認条件（2）については、「レブラミド・ポマリスト適正管理手順（RevMate）」は適正に遵守されていること、RevMateの変更は厚生労働省の了解を得ていることを確認した。また、承認条件（3）については、RevMateに則り、厳密かつ適正に実施されていると判断した。ただし、承認条件（1）、（2）及び（3）については、本品目の安全性の確保、適正使用の推進に鑑み、引き続き継続する必要があると考える。

[承認条件]

- (1) 医薬品リスク管理計画書を策定の上、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、「レブラミド・ポマリスト適正管理手順」を適正に順守すること。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でもって説明され、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。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

医薬品リスク管理計画書（以下、「RMP」）において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の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	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>催奇形性</u></li> <li>・<u>骨髄抑制</u></li> <li>・<u>出血</u></li> <li>・<u>感染症</u></li> <li>・<u>血栓塞栓症</u></li> <li>・<u>過敏症（皮膚反応を含む）</u></li> <li>・<u>腫瘍崩壊症候群</u></li> <li>・<u>末梢性ニューロパチー</u></li> <li>・<u>虚血性心疾患</u></li> <li>・<u>心不全</u></li> <li>・<u>不整脈</u></li> <li>・<u>腎不全</u></li> <li>・<u>間質性肺疾患</u></li> <li>・<u>肝障害</u></li> <li>・<u>甲状腺機能低下症</u></li> <li>・<u>消化管穿孔</u></li> <li>・<u>起立性低血圧</u></li> <li>・<u>痙攣</u></li> <li>・<u>傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視</u></li> <li>・<u>二次発がん</u></li> <li>・<u>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</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>白内障</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>長期投与における安全性</u></li> <li>・<u>5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群（del(5q)MDS）から急性骨髄性白血病（AML）への移行</u></li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>未治療の多発性骨髄腫（NDMM）患者に対する使用実態下における有効性</u></li> <li>・<u>再発又は難治性の多発性骨髄腫（RRMM）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</u></li> <li>・<u>RRMM 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</u></li> <li>・<u>再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATLL）患者に対する使用実態下における有効性</u></li> </ul>		

下線部：今回の再審査対象

表2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

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>・特定使用成績調査 (NDMM)</li> <li>・特定使用成績調査 (全例調査：<u>RRMM 及び del(5q)MDS</u>)</li> <li>・長期使用に関する特定使用成績調査 (<u>RRMM</u>)</li> <li>・急性骨髄性白血病への移行に関する特定使用成績調査 (<u>del(5q)MDS</u>)</li> <li>・使用成績調査 (再発又は難治性のATLL)</li> <li>・製造販売後臨床試験 (<u>MM-025 の継続試験</u>)</li> <li>・製造販売後臨床試験 (<u>NHL-007 の継続試験</u>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査 (NDMM)</li> <li>・特定使用成績調査 (全例調査：<u>RRMM 及び del(5q)MDS</u>)</li> <li>・長期使用に関する特定使用成績調査 (<u>RRMM</u>)</li> <li>・使用成績調査 (再発又は難治性のATLL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬剤配布プログラム：<u>RevMate (レブラミド・ポマリスト適正管理手順) の実施</u></li> <li>・医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供</li> <li>・企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ul>

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表3～表6に示す特定使用成績調査及び表7に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表3 特定使用成績調査 (NDMM) の概要

特定使用成績調査 (NDMM)	
目的	本剤が投与された NDMM 患者を対象とし、使用実態下における二次発がん及び白内障の発現状況を調査する。
安全性検討事項	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)、腫瘍崩壊症候群、末梢性ニューロパチー、虚血性心疾患、心不全、不整脈、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、白内障
有効性に関する検討事項	抗腫瘍効果判定
調査方法	中央登録方式
対象患者	NDMM 患者のうち、本剤が投与された患者を対象とする。
実施期間	平成 28 年 3 月～継続中
目標症例数	450 例 (登録症例として)
観察期間	3 年間
実施施設数	197 施設
収集症例数	564 例
安全性解析対象症例数	543 例
有効性解析対象症例数	540 例
備考	収集症例数、安全性解析対象症例数及び有効性解析対象症例数は、令和 2 年 12 月 26 日までに収集された調査票を対象とした。

表4 特定使用成績調査 (全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS) の概要

特定使用成績調査 (全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS)	
目的	本剤が投与された全ての患者を対象とし、使用実態下における安全性及び有効性を把握する。
安全性検討事項	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)、腫瘍崩壊症候群、末梢性ニューロパチー、虚血性心疾患、心不全、不整脈、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、白内障、del(5q)MDS から AML への移行
有効性に関する検討事項	抗腫瘍効果判定、有効性に影響を与えられとされる要因
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本剤が投与されたすべての患者
実施期間	平成 22 年 7 月～患者登録は継続中
目標症例数	登録予定症例数 1,500 例、解析予定症例数 1,000 例
観察期間	6 サイクル
実施施設数	1,210 施設
収集症例数	2,637 例
安全性解析対象症例数	1,660 例
有効性解析対象症例数	1,567 例
備考	再審査期間中に調査票の記載内容において信頼性に関する疑義が発生した。そのため、医療機関への再確認を実施し、記載内容に信頼性があると確認された症例を用いて集計解析を行うこととした。

表 5 特定使用成績調査（長期使用調査：RRMM）の概要

長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）	
目的	本剤が長期に投与された RRMM 患者を対象とし、使用実態下における安全性及び有効性を把握する。
安全性検討事項	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）、腫瘍崩壊症候群、末梢性ニューロパチー、虚血性心疾患、心不全、不整脈、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、白内障、長期投与における安全性
有効性に関する検討事項	無増悪期間、3 年生存率
調査方法	本調査への協力が得られた全例調査実施施設において、7 サイクル以上本剤による治療を施行した全例調査の RRMM 症例を登録する中央登録方式にて実施する。
対象患者	7 サイクル以上本剤による治療を施行した全例調査の RRMM 症例
実施期間	平成 23 年 2 月～令和 2 年 6 月
目標症例数	300 例
観察期間	3 年間
実施施設数	123 施設
収集症例数	315 例
安全性解析対象症例数	315 例
有効性解析対象症例数	306 例
備考	再審査期間中に調査票の記載内容において信頼性に関する疑義が発生した。そのため、医療機関への再確認を実施し、記載内容に信頼性があると確認された症例を用いて集計解析を行うこととした。

表 6 特定使用成績調査（del(5q)MDS から AML への移行）の概要

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）	
目的	本剤が投与された del(5q)MDS の患者を対象とし、本剤の治療の有無に関わらず、del(5q)MDS から AML への移行の発現状況を検討する。
安全性検討事項	del(5q)MDS から AML への移行

調査方法	本剤による治療の継続の有無に関わらず、特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）の del(5q)MDS 症例のうち、全例調査の観察期間終了時に AML への移行が確認されていない症例を登録する中央登録方式にて実施する。
対象患者	特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）の del(5q)MDS の症例のうち、全例調査の観察期間終了時に AML への移行が確認されていない全症例
実施期間	平成 23 年 2 月～令和 2 年 6 月
目標症例数	特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）の del(5q)MDS の症例のうち、全例調査の観察期間終了時に AML への移行が確認されていない全症例（約 100 例と推定）
観察期間	3 年間
実施施設数	103 施設
収集症例数	68 例
安全性解析対象症例数	68 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	再審査期間中に調査票の記載内容において信頼性に関する疑義が発生した。そのため、医療機関への再確認を実施し、記載内容に信頼性があると確認された症例を用いて集計解析を行うこととした。

表 7 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験（国内第 II 相試験（MM-025 試験）の継続試験）	
目的	MM-025 試験に登録され本剤が投与された患者を対象に、二次発がんの発現及び生存状況を追跡調査する。
安全性検討事項	二次発がん
試験デザイン	NDMM の日本人患者を対象とした本剤の低用量デキサメタゾン併用による国内第 II 相試験（MM-025 試験）を、承認事項一部変更承認日の時点で製造販売後臨床試験と読み替え、試験を継続する。
対象患者	MM-025 試験に登録され本剤が投与された患者
実施期間	平成 27 年 12 月～平成 30 年 6 月
用法・用量	本剤はデキサメタゾンと併用して投与する。 本剤の開始用法・用量は各患者の腎機能（クレアチニンクリアランス（CLcr））に基づき決定し、投与開始後の用法・用量は各患者の安全性及び忍容性に基づき調節する。 正常～軽症腎機能障害（CLcr≥60 mL/min）： 1 サイクルを 28 日間とし、本剤 25 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与 中等症腎機能障害（30≤CLcr<60 mL/min）： 1 サイクルを 28 日間とし、本剤 10 mg を各サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与 重症腎機能障害（CLcr<30 mL/min）： 1 サイクルを 28 日間とし、本剤 15 mg を各サイクルの 1～21 日目の間で、2 日に 1 回（1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21 日目）経口投与
観察期間	本剤の承認事項一部変更承認日から、MM-025 試験で本剤が投与されたすべての追跡可能な患者が少なくとも治験薬投与開始後 5 年経過するまで
予定症例数	最大 19 例
評価項目	安全性：死亡、二次発がん 有効性：全生存期間、新たな抗骨髄腫治療までの期間

投与症例数	17例
安全性解析対象症例数	17例
有効性解析対象症例数	17例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表8～表10に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表8 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供の概要

医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、有害事象の早期検出と適切な診断や治療、適正使用のための情報を提供するため。
安全性検討事項	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）、腫瘍崩壊症候群、末梢性ニューロパチー、虚血性心疾患、心不全、不整脈、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、白内障、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
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医薬情報担当者が医療関係者に安全性に関する資料を提供、説明した。</li> <li>・企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載した。</li> </ul>
実施期間	本剤の販売開始日（平成22年7月20日）から継続中
備考	

表9 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表の概要

企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	
目的	製造販売後における副作用発現状況の最新情報を提供するため。
安全性検討事項	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）、腫瘍崩壊症候群、末梢性ニューロパチー、虚血性心疾患、心不全、不整脈、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、白内障
具体的な方法	実施期間：再審査期間 更新頻度：1カ月に1回更新した。
実施期間	本剤の販売開始日（平成22年7月20日）から継続中
備考	

表10 RevMateの実施の概要

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	
目的	本剤による胎児への薬剤曝露の防止を目的とし、本剤を投与する全患者を登録、状況の確認をし、妊娠状況を含めた患者情報を把握できるようにするため。
安全性検討事項	催奇形性
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤を使用できる医療機関を制限した。</li> <li>・流通管理（教育を実施した特約店のみ限定）を行った。</li> <li>・処方医師、責任薬剤師への教育を実施し、RevMateセンターへ登録、状況の確認をした。</li> <li>・本剤を使用する全患者へ投与前教育を実施し、RevMateセンターへ登録、状況の確認をした。</li> <li>・本剤を使用中の全患者へ定期的な教育を実施し、遵守状況の確認を行った。</li> <li>・妊娠可能な女性における定期的な妊娠反応検査を実施した。</li> <li>・薬剤の管理（処方数量の確認、不要な薬剤の返却・廃棄、薬剤紛失の連絡等）を行った。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・以下の RevMate に関する資料を作成し処方医師・薬剤師及び患者に適切に提供することにより、RevMate に関する十分な理解と重要性の徹底を図った。</li> <li>➢ RevMate ガイダンス (RevMate 総合説明資料)</li> <li>➢ RevMate 患者説明用動画</li> <li>➢ レブメイトのご案内 (患者説明用資料 [医療従事者向け])</li> <li>➢ レブメイトのご案内 (患者向け小冊子)</li> <li>➢ 患者さんのご家族の方へ (家族等患者関係者用説明資料)</li> <li>➢ レブメイトカード (患者用 ID カード)</li> </ul>
実施期間	本剤の販売開始日 (平成 22 年 7 月 20 日) から継続中
備考	

#### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

##### 4.1 特定使用成績調査 (NDMM)

安全性検討事項に設定されたリスクの副作用発現状況を表 11 に示す。また、リスクの定義を表 12 に示す。重要な特定されたリスクである二次発がんについては、承認時までの NDMM 患者を対象とした外国臨床試験において、その発現割合は 1.1%~13.2%であり、本調査での発現割合 (1.8%) に特に問題はないと考える。その他の重要な特定されたリスクについても新たな安全性上の懸念は認められなかった。また、重要な潜在的リスクの白内障は 7 例に認められたが、高齢であることや他剤の影響等が考えられる症例が多かった。以上より安全性検討事項については、現時点では新たな対応は不要と判断した。

表 11 副作用発現状況

安全性解析対象症例数	543	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
<b>【重要な特定されたリスク】</b>		
催奇形性	0	0
骨髄抑制	60 (11.0)	87 (16.0)
出血	2 (0.4)	0
感染症	44 (8.1)	51 (9.4)
血栓塞栓症	20 (3.7)	2 (0.4)
過敏症 (皮膚反応を含む)	32 (5.9)	100 (18.4)
腫瘍崩壊症候群	4 (0.7)	0
末梢性ニューロパチー	2 (0.4)	18 (3.3)
虚血性心疾患	2 (0.4)	0
心不全	1 (0.2)	0
不整脈	4 (0.7)	2 (0.4)
腎不全	10 (1.8)	14 (2.6)
間質性肺疾患	2 (0.4)	0
肝障害	9 (1.7)	19 (3.5)
甲状腺機能低下症	0	2 (0.4)
消化管穿孔	0	0
起立性低血圧	0	0



痙攣	0	0
傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視	1 (0.2)	11 (2.0)
二次発がん	10 (1.8)	0
【重要な潜在的リスク】		
白内障	7 (1.3)	0

MedDRA/J version (23.1)

表 12 安全性検討事項に設定したリスクの定義

リスク名	抽出条件
催奇形性	妊娠、パートナーの妊娠、妊娠反応陽性、流産、人工流産、自然流産、先天異常、ヒト絨毛性ゴナドトロピン陽性； MedDRA PT
血栓塞栓症	静脈の塞栓および血栓； MedDRA SMQ（狭域） 動脈の塞栓および血栓； MedDRA SMQ（狭域） 血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓； MedDRA SMQ（狭域）
静脈血栓塞栓症	静脈の塞栓および血栓； MedDRA SMQ（狭域）
動脈血栓塞栓症	動脈の塞栓および血栓； MedDRA SMQ（狭域）
その他血栓塞栓症	血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓； MedDRA SMQ（狭域）
骨髄抑制	造血障害による2種以上の血球減少症； MedDRA SMQ（広域） 造血障害による赤血球減少症； MedDRA SMQ（広域） 造血障害による白血球減少症； MedDRA SMQ（広域） 造血障害による血小板減少症； MedDRA SMQ（広域） 骨髄抑制および低形成性貧血； MedDRA HLT
出血	出血関連用語（臨床検査用語を除く）； MedDRA SMQ（広域）
感染症	感染症および寄生虫症； MedDRA SOC
過敏症（皮膚反応を含む）	重症皮膚副作用； MedDRA SMQ（広域） 血管浮腫； MedDRA SMQ（狭域）※注：蕁麻疹、コリン性蕁麻疹、慢性蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹（それぞれPT）は除く。 蕁麻疹、発疹および皮疹NEC、アナフィラキシーおよびアナフィラキシー様反応； MedDRA HLT 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、薬物過敏症、過敏症、複合アレルギー、賦形剤に対する反応、血清病、1型過敏症、2型過敏症、3型免疫複合体型反応、4型過敏症； MedDRA PT
腫瘍崩壊症候群	腫瘍崩壊症候群； MedDRA PT
末梢性ニューロパチー	末梢性ニューロパチー； MedDRA SMQ（広域）
虚血性心疾患	心筋梗塞； MedDRA SMQ（広域） その他の虚血性心疾患； MedDRA SMQ（広域）
心不全	心不全； MedDRA SMQ（狭域）
不整脈	不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状； MedDRA SMQ（広域） 不整脈用語（徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む）； MedDRA SMQ（広域）
腎不全	急性腎不全； MedDRA SMQ（狭域） 腎不全および腎機能障害； MedDRA HLT 血中クレアチニン増加、血中尿素増加、血中尿素窒素／クレアチニン比増加； MedDRA PT
間質性肺疾患	間質性肺疾患； MedDRA SMQ（狭域）※注：放射線による肺損傷、放射線肺線維症、放射線肺臓炎、輸血関連急性肺障害（それぞれPT）は除く。 器質性肺炎、肺好酸球増多症； MedDRA PT
肝障害	肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸； MedDRA SMQ（広域） 肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害； MedDRA SMQ（広域） 非感染性肝炎； MedDRA SMQ（広域） 良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）； MedDRA SMQ（狭域） 悪性肝臓腫瘍； MedDRA SMQ（広域） 悪性度不明の肝臓腫瘍； MedDRA SMQ（広域） 肝臓関連臨床検査、徴候および症状； MedDRA SMQ（広域） 肝臓に関連する凝固および出血障害； MedDRA SMQ（狭域）
甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症； MedDRA SMQ（広域）
消化管穿孔	消化管の穿孔； MedDRA SMQ（狭域）
起立性低血圧	起立性低血圧； MedDRA PT
痙攣	痙攣； MedDRA SMQ（狭域）
傾眠	傾眠、鎮静； MedDRA PT
錯乱	錯乱および失見当識； MedDRA HLT
疲労	疲労； MedDRA PT
めまい	浮動性めまい、回転性めまい、中枢神経系に起因する回転性めまい、頭位性回転性めまい、迷路性回転性めまい、体位性めまい、労作性めまい； MedDRA PT

霧視	霧視； MedDRA PT
二次発がん	以降の二次発がんのすべて
二次発がん (急性骨髄性白血病)	急性骨髄性白血病； MedDRA HLT 分化症候群、急性白血病； MedDRA PT 急性白血病、寛解期； MedDRA PT 骨髄異形成症候群の転化； MedDRA PT
二次発がん (B細胞性悪性腫瘍)	非ホジキンB細胞性リンパ腫、ホジキン病、組織型不明の非ホジキンリンパ腫； MedDRA HLT 急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、分類不能悪性リンパ腫； MedDRA HLT リンパ球性リンパ腫； MedDRA PT
二次発がん (悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍)	悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）； MedDRA HLT
二次発がん (他の血液腫瘍)	造血系新生物（白血病およびリンパ腫を除く）、非ホジキンT細胞性リンパ腫、形質細胞新生物； MedDRA HLT 慢性骨髄性白血病、慢性白血病NEC、慢性T細胞性白血病、リンパ球性白血病NEC、白血病NEC； MedDRA HLT
二次発がん (固形癌)	悪性および詳細不明の乳房新生物（乳頭を含む）、悪性および詳細不明の内分泌新生物、悪性および詳細不明の消化管新生物、悪性および詳細不明の肝胆道系新生物、中皮腫、悪性および詳細不明のその他および部位不明新生物、悪性および詳細不明の神経系新生物NEC、眼球新生物、悪性および詳細不明の腎尿路系新生物、性別不明の生殖器系および泌尿生殖器系新生物NEC、悪性および詳細不明の女性生殖器系新生物、悪性および詳細不明の男性生殖器系新生物、悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物、悪性および詳細不明の骨格系新生物、悪性および詳細不明の軟部組織新生物； MedDRA HLT 皮膚黒色腫（眼球を除く）； MedDRA HLT
白内障	アトピー性白内障、白内障、皮質白内障、糖尿病性白内障、核性白内障、囊下白内障、水晶体変色、水晶体混濁、放射線性白内障、中毒性白内障； MedDRA PT

MedDRA/J version (23.0)

SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、HLGT：高位グループ語、HLT：高位語、PT：基本語

#### 4.2 特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）

安全性検討事項に設定されたリスクの副作用発現状況を表 13 に示すが、重要な特定されたリスクについては、新たな安全性上の懸念は認められず、また、重要な潜在的リスクの白内障は認められなかったことから、安全性検討事項については、現時点では新たな対応は不要と判断した。なお、del(5q)MDS から AML に移行した症例は認められなかった。

表 13 副作用発現状況

安全性解析対象症例数	1,660 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
<b>【重要な特定リスク】</b>		
催奇形性	0	0
骨髄抑制	497 (29.9)	594 (35.8)
出血	22 (1.3)	10 (0.6)
感染症	177 (10.7)	186 (11.2)
血栓塞栓症	35 (2.1)	0
過敏症（皮膚反応を含む）	34 (2.0)	196 (11.8)
腫瘍崩壊症候群	10 (0.6)	0
末梢性ニューロパチー	20 (1.2)	154 (9.3)
虚血性心疾患	2 (0.1)	0
心不全	28 (1.7)	0

不整脈	12 (0.7)	9 (0.5)
腎不全	43 (2.6)	44 (2.7)
間質性肺疾患	21 (1.3)	0
肝障害	47 (2.8)	75 (4.5)
甲状腺機能低下症	0	5 (0.3)
消化管穿孔	4 (0.2)	1 (0.1)
起立性低血圧	0	1 (0.1)
痙攣	1 (0.1)	0
傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視	1 (0.1)	42 (2.5)
【重要な潜在的リスク】		
白内障	0	0

MedDRA/J version (23.0)

#### 4.3 特定使用成績調査（長期使用調査：RRMM）

安全性検討事項に設定されたリスクの副作用発現状況を表 14 に示すが、重要な特定されたリスクについては、新たな安全性上の懸念は認められなかった。また、重要な潜在的リスクの白内障は 2 例に認められたが、いずれも非重篤であった。なお、長期投与に伴って段階的に副作用発現割合が上昇する副作用は認められず、本調査の副作用発現状況は、特定使用成績調査（全例調査）の安全性プロファイルと同様であった。以上、本剤の長期投与による安全性上の懸念は認められなかったことから、RMP を改訂し、重要な不足情報である「長期投与における安全性」を削除することが適当と判断した。

表 14 副作用発現状況

安全性解析対象症例数	315 例	
	重篤 発現症例数（発現割合%）	非重篤 発現症例数（発現割合%）
【重要な特定リスク】		
催奇形性	0	0
骨髄抑制	139 (44.1)	163 (51.7)
出血	3 (1.0)	3 (1.0)
感染症	40 (12.7)	84 (26.7)
血栓塞栓症	14 (4.4)	0
過敏症（皮膚反応を含む）	4 (1.3)	55 (17.5)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3)	0
末梢性ニューロパチー	5 (1.6)	48 (15.2)
虚血性心疾患	0	1 (0.3)
心不全	6 (1.9)	0
不整脈	4 (1.3)	1 (0.3)
腎不全	12 (3.8)	20 (6.3)
間質性肺疾患	2 (0.6)	0
肝障害	18 (5.7)	26 (8.3)

甲状腺機能低下症	1 (0.3)	1 (0.3)
消化管穿孔	0	0
起立性低血圧	0	0
痙攣	0	0
傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視	0	12 (3.8)
【重要な潜在的リスク】		
白内障	0	2 (0.6)

MedDRA/J version (23.0)

#### 4.4 特定使用成績調査 (del(5q)MDS から AML への移行)

安全性解析対象症例 68 例のうち、AML への移行が認められた症例は 12 例であり、移行率は 17.6%であった。AML 移行までの平均期間は 703.1 日、中央値は 671.5 日（最小値：340.0 日、最大値：1,013.0 日）であった。観察期間等が異なるため厳密な比較は困難であるが、MDS 患者における本剤未投与時の AML への移行率は、5 年間で 25%<sup>1)</sup> ～35.5%<sup>2)</sup> と報告されており、本剤投与により、AML への移行率が上昇する傾向は認められなかった。以上、本剤投与による del(5q)MDS から AML への移行について新たな懸念は認められなかったことから、RMP を改訂し、重要な不足情報である「del(5q)MDS から AML への移行」を削除することが適当と判断した。

#### 4.5 製造販売後臨床試験

国内第Ⅱ相試験 (MM-025 試験) から本試験に移行した 17 例について、本試験終了まで追跡を継続した症例は 14 例、本試験中に中止した症例は 3 例（中止理由はいずれも死亡：原疾患による死亡 2 例、治験期間中に発現した二次発がんによる死亡 1 例）であり、本試験実施期間中に、新たな二次発がんは認められなかった。

#### 4.6 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 3,399 例 5,615 件、予測できない（以下、「未知」）重篤な副作用は 1,344 例 1,605 件、未知・非重篤な副作用は 1,243 例 1,373 件であった。感染症情報の収集はなかった。

未知の副作用のうち、主な副作用（発現件数の総数 20 件以上）の発現状況を表 15 に示す。未知の副作用については、原疾患や併用薬の影響が考えられる症例、情報が不十分で評価が困難な症例等であり、本剤投与との関連性が明確な症例は収集されていないことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の新たな対応は不要と判断した。

表 15 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	2,492	2,978	1,344	1,605	1,243	1,373
感染症および寄生虫症	194	195	186	187	8	8
肺炎	57	57	57	57	0	0
敗血症	33	33	33	33	0	0

<sup>1)</sup> Germing U, et al. *Leukemia Research*: May 2009: 33 Sup 1, P028

<sup>2)</sup> Francesc S, et al. *Haematologica*: 2005: 90, 1168-1178

良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	805	826	322	325	484	501
急性骨髄性白血病	22	22	22	22	0	0
骨髄異形成症候群	43	43	27	27	16	16
形質細胞性骨髄腫	495	513	69	69	427	444
呼吸器、胸郭および縦隔障害	116	116	98	98	18	18
胸水	21	21	20	20	1	1
胃腸障害	202	203	100	101	102	102
嚥下障害	44	44	3	3	41	41
皮膚および皮下組織障害	144	146	45	46	99	100
皮膚障害	40	40	4	4	36	36
一般・全身障害および投与部位の状態	489	495	294	294	195	201
状態悪化	27	28	7	7	20	21
死亡	229	229	229	229	0	0
疼痛	22	22	6	6	16	16
全身健康状態悪化	25	25	8	8	17	17
体調不良	64	64	9	9	55	55

MedDRA/J version (23.0)

承認条件への対応について、RevMate の実施状況は表 10 に示したとおりである。

承認条件 (2) に関して、RevMate の遵守状況は、定期的に社内の RevMate 運営委員会、RevMate 第三者委員会及び厚生労働省へ報告を行っている。RevMate 運営委員会、RevMate 第三者委員会による評価の結果、改善すべき点が認められた場合は、厚生労働省に報告し、指示に従って手順の改訂を行っている。

承認条件 (3) に関して、RevMate で定められている医師、責任薬剤師の登録条件すべてを満たす場合のみ本剤の処方が可能な医療機関として登録し、医療機関の登録時に連携産婦人科の登録を必須としている。また、処方医師により本剤の投与が適切と判断された患者は、治療開始前の患者登録が必須であり、その際に患者及び必要に応じて薬剤管理者より同意書を取得している。

以上の活動の成果として、これまで胎児への本剤の曝露の症例は認められていない。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 特定使用成績調査 (NDMM)

担当医師が「厳密な完全寛解 (sCR)」、「完全寛解 (CR)」、「非常に良い部分寛解 (VGPR)」、「部分寛解 (PR)」、「病勢安定 (SD)」、「病勢進行 (PD)」及び「判定不能」の 7 区分で評価し、治療期間中の最良効果が「sCR」、「CR」、「VGPR」及び「PR」の症例を有効例として奏効率を算出した。その結果、本調査における奏効率は 75.9% (410/540 例) であり、患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの国内第 II 相試験 (MM-025 試験) の奏効率 (83.3%、20/24 例) と同程度であった。

### 5.2 特定使用成績調査 (全例調査 : RRMM 及び del(5q)MDS)

#### 5.2.1 RRMM 症例の有効性

担当医師が「CR」、「VGPR」、「PR」、「変化なし (NC)」、「PD」及び「判定不能」の 6 区分で評価し、治療期間中の最良効果が「CR」、「VGPR」及び「PR」の症例を有効例として奏効率を算出

した。その結果、本調査における奏効率は 48.7% (714/1,466 例) であり、患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの国内第 I 相試験 (MM-017 試験) の奏効率 (53.3%、8/15 例) と同程度であった。

### 5.2.2 del(5q)MDS 症例の有効性

有効性解析対象症例のうち、赤血球輸血依存性貧血を有する症例 (76 例) における赤血球輸血依存からの離脱率<sup>3)</sup> で評価した。その結果、本調査における離脱率は 36.8% (28/76 例) であった。患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの臨床試験における赤血球輸血依存からの離脱率は、国内第 II 相試験 (MDS-007 試験) で 100% (5/5 例)、海外 MDS-004 試験では 50% (23/46 例) [95%信頼区間 : 34.9, 65.1、以下同様] ~61.0% (25/41 例) [44.5, 75.8]、海外 MDS-003 試験では 62.8% (59/94 例) [52.2, 72.5] であり、本調査の離脱率は治験時と比べ若干低かった。この要因は不明であるが、海外 MDS-004 試験と大きな違いはなく、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

### 5.3 特定使用成績調査 (長期使用調査 : RRMM)

**無増悪期間 :** 本調査の無増悪期間として、無増悪生存期間を集計解析した。無増悪生存期間は、「投与開始日を起算日とし、PD と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い日まで」の期間」と定義した。その結果、Kaplan-Meier 法による本調査の無増悪生存期間の中央値 [95%信頼区間、以下同様] は、88.6 週 [74.9, 108.9] であった。患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの海外臨床試験 (MM-009 試験及び MM-010 試験) の中央値は、それぞれ 53.3 週 [36.4, 65.9] 及び 44.1 週 [32.1, 65.7] であった。

**3 年生存率 :** 本調査の 3 年生存率として、本調査の観察期間を 3 年間としたことから、全生存期間 (OS) を集計解析した。OS は「投与開始日を起算日とし、死亡症例については、あらゆる原因による死亡日までを OS」と定義した。その結果、Kaplan-Meier 法による本調査の OS の中央値は得られなかったが (NE [164.4 週, NE])、本調査の死亡は 306 例中 91 例 (29.7%) で、海外臨床試験 (MM-009 試験/MM-010 試験併合) の二重盲検期間での死亡は 353 例中 85 例 (24.1%)、全試験期間での死亡は 353 例中 199 例 (56.4%) であり、本調査の観察期間が海外臨床試験の二重盲検期間と全試験期間の間であることを考慮すると本調査における死亡率に特段の問題はないと考える。

なお、担当医師が「CR」、「VGPR」、「PR」、「NC」、「PD」及び「判定不能」の 6 区分で評価し、治療期間中の最良効果が「CR」、「VGPR」及び「PR」の症例を有効例として奏効率を算出結果、本調査における奏効率は 70.9% (217/306 例) であり、RRMM 症例を対象とした全例調査の奏効率 (48.7%) を下回るものではなかった。

以上、本調査における本剤の有効性について特段の問題は認められなかった。

### 5.4 製造販売後臨床試験

有効性の検討は、国内第 II 相試験 (MM-025 試験) の有効性解析対象症例 24 例を対象に、MM-025 試験及び製造販売後臨床試験期間を合わせて実施した。

<sup>3)</sup> 離脱率の定義は、「本剤による治療開始後、連続 56 日以上赤血球輸血を必要としない状態の維持」であり、承認時までの試験に定義されているベースライン時のヘモグロビン濃度の増加については含まれていない。

**全生存期間：**治験薬投与開始から死亡（死因は問わない）までの期間と定義した。平成30年6月26日の最終データカットオフ時点で、24例のうち7例（29.2%）が死亡し、17例（70.8%）が評価打ち切りであった。Kaplan-Meier法による全生存期間の中央値は得られなかった[95%信頼区間：48.0カ月, NE]。

**新たな抗骨髄腫治療までの期間：**初回投与日から治験実施計画書又は製造販売後臨床試験実施計画書に規定されていない他の抗骨髄腫治療開始までの期間と定義した。平成30年6月26日の最終データカットオフ時点で、24例のうち6例（25.0%）が治験薬投与中止後に新たな骨髄腫治療が施行された。Kaplan-Meier法による新たな抗骨髄腫治療までの期間の中央値は得られなかった[95%信頼区間：27.7カ月, NE]。

以上、本試験においては、評価症例数が少ないことから、明確な結論を導くことは困難であった。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は18件、研究報告は12件であった。それらの概要を表16に示すが、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表16 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 血栓塞栓症の発現リスクに関する情報（2件）</li> <li>② 二次発がんの発現リスクに関する情報（平成22年10月）</li> <li>③ 肝障害の発現リスクに関する情報（平成24年12月）</li> <li>④ レナリドミド及びサリドマイド含有医薬品の調剤に関する情報（平成25年5月）</li> <li>⑤ 臨床試験における死亡症例に関する情報（3件）</li> <li>⑥ 横紋筋融解症の発現リスクに関する情報（平成25年10月）</li> <li>⑦ 米国における一部変更承認申請取り下げに関する情報（平成28年2月）</li> <li>⑧ 後天性血友病の発現リスクに関する情報（2件）</li> <li>⑨ ウイルス再活性化の発現リスクに関する情報（2件）</li> <li>⑩ 薬疹の発現リスクに関する情報（平成29年4月）</li> <li>⑪ 固形臓器移植拒否反応の発現リスクに関する情報（平成29年10月）</li> <li>⑫ 米国における慢性リンパ性白血病患者を対象とした臨床試験中止に関する情報（平成30年3月）</li> <li>⑬ 進行性多巣性白質脳症の発現リスクに関する情報（平成30年6月）</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 二次発がんの発現リスクに関する研究報告（10件）</li> <li>② MDS関連の核型異常の発現リスクに関する研究報告（平成23年12月）</li> <li>③ 血栓塞栓症の発現リスクに関する研究報告（令和元年11月）</li> </ul>
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。また、特定使用成績調査の結果より、RMPの「重要な不足情報」に設定されている「長期投与による安全性」及び「del(5q)MDS から AML への移行」を削除すると

した申請者の見解については、受入れ可能と判断した。

承認条件（4）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討等が実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

承認条件（1）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されたものと判断した。承認条件（2）については、RevMate は適正に遵守されていること、RevMate の変更は厚生労働省の了解を得ていることを確認した。また、承認条件（3）については、RevMate に則り、厳密かつ適正に実施されていると判断した。ただし、承認条件（1）、（2）及び（3）については、本品目の安全性の確保、適正使用の推進に鑑み、引き続き継続する必要があると考える。

以上